

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年9月6日

新型コロナワクチンの安全性サーベイランス： ワクチン安全性データリンク調査

【松崎雑感】

ある感染症を予防するために、ワクチン接種が役に立つという事を証明するためには、ワクチンを打ったために、その感染症にかかったり死ぬことが減るという証明だけでは不十分です。ワクチン接種でかえって別な病気にかかったり死ぬ危険の方が大きいならば、何にもなりません。ワクチン接種後急死したというニュースが散見されますが、因果関係があるかどうかは、ベースラインリスク(平常時、特定の疾患を発病するあるいは死亡するリスク)と比べて、ワクチン接種群に、それ以上の望ましくない影響がもたらされたかどうか問題です。ただし極めて多数の疾患のベースラインリスクがしっかりわかっているかどうか問題です。その意味では、病気になったり亡くなった場合の原因調査とその記録をしっかり行うことが大事です。日本はしっかりやっているでしょうか？

新型コロナウイルスワクチンの安全性サーベイランス： ワクチン安全性データリンク調査

Blumenthal KG (Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Boston.), Phadke NA, Bates DW. [Safety Surveillance of COVID-19 mRNA Vaccines Through the Vaccine Safety Datalink. JAMA. 2021 Sep 3. doi: 10.1001/jama.2021.14808. Epub ahead of print. PMID: 34477809.](#)

ワクチンは近代医学における最大の公衆衛生上の業績の一つである。

使用が認可されるまでには、前もって定められた厳格な有効性と安全性の基準に合格しなければならない。

また、一般使用開始後の安全性サーベイランスにより、稀だが重篤なワクチン関連有害事象を見つけ出すことが不可欠である。投与対象者が極めて莫大となるからである。

一般使用開始後のワクチン安全性サーベイランスは、CDCとFDAが運営しているワクチン有害事象報告システム(VAERS)に自主申告を行うことで成り立っている。

しかし、自主申告制度には、過少申告という問題が付きまとう。

例えば、mRNAワクチン投与後のアナフィラキシーの報告率は13～76%、ギランバレ症候群の報告率は12～64%とされている[1]。

VAERSデータのもう一つの問題点は、ワクチン接種に発生したイベントが、ワクチン接種と因果関係があるのかどうかを判定するために、その事象が発生した接種者の属する特定の人口層におけるベースラインリスクの情報が必須であるが、この情報は必ずしも十分ではないことだ。

Institute of Medicineの2011年度報告書によれば、ワクチン接種後発生イベントの85%で適切なベースラインリスクデータとの比較ができなかったという[2]。

松崎注：例えばmRNAワクチン接種後に若者を中心に心筋炎の発生が散見されるが、この事象がワクチンと因果関係を持っているかどうかは、ワクチン未接種の同年齢の集団における心筋炎の「自然発生率(ベースラインリスク)」がわからなければ判定できない。

CDCは若い男性集団の心筋炎ベースラインリスクデータを基に、mRNAワクチンにより有意に心筋炎が増加していることを確認した

Shimabukuro T. Covid-19 vaccine safety updates Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). June 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

これらの問題を解決するために、CDCワクチン安全オフィスは、一般使用開始後の特定の人口集団別のワクチン安全性を評価するためのVaccine Safety Datalink (VSD: ワクチン安全性データリンク)を設立した。

VSDのサーベイランスはまず、有害事象の報告数が、バックグラウンド発生数を超えているかどうかを分析するラピッド・サイクル・アナリシス(RCA)を行う。

多くの発生事象がバックグラウンド発生数を超えているかどうかを、様々な指標に基づく統計学的解析と調整を行い、毎週ベースでVSD比較を発表する。

RCAを用いたVSD解析は、これまでにロタウイルスワクチン、三種混合ワクチン、髄膜炎菌ワクチンなどで実施されている[3,4]。

本誌JAMAの今週号ではクライン氏ら[5]がRCAを用いて、2020年12月から2021年6月までのファイザービオンテックワクチンとモデルナワクチンの安全性を検討している。

米国の8か所のヘルスプランに基づいて実施されたmRNAワクチン2回の接種日から21日後までのイベントを調査対象とした。

事象の予測発生数は、対照群における発生頻度から算定した。年齢、性、人種、エスニシティ、居住地をそろえて比較を行った。

解析対象とした事象は、mRNAワクチン臨床トライアル中に明らかとなったベル麻痺、虫垂炎、新型コロナウイルス感染症の重症続発症である心筋梗塞、ARDS、ワクチン接種との関連が指摘されているギランバレ症候群、アナフィラキシーなど23の重症イベントである。(中略)

適切な比較対照データのないアナフィラキシー、ARDS、多臓器炎症症候群、ナルコレプシーについては、ワクチン接種から84日後までの発生数も検討対象とした。(中略)

12歳以上の620万人(女性54%、平均年齢49才、アジア系15%、非スペイン系黒人5%、スペイン系22%、白人非スペイン系43%)にmRNAワクチン1200万接種(ファイザービオンテックワクチン57%、モデルナワクチン43%)が投与されたが、統計的有意差のある有害事象はなかった。

リスク比は、血栓性血小板減少性紫斑病で2.60、脳静脈洞塞栓症で1.55、横断性脊髄炎で1.45と増加していたが、95%信頼区間が広いいため有意差は見られなかった。

静脈血栓塞栓症ではリスク比が1.16だったが、有意にはならなかった。100万接種あたりのイベント数は静脈血栓塞栓症で7.5、急性心筋梗塞と心筋炎で1.2だったが有意増とはならなかった。

ウイルスベクターワクチンでは静脈血栓塞栓症が有意に増加していたが、mRNAワクチンでは増加していなかった[6,7]。

全年齢層ではmRNAワクチンと心筋炎は有意な関連が見られなかったが、12~39才層では、リスク比が6.3(4.9~6.8)と有意に増加し、100万接種あたり0~7名の超過発生があることが明らかになった。

以前の報告では、若い年齢層では、心筋炎の多くが2回接種直後に発症し、それ以上の年齢層では心膜炎が1回目あるいは2回目接種からやや日を置いて発生していた[8]。

今回の調査では、心筋炎、心膜炎の多くがmRNAワクチン接種の5日以内（平均2日）に発症し、特に2回目接種後には100万接種あたり11.2例と有意に増加していた。イスラエルにおける大規模調査では、16歳以上の年齢層で心筋炎リスク比が3.24となり、10万接種あたり1～5名の超過発症が確認された。

心膜炎の増加は見られなかった[9]。クライン氏らの論文では、34名の心筋炎症例でトロポニンTの増加、心電図異常、心臓MRI異常が見られたが、ICU治療の必要な者は2例だけで、死亡例はなかった。

2021年6月に、FDAはmRNAワクチンで心筋炎心膜炎リスクが高まる旨を薬剤情報に表示した。

アナフィラキシーはファイザービオンテックワクチンで100万接種あたり4.8、モデルナワクチンで5.1だった[5]。アナフィラキシー発生率はVAERSよりも高くなっていたが、これはVDSで症例発見数が増えたためである[1]。

しかし、クライン氏らの調査におけるアナフィラキシーの発生率は、26件の調査のメタアナリシス成績の100万接種あたり7.91より低く[10]、ヘルスケアワーカーを対象とした前向き調査の100万接種あたり247名よりも低かった[11]。

アナフィラキシーの発生は接種から15分以内に65%、30分以内に87%だった。78%の患者にワクチンあるいは蜂アレルギー、36%にアナフィラキシー歴があったという。

mRNAワクチンに含まれるポリエチレングリコールに対するアレルギー歴を持つ者がひとり見られた[12]。

これまでの報告と同様に、アナフィラキシーは女性に多く、1回目接種後に多かった(82%)[11,13,14]。クライン氏らの調査におけるアナフィラキシー症例の35%はブリントンクライテリアで高い確実性ありと分類されているが、最近の研究では、mRNAワクチンでアレルギー反応が起きた症例すべてがその後のmRNAワクチン禁忌とはならないようだということが分かっている[15]。

この調査の長所は、人口統計学的特徴が等しくなるように調整された比較対照群を2つ用いたことである。

もう一つの長所は、全米の8ヘルスプランの幅広い人種とエスニシティを含む1200万人を調査対象としたことである。

この数はアメリカ人口の3.6%、65才以上人口の16%をカバーしている。リミテーションは、稀な事象の発生数に関する信頼区間の幅が大きいため、臨床的に重要なリスク増加を検出するための統計学的パワーが低くなっていることである。

接種から21日以内にほとんどの事象が発生するとはいえ、接種から21日以内の事象のみを評価対象としていることもリミテーションである[2]。

米国でこれまでに行われた3億2400万接種のほとんどがmRNAワクチンである。

クライン氏らの調査では、mRNAワクチンは全体として安全であるが、12～39才層では心筋炎が増えることが示されている。

mRNAワクチンによるアナフィラキシーは稀である。

ブースター接種においても、VSDによるサーベイランスを継続して、安全性のモニタリングを行う必要があるVSDのような仕組みの下に極めて多くの人々に対するワクチンの安全性を確実に評価することが、特に新興感染症に対する大規模なワクチン接種が必要となった場合、ワクチン・ヘジタンスを減らすうえで重要である。

References

1. Miller ER, McNeil MM, Moro PL, Duffy J, Su JR. The reporting sensitivity of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for anaphylaxis and for Guillain-Barré syndrome. *Vaccine*. 2020;38(47):7458-7463. doi:[10.1016/j.vaccine.2020.09.072](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.072)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
2. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, eds. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. Institute of Medicine; 2012.
3. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16(3):336-341. doi:[10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
4. Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, et al; Vaccine Safety Datalink Rapid Cycle Analysis Team. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. *Med Care*. 2007;45(10)(suppl 2):S89-S95. doi:[10.1097/MLR.0b013e3180616c0a](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3180616c0a)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
5. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA*. Published online September 3, 2021. doi:[10.1001/jama.2021.15072](https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072)
[ArticleGoogle Scholar](#)
6. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):803-804. doi:[10.1007/s11739-021-02685-0](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02685-0)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
7. Dias L, Soares-Dos-Reis R, Meira J, et al. Cerebral venous thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105906. doi:[10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906)[PubMedGoogle Scholar](#)
8. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021. doi:[10.1001/jama.2021.13443](https://doi.org/10.1001/jama.2021.13443)
[ArticlePubMedGoogle Scholar](#)

- 9.**Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. Published online August 25, 2021. doi:[10.1056/NEJMoa2110475](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
- 10.**Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, et al. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21)00671-1.[PubMed](#)[Google Scholar](#)
- 11.**Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, et al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *JAMA*. 2021;325(15):1562-1565. doi:[10.1001/jama.2021.3976](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976)
[Article](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
- 12.**Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2075-2082.[Google Scholar](#)[Crossref](#)
- 13.**Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA*. 2021;325(8):780-781. doi:[10.1001/jama.2021.0600](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0600)
[Article](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
- 14.**Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US: December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1101-1102. doi:[10.1001/jama.2021.1967](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967)
[Article](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)
- 15.**Krantz MS, Kwah JH, Stone CA Jr, et al. Safety evaluation of the second dose of messenger RNA COVID-19 vaccines in patients with immediate reactions to the first dose. *JAMA Intern Med*. Published online July 26, 2021. doi:[10.1001/jamainternmed.2021.3779](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.3779)
[Article](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)