

米国の予防接種安全性監視システム について

第57回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会

エモリー大学小児感染症科・ワクチン治療評価部門 医師
米国疾病予防管理センター予防接種安全評価室 客員研究員
紙谷 聡

※本発表は個人の見解であり所属する組織を代表するものではありません。

COI

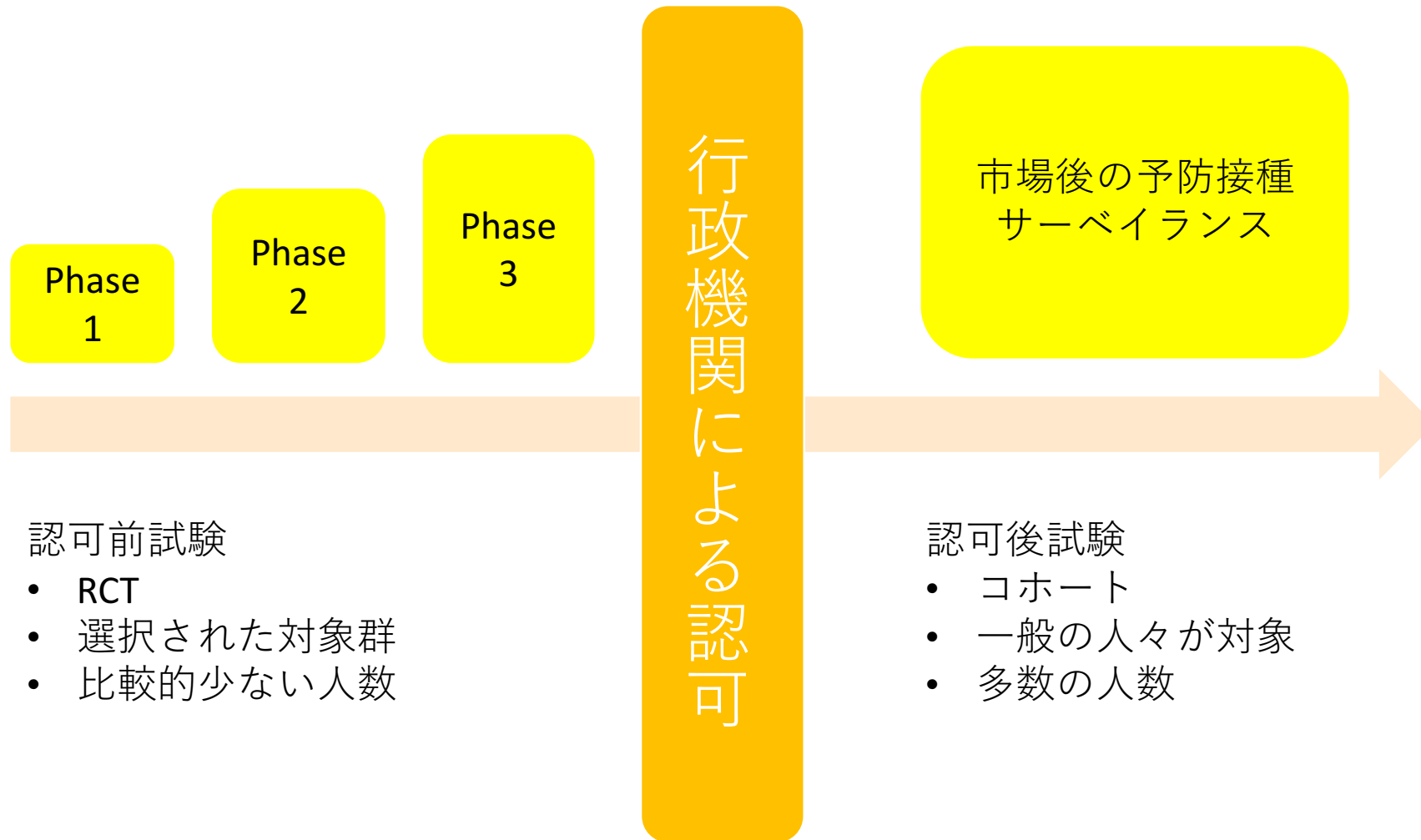
- 演者は開示すべきCOIはありません。

予防接種安全性評価の重要性

- 疾患の頻度減少に伴い、予防接種のリスクに国民の意識がシフト。
- 予防接種安全性に対する国民の信頼の維持は極めて重要。
 - ワクチン接種者は基本的に生来健康な人々。
 - より高い水準の安全性が求められる。
 - リスクへの許容度は低い。⇒稀な副反応でも検討すべき。
 - 基本的に予防接種は例外を除きすべての国民に推奨される。

➤ リスクがゼロでないかぎり、モニタリングは必須のシステム。

ワクチン安全性評価のライフサイクル



CDC ワクチン安全性監視システム

1 office



VAERS

VSD

CISA*

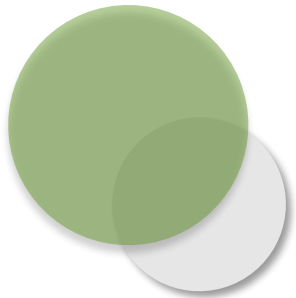
3 core
programs

*Clinical Immunization Safety Assessment



VAERS

Vaccine Adverse Event Reporting System



VAERS Vaccine Adverse Event Reporting System
www.vaers.hhs.gov

- About VAERS
- Report an Adverse Event
- VAERS Data
- Resources
- Submit Follow-Up Information

Have you had a reaction following a vaccination?

1. Contact your healthcare provider.
2. Report an Adverse Event using the VAERS online form or the downloadable PDF. *New!*

Important: If you are experiencing a medical emergency, seek immediate assistance from a healthcare provider or call 9-1-1. CDC and FDA do not provide individual medical treatment, advice, or diagnosis. If you need individual medical or health care advice, consult a qualified healthcare provider.

¿Ha tenido una reacción después de recibir una vacuna?

1. Contacte a su proveedor de salud.
2. Reporte un evento adverso utilizando el formulario de VAERS en línea *en Español, Nuevo!*



COVID-19 vaccine EUA reporting requirements for Providers



REPORT AN ADVERSE EVENT

Review reporting requirements and submit reports.



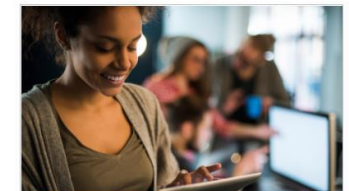
SEARCH VAERS DATA

Download VAERS Data and search the CDC WONDER database.



REVIEW RESOURCES

Find materials, publications, learning tools, and other resources.



SUBMIT FOLLOW-UP INFORMATION

Upload additional information related to VAERS reports.

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

- 早期に予防接種安全性に関する問題を発見するモニタリングシステム。
- 1990年に創設、CDCとFDAが管理。
- 予防接種後の有害事象の「自発的」報告を受けて解析する。
- 年間40,000～50,000件の報告。
- いかなる報告者でもレポート提出可能。
- 個人情報保護は保護される。
- オンラインでの報告が主。他の報告方法もあり。
- 一定の疾患には報告義務あり。
- 重症例については報告者に連絡してその後の経過について聴取し評価。
- 日本におけるPMDAの副反応疑い報告制度と同様のシステム。

オンラインで安全に報告可能

Two Ways to Submit an Online Report to VAERS



Option 1 - Report Online to VAERS (Preferred)

Submit a VAERS report online. The report must be completed online and submitted in one sitting and cannot be saved and returned to at a later time. Your information will be erased if you are inactive for 20 minutes; you will receive a warning after 15 minutes.



Option 2 - Report using a Writable PDF Form

Download the Writable PDF Form to a computer. Complete the VAERS report offline if you do not have time to complete it all at once. Return to this page to upload the completed Writable PDF form by clicking here.

If you need further assistance with reporting to VAERS, please email info@VAERS.org or call 1-800-822-7967.

Checklist

What will I need to fill out the report?

- Patient information (age, date of birth, sex)
- Vaccine information (brand name, dosage)
- Date, time, and location administered
- Date and time when adverse event(s) started
- Symptoms and outcome of the adverse event(s)
- Medical tests and laboratory results (if applicable)
- Physician's contact information (if applicable)

[Full checklist](#)

安全性監視はVAERSのみでは十分ではない。

利点

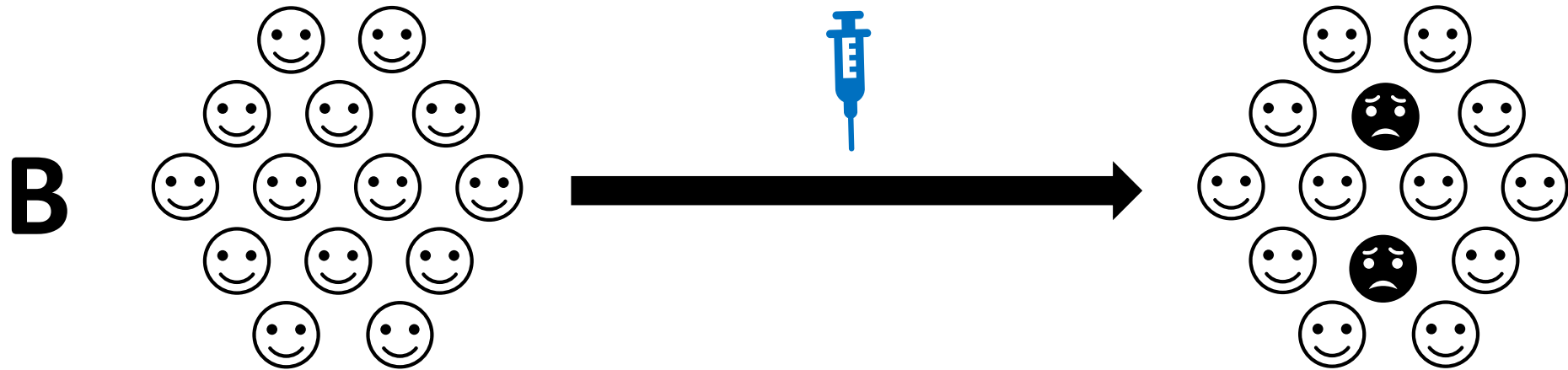
- ナショナルデータ
- いかなる報告も受理
- 比較的迅速にシグナルを検出
- 稀な有害事象も検出
- 一般の方もデータ閲覧可能

弱点

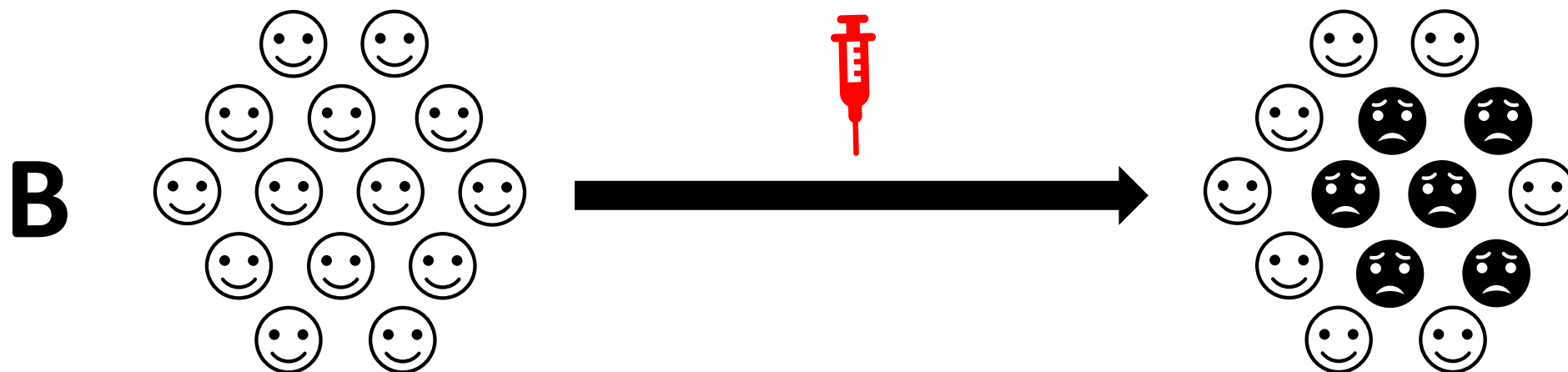
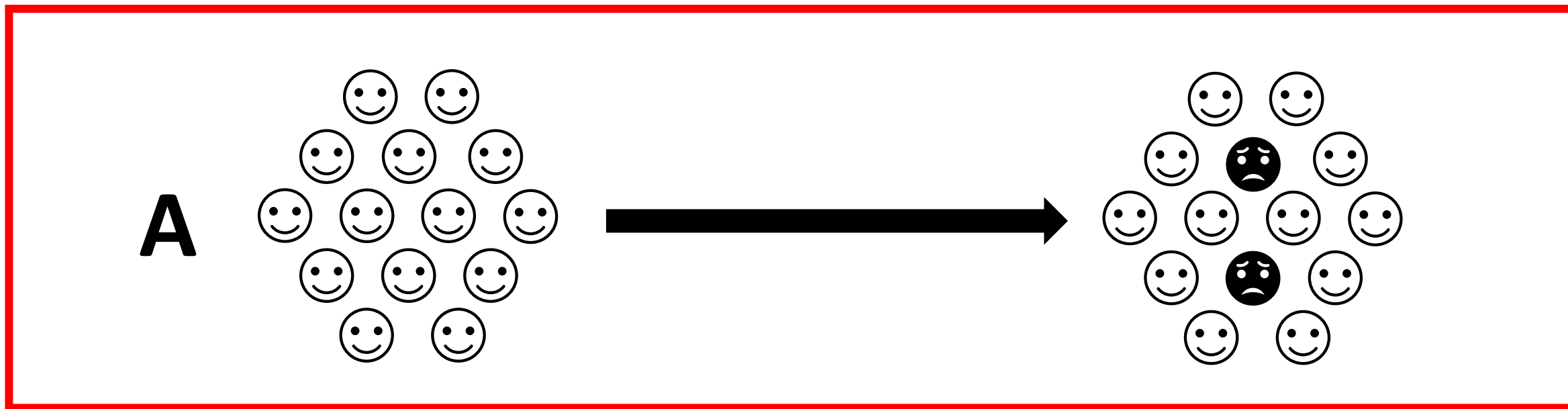
- レポートバイアスがあり
- 不完全なデータ
- 比較群の欠如
- 全体の接種数の欠如
- 因果関係の検討ができない

➤ VAERSは仮説を立てる(可能性のある安全性の懸念を検出)システムとして機能し、その仮説を検証するためにさらなる強固なシステムにつなげる役割。

VAERSのデータはBの接種群のみで非接種群での情報は分からない。



有害事象の因果関係を検証するためには比較群が必要不可欠。



VAERSの問題点のまとめ

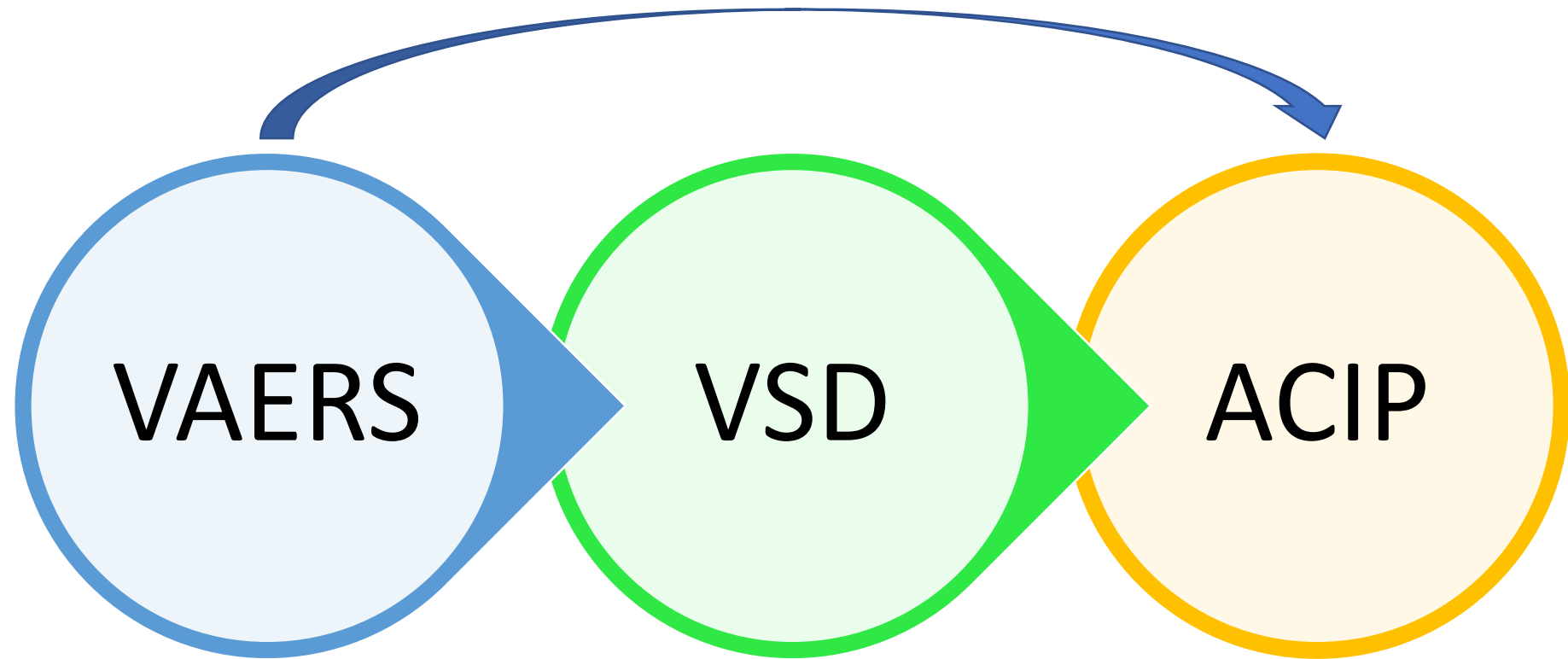
- ○○の接種後に●●が起きたからといって原因とは限らず、因果関係の検証ができない。
- 報告者の自発的な報告に依存する「**受動的な**」監視システムでバイアスに弱い。
- 有害事象と真の副反応を混同して容易にデータの解釈の誤謬が生じる。

では第4相試験としてより大規模なRCTをするべきか？

➤ しかしそれでも稀な疾患を検出するには数が足りず非現実的。

➤ より「能動的な」モニタリングシステムの構築が国として必要。

CDC ワクチン安全性監視システムの流れ



- シグナルを検知し仮説を構築

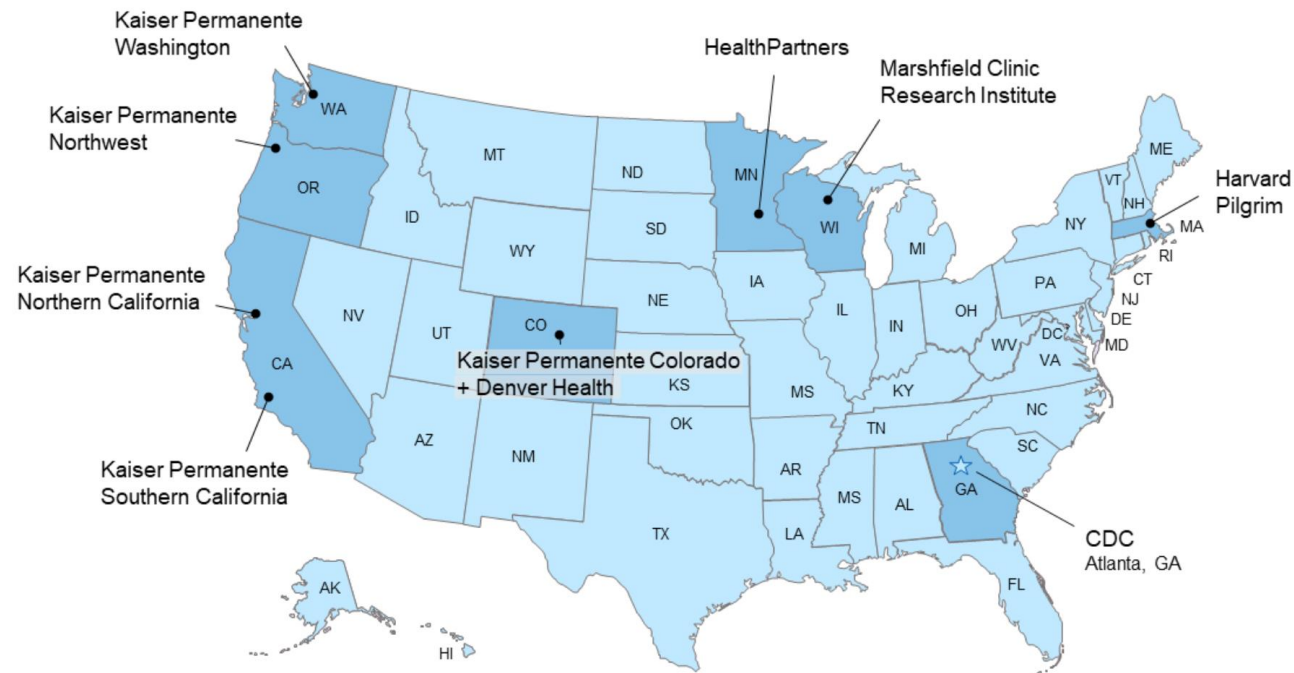
- 仮説を検証して因果関係を評価

- 科学的根拠から予防接種推奨へ

Vaccine Safety Datalink (VSD)

Vaccine Safety Datalink (VSD)

- 1990年に創設。
- 9つの民間の病院群とCDCの共同プロジェクト。
- 1200万人の人口をカバーする。
(アメリカ全体の3.7%)
- 仮説検証のための疫学研究が可能。
(Population-based study)

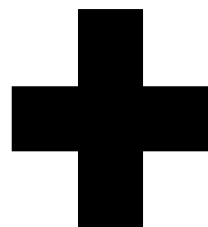


VSDの特徴

- 30年以上の実績をもつ強固な官民のコラボレーション。
- 極めて高い正確性を保った予防接種データ。
- 電子カルテにアクセスしてさらなる検証が可能。
- 厳重な個人情報保護の管理。
- 各データ地区にMD, PhD, MPH, データ専門家等の専門グループ。
- 多岐にわたる研究デザインを施行可能。
 - Cohort, case-control, self-control case series, etc.

ワクチン安全性監視における重要項目

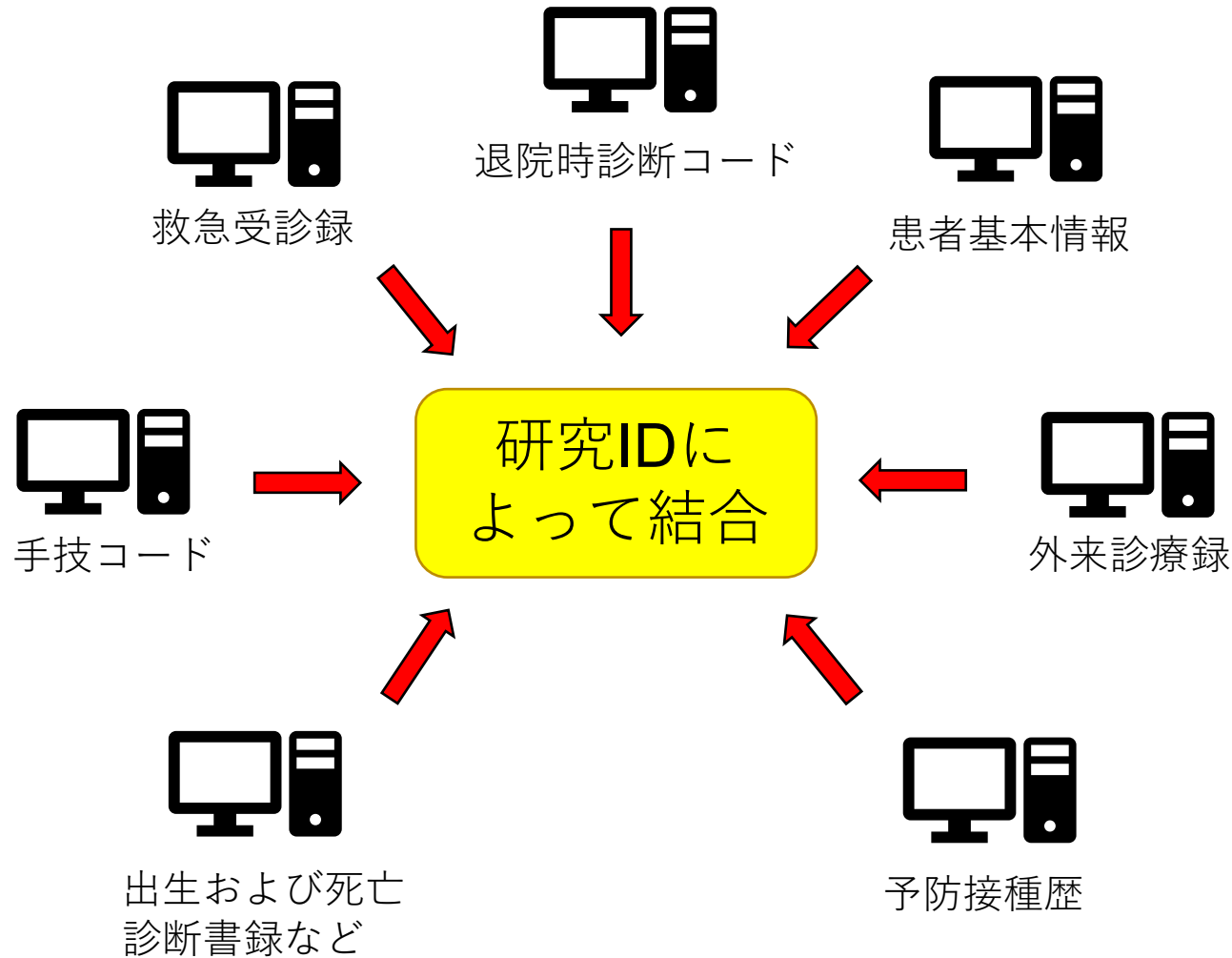
匿名化



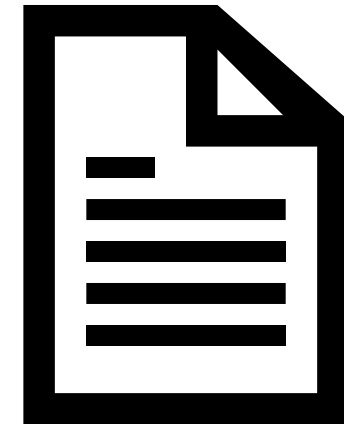
**予防接種の情報
(電子化)**

疾患の情報

VSD データファイルおよびカルテレビュー

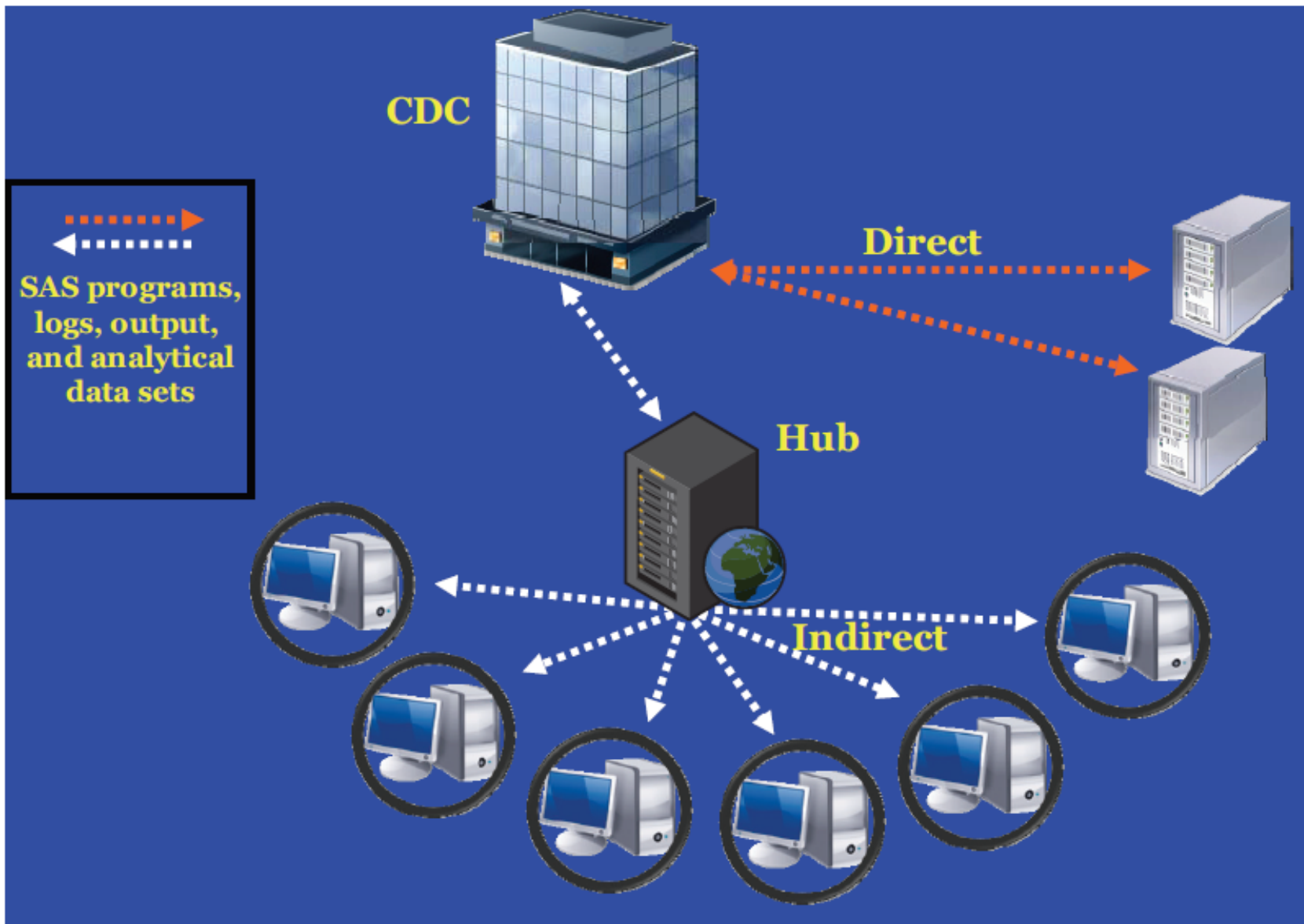


+



カルテを調べることで
診断の確定が可能

個人情報保護を徹底したシステム Distributed Data Model (DDM)



ロタウイルスワクチンと腸重積

- 1999年、腸重積増加によるロタシールドの市場からの撤廃。
- 2種類の新しいロタウイルスワクチンの承認。
- 認可前の大規模RCT(60,000～70,000人の乳児)にて腸重積のリスク増加なし。

Vesikari T, et al. N Engl J Med 2006;354:23-33.
Ruiz-Palacios GM, et al. N Engl J Med 2006; 354:11-22.

ORIGINAL ARTICLE

Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination

Eric S. Weintraub, M.P.H., James Baggs, Ph.D., Jonathan Duffy, M.D., M.P.H.,
 Claudia Vellozzi, M.D., M.P.H., Edward A. Belongia, M.D.,
 Stephanie Irving, M.H.S., Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Jason M. Glanz, Ph.D.,
 Steven J. Jacobsen, M.D., Ph.D., Allison Naleway, Ph.D.,
 Lisa A. Jackson, M.D., M.P.H., and Frank DeStefano, M.D., M.P.H.

VSD研究の例

- 207,955回の接種を検討。
- 背景率を同じコホート内で解析して調整後に比較。
- **ロタリックスの寄与リスク：
10万人の乳児中5.3人。**

Table 1. Risk of Intussusception within 7 Days after Monovalent Rotavirus Vaccination, as Compared with the Historical Background Rate in the Vaccine Safety Datalink, April 2008 to March 2013.

Dose	No. of Doses	No. of Cases of Intussusception		Relative Risk*	Log-Likelihood Ratio	Critical Value
		Observed	Expected†			
All doses	207,955	6	0.72	8.38	7.4688	2.565
Dose 1	115,908	2	0.23	8.82	NR‡	2.151
Dose 2	92,047	4	0.49	8.17	4.8922	2.151

通常VSD研究の問題点

- VAERSからのレポートは、しばしば迅速な評価が求められる。
 - しかし正式なVSD研究は通常数か月から数年を要する。
- 予防接種安全性モニタリングにおける早期発見システムの必要性。

Dynamic Data Files (DDF)

- 変化する要請に応じて新たにDDFというファイルシステムを開発。
- 毎年更新されるCycle filesのシステムを再構築して毎週更新できるシステムへ刷新。
- ほぼリアルタイムでアメリカの全人口の3.7% (1200万人)のイベントデータ（予防接種、入院、救急受診、一般外来受診、基本データ）を記録できるインフラに強化。

VSD Rapid Cycle Analysis (RCA)

- 2006年に開始。
 - VSDのデータの強みを活かしたリアルタイムモニタリングシステムの実現。
 - ICD-9, 10コードに基づく自動解析で統計学的に有意なシグナルを検出。
 - 毎週アップデートされるデータ（予防接種、アウトカム）を自動解析。
 - シグナルが検出された場合は評価を行い検証。疑いのある場合は正式なVSD研究を施行。
 - 洗練されたサーベイランスシステムであり通常のVSD疫学研究と異なる。
 - 特殊なデザイン、解析、解釈が必要。
- 特にRCAの真価を発揮できるのは、新規ワクチンの導入時。

RCAデータの例 ～mRNAワクチン

Preliminary results of the VSD **unvaccinated concurrent comparator** analysis for COVID-19 vaccine safety after either dose of any mRNA vaccine as of February 13, 2021

VSD Rapid Cycle Analysis prespecified outcomes for COVID-19 vaccines	Concurrent comparator analysis	Risk interval	Events in vaccinated	Adjusted expected events in risk interval
Acute disseminated encephalomyelitis	Unvaccinated	1-21 days	0	0
Acute myocardial infarction	Unvaccinated	1-21 days	23	26.0
Acute respiratory distress syndrome	Unvaccinated	N/A	0	N/A
Anaphylaxis	Unvaccinated	0-1 days	20	N/A
Appendicitis	Unvaccinated	1-21 days	31	23.6
Bell's palsy	Unvaccinated	1-21 days	21	20.3
Convulsions/seizures	Unvaccinated	1-21 days	10	9.6
Disseminated intravascular coagulation	Unvaccinated	1-21 days	1	1.1
Encephalitis/myelitis/encephalomyelitis	Unvaccinated	1-21 days	1	.1
Guillain-Barré syndrome	Unvaccinated	1-21 days	1	.6
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Unvaccinated	1-21 days	0	0
Immune thrombocytopenia	Unvaccinated	1-21 days	1	1
Kawasaki disease	Unvaccinated	1-21 days	0	0
MIS-C and MIS-A	Unvaccinated	N/A	0	N/A
Myocarditis/pericarditis	Unvaccinated	1-21 days	2	2.1
Narcolepsy and cataplexy	Unvaccinated	N/A	2	N/A
Stroke, hemorrhagic	Unvaccinated	1-21 days	8	10
Stroke, ischemic	Unvaccinated	1-21 days	41	38.8
Transverse myelitis	Unvaccinated	1-21 days	0	0
Venous thromboembolism	Unvaccinated	1-21 days	26	26.3
Pulmonary embolism (subset of VTE)	Unvaccinated	1-21 days	20	21.0

- ワクチン接種群と非接種群を比較して、予め定められた事象に関して統計学的に有意なリスクがあるかをモニタリング（2月13日までのデータ）。
- 非接種群におけるリスク期間内の予想イベント数は年齢、性別、人種などで調整。ポワソン回帰分析を用いてRate ratioを解析して算出。

VSDの予防接種研究・政策への貢献

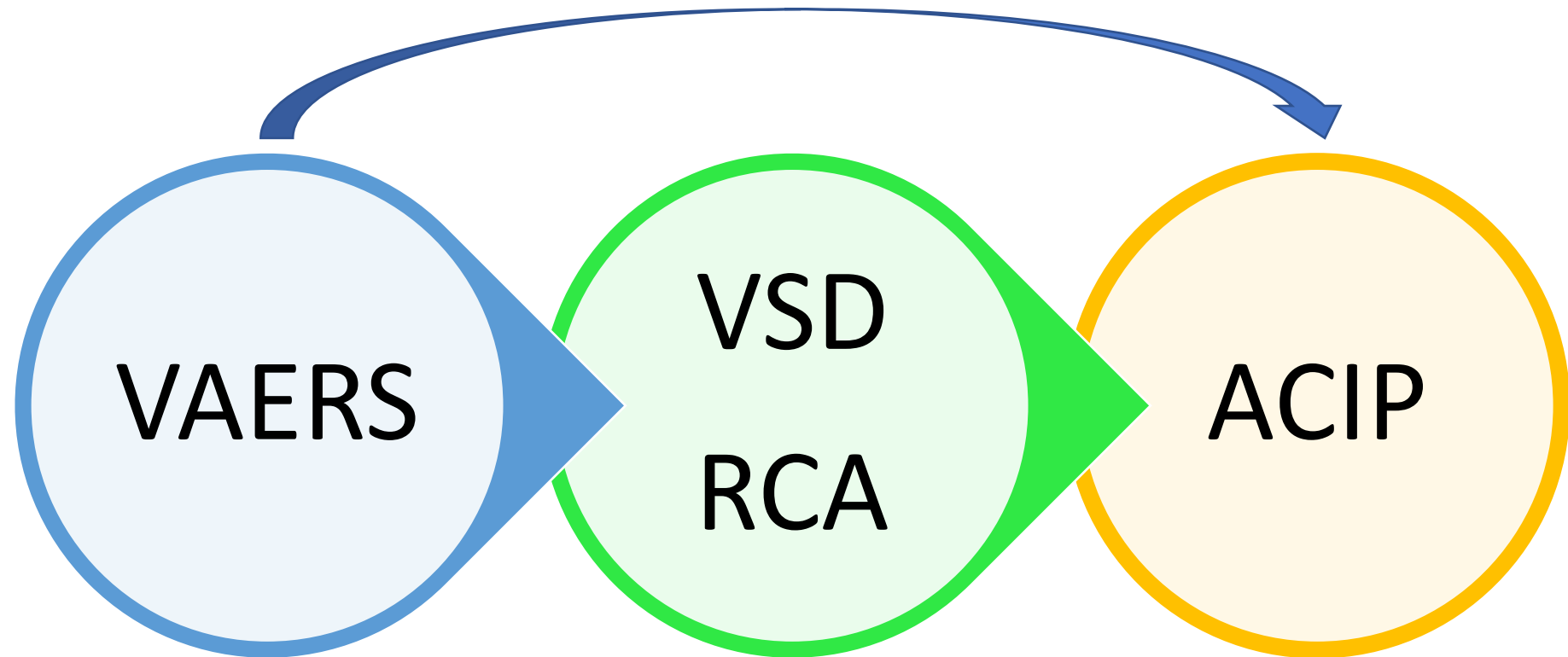
- VSDによるワクチンとの因果関係の証明
 - ロタウイルスワクチン後の腸重積
 - アナフィラキシーのリスク評価
 - MMRVワクチンと熱性けいれんの関連性
- VSDによる予防接種安全性に対する国民の信頼の維持
 - B型肝炎と多発性硬化症の関連性なし
 - MMRワクチンと炎症性腸疾患の関連性なし
 - 妊婦における予防接種の安全性を証明
- 予防接種諮問委員会(ACIP)にて新型ワクチンの安全性に関するRCAデータの提示

VSDの研究論文

- New England Journal of Medicine
- Journal of American Medical Assoc.
- Pediatric Infectious Diseases Journal
- Pediatrics
- Archives of Pediatric & Adolesc. Med.
- Lancet
- Neurology
- Archives of Neurology
- Archives of Family Medicine
- Journal of Pediatrics
- Annals of Internal Medicine
- Pharmacoepidemiology & Drug Safety
- Clinical Infectious Diseases
- Vaccine
- Expert Review of Vaccines
- Drug Safety
- Annals of Allergy, Asthma & Immunology
- Journal of Allergy & Clinical Immunology
- American Journal of Epidemiology
- Epidemiology
- Journal of Clinical Epidemiology
- Epidemiology and Infection
- American Journal of Public Health
- World Health Organization Bulletin
- MMWR
- Biometrics

➤ VSDの研究論文発表は300本を超え、VSDは予防接種安全性のデータおよび研究成果において世界でもっとも信頼される組織の一つである。

安全性監視・評価から予防接種政策決定へ



- 受動的モニタリング
- シグナルを検知し仮説を構築

- 能動的モニタリング
- 仮説を検証して因果関係を評価

- Evidence to Recommendation (EtR)
- 科学的根拠から予防接種推奨へ