

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  
総括研究報告書

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 国立大学法人東京大学 医学部附属病院小児科 教授

研究要旨

本研究は、ワクチンなどの医薬品における市販後の副作用報告の評価方法を見直し、評価の精度向上を目指すことを目的としている。現在、副作用疑い報告の因果関係は、 $\alpha$ （因果関係が否定できない）、 $\beta$ （因果関係が認められない）、 $\gamma$ （情報不足により評価不能）の3つの指標で分類されているが、WHOは、因果関係を確定することは困難であり、多くの事例が報告されることで信頼性が高まると示唆している。本研究では、副作用報告の集団解析や国際的な評価方法との比較を通じて、日本における評価手法の課題を抽出し、評価基準の改良を目指す。具体的には、より広範な層別解析や海外事例の調査を行い、 $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ の評価尺度を見直すことを提案し、議論を重ねた。 $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ の表現としては、「 $\alpha$ ：安全対策措置を検討する根拠のひとつとして医薬品との関連性が合理的に示唆されるもの」「 $\beta$ ：医薬品と事象との関連性が認められないもの」「 $\gamma$ ：医薬品以外の要因や不足する情報等により、医薬品と事象との関連性が不明確なもの」が候補として提案された。さらに議論を重ねて、表現の確定および説明文書の作成を行う。

分担研究者

廣瀬 誠（明治薬科大学 薬学部 教授）

小出 大介（国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 特任教授）

米田 立（国立大学法人東京大学 医学部附属病院感染制御部 助教）

研究協力者

三宅良彦（聖マリアンナ医科大学 副理事長・名誉教授）

堀口逸子（東京理科大学薬学部 医療薬学教育研究支援センター）

A. 研究目的

研究の目的：現在、ワクチンを始めとする医薬品の市販後安全対策において、個々の副作用

疑い報告症例の因果関係評価と、投与集団としての副作用等の発生率の増加が評価され、医薬品と副作用との因果関係評価が行われている。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及び薬事・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（ワクチン合同部会）の資料によると、副反応疑い報告症例の因果関係評価の手法として、 $\alpha$ （因果関係が否定できない） $\beta$ （因果関係が認められない） $\gamma$ （情報不足等により評価不能）の3つの指標に分類し、個々の症状（死亡の場合は症例）についてその該当性が評価されており、因果関係が否定できない症例が複数集まった場合等に、必要性が認められれば、添付文書の改訂等を行うなどの注意喚起が行われる。副反応疑い報告においては、報告された情報を踏まえ

て、医薬品医療機器総合機構やワクチン合同部会の専門家による因果関係の評価が行われるが、ワクチン接種後に死亡として報告された症例を含め、ワクチン接種後に生じる有害事象の因果関係は評価困難とされることも多く、これについて WHO は以下の考え方を示している。

- ・ 通常、因果関係の評価は、有害事象と予防接種との関連性を証明したり否定したりするものではなく、因果関係評価は、そのような関連性の確実性のレベルを決定するためのものであり、因果関係があるかないかは、個々の事象では確定できないことが多い。

- ・ 不十分または不完全な症例の情報により適切な因果関係の評価を行うことができず、評価を試みたとしても、情報不足のため有害事象を分類不能または評価不能と判断されることがある。一方で、十分な情報があっても、因果関係を示す明確な証拠がない、あるいは矛盾する証拠があるなどの理由で有害事象として評価困難に分類されることがある。しかし、より多くの症例が報告されることで、より強いシグナルと尤もらしい仮説、あるいは何らかの関連性に対する強い反論が得られる可能性があるため、これらの評価は記録されていくべきである。

- ・ 因果関係の評価とは、有害事象の事例に関する個人及び集団のデータを系統的に検討し、有害事象とワクチンの因果関係の可能性を見極めていくものである。

(参考：WHO Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. 2016 改訂版 Chapter 8 Causality assessment of an AEFI)

そこで本研究では、副作用疑い報告の集団の系統的な評価の在り方など評価の精度を高めるための基礎的な知見を得て、副作用疑い報告の評価の手法の今後の在るべき方向性を見出すことを目的とする。

## B. 方法

本研究では、個々の副作用疑い報告症例の因果関係評価や集団としての系統的なデータ解析について検討し、因果関係評価の在り方に係る提言に向けて、以下の(1)～(3)の事項を実施する。

(1) 副作用疑い報告の因果関係評価の在り方に係る検討(研究代表者及び研究分担者：加藤、米田)及び他の研究分担者の検討を踏まえて、個々の副作用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や、評価を公開している対象範囲の適切性などについて見解の提示を試みる。その際、因果関係評価の考え方や実態に対する国内外違いについても可能な限り考慮することとし、副作用疑い評価の中で、さらに重点化すべき点がないか確認を試みる(令和5、6年度)。臨床専門家、疫学の専門家などが参加し、副作用や因果関係の評価に係る知見などを持ち寄り、副作用疑い報告の評価の精度に与える影響を考察しながら検討を深めることで、研究班として、副作用疑い報告の評価の在るべき方向性について行政への提案をまとめる(令和7年度)。

(2) 副作用疑い報告の評価における集団としての系統的データ解析の課題整理(研究分担者：小出)

新型コロナウイルス感染症ワクチン等の適切な対象を設定し、これまでに厚生労働省の審議会で行われた検討よりもさらに幅広く層別解析(年齢、性別、接種時期、基礎疾患等)を実施する(令和5年度)。また、海外の事例も参考にしながら集団としてのデータ解析について検討を深める(令和6年度)これらを踏まえ、集団としてのデータの系統的解析に当たっての課題を整理する(令和7年度)。

(3) 海外規制当局等の公表情報、国内外の文献等の因果関係評価に係る調査及び国内の因

果関係評価における課題抽出（研究分担者：廣瀬）

海外では、例えば、WHO-UMC Causality Categories が公表＊されており、Certain、Probable/Likely、Possible、Unlikely、Conditional/Unclassified、Unassessable/Unclassifiable に分類して因果関係の評価を行うことが推奨されている。そこで、公表情報をベースに類似の海外の規制当局等の因果関係に関する考え方を整理する。また、国内外の公表文献等から因果関係がどのように評価されているか、可能な限りで探索する（令和5年度）。

基本的な考え方は日本と同様と考えられるが、これらの文献・公表情報に基づいて、日本の因果関係評価との考え方の差異の有無を確認する。海外との因果関係評価の考え方に大きな差が認められる場合には、いくつかの事例を抽出して、海外の考え方に基づく因果関係評価を試行する。また、さらに、海外の集団としてのデータの系統的に解析がどのように実施されているか文献・公表情報の調査を行う（令和6年度）。

国内外の調査を踏まえ、日本の因果関係評価における課題の抽出を試みる（令和7年度）。

＊ [https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)

以上を踏まえ、研究成果を取り纏めて成果物とする。本研究の研究協力者として、医薬品医療機器総合機構担当者や因果関係評価に高い見識を有する専門家などの参画を得る。

## C. 結果

個々の副作用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。収集した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。

そのうえで現在の $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ 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評価や集団評価の意義について確認した。目的に応じたよりよい表現についても検討し、 $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ の表現について、より適切な内容の候補を提案した。

## D. 考察

副作用等報告は、「専門的観点から分析、評価され、必要な安全対策を講じるとともに、広く医薬関係者に情報を提供し、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の市販後安全対策の確保を図ること」を目的として実施される。

【個別事例の評価】と【集団的評価】を両輪で実施することが必要であるが、

- ・個別事例の因果関係評価について
  - ・現在の $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ の分類の基準やその表現の妥当性について（さらには一般への説明について）
  - ・集団で評価することについて
- などの論点についての検討が必要である。

また、FDAでは、自発報告の評価は行いが、個別事例の因果関係評価は実施していない。WHOでも、個々の症例で因果関係を確定することは通常は不可能としている点も参考として考慮される。

## E. 結論

副作用報告は医薬品投与における安全対策措置の必要性を議論する資料とすることが目的である。

個別事例の評価対象は、単独もしくは少数の報告のみで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対象となるもの（≡現状の $\alpha$ ）であり、集団解析の対象は、因果関係がないと判断されるものを除き、集団として解析することで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対象となる

もの（≡現状の $\alpha + \beta$ ）である。

$\alpha \beta \gamma$ の表現としては、

$\alpha$ ：安全対策措置を検討する根拠のひとつとして医薬品との関連性が合理的に示唆されるもの

$\beta$ ：医薬品と事象との関連性が認められないもの

$\gamma$ ：医薬品以外の要因や不足する情報等により、医薬品と事象との関連性が不明確なものが候補として提案された。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし