

表 8 : AEFI サーベイランスに必要な最低限の情報を含む核変数

核変数	各変数の内容
識別情報	国のセンターが AEFI 報告を最初に受理した日付
	AEFI が報告された国
	場所 (住所)
	世界的固有番号 (Worldwide unique number)
症例	患者識別子
	生年月日 (または)
	発生時の年齢 (または)
	発生時の年齢層
	性別
	病歴
ワクチン	第一被疑ワクチン名 (ジェネリック)
	AEFI 直前に投与されたその他のワクチン
	バッチナンバー
	この被接種者に対するワクチン接種回数
事象	ワクチン接種の日付および時間
	AEFI 発生の日付および時間
	有害事象
	AEFI の転帰
報告者	AEFI を最初に報告した者の名前
	施設/場所
	役職/部署
	E メールアドレス
	電話番号
その他	(ある場合) 報告が世界データベースにアップロードされる前に加えられた国の職員によるコメント

予防接種キャンペーン中の AEFI の報告

キャンペーンは、予防接種安全性サーベイランスを強化または確立する機会である。予防接種過誤関連反応を減少させ、AEFI をモニターし対応するための厳密な計画により、キャンペーン中に有害事象およびその影響を最小限にすることが可能である。注意深い計画により、AEFI のために否定的な伝聞が広がる可能性が限定される。集団予防接種イベントまたは特別な予防接種プログラムでは、AEFI の報告を確保することが 2 つの理由からきわめて重要となる。

1. 集団予防接種および特別な予防接種プログラムでは、特定の期間に特定のターゲット群の多数の個人に対し接種を実施するため、短期間のうちにきわめて多くの有害事象が報告される場合がある。事象の発生率に変化はないが、事象数が増加するために、特に注射用ワクチンが用いられた場合や特に大きな社会的動員があった場合には、スタッフや公衆が気付きやすい。事象が適切に調査または分析されなければ、公衆の懸念を引き起こし、予防接種プログラムに影響を与えることも考えられる。
2. 特別な予防接種プログラムの際に、過去に経験のない、または有害事象に関する情報がほとんどない新規のワクチンが導入される場合がある。特別な予防接種プログラムの際には、サーベイランスの強化によりシグナルを検出できる可能性がある。例として、2009 年から 2010 年にかけて、フィンランドでのインフルエンザ H1N1 の集団接種後にナルコレプシーの症例が発生した。

報告の障壁

予防接種サービス提供者が、以下に挙げる理由の 1 つ以上のために AEFI を報告しない場合がある。

- 事象が予防接種に関連するとみなしていない
- 報告のシステムおよび手順に関する知識がない
- 無気力または引き延ばし、関心または時間がない、報告フォームを見つける能力がない
- 報告することによって個人的な影響が生じるという恐れ
- 害を惹き起こし、事象に対して責任があるという罪悪感
- 診断に自信がない場合に事象を報告することに気後れを感じる
- 報告フォームの不足

現場レベルの予防接種サービスユニットが適切に報告を処理しない限り、適正な予防接種安全性サーベイランスシステムは存在しないことを強調するのが妥当である。恐れも罰もなく有害事象を報告することをスタッフに促さねばならない。目的はシステムの改善または追加的訓練の提供であり、個人を責めることではない。

医療従事者に対する肯定的なフィードバックが不可欠である。フィードバックは、調査または因果関係評価が実施された場合にはその転帰、および、特に将来の予防接種の必要性を考慮した被接種児／者の管理に関する勧告事項を含むものとする。

報告を支援するには、フォームを十分に供給しなければならない。住所を記入した郵便料金支払い済みのフォームにより報告が改善される国もあり、特に個人開業医には有効である。

民間部門の報告

公的施設と同じく、予防接種サービスを扱い AEFI の治療を行うあらゆる民間医療施設は、各予防接種安全性サーベイランス拠点にあらゆる AEFI を報告するものとする。民間部門からの報告は2つの理由から奨励される。

1. 公的施設で予防接種を受けた後に、民間部門の医療を求める者がいる。
2. 民間部門で用いられるワクチンをモニターすることも重要であるため、あらゆる AEFI を報告することが必要である。

報告データの均一性を維持するためには、AEFI サーベイランスシステムで用いられる AEFI 報告フォームを民間部門でも準備することが奨励される。

まとめ

Summary

- 報告すべき AEFI の一覧が入手できることが必要である。
- 報告すべき各事象に関する症例定義 (Brighton Collaboration によるものなど) が入手できるようにすべきである。
- AEFI の報告には、全世界でのシグナル評価を可能にするための最低限の核変数セットを記載した標準化報告フォームを用いるものとする。これは各国が AEFI を評価するうえで有益である。
- 民間部門からの報告が奨励される。
- 西太平洋地域および全世界 (WHO 国際医薬品モニタリングプログラム [WHO Programme for International Drug Monitoring] / UMC) と報告を共有することが奨励される。
- 報告の障壁を明らかにし、適切な措置を取ることで報告過程が改善される。

AEFI の調査

なぜ報告を調査すべきなのか

症例調査の最終目標は、AEFI または AEFI クラスターの原因を突き止め、今後、類似の事象が発生するのを予防することである。原因が予防接種過誤であることが明らかになった場合は、直ちに救済措置を取る必要がある。原因が究明できない場合または事象が予防接種以外の理由によるものである場合であっても、スタッフが事象を調査したという事実そのものによって、予防接種に対する公衆の信頼が増すであろう。

AEFI 例を調査する目的を以下に挙げる。

- 報告された診断を確認すること、またはほかに可能性のある診断を提案し、その医学上の事象の転帰を明らかにすること
- 事象が発生した被接種者の予防接種に用いられたワクチンの仕様の詳細を確認すること。最も重要なのは、その AEFI に対する何らかのワクチン関連の接点が明らかになることである。
- プログラムの運営面を検討すること。事象がワクチンによるものまたは偶発的なものと思われる場合でも、予防接種過誤によって重症度が増していることがある。
- 報告された事象が単一の出来事であるのかクラスターの一つであるのか、クラスターである場合には、疑われる予防接種がどこで実施されどのワクチンが用いられたのかを明らかにすること。
- 被接種者らが同一の医学上の事象を経験していないかを明らかにすること。

どの報告を調査すべきか

すべての AEFI に調査が必要なわけではない。報告が受理された場合、調査が必要か否かを決定するための評価を実施すべきである。

以下の場合には報告された AEFI について調査しなければならない。

- 既知または未知の原因による重篤な事象と思われる
- 軽微な AEFI クラスターの一つである
- 新たに導入されたワクチンに関連するシグナルおよび事象を認める
- 予防接種過誤を原因とする可能性がある
- AEFI サーベイランスのために定義された事象の一覧に記載されている
- 親または公衆の多大な懸念を惹き起こす

報告体制が改善されると、反応率に実際の増加がない場合であっても AEFI の報告数が増加しうる。調査者は、反応率に実際の増加がみられるかどうかを明らかにするとともに、増加の原因を特定する必要がある。たとえば、ワクチン製造業者またはワクチンロットの変更が反応率の変化を招く場合がある。

調査を必要とする AEFI のタイプを定義するための基準を確立すべきである。AEFI サーベイランスの責を負う中間レベルおよび国レベルのユニットは、調査を必要とする全報告が適切に調査されることを確保する必要がある。

誰が調査すべきか

調査の実行は、国の AEFI サーベイランスシステムの運営構造による。大半の状況下では、最下位レベルには調査を実施するだけの処理能力がない。オーストラリア、中国、日本および韓国などの大規模先進国では、最下位レベルのチームにも調査を実施する処理能力があろう。しかし、小規模な島国（太平洋の小さい島国など）では、システム内にさまざまなレベルが存在しないと思われる。そのため、どのレベルの調査者であっても、最小限の処理能力で調査を実施してもよい。その他の国々では、調査を実行するのが中間（州／地方／地区）レベルであってもよい。専門家による国レベルから地方レベルへの支援および全レベル間の密接なコミュニケーションが必要かつ重要である。

いつ調査するか

調査の緊急性は状況による。しかし、調査が必要であると決定された場合は、できる限り早急に開始すべきである。システムの評価に「適時性」基準を盛り込むのが有用であろう（緊急の調査の場合は 2 営業日以内に開始し、緊急性が低い場合は 5 営業日以内など）。緊急の調査が必要となる基準（持続的な問題、コミュニティの関心が高いなど）を事前に定めるべきである。

どのように調査するか

AEFI の調査は、標準的な疫学的調査の原則（表 9）に従う。有害事象の疑い例を迅速かつ徹底的に調査することが重要である。調査者は、疑われる反応を直接確認するとともに、患者／親、医療従事者および監督者、コミュニティのメンバーから情報を収集することが必要になる。収集した情報（および結果）を、AEFI 調査フォーム（付録 G）に記録するものとする。

予防接種過誤および偶発事象が、有害事象の原因として最も可能性が高い。そのため調査者は、原因として予防接種過誤を疑い、ワクチンの保管、取り扱いまたは投与に何らかの誤りがあったという根拠を検討すべきである。次いで、特定の過誤についてさらに多くを究明し、必要な是正措置を取ることに注意を集中することができる。調査者は、責めを負う個人を探すよりもシステムの問題を明らかにするべきである。

報告された AEFI のすべてに調査が必要なわけではない。

WHO が挙げた報告のための核変数は徹底的な調査の目的には十分ではないため、別にデザインされたデータ収集フォームを調査に用いることを各国に奨励するものである。

調査者は、WHO AEFI 調査に関する覚書 (Aide-Memoire on AEFI investigation) を資料として用いてもよい (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/792.pdf>)。これは、主要な定義、調査準備の手引きならびに調査の各段階に役立つ情報を記載したチェックリストを提供するものである。

報告に関するガイドラインから得られたまたは調査中に定義された明確な症例定義が不可欠である。調査では、コミュニティで発生した全事例を特定し、被疑ワクチンの全被接種者について転帰を明らかにする必要がある。ワクチンの被接種者と接種を受けなかった者について疾患リスクを比較すべきである。十分な情報が得られると同時に作業仮説を立てるものとする。作業仮説は調査の過程で変更してもよい。次いで、調査の焦点は作業仮説を確認することに移行するものとする。合理的な妥当性により仮説が確認されるまでは、仮説に基づき何らかの措置を取るべきではない。

調査終了時には、AEFI 調査フォーム (付録 G) に記録するものとする。

実験室試験：ワクチン

ときに、疑われる原因が実験室試験によって確認されたり除外されたりする可能性がある。ワクチンの無菌性、毒性および含有物 (アルミニウム含有物など)、希釈剤の無菌性および化学的組成および、注射針およびシリンジの無菌性について試験を実施してもよい。試験はルーチンとしてではなく明確な疑いに基づき依頼されるべきであり、作業仮説を立てる前に依頼してはならない。実験室試験は常に高価である。該当する場合には、どのサンプルを試験するかは事象の原因に関する作業仮説による (表 10)。ワクチンの非臨床評価に関する WHO のガイドラインは以下で入手可能である。

http://www.who.int/biologicals/publications/nonclinical_evaluation_vaccines_nov_2003.pdf

実験室試験：ヒト試料

生化学的検査、病理組織学的検査および微生物学的検査には、試料を地域の病院で処理し、依頼された実験室試験を実施する設備を備えた最寄りの実験室へ送るものとする。必要な実験室試験のための設備が中間レベル (州、地方、地区) の施設に備わっていない場合は、国の実験室または海外の認定実験室に試料を送ることを考慮すべきである。

収集した各試料について、収集日時および種類を記録し、微生物学、生化学、免疫学、病理組織学、血液学、放射線学などの、事象に関する臨床的調査および医療記録を文書化するものとする。過去の病歴、薬歴、予防接種歴、アレルギー歴および

医療記録上の所見などがわかる詳細な履歴を入手することが必要である。試験する試料を決定するには、治療を行っている臨床医に相談することが推奨される（表 11）。

表 9 : AEFI 調査の手順

手順	行動
1 報告に記載された情報を確認する	<ul style="list-style-type: none"> • 患者の医療記録（またはその他の臨床記録）を得る • 医療記録および書類の情報から患者に関する詳細を確認する • AEFI 報告フォームに記載されていない詳細を得る • 調査に含める必要のある他事例がないかを確認する
2 患者に関するデータを調査し収集する	<ul style="list-style-type: none"> • 予防接種歴 • 類似の反応歴またはその他のアレルギー歴を含む過去の病歴 • 類似事象の家族歴
事象について	<ul style="list-style-type: none"> • AEFI に関する病歴、臨床記述、あらゆる関連する臨床検査結果および事象の診断 • 治療、入院の有無および転帰
被疑ワクチンについて	<ul style="list-style-type: none"> • ワクチン出荷時の状態、現在の保管状態、ワクチンバイアルの管理状況および冷蔵庫の温度記録 • 医療施設到着前のワクチン保管、どこから来たか（コールドチェーン内の流通経路）、ワクチン管理カード
その他の者について	<ul style="list-style-type: none"> • 同一ワクチンを接種したその他の者に疾患が発生したか • その他の者が類似の疾患（症例定義が必要な場合がある）を来たしたか、その場合は被疑ワクチンへの曝露の有無 • 地域の予防接種サービスを調査
3 聞き取りによりサービスを評価する	<ul style="list-style-type: none"> • ワクチンの保管（開封バイアルを含む）、配布および廃棄 • 希釈剤の保管および配布 • 再構成（過程および保管された期間） • シリンジおよび注射針の消毒および滅菌 • 予防接種実施時の訓練、監督および接種者の詳細 • 予防接種数が通常より多いか
実施中のサービスを観察する	<ul style="list-style-type: none"> • 冷蔵庫—ほかに何が保管されているか（取り違える恐れのある類似容器がワクチンの隣に保管されていないかに注意）、どのワクチン/希釈剤が他薬品とともに保管されているか、ラベルがなくなったバイアルがないか • 予防接種手順（再構成、ワクチンの吸い上げ、注射技術、針およびシリンジの安全性、開封バイアルの廃棄） • 汚染が疑われる開封バイアルはないか

段階	行動
4 作業仮説を立てる	<ul style="list-style-type: none"> 可能性が高い／考えうる事象の原因
5 作業仮説を検証する	<ul style="list-style-type: none"> 症例分布は作業仮説に一致するか ときに、実験室試験が有用な場合がある（本文参照）
6 調査の結論を導く	<ul style="list-style-type: none"> 原因に関する結論に達する AEFI 調査フォーム（付録 F）に記入する 是正措置および推奨されるそれ以上の措置（9章）を取る

表 10：作業仮説により AEFI を調査するための実験室試験

作業仮説 - 予防接種過誤が疑われる	送るべき試料	実験室試験
ワクチンの輸送または保管	ワクチンバイアル	成分（冷凍ワクチンについて）
再構成の過誤	ワクチンバイアルおよび／または希釈剤	無菌性または成分（化学的）
非滅菌注射	針、シリンジ、ワクチンバイアルおよび希釈剤	無菌性
ワクチンの問題	ワクチンバイアル	成分、毒性

表 11：優先すべき AEFI およびその後に採取する試料の手引き

事象	患者から採取する試料
重篤な局所反応	血液
膿瘍	スワブ、血液
リンパ節炎	血液
麻痺を伴わない CNS 症状	脳脊髄液、血液
麻痺を伴う CNS 症状	便
アナフィラキシー	血液
毒素性ショック症候群	血液、血液培養
死亡	死後組織試料

AEFI クラスターの調査

AEFI クラスターは、時間、場所またはワクチン接種が共通の同一事象が 2 件以上発生したものと定義される。これら 3 つの要因を確認すること（ワクチンのバッチを確認など）とは別に、調査者は、ほぼ同じ年齢層およびほぼ同じ遺伝的素因または遺伝性疾患のある集団に発生した AEFI を探すべきである。

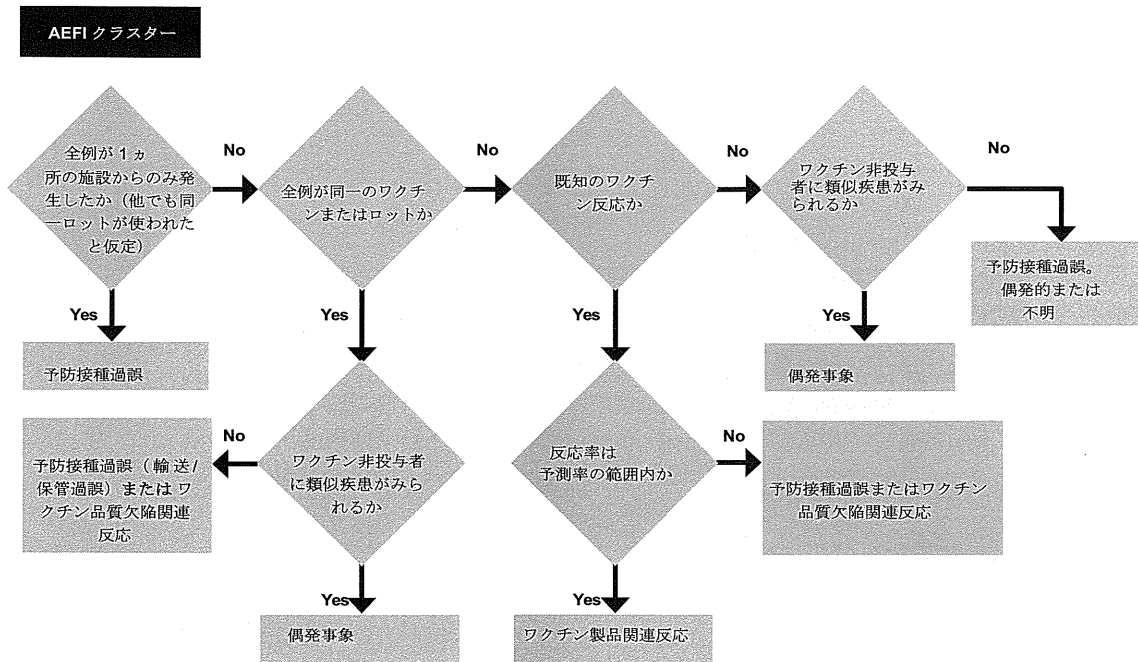
クラスター調査は、症例定義を確立し、症例定義を満たすあらゆる事例を特定することから開始される。その後、予防接種プログラム管理者は 2 つの措置を取るものとする。

1. 以下のことを収集し記録することにより、いつ、どこで何のワクチンを投与されたかなどが共通した事例（クラスター事例）を特定する
 - 各患者に関する詳細データ
 - プログラムに関するデータ（保管および取り扱いなど）
 - 予防接種の実施および提携した医療従事者による実施
2. 事例間に共通する以下のようなあらゆる曝露を特定する
 - 用いられたワクチンに関する全データ（商品名、ロット番号など）
 - 地域在住のその他の者に関するデータ（曝露されていない者を含む）

AEFI クラスターが特定された場合、原因別定義により調査および因果関係評価の枠組みが得られる。通常は、ワクチン品質の欠陥の可能性ならびに予防接種過誤が発生したかどうかを調査することが重要検討事項である。比較的新しいワクチンの場合または確立されたワクチンが新規のターゲット集団に用いられた場合は、クラスターが過去に認識されていないワクチン製品関連反応である可能性がある。そのため、ワクチンとの因果関係において発生する可能性のある事象の背景的発生率を知ることが、提供するシグナルの強さという点でクラスターを評価するうえで不可欠である。

原因別 AEFI	クラスター特性
ワクチン反応（製品関連または品質欠陥関連）	<ul style="list-style-type: none"> • 全例が同一のワクチンまたはロットを投与されており、コミュニティ内に類似事例がない場合 • 複数の状況下で事象発生頻度の増加が報告された場合
予防接種過誤関連	<ul style="list-style-type: none"> • 全例が同一の医療従事者／施設からワクチン投与を受けており、ほかに事例がない場合
偶発的	<ul style="list-style-type: none"> • 同一地域、同一年齢層に予防接種を受けていない事例が存在する場合
予防接種不安関連反応	<ul style="list-style-type: none"> • 予防接種後失神のクラスターは、思春期の女兒をターゲットにした予防接種プログラムの際に発生することがよく知られた予防接種不安関連反応である

図 2 : AEFI クラスターの原因の特定



死亡例の調査

予防接種後の死亡例は公衆のパニックを惹き起こしうるため、直ちに現地調査を実施しなければならない。国の予防接種プログラムを含む全管理レベルに死亡を通知すべきである。死亡例の調査は、臨床、実験および法医学の専門家からなるチームによって実施されることが推奨される。プログラム管理者の参加が必要であるが、過度に防衛的であるべきではない。

ワクチン／予防接種を原因とすることが疑われる全死亡ののちに検死を実施することが好ましく、推奨される。しかし、検死実施の決定は、宗教や文化による許容および国の法的枠組みの範囲内で下すものとする。

剖検では以下のことを実施すべきである：臨床試験所見および放射線学的所見を含む症状発現前後の詳細な病歴の検討、可能であれば死亡現場に出向き追加的証拠を収集、放射線学的検査、組織病理学的検査および、毒物学的検査および微生物学的検査。微生物学的検査、免疫学的検査、組織病理学的検査およびウイルス学的検査の検体は、関係する実験室による指示に従って採取するものとする。予防接種後の死亡報告に関する包括的な因果関係評価の実施を可能にする標準的な剖検プロトコールを固守することが重要かつ必要である。

まとめ

Summary

- 調査は適時的、包括的かつ系統的であるべきである。
- 実験室調査は重要であるが、ルーチンであるべきではない。適当かつ必要な場合に実施する。
- 剖検調査が奨励される。

AEFI データの分析

予防接種安全性サーベイランスには、国内の予防接種プログラムで用いられるワクチンの影響に関するデータの構造化された系統的かつ常置的な採集が含まれるものとする。加えて、サーベイランスにはデータの疫学的分析ならびに、プログラム管理者、NRA および製造業者などその他の関係者に助言するための結果の配布が含まれるものとする。

ワクチンの使用が増加すると必然的にワクチン製品関連反応が増加すると考えられるため、抗原（ワクチン）別の有害反応報告率を算出することが不可欠である。評価が必要なのは常に比率（既知のワクチン製品関連率との比較）であり報告数ではないため、特定のロットに伴う問題を考慮する際には、できる限り正確なワクチン使用数を分母として用いることが重要である。詳細情報は、http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet.pdf を参照のこと。

AEFI に関するデータの分析は、以下の要素に左右される。

- 提出された AEFI フォームの完全性。
- データの正確性の確認および再確認。
- AEFI が報告されていない医療施設の特定。報告を怠ったためであるのか、報告すべき AEFI が存在しないのかを明らかにする。「報告件数ゼロ」なのか「報告すべきことが皆無」なのかを確認。
- 規定の期間内に受理された AEFI 報告の評価。
- ワクチン 1,000 ドーズ、10,000 ドーズまたは 100,000 ドーズのいずれについての事象数および発生率の評価か。
- AEFI タイプの分類。
- 用いられた当該ワクチン 100 ドーズまたは 1,000 ドーズのいずれあたりの数および発生率によって各タイプの予防接種過誤を分析するのか。
- 既存または既知のワクチン反応率および背景率との比較。

誰がデータを分析すべきか

データ分析は、予防接種安全性サーベイランスシステム内のさまざまなレベル（プログラム実行レベル、中間レベルおよび国レベル）で実施可能である。予防接種サービス提供者レベルでのデータ分析は、予防接種過誤を明らかにするのに非常に重要である。これは主として、迅速に是正措置を実施するためである。分析の範囲および目的はレベルにより異なる。さまざまなレベルで分析を繰り返す場合であっても、分析範囲により必然的に異なるものになる場合がある。

どのようにデータを分析し解釈すべきか

手順 1: 報告された全 AEFI データをラインリスト化する必要がある（付録 H 参照）。ラインリスト化することにより、さらに分析が必要なクラスターまたは異例または重大な報告事象を最初に特定するのに役立つ。

手順 2: AEFI データを場所、患者、時間、抗原および事象のタイプ（高熱、膿瘍など）別の表にする。この手順により、AEFI をさまざまな変数別にさらにフィルタリングすることができ、プログラム管理者が分析を進める手がかりを得るのに役立つ。この段階であっても、高頻度な予防接種過誤を特定することが可能である。（たとえば、1 ヶ所の予防接種センターで膿瘍の数が増加している場合は予防接種過誤による可能性が高くなる。）しかし、因果関係を確認するにはこのような観察結果をさらに調査することが必要である。

手順 3: AEFI の発生率を算出。各抗原別に投与されたドーズ数が、一定期間内（月、四半期または年）に各抗原について報告された AEFI 率を算出するための分母である。抗原が 2 回以上投与された場合には、分析範囲を 1 回目または 2 回目または 3 回目の投与ごとの AEFI 率へと広げる。このためには、1 回目または 2 回目または 3 回目に投与された抗原のドーズ数を分母として用いる必要がある。

たとえば、X 国では 1 歳未満の小児の登録人口が 5,000 名である。麻疹ワクチンの接種率は 90% である。同年中に、麻疹ワクチン接種に続いて熱性痙攣が 20 件報告された。熱性痙攣の発生率をどのように算出すればよいか。

このワクチン反応（熱性痙攣）の分子は 20 である。

選択について最も困難なのが適切な分母を使用することである。分母の選択にはいくつかの選択肢がある。

分母の選択肢

分母	限界
投与されたワクチンのドーズ数	最も信頼性が高いが、しばしば入手不能
配布されたドーズ数	投与数より多いため、数字が低下する可能性がある（過小評価）
接種率×人口	接種率の推定にばらつきがあるため精度が低い場合がある
ターゲット人口	接種人口の代理算定法（過小評価の場合もある）

この例では、他のデータが存在しないため、分母を得るには接種率を利用できる。

分母 = 人口 × 接種率 = 5,000 × 90% = 4500

報告された熱性痙攣の発生率は $20 / 4500 \times 100 = 0.44\%$

乗数：乗数は分析の目的およびレベルにより異なるため、適切な乗数の使用が重要である。地域レベルでは、パーセンテージ(%)が最良の選択であるのに対し、中間レベルおよび国レベルでは 1,000、100,000 または 100 万を乗数に用いる場合がある。

高頻度かつ軽微なワクチン反応にはパーセンテージが推奨され（表 2 参照）、まれであるが重篤な反応には 10,000 (10^4)、100,000 (10^5) または 1,000,000 (10^6 、100 万) が使用可能である（表 3）。

WHO 西太平洋地域事務局は、軽微事象および重篤事象の両者について、報告される AEFI を推定するための算出表を作成した。

図 3：予測されるワクチン反応率の WPRO 算出表

高頻度かつ軽微のワクチン反応について予測される年間発生率 サンプル国のサンプル州							
ワクチン	症状	投与 100 回あたりの発生率		1 年間に投与されるワクチンの数	1 年間に予測される件数		注
		低率	高率		低率	高率	
HB	局所反応、疼痛、腫脹、発赤	5	15	1000	50	150	
HB	発熱	2	10	100	2	10	
HepB 小児	局所反応、疼痛、腫脹、発赤		5	1 000 000		50 000	
HepB 成人	局所反応、疼痛、腫脹、発赤		30	20 000		6 000	
麻疹/ MMR	局所反応、疼痛、腫脹、発赤		10	1 526 530		152 653	
麻疹/ MMR	発熱		5	1 526 530		76 327	
麻疹/ MMR	易刺激性、倦怠感、非特異的症状		5	1 526 530		76 327	
OPV	発熱	1		20 000	200		
OPV	易刺激性、倦怠感、非特異的症状	1		20 000	200		下痢、頭痛、筋肉痛
破傷風/ DT	局所反応、疼痛、腫脹、発赤		10	20 000		2 000	ブースター接種の場合、局所反応の比率は最大 50-85%に増加する傾向
破傷風/ DT	発熱		10	20 000		2 000	
破傷風/ DT	易刺激性、倦怠感、非特異的症状		25	20 000		5 000	
DTP	局所反応、疼痛、腫脹、発赤		50	4 500 000		2 250 000	全菌体百日咳ワクチンの場合。無菌体百日咳ワクチンの比率は低い。
DTP	発熱		50	4 500 000		2 250 000	W 細胞百日咳ワクチンの場合。無菌体百日咳ワクチンの比率は低い。
DTP			60	4 500 000		2 700 000	W 細胞百日咳ワクチンの場合。無菌体百日咳ワクチンの比率は低い。

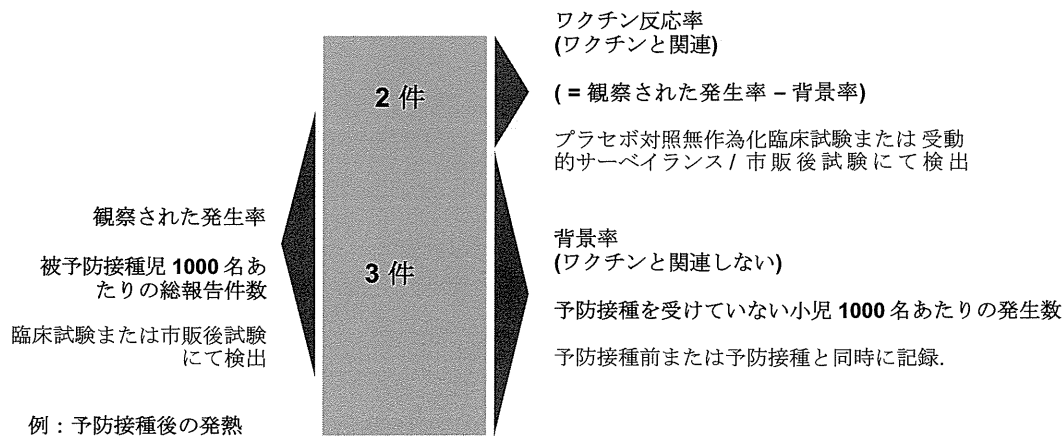
ワクチン別の年間予測 AEFI 数を算出するには、年間に投与されるワクチンの数を記入するだけでよい

手順 4：発生率の比較および解釈。

ある抗原による各種の AEFI について予測されるとされているワクチン反応率（表 2 および 3）は、報告された AEFI に関して是正措置を取るべきかを決定する手引きとなる。報告された医学上の事象の国内での背景率について知ることも重要である。背景率は独立したものであり、ワクチンとは関連がない。観察された（報告された）発生率には、背景率およびワクチン関連率の両者が含まれている。背景率と報告された AEFI の発生率を比較することにより、考えられる AEFI のタイプについて結論を導けるであろう。

下の図は、ワクチン反応率（実際にワクチンにより惹き起こされた事象の発生率）を明らかにするための背景率と観察されたある事象の発生率との比較を示すものである。

ワクチン反応率 = 観察された(報告された)発生率 - 背景率



出典：<http://vaccsafetytraining.fillmann.net/rates-of-adverse-vaccine-reactions.html>

値が予測されるワクチン反応率を上回る場合、ワクチン反応率が真に増加したのか、その値がその他の要因によるものなのかを検討する必要がある。

AEFI の発生率を比較する際に考慮すべき要因

ワクチン

あるワクチンは同一の抗原を含有するが、製造業者が異なると、アジュバントその他の成分など、ワクチン（またはワクチンの各ロット）の組成が大きく異なる場合がある。このばらつきにより、反応源性（ワクチン反応を惹き起こす能力）の異なるワクチンができる結果となり、次いでそのことがワクチンを原因とする発生率の比較に影響を及ぼす。

年齢

異なる年齢層に投与された場合、同一のワクチンであっても、ワクチンを原因とする発生率が異なる場合がある。たとえば、乳児に MMR ワクチンを投与すると熱性痙攣を惹き起こす場合がある。この症状は、同一ワクチンを投与した青年には発生しない。

ワクチン投与数

同一のワクチンであっても、「初回接種」と「ブースター接種」とでは反応源性プロファイルが異なる場合がある。たとえば DTaP ワクチンは、初回接種では同一ワクチンのブースター接種時よりも、広範囲な肢の腫脹が起こりにくい。

症例定義

同一の症例定義に従わない調査の間で有害事象の定義が異なる場合がある。標準化された症例定義を用いないことが、AEFI 発生率の推定に影響しうる。Brighton Collaboration が多くのワクチン反応について症例定義を作成している (www.brightoncollaboration.org)。

サーベイランス方法

サーベイランスデータの収集方法により発生率が変わる場合がある。サーベイランスデータの収集が能動的な場合と受動的な場合、市販前臨床試験を用いた場合と市販後臨床試験を用いた場合、無作為化およびプラセボ対照の有無などである。

背景状況

ある事象の背景率はコミュニティにより異なる場合がある。これにより、両コミュニティにおけるワクチンを原因とする発生率が同じであっても、観察された発生率が変動することがある。たとえば、偶発的な感染症のために死亡の背景率が高い国では、ワクチン接種後に報告される死亡の比率が高くなる場合がある。

情報源：<http://vaccsafetytraining.fillmann.net/rates-of-adverse-vaccine-reactions.html>

ここに提示したシナリオに沿って、A 国で報告された熱性痙攣の発生率 0.44%と、麻疹含有ワクチン接種後に予測される熱性痙攣の発生率 0.03%（表 3）を比較してみよう。観察された（報告された）発生率 0.44%は、予測されるワクチン反応率 0.03%よりも大きいことがわかる。これは調査が必要な根拠となる。症例定義は正しいか。発症までの期間は、報告されている熱性痙攣またはその他の何らかの理由と一致するか。または、ワクチン製品に何か問題はないか。いかなるワクチン有害事象分析でも、考慮すべき交絡因子やバイアスの原因には年齢、性別、人種／民族、季節（インフルエンザワクチンなど）、カレンダー時間および国／地域がある（がこの限りではない）。

さまざまなレベルでの分析の目的

プログラム実行レベル	何のデータを分析するか	当該レベルでのデータ分析の目的
地域レベル (予防接種提供レベル)	<ul style="list-style-type: none"> 診療所、病院、村による一定期間内の報告数 場所（診療所、病院）、人および時間別の AEFI 報告 抗原別の AEFI 報告 	<ul style="list-style-type: none"> プログラム運営の指標となる（適時性、完全性） 予防接種過誤の特定が是正措置につながる ワクチン反応および偶発事象を特定できる
中間レベル (地方／州／地区／町)	<ul style="list-style-type: none"> 地域レベルによる報告の数 場所（診療所、病院）、人および時間別の AEFI 報告 クラスター分析 抗原別の AEFI 報告 	<ul style="list-style-type: none"> 地域レベルでのプログラム運営の指標となる（適時性、完全性） 予防接種過誤の特定が是正措置につながる クラスター分析により予防接種過誤、偶発事象およびワクチン反応を特定できる ワクチン反応および偶発事象を特定できる
国レベル	<ul style="list-style-type: none"> 中間レベルによる報告の数 場所（診療所、病院）、人および時間別の AEFI 報告 クラスター分析 抗原別の AEFI 報告 	<ul style="list-style-type: none"> 中間レベルでのプログラム運営の指標となる（適時性、完全性） クラスター分析により予防接種過誤、偶発事象およびワクチン反応を特定できる シグナル検出を含むワクチン反応の特定 国内で運営・政策上の決定を下すことにつながる

国際レベルでのデータ分析の目的は、主としてシグナルを特定し、市販前および市販後の安全性データを比較し、得られた結果を各国と共有して意思決定を支援することである。また、製造業者がワクチンの製造過程でワクチンの安全性を確保するのにも役立つ。

どのように原因を特定すべきか

調査が終了するまでは、策定可能なのは作業仮説のみである。その後、データを分析し、原因を特定して AEFI の 1 カテゴリーに分類することが可能になる。いくつかの医学的事象については、診断そのものにより予防接種過誤関連反応であるか偶発事象であるか注射に対する反応であるかが示される。その他については、原因を特定するために追加の情動的根拠が必要な場合がある。

背景率と報告された（観察された）データを比較することにより因果関係に結論を下すことはできない。仮説を立てられるのみである。あるワクチンが特定のワクチン反応を惹き起こすと結論づけるためには、交絡因子およびバイアスの影響が排除されているという前提のもとに、被接種者のリスクが接種を受けない者のリスクよりも大きいことを示すことが必要である。相対リスクおよび寄与リスクを推定することが必要であり、入手可能なデータを後ろ向または前向きに分析すること、または疫学的研究（症例シリーズ研究、症例対照研究、コホート研究または生態学的研究）をデザインすることにより因果関係を確認できよう。

まとめ

Summary

- 問題を明らかにし仮説を立てることおよび意思決定にはデータ分析が重要である。
- データの解釈は注意深くなければならない。絶対数ではなく比率を比較し、症例定義および用いる分母に注意を払うこと。
WHO ワクチン反応に関する情報シートは、比率を比較する際に役立つ特定のワクチンに対する反応の発生率を提供するものである。
- 背景率と観察された発生率を比較することにより因果関係に結論を下すことはできない。仮説を立てられるのみである。あるワクチンがワクチン反応を惹き起こすと結論づけるためには、被接種者のリスクが接種を受けない者のリスクよりも大きいことを示すことが必要である。

AEFI の因果関係評価

因果関係評価とは、ある AEFI 例に関するデータを体系的に検討して、その有害事象と投与されたワクチンとの間に因果関係が存在する可能性を明らかにすることである。明確な関連が明らかになるとは限らず、ワクチン／予防接種との因果関係の確実性の程度が確認できるのみである。これは AEFI モニタリングの最重要部分であり、国の予防接種プログラムの信頼性を強化するものである。ある AEFI がワクチンまたは予防接種プログラムに起因するものであるかどうかにより、事象に対応するためにどのようなステップが必要かが決定される。

因果関係評価は以下のことのために重要である。

- ワクチン関連の問題を特定
- 予防接種過誤関連の問題を特定
- 偶発事象を除外
- フォローアップ、仮説の検証および研究が必要になる可能性を示すシグナルを検出
- 重篤な AEFI の発生率を推定するための根拠
- ワクチンのブランドの間で AEFI を比較
- 市販前の安全性データを市販後監視による安全性データと比較して検証

因果関係評価の質は以下の 3 つの要因による。

- 調査および報告の応答性、有効性および質の面から見た AEFI 報告システムの性能
- 適切な医学的サービスおよび実験室サービスの入手可能性および背景的情報へのアクセス
- 因果関係検討過程の質

AEFI 因果関係評価のレベルおよびその科学的根拠

AEFI 因果関係評価は 3 つの状況下で実施されるものとする。ワクチンの使用と特定の AEFI の間に因果関係があるかどうかを検討するための集団レベル、特定の個人に発生した AEFI にワクチン使用との因果関係があるかどうかを過去の根拠および論理的推理から明らかにする個別の AEFI 症例報告のレベル、およびシグナル調査の文脈である。

1. **個別の AEFI 症例報告**：特定の個人に発生した報告された AEFI にワクチン使用との因果関係がある可能性を推定するためのもの。通常は、単一の AEFI 症例報告に基づいて特定の AEFI と特定のワクチンとの間に明確な因果関係を確立することは可能ではない。

2. 集団レベル：サーベイランスデータおよび適切な統計学的方法論を用いて、ワクチン使用と特定の AEFI の間に因果関係があるという仮説を検討すること。これはときに、（この集団内で収集された AEFI に関する）個人レベルの因果関係評価と組み合わせて実施される場合があり、重要と思われる症例のいくつかまたはすべてについて、グループ分析に組み入れる前に個別症例検討を実施してよい。
3. シグナルの調査：特定のワクチンが特定の AEFI を惹き起こす可能性があるかどうかを評価するのに、全根拠を考慮する。これには個別の AEFI 例、サーベイランスデータおよび、該当する場合にはクラスター調査ならびに非臨床データがある。

この過程で評価される基準の科学的根拠には以下のものがある。

- 時間的関連：ワクチンへの曝露は、事象発生に先立つものでなければならない。曝露が常に転帰に先立つ。要因「A」が疾患を引き起こすと考えられる場合、要因「A」は常に疾患の発現に先立つものでなければならない。これが唯一の絶対的必要基準である。
- ワクチンが事象を惹き起こしたという明確な証拠：ワクチンが事象を惹き起こしたという臨床的証拠または実験室的証拠。LAV の場合に認められることが最も多い。
- 生物学的蓋然性：生物学的蓋然性によって、ワクチンの因果関係が支持または否定される場合がある。言い換えると、因果関係はそのワクチンが働く仕組みに関する既存の理論および知識と一致するものであるべきである。
- 相関の強さ：これは適切な統計学的検定により測定された相関の強さにより明らかになる。相関が強いほど、「A」の「B」に対する関係が因果的である可能性が高くなる。
- 関連の一貫性：異なる状況下で異なる方法を用いて結果を再現した場合も、関連は一貫している。つまり、ある関係が因果的である場合、異なる試験の異なる集団内でも一貫していることが期待される。2 つ以上の要因の間に因果関係があると意味づける前に多数の実験を実施する必要があるのはこのためである。
- 代替的な説明の考慮：因果関係評価の際には、あらゆる合理的な代替的、病因論的説明を考慮する必要がある。
- 当該ワクチンが類似事象を惹き起こし得たという過去の根拠：薬物の因果関係で用いられることの多い「再誘発」という概念であるが、ある種のワクチン関連事象を考慮する際にも役立つ（たとえば、ギラン・バレー症候群[GBS]が、同一患者に 3 回、破傷風ワクチン投与から数週間以内に別々の機会に発生した）。

AEFI 因果関係評価のための事例選択

報告された調査された AEFI のすべてについて因果関係評価が必要なわけではない。通常は、以下の場合に因果関係評価が推奨される。

- 定義による重篤な AEFI（生命に危険が及ぶ、または死亡、入院、重大な障害または先天的異常に至る事象）。
- 予測される比率または重症度を上回る事象のクラスター。
- シグナル：個別事例またはクラスター事例の結果として生じたシグナルで、公衆の健康に大きな影響を及ぼす可能性を示しうるもの。

- 検討チーム／委員会が、特殊症例として因果関係の解明が必要である、または特別な研究を実施すると決定した場合、以下に述べるその他の AEFI。
 - 予防接種過誤に起因する可能性のある AEFI（細菌性膿瘍、重度局所反応、高熱または敗血症、BCG リンパ節炎、毒素性ショック症候群など）
 - 予防接種後 30 日以内に生じた原因不明の（製品のラベルに記載されていない）重大事象
 - 親またはコミュニティの多大な懸念を惹き起こす事象（HHE、熱性痙攣など）

AEFI 因果関係評価の要件

因果関係評価の前に全 AEFI 報告が満たすべき 3 つの要件がある。

1. AEFI 症例調査が完了しているものとする。不十分な情報から早計に評価することは、事象の分類を誤ることにつながる。
2. 評価時には、症例の全詳細が揃っているものとする。詳細には、調査に適切な書類ならびに、必要に応じて実験室試験および剖検の結果が含まれるものとする。
3. 好ましくないまたは意図しない徴候、異常な臨床検査結果、症状または問題となる疾患について「妥当な診断」（以下に説明）が存在しなければならぬ。

因果関係評価法

AEFI、特に重度、公衆にとって重要およびプログラムの障害になるとみなされる AEFI の因果関係を明らかにすることが、ワクチンの安全性を確保するうえできわめて重要である。2012 年、WHO は、AEFI の症例検討および因果関係を実施する各国の委員会を支援する方法を考案した。この新たな方法により評価された全 AEFI 症例を保存することが重要であり、今後のシグナル検出を促進すると思われる。またこの方法により、追加的疫学的研究の必要があるかどうかも明らかになる。不完全とみなされた症例には、追加的な症例調査および検討が指示される。これは、臨床予防接種安全性評価（Clinical Immunization Safety Assessment、CISA）ネットワークが新たなアルゴリズムを作成し、CIOM が AEFI の新たな症例定義を提案したのちに、それらに合わせたものである。

改訂版の過程では、特定のワクチンに対する単一の AEFI 例についても因果関係評価を実施することが想定されている。複数のワクチンが同時に投与された場合、評価者は個々の被疑ワクチンについて個別に因果関係評価を実施する。因果関係評価には 4 つの手順がある。各手順およびその目的を以下に概説する。

- **手順 1：適格性**：AEFI 例が以下に挙げる因果関係評価の最低基準を満たすかどうかを決定する。
- **手順 2：チェックリスト**：関連する入手可能な情報を体系的に検討し、考える AEFI の因果関係的側面を挙げる（付録 I）。
- **手順 3：アルゴリズム**：チェックリストに集めた情報を用いて、因果関係を示す方向性を得る。
- **手順 4：分類**：アルゴリズムで明らかにされた方向性に基づき、ワクチン／予防接種に対する AEFI の関連をカテゴリー分類する。

手順1：適格性

因果関係評価を進めるには、まずワクチンが事象発生前に投与されたことを確認することが必要である。これは、重要な関係者から病歴を詳細かつ注意深く聞き取ることにより可能である。また、報告された AEFI の「妥当な診断」を入手することが不可欠である。妥当な診断は、好ましくないまたは意図しない徴候、異常な臨床検査結果、症状または疾患である場合がある。診断は標準的な症例定義に合致するものとする。入手可能であれば、Brighton Collaboration 症例定義を採用するのが最良である。しかし、これが不可能な場合は、標準的な医学文献、国または地域で採用されるガイドラインから症例定義を定めることができる。報告された事象に妥当な診断がない場合、AEFI の分類は不可能であり、妥当な診断に至るための追加的情報を収集するものとする。

図4：因果関係評価：適格性

患者名	本事象前の症例の患者1名以上の名前	妥当な診断は何か	診断は症例定義を満たすか
手順2で	因果関係に関する疑問をここに記載 検討すべき事象がワクチン/予防接種に		起因するものか

手順2：チェックリスト

チェックリストは、委員会または評価者が症例検討のための根拠を照合する指針となる要素が記載されたものである。以下の主要領域における患者—予防接種—AEFI の関連についての情報を整理できるようデザインされている。

1. 別の原因が存在するという強い根拠が存在するか。
2. ワクチン/予防接種との既知の関連が存在するか。
 - a. ワクチン製品
 - b. 予防接種過誤
 - c. 予防接種不安
- 2 のいずれかの質問に対する回答が「Yes」であれば、「事象はワクチン投与後の適切な時間枠内に生じたか」との質問が必要である。
3. 因果関係を否定する何らかの強い根拠が存在するか。
4. 分類のためのその他の基準要因：事象の背景率、現在および過去の健康状態、潜在的リスク要因、投薬、生物学的蓋然性など

チェックリストへの体系的な記入が完了したのち、リスト上の回答をアルゴリズムに適用する。