

日本小児感染症学会若手会員研修会第4回安曇野セミナー

予防接種後の有害事象と副反応

グループワーク：グループD

大谷清孝¹⁾ 森田順²⁾ 阿部淳³⁾ 松本昇⁴⁾
 小林修⁵⁾ 板倉隆太⁶⁾ 林賢⁷⁾
 チューター
 田中敏博⁸⁾ 齋藤昭彦⁹⁾

要旨 予防接種の最大の利点はワクチンで予防すべき感染症から子どもを守ることである。予防接種後の突然死や複合性局所疼痛症候群の有害事象から、一時中止または積極的な接種が中止となったワクチンがある。その打開策は、エビデンスを蓄積するために有害事象と副反応を掌握するシステムを構築し、さらには継続的にマスメディアや国民に効果および安全性に関して啓発していくことである。そして、予防接種の正しい理解が子どもたちの明るい未来への一助となることを期待する。

Abbreviations

VPD : vaccine preventable disease, Hib : *Haemophilus influenzae* type b, VAERS : vaccine adverse event reporting system, CISA : clinical immunization safety assessment, VSD : vaccine safety data link, ADEM : acute disseminated encephalomyelitis, PCV7 : pneumococcal conjugate vaccine 7, IPD : invasive pneumococcal diseases, CDC : Centers for Disease Control and Prevention, SIDS : sudden infant death syndrome, HPV : human papillomavirus, CRPS : complex regional pain syndrome

I. 予防接種の意義

ワクチンはこれまで多くの疾病の流行の防止に大きな成果をあげ、感染症による患者の発生や死

亡者の大幅な減少をもたらすなど、わが国の感染症対策上極めて重要な役割を果たしてきた¹⁾。そして最大の利点は、ワクチンで予防すべき感染症 (vaccine preventable diseases : VPD) に対して早期に免疫を獲得し、VPD から子どもを守ることができる点である²⁾ (表1)。またその VPD が減少することにより、特にウイルス性疾患の伝播が少なくなり、ワクチンを接種できない人にも間接効果がみられる。例えば、インフルエンザ菌 b 型結合体 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) ワクチンには保菌を防ぐ働きがあり、英国では Hib ワクチン導入前に 4% であった保菌率が、0% に低下している³⁾。

II. 有害事象と副反応

予防接種後に生じる生体にとって不利益な反応

Key words : 有害事象, 副反応, 予防接種, 複合性局所疼痛症候群, 同時接種

- 1) 相模原協同病院小児科 2) スマイルこどもクリニック 3) 佐賀県医療センター好生館小児科
 4) 埼玉医科大学総合医療センター小児科 5) 西田病院小児科 6) 静岡県立こども病院 7) 長野県立こども病院 8) 静岡厚生病院小児科 9) 新潟大学小児科

表 1 アメリカにおいて 1990 年以前から小児に広く接種が推奨された疾患の 20 世紀の平均年間発生数と 2012 年の発生数

疾患名	20 世紀の年間 平均発生数 (件)	2012 年の発生数 (件)	減少率 (%)
天然痘	48,164	0	100
ジフテリア	175,885	1	>99
百日咳	147,271	35,755	76
破傷風	1,314	37	97
ポリオ感染症	16,316	0	100
麻疹	503,282	55	>99
流行性耳下腺炎	152,209	164	>99
風疹	47,745	9	>99
先天性風疹症候群	823	3	>99
インフルエンザ菌 b 型	20,000	30	>99

(文献 4) より引用)

表 2 厚生労働省予防接種後副反応報告 平成 6 年 10 月～24 年 3 月集計報告書累計

ワクチン	アナフィ ラキシー (件)	脳炎・ 脳症 (件)	けい れん (件)	運動 障害 (件)	急性 灰白髄炎 (件)
DPT・DT	73	12	97	2	
風疹	68	7	77	3	
麻疹	51	1	11	1	
MR	36	14	29	2	
日本脳炎 ポリオ BCG	126	46	73	8	40

(文献 5) より引用)

を総じて「有害事象」と称し、その事象とワクチンとの因果関係の有無は問われない。一方、「副反応」とは、ワクチンによる本来の目的以外の作用とされている。一般には、有害事象は副反応も含み、さらにワクチンとは無関係な種々雑多な医学的に好ましくない事象などが紛れ込んでいる。ワクチンとの因果関係を考慮し「真の副反応(健康被害)」と「偽の副反応(紛れ込み)」を明確に区別することは、接種直後のアナフィラキシーや接種部位の局所反応を除けば、実際には非常に困難である。ワクチンによる副反応と確定される条件に関して、Myers らは、① 最初の症状がワクチン後に起こったか、② ワクチン接種した人だけに起こり、ワクチン接種をしなかった人には起こらなかったか、③ 科学的根拠が説明可能か、④ ワクチン

ン以外の原因が副反応を引き起こすか、⑤ もし生ワクチンが使用された場合、そのワクチン株が同定されたか、の 5 つの条件を提唱している⁴⁾。

予防接種後の副反応で頻度の高いものには、接種部位の疼痛、発赤、硬結や全身症状には発熱がある。また頻度は高くないが重篤なものにアナフィラキシー、脳炎・脳症、けいれんなどがある³⁾。平成 6 年 10 月～24 年 3 月までに予防接種後副反応報告により、厚生労働省により把握されている重症例が記載されている(表 2)。ただし、この統計は予防接種と因果関係がない偶発事象も含まれている⁵⁾。

予防接種後の有害事象・副反応の全身反応の一つである発熱において、臨床上問題となるものに 3 カ月未満の児が予防接種後に発熱を認めた場合である。生後 3 カ月未満の乳児は免疫の未熟性から感染症が重症化するリスクが高く、臨床的に発熱を伴う症例が重症感染症か否かの鑑別は困難であるため、通常は full workup が推奨される。つまり、詳細な病歴聴取と身体診察を実施したうえで感染巣を検索し、明らかな感染巣を認めない場合においても、血液検査、尿検査、画像検査、髄液検査、各種培養検査(血液、尿、髄液など)を実施する必要性が高いと考えられる⁶⁾。しかし、3 カ月未満の児が予防接種後に発熱を認めた場合には、どのように対応するべきか、明確な指針は存在しない。

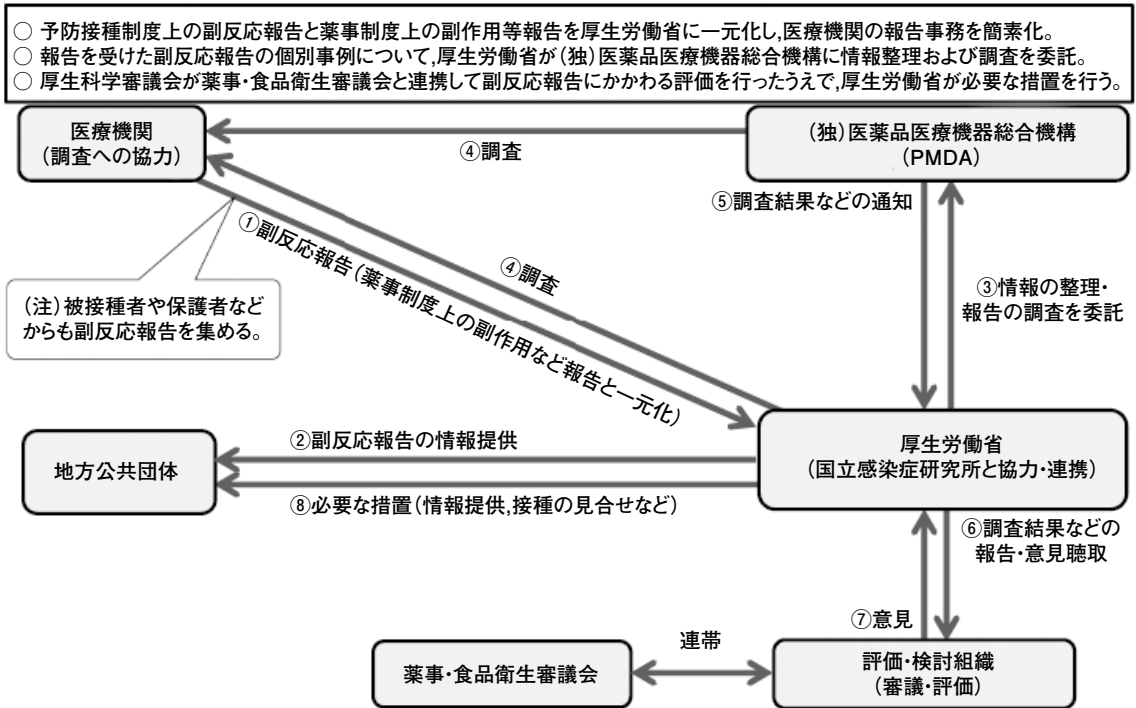


図 副反応報告制度について (厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料より引用)

III. 予防接種後副反応と国民・マスメディア

わが国では、ワクチンによる有害事象が問題となった1980年代以降、大きな流れとして作為過誤回避的となっている。この原因としては、時代が進むにつれ感染症が減少し予防接種の利点がよりわかりにくくなったことと、相対的に予防接種後の有害事象の事例が目立つようになり、特にマスメディアによる批判が多くなったことが影響しているとも考えられる。また目先の利益や不利益に流されやすい国民性とそれを助長するマスメディアの存在が、現在の予防接種後副反応問題の根底にあるのかもしれない。

IV. わが国と米国の予防接種後の有害事象を把握するためのシステムの違い

1. わが国

2013年3月30日に改正された新しい予防接種法(平成25年法律8号)に基づき、同年4月1日から、すべての医師に接種後の副反応報告が

義務づけられ、これまでばらばらであった報告様式は定期・任意の区別なく同じ様式(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansen/shou20/dl/yobou130417-1.pdf>)になり、新たに保護者用の報告様式(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/dl/yobou130417-2.pdf>)が創設された⁷⁾。報告先も、厚生労働省にファックス(FAX番号:0120-510-355)で送信する方法に一本化され、医療機関の報告事務を簡素化することになった(図)。

2. 米国

米国では、予防接種後副反応情報は、Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), Clinical Immunization Safety Assessment (CISA), Vaccine Safety Data link (VSD), Brighton collaborationなどが、それぞれ独立機関で相互に協力しながら情報を収集し、解析を進めている。特にVAERSでは、その収集した情報をインターネットで一般にも公開しており、VAERSの情報を解析に用いることが可能となっている⁸⁾。VAERSの目的は、①

新たな、通常発生しないまれな副反応を検出する、② 既知の副反応の増加を監視する、③ 特定の副反応を引き起こす、患者の潜在的な危険因子を明らかにする、④ 副反応の報告数が増えたワクチン株を検出する、⑤ 新規承認されたワクチンの安全性を評価することである。

医療従事者・ワクチン製造業者・被接種者とその保護者の誰でもウェブサイト、ファックス、郵便によって報告が可能である。VAERS は予防接種と因果関係が不明の情報もすべて受け入れているため、副反応の可能性のあるシグナルを拾いあげ、分析することで公衆衛生学的に重要な役割を担っている。1990 年以來、20 万例を超える報告を受けており、その多くが発熱などの軽い副反応で、重篤な副反応の報告はごくまれである。これらの事例を監視することで、新たに発生した安全性にかかわる事象を特定するのに役立っている。

V. わが国で一時中止となったワクチンについて

1. 日本脳炎ワクチン

わが国では、1966 年まで年間 1,000 例を超える日本脳炎の患者数があったが、ワクチンの普及のほか、媒介蚊に刺される機会の減少および生活環境の改善などによって、最近では年間 10 例未満の発症にとどまっている⁹⁾。

1989 年以降 2005 年までの期間において、日本脳炎ワクチンを接種後に発症した急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) としてワクチン健康被害の救済認定を受けたものが 14 例あった。これを根拠に、日本脳炎の予防接種は 2005 年 5 月 30 日以降、積極的勧奨が差し控えられ、ワクチンの接種率が大きく減少した。その後の調査により、一般の ADEM 発症は年間 60~100 例近くで、ワクチン接種後の ADEM の発症頻度 (17 年間に認定されているもので 14 例) よりも高いことがわかった。これにより、ワクチン接種後の ADEM とされているもののなかに、紛れ込み事例が含まれる可能性が示された¹⁰⁾。

また、以前の日本脳炎ワクチンはマウス脳が原材料として使用されており、ADEM の発生が理論的に危惧されていた。現在使用されているワクチ

ンはウイルスを Vero 細胞で増殖させたもので、ADEM 発症の可能性は排除されたはずである。しかし、ADEM の原因自体が不明であり、他のワクチン接種後でもまれに認められることから、Vero 細胞由来のワクチンとなっても一定レベルのリスクが存在することを念頭に置く必要がある。

2. 小児用肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンおよび同時接種

米国では 2000 年に 7 価小児用肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine 7 : PCV7) が認可され、わが国でも 2010 年に任意接種として導入された。2013 年 4 月より定期接種が開始され、また本年 11 月 1 日より 13 価小児肺炎球菌ワクチン (PCV13) に切り替えられた。米国では、PCV7 が導入されてから 5 年間に、5 歳未満の PCV7 血清型による侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases : IPD) は 98% 減少した。わが国においても、PCV7 導入が 5 歳未満小児において、IPD 罹患率の大幅な低下をもたらしたことが報告されている¹¹⁾。

一方、Hib ワクチンは、米国で 1990 年に接種可能となり、現在では 100 カ国以上で販売されている。わが国では 2008 年 12 月より任意接種として導入され、2013 年 4 月より定期接種となった。アメリカ疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) によると、Hib ワクチンの定期接種導入後、5 歳未満における Hib 感染症は 99% 減少し、10 万人に 1 人以下の発生率となっている。わが国における検討でも、侵襲性 Hib 感染症減少率は欧米各国のデータと遜色ないものと報告されている¹²⁾。

2011 年 1 月、主に欧米の知見を基に、日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する声明が発表された。次の 3 点がポイントとしてあげられている。① 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンに対する有効性について、それぞれのワクチンによる干渉はない。② 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンの有害事象、副反応の頻度が上がることはない。③ 同時接種において、接種できるワクチン (生ワクチンを含む) の本数に原則制限はない¹³⁾。

その矢先、2011年3月にPCV7およびHibワクチンを含むワクチン接種後に死亡した例が7例報告され、一時的に両ワクチンの接種が中断された。厚生労働省の検討会で、予防接種と一連の死亡との間に直接的に明確な因果関係は認められず、国内における接種後の死亡報告の頻度は諸外国の報告と大きな違いはなく、ワクチン接種の安全性に問題はないとされた¹⁴⁾。さらに国内外の調査研究で、これらのワクチンを含む複数のワクチンを同時に接種した場合、発熱や接種部位の腫脹を含めた軽い副反応の増加を認めたか、重篤な副反応の増加を認めないことが確認され、翌4月より接種が再開された^{14,15)}。また生後6カ月未満は乳児突然死症候群(sudden infant death syndrome : SIDS)の好発時期であるが、PCV7とHibワクチンは生後2カ月から接種可能であるため、SIDSの紛れ込みは避けられない。欧米においてSIDSとの関連が調査されたが、ワクチン開始後のSIDSの増加を認めなかったことから、予防接種とSIDSの関連性はないと結論づけられている¹⁶⁾。

同時接種の効果および安全性に関しては、海外における科学的根拠と膨大な臨床経験の歴史が最大のエビデンスである。しかし、わが国では皮下接種が主流である点が欧米とは異なり、また使用しているワクチンも異なっているため、わが国発の評価や報告が必要である。西¹⁷⁾は、PCV7およびHibワクチンの単独接種と同時接種の比較検討では有害事象の発現に有意差を認めず(表3)、さらに細菌性髄膜炎の罹患者数も減少していると報告している。他には、中谷ら、田原らが同時接種では重篤を含めた有害事象の増加を認めないとおのおの報告している^{18,19)}。しかし、個々の例で直接の因果関係の検証は困難な場合が多く、継続的なモニタリングシステムが存在しなければ正しい評価は不可能である。わが国では残念ながら十分なデータの蓄積がないため、モニタリングを継続し、エビデンスを蓄積していくことが必要である。

現在、乳児早期に重要なワクチン接種が多数回必要な状況であり、それに伴って接種スケジュールが過密となっている。VPDから守るという本来

表3 小児用肺炎球菌ワクチンとHibワクチンの単独接種および同時接種における有害事象の出現数

	単独接種 件 (%)	同時接種 件 (%)	<i>p</i> value
小児用肺炎球菌ワクチン (n=3,051)	11/1,246 (0.88)	17/1,805 (0.94)	0.98
Hib ワクチン (n=11,197)	31/5,662 (0.55)	45/5,535 (0.81)	0.11

両ワクチンともに単独接種と比較して同時接種で有害事象の有意な差を認めない (Chi square test). (文献17)より引用、一部改変)

の目的のために、乳児早期から同時接種を積極的に行う必要がある。また同時接種にすることで予防接種のための受診回数を減らし、被接種側の受診負担軽減、医療資源の効果的運用、SIDSや予防接種に無関係の発熱などの有害事象の紛れ込みの減少につながると考えられる。

また、1回の接種で多くの免疫を付与することが可能となる混合ワクチンは、接種率の向上、接種側の煩雑さや被接種者の負担軽減などの利点がある。今後、世界の流れは混合ワクチンを用いる方向へ進んでいくと考えられる。そのためには、抗原量、添加物の組合せ、さらには有効性や安全性に関する検討が必要であり、開発費用の面からも実現までには時間がかかると考えられるが、その進展に期待したい。

3. ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) ワクチン

現在、わが国では年間2,700人もの女性が子宮頸癌によって亡くなっている。HPVは子宮頸癌の発症に関与しているとされるが、それに対するワクチンとして、2006年に4価、2007年に2価のHPVワクチンが使用可能となった。どちらも子宮頸癌の発症に関与しているとされる16, 18型のHPVの感染やそれに伴う異形成の発生を90%以上予防すると考えられている^{20,21)}。わが国では2009年から4価が、2011年から2価が販売開始となり、2013年4月に定期接種となった。

しかし、2013年6月、HPVワクチン接種後に複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome : CRPS) と診断された症例が5例、疼痛が

表 4 HPV ワクチン接種後の事例の欧米とわが国の比較

	2 価 (欧米)	4 価 (欧米)	2 価+4 価 (わが国)	p value
接種数, 万回	3,884	12,107	864	
CRPS, 人 (/10 ⁵)	5 (0.013)	15 (0.012)	5 (0.058)	<0.001
接種側上肢に 限局しない広 範囲にわたる 重篤な疼痛, 人 (/10 ⁵)	57 (0.147)	31 (0.025)	38 (0.439)	0.35

わが国では欧米と比較して CRPS は有意に多い (Chi square test). (文献 23) より引用, 一部改変)

広範囲にわたりみられた症例が 38 例報告され, ワクチンとの因果関係が否定できないとの判断から, 積極的な勧奨の一時中止が決定された。

CRPS とは, 外傷や骨折, 感染, 手術などを契機に, 受傷部位に関係なく持続的な疼痛がみられ, 感覚過敏や皮膚温異常, 皮膚色異常, 浮腫, 発汗異常, 運動障害などを伴うものである。有病率に関して, オランダでは年間 10 万人中 26.2 人 (女性は男性の 3.4 倍), アメリカでは年間 10 万人中 5.5 人 (女性は男性の 4 倍) とされる。HPV ワクチン接種後の CRPS の報告として, オーストラリアから 4 例報告されているが²²⁾, ワクチン抗原やアジュバントによって生じたとは考えられておらず, 筋肉注射といった注射手技の影響が示唆されている。また, 他の鑑別診断として, マクロファージ性筋膜炎, 線維筋痛症, 慢性疲労症候群などがあがっている。

今回の HPV ワクチン接種後の事例を海外と比較したものが表 4 である。わが国では HPV ワクチン接種後の CRPS の報告が海外に比べて有意に高かった²³⁾。ただし, 元来の CRPS の有病率の観点から考えると, オランダやアメリカと比して高いとはいえない。

またわが国においては, HPV ワクチンの有害事象に関してマスメディアが過剰に報道したことに伴って有害事象の報告が増える, 報告バイアスが生じている可能性がある。今回副反応として報告された症例とワクチン接種との因果関係が

に解明されておらず, さらなる調査の結果が待たれる。

おわりに

予防接種は乳児期早期に免疫を付与し, VPD から守るために必要なことである。わが国において積極的な接種を行っていくために, 有害事象や副反応の把握のためのシステム構築やさらなるエビデンスを蓄積し, 国民やマスメディアに対して継続的に啓発していくことが重要である。そして将来, 混合ワクチンを含めて, より効果が高く, より副反応の少ないワクチンが開発されることを期待する。また, VPD 根絶のために将来を見据えた診療を継続し, 未来ある子どもたちが VPD に罹患することなく, 健康に生活できることを願うものである。

謝辞: 今回のテーマを与えていただき, 根気強くかつ丁寧な指導をしてくださった安曇野セミナー関係者に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会: 予防接種ガイドライン 2011 年度版. 公益財団法人予防接種リサーチセンター, 東京, 2011, 3
- 2) Center for Disease Control and Prevention: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62: ND-508-ND-521, 2013
- 3) McVernon J, et al: Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 132: 765-767, 2004
- 4) Myers M, et al: Do Vaccines Cause That?! A Guide for Evaluating Vaccine Safety Concerns. *Immunizations for public Health: Galveston, Texas*, 2008, 74
- 5) 厚生労働省: 予防接種後副反応報告書集計報告書平成 23 年度分, 2011
- 6) Baraff LJ: Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 36: 602-614, 2000

- 7) 多屋馨子：副反応・有害事象報告制度はどう変わったか？ 小児臨床 66：1859-1867, 2013
- 8) 米国 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) に関連した情報収集と予防接種後副反応サーベイランスの行政的な活用のあるり方に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあるり方に関する研究 平成 23 年度分担研究報告書, 2011
- 9) 感染症発生動向調査ホームページより, 発生動向調査年別報告数一覧 (その 1: 全数把握) (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwrydata/3222-report-ja2011.html>)
- 10) 感染症発生動向調査ホームページ：日本脳炎 Q & A 第 3 版 (平成 24 年 10 月 24 日一部修正) (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/jeqa3.html#Q4>)
- 11) 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果：2012. 病原微生物検出情報 34：62-63, 2013
- 12) 10 道県における小児侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症発生状況の推移：Hib ワクチン導入効果の評価. 病原微生物検出情報 34：194-195, 2013
- 13) 日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方 (http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=127)
- 14) 岡部信彦：Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチン (PCV7) の一時停止と再開. 小児科 52：1191-1198, 2011
- 15) Jansen AG, et al：Adverse reactions to simultaneous influenza and pneumococcal conjugate vaccinations in children：randomized double-blind controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 19：552-558, 2008
- 16) Centers for Disease Control and Prevention：Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Vaccines. (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids.html>)
- 17) 西順一郎：鹿児島県における Hib・肺炎球菌ワクチン安全性調査 (<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/bacterio/nishi/kennkyu/ekigakukenkyu/hib%20vaccine%20anzenseichousa.htm>)
- 18) 田原卓浩, 他：ワクチン同時接種による安全性の検討 肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) を基軸とした組み合わせの調査. *外来小児科* 14：217-221, 2011
- 19) 中谷正晴, 他：ワクチンの複数同時接種後の副反応としての発熱に関する検討. *小児臨床* 65：455-466, 2012
- 20) Dillner J, et al：Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts：randomised controlled trial. *BMJ* 20 (341)：c3493, 2010
- 21) Lehtinen M, et al：Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia：4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13：89-99, 2012
- 22) Richards S, et al：Complex regional pain syndrome following immunisation. *Arch Dis Child* 97：913-915, 2012
- 23) 平成 25 年度第 2 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会：平成 25 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 配付資料, 資料 2-8 子宮頸がん予防ワクチン接種後の疼痛関連症例等について

Adverse events and adverse reactions after vaccination

Kiyotaka OHTANI¹, Jun MORITA², Jun ABE³, Noboru MATSUMOTO⁴, Osamu KOBAYASHI⁵,
Ryuta ITAKURA⁶, Ken HAYASHI⁷, Toshihiro TANAKA⁸, Akihiko SAITOH⁹

- 1) *Department of Pediatrics, Sagamihara Kyodo Hospital*
- 2) *Smile Children's Clinic*
- 3) *Department of Pediatrics, Saga-ken Medical Centre Koseikan*
- 4) *Department of Pediatrics, Saitama Medical Center*
- 5) *Department of Pediatrics, Nishida Hospital*
- 6) *Shizuoka Children's Hospital*
- 7) *Nagano Children's Hospital*
- 8) *Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital*
- 9) *Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

The objective of vaccination is to protect children from vaccine preventable diseases (VPDs). It is indispensable to provide vaccination to all infants in their early age. However, adverse reactions and lack of accurate information of vaccination make certain vaccines suspended or not recommended in Japan. Persistent pain after human papillomavirus (HPV) vaccine and sudden death after simultaneous vaccination including *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine and pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) were recent issues.

Adverse events surveillance program, such as Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the United States does not exist in Japan. As vaccine distributed widely, the benefits of vaccination have become more difficult to realize because the incidence of VPDs decreased and adverse reactions started to stand out relatively. Potential problems of adverse reactions are not only people not to receive the benefit of vaccination but also reports misinformation by the mass media. In order to solve the issues, we need to build a system to grasp between the adverse reactions and adverse events to accumulate evidence. It is important that we deliver the efficacy, effectiveness and safety of vaccination to citizens and mass media continuously. We hope that better understanding of vaccination helps to the bright future of Japanese children.