

合同会議へ報告する資料の作成に関するルール (専門家による因果関係評価)について

ワクチン接種後に生じた副反応疑いについては、法令等に基づき、医療機関又は製造販売業者からこれらに係る情報の報告を受けている。国においては、報告を受けた症例について、性別、年齢、副反応等を記載したリスト(症例一覧表)や、死亡症例及びワクチン特有の重症症例について更に詳細な情報を記載したリスト等を厚生科学審議会及び薬事審議会(以下「合同会議」という。)等に提出し、安全性の評価を行っていただいていた。

これらの資料のうち、個々の副反応疑い報告の専門家による因果関係評価については、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(令和2年12月25日)において、専門家による評価を客観的なものとするとともに、合同会議の審議に必要な情報を盛り込みつつも記載の効率化を図る目的で、クライテリアを設定した評価記号を導入する方針を示し、これまでこの方針に基づき対応していた。

今般、令和5年度～7年度に実施された厚生労働行政推進調査事業費 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「医薬品の副作用等報告症例の評価手法の調査研究」の研究成果を踏まえ、合同会議へ報告する資料の作成方針のうち専門家による因果関係評価について、以下のとおりとはどうか。

- ・ 副反応疑い報告症例に基づく評価手法や、審議会における安全対策措置の検討等の評価の手続きは、従来どおりとする。
- ・ 個別症例評価のクライテリアについては、現行の α β γ による3区分のままとする。
- ・ 各区分の説明内容については、安全対策を目的とした因果関係評価の考え方と、評価の位置づけ等の一般への受け止められ方が整合するように、下記のとおり見直す。
 - 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
- ・ また、各区分の説明内容については上記のとおり見直す、これらの説明内容を補完するため、研究班の報告書を踏まえ、別添のとおり各区分等の解説を参考として示す。
- ・ なお、今回の見直しにあたり、過去の評価済みの症例の再分類は行わない。
(これまでの評価手続きと同様に、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る)

以上

【副反応疑い報告】

- ワクチンの副反応疑い報告の目的は、報告された情報をもとに医学・薬学又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、ワクチンの安全性の確保を図ることにある。
- 副反応疑い報告の症例については、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、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ものであり、個別症例に対する健康被害救済制度（独立行政法人医薬品医療機器総合機構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）の認否を判断することを意図するものではない。
- WHO（世界保健機関）におけるワクチンの安全性評価の考え方では、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（又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。

【区分（ $\alpha\beta\gamma$ ）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クライテリアとして用いられている。
- $\alpha\beta\gamma$ による分類は、前述のとおり、個別症例に対する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たものではない。
- 個別の事例において、ワクチン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、ワクチン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、ワクチン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については、報告された事象の内容をもとに、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）。
- また、 $\alpha\beta\gamma$ 評価で分類された事例を集団として解析することで、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）。

【 α について】

- α に分類される症例は、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるものである。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 α に含まれる。
- α の可能性を検討するきっかけとして、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、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。
- α 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。
- α 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。
- α 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。

【 β について】

- 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。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。
- β に分類される症例として、以下の例が参考に挙げられる。
 - ✓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、安全対策措置の検討に直ちに結びつくものではない。
- 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。

【 γ について】

- γ に分類される症例は、評価対象のワクチン以外に、前後又は同時期に投与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に関する情報がさらに必要となる場合、あるいは症例に関する情報はあるものの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ワクチンとの関連性を評価できる可能性がある。また、 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。
- 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 に分類される症例が多くなるが、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、さらに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る可能性が高く、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。）

- なお、上記のような関連性の違いによる細分類は困難であるが、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、細分類とは別の評価・解析手法についても引き続き検討していく必要がある。