

調査・研究 の名称	MID-NET®に基づく COVID-19 ワクチンに関する安全性プロファイル等の評価
調査対象 品目	2022年1月末時点で、新型コロナウイルスによる感染症（以下、「COVID-19」）の予防の効能・効果で製造販売承認が取得された以下のワクチン（以下、「COVID-19 ワクチン」） <ul style="list-style-type: none"> • コロナウイルス修飾ウリジン（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（コミナティ筋注、コミナティ筋注5～11歳用）（以下、「コミナティ」） • コロナウイルス修飾ウリジン（SARS-CoV-2）RNA ワクチン（スパイクバックス筋注）（以下、「スパイクバックス筋注」） • コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）（以下、「バキスゼブリア筋注」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬事承認された COVID-19 ワクチンの安全性に関しては、個別の副反応疑い報告に基づく安全性評価に加え、様々な調査が実施されてきているが、継続的に多様な情報源を活用し、安全性プロファイルを調査し、情報提供することは重要。 ■ 本調査では、本邦の実臨床下における COVID-19 ワクチンの安全性に関する情報提供を目的として、MID-NET®を活用して調査を実施することとした。
調査目的	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査1（検査値の経時的推移の確認） COVID-19 ワクチン接種前後の各種検査値の経時的推移等を確認する。 ■ 調査2（有害事象発現状況の探索的評価） COVID-19 ワクチン接種後の有害事象の発現状況について、Self-Controlled Case Series（以下、「SCCS」）デザインを用いて探索的に評価する。
MID-NET® の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査結果を指標とした評価を実施するために選択</p> <p>データ期間：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査1 2020年2月18日～2022年7月31日 • 調査2 ①2020年1月15日～2022年7月31日 ②2019年1月1日～2022年7月31日 <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10拠点22病院）のデータを利用</p>
調査方法 の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査1 • 対象集団 調査1では、対象集団を2つ作成した。 <ul style="list-style-type: none"> A) 本邦にて COVID-19 ワクチンの接種が開始された 2020年2月18日以降に COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例 B) COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例のうち、接種記録数を被接種回数とみなした症例※ <p>※ 初回の接種記録日時点（以下、「t₁」）の年齢に基づき、18歳以上の症例については、</p>

2021年11月11日（追加免疫の承認日）の前日までに初回のCOVID-19ワクチンの接種記録を有する症例、18歳未満の症例については、観察期間中に2回のCOVID-19ワクチン接種記録がある症例とした。

- **COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における経時的推移を確認した検査項目**
複数の検査項目について、COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における経時的推移を確認したが、本調査結果概要においては、一例としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の経時的推移を掲載した。
- **観察期間の定義**
観察期間は、データ期間中の最初の診療記録日から最後の診療記録日までとした。
- **解析を行う項目及び方法**
対象集団 A において、 t_1 時点の COVID-19 ワクチンの接種記録を基に COVID-19 ワクチンの商品名で分類し、以下について集計した。
 - 観察期間における COVID-19 ワクチンの接種記録状況
 - 観察期間の開始日から t_1 の前日までに記録された医薬品の処方歴及び既往歴

対象集団 B において、各 COVID-19 ワクチンの接種記録日前後における検査値の経時的推移を箱ひげ図により描画した。

- t_1 及び 2 回目のワクチン接種記録日（以下、「 t_2 」）を起点に各接種記録日の前日までの検査値が正常範囲内にあった症例に関して、検査値の経時的推移を箱ひげ図により描画した。なお、 t_2 を起点とする場合には、 t_1 の翌日以降に検査記録日を有する検査値を対象とした。

■ 調査 2

● 対象集団

調査 2 では、対象集団を 2 つ作成した。なお、SCCS デザインを用いて COVID-19 ワクチン接種後に発現した事象の発現率比を推定するため、組入れ基準を設定した。

C) データ期間①に COVID-19 ワクチンの接種記録を有する症例のうち、以下の組入れ基準を満たした症例

※ 組入れ基準

- ① COVID-19 ワクチンの接種記録数を被接種回数とみなした症例
- ② 観察期間の開始日から t_1 前までに少なくとも 1 回の診療記録を有する症例
- ③ 観察期間中に評価対象に選定した事象が認められた症例
- ④ 観察期間中に死亡していない症例
- ⑤ いずれかのワクチン接種日以降にショック・アナフィラキシーを発現していない症例

また、評価対象とした事象の発現に対して COVID-19 の流行が及ぼす影響を確認するために、以下の集団を設定した。

D) 対象集団 C のデータ期間①をデータ期間②に変更して同様に特定した症例

- **観察期間の定義**

観察期間は、データ期間中における最初の診療記録日から以下のいずれかの早い日までとした。

- ① COVID-19 の病名記録日
- ② t_2 の前日 (t_1 と t_2 の接種間隔が 20 日未満の場合)
- ③ データ期間中の最後の診療記録日

- **評価対象とした事象及び定義**

本調査で評価対象とした事象及び各事象の定義は、以下のとおりとした。なお、事象の発現日は傷病名の診療記録日とした。

- 評価対象とした事象

血小板減少を伴う血栓症、心膜炎、心筋炎、脳梗塞、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、脳出血、肺塞栓症、虫垂炎、ベル麻痺、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、脳脊髄炎、ナルコレプシー、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、帯状疱疹、リンパ節腫脹、疼痛（局所性又は全身性）、倦怠感、脱力感

- 定義

各事象に関連する傷病名を ICD¹10 コードで定義し、当該事象による初回の入院のみを評価対象とした。なお、「血小板減少を伴う血栓症」については、血小板数が 15 万 / μ L 未満の条件を病名と組み合わせた。

- **解析を行う項目及び方法**

- 観察期間の開始日から t_1 の前日までの医薬品の処方歴及び既往歴を確認した。
- 本調査の SCCS デザインでは、COVID-19 ワクチンの各接種記録日から 21 日間をリスク期間、観察期間から各リスク期間を除いた期間をコントロール期間と定義した。条件付きポアソン回帰モデルを用いて、対象集団 C におけるコントロール期間に対するリスク期間の各事象の発現率比、95%信頼区間及び p 値を推定した。
- 参考情報として、評価対象とした事象の発現に対して COVID-19 の流行が及ぼす影響を確認する解析を実施した。当該解析では、観察期間開始日から 2020 年 1 月 14 日までを参照期間、観察期間から各リスク期間及び参照期間を除いた期間をコントロール期間と定義した。条件付きポアソン回帰モデルを用いて、対象集団 D における参照期間に対するコントロール期間の各事象の発現率比、95%信頼区間及び p 値を推定した。

¹ International statistical Classification of Diseases and related health problems

調査結果
の概略

■ 調査1の結果

• 対象集団

いずれかの COVID-19 ワクチンの接種記録を有した症例数及び件数は表1のとおりであった。表1を踏まえて、以降の調査対象を t₁ にコミナティの記録を有する症例に限定した。

表1. 対象集団 A における COVID-19 ワクチンの接種記録状況

一般名	接種記録件数	接種記録を有する 症例数	接種記録数の 中央値 (四分位範囲)
コミナティ	134,969	64,851	2 (2.0-3.0)
スパイクバックス筋注	<10	<10	1 (1.5-2.0)
バキスゼブリア筋注	0	0	0

• 接種記録状況等

性別、年齢別等の分布は表2のとおりであった。

表2. 対象集団 A における COVID-19 ワクチンの接種記録状況

		コミナティ (N=64,851)	
性別			
	男性	28,061	(43.3)
	女性	36,790	(56.7)
年齢			
	平均年齢 (±標準偏差)	50.69 ±	19.90
	5~12 歳	41	(0.1)
	12~17 歳	2,204	(3.4)
	18~29 歳	10,107	(15.6)
	30~39 歳	8,249	(12.7)
	40~49 歳	10,276	(15.8)
	50~59 歳	11,695	(18.0)
	60~69 歳	7,997	(12.3)
	70~79 歳	9,082	(14.0)
	80 歳以上	5,200	(8.0)
COVID-19 ワクチン接種記録			
	接種記録を 1 回以上有する人数	64,851	(100.00)
	接種記録を 2 回以上有する人数	51,687	(79.7)
	接種記録を 3 回以上有する人数	17,105	(26.4)
	接種記録を 4 回以上有する人数	1,325	(2.0)
	接種記録を 5 回以上有する人数	<10	(<0.0)
COVID-19 ワクチン接種記録間隔 (日)			
	1 回目~2 回目 (中央値,四分位範囲)	21.0	(21.0 - 21.0)
	2 回目~3 回目 (中央値,四分位範囲)	242.0	(222.0 - 259.0)
	3 回目~4 回目 (中央値,四分位範囲)	161.0	(154.0 - 169.0)
	4 回目~5 回目 (中央値,四分位範囲)	237.0	(237.0 - 237.0)
COVID-19 ワクチン接種時点の入院の有無			
	1 回目	299	(0.5)
	2 回目	84	(0.1)
	3 回目	<10	(<0.0)
	4 回目	0	(0)
	5 回目	0	(0)
t ₁ の前日までの既往歴			
	悪性腫瘍	7,238	(11.2)
	慢性閉塞性肺疾患	239	(0.4)
	気管支喘息	1,925	(3.0)
	慢性腎臓病	708	(1.1)

糖尿病	8,392	(12.9)
高血圧	7,723	(11.9)
脂質異常症	5,513	(8.5)
関節リウマチ	647	(1.0)
t1 の前日までの医薬品の処方歴		
ステロイド薬	2,053	(3.2)
JAK 阻害薬*	16	(0.0)
免疫抑制薬	206	(0.3)
生物学的製剤	65	(0.1)
ACE 阻害薬*	507	(0.8)
ARB*	3,818	(5.9)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	3,959	(6.1)
抗凝固薬	2,218	(3.4)
抗血小板薬	2,791	(4.3)
COVID-19 治療薬	696	(1.1)

* JAK 阻害薬：ヤヌスキナーゼ阻害薬、ACE 阻害薬：アンジオテンシン酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

● 対象集団 B における各種検査値の経時的推移

t₁ 及び t₂ を起点として検査結果値の中央値の経時的推移を箱ひげ図により確認したが、いずれの検査項目においても特段の変化は認められなかった。図 1 には一例として AST の結果を示した。

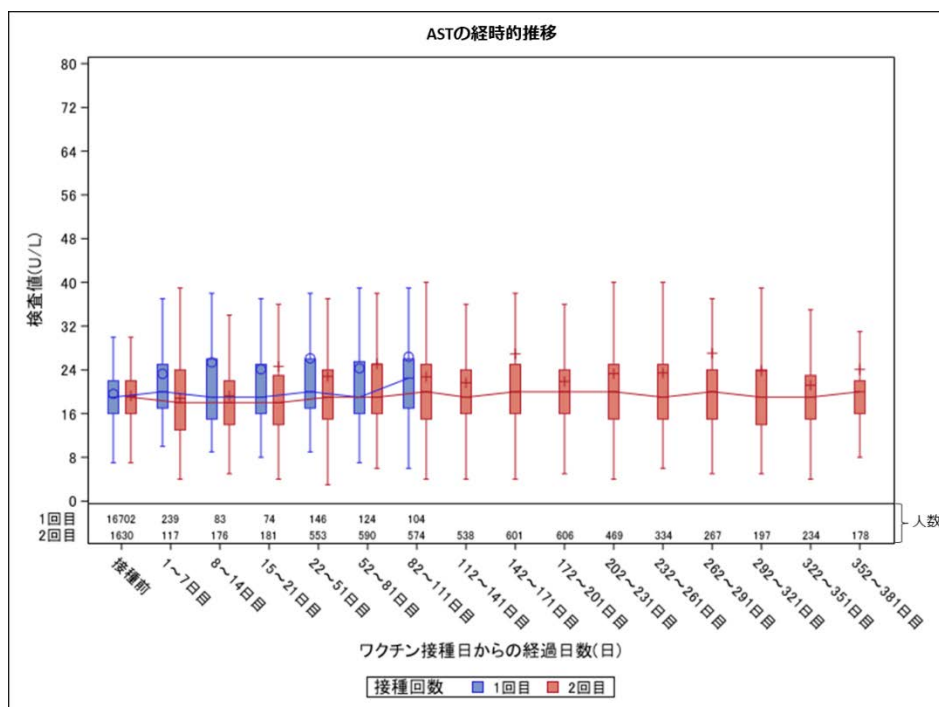


図 1. AST の経時的推移

■ 調査 2 の結果

● 対象集団

対象集団 C の症例数は 380 人、対象集団 D の症例数は 597 人であった。

● 対象集団 C における接種状況等

対象集団 C における性別、年齢別等の分布は表 3 のとおりであった。

表 3. 対象集団 C における COVID-19 ワクチンの接種記録状況等

		コミュニティ (N=380)	
性別	男性	210	(55.3)
	女性	170	(44.7)
年齢	平均年齢 (±標準偏差)	68.10 ±	16.65
	5～12 歳	0	(0.0)
	12～17 歳	<10	(<2.6)
	18～29 歳	15	(3.9)
	30～39 歳	≥10	(≥2.6)
	40～49 歳	19	(5.0)
	50～59 歳	47	(12.4)
	60～69 歳	63	(16.6)
	70～79 歳	124	(32.6)
	80 歳以上	97	(25.5)
COVID-19 ワクチン接種記録			
	接種記録を 1 回有する人数	121	(31.8)
	接種記録を 2 回有する人数	111	(29.2)
	接種記録を 3 回有する人数	<30	(<7.9)
	接種記録を 4 回有する人数	<10	(<2.6)
	接種記録を 5 回有する人数	0	(0)
COVID-19 ワクチン接種記録間隔 (日)			
	1 回目～2 回目 (中央値,四分位範囲)	21.0	(21.0 - 21.0)
	2 回目～3 回目 (中央値,四分位範囲)	232.5	(222.0 - 249.0)
	3 回目～4 回目 (中央値,四分位範囲)	150.5	(150.0 - 151.0)
COVID-19 ワクチン接種時点の入院の有無			
	1 回目	<10	(<2.6)
	2 回目	0	(0)
	3 回目	0	(0)
	4 回目	0	(0)
	5 回目	0	(0)
t1 の前日までの既往歴			
	悪性腫瘍	49	(12.9)
	慢性閉塞性肺疾患	<10	(<2.6)
	気管支喘息	14	(3.7)
	慢性腎臓病	<10	(<2.6)
	糖尿病	73	(19.2)
	高血圧	75	(19.7)
	脂質異常症	56	(14.7)
	関節リウマチ	<10	(<2.6)
t1 の前日までの医薬品の処方歴			
	ステロイド薬	25	(6.6)
	JAK 阻害薬*	0	(0)
	免疫抑制薬	<10	(<2.6)
	生物学的製剤	0	(0)
	ACE 阻害薬*	<10	(<2.6)
	ARB*	45	(11.8)
	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	47	(12.4)
	抗凝固薬	42	(11.1)
	抗血小板薬	53	(13.9)
	COVID-19 治療薬	<10	(<2.6)

* JAK 阻害薬：ヤヌスキナーゼ阻害薬、ACE 阻害薬：アンジオテンシン酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

• 対象集団 C における各事象の発現率比

対象集団 C における解析の結果、コントロール期間に対するリスク期間における発

現率比は、別表 1 のとおりであった。いずれの事象においても発現率比の 95%信頼区間に 1 を含んでおり、統計学的に有意な結果は得られなかった。

- **対象集団 D における各事象の発現率比**

対象集団 D における解析の結果、参照期間に対するコントロール期間における発現率比は、別表 2 のとおりであった。ベル麻痺を除く全ての事象で発現率比の点推定値は 1 を下回っており、特に、脳梗塞、脳出血及び虫垂炎に関しては、95%信頼区間の上限が 1 を下回っていた。

- **調査 1 及び 2 の結果を踏まえた考察**

- 本調査には多くの限界が存在することに留意して結果を解釈する必要があるものの、以下を踏まえると、本調査において COVID-19 ワクチンの接種による特段の安全性上の懸念は示されなかったと考えられる。

- 調査 1 の結果、いずれの検査項目についても検査値に特段の変化は認められなかったことから、COVID-19 ワクチンの接種によって、検査値に特段の変化は生じないと考えられる。

- 調査 2 の結果、コントロール期間に対するリスク期間の発現率比の 95%信頼区間に 1 を含んでいた。また、帯状疱疹の発現率比の点推定値が高い傾向を示したものの、帯状疱疹については外来治療が行われることが多く、本調査では入院に限定したため総発現数は 10 未満と少なく、さらに参照期間に対するコントロール期間における発現率比の点推定値は 1 を下回り、低い傾向にあった。これらのことを踏まえると、コントロール期間に対するリスク期間における発現率比は適切に推定できていないおそれがあると考えられる。なお、本邦で実施された観察研究^{2,3}や帯状疱疹に関するメタ解析⁴の結果からは、COVID-19 ワクチンと各事象の関連は示唆されていない。

- **本調査の主な限界**

- 調査 1 及び調査 2 に共通した限界は以下のとおりであった。

- ✓ コミナティ以外の COVID-19 ワクチンについては、十分な接種記録者数を確認できなかったため、評価できなかった。

- ✓ COVID-19 ワクチンの接種記録を用いて接種の有無を定義したこと、及び他院における COVID-19 ワクチンの接種記録が取得できないことを踏まえると、被接種回数の誤分類やリスク期間をコントロール期間に誤分類している可能性がある。

- 調査 2 で推定した COVID-19 ワクチン接種後における各事象の発現率比は、以上の限界に加え、以下を含む限界がある点に留意が必要である。

² Y. Takeuchi, M. Iwagami, S. Ono et al., A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan, Vaccine, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.088>

³ C. Ishiguro, W. Mimura, Y. Uemura et al., Multiregional Population-Based Cohort Study for Evaluation of the Association Between Herpes Zoster and mRNA Vaccinations for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2: The VENUS Study. Open Forum Infectious Disease 2023;1-10

⁴ Fengge Wang, Yidan Gao, Abram L. Wagner et al., A systematic review and meta-analysis of herpes zoster occurrence/recurrence after COVID-19 infection and vaccination. J Med Virol. 2024;96:1-10

	<ul style="list-style-type: none">✓ 本調査の SCCS デザインで推定した発現率比は、リスク期間を 21 日間に設定した結果であり、COVID-19 ワクチン接種後に認められた事象が、COVID-19 ワクチン接種によって引き起こされた事象であるとは必ずしも言えない。✓ MID-NET®では「COVID-19 ワクチンを接種していない者」を特定できないため、時間依存性共変量について調整できないこと、及びコントロール期間における各事象の発現者数を網羅できないことを踏まえると、発現率比は適切に推定されていないおそれがある。✓ SCCS デザインに一般的に求められる前提条件を満たしていることを完全には保証できないため、発現率比は適切に推定されていないおそれがある。
--	---

別表 1. SCCS デザインを用いて推定したコントロール期間に対するリスク期間における発現率比

事象名†	総発現数	リスク期間		コントロール期間		発現率比‡	95%信頼区間	p 値
		発現数	追跡期間 (人年)	発現数	追跡期間 (人年)			
血小板減少を伴う血栓症	<10	<10	0.08	<10	3.68	§ (§ - §)	§	
脳梗塞	161	<10	6.76	≥10	149.39	1.70 (0.74 - 3.87)	0.21	
急性心筋梗塞	61	0	1.97	61	48.80	* (* - *)	*	
深部静脈血栓症	17	0	0.46	17	13.40	* (* - *)	*	
脳出血	62	<10	1.97	≥10	45.76	0.98 (0.13 - 7.42)	0.98	
肺塞栓症	<10	0	0.11	<10	1.49	* (* - *)	*	
虫垂炎	51	<10	1.54	≥10	34.22	1.05 (0.14 - 8.12)	0.96	
ベル麻痺	<10	0	0.23	<10	7.20	* (* - *)	*	
播種性血管内凝固症候群	<10	0	0.17	<10	2.73	* (* - *)	*	
脳脊髄炎	<10	0	0.25	<10	3.14	* (* - *)	*	
帯状疱疹	<10	<10	0.37	<10	6.62	6.29 (0.57 - 69.55)	0.13	
リンパ節腫脹	<10	0	0.17	<10	3.24	* (* - *)	*	
疼痛 (局所性又は全身性)	10	0	0.46	10	9.91	* (* - *)	*	

†リスク期間又はコントロール期間で認められた事象

‡条件付きポアソン回帰モデルにより算出した発現率比

*計算不可

§推定不可

注) MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないようマスクしている。

別表 2. SCCS デザインを用いて推定した参照期間に対するコントロール期間における発現率比

事象名 [†]	総発現数	コントロール期間		参照期間		発現率比 [‡]	95%信頼区間	p 値
		発現数	追跡期間 (人年)	発現数	追跡期間 (人年)			
血小板減少を伴う血栓症	<10	<10	9.11	<10	6.72	0.83 (0.15 - 4.52)	0.83	
脳梗塞	243	156	308.64	79	142.21	0.54 (0.39 - 0.75)	0	
急性心筋梗塞	86	61	99.09	25	35.47	0.34 (0.18 - 0.64)	0	
深部静脈血栓症	26	≥10	26.85	<10	16.82	0.72 (0.28 - 1.89)	0.51	
脳出血	96	62	108.84	33	52.8	0.48 (0.28 - 0.8)	0.01	
肺塞栓症	<10	<10	12.96	<10	3.71	0.04 (0 - 0.38)	0	
虫垂炎	91	50	106.54	40	51.96	0.28 (0.17 - 0.49)	0	
ベル麻痺	<10	<10	9.94	<10	3.59	1.59 (0.16 - 15.89)	0.69	
播種性血管内凝固症候群	<10	<10	3.99	0	0.67	* (* - *)	*	
脳脊髄炎	<10	<10	7.14	<10	3.11	0.25 (0.02 - 2.76)	0.26	
帯状疱疹	10	<10	15.1	<10	6.15	0.33 (0.07 - 1.51)	0.15	
リンパ節腫脹	<10	<10	8.01	<10	2.71	0.19 (0.02 - 2.16)	0.18	
疼痛 (局所性又は全身性)	24	10	36.05	14	15.21	0.14 (0.05 - 0.41)	0	

[†]リスク期間又はコントロール期間で認められた事象

[‡]条件付きポアソン回帰モデルにより算出した発現率比

*計算不可

注) MID-NET®の公表基準に基づき 10 未満の患者数が特定できないようマスクしている。