

予防接種後副反応疑いに対する因果関係評価の世界的標準的手法に関する研究

研究代表者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部教授

研究要旨

ワクチンの副反応が疑われる健康被害が発生した場合には、速やかな因果関係の検証が必要となるが、我が国では有効な因果関係評価の仕組みは確立されていない。

WHO が 2013 年に開発、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法（改訂版）（CAAEFI）は、国際医学団体協議会（CIOMS）と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。AEFI 探知後は、迅速な対応が必要となることから、因果関係評価において迅速性は重要な要素となる。CAAEFI は、記述疫学手法であり、エビデンスレベルに限界はあるものの解析疫学に比較し迅速性において有利であり、我が国においても有用である可能性が示唆される。しかし、CAAEFI の手法の我が国における有用性、有効性に関しては、さらなる研究が必要である。

A. 研究目的

ワクチンの副反応が疑われる健康被害が発生した場合には、速やかな因果関係の検証が必要となる。因果関係を検証する疫学調査のためには、症例対照研究やコホート研究などの解析疫学手法が必要となり、一定の時間を要する。一方で、健康被害が重篤な場合は、迅速な拡大防止策が必要となることから、当面の安全策として、しばしば予防接種が一時中断される。果た

して、疫学調査から因果関係が否定的な結果が得られた場合でも、一度中断された予防接種の接種率を回復させることは極めて困難であり、結果的にはワクチンにより予防できたはずの疾病負荷による深刻な健康被害が発生することになりかねない。我が国では、予防接種後副反応疑い報告制度や事例探知後の疫学調査研究が行われる枠組みは作られているが、有効な因果関係評価の仕組みは確立されていない。

近年、国際社会におけるワクチンの安全性へ

の関心が高まっており、2013年、WHOは予防接種後副反応因果関係評価手法、改訂版

(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI)を開発し、この手法を用いたAEFI調査を啓発推進している。今回、我が国のAEFIの因果関係検証に有益である可能性があることから、CAAEFIについて分析する。

B. 研究方法

1. WHOの諮問機関である、ワクチン安全性に関する世界諮問委員会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety: GACVS)の会議にオブザーバー参加し、CAAEFIに関する情報収集を行い、さらに、ワクチン安全性に関する現在の世界的なトピックスや課題について情報収集を行う。GACVSは非公開会議であるが、事務局の承諾を得て参加した。

2. CAAEFIに関連する文献的考察

GACVS事務局、WHOのホームページ及び、Google検索、PubMed検索を用い、CAAEFI関連の情報を収集し、文献的考察を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では人を対象とする情報収集は行わないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関

する倫理指針」には該当しない。

C. 研究結果

1. GACVSとは

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety)は、世界的に重要となりうるワクチンの安全性に関する事象に対し、迅速に、効果的に、科学的に対応するため、1999年に設立されたWHOの国際的専門家委員会で、年2回開催されている。委員は15人で構成されている。

2. The Global Vaccine Safety Initiative

2011年、WHOは、世界ワクチン安全計画(Global Vaccine Safety Blueprint: GVSBI)を取りまとめた。GVSBIは、下記の戦略的目的(strategic goals)や活動目標(objective)を含めた世界的なワクチン安全活動を強化するための戦略的計画を示している。

(戦略的目的)

- ・ 低、中等度所得国が最低限のワクチン安全活動を行えるよう支援する
- ・ 新しいワクチンを導入する国において、ワクチン安全性評価の能力を強化する
- ・ 世界的なワクチン安全支援の組織を構築する

(目標)

- 1) 全ての国におけるワクチン安全監視(事象探知)を強化する
- 2) 国のワクチン安全性に関する事象の調

査能力を強化する

- 3) 国レベルにおけるワクチン安全コミュニケーション計画を作成する
- 4) 国のワクチン安全活動を支援するための国際的に連携可能なツールと手法を開発する
- 5) 国、地域、世界レベルにおける、法制的及び行政的枠組みを推進する
- 6) 国のニーズに合致するような、地域及び世界レベルの技術的支援プラットフォームを強化する
- 7) 国、地域及び世界レベルにおいて、ワクチン安全に関する問題に対する専門家の助言を与える。
- 8) 国、地域及び世界レベルにおいて、国政府、国際機関、ワクチンメーカーが適切に連携できるシステムを構築する

世界ワクチン安全イニシアチブ (Global Vaccine Safety Initiative: GVSI) は、GVSB を実践し、世界的なワクチン安全にかかる活動を強化するために設立された。

3. GVSI が提供する国際的なワクチン安全性評価手法

(1) 予防接種後副反応因果関係評価手法

(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI)

2013 年、WHO は、以下に述べる AEFI の原因分析手法 (CAAEFI) の改訂版を作成した。

(1-1) 因果関係評価の 4 ステップ

予防接種後副反応 (adverse event

following immunization: AEFI) の発生が探知された時には、以下の 4 つのステップに従い、因果関係を評価する。

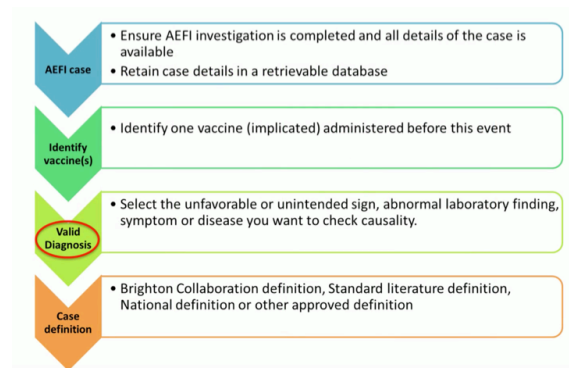
- 1) 適格性の確認
- 2) チェックリストを用いた情報収集
- 3) アルゴリズムを用いた分析
- 4) 副反応分類

(1-2) 因果関係評価の必要条件 (eligibility)

AEFI が探知された場合、因果関係評価を行う前に予防接種が副反応の前に接種されたことを確かめる必要がある。また、症例の調査が完了し、必要な全ての情報が収集されたこと、接種されたワクチンが特定できていること、詳細な臨床情報が収集され正しい診断がついていること、標準的疾患定義

(Brighton Collaboration definition, Standard literature definition, National definition, その他認められた疾患定義など) に基づいて症例が定義されることなどの条件を満たしていることを確かめることが因果関係評価を行う必要条件となる。

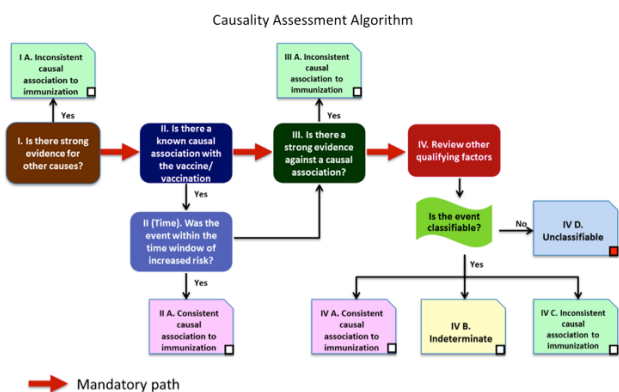
Causality assessment - Eligibility



(1-3) 事例の情報収集項目 (チェックリスト)
 収集した症例の情報は、チェックリストを用いて整理する。チェックリストの質問項目は、以下の4要素に大別される。

- 1) ワクチン以外の原因が疑われる強いエビデンスがあるか。(1項目)
- 2) 接種されたワクチンに関する既知の因果関係があるか (12項目)
 - ・ ワクチン製品に関して
 - ・ ワクチンの品質に関して
 - ・ 接種に関するエラーに関して
 - ・ 予防接種に関する不安に関して
- 3) 因果関係を否定する強いエビデンスがあるか。(1項目)
- 4) その他確認事項 (6項目)

(1-4) 因果関係評価のアルゴリズム
 チェックリストで整理した情報を因果関係評価アルゴリズムにかけ分類する。



(1-5) 因果関係評価の分類
 アルゴリズムの結果、事例は以下のいずれかに分類される。

れかに分類される。

- A. 予防接種との因果関係に合致 (Consistent)
 - A1. ワクチン製品関連
 - A2. ワクチンの品質欠如に関連
 - A3. 予防接種のエラーに関連
 - A4. 予防接種不安関連
- B. 中等度疑い (Intermediate)
 - B1. 時間的関連は因果関係に合致するが、ワクチンとの関連を断定するだけのエビデンスが不十分である。(未知のワクチン関連事象の可能性もある)さらなる調査が必要である。
 - B2. 予防接種との因果関係に合致する所見と合致しない所見が混在し、矛盾した結果である。因果関係がある可能性、偶然による可能性のいずれもありうる。

C. 因果関係に合致しない (Inconsistent)
 予防接種との因果関係には合致しない。基礎疾患やワクチン以外の曝露に関連しても起こりうる。

D. 分類不能
 分類するための十分な情報が得られなかった場合

(2) 因果関係評価を行う組織
 因果関係評価を行う組織・委員会には以下の

条件が必要である。

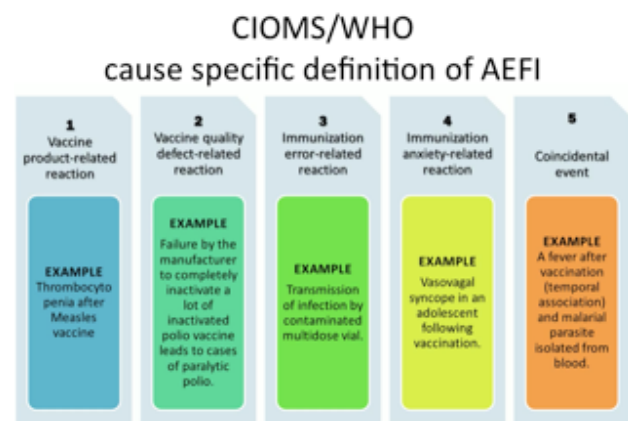
- ・ 独立性
政府や産業界との利害関係がないこと
- ・ 広い専門性
感染症学、疫学、微生物学、病理学、免疫学、神経学、ワクチンプログラム専門家などの幅広い専門分野をカバーすること
- ・ 文書化された役割・権限 (ToR)

(3) 予防接種ストレス関連反応 (Immunization Stress Related Response: ISSR)

国際医学団体協議会 (Council for International Organizations for Medical Sciences: CIOMS) は、1949年にWHOとUNESCOが共同で設立した非政府国際学術団体で、医療倫理、医療製品の開発や安全性に関する研究に対するガイダンスを作成している。2012年にCIOMSとWHOの作業部会が共同でまとめた Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilanceによると、AEFIの原因特異的定義を以下の5つに分類している。

- 1) ワクチン製品関連反応 Vaccine product-related reaction
- 2) ワクチン品質欠損関連反応 Vaccine quality defect-related reaction
- 3) 予防接種エラー関連反応 Immunization error-related reaction
- 4) 予防接種不安関連反応 Immunization anxiety-related reaction
- 5) 偶然に発生した事象 Coincidental events

ところが、近年、「不安」のみならず、種々の「予防接種のストレス」に関連したAEFIが注目されたことから、予防接種不安関連反応を内包する上位分類として予防接種ストレス関連反応 (Immunization Stress Related Response: ISSR) が提唱された。2016年にWHOの作業部会が設置され、ISSRマニュアルの作成が進行中である。



D. 考察

麻疹風疹おたふくかぜ混合ワクチンと自閉症やポリオ生ワクチンと不妊症など、深刻な予防接種の副反応への懸念が一度広がると、たとえ後日因果関係が否定されたとしても、予防接種への信頼回復には長い時間と多くの努力が必要となる。WHOは、副反応が疑われる事象に対し、迅速に対応するため、2011年以降、GVSB、CAAEFIを取りまとめるなど、因果関係の検証に関する標準的な手法の開発、実践、推進を行っている。このWHOの取り組みは、世界的な医薬品の安全性確保の文脈の一環として、国際的な学術団体であるCIOMSと連携して行われている。CIOMS

と WHO は、AEFI と予防接種との関連を 5 つに分類しており、それによって、探知された事象が、予防接種の製品自体に起因するものか、品質管理に起因するものか、接種プログラム・接種行為に起因するものか、被接種者の心理反応に起因するものか、偶然かを整理し、適切な対応が行われるガイダンスとなっている。

AEFI と予防接種の因果関係の検証には、予防接種の有無と AEFI の有無の全ての組み合わせを比較するが必要となる。米国では、Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)、Vaccine Safety Data link (VSD) などのデータベースにより、AEFI の探知、予防接種の有無、AEFI の有無が把握できるサーベイランスが整備されているが、日本にはそのような仕組みは存在しない。疫学研究で検証するためには、症例対照研究、コホート研究などの解析疫学手法が必要となが、一般にこのような解析疫学には時間がかかるため、予防接種に対する不安が広がることになりかねない。一方、CAAEFI は、解析疫学ではなく記述疫学手法であるため、米国の VSD のようなデータベースや解析疫学を必要としないため、比較的迅速に行うことが可能となる。

我が国では、日本脳炎に対する予防接種後の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の発生や、HPV ワクチン接種後の「疼痛または運動障害を中心とする多様な症状」の発生に伴い、予防接種の積極

的勧奨が中止された。その後、予防接種とそれらの副反応との因果関係に否定的な研究が行われたが、失われたワクチンへの信頼性の回復は困難である。AEFI 探知後の初期評価が極めて重要であることから、CAAEFI は有効な評価手法になる可能性があると考え、我が国の状況で有用、有効かは評価されていない。今後の検証が重要と考える。

E. 結論

WHO が 2013 年に開発、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法 (改訂版) (CAAEFI) は、国際医学団体協議会 (CIOMS) と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。AEFI 探知後は、迅速な対応が必要となることから、因果関係評価において迅速性は重要な要素となる。CAAEFI は、記述疫学手法であり、エビデンスレベルに限界はあるものの解析疫学に比較し迅速性において有利である。CAAEFI の手法が、今後、我が国において有用、有益かどうかはさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし	1. 特許取得
2. 学会発表	なし
なし	2. 実用新案登録
	なし
	3. その他
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）	なし