

2018

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
(日本語版)

大東文化大学
中島 一敏

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
(日本語版)

謝辞

本文書は WHO が作成を依頼したものであり、Madhava Ram Balakrishnan 及び Patrick Zuber（それぞれ WHO HQ、Department of Essential Medicines and Health Products (EMP)、Safety and Vigilance cluster of vaccines の Medical Officer 及び Team Lead）が調整を行い、オーストラリアのアデレード大学の Michael Gold 教授が支援した。

インド及びジンバブエの国家 AEFI 委員会の専門家チームは、2017 年にそれぞれの国の保健省の承認を得て、「*Inter-country study to assess the inter-rater reliability of the WHO AEFI causality assessment methodology*」を実施し、本文書の具現化に貢献した。このことに特に謝意を表す。本研究は、INCLEN Trust International, New Delhi 及び Medicines Control Authority of Zimbabwe (MCAZ) の支援を受けた。

予防接種の安全性に関する国際諮問委員会 (GACVS) の最終レビュー前の作成期間に、GACVS メンバーである Nick Andrews、Marion Gruber、Robert Pless、Xavier Kurz、Gagandeep Kang、及び Samin Akram から 2017 年 12 月の会合中に非常に有用なフィードバックをいただいた。

原文タイトル: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition)

© 大東文化大学 2021

本日本語訳は世界保健機関(WHO)によって行われたものではない。WHO は本日本語訳の内容や正確性に責任を負わない。英語の原文 Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO が拘束力を持つ正統な版である。

本日本語版は、CC BY-NC-SA 3.0 の下で利用可能である。

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(日本語版)

翻訳 大東文化大学 中島一敏

発行日 2021 年 3 月

「予防接種後の副反応の因果関係評価(AEFI):WHO 分類改訂第 2 版ユーザーマニュアル(日本語版)」は、WHO の許可を得て、厚生労働科学研究: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(研究代表者:大東文化大学中島一敏)にて翻訳を行った。翻訳に関し不十分な点があれば、原文を参照されたい。翻訳等の不備については、訳者が責任を負っている。

目的：

本ユーザーマニュアルは、予防接種後の重篤な副反応 (AEFI) について系統的に標準化された世界の評価プロセスの手引きとしての役割を果たす。国家 (国家 AEFI 委員会メンバーなど) 及び地域機関の担当者、並びに予防接種プログラムの管理者などによる使用を意図している。また AEFI の因果関係評価の教育者や研究者の教育用ツール、及び手元に置ける参照ガイドとしても利用できる。

第 2 版及び更新内容

背景

2013 年の「予防接種後副反応 (AEFI) の因果関係評価：WHO 分類改訂版ユーザーマニュアル」の出版以降、世界的に、ワクチンの安全性監視 (ファーマコビジランス) システムに関する新しい改訂版の因果関係評価法の適用に多大な関心が集まっている。WHO は、この改訂版の使用を希望した全 WHO 加盟国に技術的支援を提供し、遂行能力の構築を手助けしてきた。AEFI 因果関係評価ソフトウェアを開発して、6 つの UN 言語に翻訳した上で、オンラインで利用できるようにしている。

近年、この新しい方法が科学的に評価されている。2017 年 4 月に、WHO は「*Inter-country study to assess the inter-rater reliability of the WHO AEFI causality assessment methodology and the utility of the new WHO AEFI causality assessment software (WHO AEFI 因果関係評価法の評価者間信頼性及び新規 WHO AEFI 因果関係評価ソフトウェアの有用性を評価する国際研究)*」というインド-ジンバブエプロジェクトの実施を調整した。本研究の量的側面では、その知見における評価者間の現実的な一致が認められると判定した。本研究の質的側面では、より正確かつ明瞭な文言、意味及び図表の使用によりはるかに堅牢となりうる方法の領域を特定した。

一方、監視システム及びその他の調査研究から提供されたフィードバックにより、新たな指針文書に組み込む必要のある「基準を満たしていない偽造ワクチン」、「予防接種不安」、及び「予防接種に誘発されるストレス反応」などの領域に新しいエビデンスが認められた。

更新内容

- 「分類に不適格な AEFI 症例」及び「分類不能症例」について明確性を強化
- 予防接種不安に関連する AEFI の原因を評価する際の予防接種に対する多様なストレス反応について、より広範に考察
- AEFI 因果関係評価時の「偽造ワクチン」への注意
- チェックリスト質問におけるより明確な文言及び意味の使用
- アルゴリズムの図を改良して、規定の経路を強調
- 文書全体における最新情報を用いた事例の更新

目次

第2版及び更新内容.....	iii
Glossary 用語.....	vi
Acronyms 頭字語.....	viii
I. 緒言及び根拠.....	2
予防接種後副反応-主な定義.....	3
一般的定義.....	3
原因特異的定義.....	3
II. AEFI の因果関係評価のための主な考慮事項.....	4
因果関係評価の実際.....	4
III. AEFI の因果関係評価のレベル及びその科学的根拠.....	6
1. 集団レベル.....	6
2. 個人レベル.....	7
3. シグナルの調査.....	8
IV. AEFI の因果関係評価のための症例選択.....	9
因果関係評価の必要条件.....	9
誰が因果関係評価を行うか?.....	10
V. 個々の AEFI 症例の因果関係評価のステップ.....	11
ステップ1: 適格性.....	11
ステップ2: チェックリスト.....	13
I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか.....	13
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか.....	13
II (時間). II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか.....	13
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか.....	13
IV. 分類に必要な他の資格因子.....	213
ステップ3: アルゴリズム.....	24
ステップ4: 分類.....	25
I. 因果関係に関する結論に必要な情報が十分にある症例.....	25
II. 因果関係の関する結論に必要な情報が十分でない症例.....	26
VI. AEFI の因果関係評価の論理の要約.....	27
VII. AEFI 分類の基本的機構.....	28
A. 一貫性のある予防接種との因果関係.....	28
A1 及び A2. ワクチン製剤関連反応及びワクチン品質欠陥関連反応.....	28
A3. 予防接種過誤関連反応.....	29

A4. 予防接種不安関連反応 (予防接種に誘発されるストレス反応-ITSR).....	30
B. 未確定	31
B1. 時間的關係に一貫性はあるが因果關係のエビデンスが不十分	31
B2. 因果關係との一貫性について相反する傾向.....	31
C. 一貫性のない予防接種との因果關係.....	31
予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患.....	31
外的因子への曝露により引き起こされる状態	31
VIII. 因果關係評価後に開始する措置	32
A. 一貫性のある予防接種との因果關係.....	32
A1. ワクチン製剤関連反応	32
A2. ワクチン品質欠陥関連反応	32
A3. 予防接種過誤関連反応	32
A4. 予防接種不安関連反応 (予防接種により誘発されるストレス反応).....	32
B. 未確定	32
B1. 時間的關係に一貫性はあるが、因果關係のエビデンスは不十分である.....	32
B2. 予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がある	33
C. 一貫性のない予防接種との因果關係 (偶発的).....	33
D. 適格な症例及び分類不能な症例	33
IX. 結論	34
別紙 1 : AEFI の因果關係評価用ワークシート	35
別紙 2 : 事例	37
事例 1 : 髄膜炎菌結合型ワクチンと痙攣発作	37
事例 2 : 経口ポリオワクチン (OPV) と急性弛緩性麻痺	40
事例 3 : MMR ワクチン後の AEFI.....	43

Glossary 用語

予防接種後副反応 (AEFI)	予防接種後に生じ、そのワクチンの使用とは必ずしも因果関係のないあらゆる好ましくない医学的出来事。あらゆる好ましくない又は意図しない徴候、異常な臨床検査所見、症状又は疾患などが含まれる可能性がある。
因果関係	原因因子と疾患の原因-結果の関係で、そのプロセスを仲介する他の因子がないこと
CISA	臨床予防接種安全性評価ネットワーク
偶発的事象	ワクチン製剤、予防接種過誤又は予防接種不安以外の要因を原因とする AEFI。
クラスター	時間、地理、及び/又は接種したワクチンに関連する同一の事象又は類似した事象からなる 2 例以上の症例。国のプログラム管理者がより正確な定義を決定する可能性がある。
データマイニング	コンピュータサイエンスと統計学の共通部分にある分野で、大規模データセット中の明らかでないパターンの発見を試みる。データマイニングでは、人工知能、機械学習、統計学及びデータベースシステムの共通部分における手法を活用する。データマイニングプロセスの全体的目標は、データセットから情報を抽出し、それを理解可能な構造に変換して、更に利用できるようにすることである。
偽造ワクチン	識別情報、成分又は製造元を意図的/不正に誤表示したワクチン。
予防接種不安 関連反応	予防接種に関する不安から生じる AEFI。
予防接種過誤関連 反応 (以前はプログラム 過誤)	不適切なワクチンの取扱い、処方又は投与により生じる AEFI で、その性質上予防可能であるもの。
予防接種の安全性	適切なワクチン接種の様々な側面に対処する公衆衛生の実践及び方針であり、注射による疾患伝播のリスクを最小限に抑え、かつワクチンの効果を最大にすることに重点を置く。本用語には、適切な製造から正しい接種に至るまでの多様な事象が含まれる。
予防接種が誘発する ストレス反応 (ITSR)	予防接種に誘発された可能性があり、接種直前、接種中、又は接種後に発現すると考えられる、予防接種に対するストレス反応

軽症の AEFI	「重篤」ではなく、ワクチンの接種を受けた人の健康に対する潜在的リスクのない事象。
シグナル (安全性シグナル)	付随的措置を正当化する見込みが十分にあると判断される、介入と事象又は一連の関連事象 (有害か有益かを問わない) の間の新たな及び可能性のある因果関係、又は既知の因果関係の新たな側面を示唆する (1 つ又は複数の情報源から得られた) 情報
基準未満のワクチン	品質基準又は規格を満たしていない、認定ワクチン
サーベイランス (調査)	集団の健康を守るための意思決定及び措置を可能にするために解析及び普及されるデータの継続的、系統的な収集。
ワクチン	特定の疾患に対する免疫 (防御) を誘発するために人に投与される生物学的物質。
予防接種の効果不良	予防接種の効果不良は、疾患防御の関連物又は代理マーカーが存在する臨床的評価項目又は免疫学的基準に基づく。予防接種の効果不良は、ワクチン効果不全 (免疫応答が不十分である「一次性」又は免疫応答が減弱する「二次性」)、又は接種の不備 (指定ワクチンが何らかの理由で適切に接種されなかった) によって発生する。
ワクチンの安全性 監視	AEFI、及びその他のワクチン又は予防接種に関連する問題、及びワクチン又は予防接種の好ましくない効果の予防の検出、評価、理解及び伝達に関する科学及び活動。
ワクチン製剤	免疫原 (免疫応答を誘発するワクチンの一部) 並びにアジュバント、保存剤、及び製剤の品質/安定性を確認し (例、カリウム又はナトリウム塩、アルブミン、ゼラチン)、特定の免疫原の増殖及び精製を支援し (例、卵又は酵母タンパク質、抗生物質) 又は毒素を不活化する (例、ホルムアルデヒド) ために製造工程中に用いられる添加剤として存在する可能性のあるその他の成分など、あるワクチン製剤の全ての成分。
ワクチン製剤関連 反応	ワクチンにより発生する、又は発生を促進される AEFI で、ワクチンの有効成分又はその他の成分の 1 つ (例、アジュバント、保存剤、又は安定剤) など、ワクチン製剤の 1 つ以上の固有特性を原因とするもの。
ワクチン品質欠陥 関連反応	ワクチンにより発生する、又は発生を促進される AEFI で、製造業者から提供される投与装置など、ワクチン製剤の 1 つ以上の品質欠陥を原因とするもの。

Acronyms 頭字語

ADR	Adverse drug reaction	副作用
AEFI	Adverse event (s) following immunization	予防接種後副反応
AFP	Acute flaccid paralysis	急性弛緩性麻痺
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
BCG	Bacille Calmette–Guérin	Bacille Calmette–Guérin
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
DTP	Diphtheria, tetanus and pertussis (vaccine)	ジフテリア・破傷風・百日咳混合(ワクチン)
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety	WHO ワクチン安全性諮問委員会
GBS	Guillain-Barré syndrome	ギラン-バレー症候群
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IOM	Institute of Medicine	米国医学研究所
IPV	Inactivated poliovirus vaccine	不活化ポリオウイルスワクチン
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
ITSR	Immunization triggered stress response	予防接種により誘発されるストレス反応
LMIC	Low- and middle-income countries	低中所得国
MMR	Measles, mumps and rubella vaccine	麻疹・おたふく風邪・風疹ワクチン
NRA	National regulatory authority	規制当局
OPV	Oral polio vaccine	経口ポリオワクチン
SAE	Severe adverse event	重篤な副反応
VAPP	Vaccine-associated paralytic polio	ワクチン関連麻痺
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 緒言及び根拠

予防接種は最も成功しやすい費用効果の高い公衆衛生介入である。予防接種は世界の天然痘の根絶及び世界各地のポリオの駆逐をもたらした。現在、予防接種によって毎年全年齢群でジフテリア、破傷風、百日咳、及び麻疹による推定 200～300 万人もの死亡が回避されている。これまでになく多くの人々が予防接種を受けられるようになった。2016 年に、世界の乳児の約 86% (1 億 1650 万人) がジフテリア・破傷風・百日咳 3 種混合 (DTP3) ワクチン、小児の 85% が 2 歳までに麻疹ワクチン 1 回、及び世界の乳児の 85% が 3 回のポリオワクチンを受けている¹。

予防接種の安全性は、各国のワクチン予防可能疾患コントロールプログラムの有効性と同程度に重要になっている。一般大衆にとって、予防接種に対する期待度は通常の薬剤よりはるかに高く、ワクチン又は予防接種により生じる問題に対する許容度は低い。ワクチンは通常、乳児の全出生コホートなど莫大な数の健康な人々に接種される。ワクチンが接種される環境は、洗練された三次医療病院から、住みづらく近づきたい辺鄙な地域の原始的な環境まで様々である。多くの国では、特定の予防接種は入学や海外旅行に必須になっている。ワクチンを含む生物学的製剤の評価、認可、管理及びサーベイランスは、着実に増加しつつある新規製剤、品質に関する複雑な懸念、及び急速な科学の進歩により生じる新たな技術的問題に直面している各国の規制当局にとって重大な課題である。

予防接種の有益性は、特に標的となる疾患の発生率が低い場合には目に見えないことが多い。対照的に、予防接種後の副作用は、特にワクチンを接種された人が接種の時点では一見健康であった場合には直ちに認識される。他の要因がその副作用に寄与していたり、完全に原因であったりする可能性もあるが、そうした要因は考慮や調査されないこともある。リアルであり、認識できるワクチン反応への恐怖から予防接種を思いとどまる人々は多く存在する。ワクチン反応及び予防接種忌避の問題は、先進工業国における長年の問題であり、予防接種の利益の大部分が得られた後に起こることが多い。予防接種プログラムはここ数十年で低中所得国 (LMIC) にも拡大されているため、そうした国々でも同じ問題が発生している。

ワクチン/予防接種が副反応を引き起こすという主張には迅速かつ効果的に対処しなければならない。これに失敗すると、ワクチンに対する信頼が損なわれ、最終的には、副反応はワクチンが原因ではなかったという証拠が作成されてからかなり後の予防接種率や疾患発生率にまで多大な影響をもたらす可能性がある (例、自閉症と MMR、脳症と百日咳)。一方で、ワクチンは 100% 安全というわけではなく、予防接種の実施中の過誤から有害な影響が生じる可能性があることも忘れてはならない。このためワクチン関連副作用及び予防接種過誤関連事象は健康な人に影響を及ぼすと考えられ、事後の対応を検討するために直ちに特定する必要がある。ワクチンの安全性の問題に対しては、適切な措置を執って迅速・効率的に、かつ科学的厳密さをもって対応しなければならない。これが個人及び集団全体の健康に対する副作用を最小限に抑え、ひいては予防接種プログラムの利益を最大限にするのに役立つ。そのため、AEFI リスクアセスメント、意思決定及び措置の開始には、AEFI の因果関係評価が重要な役割を果たしている。

¹ 2017 年 7 月に更新された予防接種率概況報告書 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

予防接種後副反応-主な定義¹

明確性を確保するために、本稿で用いられている多数の重要用語を本項で定義する。

一般的定義

予防接種後副反応 (AEFI)：予防接種後に生じ、そのワクチンの使用とは必ずしも因果関係のないあらゆる好ましくない医学的出来事。あらゆる好ましくない又は意図しない徴候、異常な臨床検査所見、症状又は疾患などが含まれる可能性がある。

原因特異的定義

ワクチン製剤関連反応：ワクチンにより発生する、又は発生を促進される AEFI で、ワクチンの有効成分又はその他の成分の 1 つ (例、アジュバント、保存剤、又は安定剤) などワクチン製剤の 1 つ以上の固有特性を原因とするもの。

ワクチン品質欠陥関連反応：ワクチンにより発生する、又は発生を促進される AEFI で、製造業者から提供される投与装置など、ワクチン製剤の 1 つ以上の品質欠陥を原因とするもの。

予防接種過誤関連反応：不適切なワクチンの取扱い、処方又は投与により生じる AEFI で、その性質上予防可能であるもの。

予防接種不安関連反応：予防接種に関する不安から生じる AEFI。

偶発的事象：ワクチン製剤、予防接種過誤又は予防接種不安以外の要因を原因とする AEFI。

¹ ワクチン安全性監視に関する用語の定義及び用途。ワクチンの安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告書。ジュネーブ。国際医学団体協議会、2012。

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

II. AEFI の因果関係評価のための主な考慮事項

因果関係とは2つの事象(原因と影響)間の関係であり、2つ目の事象は1つ目の事象の結果である。直接的原因とは、それがなければ影響は生じなかったと考えられる因子(必要原因)のことである。影響(事象)の発生を促す可能性のある、又は影響(事象)が生じる共因子として機能する可能性のある複数の因子が認められることもある。副反応が実際にワクチンによって引き起こされたかどうかを判定するにあたっては多くの問題が関係する。ワクチンは多くの基礎疾患が明らかになる年齢の小児に投与されることが多い。成人でも、ある事象の全く別の危険因子の発生と同時にワクチンの投与が行われることがある。ワクチンが、ある事象の発生の合理的な期間内に投与されたという事実は、そのワクチンがその事象の原因となった、又はその事象に寄与したことを自動的に示唆するものではない。

潜在的原因としてのワクチンと特定の事象間の関連のエビデンスは疫学的研究から得られ、科学的手法に従い、バイアス及び交絡因子の排除に努める。1つの事例として、喫煙者であるが乳癌の家族歴もある患者を挙げてみよう。タバコは乳癌の原因なのか、それとも共因子に過ぎないのか? 同様に、予防接種後の個々の症例における因果関係評価を実施するには、一部のワクチンとAEFI間に因果関係のエビデンスが存在する場合(例、麻疹ワクチンと血小板減少症)でも、その事象を当該ワクチン製剤、ワクチンの品質欠陥、予防接種プロセスにおける過誤、予防接種不安又は偶然性が原因であると判定する前に、その事象に考えられるあらゆる説明及びそれぞれの説明の確度を検討することが重要である。

因果関係評価の実際

因果関係評価はAEFI症例に関するデータの系統的レビューである。その事象と接種したワクチン間の因果関係の可能性を判定することを目的とする。個々の症例については、その事象の経過や時間枠を基に得られるエビデンスを適用し、因果関係の可能性を導き出すことを試みる。因果関係評価の質は以下の項目に左右される:

- 調査及び報告の反応性、効果及び質に関する AEFI 報告システムの性能
- 十分な医療及び臨床検査サービスの利用可能性並びに背景情報へのアクセス
- 因果関係レビュープロセスの質

因果関係評価では、通常、ある事象と予防接種の間の関連を証明又は反証しない。そうした関連の確実性の程度の決定を補助することを意図している。個々の事象では決定的な因果関係又は因果関係の欠如を立証できないことが多い。

AEFI は、データが不十分又は不完全であると、因果関係評価に不適格であるか、分類不能であるとみなされうる。しかし、AEFI の因果関係は、関連性を示す明らかなエビデンスがないこと、又は相反する傾向、若しくは予防接種に対する因果関係との矛盾により、不確かなものとなる可能性があることにも留意すべきである。それでも、これらの報告を軽視しないことが重要である。なぜなら、上記の AEFI の報告はある時点でシグナルと判断される可能性があり、また因果関係の検証のためにデザインされた特定の研究を行えば、ワクチンと問題の事象の間の関連性に関する仮説を導く可能性があるため、個別症例のデータのプールは仮説の作成に極めて有用である。ロタウイルスワクチンと腸重積症の事例がよい例である。1998年にロタウイルスワクチン(RotaShield®)が米国内での使用に認可された。本ワクチンの初期の臨床試験では、ロタウイルスAを原因とする重度の下痢の予防に有効であることが示され、研究者らは、統計学的に有意な重篤な副作用を認めなかった。しかし、RotaShield®が

認可された後、接種を受けた一部の乳児が重積症を発現した。当初、RotaShield®ワクチン又は何か他の因子が腸閉塞を引き起こしているのかどうかは不明確であった。調査の結果、生後 12 ヶ月未満の健康な乳児が RotaShield®ワクチンを接種した場合に腸重積症のリスクが高くなることが示された。米国の予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP) は 1999 年 10 月 22 日に投票を行い、RotaShield®ワクチンと重積症の因果関係のため当該ワクチンの使用を今後推奨しないことを決定した¹。

¹ <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

III.AEFI の因果関係評価のレベル及びその科学的根拠

AEFI の因果関係評価はいくつかのレベルで実施すべきである。第 1 は集団レベルでの評価であり、集団におけるワクチンの使用と特定の AEFI の間に因果関係が認められるかどうかを検証する必要がある場合に行う。第 2 に AEFI の個別症例報告レベルでの評価であり、既出のエビデンスを検討し、特定の個人における AEFI 症例がワクチンの使用と因果関係があるかどうかを判定するために論理的な推定を行う必要がある。本マニュアルでは、因果関係評価のこの側面に重点を置いている。第 3 のレベルの評価は、シグナル調査中に実施する。

1. 集団レベル

集団レベルでは、因果関係評価の目的は「あるワクチンが特定の副反応を引き起こしうるか」(「原因となりうるか? (Can it?)」) という疑問に答えることである。集団レベルでの評価は、疫学的研究によって行う。因果関係の立証にはいくつかの基準が重要であるが、絶対的に不可欠であるのは最初の基準のみである。

- 時間的關係：当該事象の発生より前にワクチン接種が行われていなければならない。
- 関連の強さ：単なる偶発的発生ではないことを示すために、その関連は統計学的有意性を満たさなければならない。
- 用量-反応關係：曝露量の増加が事象のリスクを増加させるというエビデンスは、因果関係の示唆を支持するものである。しかし、ワクチンの場合は用量と投与頻度が固定されている傾向にあることを念頭に置くべきである。
- エビデンスの一貫性：異なる環境で異なる手法を用いて実施された試験から得られた結果が類似している又は同一であることは、因果関係を支持する。
- 特異性：ワクチンが当該事象の唯一の原因であることが示されている。
- 生物学的妥当性及び整合性：ワクチンと副反応の関連は妥当であり、現時点での当該ワクチンと副反応の生物学に関する情報が一致している。

試験方法における系統的バイアス (分析バイアス) は因果関係が存在するという結論を弱めるため、その存在も考慮すべきである。

米国医学研究所 (IOM) はこれらの基準を適用し、WHO の改訂版因果関係アルゴリズムにおける以下の 2 つの重要な疑問に (詳細に) 取り組んだ論文を発表した。その疑問とは「先行する査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。」及び「本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。」というものである¹。

関心事象の自然発生率を考慮に入れ、次に集団がワクチン接種を受けた後で、当該事象の観測される発生率が自然発生率を上回っているかどうかを判定することが重要である。既存の単一抗原ワクチン又は複合ワクチン製剤に対する既知の副作用を要約する、WHO のワクチン副作用発生率情報シートはオンラインで閲覧可能である²。

¹ 詳細を記載した文書は以下でダウンロード可能である：<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)。

² http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

2. 個人レベル

個人レベルでは、単一の AEFI 症例報告に基づいて特定の AEFI と特定のワクチンの決定的な因果関係を立証することは、通常不可能である。しかし、新たなワクチン製剤関連反応の可能性を特定すると共に、当該の事象が、製剤関連品質欠陥又は予防接種過誤など、予防可能又は救済可能であるかを判定するために、その因果関係の評価を試みることは重要である。誤ってワクチン製剤が原因とされた偶発的な AEFI を特定することが重要である。そうしなければ、その偶発的 AEFI によって当該ワクチンに対する大衆の信頼性が失われ、ワクチンで予防可能な疾患がまた発生する可能性があるためである。

個人レベルでの因果関係評価の目的は、「特定の個人に投与されたワクチンが報告される特定の事象を引き起こしたのか?」（「原因であったのか? (Did it?)」）という疑問に取り組むことである。記載した通り、この疑問に対する直接的答えを得ることはほとんど不可能である。そのため、大部分の症例では、評価には AEFI のあらゆる潜在的な原因を系統的に検討し、そのエビデンスは当該ワクチンが原因であるという結論と矛盾しない、そのエビデンスはこの結論と矛盾する、又はそのエビデンスは不確かであるという結論のいずれかに至る必要がある。

上記のプロセスで評価される基準の科学的基盤は以下のとおりである。

- 時間的關係：当該事象の発生より前にワクチン接種が行われていなければならない。
- ワクチンが当該事象を引き起こしたことを示す決定的証拠：ワクチンが当該事象を引き起こしたことを示す臨床的証拠又は臨床検査による証拠は、弱毒生ワクチンで最も多く認められる。（例えば、おたふく風邪ウイルスワクチン株（占部株）による予防接種後の無菌性髄膜炎の症例では、脳脊髄液からの占部株の分離が、占部株が髄膜炎の原因であることの決定的証拠である。別の事例として、骨髄炎の病巣からの BCG 菌の分離がある）
- 因果関係の集団ベースのエビデンス-「原因となりうるか? (Can it?)」という疑問に対して明らかになっているエビデンス
 - 集団レベルでの決定的な「はい (yes)」は個人レベルでの因果関係と一致する。
 - 集団レベルでの強い「いいえ (no)」は個人レベルでの因果関係と一致しない。
 - 集団レベルで上記の質問に対する明確な答えがない場合、個人レベルでは不確かな結論が導かれることが多くなる。しかし、個人症例が数多くある場合、集団レベルで上記の質問に答えることを試みる必要性が明確に示されている。
- 生物学的妥当性：「原因となりうるか? (Can it?)」の質問に明確な「はい (yes)」又は「いいえ (no)」の答えがないような状況においては、生物学的妥当性がワクチンの因果関係の証明又は反証を示す場合がある。言い換えると、その因果関係は、当該ワクチンの作用機序に関する既存の理論及び情報と矛盾しないはずである。
- 別の説明の検討：個人症例報告に因果関係評価を行うにあたっては、基本的に、鑑別診断がなされていることを忘れてはならない。このため、「偶発的 AEFI」すなわちワクチン製剤、予防接種過誤又は予防接種不安以外の原因による AEFI を検討することが重要である。以下のような別の合理的な疫学的説明を全て検討する。
 - － 既存の疾患
 - － 新たに罹患した疾患
 - － 既知の危険因子なしに自然発生した事象
 - － 遺伝的にプログラムされた疾患の発症
 - － 当該事象の前の他の薬物又は毒素に対する曝露
 - － 合併症を誘発する手術又はその他の外傷
 - － 予防接種前又は接種時に存在した、又は潜伏していたが予防接種時には現れていなかった偶発的感染症、又はその合併症の発現

- 問題のワクチンが被接種者に同様の事象を引き起こした可能性を示す過去のエビデンス。医療における因果関係評価で最も多く用いられる「再投与」の概念は、ある種のワクチン事象の検討に有用である (例、破傷風トキソイド予防接種後のギラン・バレー症候群 [GBS]。破傷風トキソイド投与後数週間以内に同じ人物に 3 回 GBS が発生する)¹。

3. シグナルの調査

特定のワクチンが特定の AEFI を引き起こす可能性があるかどうかの評価では、AEFI 個人症例及びサーベイランスデータ、並びに該当する場合、クラスター調査及び非臨床データから得られた全てのエビデンスを考慮に入れる。対応する副反応報告のレビューを実施し、得られた記録が新たな潜在的因果関係、又は既知の関連の新たな側面を示唆するのに十分な強さがあることを確認し、そのシグナルの更なる評価の根拠を示す。シグナル評価の目的は、副反応とワクチンの間の疑わしい因果関係の有無について結論を導き出し、また追加のデータ収集又はリスク最小化対策の必要性を特定することである。これにより、規制当局が、調査中の特定の事象について得られているデータの追加解析を製造販売業者 (MAH) に要請する場合もある。

¹ Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid. Report of a case. J Neurol Sci. 1978 Jun;37 (1-2): 113-25. Pollard JD, Selby G. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/308529> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

IV. AEFI の因果関係評価のための症例選択

因果関係評価のための症例の選択においては以下の内容に重点を置くものとする。

- 死亡に至った、生命を脅かす、入院又は既存の入院の延長を要する、持続的又は重大な機能障害/機能制限若しくは先天異常/出生時欠損をもたらした重篤な AEFI¹
- 予測される発生率を超える事象又は異常な重症度の事象の発生
- 大規模な公衆衛生上のインパクトを示す可能性のある、症例又は集団発生症例の結果生じたシグナル。

WHO は、レビューチーム又はレビュー委員会が、特別な事例として因果関係を結論づけざるを得ないと決定した場合、又は特別な研究を実施する目的がある場合、上記以外の AEFI を評価すべきとも推奨している。該当する AEFI は以下のとおり。

- 予防接種過誤が原因である可能性がある AEFI (例、細菌性膿瘍、重度局所反応、高熱又は敗血症、BCG 関連リンパ節炎、中毒性ショック症候群)
- 予防接種後 30 日までに発生した (かつ製品ラベルに記載されていない) 原因が説明できない重大な事象
- 親又は地域社会に重大な懸念をもたらす事象 (例、筋緊張低下・反応性低下発作 [HHE]、熱性発作)

因果関係評価の必要条件

AEFI は、通常受動的サーベイランス又は強化受動的サーベイランスにより報告され、また頻度は低いが能動的サーベイランスシステムからも報告される。適切な時期の AEFI 報告後に適切かつ詳細な調査を行うことが重要である。質の高い AEFI 調査中に収集される情報及びエビデンスは、当該事象及びその発生状況の評価の成功の鍵を握っており、その発生の可能性の高い原因に関する重要な手がかりを提供する。

WHO の標準的調査様式² 及び WHO の AEFI 調査覚書³ により、調査の指針が提供されている。しかし、これらの指針文書が、調査中に発生する可能性のあるあらゆる状況及び条件に対応していない場合もあることに留意する必要がある。優れた評価者は、批判的思考と問題解決能力、何事も見落とさないための細部への厳密な着目、利害関係者との面談する際の優れた口頭コミュニケーションスキル、及び優れた調査報告書や書類の記録及び作成能力によって、評価者に追加的エビデンスを提供する。

AEFI は因果関係評価の前に以下の 4 つの必要条件を満たすものとする。

- 当該 AEFI 症例の調査が完了していること。不十分な情報に基づく早計な評価は事象の分類を誤らせる可能性がある。
- 評価の時点で当該症例の全ての詳細が得られていること。詳細には、調査に関する文書並びに臨床検査所見及び剖検所見を適宜含むものとする。

¹ ワクチン安全性監視の用語の定義及び適用。ワクチン安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告。ジュネーブ、国際医科学機構評議会、2012。以下を参照：

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)。

² http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/AEFI_Investigation_form_2Dec14.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/New_aide-memoire_AEFI.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- 好ましくない又は意図しない徴候、異常な臨床検査所見、問題となる症状又は疾患に対して「妥当な診断」(以下で説明)を行わなければならない。
- 事象前に投与された全てのワクチンを特定する。

誰が因果関係評価を行うか?

上述の必要条件の基準が満たされていることを保証し、その結果を幅広く受け入れてもらえるようにするために、理想的には、AEFI の因果関係評価は小児科学、神経学、内科学、法医学、病理学、微生物学、免疫学及び疫学などの専門知識を備えたレビューチーム又はレビューワーカーからなるレビュー委員会が実施すべきである。特殊な事象のレビューには、上記以外にも外部の医学専門家も招くべきである¹。この委員会は独立しており、かつ予防接種プログラム及び規制当局 (NRA) の両方から支援を受け、これらと緊密に連携して作業する必要がある。しかし、多くの国や状況によってはこうした幅広い専門知識は得られないと考えられ、既存の人的資本を AEFI の因果関係評価に使用する必要がある。

副作用 (ADR) を評価する薬剤安全性委員会は、AEFI の因果関係評価にあたって十分な専門知識を得る前に、AEFI 因果関係評価について特殊な訓練を受ける必要があることもある。

因果関係評価に特別な技術的専門知識 (AEFI 因果関係評価に関する特殊訓練又は臨床検査に対する助言など) を必要とする国は、各国の WHO 事務局又は WHO 地域事務局に連絡する。WHO からの世界レベルでの支援も利用できる²。

¹ WHO | Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization
http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en/ (2018 年 1 月 2 日に閲覧)。

² 連絡先 : Department of Essential Medicines and Health Products, World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Tel: +41 22 791 4468; Fax: +41 22 791 4227; e-mail : gysi@who.int. リンク : http://www.who.int/immunization_safety/en/.

V. 個々の AEFI 症例の因果関係評価のステップ

改訂版のプロセスでは、特定のワクチンと関連付けられた AEFI 症例の 1 例ごとの因果関係評価について取り扱っている。複数のワクチンが同時に投与された場合、レビューは、疑わしいワクチンそれぞれについて因果関係を個別に評価しなければならない。

因果関係評価には、以下のとおり 4 つのステップがある。

- ステップ 1：適格性。第 1 のステップの目的は、当該 AEFI 症例が以下に概要を示す因果関係評価の最低基準を満たしているかを判断することである。
- ステップ 2：チェックリスト。第 2 のステップでは、当該 AEFI の潜在的原因面に対処するために重要かつ利用可能な情報を系統的にレビューする。
- ステップ 3：アルゴリズム。第 3 のステップでは、チェックリストで収集した情報を元に因果関係に関する傾向を把握する。
- ステップ 4：分類。第 4 のステップでは、ワクチン又は予防接種に対する当該 AEFI の関連性を、アルゴリズムで決定した傾向に基づいて分類する。

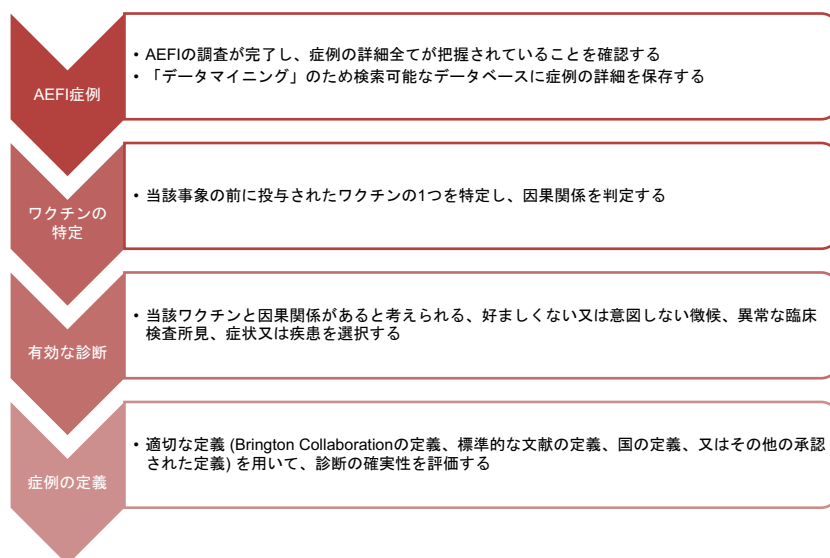
AEFI 個人症例の因果関係評価に用いられるワークシートを別紙 1 に示す。これを用いれば、レビューは因果関係の判定に至ることができる。WHO は、評価者による AEFI の因果関係評価の実施をオンライン (コンピュータ) 並びにタブレット及び iPad のオンライン及びオフラインモードで支援する e-ツールを開発した。詳細は以下で確認のこと。

http://www.who.int/vaccine_safety/causality-assessment-software-EN/en/

ステップ 1：適格性

図 1. 因果関係評価-適格性

因果関係評価を開始する前に、まず当該ワクチンが事象発生前に投与されたことを確認する必要がある (図 1)。この情報は、関係する情報提供者から、極めて詳細かつ正確な病歴及び身体所見を聴取することによって実現できる。好ましくない又は意図しない徴候、異常な臨床検査所見、症状又は疾患である可能性がある、報告された AEFI の妥当な診断を行うことも不可欠である。



妥当な診断とは、好ましくない又は意図しない徴候、異常な臨床検査所見、症状又は疾患が定義される程度、かつその程度が十分に認められ、評価中の事象と正確に一致するかどうかを指す。診断の妥当性は、どのタイプの検査及びツールを用いるべきかを決定し、用いられる手法が正確であるだけでなく問題の事象を真に測定できることを確認するためにも役立つと考えられる。

例えば「意識レベルの変化」は、様々な観測者によって意識の混濁、錯乱状態、せん妄、嗜眠、昏迷、痴呆、睡眠過剰、植物状態、昏睡及び脳死など幅広い用語で定義される可能性がある。これらの用語の多くは、人によって異なる物事を意味する¹。臨床医は、人の意識状態の記録に確実かつ客観的な意味を持たせるため、グラスゴー昏睡尺度などの標準的指標を用いる。

妥当な診断は、標準的な症例（又は、症候群の症例定義の場合もある）の定義を満たす必要がある。可能であれば、Brighton Collaboration 症例定義を採用するのが最善である。本定義はオンラインで閲覧可能である²。しかし、妥当な診断は存在するが症例定義がない場合、標準的な医学論文や国のガイドラインから症例定義を採用するか、レビュワーが現地で採り入れる場合もある。報告された事象に妥当な診断がつかない場合、その AEFI は分類できず、妥当な診断に至るためにさらに情報を収集する必要がある。

因果関係評価に適格でない症例は、評価者が初期に得た情報量が限られており、評価を開始できない症例である。例えば、ワクチンの名称又は妥当な診断が評価時点で得られていない場合などである。

分類不能な症例は、評価者が評価を開始することは可能だが、発見プロセス中に論理的分類を可能にする一部の重要な要素が得られていない場合に発生する。

いずれの状況でも、分類に進めない理由を明記する必要がある。

この段階では、評価者が「因果関係の質問」を定義することも不可欠である（図 2）。因果関係の質問の事例は以下のとおり。

- 「ワクチン A は肝腫大を引き起こしたか？」（好ましくない又は意図しない徴候の事例）
- 「ワクチン B は血小板減少症を引き起こしたか？」（臨床検査所見の事例）
- 「患者はワクチン C がかゆみを引き起こしたと訴えているか？」（症状の事例）
- 「ワクチン D は髄膜炎を引き起こしたか？」（疾患の事例）

図 2. 因果関係の質問

以下に、因果関係に関する質問を作成してください。

〇〇ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか？（ステップ 2-有効な診断において審査を行う事象）

AEFI が報告され、適格性基準を満たさない場合、追加情報を収集し基準を満たすよう試みることが重要である。因果関係の質問が評価者により作成できない AEFI 症例は「不適格」と分類される。報告される全ての症例（不適格症例を含む）はリポジトリ（電子的レポジトリが望ましい）に保管し、同様の症例の報告又は定期的データマイニングにより追加情報が得られたときに閲覧できるようにする必要がある。

¹ Tindall SC. Level of consciousness. Chapter 57 in: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations*, 3rd edition. Boston, MA, Butterworths, 1990.

² <https://www.brightoncollaboration.org/>を参照（2018 年 1 月 2 日に閲覧）。

ある評価について、1 回に評価できるのは有効な診断 1 つと投与したワクチン 1 種類のみである。当該患者に同時に複数のワクチンが投与された場合、各ワクチンを個別に評価する。推測される診断が複数存在する場合、評価者は各診断について個別の因果関係評価を行うことを検討すべきである。同様に、AEFI の集団発生についても個々の症例を個別に評価しなければならない。集団内の症例のグループをまとめて、そのグループの集約的因果関係評価を試みることはできない。

評価のこの時点で、入手できている情報が次 (評価の適格性) に進むのに十分であるかどうか、また十分でない場合、基本情報が得られるまで評価を一時的に中断すべきであるかを、評価者が判断しなければならない。

ステップ 2: チェックリスト

チェックリスト (表 1) には、評価者によるエビデンスの照合を手引きする内容が記載されている。

表 1. 因果関係評価のチェックリスト

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N UK NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	□ □ □ □	
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	□ □ □ □	
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	□ □ □ □	
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	□ □ □ □	
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未満であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	□ □ □ □	
予防接種過誤		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	□ □ □ □	
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	□ □ □ □	
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	□ □ □ □	
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	□ □ □ □	
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	□ □ □ □	
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	□ □ □ □	
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	□ □ □ □	
II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	□ □ □ □	
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	□ □ □ □	
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	□ □ □ □	
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	□ □ □ □	
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)。	□ □ □ □	
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	□ □ □ □	
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	□ □ □ □	
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルゲン、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	□ □ □ □	

注: Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

本チェックリストは、以下の重要な分野における患者-予防接種-AEFI の関係に関わる情報をまとめられるようデザインされている。

- 他の原因を示すエビデンス
- 事象及びワクチン/予防接種とワクチン製剤、予防接種過誤又は予防接種不安との関連（関連が認められる場合、当該事象が妥当な期間内に発生したかどうかを明らかにすることも重要である）
- 因果関係を反証するエビデンス
- 同様の事象の既往、事象の自然発生率、既存疾患、現疾患、過去の健康状態、潜在的危険因子、他の薬物療法、誘発因子への曝露など、分類に必要な他の資格因子

チェックリスト及び質問を表 1 に示し、いくつかの示唆に富む事例も提示している。チェックリストの全ての質問に「はい」、「いいえ」、「不明」、「該当せず」の選択肢のいずれか 1 つで回答することが不可欠である。質問に対し肯定的な回答（「はい」の回答）がある場合、備考の下に対応する欄にその回答を説明する内容を記載する必要がある。「はい」以外の回答（「いいえ」、「不明」、「該当せず」）に対する説明も因果関係の判定に重要であることがあるため、その場合は「備考」欄を用いて、理由の詳細な説明を示す必要がある。提示されている事例の一覧及び図は網羅的ではないことに留意すること。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか

報告された関連が因果的であるかどうかの判断にあたっては、他の可能性のある説明を考慮し、そのような別の説明を完全に排除できる程度を判断する必要がある。

I.1 本患者において、病歴、診察所見及び又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか

患者における詳細な病歴、診察所見及び臨床検査などの検査結果は、当該事象を引き起こす可能性がある他の疾患及び先天異常などの条件を特定するのに役立つ可能性がある。例をあげる。

- 英国において 10 代の少女にヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの接種後の死亡は当初ワクチンが原因であるとされた。剖検によって、悪性の縦隔腫瘍が原因であることが明らかとなった¹。
- ギラン-バレー症候群 (GBS) 患者の約 4 分の 1 が最近のカンピロバクター・ジェジュニ感染歴を有する²。本細菌は予防接種前に下痢性疾患を引き起こしたものと同一病原菌であったため、予防接種前 1 又は 2 週間の下痢性疾患の既往は、GBS が予防接種に対する偶発的事象であることを示す手がかりとなる可能性がある。
- インドの Uttar Pradesh における 2007 年のウイルス性脳炎の発生では、日本脳炎ワクチンが原因とされた。(症例の季節性並びに疫学的、臨床的、及び臨床検査の特徴について) 後に行われた調査から、当該小児がハブソウ (*Cassia occidentalis*) を偶発的に摂取したことが本疾患の原因であり、本疾患は当初考えられたような脳炎ではなく、急性肝性脳症症候群であったことが示唆された³。

¹ HPV vaccine in the clear を以下で参照：<http://www.nhs.uk/news/2009/09September/Pages/Cervical-cancer-vaccine-QA.aspx> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Hughes RAC et al. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 2005, 366 (9497) : 1653–1666.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271648> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ Cassia occidentalis toxicity causes recurrent outbreaks of brain disease in children in Saharanpur. *Indian Journal of Medical Research*, 2008, 127:413–414. <http://icmr.nic.in/ijmr/2008/april/0421.pdf> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- 米国において、2014～2015 年のワクチン副作用報告システム (VAERS) データのレビューにより、MMR ワクチン接種後の死亡報告の多くは重篤な既存の医学的状態を有する小児が関係しているか、又は予防接種とは因果関係がない可能性がある (例、偶発的) ことが示された。米国 FDA 及び CDC の医師によるカルテ、剖検報告書及び死亡証明書の詳細なレビューにより、MMR ワクチンと死亡の因果関係を示唆する、懸念されるパターンは認められなかった¹。

II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか

ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるかどうかを判定するにあたっては、患者、親又は保護者、担当医師及び医療提供者、監督者、及び地域社会の人から得た意見など、調査中に収集した全ての関係情報が計り知れないほど貴重である。また、治験責任医師が収集したカルテ、臨床検査記録、予防接種記録、写真などの書面での証拠もきわめて重要である。ワクチンの添付文書及びワクチン関連副作用発生率情報シート²も補助的情報を提供する。これらは、当該事象はワクチン製剤関連なのか、品質欠陥関連なのか、予防接種過誤又はストレス関連なのか、あるいは当該事象は偶発的なものなのかを評価者が判定するのに役立つ。未知の因果関係 (シグナル) を有する新たな事象、特に、一部の国で使用するために最近開発及び認可されたマラリアワクチンやデングワクチンなどの新規ワクチンによる新たな事象を検出するために、注意を怠らないことが重要である。

ワクチン製剤

II.1 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか

ワクチンの目的は、被接種者の免疫系をワクチンに反応させることによって免疫を誘導することである。WHO のワクチン副作用発生率情報シート及びワクチンの添付文書に、発生が予測される一般的なワクチン反応の一部が記載されている。注射部位の発赤及び疼痛などの局所部位反応といった軽度 AEFI、倦怠感などの全身症状及び免疫応答の一環として生じる発熱などの徴候がよくみられる。また、ワクチン成分の一部 (例、アジュバント) も軽度の反応をもたらす可能性がある。医療上注目されている軽度 AEFI は報告する必要はあるが、集団発生が疑われる場合を除いて、詳細な AEFI 調査及び因果関係評価は不要である。

ワクチンは適切に投与された場合、その固有の性質により重篤な副反応を引き起こすことは稀である。例をあげる。

- 経口ポリオワクチン (OPV) の使用に関連する極めて稀な副反応はワクチン関連麻痺性灰白髄炎 (VAPP) であり、本事象は、ワクチンの被接種者又はその接触者に発生する可能性がある。VAPP の全リスクは、3 価 OPV の投与数 100 万件あたり 1～2.9 件と推定されている³。
- 麻疹・おたふく風邪・風疹 (MMR) ワクチンと特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の因果関係が予防接種と入院記録の関連から確認された。予防接種後 6 週間以内の絶対リスクは接種数 22,300 件に 1 件であった⁴。

¹ Elaine R. Miller et al. Deaths following vaccination : What does the evidence show? *Vaccine*. 2015 Jun 26 ; 33 (29): 3288–3292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599698/> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/ (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ WHO vaccine reaction rate information sheet – Polio. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/polio_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

⁴ Miller E et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 2001, 84:227–229 (doi: 10.1136/adc.84.3.227) <http://adc.bmj.com/content/84/3/227> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

WHO は、単価ワクチン、多価ワクチン、及び混合ワクチンなどの選択したワクチンの予測される副作用発生率に関する詳細を示した情報シートを作成した。これらの情報シートには、予防接種後の軽度及び重度副作用（局所及び全身）の詳細を示している。先行論文で得られている場合には、予測されるワクチン反応率が記載された。本情報シートは評価の参考となる。以下で同じものを閲覧できる：

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/

II.2 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか

生物学的妥当性（又は追加の資格因子としての生物学的機序）は、臨床検査所見又は症状/徴候が当該感染症又は抗原の自然史及び病態生理と同様であり、一貫性がある場合にのみ適用される。しかし、生物学的妥当性に関するエビデンスは因果関係を証明するものではなく、よくても、補助的エビデンスを加えるに過ぎない。例をあげる。

- 急性小脳性運動失調は、野生型水痘-帯状疱疹ウイルス（VZV）感染症の合併症であることが示されており、推定発生率は5歳以下の小児の感染症10万件あたり5件である¹。野生型ウイルスが急性小脳性運動失調を引き起こすため、弱毒ワクチンウイルスも一部の被接種者においてVZV感染症の合併症をもたらす可能性があることは生物学的に妥当である。しかし、既存のエビデンスはこの仮説を確認又は棄却するにはまだ不十分であるため、生物学的妥当性に基づく理論的な可能性にとどまっている²。
- おたふく風邪など一部の弱毒おたふく風邪ワクチンは、無菌性髄膜炎に関連する。無菌性髄膜炎の標準化された臨床的症例定義及びCSF評価の基準がないため、得られたデータの解釈が複雑になっており、ワクチン株以外の因子に影響される、「症例」のより高度な確認の確率が上昇すると考えられる³。

II.3 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか

- 1例として、無菌性髄膜炎はおたふく風邪予防接種の合併症であることが知られている。おたふく風邪ワクチン占部Am9株を含有する3価MMRワクチンの被接種者630,157名において、少なくとも311件の髄膜炎症例がワクチンに関連することが疑われた。これらの311件中96件において、占部Am9株おたふく風邪ワクチンウイルスが脳脊髄液から分離された⁴。
- 推奨されていない部位への接種又は不適切な技術による接種のため化膿性リンパ節炎を発現した小児では、BCG中のウシ結核菌ワクチン株が分離される可能性がある⁵。

¹ Van der Maas NA et al. Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection. *Vaccine*, 2009, 27 (13): 1970–1973 (Epub 2009 Jan 30).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186201> を参照 (2018年1月2日に閲覧)

² Institute of Medicine. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. Washington, DC, National Academies Press, 2012. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164 を参照 (2018年1月2日に閲覧)

³ Bonnet M-C et al. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine*, 2006, 24 (49–50): 7037–7045.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.049> を参照 (2018年1月2日に閲覧)

⁴ Sugiura A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10 (3): 209–213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041668> を参照 (2018年1月2日に閲覧)

⁵ Francesco d'Aleo, Roberta Bonanno, Antonella Lo Presti Costantino, Salvatore Arena, Angelina Midiri, Giuseppe Mancuso, Carmelo Biondo, and Concetta Beninati. JMM Case Reports (2015). A case of abscess after BCG vaccine in an immunocompetent child without other clinical signs

<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmmcr/2/6/jmmcr000103.pdf?expires=1514904704&id=id&ccname=guest&checksum=40770A8F97BF8B4BA10F7FA8956CDE7D> (2018年1月2日に閲覧)

ワクチン品質

II. 4 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未満であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。

ワクチン品質欠陥関連反応は、製造業者から供給されたワクチン投与装置を含むワクチン製剤の1つ以上の品質欠陥により発生又は発生を促進される AEFI である。

シンガポールにおける特定ブランドの BCG ワクチンによる化膿性リンパ節炎の大発生に対する調査により、確認されたリンパ節炎症例 283 件中 76%が化膿性であることが示された。2011 年の予防接種コホートでは化膿性リンパ節炎症例の急上昇が認められ、発生率は、2009 年、2010 年及び 2012 年コホートでは被接種者 1,000 名あたり 0.71～0.85 件であったのに対し 2011 年は 1,000 名あたり 3.16 件であった。詳細な調査により、この大発生の原因はバッチに関連する可能性が高く、ワクチン投与関連及び宿主関連因子を除外すると、製造業者で発生した製造上の問題から生じたものであることが確認された¹。

ワクチン品質欠陥による死亡は歴史を通して稀に認められるのみであり、その死亡理由は生ワクチンの不完全な不活化が主である²。それらの症例のほとんどは 60 年以上前に発生している。例えば、1929 年にドイツのリュベック市において BCG を接種された乳児 252 名中 72 名が、ヒト生結核菌株によるワクチンの汚染のため死亡した。1955 年の米国の Cutter 事件では、経口ポリオワクチンの不完全な不活化により、慢性灰白髄炎 56 件及び死亡 5 件が発生した。この事件をきっかけに、世界中で規制措置の強化及びワクチン製造の厳格なモニタリングが行われるようになった³。

ワクチンが偽造され、患者、医療専門家及び供給者が本物だと思い込むように偽ってデザインされている場合もある。そのほか、製造方法の不備又は輸送及び保管中の製剤の変性によって基準未満となっているワクチンもある。投与される全てのワクチンが本物であり、信頼の置ける許可を得た業者から供給されたものであることを確認するためにあらゆる措置を執ることが重要である。予防接種前に、責任のある予防接種担当者は以下を実施する必要がある。

- 包装の状態、スペルミス、又は文法の誤りなどがないかどうか調べる
- 登録番号、製造日及び有効期限がラベルに記載通りであることを確認する
- 当該製剤が間違いなく目的のワクチンであること、変色・変性していないことなどを確認する

基準未満のワクチン (品質基準又は規格のいずれかを満たしていない認可ワクチン) 又は偽造ワクチン (識別情報、組成又は製造元などを意図的/不正に誤表示しているワクチン) は世界中で検出されている。WHO は黄熱病⁴、髄膜炎^{5,6}、5 価及び狂犬病⁸ワクチンの偽造ワクチンの報告を受けている。

¹ Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI® in Singapore, Sally Bee Leng Soh et al Vaccine 32 (2014) 5809–5815 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173482> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² An approach to death as an adverse event following immunization, Michael S. Gold Vaccine 34 (2016) 212–217 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608326> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ Offit, Paul A, MD. The Cutter Incident, 50 Years Later. The New England Journal of Medicine; Boston 352.14 (Apr 7, 2005):1411-2. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp048180> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁴ http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert2_2016_Fev_Falsified_AMARILyellow-fever-vaccine_searo_en.pdf?ua=1 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁵ http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/AlertWHO2.2015MENCEVAX_EN.pdf?ua=1 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁶ http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert1-2017/en/ (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁷ http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/VF_MenomuneAlertENversion.pdf?ua=1 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁸ Reemerging Rabies and Lack of Systemic Surveillance in People's Republic of China. Emerg Infect Dis. 2009 Aug; 15 (8):1159–1164. Xianfu Wu et al, https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1426_article (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

予防接種過誤

予防接種過誤は、不適切なワクチンの取扱い、処方又は投与を原因とし、そのため性質上予防可能な AEFI である。多くの国で予防接種過誤によりいくつかの重篤な AEFI の発生が促進される。そのような状況では、AEFI 調査時にはまず予防接種過誤を除外しなければならない。予防接種過誤関連反応によって、予防接種に関連する孤発性の事象又は事象の集団が発生する可能性がある。

II.5 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (有効期限を超過した使用、誤った対象への接種など) があったか

ワクチンは、添付文書に概説される効能・効果、禁忌、用法・用量、貯法、再溶解手順などに従って用いることが不可欠である。様々な製造業者が製造したワクチンにはそれぞれ異なる規格があり、それらを遵守しない場合、AEFI が発生することがある。例をあげる。

- 不適切な用量の投与後の全身及び/又は局所反応
- 誤った製剤の投与又は不適切な年齢群の対象への投与後の全身及び/又は局所反応
- 非推奨保存条件で保管されていた製剤の投与後のワクチン効果不全、全身及び/又は局所反応
- 血液製剤投与直後、又は母親からの移行抗体が免疫応答の誘導に必要とされる複製を阻害する可能性がある年齢に弱毒生ワクチン製剤を投与した場合のワクチン効果不全
- 予測される AEFI を引き起こす可能性のある絶対的禁忌のスクリーニング及び特定の失敗

II.6 本患者において、当該ワクチン(又は希釈液)は非無菌状態で投与されたか

例えば皮下接種針に接触するなど、予防接種技術の不良によって膿瘍が生じることがある。汚染されたワクチン (通常は細菌の黄色ブドウ球菌) を接種された小児は数時間で体調が悪化する。注射部位炎症 (発赤、腫脹及び疼痛)、高熱、硬直、嘔吐、下痢、発疹、及び敗血症性ショック (中毒性ショック症候群) が発生する可能性がある。敗血症性ショックにより死亡が報告された。使用したワクチンが残っている場合はワクチン、又は局所組織の細菌培養により感染源を確認できる¹。

II.7 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか

異常な色、混濁、又は視認できる汚染物質の存在は、ワクチンの内容物が異常又は非無菌的であることを示す最初の徴候であると考えられ、これらは注射部位膿瘍などの AEFI を引き起こす可能性がある。

II.8 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか

誤った製剤又は誤った希釈液の偶発的使用により、死亡を含む AEFI が発生している。これは、不適切な保管及び/又は不適切な選択によって発生する可能性がある²。凍結乾燥ワクチンを使用したときに内容物が完全には溶解していなかった場合、又はコールドチェーンが適切に維持されていなかった場合に、ワクチン効果不全が起こりうる。ワクチンをシリンジに吸い上げる際の過誤は、過剰な充てんによる AEFI 又は不十分な充てんによるワクチン効果

¹ Simon PA et al. Outbreak of pyogenic abscesses after diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993, 12 (5):368–371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327295> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Bundy DG et al. Pediatric vaccination errors: application of the “5 rights” framework to a national error reporting database. *Vaccine*, 2009, 27 (29):3890–3896 (Epub 2009 Apr 23). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442422> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

不全をもたらす可能性がある。

II.9 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか

ワクチンの不適切な輸送、保管又は取扱いの結果として過剰な高温又は低温に曝露したことにより、以下が発生する可能性がある。

- ワクチン有効成分の不活化によるワクチン効果不全
- 凍結感受性ワクチンにおけるアルミニウム添加剤の凝集など、ワクチンの物理的性質の変化による全身又は局所反応

指定の時間及び推奨維持条件外で使用された再溶解ワクチンは、ワクチン効果不全及び/又は被接種者の疾患 (例、中毒性ショック症候群) をもたらす可能性がある。

II.10 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)

ワクチンの不適切な投与から以下のように様々な AEFI が発生する可能性がある。

- 不適切な注射部位、注射器具、又は注射技術の使用による神経、筋肉、血管、又は骨の損傷
- 不適切な投与量の投与後の全身及び/又は局所反応
- アルミニウム塩をアジュバントとして添加したワクチンを筋肉内注射ではなく皮下注射で投与した後の無菌性膿瘍。通常は、短すぎて筋層に到達しない針を使用した場合に生じる。

予防接種不安 (予防接種に誘発されるストレス反応-ITSR)

「予防接種不安関連反応」は、現時点では、予防接種に対する不安から生じる AEFI を示す広範な徴候及び症状を説明するために用いられている用語である。しかし、この用語は上記の事象の全ての要素を網羅しているわけではなく、また不安の典型的症状と共に発現しない可能性のある一部の AEFI も包含していない¹。WHO はこれらの事象を「予防接種により誘発されるストレス反応 (ITSR)²」と呼称することを提案している。ITSR の用語法を以下に記載する。

- 予防接種の語は本文脈でワクチン投与プロセスを説明するために用いられており、ワクチン投与前、投与中、及び投与後の期間を含む。予防接種プロセスは、**誘発する (triggering)** 事象として作用すると認識されている。
- **ストレス (反応)** という語は、発生する可能性のある一連の症状及び徴候を含むために用いられる。
- **反応** という語は、ストレスの発現及びストレスに対する応答を示す。反応は複雑であり、特定の社会的背景における対象自身の心理的強さ及び脆弱性と、対象の中で生じる生物学的因子との組み合わせにより発生する。

II.11 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか

予防接種ストレス反応を原因とする応答の種類には、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、及び転換性障害が含まれるが、これらに限定されない。例をあげる。

¹ Simon PA et al. Outbreak of pyogenic abscesses after diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1993, 12(5):368-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327295> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Bundy DG et al. Pediatric vaccination errors: application of the "5 rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine*, 2009, 27(29):3890-3896 (Epub 2009 Apr 23). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442422> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- 1998年9月に、ヨルダンの若者800名以上が、破傷風・ジフテリアトキソイドワクチンの接種を学校で受けた後に発熱、浮動性めまい感、頭痛及び浮動性めまい、胸部絞扼感並びに低血圧などの副作用を訴え、このうち122名が入院した。これらの若者の大部分では、症状はワクチンが原因ではなく、集団的心因性体調不良が原因であった。しかし、論文のレビューにより、この集団反応は、基礎原因が様々であっても多くの点で過去の大発生と類似していることが示された¹。
- 2007年5月7日に、メルボルン都市部の女子校で12～17歳の少女720名が4vHPVの投与を受けた。接種後2時間以内に、26名が保健室を訪れ、浮動性めまい、失神及び神経学的不調などの症状を訴えた。そのうち4例が、動悸、浮動性めまい、失神又は虚脱、脱力及び失語症などの広範な症状を呈して入院した。器質性の病因のエビデンス又は同じワクチンバッチを用いた4vHPVの集団予防接種の開始以降に他所で同様のAEFI報告はなかったことから、この集団発生は、学校での集団予防接種に対する心因性反応の結果である可能性が高い²。思春期の少年におけるHPVワクチン接種に関する他の研究でも同様の知見が得られている³。

特に集団的臨床環境で接種を受けた思春期の少年は、不安に関連する血管迷走神経反応を呈する傾向が強く、ときに強直性間代性発作様運動(痙攣発作ではない)を伴う失神に至る⁴。

II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の事象のリスクは高かったか

II.12 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか

当該事象が「妥当な」期間内にリスク増加をもたらしたかどうかを確認することが重要である。これはIIの全ての質問に該当する。例をあげる。

- VAPPの「妥当な」期間とは4～40日である。被接種者VAPPとして分類される症例は、OPVの接種後4～40日に急性弛緩性麻痺(AFP)が発現し、Sabinウイルスが分離され、麻痺の発現後60日に灰白髄炎に適合する神経学的後遺症を有する被接種者である⁵。このためOPV接種後4日未満又は40日以降にAFPが発現し、Sabinウイルスが便中に分離された症例は、被接種者VAPPと分類されない。
- 失神は、予防接種後極めて速やかに発現することが多い。米国で6年間にわたり実施された大規模症例シリーズ研究において評価された失神症例697例中63%が接種後5分以内、89%が15分以内、及び98%が30分以内に発現した⁶。

III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか

III.1 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス(系統的レビュー、GACVSレビュー、コクランレビューなど)は多数あるか

当初はワクチンが原因とみなされていたAEFIが、調査後に他の因子が原因で生じる同様の症状で説明されることが明らかになる場合がある。例をあげる。

¹ Kharabsheh S et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79 (8): 764–770. http://www.who.int/docstore/bulletin/pdf/2001/issue8/vol79_no.8.764-770.pdf を参照 (2018年1月2日に閲覧)

² Jim P Buttery et al. Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination, *The Medical Journal of Australia* Volume 189 Number 5 1 September 2008 <https://www.mja.com.au/journal/2008/189/5/mass-psychogenic-response-human-papillomavirus-vaccination> (2018年1月2日に閲覧)

³ Diana M Bernard et al. The domino effect: adolescent girls' response to human papillomavirus vaccination *Med J Aust* 2011; 194 (6):297-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426284> (2018年1月2日に閲覧)

⁴ Syncope after vaccination – United States, January 2005–July 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57 (17):457–460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451756> を参照 (2018年1月2日に閲覧)

⁵ Case definition: poliomyelitis. Pan American Health Organization.

<http://www.paho.org/english/ad/fch/im/PolioCaseDefinition.htm> を参照 (2018年1月2日に閲覧)

⁶ Syncope after immunization. Braun MM et al *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Mar;151 (3):255-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080932> (2018年1月2日に閲覧)

- 近年、一部の研究者は麻疹ワクチンが自閉症と関連する可能性があるという仮説を立てている。GACVS、及び米国医学研究所 (IOM) 委員会も一連の研究をレビューし、ワクチンの副作用を検討した。いずれのグループも、MMR ワクチンと自閉症又は自閉症性障害との間に因果関係が存在することを示すエビデンスはないと結論した^{1,2}。
- 2003 年の IOM 報告書「Immunization Safety Review: Vaccination and Sudden Unexpected Death in Infancy」。本委員会は、乳児における予期せぬ突然死に焦点を当てた科学的エビデンスをレビューし、SIDS とワクチン間の関係を調査した。IOM 委員会は、レビューした研究知見全てに基づいて、ワクチンは SIDS を引き起こしていないと結論した³。

IV. 分類に必要な他の資格因子

I～III 項では、AEFI のほとんどの症例について因果関係を証明又は反証する強いエビデンスを概説している。以下は、上記の観測結果を支持するいくつかの追加因子である。I～III の段階で AEFI が分類できない場合、これらの資格因子が評価者に因果関係の裏付けを提供する。

IV.1 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか
過去に同様のワクチンの接種後に AEFI が発生した場合、その症例は慎重に取り扱う必要がある。特殊な条件では、適切な注意をもって予防接種スケジュールを継続できる場合がある。例をあげる。

- ワクチン注射後のアナフィラキシーの既往がある患者では、アナフィラキシー再発のリスクがあるため、予防接種の再実施は避けなければならない。しかし、診断的精密検査を行っていない場合ワクチンアレルギーは推測にすぎず、必要な予防接種が不当に中断される可能性がある。予防接種に誘発されるアナフィラキシーが疑われる場合診断検査を実施し、疑わしいワクチン製剤及びその成分に対する IgE 介在性アレルギーを除外することによって、検査した化合物による将来の予防接種が可能になることがある。したがって、予防接種後アナフィラキシーの既往は予防接種の絶対的禁忌ではない場合もある⁴。
- AEFI の既往 (但し、アナフィラキシー及び脳症を除く) がある小児の再接種は安全であると考えられる。包括的予防接種プログラムの一環として、特別な予防接種サービスを実施する⁵。

IV.2 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか

以下のように、過去に予防接種とは関係なく被接種者及び家族に同様の事象が発生したかどうかを確認することが重要である。

¹ MMR and autism. World Health Organization. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/mmr/mmr_autism/en/ を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Adverse effects of vaccines: evidence and causality. United States Institute of Medicine. <https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ Immunization Safety Review: Vaccinations and Sudden Unexpected Death in Infancy <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2003/Immunization-Safety-Review-Vaccinations-and-Sudden-Unexpected-Death-in-Infancy.aspx> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁴ Seitz CS et al. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*. 2009, 27 (29): 3885–3889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428162> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

⁵ Gold M et al. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunization service. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 83:128–131 (doi: 10.1136/adc.83.2.128). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906018> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- アトピー性皮膚炎は慢性炎症性皮膚疾患であり、小児の 10～20%が罹患する。小児において、麻疹の予防接種がアトピー性皮膚炎の発生に相反する作用を有することが報告された。乳児を対象に麻疹予防接種がアトピー性皮膚炎の進行に及ぼす影響を評価した試験によって、麻疹の予防接種はアトピー性皮膚炎を悪化させないだけでなく、本アレルギー性疾患の免疫学的パラメータの一部を改善することが示された。このため、例えば生後 24 ヶ月の小児が MMR 予防接種を受け、その 2 日後にアトピー性皮膚炎の診断を受けた場合でも、臨床的病歴を慎重に検討することによって、当該小児が既にアトピー性皮膚炎を発症していた可能性、及び過去に頻回な再燃を示していたことが明らかになる場合がある¹。

IV.3 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか(自然発生率)

ワクチンと時間的關係がある中で発生した可能性のある事象の自然発生率に関する情報は、以下のようにその事象が示すシグナルの強度に関して事象のクラスターを評価するために不可欠である。

- 小児期及び集団予防接種におけるワクチンの安全性を評価するためにデンマークで実施された、集団における疾患自然発生率を決定する全国集団ベースコホート試験では、10 万患者年あたりの疾患診断率は、10 万患者年あたり自己免疫性血小板減少症の 0.32 件から痙攣発作の 189.92 件の範囲であった。季節による差は、アナフィラキシー性ショック、痙攣発作、及び多発性硬化症に最も顕著であった。稀な疾患であっても、仮説的ワクチンコホートにおいて多数の事象が予測された。例えば、予防接種後 42 日以内に、小児 100 万人あたり 1 型糖尿病が 20 件、若年性関節炎又は関節リウマチが 19 件、顔面神経麻痺が 8 件、及び多発性硬化症が 5 件発現すると予測された²。
- イスラエルでは、2006 年 10 月に行われた例年のインフルエンザ予防接種運動の初期に高齢の被接種者で 4 件の死亡が発生し、接種運動は調査のため一時的に中断された。同様の年齢層の被接種者においてワクチン曝露後 7 日以内の予測死亡率は 0.01～0.02%であり、この割合は、今回のシグナル前数年間一定であった。本集団の死亡の自然発生率は年齢 (75 歳以上) 及び併存する状態 (例、糖尿病、心血管疾患、外出できない状態) のため比較的高かった³。

IV.4 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか

AEFI の調査中に、患者の診察及び臨床検査で詳細な病歴を得ることによって、AEFI の発生を促進した可能性がある他の内在性の既存疾患、健康状態又は危険因子が解明される可能性がある。例をあげる。

- 乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI、又はドラベ症候群) は、健康な生後 1 年未満の乳児に発生する薬剤の効かないてんかんである。主な臨床的特徴は、遷延及び反復する発熱及び無熱性全身又は片側性痙攣発作である。てんかんの経過において、認知機能の悪化が明らかとなり、発作間欠時のミオクローヌス、不器用、及び運動失調が

¹ Hennino A et al. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2007, 18:385–390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617807> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark:nationwide population based cohort study. Thomas A Rasmussen et al *BMJ*. 2012; 345: e5823. Published online 2012 Sep 17. doi:10.1136/bmj.e5823
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444137/> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ Kokia ES et al. Deaths following influenza vaccination – background mortality or causal connection? *Vaccine*, 2007, 25 (51):8557–8561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006121> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

現れる。SMEI を有する小児の 3 分の 1 は SCN1A 遺伝子の de novo 変異を有し、またその他の家族性遺伝子も恐らくこの表現型に寄与すると考えられる¹。予防接種は、SCN1A 遺伝子変異のためドラベ症候群を発現する運命にある小児で早期発症を誘発する可能性がある。しかし、本疾患の発症前後の予防接種が転帰に影響するというエビデンスは認められないことが明らかとなったため、SCN1A 遺伝子変異を有する小児であっても予防接種を控えるべきではない²。

- HIV 感染乳児の播種性 BCG 疾患のリスクは、HIV 未感染乳児で記録されたリスクと比べて数百倍高いことが認められている。最近のエビデンスから、出生時に BCG の予防接種を受けたときに HIV に感染し、後に AIDS を発症した小児は、播種性 BCG 疾患の発現リスクが高かった。HIV に感染していることが分かっている乳児については、HIV 感染徴候又は報告症状の有無にかかわらず、BCG 予防接種のリスクはベネフィットを上回るため、WHO はこれらの乳児に BCG ワクチンを接種すべきではないと推奨している³。

IV.5 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか

薬物療法は副作用を引き起こすことが知られており、ワクチンと同時に行った場合、観測された AEFI の偶発的原因の候補とみなされる。例をあげる。

- サルファ系抗菌薬を服用中であった人に予防接種後 9 日に発生するスティーヴンズ - ジョンソン症候群は、(サルファ剤による) 偶発的事象又は (ワクチンによる) ワクチン製剤関連事象である可能性がある。

IV.6 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルゲン、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか

外的危険因子/毒素への曝露歴は、AEFI が偶発的事象である可能性を探る手がかりとなる可能性がある。また、AEFI の発生における危険因子/毒素とワクチンとの相互作用の可能性も検討すべきである。例をあげる。

- 予防接種前 1 週間に外科的処置を受けた患者 (通常の術後期間を経たと考えられる) が、予防接種後に発熱することがある。その発熱 (AEFI) が手術の後期合併症として発生した (予防接種に対する) 偶発的事象であるのか、若しくはワクチン又は予防接種を原因とする事象 (製剤関連、品質欠陥関連、又は予防接種過誤関連) であるのかを判断する必要がある。
- HBV ワクチンを接種した化学療法中の患者における脱毛に関連する AEFI は、化学療法による偶発的事象であるか、HBV ワクチンによる予防接種後のワクチン製剤関連反応である可能性がある⁴。

¹ Markus Wolff, Catherine Cass'e-Perrot and Charlotte Drave; Epilepsia, 47 (Suppl. 2):45-48, 2006 Blackwell Publishing, Inc. International League Against Epilepsy Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105460> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Anne M McIntosh et al, The Lancet Volume 9, No. 6, p592-598, June 2010; Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447868> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

³ Weekly Epidemiological Record, NO. 21, 25 MAY 2007 <http://www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

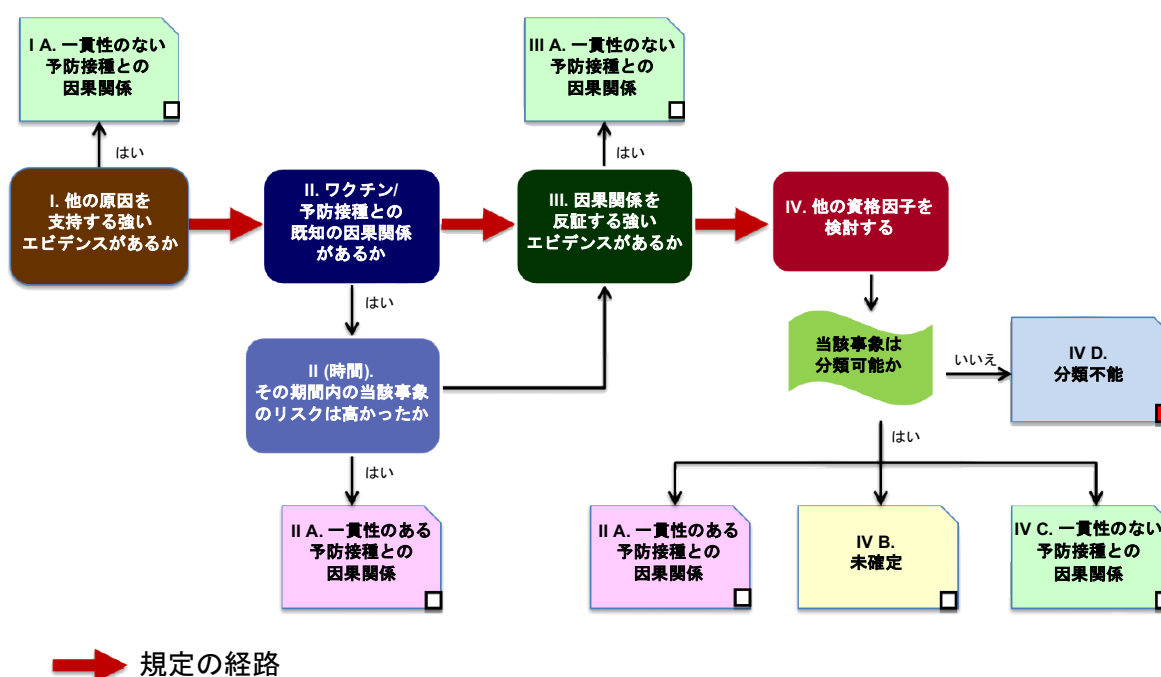
⁴ Wise RP et al, Hair loss after routine immunizations. JAMA. 1997 Oct 8; 278 (14):1176-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326478> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- 偶発的摂取及び薬物相互作用はカルバマゼピン中毒の既知の原因である。認知度は低い、インフルエンザの予防接種がカルバマゼピンの血中濃度を大幅に増加させる可能性もある¹。

ステップ 3 : アルゴリズム

上記のチェックリストの記入が完了したら、検討中の因果関係に関連するデータをアルゴリズムに適用する準備が整う。本アルゴリズムは評価者の意思決定のロードマップとすることを意図しているが、それでも診断とその原因候補との関連付けに固有の専門知識と推論に基づく論理的過程の価値を減ずるものではなく、またそうすべきでもない。本アルゴリズムの段階的アプローチ法は、AEFI が予防接種に対する因果関係と一貫性があるかないか、あるいは未確定の転帰又は分類不能であるかどうかを決定するのに役立つ (図 3)。

図 3. 因果関係評価アルゴリズム



本アルゴリズムによって、評価者は論理的に焦点を絞り、その観測結果から適切な結論を導くことができる。チェックリストの「はい」の回答はアルゴリズムの結論と対応する。規定の経路 (赤い矢印) 上の各ボックスは、チェックリスト中の 4 つの主要なセクション (I～IV) に対応する。評価者はチェックリストの回答を用いて 4 つのボックス全てを評価することが不可欠である。その結論が予防接種との因果関係に一貫性がない場合、カラーは緑となり、予防接種との因果関係に一貫性がある場合はピンクとなる。未確定の場合は黄、分類不能の事象は青である。

評価の初期段階で適格性を検討するとき (ステップ 1)、評価者は得られた情報が因果関係評価プロセスの開始に十分であると考えられるかもしれない。しかし、チェックリストの記入 (ステップ 2) 後に、確固たる結論に至るには情報が不十分であることが明らかになることがある。レビューのこの段階で、評価者は当該事象を「分類不能」(図 3 でチェックボックスが赤に色

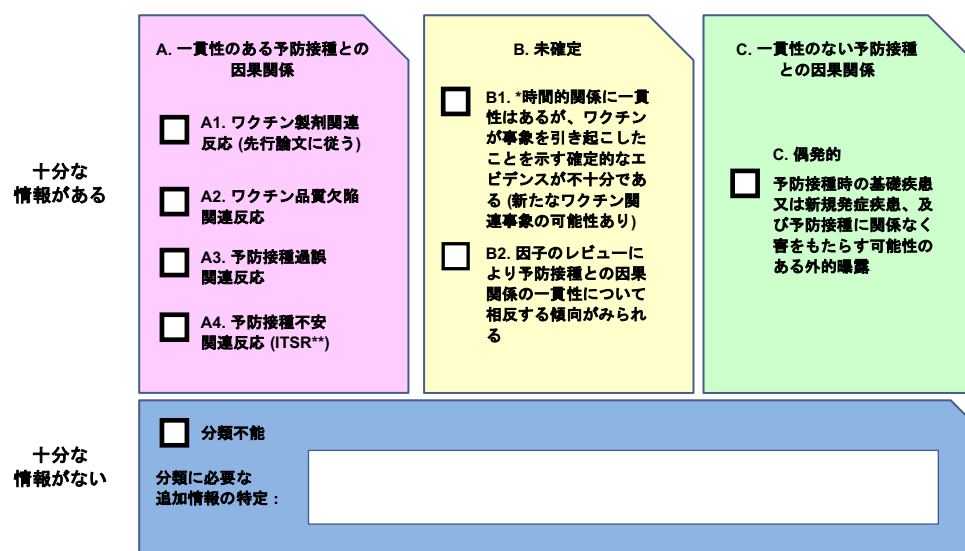
¹ Robertson WC Jr. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatric Neurology*, 2002, 26 (1): 61–63.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899401003320> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

付け)に分類すると判断し、当該症例の分類を阻む欠測情報を特定することができる。
 対応する結論に隣接したチェックリストの回答を要約すること、又はこの時点での要約メモとして回答を要約することにより、評価者は、その結論及びそれに至った論理について透明性のある「ダッシュボードビュー」を得ることが可能となる。。
 回答 IA、IIA、及び IIIA は強度が高く、これらの結論の重みは大きい。結論が「分類不能」である場合、評価者は、その理由を決定し、なぜ分類ができないのかを記録し、分類に必要な支持的エビデンスを得るためにあらゆる試みを行う必要がある。

ステップ 4：分類

最終的な分類は、「ワクチン安全性監視に関する用語の定義及び用途。ワクチンの安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告書」¹ から作成した。原因特異的定義により、「A. 一貫性のある予防接種との因果関係」及び「C. 一貫性のない予防接種との因果関係 (偶発的)」の定義が明確にされている。AEFI に関する十分な情報は得られているが、上記のカテゴリのいずれかに割り当てることができない場合は「B. 未確定」とみなされる。詳細を図 4 に示す。

図 4. 因果関係の分類



*B1:これは潜在的シグナルであり、調査を検討してもよい
 **予防接種に誘発されるストレス反応

最終的な分類は十分な情報の利用可能性に基づいて行う。

I. 因果関係に関する結論に必要な情報が十分にある症例

因果関係に関する結論に必要な情報が十分にある症例は以下のとおり分類可能である。

A. 一貫性のある予防接種との因果関係

A1. ワクチン製剤関連反応

¹ ワクチン安全性監視に関する用語の定義及び用途。ワクチンの安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告書。ジュネーブ、国際医学団体協議会, 2012.

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

A2. ワクチン品質欠陥関連反応

A3. 予防接種過誤関連反応

A4. 予防接種不安関連反応

B. 未確定

B1. 時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり)。これは潜在的シグナルであり、調査を検討してもよい。

B2. 因子のレビューにより予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がみられる (ワクチンと因果關係がある可能性も偶発的である可能性もあり、どちらか片方の可能性が明確に高いとは言えない)。

C. 一貫性のない予防接種との因果關係 (偶発的)：基礎疾患又は新規発症疾患、若しくはワクチン以外の何かに曝露したことにより引き起こされた状態である可能性がある。

II. 因果關係の關する結論に必要な情報が十分にはない症例

上述のとおり、これらの症例は「分類不能」と分類され、因果關係の更なる検討のための追加情報を必要とする。分類不能症例について得られた情報はリポジトリ又は電子データベースに保管し、定期的に見直して、分類に必要な追加情報が得られているかどうかを確認し、シグナルの特定に必要な解析を実施する。

VI. AEFI の因果関係評価の論理の要約

因果関係評価は得られた情報及び評価者がいつでも自由に使用できる資源を用いて実施される。この情報及び資源は十分であることも十分でないこともありうる。評価時に当初は分類に適格と判定された症例の情報が不十分であることが明らかになった場合、因果関係評価は不可能となり、その症例は分類不能と分類される。十分な情報があっても、因果関係の精度は概して評価者の専門知識、経験及び技能により決定される (図 5)。

個人レベルでは通常、単一の AEFI 症例報告に基づいて特定の AEFI と特定のワクチンの間の確定的な因果関係を立証することはできない。様々な症例を系統的にレビューした場合、相反した結果が明らかになる可能性があり、その場合は専門家グループが議論して初めて因果関係の明確な全体像が明らかになってくる。同じ評価者で因果関係に関する結論が複数得られることもある。それらの選択肢の優先順位付けは、当然、議論を行ってコンセンサスに達してから最終的に決定する必要がある。

「一貫性のある予防接種との因果関係」及び「一貫性のない予防接種との因果関係」(偶発的)の分類は、「ワクチンの安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告書」¹及び次章に明確に示されている。得られたエビデンスでは、まだ数件の症例は「未確定」と分類される可能性がある。これについては評価チームと協議し、シグナルが認められるか、又は追加の検討若しくは特別な検査が必要であるかを決定しなければならない。

図 5. 分類の論理の要約

優先順位に従って分類の論理を要約する：

得られたエビデンスにより、最も可能性の高い分類は _____ と結論できる。その理由は

- 1.
- 2.

得られたエビデンスでは本症例を分類できない。その理由は _____

因果関係は、同じ症例又は類似の症例に関する追加情報が得られた場合、変化する可能性がある。例えば、H1N1 インフルエンザワクチン後のナルコレプシーの症例は、現時点で、ワクチン製剤関連 AEFI の可能性ありと分類されているが、2010 年にナルコレプシーとインフルエンザワクチン間の因果関係が科学的エビデンスにより立証される前であれば、同じ症例が偶発的又は未確定と分類された可能性がある²。剖検施設及び特別な臨床検査 (アナフィラキシーにおける肥満細胞活性化の指標としてのトリプターゼ検査など) が利用不可能であるなど、資源の制約が解釈を変化させる可能性がある。

¹ ワクチン安全性監視に関する用語の定義及び用途。ワクチンの安全性監視に関する CIOMS/WHO 作業部会報告書。ジュネーブ、国際医学団体協議会、2012。

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Markku Partinen et al. Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. Plos One Published: March 28, 2012

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033723> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

VII. AEFI 分類の基本的機構

A. 一貫性のある予防接種との因果関係

A1 及び A2. ワクチン製剤関連反応及びワクチン品質欠陥関連反応

ワクチンは、ワクチン抗原、アジュバント (存在する場合)、抗原提示細胞、リンパ球及び複数の免疫調節因子 (サイトカイン) 間の複雑な相互作用を要する、免疫系による反応を誘導するようにデザインされている。この相互作用は、ワクチンで予防可能な特異的疾患に対する望ましい免疫の発現に重要である。しかし、被接種者における免疫応答は、注射部位の発赤及び腫脹、又は発熱などのワクチンに対する比較的一般のかつ軽度の副作用として現れる可能性がある。通常は恒常性維持機構が免疫応答を抑制するため、反応は短期間であり、持続的後遺症を残さない。時には、2 種類以上のワクチン成分に対する免疫応答によって、長期間持続し、重症度の高い副作用が生じることもある。免疫応答が生命を脅かすアレルギー反応を引き起こすことは稀にしかない。

ワクチン製剤関連反応は、大多数の被接種者には発生しないと考えられる副反応に対してリスクが高い特定の人の素因を明らかにする可能性があることに留意することが重要である。例えば、発熱はワクチン接種後に比較的多くみられる免疫応答である。ほとんどの被接種者では、発熱は短期間であり、関連する副作用は認められない。しかし、発作性障害の基礎疾患を有する小児、並びに発熱性痙攣発作を発現する傾向のある乳幼児では、発熱は痙攣発作を誘発する可能性がある。呼吸器感染など、発熱を引き起こす他の事象も痙攣発作の原因となりうる。そうした症例において、痙攣発作は発熱を引き起こしたワクチン固有の性質と、発熱に伴う痙攣発作に対する閾値を低下させた被接種者の基礎因子との組み合わせによって生じる。

ワクチン製剤関連及びワクチン品質欠陥関連反応は以下のとおり。

- ワクチン製剤の投与経路及び/又は部位又は被接種者に特有の素因に関連する反応：
 - － インフルエンザ不活化ワクチンの経鼻投与後のベル麻痺¹。因果的機序はワクチン成分と投与方式の組み合わせであった。
 - － 注射時の疼痛及び関連する生理的反応
- 免疫介在性ワクチン反応
 - － 1 種類以上のワクチン成分による注射部位の病変を含む局所反応
 - 局所性リンパ節炎を伴う又は伴わない非肉芽腫性炎症
 - 広範な四肢の腫脹、例、DTaP 予防接種後²
 - 腫脹、発赤、疼痛、局所圧痛及び硬結のうち 1 つ以上の症状として発現する、軽度、中等度又は重度の局所炎症 (以下のより重度の反応の基礎をなす機序の事例

¹ Margot Mutsch et al, Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004; 350:896-903 February 26, 2004 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985487> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

² Margaret B. Rennels et al, Extensive Swelling After Booster Doses of Acellular Pertussis-Tetanus-Diphtheria Vaccines Pediatrics January 2000, Volume 105 / Issue 1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617749> (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

- 筋肉内投与が推奨されるワクチン [例、ミョウバン吸着] の皮下投与
 - 局所的抗原抗体反応 [抗体過剰]
 - アルミニウムアジュバント過敏症
 - 感染症)
 - 局所リンパ節炎を伴う又は伴わない注射部位の肉芽腫性炎症 (BCG ワクチンに最も多く関連する)
 - 1 種類以上のワクチン成分による多器官 (全身性) 反応
 - 全身性炎症反応 (例、発熱又は傾眠)
 - 肥満細胞脱顆粒
 - IgE 介在性過敏症 (アナフィラキシー)
 - 非 IgE 介在性過敏症 (本患者群における反応は通常アナフィラキシー様反応と呼ばれる)
 - 播種性肉芽腫性反応 (例、免疫不全宿主における播種性 BCG)
 - 免疫複合体介在性反応 (血清病反応)
 - 1 種類以上のワクチン成分による臓器特異的反応
 - 自己免疫又は未定義の機序
 - 中枢神経系 (例、インフルエンザ予防接種後 GBS などの脱髄疾患)
 - 血液 (例、MMR 予防接種後血小板減少症)
 - 皮膚 (例、予防接種後の蕁麻疹などの発疹)
- 被接種者又は被接種者と密な接触があった者における以下のワクチン関連微生物剤の複製の結果としての反応。
 - 弱毒ウイルスワクチン
 - 製造工程中の不十分な不活化により生じた野生型ウイルスワクチン
 - 製造工程中にワクチンに導入された汚染物質

A3. 予防接種過誤関連反応

本カテゴリにおける AEFI について強調すべきことは、これらが性質上予防可能であることである。このため、本分類機構では、特定の AEFI を引き起こした生物学的プロセスではなく、その過誤の性質に焦点を当てる。それでも、本カテゴリの AEFI の多くは、ワクチン製剤関連反応やワクチン品質欠陥関連反応の基礎をなすプロセスと同じ又は類似するプロセスを原因としている。

- ワクチンの取扱いの過誤
 - ワクチン (及び該当する場合その希釈液) の不適切な輸送、保管又は取扱いの結果としての過剰な高温又は低温への曝露
 - ワクチン有効成分の不活化による十分な免疫応答の誘発の不成功
 - 凍結感受性ワクチンにおけるアルミニウム添加剤の凝集など、ワクチンの物理的性質の変化による全身又は局所反応
 - 有効期限後の製剤の使用。以下をもたす。
 - 弱毒ワクチンの力価の低下又は失活による十分な免疫応答の誘発の不成功
- ワクチンの処方、過誤又は使用の推奨事項の不遵守
 - 禁忌の不遵守。その結果、

- ワクチン製剤の 1 種類以上の成分に対し免疫介在性過敏症を有することが分かっている者にワクチンを投与後のアナフィラキシー
- 生ワクチンの使用が禁忌である既知の免疫不全を有する者に弱毒生ワクチンを投与後の播種性感染症
- 経口ポリオワクチンを接種した小児の免疫不全状態にある家庭内接触者におけるワクチン関連麻痺性ポリオ
- － ワクチンの使用に関する適切な警告又は注意を考慮していない
- － ワクチンの適応又は処方 (用量又は接種スケジュール) の不遵守。その結果、
 - 不適切な用量を投与後の全身及び/又は局所反応
 - 誤った製剤の投与又は不適切な年齢群への投与後の全身及び/又は局所反応
 - 弱毒生ワクチン製剤を血液製剤投与後時期尚早に投与した場合、又は母親からの移行抗体が免疫応答を誘導するのに必要とされる複製を阻害する可能性がある年齢に投与した場合のワクチン効果不全
 - 不適切な注射部位、装置又は技術による神経、筋肉、血管又は骨の損傷
- 投与過誤
 - － 不適切な希釈液の使用又は意図したワクチン以外の製剤の注射。その結果、
 - 不適切な希釈液による接種の不成功
 - 意図したワクチン又は希釈液以外の、投与された製剤固有の特性による反応
 - － マルチドーズバイアル使用時の不適切な滅菌技術又は不適切な手順
 - ワクチン投与中に導入された微生物汚染物質による注射部位の感染
 - ワクチン投与中に導入された微生物汚染物質による注射部位以外の感染
 - － 予防接種中及び接種直後に安全な環境を確保できない。その結果、
 - 予防接種後の失神エピソード時の頭部及びその他の身体部位の損傷
 - － 意図していなかった者へのワクチンの偶発的投与 (例、被接種者の特性によって、針刺しによる損傷又は眼への飛び散り)

A4. 予防接種不安関連反応 (予防接種に誘発されるストレス反応-ITSR)

予防接種直前、接種中又は接種後に、接種に対するストレス反応が誘発され、現れることがある。これは予防接種に誘発されるストレス反応 (ITSR) と呼ばれる。ITSR は以下のように幅広く分類される。

- 予防接種中ストレス反応。症状は予防接種直前、接種中、又は接種後に現れる可能性がある。常に接種後に認められる他の AEFI 分類とは異なり、接種中 ITSR は処置の予測によって接種前にも起こる可能性がある。予防接種中ストレス反応は通常即時的、一過性であり、自然に消失する。
- 予防接種後ストレス反応は、接種中 ITSR の後に起こることもあれば、起こらないこともある。症状及び徴候が発現するまでに数時間から数日かかることもある。長期間持続する反応は、視床下部・下垂体・副腎皮質系の感受性増加が関係していると考えられる。
- 予防接種後に発生しうるその他の障害又は症候群は、遅延かつ持続した症状が予防接

種後に報告され、かつその症状及び徴候は適切な医学的検査を行っても説明できず、予防接種との因果関係が不明確である。

B. 未確定

B1. 時間的關係に一貫性はあるが因果關係のエビデンスが不十分

本症例において、時間的關係には一貫性があるが、ワクチンが当該事象を引き起こしたことを示す確定的な証拠は不十分である（新しいワクチン関連事象である可能性がある）。これらの AEFI 症例の詳細は、国のデータベースに保存する必要がある。長期的に、より類似したワクチンが投与されたり、複数の情報源から同様の事象が報告されたりする場合があるため、記録した症例は、ワクチンと事象又は関連する一連の事象との新たな因果関係、又は既知の因果関係の新たな側面を示唆するシグナルの特定に役立つと考えられる。

B2. 因果關係との一貫性について相反する傾向

因子をレビューすると、予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がみられることがある。これらの AEFI 症例は、十分な情報があっても調査結果から反対の結論が導かれる可能性があるため、明確に分類できない。当該事象がワクチン又は接種に関係することを示す明確なヒントが得られることがあり、同時に当該ワクチンが原因ではないことを示す明確なエビデンスが得られることもある。

C. 一貫性のない予防接種との因果關係

AEFI は、予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露により発生する可能性がある。以下が含まれるが、これらに限定されない。

予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患

上記の基礎疾患又は新規発症疾患は以下のとおり。

- － 先天的又は遺伝性の基礎疾患/状態若しくは出生時の損傷の発現又は合併症
- － 予防接種前の診断の有無にかかわらず後天的な基礎疾患/状態の発現又は合併症
- － 心因性疾患

外的因子への曝露により引き起こされる状態

ワクチン以外の因子により引き起こされる状態は以下のとおり。

- － 細菌、ウイルス、真菌、又は寄生虫などの病原体による感染症
- － 最近又は同時に行った薬物療法又は非合法物質の使用による副作用
- － ワクチンに存在するアレルゲン以外のアレルゲンへの曝露によるアレルギー性及びその他の過敏反応
- － 環境毒素への曝露による損傷
- － 手術などの外傷による損傷

VIII. 因果関係評価後に開始する措置

因果関係の決定はそれ自体で終わりではない。この評価の過程で学んだ教訓から、技術、予防接種プログラム、及び行政の管理者は、原因や、訓練、研究、システムの変更、ツールの改良など論理的な次のステップについての洞察及び指針を得て、再発の回避や最小化を行うことが可能になる。

A. 一貫性のある予防接種との因果関係

国の予防接種プログラムでは、AEFI に対応するための標準的なプロトコルを確立する必要がある。プログラムは各国の委員会が決定し、その国の既存の意思決定システムによって承認されなければならない。

A1. ワクチン製剤関連反応

- 症例を確定するには各国が採用したプロトコルに従う必要がある。

A2. ワクチン品質欠陥関連反応

- 当該の反応が特定のロット又はバッチに関係する場合、そのロット又はバッチの供給について確認を行い、ロット又はバッチの使用又は不使用に関する特別な指示を与えなければならない。
- 国の規制当局及び製造販売業者が AEFI について情報を得ることが重要である。
- WHO は各国の事務局又は WHO Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>) を通して連絡し、ワクチンを使用した他の国が警戒できるように情報を伝達する必要がある。
- 基準未滿及び/又は偽造ワクチンを検出したときは、各国の Ministry of Public Health/National Medicines Regulatory Authorities/National Pharmacovigilance Centre 及び WHO の Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products (rapidalert@who.int) に報告する。更に詳細な情報は www.who.int/medicines/regulation/ssffc/en/ で閲覧できる。

A3. 予防接種過誤関連反応

- 予防接種過誤関連反応の再発を回避するには、トレーニングと能力構築が重要である。

A4. 予防接種不安関連反応 (予防接種により誘発されるストレス反応)

- 予防接種不安関連反応の再発を回避するために、ITSR の孤発又は集団発生する性質に応じて、コミュニケーション、トレーニング及び能力構築など、予防、診断及び管理に対して様々なアプローチ法が存在する。

B. 未確定

B1. 時間的關係に一貫性はあるが、因果關係のエビデンスは不十分である

- 未確定の AEFI 症例の詳細は各国のデータベースに保存する必要がある。後に、この情報が、ワクチンと事象又は関係する一連の事象との新たな因果関係、又は既知の因果関係の新たな側面を示唆するシグナルの特定に役立つ可能性がある。

B2. 予防接種との因果関係の一貫性について相反する傾向がある

- これらの症例は得られているエビデンスに基づいて分類される。追加の情報が得られれば、この分類はより確定的なカテゴリに移る可能性がある。評価時に、評価者は、どの追加情報が因果関係評価を完了させるのに有用であるかを明確にし、国内又は国際的情報源から追加の情報や専門知識を求める必要がある。特にある事象が予防接種プログラムに重大な影響を及ぼす可能性がある場合、WHO による指針を得るために GACVS にアプローチ可能である。

C. 一貫性のない予防接種との因果関係 (偶発的)

- 情報及び確認結果を患者、その家族、医療提供者、及び地域社会に提供する必要がある。

D 不適格な症例及び分類不能な症例

因果関係評価に不適格な症例は、評価者が利用できる情報量が限られており、因果関係の質問が作成できない症例である。例えば、評価者が患者に投与されたワクチンの種類に関する情報を持っていないか、又は臨床的詳細が不十分で因果関係の質問を作成できない場合などである。調査が不完全で不可欠な情報が得られていない症例も、評価の前に不適格とみなされることがある。

分類不能な症例は、評価者が因果関係の質問を作成することはできるが、評価プロセス中にいくつかの重要な情報が欠損しており論理的分類ができないことが分かった場合に発生する。

不適格な症例及び分類不能な症例はいずれも、欠けている要素を特定し、その情報を入手する努力を行って因果関係評価を再び試みることが重要である。そうした症例について得られている詳細情報は中央のリポジトリに保管して、因果関係評価に役立つ可能性のある追加情報が得られたときに立ち返ることができるようにすることが不可欠である。

IX. 結論

個々の患者における AEFI の因果関係評価は、医学的鑑別診断の行為であることを認識することが重要である。優れた臨床医は、相反する又は不明確な情報を元に糖尿病や冠動脈疾患の診断を行うことはない。同様に、十分な情報がないのに AEFI をワクチンと因果的に関連付けることがあってはならない。

WHO の改訂 AEFI 因果関係評価プロセスにおいて、エンドユーザーは、因果関係評価の適格性に関する最低基準を満たすかどうかを判定し、当該事象を引き起こした可能性のある因子を特定するためにチェックリストを使用し、アルゴリズムによってパターンを認識し、因果関係の確定にあたっては最後に人的要素を適用するよう奨励される。

AEFI の因果関係評価では、経験、習熟、資源、及びチームワークからなる人的要素が明らかに重要な役割を果たす。上述のようなツールは評価者が評価の根拠を検討し、関係するデータを収集し、評価の一貫性を向上させる能力を与える。WHO は本マニュアルに記載する手法を用いて AEFI の因果関係評価プロセスを支援することが可能な電子的ソフトウェアを開発した。こちらもオンライン (<http://gysi-aeftools.org/>) でアクセス可能である：

因果関係評価に利用できるモデル、アルゴリズム、及びツール (ソフトウェアなど) はいくつかあり、その長所は様々で、感度及び特異性もそれぞれ異なる。本改訂スキームは、GACVS 作業部会が世界中の専門家との協議のうえ、副作用と AEFI の因果関係を評価する既存の方法を徹底的に見直し、またいくつかのアプローチ法 (評価スケール、アルゴリズム、質問票など) を試験的に使用してから作成した。

AEFI の因果関係を明確に示す完璧なシステムを作成することは困難であるというコンセンサスがあった。GACVS 作業部会は、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network が開発した本アルゴリズムの基本的ステップを使用して現行のスキームを作成し、複数の条件に適用させた¹。

¹ Halsey NA et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*, 2012, 30 (39): 5791–5798 (Epub 2012 Apr 14). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507656> を参照 (2018 年 1 月 2 日に閲覧)

別紙 1 : AEFI の因果関係評価用ワークシート

患者 ID/氏名 :

生年月日/年齢 :

性別 : 男性/女性

ステップ 1 (適格性)

本事象の発生前に投与したワクチンの名称を 1 つあげる	有効な診断は何か	その診断は症例の定義に当てはまるか

以下に、因果関係に関する質問を作成する。
 ○○ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか? (ステップ 2-有効な診断において審査を行う事象)

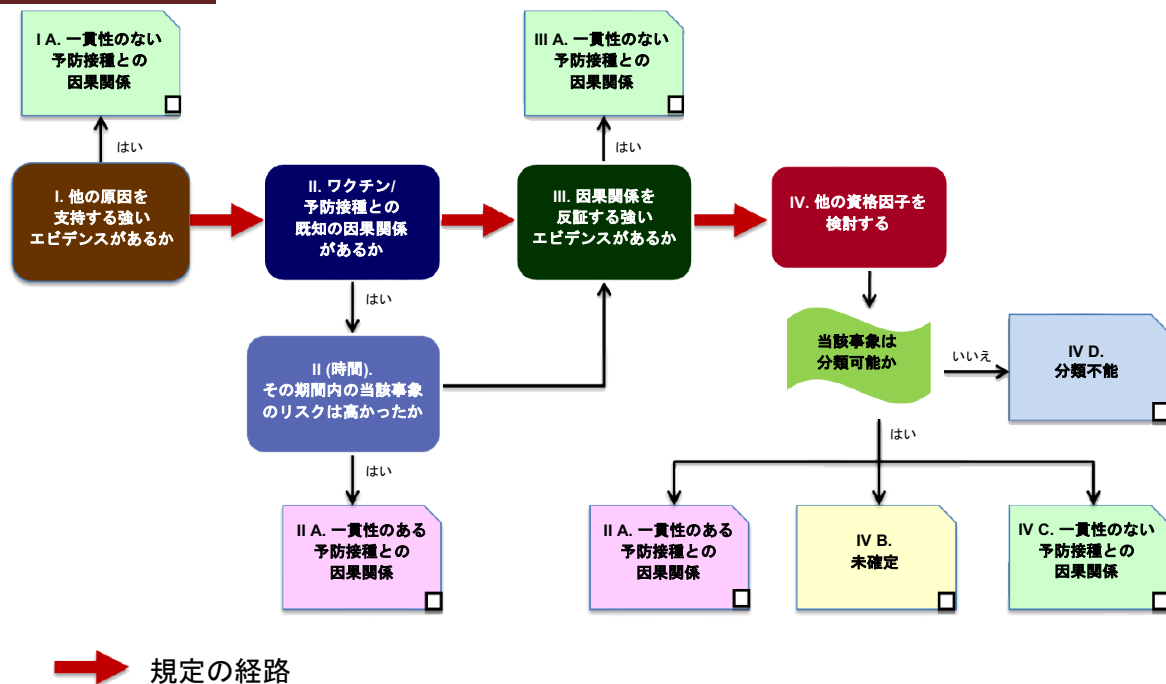
本症例は因果関係評価に適格か。はい/いいえ。「はい」の場合、ステップ 2 に進む。

ステップ 2 (事象のチェックリスト) 当てはまる全ての口にチェック✓する。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N U K NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	□ □ □ □	
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行する査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	□ □ □ □	
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	□ □ □ □	
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	□ □ □ □	
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未達であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	□ □ □ □	
予防接種過程		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	□ □ □ □	
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	□ □ □ □	
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	□ □ □ □	
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	□ □ □ □	
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	□ □ □ □	
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	□ □ □ □	
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	□ □ □ □	
II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	□ □ □ □	
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	□ □ □ □	
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	□ □ □ □	
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	□ □ □ □	
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)	□ □ □ □	
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	□ □ □ □	
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	□ □ □ □	
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルギー、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	□ □ □ □	

注 : Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

ステップ 3 (アルゴリズム) 全てのステップを検討し、当てはまる全ての口にチェックを入れる。



ステップ 3 に関するメモ：

ステップ 4 (分類) 当てはまる全ての口にチェックを入れる。

十分な 情報がある	A. 一貫性のある予防接種との因果関係 ☐ A1. ワクチン製剤関連反応 (先行論文に従う) ☐ A2. ワクチン品質欠陥関連反応 ☐ A3. 予防接種過誤関連反応 ☐ A4. 予防接種不安関連反応 (ITSR**)	B. 未確定 ☐ B1. *時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり) ☐ B2. 因子のレビューにより予防接種との因果関係の一貫性について相反する傾向がみられる	C. 一貫性のない予防接種との因果関係 ☐ C. 偶発的 予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露
	十分な情報がない ☐ 分類不能 分類に必要な追加情報の特定：		

*B1:これは潜在的シグナルであり、調査を検討してもよい

**予防接種に誘発されるストレス反応

優先順位に従って分類の論理を要約してください：

得られたエビデンスにより、最も可能性の高い分類は _____ と結論できる。その理由は：

得られたエビデンスでは本症例を分類できません。その理由は：

別紙 2 : 事例

事例 1 : 髄膜炎菌結合型ワクチンと痙攣発作

受診時の状態 : 2 回目の Menjugate ワクチンを投与された (生後 3 ヶ月に初回投与) 5 歳男児 (氏名 : PQ)。予防接種の 2 日後に発熱が報告されたが、記録はない。接種後 5 日目に、患児は右焦点発作及び意識水準変化を示した。記録された体温は 39℃であった。患児は抗痙攣薬を投与され、入院した。入院 3 日目及び 4 日目に持続性発作活動を示した。痙攣重積状態のため 3 次医療小児専門病院へ移送され、集中治療室に入院した。痙攣発作は 24 時間以内にコントロールされた。

既往歴 : 著変なく、健康状態は全般に良好。免疫不全のエビデンスは認められない。

- 痙攣発作の既往なし。

検査 :

- CSF : 61 RBC ; 144 WBC ; 57% PMN ; 及び 26%リンパ球
- タンパク質 1.2 ; グルコース 3.1
- CSF、咽頭、便培養全て陰性
- PCR で単純ヘルペスウイルス陽性
- MRI により、右前頭葉、頭頂葉、及び側頭葉に広範な炎症、並びに左側頭葉に少量の出血を認める。
- EEG により、発作性一側性てんかん型放電が示された。

予防接種実施施設における調査で、ワクチンの品質、ワクチン投与時の正確な処置及び技術の適用が確認された。

治療及び疾患経過 : 抗菌薬及び抗ウイルス薬 (アシクロビル) を投与。前者は PCR 結果が明らかになった時点で中止。後者は 21 日間継続した。入院中の治療で良好に回復。退院時に、患児は覚醒及び活動的で、緊張は正常であった。帰宅後は抗痙攣薬を継続した。

注 : 本症例は、脳炎の Brighton Collaboration 症例定義を満たしており、診断の確実性はレベル 2 である (意識レベル低下及び関連する痙攣発作を伴う脳症のエビデンス ; CNS 炎症を示す複数の指標 [体温 39℃、CSF 細胞増加、脳炎と一致する EEG 所見、脳炎と一致する神経画像所見])

ステップ1 (適格性)

患者 ID/氏名 : PQ

DoB/年齢 : 5 ヶ月

性別 : ☒ 男性/ 女性

本事象の発生前に投与したワクチンの
名称を 1 つあげる

有効な診断は何か

その診断は症例の定義に
当てはまるか

Menjugate (Meningococcal Gr C 結合型ワクチン)

髄膜炎

はい (Brighton Collaboration のレベル 2)

以下に、因果関係に関する質問を作成する。
〇〇ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか? (ステップ2-有効な診断において審査を行う事象)

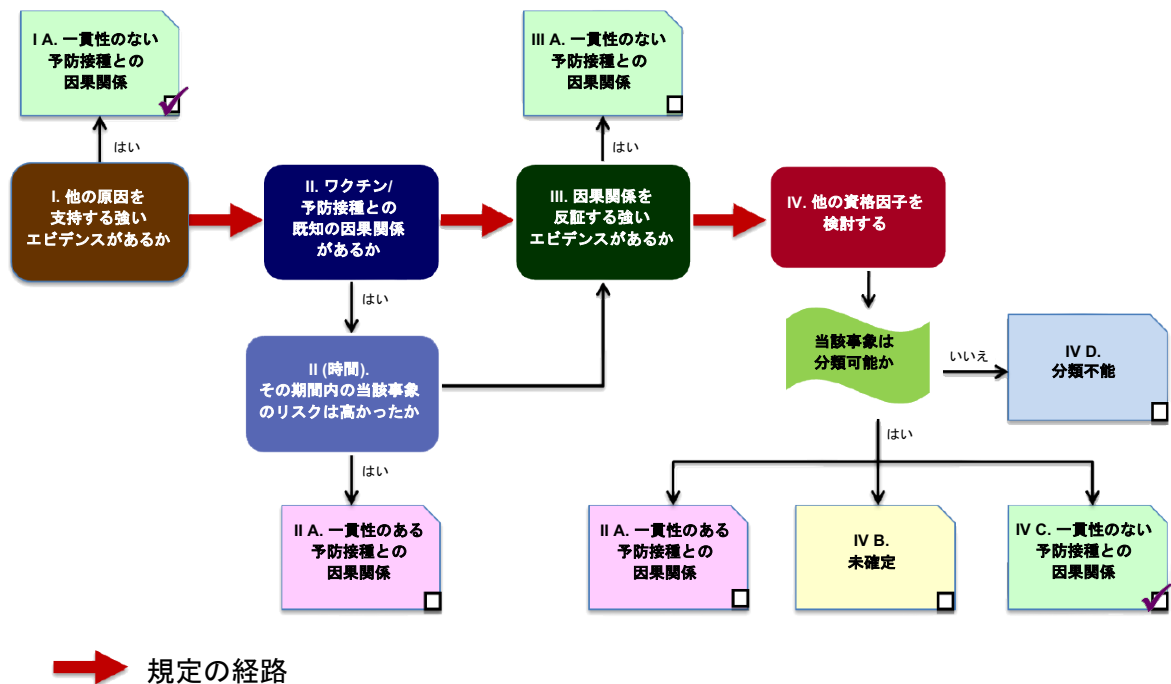
本症例は因果関係評価に適格か。 ☒ はい/いいえ。「はい」の場合、ステップ2に進む。

ステップ2 (事象のチェックリスト) 当てはまる全ての口にチェック✓する。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N UK NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	☒ ☐ ☐ ☐	はい-CSF の PCR により単純ヘルペスウイルス陽性
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	不明-これまで文献には報告なし
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	☐ ☐ ☒ ☐	髄膜炎菌 C 群細菌の不活化抽出物を含む
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	いいえ-CSF の PCR により単純ヘルペスウイルス陽性
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未達であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
予防接種過誤		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書のとおり
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	不安が髄膜炎を引き起こす可能性はない
II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	☐ ☐ ☐ ☒	II に「はい」の回答はないため
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	☐ ☐ ☒ ☐	不明-検討されていない
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	患児は初回投与後の体調は良好であった
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	これまで体調は良好であった
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)	☒ ☐ ☐ ☐	乳児の髄膜炎にはいくつかの原因がある
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	☐ ☐ ☒ ☐	
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	☐ ☐ ☒ ☐	この質問は「いいえ」でもよい
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルギー、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	☐ ☐ ☒ ☐	

注 : Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

ステップ 3 (アルゴリズム) 全てのステップを検討し、当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。



ステップ 3 に関するメモ： I A : PCR で単純ヘルペスウイルス陽性であったため。IV C : 乳児の髄膜脳炎にはいくつかの原因があるため。いくつかの感染症のうちの1つである可能性がある

ステップ 4 (分類) 当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。

十分な 情報がある	A. 一貫性のある予防接種との因果関係 ☐ A1. ワクチン製剤関連反応 (先行論文に従う) ☐ A2. ワクチン品質欠陥関連反応 ☐ A3. 予防接種過誤関連反応 ☐ A4. 予防接種不安関連反応 (ITSR**)	B. 未確定 ☐ B1. *時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり) ☐ B2. 因子のレビューにより予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がみられる	C. 一貫性のない予防接種との因果関係 ☒ C. 偶発的 予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露
	十分な 情報がない ☐ 分類不能 分類に必要な追加情報の特定：		

優先順位に従って分類の論理を要約してください：

得られたエビデンスにより、分類は一貫性なし(偶発的)と結論できる。その理由は、髄膜脳炎に関する明確な別の説明があるためである (単純ヘルペスウイルス確定)。

事例 2：経口ポリオワクチン (OPV) と急性弛緩性麻痺

男児 (氏名：MA) はポリオ流行国の農家夫婦の間に 2006 年 12 月 29 日に出生した。2009 年 7 月 1 日、患児は突然左上肢の使用不能に陥った。本事象は現地の医療従事者が同日保健所員に報告し、2009 年 7 月 2 日に調査が行われた。

保健所員は、両親から原疾患の詳細を聴取した。MA は 2009 年 7 月 1 日に突然左腕の弛緩性麻痺を発現した。麻痺の発症日に発熱は認められなかった。麻痺は静的 (上行性でも下行性でもない) であった。感覚喪失はみられなかった。患児は体調不良前 35 日間、居住地の外へ出ていなかった。外傷の既往、意識喪失、痙攣は認められなかった。麻痺の発症前 30 日以内に臀部に注射を受けていた。

MA には BCG 痕があった。医療従事者が、MA は通常の予防接種により OPV を 3 回受けたと話し、両親が、MA は集団予防接種運動 (SIA) により OPV を 10 回以上受けたと話した。麻痺発症 (及び便検体採取) 前最後の OPV は SIA の一貫として 2009 年 6 月 7 日に投与された。

保健所員は身体所見で左上腕の緊張の顕著な低下を認めた。手首、前腕及び上腕の筋肉の力は 0/5 であった。二頭筋、三頭筋及び回外筋反射は低下していた。検査により、他の肢は臨床的に予測される所見の正常範囲内であった。保健所員は測定用テープを用いて全ての四肢の周囲長を測定及び記録した。

エンテロウイルスの存在について検査するため、便検体 2 点を 2009 年 7 月 2 日及び 7 月 4 日に採取した。いずれの検体も量は十分であり、WHO 認証検査室に良好な状態 (乾燥又は漏れがなく、適切な文書付きで、コールドチェーンが維持されたというエビデンスがある) で発送された。2 つ目の便検体で Sabin 1 型及び Sabin 2 型のポリオウイルス株が分類された。

保健所員は 2009 年 9 月 9 日に MA を再検査し、左右を比較して左上腕の緊張の低下を認めた。手首 (4/5)、前腕 (2/5) 及び上腕 (2/5) の筋力は改善していた。二頭筋、三頭筋、及び回外筋反射は低下したままであった。検査から、左腕以外の四肢は全て臨床的に予測される所見の正常範囲内であることが示された。四肢の測定において、担当者は左上腕のやせを確認した。

患者 ID/氏名 : MA

DoB/年齢 : 2006/12/29

性別 : ☒ 男性/ 女性**ステップ 1 (適格性)**

本件事象の発生前に投与したワクチンの名称を 1 つあげる	有効な診断は何か	その診断は症例の定義に当てはまるか
OPV	AFP	はい*

以下に、因果関係に関する質問を作成する。
 ○○ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか? (ステップ 2-有効な診断において審査を行う事象)

本症例は因果関係評価に適格か。✓ はい/いいえ。「はい」の場合、ステップ 2 に進む。

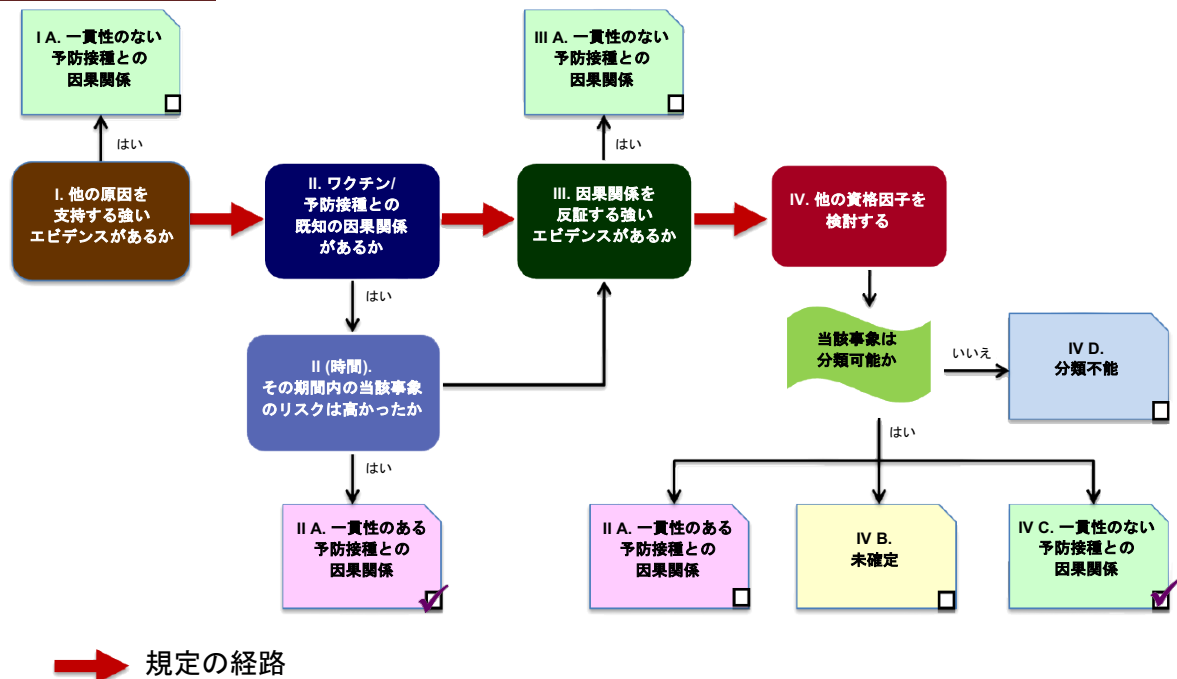
ステップ 2 (事象のチェックリスト) 当てはまる全ての口にチェック✓する。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N UK NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	☐ ☐ ☒ ☐	本小児に実施された他の検査について詳細が得られていない
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	☒ ☐ ☐ ☐	VAPP は認識された事象である
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	☒ ☐ ☐ ☐	Sabin OPV は AFP を引き起こしうる
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	☒ ☐ ☐ ☐	Sabin 1 型及び 2 型ウイルスが便から分離された
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未満であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	OPV の SIA では可能性は極めて低い
予防接種過誤		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	☐ ☐ ☒ ☐	詳細が得られていない
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	☐ ☐ ☒ ☐	詳細が得られていない
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	☐ ☐ ☒ ☐	詳細が得られていない
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	☐ ☐ ☐ ☒	OPV は再溶解されない
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	☐ ☐ ☒ ☐	詳細が得られていない
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	☐ ☐ ☒ ☐	詳細が得られていない
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	はい、OPV 投与後 24 日
II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	☒ ☐ ☐ ☐	
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	☐ ☐ ☒ ☐	
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)	☒ ☐ ☐ ☐	AFP の原因は多数存在する
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	☒ ☐ ☐ ☐	30 日以内の詳細不明の疾患
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	☒ ☐ ☐ ☐	過去 30 日以内の詳細不明の注射
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルギー、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	☒ ☐ ☐ ☐	30 日前の IM 注射 : VAPP の危険因子

注 : Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

*http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/poliomyelitis

ステップ 3 (アルゴリズム) 全てのステップを検討し、当てはまる全ての口にチェックを入れる。



ステップ 3 に関するメモ： II A: 得られた情報から、ワクチンが当該事象を引き起こした可能性がある。その理由は、OPV が AFP の原因であることが知られており、時間的關係も適合するためである。IV C: 弛緩性麻痺の原因は他にもあり、当該小児は麻痺発現前 30 日に疾患の治療を受けていた。しかし、この情報は不十分である。

ステップ 4 (分類) 当てはまる全ての口にチェックを入れる。

	A. 一貫性のある予防接種との因果関係	B. 未確定	C. 一貫性のない予防接種との因果関係
十分な情報がある	☒ A1. ワクチン製剤関連反応 (先行論文に従う) ☐ A2. ワクチン品質欠陥関連反応 ☐ A3. 予防接種過誤関連反応 ☐ A4. 予防接種不安関連反応 (ITSR**)	☐ B1. *時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり) ☐ B2. 因子のレビューにより予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がみられる	☒ C. 偶発的 予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露
十分な情報がない	☐ 分類不能 分類に必要な追加情報の特定:		

優先順位に従って分類の論理を要約してください:

得られたエビデンスにより、本分類は一貫性があると結論できる。その理由は、得られた情報から、ワクチンが当該事象を引き起こした可能性が高いと考えられるためである (しかし、VAPP は初回投与後の方がそれ以降の投与後よりも発生する可能性が高いことを念頭に置いておく必要がある)。
 しかし、傾向が一貫しているとしても、他の原因について得られている情報が不十分であるため、「一貫性がない」を完全に除外できない。

事例 3 : MMR ワクチン後の AEFI

南アジア人女児の XX は、2010 年 12 月 1 日に下腹部帝王切開 (LSCS) により出生した (妊娠 38 週+2 日)。両親にとって第 1 子であった。出生時体重は 3,200 g で出生時のアプガースコアは 10 点であった。

2012 年 5 月 22 日 (生後 18 ヶ月) の午前 9 : 30~10 : 00 に、XX は左腕に 25 nm の 23G ニードルで MMR ワクチン 0.5 mL を投与された。予防接種後 10 日目に XX は死亡した。

同時に投与した薬剤はなかった。出生前合併症はなく、食物アレルギーはなく、食事及び活動は正常であった。入院歴、先天性又は後天性の基礎疾患又は障害はなく、虐待、危害、ネグレクト、偶発的受傷のエビデンス又は小児保護の必要性はなかった。

過去に以下の予防接種を受けていた : 2011 年 8 月 9 日に 5 価 (DTP Hep B 及び Hib) ワクチン 1 回目/OPV 1 回目、2011 年 10 月 25 日に 5 価ワクチン 2 回目/OPV 2 回目、及び 2012 年 1 月 10 日に JE 接種。

予防接種前の食事及び活動は正常であった。1 週間前に急に発熱したが、回復していた。予防接種時点で薬物療法は受けていなかった。

XX は MMR の接種後同日 (2012 年 5 月 22 日) に発熱した。接種後 3 日目 (2012 年 5 月 25 日) に、咳嗽、高熱、嘔吐、及び顔面紅潮を発現した。接種後 8 日目 (2012 年 5 月 30 日) に、地方病院に入院し、暫定的に下気道感染の診断が下された。全血検査により、初期 WBC 数は 3,800、血小板数は 152,000 であった。処方された薬物療法は、パラセタモール、マレイン酸クロルフェニラミン、セファレキシム、サルブタモール、テオフィリン、及びジクロフェナクナトリウム坐剤であった。

その後、2012 年 5 月 30 日に地域総合病院に移送された。翌日、XX は発熱、右季肋部圧痛及び肝臓の圧痛 (1 cm) を発現した。女児の血行動態は安定していたが、WBC 数 1,300、血小板数 112,000 であった。デング熱の可能性と診断された。更に水様下痢及び痙攣を発現し、急性胃腸炎に対し抗菌薬 IV 投与及び IV 輸液により治療した。その夜、血小板数が 112,000 (午前 5 : 00) から 77,000 (午後 5 : 00) に低下した。臨床医は、出血のエビデンスは認められなかったものの、出血性デング熱の重大な局面に入ったと判断した。午後 8 : 00 に血小板数は更に低下して 54,000 となり、臨床医は血行動態不安定の重大な局面に入ったと判断した (HR>200、収縮期 BP 60mmHg)。患児はその後 IV 輸液を 6 時間実施し、適正輸液量を超過した (1330 mL 投与、90.5%)。

予防接種後 10 日目に、女児は集中治療室に移送された。心拍数は高いままであり、血行動態不安定は改善されず、瞳孔散大、頻呼吸、末梢チアノーゼ、及び体液過剰を呈した。2012 年 6 月 1 日午前 9 : 00 に死亡した。

デング疾患の診断が考えられたが、出血性デング熱の客観的確認 (超音波検査、胸部 X 線又はウイルス検査) は行われなかった。主な死因は遷延性ショック及び体液過剰と考えられた。遺体は剖検に送られた。

書面による剖検報告書は得られなかった。本症例は (本報告書の執筆時点で) 病理報告書を待っている状態であった。剖検を実施した担当医師は予防接種プログラムの管理者に、症状の発現状況はウイルス感染に適合することを非公式に伝達したが、出血や体液漏出の肉眼的エビデンスは認められなかった。

予防接種後プログラムによる現地調査

保健省によるワクチンのコールドチェーン及び予防接種技術の調査により、バッチ番号 065004 及び有効期限 2014 年 2 月の MMR ワクチンが投与されたことが示された。このワクチンは製造業者 xyz により製造された。毎日の気温の記録に従って、国でワクチンのストック液を受領した後にコールドチェーンの破綻は認められなかった。VVM の状態はステージ 1 であった。

更なる調査により、同じ病院で同じ日に予防接種を受けた他の小児 30 名のうち、3 名が同じワクチンの接種を受け、同様の事象は認められなかったことが示された。

ステップ 1 (適格性)

オプション 1-MMR ワクチンと血小板減少症

患者 ID/氏名 : XX

DoB/年齢 : 2010/1/12

性別 : 男性/✓女性

本事象の発生前に投与したワクチンの
名称を 1 つあげる

有効な診断は何か

その診断は症例の定義に
当てはまるか

MMR

血小板減少症

はい、Brighton レベル 2

以下に、因果関係に関する質問を作成する。
〇〇ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか? (ステップ 2-有効な診断において審査を行う事象)

本症例は因果関係評価に適格か。✓ はい/いいえ。「はい」の場合、ステップ 2 に進む。

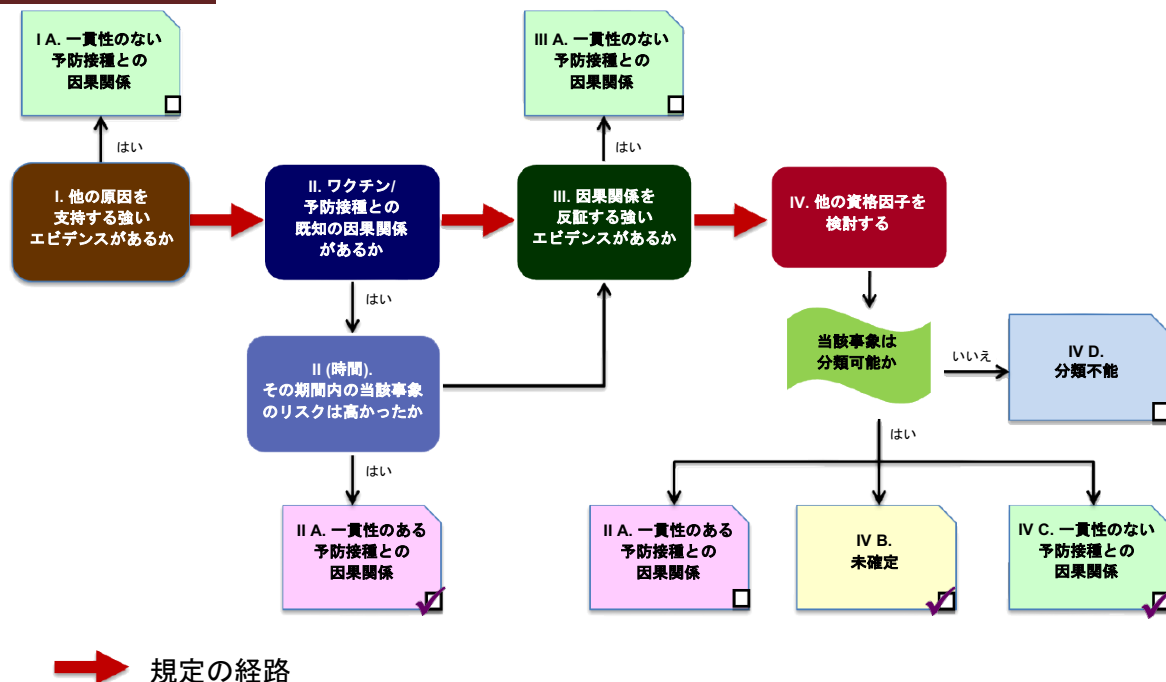
ステップ 2 (事象のチェックリスト) 当てはまる全ての口にチェック✓する。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N UK NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	☐ ☐ ☒ ☐	検査結果から、血小板数減少、肝腫大、TWBC 減少によりデングの診断が支持されると考えられるが、確認できていない。
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	☒ ☐ ☐ ☐	麻疹ワクチンは血小板減少症を引き起こす可能性がある
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	☒ ☐ ☐ ☐	多くのウイルス性感染は血小板減少症を引き起こす
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未滿であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
予防接種過誤		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	☐ ☐ ☒ ☐	
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
II (時間) . II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	☒ ☐ ☐ ☐	6 週間未滿. 下のリンク ¹ を参照
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	☐ ☐ ☐ ☒	
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	患児は 1 週間前に急な発熱があった
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)	☒ ☐ ☐ ☐	デング流行国
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	☒ ☐ ☐ ☐	他のウイルス性感染 (発熱性疾患前の既往 ⁺ 、現疾患 ⁻ 、発熱、潮紅、咳嗽及び嘔吐、下痢)
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	☐ ☒ ☐ ☐	
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルギー、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	☐ ☐ ☒ ☐	

注 : Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

¹ Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine; E. Miller et al <http://adc.bmj.com/content/84/3/22>

ステップ 3 (アルゴリズム) 全てのステップを検討し、当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。



ステップ 3 に関するメモ： II A: 麻疹ワクチンは血小板減少症を引き起こす可能性がある（が、出血による死亡をもたらすほど重度ではない）ため。時間的關係は適合する。しかし、剖検では出血のエビデンスは認められていない。IV B：他のウイルス性感染（発熱性疾患の既往＋、現疾患－、発熱、潮紅、咳嗽及び嘔吐、下痢）のため。IV C：他のウイルス性感染を検討する必要があるため（デングを除外できない）。

ステップ 4 (分類) 当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。

	A. 一貫性のある予防接種との因果関係	B. 未確定	C. 一貫性のない予防接種との因果関係
十分な情報がある	☒ A1. ワクチン製剤関連反応 (先行論文に従う) ☐ A2. ワクチン品質欠陥関連反応 ☐ A3. 予防接種過誤関連反応 ☐ A4. 予防接種不安関連反応 (ITSR**)	☐ B1. *時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり) ☒ B2. 因子のレビューにより予防接種との因果關係の一貫性について相反する傾向がみられる	☒ C. 偶発的 予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露
十分な情報がない	☐ 分類不能 分類に必要な追加情報の特定：		

優先順位に従って分類の論理を要約してください：

得られたエビデンスにより、本文類は**未確定／一貫性がない**と結論できる。その理由：血小板減少症がワクチン、デング、又は他のウイルス性疾患により引き起こされたかどうかについて結論に至ることができない。しかし、剖検では出血のエビデンスは認められていない。したがって、MMR が血小板減少症に寄与したとしても、死亡には寄与しなかった。死亡に至った原因は体液過剰である可能性がある。

オプション 2-MMR ワクチンと敗血症

ステップ 1 (適格性)

患者 ID/氏名 : XX

DoB/年齢 : 2010/1/12

性別 : 男性/女性

本事象の発生前に投与したワクチンの
名称を 1 つあげる

有効な診断は何か

その診断は症例の定義に
当てはまるか

MMR

敗血症

はい: リンク : <http://www.bmj.com/content/335/7625/879>

以下に、因果関係に関する質問を作成する。

〇〇ワクチン/予防接種は△△を引き起こしたか? (ステップ 2-有効な診断において審査を行う事象)

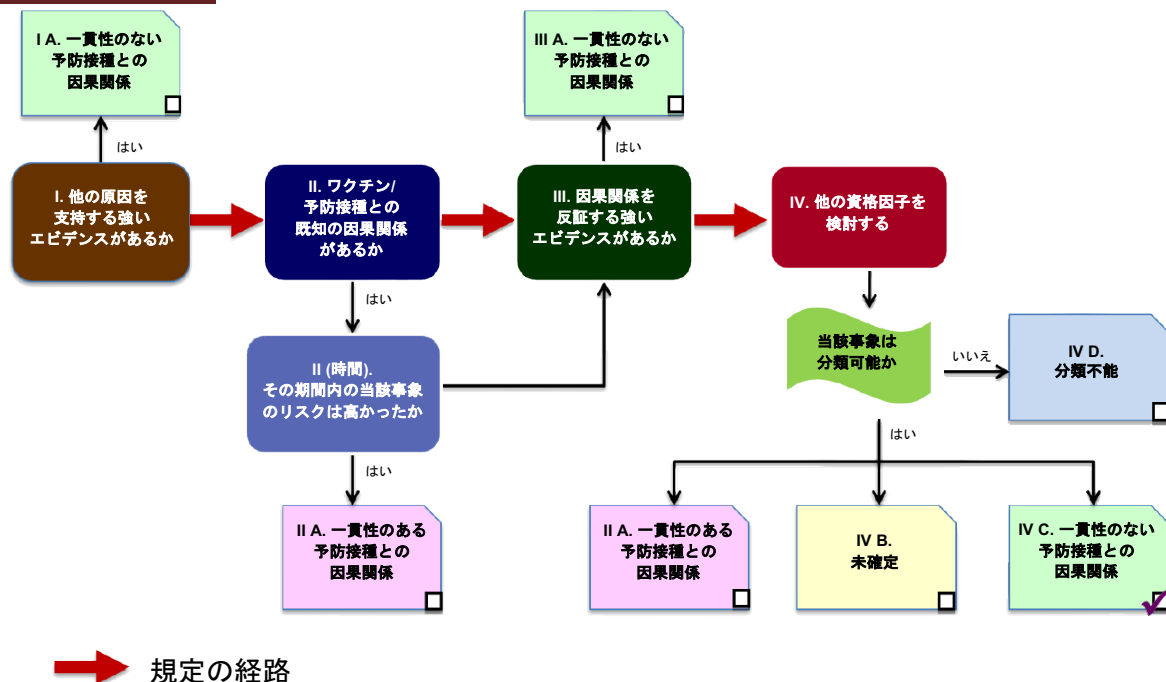
本症例は因果関係評価に適格か。✓ はい/いいえ。「はい」の場合、ステップ 2 に進む。

ステップ 2 (事象のチェックリスト) 当てはまる全ての口にチェック✓する。

I. 他の原因を支持する強いエビデンスがあるか	Y N U K NA	備考
1. 本患者において、病歴、診察所見及び/又は検査結果から当該事象の別の原因が確認されるか。	☐ ☐ ☒ ☐	デングが疑われるが未確認 (血小板減少、TWBC 減少、肝臓++)。しかし X 線写真撮影、培養、IgM 検査及びウイルス分離は行っていない。
II. ワクチン又は予防接種との既知の因果関係があるか		
ワクチン製剤		
1. 先行査読論文に、当該ワクチンを適切に投与した場合に問題の事象が生じる可能性を示すエビデンスはあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
2. 当該ワクチンが問題の事象を引き起こしうることを示す生物学的妥当性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
3. 本患者において、特異的試験により当該ワクチンの因果的役割が証明されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	
ワクチン品質		
4. 本患者に投与されたワクチンは品質欠陥を有していたか、基準未満であったか、又は偽造されていた可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
予防接種過誤		
5. 本患者において、当該ワクチンの処方過誤又は使用の推奨事項に対する不遵守 (例、有効期限を超過した使用、誤った対象への接種) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
6. 本患者において、当該ワクチン (又は希釈液) は非無菌状態で投与されたか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
7. 本患者において、当該ワクチンの投与時に物理的状態の異常 (例、変色、混濁、異物の存在) が認められたか。	☐ ☐ ☒ ☐	
8. 本患者に接種が行われたとき、ワクチンの組成/接種者による調製に過誤 (例、誤った製剤、誤った希釈液、不適切な混合、不適切なシリンジ充てんなど) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
9. 本患者において、ワクチンの取扱いに過誤 (例、輸送、保管及び/又は接種中のコールドチェーンの破綻) があったか。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
10. 本患者において、当該ワクチンは不適切に投与されたか (例、誤った用量、投与部位又は投与経路、誤った針サイズ)。	☐ ☒ ☐ ☐	調査報告書に記載のとおり
予防接種不安 (予防接種により誘発されるストレス反応-ITSR)		
11. 本患者において、当該事象は予防接種により誘発されたストレス反応 (例、急性ストレス反応、血管迷走神経反応、過換気又は不安) であった可能性はあるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
II (時間) II のいずれかの質問に「はい」であった場合、その期間内の当該事象のリスクは高かったか		
12. 本患者において、当該事象はワクチン投与後の妥当な期間内に発生したか。	☐ ☐ ☐ ☒	II において「はい」の回答がなかったため
III. 因果関係を反証する強いエビデンスがあるか		
1. 当該ワクチンと事象間の因果関係を反証する既発表のエビデンス (系統的レビュー、GACVS レビュー、コクランレビューなど) は多数あるか。	☐ ☒ ☐ ☐	
IV. 分類に必要な他の資格因子		
1. 本患者において、過去に同様のワクチンの投与後に類似の事象が発生したことがあるか。	☐ ☐ ☐ ☒	
2. 本患者において、予防接種とは関係なく同様の事象が発生したことがあるか。	☐ ☐ ☒ ☐	
3. 現在の事象は、予防接種しなくても本患者に発生した可能性はあるか (自然発生率)	☒ ☐ ☐ ☐	今回の状況において、敗血症は呼吸器感染の合併症であった可能性はある
4. 本患者には、当該事象に寄与した可能性のある現疾患、既存疾患又は危険因子があったか。	☒ ☐ ☐ ☐	予防接種の 1 週間前の発熱
5. 本患者は予防接種前に薬物療法を受けていたか。	☐ ☒ ☐ ☐	
6. 本患者は、当該事象の発生前に (ワクチン以外の) 潜在的危険因子 (例、アレルギー、薬物、ハーブ製品など) に曝露されていたか。	☒ ☐ ☐ ☐	その他の感染症 (未確認)

注 : Y: はい、N: いいえ、UK: 不明、NA: 該当せず

ステップ 3 (アルゴリズム) 全てのステップを検討し、当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。



ステップ 3 に関するメモ： *IV C：今回の状況において、死亡をもたらした可能性のある敗血症は呼吸器感染の合併症であった可能性がある。予防接種の1週間前の発熱から、患儿が接種時点でおそらく体調不良であったことが示唆されるため、他の感染症、おそらくデング（未確認）を検討する必要がある。*

ステップ 4 (分類) 当てはまる全ての口にチェック✓を入れる。

十分な 情報がある	A. 一貫性のある予防接種との因果関係 ☐ A1. ワクチン製剤関連反応 (先行論文に従う) ☐ A2. ワクチン品質欠陥関連反応 ☐ A3. 予防接種過誤関連反応 ☐ A4. 予防接種不安関連反応 (ITSR**)	B. 未確定 ☐ B1. *時間的關係に一貫性はあるが、ワクチンが事象を引き起こしたことを示す確定的なエビデンスが不十分である (新たなワクチン関連事象の可能性あり) ☐ B2. 因子のレビューにより予防接種との因果関係の一貫性について相反する傾向がみられる	C. 一貫性のない予防接種との因果関係 ☒ C. 偶発的 予防接種時の基礎疾患又は新規発症疾患、及び予防接種に関係なく害をもたらす可能性のある外的曝露
	十分な情報がない ☐ 分類不能 分類に必要な追加情報の特定：		

優先順位に従って分類の論理を要約してください:

得られたエビデンスにより、分類は**偶発的／一貫性がない**と分類される。その理由は、本小児の死亡に至った一連の事象は呼吸器感染又は他のウイルス性疾患（デングが疑われる）の合併症である可能性があるためである。剖検所見からより明確な全体像が明らかになると考えられる。MMR は死因ではない。

AEFI の因果関係評価の技術的支援を世界保健機関の Essential Medicines and Health Products (EMP) Department からいただいた。

AEFI のサーベイランス、調査、管理及び因果関係評価に関する追加情報、並びにワクチンの安全性に関する伝達事項はオンライン (http://www.who.int/immunization_safety/en/) で閲覧可能。

