様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ２０８６２

研究課題名（和文）妊婦および小児におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性評価

研究課題名（英文）The assessment of the effectiveness and safety of seasonal influenza vaccine among Japanese pregnant women and children

研究代表者
小原　拓（OBARA, Taku）

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号：８０６１２０１９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本邦において、妊婦および小児における適切なインフルエンザワクチン接種の普及を推進するためには、本邦独自の成果に基づいて、これらの疑問や不安を払しょくする必要がある。そこで、複数の研究基盤に基づいて、インフルエンザワクチン接種の有効性・安全性の評価を試みた。BOSHI研究・エコチル調査においては、妊婦のインフルエンザワクチンの接種状況把握のための情報収集および出生児の追跡調査を実施した。医師会調査においては、経年的に児におけるインフルエンザワクチンの接種状況、インフルエンザ感染状況、副反応の発生状況を調査し、シーズン間で大きな差は生じていないことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In Japan, information on the effectiveness and safety of seasonal influenza vaccine among pregnant women and infants has not been available, differently from foreign countries. The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of injection of influenza vaccine among pregnant women and infants in Japan based on the established study basements. In the babies' and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital on intrauterine period (BOSHI) study and the Japan Environment and Children's Study (JECS), we completely collected the information on the injection of influenza vaccination among pregnant women and continued the follow-up survey for infants. We also clarified that the prevalence of infants who received influenza vaccine, that of infected by influenza virus, and had an experience of adverse drug reaction by influenza vaccination were not different between influenza seasons from 2015 to 2017.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：医薬品情報・安全性学

１．研究開始当初の背景

平成 21 年の新型インフルエンザパンデミックの際には、感染した場合の重症化のリスクが高いことから、妊婦・小児に対するインフルエンザワクチンの優先接種が行われた。しかしながら、妊婦・小児におけるインフルエンザワクチン接種率は体系的にモニタリングされていない。また、近年、低年齢児におけるインフルエンザ感染率増加が懸念され、平成 23 年以降、6 ヶ月-12 歳児における接種量・回数が増量されている。我々の先行研究（島崎信次郎、小原拓ほか．医薬品相互作用研究．2012）の結果、インフルエンザワクチンの有効性に対する疑問、インフルエンザワクチン接種に伴う副反応への不安、インフルエンザワクチン接種の費用および方法に対する懸念が数多く存在することも同時に明らかとなっている。

したがって、適切なワクチン接種の普及を推進するためには、本邦独自の成果に基づいて、これらの疑問や不安を払しょくする必要がある。

また、本邦の小児を対象にインフルエンザワクチン接種の有効性を評価した疫学研究は 2 件のみであり、小数例の症例対照研究または小児のワクチン接種量・回数が増える以前の研究である。また、小児におけるインフルエンザワクチン接種の安全性や、妊娠中のインフルエンザワクチン接種の妊婦および児に対する有効性・安全性を評価した本邦の疫学研究は皆無である。一方、国外においては、妊婦・小児共に、インフルエンザワクチン接種の有効性・安全性に関するメタアナリシスやレビューが可能なほど、数多くの疫学研究が実施されている。

表. 海外における主なエビデンス

評価対象	接種時期(対象)	著者	年	デザイン	雑誌
有効性 (effectiveness)	妊娠中(妊婦)	Manske JM	2014	meta-analysis	Matern Child Health J
	妊娠中(児)	–	–	–	–
	出生後(児)	Luksic I	2013	meta-analysis	Croat Med J
安全性	妊娠中(妊婦)	Tamma PD	2009	review	Am J Obstet Gynecol
	妊娠中(児)	Trotta F	2014	cohort	BMJ
	出生後(児)	Tennis P	2012	PMS	Vaccine

２．研究の目的

妊婦および小児におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性に関する質の高いエビデンスを、ヒトを対象とした疫学研究から創出することである。

３．研究の方法

本研究は、既存の母子コホートである BOSHI 研究・エコチル追加調査および小児集団を対象とする蕨戸田市医師会調査を基盤とし、本計画独自の調査を追加する形で実施するものである。

BOSHI 研究・エコチル調査においては、母親（妊婦）および出生児のインフルエンザ感染状況および有害事象の発生状況を診療録調査および質問票調査によって把握し、妊娠中のインフルエンザワクチン接種の母親（妊婦）自身または出生児への有効性・安全性を明らかにする。

蕨戸田市医師会・宮城県白石市医師会調査においては、0－15 歳の児のインフルエンザワクチン接種・インフルエンザ感染状況および有害事象の発生状況を質問票調査によって把握し、小児におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性を明らかにする。

（1）BOSHI 研究（医療機関ベースの前向きコホート研究）

【環境】

宮城県岩沼市のスズキ記念病院にて、平成 18 年より妊婦の環境･遺伝要因と疾患発症に関する研究（BOSHI 研究）が開始され、登録終了の平成 23 年までに 1,473 名の妊婦が参加し、母親および児（現在 6-10 歳）を追跡中である。

【対象】

BOSHI 研究に参加している妊婦（母親）および児 1,473 組

【方法・解析】

診療録に基づいて、妊婦健診情報・分娩記録等を収集し、以下の解析を行う。

・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と妊婦のインフルエンザ感染との関連の評価（傾向スコアマッチング後の多変量ロジスティック回帰分析に基づく有効率の算出）

・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と分娩時異常との関連の評価（ワクチン接種による各種イベント有病オッズ比の算出）

診療録および質問票に基づいて、一か月健診およびその後の情報収集し、以下の解析を行う。

・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と出生児のインフルエンザ感染との関連の評価（傾向スコアマッチング後の多変量ロジスティック回帰分析に基づく有効率の算出）

・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と児の奇形等との関連の評価（ワクチン接種による各種イベント有病オッズ比の算出）

（2）エコチル追加調査（ポピュレーションベースの前向きコホート研究）

【環境】

宮城県内の分娩医療機関にて、平成 23 年より、胎児･小児期における環境要因が、妊娠･生殖、児の先天奇形等に与える影響を検証する前向きコホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」が開始され、東北大学独自の薬剤詳細調査を含む追加調査に対して、既に 3,800 名の妊婦が参加し、妊婦（母親）および児（現在 4-6 歳）

を追跡中である。
【対象】
　エコチル追加調査に参加している妊婦（母親）および児 3,800 組
【方法・解析】
　診療録および質問票（産後 1･6･12 か月）に基づいて、妊婦健診情報・分娩記録等を収集し、以下の解析を行う。
　・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と妊婦のインフルエンザ感染との関連の評価（傾向スコアマッチング後の多変量ロジスティック回帰分析に基づく有効率の算出）
　・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と分娩時異常との関連の評価（ワクチン接種による各種イベント有病オッズ比の算出）
診療録および質問票（産後 1･6･12･36･60 か月）に基づいて、1 か月健診およびその後の情報収集し、以下の解析を行う。
　・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と出生児のインフルエンザ感染との関連の評価
（傾向スコアマッチング後の多変量ロジスティック回帰分析に基づく有効率の算出）
　・妊娠中のインフルエンザワクチン接種と児の奇形等との関連の評価（ワクチン接種による各種イベント有病オッズ比の算出）

（3）蕨戸田市医師会・白石市医師会調査（後ろ向きコホート研究）
【環境】
　埼玉県蕨戸田市医師会が、平成 22 年より毎年 4 月に昨シーズンのインフルエンザワクチン接種･インフルエンザ感染状況等に関する調査を経年的に実施している。
【対象】
　毎年 4 月時点の、蕨戸田市内の保育園･幼稚園児･小･中学生約 22,000 名および白石市内の保育園･幼稚園児･小･中学生約 2,500 名
【方法】
　質問票に基づいて、昨シーズンの小児のインフルエンザワクチン接種･接種後の有害事象発生状況、インフルエンザ感染･感染後の重症化状況等の情報収集。
【解析】
　・有効性：
　昨シーズンのインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ感染および重症化の有無との関連の解析（Propensity score マッチング後の多変量ロジスティック回帰分析に基づく有効率の算出）。年齢別・接種回数別等の各種層別解析
・安全性：
　昨シーズンのインフルエンザワクチン接種後の有害事象発生状況の評価
年齢別・性別・接種回数別の有害事象発生率の算出
PMDA 副作用報告データとの比較

　上記の複数の疫学研究から得られた結果を比較・検証し、妊婦および小児におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性に関する質の高いエビデンスを創出する。

４．研究成果
（1）BOSHI 研究（医療機関ベースの前向きコホート研究）
　宮城県岩沼市のスズキ記念病院で実施している BOSHI 研究においては、研究対象者の診療録・妊婦健診情報・分娩記録等の収集が完了した。

（2）エコチル追加調査（ポピュレーションベースの前向きコホート研究）
宮城県内の環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の追加調査においては、研究対象者の診療録・妊婦健診情報・分娩記録等の収集が完了した。エコチル調査の追加調査対象者の追跡調査に関しては、6 か月、12 か月、18 か月、42 か月調査がそれぞれ、98.2%、96.0%、97.7%、88.7%、82.8%、66.1%と高い回収率で実施されている。

（3）蕨戸田市医師会・白石市医師会調査（後ろ向きコホート研究）
埼玉県蕨戸田市医師会調査
　平成 27 年 6 月の時点で、埼玉県蕨・戸田市内の幼稚園・保育園・小学校に通園・通学中の児童 21,971 名において、基礎特性、インフルエンザワクチン接種状況、インフルエンザ感染等に関する自記式質問票を配布・回収した（回収率：69%）。インフルエンザワクチン接種の有効性は、1 回接種では 14%（3-24%）、2 回接種では、31%（24-37%）であった。
　平成 28 年 5 月の時点で、埼玉県蕨・戸田市内の幼稚園・保育園・小学校に通園・通学中の児童 21,024 名において、基礎特性、インフルエンザワクチン接種状況、インフルエンザ感染等に関する自記式質問票を配布・回収した（回収率：70%）。当該シーズン中、幼稚園・保育園児では 5 人に 1 人、小学生は 4 人に 1 人、中学生では 7 人に 1 人がインフルエンザを発症した。時期は 1 月が多く、当該シーズン中に 2 回発症する小児も 7%いた。インフルエンザワクチンは、対象者全体の 47%（幼稚園・保育園；58%，小学校；46%，中学校；35%）が接種していた。また、インフルエンザを発症しなかった小児では 48%（幼稚園・保育園；61%，小学校；48%，中学校；34%）がワクチンを接種していた。インフルエンザを発症した小児のうち、A 型（42%）より B 型（48%）のほうがワクチン接種をしている小児が多かった。
　平成 29 年 5 月の時点で、埼玉県蕨・戸田市内の幼稚園・保育園・小学校に通園・通学中の児童 22,088 名において、基礎特性、インフルエンザワクチン接種状況、インフルエンザ感染等に関する自記式質問票を配布・回収した（回収率：74%）。当該シーズン中、幼

稚園・保育園児では5人に1人、小学生は5人に1人、中学生では4人に1人がインフルエンザを発症した。時期は 1 月が多かった。インフルエンザワクチンは、幼稚園・保育園児の 59%，小学生の 46%，中学性の 33%が接種していた。

宮城県白石市医師会調査

平成 27 年 6 月の時点で、宮城県白石市内の幼稚園・保育園・小学校に通園・通学中の児童 2,643 名において、基礎特性、インフルエンザワクチン接種状況、インフルエンザ感染等に関する自記式質問票を配布・回収した（回収率：86%）。インフルエンザワクチン接種の有効性は、1 回接種では認められず、2 回接種では 35%（12-52%）であった。インフルエンザワクチン接種の安全性を評価した結果、接種後の副反応としては、発赤が 19%と最も多く、次いで腫脹（16%）、しこり（10%）、熱感（7%）の順に多く、アナフィラキシーの回答はなかった。本調査の結果、2014-2015 シーズンのインフルエンザワクチン接種による重篤な副反応は認められず、ワクチン 2 回接種がインフルエンザ感染の予防に寄与していたことが明らかとなった。

平成 28 年 6 月の時点で、宮城県白石市内の幼稚園・保育園・小学校に通園・通学中の児童 2,524 名を対象に、基礎特性、インフルエンザワクチン接種状況、インフルエンザ感染等に関する自記式質問票を配布し、1,979 名から調査票を回収した（回収率：78.4%）。インフルエンザワクチン接種率は 53.1%、インフルエンザウイルス感染率は 31.2%であり、インフルエンザワクチン接種のインフルエンザウイルス感染に対する有効性は、1 回接種では認められず、2 回接種では 33.5%（12.2-49.6%）であった。インフルエンザワクチン接種の安全性を評価した結果、接種後の副反応としては、ワクチン接種者における副反応としては、発赤が 16.4%、腫脹が 16.5%、しこりが 8.3%、熱感が 6.0%であった。平成 27 年度実施の調査との比較の結果、宮城県白石市内の児童における平成 27-28 年シーズンのインフルエンザ 4 価ワクチン接種の安全性・有効性は、平成 26-27 年シーズンのインフルエンザ 3 価ワクチン接種と同程度であったことが示唆された。

副作用報告データを用いた検討

医薬品医療機器等法（旧薬事法）および予防接種法に基づいて報告された副作用症例を蓄積した「医薬品副作用データベース（JADER）」が、平成 24 年より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から公表されたため、平成 16 年 4 月以降に報告された症例から、患者の年代が 10 歳未満または新生児･乳児である症例を JADER から抽出し、被疑薬がワクチンの場合をワクチン症例と分類し、症例の転帰・報告頻度の高い被疑薬の一般名・副作用症状等を集計した。JADER から抽出された症例は 13,768 件であり、そのうちワクチン症例は 2,864 件であった。転帰として回復・軽快に至った症例はワクチン症例で 77.8%、死亡に至った症例はワクチン症例で 3.3%であった。ワクチン症例のうち、被疑薬の一般名として、インフルエンザ HA ワクチンは 16.8%、A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）は 2.1%であった。インフルエンザ HA ワクチン症例は 2005 年の 29.5%をピークに、徐々に減少傾向を示した。副反応としては、ワクチン症例では発熱が最も多く（11.6%）、次いで痙攣（4.3%）、熱性痙攣（3.4%）の順であった。被疑薬と症状の組み合わせとしては、インフルエンザ HA ワクチンによる発熱が 2.1%と最も多く、次いで、インフルエンザ HA ワクチンによるアナフィラキシーショックおよび注射部位腫脹がそれぞれ 1.5%であった。JADER を用いて、本邦の小児におけるワクチン使用に伴う副反応の発生状況およびその特徴を明らかにした。

医師会調査の結果と合わせると、インフルエンザワクチン接種による副反応としては、発熱・腫脹の頻度が高いことが考えられた。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

①Hidekazu Nishigori, Taku Obara, Toshie Nishigori, Hirohito Metoki, Mami Ishikuro, Satoshi Mizuno, Kasumi Sakurai, Nozomi Tatsuta, Ichiko Nishijima, Ikuma Fujiwara, Takahiro Arima, Kunihiko Nakai, Nariyasu Mano, Shinichi Kuriyama, Nobuo Yaegashi and Japan Environment & Children's Study Group. Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study. Pharmacy. 2017, 5. DOI:10.3390/pharmacy5020021.（査読有）

②小原　拓．本邦の妊婦における医薬品使用の安全性評価．医薬品相互作用研究．2015, 39, 1-8.（査読有）

〔学会発表〕（計 7 件）

①小原　拓，柿崎　周平，赤坂　和俊，鈴木　洋一，栗山　進一，佐藤　恒明，小松和久，眞野　成康．小児におけるインフルエンザ 4 価ワクチン接種の安全性と有効性の評価．医療薬学フォーラム 2017／第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム．2017 年 7 月 1 日．鹿児島市民文化ホール(鹿児島県鹿児島市)．

②赤坂　和俊，小原　拓，遠藤　史郎，池田　しのぶ，十日市　文子，鈴木　博也，久道　周彦，山口　浩明，賀来　満夫，眞野　成康．インフルエンザワクチン接種の有効性・安全性と医療従事者の認識．第 55 回日本薬学会東北支部大会．2016 年 9 月 25 日．奥羽大学(福島県郡山市)．

③小原　拓，柿崎　周平，鈴木　洋一，眞野　成康，佐藤　恒明，栗山　進一．宮城県白石市の児童におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性評価：2014-2015シーズン調査．日本病院薬剤師会東北ブロック第6回学術大会．2016年5月21日．ホテルハマツ(福島県郡山市)．

④小原　拓，八木　直人．小児におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性評価．第 119 回日本小児科学会学術集会．2016年5月14日．ロイトン札幌(北海道札幌市)．

⑤小原　拓．薬剤師によるエビデンスの評価・創出のために．第146回宮城県病院薬剤師会学術研究発表会．2016年3月6日．東北大学(宮城県仙台市)．

⑥小原　拓．知っておくべき妊娠と薬の知識－妊娠と薬外来の経験から－．第4回妊婦授乳婦薬物療法研修会．2016 年 2 月 27 日．TKP ガーデンシティ仙台(宮城県仙台市)．

⑦松田　彩子，浅山　敬，小原　拓，八木直人，大久保　孝義．小児におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する検討：埼玉県蕨戸田市医師会調査2014-2015年．第26回日本疫学会学術総会．2016年1月22日．米子コンベンションセンターBiGSHiP(鳥取県米子市)．

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
小原　拓（ OBARA， Taku ）
東北大学・大学病院・准教授
研究者番号：80612019

(2)研究分担者
な　し

研究者番号：

(3)連携研究者
な　し

研究者番号：

(4)研究協力者
な　し