

第6回 医薬品等行政評価・監視委員会	資料3-1 (医薬品等行政評価・監視委員会委員作成資料)
令和3年12月21日	

2021年12月 日

新型コロナワクチンの安全性評価に関する意見（案）

医薬品等行政評価・監視委員会

新型コロナウイルスの感染を予防するワクチンについては、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（以下「医薬品医療機器法」という。）第14条の3に基づく特例承認が行われた。その後、ワクチンの接種による安全性や接種体制について、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・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（以下「合同部会」という。）¹⁾において、継続して検討が行われている。さらに、接種の対象となる年齢や、接種回数等について現在も世界的に検討されている状況を踏まえ、医薬品等行政評価・監視委員会として、医薬品の安全性の確保又はこれらの使用による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の防止の観点から、以下のとおり意見を述べる。

1. 背景・趣旨(新型コロナワクチンの安全性評価についての国の責任)

医薬品の製造販売業者には、医薬品医療機器法において製造販売承認を受けた医薬品の品質、有効性及び安全性に関する事項その他適正な使用のために必要な情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置の実施が求められる。特例承認制度に基づいて承認された新型コロナウイルスのワクチンにおいては、これに加えて、医薬品医療機器法施行令第28条第3項各号に定める措置を講ずる義務及び医薬品医療機器法第79条第1項の規定に基づく承認条件が付されているものの、承認審査時までには臨床試験等から得られている知見等が限られており、承認時にGMP、GCP調査を必要としないなどの要件緩和も認められていることを鑑みると、市販後の安全対策措置をさらに強化すべきと考えられる。言い換えれば、これらのワクチンについては、国内における感染症のまん延とそれに伴う健康被害の防止を早期に達成することを目的として、通常の承認審査とは異なる手続きにより、製造販売業者にワクチン等の供給を促すために行う薬事承認上の条件緩和政策が適用されているともいえることから、医薬品等行政評価・監視委員会としては、製造販売業者を中心とした通常の安全対策に加え、国の責任においても安全性について特に丁寧かつ十分な検討や対応が必要と考える。また、特例承認制度は、海外で使用実績がある医薬品のみが対象となっていること等から、現在、新たな緊急時承認制度が検討されていることも併せて、厚生労働省においては、医薬品の安全性を確保する上で継続して評価可能

な体制整備に速やかに着手するべきと考える次第である。

2. 新型コロナワクチンの安全性に関する検討事項

新型コロナワクチンの副反応については、医薬品添付文書に重大な副反応として、コミナティ筋注²⁾ およびスパイクバックス筋注（旧名称：COVID-19 ワクチンモデルナ筋注。2021年12月16日に名称変更）³⁾ についてはショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎が、バキスゼブリア筋注⁴⁾ についてはショック、アナフィラキシー、血栓症・血栓塞栓症（脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等）が記載されている。また、これら3つのワクチンの添付文書に、その他の副反応として注射部位の疼痛、頭痛、疲労、悪寒、発熱、筋肉痛、関節痛などが記載されている⁵⁾。また、合同部会では、主に下記の有害事象に関する報告について検討されている。

- ・死亡
- ・アナフィラキシー疑い
- ・心筋炎関連事象疑い
- ・血小板減少症を伴う血栓症（TTS）疑い

3. 新型コロナワクチンと有害事象の因果関係の評価における課題

合同部会では、ワクチン接種と有害事象の因果関係を個別に評価し、その結果を表1のように分類している。その結果、これまでに新型コロナワクチンとの因果関係が α （ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの）と判定された症例はごくわずかであり、大多数の症例は γ （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）に分類されている。とくに死亡については、2021年12月3日時点で、合同部会において接種との因果関係が α と判定された例はない⁶⁾。

表1. 厚生労働省におけるワクチンと有害事象の因果関係評価の分類

α （アルファ）	ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの
β （ベータ）	ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの
γ （ガンマ）	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

しかし、2021年5月26日に開催された合同部会の資料⁷⁾に記載されているように、因果関係の評価においては個別の評価のみに依拠するのではなく、集団としてのデータを系統的に検討していくことが重要である。この資料には、世界

保健機関（WHO）のマニュアルを引用して次のように記載されている：「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」、「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」。

厚生労働省では合同部会において、令和元年度の人口動態統計等を使用してデータの評価を可能な範囲で行っている^{8,14)}が、なお十分な評価が行えているとは言い難い。合同部会で検討されている有害事象について、今後、集団としてのデータを系統的に評価・検討することは重要な課題である。合同部会で検討されている死亡その他の有害事象について、ワクチン接種に伴うリスク上昇の有無を評価すること、およびリスク上昇が認められた場合にはその程度を評価することが必要である。そこで、医薬品等行政評価・監視委員会としては具体的に以下を提案する。

4. ワクチン接種に伴う有害事象リスクの集団としての系統的な評価方法

ワクチン接種後の死亡およびその他の有害事象の発生がワクチンによるか否かの因果関係を1例1例個別に評価することには、上述のように限界がある。したがって、集団としてのデータを系統的に検討する方策を十分に講じることが必要である。そのためには、死亡や有害事象の発生をワクチン接種者と非接種者で比較することを可能とする基盤構築が必要不可欠である。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)の Vaccine Safety Datalink¹⁵⁾ や北欧諸国¹⁶⁾ に代表されるように、いくつかの国で予防接種の有無と医療レセプト等のデータを連結させ、迅速な解析を可能とする体制が構築されている^{17,18)}。日本においてもそのような基盤構築を進めるべきであり、そのために国はリーダーシップを発揮するべきである。

具体的には、厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が、関係する研究者等と十分に連携し、また自治体の協力を得て、以下の対応を行うための体制を講じることが検討すべきである。

1) 死亡のリスクに関する評価

自治体（市区町村）が保有するワクチン接種台帳のデータを、同じ市区町村が保有する人口動態統計（死亡診断書）あるいは戸籍または住民基本台帳のデータと照らし合わせることにより、ワクチン接種者と非接種者における死亡に関する頻度を比較することが可能と考えられる。

2) 死亡以外の有害事象のリスクに関する評価

自治体（市区町村）が保有するワクチン接種台帳のデータを、同じ市区町村が

保有する国保のレセプトデータとリンクすることにより、ワクチン接種者と非接種者における有害事象の発生率を比較することが可能と考えられる。さらに複数の市区町村での結果を統合して解析することにより、より大規模な調査が可能となる。また、都道府県と市区町村の協力を得て、ワクチン接種台帳のデータを都道府県レベルで集約し、都道府県単位の後期高齢者医療のレセプトデータとリンクすることも可能ではないかと思われる。

以上の調査を行うためには自治体の協力が不可欠であるが、厚生労働省の担当部局のみならず、政府が積極的な要請を行うことにより、それが実現する可能性が高まるとと思われる。

5. おわりに(ワクチン接種に関する国民の信頼を得るために)

冒頭で述べたように、新型コロナワクチンは特例承認制度により承認されていることから、通常の審査を経て承認された医薬品よりも市販後の安全対策措置を強化する必要がある。その意味において、特例承認制度と一体化した市販後安全対策を制度として設計することを検討すべきとも考えられる。特例承認制度により承認された医薬品については海外での使用実績も限られていることが多く、市販後に信頼できるデータを国民に提供できる体制の構築は今後のことを見据えても重要であると思われる。また、4. で述べたワクチンでの大規模データの活用は、安全性評価とともに有効性評価においても活用できると考えられ^{17,18)}、特例承認されたワクチンでは特にその役割が期待できると考えられる。

患者・消費者にとっては、試験・調査の結果に対する信頼性とともに、安全対策全体のプロセスの保証に対する信頼性が重要である。そのためには、科学的なアセスメントに基づく判断を行うとともに、それがどのようになされたのか、その過程を広く国民に伝えることが国民の信頼を得るために肝要であると考えられる。

【出典および注】

- 1) 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・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（合同開催）については、下記サイトを参照。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html

- 2) 医薬品添付文書「コミナティ筋注」（2021年12月改訂（第10版））。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_10

- 3) 医薬品添付文書「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」（2021年12月改訂（第8版））。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256_6313

41EA1020_1_08

- 4) 医薬品添付文書「バキスゼブリアTM筋注」(2021年9月改訂(第4版)).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_631341FA1024_1_05
- 5) 上記1)から3)の添付文書は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の下記サイトから最新版の入手が可能.
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 6) 第73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3年度第23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(合同開催)の資料1-3-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862202.pdf>
同上の資料1-3-2.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000861755.pdf>
- 7) 第60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3年度第8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(合同開催)の資料1-5.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000791582.pdf>
- 8) 第62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3年度第11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(合同開催)の資料1-5-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000796562.pdf>
- 9) 第66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3年度第15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(合同開催)の資料1-5-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000822636.pdf>
- 10) 第67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3年度第16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(合同開催)の資料1-6-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000823373.pdf>
- 11) 第69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3年度第18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(合同開催)の資料2-7-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844080.pdf>
- 12) 第70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3年度第19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(合同開催)の資料1-1-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>

- 13)第 72 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 3 年度第 22 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（合同開催）の資料 2-6-1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000854107.pdf>
- 14)第 73 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 3 年度第 23 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（合同開催）の資料 1-7-1
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862253.pdf>
- 15)Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Datalink (VSD).
<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>
- 16)Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114
<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114.long>
- 17)Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. doi: 10.1136/bmj.n1088
<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088.long>
- 18)Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765>