

厚生労働省による COVID-19 ワクチンと 脳・心血管疾患における関連性認定の考察*

鈴木 泰

YSP 医療情報研究所

Consideration for Approving Associations between COVID-19 Vaccines and Cerebral and Cardiovascular Disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan

Yasusi Suzumura

YSP Medical Information Laboratory, Japan

Abstract

Associations between COVID-19 vaccines and vaccine adverse events have been deliberated by two committees: Adverse Reactions Review Committee and Sickness/Disability Certification Committee.

In cerebral and cardiovascular diseases such as subarachnoid hemorrhage, no cases in the former committee were certified as of March 2023, whereas 40 cases in the latter were certified.

In the former, most of the cases were evaluated as class gamma where the causal relationship between the vaccine and death could not be evaluated due to the lack of information, etc. Using “Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification”, the author discussed what additional information would allow for evaluation.

The manual lists the six criteria for evaluation at the individual case report level. These are: validity of the temporal relationship, firm evidence that the vaccine was the cause, population-based evidence, biological plausibility, consideration of causes other than the vaccine that could reasonably explain the event, and reproducibility by re-dosing. If population-based evidence could be presented, the probability of evaluation would increase.

Analysis of the data of the Adverse Reactions Review Committee revealed that more than 70% of the reported cases of all the cerebral and cardiovascular diseases examined occurred within 7 days after vaccination. This suggests an association between the COVID-19 vaccine and these diseases. For statistical methods, the author recommends self-controlled risk interval design (SCRI design) with an appropriate risk period by collecting data with minimal reporting bias.

Key words

COVID-19 vaccine, vaccine adverse event, cerebral and cardiovascular diseases, SCRI design, causality

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2024 ; 51 (3) : W31-W42. [Epub ahead of the issue publication]

* 本稿は、本号刊行時に頁数変更の上で本誌に掲載しホームページ掲載も継続する。

抄録

COVID-19 ワクチンと有害事象（副反応疑い）との関連性は、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）と疾病・障害認定審査会（感染症・予防接種審査分科会，感染症・予防接種審査分科会 新型コロナウイルス感染症予防接種健康被害審査部会）の2つの会で審議される。くも膜下出血などの脳・心血管疾患においては，前者では2023年3月の時点で1件も認定されていないのに対して，後者では40件認定されている。前者では，ほとんどが「評価できず」であり，「情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できない」とされた。WHOが公表しているワクチン接種後有害事象因果関係評価マニュアルを用いて，どのような情報が追加されると評価が可能となるかについて考察した。

このマニュアルでは，個別の症例報告レベルの評価基準として次の6項目を挙げている。時間的関係の妥当性，ワクチンが原因であるという確実な証明，集団ベースのエビデンス，生物学的妥当性，ワクチン以外で合理的に当該事象を説明できる原因の考慮，再投与による再現性，である。このうち集団ベースのエビデンスを示すことができれば，評価が可能になる蓋然性が高くなると考えられる。

副反応検討部会のデータを分析したところ，調べた脳・心血管疾患すべてにおいて，7割を超える報告例が接種後7日以内に発症していた。これは，COVID-19 ワクチンとこれらの疾患との関連性を示唆していると考えられる。統計手法としては，報告バイアスを極力排除した上でリスク期間を適切に設定してSelf-controlled risk interval design (SCRI デザイン) で統計解析することを推奨する。

キーワード

COVID-19 ワクチン， ワクチン有害事象， 脳・心血管疾患， SCRI デザイン， 因果関係

1. はじめに

筆者はこれまでに「COVID-19 ワクチン有害事象の統計解析における注意点」¹⁾ 及び「厚生労働省による COVID-19 ワクチン有害事象の関連性認定に関する考察」²⁾ の2編の論文を公表してきた。後者の論文では予防接種健康被害救済制度³⁾ の在り方について論じた。本稿では、脳・心血管疾患に焦点を当てて副反応疑い報告制度⁴⁾ の在り方について考察する。

COVID-19 ワクチンと有害事象（副反応疑い）との関連性は、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）（以下「副反応検討部会」）⁵⁾ 及び疾病・障害認定審査会（感染症・予防接種審査分科会，感染症・予防接種審査分科会 新型コロナウイルス感染症予防接種健康被害審査部会）（以下「疾病・障害認定審査会」）⁶⁾ の2つの会で審議される。前者では、副反応疑い報告制度⁴⁾ で報告されたデータが医薬品医療機器総合機構（PMDA）において因果関係が評価され、その評価結果が前者に報告され審議される。後者では予防接種健康被害救済制度³⁾ で申請されたデータが審議される。また、前者では因果関係が審議される⁴⁾ のに対して、後者では厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とするという方針で審議が行われる⁷⁾。

副反応検討部会では、死亡例の因果関係の評価基準として、 α 評価（ワクチンと死亡との因果関係が否定できないもの）、 β 評価（ワクチンと死亡との因果関係が認められないもの）、 γ 評価（情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できないもの）を設けている⁸⁾。非死亡事例の評価も同様である⁴⁾。2名の専門家に評価を依頼し、評価が一致した場合はその結果を評価結果とし、一致しない場合は、もう1名の専門家に評価を依頼し、2名の評価が一致したものを評価結果として採用するとしている⁸⁾。

副反応検討部会の審議結果は「新型コロナワク

チン接種後の死亡として報告された事例の概要」⁹⁾ などにおいて公表されており、くも膜下出血（SAH）、脳出血（CH）、脳梗塞（CI）、心筋梗塞（MI）などの脳・心血管疾患による多数の死亡例が報告されている。ただし、それらの事例はほとんどが γ 評価である。 α 評価認定例は2023年3月の時点で「何らかの心肺の障害が生じた可能性が推定された」1件のみである⁹⁾。一方、疾病・障害認定審査会においては、脳・心血管疾患の40件の事例が救済認定されている。それらの事実は、メディアにおいて広く報道されている¹⁰⁾。

死亡事例の α 評価認定例が1件のみであることに対して、救済認定例が多い理由は、疾病・障害認定審査会では厳密な因果関係を必要としないからと推測される。副反応検討部会では、ほとんど γ 評価であり、「情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できない」とされているが、情報不足等とは具体的には何を意味するのかについては明らかにされていない。どのような情報があれば評価が可能となるのかについて明らかにされることが望まれる。因果関係の評価は恣意的になされるべきではなく、何らかの評価基準が必要である。World Health Organization (WHO) はワクチン接種後有害事象因果関係評価マニュアルを公表している¹¹⁾。本稿では、このマニュアルを用いて、どのような情報が追加されれば因果関係の評価が可能になるのかについて考察した。

副反応検討部会のデータは「薬機法に基づく製造販売業者からの副反応疑い報告状況について」¹²⁾ で提示されている報告症例一覧の「専門家の因果関係評価」の欄において、非死亡例を含めた事例の因果関係の評価が公表されている。因果関係の評価プロセスの検討においては、死亡例のみでなく非死亡例を含めた事例の分析が必要と考えられる。本稿では、これらのSAH、CH、CI、MIの症例データ及び疾病・障害認定審査会のデータを自作のプログラミングにより集計して分析した。

2. 方法

副反応検討部会で審議されたSAH, CH, CI, MIの症例データを、厚生労働省のWebサイト¹³⁾より取得した。2023年3月10日までに公表された症例データを集計した。公開されているコミュニティ筋注及びスパイクボックス筋注のすべての疑い報告症例一覧PDF形式ファイル(5~11歳用ワクチン, 2価ワクチンも含む)をExcel形式ファイルに変換し, Visual Basic for Applications (VBA)を用いた自作のプログラミングによりデータを取得して集計した。VBAを用いた理由は, 変換されたExcelファイルには結合したセルが多数存在しており, 通常のExcel関数の使用のみによる集計が困難であるためである。

分析の結果, 多数の重複例の存在が判明したため, 重複例を削除した。削除は, 「疾患名, 年齢, 性別, 接種日がすべて一致する症例を重複例と判断する」というロジックを用いてVBAにより重複例を削除した。同一年齢・性別で, 同一接種日に同一の脳・心血管疾患を発症した人が複数存在する確率は無視できるほど低いと考えた。疑い報告症例一覧は, 「製造販売業者からの報告による一覧」と「医療機関からの報告による一覧」が存在した。因果関係を認定する欄は前者のみに存在したため, 前者のみを集計した。一覧の「専門家の因果関係評価」の欄では, 「専門家の評価PT」の欄に複数の有害事象が記載されている場合は, それぞれの事象に対して評価がなされていた。グラフ作成を含むすべての集計はVBAを用いて実施した。

救済認定例は, 疾病・障害認定審査会⁶⁾で2023年3月14日までに公表された審議結果のデータより取得した。このデータもVBAを用いて集計した。

3. 結果

3.1 SAHの集計結果

SAHの集計では, 重複報告例を削除して132件となった。 α 評価(因果関係が否定できない)は0件, β 評価(因果関係が認められない)は2件, γ 評価(情報不足等により因果関係は評価できず)は116件, 未評価は14件であった。SAHはブライトン分類において定義されていないため, ブライトン分類レベルはすべて未記載であった。接種後7日以内に発症した人の割合は79%であった。ワクチン接種後のSAH発症までの日数と報告例数のグラフを作成した(Fig. 1)。報告例の平均年齢は63.9歳であった。

疾病・障害認定審査会での救済認定例は, 請求内容が医療費・医療手当の場合3件であった。請求内容が死亡一時金の場合4件であった。請求内容が障害年金の場合0件であった。

3.2 CHの集計結果

CHの集計では, 重複報告例を削除して299件となった。 α 評価は0件, β 評価は0件, γ 評価は253件, 未評価は46件であった。CHはブライトン分類において定義されていないため, ブライトン分類レベルはすべて未記載であった。接種後7日以内に発症した人の割合は74%であった。ワクチン接種後のCH発症までの日数と報告例数のグラフを作成した(Fig. 2)。報告例の平均年齢は69.9歳であった。

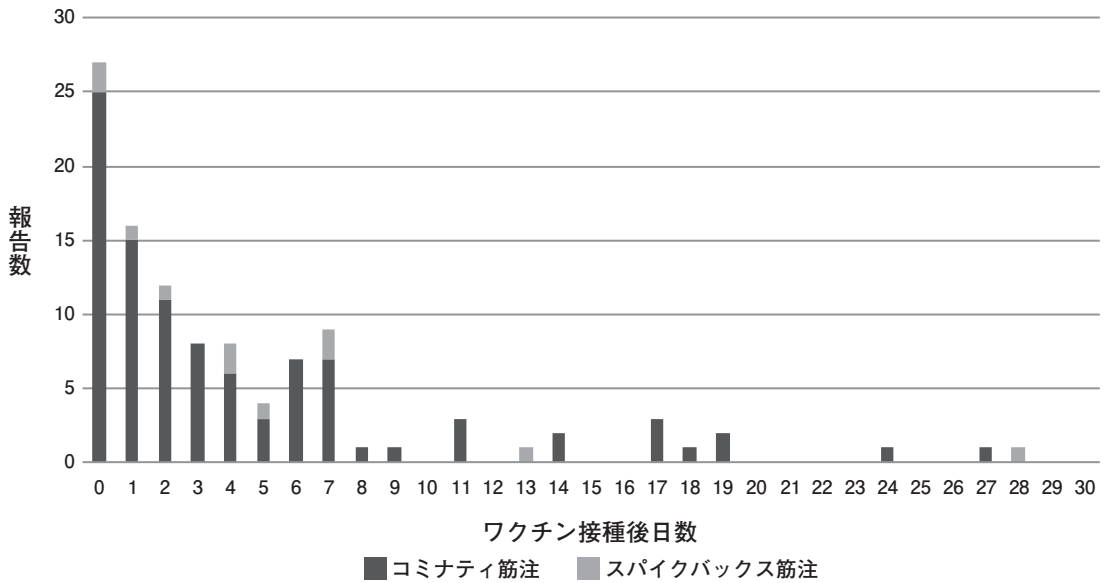
疾病・障害認定審査会での救済認定例は, 請求内容が医療費・医療手当の場合5件であった。請求内容が死亡一時金の場合6件であった。請求内容が障害年金の場合0件であった。

3.3 CIの集計結果

CIの集計では, 重複報告例を削除して690件となった。 α 評価は0件, β 評価は2件, γ 評価は594件, 未評価は94件であった。CIはブライトン分類において定義されていないため, ブライ

Fig. 1 The number of reported SAH cases per day after vaccination

ワクチン接種後のくも膜下出血発症までの日数と報告数

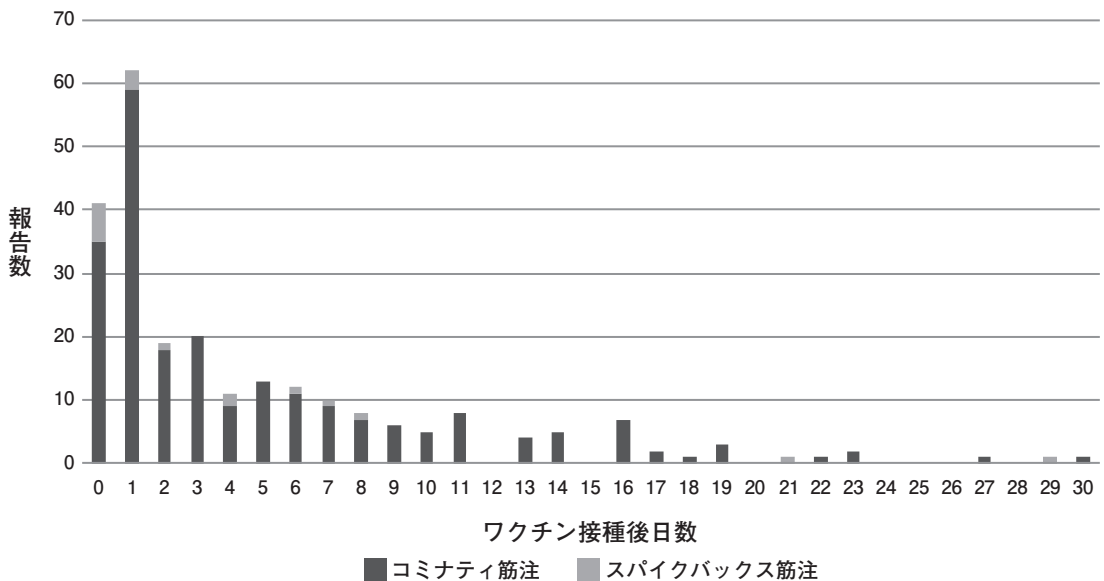


以下出典より筆者作成：

厚生労働省のWebサイト¹³⁾で公表されているコミナティ筋注(5～11歳用ワクチン、2価ワクチンも含む)及びスパイクバックス筋注(2価ワクチンも含む)のすべての疑い報告症例一覧

Fig. 2 The number of reported CH cases per day after vaccination

ワクチン接種後の脳出血発症までの日数と報告数



以下出典より筆者作成：

厚生労働省のWebサイト¹³⁾で公表されているコミナティ筋注(5～11歳用ワクチン、2価ワクチンも含む)及びスパイクバックス筋注(2価ワクチンも含む)のすべての疑い報告症例一覧

ン分類レベルはすべて未記載であった。接種後7日以内に発症した人の割合は79%であった。ワクチン接種後のCI発症までの日数と報告例数のグラフを作成した (Fig. 3)。報告例の平均年齢は74.5歳であった。

疾病・障害認定審査会での救済認定例は、請求内容が医療費・医療手当の場合15件であった。請求内容が死亡一時金の場合4件であった。請求内容が障害年金の場合0件であった。

3.4 MIの集計結果

MIの集計では、重複報告例を削除して323件となった。 α 評価は0件、 β 評価は0件、 γ 評価は280件、未評価は43件であった。MIはブライトン分類において定義されていないため、ブライトン分類レベルはすべて未記載であった。接種後7日以内に発症した人の割合は80%であった。ワクチン接種後のMI発症までの日数と報告例数のグラフを作成した (Fig. 4)。報告例の平均年齢は72.2歳であった。

疾病・障害認定審査会での救済認定例は、請求内容が医療費・医療手当の場合0件であった。請求内容が死亡一時金の場合3件であった。請求内容が障害年金の場合0件であった。

4. 考察

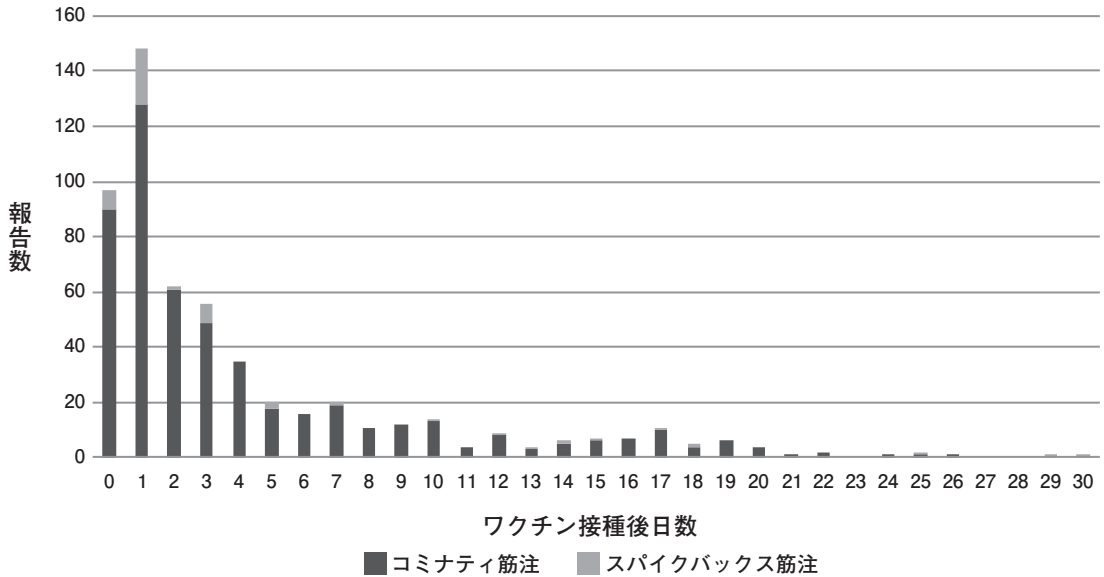
ワクチン接種後7日以内の発症の割合は、SAHで79%、CHで74%、CIで79%、MIで80%であった。7割を超える報告例が接種後7日以内に発症していた事実は、COVID-19ワクチンとこれらの有害事象との関連性を示唆していると考えられる。ただし、「接種より日が経つほど担当医が報告する確率が低下する」という報告バイアスが存在するため、関連性の示唆の信頼度は高いとは言えない。バイアス軽減のためには、日本においても統計解析に適したデータが収集可能なワクチン安全性モニタリングシステムである米国Vaccine Safety Datalink (VSD) に相当するシステムを創設することが望まれる。

救済認定数は、SAHでは医療費・医療手当で3件、死亡一時金で4件、CHでは各々5件と6件、CIでは各々15件と4件、MIでは各々0件と3件であった。一方、これらの有害事象において α 評価は0件であり、ほとんどが γ 評価であった。何故ほとんど γ 評価になってしまうのかについて考察されるべきであるが、筆者が調べた限りではそのような趣旨の論文は発表されていない。COVID-19ワクチンと有害事象との関連性の評価は、恣意的になされるべきではなく、評価基準が必要である。評価マニュアルとして、WHOにより「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : user manual for the revised WHO classification」¹¹⁾が公開されている。厚生労働省のWebサイトでは、このマニュアルを紹介した上で「報告数が増加しつつある現状においては、引き続き個々の事例について専門家による評価を行っていくとともに、接種対象者の属性等に留意しつつ、集団としてのデータを系統的に検討していくことが重要ではないか。」と解説されている¹⁴⁾。

このマニュアルのⅢ章では、因果関係評価は3つのレベルで実施するべきとしている。第1は集団レベルの評価、第2は個別の症例報告レベルの評価、第3はシグナル評価である。集団レベルの評価とは疫学的評価のことである。シグナル評価とは、特定のワクチンが特定の有害事象を引き起こす可能性の評価であり、個別症例及びサーベイランスデータなどより得られた全てのエビデンスを考慮して決められる。本稿は、個別の症例報告の関連性認定の考察であるため、第2の個別の症例報告レベルの評価について更に詳細を確認する。個別の症例報告レベルの評価基準は次の6項目である。A1. 時間的関係の妥当性、A2. ワクチンが当該事象を引き起こしたという確実な証明、A3. 因果関係の集団ベースのエビデンス (疫学的エビデンス)、A4. 生物学的妥当性、A5. ワクチン以外で合理的に当該事象を説明できる原因の考慮、A6. 再投与などにより同様の有害事象を引き起こした可能性を示すエビデンス、である。

Fig. 3 The number of reported CI cases per day after vaccination

ワクチン接種後の脳梗塞発症までの日数と報告数

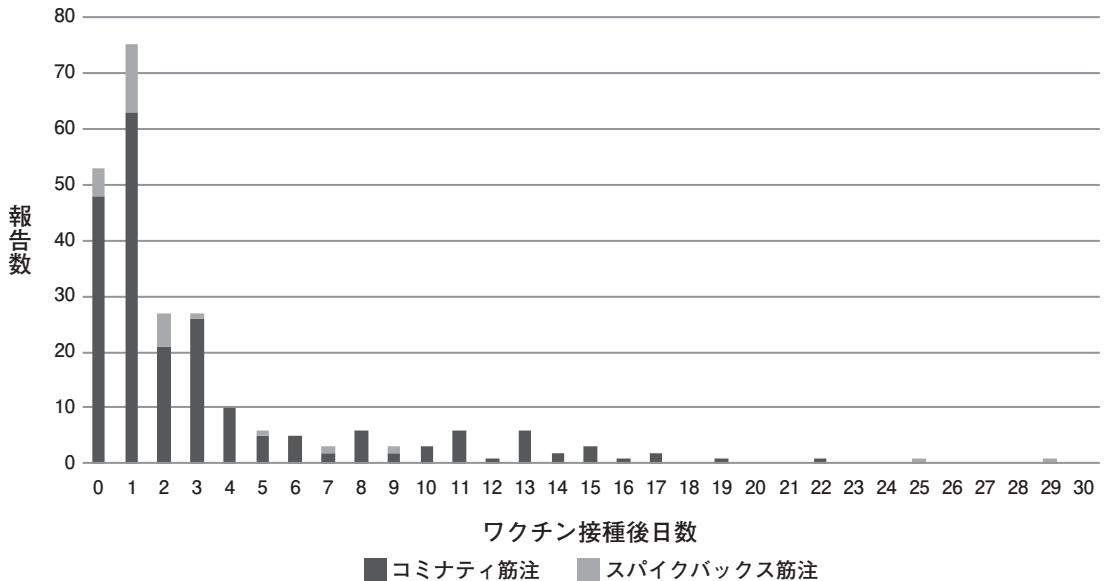


以下出典より筆者作成：

厚生労働省のWebサイト¹³⁾で公表されているコミュニティ筋注（5～11歳用ワクチン、2価ワクチンも含む）及びスパイクバックス筋注（2価ワクチンも含む）のすべての疑い報告症例一覧

Fig. 4 The number of reported MI cases per day after vaccination

ワクチン接種後の心筋梗塞発症までの日数と報告数



以下出典より筆者作成：

厚生労働省のWebサイト¹³⁾で公表されているコミュニティ筋注（5～11歳用ワクチン、2価ワクチンも含む）及びスパイクバックス筋注（2価ワクチンも含む）のすべての疑い報告症例一覧

A1は、「ワクチン接種は当該事象に先行していなければならない」と記載されている。V章のチェックリストでは「ワクチン接種後、妥当な期間内に当該事象が発生したか」というチェック項目が記載されている。A2は、現時点でCOVID-19ワクチンと有害事象を確実に関連づける所見は、筆者が調べた限りにおいては報告されていない。ただし、確実ではなくても関連性が強く示唆される所見がある場合は考慮が必要であると筆者は考える。心筋炎や自己免疫性肝炎においてはワクチンとの関連性を示す所見に関する論文が公表されている^{15,16)}。前者では、血中において抗スパイク抗体と結合していない遊離スパイク蛋白質が検出されたこと、後者では、肝臓組織においてSARS-CoV-2特異性を有するCD8 T細胞の浸潤が認められたことが報告されている。しかし、SAH, CH, CI, MIにおいては筆者が調べた限りにおいては、そのような関連性を示唆する所見に関しては報告されていない。A3は、筆者が調べた限りにおいては、SAH, CH, CI, MIの疫学的エビデンスは報告されていない。A4は、厚生労働省の資料では「症状の発生が医学的な合理性を有すること」と表現されている¹⁷⁾。COVID-19ワクチン接種後の血圧上昇は厚生労働省が公表している「製造販売業者からの報告による一覧」において多数報告されている¹⁸⁾。血圧変動は脳・心血管疾患死亡の有意な危険因子と報告されている¹⁹⁾。したがって、SAH, CH, CI, MIを因果関係の評価の対象とすることに合理性は認められる。A5は、厚生労働省の資料では「他の原因によるものと考え合理的でないこと」と表現されている¹⁷⁾。これは、個別の症例で審議される項目である。V章の因果関係の分類では、因果関係を結論づけるための十分な情報がない症例は「分類不能」に分類され、因果関係をさらに検討するために追加情報が必要となると記載されており、個別審議では有害事象の診断精度の確認も必要であると考えられる。診断の精度は、ブライトン分類²⁰⁾及び各学会の疾患ガイドラインの診断基準で評価される。A6は、COVID-19ワクチン1～2

回目接種後に発生した有害事象が、同一人物において3～4回目接種後にも発生した事例が複数報告されているかということである。筆者が調べた限りにおいてはそのような症例は報告されていない。

A3について更に詳細に考察を加える。筆者が調べた限りにおいては、SAH, CH, CI, MIではコホート研究において有意差を認めた報告は確認できなかった。Yoshinori Takeuchiらによる論文²¹⁾では、コホート研究以外にSelf-controlled case series method (SCCS法)によりリスク期間とコントロール期間の比較において有意に発生率が上昇しなかったことが報告されている。ただし、リスク期間が接種後21日間と設定されており、期間の設定の仕方には議論の余地があると考えられる。今回の集計ではSAH, CH, CI, MIにおいて接種後7日以内に発症した報告件数の割合は7割を超えていた。そのため、リスク期間は接種後0～7日とした方が望ましいと考えられる。何故ならば、リスク期間の変更により有意差の有無が変わる可能性があるからである。また、この論文においてはワクチン接種後日数と発症数のグラフが呈示されていない。リスク期間が適切に設定されているかを判断するにはグラフの呈示が必要であると考えられる。

筆者は有害事象の統計解析をする場合には、複数の手法を用いることが望ましいと指摘した¹⁾。Meghan A. Bakerらは、ワクチンと有害事象の関連性を監視する研究デザインとして7つの手法を紹介している²²⁾。COVID-19ワクチンと心筋炎との関連性が示された論文においてはこれらの手法のうちSelf-controlled risk interval design (SCRIデザイン)が使用されている²³⁾。この手法では、ワクチン接種者のみが対象とされ、リスク期間の発生率とコントロール期間のそれを比較して解析が行われる。この論文では、脳・心血管疾患においても解析されているが、リスク期間を接種後1～21日とした上で、ワクチンとの関連性は認められなかった。一方、心筋炎においては補足解析によりリスク期間を接種後0～7日に設定した上

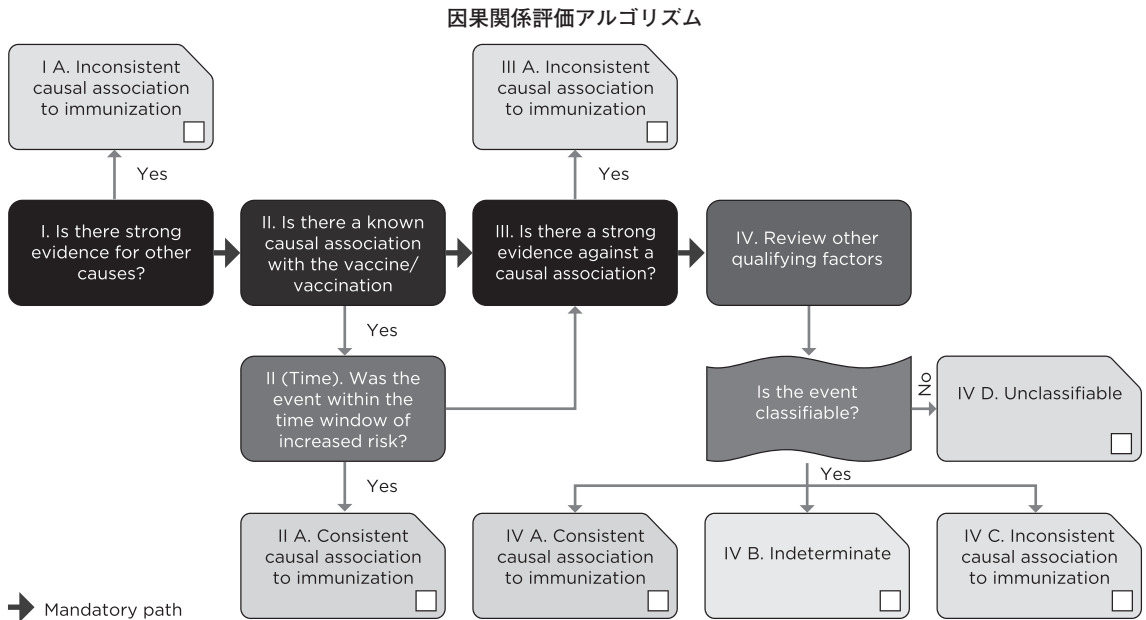
で関連性は認められた。有害事象の発生が接種後7日以内に多い場合には、リスク期間は接種後0～7日に設定されることが適切と考えられる。したがって、SAH, CH, CI, MIの関連性の評価においても、心筋炎の評価と同様にリスク期間を接種後0～7日に設定してSCRIデザインにより解析されることが推奨される。また、この解析においては、心筋炎の解析のように接種回数別及び年齢層を限定した解析が望まれる。

SCRIデザインがSCCS法より優れている点は、後者は接種者と未接種者を対象にしているのに対して、前者は接種者のみが対象であるためデータ収集が比較的容易であること²²⁾、接種群と未接種群とのバイアスを考慮する必要がない点である。短所としては、コントロール期間を長く設定した場合には季節性などの時間的に変動する交絡因子の影響を受けること、リスク期間の設定により結果が変わる可能性があること、遅発性の有害事象の分析には使用できないこと²²⁾、報告バイアスの影響を受けることである。SCRIデザインを使用する場合に特に注意すべき点は、症例を収集する際には可能な限り報告バイアスが小さくなるように収集することである。そのためにはYoshinori Takeuchiらの論文のように1つの市または県において診療報酬明細書のデータ及び自治体保有のワクチン接種台帳を使用することが日本においては現実的と考えられる。また、リスク期間の設定の仕方も重要である。発生分布を確認し適切なリスク期間を設定して解析する必要がある。現時点の日本では、Yoshinori Takeuchiらによるコホート研究とSCCS法による解析のみが公表されており、脳・心血管疾患のSCRIデザインによる解析は筆者が調べた限りでは公表されていない。コホート研究では、有害事象の発生率が極めて低い時には、ワクチンとの関連性がある場合においても、有意差が認められない場合がある。また、既に指摘したように前述のSCCS法のリスク期間の設定の仕方には議論の余地がある。したがって、集団ベースのエビデンスには再考の余地があると考えられる。

マニュアルのV章では、因果関係評価アルゴリズムのフローチャート (Fig. 5) が提示されている。このフローチャートを用いて脳・心血管疾患の症例の評価を試みた。これにより症例は3つの区分に分類される。IV A「予防接種との矛盾がない因果関係がある症例」、IV B「未確定の症例」、IV C「予防接種との矛盾がない因果関係がない症例」の3区分である。なお、フローチャートの前段階において、個別の症例で審議に必要なデータが不足している症例あるいは診断の精度に問題がある症例は「因果関係を結論づけるのに十分な情報がない症例」の別区分となり除外されている。フローチャートIでワクチン以外の明らかな原因がない症例はIIに進む。ワクチン以外の明らかな原因がある症例は区分I Aに入り β 評価となる。IIで既知の因果関係の報告が無い症例はIIIに進む。脳・心血管疾患に関しては、筆者が調べた限りではそのような報告はなかった。IIIで因果関係を反証する強いエビデンスが無い症例はIVに進む。関連性がないと判断するには、既に述べたように現在公表されている解析のみでは不十分と考えられ、リスク期間を適切に設定したSCCS法またはSCRIデザインによる更なる解析が必要と考えられる。したがって、集団ベースのエビデンスには再考の余地があり、反証する強いエビデンスがあるとは言えないと考えられる。IVで過去における同様のワクチン投与による類似の事象の発生の有無、偶発的発生などを検討した後に3つの区分に分類される。 γ 評価の症例の大半は区分IV BまたはIV Cに属していると考えられる。

IV B「未確定の症例」とは、「時間的關係に矛盾はないが、ワクチンが有害事象を引き起こしたという確かな証拠が不十分な症例」と説明されている。補足すれば、個別症例の審議に必要なデータが不足している症例あるいは診断の精度に問題のある症例は既に別区分となっているため、それ以外の証拠が不十分な症例という意味である。本稿で分析の対象としたSAH, CH, CI, MIは、ほとんど γ 評価であり α 評価は1件も認定されていない。 γ 評価とは、「情報不足等によりワクチン

Fig. 5 Causality assessment algorithm



以下出典：

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (CC BY-NC-SA)¹¹⁾

と死亡との因果関係が評価できないもの」と記載されているが、「情報不足等」とは具体的には何を意味するのかについては明らかにされていない。個別の症例で審議に必要なデータが不足しているという意味であるならば、不足したデータを病院より取り寄せれば十分な審議が可能となり、その結果 α 評価に変更される症例が存在してもよいはずであるが、現実にはそのようにはなっていない。不足している情報の多くは個別症例のデータ以外の情報と推測される。具体的には、マニュアルのⅢ章で記載されている A2, A3, A6 のエビデンスと考えられる。これらのエビデンスを示すことができれば、区分 IV B または IV C より IV A 「予防接種との矛盾がない因果関係がある症例」に移行できる蓋然性が高くなると考えられる。A2 と A6 のエビデンスは現時点では筆者が調べた限りでは報告されていない。A3 のエビデンスは既に述べたように今後の解析により示される余地は残されている。SAH, CH, CI, MI において

SCRI デザインによる解析で有意差が示されれば、それにより副反応検討部会において直ちに α 評価に変わるとは言えないが、 α 評価とされる蓋然性は高くなると考えられる。今後、日本においてこの手法による解析が実施されることが期待される。

5. 限界

本稿においては、データはプログラムを用いて機械的に集計されている。そのため、データが 100% 正しく集計されていることは保証されていない。PDF ファイルより Excel 形式ファイルに変換される場合には、結合セルを多数含む形で変換されるため、100% 正しい集計は容易ではない。集計されたデータを用いて有意差検定を実施するのでなければ、100% 正しい集計でないことは容認されるべきと考えられる。100% の正しさを要求されると、本稿のような考察は実質的に不可能

となってしまう。

本稿における集計結果によるワクチンと有害事象との関連性の示唆の信頼度は高くはない。何故ならば報告バイアスが存在するデータの集計であるからである。また、本稿で推奨する手法では遅発性の有害事象に対する関連性を調べることはできない。

6. 最後に

SAH, CH, CI, MIはブライトン分類で定義されていない。これは過去のワクチンにおいてそれらの疾患の有害事象としての報告が極めて希少であったためであると推測される。日本ではCOVID-19ワクチンとして主にmRNAワクチンが使用された。mRNAワクチンは過去に使用されたことのないワクチンであるため、想定外の有害事象が発生したとしても不思議ではない。したがって、過去に蓄積されたワクチン有害事象の知見のみを基に因果関係を評価すると誤謬が生じる危険がある。白紙の状態から虚心坦懐に現実のデータと向き合うことが必要である。適正な因果関係の評価のためには、接種群の発生率とコントロール群のそれとを比較するコホート研究のみだけでなく、SCRIデザインによる解析も実施することが望まれる。

利益相反

本稿の内容に影響する利益相反関係は無い。

文 献

- 1) 鈴木 泰. COVID-19ワクチン有害事象の統計解析における注意点. 臨床評価. 2023 ; 50 (4) : 543-50. Available from : http://cont.o.oo7.jp/50_4/p543-50.pdf
- 2) 鈴木 泰. 厚生労働省によるCOVID-19ワクチン有害事象の関連性認定に関する考察. 臨床評価. 2023 ; 51 (1) : 91-101. Available from : http://cont.o.oo7.jp/51_1/p91-101.pdf
- 3) 厚生労働省. 予防接種健康被害救済制度について [cited 2023 Apr 17]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkouhigaikyusai.html
- 4) PMDA 医薬品医療機器総合機構. 副反応疑い報告制度における報告と評価の流れ [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.pmda.go.jp/files/000249168.pdf>
- 5) 厚生労働省. 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) [cited 2023 Apr 17]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html
- 6) 厚生労働省. 疾病・障害認定審査会 (感染症・予防接種審査分科会, 感染症・予防接種審査分科会新型コロナウイルス感染症予防接種健康被害審査部会) [cited 2023 Apr 17]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-shippei_127696_00001.html
- 7) 健康被害救済制度の考え方. In : 厚生労働省 第37回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会. 健康被害救済制度について ; 2020 Jan 27. p. 6 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000588416.pdf>
- 8) 厚生労働省. 副反応疑い報告 (死亡事例) の因果関係評価方法 第69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, 令和3年度第18回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料2-3-3 ; 2021 Oct 1 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000838222.pdf>
- 9) 厚生労働省. 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要 第92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, 令和4年度第27回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 資料1-3-1 ; 2023 Mar 10 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001069842.pdf>
- 10) 日刊ゲンダイヘルスケア. 厚労省がワクチン被害を認めた41人の死者の属性 新たに11人の接種後死亡を救済 ; 2023 Mar 17 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://hc.nikkan-gendai.com/articles/278849>
- 11) World Health Organization. Causality assessment

- of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update ; 2021 Apr 16 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990>
- 12) 厚生労働省. 第92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, 令和4年度第27回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)資料; 2023 Mar 10 [cited 2023 Apr 17]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00059.html
- 13) 厚生労働省. 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について [cited 2023 Apr 17]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html
- 14) 厚生労働省. ワクチン接種後に生じる有害事象の因果関係について. In : 第60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, 令和3年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催). 副反応疑い報告の状況について; 2021 May 26. p. 5 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000791582.pdf>
- 15) Lael M Yonker, Zoe Swank, Yannic C Bartsch, Madeleine D Burns, Abigail Kane, Brittany P Boribong, Jameson P Davis, Maggie Loisselle, Tanya Novak, Yasmeen Senussi, Chi-An Cheng, Eleanor Burgess, Andrea G Edlow, Janet Chou, Audrey Dionne, Duraisamy Balaguru, Manuella Lahoud-Rahme, Moshe Arditi, Boris Julg, Adrienne G Randolph, Galit Alter, Alessio Fasano, David R Walt. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 2023 ; 147(11) : 867-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025.
- 16) Tobias Boettler, Benedikt Csernalabics, Henrike Salié, Hendrik Luxenburger, Lara Wischer, Elahe Salimi Alizei, Katharina Zoldan, Laurenz Krimmel, Peter Bronsert, Marius Schwabenland, Marco Prinz, Carolin Mogler, Christoph Neumann-Haefelin, Robert Thimme, Maike Hofmann, Bertram Bengsch. SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J Hepatol*. 2022 ; 77(3) : 653-9. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.040. Epub 2022 Apr 21.
- 17) 厚生労働省. 健康被害救済制度の考え方 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001017433.pdf>
- 18) 鈴木 泰. コロナワクチン接種後の血圧測定で接種後死亡をある程度防げる可能性; 2022 Oct 12 [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://agora-web.jp/archives/221011035906.html>
- 19) 大久保孝義. 血圧変動を指標とした循環器疾患の臨床薬学研究. *AKUGAKU ZASSHI*. 2009 ; 129(6) : 699-708. Available from : https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/129/6/129_6_699/_pdf
- 20) Brighton Collaboration. We build trust in the safety of vaccines through rigorous science [cited 2023 Apr 17]. Available from : <https://brightoncollaboration.us/>
- 21) Takeuchi Y, Iwagami M, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan. *Vaccine*. 2022 Dec 12 ; 40(52) : 7622-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.088. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36371366; PMCID: PMC9637511.
- 22) Meghan A Baker, Tracy A Lieu, Lingling Li, Wei Hua, Yandong Qiang, Alison Tse Kawai, Bruce H Fireman, David B Martin, Michael D Nguyen. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol*. 2015 ; 181(8) : 608-18. doi: 10.1093/aje/kwu322. Epub 2015 Mar 13. Available from : <https://academic.oup.com/aje/article/181/8/608/85034?login=false>
- 23) Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, Donahue JG, Kharbanda EO, Naleway A, Nelson JC, Xu S, Yih WK, Glanz JM, Williams JTB, Hambidge SJ, Lewin BJ, Shimabukuro TT, DeStefano F, Weintraub ES. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12 ; 326(14) : 1390-9. doi: 10.1001/jama.2021.15072. PMID: 34477808; PMCID: PMC8511971.

(投稿日 : 2023年 5月 31日)
 (受理日 : 2023年 10月 6日)
 (公表日 : 2023年 11月 15日)