

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

COVID-19 ワクチン安全性確保のための国際的な取り組みに関する研究

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

戦後最大の感染症危機であるCOVID-19パンデミックに対し、臨床承認の前例のないmRNAワクチンも含め世界中で様々なプラットフォームの多数のワクチンの研究開発が行われている。社会には、新しい製剤に対する不安もあり、安全性の確保が極めて重要となる中、ワクチン安全性確保のため国際社会や諸外国はどのように取り組んでいるのかについて、国際機関、欧州、米国の公衆衛生機関、組織、関連会議資料などの情報収集を行なった。

本研究で、国際社会は、科学的かつ合理的にその備えの構築を進めていることが明らかとなった。WHO、CEPI、GAVI、EMAなどの国際機関は、関係する部署、ワクチンメーカー、政府当局、アカデミア、民間と連携して、ワクチンの開発状況と製品ごとの特性のモニタリング、先行するワクチン製剤で生じる可能性が考えられる副反応（AESI）のリストと症例定義の作成、因果関係検証が速やかに実施できるようにAESIのバックグラウンド率提供のための研究、ワクチンの史上導入後に副反応の迅速探知と迅速調査評価を行うため、従来の受動的サーベイランスを補う能動的サーベイランスの構築、透明性の高い情報提供が積極的に行われている。米国や欧州の当局、専門家は、上記の枠組み構築に関わっており、各国の安全性確保のための仕組みづくりを計画的戦略的に行なっている。中でも、AESIに対する監視に関しては、米国、欧州とも、能動的サーベイランスや大規模な前向きコホート研究を実施している。

一方、日本においては、AESIに関する議論は殆どなく、副反応探知と因果関係の検証は従来のシステムに依存している。日本のワクチン安全性確保の仕組みは、欧米先進国と比して極めて脆弱であり、安全性が懸念される事象が生じることにより、近年も大規模な予防接種率が生じてきた。国際社会や欧米先進国が、COVID-19 ワクチンの安全性に関して、連携して多大な投資と努力が行われてきたことの対局にある。日本においても、AESIの啓発、ワクチン安全性コミュニケーションを強化することが重要である。中長期的には、より戦略的合理的な安全性確保のための枠組み構築が重要であるが、そのためには、平時の体制を強化し、国際的な議論に積極的に寄与する体制整備が必要と考える。

## A. 研究目的

2019年12月に中国武漢市で発生が確認された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、その後国境を越え拡大し、2020年1月末にはWHOがパンデミック宣言するに至り、2021年5月18日現在、世界で1億6千万人の罹患と330万人の死亡が報告されている。この戦後最大の感染症危機に対し、世界中で多くの研究者及びワクチンメーカーによるワクチン開発が進み、日本政府はワクチン確保と市民への接種計画を進めている。

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。本分担研究ではこれまで、WHOのワクチン安全性諮問委員会（GACVS）の資料を中心に、副反応とワクチンの因果関係評価方法やワクチン安全性コミュニケーションに関する情報収集を行ってきた。

そのため、2020年度は、新型コロナウイルスワクチンの開発と実践における副反応に対する世界の準備状況に対する取り組みに関して情報収集と分析を行なった。

## B. 研究方法

### 1. 新型コロナウイルスワクチンの研究開発における世界情勢

(1) WHOのCOVID-19及びワクチン関連HP情報や関連情報

### 2. 潜在的な副反応のリスクと備え

(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）会議関連情報の収集と分析。

(2) 潜在的な副反応と症例定義に関する情報収集

Safety Platform for Emergency vaccines (SPEAC)による想定される副反応リストとBrighton Collaboration症例定義に関する情報をインターネットで収集し分析した

(3) WHOによるCOVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manualに関する情報収集

### 3. 諸外国におけるワクチン安全性に関する取り組み

以下の国と地域における具体的な取り組みに関して、関連する国際会議資料や、公衆衛生機関のWebサイトから情報を収集分析した。

(1) 米国における取り組み

(2) 欧州における取り組み

### 4. COVID-19 ワクチン接種後の副反件事象

### 5. WHO COVID-19 Vaccines: 安全性サーベイランスマニュアル及び 欧州ワクチン安全性コミュニケーションガイドラインの日本語化

(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. GACVS2020 の主な議題

2020年のGACVSは、5月27-28日及び12月1-3日、オンラインで開催された。WER 95(28):325-336, 2020; WER 96(3):13-20, 2021)

#### ・2020年第1回会議

2020年の会議ではCOVID-19ワクチンの医薬品監視への準備について集中的に議論された。主な議題は以下の通り：COVID-19に対するWHOの対応、COVID-19のモデリング、COVID-19ワクチンパイプラインと潜在的な安全性課題、安全性に関するプラットフォーム、COVID-19ワクチン導入に備えた医薬品監視、ワクチン関連コミュニケーション、インフォデミック管理、ワクチンの便益とリスクに関するコミュニケーション戦略

#### ・2020年第2回会議

12月の第2回会議におけるCOVID-19ワクチン関連の議題は以下の通り：医薬品監視、妊婦へのワクチンに関する多国共同プロジェクトなど。

### 2. 国際的な研究開発上の課題の整理

2020年2月11-12日、Global Research and Innovation Forumがジュネーブで開催された。9つの分野でワーキンググループが作られたが、ワクチン関連のものとしては、免疫アッセイ、動物モデル、ワクチン研究開発、製品プロファイル、優先順位などであった。

ワクチン研究・開発・供給分配推進の国際枠組み：ACT-アクセラレーターとCOVAX

WHOとEUが中心に、COVID-19対策の基本となる診断薬、治療薬、ワクチンなどの研究開発と供給分配を推進する枠組みである

ACT-Acceleratorを2020年4月に設立した。ワクチンに特化した枠組みとして、WHO(全体の調整)、CEPI(Coalition for Epidemic Preparedness Innovations: 開発)、GAVI(the Vaccine Alliance, 供給)が中心とり設立されたものがCOVAXである。

### 3. ワクチン開発状況の継続的な評価

2020年6月、WHO SAGE(Strategic Advisory Group of Experts on Immunization)にCOVID-19ワクチンワーキンググループが設立され、ワクチン開発状況の継続的なレビューが行われることとなった。2020年6月現在、7つの異なるプラットフォームでワクチンが開発されている。すなわち、弱毒生、不活化、ウイルスベクター、ウイルス類似粒子、

タンパクサブユニット、mRNA, DNA ワクチンである。

### 4. Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC)によるAdverse Events of Special Interest(AESI)のリスト化と症例定義の作成

ワクチン開発における臨床試験の安全性

評価を標準的な症例定義、ツール、情報管理を用いて行うため、CEPI の資金援助下で、Brighton Collaboration を通じ SPEAC が設立された。

先に述べたように、COVID-19 ワクチンは、様々なプラットフォームで多くのワクチンが開発されている。副反応に備えるためには、COVID-19 の臨床的特徴や免疫反応に関連したもの、ワクチンプラットフォームに関連したもの、既知の副反応から類推されるものなどを特定する必要がある。SPEAC は、これまでの知見から、AESI リストと症例定義の作成を行なった。SPEAC はさらに、文献レビューを元に、AESI のベースラインのマッピングを行なっている。

• AESI の分類

AESI はその機序により以下のような特徴がある。

SPEAC. D2.3 Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. <https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>

✓ AESI RELEVANT TO VACCINATION IN GENERAL

GBS、ADEM、血小板減少、アナフィラキシー、血管炎、重症の局所・全身反応等

✓ AESIs relevant to particular vaccine platforms

生ワクチン：無菌性髄膜炎、脳炎等

✓ AESI identified for COVID-19

疾病の重症化、全身性炎症、ARDS、心臓

障害、凝固障害、腎障害、肝障害等

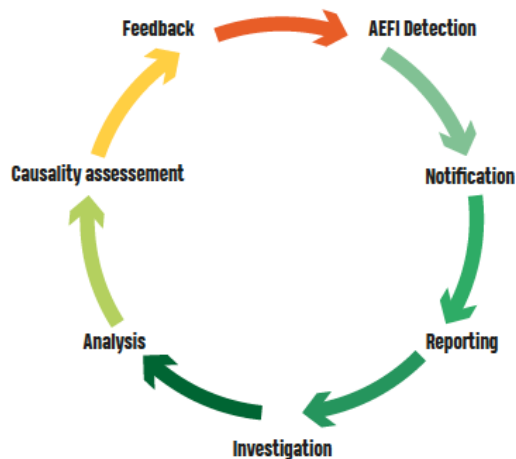
5. AESI サーベイランス（探知と評価）

WHO は、AESI の探知及び評価は極めて重要としている。

• サーベイランスのサイクル

探知すべきシグナルには、使用中のワクチンに特徴的な AESI、重篤な AESI、集団発生などがある。効果的な対策のためには、AESI の定義、探知、報告、調査、分析、因果関係評価、還元が一つのサイクルになる必要がある。

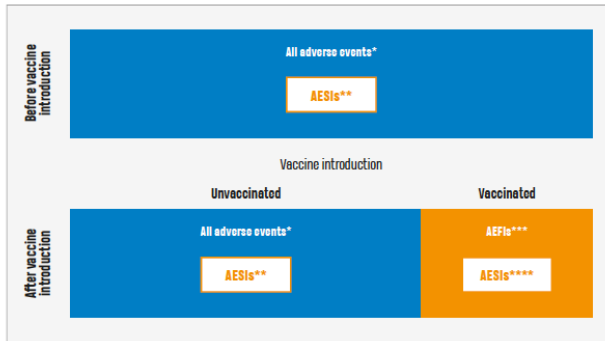
Fig 1: AEFI surveillance cycle



WHO. COVID-19 ワクチン安全性サーベイランスマニュアルより

迅速な因果関係評価方法の一つが、発生率のベースラインとの比較である。

Fig 1: Schematic representation of the relationship between AESIs and AEFIs.



- 能動的ワクチン安全性サーベイランス (AVSS: Active Vaccine Safety Surveillance)

多くの予防接種後副反応 (AEFI) は受動的な副反応サーベイランスによって報告されるが、多くの場合報告される情報は断片的で、偶然に発生した事象の紛れ込みが生じやすい。AESI の探知のためには、欠落のない正確な情報を収集するため、明確な症例定義に基づく能動的なサーベイランスが重要とされる。

6. 米国及び欧州における副反応監視体制

- 米国では従来からある複数のワクチン副反応監視システムに加えて、全ての COVID-19 ワクチンの被接種者から能動的に情報を収集する V-safe を実施する。各システムの対象者は以下の通り

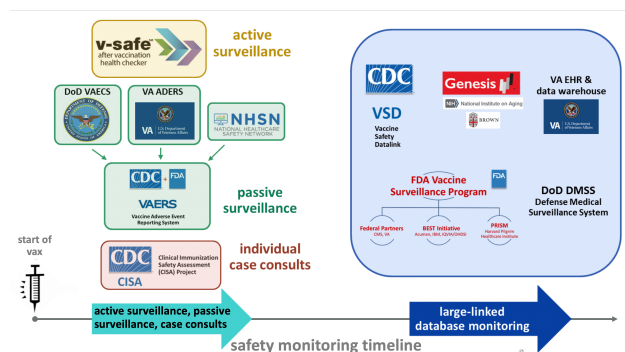
  - ✓ VAERS (CDC, FDA) : 全国民を対象とした副反応の受動的報告システム

- ✓ V-Safe: 後述
- ✓ VSD (CDC) : VSD 対象地区の保険加入者、予防接種登録と医療情報の連結システム
- ✓ FDA-CMS: Medicare 受給者
- ✓ BEST&PRISM (FDA) : BEST&PRISM 対象地区の保険加入者
- ✓ VA EHA & data warehouse: 登録された VA (退役軍人関連) 患者
- ✓ DoD DMSS: 軍隊関係者
- ✓ Genesis HealthCare: 高齢者施設入所者

① V-safe

V-safe はモバイルフォンを用いたテキストメッセージと Web サーベいの報告システムで、接種後 1 週間は毎日、その後 6 週までは毎週、さらに、3、6、12 ヶ月後に CDC へ報告するシステムである。報告された情報に基づき、必要な際には CDC はさらに詳細な情報を収集する。

図：米国のコロナワクチン安全性評価システム



接種後短時間の副反応探知及び評価は、V-safe (能動的サーベイランス)、VAERS (受動的サーベイランス)、CISA (診療情報) を用いて行う。さらに、大規模なデータベース連結システムに

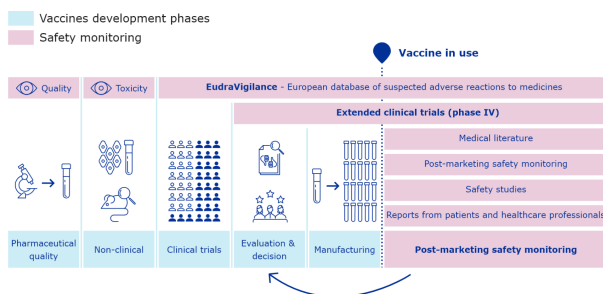
よる評価・検証は、VSD、Genesis、VA EHA & data warehouse, DoD DMSS を用いることで複合的に行う。

・ 欧州における副反応監視体制

欧州連合では、EMA (European Medicines Agency) が、加盟各国の規制当局のさまざまな医薬品監視システム (pharmacovigilance system) のコーディネーションを行っており、その一環として、ワクチンの安全性監視も行っている。

ワクチン市販後の監視は、拡張臨床試験 (phase4)、医学文献調査、市販後安全性モニタリング、安全性研究、医療機関からの報告などを用い複合的に行う。

図：EMA によるコロナワクチン安全性監視活動



<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#monitoring-vaccine-safety-and-use-in-real-life-section>

✓ ワクチン接種情報の収集

EMA は、加盟国当局がさまざまな手法で収集する個人のワクチン接種情報を、当局の協力のもとに収集蓄積する。

EMA. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. EMA/333964/2020

✓ 観察研究

通常の副反応調査や臨床研究で不十分な点を補うため、EMA は、アカデミアや民間パートナーと連携して承認後安全性研究 (PASS) を行う。

ACCESS プロジェクト (vACCine Covid-19 monitoring readinESS) は、COVID-19 ワクチンの安全性、効果、接種率に関するデータ源と疫学的研究に特化したプロジェクトである。ACCESS プロジェクトでは、欧州全域に渡る種々の調査研究が行われるが、そのひとつとして、AESI のベースライン率も算出される。

Vac4EU の Web ページには、以下の調査研究計画や研究プロトコルが公開されている。

- ・ AESI ベースライン率の算出
- ・ 副反応シグナル探知
- ・ 新たな安全性シグナルの迅速評価
- ・ 安全性シグナル評価研究 (医療機関ベース)
- ・ 有効性研究
- ・ 接種率研究など

7. ワクチン安全性に関する以下の WHO ガイドラインを WHO の承認を得て日本語化した。

- COVID-19 ワクチン：安全性サーベイランスマニュアル。2020  
COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization; 2020 (翻訳)
- 予防接種後副反応(AEFI)の因果関係評価：WHO 分類改訂第2版ユーザーマニュアル  
WHO Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition)  
(翻訳は2019年度、2020年度に印刷製本)

#### D. 考察

ワクチンは、COVID-19 パンデミック対策における最終的な解決策として、世界中で様々なプラットフォームの多数のワクチンの研究開発が行われている。その中には、これまで実用経験の豊富な弱毒生ワクチンや不活化ワクチンもあれば、近年実用化されたウイルスベクターワクチンや、臨床承認の前例のない mRNA ワクチンも存在する。社会には、ワクチンに対する高い期待感とともに、新しい製剤に対する不安もあり、迅速な有効性の評価とともに、安全性の確保が極めて重要となる。安全性に対する懸念が生じたときには、迅速かつ適切に対応しなければ、安全性に対する不信感や反ワクチン運動は急速に広がり、感染症対策の大きな妨げとなった経験は世界各地に見られている。

米国におけるロタシールドワクチン開発のように、慎重に臨床試験を経て市場に提供された

ワクチンでも便益を上回る副反応被害が生じることもある。また、MMR ワクチンに対する自閉症のように科学的に因果関係が否定されたものでも、報道直後の接種率低下や因果関係否定後も長期化する不信感により、深刻な疾病による被害が生じることもある。世界各国で、副反応に対する探知や評価の仕組みが構築されてきたが、必ずしも、不要な被害を防ぐことができていない。COVID-19 ワクチンは、かつてないほどの速度で研究開発が行われ、短時間で大規模に市場へ導入されている。それ自体は素晴らしいことであるが、その分、安全性に対する備えを構築する必要がある。

今回の研究により、国際社会は、科学的に合理的にその備えの構築を進めていることが明らかとなった。WHO、CEPI、GAVI、EMA などの国際機関は、関係する部署、ワクチンメーカー、政府当局、アカデミア、民間と連携して、ワクチンの開発状況と製品ごとの特性のモニタリング、開発が先行しているワクチン製剤で生じる可能性が考えられる副反応 (AESI) のリストと症例定義の作成、因果関係検証が速やかに実施できるように AESI のバックグラウンド率提供のための研究、ワクチンの史上導入後に副反応の迅速探知と迅速調査評価を行うため、従来の受動的サーベイランスを補う能動的サーベイランスの構築、透明性の高い情報提供が積極的に行われている。

米国や欧州の当局は、上記の枠組み構築に関わっており、各国の安全性確保のための仕組みづくりを計画的戦略的に行なっている。中でも、

AESI に対する監視に関しては、米国、欧州とも、能動的サーベイランスや大規模な前向きコホート研究を実施している。一方、日本においては、AESI に関する議論は殆どなく、副反応探知と因果関係の検証は、従来のシステムに依存している。日本のワクチン安全性確保の仕組みは、欧米先進国と比して極めて脆弱であり、安全性が懸念される事象が生じることにより、近年も大規模な予防接種率が生じてきた。国際社会や欧米先進国が、COVID-19 ワクチンの安全性に関して、連携して多大な投資と努力が行われてきたことの対局にある。

COVID-19 ワクチンに関しては、AESI の啓発が必要である。同時に、戦略的な安全性評価システム及び安全性コミュニケーションを準備構築する必要がある。しかし、日本では、COVID-19 発生後、限られた研究者と組織が日々の危機への対処に追われていたように思われる。感染症危機管理の仕組みは、日常の感染症対策の延長に構築されるべきだと言われる。緊急時に科学的合理的なワクチン安全性のシステムを構築するためには、平時のシステムの強化が重要であると考えられる。

#### E. 結論

国際社会は、連携して COVID-19 ワクチンの研究開発実用化を推進してきたと同時に、安全性確保のシステムを構築してきた。WHO は各国当局に安全性評価システムの構築を推奨している。

欧米では、安全性評価の基本的なコンセプト

(AEFI、AESI、能動的システムによる受動的システムの補完、因果関係評価、安全性コミュニケーション) を共有しつつ、各国の実情に合わせて実装化している。特に AESI に対しては能動的サーベイランスやコホート研究を実施している。日本においても、AESI の啓発、ワクチン安全性コミュニケーションを強化することが重要である。より戦略的合理的な安全性確保のための枠組み構築が重要であるが、そのためには、平時の体制強化が必要となると考える。

#### 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

#### A. その他

なし