

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する  
医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究

分担研究報告書

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 が国際社会とともに取り組んでいる世界的なワクチン安全性に関する基本戦略が、Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) である。現在の世界的なワクチン戦略である GVAP が 2020 年に終了し、Immunization Agenda 2030 へと引き継がれるのに対応し、GVSB はバージョン 2.0 が開発されている。GVSB では、ワクチンの安全性確保のため、副反応サーベイランスと因果関係の評価とともに、コミュニケーションの強化が取り上げられている。因果関係評価は、CAAEFI は、副反応症例のカテゴリー分類による Case Series 研究デザインを用いていることから、カテゴリー分類が困難な、慢性経過をたどる副反応や想定外の副反応の因果関係評価は困難である。CAAEFI における因果関係評価の迅速性は、我が国の副反応評価システム構築にとって重要であるが、評価可能な因果関係には限界があり、横断研究のような記述疫学分析や解析疫学手法の活用は不可欠であると考えられた。また、GACVS における HPV ワクチン接種後の副反応発生事例に関するケーススタディから、適切なコミュニケーションが信頼性を確保し接種率の低下を防ぐ上で有効であることが示された。我が国において、ワクチン安全性コミュニケーション戦略の確立と実践は、信頼性確保上不可欠であり、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。

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。昨年度はCAAEFIについて、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最新の議論及び関連文献情報を収集、分析し、本研究で報告した。今年度は、昨年度の課題とされた、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群とワクチンとの因果関係は、CAAEFIの手法で評価されるかについて検討し、さらに、Vaccine Safety Communicationについて検討する。

チンとの因果関係は、CAAEFIの手法で評価されるかについて検討し、さらに、Vaccine Safety Communicationについて検討する。

## B. 研究方法

### 1. ワクチンの安全性に関する世界諮問委員会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety: GACVS)における情報収集

WHOの諮問機関である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は年2回非公開で開催される会議である。今回、6月の会議につき、事務局の承諾を得て参加した。

### 2. 予防接種ストレス関連反応: Immunization Stress Related Response(ISRR)

2016年にWHOの作業部会が設置され議論が続いているISRRについて、疾患概念と定義について、GACVSにおける最新の情報を収集する。さらに、HPVワクチン接種後のCRPSを含有するものかについて検討する。

(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. GACVS2019 の主な議題

2019 年の GACVS は、6 月 5-6 日及び 12 月 4-5 日に WHO 本部（ジュネーブ）で開催された。主な議題は、以下のとおりである：Ebola virus vaccine の安全性、the Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 開発の進捗、データネットワークの活用、HPV ワクチンの安全性に関するコミュニケーション、サブサハラ・アフリカ地域とインドにおけるロタウイルスワクチンの安全性、HPV ワクチンと不妊、ワクチン安全性コミュニケーションに関するケーススタディのレビューと教訓。（WER 28, 12 July 2019, WER 4, 24 January 2020）

### 2. Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 (GVS2.0)

#### • Immunization Agenda 2030

現在の国際的なワクチン戦略である Global Vaccine Action Plan (GVAP) が 2020 年に終了するのを受けて、その後継戦略として議論されているのが、Immunization Agenda 2030 である。これは、市民向けとワクチン業界向けの 2 コンポーネントからなっている。6 つの戦略的優先項目は、システムと統合、平等性とアクセス、脆弱性と危機管理、価値と所有権、研究とイノベーション、持続可能性と説明責任である。

#### • GVS2.0 開発

GVS2.0 開発は、2019 年 6 月に以下の主要な戦略的エリアを特定することから開始された。

- ✓ ガバナンスとシステム開発
- ✓ コーディネーションと安全性システム
- ✓ 監督（regulatory）枠組み
- ✓ 副反応サーベイランス（分析と原因評価を含む）
- ✓ 強化ワクチン安全性コミュニケーション
- ✓ 脆弱国と危機管理システム
- ✓ 説明責任に関する枠組み

GVS2.0 は、Immunization Agenda 2030 の優先課題と矛盾しないよう議論されている。最初のドラフトは、2019 年 10 月にパブリックコメントのため公開され、修正後 11 月 18 日に再公開された。続いて 2019 年 12 月 2 日、ワクチン安全性のグローバルサミットで議論され、12 月 4 日に GACVS で議論された。これらの議論を受けた修正原稿は、2020 年 4 月の Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) で議論される予定となっている。SAGE で承認された場合には、2020 年 6 月の GACVS で GVS2.0 実践が議論されることとなる。

### 3. 予防接種ストレス関連反応（Immunization Stress Related Response: ISRR）と複合性局所疼痛症候群（CRPS）

- ISRR の定義に関する議論

ISRR は、予防接種後副反応因果関係評価手法 (CAAEFI) の中核となる原因特異的定義分類の一つである予防接種不安関連反応

(Immunization anxiety-related reaction : IARR) を見直し、IARR を内包するものとして作られた上位概念である。

ISRR が正しく認識され適切に対応されないと、ワクチンに対する信頼性に大きな障害となりうることから、因果関係評価の重要な論点と認識されている。2016年にWHOの作業部会が設置され、マニュアル作成が議論されている。議論の一つとして、予防接種後の中長期の時間経過後に発生する副反応や、事前に予期されなかったタイプの副反応が含まれるかがあったが、議論の結果、急性副反応に限定して定義され、予防接種との因果関係が確立されていない副反応は含まれないこととなった。HPV ワクチン接種後に報告されている CPRS や体位性頻脈症候群 (POTS) は、定義に含まれないこととなった。

#### 4. HPV ワクチンの安全性に関するコミュニケーション

2019年6月のGACVSでは、HPV ワクチンに関連したコミュニケーション危機を経験した数カ国(アイルランド、デンマーク、英国、日本)の事例を取り上げてケーススタディが行われた。誤情報(misinformation)、偶然発生した死亡、ストレス関連反応が HPV ワクチンの安全性に対する議論となった。

保健部局、予防接種プログラム、利害関係者、影響力のある地域指導者間やメディアの連携や関与はこのような危機の被害を最小化するのに必須である。デンマークやアイルランドでは、ワクチンの安全性に関する懸念が報道されたあと、接種率の低下は比較的緩やかであった。この問題への対処は、広く流布されたネガティブキャンペーンに対してではなく、接種率低下に対して、戦略的に行われた。対処の第一歩は、鍵となる利害関係者間の調整とコミュニケーションであった。英国でも、同様の問題(HPV ワクチン接種直後の少女の死亡事例)に対し、迅速に対処が行われ、4日後には危機は解決した。

適切かつ迅速な市民とのコミュニケーションは極めて重要である。デンマークやアイルランドでは、多方面へ幅広く調整されたコミュニケーションが市民に対して行われた。英国では、死亡事故の当日に保健省から市民への発表が行われ、メディアと保健省とのコミュニケーションチャンネルは常にオープンとされた。

#### 5. “Managing vaccine safety communication” - WHO European Regional Office (WHO Euro)

GACVSでは、WHO Euroのワクチン安全性コミュニケーション管理に関するドキュメントが示された。事前準備の欠落、不十分な危機対応と戦略的コミュニケーションキャパシティ、限られた人的経済的資源、不十分なメディアとの関係は、ワクチン接種に悪影響をもたらす一方、迅速な対応や利害関係者間

の良好な連携調整は良い結果をもたらすとされた。

#### D. 考察

我が国では、1970年代の百日咳全菌体ワクチン接種後の死亡例後のDPT接種率低下、1989年から1993年に実施されたMMR接種後の無菌性髄膜炎増加とMMR中止、日本脳炎ワクチン接種（3期）後の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）発生後と2005年からの予防接種差し控えと3期接種の廃止、HPVワクチン接種後の複合性局所疼痛症候群（CRPS）の報告と2013年からの積極的接種推奨の中止と、たびたび、副反応の発生に伴う深刻な予防接種率の低下が認められているにも関わらず、有効な因果関係評価のシステムは確立されていない。これらの事例では、必ずしもワクチンと副反応の因果関係が検証されたわけではないが、予防接種の積極的勧奨の中止、接種中止、廃止が行われ、結果、長期間に渡る接種率の低下が起こっている。

ワクチン接種後の副反応は、ワクチンとの因果関係がないものも含まれることから、その発生は避けられない。深刻な副反応が発生した際に適切かつ迅速に対応できなければ、当該予防接種だけでなく、時には多くのワクチンの予防接種率低下をもたらすこともある。予防接種推進と安全性確保は車の両輪であり、両者が戦略的に連携して計画、実践されることが重要である。WHOでは、予防接種推進戦略を議論するSAGEと安全性確保を議論するGACVSが連携して運営

され、2020年以降のそれぞれの戦略として、Immunization Agenda 2030とGVSB2.0の取りまとめが進められている。

GVSB2.0は、ガバナンス、規制、安全性監視と評価、説明責任まで、安全性確保のための幅広いエリアをカバーするものであるが、本研究班の関連領域として、副反応の監視と因果関係評価、コミュニケーションと透明性確保に注目した。

GACVSで推進している副反応の因果関係評価の基本的な手法は、予防接種後副反応因果関係評価法(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAEFI)である。この基本構造は、定型的な症例調査、特徴分析、疾病分類に基づいた副反応分類といった記述疫学手法であるとして、昨年度報告した。我が国における副反応対応の大きな課題の一つが、迅速な因果関係評価が行うシステムがないことである。CAEFIは、症例調査の記述調査に基づき1例毎にワクチン・予防接種との関連を5つのカテゴリー、すなわち、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、に分類する手法である。接種されたワクチン製剤、接種時やその後の状況、副反応の症状や経過などから分類可能な副反応の場合は因果関係評価

が可能であるが、1例毎の分類が難しい場合は、因果関係評価は困難である。予防接種不安関連反応については、それを内包する分類として ISRR に変更するべく議論が行われている。現時点での ISRR マニュアルのドラフトでは、ISSR は、ワクチン接種後の急性反応に限定すると定義されており、HPV ワクチン接種後の CRPS は含まれていない。CAAEFI の研究デザインは Case Series であり、予防接種と副反応の疫学的関連を評価するものではない。CRPS などの想定外の副反応が発生した際には、記述疫学の中でも横断研究の様な、疫学的関連の大きさを評価し因果関係の仮説を作成する研究デザインや、仮説を検証する解析疫学手法が必要と考えられる。

科学的な因果関係評価とともに重要な対策が、ワクチン安全性コミュニケーションである。我が国では、HPV ワクチン接種後の CRPS 発生により政府はワクチン接種の積極的勧奨を中止し、長期間の著しい接種率低下が生じている。CACVS で行われたケーススタディでは、迅速かつ一貫性のある政府・保健省のコミュニケーションの実践により接種率の低下は殆ど見られなかったか、短期間で回復している。本研究班では、ワクチン接種後の安全性評価のためのプラットフォームの確立を研究しているが、記述疫学手法であれ、解析疫学手法であれ、評価には一定の時間を要する。その間に、ワクチンの信頼性を確保するためには、適切なリスクコミュニケーションが不可欠である。我が国では、日本脳炎ワクチン接種後の ADEM の発生を受けて、積極的勧奨の中止と 3 期接種の廃止が行われ長期間予

防接種率が低下したが、英国の HPV ワクチン接種後の死亡事例では、英国保健省の迅速かつ積極的なコミュニケーションにより、ワクチンに対する懸念の報道は、わずか 4 日間で収束し接種率の低下も生じていなかった。我が国において、ワクチンの安全性確保におけるリスクコミュニケーション戦略の欠如は極めて深刻な問題であり、今後は積極的な実践が不可欠である。

## E. 結論

WHO が国際社会とともに取り組んでいる世界的なワクチン安全性に関する基本戦略が、Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) である。GVSB では、ワクチンの安全性確保のため、副反応サーベイランスと因果関係の評価とともに、コミュニケーションの強化が取り上げられている。因果関係評価は、CAAEFI は、副反応症例のカテゴリー分類による Case Series 研究デザインを用いていることから、カテゴリー分類が困難な、慢性経過をたどる副反応や想定外の副反応の因果関係評価は困難である。CAAEFI における因果関係評価の迅速性は、我が国の副反応評価システム構築にとって重要であるが、評価可能な因果関係には限界があり、横断研究のような記述疫学分析や解析疫学手法の活用は不可欠であると考えられた。また、CACVS における HPV ワクチン接種後の副反応発生事例に関するケーススタディから、適切なコミュニケーションが信頼性を確保し接種率の低下を防ぐ上で有効であることが示された。我が国において、ワクチ

ン安全性コミュニケーション戦略の確立と実践は、信頼性確保上不可欠であり、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

2. 学会発表

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし