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
総合研究報告書

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、ワクチンにおける市販後の副反応疑い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、副反応疑い報告の因果関係は、α（因果関係が否定できない）、β（因果関係が認められない）、γ（情報不足等により評価できない）の 3 つの区分で分類されているが、WHO はワクチンの因果関係評価を、個別症例ごとに原因を確定させることを目的とするものではなく、個人及び集団レベルの情報を総合的に検討し、安全性を判断していくための枠組みとして位置付けている。本研究では、副反応疑い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した。具体的には、より広範な層別解析や海外事例の調査を行った。その結果、国際的な安全性の評価方法とも整合している状況であることから、評価区分は現行のままとして、各区分の位置づけの説明を整理することで、より実用性の高い評価指標として運用することが適切であると考えた。αβγ の表現としては、「α：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：ワクチンと事象との関連性が認められないもの」「γ：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」とし、これらの表現の趣旨や考え方、解釈などを補足する提言を作成した。

分担研究者
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
廣瀬 誠（明治薬科大学 薬学部 教授）（令和６年度まで分担研究者）
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）
齋藤 理枝子（独立行政法人医薬品医療機器総合機構　安全性情報・企画管理部 情報管理課）

A. 研究目的

現在、ワクチンの市販後安全対策における副反応疑い報告制度では、副反応疑い報告された個々の症例と、それらを集団として捉えた際の副反応の発生状況の双方の観点から検討が行われている。製造販売業者や医療機関から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に報告された情報は、整理・確認された後、厚生労働省の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、薬事審議会医薬品等安

全対策部会安全対策調査会（ワクチン合同部会）において専門的な評価が実施されている。特に新型コロナワクチンについては、接種件数の多さや社会的関心の高さなどから、通常より高頻度でワクチン合同部会が開催され、個別症例評価と集団的評価による安全対策が講じられてきた。

副反応疑い報告に基づく安全対策を行う観点からは、当該の事象が起きうるという科学的な見地に立って、医学的（特に疫学的）や薬学的（特に薬理学的）な根拠を持った因果関係の確からしさが必要である。現行の副反応疑い報告の個別症例の因果関係評価は、α（因果関係が否定できない）、β（因果関係が認められない）、γ（情報不足等により評価できない）の三区分を基本としており、医学的・薬学的観点から総合的に判断する枠組みとなっている。一方、実際の運用においては、死亡例を含む多くの症例がγに分類され、αまたはβと評価される例は少数にとどまっている。

しかしながら、このような評価結果の分布は、ある程度の確からしさに基づくことを根拠とした分類の在り方と、個別症例の因果関係評価にあたってはもう少し幅広く判断してほしいという一般的な期待との間にギャップを生み、その結果、行政の評価と一般社会の受け止めとの間に乖離が生じている。γと評価された症例も含めて集団的評価を通じて安全対策に活用されているが、その位置付けや評価の過程が十分に理解されがたいことがある。この背景には、評価基準や用語の分かりにくさに加え、評価結果が安全対策にどのようにつながっているかについて、十分に可視化・説明されていないという課題がある。

また、副反応疑い報告制度に関連する課題として、医薬品副作用被害救済制度（以下、救済制度）との関係についても考慮することが重要である。両制度は異なる目的と枠組みに基づいて運用される制度である。そのため、副反応による健康被害を受けた可能性のある症例がPMDAに報告される一方で、PMDAが運用する医薬品副作用被害救済制度の利用につながっているのかについては、報告症例にかかる患者の情報が限られているため活用状況や申請実態を把握することが容易ではないという課題がある。

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う。また、医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）の報告内容を用いて医薬品副作用被害救済制度の活用状況についても分析を行う。これらの知見を基に、因果関係評価指標（α、β、γ）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する。

B. 方法

本研究では、個々の副反応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）～（4）の事項を実施する。

（1）副反応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）

以下の（2）～（4）の検討を踏まえて、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の違いについても可能

な限り考慮することとし、副反応疑い評価の中で、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、副反応や因果関係の評価に係る知見などを持ち寄り、副反応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、副反応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）副反応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あ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（～令和 6 年度））

海外では、例えば、WHO-UMC Causality Categories[1]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な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）。

（４）医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）から推計される救済制度の活用状況の分析（研究代表者及び研究分担者：加藤、米田）

公表資料及び PMDA にて医薬品副作用データを集計・公開しているオープンデータである Japanese Adverse Drug Event Report database（以下、JADER）に掲載されている症例を対象として、救済制度の活用状況を分析する。

①PMDA のウェブサイトで公表されている令和 2 年度から令和 6 年度までの 5 年度分の運営評議会及び救済業務委員会の資料を対象に、医薬品の副作用等報告件数のうち、医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）で得られた副作用報告数、医薬品安全性情報報告制度様式（以下、様式）における救済制度に関する情報の入手経路による資料より回答数を抽出し、未回答数及び回答割合を算出する。

②JADER に掲載されている医療機関等から厚生労働省及び PMDA へ報告された国内の副作用症例のうち、PMDA が調査を実施した報告について、報告年度が令和 5 年度及び令和 6 年度の報告（データセットダウンロード日：令和 7 年 12 月 1 日、4,997 件）を対象に、医薬品副作用被害救済制度への意向項目（1：患者が請求予定、2：患者に紹介済み、3：患者の請求予定はない、4：制度対象外（抗がん剤等、非入院相当ほか）、5：不明）を選択された回答数及びその組み合わせ、救済制度への請求につながる選択

肢と考えられる回答数及び割合を算出する。各報告における救済制度への意向項目の選択に係る情報は、PMDA より入手する。なお、得られた全回答の選択パターンを確認の上、今後救済制度へ請求される可能性があると考えた選択肢は、①1、②2、③1・2、④1・4、⑤1・5、⑥2・4、⑦2・5 とし、今後救済制度へ請求される可能性は少ないと考えられる選択肢は、①2・3、②3、③4、④3・5、⑤4・5、⑥3・4・5 と定義する。

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、PMDA 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

（１）副反応疑い報告の因果関係評価の在り方に係る検討

（２）副反応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

（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

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。

また、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。そのうえで現在の αβγ 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、αβγ 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。

（４）医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）から推計される救済制度の活用状況の分析

①医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）における医薬品副作用被害救済制度に関する情報の入手経路への回答状況

様式内における救済制度に関する情報の入手経路に関する回答数、回答割合及び未回答数は、令和 2 年度：回答数 4,842 件（56%）、未回答数 3,807 件、令和 3 年度：回答数 5,048 件（60%）、未回答数 3,332 件、令和 4 年度：回答数 4,941 件（61%）、未回答数 3,100 件、令和 5 年度：回答数 4,940 件（60%）、未回答数 3,322 件、令和 6 年度：回答数 4,872 件（59%）、未回答数 3,323 件であった。（Figure 1）

②JADER で公表されている症例を対象とした医薬品副作用被害救済制度への請求予定に関する調査

調査期間内における JADER データの報告数は合計 4,997 件であった。そのうち研究対象報告の様式における救済制度に関する情報の入手経路に関する回答数は合計 3,257 件であった。最も多い回答は 5：不明、その他が 1074 件（32.98%）、3：患者の請求予定はない 937 件（28.77%）、4：制度対象外 823 件（25.27%）の順であった（Figure 2）。

また救済制度へ請求されると考えられる選択肢群は、213 件（6.50%）、救済制度への請求予定はないと考えられる選択肢群は、1,970 件（60.50%）であった。

D. 考察

1. 副反応疑い報告と因果関係評価の現状と課題

(1)医薬品の副作用等の報告制度について

医薬品の市販後安全対策では、承認までの臨床試験では把握されなかった副作用の認識と、使用上の注意の改訂などによる医療現場への迅速な情報提供が重要である。この副作用を早期に発見するため、医薬品、医療機器等の品質、

有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）において副作用等報告制度が定められており、製造販売業者は副作用と疑われる症例等を知ったとき、医療機関は保健衛生上の危害の発生や拡大を防止する観点から、報告が必要と判断した副作用症例の情報を PMDA に報告することが求められている。

PMDA では、報告された情報を集約・整理し、必要に応じて追加の情報収集や調査を行う。その上で、注目すべき事象については、報告された症状と医薬品との関係を専門家が医学的・薬学的観点から評価を行う。この評価結果は厚生労働省と共有され、薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（審議会）において専門的な検討が行われる。厚生労働省及び PMDA は、審議会での評価を踏まえ電子添文の改訂や注意喚起など、必要な安全対策を検討・実施することとなる。

これらの評価に用いられた医薬品の副作用等報告情報については従前より PMDA の HP において公表されており、死亡例については、①関連あり（A）、②関連なし（B）、③評価不能（C）の 3 区分を用いた因果関係評価の結果も公表されている。

(2)ワクチンの副反応疑い報告について

ワクチンについては、他の医薬品と同じく薬機法に基づく副作用等報告が行われるとともに、定期接種や臨時接種に用いられるワクチンについては予防接種法に基づく副反応疑い報告制度が定められており、両者を統合したスキームにおいて PMDA に副反応疑い報告が行われている。

PMDA では、他の医薬品と同様に報告された情報を集約・整理し、必要に応じて追加の情報収集や調査を行う。その上で、注目すべき事象については、報告された症状とワクチンとの関係を専門家が医学的・薬学的観点から評価を行う。この評価結果は厚生労働省と共有され、ワクチン合同部会において専門的な検討が行われる。厚生労働省及び PMDA は、ワクチン合同部会での評価を踏まえ電子添文の改訂や注意喚起など、必要な安全対策を検討・実施することとなる。

(3)ワクチンの副反応疑い報告症例に関する因果関係評価について

新型コロナワクチンの接種が開始される前は、専門家によるワクチン接種との因果関係評価の結果が症例の概要資料とともにワクチン合同部会において確認され、公表されてきた。これらの症例の因果関係評価の結果は、最終的に「ワクチン接種との因果関係は否定できない」、「ワクチン接種との因果関係は情報不足で評価できない」または「ワクチン接種との因果関係は否定」のいずれかに評価されていた。

令和 3 年 2 月からの新型コロナワクチン接種開始に先立ち、令和 2 年 12 月 25 日のワクチン合同部会において因果関係評価に関して議論され、「新型コロナワクチンの接種が開始された場合、比較的短期間に多数の副反応疑いが報告される可能性がある。ついては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。」[2] とされたことから、令和 3 年 3 月 12 日のワクチン合同部会より、これまでの評価区分を、①ワクチンとの因果関係が否定できないもの（α）、②因果関係が認められないもの（β）、③情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）として、評価記号を用いて公表することとされた。これを受け、新型コロナワクチンにおける副反応疑い報告は、専門家による αβγ の 3 区分を用いた評価結果によりワクチン合同部会に報告されることとなり、新型コロナワクチン以外のワクチンについても同様の区分を用いることとされた。この新型コロナワクチンについては、被接種者の数も多く、

社会的な関心も高いことから、通常より高い頻度でワクチン合同部会が開催され、副反応疑い報告の状況や評価結果について継続的に議論が行われてきた。

このような個別症例の因果関係評価（以下、【個別症例評価】）は、医薬品の副作用等報告の場合、報告された個々の症例について、症状の内容や発現時期、基礎疾患、他の原因の可能性などを踏まえ、医学的・薬学的観点から因果関係が検討され、関連ありと判断された症例の集積は、注意喚起や電子添文の改訂など、具体的な安全対策を検討する上での重要な科学的根拠となり得る。また、【個別症例評価】では因果関係の評価が難しい事象についても、事象の報告頻度と自然発生率の比較等の分析の結果（以下、【集団的評価】）から新たな副作用として認識されることもある。

ワクチンの安全性については、通常、承認時にはプラセボや同種同効の既承認ワクチンを対照とした数千例から数万例の大規模なランダム化比較試験による臨床試験において想定される免疫反応及びそれに付随する事象以外の有害事象の発現頻度に明らかな違いがなく、安全性が許容可能であることを確認した上で市販されているため、一般的に比較対照のない個別の副反応疑い報告症例から得られる情報のみでは未知の副反応に対してワクチンとの因果関係を明確に判断することが困難であり、情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）として整理されることが多い。したがって、承認までに把握されていなかった未知の副反応を、市販後の副反応疑い報告における【個別症例評価】のみで明らかにすることは通常困難である。しかし、γ と評価された症例も含めた情報は、【集団的評価】において重要な役割を果たしている。例えば、新型コロナワクチン接種開始当初、心筋炎・心膜炎疑いとして報告された症例について、NDB データを用いた背景発現率と比較し、新型コロナワクチン接種による心筋炎・心膜炎の発現リスクについて検討を行ったところ、当時使用されていた新型コロナワクチン 2 製剤ともにワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度が高かったことから、電子添文の改訂を行った。このとき用いたのは γ 評価とされたものを含めた症例の集団的評価によるものである。このように、承認までに把握されなかった未知の副反応の検出と検証は、【集団的評価】の結果に負うところが大きい。γ 評価であっても同様の症状を示す複数の症例が集積し、集団としての傾向や発生頻度を分析することにより、注意すべき事象の把握や、新たな安全対策の必要性を検討するための情報として活用される。

また、医学的・薬学的観点から総合的に判断した結果、当該事象が医薬品によって引き起こされたとは認められないと評価される症例（β）も存在する。これらの症例は、現時点の知見に基づけば医薬品との因果関係は認められないものとして整理されるが、副反応疑い報告として収集された情報は引き続き安全性評価の資料として蓄積され、必要に応じて【集団的評価】の対象として活用されることもある。

このように、副反応の評価は【個別症例評価】と【集団的評価】を組み合わせて実施され、その結果が注意喚起や電子添文の見直しなどの安全対策に反映される仕組みとなっている。特に、ワクチンによる稀な副反応の検出には、データベースによる【集団的評価】が重要である。

(4)ワクチンの副反応疑い報告評価の課題について

前述のように、γ と判定された症例も集団的評価の中で重要な情報として位置付けられ、安全対策の検討に活用されている。しかしながら、この評価の位置付けや役割は、一般市民や実際に副反応を経験した当事者にとって十分に理

解されているとは言い難く、評価結果の受け止め方との間にギャップを生じさせていることがある。多くの症例がγに分類されている状況について、「十分な評価が行われていないのではないか」「適切に対応すれば評価不能とされる症例は減らせるのではないか」「実際の安全対策につながっていないのではないか」といった疑問や不安につながっている。

また、評価結果が実際の安全対策にどのように反映されているのかが分かりにくいとの指摘もなされている。このため、α、β、γ それぞれの評価の意味や役割を明確にするとともに、因果関係評価の方法や評価指標の在り方そのものについて検討することが、重要な課題となっている。

(5)海外における因果関係評価手法及び評価指標

世界保健機関（World Health Organization：WHO）は Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization[3)]において、予防接種後の有害事象に対する因果関係評価の考え方を示している。同マニュアルにおいて、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。（別添 1）

症例に関する情報が不十分な場合には、評価不能や分類不能と判断されることがあり、十分な情報が得られていたとしても、因果関係を示す明確な証拠が得られない場合や、相反する情報が存在する場合には、有害事象の評価が困難とされることがある。一方で、こうした評価結果であっても、症例を継続的に記録・蓄積していくことは重要であり、多くの症例が集まることで、ワクチンの安全性についてより確かな判断が可能になるとされている。このように、WHO はワクチンの因果関係評価を、個別症例ごとに原因を確定させることを目的とするものではなく、個人及び集団レベルの情報を総合的に検討し、安全性を判断していくための枠組みとして位置付けている。

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。

その理由の一つとして、自発報告に含まれる情報が十分でない場合が多く、報告された事象が、副反応によるものなのか、それとも基礎疾患や他の治療の影響、あるいは偶然に生じた出来事によるものなのかを区別することが難しい点が挙げられる。限られた情報のみで個別の因果関係を判断しようとすると、「不明」や「判定不能」となる症例が多数生じてしまう。このため FDA では、複数の症例をまとめて検討し、全体として安全性に問題がないかを評価している。

さらに、米国ではプライバシー保護に関する法令が厳格であり、個別の症例に関する詳細な情報を公表することが制限されている。このため、死亡症例など社会的関心の高いケースであっても、FDA は特定の個人に関する評価結果を公開することはできず、複数の報告を集積して得られた全体像に基づいて安全性に関する評価や見解を示している。

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。ここでいう「シグナル」とは、ある有害事象と医薬品との因果関係の可能性を示す報告情報であり、その関係がこれまで未知である、または十分に確認されていないものを指す。ガイダンスでは、シグナル検出は、販売期間、使用患者数、対象集団、当該医薬品の種類を考慮した方法と頻度で、すべての適切な情報源に由来するデータを検討するとされており、その際、必ず臨床判断を適用することが求められている。個別症例のデータセットの大きさに応じて、個別症例のレビュー、統計分析またはこれら双方を行う場合がある。個別症例毎の評価が該当しない、または実行不可能な場合（例：研究報告、医療情報から検出されたシグナル）には集計データの評価を検討することとされている[4)]。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。

2. 因果関係評価の考え方と、新しい評価指標について

本研究班では、因果関係評価の仕組みが広く一般に浸透しておらず、また用語の意味や使われ方に関するわかりにくさがある点を、解決すべき重要な課題として整理した。これらを踏まえ、因果関係評価の目的や位置付け、プロセスならびにその表現の在り方について丁寧に整理することに加え、評価に用いられる用語や表記にばらつきが認められることから、判断基準及び文言の統一を図ることが必要であると考えた。

(1)副作用等報告制度における評価の目的と考え方

本研究班では、まず副作用等報告の目的及びその在り方について整理した。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。

副作用等報告制度における個別症例評価の本質は、個別症例で因果関係を確定するものではなく、症例をもとにして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にあり、その過程において、電子添文の改訂や事務連絡の発出などによる注意喚起の要否、ならびにその根拠の妥当性を評価することとしている。

なお、本研究班で議論された因果関係評価は、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するものではない。副作用等が生じた際の健康被害救済においても投与された医薬品との関連性を確認しているが、個別症例評価とは目的が異なるものであることから、個別症例評価が評価不能であっても、救済制度では支給対象になることもありうる。個別症例評価は、安全対策措置の必要性を検討する観点から個別症例における因果関係を評価するものであり、当該症例に対する救済の認否を判断することを意図するものではない。

一方、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とな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について検討することを目的とするもの

である。この際、当該疾病に焦点を置いた調査・評価を含めて検討が行われる。集団的評価においても、電子添文の改訂や事務連絡の発出などによる注意喚起の必要性、ならびにその根拠の妥当性を評価することが想定されている。

このように、副作用等報告に基づく評価は、【個別症例評価】及び【集団的評価】の双方を通じて、安全対策措置の検討や注意喚起につなげることを基本としている。この評価の考え方は国際的にも整合したものとなっており、今後も継続していくことが適当である。ただし、これらの評価の枠組みは固定的なものではなく、社会状況や科学的知見の進展などを踏まえ、今後も継続的に検討していく必要がある。

(2)αβγ による因果関係評価の考え方と役割

次に、本研究班ではワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価に用いられる αβγ について、その目的及び位置付けを整理した。αβγ は、個々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。

ここで留意すべき点として、αβγ 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に用いられるものと誤解されることがあるが、実際にはその判断材料とすることを目的としたものではない。予防接種健康被害救済制度は、法に基づく予防接種は社会防衛上行われる重要な予防的措置であることを踏まえ、極めて稀ではあるが不可避的に健康被害が起こりうるという特性があるにも関わらずあえて実施しなければならないということに鑑み、健康被害を受けた者に対して設けられた制度である。その認定にあたっては、「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とする」という方針も含めて審査が行われているため、ワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価が情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）であっても、予防接種健康被害救済制度では支給対象になることがある。

前述のように、個別の副反応疑い報告症例から得られる情報のみでは未知の副反応に対してワクチンとの因果関係を明確に判断することは困難であり、この点については、WHO 及び FDA においても同様の見解が示されている。

αβγ は、このように個別症例の因果関係を確定することはできないという限界を前提としたうえで、ワクチンに関する安全対策措置の必要性を検討するために、事象との関連性、すなわち確からしさを評価するものと位置付けられる。

この位置付けを踏まえ、αβγ 評価は、前述のとおり個別症例における評価が困難なものが多いが、以下に示す集団的評価において、主にαやγと評価された症例に着目することで、包括的な安全性評価にも活用される。

- αβγ 評価により分類された各症例について、報告された事象の内容と併せて評価を行い、ワクチンに関する安全対策措置の必要性について検討する（個別症例評価）
- αβγ 評価で分類された症例を集団として解析し、報告された事象の内容と併せて評価することにより、ワクチンに関する安全対策措置の必要性について、より総合的な検討を行う（集団的評価）

このように、αβγ 評価は、個別症例評価及び集団的評価の双方において活用されるものである。こうした点を踏まえ、現行の αβγ の 3 区分は維持しつつ、各区分の位置付けについては、

個別症例評価及び集団的評価における活用実態を踏まえ、現行の評価の考え方と整合するように整理することが適当である。

以下、αβγ の各区分について、それぞれの考え方及び位置付けを示す。

① α の判断基準と評価の位置付け

α は、安全対策措置の検討に向けて特に注目すべき症例を抽出するための区分として位置付けられる。現行においては、α は「ワクチンと事象との因果関係が否定できないもの」とされているが、本研究班では、安全対策措置を検討するという目的に照らし、α を「安全対策措置を検討する根拠の一つとして、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるもの」と整理することが適当であると考えた。

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り、その判断にあたっては、医学・薬学等の専門的観点から総合的に評価される。具体的には、評価対象ワクチンを再接種することにより同様の事象が再発した（＝リチャレンジ陽性）ことや、事象発生までの時間経過に整合性が認められたことなどが、判断の参考として挙げられる。さらに、これらの状況に加え、原疾患や既往歴との関係、時間的推移等を踏まえ、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となるものである。こうした位置付けのもと、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、注目すべき症例を検討するきっかけになる場合もある。また、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。

また、α に分類された症例は、個別症例評価にとどまらず、集団解析においても重要な情報として活用され、安全対策措置の検討に資するものと位置付けられる。

② β の判断基準と評価の位置付け

β 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認められないものとして位置付けられる。現行においては「因果関係が認められないもの」とされているが、本研究班では、因果関係の有無を断定することの困難性を踏まえ、「ワクチンと事象との関連性が認められないもの」と整理した。

β に分類される症例としては、原疾患や既往歴等により、他の要因によって事象が生じたと合理的に説明できる場合が挙げられる。具体的には、基礎疾患に特異的で、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などが該当する。また、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場合、例えば年単位で進行する疾患がワクチン曝露直後に発現したような症例も、β に分類されると考えられる。これらの判断にあたっては、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評価される。

β 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。また、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。

一方で、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。

③ γの判断基準と評価の位置付け

γ は、個別症例から得られる情報のみでは、ワクチンと報告された事象との関連性が不明確なものを対象とする区分である。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 に分類される症例としては、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 に分類される症例は、個別症例としてはワクチンとの関連性を評価することが困難である一方、症例を集積し集団として解析することにより、ワクチン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の評価は、主として疫学的な観点から検討され、医学・薬学等の観点も含めて総合的に判断される。個別症例のみで因果関係を明確に評価できる場合や、速やかな安全対策措置を検討する契機につながる場合は多くない。一方で、副反応疑い報告がなされたもののうちワクチンと事象との因果関係が認められないと判断できるものも多くない。そのため、多くの症例がγに分類されることは自然な結果と言える。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」のまま完結させるものではなく、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。

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、性質の異なる症例が幅広く含まれることから、関連性の強弱は連続的であり、その時点での情報の程度に応じてさらに区分して細分類を行うことは困難である。また、仮に細分類を行った場合であっても、分析の負担に比して得られる安全対策措置の判断に必要な情報が必ずしも多くなく、結果として他要因の関与が否定できないものが大多数であることから、安全対策措置の検討に直ちに結び付かないと想定される。このため、関連性の強弱による細分類に依拠するのではなく、例えば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。

このように、医薬品と事象との関連性が不明確であるとしてγに分類された場合であっても、集団として解析を行うことで初めて関連性を評価できる、または評価が確認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 に分類される類似症例が集積され、それらを集団として解析することにより、安全対策措置の必要性を検討する契機となる。

(3)WHO による因果関係評価分類との比較、及び評価済みの症例の扱いについて

WHO では、ワクチンに限らず医薬品／薬物と事象との因果関係評価について、Certain（確定）、Probable/Likely（おそらく関連あり）、Possible（可能性あり）、Unlikely（おそらく関連なし）、Conditional/ Unclassified（条件付き／未分類）、Unassessable/ Unclassifiable（評価不能／分類不能）の 6 区分による分類が用いられている。

現在の副反応疑い報告における因果関係評価の多くがγ評価であることは問題ではないかといった趣旨の指摘がなされているが、これを見直す方法として WHO の医薬品／薬物の因果関係評価基準に準拠した分類体系を採用することも選択肢として考えられる。しかしながら、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。また、WHO の 6 区分は現行の評価であれば、Certain、Probable/Likely 及び Possible は α 評価、Unlikely は β 評価、Conditional/Unclassified 及び、Unassessable/ Unclassifiable はγ評価に該当すると考えられるが、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。したがって、個別症例評価の評価区分は WHO の 6 区分ではなく、現行の 3 区分のままが適当である。

以上を踏まえ、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 αβγ 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

と結論づけることが適切と判断した。

また、本研究では以上の方針でも言及しているが、過去に評価済みの症例について再分類することを提案するものではない。今回の見直しによって評価の枠組みや位置付けを明確化することを目的としたものであり、過去の症例について再分類の評価を行ったとしても、区分自体は従来のままであり、評価の本質が変わるものではないためである。αβγ は、あくまで副作用等評価分類の一つの手段であり、安全対策措置の検討につなげるための判断を支える尺度として用いるものである。

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。

3. 医薬品安全性情報報告制度（医療機関報告）から推計される救済制度の活用状況について

様式内における救済制度に関する情報の入手経路への回答と JADER に掲載されている報告における救済制度への意向に関する回答を

もとに、救済制度の請求予定の割合を推計した。

2 年度分の限定的な解析ではあるが、本調査結果より医薬品等副作用報告制度による副作用報告対象者のうち、救済制度への申請が行われた可能性があると考えられる回答の割合は 6.50%であった。ただし、本調査の限界として、現行様式に救済制度への申請意向が未記入の事例が 3 割程度認められたことに加え、副作用救済給付対象とならない程度（入院相当外）の健康被害症例が含まれる可能性があるほか、副作用の原因となった医薬品として救済制度上対象外となる対象除外医薬品が含まれる可能性を否定できないことが挙げられる。また今回、様式で 5.不明と選択された報告の患者は、他の選択肢と比較し回答割合が多かったため、これらの患者は実際に救済制度に申請されたか否かが不明である。したがって、本調査では、副作用報告対象者による救済制度への申請状況を正確に把握することに限界があり、解釈に留意が必要である。

PMDA 健康被害救済部による一般国民を対象とした令和 6 年度の救済制度に関する認知度調査の結果では、救済制度の認知率は 26.3%であり、医薬品の副作用による健康被害を受けながらも救済制度自体を認識されず、その結果、請求へ至らない事例も一定程度認められることと推察される。これまで行政から国民や医療関係者向けに救済制度の周知を行っているが、救済制度の効果的な周知が必要であると考える。

E. 結論

本研究班では、副作用等報告制度の現状と課題を整理したうえで、ワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価の目的と位置付けを改めて明確化し、国際的な安全性の評価方法も踏まえ、安全対策措置の検討に資する評価の在り方について検討を行った。副反応疑い報告の評価は、個別症例から直ちに因果関係を確定することを目的とするものではなく、個別症例評価と集団的評価を適切に組み合わせることにより、安全性上の懸念を早期に把握し、必要な対応につなげるための仕組みである。本研究班は、こうした目的に照らし、現行の αβγ による分類について、その意味や役割を整理するとともに、国際的な安全性の評価方法とも整合している状況であることから、評価区分は現行のままとして、各区分の位置付けの説明を整理することで、より実用性の高い評価指標として運用することが適切であると考えた。

また、救済制度の周知を現在よりもより効果的に行う必要があり、その上で救済制度と副作用および副反応疑い報告の関係を把握できるよう、適切な制度運用や評価の枠組みの改善が必要である。

実際の救済申請の状況については、医療関係者へのヒアリング調査等を通じて、実態を把握するための検討も必要である。将来的には、副作用及び副反応が疑われる事象を認めた患者について、健康被害救済制度の申請が必要に応じて適切に行われるための施策についても検討することが望まれる。

今後は、本研究で示した考え方を踏まえ、評価結果の位置付けや安全対策への反映のされ方について、専門家のみならず社会全体と丁寧に共有していくことが重要である。副反応疑い報告の評価の枠組みは固定的なものではなく、科学的知見や社会状況の変化に応じて継続的に見直されるべきものであり、本研究が、より信頼性の高い医薬品等安全対策の構築と、国民の理解促進に資することを期待する。

参考文献

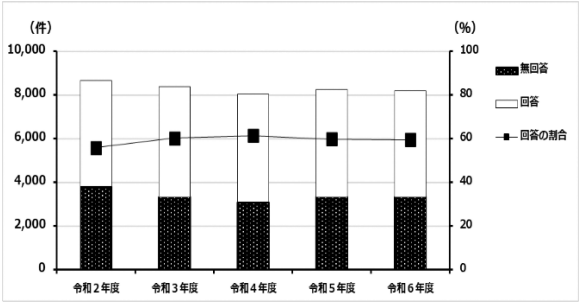
1） World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2026 May 25].

Available from: https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment

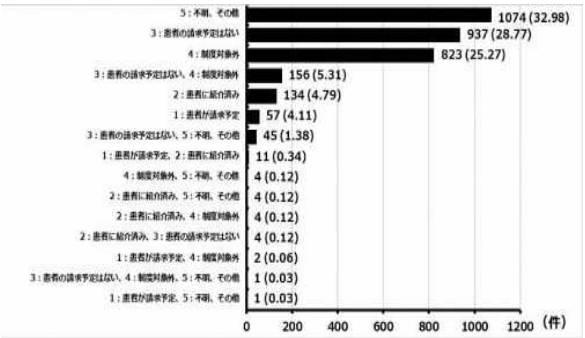
2） 厚生労働省．合同会議へ報告する資料の作成に関するルール(追加)［Internet］．東京：厚生労働省；［2026 年 5 月 25 日引用］Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000710708.pdf

3） World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2026 May 25]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241507769

4） 大賀圭子ら，通常の医薬品安全性監視，特にシグナル管理に関する欧米の考え方について，薬剤疫学，2021 年 26 巻 2 号 p. 115-126



（Figure 1）医薬品安全性情報制度様式内における救済制度に関する情報の入手経路に関する回答数、未回答数及び回答割合の経年的推移



（Figure 2）医薬品安全性情報制度様式内における救済制度関連情報の入手経路に関する選択パターンの内訳

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

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」

ワクチンの副反応疑い報告症例の評価手法についての提言

緒言

現在、ワクチンの市販後安全対策における副反応疑い報告制度では、副反応疑い報告された個々の症例と、それらを集団として捉えた際の副反応の発生状況の双方の観点から検討が行われている。製造販売業者や医療機関から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告された情報は、整理・確認された後、厚生労働省の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、薬事審議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）において専門的な評価が実施されている。特に新型コロナワクチンについては、接種件数の多さや社会的関心の高さなどから、通常より高頻度でワクチン合同部会が開催され、個別症例評価と集団的評価による安全対策が講じられてきた。

副反応疑い報告に基づく安全対策を行う観点からは、当該の事象が起きうるという科学的な見地に立って、医学的（特に疫学的）や薬学的（特に薬理学的）な根拠を持った因果関係の確からしさが必要である。現行の副反応疑い報告の個別症例の因果関係評価は、α（因果関係が否定できない）、β（因果関係が認められない）、γ（情報不足等により評価できない）の三区分を基本としており、医学的・薬学的観点から総合的に判断する枠組みとなっている。一方、実際の運用においては、死亡例を含む多くの症例がγに分類され、αまたはβと評価される例は少数にとどまっている。

しかしながら、このような評価結果の分布は、ある程度の確からしさに基づくことを根拠とした分類の在り方と、個別症例の因果関係評価にあたってはもう少し幅広く判断してほしいという一般的な期待との間にギャップを生み、その結果、行政の評価と一般社会の受け止めとの間に乖離が生じている。γと評価された症例も含めて集団的評価を通じて安全対策に活用されているが、その位置付けや評価の過程が十分に理解されがたいことがある。この背景には、評価基準や用語の分かりにくさに加え、評価結果が安全対策にどのようにつながっているかについて、十分に可視化・説明されていないという課題がある。

本研究班では、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（α、β、γ）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の方向性を取りまとめた。

1. 副反応疑い報告と因果関係評価の現状と課題

(1)医薬品の副作用等の報告制度について

医薬品の市販後安全対策では、承認までの臨床試験では把握されなかった副作用の認識と、使用上の注意の改訂などによる医療現場への迅速な情報提供が重要である。この副作用を早期に発見するため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）において副作用等報告制度が定められており、製造販売業者は副作用と疑われる症例等を知ったとき、医療機関は保健衛生上の危害の発生や拡大を防止する観点から、報告が必要と判断した副作用症例の情報を PMDA に報告することが求められている。

PMDA では、報告された情報を集約・整理し、必要に応じて追加の情報収集や調査を行う。その上で、注目すべき事象については、報告された症状と医薬品との関係を専門家が医学的・薬学的観点から評価を行う。この評価結果は厚生労働省と共有され、薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（審議会）において専門的な検討が行われる。厚生労働省及び PMDA は、審議会での評価を踏まえ電子添文の改訂や注意喚起など、必要な安全対策を検討・実施することとなる。

これらの評価に用いられた医薬品の副作用等報告情報については従前より PMDA の HP において公表されており、死亡例については、①関連あり（A)、②関連なし（B)、③評価不能（C）の 3 区分を用いた因果関係評価の結果も公表されている。

(2)ワクチンの副反応疑い報告について

ワクチンについては、他の医薬品と同じく薬機法に基づく副作用等報告が行われるとともに、定期接種や臨時接種に用いられるワクチンについては予防接種法に基づく副反応疑い報告制度が定められており、両者を統合したスキームにおいて PMDA に副反応疑い報告が行われている。

PMDA では、他の医薬品と同様に報告された情報を集約・整理し、必要に応じて追加の情報収集や調査を行う。その上で、注目すべき事象については、報告された症状とワクチンとの関係を専門家が医学的・薬学的観点から評価を行う。この評価結果は厚生労働省と共有され、ワクチン合同部会において専門的な検討が行われる。厚生労働省及び PMDA は、ワクチン合同部会での評価を踏まえ電子添文の改訂や注意喚起など、必要な安全対策を検討・実施することとなる。

(3)ワクチンの副反応疑い報告症例に関する因果関係評価について

新型コロナワクチンの接種が開始される前は、専門家によるワクチン接種との因果関係評価の結果が症例の概要資料とともにワクチン合同部会において確認され、公表されてき

た。これらの症例の因果関係評価の結果は、最終的に「ワクチン接種との因果関係は否定できない」、「ワクチン接種との因果関係は情報不足で評価できない」または「ワクチン接種との因果関係は否定」のいずれかに評価されていた。

令和３年２月からの新型コロナワクチン接種開始に先立ち、令和２年 12 月 25 日のワクチン合同部会において因果関係評価に関して議論され、「新型コロナワクチンの接種が開始された場合、比較的短期間に多数の副反応疑いが報告される可能性がある。ついては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。」[1)] とされたことから、令和３年３月 12 日のワクチン合同部会より、これまでの評価区分を、①ワクチンとの因果関係が否定できないもの（α）、②因果関係が認められないもの（β）、③情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）として、評価記号を用いて公表することとされた。これを受け、新型コロナワクチンにおける副反応疑い報告は、専門家によるαβγの３区分を用いた評価結果によりワクチン合同部会に報告されることとなり、新型コロナワクチン以外のワクチンについても同様の区分を用いることとされた。この新型コロナワクチンについては、被接種者の数も多く、社会的な関心も高いことから、通常より高い頻度でワクチン合同部会が開催され、副反応疑い報告の状況や評価結果について継続的に議論が行われてきた。

現行の因果関係評価基準

α	**ワクチンと事象との因果関係が否定できないもの** 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	**ワクチンと事象との因果関係が認められないもの** 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	**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** 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 なお、事象との因果関係評価においてγと評価されるケースには以下２つがあり、 ①死因と考えられる事象の診断、事象とワクチンとの因果関係を判断するための情報が不足している場合。 ②情報不足ではないが、得られた情報からは偶発的に起こったもの、合併症によるもの、併用薬によるものなどとの区別ができない場合。 このうち、①については、更なる情報収集が必要となるが、②については、情報を追加しても個別症例の因果関係評価には寄与しないため、個別評価によらず、集団での統計学的評価に依らざるを得ない。

このような個別症例の因果関係評価（以下、【個別症例評価】という。）は、医薬品の副作

用等報告の場合、報告された個々の症例について、症状の内容や発現時期、基礎疾患、他の原因の可能性などを踏まえ、医学的・薬学的観点から因果関係が検討され、関連ありと判断された症例の集積は、注意喚起や電子添文の改訂など、具体的な安全対策を検討する上での重要な科学的根拠となり得る。また、【個別症例評価】では因果関係の評価が難しい事象についても、事象の報告頻度と自然発生率の比較等の分析の結果（以下、【集団的評価】という。）から新たな副作用として認識されることもある。

ワクチンの安全性については、通常、承認時にはプラセボや同種同効の既承認ワクチンを対照とした数千例から数万例の大規模なランダム化比較試験による臨床試験において想定される免疫反応及びそれに付随する事象以外の有害事象の発現頻度に明らかな違いがなく、安全性が許容可能であることを確認した上で市販されているため、一般的に比較対照のない個別の副反応疑い報告症例から得られる情報のみでは未知の副反応に対してワクチンとの因果関係を明確に判断することが困難であり、情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）として整理されることが多い。したがって、承認までに把握されていなかった未知の副反応を、市販後の副反応疑い報告における【個別症例評価】のみで明らかにすることは通常困難である。しかし、γと評価された症例も含めた情報は、【集団的評価】において重要な役割を果たしている。例えば、新型コロナワクチン接種開始当初、心筋炎・心膜炎疑いとして報告された症例について、NDB データを用いた背景発現率と比較し、新型コロナワクチン接種による心筋炎・心膜炎の発現リスクについて検討を行ったところ、当時使用されていた新型コロナワクチン 2 製剤ともにワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度が高かったことから、電子添文の改訂を行った。このとき用いたのはγ評価とされたものを含めた症例の集団的評価によるものである。このように、承認までに把握されなかった未知の副反応の検出と検証は、【集団的評価】の結果に負うところが大きい。γ評価であっても同様の症状を示す複数の症例が集積し、集団としての傾向や発生頻度を分析することにより、注意すべき事象の把握や、新たな安全対策の必要性を検討するための情報として活用される。

また、医学的・薬学的観点から総合的に判断した結果、当該事象が医薬品によって引き起こされたとは認められないと評価される症例（β）も存在する。これらの症例は、現時点の知見に基づけば医薬品との因果関係は認められないものとして整理されるが、副反応疑い報告として収集された情報は引き続き安全性評価の資料として蓄積され、必要に応じて【集団的評価】の対象として活用されることもある。

このように、副反応の評価は【個別症例評価】と【集団的評価】を組み合わせて実施され、その結果が注意喚起や電子添文の見直しなどの安全対策に反映される仕組みとなっている。特に、ワクチンによる稀な副反応の検出には、データベースによる【集団的評価】が重要である。

(4)ワクチンの副反応疑い報告評価の課題について

前述のように、γと判定された症例も集団的評価の中で重要な情報として位置付けられ、安全対策の検討に活用されている。しかしながら、この評価の位置付けや役割は、一般市民や実際に副反応を経験した当事者にとって十分に理解されているとは言い難く、評価結果の受け止め方との間にギャップを生じさせていることがある。多くの症例がγに分類されている状況について、「十分な評価が行われていないのではないか」「適切に対応すれば評価不能とされる症例は減らせるのではないか」「実際の安全対策につながっていないのではないか」といった疑問や不安につながっている。

また、評価結果が実際の安全対策にどのように反映されているのかが分かりにくいとの指摘もなされている。このため、α、β、γそれぞれの評価の意味や役割を明確にするとともに、因果関係評価の方法や評価指標の在り方そのものについて検討することが、重要な課題となっている。

(5)海外における因果関係評価手法及び評価指標

世界保健機関（World Health Organization：WHO）は Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization[3)]において、予防接種後の有害事象に対する因果関係評価の考え方を示している。同マニュアルにおいて、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。（別添１）

症例に関する情報が不十分な場合には、評価不能や分類不能と判断されることがあり、十分な情報が得られていたとしても、因果関係を示す明確な証拠が得られない場合や、相反する情報が存在する場合には、有害事象の評価が困難とされることがある。一方で、こうした評価結果であっても、症例を継続的に記録・蓄積していくことは重要であり、多くの症例が集まることで、ワクチンの安全性についてより確かな判断が可能になるとされている。このように、WHO はワクチンの因果関係評価を、個別症例ごとに原因を確定させることを目的とするものではなく、個人及び集団レベルの情報を総合的に検討し、安全性を判断していくための枠組みとして位置付けている。

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。

その理由の一つとして、自発報告に含まれる情報が十分でない場合が多く、報告された事象が、副反応によるものなのか、それとも基礎疾患や他の治療の影響、あるいは偶然に生じ

た出来事によるものなのかを区別することが難しい点が挙げられる。限られた情報のみで個別の因果関係を判断しようとすると、「不明」や「判定不能」となる症例が多数生じてしまう。このため FDA では、複数の症例をまとめて検討し、全体として安全性に問題がないかを評価している。

さらに、米国ではプライバシー保護に関する法令が厳格であり、個別の症例に関する詳細な情報を公表することが制限されている。このため、死亡症例など社会的関心の高いケースであっても、FDA は特定の個人に関する評価結果を公開することはできず、複数の報告を集積して得られた全体像に基づいて安全性に関する評価や見解を示している。

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。ここでいう「シグナル」とは、ある有害事象と医薬品との因果関係の可能性を示す報告情報であり、その関係がこれまで未知である、または十分に確認されていないものを指す。ガイダンスでは、シグナル検出は、販売期間、使用患者数、対象集団、当該医薬品の種類を考慮した方法と頻度で、すべての適切な情報源に由来するデータを検討するとされており、その際、必ず臨床判断を適用することが求められている。個別症例のデータセットの大きさに応じて、個別症例のレビュー、統計分析またはこれら双方を行う場合がある。個別症例毎の評価が該当しない、または実行不可能な場合（例：研究報告、医療情報から検出されたシグナル）には集計データの評価を検討することとされている[2)]。

2. 因果関係評価の考え方と、新しい評価指標について

本研究班では、因果関係評価の仕組みが広く一般に浸透しておらず、また用語の意味や使われ方に関するわかりにくさがある点を、解決すべき重要な課題として整理した。これらを踏まえ、因果関係評価の目的や位置付け、プロセスならびにその表現の在り方について丁寧に整理することに加え、評価に用いられる用語や表記にばらつきが認められることから、判断基準及び文言の統一を図ることが必要であると考えた。

(1)副作用等報告制度における評価の目的と考え方

本研究班では、まず副作用等報告の目的及びその在り方について整理した。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。

副作用等報告制度における個別症例評価の本質は、報告症例の性質（発現頻度が高い、合併症の可能性や自然発生の可能性など他の要因が想定しにくい）から評価が可能な事象について、症例をもとにして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にあり、その過程において、電子添文の改訂や事務連絡の発出などによる注意喚起の要否、ならびにその根拠の妥当性を評価することとしている。

なお、本研究班で議論された因果関係評価は、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等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するものではない。副作用等が生じた際の健康被害救済においても投与された医薬品との関連性を確認しているが、個別症例評価とは目的が異なるものであることから、個別症例評価が評価不能であっても、救済制度では支給対象になることもありうる。個別症例評価は、安全対策措置の必要性を検討する観点から個別症例における因果関係を評価するものであり、当該症例に対する救済の認否を判断することを意図するものではない。

一方、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となる事象を対象として、医薬品投与に関連する安全対策措置の必要性について検討することを目的とするものである。この際、当該疾病に焦点を置いた調査・評価を含めて検討が行われる。集団的評価においても、電子添文の改訂や事務連絡の発出などによる注意喚起の必要性、ならびにその根拠の妥当性を評価することが想定されている。

＜個別症例評価の目的＞
- 個別症例への健康被害救済給付の認否の参考とするような因果関係評価が目的ではなく、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

＜集団的評価の目的＞
- 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）事象に対する**医薬品投与における安全対策措置の必要性（当該事象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

このように、副作用等報告に基づく評価は、【個別症例評価】及び【集団的評価】の双方を通じて、安全対策措置の検討や注意喚起につなげることを基本としている。この評価の考え方は国際的にも整合したものとなっており、今後も継続していくことが適当である。ただし、これらの評価の枠組みは固定的なものではなく、社会状況や科学的知見の進展などを踏まえ、今後も継続的に検討していく必要がある。

(2) $\alpha\ \beta\ \gamma$ による因果関係評価の考え方と役割

次に、本研究班ではワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価に用いられる $\alpha\ \beta\ \gamma$ について、その目的及び位置付けを整理した。$\alpha\ \beta\ \gamma$ は、個々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。

ここで留意すべき点として、$\alpha\ \beta\ \gamma$ 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に用いられるものと誤解されることがあるが、実際にはその判断材料とすることを目的としたものではない。予防接種健康被害救済制度は、法に基づく予防接種は社会防衛上行われる重要な予防的措置であることを踏まえ、極めて稀ではあるが不可避的に健康被害が起こりうるという特性があるにも関わらずあえて実施しなければならないということに鑑み、健康被害を受けた者に対して設けられた制度である。その認定にあたっては、「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も対象とする」という方針も含めて審査が行われているため、ワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価が情報不足等により因果関係を評価できないもの（γ）であっても、予防接種健康被害救済制度では支給対象になることがある。

前述のように、個別の副反応疑い報告症例から得られる情報のみでは未知の副反応に対してワクチンとの因果関係を明確に判断することは困難であり、この点については、WHO 及び FDA においても同様の見解が示されている。

$\alpha\ \beta\ \gamma$ は、このように個別症例の因果関係を確定することはできないという限界を前提としたうえで、ワクチンに関する安全対策措置の必要性を検討するために、事象との関連性、すなわち確からしさを評価するものと位置付けられる。

この位置付けを踏まえ、$\alpha\ \beta\ \gamma$ 評価は、前述のとおり個別症例における評価が困難なものが多いが、以下に示す集団的評価において、主に α や γ と評価された症例に着目することで、包括的な安全性評価にも活用される。

- $\alpha\ \beta\ \gamma$ 評価により分類された各症例について、報告された事象の内容と併せて評価を行い、ワクチンに関する安全対策措置の必要性について検討する（個別症例評価）
- $\alpha\ \beta\ \gamma$ 評価で分類された症例を集団として解析し、報告された事象の内容と併せて評

価することにより、ワクチンに関する安全対策措置の必要性について、より総合的な検討を行う（集団的評価）

このように、αβγ評価は、個別症例評価及び集団的評価の双方において活用されるものである。こうした点を踏まえ、現行のαβγの3区分は維持しつつ、各区分の位置付けについては、個別症例評価及び集団的評価における活用実態を踏まえ、現行の評価の考え方と整合するように整理することが適当である。

以下、αβγ の各区分について、それぞれの考え方及び位置付けを示す。

① α の判断基準と評価の位置付け

α は、安全対策措置の検討に向けて特に注目すべき症例を抽出するための区分として位置付けられる。現行においては、α は「ワクチンと事象との因果関係が否定できないもの」とされているが、本研究班では、安全対策措置を検討するという目的に照らし、α を「安全対策措置を検討する根拠の一つとして、ワクチンと事象との関連性が合理的に示唆されるもの」と整理することが適当であると考えた。

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り、その判断にあたっては、医学・薬学等の専門的観点から総合的に評価される。具体的には、評価対象ワクチンを再接種することにより同様の事象が再発した（＝リチャレンジ陽性）ことや、事象発生までの時間経過に整合性が認められたことなどが、判断の参考として挙げられる。さらに、これらの状況に加え、原疾患や既往歴との関係、時間的推移等を踏まえ、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となるものである。こうした位置付けのもと、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、注目すべき症例を検討するきっかけになる場合もある。また、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。また、α に分類された症例は、個別症例評価にとどまらず、集団的評価においても重要な情報として活用され、安全対策措置の検討に資するものと位置付けられる。

② β の判断基準と評価の位置付け

β 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認められないものとして

位置付けられる。現行においては「因果関係が認められないもの」とされているが、本研究班では、因果関係の有無を断定することの困難性を踏まえ、「ワクチンと事象との関連性が認められないもの」と整理した。

βに分類される症例としては、原疾患や既往歴等により、他の要因によって事象が生じたと合理的に説明できる場合が挙げられる。具体的には、基礎疾患に特異的で、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などが該当する。また、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場合、例えば年単位で進行する疾患がワクチン曝露直後に発現したような症例も、βに分類されると考えられる。これらの判断にあたっては、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評価される。

β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。また、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。

一方で、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。

③ γの判断基準と評価の位置付け

γは、個別症例から得られる情報のみでは、ワクチンと報告された事象との関連性が不明確なものを対象とする区分である。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に分類される症例としては、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に分類される症例は、個別症例としてはワクチンとの関連性を評価することが困難である一方、症例を集積し集団として解析することにより、ワクチン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の評価は、主として疫学的な観点から検討され、医学・薬学等の観点も含めて総合的に判断される。個別症例のみで因果関係を明確に評価でき

る場合や、速やかな安全対策措置を検討する契機につながる場合は多くない。一方で、副反応疑い報告がなされたもののうちワクチンと事象との因果関係が認められないと判断できるものも多くない。そのため、多くの症例がγに分類されることは自然な結果と言える。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」のまま完結させるものではなく、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。

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、性質の異なる症例が幅広く含まれることから、関連性の強弱は連続的であり、その時点での情報の程度に応じてさらに区分して細分類を行うことは困難である。また、仮に細分類を行った場合であっても、分析の負担に比して得られる安全対策措置の判断に必要な情報が必ずしも多くなく、結果として他要因の関与が否定できないものが大多数であることから、安全対策措置の検討に直ちに結び付かないと想定される。このため、関連性の強弱による細分類に依拠するのではなく、例えば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。

このように、医薬品と事象との関連性が不明確であるとしてγに分類された場合であっても、集団として解析を行うことで初めて関連性を評価できる、または評価が確認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に分類される類似症例が集積され、それらを集団として解析することにより、安全対策措置の必要性を検討する契機となる。

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

(3)WHO による因果関係評価分類との比較、及び評価済みの症例の扱いについて

WHO では、ワクチンに限らず医薬品／薬物と事象との因果関係評価について、Certain（確定）、Probable/Likely（おそらく関連あり）、Possible（可能性あり）、Unlikely（おそらく関連なし）、Conditional/Unclassified（条件付き／未分類）、Unassessable/Unclassifiable（評価不能／分類不能）の 6 区分による分類が用いられている。

現在の副反応疑い報告における因果関係評価の多くがγ評価であることは問題ではないかといった趣旨の指摘がなされているが、これを見直す方法として WHO の因果関係評価基準に準拠した分類体系を採用することも選択肢として考えられる。しかしながら、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。また、WHO の 6 区分は現行の評価であれば、Certain、Probable/Likely 及び Possible は α 評価、Unlikely は β 評価、Conditional/Unclassified 及び、Unassessable/Unclassifiable は γ 評価に該当すると考えられるが、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。したがって、個別症例評価の評価区分は WHO の 6 区分ではなく、現行の 3 区分のままが適当である。

以上を踏まえ、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αβγ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

と結論づけることが適切と判断した。

また、本研究では以上の方針でも言及しているが、過去に評価済みの症例について再分類することを提案するものではない。今回の見直しによって評価の枠組みや位置付けを明確化することを目的としたものであり、過去の症例について再分類を行ったとしても、区分自体は従来のままであり、評価の本質が変わるものではないためである。αβγは、あくまで副作用等評価分類の一つの手段であり、安全対策措置の検討につなげるための判断を支える尺度として用いるものである。

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。

3. まとめ

本研究班では、副作用等報告制度の現状と課題を整理したうえで、ワクチンの副反応疑い報告に係る因果関係評価の目的と位置付けを改めて明確化し、安全対策措置の検討に資する評価の在り方について検討を行った。副反応疑い報告の評価は、個別症例から直ちに因果関係を確定することを目的とするものではなく、個別症例評価と集団的評価を適切に組み合わせることにより、安全性上の懸念を早期に把握し、必要な対応につなげるための仕組みである。本研究班は、こうした目的に照らし、現行のαβγによる分類について、その意味や役割を整理するとともに、表現や位置付けに修正を加えることで、より実用性の高い評価指標として運用することが適切であると考えた。今後は、本提言で示した考え方を踏まえ、評価結果の位置付けや安全対策への反映のされ方について、専門家のみならず社会全体と丁寧に共有していくことが重要である。副反応疑い報告の評価の枠組みは固定的なものではなく、科学的知見や社会状況の変化に応じて継続的に見直されるべきものであり、本提言が、より信頼性の高い医薬品等安全対策の構築と、国民の理解促進に資することを期待する。

参考文献

1）https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000710708.pdf

２）大賀圭子ら，通常の医薬品安全性監視，特にシグナル管理に関する欧米の考え方について，薬剤疫学，2021 年 26 巻 2 号 p. 115-126
３）World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014. (Revised March 2016)

（別添）WHO：Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014. (Revised March 2016)（一部抜粋・日本語訳）

World Health Organization

© World Health Organization 2014 (Revised March 2016)

Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization

8.1 Levels of AEFI causality assessment

Causality assessment of AEFI applies to investigating relationships between a vaccine and an adverse event at three levels - the population level, the level of the individual AEFI case report, and in the context of the investigation of signals – all of which depend on an assessment of causality for individual cases. The details are outlined in the Table18.

Table 18. Assessing causality at different levels

Population level: Surveillance data and an appropriate statistical methodology are used to test the hypothesis that there is a causal association between the use of a vaccine and a particular AEFI. At the population level the aim is to answer the question "Can the given vaccine cause a particular adverse event?" This may sometimes be combined with causality assessment at the individual level (of AEFI collected within that system) whereby some or all of the cases of interest could undergo individual case review and causality assessment before inclusion in a group analysis.
Individual AEFI case report: The aim is to estimate the probability that the occurrence of a reported AEFI in a specific individual is causally related to use of the vaccine. The aim of causality assessment at the individual level is to address the question "Did the vaccine given to a particular individual cause the particular event reported?" It is usually not possible to establish a definite causal relationship between a particular AEFI and a particular vaccine on the basis of a single AEFI case report. 個々のAEFI症例報告：特定の個人において報告されたAEFIの発生が、ワクチンの使用と因果関係にある確率を推定することを目的とします。個人レベルでの因果関係評価の目的は、「特定の個人に接種されたワクチンが、報告された特定の事象を引き起こしたのか？」という問いに答えることです。 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に明確な因果関係を確立することは不可能です。
Investigation of signals: The assessment of whether a particular vaccine is likely to cause a particular AEFI takes into account all evidence: individual AEFI cases, surveillance data and, where applicable, cluster investigations as well as nonclinical data.