

## B型肝炎ワクチンの副反応報告基準について

### ○ 予防接種法における副反応報告制度について

#### 制度の趣旨

副反応報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応が疑われる症状等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

#### 報告の義務【予防接種法第12条1項】(参考資料1)

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、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は、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

#### 報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状(いわゆる副反応報告基準(参考資料2))を診断した場合



- B型肝炎ワクチンを定期接種に位置付けるにあたり、副反応報告基準を定める必要がある。
- 具体的には、副反応が疑われる症状の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。
- あわせて、副反応報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの期間の設定についても整理する必要がある。

## ○ 副反応報告基準の設定の考え方について

(平成 25 年 1 月 23 日の予防接種部会「副反応報告基準作業班からの報告」(参考資料 3) を参照)

### 基本的な考え方

○想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。

○例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。

○副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

### 重篤な症状について

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

### 重篤とはいえない症状について

○薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。

○重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

### 副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても、

- ① 入院を要する場合や
- ② 死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合

であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

### 副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

○副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。

○十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

## ○ B型肝炎ワクチンの副反応報告基準の設定について

### 添付文書上の副反応について（参考資料4）

○重大な副反応については以下のとおり

#### ビームゲン（化血研）

ショック、アナフィラキシー  
多発性硬化症  
急性散在性脳脊髄炎  
ギラン・バレ症候群

#### ヘプタバックス（MSD）

ショック、アナフィラキシー  
多発性硬化症  
急性散在性脳脊髄炎  
ギラン・バレ症候群  
脊髄炎  
視神経炎  
末梢神経障害

### 他のワクチンの報告基準で既に設定されているか否かについて

○他のワクチンの報告基準で既に設定されている症状

症状		期間
ショック、アナフィラキシー	⇒	4 時間
急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	⇒	28 日
ギラン・バレ症候群	⇒	28 日

○他のワクチンの報告基準で設定されていない症状

多発性硬化症  
脊髄炎  
視神経炎  
末梢神経障害



他のワクチンの報告基準において設定されていない「多発性硬化症、脊髄炎、視神経炎、末梢神経障害」については、副反応報告基準として定めるかどうか、定める場合には接種後症状が発生するまでの期間について検討する必要がある。

## B 型肝炎ワクチン接種後の副反応報告の現状について

### ○国内の市販後における重大な副反応について

#### ビームゲン（化血研）

1988年7月～2016年2月1日	
ショック、アナフィラキシー	19例
多発性硬化症	1例
急性散在性脳脊髄炎	2例
ギラン・バレ症候群	3例

#### ヘプタバックス（MSD）

1988年3月～2016年1月29日	
ショック、アナフィラキシー	3例
多発性硬化症	1例
急性散在性脳脊髄炎	1例
ギラン・バレ症候群	0例
脊髄炎	0例
視神経炎	1例
末梢神経障害	0例

### ○米国のワクチン有害事象報告システムデータベース（VAERS データベース）におけるワクチン接種後の年齢別の副反応報告数と比率について（参考資料5）

稀ではあるものの、3歳未満の小児でも、B型肝炎ワクチン接種後に「多発性硬化症、脊髄炎、視神経炎」の報告が存在する。「末梢神経障害」については、報告された症例の最小年齢は10歳。



B型肝炎ワクチン接種後の副反応報告基準に定める症状について、下記のとおりとしてはどうか。

他のワクチンの報告基準で既に設定されている「アナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレ症候群」に加え、他のワクチンの報告基準において設定されていない「多発性硬化症、脊髄炎、視神経炎、末梢神経障害」についても、稀ではあるが定期接種の対象者である小児においても発症しうるものであることから、定期接種後の副反応報告基準に定める。

## ワクチン接種後に症状が発生するまでの期間について

### ○症状の概要とワクチン接種との関連について

症状	症状の概要	ワクチン接種との関連	接種から発生までの期間 (中央値、日)
多発性硬化症	中枢神経系の脱髄疾患であり、自己免疫性炎症性機序が関与していると考えられている。時間的・空間的多発性が特徴。特異的な症状はないが、視力障害、複視、四肢の麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害等がみられる。※1	一部の神経系病変については、自己免疫機能が関与していることが示唆されている。ワクチン接種が自己免疫活性化の引き金となる可能性が理論上考えられる。※3,4	36.5 ※2
脊髄炎	原因として、感染性(結核・梅毒等)、自己免疫性、薬剤性等によるものがある。背部痛・麻痺が主症状となる。※3		22 ※2
視神経炎	原因として、自己免疫性、感染性、薬剤性等によるものがある。視神経炎はしばしば多発性硬化症の初発症状となる。視力低下を呈することが多い。※3		13 ※2
末梢神経障害	代謝障害(糖尿病、アミロイドーシス)、自己免疫性、一部の薬物等によって生じる。しびれ、麻痺等、多様な症状を呈する。※3		9.9 ※5

※1 Neurology. 2014 Jul; 83(3): 278-86.

※2 Clin Exp Rheumatol. 2004 Nov-Dec;22(6):749-55.

※3 Autoimmun Rev. 2012 Dec; 12(2): 144-9

※4 Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. National Academy Press; 2011.

※5 Expert Opin Drug Saf. 2003 Mar;2(2): 113-22.



上記を踏まえ、ワクチン接種後に症状が発生するまでの期間については、下記のとおりとしてはどうか。

「多発性硬化症、脊髄炎、視神経炎、末梢神経障害」の4症状については、上記報告におけるワクチン接種から発生までの期間を参考にしつつ、理論上考える発症機序は共通と考えられることから、28日以内に確認されたものを報告対象とする。

**B型肝炎の副反応報告基準について（案）**

下記のとおりとしてはどうか。

症状	期間
①アナフィラキシー	4 時間
②急性散在性脳脊髄炎	28 日
③ギラン・バレ症候群	28 日
④視神経炎	28 日
⑤脊髄炎	28 日
⑥多発性硬化症	28 日
⑦末梢神経障害	28 日
⑧その他※	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

※その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

**【参照条文】****○ 予防接種法（昭和二十三年法律第六十八号）**

（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の報告）

第十二条 病院若しくは診療所の開設者又は医師は、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は、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

2 厚生労働大臣は、前項の規定による報告があったときは、遅滞なく、厚生労働省令で定めるところにより、その内容を当該定期の予防接種等を行った市町村長又は都道府県知事に通知するものとする。

**○ 予防接種法施行規則**

（報告すべき症状）

第五条 法第十二条第一項 に規定する厚生労働省令で定めるものは、次の表の上欄に掲げる対象疾病の区分ごとにそれぞれ同表の中欄に掲げる症状であって、それぞれ接種から同表の下欄に掲げる期間内に確認されたものとする。

# 現行の副反応報告基準

参考資料2

対象疾病	症状	期間
ジフテリア、百日せき、破傷風、ポリオ	① アナフィラキシー ② けいれん ③ 血小板減少性紫斑病 ④ 脳炎又は脳症 ⑤ その他※	4時間 7日 28日 28日 —
麻しん,風しん	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎 ③ けいれん ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ 脳炎又は脳症 ⑥ その他※	4時間 28日 21日 28日 28日 —
日本脳炎	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎 ③ けいれん ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ 脳炎又は脳症 ⑥ その他※	4時間 28日 7日 28日 28日 —
結核	① アナフィラキシー ② 化膿性リンパ節炎 ③ 全身播種性BCG感染症 ④ BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎) ⑤ 皮膚結核様病変 ⑥ その他※	4時間 4月 1年 2年 3月 —
水痘	① アナフィラキシー ② 血小板減少性紫斑病 ③ その他※	4時間 28日 —
肺炎球菌感染症 (高齢者がかかるものに限る。)	① アナフィラキシー ② ギラン・バレ症候群 ③ 血小板減少性紫斑病 ④ 蜂巣炎(これに類する症状であって、上腕から前腕におよぶものを) ⑤ その他※	4時間 28日 28日 7日 —
Hib感染症,肺炎球菌感染症 (小児がかかるものに限る)	① アナフィラキシー ② けいれん ③ 血小板減少性紫斑病 ④ その他※	4時間 7日 28日 —
ヒトパピローマウイルス 感染症	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎 ③ ギラン・バレ症候群 ④ 血管迷走神経反射(失神を伴うものに限る。) ⑤ 血小板減少性紫斑病 ⑥ その他※	4時間 28日 28日 30分 28日 —
インフルエンザ	① アナフィラキシー ② 肝機能障害 ③ 間質性肺炎 ④ 急性散在性脳脊髄炎 ⑤ ギラン・バレ症候群 ⑥ けいれん ⑦ 血管炎 ⑧ 血小板減少性紫斑病 ⑨ 喘息発作 ⑩ ネフローゼ症候群 ⑪ 脳炎又は脳症 ⑫ 皮膚粘膜眼症候群 ⑬ その他※	4時間 28日 28日 28日 28日 7日 28日 28日 24時間 28日 28日 28日 —

※その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

# 副反応の報告基準の設定について

＜副反応報告基準作業班からの報告＞

平成25年1月23日 予防接種部会 資料

# 副反応の報告基準の設定について

平成24年11月の第23回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において、

- ・ 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの時間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める
- ・ 例示したもの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める
- ・ 今後、副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う

という基本的な考え方のもと、予防接種部会の下に作業班を設置し、現行の報告基準を踏まえつつ案を作成することとされた。

上記を踏まえ、作業班で以下の点を中心に議論を行い、基準案を作成頂いた。

1. 副反応の報告基準に定める症状の設定について
2. 副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの時間の設定について
3. 副反応の報告基準の具体的な案の作成について

# 副反応報告基準作業班 構成員

(構成員)

岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染症制御センター教授

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院統括診療部長

○岡部 信彦 川崎市衛生研究所長

倉田 毅 国際医療福祉大学塩谷病院教授

多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室長

宮崎 千明 福岡市立西部療育センター長

桃井 真理子 自治医科大学小児科学教授

森 亨 結核予防会結核研究所名誉所長

(オブザーバー)

加藤 達夫 独立行政法人国立成育医療研究センター名誉総長

# 1. 副反応の報告基準に定める症状の設定について

## 【論点】

基本的な考え方において、想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、例示することとしているが、副反応の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。

# 重篤な症状についての考え方

薬事法に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤であり、かつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要があるとの結論に至った。

## 【「重大な副反応」のワクチン別一覧】

ワクチン	添付文書に記載されている「重大な副反応」
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	ショック・アナフィラキシー様症状
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
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	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
不活化ポリオワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん
乾燥弱毒生麻しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
乾燥弱毒生風しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん、血小板減少性紫斑病
乾燥BCGワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、全身播種性BCG感染症、骨炎・骨髄炎・骨膜炎、皮膚結核様病変
インフルエンザHAワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群、けいれん、肝機能障害・黄疸、喘息発作、血小板減少性紫斑病・血小板減少症、血管炎、間質性肺炎、脳炎・脳症・脊髄炎、皮膚粘膜眼症候群、ネフローゼ症候群
組換え沈降ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(2価、4価)	ショック・アナフィラキシー様症状、ギラン・バレー症候群(4価)、血小板減少性紫斑病(4価)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(4価)
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病
沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病

# 重篤とはいえない症状についての考え方

- 薬事法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある以下の症状については、報告基準に類型化して定める必要があるとの結論に至った。
  - (ヒトパピローマウイルス感染症)
    - 血管迷走神経反射： 転倒等により重篤な転帰を来した例があったことから添付文書上注意喚起を行った経緯があり、必要性が高いと考えられる。
  - (結核)
    - 化膿性リンパ節炎： 化膿して穿孔あるいは瘻孔を形成し、外科的治療や抗結核薬の内服が必要になる場合がある。また、過去にリンパ節炎の発生が多発したため、BCG使用株を変更した国もあり、必要性が高いと考えられる。
- 上記以外の必ずしも重篤とはいえない症状(発熱、発疹、局所の異常腫脹 等)については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はないのではないかと結論に至った。

【参考：DPT接種により予測される発熱の副反応発生数】

ワクチン	発生率： 38.5℃以上の発熱*1 (接種7日まで)	接種数*2	発生数： 38.5℃以上の発熱 (接種数×発生率)
DPT1期 初回1回目	1.4%	1,101,600	15,422
DPT1期 初回2回目	1.5%	1,088,666	16,330
DPT1期 初回3回目	1.6%	1,076,646	17,226
DPT1期 追加	4.6%	1,114,388	51,262
DT2期	0.3%	927,895	2,784



予測される発生数  
発熱：103,024件

\*1 平成22年度  
予防接種後健康状況調査集計報告書参考  
\*2 平成22年度 予防接種実施率

## 副反応の報告基準に定めない症状についての考え方

- 副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても、
  - ① 入院を要する場合や
  - ② 死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要があるとの結論に至った。

## 2. 副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの時間の設定について

- 基本的な考え方において、接種後症状が発生するまでの時間についても示すこととされている。
- 時間の設定について、大きくa, bの2とおりの考え方があると考えられるが、副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの時間は、副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために「a. 好発時期に合わせて設定した場合」の考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきであるとの結論に至った。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと接種後症状が発生するまでの時間を定めるべきであるとの結論に至った。
- また、類型化して定めた症状であって、設定した時間内に発生しなかった場合であっても、予防接種を受けたことによるものと疑われるものについては、「その他の反応」として把握するべきであるとの結論に至った。

※本基準は予防接種との因果関係や予防接種健康被害救済と直接結びつくものではない。

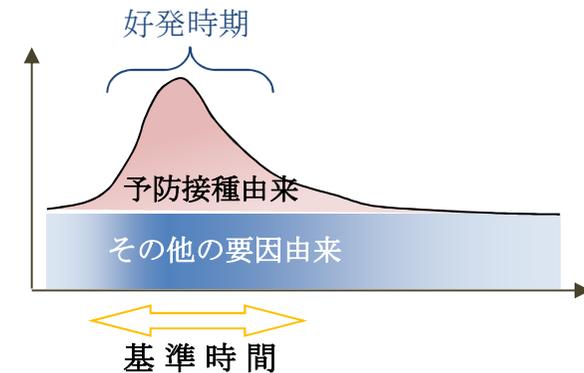
### a. 好発時期に合わせて発生までの時間を設定した場合

#### 【長所】

紛れ込み事例を極力排除し、予防接種によって発生した可能性が高い副反応を効率的に収集し評価することができる。

#### 【短所】

好発時期を外れて発生した症例を把握しきれない可能性がある。



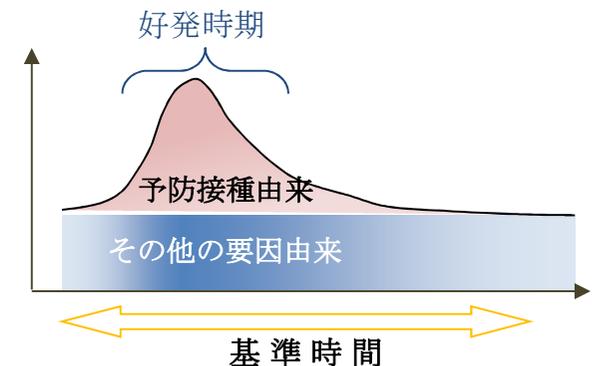
### b. 好発時期より長く発生までの時間を設定した場合

#### 【長所】

好発時期を外れて発生した症例も含め、より多くの報告を収集し、評価することができる。(また、仮に極めて長期に設定した場合、予防接種によらないその他の要因による発生頻度も把握出来る可能性がある。)

#### 【短所】

好発時期を外れた症例の多くは予防接種以外の要因による紛れ込み事例と考えられ、効率的な収集・評価を行うことが困難になる可能性がある。



# 事象・症状の概要とワクチン接種との関連①

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間(案)
アナフィラキシー	抗原・抗体反応による即時型アレルギー反応が主体で、蕁麻疹、低血圧、呼吸困難、意識障害等の複数臓器の症状が出現する。循環器症状や神経症状を伴う場合は、ショック状態と呼ぶ* <sup>1, 2</sup> 。	一般に、ワクチン等の抗原に曝露してから5～10分後、早い場合には30秒以内に症状の発現が始まるとされているが、数時間後に発現する場合もある* <sup>2, 4</sup> 。	4時間
化膿性リンパ節炎	病原微生物のリンパ流への侵入により、リンパ節が炎症を起こすことがある。細菌感染によるものでは、病変が進行すると化膿し、皮膚への穿孔や、瘻孔形成をすることがある* <sup>7</sup> 。	BCG接種によるリンパ節炎は、接種後にみられる最も一般的な有害事象の一つであり、通常、接種後数週～数カ月で発生するとされている* <sup>6</sup> 。	4カ月
肝機能障害	肝機能の障害により、嘔気・嘔吐や倦怠感、掻痒感等の自覚症状や、AST, ALT, γ-GTP, ALP等の検査値上昇、黄疸があらわれることがある* <sup>8</sup> 。	ワクチン接種による肝炎等の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる* <sup>5</sup> 。	28日
間質性肺炎	肺の支持組織の炎症性病変を示す疾患群をさし、労作性の呼吸困難や乾性咳嗽等の症状を呈する。細菌性肺炎は肺胞性肺炎であり間質性肺炎と対比される* <sup>1</sup> 。	ワクチン接種による間質性肺炎の発生について必ずしも明らかではないが、一部薬剤(サイトカイン、免疫賦活剤)による免疫反応の変調や、薬剤を抗原とするIII型、IV型反応が薬剤性間質性肺炎の発生に関与していると考えられている* <sup>3</sup> 。	28日
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	感染等を原因として発生する急性の炎症性疾患である。通常、脳や脊髄を散在性に侵す。頭痛、発熱等を伴いながら神経症状が起こる* <sup>1, 2</sup> 。	ワクチン接種によるADEMの発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生やT細胞、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる* <sup>5</sup> 。	28日

参考: 1. 南山堂 医学大事典<第19版>(2006)

2. 新臨床内科学<第8版>(2002)

3. 病態を解く<薬剤性間質性肺炎>Hospha(2003)

4. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. National Academy Press; 1994

5. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. National Academy Press; 2011

6. Vaccines Fifth Edition Saunders

7. 乾燥BCGワクチン(添付文書)

8. Harrison's Principles of internal medicine 18<sup>th</sup> edition

## 事象・症状の概要とワクチン接種との関連②

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間(案)
脳炎・脳症	脳症とは脳に変性を来す疾病の総称である。各種病原体により一次性または二次性に脳炎が生じることがあり、発熱等の一般の炎症症状とともに、意識障害、けいれん等の脳の病巣症状を呈する*1, 2。	麻しんの自然感染による脳症の発生は罹患後4～7日頃に多いとされており*2, 3、過去に接種7～14日後の脳症・遷延性/複雑性のけいれんの発生増加が報告されている。 また、必ずしも明らかではないが、補体の活性化やT細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる*5。	28日
ギラン・バレー症候群	自己免疫機序が深く関与すると考えられている末梢の神経炎で、約2/3に先行感染がみられる。症状は急性、亜急性に出現し、筋力低下を主体とする末梢神経障害を呈する*2。	ワクチン接種によるギラン・バレー症候群の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与、分子相同性等の機序による影響は理論上考えられる*5。	28日
けいれん	全身または一部の筋肉に生じる発作性の不随意収縮である。その内容は多様であり、発生機序については不明な点が多い*2。	<麻しん、風しん以外> ワクチン接種後のけいれんの発生について、過去に、DPTワクチン接種7日以内の発生リスク増加を示唆する報告がされている*6。	7日
		<麻しん、風しん> 麻しんワクチン接種後の脳症・遷延性/複雑性のけいれんの発生について、過去に接種7～14日後の増加が報告されている*3。	21日

参考:1. 南山堂 医学大事典<第19版>(2006)

2. 新臨床内科学<第8版>(2002)

3. Vaccines Fifth Edition Saunders

4. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. National Academy Press; 1994

5. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. National Academy Press; 2011

6. Adverse effects of pertussis and Rubella vaccines. National Academy Press; 1991

## 事象・症状の概要とワクチン接種との関連③

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間(案)
血管炎	非特異性の炎症性変化で、繊維性肥厚や癒痕化のために閉塞や拡張性変化を生じ、腎血管性高血圧や脳血管障害等、炎症の発生部位により多彩な病態を呈する*1。	ワクチン接種による血管炎の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる*7。	28日
血管迷走神経反射 (失神を伴うものに限る)	全身の脱力を伴う一過性の意識消失発作であり、その持続時間は長くて数分と短く、後遺症を残さずに回復する*1。	ワクチン接種後の失神について、過去に、症例の98%が接種後30分以内に発生したと報告されている*6。	30分
血小板減少性紫斑病	血小板減少性紫斑病とは、発生機序を問わず血小板が減少したために皮膚及び粘膜に紫斑を呈した状態の総称である*1。	ワクチン接種による血小板減少性紫斑病の発生について必ずしも明らかではないが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与等の機序による影響は理論上考えられる*7。	28日
BCG骨炎 (骨髄炎、骨膜炎)	病原体が骨に移行して、炎症を来す疾患であり、感染部の腫脹・疼痛や腫瘤の形成等の症状を呈する。進行した場合骨破壊を伴うことがある*2。	1996年以降の日本における骨炎(骨髄炎)36例を検証したところ、フィンランドやスウェーデンからの報告と同様に接種後6～24カ月に発症に至る例がほとんどであったと報告されている*4。	2年
全身播種性BCG感染症	接種したBCGが全身に血行散布して粟粒結核の様な病変をつくることがある。	1951～2006年の間に発生した重大な有害事象を同定した報告で、全身播種性BCG感染症と思われる症例は23症例あり、その発生時期の中央値は接種後6カ月であった*3。	1年

- 参考: 1. 南山堂 医学大事典<第19版>(2006)      2. 小山:結核84(3):125-132, 2009      3. 戸井田:結核82(11):809-840, 2007  
 4. BCG骨炎(骨髄炎)症例調査報告(第19回厚生科学審議会感染症分科会結核部会 徳永氏提出資料)  
 5. 新臨床内科学<第8版>(2002)      6. Vaccines Fifth Edition Saunders  
 7. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. National Academy Press; 2011

## 事象・症状の概要とワクチン接種との関連④

事象・症状	事象・症状の概要	ワクチン接種との関連	接種後症状が発生するまでの時間(案)
喘息発作	種々の刺激に対して気管、気管支の反応性が亢進していることを特徴とする疾患であり、広範な気道狭窄により喘鳴、呼吸困難等の症状が現れる*1。	ワクチン接種による喘息の発生について必ずしも明らかではないが、通常アレルギー性の喘息では、曝露後10-30分で即時相の症状が出現し、3-8時間後に遅発相がみられる*4。	24時間
皮膚結核様病変	結核によって皮膚に起こる病変の総称であり、個体の免疫状態、過敏状態、侵入経路・菌量・病原性により、さまざまな臨床像がみられる*1。	BCG接種による皮膚結核様病変は、通常、接種後数週～数ヵ月で発生するとされている*3。	3ヵ月
皮膚粘膜眼症候群	大部分の症例は薬疹として発症すると考えられており、激しい全身症状とともに、粘膜症状や多形滲出性紅斑に相当する全身性の皮疹が多数みられる*1。	ワクチン接種による皮膚粘膜眼症候群の発生について必ずしも明らかではないが、一般的に薬物アレルギーの80%程度を皮膚症状が占めるとされ、継続投与の場合には開始後1ヵ月以内、ことに2週間以内に発症することが多い*2。	28日
ネフローゼ症候群	尿中に多量の血清タンパク成分を喪失する時にみられる共通の病態をいう臨床的な概念である*1。	ワクチン接種によるネフローゼ症候群の発生について必ずしも明らかではないが、一般的に薬物アレルギーは継続投与の場合には開始後1ヵ月以内、ことに2週間以内に発症することが多い*2。	28日

参考:1. 南山堂 医学大事典<第19版>(2006)

2. 新臨床内科学<第8版>(2002)

3. Vaccines Fifth Edition Saunders

4. David A, Allergen-induced early and late asthmatic responses are not affected by inhibition of endogenous nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 158:99-106, 1998

### 3. 副反応の報告基準の具体的な案の作成について

1. 2. での検討を基に、副反応の報告基準の案について以下の通り示す。

対象疾病	事象・症状	接種後症状発生までの時間	<参考>接種後症状発生までの時間(現行)
・ジフテリア ・百日せき ・急性灰白髄炎 ・破傷風	① アナフィラキシー ② 脳炎・脳症 ③ けいれん ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ その他の反応	4時間 28日 7日 28日 —	24時間 7日 — — —
・麻しん ・風しん	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) ③ 脳炎・脳症 ④ けいれん ⑤ 血小板減少性紫斑病 ⑥ その他の反応	4時間 28日 28日 21日 28日 —	24時間 — 21日 21日 — —
・日本脳炎	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) ③ 脳炎・脳症 ④ けいれん ⑤ 血小板減少性紫斑病 ⑥ その他の反応	4時間 28日 28日 7日 28日 —	24時間 — 7日 — — —
・結核	① アナフィラキシー ② 全身播種性BCG感染症 ③ BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎) ④ 皮膚結核様病変 ⑤ 化膿性リンパ節炎 ⑥ その他の反応	4時間 1年 2年 3か月 4ヶ月 —	— 6か月 6か月 6か月 — —
・Hib感染症 ・肺炎球菌感染症	① アナフィラキシー ② けいれん ③ 血小板減少性紫斑病 ④ その他の反応	4時間 7日 28日 —	24時間 7日 28日 —
・ヒトパピローマウイルス 感染症	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) ③ ギラン・バレー症候群 ④ 血小板減少性紫斑病 ⑤ 血管迷走神経反射(失神を伴うものに限る) ⑥ その他の反応	4時間 28日 28日 28日 30分 —	24時間 21日 21日 28日 30分 —
・インフルエンザ	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) ③ 脳炎・脳症 ④ けいれん ⑤ ギラン・バレー症候群 ⑥ 血小板減少性紫斑病 ⑦ 肝機能障害 ⑧ 血管炎 ⑨ 喘息発作 ⑩ 間質性肺炎 ⑪ 皮膚粘膜眼症候群 ⑫ ネフローゼ症候群 ⑬ その他の反応	4時間 28日 28日 7日 28日 28日 28日 28日 24時間 28日 28日 28日 —	24時間 21日 7日 7日 21日 28日 28日 — — — — — —

# 基準案作成に当たっての作業班の考え方について

- 今般検討を行った報告の基準案については、報告の対象とする予防接種後に発生した事象・症状を定めたものであり、収集した報告の整理・評価等を通じて、予防接種の安全性を確保することを目的としている。

基準に基づき報告された事象・症状については、必ずしも予防接種との因果関係が認められたものではなく、また、健康被害救済と直接結びつくものではないことに十分留意し、その点について広く国民に理解されるよう、周知等に努める必要がある。
- 予防接種後に発生した事象・症状の収集、整理及び評価をより正確・適切に行うため、報告の基準に定める事象・症状について、その定義等をできるだけ明確化するよう努める必要がある。
- 報告の基準については、制度の運用状況を踏まえ、適切かつ継続的に見直しを行う必要がある。

# 参考：現行の副反応報告基準について①

定期の予防接種の実施について(平成17年1月27日付け厚生労働省健康局長通知)の別紙「定期(一類疾病)の予防接種実施要領」より

予防接種	臨床症状	接種後症状発生までの時間
・ジフテリア ・百日せき ・破傷風 ・ポリオ ・日本脳炎	① アナフィラキシー ② 脳炎、脳症 ③ その他の中枢神経症状 ④ 上記症状に伴う後遺症 ⑤ 局所の異常腫脹(肘を超える) ⑥ 全身の発疹又は39.0℃以上の発熱 ⑦ その他、通常の接種ではみられない異常反応	24時間 7日 7日 * 7日 2日 *
・麻しん ・風しん	① アナフィラキシー ② 脳炎、脳症 ③ その他けいれんを含む中枢神経症状 ④ 上記症状に伴う後遺症 ⑤ その他、通常の接種ではみられない異常反応	24時間 21日 21日 * *
・BCG	① 腋窩リンパ節腫脹(直径1cm以上) ② 接種局所の膿瘍 ③ 骨炎、骨髄炎 ④ 皮膚結核(狼瘡等) ⑤ 全身播種性BCG感染症 ⑥ その他、通常の接種ではみられない異常反応	2カ月 1カ月 6カ月 6カ月 6カ月 *

注1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- ① 死亡したもの
- ② 臨床症状の重篤なもの
- ③ 後遺症を残す可能性のあるもの

注2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目(\*)についての考え方

- ① 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まないこと。
- ② その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連あるか、又は時間的に密接な関連性があると判断されるものであること。

注3 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や予防接種健康被害救済と直接結びつくものではない。

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について(平成22年11月26日付け厚生労働省健康局長・医薬食品局長連名通知)の別紙「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」より

予防接種	臨床症状	接種後症状発生までの時間
・子宮頸がん予防 ・ヒブ ・小児用肺炎球菌	① アナフィラキシー ② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) ③ ADEM以外の脳炎・脳症 ④ 熱性けいれん ⑤ 無熱性けいれん ⑥ ギランバレー症候群 ⑦ その他の神経障害 ⑧ 血小板減少性紫斑病 ⑨ 血管迷走神経反射 ⑩ 肘を超える局所の異常腫脹 ⑪ 全身のじんましん ⑫ じんましん以外の全身の発疹 ⑬ 39.0度以上の発熱 ⑭ その他の通常の接種ではみられない異常反応 ⑮ 上記症状に伴う後遺症	24時間 21日 7日 7日 7日 21日 7日 28日 30分 7日 3日 3日 7日 * *

注1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- ① 死亡したもの
- ② 臨床症状の重篤なもの
- ③ 後遺症を残す可能性のあるもの

注2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目(\*)についての考え方

- ① 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まれないこと。
- ② その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連があるか、又は時間的に密接な関連があると判断されるものであること。

注3 アナフィラキシーを疑う患者の場合は、血管迷走神経反射との鑑別をするため、じん麻疹(局所を含む)の有無の他、浮腫等の血管透過性亢進による症状や呼吸困難等の呼吸器症状の有無等疾患特有の症状を確認すること。

注4 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や副作用等の被害救済と直接結びつくものではない。

## 参考：現行の副反応報告基準について②

定期のインフルエンザ予防接種の実施について(平成17年6月16日付け厚生労働省健康局長通知)の別紙「インフルエンザ予防接種実施要領」より

予防接種	臨床症状	接種後症状発生までの時間
・インフルエンザ	① アナフィラキシー	24時間
	② 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	21日
	③ その他の脳炎・脳症	7日
	④ けいれん	7日
	⑤ ギランバレー症候群	21日
	⑥ その他の神経障害	7日
	⑦ 39.0度以上の発熱	7日
	⑧ 血小板減少性紫斑病	28日
	⑨ 肝機能異常	28日
	⑩ 肘を超える局所の異常腫脹	7日
	⑪ じんましん	3日
	⑫ じんましん以外の全身の発疹	3日
	⑬ 血管迷走神経反射	30分
	⑭ その他の通常の接種ではみられない異常反応	*
	⑮ 上記症状に伴う後遺症	*

注1 表に定めるもののほか、予防接種後の状況が次に該当すると判断されるものは報告すること。

- ① 死亡したもの
- ② 臨床症状の重篤なもの
- ③ 後遺症を残す可能性のあるもの

注2 接種から症状の発生までの時間を特定しない項目(\*)についての考え方

- ① 後遺症は、急性期に呈した症状に係るものを意味しており、数ヶ月後から数年後に初めて症状が現れたものは含まれないこと。
- ② その他通常の接種ではみられない異常反応は、予防接種と医学的に関連があるか、又は時間的に密接な関連があると判断されるものであること。

注3 本基準は予防接種後に一定の症状が現れた者の報告基準であり、予防接種との因果関係や副作用等の被害救済と直接結びつくものではない。

# 添付文書上の記載(ビームゲン)

参考資料4

## 【B型肝炎ワクチン(ビームゲン)の副反応一覧】

副反応	添付文書上の記載
重大な副反応	① ショック、アナフィラキシー ② 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレ症候群

その他の副反応	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	湿疹、そう痒、蕁麻疹	発熱、発疹
局所症状 (注射部位)		疼痛、腫脹、硬結、発赤、そう痒感、熱感
筋・骨格系	関節炎、肩こり、背部痛	関節痛、筋肉痛
肝臓	AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等	
消化器	嘔吐、腹痛	嘔気、下痢、食欲不振
精神神経系	眠気、めまい、けいれん、しびれ感	頭痛
その他	悪寒、血小板減少症	倦怠感、違和感

# 添付文書上の記載（ヘプタバックス）

## 【B型肝炎ワクチン（ヘプタバックス）の副反応一覧】

副反応	添付文書上の記載		
重大な副反応	① ショック、アナフィラキシー ② 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレ症候群、末梢神経障害		
その他の副反応	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	湿疹、そう痒、蕁麻疹	発熱、発疹	悪寒、発疹、掻痒、蕁麻疹
免疫系	血管炎		
筋・骨格系	関節炎		筋肉痛、関節痛、肩こり、背部痛
局所症状 (注射部位)		疼痛、発赤、硬結、掻痒感、熱感、腫脹	
消化器系		嘔気	嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振
精神神経系	痙攣	頭痛、違和感	眠気、めまい
眼	ぶどう膜炎		
その他	耳痛、血小板減少(症)	倦怠感、手の脱力感	多汗、感冒様症状

# VAERSデータベースにおけるB型肝炎ワクチン接種後の 有害事象の年齢別報告数及び比率

参考資料5

多発性硬化症		
年齢 (歳)	報告	比率
～3	1	0.2%
3-6	0	0%
6-9	3	0.6%
9-12	6	1.2%
12-17	34	7.0%
17-44	311	63.9%
44-65	73	15.0%
65-75	0	0%
75～	0	0%
不詳	59	12.1%
合計	487	100%
最小 年齢	11ヶ月未満	

脊髄炎		
年齢 (歳)	報告	比率
～3	5	7.1%
3-6	2	2.9%
6-9	0	0%
9-12	1	1.4%
12-17	12	17.1%
17-44	24	34.3%
44-65	17	24.3%
65-75	0	0%
75～	1	1.4%
不詳	8	11.4%
合計	70	100%
最小 年齢	0.3歳	

視神経炎		
年齢 (歳)	報告	比率
～3	1	0.8%
3-6	0	0%
6-9	0	0%
9-12	5	3.9%
12-17	16	12.4%
17-44	81	62.8%
44-65	14	10.9%
65-75	0	0%
75～	0	0%
不詳	12	9.3%
合計	129	100%
最小 年齢	3ヶ月	

末梢神経障害		
年齢 (歳)	報告	比率
～3	0	0%
3-6	0	0%
6-9	0	0%
9-12	1	2.2%
12-17	2	4.4%
17-44	21	45.7%
44-65	14	30.4%
65-75	3	6.5%
75～	0	0%
不詳	5	10.9%
合計	46	100%
最小 年齢	10歳	

2000年1月1日以降に登録された症例 (2016年2月2日時点)

# VAERSデータベースにおける全てのワクチン接種後の有害事象の年齢別報告数及び比率

多発性硬化症		
年齢(歳)	報告	比率
～3	1	0.1%
3-6	2	0.2%
6-9	4	0.4%
9-12	10	1.1%
12-17	87	9.3%
17-44	558	59.6%
44-65	134	14.3%
65-75	4	0.4%
75～	1	0.1%
不詳	136	14.5%
合計	937	100%
最小年齢	11ヶ月未満	

脊髄炎		
年齢(歳)	報告	比率
～3	56	9.2%
3-6	12	2.0%
6-9	4	0.7%
9-12	22	3.6%
12-17	70	11.4%
17-44	186	30.4%
44-65	170	27.8%
65-75	23	3.8%
75～	19	3.1%
不詳	50	8.2%
合計	612	100%
最小年齢	0.3歳	

視神経炎		
年齢(歳)	報告	比率
～3	2	0.5%
3-6	9	2.3%
6-9	6	1.5%
9-12	18	4.5%
12-17	70	17.5%
17-44	193	48.4%
44-65	60	15.0%
65-75	5	1.3%
75～	4	1.0%
不詳	32	8.0%
合計	399	100%
最小年齢	3ヶ月	

末梢神経障害		
年齢(歳)	報告	比率
～3	7	1.3%
3-6	6	1.1%
6-9	0	0%
9-12	7	1.3%
12-17	36	6.4%
17-44	166	29.6%
44-65	199	35.5%
65-75	57	10.2%
75～	38	6.8%
不詳	44	7.9%
合計	560	100%
最小年齢	1歳	

2000年1月1日以降に登録された症例 (2016年2月2日時点)