

2026（令和8）年7月24日

「医薬品の副作用等報告症例の 評価手法の調査研究」について

研究代表者：加藤元博（東京大学医学部附属病院小児科教授）

現行の因果関係評価基準

2020（令和2）年12月25日第50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2年度第9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（一部抜粋）

α	<u>ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの</u> 原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因となったことが否定できない症例
β	<u>ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの</u> 原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因となったとは認められない症例
γ	<u>情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの</u> 情報が十分でない、使用目的又は方法が適正でない等のためワクチン接種と事象発現との因果関係の評価ができない症例

令和5～7年度「医薬品の副作用等報告症例の評価手法の調査研究」

(研究代表者：加藤元博 東京大学医学部附属病院小児科教授)

＜研究目的＞

- ・本研究では、我が国における副反応疑い報告の因果関係評価の運用上の課題を整理・分析するとともに、海外における因果関係評価手法及び評価指標の考え方に関する調査を行った。
- ・これらの知見を基に、因果関係評価指標（ $\alpha\beta\gamma$ ）の表現及び位置付けについて検討を行い、研究班として今後のワクチン副反応疑い報告の評価及び関連制度も含めた制度運用の方向性を取りまとめることを目的とした。

＜検討事項＞

- ・個々の副反応疑い報告症例の評価の実態を整理し、因果関係評価の標語の妥当性について現状の課題を整理し、論点を確認した。
- ・海外における制度や運用状況について行政担当者へのインタビュー等を通じて情報収集を行い、これらの情報をもとに班会議等で議論を重ね、因果関係評価の目的について共通認識を確認した。
- ・現在の $\alpha\beta\gamma$ の評価尺度の在り方について議論を行い、安全対策としての個別症例評価や集団的評価の意義について確認した。さらに、 $\alpha\beta\gamma$ の表現について、目的に応じたより適切な表現を検討し、その内容の候補を整理するとともに、その趣旨や考え方、解釈などを補足する提言を作成した。

個別症例評価及び集団的評価に関する考え方

＜個別症例評価＞

- ・ 個別症例に対する健康被害救済（PMDA法に基づく医薬品副作用被害救済制度等及び予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度）の認否の参考となるような評価を目的としておらず、**医薬品投与に関連する速やかな安全対策措置の必要性について検討すること**を目的とする
 - ・ 添付文書の改訂や事務連絡の発出などによる**注意喚起の必要性や、その根拠としての妥当性**を評価する

＜集団的評価＞

- ・ 集団として解析することではじめて評価が可能になる（または評価が確認できる）疾病を対象として、**医薬品投与に関連する安全対策措置の必要性（当該疾病に対して焦点を置いた調査・評価を含む）について検討すること**を目的とする
 - ・ 添付文書の改訂や事務連絡の発出などによる**注意喚起の必要性や、その根拠としての妥当性**を評価する

海外の状況

<WHO>

- 因果関係評価は個々の症例についてワクチンとの因果関係を確定することを目的とするものではなく、有害事象とワクチンとの間に関連がある可能性を体系的に整理・分類するための手法として位置付けられている。
- また、個々の有害事象症例報告に基づいて、特定の有害事象と特定のワクチンの間に明確な因果関係を確立することは通常不可能であると明確に示している。

<FDA>

- 米国における医薬品やワクチンの因果関係評価は、「個別の症例について原因を断定すること」よりも、「多くの情報を集めて全体として安全性を判断すること」を重視する考え方に基づいて行われている。米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration : FDA）では、副反応が疑われる症例について自発的に報告された情報を確認・整理するものの、原則として個別症例ごとに、医薬品が原因であったかどうかの判断は行われていない。

<欧州>

- 欧州における医薬品（ワクチンを含む）の副作用評価は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）及び各国の規制当局において行われている。
- EMAは、シグナル管理に関するガイダンスを発行しており、このガイダンスは、シグナル管理に関与するすべての機関（製造販売業者、各国規制当局及びEMA）に適用される。
- 個別症例についての評価も実施しているが、評価が困難なものについては集計データを統計分析する手法により評価を行っているものと解される。

各区分の考え方（報告書抜粋）

【α】（現行）医薬品と事象との因果関係が否定できないもの

（変更案）安全対策措置を検討する根拠のひとつとして、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるもの

- 分類にあたり重篤性は考慮せず、事象の重篤性にかかわらず、ワクチンとの関連性が合理的に認められるものは、αに含まれる。
- 実際の評価にあたっては、現行においても同様の考え方に基づく運用が行われており、今回の整理については、現行の評価の考え方と整合するように、αの説明（因果関係が否定できないもの）を見直すものである。

【β】（現行）医薬品と事象との因果関係が認められないもの

（変更案）ワクチンと事象との関連性が認められないもの

- ワクチンと事象との関連性が認められないと判断されることを意味し、原則として安全対策措置の検討に直ちに結び付くものではない。

【γ】（現行）情報不足等により医薬品と事象との因果関係が評価できないもの

（変更案）ワクチン以外の要因や情報不足等により、ワクチンと事象との関連性が不明確なもの

- 現行においては「情報不足等により因果関係が評価できないもの」とされているが、本研究班では「評価できないもの」という表現が、安全対策に活用しない症例であるとの誤解を招くおそれがあると考えた。そのため「あくまでその時点では関連性が不明確である」という趣旨を適切に示す観点から、「ワクチン以外の要因や情報不足等により、ワクチンと事象との関連性が不明確なもの」と整理した。
- γに分類された症例は「個別症例“のみ”では因果関係は評価ができない（すべきではない）」と判断したものであり、その時点で因果関係評価を「不明」のまま完結させるのではなく、集団的評価に含めることで因果関係評価に資するものである。

WHO評価分類との関係（報告書抜粋）

- 因果関係評価は個々の症例についてワクチンとの因果関係を確定することを目的とするものではなく、有害事象とワクチンとの間に関連がある可能性を体系的に整理・分類するための手法として位置付けられている。
- 6区分を用いた場合、分類区分が増加することにより評価プロセスが複雑化する一方で、安全対策措置の検討において、細分化により安全対策措置の要否判断に影響を及ぼす可能性はほぼないと考えられる。
- 仮に γ をConditional/Unclassified、Unassessable/Unclassifiableの2つに分割したとしても、これらに該当する症例総数自体は変わることはなく、付加的なメリットは限定的であると考えられた。
- また、Probable/LikelyとPossibleの区別は、評価・判定を行う場面において評価者間で解釈の幅が生じやすく、正確かつ再現性の高い分類を行うことが必ずしも容易ではない点も課題として挙げられた。
- 以上を踏まえ、本研究班ではWHOの6区分は採用せず、安全対策措置の検討という目的に照らして、実用性を高める観点から $\alpha\beta\gamma$ による分類に修正を加えて用いることが適切であると判断した。

研究班におけるまとめ（報告書抜粋）

- 本研究班ではワクチンの副反応疑い報告の評価手法の見直しの要否について検討したところ、
 - ・ 報告症例に基づくPMDAでの評価やその後の審議会での検討等の評価の手続きはこれまでどおり進めることが適切であること
 - ・ 個別症例評価については現行の $\alpha\beta\gamma$ による3区分のままとし、過去の評価済みの症例の再分類は必要ないこと
 - ・ 安全性評価の考え方と整合するように各区分の説明内容を修正し、多くの報告症例が該当する γ 区分であっても、安全対策の検討にあたって「評価できない」と評価が終了しているような説明ではなく、「関連性が不明確なもの」であることを明確にすること
 - ・ ワクチンとの関連性が合理的に認められるものは、 α に含まれる。実際の評価にあたっては、現行においても同様の考え方に基づく運用が行われており、今回の整理については、現行の評価の考え方と整合するように、 α の説明（因果関係が否定できないもの）を見直すものであること

と結論づけることが適切と判断した。

＜各区分の説明内容＞

- α : (現行) 医薬品と事象との因果関係が否定できないもの
(変更案) 安全対策措置を検討する根拠のひとつとして、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるもの
- β : (現行) 医薬品と事象との因果関係が認められないもの
(変更案) ワクチンと事象との関連性が認められないもの
- γ : (現行) 情報不足等により医薬品と事象との因果関係が評価できないもの
(変更案) ワクチン以外の要因や情報不足等により、ワクチンと事象との関連性が不明確なもの

- なお、再分類は必要ではないが、これまでの評価プロセスと同様に、報告された症例の追加情報が今後得られた場合には、その情報をもとに再度評価し、さらなる安全対策の必要性について検討すべきである。

$\alpha\beta\gamma$ の解説文について

解説文：副作用等報告について

- 副作用等報告の目的は、医学・薬学または疫学などの専門的な観点から分析・評価を行い、必要な安全対策を講じるとともに、その結果を医療関係者に広く情報提供することにより、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性の確保を図ることにある。
- 届け出られた副作用等報告については、主に「個別症例評価」と「集団的評価」の二つの枠組みにより評価が行われている。
- 「個別症例評価」は、個別症例に対する健康被害救済（PMDA法に基づく医薬品副作用被害救済制度等及び予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度）の認否の参考となるような評価を目的としておらず、医薬品投与に関連する速やかな安全対策措置の必要性について検討することを目的としている。
- WHOは、個々の有害事象症例報告に基づいて、特定の有害事象と特定のワクチンの間に明確な因果関係を確立することは通常不可能であると明確に示している。
- 「集団的評価」は、集団として解析することではじめて評価が可能になる（または評価が確認できる）疾病を対象として、医薬品投与に関連する安全対策措置の必要性（当該疾病に対して焦点を置いた調査・評価を含む）について検討することを目的としている。
- 「個別症例評価」や「集団的評価」を通じて、添付文書の改訂や事務連絡の発出などによる注意喚起の必要性や、その根拠としての妥当性を評価しており、この考え方は国際的にも整合したものとなっている。
- 副作用等報告に基づく評価の枠組みについては、今後も継続的に検討していく必要がある。

解説文： $\alpha\beta\gamma$ について

- $\alpha\beta\gamma$ は、個別の副反応疑い報告症例において、ワクチンと事象との関連性を評価し、一定の基準に基づいて分類するための尺度である。
- $\alpha\beta\gamma$ による分類は、任意接種ワクチンの健康被害救済や予防接種法に基づく定期接種/臨時接種ワクチンの予防接種健康被害救済の判断を目的としたものではない。
- 個別の事例において、医薬品と事象との因果関係を（完全に）証明できる事例はほとんどない。
- また、医薬品と事象との因果関係を（完全に）否定できる事例もほとんどない。
- $\alpha\beta\gamma$ は、あくまで医薬品における安全対策措置の必要性を検討するために、その関連性（確からしさ）を評価するものである。
- $\alpha\beta\gamma$ 評価で分類された各事例のうえに、報告された事象の内容と併せて、速やかな医薬品投与における安全対策措置の必要性について検討がなされる（個別症例評価）。
- $\alpha\beta\gamma$ 評価で分類された事例を集団として解析し、報告された事象の内容と併せて、医薬品投与における安全対策措置の必要性について検討がなされる（集団的評価）。
- 表現を変えたとしても、過去の評価済み症例についての再分類により評価が変わるものではない。

解説文：aについて

現行：ワクチンと事象との因果関係が否定できないもの

変更案：安全対策措置を検討する根拠のひとつとして、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるもの

- aに分類される症例は、ワクチンと事象との関連性が合理性をもって示唆されるものである。
- aを疑うきっかけとして、以下の例が参考に挙げられる。
 - ✓リチャレンジ陽性（評価対象のワクチンを再投与することで、同じ事象が再発する）
 - ✓ワクチン投与から事象発生までの時間経過に整合性が認められる
- 上記のような状況に加え、原疾患・既往歴との関係や時間推移等を踏まえ、医学・薬学等の専門的観点から総合的に判断される。
- aに分類されることは、当該症例についてワクチンと事象との因果関係が直ちに確定されることを意味するものではない。
- aは、安全対策措置を検討すべき事象として位置付けられ、その検討を行う契機になる。
- 単一の症例のみで安全対策措置を検討する場合もあれば、類似症例の集積により注意喚起につながることや、検討が必要になる場合もある。
- 事象の重篤性にかかわらず、ワクチンとの関連性が合理的に認められるものはaに含まれる。
- 現行の評価も同様の考え方にに基づき運用されており、今回の整理については、現行の評価の考え方と整合するようにaの説明を見直すもの。
- aに分類された症例も集団的評価に用いられ、安全対策措置の検討に資する。

解説文：βについて

現行：ワクチンと事象との因果関係が認められないもの

変更案：ワクチンと事象との関連性が認められないもの

- βに分類される症例は、ワクチンと事象との関連性が認められないものである。
- βに分類される症例として、以下の場合が挙げられる。
 - ✓他の要因によって事象が生じたことが合理的に説明できる（例：基礎疾患に特異的かつ反復する症状が、評価対象のワクチン曝露後に認められた場合）
 - ✓事象発生までの時間経過がワクチン曝露との間で整合しない（例：年単位で進行する疾患が、評価対象のワクチン曝露直後に発現した場合）
- ワクチンと事象との関連性は、原疾患や既往歴との関係、時間的推移等を踏まえ、医学・薬学等の専門的観点から総合的に判断される。
- ワクチンと事象との関連性が認められないため、原則として安全対策措置の検討に直ちに結びつくものではない。
- 事象の重篤性にかかわらず、ワクチンとの関連性が合理的に認められないものはβに含まれる。
- 個別症例としてはワクチンとの関連性が認められない場合であっても、症例を集積し集団として解析することにより新たな知見が得られる可能性がある。このため、βに分類された症例が集団解析に用いられる場合もある。

解説文：γについて

現行：情報不足等によりワクチンと事象との因果関係が評価できないもの

変更案：ワクチン以外の要因や情報不足等により、ワクチンと事象との関連性が不明確なもの

- γに分類される症例は、評価対象のワクチン以外にも、前後または同時期に曝露された他の医薬品等によっても発生し得る事象や、一定の確率で自然に発生し得る事象が認められた場合などが挙げられる（「ワクチン以外の要因」に該当する）。
- また、症例に関する詳細な情報が不足している場合や、関連性を評価するために事象の経過を追う必要がある場合、あるいは個別症例のみでは判断が困難な場合も、γに分類される（「情報不足」に該当する）。
- γに分類される事案は、集団解析することで初めて医薬品との関連性を評価できる可能性がある。
- 集団解析における関連性は、主に疫学的な観点から検討され、必要に応じて医学・薬学等の観点も含めて総合的に判断される。
- γには、他の要因が背景にある症例や情報が不十分な症例など様々な症例が幅広く含まれるため、細分類を行うことは困難である。（仮に細分類を行ったとしても、他要因の関与が否定できないものが大多数であり、安全対策措置の検討に直ちに結びつかないと想定される。）
- 関連性の強弱による細分類に依拠するのではなく、事象の特性に着目したタグ付けを行い、未知の副反応や新たなリスクを示すシグナルを検出しやすくするなど、細分類に依らない評価・解析手法についても引き続き検討していく必要がある。
- γに分類される類似症例が集積され、それらを集団解析することによって、安全対策措置の必要性を検討する契機となる。