

副反応の情報収集と評価について



ワクチン行政の概要（全体像）

薬事行政

承認前

開発・治験

○ 医薬品等の品質・有効性・安全性を確保するための臨床試験の方法等について規制

承認審査

○ 医薬品医療機器総合機構が品質・有効性・安全性を審査
○ 薬事・食品衛生審議会からの答申を受け、厚生労働大臣が承認

製造

○ 品質確保の観点から、製造業、製造販売業を規制

承認後

販売規制

○ 品質等の基準（生物学的製剤基準）の設定と国家検定による品質のダブルチェック
○ 医薬品等の流通経路（卸売販売業等）の規制等

市販後安全対策

○ 副作用等の情報収集、安全対策の実施

監視指導

○ 不良医薬品等の取締り等

副作用被害救済

○ 医薬品副作用被害救済制度等による給付

予防接種行政

定期接種化の検討

○ 伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するワクチンについては、有効性、安全性、費用対効果の観点から評価・検討。定期接種の対象者、実施方法等も含めて検討し、決定する。

定期接種の実施

- 定期接種の実施主体は市区町村。予防費用も市町村が負担（地方交付税措置の他、実費徴収が可能）。
- 定期接種は集団予防の観点から実施されるA類疾病と、主にハイリスク者の個人予防の観点から実施されるB類疾病がある。
 - ・ A類疾病：対象者は定期接種を受ける努力義務 ○ 市町村長の接種勧奨 ○
 - ・ B類疾病：対象者は定期接種を受ける努力義務 × 市町村長の接種勧奨 ×

副反応疑い事例の収集

- 医療機関等は、予防接種による副反応疑いを知ったときは、医薬品医療機器総合機構へ報告。
- 厚生労働大臣は、報告の状況について審議会に報告し、予防接種の適正な実施のために必要な措置を講ずる。

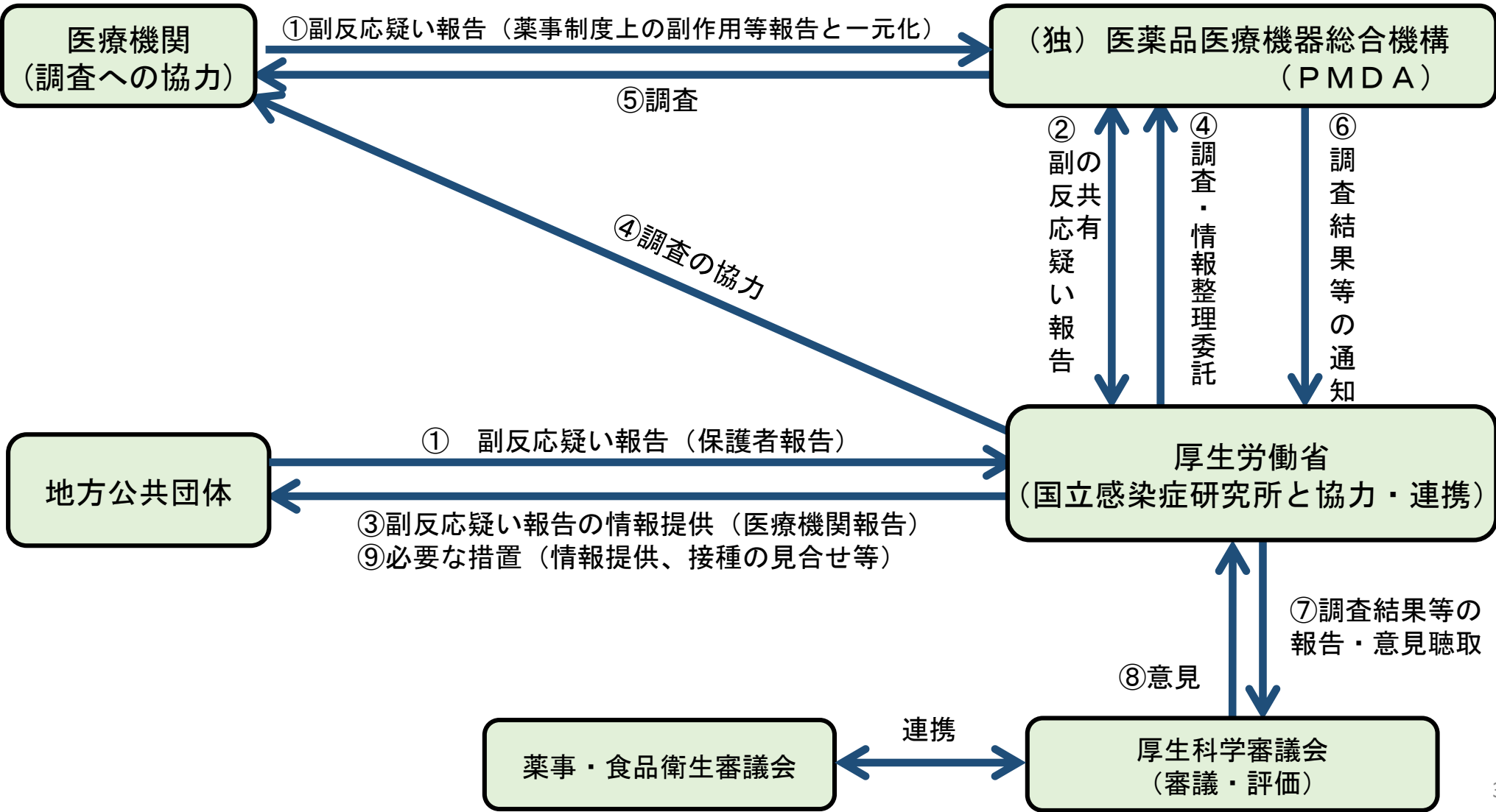
予防接種後健康被害救済

○ 予防接種により健康被害が生じた場合には、医療費・医療手当、死亡した場合の補償（死亡一時金等）、障害年金等が支払われる。

※ その他、予防接種の円滑かつ適正な実施を確保するため、予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保等に関する施策等を実施している。

副反応疑い報告の仕組みについて

- 副反応疑い報告（予防接種法）と副作用等報告（医薬品医療機器等法）を（独）医薬品医療機器総合機構に一元化し、医療機関の報告事務を簡素化。
- 報告を受けた副反応疑い報告の個別事例について、厚生労働省が（独）医薬品医療機器総合機構に情報整理及び調査を委託。
- 厚生科学審議会が薬事・食品衛生審議会と連携して副反応疑い報告に係る評価を行った上で、厚生労働省が必要な措置を行う。



副反応疑い報告制度における報告事項

- 予防接種後の有害事象に関する情報を適切に収集し、評価を行うため、ワクチンに関する情報、接種時の状況、発生した症状の概要及び転帰等について、報告するよう定めている。

報告事項

- 予防接種法上の定期接種・任意接種の別：
- 患者情報：氏名又はイニシャル、性別、接種時年齢、住所、生年月日
- 報告者情報：氏名、医療機関名、電話番号、住所
- 接種場所：医療機関名、住所
- ワクチン情報：ワクチンの種類、ロット番号、製造販売業者、接種回数
- 接種の状況：接種日、出生体重、接種前の体温、家族歴、予診票での留意点
- 症状の概要：症状、発生日時、本剤との因果関係、他要因の可能性の有無概要
- 症状の程度：重い（1. 死亡、2. 障害、3. 死亡につながるおそれ、4. 障害につながるおそれ、5. 入院、6. 上記1～5に準じて重い、7. 後世代における先天性の疾病又は異常）、重くない
- 症状の転帰：回復、軽快、未回復、後遺症、死亡、不明
- 報告者意見
- 報告回数

(別紙様式1)

報告先:(独)医薬品医療機器総合機構
FAX番号:0120-176-146

予防接種後副反応疑い報告書

予防接種法上の定期接種・任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種		<input type="checkbox"/> 任意接種	
患者 (被接種者)	氏名又はイニシャル <small>(定期の場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	性別	1 男	2 女	接種時年齢
	住所	都道府県	市区町村	生年月日	年 月 日
報告者	氏名	1 接種者 2 主治医 3 その他()			
	医療機関名	電話番号			
接種場所	医療機関名				
	住所				
ワクチン	ワクチンの種類 <small>(②～④は、同時接種したものを記載)</small>	ロット番号	製造販売業者名	接種回数	
	①			① 第 期(回目)	
	②			② 第 期(回目)	
	③			③ 第 期(回目)	
接種の状況	接種日	平成 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム <small>(患者が乳幼児の場合に記載)</small>
	接種前の体温	度 分	家族歴	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1か月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)	
	1 有	2 無			
症状の概要	症状	定期接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)			
	発生日時	平成 年 月 日	午前・午後 時 分		
	本剤との因果関係	1 関連あり	2 関連なし	3 評価不能	他要因(他の疾患等)の可能性の有無
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)		1 有 2 無		
症状の程度	1 重い	2 重くない			
	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院 病院名: 医師名: 平成 年 月 日 入院 / 平成 年 月 日 退院 6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常				
症状の転帰	転帰日	平成 年 月 日	1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状:) 5 死亡 6 不明		
報告者意見					
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後				

副反応疑い報告等の報告件数、副反応検討部会での審議回数

ワクチン名	製造販売業者からの報告	医療機関からの報告	医療機関報告のうち、重篤（※）	報告期間	審議回数
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	22	90	23	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	6	139	30	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
ジフテリアトキソイド	1	0	0	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
沈降破傷風トキソイド	24	21	5	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
不活化ポリオワクチン	23	92	38	販売開始（平成24年8月）からの累計	16
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン	320	574	271	販売開始（平成24年10月）からの累計	16
沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン	915	649	413	平成25年10月28日～平成31年2月28日	14
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン	781	1,206	539	販売開始（平成20年12月）からの累計	16
乾燥BCGワクチン	56	846	168	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	135	544	206	平成24年11月1日～平成31年2月28日	16
組替え沈降B型ワクチン	335	330	210	平成25年4月1日～平成31年2月28日	15
乾燥弱毒麻しん風しん混合ワクチン	79	271	137	平成25年4月1日～平成30年12月31日	15
乾燥弱毒生麻しんワクチン	15	6	4	平成25年4月1日～平成30年12月31日	15
乾燥弱毒生風しんワクチン	12	12	4	平成25年4月1日～平成30年12月31日	15
乾燥弱毒生水痘ワクチン	68	185	106	平成25年4月1日～平成30年12月31日	15
HPVワクチン（サーバリックス）	931	1,593	547	販売開始（平成21年12月）からの累計	16
HPVワクチン（ガーダシル）	163	495	192	販売開始（平成23年8月）からの累計	16
23価肺炎球菌ワクチン	853	1,540	385	平成25年4月1日～平成31年12月31日	15
インフルエンザワクチン	53	208	78	平成30年10月1日～平成31年4月30日	13

（※）「重篤」とは、死亡、障害、それらにつながるおそれのあるもの、又は入院相当以上のものとされているが、医療機関の判断により、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

副反応疑い報告制度に改善に向けた取り組み

- 副反応疑い報告制度について、より効率的かつ客観的な制度とするため、電子報告制度のあり方や国際的な診断分類の活用、及びそれらを活用した評価のあり方について、研究班等において検討を行っている。

①電子報告制度の在り方の検討

- ワクチン接種後に生じた副反応疑い・副作用の医療機関からの報告について、情報の利活用を含めた、効率的な電子報告制度の在り方を検討

②客観的な診断基準の策定

- 神経系疾患※を中心に、専門性が高く評価の難しい副反応疑い・副作用の評価の標準化・透明化のための客観的な診断基準の策定

※急性散在性脳脊髄炎（ADEM）やギラン・バレー症候群（GBS）等

③適時適切な安全性評価等のための基盤の検討

- 適時適切な安全性の評価と予防的措置を早期に行うための基盤となる、効率的なシグナル検出システムと仮説を検証するための疫学調査ならびにアクティブサーベイランスの仕組みを検討

研究班の体制

研究課題

ワクチン接種後の有害事象報告の収集・評価の新たな基盤整備のための研究（2019年度特別研究）

研究代表者

国立感染症研究所 多屋馨子

研究分担者

国立感染症研究所 神谷元

国立精神・神経医療研究センター 中村治雅

研究協力

日本医師会、PMDA 他

①③
⇒海外の
先行事例
について
情報収集

予防接種制度の
安全性の評価
について
新たな基盤整備
に向けた提言



予防接種後健康状況調査について

- 一定の頻度で発生がみられる副反応については、予防接種後健康状況調査においてモニタリングされており、国民が正しい理解の下に予防接種を受けることができるよう広く国民に情報提供されるとともに、予防接種の副反応の発生要因等に関する調査・研究の一助として活用されている。

<実施主体>

厚生労働省が、都道府県、市町村、日本医師会、各地域の医師会及び予防接種実施医療機関等の協力を得て実施しているもの。

<調査対象>

予防接種法の対象ワクチンを接種した者

<調査方法>

実施機関

- ✓ 保護者に対して本事業の趣旨を十分に説明の上、健康状況調査に協力する旨の同意を得た後、調査票を保護者又は対象者に配布する。
- ✓ 保護者から実施医療機関宛てに郵送された調査票を基に必要事項を転記し、各都道府県担当部局あてに提出する

各都道府県

- ✓ 実施機関に対して、予防接種後健康状況調査実施要領、健康状況調査一覧表及び調査票を配布する。
- ✓ 管内各実施機関から提出された健康状況調査一覧表を厚生労働省に提出する。

【調査票(例)】

- 発熱がありましたか。
それはいつからですか:()
最も高かった体温は何度でしたか:()°C
- 注射した部位には異常がありましたか。
それはいつからですか:()
赤くはれましたか
赤くはれた大きさは()cm
化膿しましたか
硬くなりましたか
- ひきつけがおこりましたか。
それはいつからですか:()
どの位の時間でしたか:()分
そのとき熱はありましたか:()°C
- 嘔吐はありましたか。
それはいつからですか:()
- 下痢はありましたか。
それはいつからですか:()
- せき・鼻みずなどの症状はありましたか。
それはいつからですか:()
- その他身体の具合が悪くなったことがありましたら記入して下さい。
症状があった期間:()
症状:()
- 上記の症状で医師に受診しましたか
そのとき入院しましたか。

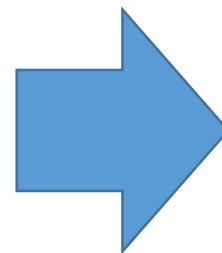
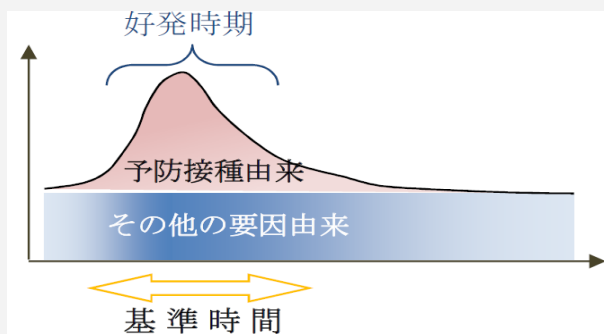
ワクチンの安全性評価について

- ワクチンの安全性を評価するに当たっては、
 - ① 有害事象のモニタリングにより、承認時には想定されていなかった稀な副反応の発生や、想定されていた副反応の増加等の安全性に関する懸念を早期に探知した上で、
 - ② 探知された懸念の妥当性やリスクの大きさについて検証していく必要がある。
- 副反応疑い報告は、因果関係に関わらず広範に報告を収集することで、ワクチン接種後の有害事象の発生頻度をモニタリングし、稀な副反応等を察知する機能に優れている。
- 他方、リスクの検証を実施するために、別途、疫学調査等を実施する場合があります。上記に加え、
 - ・ 予防接種後健康状況調査による、ワクチン接種後の有害事象等の発生の有無を前向き調査
 - ・ NDBによる、ワクチン非接種者を含めた有害事象(疾病)の発生状況調査等も活用しつつ、評価・検討が行われている。

リスクの探知

(副反応疑い報告等)

- 承認時には想定されていなかった、稀な副反応の発生を探知
- 承認時より想定された症状について、想定されていた頻度よりも多く発生した場合に危険性を探知



リスクの検証

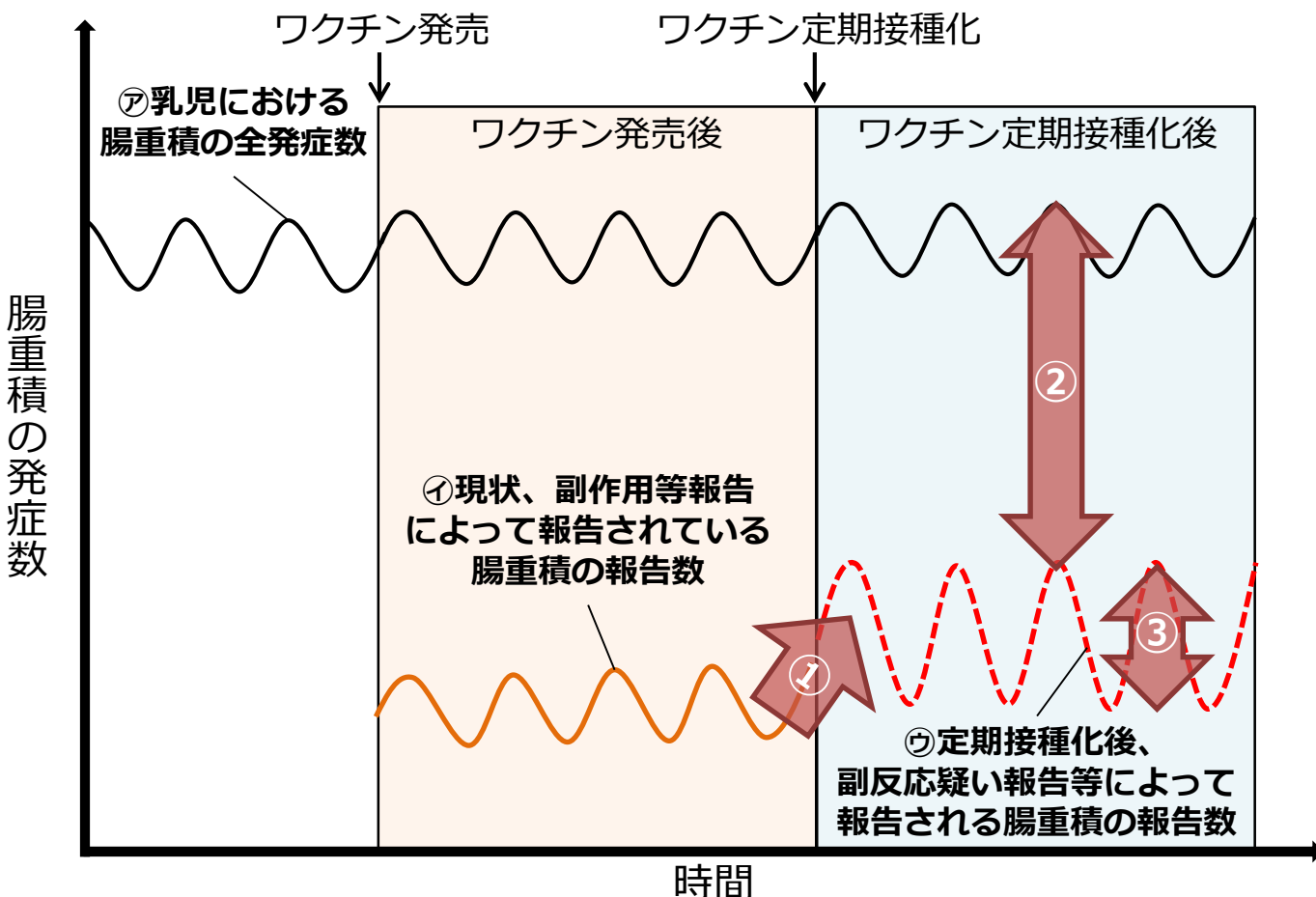
(疫学調査等)

- 個別症例の評価
- ワクチン接種群／非接種群におけるリスクを比較して安全性を評価
 - ワクチン接種群のリスク: $A / (A+B)$
 - ワクチン非接種群のリスク: $C / (C+D)$

	有害事象あり	有害事象なし
ワクチン接種群	A	B
ワクチン非接種群	C	D

<参考> 副反応の発生数と副反応疑い報告数の関係（ロタウイルスワクチンでのイメージ）

- ① ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
 - ・副作用等報告（医薬品医療機器等法）に加えて副反応疑い報告（予防接種法）が実施されるようになること
 - ・腸重積に関する認知度が向上すること
 などにより、定期接種化前後で腸重積の報告数が増加する可能性がある（㊦→㊧）。
- ② 副反応疑い報告では、ワクチンを接種して一定期間経過後に発症した、接種と因果関係のない腸重積は報告されないことから、腸重積の全発症数（㊦）と、定期接種化後に副反応疑い報告等によって報告される腸重積の報告数（㊧）とは、差が生じる。
- ③ 定期接種化後も、腸重積に関する認知度の向上など、発症数の変化以外の要因によっても報告数は変動しうる。



各制度の報告要件

医薬品医療機器等法（第68条の10第1項
及び第2項抜粋）

- 医薬品等の製造販売業者等
 - 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったとき

- 医療機関等の医師等
 - 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき

予防接種法（第12条第1項抜粋）

定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令※で定めるものを呈していることを知ったとき

※対象疾病・症状・接種後の期間を規定

NDBを用いたワクチンの安全性評価の例

- NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）を活用することにより、副反応として生じうる疾患の発生状況を経時的にモニタリングすることができる。
- 接種記録とは連結されていないため、因果関係の判断は難しい。

例：ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症のモニタリング

- NDBにより、手術や一定の処置を必要とする重症の腸重積症患者が、経年的に増加していないことを確認できる可能性。
- NDBを利用するメリットとしては、日本全国の健康保険診療をカバーし、高い悉皆性が得られることがある。
- 一方、NDBには、次のような限界があることから、こうした限界に留意して利用する必要がある。
 - ・手術等の件数から患者数を推測することとなり、手術を受けなかった場合に漏れが生じうる。
 - ・集計条件によって件数が異なり、必ずしも人数を意味しない（例：複数の医療機関を受診し同じ処置を受けた場合に件数が2件と計上される）
 - ・申請・抽出から集計までに比較的長い時間を要する。

集計Aの対象範囲

K715 1 腸重積症整復術（非観血的なもの）

集計Bの対象範囲

K715 2 腸重積症整復術（観血的なもの）
K715-2 腹腔鏡下腸重積症整復術

腸重積症整復術を含むレセプト枚数の推移
集計対象：全国の0歳児（診療月末の年齢が0歳の者に限る）

年度	2013	2014	2015	2016	2017	総計
「集計A」 非観血的整復術＋ 観血的整復術	1,174	1,157	1,064	1,038	1,035	5,468
集計B 観血的整復術	66	61	45	60	56	288

諸外国におけるワクチンのモニタリング・安全性評価

- 諸外国において、多くの国が安全性のシグナル探知のためのサーベイランスを有している一方、探知した仮説を検証するためのデータベースについては、国によって状況に違いがみられた。

	米国	韓国	デンマーク	フィンランド	英国	台湾	日本
シグナル探知のためのサーベイランスは？	あり (VEARS)	あり	あり	あり	あり (Yellow Card)	あり (Case Based)	あり
予防接種後有害事象専用用の報告フォーム（ウェブサイト含む）があるか？	あり	あり	あり	あり	あり	なし	あり
予防接種後有害報告を専門に扱う機関があるか？	CDC (VSO)	KCDC	Medicines Agency	THL	MHRA	TCDC	あり
予防接種歴と医療記録をあわせたデータベースがあるか？	あり (VSD)	なし	あり (CPR)	あり	あり (CPRD)	なし	なし
補償を決定する機関は？	HRSA	あり	保健省	保健省	保健省	保健省	厚労省
補償金と出所は？	Tax	Tax	Tax	保険会社・ 企業の プール金	Tax	Tax + 企業への課税	Tax

参考：平成26-28年度 医薬品等規制調和・評価研究事業「ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究」（多屋副反応班）

米国におけるワクチンのモニタリング・安全性評価

- 米国では、FDA (Food and Drug Administration) による承認後も、
 - ✓ 臨床試験では評価が困難なほど稀な有害事象のリスク
 - ✓ 臨床試験に参加していないような被接種者 (基礎疾患を有する者や妊婦等) に対する安全性を評価することを目的に、継続的にワクチンのモニタリング・安全性評価を実施している。
- 効率的にワクチンのモニタリング・安全性評価を実施するために、検討を要する有害事象を検知するための体制 (VAERS) と、検知したリスクを検証するための体制 (VSD) をそれぞれ整備している。

VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)

【目的】

更なる検討を要する有害事象を早期に検知すること。

【概要】

- FDAとCDC (Centers for Disease Control and Prevention) により、共同で運用されているシステム。
- 医療従事者、製造販売業者、被接種者等による、有害事象の自発的な報告システム。
- 報告された届出は専門家によって確認され、
 - ✓ 想定されていなかった有害事象
 - ✓ 想定よりも頻回に報告された有害事象
 - ✓ 不審な報告パターンが認められた場合には、追加の検証が行われる。
- 通常、VAERSに届けられた有害事象報告のみをもって、ワクチンと有害事象の因果関係を論じることは困難である。

VSD (Vaccine Safety Datalink)

【目的】

VAERSで検知した有害事象が、実際に当該ワクチンと関連しているのか、迅速に検証すること。

【概要】

- CDCと全米にある9つのマネジドケア組織 (合計980万人以上の国民をカバーする。) のネットワーク。
- ネットワークに参加している人々について、
 - ✓ ワクチンの接種歴
 - ✓ 医療機関の受診歴等に関する電子情報を集約している。
- 集約したデータを基に、後ろ向き又は前向きに、特定のワクチン接種群 / 非接種群における有害事象の発生率を比較することができる。

ワクチンの安全性評価に係る情報について

- ワクチンのリスクを検証するために必要なワクチン接種歴及び有害事象の発生に関する情報は、現在、国や市町村、保険者等各主体が別個に保有しており、連結して用いることは容易ではない。

リスクの検証

- ワクチン接種群／非接種群によるリスクを比較して安全性を評価

- ワクチン接種群のリスク: $A / (A + B)$
- ワクチン非接種群のリスク: $C / (C + D)$

	有害事象あり	有害事象なし
ワクチン接種群	A	B
ワクチン非接種群	C	D

データ (保有主体)	保有するデータ
副反応疑い報告 (国)	Aの一部を収集（自発報告であり、偏りが生じるため）
予防接種後健康状況調査（国）	発熱・腫脹等の一般的な症状についてA・Bに関する情報を収集
予防接種台帳 (市町村)	[A+B] 及び [C+D] の合計数のみ収集（有害事象に関するデータはないため内訳は把握できない。）
NDB・レセプト (国・保険者)	[A+C] 及び [B+D] の合計数のみ収集（予防接種に関するデータはないため内訳は把握できない。）
カルテ情報 (医療機関)	A・B・C・Dの情報を収集している可能性はあるが、情報の網羅性はない（予防接種歴を問診していない、有害事象発生時には他の医療機関を受診する等の理由により）

予防接種記録と保険診療データを連結した安全性評価について

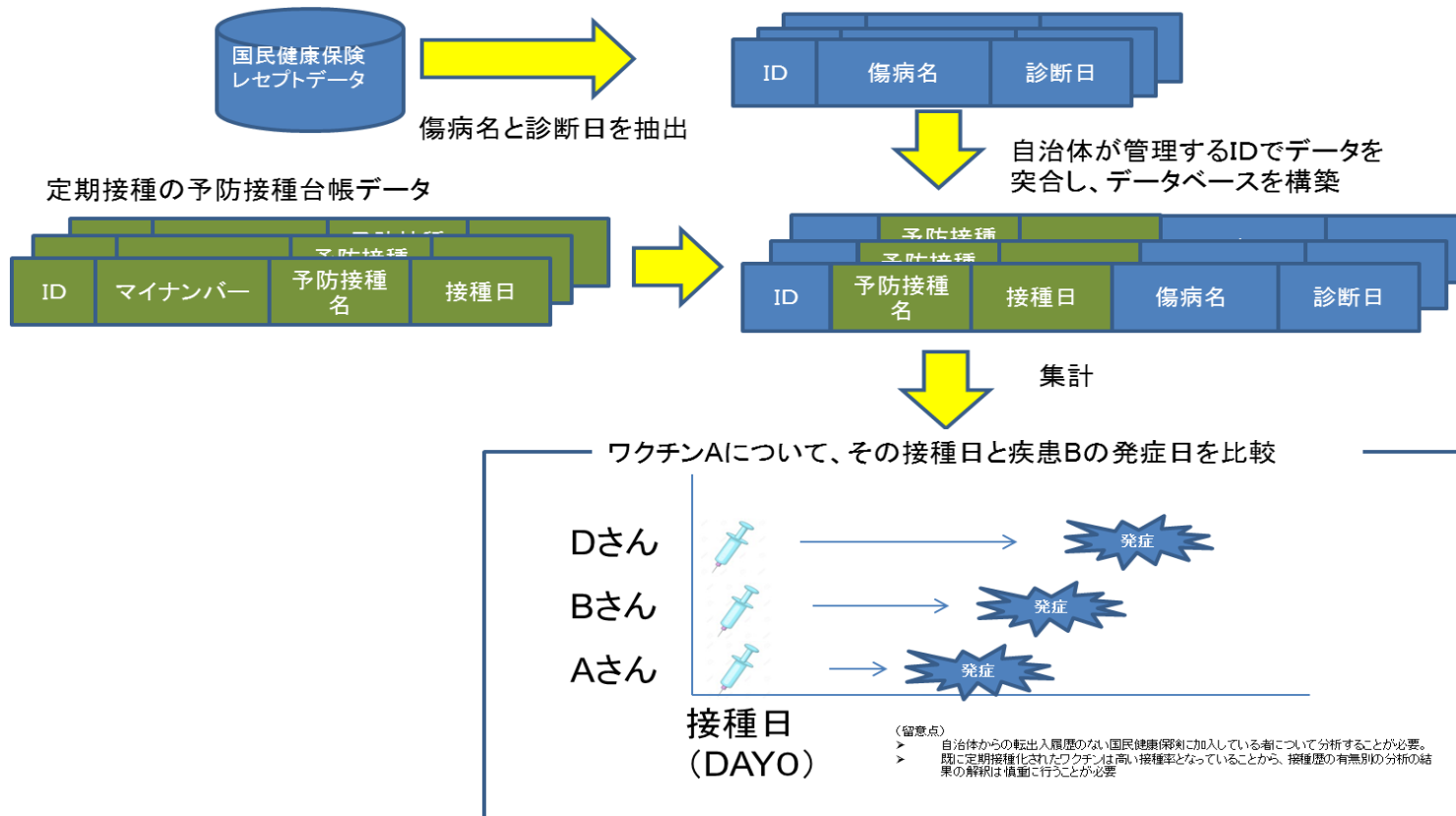
- 現在、以下の事業において、市町村が保有する予防接種台帳のデータと、国民健康保険のレセプトデータを連結し、予防接種の安全性等を迅速に評価するためのデータ・ベースを試行的に構築している。

【事業名】 予防接種の有効性・安全性の効果測定に関するデータ収集事業

【年度・経費】 令和元年度(6500万)

【事業概要】

市町村が有している予防接種情報と、保険者が有している保険診療に関する情報を連結することで、有効性・安全性を迅速に評価できるデータ・ベースを構築すること。



副反応疑い報告等について

背景と現状

- 予防接種の安全性を評価するに当たっては、早期にリスク探知を行うとともに、探知したリスクを検証して対応を検討する必要がある。
- 副反応疑い報告制度では、医師の判断が介在することなどから、真の発生数の変動以外の要因で、報告数が変動する可能性がある。
- 現在、安全性の評価を行うに当たっては、副反応疑い報告制度、予防接種後健康状況調査及びNDB等のデータを活用しつつ検討を行っている。
- 米国では、副反応の自発報告のためのシステムに加え、予防接種歴と診療データを共に有する保険組織と協同することで、迅速にリスクを検証する仕組みを活用している。
- 我が国においても、NDBを活用した有害事象の評価や、市町村の予防接種歴と保険者のレセプト・データを連結したデータ収集事業等の取組がはじめられたところである。

検討

- 副反応疑い報告制度をはじめとする各種調査を用いた、ワクチンの安全性評価の現状について、どのように考えるか。
- 因果関係を客観的に評価するために必要なデータを収集するため、大規模なデータを活用して報告者の判断によらない情報収集を行う可能性等についてどのように考えるか。

