

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、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、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っている。本研究では、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。

国際社会は、GACVSを中心に連携して、科学的かつ合理的に安全性を評価していることが明らかとなった。mRNAワクチン接種後の心筋炎・心内膜炎やアデノウイルスベクターワクチン接種後の血小板減少性血栓症候群（TTS）などは早期に探知され、因果関係の分析を経て、接種対象者の修正など迅速な対応が行われた。GACVSでは、2021年度もこれらの副反応に関する情報を積極的に収集し、継続的な評価を行っている。理論上の可能性が指摘されたワクチン関連疾患増悪（Vaccine-associated enhanced disease：VAED）については、現時点では、新型コロナワクチン接種との関連は示されていないが、最終的な結論を得るには至っていない。また、ワクチンのブースター接種、小児や妊婦、授乳中の女性と新生児、新たなワクチンの導入などに伴う安全性評価のニーズは高まっている。数多くのワクチンが極めて短い時間で開発・実用化されることに対する安全性への懸念は、メディアや市民に根強くあり、誤情報や偽情報、デマなどに対する備えとしても、安全性評価の活動と安全性コミュニケーションの必要性は高い。

新型コロナワクチンの安全性に関するニーズは高いが、1カ国のリソースは限られており、国際的な連携が重要である。日本で、ワクチンの安全性を確保するためには、GACVS等の活動や議論を継続的にモニターすることが求められる。

## 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。

新たなプラットフォームであるmRNAワクチンを中心に世界的にワクチン接種が実施され、mRNAワクチン接種後の心筋炎や心内膜炎、ウイルスベクターワクチン接種後の血小板減少性血栓症候群（TTS）の副反応が指摘され、ワクチン接種対象者の一部制限や注意喚起が行われた。さらに、小児への接種勧奨の拡大、ブースター接種や交差接種、新たなワクチンの導入などに伴う安全性の評価が求められている。

これまで、本研究では、WHOの安全性に関する諮問委員会（GACVS）における議論や情報収集分析を行ってきた。2021年度も、安全性評価の国際動向を把握するため、情報収集と分析を継続した。

## 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

WHOのCOVID-19及びワクチン関連HP情報や関連情報

### 2. 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）の情報の収集と分析

会議の傍聴による検討内容の情報収集及び会議関連資料の収集分析

- ・ COVID-19 ワクチン接種後の副反応事象
- ・ その他のトピックス

（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. GACVS2021の主な議題と活動

2021年のGACVSは、6月8-9日、8月10日、9月17日及び12月15日、オンラインで開催された。WER 96(29):321-328, 2021; WER 97(4):12-24, 2022; WER 97(10):81-96, 2022) 報告及び議論された内容は以下の通り。

#### (1) 2021年6月会議

##### ① GACVS COVID-19 Sub-committee 報告

同Sub-committeeでは、各国の保健部局やワクチン規制当局、WHO地域、学術文献、医薬品監視データベース

（VigiBase）、サーベイランスデータ、進行中の臨床試験や観察研究などあらゆる情報をレビューした。

2020年12月のSub-committee設立以来、様々なトピックスに関する以下の7つの文書を発行した。

- ・ 22 January 2021. Review reports

of deaths of very frail elderly individuals vaccinated with Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2.

- 8 March 2021. Review reports on influenza-like illness in individuals vaccinated with COVID-19 vaccines.
- 19 March 2021. Statement on safety signals related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine.
- 7 April 2021. Interim statement on vaccine safety of AstraZeneca COVID-19 vaccine.
- 6 April 2021. Review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 vaccine (Vaxzevria and Covishield).
- 19 May 2021. Statement on safety signals related to the Johnson & Johnson/Janssen COVID-19 vaccine.
- 26 May 2021. Review cases of mild myocarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines

## ② COVID-19 ワクチン関連事象の早期探知システム

開発が急速に開発普及した新型コロナウイルスワクチンの安全性に対し、報道機関や市民の関心が非常に高いことを背景に誤情報、偽情報 (disinformation)、不完全な情報や矛盾する情報が氾濫する infodemic が生じている。副反応の報告遅れや検出・報告能力の地域格

差、風評や誤情報の拡散の探知能力の欠如などのさまざまな課題が存在することもあり、早期探知システム

(EWS) は、ワクチンの安全性に関するシグナルの検出のみならず、適切な対応が求められる誤情報検出能力の穴を見つけることにも有益であると GACVS では捉えている。ソーシャルメディアモニタリングや EWS はともに重要である。

## ③ 新規ポリオ 2 型経口ワクチン (n0PV2) の安全性プロフィール

### (2) 2021 年 8 月会議

- ① マラリアワクチン実施プログラム
- ② マラリアワクチンパイロット評価

### (3) 2021 年 9 月会議

- ① 新規経口 2 型ポリオワクチン (n0PV2) 使用のフレームワーク
- ② n0PV2 の公表と拡大使用の適応に関するアップデート
- ③ n0PV2 の臨床開発に関するアップデート
- ④ n0PV2 の遺伝子学的特徴の最新情報
- ⑤ n0PV2 の安全性プロフィールのまとめ
- ⑥ 2021 年 8 月 3 日の n0PV2 subcommittee 会議  
Subcommittee は、現時点では、明らかな赤信号や安全性に関する懸念は認めないと合意した。
- ⑦ 9 月会議

上記 subcommittee の結論を GACVS として合意した。

#### (4) 2021 年 12 月会議

##### ① 医薬品監視アップデート

Vigibase は 2021 年、約 2 百万件の新型コロナウイルスに関する副反応を含む 2 千 8 百万件の副反応報告を受けた。

##### ② 新型コロナウイルス関連事象の EWS

##### ③ アクティブサーベイランス活動報告

##### ④ 基準及びガイドライン開発

##### ⑤ 2019-2023 戦略的アクションプランの優先事項

##### ⑥ 2022 年の優先事項

##### ⑦ 新型コロナウイルス安全性

subcommittee 活動

##### A) シグナルレビュー

2021 年 6 月以降、7 回の新型コロナウイルス安全性 subcommittee 会議が開催された。主要なシグナルは、mRNA ワクチン接種後の心筋炎及び心膜炎とアデノウイルスベクターワクチン接種後のギランバレー症候群であった。また、Sinopharm 及び Covaxin の 2 製品に関する安全性シグナルについてもレビューした。これらに伴う提言は SAGE に提供され、オンラインで公表された。

##### B) 今後の計画

2022 年は、毎月 1 回定期的な会議及び必要に応じ緊急会議を開催する予定

となっている。議題は、ブースター接種の安全性（同種接種、交差接種）、妊婦における安全性、WHO の緊急使用リスト（EUL）に新たに掲載された場合はそのワクチンの安全性、小児における安全性などである。また、新たに心筋炎や血小板減少性血栓症候群の情報が得られた場合にはそのレビューも含まれる。

##### ⑧ 血小板減少性血栓症候群の臨床管理の中間ガイドライン

##### ⑨ 新型コロナウイルスに対する SAGE 勧告アップデート

##### A) SinoVac, Sinopharm 及び

Nuvaxovid(COVAVAX)に関する中間勧告

##### B) Janssen Ad26. CoV2. S 新型コロナウイルスに関する中間勧告のアップデート

##### C) ブースタ接種におけるエビデンスと考慮すべき要素

##### D) 免疫不全者における新型コロナウイルスの追加接種

##### E) 新型コロナウイルスの交差接種スケジュールに関する提言

##### ⑩ AESI としての「ワクチン関連疾患増悪 (Vaccine-associated enhanced disease : VAED)」の監視と定量化に関する課題

VAED は、ワクチン接種後に同じ病原体に曝露した際に、通常とは異なる、非典型的な、重症の臨床病態を呈

することである。新型コロナワクチン接種後の VAED については、動物モデルや、RS ウイルスなどの他の呼吸器感染症で報告されていることから、理論的に生じる可能性が指摘されている。COVID-19 の VAED は数例報告されているが、ワクチン不応や潜在的なブレイクスルー感染と VAED とのオーバーラップがあり、確定が困難である。確定的な症例定義が定められていない。

GACVS は、VAED は重要で複雑な事象であると認識している。問題は、VAED とワクチン不応との鑑別の困難さである。現時点で、VAED が新型コロナの潜在的な VESI となることを示す強いエビデンスがないことから、WHO としては現時点で VAED は優先的な問題ではないだろうと考えている。しかし、最終的な判断の前に、ワーキンググループを設立し、現時点でのエビデンスや潜在的な VAED のシグナルについて評価するべきであることが合意された。

- ⑪ ワクチン安全性ネット：評価基準 2.0 の更新
- ⑫ WHO、GACVS、新型コロナ GACVS subcommittee に対するトピックスと優先事項の要約
  - A) 接種が増加しつつある小児に対する安全性シグナルサーベイランスが必要
  - B) 新たなワクチンが導入されるのに伴う

安全性シグナルの探知と迅速なワクチンとの因果関係調査の必要性

- C) 新規ワクチンに関する副反応をシステムティックに評価し、特定の人口集団におけるトレンドの特定の必要性
- D) ブースター接種（同種接種、交差接種）の安全性評価の必要性
- E) TTS の報告が西半球とオーストラリアにおいて多かったことから、実際の偏りか過小報告によるものかの評価の必要性
- F) 妊娠中及び授乳中の女性と新生児における安全性の評価の必要性
- G) 妊娠中の女性におけるワクチン接種が欧州では少なく、米国で高かったことに注目し、接種後の妊孕性及び性周期異常に関する慎重な評価の必要性
- H) VAED の理論上のリスクに対し、Subcommittee もしくはワーキンググループによる評価の必要性

#### D. 考察

GACVS では、新たなマラリアワクチンや nOVP2 ワクチンの安全性に関する評価を進めつつ、新型コロナワクチンの安全性に関して注意深く継続的に情報収集、分析、調査、評価を行っている。昨年度指摘された mRNA ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎やウイルスベクターワクチン接種後の TTS、ギランバレー症候群に関しては、積極的かつ注意深く監視を続けている。新たな副反応の出現に対する早期警戒システム

(EWS)についても、継続的に推進するとともに、ブースター接種の安全性評価、理論上の可能性が指摘されたVAED、新規にVULに掲載されるワクチンに関する安全性、小児・妊婦・授乳中の女性や新生児における安全性など、新たな事象や課題に対しても適宜対応している。

現時点で、ワクチン接種の方針・推奨の変更が求められる新たな安全性への懸念は生じていないものの、急速に開発、導入されたワクチンに対するメディアや市民の懸念は存在することから、誤情報や偽情報、デマへの対応も含めた安全性評価とコミュニケーション活動の必要性は高い。ワクチン安全性評価及び安全性コミュニケーションの国際的な取り組み、活動について引き続き注視することが重要である。

#### 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のと同時に、安全性確保のシステムを構築してきた。mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎、ウイルスベクターワクチン接種後のTTSなどの副反応に関しては、積極的・継続的に分析評価が続けられている。2021年12月現在、新型コロナワクチンの接種方針の変更を考慮しなければならないような安全性上の懸念は新たに生じていないが、ブースター接種、小児や妊婦などにおける接種の増加、新規ワクチンの導入などに伴う安全性の継続的な評価は必要である。また、理論上の可能性が指摘されているVAEDなどに対する検討も必要とされている。安全性への評価と対応を

単独の国で行うことは難しい。国際的な取り組みや得られる新たな知見の収集と分析を継続することが必要である。

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