

2021(令和3)年6月23日

副反応疑い報告の状況について

心筋炎の概要について

- 心筋炎については軽症例の確定診断が困難とされるため、疫学情報の捕捉が難しい疾患であるが、その病状等の概要につき循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年改訂版）より抜粋した。

心筋炎の概要

- 心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患である。心膜まで炎症が及ぶと心膜心筋炎と呼ばれる。軽症例は確定診断が困難なために、我が国における発症率や死亡率の詳細は不明である。心筋炎のほとんどは無症候性に、あるいは他疾患に姿を変えて日常診療上現れている、そのような認識がまず求められる。（中略）心筋炎は循環器疾患総体の中では発症頻度の少ない疾病に属する。
- 心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。病原体として、ウイルス、細菌、リケッチア、クラミジア、スピロヘータ、マイコプラズマ、真菌、原虫、寄生虫などが知られている。
- 多くの急性心筋炎患者ではかぜ様症状（悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感）や食思不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が先行する。その後、数時間から数日の経過で心症状が出現する。心症状には、①心不全徴候（出現頻度約70%）、②心膜刺激による胸痛（約44%）、③心ブロックや不整脈（約25%）に随伴する症状がある。これらの症状発現の有無は病変の部位や炎症の程度、それに心筋炎の広がりによって決まる。軽症例を含めれば、心筋炎は決して発症頻度の少ない疾患ではないであろう。しかし、症状や徴候が非特異的なため、臨床上症状や症候が明白な心筋炎はまれである。

心筋炎の一般的な経過や治療、予後等について

- 心筋炎の病像は幅広いものであるが、一般的な急性心筋炎に関する病状や経過に関連した記載について循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年改訂版）より以下に抜粋する。

心筋炎の一般的な経過や治療、予後等の概要

- 心筋炎は幅広い病像を示すとされるが、一般的な急性心筋炎に限ればその基本的な病状や経過は比較的単一である。すなわち、炎症期が1～2週間持続した後に回復期に入る。
- 急性心筋炎と診断されても、心徴候のみで心症状が顕著でないのであれば、入院したうえでの安静臥床と、バイタルサインや心電図、心エコー図、心筋トロポニン値などの注意深い経過観察のみで対処できる。急変時の心肺危機管理に迅速対応が可能な状況を構築しておく。

米国における新型コロナワクチン接種後の心筋炎関連事象について

- 新型コロナワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、米国における最新の状況は以下のとおりである。

心筋炎関連事象に対する米国の報告・対応状況

【米国】 <ファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチンを合わせて解析>

心筋炎関連事象について、1回目接種後よりも2回目接種後の方が報告例が多く（2回目接種後で16.1件／100万回接種*）、年齢が低く、発症までの期間が短かった。また、男性の割合が大きく、2回目接種後の報告例の約8割は男性であった。2回目接種後の報告例について、年齢による層別解析を行った結果、16歳～24歳の集団では実際の報告数の方が予測値よりも大きかった。報告例の約8割は完全に回復し無症状となった†。

※ 現時点においては、mRNAワクチン接種に関して心筋炎関連事象に係るシグナルは認められなかったとされており、mRNAワクチン接種と心筋炎関連事象の因果関係については言及されていない。

* VSD (Vaccine Safety Datalink)の枠組みに基づく。

† VAERSに報告された心筋炎、心膜炎の30歳以下の475症例のうち、退院済で回復状況が追跡できた221例のうち180例が完全に回復。

(Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Presentation - COVID-19 Vaccine Safety Updates)
<https://www.fda.gov/media/150054/download>

英国、欧州における新型コロナワクチン接種後の心筋炎関連事象について

- 新型コロナワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、英国、欧州における最新の状況は以下のとおりである。

心筋炎関連事象に対する英国、欧州の報告・対応状況

【英国】 新型コロナワクチン（ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社）接種に伴い受領した心筋炎・心膜炎の報告について、非接種群における予測値を対照として評価したところ、英国におけるワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の報告数は、一般に各年齢層における予測値と同様もしくは下回っており、現時点ではCOVID-19ワクチン接種に伴うリスク上昇は示唆されない。

(MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年6月17日))
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions>

【欧州】 いずれの新型コロナワクチン（ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社、ヤンセン社）接種後においても心筋炎関連事象が報告されている。ワクチンとの因果関係の有無を結論づけるには引き続き解析が必要であり、製造販売業者に対して追加データの提出を求めている。

・ファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン：迅速に評価を進めており、2021年7月中に結論を出す予定。現時点で製品情報に更新なし。

※出典によって異なるが、新型コロナウイルス流行以前の欧州における心筋炎・心膜炎の発症率は、一年あたり1～10人/10万人。

(EMA: COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis)
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis>

(European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update, Comirnaty- June 18, 2021 他)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-18-june-2021_en.pdf

医療機関から心筋炎関連事象を発症したとして報告された事例の概要

- 副反応疑い報告制度において、コミナティ筋注接種後の心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）として、接種開始から6月13日までに、医療機関から12件*（11例）の報告があった。
- 年齢群別では、40歳未満：8件*（7例）、40歳～65歳未満：2件、65歳以上：2件であった。

* 40歳未満の男性1例は、心筋炎・心膜炎の両者の記載があるため、1例分を2件として計上。

	合計	40歳未満			40歳～65歳未満			65歳以上		
		男女計	男	女	男女計	男	女	男女計	男	女
合計 (件)	12	8*	7*	1	2	1	1	2	1	1
心筋炎 (件)	8	6	5	1	1	1	0	1	0	1
心膜炎 (件)	4	2	2	0	1	0	1	1	1	0

なお、武田/モデルナ社ワクチン接種後に心筋炎関連事象として報告された事例は確認されていない。

<参考>令和元年度における心筋炎関連事象の発生者について（非ワクチン接種者）

NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）によるレセプトの集計の概要

- 非ワクチン接種者における心筋炎関連事象の発生率の参考とするために、心筋炎関連病名を狭義と広義の2通りで定義し、それぞれについて性年齢階級別で患者数を集計した結果は以下の通りであった。

<集計方法の詳細>

- ・疾患の定義 狭義の定義：急性心筋炎・急性心膜炎等 広義の定義：放射線・癌性・慢性等を除く心筋炎・心膜炎
- ・患者数 定義された病名が新たに付与された患者の人数。（レセプト上「疑い」とされたものは含まない。）ただし、過去12か月以内に定義された病名で受診していない場合に限る。複数医療機関に受診した場合は名寄せして計上。入院・入院外を含む。
- ・集計期間 2019年4月1日～2020年3月31日

	合計※	40歳未満			40歳～65歳未満			65歳以上		
		男女計	男	女	男女計	男	女	男女計	男	女
狭義の疾患定義(人)	5,861	1,404	1,018	386	1,782	1,217	565	2,675	1,615	1,060
広義の疾患定義(人)	15,347	2,774	1,808	966	4,546	2,732	1,814	8,027	4,241	3,786
令和元年度人口(千人)	110,933	32,916	16,844	16,072	42,266	21,214	21,053	35,751	15,537	20,212
(参考) 狭義の疾患定義 100万人・日当たり	0.14	0.12	0.17	0.07	0.12	0.16	0.07	0.20	0.28	0.14
(参考) 広義の疾患定義 100万人・日当たり	0.38	0.23	0.29	0.16	0.29	0.35	0.24	0.62	0.75	0.51

※15歳以上の合計 令和三年度厚生労働科学研究「地域の実情に応じた医療提供体制の構築を推進するための政策研究」（研究代表者：今村知明）により集計を実施

*本データの解釈にあたっては、心筋炎の多くは細菌やウイルスの感染によって生ずるとされており、かぜ様症状（悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感）や食思不振、悪心、嘔吐、

下痢などの消化器症状であることから、軽症の心筋炎を発症していても医療機関を受診せず、捕捉されていない症例が潜在的に存在すると思われることに注意を要する。

COVID-19 Registry JAPANに基づく解析の概要

- レジストリー概要：新型コロナウイルス感染症と診断され、入院した症例。2021年5月31日時点：研究参加施設922施設、登録症例数41,385症例。<https://covid-registry.ncgm.go.jp/about-the-registry/#section01>
- 集計対象：レジストリー登録者のうち、集計可能であった40,843人のうち15歳以上の例において心筋炎関連事象を合併したと考えられる者※について集計。

※調査項目のうち合併症「心筋炎・心外膜炎・心筋症」の欄にチェックがあった者。

	合計		15歳～40歳未満		40歳～65歳未満		65歳以上	
	男	女	男	女	男	女	男	女
対象人数	21,950	16,482	4,798	3,765	8,825	4,675	8,327	8,042
心筋炎関連事象者数*	23(4)	10(1)	4(1)	0	8(1)	5(0)	11(2)	5(1)
感染者100万人あたりの心筋炎関連事象者数	1,048	607	834	0	907	1,070	1,321	622

*括弧内は心筋炎関連事象を合併したと考えられる者のうち、死亡者数

- 新型コロナウイルス感染症の合併症として心筋炎関連事象が疑われる事例が報告されており、感染者100万人あたりの心筋炎関連事象者数は男性1,048人、女性607人であった。

国内外のファイザー社ワクチン接種後における心筋炎関連事象について

○ ファイザー社ワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、国内外における報告状況は以下のとおりであった。

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回または人接種あたりの報告件数	出典・備考
日本	2021年2月17日 ～2021年6月13日	12件* /17,140,309人接種 12件* /23,245,041回接種* (1回目17,140,309接種、2回目6,104,732接種) (うち、高齢者等接種1回目 11,944,232接種、2回目2,203,659接種)	0.7件/100万人接種 0.5件/100万回接種	※医療従事者等の接種回数（6/11時点）及び高齢者等の接種回数（6/13時点）を合算（首相官邸Webサイト（6/14時点掲載データ参照）） https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html * 11例のうち、1例は心筋炎、心膜炎の両方の記載があるため、12件と計上。
米国	2020年12月14日 ～2021年2月13日	2件/829,657回接種	2.4件/100万回接種	ワクチン諮問委員会（ACIP）における米国疾病予防管理局（CDC）会議資料 2021年3月1日 https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-shimabukuro.pdf VSD (Vaccine Safety Datalink) の枠組みに基づき、ファイザー社・モデルナ社ワクチンの心筋炎・心膜炎の合計値を計上。
英国	2020年12月9日 ～2021年6月9日*	心筋炎39件 心膜炎27件 /約2,640万回接種 (1回目約1,560万回、2回目約1,080万回接種)	心筋炎1.5件/100万回接種 心膜炎1.0件/100万回接種	MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年6月17日) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions このほか、ウイルス性心膜炎1件、ストレプトコッカス性心内膜炎1件の報告あり。 ※ファイザー社ワクチンの心筋炎関連事象の集計時点は6月2日と記載されているが、他社ワクチンの集計時点が6月9日であること、6月2日時点の集計値（6月10日発出の報告書）から数値が増加していること等をふまえ、6月9日時点として記載。
欧州	～2021年5月末*	心筋炎122件 心膜炎126件 /約1億6,000万回接種	心筋炎0.8件/100万回接種 心膜炎0.8件/100万回接種	EMA: COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis ※集計開始日の記載なし。

国内外のモデルナ社ワクチン接種後における心筋炎関連事象について

○ モデルナ社ワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、国内外における報告状況は以下のとおりであった。

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回または人接種あたりの報告件数	出典・備考
日本	2021年2月17日 ～2021年6月13日	0件/440,278人接種 0件/440,278回接種※ (1回目440,278接種、2回目0接種)	0件/100万人接種 0件/100万回接種	※医療従事者等の接種回数（6/11時点）及び高齢者等の接種回数（6/13時点）を合算 (首相官邸Webサイト（6/14時点掲載データ参照）) https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html
米国	2020年12月14日 ～2021年2月13日	2件/829,657回接種	2.4件/100万回接種	ワクチン諮問委員会（ACIP）における米国疾病予防管理局（CDC）会議資料 2021年3月1日 https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-shimabukuro.pdf VSD (Vaccine Safety Datalink)の枠組みに基づき、ファイザー社・モデルナ社ワクチンの心筋炎・心膜炎の合計値を計上。
英国	2020年4月* ～2021年6月9日	心筋炎2件 ⁺ /約56万回接種	心筋炎3.6件/100万回接種	MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年6月17日) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions * 集計開始日の記載がないため、報道等をもとに推定集計開始時期を記載。 ⁺ 心膜炎については報告なし。
欧州	～2021年5月末※	心筋炎16件 心膜炎18件 /約1,900万回接種	心筋炎0.8件/100万回接種 心膜炎0.9件/100万回接種	EMA: COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis ※集計開始日の記載なし。

注：武田/モデルナ社ワクチンとファイザー社ワクチンは、被接種者の属性等が大きく異なるため、単純な比較は困難であることに留意を要する。

心筋炎関連事象及び副反応疑い報告例に関する全体のまとめ

心筋炎関連事象についてのまとめ

- 心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）は、一般にウイルス感染等によって発症する。顕在的な症例は稀であるが、無症候性や軽症例のものも含め、潜在的な症例が存在しているものと想定される。
- 海外の報告では、ワクチン接種後の心筋炎関連事象は、1回目よりも2回目接種後の報告例が多く、若年の男性で多い傾向にあり、また、発症しても軽症が多いとされている。
- 我が国の報告においても、海外の報告と同様、1回目よりも2回目接種後の報告例が多く、若年の男性で多い傾向にある。若年男性に係る報告事例では、全例、軽快又は回復が確認されている。
- 正確な比較は困難であるが、若年の男性においては、非接種者における発現頻度に比べ、接種者における発現頻度が高い可能性がある。一方、新型コロナウイルス感染症患者においても、一定の割合で心筋炎の合併が報告されており、入院を要するような症例では、心筋炎関連事象の発現頻度は、接種者における発現頻度と比較しても相当程度高い可能性がある。

ワクチン接種後の心筋炎関連事象の考え方についてのまとめ

- 現時点において、ワクチンの接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められず、引き続き国内の発生状況や海外における報告状況を注視し、検討を継続することとしてよいか。

全体のまとめ

- 死亡、アナフィラキシー及び心筋炎関連事象を含めた国内の発生状況については、現時点において、ワクチンの接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められず、引き続き国内外の情報を収集しつつ、新型コロナワクチンの接種を継続していくこととしてよいか。

- mRNAワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、各国の対応は以下のとおりであった。

心筋炎関連事象に対する各国の報告・対応状況

【米国】 現時点までの心筋炎の報告は比較的少数であるものの、これらの症例は、主に思春期・若年成人、女性よりも男性、1回目接種よりも2回目接種後、典型的には接種後4日以内に生じやすいとされる。ほとんどの症例が軽症とみられる。

(ACIP: COVID-19 VaST Work Group Technical Report – May 17, 2021)

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/technical-report-2021-05-17.html>

ほとんどの症例において薬物治療と休養が奏効し、迅速な症状の改善が見られている。報告例は主に16歳以上の思春期・若年の男性に見られている。典型的にはmRNAワクチン接種後、数日以内に発症しており、1回目接種後よりも2回目接種後により多く生じている。COVID-19罹患と、関連して起こりうる重篤な合併症のリスクをふまえ、CDCは引き続きすべての12歳以上にCOVID-19ワクチン接種を推奨する。

(CDC Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults)

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>

【英国】 報告書では心筋炎・心膜炎について言及されていないが、自発報告の報告リストによれば、ファイザーワクチンにおいて心筋炎26件・心膜炎22件（心膜炎22件のうち、死亡例1件含む）、モデルナワクチンにおいて、心筋炎1件が報告されている。（接種数：ファイザーワクチン約2,460万回、モデルナワクチン約40万回）

(MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年6月3日))

<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions>

【EU】 現時点では、心筋炎・心膜炎の症例がワクチンによるものであるという兆候はないが、ファイザーワクチン、モデルナワクチンに対して詳細なデータの提出を求めている。

(EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>