別紙１

厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

令和６年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　鈴木　基

令和７（２０２５）年３月

別紙２

目　　次

Ⅰ．総括研究報告 1
鈴木　基

II．分担研究報告

１．データベースを用いたワクチン有効性評価に関する研究 39
北村　則子

２．データベースを用いた副反応モニタリング手法の検討 50
米岡　大輔

３．予防接種御副反応疑い報告の利活用の検討 54
森野　紗衣子

４．破傷風抗体陽性率調査 70
新井　智

5.　新型コロナワクチン有効性モニタリング体制の構築 73
森本　浩之輔

III．研究成果の刊行に関する一覧表 76

厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
総括研究報告書

ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

研究代表者　鈴木　基　　国立感染症研究所
研究分担者　森本 浩之輔（長崎大学熱帯医学研究所）
研究分担者　北村 則子（国立感染症研究所）
研究分担者　米岡 大輔（国立感染症研究所）
研究分担者　森野 紗衣子（国立感染症研究所）
研究分担者　新井 智（国立感染症研究所）

研究要旨

本研究班では、定期接種制度への導入や改訂が進められているワクチンについて、実臨床データや公的データベースを用いた有効性・安全性評価の枠組みを構築することを目的とした。COVID-19 や季節性インフルエンザに関する多施設共同研究では、全国 17 医療機関が参加し、発熱患者を対象に検査陰性デザインを用いた症例対照研究を実施した。電子カルテデータと検査結果、ワクチン接種歴を突合し、流行株別や年齢群別の有効性を評価するとともに、入院抑制効果についても分析を行った。また、公的データベース（VRS、HER-SYS 等）の突合解析、副反応疑い報告の経年変化分析、血清疫学調査による免疫評価を通じ、実証的研究を展開した。

Target Trial Emulation や逐次検定法などの手法を国内事例に適用し、制度的整備に資する評価モデルを検討した。また、副反応モニタリング制度に関する課題整理と可視化分析、抗体価に基づく免疫原性評価を通じて、既承認ワクチンの有効性・安全性評価の高度化を図った。

これらの成果は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等での議論に活用されており、今後整備が進む予防接種データベース（VDB）活用時の実装可能な枠組みを提示する意義を持つ。

A. 研究目的

新型コロナウイルスの流行を機に、わが国においても予防接種の安全性及び有効性を体系的に調査分析し評価する体制を整備する必要性が広く認知されることとなった。わが国では、予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度があるが、情報は接種者に限定され、例えば米国疾病予防管理センター（CDC）が運用する VSD（Vaccine Safety Datalink）のような接種者と非接種者の間でアウトカムの発生を比較するシステムの構築が求められる。令和４年１２月の予防接種法改正を受け、国では予防接種の有効性・安全性に関する調査をより的確に行う観点から、予防接種の実施状況、副反応に係る匿名データベースを整備し、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）等との連結解析を可能とするための基盤整備が進められている。

本研究課題では、この基盤を予防接種施策に資する適切な解析に活用できるよう、技術的課題を明らかにした上で、具体的な対応策につい

て検討した。本研究課題は、以下の 5 つの分担課題を柱として構成された：

1. 新型コロナウイルス感染症および季節性インフルエンザに対するワクチンの有効性評価
2. 政令市の実データを活用したワクチン有効性の実証研究と国際的評価手法の比較検討
3. 統計的手法を用いた副反応モニタリング手法の開発と検証
4. 副反応疑い報告制度の評価と可視化手法の確立
5. 4 種混合ワクチン接種後における破傷風免疫の評価

B.研究方法

１．新型コロナウイルス感染症および季節性インフルエンザに対するワクチンの有効性評価

新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンの実臨床における有効性を検討するために、国内 17 ヶ所（発症予防の有効性 14 ヶ所、入院予防の有効性 11 ヶ所）の病院、医院と共同研究チームを構成し、期間中これらの医療機関を受診した 16 歳以上の患者を対象とした。

新型コロナワクチンの研究では、①COVID-19 を疑う症状を有して受診した患者、②呼吸器感染症症状を２つ以上、または新たな肺炎像を呈して入院した患者で、新型コロナウイルスの検査を受けた人を登録し、診断のための検査結果に加え、ワクチン接種歴をはじめとした医療記録を収集した。他に、性別、基礎疾患、喫煙歴、新型コロナウイルス感染者との接触歴を調査した。2024-2025 年シーズンのインフルエンザワクチンの有効性を調査する場合の登録基準については、インフルエンザの検査を受けていることを追加し、症状については COVID-19 と同様であることからそのまま適用した。

期間中調査対象としたワクチンは、①2023-2024 年シーズンに接種されたオミクロン株 XBB.1.5）対応１価ワクチン、②2024-2025 年シーズンに接種されたオミクロン株（JN.1）対応１価ワクチン、③2024-2025 年シーズンに接種された４価不活化インフルエンザワクチンとした。発症予防と入院予防の有効性はそれぞれの検査陽性者を症例群、陰性者を対照群とした検査陰性デザインの症例対照研究を用い、ワクチンの臨床的有効性を調査した。接種後 7 日以上経過したものを、接種完了と判断した。

また、COVID-19 とインフルエンザの院内死亡リスクを比較するため、徳洲会メディカルデータベースを用い、2018 年 1 月から 2022 年 12 月の 18 歳以上の COVID-19 患者とインフルエンザ患者を対象に、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて院内死亡リスクを解析した。COVID-19 患者はワクチン導入前（2020 年 3 月～2021 年 2 月）、導入後オミクロン株流行前（2021 年 3 月～2021 年 12 月）、オミクロン株流行期（2022 年 1 月以降）で解析を分け、退院を競合リスクとして考慮した。

２．政令市の実データを活用したワクチン有効性の実証研究と国際的評価手法の比較検討

最初に、諸外国で用いられているワクチンの有効性、安全性評価手法について、関係者のインタビューおよびウェブサイトレビューを行い、まとめを行った。またワクチンの有効性評価の各方法の概要を記述した。

新型コロナウイルス感染症の流行時、新型コロナウイルス感染症患者情報等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）および予防接種登録システム（VRS）が整備された。これらは将来の感染症 DB、VDB と同様に機能する全国データベースである。2023 年から 2024 年にかけて、11 政令指定都市の協力を得て、HER-SYS と VRS のデータを突合し、新型コロナワクチンの有効性を推定するため、各政令指定都市の全人口を対象としたコホート研究を実施した。この実例に基づき、現時点での課題を抽出した。

３．統計的手法を用いた副反応モニタリング手法の開発と検証

特に海外で実施されているワクチン有効性と安全性を評価するための統計手法の網羅的論文調査および、R による実装とその精度検証を行った。

４．副反応疑い報告制度の評価と可視化手法の確立

①予防接種後副反応疑い報告審議会資料に基づく報告症例ラインリストのデータセット化

2013 年 4 月から 2024 年 3 月までの期間を集計対象期間とした審議会資料を対象とした（新型コロナワクチンを除く)。解析に必要なデータとして、審議会資料から、ワクチン別のラインリストに加えて、各ワクチンの接種可能のべ人数、および、公表された予防接種後副反応疑い報告数（報告総数、重篤報告数、死亡数）集計値を、それぞれ当該集計期間ならびに集計期間までの累積数のデータを抽出し、Excel ファイルを用いて一覧データとした。

②報告状況の推移に関する参考図の作成

作成した電子データセットを用いて、これまでの予防接種後副反応疑い報告への報告状況について、ワクチン、年齢、報告頻度等、複合的な側面から報告状況を要約、可視化する補完的資料作成を見据えて、期間別推移の参考図を作成、作図に用いる要素やその区分、留意事項を検討した。なお、本検討段階においては、報告頻度算出における分母として審議会資料において提供されている各ワクチンの集計対象期間中の医療機関納入数を代替値として用いて検討を行った。

５．4 種混合ワクチン接種後における破傷風免疫の評価

本研究は、東京都、滋賀県、大阪府の研究協力施設において同意が得られた 9～12 歳を対象として破傷風トキソイドに対する抗体保有状況を調査した。これまでに日本で定期接種ワクチンに利用されてきた 4 種混合ワクチンのメーカー3 社とワクチンの同時接種の有無により 6 階層での抗体保有割合を算出し比較するために 99 x 6 パターンの 594 サンプルと設定した（Power = 0.8、有意水準: 0.05/6 = 0.0083、推定破傷風抗体保有率: 0.5)。

抗体価の測定は、デンカ生研の破傷風 IgG「生研」を用いて破傷風トキソイドに対して EIA 抗体価を測定する。このうち 10%で細胞性免疫の評価を実施するため、リンパ球等を収集し破傷風とトキソイドに対する反応性を評価する。

C.研究結果

１．新型コロナウイルス感染症および季節性インフルエンザに対するワクチンの有効性評価

2023-2024 年シーズンに接種されたオミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチンの発症予防の有効性においては、5269 人が登録（2024 年 10 月 1 日から 2024 年 4 月 30 日まで）され、1101 人が陽性であった。16-64 歳においてはオミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチンを接種していない人（これまでに何かの新型コロナワクチンを接種した場合、一度も接種していない場合の両方を含む群）との比較で発症予防の有効性は接種完了後 60 日以内で 39.9%（95%CI:3.7-62.5%)、65 歳以上では 18.6%（95%CI:-28.9-48.8%）であった。

また、入院予防の有効性では 803 人が登録され、陽性は 177 人であった。オミクロン株（XBB.1.5）対応 1 価ワクチン接種なしの人に比べて入院予防の有効性は 26.5%（95%CI:-12.0-51.7%）であった。また、入院した症例においては、入院時呼吸不全がある症例、中等症以上(CURB65≥2 を用いて)の重症度であった症例、肺炎を認めた症例における、入院予防の有効性は、それぞれ 23.5%（95%CI:-28.5-54.7%) 26.4%、(95%CI:-15.3-53.0%)、35.4%（95%CI:-5.8-60.6%）だった。

2024-2025 年シーズンに接種されたオミクロン株（JN.1）対応 1 価ワクチンの発症予防の有効性においては、4,497 名が解析対象（2024 年 10 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日）となり、JN.1 対

応新型コロナワクチン接種無し（これまでに何かの新型コロナワクチンを接種した場合、一度も接種していない場合の両方を含む群）と比較した発症予防の有効性は、接種後 7 日以上で 49.8%（95%CI:20.4-68.3%）、7-60 日経過で 53.5%（95% CI:11.6-75.6%）、61 日以上で 43.9%（95% CI:-8.5-71.0%）だった。65 歳以上に限定した解析では、JN.1 対応新型コロナワクチン接種無しの群と比較した発症予防の有効性は、接種後 7 日以上で 41.1%（95% CI:-3.6-66.5%）だった。

インフルエンザワクチンの有効性については、2024 年 10 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日の期間で 2,241 名が対象となった。発症予防の有効性は 23.7%（95%CI:3.8-39.5%）であり、65 歳以上に限定した解析では 32.9%（95%CI:-4.5-56.9%）であった。

COVID-19 とインフルエンザの臨床的重症度の比較においては、25,437 人（COVID-19：20,306 人、インフルエンザ：5,131 人）を分析した。年齢中央値は、COVID-19 患者ではワクチン導入前 66 歳、導入後 55 歳、オミクロン株流行期 80 歳、インフルエンザ患者では 82 歳であった。院内死亡のハザード比はワクチン導入前 1.53（95%信頼区間：1.29-1.82）、導入後オミクロン株流行前 1.84（1.57-2.16）、オミクロン株流行期 1.22（1.10-1.37）であった。

２．政令市の実データを活用したワクチン有効性の実証研究と国際的評価手法の比較検討

日本の 11 大都市における 5～17 歳の住民を対象とした後方視的コホート研究を実施した。合計 1,886,480 件の記録を対象とした。オミクロン BA.5 感染に対する 2 回接種、１価および２価の初回追加接種の有効性は、12～17 歳ではそれぞれ 2%（95%信頼区間：0～3%）、39%（38～41%）、41%（39～44%）であった。オミクロン BA.5 感染の重症化予防効果は，12～17 歳では 1 価ワクチン 2 回接種および 1 価、2 価ワクチンの追加接種で 48%（34～60%），53%（39～64%），74%（48～87%）であった．5～11 歳でも同様の結果であった。ハイブリッド免疫の防御率は 83～97%と推定された。２回接種後 10 カ月でワクチン由来の防御効果はほぼ 0%に低下したが、重症感染に対する防御効果はそれ以上持続した。

また国際的評価手法に関する調査とレビューを行った。各国ではワクチンの安全性と有効性評価のために、さまざまなサーベイランス体制と疫学的手法が用いられている。米国では VSD や VAERS、V-safe などを通じてリアルタイムなモニタリングや受動報告が行われ、英国やオーストラリア、デンマークでも電子カルテや全国レジストリを活用したシステムが整備されている。有効性評価ではコホート研究、症例対照研究、スクリーニング法、Target Trial Emulation が活用され、実地データに基づく迅速な政策判断が可能となっている。詳細については、別添の報告書「報告書：ワクチンの安全性と有効性を評価する体制と方法論に関する検討」にまとめた。

３．統計的手法を用いた副反応モニタリング手法の開発と検証

ワクチン接種後の有害事象の急増を検出する統計手法について、主にシグナル検出の観点から整理した。シグナルとは、ワクチンと有害事象の潜在的因果関係を示唆する情報であり、早期の問題発見を目的とする。手法は大きく 2 つに分かれ、VSD のように接種母数が明確なデータを用いる方法（手法 A）では、MaxSPRT や CMaxSPRT が用いられる。これらは逐次検定に基づき、有害事象の発生頻度を監視し、異常を迅速に検出できる。一方、自発報告データを用いる手法（手法 B）では、分母が不明なため、ROR や EBGM などの不均衡分析によって期待報告数との差を評価し、シグナルを検出する。MaxSPRT のシミュレーションでは高い検出力が確認された。詳細については、別添の報告書「報告書：ワクチンの安全性と有効性を評価する体制と方

法論に関する検討」にまとめた。

４．副反応疑い報告制度の評価と可視化手法の確立

本分析では、予防接種後副反応疑い報告審議会資料に基づき、25 種のワクチンについて報告症例のラインリストをデータセット化し、各ワクチンごとの接種可能人数や副反応集計表も整備した。さらに、報告状況の推移を視覚化するため、報告日および接種日を基に、四半期・年度単位で報告数と報告頻度を作図した。特に 2020 年度には小児用ロタウイルスワクチンで一時的な報告頻度の上昇が見られたが、いずれも後に低下した。また、重篤・非重篤別では、非重篤報告の比率が増加する傾向があり、ワクチン別の頻度比較では類似接種時期のワクチン間で似た推移が確認された。さらに MR、水痘、インフルエンザワクチンでは 40 歳以上の報告が増加傾向にあり、インフルエンザワクチンでは女性からの報告がやや多い傾向が見られた。2021 年度以降、報告数・頻度は多くのワクチンで減少傾向を示した。

５．４種混合ワクチン接種後における破傷風免疫の評価

研究協力施設は関東 2 施設、関西 2 施設の合計 4 施設で実施した。全体で 292 名に対して案内を送付し、うち 54 名が参加し採血が行われた。54 例のうち男女比は 6:4（男性 32、女性 22)、年齢は 9 歳 19 例、10 歳 13 例、11 歳 14 例、12 歳 8 例であった。細胞性免疫解析の為の細胞収集は、54 例中関東地域で収集された 46 例の中の 8 例で収集された。ワクチン接種歴については、DPT-IPV では使用実績の多い順に化血研、阪大ビケン、北里の順であった。複数の参加者で 4 回接種の内 2 社以上のワクチンが利用されていたが、4 回とも同一の製造会社の製品の利用が最も多かった。

D.考察

１．新型コロナウイルス感染症および季節性インフルエンザに対するワクチンの有効性評価

2024-2025 年シーズンの JN.1 対応新型コロナワクチンは、発症予防効果が一定程度確認され、前年の XBB.1.5 対応ワクチンよりやや高い傾向にあった。市中では感染歴や接種歴のある人が多く、接種後の有効性は徐々に低下する傾向がある。また、ワクチンや流行株の変化により直接比較は困難であるが、前回接種からの経過時間の違いも影響している可能性がある。インフルエンザワクチンの有効性は 23.7%（65 歳以上で 32.9%）で、例年と同程度かやや低めだった。なお、オミクロン株流行期においても新型コロナはインフルエンザより院内死亡のリスクが高く（ハザード比 1.22)、引き続きワクチン接種の重要性が示唆される。

２．政令市の実データを活用したワクチン有効性の実証研究と国際的評価手法の比較検討

本研究では、自治体データを用いたワクチン有効性評価における課題を検討した。まず、市の意思決定には自治体ごとの調整が必要で時間を要し、全国からの無作為抽出は現状困難とされた。次に、個人情報の取り扱いでは、オプトアウトに慎重な自治体が多く、迅速な研究実施の障害となった。固有 ID の欠如によりデータリンクの突合率は最大でも 91%にとどまり、生涯不変の ID 導入が必要とされた。社会経済的因子による調整は、該当データの欠如により困難であり、今後は他の公的データとの突合が望まれる。さらに、HER-SYS や感染症 DB など、感染者把握が確実なデータとの突合により、有効性評価の拡充が期待される。英国のように、検査結果や診断コードを含むデータベースと VDB を連結できれば、評価手法の拡張が可能となる。

３．統計的手法を用いた副反応モニタリング手法の開発と検証

ワクチン接種の統計手法は大きく分けると、（手法 A）ある施設や期間内のワクチン接種の総数が population ベースのデータベースに基づく方法と、（手法 B）ワクチン接種の総数が不明な自発報告データに基づく方法に分けられる。手

法 B においては、MaxSPRT（とその拡張版）が最も頻繁に用いらており、実際シミュレーションでもその性能がある程度は確認された。

４．副反応疑い報告制度の評価と可視化手法の確立

今回の取り組みでは、過去 11 年分の予防接種後副反応疑い報告に基づき、報告数・頻度の推移を可視化する基礎データセットが作成された。報告推移の評価には 3 か月・12 か月の単位期間が用いられ、それぞれ早期シグナル検出や全体傾向把握に有効とされた。報告頻度には接種と報告時期のズレがあり、今後は VDB による接種者情報の充実が期待される。ロタウイルスワクチン導入後に報告頻度が一時的に上昇し、同時接種による影響も示唆された。MR や水痘ワクチンでは成人接種の影響も報告増に寄与した可能性がある。報告制度やワクチン特性、同時接種など多様な要因を考慮した分析が必要であり、VDB の整備により今後の評価精度向上が見込まれる。

５．4 種混合ワクチン接種後における破傷風免疫の評価

本研究は、DPT-IPV ワクチンの製造元による免疫原性の違いを検討する初期的な試みである。関東・関西の 4 施設で 54 名を対象に、細胞性免疫と抗体価の解析が進行中である。国内で使用される複数の製品は、いずれも信頼性が高いが、製造工程や抗原量の違いから免疫応答に差が生じる可能性がある。実臨床では混用接種も一般的であり、その影響評価も重要である。今後はサンプル数を増やして、製造元別や混用の有無で層別化し、免疫応答の比較や多変量解析を進めることが求められる。

E.結論

2024-2025 年シーズンにおいて、新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンはいずれも中等度の発症予防効果を示した。特に新型コロナウイルスは依然としてインフルエンザより院内死亡リスクが高く、高齢者におけるワクチン接種の重要性が再確認された。ワクチンの有効性評価には、VDB や NDB といった公的データベースに加え、感染症サーベイランスデータや病院の電子カルテ、自治体の保有データなどを統合し、各データの特性を活かした重層的な評価体制が求められる。また、海外で使用されている MaxSPRT などの統計手法の有効性についても我が国での実データを用いた検証が今後の課題である。予防接種後副反応疑い報告の分析では、報告頻度や接種時期、定期接種化の影響などが報告数に与える影響を多角的に評価することが重要である。DPT-IPV ワクチンに関しては、製造元による免疫原性の差異は現時点で明確でないが、今後の免疫学的データの蓄積により評価が進むことが期待される。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Noriko Kitamura, Yui Tomo, Mai Okuyama, Kuniko Ueda, Hiroaki Matsuoka, Saeko Morino, Reiko Miyahara, Daisuke Yoneoka, Sayaka Takanashi, Motoi Suzuki、COVID-19 vaccine effectiveness and duration of protection among children and adolescents: A retrospective cohort study in 11 large cities in Japan、Vaccine (preprint)

2. 学会発表

1. 前田遥『オミクロン XBB/EG.5.1 流行期におけるオミクロン対応２価ワクチンの発症予防・入院予防の有効性』第 98 回日本感染症学会学術講演会　2024/6/28　兵庫県神戸市
2. 森本浩之輔 『新型コロナウイルスの流行状況とワクチンの有効性』第二回新型コロナウイ

ルス研究集会　2024/8/3　東京

3. 前田遥 『国内における XBB 対応一価ワクチンの発症予防・入院予防の有効性』第二回新型コロナウイルス研究集会　2024/8/4　東京
4. 北村則子，塘由惟，奥山舞，森野紗衣子，宮原麗子，米岡大輔，高梨さやか，鈴木基、小児および若年成人における新型コロナワクチンの有効性、日本疫学会、2 月 12 日―14 日、2025 年、高知
5. 北村則子，塘由惟，奥山舞，森野紗衣子，宮原麗子，米岡大輔，高梨さやか，鈴木基、小児および若年成人における新型コロナワクチンの有効性、日本小児科学会、4 月 18 日―20 日、2025 年、名古屋

3. 報告書

「令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究報告書：ワクチンの安全性と有効性を評価する体制と方法論に関する検討」（別添）

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

なし

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

報告書：ワクチンの安全性と有効性を評価する体制と方法論に関する検討

目次

1. 要約 2
2. 予防接種政策に求められるワクチンの安全性と有効性を評価する体制について 4
2.1. 海外諸国における取組 4
2.1.1. 海外のワクチンの安全性を評価する体制 4
2.1.2. 海外のワクチンの有効性を評価する体制 5
2.2. 我が国におけるこれまでの経緯 10
2.2.1. 予防接種後副反応疑い報告制度(医療機関報告) 10
2.2.2. 製造販売業者からの副作用報告（企業報告） 11
2.2.3. 予防接種後健康状況調査（健康状況調査） 11
2.2.4. 予防接種データベース（VDB） 12
3. ワクチンの安全性評価について 13
3.1. 基本的な考え方 13
3.1.1. ワクチン安全性監視（vaccine safety surveillance: VSS)の目的 13
3.1.2. WHO が提示する VSS の基本的枠組み 13
3.1.3. 我が国における AEFI を探知するための体制及び方法 14
3.2. 副反応の定義 17
3.2.1. AEFI と AESI 17
3.2.2. ブライトン分類 18
3.2.3. 我が国における指標 18
3.3. 早期探知の方法 19
3.4. 因果関係の推定 21
3.5. まとめ 23
4. ワクチンの有効性評価について 24
4.1. 基本的な考え方 24
4.2. ワクチンの有効性評価に用いられる方法 24
4.3. アウトカムの定義 25
4.4. 有効性評価の体制と方法論に関する提案 25
参考文献 28

作成者：

国立感染症研究所　感染症疫学センター

鈴木基, 高梨さやか, 森野紗衣子, 米岡大輔, 北村則子

1. 要約

海外諸国は複数のワクチン安全性・有効性モニタリングシステムを持つ。ワクチン安全性の能動的サーベイランスとして、米国の Vaccine Safety Datalink (VSD)が有名であり、健康保険機関（HMO）と CDC が協力し、迅速サイクル評価（RCA）を用いてリアルタイムでワクチンの安全性を監視している。英国は病院データ（Hospital Episode Statistics (HES)） とワクチン接種記録（ Immunisation Information Systems (IIS)）を用いて、自己対照ケースシリーズ（SCCS）解析によって、安全性評価を実施している。受動的サーベイランスとしては、米国 CDC と FDA が管理する Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)があり、、副反応報告から安全性シグナルを検出している。米国では、2020 年に COVID-19 ワクチンの安全性監視用に V-safe を導入しているが、これは接種者がオンラインで症状を報告する能動的監視システムで、現在は他のワクチンにも拡大して使用されている。一方、英国では有効性評価の方法が発達しており、かかりつけ医（GP）が共通の電子カルテを使用していることから、GP のもつワクチン接種記録と感染症記録をリンクし匿名化した、Clinical Practice Research Datalink (CPRD) や OpenSAFELY は安全性の担保されたデータソースとなっている。さらに、UKHSA がリファレンスラボラトリーとして管理している 検査陽性者データと NHS England のもつワクチン接種記録を連結し、コホート研究としてワクチンの有効性を評価している。ワクチン予防可能疾患については、報告された症例群のワクチン接種率と一般集団のワクチン接種率を比較するスクリーニング法を用いて、ワクチンの有効性を評価している。Royal College of General Practitioners (RCGP) Network 内の GP は 呼吸器疾患で受診した全患者に検査を実施し、呼吸器疾患（インフルエンザなど）に対するワクチンの有効性を監視している。

オーストラリアの Australian Immunization Register (AIR)は住民権をもつ者の全予防接種を記録しており、健康データや死亡記録と連携した全国的なワクチン接種記録システムである。さらに、保健分野のデータに加え、教育、納税などの社会データを統合した PLIDA プロジェクトを実施しており、公衆衛生研究に活用している。欧州諸国の中ではデンマークが医療従事者、市民が記録にアクセスできる完全電子化された予防接種記録を保持している。中央政府の管轄で、電子カルテ記録などと連結させて、行政、研究に使用されている。

日本の現在のワクチン安全性モニタリングとしては、予防接種法に基づき義務付けられている、予防接種後副反応疑い報告制度（医療機関および製造販売業者）があるが、受動的サーベイランスであり、報告不足、報告の情報量、精度のばらつき、比較対象群を欠く、また報告基準対象疾患名が必ずしも国際医薬用語集（MeDRA）のコードと１ ： 1 対応していない、など評価における課題、留意点がある。なお、予防接種後副反応疑い報告では、一部の報告基準の疾患でブライトン分類に基づく評価を想定した調査票の提出が求められている（2025 年 1 月現在 5 種、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、ギラン・バレ症候群（GBS）、血栓症（TTS）、心筋炎・心膜炎）。これらの疾患およびアナフィラキシーについては、報告書ならびに調査

票、状況に応じて PMDA および企業の詳細調査から得られた報告対象者の情報をふまえて、専門家によるブライトン分類評価がなされる。また、1996 年以降、予防接種後健康調査が実施されているが、これは被接種者またはその保護者に ワクチン接種後に比較的頻度の高い有害事象の有無の回答を依頼する前向き調査である。軽度、中程度の副反応の把握に適する一方、有害事象があった場合の方が報告しやすい、などの欠点がある。製造販売後調査は企業が主体となって実施されており、早期探知を主目的としている。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、これらのデータを用いてテキストマイニング手法による解析や、MID-NET の電子カルテデータとリンクさせた安全性評価を実施している。2026 年導入予定のワクチンデータベース（VDB）（予防接種記録）とレセプトデータベース（NDB）を統合した能動的なモニタリングが予定されている。一方、日本において有効性評価のモニタリングはこれまで研究ベースでしか実施されていない。

ワクチン安全性監視では、シグナルの早期検出によりワクチンと関連する可能性のある有害事象を特定する。因果関係を証明するのではなく、さらなる調査の必要性を判断することを目的としている。主なアプローチとしては、米国の VSD のような、人口ベースの電子健康記録を用いた、MaxSPRT（逐次確率比検定）などの統計手法を活用するものと、英国の Yellow card のような自発報告システムを用いた、不均衡分析（例: Reporting Odds Ratio, Bayesian Confidence Propagation Neural Network）により、報告された副反応の異常パターンを検出するものがある。MaxSPRT はリアルタイムのワクチン安全性監視に広く使用され、過去のデータを活用して基準リスクを推定する。拡張手法として Conditional MaxSPRT があり、基準リスクの不確実性を補正する。VDB が導入され、健康保険データと統合されれば、上記の手法を応用したシグナル検知も可能となることが見込まれる。

ワクチンの有効性評価の枠組みとして、コホート研究、症例対照研究・検査陰性デザイン研究、スクリーニング法、Target Trial Emulation（TTE）という 観察データを用いてランダム化比較試験（RCT）に近い評価を実施する方法、等が用いられる。今回我々は、11 政令指定都市の新型コロナワクチン接種記録と新型コロナウイルス感染者データをリンクすることにより、ワクチンの有効性の評価を実施した。課題と今後の方向性は、個人 ID をもちいた 医療・保健の様々な記録間のデータ連携を実現すること、社会経済要因をリンクし 交絡因子の調整をしたより正確な分析を可能にすること、さらに、データソースの拡充により 死亡・入院記録、症状、検査結果を含めた、より包括的な評価を実施することである。

有効性、安全性評価の方法としては、米国の VSD や英国の CPRD 、オーストラリアの PLIDA（公衆衛生データ統合システム）などの国際的なベストプラクティスを参照し、より精度の高い評価を目指す必要がある。今後、日本における人口全体のワクチン接種記録を保存するデータ基盤としての VDB が構築されるが、安全性・有効性は VDB と NDB 単独で評価するものでなく、病院データ、感染症データベースなど複数のデータソースを用いて、重層的な評価を実施し、科学的根拠に基づいた予防接種政策を推進できるであろう。

2. 予防接種政策に求められるワクチンの安全性と有効性を評価する体制について海外諸国における取組

2.1.1.海外のワクチンの安全性を評価する体制

米国

Vaccine Safety Datalink (VSD)は、2006 年に米国の US health plan と CDC が共同で確立したシステムで、Rapid cycle assessment （RCA）と呼ばれる週毎のワクチン安全性モニタリングを実施している。約 10 のヘルスプラン（HMO）が提供するデータには、自己申告に基づく人種（ワクチン接種格差を明らかにするため）、予防接種歴、すべての外来患者、救急患者、病院受診に関連する診断コードが含まれる。

ワクチン接種者において、リスク期間（例えば 1－21 日）と比較期間（例えば 22－42 日）を設定して、リスク比を求める方法、ワクチン接種者と全対象人口を比較して、リスク比を求める方法等が取られる。（Poisson regression, SCCS）また、特に重症な副反応（ギランバレー症候群や急性壊死性脳症など）が発見された場合、必要に応じてカルテレビューも併用し、診断や発症日の特定を実施している[1]。

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)は米国における製造販売認可後のワクチンの副反応をモニタリングする、受動的サーベイランスシステムで、CDC と FDA により実施されている。VAERS のデータの解釈には、受動的サーベイランスの制限を受けることを念頭に置く必要があり、安全シグナルの検出と仮説設定のために使用することを目的としている[2]。

V-safe は 2020 年 12 月に COVID-19 ワクチンをモニターするために開始され、のちに mpox や RSV ワクチンにも使用が拡大されることとなった、米国のワクチンの安全性モニタリングの一つで受動的および能動的サーベイランスを組み合わせた仕組みである。ワクチン接種後 42 日以内の、症状や副反応をオンラインで報告する仕組みで、オプトアウト方式がとられる[3]。

英国

イエローカード（Yellow-card scheme）は Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)によって運営されている受動的な安全性モニタリング制度である。英国内の医療機器、処方を要する医薬品、処方を要さない市販品など、対象は幅広く、ワクチンもこれに含まれる。医療従事者のみならず、保護者等もオンラインのフォームより報告可能となっている[4]。新型コロナワクチンについては、毎週データロックがなされ、MHRA のホームページに結果が公開されている[5]。こうした公開データを用いて、新型コロナワクチンの導入期には迅速に各種解析が行われ、例えばアストラゼネカ社製の新型コロナワクチン接種後の Thrombotic thrombocytopenia syndrome (TTS)の発生率の記述疫学的解析[6]等が公表された。

イエローカードのデータは、disproportionality analysis という手法を用いてリアルタイムなシグナル生成に利用される。米国の RCA と同様に 20 から 30 のアウトカムに対して、過去の発生率と現在観察されているイベントの発生率を比較する方法である。しかし、イエローカードのような自発的な報告においては、観察イベントが容易に期待値を下回り、シグナル生成としての役割は限定的となる。臨床医からの副反応発生のレポートも副反応の検知に役立ち、臨床医の報告に基づいて調査が開始されることもあり、アストラゼネカ社の新型コロナワクチンによる血栓症の検知は、その一例である。

また、NHS England が管理する全国の GP と病院のデータベースである Hospital Episode Static (HES)データ[7]は全患者の退院時診断コードが記録されており、同じく NHS England が管理する Immunisation Information Systems (IIS)（旧 National Immunisation Management System (NIMS)）をリンクさせることで、Self-control case-series (SCCS)を用いて安全性評価ができる。HES に似た Secondary Uses Service (SUS)データがあり、SUS データを使用すると HES を用いるよりも迅速な評価が可能となる。英国の政府機関である UKHSA はこれらのデータを各個人の同意なしに、NHS ID を用いて突合できる権限を持つ。ただし、公衆衛生上重要な分析の実施に限られる。

オーストラリア

オーストラリアの医薬規制当局である The Therapeutic Goods Administration (TGA) により、ワクチン含めた医薬品使用後の副反応について受動的サーベイランスである Database of Adverse Event Notifications (DAEN)[8]が運用されている。一般市民、医療従事者、製薬企業がそれぞれ専用の入力サイトから報告可能である。
2010 年頃に、特定のインフルエンザワクチン接種後に副反応が頻発した事例が発生したことを受け、迅速に副反応を評価可能な能動的サーベイランスである AusVaxSafety が 2014 年から開始された。AusVaxSafety は、National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)が主導し、オーストラリア政府の保健高齢者ケア省が資金提供するワクチン安全性監視システムである。オーストラリア全土で 500 以上の開業医、薬局、病院、学校、保健所、アボリジニー保健サービスセンターで実施されている。ワクチン接種者に接種 7 日後と 14 日後にテキストメッセージを送信し、接種後の症状などを調査するシステムである[9]。

2.1.2. 海外のワクチンの有効性を評価する体制

米国

米国では、CDC が中心的な役割を果たしつつ、ワクチン有効性の評価をしている。2019 年に、呼吸器感染症に対するワクチン、抗体製剤等の有効性をモニタリングする VISION ワクチン有効性研究ネットワークが確立され、インフルエンザ、RS ウイルス感染症、COVID-19 等が対象となっている[10]。11 州にまたがる 9 つの医療保険会社が参加しており、検査室のデータ、処方薬の使用状況、臨床症状を突合可能な体制を構築し、Test-negative case-control design または前向きのコホート研究を多数実施している。COVID-19 パンデミック時には VISION の枠組

みにより、主に ICU 入室、死亡など重症例に対するワクチン有効性の評価が迅速に成人[11]や小児[12]で行われてきた。また、COVID-19 ワクチンの感染予防効果は、全米にチェーン展開している 3 つの大手薬局における迅速検査結果を用いる Increasing Community Access to Testing, Treatment and Response (ICATT)プログラムの枠組みで評価された[13]。これは医療保険が無い又は十分でない住民を対象として、無料で検査とワクチンを提供することとセットで実施されたプログラムで、パンデミック期の膨大な検査需要に応えるとともに、リアルワールドにおけるワクチン効果を迅速に評価することに貢献した（成人：[14]、小児：[15]）。

英国

英国にはワクチンの有効性評価体制が複数存在する。UKHSA の実験室（England のリファレンスラボの機能を持つものが多い）データや National Laboratory Network から報告される Laboratory confirmed case と、NHS England が管理する Immunisation Information Systems (IIS)（旧 National Immunisation Management System (NIMS)）をリンクさせて、特にワクチン予防可能疾患における有効性の評価が可能となる。NIMS にはワクチン接種対象者全員が含まれるため、母集団が分かりコホート研究が可能である。

肺炎球菌ワクチンのワクチン含有血清型をケースに、非含有血清型をコントロールとして、Broom method（Indirect cohort study）と呼ばれる方法での評価も可能である。以下に述べる CPRD という GP の診療データを用いた検査陰性デザインの有効性評価も実施される。ただし、CPRD は国全体のデータベースではないため、コホート研究とするのは難しい。

さらに、Royal college of general practitioners (RCGP)という、急性呼吸器疾患の患者診察時に鼻咽頭スワブを採取することに合意した GP ネットワーク（Enhanced surveillance）のデータと、NIMS のデータを用いた評価法もある。NIMS にはインフルエンザワクチン、新型コロナワクチン、RSV ワクチンの接種記録が格納されており、これらの呼吸器疾患ワクチンの有効性評価が検査陰性デザインを用いて可能である。NIMS には呼吸器ワクチンの他に、GBS などの新規母体ワクチンも今後含まれる予定である。

英国ではワクチン接種率が地域ごとに把握されているため、検査陽性者の中のワクチン接種者の割合と、その地域のワクチン接種率を比較するというスクリーニング法を用いた有効性の評価もされている。

英国には Clinical Practice Research Datalink（CPRD）という、2012 年に開始された前方視的及び後方視的な公衆衛生および臨床研究を支援する実臨床研究サービスがあり、UKHSA による定期的な医療サービスの評価に利用されている。このシステムは、National Institute for Health and Care Research (NIHR）の支援を受けて英国の医薬品規制当局である Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（MHRA）により管理、運用されている。MHRA には CPRD 部門（疫学者、データサイエンティスト等、約 80 名の職員が所属）があり、第 3 者提供を含む CPRD の管理・運営を行っている。一般開業医（GP）の電子カルテから収集したデータ

からなり、オプトアウト制で、現在登録されている 1,800 万人（英国民の 25%）を含む 6,000 万人のデータが含まれる[16]。

CPRD と同等のデータベースとして、OpenSAFELY がより研究に使用できるデータベースとして整備されている。OpenSAFELY は、患者のプライバシーを保護しつつ、健康科学研究のために作られた英国の Electric Health Record である。GP は、TPP または EIMS のいずれかのオンラインシステムに患者の記録を入力する。OpenSAFELY-TPP では、GP の記録と、病院（入院）記録、全国死亡登録、その他の疾患別登録システム、地域レベルの社会経済状況（～3,000 地域）とが突合されている。GP の記録には予防接種記録も含まれるため、このシステムでは予防接種記録と疾病転帰がリンクされる[17]。

OpenSAFELY のデータの質は、データの種類や疾患によって異なる。例えば、GP の処方記録や検査記録は比較的よく記録されているが、糖尿病や慢性閉塞性肺疾患（COPD）など、GP が Quality and Outcomes Framework（QOF）の下で記録するよう奨励されている（incentivized）、特定の疾患については診断や症状がよりよく記録されている。併存疾患は、特に小児では正確に把握されておらず、成人では、前述のように糖尿病や COPD はよく捕捉されるが、感染のリスク要因となる全疾患は捉えられない可能性がある。そのため、ワクチンの有効性評価において、交絡の調整が十分に行われない可能性がある。受診や検査行動は、時期や疾患によって異なり、例えば、COVID-19 検査は 2020 年 7 月から 2022 年 4 月まで無料で実施され、検査陽性結果は集団における症例の代理指標となるが、上記期間以降はほとんどの人が検査に来ず、評価は難しくなる。

英国を拠点とする研究者は、OpenSAFELY データの利用を申請することができ、年間 50 件の研究プロジェクトが承認される。申請が承認されると、研究者は保護されたオンライン環境にアクセスできるようになり、「偽データ」を使って抽出方法（コード）をテストする。抽出に成功すると、研究者は本物のデータにコードを送信し、結果を受け取る。現時点では、産業界や海外の研究者がデータにアクセスすることはできない。一方、CPRD は国内外を問わず、研究者が申請して承認を得ることで使用が可能となっている。

ECDC

ECDC は新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンなどの有効性の多国間評価を実施している（Vaccine Effectiveness, Burden, and Impact Studies: VEBIS project）。European Commission は 2020 年製造販売認可後、特に進行中のパンデミック下における、新型コロナワクチンの有効性（VE）を継続的にモニタリングすることの重要性を強調した。2020 年、ECDC はこれまでの他のワクチン有効性評価の教訓をもとに、異なる国や環境で異なる手法を用いて実施された VE をモニタリングするため、VEBIS を立ち上げた。このプロジェクトは、EU/EEA に加盟する 23 国の 70 研究施設が参加するネットワークを持ち、すでに確立された電子カルテ記録（EHR）を用いてワクチンの有効性とインパクトを評価する。また VE の経時的変化および集団サブグループによる違いを検出し、ワクチン接種に関する公衆衛生戦略に役立てることを目的としている[18]。

直近の研究デザインは、定期的に収集される EHR を用いた、新型コロナワクチンの 65 歳以上の高齢者（80 歳未満と以上の 2 年齢階層、110 歳まで）を対象とした、COVID-19 による入院と死亡をアウトカムとした後ろ向きコホート研究である。さらに、接種からの期間による評価、接種回数による評価、ワクチンメーカーによる階層化を実施したうえでの評価を行っている。それぞれの研究対象人口の詳細や代表性の記載も含まれる。8 週間のフォローアップ期間を設定し、その 8 週間をひと月ずつずらしていくことで、毎月のワクチン効果を推定した。その年に実施されたワクチンキャンペーンの評価として、少なくとも年に 4 回の分析を実施することとした。

しかし、ワクチン推奨の変更、ワクチン接種キャンペーンの展開時期、対象グループにおけるワクチン未接種者の数の少なさ、またパンデミックの進行とともに、SARS-CoV-2 の検査頻度が減少し、重症 COVID-19 のモニタリングに重点が置かれるようになったことなどから COVID-19 では、モニタリングの枠組みの変更が必要となっている[19]。

デンマーク

デンマークには国の予防接種レジストリ（DDV）が存在し、DDV は保健データ局（SDS）と国立血清研究所(SSI)が管理運営を行っている。医師は実施した全予防接種を登録することが法律で義務付けられており、医師が入力した電子カルテ記録が自動的に DDV に記録される仕組みである。全国民の予防接種記録は、生涯にわたり維持され、死亡の数年後に消去される。SSI はワクチン接種率やワクチンの効果について分析を実施するために DDV へのアクセスを有しており、これは法律によって義務付けられている。

ワクチン接種の事業母体は小児の定期ワクチンと、インフルエンザのような季節性ワクチンでことなり、前者は国が、後者は市が責任を持つ。子供は生まれた時点で DDV に登録され、ワクチン接種勧奨通知は接種予定日の 14 日前に電子メールにより送付され（電子媒体を持たない者には紙媒体）、接種予定日を 30 日過ぎて未接種の場合にも再度送付される。これらの通知は DDV のシステムから自動送信され、接種は GP が実施する。一方、季節性インフルエンザワクチンの接種センターなどの設置や接種者の手配は地方自治体が実施する。

現在 GP の入力する電子カルテ、処方記録とリンクしており、既存のすべての予防接種データが、医療システムにある端末で閲覧でき（Sundhed.dk）、個人の診療に役立つ。また個人も自身の予防接種記録を「MinLaege」(My Doctor)や「MinSundhed」（My Health）といったアプリ上で閲覧できる。国外へ転出した者の記録も、住民ではない、というステータスで維持される。市民権を維持（MitID を保持）した場合には、各個人のシステムログインも可能なままで、海外で接種した予防接種についても記録することが可能で、帰国の際にも記録が維持されている。

病院で入力される電子カルテは現在 DDV と連結されていないが、病院では SDS のユーザーインターフェース（FMK/DDV-オンライン）を使用して予防接種記録を見ることができる。デンマークの保健データは個人特定番号（CPR）で連結することが可能で、病院で登録される国の疾患レジストリー（ICD-10 使用）、検査結果記録など、SDS の保有する国のデータと DDV が突合可能となっている。

データのアクセスには SDS と SSI に承認が必要である（すべての医療機関は承認を得ている）。研究目的での DDV のアクセス権は SSI のみが有するが、他機関の研究者は「Forskerservice」（研究サービス）から研究のためのデータ利用の承認申請をすることができる。定期的なワクチン効果の推定は新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンのみで行われており、インフルエンザはシーズンの終わりにワクチンの有効性評価のために実施されることが多い。臨時で、母体百日咳ワクチンの有効性の評価が必要となった時や、新しいワクチンの導入に際して保健省より要請があった場合に有効性の評価が実施されることがある。

オーストラリア

オーストラリアには Australian Immunization Register(AIR)という予防接種全国データベースが存在し、Medicare（豪州の健康保険）に加入している者は自動的に全員が登録され、記録は必須となっている。オーストラリア在住で Medicare に加入資格のないものについても AIR に予防接種記録を登録することは可能である。従来、小児の予防接種のみが対象であったが、2016 年から全年齢を対象とするシステムへと拡大された（all of life register）。海外で接種したワクチンや、1996 年までさかのぼった予防接種記録も登録できる。AIR には接種ワクチン、ワクチン接種日、メーカー名、接種経路、ロットナンバー、ワクチンが National Immunization Program（NIP）に沿ったものか、助成の有無について、記録される。アクセスは資格の付与された医療従事者に限られるが、異なる医療機関で同じデータにアクセスでき患者の予防接種記録を確認できる[20]。2021 年から、ビクトリア州では、入学（幼稚園やデイケアを含む）や就学のための予防接種証明は AIR のみによって発行されることとなった[21]。

AIR と Health record のリンクは、国レベルと州レベルでことなり、プライマリーケア記録は国レベルで保持されているが、病院記録（ICD10 コードを含む）、感染症報告データ、検査データ、原因特異的死亡記録は州レベルで管理され、各州で突合されている。名前、生年月日、性別などの組み合わせで 98％のデータがリンクでき、突合の信頼性も高いとのことである。死亡記録は毎月、AIR 記録は毎週、病院記録の ICU 記録は 3 ヶ月毎にアップデートされる。

オーストラリア政府は、公的データが有益な資源になりうると考え、2015 年に Multi-Agency Data Integration Project（MADIP）を設立し、2023 年に the Person Level Integrated Data Asset (PLIDA)と改名した。オーストラリア統計局（Australian Bureau of Statistics）が運営し、オーストラリア納税局、教育局、保健局、社会サービス局、福祉局、豪州移民局が共同で管理している。PLIDA には、保健、教育、政府給付金、収入と納税記録、雇用情報、人口学的情報が経時的に記録されている。Medicare 番号により国勢調査情報と、また社会保障番号により納税記録（≈収入レベル）との突合が可能となる。承認を得た研究者や、政府関係者に安全性を確保しながら、様々な database をリンクする仕組みとなっている[22]。

2.2. 我が国におけるこれまでの経緯

予防接種後、被接種者に起こった予期せぬ健康被害は「有害事象」と呼ばれ、予防接種後に起きる本来の作用とは異なる反応である「副反応」と区別される。わが国ではこれらの把握のために、複数の報告制度があり、互いに補完し合っている。ここでは、現状の制度と令和 8 年度からの実装に向けて準備が進められている予防接種データベースについて述べる。

2.2.1. 予防接種後副反応疑い報告制度(医療機関報告)

医療機関報告は、平成 6 年の予防接種法改正に伴い、平成 8 年 10 月に開始された。当初は報告の義務付けはなかったが、平成 25 年 3 月に予防接種法の一部が改正され、平成 25 年 4 月から予防接種法第 12 条に則り、医療機関の開設者又は医師が、定期の予防接種等を受けた者が、それが原因と疑われる症状を呈していると知ったときは報告を行う義務が課されている[23]。平成 25 年の予防接種法改正当時は「予防接種後副反応報告」という名称が使われていた[24] [25]が、因果関係に関わらず報告する有害事象ベースの制度であることを明示するために、2016 年 10 月より「予防接種後副反応**疑い**報告」と名称が変更された[26]。報告の対象は予防接種法施行規則第 5 条に規定されており、予防接種ごとに副反応として起こりうる症状を呈した場合や、医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を要するものや死亡・障害に至る恐れのある場合とされている。定期接種以外の予防接種でも、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止する観点からの報告の必要があると認められる場合には報告対象となる。平成 26 年 11 月から、報告先が厚生労働省から医薬品医療機器総合機構（PMDA）に変更となった。また、医療機関報告は、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（医薬品医療機器等法）（旧薬事法）における副作用報告を兼ねることとなり、医療機関報告手順の簡略化が図られた[27] [28]。報告された情報は、厚生労働省および国立感染症研究所に共有され、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）と薬事・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の合同開催（審議会）で評価が行われている[23] [29]図 1）。

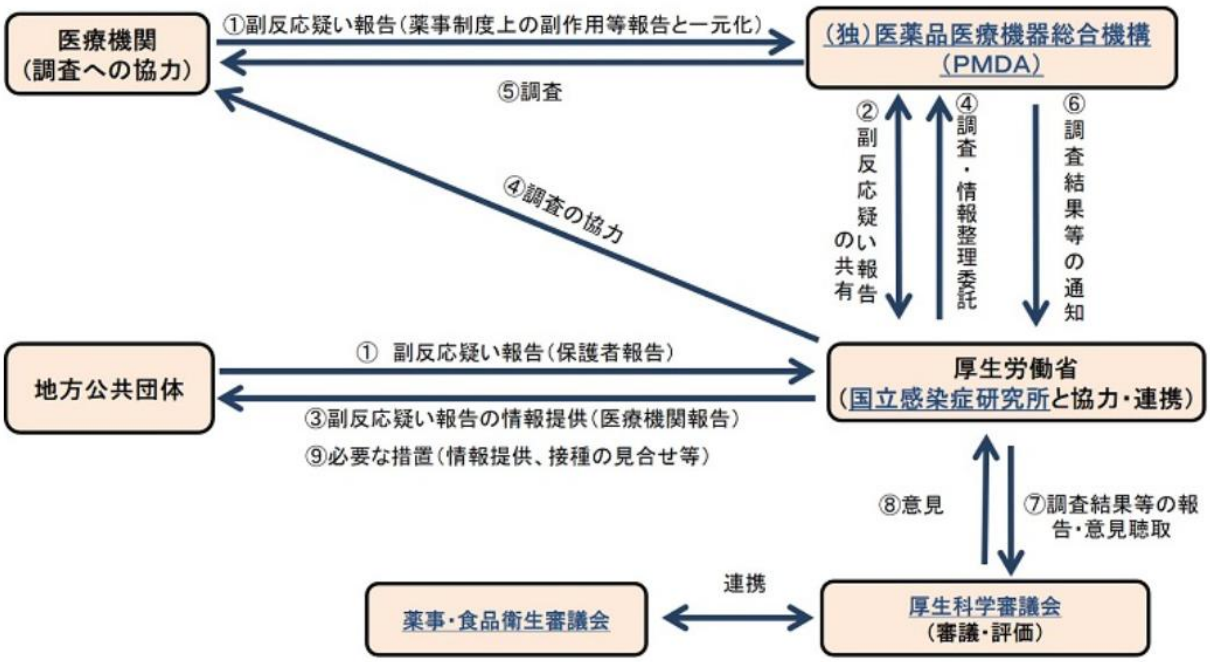


図 1　予防接種後副反応疑い報告制度における報告の流れ　（[23]）

2.2.2. 製造販売業者からの副作用報告（企業報告）

企業報告は、医薬品医療機器法に基づいて「重篤」と判断される副反応疑い症例が認められた場合、各ワクチンの製造販売業者から PMDA へ報告される。任意接種後の副反応疑い報告でも、定期接種と同様に届け出られる。複数のワクチンを同時接種した後の症例の場合、医療機関報告では、その症状を診察した医師が 1 つの報告書を作成するのに対し、企業報告の場合は各製造販売業者がワクチン毎の報告書を作成する。また、企業報告では特定の報告対象となる症状や発症までの期間などの定めは無い。学会で報告された症例や数年前の症例なども報告対象となるなど、医療機関報告と様々な違いがある。①同様、定期的に厚生科学審議会で審議・評価されるが、同時接種後に複数の製造販売業者から届け出られた症例や、医療機関報告と企業報告が重複して届け出られているような症例では 1 つにまとめられたり、企業報告ではなく医療機関報告として計上されたりするなどして、副反応疑い症例の報告数が公表されている。

2.2.3. 予防接種後健康状況調査（健康状況調査）

健康状況調査は、厚生労働省が都道府県、市町村、日本医師会等の協力のもと実施している、被接種者または保護者を対象とした、定期接種後一定期間の健康状況に関する調査である。結果の概要は、定期的に厚生科学審議会で公表される。平成 8 年 4 月より開始され、ワクチン毎にあらかじめ都道府県単位で報告医師が指定されており、指定された医師は予防接種後に非接種者または保護者に同意取得後、調査票を配布し、接種後一定期間内で起こった健康被害に関して報告を求める。健康状況調査は、予防接種後の被接種者を対象として前方視的に報告を求めている点が大きな特徴の 1 つとされる。健康状況調査では、副反応の中でも発赤・疼痛

等、比較的頻度が高く、軽度～中等度の症状を把握することを目的としている。新型コロナワクチン導入後の令和4年度より、葉書を用いた調査方法からスマートデバイスやパソコンを用いた電磁的調査方法に変更となっているため、参加者の年齢や属性等に偏りが生じる可能性があることに留意する必要がある[30]。また、症状が出なかった場合にも、「症状が出なかった」ことについて回答を求めているが、症状が出た方が回答しやすい（症状が出なかった方は回答を棄権しやすい）可能性が考えられる。症状の発現頻度の算出の際には、回答が得られた者のうち、症状が出た者を症状の発現頻度としていることから、結果として、発現頻度が高く算出される傾向が想定されることについて留意が必要である。

2.2.4. 予防接種データベース（VDB）

令和4年12月の予防接種法改正において、機動的なワクチン接種に関する体制の整備が求められることとなった。予防接種事務のデジタル化の記載も含まれ、具体的には、医療保険におけるオンライン資格確認と同様に、個人番号カードによる接種対象者の確認の仕組みを導入することとされた。また、予防接種の有効性及び安全性の向上を図るための調査・研究を行うため、自治体の予防接種の実施状況及び副反応疑い報告に係る情報を含む匿名予防接種データベースを整備し、医療保険レセプト情報等のデータベース（NDB）等との連結解析を可能とすることが計画されている[31]。予防接種データベースは令和8年度からの稼働に向けて準備が進められ、ワクチン接種者のみならず、非接種者における副反応が疑われる症状の発生率の比較推計が可能となることで、ワクチンのリスクを検証するための制度整備が期待される。一方で、NDB等のデータソースは実際に運用されているリアルワールドデータであり、研究目的のために収集したデータではないことの制限に留意が必要である。今回の予防接種法改正において、情報利用者の情報管理義務等の規定を整備した上で、匿名予防接種データベースの情報の大学、研究機関等への提供も可能となる予定であり、複数の解析チームが多面的（総合的）に評価することによるエビデンス創出の加速化が望まれる[32]。また、VDBの整備により、予防接種の実施状況がタイムリーに精度高く把握されることが期待される。新型コロナワクチンは、臨時接種開始時に導入されたVaccination Record Systemからのワクチン被接種者数が副反応報告頻度算出に用いられたが[33] [34]、それ以外のワクチンでは、現状、製造販売業者から提供された医療機関へのワクチン納入数量に関する情報を分母情報としている[35]。副反応発生状況の検討において、VDBの実装により、迅速で正確な予防接種実施者数が利用可能な枠組みとなることが期待される。

3. ワクチンの安全性評価について

3.1. 基本的な考え方

3.1.1.ワクチン安全性監視（vaccine safety surveillance: VSS)の目的

市販後のワクチン安全性監視の目的は、予防接種後の有害事象（Adverse Events following Immunization; AEFI）や特に注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest; AESI）の早期検出、調査、および分析を促進し、予防接種による個人の健康への望ましくない影響を最小限とし、効果を最大限とする質の高い予防接種プログラムを保障するために適切かつ迅速な対応を確保することにある[36]。したがって、安全性監視を通して何らかの情報を得た際は速やかに評価・分析を行い、問題の同定と対応を行うことが重要である[36]。

臨床試験では稀で一般的でない AEFI や特定の集団における遅発性の事象などは探知が困難であり、市販後のサーベイランスはこのギャップを埋める役割がある。

3.1.2. WHO が提示する VSS の基本的枠組み

1）Passive surveillance

自発報告に基づくサーベイランス。医療従事者や患者から広く有害事象報告を受け入れることで、予期しない稀な重篤な AEFI のシグナル を早期に検出することが受動的サーベイランスの主な目的であり、強みである[37]。アウトカムとしては、新たな可能性のあるワクチンと事象間の因果関係の仮説を得る。データの評価においては多くの制限に留意が必要である。制約として、報告不足（underreporting）、分母が不明であること、適切な比較対照群がないことなどが挙げられる[38]。本データからは事象の発生率は評価できない。

2）Active surveillance

ワクチン被接種者の代表となる集団において、特定の AEFI の寄与危険の推定を行う。対照はワクチン未接種者集団、あるいは、ワクチン導入前の期間における発生率が用いられる。寄与危険の算出によって集団レベルの因果関係の検討がアウトカムとなる。Active surveillance の利点は、1）シグナル探知に用いることができること、2）定義した集団における事象の発生頻度を特定できること、3）事象の相対リスクを評価できることである。既存の受動的サーベイランスの補完的調査として、ワクチンのリスクやリスク集団を特定する必要があるときに有用である。一方、明確に定義された AESI についてのみ適応可能であること、稀な AESI の場合には大きな費用・人的コストを要することは制約である[38]。

Active surveillance を行うセッティングによって cohort event monitoring（コミュニティにおいて行う）や Sentinel site-based surveillance（医療機関単位など）などがある。

3）Ad hoc studies

Cohort study, case-control study, case series studies などが行われる。特定のワクチンと懸念される事象の関連の検証に用いられる[37]。

ほか、Large-linked automated database（LLDB）は、個人レベルのワクチン接種歴、医学的事象、社会人口統計学的情報データなど複数のデータベースが連結されたデータセットを用いて大規模で不均質な集団についても、迅速な評価、統計学的パワーを上げ稀な AEFI の調査を行うことが可能である[36]。

3.1.3. 我が国における AEFI を探知するための体制及び方法

現在、国内で実施されている予防接種後の有害事象に関する調査報告制度には以下のようなものがある。

1）副反応疑い報告制度

厚生労働省の委託を受け、PMDA が調査・情報整理および厚生労働省、国立感染症研究所と報告内容の共有、調査結果の通知を執り行う。厚生科学審議会副反応検討部会において評価、検討される（詳細は前項参照）。報告対象は、予防接種法に基づき、医療機関の開設者又は医師が、報告基準に規定された症状がワクチン接種後規定の期間内に発生したことを診断した場合、ワクチンとの関連によらず報告が求められている。なお任意の予防接種による健康被害についても、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断される場合には発生した症状と予防接種との因果関係が必ずしも明らかでない場合であっても対象となる。

定期接種ワクチン接種後の場合は患者氏名が記載されるが、任意接種ワクチンについてはイニシャルで届けられ、2024 年度現在、報告に際して個人識別符は伴わない。報告基準の症状・疾患以外は自由記載で報告を受け入れている。そのためデータベースへの登録には MedDRA コードへの変換を要する。また、特定の症状・疾患概念が複数の MedDRA コードにまたがる場合 MedDRA コードをグルーピングして報告状況をモニタリング、評価することが必要である。実際に、現行の審議会資料において報告基準疾患に関してそのように集計、対応されている。

本サーベイランスでは因果関係を問わない自発報告であり、先に示した受動的サーベイランス共通の制限に加えて、日本の報告制度の特徴に由来する要素も考慮してデータを理解、解釈する必要がある。以下に想定される制限、データの検討における留意点を列記する。

＜報告数に係る要素＞

・報告不足がある可能性がある

・ワクチン以外の要因による有害事象も含まれる可能性がある（報告基準の症状は既定の期間内に発生した場合、ワクチンとの関連に寄らず報告することが明示されている）。

・複数の医療機関から同一症例について報告されうる

・一部の報告基準疾患を除いて診断の確度に関する情報は求めておらず、疑い（可能性）病名も含まれうる

＜報告内容に係る要素＞

・一部調査票がある報告基準疾患を除き、自由記載のため個々の報告で情報量に幅がある

＜解析・解釈の制約に係る要素＞

・分母となる被接種者数が不明であり、報告数に係る要素も絡んで、発生頻度の算出は困難である（特例臨時接種期間の新型コロナワクチンを除く。医療機関納入数を代替値として評価を実施）。とくに接種年齢別の情報は近似値も取得が困難である。

・比較対照群を欠く

・報告基準疾患は国際的に医薬品・医療機器の安全性情報の評価に用いられる ICH*国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities；MedDRA）のコードと必ずしも１：１対応していない

*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）

2）医薬品・医療機器等安全性情報報告制度

製造販売業者が探知し重篤と判断された予防接種後副反応疑い事例は本制度を通して PMDA へ報告がなされる。なお、1）の副反応疑い報告も医薬品医療機器等法に基づく報告としても取り扱うこととされており、医療機関（医師等）は本制度へ重複して報告書を提出する必要はない https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0003.html。

本制度における現行の集計、評価において課題と考えられる点を下記に挙げる。

＜報告数に係る要素＞

・複数ワクチンの同時接種後に有害事象が発生した場合に、各ワクチンの製造販売業者から報告がなされることから、該当症例の医療機関報告が紐づけられていない、または、存在しない場合には、同一事例に関して複数の企業報告が累計報告数として計上される。

・文献、会議録等も情報源として報告される。しばしば、年齢や接種時期等詳細不明の報告となりうる。この場合、該当症例に関する過去の本制度への報告の有無は不明である。

＜解析・解釈の制約に係る要素＞

・1）に同じく厳密な分母情報が得られず、報告数に係る要素も絡んで発生頻度の算出が困難である

上記は、いずれも重篤な事象に関する情報を広く収集するのに役立つ仕組みである一方で、当該事象のワクチン接種後の発生頻度、ならびに相対危険／寄与危険の把握は困難である。

3）予防接種後健康状況調査（1996 年～）

定期接種のワクチンについて、接種後に認められる比較的頻度の高い健康状況の変化を前方視的に調査する前方視的 active surveillance である。厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部予防接種課が主体となり、都道府県、市町村、日本医師会および予防接種実施医療機関の協力を得て実施されている。前述の通り、本調査における報告バイアス（有害事象があった場合のほうが報告しやすい）などが考えられる。

4）製造販売後調査[1]

一般使用成績調査[2]、特定使用成績調査[3]、製造販売後データベース調査[4]、製造販売後臨床試験[5]等[39]がある。企業が主体となって実施する。このうち市販直後調査は、新医薬品の特性に応じ、販売開始から 6 か月間について、特に注意深い使用を促し、重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化することとされている。これらの現行のしくみは、早期探知を主目的としており、それぞれ単独では情報の限りがあり個別事例の因果関係の系統的な評価は困難である。

ただし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は厚生労働省とともに薬事規制当局として、医薬品・医療機器等に関する健康被害救済業務、承認審査業務、安全対策業務を主たる業務としており、上記のデータの解析としてテキストマイニング手法を用いた市販後安全対策業務[40]、MID-NET（医療情報データベース；https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html）の電子カルテデータを用いたなど安全性評価などが実施されている。

---

[1] 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 ：GPSP 省令 2017 年 10 月 26 日改正省令公布 2018 年 4 月 1 日改正省令施行　　GVP(Good Vigilance Practice)省令は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品（以下「医薬品等」）の製造販売後の安全管理の方法を定めた基準「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）の通称

[2] 一般使用成績調査：医薬品を使用する者の条件を定めることなく行う調査（使用成績比較調査を除く）

[3] 特定使用成績調査：小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査（使用成績比較調査を除く）

[4] 製造販売後データベース調査：医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発言状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査

[5] 製造販売後臨床試験：治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない除法を収集するため、承認された用法、用量、効能・効果に従い行う試験

3.2. 副反応の定義

3.2.1. AEFI と AESI

AEFI、AESI はそれぞれ下記のように定義される。

AEFI：予防接種後に生じ、そのワクチンのしようとは必ずしも因果関係のないあらゆる好ましくない医学的事象。あらゆる好ましくないまたは意図しない兆候、異常な臨床検査所見、症状または疾患などが含まれる可能性がある。

AESI：医学的に有意にワクチン製剤に関連する可能性があり注意深く監視、および更なる調査によって確認するべき、事前に特定された有害事象。SPEAC Project では、以下の 3 つの基準[41]に基づいて AESI を定めている。

1）予防接種又は特定のワクチンプラットフォームとの関連が知られているもの

2）自然感染した際のウイルス複製および／または免疫病原性の結果として生じるもの

3）動物モデルに基づいた理論的関連性

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)は 2020 年 12 月、国の副反応サーベイランスにおいて「重篤な有害事象（serious AEFI）が年間 10 万人あたり 1 件以上報告され、WHO のデータベース（Vigibase：the WHO global database of individual case safety reports） に 100 万人あたり 1 件以上報告されること」を予防接種後有害事象サーベイランスの機能評価指標として新たに推奨した[42]。なお、Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 では、少なくとも乳児 10 万人あたり年間 10 件の重篤・非重篤 AEFI が報告されることを予防接種後安全性サーベイランスを導入していると言えるとしている。

また、国際医学団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences)および WHO によって 2012 年に AEFI の原因特異的分類の定義が改訂され以下のような分類が示された[37] [43]。

1）ワクチン製品関連の副反応：ワクチンにより発生したり、発生が促進されたりする AEFI のうち、ワクチン製品の 1 つまたは複数の固有特性に起因するもの

2）ワクチンの品質欠陥関連の副反応：ワクチンにより発生したり、発生が促進されたりする AEFI のうち、ワクチン製品の 1 つまたは複数の品質欠陥に起因するもので、製造業者から提供される接種器具などの欠陥が含まれる

3）予防接種過誤関連の副反応：ワクチンの取り扱い、処方、または接種が不適切なことにより生じる AEFI

4）予防接種に対する不安関連の副反応／予防接種ストレス関連反応（ISRR）：予防接種に関する不安から生じる AEFI

5）偶発的事象：ワクチン製品、予防接種過誤、または予防接種に対する不安以外の要因により引き起こされる AEFI

3.2.2. ブライトン分類

ブライトン分類は、予防接種の安全性に関する科学的検討の促進のため、世界的に受け入れられ、臨床試験や疫学研究、予防接種後の有害事象サーベイランス等で収集された情報が比較可能となるよう評価、提示方法の標準化を目的として、Brighton Collaboration[6]によって作成された。

2025 年 1 月現在、74 に上る予防接種後の発生に関して特に注目される疾患・事象の疾患定義およびガイドラインが作成、公開されている（https://brightoncollaboration.org/case-definitions/）。診断特異性（診断の確度）の指標として用いられ、ブライトン分類そのものはワクチンとその事象の因果関係を評価するものではない。

ブライトン分類では、それぞれの事象において臨床経過、身体・検査所見等に基づいて、レベル 1 ：確定例 definitive case からレベル 2 ：疑い例：probable case、レベル 3 ：可能性例 possible case までの 3 段階が設けられている。診断フローに従い個々の事例の診断確度のレベル判定がなされる。さらに、診断フローの結果、レベル 1～3 に合致しないケースについては、レベル 4：情報不足のため判断不可、レベル 5：当該疾患でない（診断の必須条件を満たさないことが確認されている）のいずれかに分類する。

3.2.3. 我が国における指標

予防接種後副反応疑い報告では、一部の報告基準の疾患でブライトン分類に基づく評価を想定した調査票の提出が求められている（2025 年 1 月現在 5 種、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、ギラン・バレ症候群（GBS）、血栓症（血栓塞栓症を含む。）（血小板減少症を伴うものに限る。）（TTS）、心筋炎, 心膜炎）。これらの疾患およびアナフィラキシーについては、報告書ならびに調査票、状況に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構および企業の詳細調査から得られた報告対象者の情報をふまえて、専門家によるブライトン分類評価がなされる。

また、死亡例については個別症例の因果関係評価（※）の検討が行われるほか、厚生科学審議会副反応検討部会において、急ぎの検討が必要とされる死亡の報告頻度の指標として「10 万接種あたり 0.5」を用いられている。

---

[6] Brighton Collaboration： 予防接種後の副反応に関して，広く受け入れられる標準化された症例定義を作るために構成された国際的なプロジェクトであり、現在は感染症流行対策イノベーション連合（CEPI: Coalition for Epidemic Preparedness Innovations）から資金提供を受けているほか、WHO、米国 U.S. Food and Drug Administration（FDA）、（the European Medicines Agency；EMA）、国際医学団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences)などもパートナーとして関わっている。ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生，ワクチン配送に関して専門的知識をもった国際的な組織

CEPI：世界連携でワクチン開発を促進するため、官民連携のパートナーシップとして、2017 年 1 月にダボス会議で発足した、ワクチン開発を行う製薬企業・研究機関に資金を拠出する国際基金。日本政府からも資金拠出

因果関係評価の前提条件として、当該 AEFI の症例調査が完了していること、評価の時点で当該症例の詳細がすべて得られていること（例：調査詳細、臨床検査所見、剖検所見等）、好ましくないまたは意図しない兆候、異常な臨床検査所見、問題となる症状または疾患については、「妥当な診断」を下されていること、当該事象の発生前に投与されたすべてのワクチン及び薬剤を特定すること、があげられる。因果関係評価の実施者は、レビューチーム、または審査委員会であり、審査委員会は予防接種プログラムおよび国内規制当局の両方から独立しているが、支援を受けるとともに緊密なコミュニケーションを図る必要がある。

※専門家の因果関係評価における分類 α：「ワクチンと症状名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：「ワクチンと症状名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症状名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。

副反応疑い報告の他、Ad hoc な解析として、レセプトデータを用いた安全性評価の例としては、O/E 解析、自己対照ケースシリーズ分析、コホート研究を用いた検討が報告されている[44]。

これまでに副反応検討部会において提示された O/E 解析では、新型コロナワクチン接種後の有害事象の報告頻度の比較対照（Expected Rate））として、新型コロナワクチン導入前の時期の発生頻度が用いられた（例 肺塞栓症）。制約として、同一観察期間での比較が困難であったこと、また、対象者の人口統計学的特徴を一致させることは困難であること等が考えられた。

予防接種歴情報と紐づけられた NDB データを用いた研究では、自己対照ケースシリーズでは、各種有害事象について接種後 21 日間をリスク期間として解析が実施された[45]。米国で実施された Vaccine Safety Datalink の Rapid Cycle Analysis でも 21 日間もしくは 42 日間が多く用いられている（調査、疾患によって失神は 0 日、アナフィラキシーは 2 日、局所反応は 7 日など異なる設定が設けられているものもある）。

3.3. 早期探知の方法

この章では，ワクチン接種後の有害事象の急激な増加を検出するための統計手法について統計学的な観点から整理する。一般に、ワクチンの安全性評価には、シグナル検出（Signal Detection）とよばれる手法が主に用いられる。シグナル (Signal) は（観察/実験研究を含む）1 つ以上の情報源から得られた情報で、介入と有害/有益な事象もしくは関連する事象群との間に、新たな潜在的因果関係、もしくは既知の関係の新たな側面を示唆するもので，十分な可能性があると判断され、検証的措置が正当化されるもの[46]と定義される。そのため、シグナルの

検出は第一義的にはワクチンの因果関係を検証するものではなく、あくまで因果関係が疑われるワクチンを早期に発見し、その後の検証的調査につなげていくことが目的となっている。

ワクチン接種の統計手法は大きく分けると、（手法 A）ある施設や期間内のワクチン接種の総数がデータとして存在する VSD（Vaccine safety datalink）のような population ベースのデータベースに基づく方法と、（手法 B）ワクチン接種の総数が不明な自発報告データに基づく方法に分けられる。後者（手法 B）に関しては、本章ではあまり説明しない。手法 B は，有害事象のリスクを計算する際の分母となる数が入手不可能なので、不均衡分析（Disproportionality analysis）とも呼ばれ、リスクの直接計算を避け、興味のあるワクチンとその有害事象の関連性が無い場合に期待される報告数をそれ以外のデータから推測し、この期待報告数以上に実際に報告されたときに「シグナルあり」として検出するという考え方を採用する。実際に、頻度流のアプローチとして European Medicines Agency（EMA）で採用されている Proportional reporting ratio（RRR）[47]や日本の PMDA が採用している Reporting odds ratio（ROR）[48]等が挙げられる。また、ベイズ流アプローチとして WHO Uppsala Monitoring Centre（WHO-UMC）で採用されている Bayesian Confidence Propagation Neural Network（BCPNN）[49, 50]や米国 FDA や英国 MHRA で採用されている Empirical Bayes Geometric Mean（EBGM）[51]なども存在する。ただし FDA では、複数の薬剤間の相互作用効果や複数の有害事象との関連性も考慮できるよう拡張された Multi-Item Gamma Poisson Shrinker（MGPS）program も実際には使用されている[52]。

次に前者（手法 A）に関して、特に VSD で用いられている MaxSPRT について説明する。これは、Wald に始まる古典的逐次検定の拡張であり、こういった尤度比による逐次検定は多くの確率分布に対して適用可能であるが、ワクチンの有害事象に関してはポワソン分布の仮定が使用されることが多い。Kulldoff et al.[53]ではαエラーとサーベイランス期間に応じた棄却域の値や検出力などの様々な数表が与えられている。しかし、古典的逐次検定も MaxSPRT もどちらもベースラインリスクの推定に基づいており、一般にはサーベイランスを始める前にワクチン非接種群におけるヒストリカルデータを用いて推定するため，その不確実性に起因する危険性は残る。この問題を解決するために， MaxSPRT を更に拡張した Conditional MaxSPRT（CMaxSPRT） という、ある有害事象数を観測するために経過した人年に着目するという方法も提案されている。この他にも、ベイズ流に書き直した Bayesian SPRT など亜種もあり、広く使われている。

次に、いくつかシミュレーションにより、MaxSPRT の性能を見る。CDC が VSD でも使用しているこの手法が最も日本においても適用可能性が高いであろう。設定として一年間（52 週）の週次の有害事象に関する人工データを生成する。このとき、ポワソン分布の平均$\mu_t = 0.5$（つまり一週間に平均 0.5 の有害事象）、最大サーベイランス期間は$T = 52$、対立仮説が真の場合を考えて$RR = 2$を仮定し、10000 万回実行することで検出力、帰無仮説を棄却したときの棄却までの時間、平均サーベイランス期間をシミュレートする。結果は、検出力が 0.968、帰無仮説を棄却したときの棄却までの時間が 17.744 週、平均サーベイランス期間が 19.087 週であり、検出力が非常に高いこ

とが伺える。同様に帰無仮説が真の場合（つまり$RR = 1$）を考えて，αエラーを計算してみると、0.027 と、名義水準を少し下回る結果となった。これはあくまで一例であり、その他のシミュレーションは R プログラムを作成したためいつでも実行可能である。このシミュレーションは相対リスクが時間変動しないことを仮定しているため、現実の有害事象の発生構造とは異なることが予想される。今後は、より実際の有害事象データを用いることで現実により近い環境での MaxAPRT を含む様々な手法の検証を行っていきたい。

補遺

以下では、MaxSPRT の基礎的な数理の部分を解説する。まず古典的逐次検定では、期間$[0, t)$の間にワクチン接種が行われ、有害事象数の確率変数のC_t、実際の観測数をc_tとする。帰無仮説$H_0: C_t$は平均μ_tのポワソン分布に従う、に対し対立仮説$\mathrm{H}_1: C_t$は平均$RR \times \mu_t$に従うポワソン分布を検証する。ここで、RRはワクチン接種により有害事象の発生数が何倍になるか、という相対リスクを表現している。このとき、任意の時点tにおける尤度比検定統計量は

$$LR_t = \frac{\exp(-RR\mu_t)(RR\mu_t)^{c_t}/c_t!}{\exp(-\mu_t)\,\mu_t^{c_t}/c_t!} = \exp\big((1-RR)\mu_t\big)\,RR^{c_t}$$

となる（またはこの対数）。この検定統計量をモニタリングし，$LLR_t \geq \log\left((1-\beta)/\alpha\right)$のときは$H_0$を棄却し，$LLR_t \leq \log\left(\beta/(1-\alpha)\right)$のときは$H_0$を受容し，それぞれモニタリングを中止する．この中止規則に基づくと，α エラーと検出力は名目水準に保たれる。しかし，本結果は，連続時間tに関しての話であり，実際は離散時間tで行われることが多いことから，結果は保守的になることが知られている．ここでの欠点はRRの推定に依存している点である。このような「単純」対立仮説への依存性を克服するために提案されたのが MaxSPRT である．MaxSPRT では帰無仮説を複合仮説に拡張し，$H_1: RR > 1$を用いる．このとき，尤度比検定統計量は

$$LR'_t = \max_{RR>1} \frac{\exp(-RR\mu_t)(RR\mu_t)^{c_t}/c_t!}{\exp(-\mu_t)\,\mu_t^{c_t}/c_t!} = \max_{RR>1} \exp\big((1-RR)\mu_t\big)\,RR^{c_t}$$
$$= \begin{cases} \left(\frac{c_t}{\mu_t}\right)^{c_t} \exp(\mu_t - c_t) & if\ c_t > \mu_t \\ 1 & if\ c_t < \mu_t \end{cases}$$

となる。ここで，MaxSPRT ではH_0の受容域を定めず，事前に設定した最大サーベイランス期間Tまでに尤度比検定統計量が棄却域を超えなかった場合にのみH_0を受容する，という決定を行う。

3.4. 因果関係の推定

ワクチンの副反応を正確に評価することは、公衆衛生上の重要課題であり、その因果関係を明確にするためには、適切な疫学的手法を用いる必要がある。RCT は最も信頼性の高い方法だが、ワクチン接種のような大規模な介入では実施が難しく、観察研究が主に用いられる。特に、Target trial emulation（TTE） や、自己対照デザインなどの手法が注目されている。

ワクチン安全性の評価では、以下の観察研究デザインが一般的に使用される：

- **コホート研究：**ワクチン接種群と非接種群を追跡し、副反応の発生率を比較する。
- **ケースコントロール研究：**副反応が発生したケースと発生しなかったコントロールを比較し、ワクチン接種との関連を調べる。
- **自己対照ケースシリーズ（self-controlled case series, SCCS）：**ワクチン接種者の副反応発生率を、ワクチン接種前後で比較することで交絡因子を制御する。
- **自己対照リスク間隔（self-controlled risk intervals, SCRI）：**特定の時間枠（リスク期間）における副反応発生率と、非リスク期間での発生率を比較する。

これらの手法は、TTE と併用されることも多い。TTE では、以下で追加の議論を行うが、仮想的な RCT を定義し、それに整合する形で観察研究をデザインすることで、因果推論の精度を向上させる。

また、特にワクチン接種における観察研究では、以下のバイアスや交絡因子の影響を受ける可能性がある：

- **選択バイアス**：ワクチン接種群と非接種群に根本的な違いがある場合、因果推論が困難になる。
- **交絡因子**：例えば、高齢者や基礎疾患のある人が優先的にワクチンを接種することで、因果関係とは無関係に副反応のリスクが高まる可能性がある（適応バイアス）。
- **時間依存性交絡**：ワクチン接種がパンデミックの状況によって異なる時期に行われるため、季節性の要因やウイルスの変異が影響する可能性がある。
- **誤分類バイアス**：データは完全ではなく、誤分類のリスクがある。

これらの課題を克服するために、一般的には感度分析や交絡因子の統計的補正が不可欠である。例えば、SCCS では個人内比較を行うことで、交絡因子の影響を最小限に抑えることができる。一方で、時間依存性の交絡因子の影響を完全に除去することは難しいため、適切な統計モデルの適用が求められる。また、SCCS や SCRI は長期間にわたる副反応の評価には適さないため、他の手法と組み合わせる必要がある。

こういった手法ごとのまとめとして、EUMAEUS（Evaluating Use of Methods for Adverse Event Under Surveillance for Vaccines） 研究は、観察研究におけるさまざまな手法の有効性を評価する目的で設計されており、適宜参照が推奨される[54]。

Target Trial Emulation（TTE）の活用と課題

無作為化比較試験（RCT）は医療介入の因果推論において最も信頼性が高いが、倫理的・実務的な制約から実施が難しい場合がある。観察研究では、大規模データベースを用いて大規模で迅速な分析が可能だが、交絡や

バイアスの影響を受けやすい。TTE は、仮想的な RCT のデザインに合わせて観察データを解析することで、因果推論の精度を高める手法である。

ワクチン接種と副反応の因果推論を行う際に鍵となるのは「タイムゼロ」の適切な設定であり、例えば COVID-19 ワクチンの効果を評価する研究では、最初の接種時点を「タイムゼロ」として解析を行うことで、不死時間バイアスや選択バイアスを最小化できる。また、治療群の定義を明確にし、事前に統計解析計画（SAP）を策定することも重要である。

一方で、TTE を用いた研究も依然として未観測交絡の影響を受ける可能性があり、感度分析や negative control outcomes（バイアスの検証のため、本来関係がないと考えられるアウトカムを分析する手法）を取り入れる必要がある。また、データ欠損や変数の測定誤差は結果の解釈に影響を与えうる。ワクチン副反応のサーベイランスに TTE を適用する際も、データの質や交絡調整の精度を考慮し、厳密な解析設計を行うことが不可欠である。実際、New England Journal of Medicine から TTE に関する Statistical note が出ており、実務者には非常に有用なガイドラインとなっている[55]。

3.5. まとめ

ここまでに述べたように、我が国における安全性評価の体制として、早期のシグナル探知のためのサーベイランス体制が、複数かつ継続的に実施されてきている一方で、対照群を欠く自発報告に基づく調査が主体である。そこで、相補的な評価が可能な重層的なサーベイランス体制として、異なる特性のデータソースに基づく安全性モニタリング、ならびに、探知されたシグナルの評価、検証を行う体制整備が望まれる。前者に関して、令和 8 年度から運用開始が予定されている予防接種データベース（VDB）では、予防接種情報が医療保険レセプト情報データベース（NDB）等と連携される予定であり、そのデータを活用した持続可能な安全性評価が期待される。方法論として 3.3、3.4 に示された手法が各国で実装されているが、日本の現状に即した方法の選出、拡充のためには、取得可能な実データの特性等を考慮した慎重な検討を今後進めていく必要がある。

ワクチンの安全性モニタリングには、現行の副反応疑い報告（受動サーベイランス）、VDB と NDB を用いたモニタリング、自治体データ等を活用したアドホックスタディーなど、複数のシステムを組み合わせたモニタリングが今後も重要である。

4. ワクチンの有効性評価について

4.1. 基本的な考え方

日本において、今後実現可能なワクチンの有効性評価として、2026 年の稼働を目指して整備されている、定期接種および公費助成対象となっている小児及び成人ワクチン接種記録が登録される予防接種データベース（VDB）と、日本全国で診療を受けた者の、傷病名、投薬、特定の診療行為、検査実施の有無、入院の有無等が記録される匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を組み合わせることによる評価が考えられる。また、多施設共同研究などにより、患者の感染情報や予防接種歴情報を含む診療データを用いた評価の併用による重層的モニタリングが考えられる。

4.2. ワクチンの有効性評価に用いられる方法

ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法としてコホート研究、症例対照研究、スクリーニング法、Target Trial Emulation などがあげられる。いずれも、曝露（ワクチン接種と非接種）またはアウトカム（感染、非感染）に比較対象があり、それぞれの群における曝露またはアウトカムの割合を比較する。各方法の概要を以下に述べる。

コホート研究は、ある人口（population）における、ワクチン接種群と非ワクチン接種群（あるいは接種回数毎）を一定の期間追跡し、感染した者と感染しない者の頻度を比較する方法である。通常、発生数を人年法を用いて計算される追跡期間で除して得られる、発生率の比を比較する。既存のデータベース（予防接種データベースと感染症データベースなど）を使用することにより実施可能であるが、その場合は、過去のある時点から一定期間の追跡を行ったという仮定をおく、後ろ向きコホート研究となる。

症例対照研究は、感染者（症例群）と非感染者（対象群）において、各群でワクチン接種(曝露)の割合またはオッズを比較する方法である。この性質のため、病院などの医療機関において、感染者と非感染者を選定することで実施することが容易である。ただし、正確なワクチンの有効性評価には感染者と非感染者が人口を代表する源集団に由来ことが求められる。検査陰性デザインは症例対照研究の一形態であり、一定の医療機関を受診した感染疑い患者に、検査診断を実施し、陽性者（症例群）と陰性者（対照群）における、ワクチン接種者の割合を比較する。医療機関への受診行動によるバイアスが調整されることが利点となる。また医療機関の記録との紐づけも可能となる。

スクリーニング法は、症例対照研究において対照がある一定の集団から抽出されるのに対して、対照を人口全体の標準値とする手法である。スクリーニング法のメリットとしては症例群におけるワクチン接種割合が把握できれば、有効性を推定できることである。その他の方法と同様に交絡が生じるため、年齢や各人口での階層化が必要となる[56]。

Target Trial Emulation（TTE）：ワクチン効果（efficacy）の正確な推定には対象者の複数群への無作為割付と験者および被験者のマスキングを行う、臨床試験（RCT）が理想的である。RCT は介入と結果の因果関係

の推定に使用されうる。RCT が因果関係を推定するうえで重要な点は、追跡開始時点（Time zero）と無作為割付の時点（Time of randomization）の正しい設定である。比較群で両時点の差が異なることにより不死時間バイアス（Immortal time bias）が生じる。観察データを用いながら、RCT に似せて不死時間バイアスを補正し、因果関係の推定を行う手法が TTE である。この手法には 2 段階あり、1 段階目は研究仮説の設定と標的となる RCT の設定で、2 段階目は観察データを標的研究と同等になるように当てはめていく作業である（調整因子はそのままでよい）[57]。

TTE は RCT と同等ではなく、利点も存在する。RCT にはインフォームド・コンセントという選択プロセスが介在するが、TTE にはない。TTE は日常診療における患者を研究対象とするため、代表性に乏しい可能性があるが、交互作用（effect modification）のある因子の測定も可能である。また小児や妊婦は RCT に参加できないことが多いが、TTE では可能である[58]。

4.3. アウトカムの定義

ワクチンの効果には感染防御効果、発症予防効果、または重症化予防効果がある。感染防御効果の推定のアウトカムとしては、感染（保菌）の有無、発症予防効果であれば、医療機関受診、重症化予防効果のアウトカムには、入院、重症、死亡等が使用される。ワクチン効果が必ずしも感染ではない場合（HPV ワクチンの子宮頸がん予防など）には、それぞれのワクチンの期待される効果に応じて、アウトカムが選択される。

4.4. 有効性評価の体制と方法論に関する提案

新型コロナウイルス感染症の流行時、新型コロナウイルス感染症患者情報等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）および予防接種登録システム（VRS）が整備された。これらは将来の感染症 DB、VDB と同様に機能する全国データベースである。しかし VRS の元データは自治体レベルにしか存在しないため、我々は 2023 年から 2024 年にかけて、11 政令指定都市の協力を得て、HER-SYS と VRS のデータを突合し、新型コロナワクチンの有効性を推定するため、各政令指定都市の全人口を対象としたコホート研究を実施した。（研究結果の詳細については別添参照） 自治体のデータを用いてワクチンの有効性評価を実施するにあたって直面した、市の意思決定、個人情報の取り扱い、固有 ID の欠如、社会経済的因子による調整、リンク可能なデータという 6 つの問題点について検討した。

市の意思決定：小児の新型コロナワクチンの有効性の評価という目的について 20 政令指定都市のうち 17 市が関心をしめし、本研究課題の公衆衛生上の重要性を再認識した。ただし、各市は個別の意思決定機関を持ち、各上長の決裁により研究への参加が決定する。一方で、他市の参加状況も少なからずその決定に影響する。このため、各市と個別、および全体の協議を行う時間が必要で、市の数が多くなると調整は難航する。ある程度の人口数を確保しようとする場合、多数の市が必要となるため、今回は人口の大きい政令指定都市を選択した。日本にある約 1700 の市全部からランダムに参加市を選択する、クラスターランダムサンプリングが理想的ではあるが、現状ではその選択肢はない。

- 今後のワクチンの有効性評価のためには、米国の VSD の対象 HMO のように、サンプル数に応じて解析対象となる市あるいは県をいくつか設定しておくことが現実的ではないかと考えられる。

個人情報の取り扱い：政令指定都市には、市のスタッフで、データのリンクを実施できる人材が存在した。しかし、リンクができない場合には名前、生年月日、性別を含んだデータの提供が必須となったため、個人情報の取り扱いの問題が生じた。個人情報の提供に際しては、研究倫理上オプトアウトが必要であるが、自治体におけるオプトアウトは、市民や反ワクチン団体からの問い合わせの増大を考えると対応できないとして、提供を断る市が多かった。

- 自治体の保持するデータやその他の公的データ（次世代医療基盤法に基づくデータも含む）を用いて実施するワクチンの有効性評価は、インフォームド・コンセントおよびオプトアウトの不要な環境で実施されなければ、迅速な実施は不可能である。固有 ID の付与は、技術面のみでなく、個人情報の取り扱いを容易にし、迅速なデータ共有を可能にするうえで必須である。英国のように、公衆衛生業務に必要なデータリンクを、個人からの同意を経ずに実施できる権限も政府機関には必要である。

固有 ID の欠如：データベースに共有の個人 ID が欠如していたため、データリンクは技術的に困難となり、11 市の二つのデータベースの突合割合は平均して 82％であった。一方、ID として、匿名化宛名番号を用いた際の突合率は 91％であった。次世代医療情報基盤法における個人情報取扱認定事業に突合を依頼した市でも、VRS と HER-SYS のデータは 91％の突合率であった。この際に①日付表記変換、姓名結合、空白削除という ID 作成のための標準操作に加えて②常用漢字変換、③半角を全角へ変換、を実施した。また氏名の漢字またはカナ表記の誤りによる未突合データの改善のため、標準の ID1:漢字氏名_カナ氏名_生年月日_性別に加え、ID2:漢字氏名_生年月日_性別、ID3:カナ氏名_生年月日_性別を使用した。それぞれの突合率の変化を表 1 に示す。HER-SYS が手入力を要したデータベースであり、政令指定都市では住民の異動が多いことを考慮すると、突合率は 90％が最大であると考えられた。

表 1．データクレンジングと ID の組み合わせによる突合率の改善状況

名寄せ ID（累積）	全 HER-SYS レコード数	突合数			突合率		
		①	②	③	①	②	③
ID1	75,535	52,611	55,042	55,172	69.7%	72.9%	73.0%
ID1+ID2	75,535	59,269	61,940	62,139	78.5%	82.0%	82.3%
ID1+ID2+ID3	75,535	68,127	68,367	68,468	90.2%	90.5%	**90.6%**

固有 ID の欠如は、複数の DB を突合させるデータベース研究において致命的な欠点となる。今回の研究に使用された名前、生年月日、性別の複合 ID は ID4 と同等だが、100％の突合割合は達成できなかった。各市で使用される住民宛名番号も生涯不変ではない。今後公的 DB に付与される ID5 は生涯不変であるが、変換作業が必要であり、迅速な解析には障害となる可能性がある。

- 複数 DB のリンクには、英国における NHS ID、デンマークにおける CPR のような、生涯不変の固有 ID が付与されるべきである。

社会経済的因子による調整：今回実施したワクチン効果の推定において、社会経済的要因による調整ができなかった。理由は単純にそれらのデータが欠如していたからである。HER-SYS に社会経済要因まで入力するのは現実的でなく、これらのデータは外部のデータから突合されるべきである。

- オーストラリアのように、死亡記録、納税記録、教育記録などの公的な記録と VDB の突合ができる仕組みや、米国や英国のように、地域区分における平均的な収入等で調整する方法の確立が望まれる。

リンク可能なデータの拡大：NDB に格納された、傷病名は保険点数獲得のために付与される点や、検査結果や症状、転機が入手できないという欠点がある。その点、HER-SYS や全数把握疾患のラインリスト（現行の NESID）である感染症 DB は感染者（陽性者）の把握が確実である。全数把握疾患のうちのワクチン予防可能疾患には、VDB と感染症 DB との突合による有効性の評価が効率的である。

- 英国で実施されているように、検査確定症例と VDB、または確定診断コードの付与される患者データベースと VDB、の突合が可能になると、有効性評価の方法が拡大する。

日本の今後の、ワクチンの有効性モニタリングとして、VDB と NDB を連結することによる評価が期待されるが、それら単独で有効性は評価されるべきではなく、感染症 DB や病院電子カルテ、患者レジストリー、自治体の保有するデータなども活用し、それぞれの特性を生かした手法を用いて、重層的な評価が実施されることが重要である。

参考文献

[1] N. P. Klein *et al.*, "Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination," (in eng), *JAMA,* vol. 326, no. 14, pp. 1390-1399, Oct 12 2021, doi: 10.1001/jama.2021.15072.

[2] T. T. Shimabukuro, M. Nguyen, D. Martin, and F. DeStefano, "Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)," (in eng), *Vaccine,* vol. 33, no. 36, pp. 4398-405, Aug 26 2015, doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.035.

[3] J. Gee *et al.*, "Overview of U.S. COVID-19 vaccine safety surveillance systems," (in eng), *Vaccine,* vol. 42 Suppl 3, p. 125748, Sep 17 2024, doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.065.

[4] M. H. p. R. Agency. "Yellow Card: Making medicines and medical devices safer." https://yellowcard.mhra.gov.uk/ (accessed 2025/02/03.

[5] M. a. H. p. R. Agency. "Coronavirus vaccine - summary of Yellow Card reporting." https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting (accessed 2025/02/02.

[6] S. Lane and S. Shakir, "Assessing Case Fatality on Cases of Thrombosis with Concurrent Thrombocytopenia Following COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria) in the United Kingdom: A Review of Spontaneously Reported Data," *Drug Saf,* vol. 45, no. 9, pp. 1003-1008, Sep 2022, doi: 10.1007/s40264-022-01217-9.

[7] N. England. "Hospital Episode Statistics (HES)." https://digital.nhs.uk/services/hospital-episode-statistics (accessed 2025/02/11.

[8] T. G. A. Australian Government Department of Health and Aged Care. "Database of Adverse Event Notifications (DAEN)." https://www.tga.gov.au/safety/database-adverse-event-notifications-daen (accessed 2025/02/11.

[9] N. C. f. I. R. a. S. (NCIRS). "AusVaxSafety： An NCIRS led collaboration." https://ausvaxsafety.org.au/ (accessed 2025/01/26.

[10] C. f. D. C. a. Prevention. "VISION Vaccine Effectiveness Network." https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/vaccine-effectiveness/vision-network.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vision-network.html (accessed 2025/02/11.

[11] M. W. Tenforde *et al.*, "Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* vol. 71, no. 53, pp. 1637-1646, Mar 17 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7153a1.

[12] R. Link-Gelles *et al.*, "Effectiveness of Monovalent and Bivalent mRNA Vaccines in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters Among Children Aged 6 Months-5 Years - VISION Network, United States, July 2022-June 2023," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* vol. 72, no. 33, pp. 886-892, Aug 18 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7233a2.

[13] C. f. D. C. a. Prevention. "About the ICATT Program." https://www.cdc.gov/icatt/about/about-icatt.html (accessed 2025/02/11.

[14] R. Link-Gelles *et al.*, "Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* vol. 71, no. 48, pp. 1526-1530, Dec 2 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7148e1.

[15] K. E. Fleming-Dutra *et al.*, "Preliminary Estimates of Effectiveness of Monovalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 3-5 Years

- Increasing Community Access to Testing Program, United States, July 2022-February 2023," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* vol. 72, no. 7, pp. 177-182, Feb 17 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7207a3.

[16] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. "Clinical Practice Research Datalink." https://www.cprd.com/ (accessed 2025/01/26.

[17] Bennett Institute for Applied Data Science. "Secure analytics platform for NHS electronic health records." https://www.opensafely.org/ (accessed 2025/01/26.

[18] European Center for Disease Control and Prevention. "Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies (VEBIS)." https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/related-public-health-topics/immunisation-and-vaccines/vaccine-0 (accessed 2025/01/26.

[19] European Centre for Disease Prevention and Control. "Protocol for a COVID-19 vaccine effectiveness study using health data registries, v.2.0." ECDC. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/protocol-covid-19-vaccine-effectiveness-estimation-using-health-data-registries (accessed 2025/01/26.

[20] Services Australia. "Australian Immunisation Register." https://www.servicesaustralia.gov.au/australian-immunisation-register (accessed 2025/01/26.

[21] Melbourne Vaccine Education Center. "Australian Immunisation Register." https://mvec.mcri.edu.au/references/australian-immunisation-register/ (accessed 2025/01/26.

[22] Australian Bureau of Statistics. "Person Level Integrated Data Asset (PLIDA)." https://www.abs.gov.au/about/data-services/data-integration/integrated-data/person-level-integrated-data-asset-plida (accessed 2025/01/26.

[23] 厚生労働省. "予防接種法に基づく医師等の報告のお願い." https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html (accessed.

[24] 岡田賢司, "予防接種の安全性　日米の報告システム(総説)," *福岡歯科大学学会雑誌,* vol. 39 巻, no. 4 号, pp. 205-212, 2014.

[25] 多屋馨子, "【ワクチンの科学的安全対策をめざして】我が国の予防接種制度と予防接種後副反応サーベイランス(解説)," *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,* vol. 47 巻, no. 1 号, pp. 4-9, 2016.

[26] 多屋馨子, "【残されたワクチンギャップと対策】副反応、有害事象への対応(解説)," *BIO Clinica,* vol. 35 巻, no. 2 号 pp. 104-109, 2020.

[27] 奥野英雄、多屋馨子, "【ワクチンのメリットとデメリット】予防接種後の副反応報告制度について(解説)," *化学療法の領域(0913-2384)33 巻増刊,* pp. Page720-727, 2017.

[28] 奥野英雄、多屋馨子, "【ワクチンのすべて-診療のための使い方・選び方-】我が国の予防接種後副反応報告制度(解説)," *Derma,* no. 260 号 pp. 78-85, 2017.

[29] H. Kamiya, S. Kamidani, and A. Saitoh, "An Introduction to the Japanese Immunization Program: Past, Present, and Future Perspectives," *Pediatr Infect Dis J,* vol. 42, no. 5, pp. e154-e157, May 1 2023, doi: 10.1097/INF.0000000000003854.

[30] 厚生労働省. "第 101 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６年度第１回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）　資料１-9." https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001245095.pdf (accessed.

[31] 厚生労働省. "第 59 回予防接種・ワクチン分予防接種基本方針部会 資料 1." https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001224835.pdf (accessed.

[32] 石黒智恵子, "【ワクチン up to date】新型コロナウイルスワクチン　有効性と安全性 新型コロナウイルスワクチンの小児における安全性と承認後ワクチンの安全性監視," *小児内科,* vol. 55 巻, no. 9 号 pp. 1510-1515, 2023.

[33] 多屋馨子, "【TVF】新型コロナワクチン接種後健康被害救済制度と副反応疑い報告制度(解説)," *バムサジャーナル,* vol. 35 巻, no. 1 号, pp. 25-31, 2023.

[34] T. Yamaguchi *et al.*, "Safety monitoring of COVID-19 vaccines in Japan," *Lancet Reg Health West Pac,* vol. 23, p. 100442, Jun 2022, doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100442.

[35] 厚生労働省. "第 105 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６年度第 10 回薬事審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）　資料." https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/newpage_00125.html (accessed.

[36] World Health Organization. (2022). Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 2021–2023. Available: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348966/9789240036963-eng.pdf?sequence=1

[37] World Health Organization. (2016). Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Available: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769_eng.pdf?sequence=1

[38] R. E. Chandler *et al.*, "Collaboration within the global vaccine safety surveillance ecosystem during the COVID-19 pandemic: lessons learnt and key recommendations from the COVAX Vaccine Safety Working Group," (in eng), *BMJ Glob Health,* vol. 9, no. 3, Mar 7 2024, doi: 10.1136/bmjgh-2023-014544.

[39] 厚生労働省. 第 13 回 医薬品等行政評価・監視委員会（令和 5 年 9 月 20 日）資料　医薬品の製造販売後調査（使用成績調査等）について. Available: https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001147578.pdf

[40] 中. 悟. 石黒智恵子, 松井和浩, "医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務," *薬剤疫学 Jpn J Pharmacoepidemiol,* vol. 15, no. 1, pp. 23-30, 2010. [Online]. Available: https://web.archive.org/web/20181101093049id_/https:/www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/1/15_1_23/_pdf.

[41] SPEAC. Lists of ADVERSE EVENTS of SPECIAL INTEREST. Available: https://speacsafety.net/tools/aesi-lists/

[42] "Report of the Meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 15–16 May 2023," *Weekly epidemiological record,* vol. 32, no. 98, pp. 345–354, 2023. [Online]. Available: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372268/WER9832-eng-fre.pdf?sequence=1.

[43] World Health Organization. (2019). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update. Available: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340802/9789241516990-eng.pdf?sequence=1

[44] 厚生労働省. (2023). 令和 5 年 6 月 29 日令和 5 年度第 1 回医薬品等安全対策部会 資料 2-4 ワクチンの安全性に関する評価について. Available: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001114182.pdf

[45] Y. Takeuchi, M. Iwagami, S. Ono, N. Michihata, K. Uemura, and H. Yasunaga, "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," (in eng), *Vaccine,* vol. 40, no. 52, pp. 7622-7630, Dec 12 2022, doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.088.

[46] Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), *Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*. World Health Organization, 2012.

[47] S. J. W. Evans, P. C. Waller, and S. Davis, "Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety,* vol. 10, no. 6, pp. 483-486, 2001, doi: https://doi.org/10.1002/pds.677.

[48] K. J. Rothman, S. Lanes, and S. T. Sacks, "The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety,* vol. 13, no. 8, pp. 519-523, 2004, doi: https://doi.org/10.1002/pds.1001.

[49] A. Bate *et al.*, "A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation," *European journal of clinical pharmacology,* vol. 54, pp. 315-321, 1998.

[50] R. Orre, A. Lansner, A. Bate, and M. Lindquist, "Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining," *Computational Statistics & Data Analysis,* vol. 34, no. 4, pp. 473-493, 2000.

[51] W. DuMouchel, "Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System," *The American Statistician,* vol. 53, pp. 177-190, 1999.

[52] A. Szarfman, S. G. Machado, and R. T. O'Neill, "Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database," *Drug safety,* vol. 25, pp. 381-392, 2002.

[53] M. Kulldorff, R. L. Davis, M. Kolczak, E. Lewis, T. Lieu, and R. Platt, "A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance," *Sequential analysis,* vol. 30, no. 1, pp. 58-78, 2011.

[54] L. Y. Lai *et al.*, "Current approaches to vaccine safety using observational data: A rationale for the EUMAEUS (evaluating use of methods for adverse events under surveillance-for vaccines) study design," *Frontiers in Pharmacology,* vol. 13, p. 837632, 2022.

[55] R. A. Hubbard, C. A. Gatsonis, J. W. Hogan, D. J. Hunter, S. Normand, and A. B. Troxel, "Target trial emulation" for observational studies—potential and pitfalls," *N Engl J Med,* vol. 391, no. 21, pp. 1975-1977, 2024.

[56] C. P. Farrington, "Estimation of vaccine effectiveness using the screening method," *International Journal of Epidemiology,* vol. 52, no. 1, pp. 14-21, 2022, doi: 10.1093/ije/dyac207.

[57] M. A. Hernán, W. Wang, and D. E. Leaf, "Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data," *JAMA,* vol. 328, no. 24, pp. 2446-2447, 2022, doi: 10.1001/jama.2022.21383.

[58] R. H. H. Groenwold, "Trial Emulation and Real-World Evidence," *JAMA Network Open,* vol. 4, no. 3, pp. e213845-e213845, 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3845.

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究」
分担研究報告書

データベースを用いたワクチン有効性評価に関する研究

研究分担者：北村　則子
所属：国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所　感染症疫学センター

研究要旨　海外諸国は複数のワクチン安全性・有効性モニタリングシステムを持つ。ワクチン安全性の能動的サーベイランスとして、米国のVaccine Safety Datalink (VSD)が有名であり、健康保険機関 (HMO) とCDCが協力し、迅速サイクル評価を用いてリアルタイムでワクチンの安全性を監視している。英国は病院データとワクチン接種記録を用いて、自己対照ケースシリーズ解析によって、安全性評価を実施している。受動的サーベイランスとしては、米国CDCとFDAが管理するVaccine Adverse Event Reporting Systemがあり、副反応報告から安全性シグナルを検出している。米国では、2020年にCOVID-19ワクチンの安全性監視用にV-safeを導入しているが、これは接種者がオンラインで症状を報告する能動的監視システムで、現在は他のワクチンにも拡大して使用されている。
一方、英国では有効性評価の方法が発達しており、かかりつけ医(GP)が共通の電子カルテを使用していることから、GPのもつワクチン接種記録と感染症記録をリンクし匿名化した、Clinical Practice Research Datalink (CPRD)や OpenSAFELYは安全性の担保されたデータソースとなっている。さらに、UKHSAがリファレンスラボラトリーとして管理している 検査陽性者データとNHS England のもつワクチン接種記録を連結し、コホート研究としてワクチンの有効性を評価している。ワクチン予防可能疾患については、報告された症例群のワクチン接種率と一般集団のワクチン接種率を比較するスクリーニング法を用いて、ワクチンの有効性を評価している。Royal College of General Practitioners Network内のGPは 呼吸器疾患で受診した全患者に検査を実施し、呼吸器疾患(インフルエンザなど)に対するワクチンの有効性を監視している。これらの手法を日本でも適応していくことが理想的である。
オーストラリアのAustralian Immunization Registerは住民権をもつ者の全予防接種を記録しており、 健康データや死亡記録と連携した全国的なワクチン接種記録システムである。さらに、保健分野のデータに加え、教育、納税などの社会データを統合したPLIDプロジェクトを実施しており、公衆衛生研究に活用している。欧州諸国の中ではデンマークが医療従事者、市民が記録にアクセスできる完全電子化された予防接種記録を保持している。中央政府の管轄で、電子カルテ記録などと連結させて、行政、研究に使用されている。これらは今後の日本で運用される予防接種データベースのモデルとなり得る。

ワクチンの有効性評価の枠組みとして、コホート研究、症例対照研究・検査陰性デザイン研究、スクリーニング法、Target Trial Emulationという 観察データを用いてランダム化比較試験に近い評価を実施する方法、等が用いられる。今回我々は、11政令指定都市の新型コロナワクチン接種記録と新型コロナウイルス感染者データをリンクすることによ

り、ワクチンの有効性の評価を実施した。課題と今後の方向性は、個人IDをもちいた 医療･保健の様々な記録間のデータ連携を実現すること、社会経済要因をリンクし 交絡因子の調整をしたより正確な分析を可能にすること、さらに、データソースの拡充により 死亡・入院記録、症状、検査結果を含めた、より包括的な評価を実施することである。

有効性、安全性評価の方法としては、米国のVSDや英国のCPRD 、オーストラリアのPLIDAなどの国際的なベストプラクティスを参照し、より精度の高い評価を目指す必要がある。今後、日本における人口全体のワクチン接種記録を保存するデータ基盤としてのVDBが構築されるが、安全性・有効性はVDBとNDB単独で評価するものでなく、病院データ、感染症データベースなど複数のデータソースを用いて、重層的な評価を実施し、科学的根拠に基づいた予防接種政策を推進できるであろう。

A．研究目的

日本において、今後実現可能なワクチンの有効性評価として、2026年の稼働を目指して整備されている、定期接種および公費助成対象となっている小児及び成人ワクチン接種記録が登録される予防接種データベース（VDB）と、日本全国で診療を受けた者の、傷病名、投薬、特定の診療行為、検査実施の有無、入院の有無等が記録される匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を組み合わせることによる評価が考えられる。また、多施設共同研究などにより、患者の感染情報や予防接種歴情報を含む診療データを用いた評価の併用による重層的モニタリングが考えられる。

B．研究方法

1. ワクチンの安全性・有効性評価に用いられる方法の検討

最初に、諸外国で用いられているワクチンの有効性、安全性評価手法について、関係者のインタビューおよびウェブサイトレビューを行い、まとめを行った。

2. ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法

ワクチンの有効性評価の主なものは、コホート研究、症例対照研究、スクリーニング法、Target Trial Emulation などがあげられる。いずれも、曝露（ワクチン接種と非接種）またはアウトカム（感染、非感染）に比較対象があり、それぞれの群における曝露またはアウトカムの割合を比較する方法である。各方法の概要を記述した。

3. 有効性評価の体制と方法論に関する提案

新型コロナウイルス感染症の流行時、新型コロナウイルス感染症患者情報等情報把握･管理支援システム（HER-SYS）および予防接種登録システム（VRS）が整備された。これらは将来の感染症DB、VDBと同様に機能する全国データベースである。

しかしVRSの元データは自治体レベルにしか存在しないため、我々は2023年から2024年にかけて、11政令指定都市の協力を得て、HER-SYSとVRSのデータを突合し、新型コロナワクチンの有効性を推定するため、各政令指定都市の全人口を対象としたコホート研究を実施した。この実例に基づき、現時点での課題を抽出した。

この研究は、国立感染症研究所の倫理審査委員会により承認された（承認番号：1809）。個人情報を含まない匿名加工データは、市から感染研へパスワード付きのデータ媒体により提供された。個人情報を含むデータは、オプトアウトの手続きが取られた後に提供された。

C．研究結果

1. ワクチンの安全性・有効性評価に用いられる方法の検討

- 海外のワクチンの安全性を評価する体制

米国

Vaccine Safety Datalink (VSD)は、2006 年に米国の US health plan と CDC が共同で確立したシステムで、Rapid cycle assessment（RCA）と呼ばれる週毎のワクチン安全性モニタリングを実施している。約 10 のヘルスプラン（HMO）が提供するデータには、自己申告に基づく人種（ワクチン接種格差を明らかにするため）、予防接種歴、すべての外来患者、救急患者、病院受診に関連する診断コードが含まれる。

ワクチン接種者において、リスク期間（例えば 1－21 日）と比較期間（例えば 22－42 日）を設定して、リスク比を求める方法、ワクチン接種者と全対象人口を比較して、リスク比を求める方法等が取られる。（Poisson regression, SCCS）また、特に重症な副反応（ギランバレー症候群や急性壊死性脳症など）が発見された場合、必要に応じてカルテレビューも併用し、診断や発症日の特定を実施している[1]。

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)は米国における製造販売認可後のワクチンの副反応をモニタリングする、受動的サーベイランスシステムで、CDC と FDA により実施されている。VAERS のデータの解釈には、受動的サーベイランスの制限を受けることを念頭に置く必要があり、安全シグナルの検出と仮説設定のために使用することを目的としている[2]。

V-safe は 2020 年 12 月に COVID-19 ワクチンをモニターするために開始され、のちに mpox や RSV ワクチンにも使用が拡大されることとなった、米国のワクチンの安全性モニタリングの一つで受動的および能動的サーベイランスを組み合わせた仕組みである。ワクチン接種後 42 日以内の、症状や副反応をオンラインで報告する仕組みで、オプトアウト方式がとられる[3]。

英国

イエローカード（Yellow-card scheme）は Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)によって運営されている受動的な安全性モニタリング制度である。英国内の医療機器、処方を要する医薬品、処方を要さない市販品など、対象は幅広く、ワクチンもこれに含まれる。医療従事者のみならず、保護者等もオンラインのフォームより報告可能となっている[4]。新型コロナワクチンについては、毎週データロックがなされ、MHRA のホームページに結果が公開されている[5]。こうした公開データを用いて、新型コロナワクチンの導入期には迅速に各種解析が行われ、例えばアストラゼネカ社製の新型コロナワクチン接種後の Thrombotic thrombocytopenia syndrome (TTS)の発生率の記述疫学的解析[6]等が公表された。

イエローカードのデータは、disproportionality analysis という手法を用いてリアルタイムなシグナル生成に利用される。米国の RCA と同様に 20 から 30 のアウトカムに対して、過去の発生率と現在観察されているイベントの発生率を比較する方法である。しかし、イエローカードのような自発的な報告においては、観察イベントが容易に期待値を下回り、シグナル生成としての役割は限定的となる。臨床医からの副反応発生のレポートも副反応の検知に役立ち、臨床医の報告に基づいて調査が開始されることもあり、アストラゼネカ社の新型コロナワクチンによる血栓症の検知は、その一例である。

また、NHS England が管理する全国の GP と病院のデータベースである Hospital Episode Static (HES)データ[7]は全患者の退院時診断コードが記録されており、同じく NHS England が管理する Immunisation Information Systems (IIS)（旧 National Immunisation Management System (NIMS)）をリンクさせることで、Self-control case-series (SCCS)を用いて安全性評価ができる。HES に似た Secondary Uses Service (SUS)データがあり、SUS データを使用すると HES を用いるよりも迅速な評価が可能となる。英国の政府機関である UKHSA はこれらのデータを各個人の同意なしに、NHS ID を用いて突合できる権限を持つ。ただし、公衆衛生上重要な分析の実施に限られる。

オーストラリア

オーストラリアの医薬規制当局である The Therapeutic Goods Administration (TGA) により、ワクチン含めた医薬品使用後の副反応について受動的サーベイランスである Database of Adverse Event Notifications (DAEN) [8]が運用されている。一般市民、医療従事者、製薬企業がそれぞれ専用の入力サイトから報告可能である。2010 年頃に、特定のインフルエンザワクチン接種後に副反応が頻発した事例が発生したことを受け、迅速に副反応を評価可能な能動的サーベイランスである AusVaxSafety が 2014 年から開始された。AusVaxSafety は、National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)が主導し、オーストラリア政府の保健高齢者ケア省が資金提供するワクチン安全性監視システムである。オーストラリア全土で 500 以上の開業医、薬局、病院、学校、保健所、アボリジニー保健サービスセンターで実施されている。ワクチン接種者に接種 7 日後と 14 日後にテキストメッセージを送信し、接種後の症状などを調査するシステムである[9]。

- 海外のワクチンの有効性を評価する体制

米国

米国では、CDC が中心的な役割を果たしつつ、ワクチン有効性の評価をしている。2019 年に、呼吸器感染症に対するワクチン、抗体製剤等の有効性をモニタリングする VISION ワクチン有効性研究ネットワークが確立され、インフルエンザ、RS ウイルス感染症、COVID-19 等が対象となっている[10]。11 州にまたがる 9 つの医療保険会社が参加しており、検査室のデータ、処方薬の使用状況、臨床症状を突合可能な体制を構築し、Test-negative case-control design または前向きのコホート研究を多数実施している。COVID-19 パンデミック時には VISION の枠組みにより、主に ICU 入室、死亡など重症例に対するワクチン有効性の評価

が迅速に成人[11]や小児[12]で行われてきた。

また、COVID-19 ワクチンの感染予防効果は、全米にチェーン展開している 3 つの大手薬局における迅速検査結果を用いる Increasing Community Access to Testing, Treatment and Response (ICATT)プログラムの枠組みで評価された[13]。これは医療保険が無い又は十分でない住民を対象として、無料で検査とワクチンを提供することとセットで実施されたプログラムで、パンデミック期の膨大な検査需要に応えるとともに、リアルワールドにおけるワクチン効果を迅速に評価することに貢献した（成人：[14]、小児：[15]）。

英国

英国にはワクチンの有効性評価体制が複数存在する。UKHSA の実験室（England のリファレンスラボの機能を持つものが多い）データや National Laboratory Network から報告される Laboratory confirmed case と、NHS England が管理する Immunisation Information Systems (IIS)（旧 National Immunisation Management System (NIMS)）をリンクさせて、特にワクチン予防可能疾患における有効性の評価が可能となる。NIMS にはワクチン接種対象者全員が含まれるため、母集団が分かりコホート研究が可能である。

肺炎球菌ワクチンのワクチン含有血清型をケースに、非含有血清型をコントロールとして、Broom method（Indirect cohort study）と呼ばれる方法での評価も可能である。以下に述べる CPRD という GP の診療データを用いた検査陰性デザインの有効性評価も実施される。ただし、CPRD は国全体のデータベースではないため、コホート研究とするのは難しい。

さらに、Royal college of general practitioners (RCGP)という、急性呼吸器疾患の患者診察時に鼻咽頭スワブを採取することに合意した GP ネットワーク（Enhanced surveillance）のデータと、NIMS のデータを用いた評価法もある。NIMS にはインフルエンザワクチン、新型コロナワクチン、RSV ワクチンの接種記録が格納されており、これらの呼吸器疾患ワクチンの有効性評価が検査陰性デザインを用いて可能である。NIMS には呼吸器ワクチンの他に、GBS などの新規母体ワクチンも今後含まれる予定である。

英国ではワクチン接種率が地域ごとに把握されているため、検査陽性者の中のワクチン接種者の割合と、その地域のワクチン接種率を比較するというスクリーニング法を用いた有効性の評価もされている。

英国には Clinical Practice Research Datalink（CPRD）という、2012 年に開始された前方視的及び後方視的な公衆衛生および臨床研究を支援する実臨床研究サービスがあり、UKHSA による定期的な医療サービスの評価に利用されている。このシステムは、National Institute for Health and Care Research (NIHR）の支援を受けて英国の医薬品規制当局である Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（MHRA）により管理、運用されている。MHRA には CPRD 部門（疫学者、データサイエンティスト等、約 80 名の職員が所属）があり、第 3 者提供を含む CPRD の管理・運営を行っている。一般開業医（GP）の電子カルテから収集したデータからなり、オプトアウト制で、現在登録されている 1,800 万人（英国民の 25%）を含む 6,000 万人のデータが含まれる[16]。

CPRD と同等のデータベースとして、OpenSAFELY がより研究に使用できるデータベースとして整備されている。OpenSAFELY は、患者のプライバシーを保護しつつ、健康科学研究のために作られた英国の Electric Health Record である。GP は、TPP または EIMS のいずれかのオンラインシステムに患者の記録を入力する。OpenSAFELY-TPP では、GP の記録と、病院（入院）記録、全国死亡登録、その他の疾患別登録システム、地域レベルの社会経済状況（～3,000 地域）とが突合されている。GP の記録には予防接種記録も含まれるため、このシステムでは予防接種記録と疾病転帰がリンクされる[17]。

OpenSAFELY のデータの質は、データの種類や疾患によって異なる。例えば、GP の処方記録や検査記録は比較的よく記録されているが、糖尿病や慢性閉塞性肺疾患（COPD）など、GP が Quality and Outcomes Framework（QOF）の下で記録するよう奨励されている（incentivized）、特定の疾患については診断や症状がよりよく記録されている。併存疾患は、特に小児では正確に把握されておらず、成人では、前述のように糖尿病や COPD はよく捕捉されるが、感染のリスク要因となる全疾患は捉えられない可能性がある。そのため、ワクチンの有効性評価において、交絡の調整が十分に行われない可能性がある。受診や検査行動は、時期や疾患によって異なり、例えば、COVID-19 検査は 2020 年 7 月から 2022 年 4 月まで無料で実施され、検査陽性結果は集団における症例の代理指標となるが、上記期間以降はほとんどの人が検査に来ず、評価は難しくなる。

英国を拠点とする研究者は、OpenSAFELY データの利用を申請することができ、年間 50 件の研究プロジェクトが承認される。申請が承認されると、研究者は保護されたオンライン環

境にアクセスできるようになり、「偽データ」を使って抽出方法（コード）をテストする。抽出に成功すると、研究者は本物のデータにコードを送信し、結果を受け取る。現時点では、産業界や海外の研究者がデータにアクセスすることはできない。一方、CPRD は国内外を問わず、研究者が申請して承認を得ることで使用が可能となっている。

ECDC

ECDC は新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンなどの有効性の多国間評価を実施している（Vaccine Effectiveness, Burden, and Impact Studies: VEBIS project）。European Commission は 2020 年製造販売認可後、特に進行中のパンデミック下における、新型コロナワクチンの有効性（VE）を継続的にモニタリングすることの重要性を強調した。2020 年、ECDC はこれまでの他のワクチン有効性評価の教訓をもとに、異なる国や環境で異なる手法を用いて実施された VE をモニタリングするため、VEBIS を立ち上げた。このプロジェクトは、EU/EEA に加盟する 23 国の 70 研究施設が参加するネットワークを持ち、すでに確立された電子カルテ記録（EHR）を用いてワクチンの有効性とインパクトを評価する。また VE の経時的変化および集団サブグループによる違いを検出し、ワクチン接種に関する公衆衛生戦略に役立てることを目的としている[18]。

直近の研究デザインは、定期的に収集される EHR を用いた、新型コロナワクチンの 65 歳以上の高齢者（80 歳未満と以上の 2 年齢階層、110 歳まで）を対象とした、COVID-19 による入院と死亡をアウトカムとした後ろ向きコホート研究である。さらに、接種からの期間による評価、接種回数による評価、ワクチンメーカーによる階層化を実施したうえでの評価を行っている。それぞれの研究対象人口の詳細や代表性の記載も含まれる。8 週間のフォローアップ期間を設定し、その 8 週間をひと月ずつずらしていくことで、毎月のワクチン効果を推定した。その年に実施されたワクチンキャンペーンの評価として、少なくとも年に 4 回の分析を実施することとした。

しかし、ワクチン推奨の変更、ワクチン接種キャンペーンの展開時期、対象グループにおけるワクチン未接種者の数の少なさ、またパンデミックの進行とともに、SARS-CoV-2 の検査頻度が減少し、重症 COVID-19 のモニタリングに重点が置かれるようになったことなどから COVID-19 では、モニタリングの枠組みの変更が必要となっている[19]。

デンマーク

デンマークには国の予防接種レジストリ（DDV）が存在し、DDV は保健データ局（SDS）と国立血清研究所（SSI）が管理運営を行っている。医師は実施した全予防接種を登録することが法律で義務付けられており、医師が入力した電子カルテ記録が自動的に DDV に記録される仕組みである。全国民の予防接種記録は、生涯にわたり維持され、死亡の数年後に消去される。SSI はワクチン接種率やワクチンの効果について分析を実施するために DDV へのアクセスを有しており、これは法律によって義務付けられている。

ワクチン接種の事業母体は小児の定期ワクチンと、インフルエンザのような季節性ワクチンでことなり、前者は国が、後者は市が責任を持つ。子供は生まれた時点で DDV に登録され、ワクチン接種勧奨通知は接種予定日の 14 日前に電子メールにより送付され（電子媒体を持たない者には紙媒体）、接種予定日を 30 日過ぎて未接種の場合にも再度送付される。これらの通知は DDV のシステムから自動送信され、接種は GP が実施する。一方、季節性インフルエンザワクチンの接種センターなどの設置や接種者の手配は地方自治体が実施する。

現在 GP の入力する電子カルテ、処方記録とリンクしており、既存のすべての予防接種データが、医療システムにある端末で閲覧でき（Sundhed.dk）、個人の診療に役立つ。また個人も自身の予防接種記録を「MinLaege」（My Doctor）や「MinSundhed」（My Health）といったアプリ上で閲覧できる。国外へ転出した者の記録も、住民ではない、というステータスで維持される。市民権を維持（MitID を保持）した場合には、各個人のシステムログインも可能なままで、海外で接種した予防接種についても記録することが可能で、帰国の際にも記録が維持されている。

病院で入力される電子カルテは現在 DDV と連結されていないが、病院では SDS のユーザーインターフェース（FMK/DDV-オンライン）を使用して予防接種記録を見ることができる。デンマークの保健データは個人特定番号（CPR）で連結することが可能で、病院で登録される国の疾患レジストリー（ICD-10 使用）、検査結果記録など、SDS の保有する国のデータと DDV が突合可能となっている。

データのアクセスには SDS と SSI に承認が必要である（すべての医療機関は承認を得ている）。研究目的での DDV のアクセス権は SSI のみが有するが、他機関の研究者は「Forskerservice」（研究サービス）から研究のためのデータ利用の承認申請をすることができる。定期的なワクチン効果の推定は新型コロ

ナワクチンおよびインフルエンザワクチンのみで行われており、インフルエンザはシーズンの終わりにワクチンの有効性評価のために実施されることが多い。臨時で、母体百日咳ワクチンの有効性の評価が必要となった時や、新しいワクチンの導入に際して保健省より要請があった場合に有効性の評価が実施されることがある。

オーストラリア

オーストラリアには Australian Immunization Register(AIR)という予防接種全国データベースが存在し、Medicare（豪州の健康保険）に加入している者は自動的に全員が登録され、記録は必須となっている。オーストラリア在住で Medicare に加入資格のないものについても AIR に予防接種記録を登録することは可能である。従来、小児の予防接種のみが対象であったが、2016 年から全年齢を対象とするシステムへと拡大された（all of life register）。海外で接種したワクチンや、1996 年までさかのぼった予防接種記録も登録できる。AIR には接種ワクチン、ワクチン接種日、メーカー名、接種経路、ロットナンバー、ワクチンが National Immunization Program（NIP）に沿ったものか、助成の有無について、記録される。アクセスは資格の付与された医療従事者に限られるが、異なる医療機関で同じデータにアクセスでき患者の予防接種記録を確認できる[20]。2021 年から、ビクトリア州では、入学（幼稚園やデイケアを含む）や就学のための予防接種証明は AIR のみによって発行されることとなった[21]。

AIR と Health record のリンクは、国レベルと州レベルでことなり、プライマリーケア記録は国レベルで保持されているが、病院記録（ICD10 コードを含む）、感染症報告データ、検査データ、原因特異的死亡記録は州レベルで管理され、各州で突合されている。名前、生年月日、性別などの組み合わせで 98%のデータがリンクでき、突合の信頼性も高いとのことである。死亡記録は毎月、AIR 記録は毎週、病院記録の ICU 記録は 3 ヶ月毎にアップデートされる。

オーストラリア政府は、公的データが有益な資源になりうると考え、2015 年に Multi-Agency Data Integration Project（MADIP）を設立し、2023 年に the Person Level Integrated Data Asset (PLIDA)と改名した。オーストラリア統計局（Australian Bureau of Statistics）が運営し、オーストラリア納税局、教育局、保健局、社会サービス局、福祉局、豪州移民局が共同で管理している。PLIDA には、保健、教育、政府給付金、収入と納税記録、雇用情報、人口学的情報が経時的に記録されている。Medicare 番号により国勢調査情報と、また社会保障番号により納税記録（≈収入レベル）との突合が可能となる。承認を得た研究者や、政府関係者に安全性を確保しながら、様々な database をリンクする仕組みとなっている[22]。

2. ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法

ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法としてコホート研究、症例対照研究、スクリーニング法、Target Trial Emulation などがあげられる。いずれも、曝露（ワクチン接種と非接種）またはアウトカム（感染、非感染）に比較対象があり、それぞれの群における曝露またはアウトカムの割合を比較する。各方法の概要を以下に述べる。

コホート研究は、ある人口（population）における、ワクチン接種群と非ワクチン接種群（あるいは接種回数毎）を一定の期間追跡し、感染した者と感染しない者の頻度を比較する方法である。通常、発生数を人年法を用いて計算される追跡期間で除して得られる、発生率の比を比較する。既存のデータベース（予防接種データベースと感染症データベースなど）を使用することにより実施可能であるが、その場合は、過去のある時点から一定期間の追跡を行ったという仮定をおく、後ろ向きコホート研究となる。

症例対照研究は、感染者（症例群）と非感染者（対象群）において、各群でワクチン接種(曝露)の割合またはオッズを比較する方法である。この性質のため、病院などの医療機関において、感染者と非感染者を選定することで実施することが容易である。ただし、正確なワクチンの有効性評価には感染者と非感染者が人口を代表する源集団に由来ことが求められる。検査陰性デザインは症例対照研究の一形態であり、一定の医療機関を受診した感染疑い患者に、検査診断を実施し、陽性者（症例群）と陰性者（対照群）における、ワクチン接種者の割合を比較する。医療機関への受診行動によるバイアスが調整されることが利点となる。また医療機関の記録との紐づけも可能となる。

スクリーニング法は、症例対照研究において対照がある一定の集団から抽出されるのに対して、対照を人口全体の標準値とする手法である。スクリーニング法のメリットとしては症例群におけるワクチン接種割合が把握できれば、有効性を推定できることである。その他の方法

と同様に交絡が生じるため、年齢や各人口での階層化が必要となる[23]。

Target Trial Emulation（TTE）：ワクチン効果（efficacy）の正確な推定には対象者の複数群への無作為割付と験者および被験者のマスキングを行う、臨床試験（RCT）が理想的である。RCT は介入と結果の因果関係の推定に使用されうる。RCT が因果関係を推定するうえで重要な点は、追跡開始時点（Time zero）と無作為割付の時点（Time of randomization）の正しい設定である。比較群で両時点の差が異なることにより不死時間バイアス（Immortal time bias）が生じる。観察データを用いながら、RCT に似せて不死時間バイアスを補正し、因果関係の推定を行う手法が TTE である。この手法には 2 段階あり、1 段階目は研究仮説の設定と標的となる RCT の設定で、2 段階目は観察データを標的研究と同等になるように当てはめていく作業である（調整因子はそのままでよい）[24]。

TTE は RCT と同等ではなく、利点も存在する。RCT にはインフォームド・コンセントという選択プロセスが介在するが、TTE にはない。TTE は日常診療における患者を研究対象とするため、代表性に乏しい可能性があるが、交互作用（effect modification）のある因子の測定も可能である。また小児や妊婦は RCT に参加できないことが多いが、TTE では可能である[25]。ワクチンの効果には感染防御効果、発症予防効果、または重症化予防効果がある。感染防御効果の推定のアウトカムとしては、感染（保菌）の有無、発症予防効果であれば、医療機関受診、重症化予防効果のアウトカムには、入院、重症、死亡等が使用される。ワクチン効果が必ずしも感染ではない場合（HPV ワクチンの子宮頸がん予防など）には、それぞれのワクチンの期待される効果に応じて、アウトカムが選択される。

3. 有効性評価の体制と方法論に関する提案

日本の 11 大都市における 5～17 歳の住民を対象とした後方視的コホート研究を実施した。全国 COVID-19 サーベイランス記録とワクチン接種登録簿を組み合わせ、Cox 比例ハザード回帰分析を行い、2 回または 3 回接種の起源株 1 価ワクチンの、未接種と比較した、オミクロン株感染に対する発症予防効果と重症化予防効果とその 95%信頼区間を推定した。また、オミクロン株感染に対する 2 価ワクチンの効果、ハイブリッド免疫のもたらす保護効果、及び防御期間も推定した。

本研究は、合計 1,886,480 件の記録を対象とした。オミクロン BA.5 感染に対する 2 回接種、1 価および 2 価の初回追加接種の有効性は、12～17 歳ではそれぞれ 2%（95%信頼区間：0～3%）、39%（38～41%）、41%（39～44%）であった。オミクロン BA.5 感染の重症化予防効果は，12～17 歳では 1 価ワクチン 2 回接種および 1 価、2 価ワクチンの追加接種で 48%（34～60%），53%（39～64%），74%（48～87%）であった．5～11 歳でも同様の結果であった。ハイブリッド免疫の防御率は 83～97%と推定された。2 回接種後 10 カ月でワクチン由来の防御効果はほぼ 0%に低下したが、重症感染に対する防御効果はそれ以上持続した。

起源株 1 価ワクチンによるオミクロン感染症に対する予防効果は限定的であり、その一因はワクチン由来の免疫が急速に低下することにある。重症化に対する予防効果は、特に 2 価ワクチンを使用した場合、中程度であった。この結果から、最新株対応のワクチン追加接種の重要性が再確認された。

D．考察

自治体のデータを用いてワクチンの有効性評価を実施するにあたって直面した、市の意思決定、個人情報の取り扱い、固有 ID の欠如、社会経済的因子による調整、リンク可能なデータという 5 つの問題点について検討した。

市の意思決定：小児の新型コロナワクチンの有効性の評価という目的について 20 政令指定都市のうち 17 市が関心をしめし、本研究課題の公衆衛生上の重要性を再認識した。ただし、各市は個別の意思決定機関を持ち、各上長の決裁により研究への参加が決定する。一方で、他市の参加状況も少なからずその決定に影響する。このため、各市と個別、および全体の協議を行う時間が必要で、市の数が多くなると調整は難航する。ある程度の人口数を確保しようとする場合、多数の市が必要となるため、今回は人口の大きい政令指定都市を選択した。日本にある約 1700 の市全部からランダムに参加市を選択する、クラスターランダムサンプリングが理想的ではあるが、現状ではその選択肢はない。

- 今後のワクチンの有効性評価のためには、米国の VSD の対象 HMO のように、サンプル数に応じて解析対象となる市あるいは県をいくつか設定しておくことが現実的ではないかと考えられる。

個人情報の取り扱い：政令指定都市には、市のスタッフで、データのリンクを実施できる人材が存在した。しかし、リンクができない場合には名前、生年月日、性別を含んだデータの提供が必須となったため、個人情報の取り扱いの問題が生じた。個人情報の提供に際しては、研

究倫理上オプトアウトが必要であるが、自治体におけるオプトアウトは、市民や反ワクチン団体からの問い合わせの増大を考えると対応できないとして、提供を断る市が多かった。

- 自治体の保持するデータやその他の　公的データ（次世代医療基盤法に基づくデータも含む）を用いて実施するワクチンの有効性評価は、インフォームド・コンセントおよびオプトアウトの不要な環境で実施されなければ、迅速な実施は不可能である。固有 ID の付与は、技術面のみでなく、個人情報の取り扱いを容易にし、迅速なデータ共有を可能にするうえで必須である。英国のように、公衆衛生業務に必要なデータリンクを、個人からの同意を経ずに実施できる権限も政府機関には必要である。

固有 ID の欠如：データベースに共有の個人 ID が欠如していたため、データリンクは技術的に困難となり、11 市の二つのデータベースの突合割合は平均して 82%であった。一方、ID として、匿名化宛名番号を用いた際の突合率は 91%であった。次世代医療情報基盤法における個人情報取扱認定事業に突合を依頼した市でも、VRS と HER-SYS のデータは 91%の突合率であった。この際に①日付表記変換、姓名結合、空白削除という ID 作成のための標準操作に加えて②常用漢字変換、③半角を全角へ変換、を実施した。また氏名の漢字またはカナ表記の誤りによる未突合データの改善のため、標準の ID1:漢字氏名_カナ氏名_生年月日_性別に加え、ID2:漢字氏名_生年月日_性別、ID3:カナ氏名_生年月日_性別を使用した。それぞれの突合率の変化を表 1 に示す。HER-SYS が手入力を要したデータベースであり、政令指定都市では住民の異動が多いことを考慮すると、突合率は 90%が最大であると考えられた。固有 ID の欠如は、複数の DB を突合させるデータベース研究において致命的な欠点となる。今回の研究に使用された名前、生年月日、性別の複合 ID は ID4 と同等だが、100%の突合割合は達成できなかった。各市で使用される住民宛名番号も生涯不変ではない。今後公的 DB に付与される ID5 は生涯不変であるが、変換作業が必要であり、迅速な解析には障害となる可能性がある。

- 複数 DB のリンクには、英国における NHS ID、デンマークにおける CPR のような、生涯不変の固有 ID が付与されるべきである。

社会経済的因子による調整：今回実施したワクチン効果の推定において、社会経済的要因による調整ができなかった。理由は単純にそれらのデータが欠如していたからである。HER-SYS に社会経済要因まで入力するのは現実的でなく、これらのデータは外部のデータから突合されるべきである。

- オーストラリアのように、死亡記録、納税記録、教育記録などの公的な記録と VDB の突合ができる仕組みや、米国や英国のように、地域区分における平均的な収入等で調整する方法の確立が望まれる。

リンク可能なデータの拡大：NDB に格納された、傷病名は保険点数獲得のために付与される点や、検査結果や症状、転機が入手できないという欠点がある。その点、HER-SYS や全数把握疾患のラインリスト（現行の NESID）である感染症 DB は感染者（陽性者）の把握が確実である。全数把握疾患のうちのワクチン予防可能疾患には、VDB と感染症 DB との突合による有効性の評価が効率的である。

- 英国で実施されているように、検査確定症例と VDB、または確定診断コードの付与される患者データベースと VDB、の突合が可能になると、有効性評価の方法が拡大する。

VDB と NDB または iDB の連結においてほとんどのワクチン予防可能疾患（VPD）の有効性の評価が後ろ向きコホート研究デザインやその他の手法を用いて理論的に可能となる。しかし、有効性をＮＤＢまたは iDB と VDB の突合により評価する際に現実的に問題となる点がいくつか存在する。

① 希少アウトカム：肺炎球菌性髄膜炎、インフルエンザ菌髄膜炎などすでにターゲットの疾患頻度が低下している場合。ジフテリア、

表 1.データクレンジングと ID の組み合わせによる突合率の改善状況

名寄せ ID（累積）	全 HER-SYS レコード数	突合数			突合率		
		①	②	③	①	②	③
ID1	75,535	52,611	55,042	55,172	69.7%	72.9%	73.0%
ID1+ID2	75,535	59,269	61,940	62,139	78.5%	82.0%	82.3%
ID1+ID2+ID3	75,535	68,127	68,367	68,468	90.2%	90.5%	**90.6%**

破傷風、ポリオなどの古典的 VPD も同様である。これらの疾患をターゲットとする場合、NDB のマスキング規定の緩和が必要となる可能性が高い。

② 希少曝露：日本の小児のルーチンワクチンの接種率は９０％を超えて高いことがほとんどである。ワクチン非接種者がほとんどいない場合、接種者、非接種者(曝露、非暴露)群を比較することができない。多くの小児のルーチンワクチンの有効性の評価は、この理由により現実的でない。ただし、ルーチンワクチンの有効性評価を DB で継続的にする必要性も高くはない。一方で、麻疹が発生した際には、ある一定の人口内でのケース・コントロール研究が有効であり、麻疹罹患者および非罹患者のワクチン記録がＶＤＢから電子的に患者に紐づけができれれば、麻疹ワクチンの有効性評価が実現する。

③ アウトカム発生までの時間：アウトカムが発生するまで長時間かかる場合、現行の VDB の施行予定では、実際に有効性の解析ができるようになるまで数十年かかる可能性がある。HPV ワクチンによる予防効果が期待される子宮頚癌は４０代に頻度が高く、現在日本の麻疹患者は２０－３０代以降が多い、などワクチン接種からアウトカム発生までの時間が長い場合は特に長期間維持された VDB が必要となる。すくなくとも、過去５年間程度の予防接種台帳を新規の VDB に転載できるようにすることで、時間の短縮を図りうる。

④ 重症アウトカムの同定：NDB にはそもそも死亡が反映されにくいが問題であった。しかし、昨年度から NDB による死亡データの抽出ができるようになり、死亡をアウトカムとした推定も可能になる可能性がある。現在の iDB(NESID)の個票データ（死亡データなどを含む）の使用ができることにより、重症アウトカムを用いた評価が可能となる。

⑤ アウトカムの正確性：NDB においても多くの感染症の抽出が可能であるが、検査結果により確定診断ができている iDB とは精度が劣る。一方、検査を要しない、あるいは臨床診断が正確になされる、または迅速診断が可能な疾患で、不顕性感染の多くない感染症においては、NDB も iDB の代替となりうる。ただし、現在 iDB は新型コロナウイルス感染症のみしか取り扱い可能ではなく、その他のワクチン予防可能疾患及び主要な疾患のデータアクセスの確保は最優先事項である。また、iDB に ID5 を付与することも喫急の課題である。ID4 は現在の最善策ではあるが、同姓同名同生年月日は存在すること、日本語表記ゆれの存在等により突合が不確実となる認識の共有が必要である。

⑥ 交絡因子の調整：現在の VDB と NDB では、基礎疾患や社会経済的要因等の交絡因子の調整が不可能である。特に NDB の運用にともなう過度の制限（市町村データやポストコードなどの取得制限）により、市町村レベルの社会要因などの調整も不可能である。少なくとも、世帯調査等その他のデータとの突合ができる状態を維持する必要がある。NDB から、基礎疾患を抽出するには、一個人のレセプトをすべて抽出する作業が必要となり、現実的ではないように思われる。しかし、例えば、新型コロナウイルスに感染した患者の糖尿病や、慢性肺疾患など同定しやすい疾患に限定して、既往歴が抽出可能か、検討することは可能かもしれない。

⑦ アウトカムが感染症でない場合：HPV ワクチンのプライマリーエンドポイントは子宮頚癌の発生である。しかし頸癌は感染症ではなく、iDB にも含有されない。NDB による頸癌のアウトカムの抽出は試みていないが、HPV ワクチンの最終的な評価のためには、がんレジストリー等の他の疾患レジストリーとの突合も視野に入れる必要がある。

昨年度、小児における新型コロナワクチンの有効性の評価を実施しているが、その理由は①アウトカムが希少でない、②曝露と非暴露者が混在している（接種率は 12 歳未満で２５％程度、12－17 歳で６０％強）、③アウトカム発生までの時間が短い、⑤HER-SYS を使用することで iDB と同様の陽性者データが得られたこと、などが有効性評価を実施できた要因である。新規感染症に対する新規ワクチンの評価が必要とされていたことも重要な要素である。

一方、上記の問題点も明確であった。①小児の死亡が希少で、また④新型コロナウイルス感染による死亡か明確でなく、入院・死亡データの入力が不十分、不正確（重症度と一致しない）などの問題があった。また⑥交絡因子の調整もできないことが制限として挙げられた。

上記の制限に対処する方法として、患者の転機（入院・死亡）が追え、基礎疾患が入手できる、電子カルテデータの利用は有効性評価に有用であると考えられる。その他、NDB の生成される時間的速度は月単位であり、データが確定するのにおよそ３か月が見込まれる。迅速な評価が求められる際には、臨床試験データ用いた有効性評価が必要となる可能性が高い。そのため、電子カルテシステムを用いた有効性評価の構築も将来の新規感染症・ワクチンの有効性を迅速に実施するための準備として必要である。

Ｅ．結論

日本の今後の、ワクチンの有効性モニタリン

グとして、VDB と NDB を連結することによる評価が期待される。しかし、そのデータには制限もあることから、感染症 DB や病院電子カルテ、患者レジストリー、自治体の保有するデータなども活用し、それぞれの特性を生かした手法を用いて、重層的な評価が実施されることが重要である。

参考文献

[1] N. P. Klein et al., "Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination," (in eng), Jama, vol. 326, no. 14, pp. 1390-1399, Oct 12 2021, doi: 10.1001/jama.2021.15072.

[2] T. T. Shimabukuro, M. Nguyen, D. Martin, and F. DeStefano, "Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)," (in eng), Vaccine, vol. 33, no. 36, pp. 4398-405, Aug 26 2015, doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.035.

[3] J. Gee et al., "Overview of U.S. COVID-19 vaccine safety surveillance systems," (in eng), Vaccine, vol. 42 Suppl 3, p. 125748, Sep 17 2024, doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.065.

[4] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. "Yellow Card: Making medicines and medical devices safer." https://yellowcard.mhra.gov.uk/ (accessed 2025/02/03.

[5] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. "Coronavirus vaccine - summary of Yellow Card reporting." https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting (accessed 2025/02/02.

[6] S. Lane and S. Shakir, "Assessing Case Fatality on Cases of Thrombosis with Concurrent Thrombocytopenia Following COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria) in the United Kingdom: A Review of Spontaneously Reported Data," Drug Saf, vol. 45, no. 9, pp. 1003-1008, Sep 2022, doi: 10.1007/s40264-022-01217-9.

[7] NHS England. "Hospital Episode Statistics (HES)." https://digital.nhs.uk/services/hospital-episode-statistics (accessed 2025/02/11.

[8] T. G. A. Australian Government Department of Health and Aged Care. "Database of Adverse Event Notifications (DAEN)." https://www.tga.gov.au/safety/database-adverse-event-notifications-daen (accessed 2025/02/11.

[9] National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS) "AusVaxSafety : An NCIRS led collaboration." https://ausvaxsafety.org.au/ (accessed 2025/01/26.

[10] Centers for Disease Control and Prevention. "VISION Vaccine Effectiveness Network." https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/vaccine-effectiveness/vision-network.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vision-network.html (accessed 2025/02/11.

[11] M. W. Tenforde et al., "Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022," MMWR Morb Mortal Wkly Rep, vol. 71, no. 53, pp. 1637-1646, Mar 17 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7153a1.

[12] R. Link-Gelles et al., "Effectiveness of Monovalent and Bivalent mRNA Vaccines in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters Among Children Aged 6 Months-5 Years - VISION Network, United States, July 2022-June 2023," MMWR Morb Mortal Wkly Rep, vol. 72, no. 33, pp. 886-892, Aug 18 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7233a2.

[13] Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. World Health Organization, 2012.

[14] R. Link-Gelles et al., "Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022," MMWR Morb Mortal Wkly Rep, vol. 71, no. 48, pp. 1526-1530, Dec 2 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7148e1.

[15] K. E. Fleming-Dutra et al., "Preliminary Estimates of Effectiveness of Monovalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among

Children Aged 3-5 Years - Increasing Community Access to Testing Program, United States, July 2022-February 2023," MMWR Morb Mortal Wkly Rep, vol. 72, no. 7, pp. 177-182, Feb 17 2023, doi: 10.15585/mmwr.mm7207a3.
[16] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. "Clinical Practice Research Datalink." https://www.cprd.com/ (accessed 2025/01/26.
[17] Bennett Institute for Applied Data Science. "Secure analytics platform for NHS electronic health records." https://www.opensafely.org/ (accessed 2025/01/26.
[18] European Center for Disease Control and Prevention. "Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies (VEBIS)." https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/related-public-health-topics/immunisation-and-vaccines/vaccine-0 (accessed 2025/01/26.
[19] European Centre for Disease Prevention and Control. "Protocol for a COVID-19 vaccine effectiveness study using health data registries, v.2.0." ECDC. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/protocol-covid-19-vaccine-effectiveness-estimation-using-health-data-registries (accessed 2025/01/26.
[20] Services Australia. "Australian Immunisation Register." https://www.servicesaustralia.gov.au/australian-immunisation-register (accessed 2025/01/26.
[21] Melbourne Vaccine Education Center. "Australian Immunisation Register." https://mvec.mcri.edu.au/references/australian-immunisation-register/ (accessed 2025/01/26.
[22] Australian Bureau of Statistics. "Person Level Integrated Data Asset (PLIDA)." https://www.abs.gov.au/about/data-services/data-integration/integrated-data/person-level-integrated-data-asset-plida (accessed 2025/01/26.
[23] C. P. Farrington, "Estimation of vaccine effectiveness using the screening method," International Journal of Epidemiology, vol. 52, no. 1, pp. 14-21, 2022, doi: 10.1093/ije/dyac207.
[24] M. A. Hernán, W. Wang, and D. E. Leaf, "Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data," JAMA, vol. 328, no. 24, pp. 2446-2447, 2022, doi: 10.1001/jama.2022.21383.
[25] R. H. H. Groenwold, "Trial Emulation and Real-World Evidence," JAMA Network Open, vol. 4, no. 3, pp. e213845-e213845, 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3845.

Ｆ．健康危険情報
なし

Ｇ．研究発表
論文発表

1. Noriko Kitamura, Yui Tomo, Mai Okuyama, Kuniko Ueda, Hiroaki Matsuoka, Saeko Morino, Reiko Miyahara, Daisuke Yoneoka, Sayaka Takanashi, Motoi Suzuki、COVID-19 vaccine effectiveness and duration of protection among children and adolescents: A retrospective cohort study in 11 large cities in Japan、Vaccine (査読中)

学会発表

1. 北村則子, 塘由惟, 奥山舞, 森野紗衣子, 宮原麗子, 米岡大輔, 高梨さやか, 鈴木基、小児および若年成人における新型コロナワクチンの有効性、日本疫学会、2月12日―14日、2025年、高知

2. 北村則子, 塘由惟, 奥山舞, 森野紗衣子, 宮原麗子, 米岡大輔, 高梨さやか, 鈴木基、小児および若年成人における新型コロナワクチンの有効性、日本小児科学会、4月18日―20日、2025年、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
１．特許取得
なし

２．実用新案登録
なし

３．その他
なし

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究」
分担研究報告書

分担課題名
公的データベースを活用してワクチンの有効性・安全性評価を行うための方法論の検討

研究分担者：米岡大輔
所属：国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨　本分担課題では、自治体保有の予防接種台帳や感染症サーベイランス（VRS・HER-SYS・NDB 等）を連結した統合コホートの構築を最終目標とし、その前段として今年度はワクチン安全性監視で国際的に用いられる異常検知手法と因果推論法の適用可能性を系統的に検討した。自発報告データ向けの PRR・ROR などの不均衡指標と、人口基盤型データ向けに実績豊富なMaxSPRTやCMaxSPRT を文献レビューで整理し、MaxSPRT についてはR実装とモンテカルロシミュレーションを行い精度を確認した一方、歴史的ベースライン推定誤差と相対リスクの時間変動が今後の課題として浮上した。さらに、Signal 検出後の検証を想定して自己対照系列（SCCS・SCRI）やコホート・ケースコントロールに加え Target Trial Emulation の有用性を示し、タイムゼロ設定や未観測交絡に対する感度分析の重要性を指摘した。これらの成果は、日本の大規模統合データベースに適合した安全性モニタリング枠組みを構築する上での実践的指針を提示したものであり、今後は実データでの再現性検証と交絡調整を組み込んだ拡張モデルの開発を進める予定である。

Ａ．研究目的

本分担課題は以下の２つの目的を有する。（目的１）複数の自治体の協力を得て、予防接種台帳（もしくは VRS）、感染症 DB（HER-SYS）、NDB 等を連結し、統合データベースを構築する。住民（コホート）のうち、ワクチン接種者と未接種者、既感染者と非感染者を同定し、基本特性および基礎疾患の有無を潜在的交絡因子として調整をおこなう。（目的２）この際、データの統合に伴う技術的、法的、倫理的な課題を洗い出すとともに、異なるデータソースを統合する過程で生じる、データ解析の複雑さや誤解釈のリスクを特定する。また海外で実施されているワクチンの有効性安全性を評価する際のデータ解析手法（特に異常探知と統計学的因果推論に関する方法論）に関する文献レビューを行い、日本のデータベースの特性に適合する手法を探索的に検証する。

なお、本報告書では主に（目的２）に関して記述することとする。

Ｂ．研究方法

本年度は、特に海外で実施されているワクチン有効性と安全性を評価するための統計手法の網羅的論文調査および、下記MaxSPRTのRによる実装とその精度検証を行った。

Ｃ．研究結果

異常検知について

この章では，ワクチン接種後の有害事象の急激な増加を検出するための統計手法について統計学的な観点から整理する。一般に、ワクチンの安全性評価には、シグナル検出（Signal Detection）とよばれる手法が主に用いられる。シグナル（Signal）は（観察/実験研究を含む）1つ以上の情報源から得られた情報で、介入と有害/有益な事象もしくは関連する事象群との間に、新たな潜在的因果関係、もしくは既知の関係の新たな側面を示唆するもので，十分な可能性があると判断され、検証的措置が正当化されるもの[1]と定義される。そのため、シグナルの検出は第一義的にはワクチンの因果関係を検

証するものではなく、あくまで因果関係が疑われるワクチンを早期に発見し、その後の検証的調査につなげていくことが目的となっている。

ワクチン接種の統計手法は大きく分けると、（手法A）ある施設や期間内のワクチン接種の総数がデータとして存在するVSD（Vaccine safety datalink）のようなpopulationベースのデータベースに基づく方法と、（手法B）ワクチン接種の総数が不明な自発報告データに基づく方法に分けられる。後者（手法B）に関しては、本章ではあまり説明しない。手法Bは，有害事象のリスクを計算する際の分母となる数が入手不可能なので、不均衡分析（Disproportionality analysis）とも呼ばれ、リスクの直接計算を避け、興味のあるワクチンとその有害事象の関連性が無い場合に期待される報告数をそれ以外のデータから推測し、この期待報告数以上に実際に報告されたときに 「シグナルあり」として検出するという考え方を採用する。実際に、頻度流のアプローチとしてEuropean Medicines Agency（EMA）で採用されているProportional reporting ratio（RRR）[2]や日本のPMDAが採用しているReporting odds ratio（ROR）[3]等が挙げられる。また、ベイズ流アプローチとしてWHO Uppsala Monitoring Centre（WHO-UMC）で採用されているBayesian Confidence Propagation Neural Network（BCPNN）[4,5]や米国FDAや英国MHRAで採用されているEmpirical Bayes Geometric Mean（EBGM）[6]なども存在する。ただしFDA では、複数の薬剤間の相互作用効果や複数の有害事象との関連性も考慮できるよう拡張されたMulti-Item Gamma Poisson Shrinker（MGPS）programも実際には使用されている[7]。

次に前者（手法A）に関して、特にVSDで用いられているMaxSPRTについて説明する。これは、Waldに始まる古典的逐次検定の拡張であり、こういった尤度比による逐次検定は多くの確率分布に対して適用可能であるが、ワクチンの有害事象に関してはポワソン分布の仮定が使用されることが多い。Kulldoff et al.[8]ではαエラーとサーベイランス期間に応じた棄却域の値や検出力などの様々な数表が与えられている。しかし、古典的逐次検定もMaxSPRTもどちらもベースラインリスクの推定に基づいており、一般にはサーベイランスを始める前にワクチン非接種群におけるヒストリカルデータを用いて推定するため，その不確実性に起因する危険性は残る。この問題を解決するために，MaxSPRTを更に拡張したConditional MaxSPRT（CMaxSPRT） という、ある有害事象数を観測するために経過した人年に着目するという方法も提案されている。この他にも、ベイズ流に書き直したBayesian SPRTなど亜種もあり、広く使われている。

次に、いくつかシミュレーションにより、MaxSPRTの性能を見る。CDCがVSDでも使用しているこの手法が最も日本においても適用可能性が高いであろう。設定として一年間（52週）の週次の有害事象に関する人工データを生成する。このとき、ポワソン分布の平均$\mu_t = 0.5$（つまり一週間に平均0.5の有害事象）、最大サーベイランス期間は$T = 52$、対立仮説が真の場合を考えて$RR = 2$を仮定し、10000万回実行することで検出力、帰無仮説を棄却したときの棄却までの時間、平均サーベイランス期間をシミュレートする。結果は、検出力が0.968、帰無仮説を棄却したときの棄却までの時間が17.744週、平均サーベイランス期間が19.087週であり、検出力が非常に高いことが伺える。同様に帰無仮説が真の場合（つまり$RR = 1$）を考えて，αエラーを計算してみると、0.027と、名義水準を少し下回る結果となった。これはあくまで一例であり、その他のシミュレーションはRプログラムを作成したためいつでも実行可能である。このシミュレーションは相対リスクが時間変動しないことを仮定しているため、現実の有害事象の発生構造とは異なることが予想される。今後は、より実際の有害事象データを用いることで現実により近い環境でのMaxSPRTを含む様々な手法の検証を行っていきたい。

補遺

以下では、MaxSPRTの基礎的な数理の部分を解説する。まず古典的逐次検定では、期間$[0, t)$の間にワクチン接種が行われ、有害事象数の確率変数のC_t、実際の観測数をc_tとする。帰無仮説$H_0: C_t$は平均μ_tのポワソン分布に従う、に対し対立仮説$\mathrm{H}_1: C_t$は平均$RR \times \mu_t$に従うポワソン分布を検証する。ここで、RRはワクチン接種により有害事象の発生数が何倍になるか、という相対リスクを表現している。このとき、任意の時点tにおける尤度比検定統計量は

$$LR_t = \frac{\exp(-RR\mu_t)(RR\mu_t)^{c_t}/c_t!}{\exp(-\mu_t)\,\mu_t^{c_t}/c_t!} = \exp\big((1-RR)\mu_t\big)\,RR^{c_t}$$

となる（またはこの対数）。この検定統計量をモニタリングし，$LLR_t \geq \log\left((1-\beta)/\alpha\right)$のときは$H_0$を棄却し，$LLR_t \leq \log\left(\beta/(1-\alpha)\right)$のときは$H_0$を受容し，それぞれモニタリングを中止する．この中止規則に基づくと，αエラーと検出力は名目水準に保たれる。しかし，本結果は，連続時間tに関しての話であり，実際は離散時間tで行われることが多いことから，結果は保

守的になることが知られている．ここでの欠点はRRの推定に依存している点である。このような「単純」対立仮説への依存性を克服するために提案されたのがMaxSPRTである．MaxSPRTでは帰無仮説を複合仮説に拡張し，$H_1: RR > 1$を用いる．このとき，尤度比検定統計量は

$$LR'_t = \max_{RR>1} \frac{\exp(-RR\mu_t)(RR\mu_t)^{c_t}/c_t!}{\exp(-\mu_t)\,\mu_t^{c_t}/c_t!}$$

$$= \max_{RR>1} \exp\big((1-RR)\mu_t\big)\, RR^{c_t}$$

$$= \begin{cases} \left(\frac{c_t}{\mu_t}\right)^{c_t} \exp(\mu_t - c_t) & if\ c_t > \mu_t \\ 1 & if\ c_t < \mu_t \end{cases}$$

となる。ここで，MaxSPRTではH_0の受容域を定めず，事前に設定した最大サーベイランス期間Tまでに尤度比検定統計量が棄却域を超えなかった場合にのみH_0を受容する，という決定を行う。

因果関係の推定について

ワクチンの副反応を正確に評価することは、公衆衛生上の重要課題であり、その因果関係を明確にするためには、適切な疫学的手法を用いる必要がある。RCTは最も信頼性の高い方法だが、ワクチン接種のような大規模な介入では実施が難しく、観察研究が主に用いられる。特に、Target trial emulation（TTE） や、自己対照デザイン などの手法が注目されている。
ワクチン安全性の評価では、以下の観察研究デザインが一般的に使用される：

- **コホート研究**：ワクチン接種群と非接種群を追跡し、副反応の発生率を比較する。
- **ケースコントロール研究**：副反応が発生したケースと発生しなかったコントロールを比較し、ワクチン接種との関連を調べる。
- **自己対照ケースシリーズ（self-controlled case series, SCCS）**：ワクチン接種者の副反応発生率を、ワクチン接種前後で比較することで交絡因子を制御する。
- **自己対照リスク間隔（self-controlled risk intervals, SCRI）**：特定の時間枠（リスク期間）における副反応発生率と、非リスク期間での発生率を比較する。

これらの手法は、TTEと併用されることも多い。TTEでは、以下で追加の議論を行うが、仮想的なRCTを定義し、それに整合する形で観察研究をデザインすることで、因果推論の精度を向上させる。

また、特にワクチン接種における観察研究では、以下のバイアスや交絡因子の影響を受ける可能性がある：

- **選択バイアス**：ワクチン接種群と非接種群に根本的な違いがある場合、因果推論が困難になる。
- **交絡因子**：例えば、高齢者や基礎疾患のある人が優先的にワクチンを接種することで、因果関係とは無関係に副反応のリスクが高まる可能性がある（適応バイアス）。
- **時間依存性交絡**：ワクチン接種がパンデミックの状況によって異なる時期に行われるため、季節性の要因やウイルスの変異が影響する可能性がある。
- **誤分類バイアス**：データは完全ではなく、誤分類のリスクがある。

これらの課題を克服するために、一般的には感度分析や交絡因子の統計的補正が不可欠である。例えば、SCCSでは個人内比較を行うことで、交絡因子の影響を最小限に抑えることができる。一方で、時間依存性の交絡因子の影響を完全に除去することは難しいため、適切な統計モデルの適用が求められる。また、SCCSやSCRIは長期間にわたる副反応の評価には適さないため、他の手法と組み合わせる必要がある。こういった手法ごとのまとめとして、EUMAEUS（Evaluating Use of Methods for Adverse Event Under Surveillance for Vaccines）研究は、観察研究におけるさまざまな手法の有効性を評価する目的で設計されており、適宜参照が推奨される[9]。

Target Trial Emulation（TTE）の活用と課題

無作為化比較試験（RCT）は医療介入の因果推論において最も信頼性が高いが、倫理的・実務的な制約から実施が難しい場合がある。観察研究では、大規模データベースを用いて大規模で迅速な分析が可能だが、交絡やバイアスの影響を受けやすい。TTEは、仮想的なRCTのデザインに合わせて観察データを解析することで、因果推論の精度を高める手法である。
ワクチン接種と副反応の因果推論を行う際に鍵となるのは「タイムゼロ」の適切な設定であり、例えばCOVID-19ワクチンの効果を評価する研究では、最初の接種時点を「タイムゼロ」として解析を行うことで、不死時間バイアスや選択バイアスを最小化できる。また、治療群の定義を明確にし、事前に統計解析計画（SAP）を策定することも重要である。

一方で、TTEを用いた研究も依然として未観測交絡の影響を受ける可能性があり、感度分析やnegative control outcomes（バイアスの検

証のため、本来関係がないと考えられるアウトカムを分析する手法）を取り入れる必要がある。また、データ欠損や変数の測定誤差は結果の解釈に影響を与えうる。ワクチン副反応のサーベイランスにTTEを適用する際も、データの質や交絡調整の精度を考慮し、厳密な解析設計を行うことが不可欠である。実際、New England Journal of MedicineからTTEに関するStatistical noteが出ており、実務者には非常に有用なガイドラインとなっている[10]。

参考論文

[1] Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. World Health Organization, 2012.

[2] S. J. W. Evans, P. C. Waller, and S. Davis, "Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports," Pharmacoepidemiology and Drug Safety, vol. 10, no. 6, pp. 483-486, 2001, doi: https://doi.org/10.1002/pds.677.

[3] K. J. Rothman, S. Lanes, and S. T. Sacks, "The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio," Pharmacoepidemiology and Drug Safety, vol. 13, no. 8, pp. 519-523, 2004, doi: https://doi.org/10.1002/pds.1001.

[4] A. Bate et al., "A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation," European journal of clinical pharmacology, vol. 54, pp. 315-321, 1998.

[5] R. Orre, A. Lansner, A. Bate, and M. Lindquist, "Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining," Computational Statistics & Data Analysis, vol. 34, no. 4, pp. 473-493, 2000.

[6] W. DuMouchel, "Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System," The American Statistician, vol. 53, pp. 177-190, 1999.

[7] A. Szarfman, S. G. Machado, and R. T. O'Neill, "Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database," Drug safety, vol. 25, pp. 381-392, 2002.

[8] M. Kulldorff, R. L. Davis, M. Kolczak, E. Lewis, T. Lieu, and R. Platt, "Adaptive maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance," Sequential analysis, vol. 30, no. 1, pp. 58-78, 2011.

[9] L. Y. Lai et al., "Current approaches to vaccine safety using observational data: A rationale for the EUMAEUS (evaluating use of methods for adverse events under surveillance-for vaccines) study design," Frontiers in Pharmacology, vol. 13, p. 837632, 2022.

[10] R. A. Hubbard, C. A. Gatsonis, J. W. Hogan, D. J. Hunter, S. Normand, and A. B. Troxel, "Target trial emulation" for observational studies–potential and pitfalls," N Engl J Med, vol. 391, no. 21, pp. 1975-1977, 2024.

D．考察

ワクチン接種の統計手法は大きく分けると、（手法 A）ある施設や期間内のワクチン接種の総数が population ベースのデータベースに基づく方法と、（手法 B）ワクチン接種の総数が不明な自発報告データに基づく方法に分けられる。手法 B においては、MaxSPRT（とその拡張版）が最も頻繁に用いらており、実際シミュレーションでもその性能がある程度は確認された。

E．結論

本報告書では、特に海外で実施されているワクチン有効性と安全性を評価するための統計手法の網羅的論文調査を行った。最もポピュラーな MaxSPRT が我が国のモニタリングでも最初に考えるべき手法の一つだと考えるが、実データでどれほどの精度を発揮できるかは、今後の課題である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表　　なし
学会発表　　なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得　　なし
２．実用新案登録　　なし
３．その他　　なし

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究」
分担研究報告書

予防接種後副反応疑い報告の利活用の検討

研究分担者：森野紗衣子
所属：国立感染症研究所　感染症疫学センター
研究協力者：田中佳織，奥山舞，山本倫久，高梨さやか，
神谷元，落合雅樹，鈴木基

研究要旨　2013年4月に開始された現行の予防接種後副反応疑い報告制度について、経時的な評価を行うことを目的とし、これまでに審議会において公表された過去11年分の報告をワクチンごとの一括のラインリストを作成するとともに、公表値から各ワクチン接種後の報告頻度の推移を検討した。制度開始、あるいは、定期接種導入等を起点に時間経過とともに報告頻度は緩やかに低下、それとともに非重篤と報告された報告の割合が減じてきた様子が複数のワクチンで観察された。その中で麻しん風しん混合ワクチン、水痘ワクチンは2020年をピークとした年間報告数、報告頻度の増加が見られた。これを年齢群別でみると1歳の報告数の増加のみならず、それぞれ40歳以上、50歳以上の報告が2019年、2017年以降認められるようになっていた。2019年から風しん第5期定期接種開始、2016年から50歳以上の成人を対象に帯状疱疹予防の適応追加に伴い、当該世代の被接種者数、そしてそれに伴う予防接種後副反応疑い報告数が増加した可能性が示唆された。現状は報告頻度の分母として被接種者数に最も近い数値として入手可能な指定期間の医療機関納入数を用いざるを得ないが、予防接種データベースの導入によって、今後は被接種者の年齢、性別分布、接種日に基づく分母が併せて得られることでより実際に即した解析が可能となることが期待される。

Ａ．研究目的

予防接種後副反応疑い報告は、予防接種法に基づく定期の予防接種後、規定の期間内に生じた規定の症状を診断した場合、もしくは、定期の予防接種以外の予防接種（任意接種）による健康被害についても、医薬品医療機器等法に基づき、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止する観点から報告の必要があると認める場合、医師等に報告が求められている。

2013年4月から現行の報告制度が開始され、10年以上の実績があり、ワクチンの安全性の懸念に関するシグナル探知、安全性の評価・管理、情報提供に資するデータである。

現在、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（以下、審議会）において、定期的に集計対象期間中の報告事例にワクチンごとのラインリスト、特定症状のブライトン分類評価と経過詳細、症状（PT名）別報告数の集計値、および、対象期間中ならびに累積の報告件数、報告頻度等が公表されている。ただし、推移の評価は現在までのところ限定的で、当該集計対象期間と累積期間全体との比較に限られている。

また、本報告制度は、広く情報を収集することを目的としており、必ずしも因果関係を問わない自発報告であるという特徴がある。また、一般にサーベイランスは種々の因子の影響を受けてその報告状況も変動する可能性も想定される。そうした背景から、稀な副反応事例の探知、検討のため、個々の報告の精査の重要性に加えて、報告数や報告頻度の経時的な推移やワクチン、年齢、症状等の要素から多面的に解析、把握し俯瞰して捉えていくことも相補的に評価、検討を行うにあたっては重要である。

令和8年度には予防接種データベース（VDB）の運用開始が予定されており、予防接種後副反応疑い報告データもID5で紐付けられた場合に予防接種歴と連携可能な形でVDBへ格納が予定されており、VDBの活用の一環として、予防接種後副反応疑い報告の情報を用いた評価手法の検討も望まれる。

本報告制度開始から一定期間が経過し、報告制度が周知された中で、これまでの報告状況は今後の評価においてもサーベイランスのベースライン情報として重要なデータである。しかし、VDB運用開始以前の報告についてはID5を有しておらずVDBへ格納が不可能であることから、今後の解析にベースラインの基礎情報として参照するにあたっては電子化されたデータセットが別途必要となる。

今回、本検討において、これまでに公開された過去の審議会資料から、予防接種後副反応疑い報告として医療機関から届けられた報告例のラインリストのデータセットを作成するとともに、今後の安全性の評価により資する報告状況の描出方法について検討した。

Ｂ．研究方法

1. 予防接種後副反応疑い報告審議会資料に基づく報告症例ラインリストのデータセット化

2013 年 4 月から 2024 年 3 月までの期間を集計対象期間とした審議会資料を対象とした（新型コロナワクチンを除く）。

解析に必要なデータとして、審議会資料から、ワクチン別のラインリストに加えて、各ワクチンの接種可能のべ人数、および、公表された予防接種後副反応疑い報告数（報告総数、重篤報告数、死亡数）集計値を、それぞれ当該集計期間ならびに集計期間までの累積数のデータを抽出し、Excel ファイルを用いて一覧データとした。

2. 報告状況の推移に関する参考図の作成

1 で作成した電子データセットを用いて、これまでの予防接種後副反応疑い報告への報告状況について、ワクチン、年齢、報告頻度等、複合的な側面から報告状況を要約、可視化する補完的資料作成を見据えて、期間別推移の参考図を作成、作図に用いる要素やその区分、留意事項を検討した。

なお、本検討段階においては、報告頻度算出における分母として審議会資料において提供されている各ワクチンの集計対象期間中の医療機関納入数を代替値として用いて検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究において個人情報を含まない公開情報のみを取り扱う。

Ｃ．研究結果

1. 予防接種後副反応疑い報告審議会資料に基づく報告症例ラインリストのデータセット化

対象期間中に審議会において報告対象として取り扱われた計 30 種のワクチンの資料から、当該期間に医療機関報告がなかったワクチン（5 種；ジフテリアトキソイド、沈降百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスインフルエンザ b 型混合ワクチン、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン、経口生ポリオワクチン、RS ウイルスワクチン（GSK 社））を除く、計 25 種のワクチンのラインリストをワクチンごと対象期間一括の Excel ファイルとしてデータセット化した。

また、それぞれのワクチン、集計対象期間に対応した接種可能のべ人数のデータ一覧を作成した。加えて、定期予防接種の対象疾病のワクチンについては、2015 年 7 月もしくは 11 月以降の審議会資料には、副反応疑い報告の対象症状に関する集計表が掲載されており、同集計表をワクチンごとに抽出した。

2. 報告状況の推移に関する参考図の作成

以下の要素を検討項目として作図を行った。

1）単位期間

3 か月区分（四半期）グラフ、12 か月区分（年度）グラフの 2 種を作成した（図 1 群）。それぞれ報告日に基づく集計、接種日に基づく集計の 2 つの集計方法を行った。

報告頻度は重篤・非重篤症例ともに含む単位期間あたりの報告数を当該期間の医療機関納入数に基づく接種可能のべ人数 10 万あたりの頻度として算出した。

2013 年 4 月～2015 年 10 月（ワクチンの種類によっては 6 月まで）の期間は審議会資料の集計対象期間が必ずしも一定ではなく、以降も 2020 年 6 月まで 4 か月単位の集計であった。そこで、単位期間あたりの報告日集計による作図を行うにあたっては、各集計期間の報告数を集計対象期間月数で割った月平均値を月別報告数とみなし、3 か月ごと、12 か月ごとの総和を単位期間あたりの報告数の代替値とした。また、報告頻度の分母として用いる各ワクチンの医療機関納入数に基づく接種可能のべ人数の

算出も同様に行った。

四半期グラフでは短いスパンで報告数の増減が顕著に表れる一方で、年度グラフでは報告頻度の大きな推移の捉えやすさがあった。

例として、小児定期接種対象ワクチンで2020 年度に報告数、報告頻度の上昇が見受けられた。四半期グラフでは、それぞれ、2020 年10 月～12 月、2021 年 1 月～3 月期に一過性のピークが認められた。中でも特に 1 価ロタウイルスワクチン、5 価ロタウイルスワクチンの報告頻度の増加は他のワクチンより顕著であった。ただし、この報告頻度の上昇は一過性で、いずれのワクチンも経過とともに以降低下した。

2）重篤・非重篤区分

重篤・非重篤（報告医による）の報告数の推移を見た。経過とともに重篤報告数に対する非重篤報告数の比が減少したワクチンが複数認められた（図 1 群）。

3）ワクチン別報告頻度の比較

同時接種機会の多い接種対象年齢の近いワクチンを区分して複数のワクチンの接種後副反応疑い報告の報告頻度の推移を図示した（図2 群）。

接種時期の類似したワクチン同士は多くが同様の推移を示した。

4）年齢群別・性別

麻しん風しん混合ワクチン（MR ワクチン）、水痘ワクチン、インフルエンザワクチンについて、年齢群別年度別報告推移のグラフを作成した（図 3 群）。

MR ワクチンは 2019 年度以降、水痘ワクチンは 2016 年度以降、それぞれ 40 歳以上、50 歳以上群の報告が見られるようになり、報告数の増加に寄与していたことが示唆された。

インフルエンザワクチンに関しては、年齢群別に加えて、性別の報告数の推移も作図した。対象期間を通じて一貫して女性の報告数がやや多い傾向が認められた。ただし、被接種者数の男女比は不明である。インフルエンザワクチンの報告状況の推移における所見のひとつとして、2020 年度報告数の増加が見られたものの報告頻度は過去期間の比較においてほぼ一定であり、過去データとの比較の有用性と報告頻度での評価の重要性が示唆された。一方、2021 年度以降はそれ以前の報告頻度の緩やかな経年的減衰と異なって、報告数、報告頻度ともに顕著に減少した。類似した変化を認めたワクチンに 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン（PPSV23）があった。

D．考察

今回の取り組みにより、審議会資料に基づく過去 11 年分の予防接種後副反応疑い報告の報告状況について、今後サーベイランスとしての推移を評価する基礎データセットを作成するとともに、その報告数の推移概要を可視化する試験的資料を作成することができた。

報告数、報告頻度の推移の評価における単位期間については、より早期にシグナルを探知する目的では 3 か月区分での作図が参考になると考えられた。また、接種対象者が年度で規定される定期予防接種対象のワクチン（MR2 期等）など、一部のワクチンは接種時期に季節性が想定され、そうした特徴も 3 か月区分の検討が有用と考えられる。一方で、報告頻度の大きな推移としては 12 か月区切りの図が概観を捉えるには適していた。両者異なる有用性が想起された。

特に、今回の検討で報告頻度の算出に用いた分母が集計対象期間に納入された医療機関納入数（＝対象期間以降の接種に用いられる）であり、また分子も報告日ベースの集計においては集計対象期間以前に接種が行われた報告を含む。そのため、分母と分子それぞれの集団の接種が行われた期間としては完全には一致していないことから、ある程度単位期間に幅を持った評価が実際の頻度に近い形で評価可能な可能性がある。

この点に関しては、今後 VDB で定期予防接種に関しては期間あたりの接種者数を把握可能となることが想定され、分母、分子ともに期間を一致させた解析が可能となることが期待される。

経過に伴う報告頻度の減少とその内訳として重篤に対する非重篤の症例数の比の減少から、サーベイランス開始から 10 年以上が経過し、一定程度報告対象がより重篤症例に集約されてきている可能性が示唆された。一方で、1 価ロタウイルスワクチン、5 価ロタウイルスワクチンは 2020 年 10 月～12 月、2021 年 1 月～3 月期に報告数が増加した。これはこれらのワクチンが 2020 年 10 月に定期接種に導入されたことが一定程度関与している可能性が考えられた。また、ロタウイルスワクチンと同時接種が行われることの多い、ヒブワクチン、13 価肺炎球菌結合型ワクチン、4 種混合ワクチン（沈降百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン）等における同時期の報告頻度の増加はその影響を受けた可能性も考えられ

た。ワクチン別の報告頻度の推移の比較においては、接種時期が類似したワクチンで同様の動きを示した。同時接種が行われた際、発生した有害事象と特定ワクチンの関連は同定困難であることが多い。予防接種後副反応疑い報告でも同時接種したワクチンがすべて報告されること、また、同時接種が普及してきている背景が寄与したものと思われる。同時接種の有無は詳細検討の要素となり得る可能性がある。

一方で、ロタウイルスワクチンとの同時接種が行われる機会の少ない、あるいはない、BCG ワクチンや MR ワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチンも同時期に増加が認められた。

それぞれのワクチンにおける報告頻度の変化に影響を及ぼした要因を考慮するにあたっては、そのワクチン特有の要素に起因するもの、同時接種ワクチンの影響によるもの、さらには報告制度全体に影響を来すような要素など、幅広く可能性を考慮、留意する必要がある。報告数、報告頻度の推移を可視化することで、ワクチン間で相互の比較も容易になり、変動要因の検討の一助となりうると考える。

なお、MR ワクチン、水痘ワクチンに関しては、結果に記した通り、従来の定期接種対象者である小児に加えて、成人の接種機会が増えたことも報告数へ影響を与えたことが示唆された。年齢別の評価も報告数、報告頻度の推移の詳細検討において有用な要素である。

今回の検討における制限として、前述の通り、報告頻度における分母に医療機関納入数を代替値として用いていることが挙げられる。この点の報告状況推移の評価に与える影響として、少なくとも 2 点挙げられる。一つは分母、分子の接種期間が異なるため、短期間の単位期間による検討で認められたシグナルの評価においては接種期間の違いの影響が大きく出る可能性がある。報告数、報告頻度の両者、およびその背景も含めて精査する必要がある。また 2 点目として、被接種者の属性、接種回数等、有害事象発生に寄与する可能性のあるサブグループ解析に分母として使用することができない。今後 VDB において、被接種者全体の属性、接種回数等の情報が得られることの意義は大きい。

なお、審議会資料から統合、作成したラインリストにおいては、作成時点以降に取り下げられた報告や複数医療機関から報告された同一症例に対する報告等が含まれている可能性がある。そのため、医療機関報告ではその差分は限定的であるものの、最新の審議会資料における各ワクチンに係る集計時点累積報告数とラインリスト上の報告総数が一致しない場合がある。また、現行の審議会資料からはワクチン別に抽出されたラインリストのみが取得可能である。そのため、同時接種例についてワクチンごとラインリスト上の重複カウントを除いた副反応疑い報告に届けられた報告症例の実数は示すことが困難であった。この点も、VDB への副反応疑い報告格納により今後解消される点と想定される。

E．結論

予防接種後副反応疑い報告制度開始以来の報告状況の概観を捉える試みとして、基礎データとなるラインリスト等のデータセット化、取得可能な基本要素を用いた作図を行った。報告頻度に加えて、年齢群、性別、重篤度、接種対象年齢を考慮したワクチン間の比較、ならびに各ワクチンにおける接種開始時期や定期接種への導入等の状況変化は、報告数の増減の要因検討に有用な情報であり、併せて検討することが重要となる。

謝辞：本検討にあたり、ご協力いただいた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、医薬品安全対策第二部の皆様に感謝申し上げます。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

参考図

ワクチン名略語

- HBV　組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）
- RV1　経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
- RV5　5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
- Hib　Hib（ヒブ）ワクチン
- PCV13　沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン
- DPT-IPV　沈降百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン
- BCG　乾燥BCGワクチン
- MR　乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
- 麻しん　乾燥弱毒生麻しんワクチン
- 風しん　乾燥弱毒生風しんワクチン
- 水痘　乾燥弱毒生水痘ワクチン
- おたふくかぜ　乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
- 日本脳炎　日本脳炎ワクチン
- HPV2　HPV ワクチン（サーバリックス）
- HPV4　HPV ワクチン（ガーダシル）
- HPV9　HPV ワクチン（シルガード９）
- 帯状疱疹　乾燥組換え帯状疱疹ワクチン
- PPSV23　23 価肺炎球菌ワクチン

報告日集計
接種日集計

期間別報告数と報告頻度の算出における留意点

- 過去の副反応検討部会資料は集計対象期間が必ずしも一定ではない時期が存在した．
  2015年7/11月以降は4か月ごと、2020年7月以降は3か月ごとに集計、報告されている．
- 本資料では、時系列表記の試みとして、2パターンの集計を行った．

1）各集計対象期間に予防接種後副反応疑い報告へ報告された報告数を対象期間月数で割った数を月平均報告数とみなし、3か月（四半期）および12か月（年）単位の報告数推移を図示した．

2）接種月に基づいて、3か月（四半期）および12か月（年）単位の報告数推移を図示した．

複数接種日の報告がある場合、発症前の直近接種年月を採用．接種年情報までの場合、接種月不明とした．

- 報告頻度の算出は、審議会資料において提供された医療機関への納入数量に基づく接種可能のべ人数を分母として用いた．対象期間別の接種可能のべ人数の算出は上記と同様の手法にて行った．

- 上記に記す通り、本検討で作図および報告頻度の算出に用いた数値は、

  分子1）＝報告月に基づく．そのため対象期間よりも過去の接種分を含む．

  分子2）＝接種月に基づく．接種月不明例，2013年3月以前の接種例は作図対象データから除く．

  分母＝医療機関納入時期に基づく．そのため対象期間よりも未来の接種分を含む．

ことから、分母と分子の接種期間が完全には合致していない．

しかし、報告頻度の把握の重要性、また、継続的に安定的に供給されるワクチンにおいては、十分に期間を確保、長期的に観察することで、ある程度報告頻度として参考にしうると考える．

そこで、四半期のみでなく年単位の図の作成、ならびに各表に対象期間中の分母・分子各々の累積数から算出した累積報告頻度を併記した．なお、分子には重篤・非重篤症例両方を含む．

<例：審議会資料における
乾燥BCGワクチンの集計対象期間区分>

集計対象期間　開始日	集計対象期間終了日	対象期間（月数）
2013/04/01	2013/06/30	3
2013/07/01	2014/02/28	8
2014/03/01	2014/09/30	7
2014/10/01	2014/12/31	3
2015/01/01	2015/10/31	10
2015/11/01	2016/02/29	4
2016/03/01	2016/06/30	4
2016/07/01	2016/10/31	4
2016/11/01	2017/02/28	4
2017/03/01	2017/06/30	4
2017/07/01	2017/10/31	4
2017/11/01	2018/02/28	4
2018/03/01	2018/06/30	4
2018/07/01	2018/10/31	4
2018/11/01	2019/02/28	4
2019/03/01	2019/06/30	4
2019/07/01	2019/10/31	4
2019/11/01	2020/02/29	4
2020/03/01	2020/06/30	4
2020/07/01	2020/09/30	3
2020/10/01	2020/12/31	3
2021/01/01	2021/03/31	3
2021/04/01	2021/06/30	3
2021/07/01	2021/09/30	3
2021/10/01	2021/12/31	3
2022/01/01	2022/03/31	3
2022/04/01	2022/06/30	3
2022/07/01	2022/09/30	3
2022/10/01	2022/12/31	3
2023/01/01	2023/03/31	3
2023/04/01	2023/06/30	3
2023/07/01	2023/09/30	3
2023/10/01	2023/12/31	3
2024/01/01	2024/03/31	3

図1群

ワクチン別四半期別／年度別　報告数・報告頻度推移

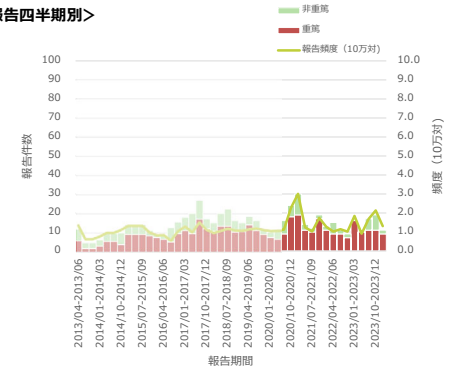
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

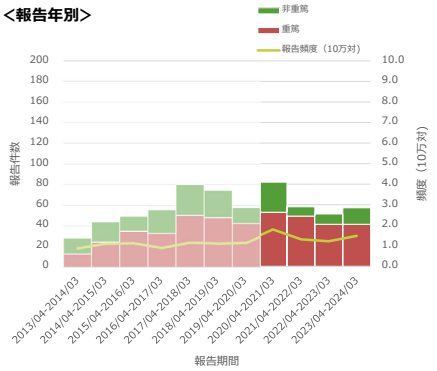
HBV（n=642）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：1.2

<報告四半期別>



<報告年別>



2016年10月定期接種導入

接種日集計

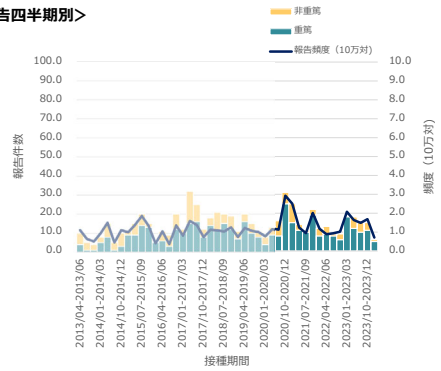
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

HBV（n=634）接種期間：2013年4月～2024年3月

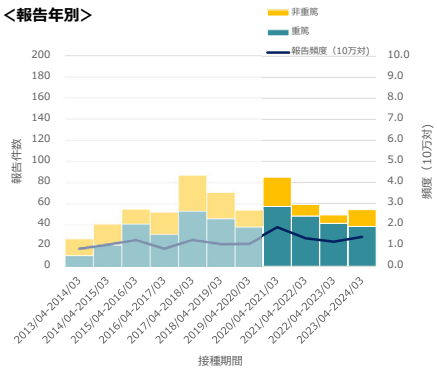
2013年3月以前の接種　4件
接種月不明　1件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：1.2

<報告四半期別>



<報告年別>



2016年10月定期接種導入

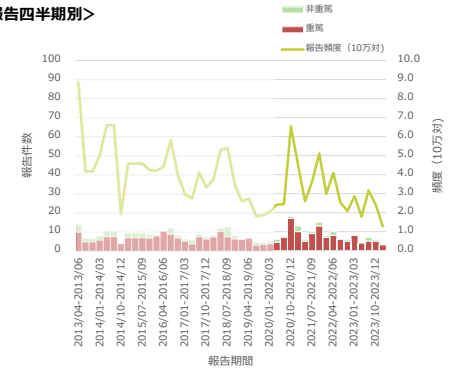
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

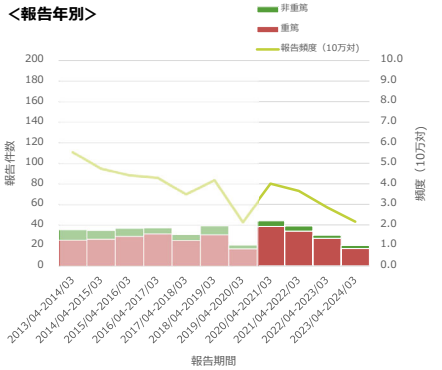
RV1（n=373）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：3.8

<報告四半期別>



<報告年別>



2020年10月　定期接種導入

接種日集計

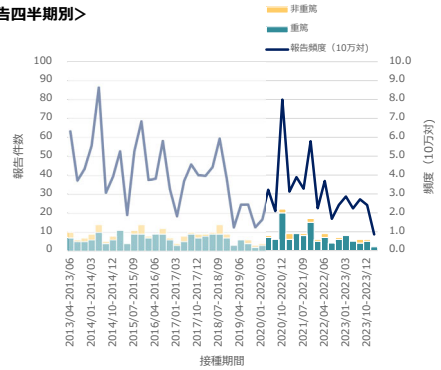
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

RV1（n=363）接種期間：2013年4月～2024年3月

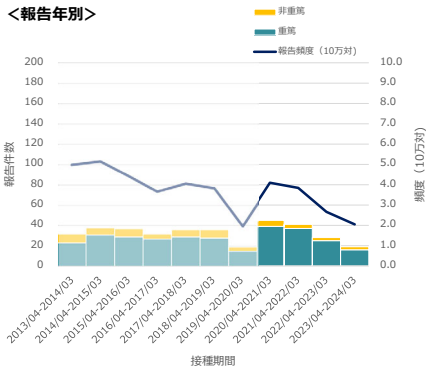
2013年3月以前の接種　6件
接種月不明　0件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：3.7

<報告四半期別>



<報告年別>



2020年10月　定期接種導入

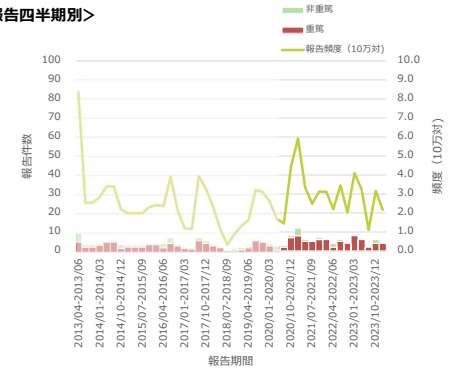
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

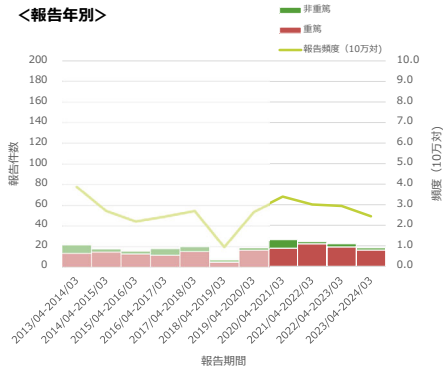
RV5（n=210）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.7

<報告四半期別>



<報告年別>



2020年10月　定期接種導入

接種日集計

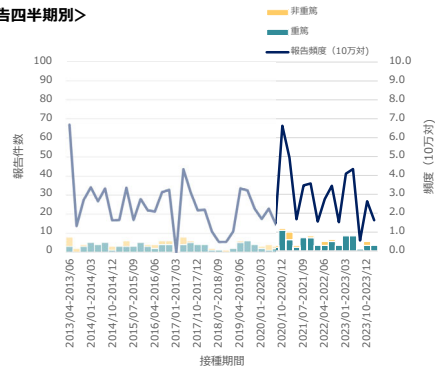
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

RV5（n=204）接種期間：2013年4月～2024年3月

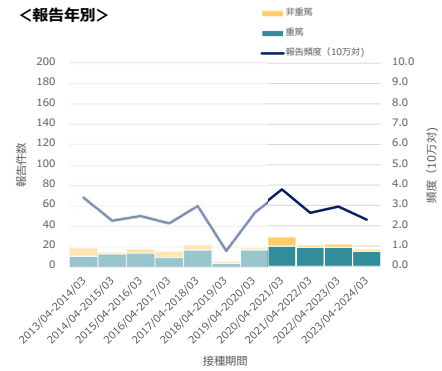
2013年3月以前の接種　5件
接種月不明　1件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.6

<報告四半期別>



<報告年別>



2020年10月　定期接種導入

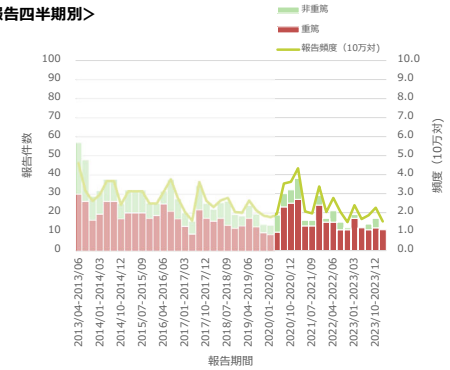
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

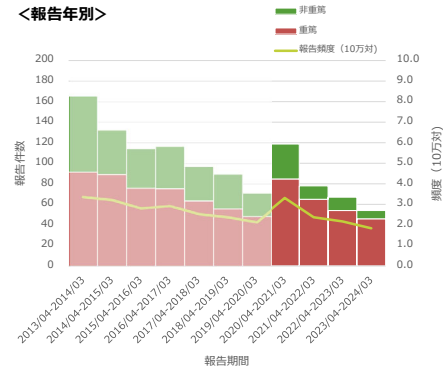
Hib（n=1,105）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.7

<報告四半期別>



<報告年別>



接種日集計

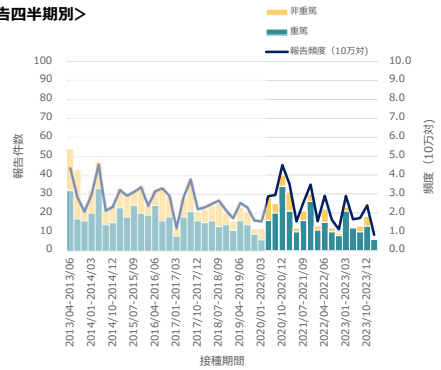
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

Hib（n=1,079）接種期間：2013年4月～2024年3月

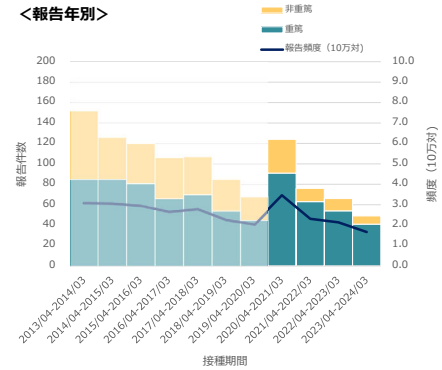
2013年3月以前の接種　60件
接種月不明　2件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.6

<報告四半期別>



<報告年別>



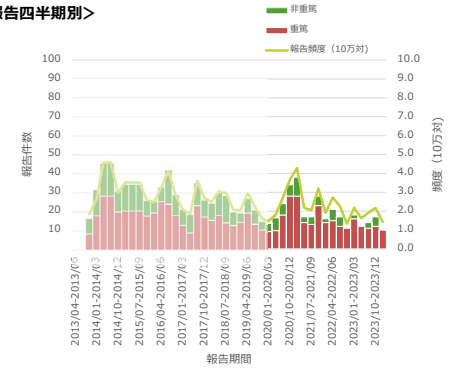
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

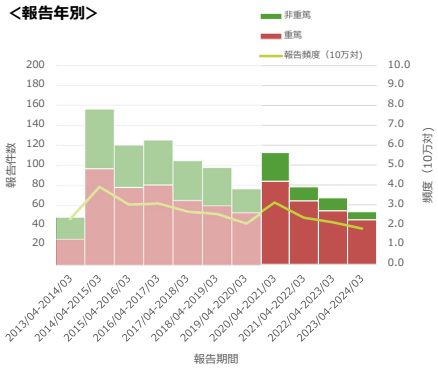
PCV13（n=1,045）報告期間：2013年10月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.7

<報告四半期別>



<報告年別>



2012/10/28販売開始

接種日集計

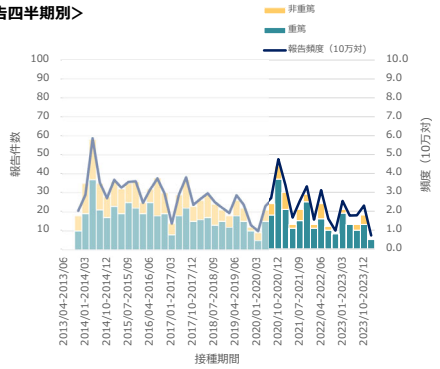
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

2013年3月以前の接種　0件
接種月不明　3件
を除く

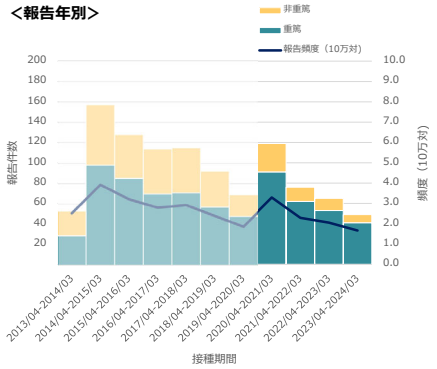
PCV13（n=1,037）接種期間：2013年10月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.6

<報告四半期別>



<報告年別>



2012/10/28販売開始

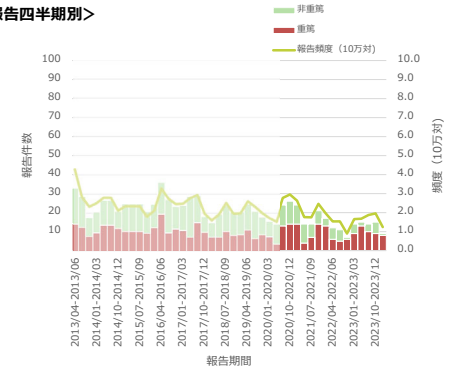
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

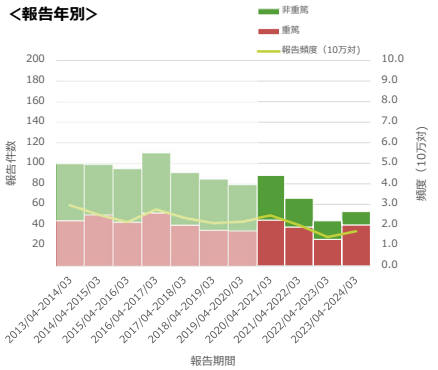
DPT-IPV（n=900）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.3

<報告四半期別>



<報告年別>



接種日集計

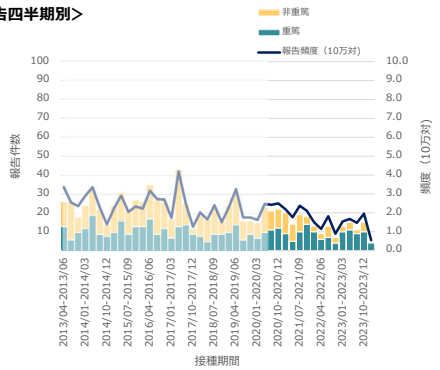
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

2013年3月以前の接種　19件
接種月不明　1件
を除く

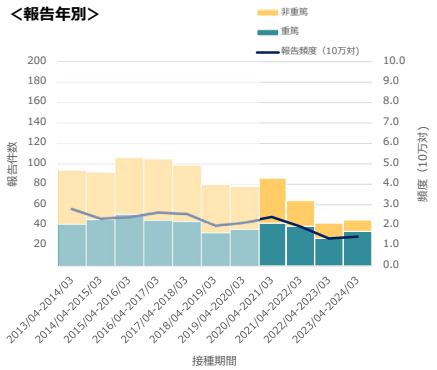
DPT-IPV（n=891）接種期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.2

<報告四半期別>



<報告年別>



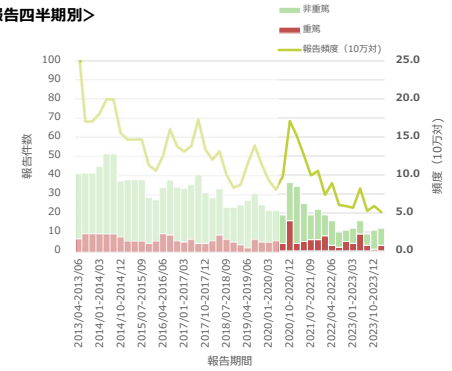
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

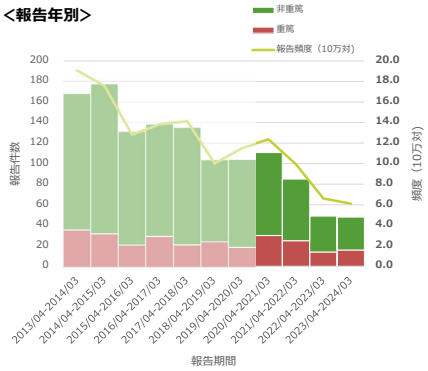
BCG（n=1,252）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：12.4

<報告四半期別>



<報告年別>



報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

接種日集計

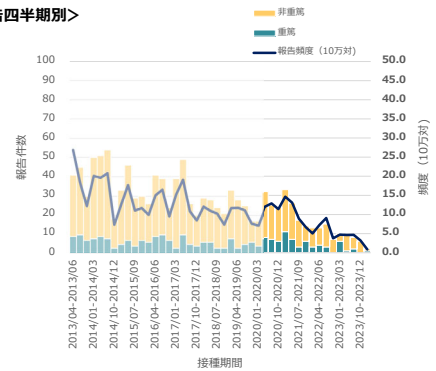
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

BCG（n=1,167）接種期間：2013年4月～2024年3月

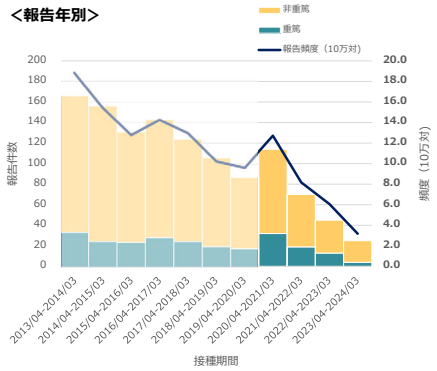
2013年3月以前の接種　76件
接種月不明　9件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：11.3

<報告四半期別>



<報告年別>



報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

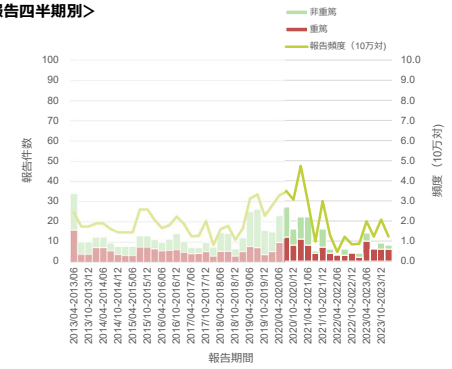
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

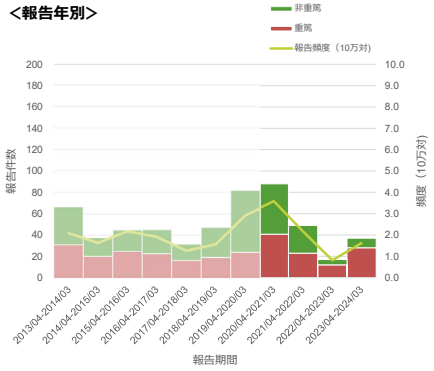
MR（n=556）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.0

<報告四半期別>



<報告年別>



2019年2月　風しん第5期定期接種開始

接種日集計

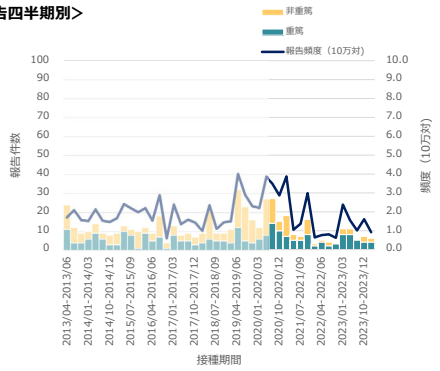
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

MR（n=524）接種期間：2013年4月～2024年3月

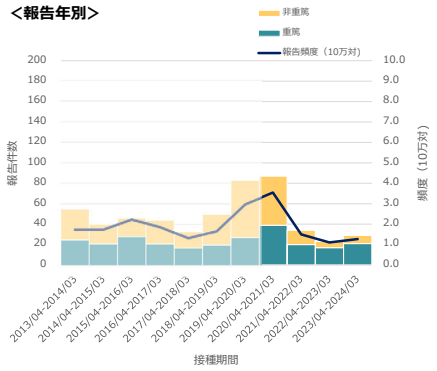
2013年3月以前の接種　13件
接種月不明　0件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：1.9

<報告四半期別>



<報告年別>



2019年2月　風しん第5期定期接種開始

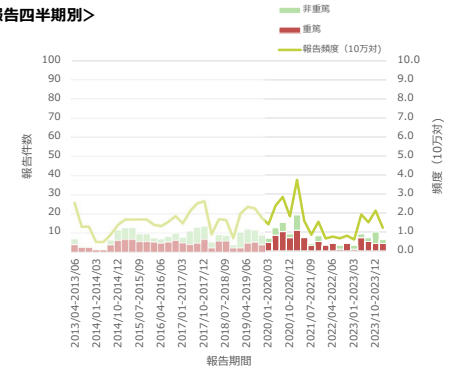
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

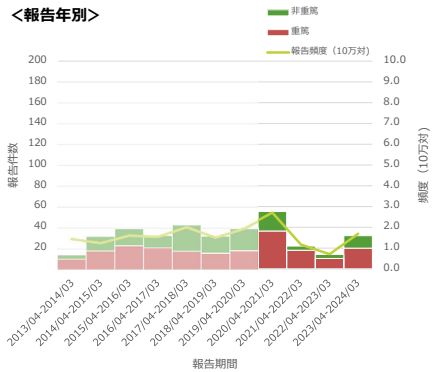
水痘（n=356）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：1.6

<報告四半期別>



<報告年別>



2014年10月　定期接種導入
2016年　3月　50歳以上の帯状疱疹予防適応追加

接種日集計

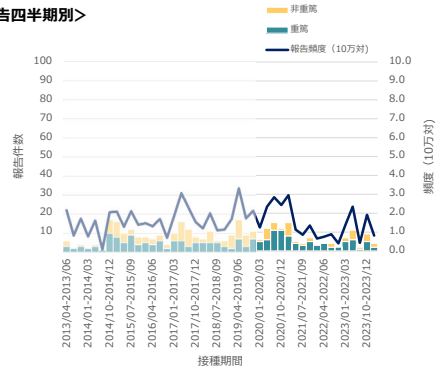
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

水痘（n=354）接種期間：2013年4月～2024年3月

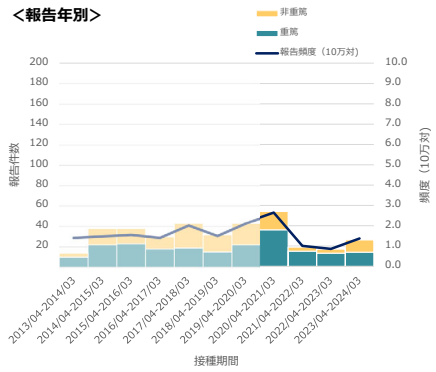
2013年3月以前の接種　2件
接種月不明　0件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：1.6

<報告四半期別>



<報告年別>



2014年10月　定期接種導入
2016年　3月　50歳以上の帯状疱疹予防適応追加

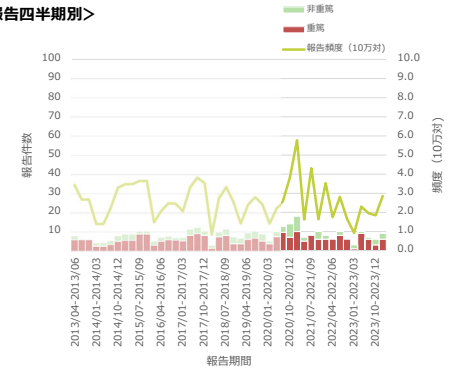
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

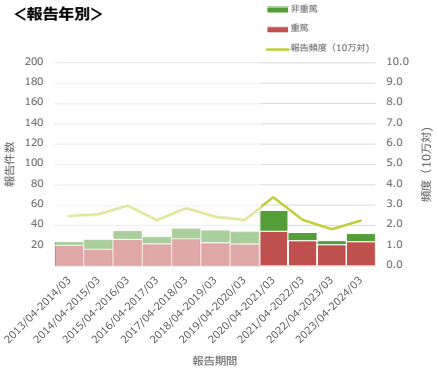
おたふくかぜ（n=368）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：2.5

<報告四半期別>



<報告年別>



接種日集計

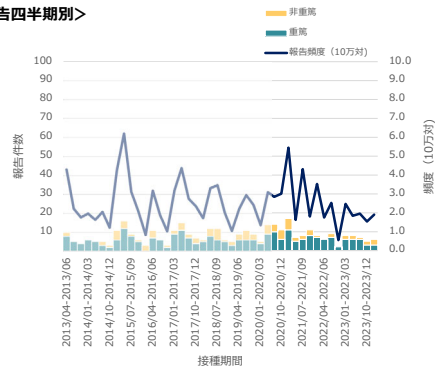
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

おたふくかぜ（n=361）接種期間：2013年4月～2024年3月

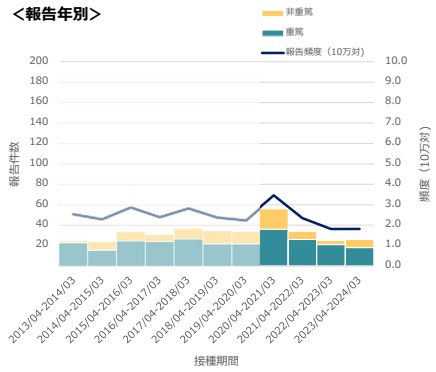
2013年3月以前の接種　3件
接種月不明　0件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.5

<報告四半期別>



<報告年別>



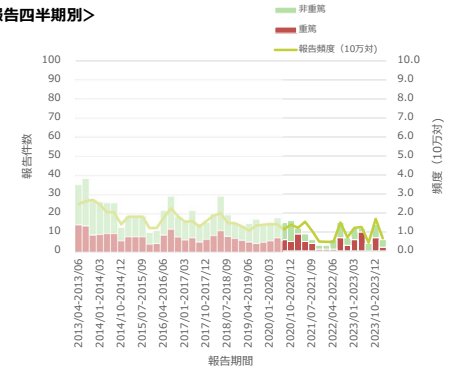
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

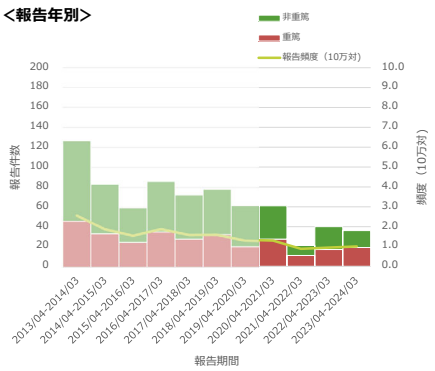
日本脳炎（n=717）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：1.6

<報告四半期別>



<報告年別>



接種日集計

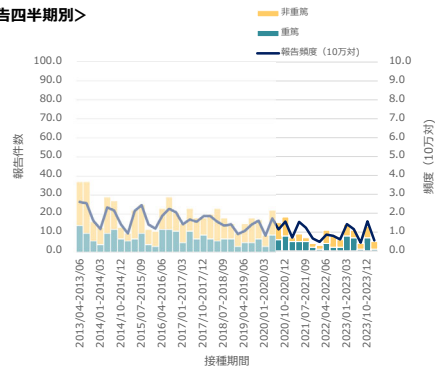
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

日本脳炎（n=701）接種期間：2013年4月～2024年3月

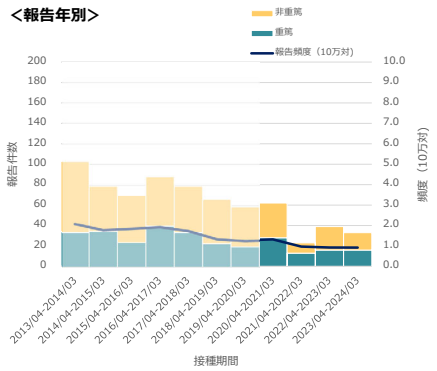
2013年3月以前の接種　35件
接種月不明　1件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：1.5

<報告四半期別>



<報告年別>



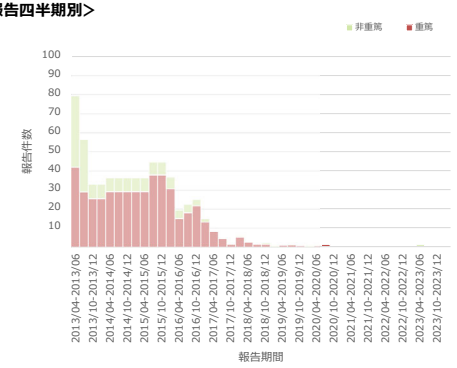
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図
2013年3月以前の報告　1,001件

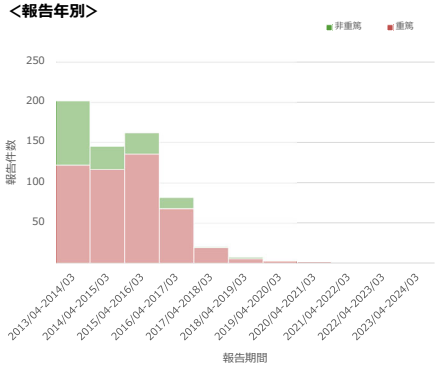
HPV2（n=607）報告期間：2013年4月～2024年3月

販売開始からの接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：22.8
累積接種可能延べ人数（販売開始～2024/03）　7,067,434人

<報告四半期別>



<報告年別>



2016/2までの医療機関納入数に基づく累積接種可能のべ人数は6,998,266人（2024/3までの医療機関納入数に基づく累積接種可能のべ人数は7,067,434人）
ただし、2013/10～2016/2までの期間別の納入数との差分が返品によりマイナスであったため期間別分母を得られなかったこと、2019年までは2013年以前の報告が多く、他のワクチンと異なり分母とする医療機関納入数対象期間と分子となる報告の接種時期の時間差が大きいことから、当該期間の頻度の算出を見合わせた
報告件数のスケールが他のワクチンと異なることに留意

接種日集計

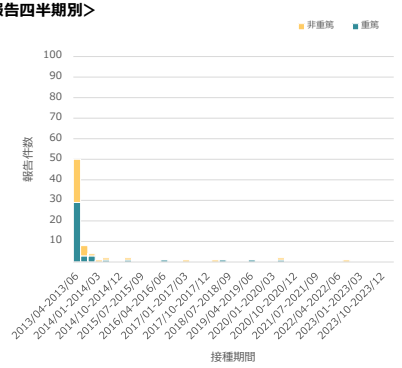
2013年3月以前の報告　1,001件

HPV2（n=75）接種期間：2013年4月～2024年3月

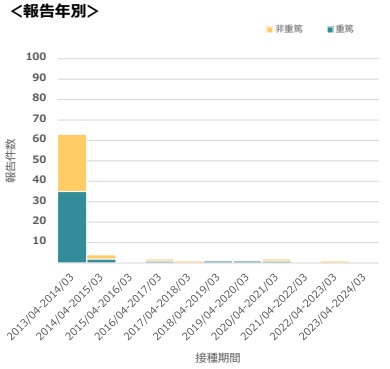
2013年3月以前の接種　596件
接種月不明　4件
を除く

累積接種可能延べ人数（販売開始～2024/03）　7,067,434人

<報告四半期別>



<報告年別>



2016/2までの医療機関納入数に基づく累積接種可能のべ人数は6,998,266人（2024/3までの医療機関納入数に基づく累積接種可能のべ人数は7,067,434人）
ただし、2013/10～2016/2までの期間別の納入数との差分が返品によりマイナスであったため期間別分母を得られなかったこと、2019年までは2013年以前の報告が多く、他のワクチンと異なり分母とする医療機関納入数対象期間と分子となる報告の接種時期の時間差が大きいことから、当該期間の頻度の算出を見合わせた
報告件数のスケールが他のワクチンと異なることに留意

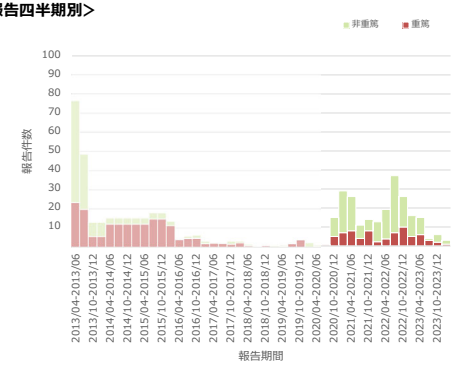
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図
2013年3月以前の報告　195件

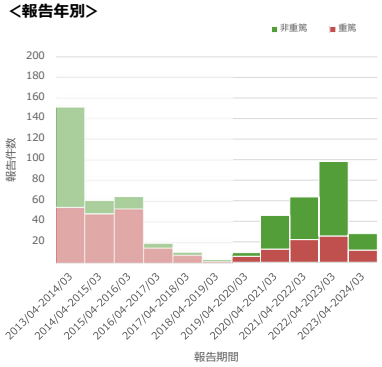
HPV4（n=547）報告期間：2013年4月～2024年3月

販売開始からの接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：16.4
累積接種可能延べ人数（販売開始～2024/03）　4,517,813人

<報告四半期別>



<報告年別>



2019年においても2013年以前の報告が多く、他のワクチンと異なり分母とする医療機関納入数対象期間と分子となる報告数の時間差が大きいことから、当該期間の頻度の算出を見合わせた
なお、2020年以降は2019年以降の接種日の報告が増加

接種日集計

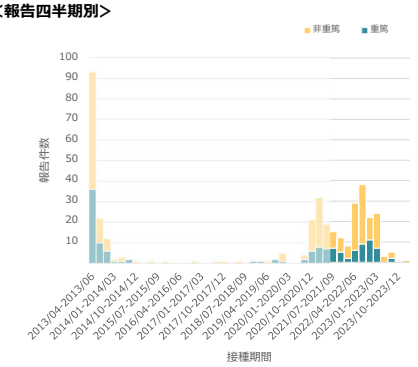
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図
2013年3月以前の報告　195件

HPV4（n=384）接種期間：2013年4月～2024年3月

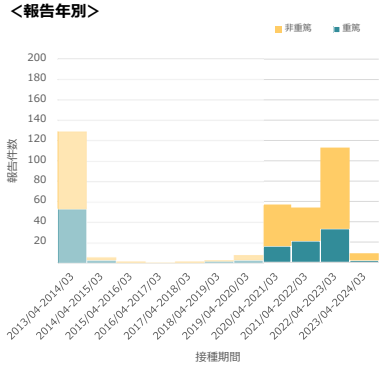
2013年3月以前の接種　187件
接種月不明　3件
を除く

販売開始からの接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：19.3
累積接種可能延べ人数（販売開始～2024/03）　4,517,813人

<報告四半期別>



<報告年別>



2019年においても2013年以前の報告が多く、他のワクチンと異なり分母とする医療機関納入数対象期間と分子となる報告数の時間差が大きいことから、当該期間の頻度の算出を見合わせた
なお、2020年以降は2019年以降の接種日の報告が増加

報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

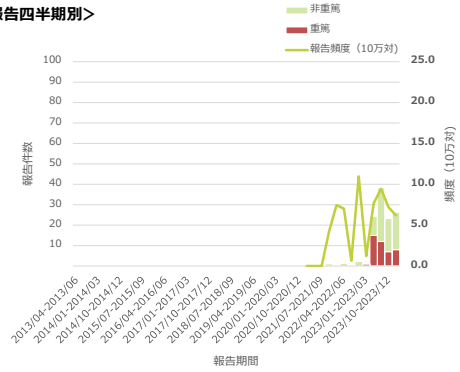
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

HPV9（n=118）報告期間：2021年1月～2024年3月

販売開始からの接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：7.0
累積接種可能のべ人数（販売開始～2024/03）　1,686,324人

<報告四半期別>



<報告年別>



2021/2/24販売開始

2023年4月　定期接種導入

報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

接種日集計

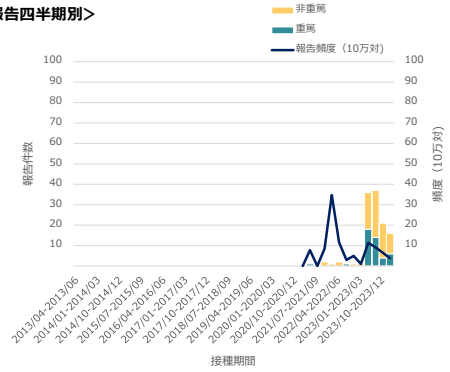
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

HPV9（n=119）接種期間：2021年1月～2024年3月

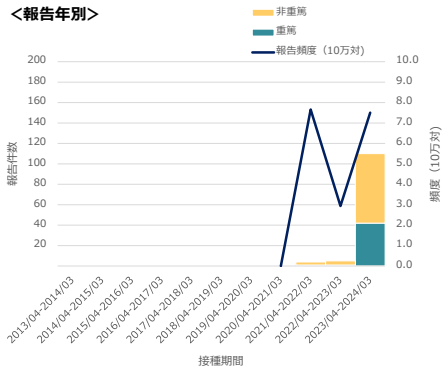
接種月不明　0件
を除く

販売開始からの接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：4.5
累積接種可能のべ人数（販売開始～2024/03）　1,686,324人

<報告四半期別>



<報告年別>



2021/2/24販売開始

2023年4月　定期接種導入

報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

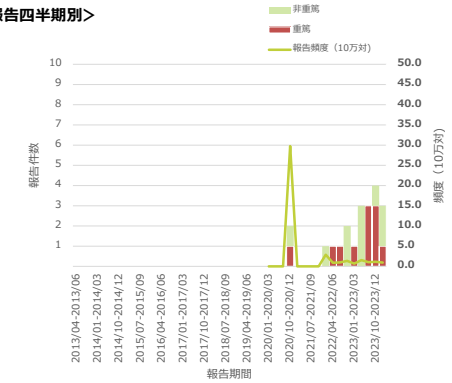
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

帯状疱疹（n=21）報告期間：2020年1月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：1.2

<報告四半期別>



<報告年別>



2020/1　販売開始

報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

接種日集計

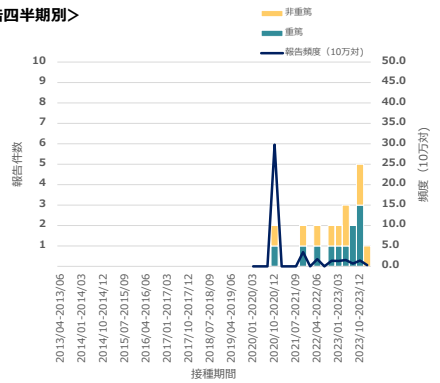
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

帯状疱疹（n=21）接種期間：2020年1月～2024年3月

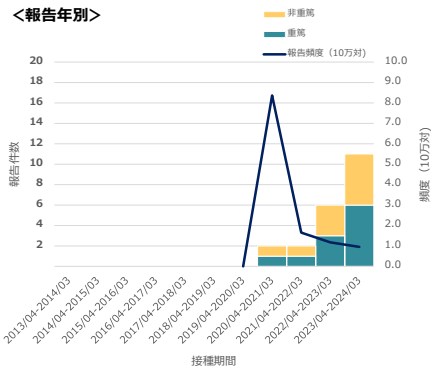
接種月不明　0件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：2.4

<報告四半期別>



<報告年別>



2020/1　販売開始

報告数、報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

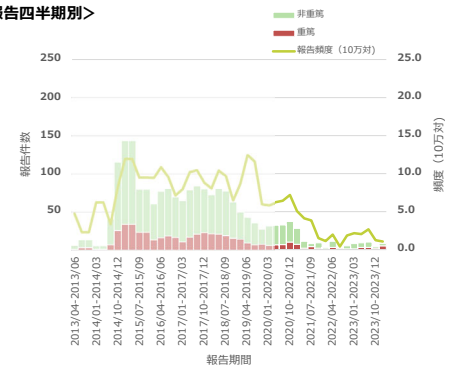
報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

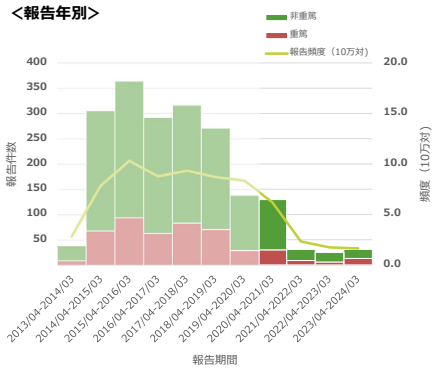
PPSV23（n=1,945）報告期間：2013年4月～2024年3月

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度：7.2

<報告四半期別>



<報告年別>



2014年10月　定期接種導入

報告件数，報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

接種日集計

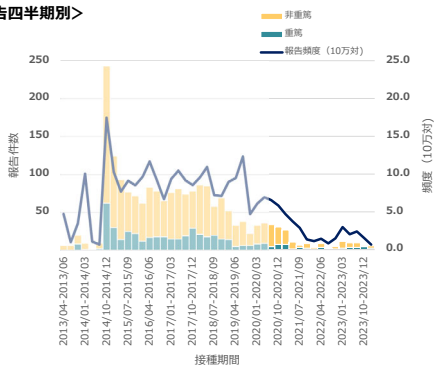
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

PPSV23（n=1,938）接種期間：2013年4月～2024年3月

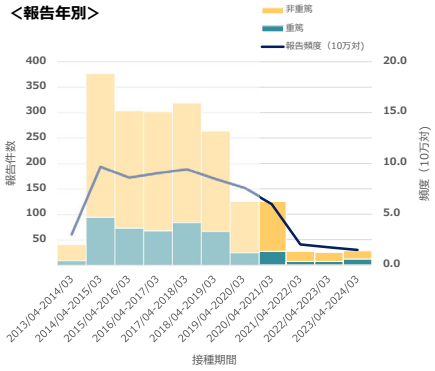
2013年3月以前の接種　4件
接種月不明　2件
を除く

対象期間中接種可能のべ人数10万あたり報告頻度平均：6.1

<報告四半期別>



<報告年別>



2014年10月　定期接種導入

報告件数，報告頻度のスケールが他のワクチンと異なることに留意

図2群

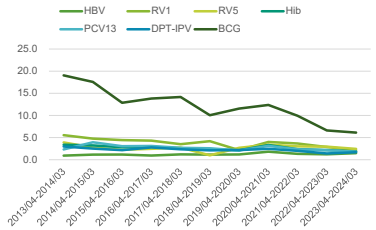
ワクチン別報告頻度推移（ワクチン間比較）

報告日集計

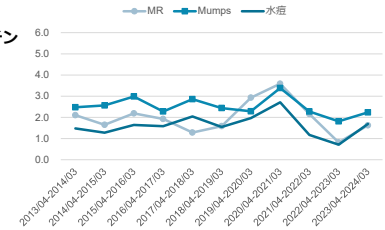
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

ワクチンごとの年別報告頻度の比較（接種可能のべ人数10万あたり）

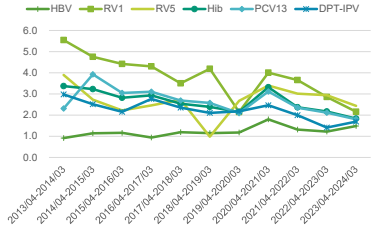
1歳未満から接種するワクチン（BCGを含む）



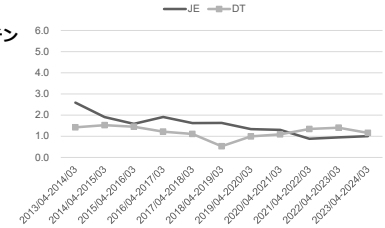
1歳以降で接種する生ワクチン



1歳未満から接種するワクチン（BCGを除く）



年長児が接種する生ワクチン

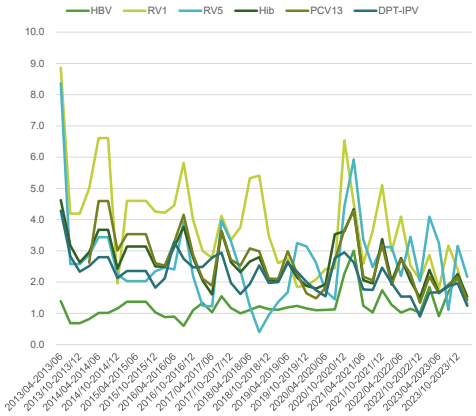


報告日集計

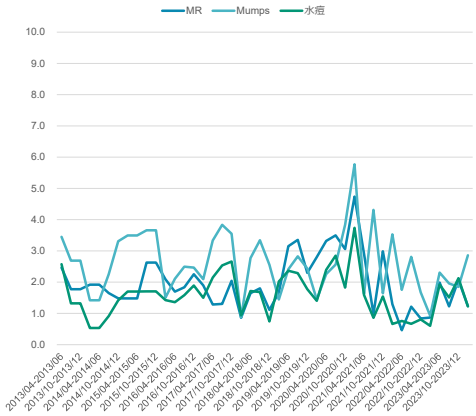
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

ワクチンごとの四半期別報告頻度の比較（接種可能のべ人数10万あたり）

1歳未満から接種するワクチン（BCGを除く）



1歳以降で接種する生ワクチン

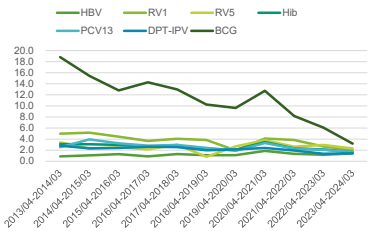


接種日集計

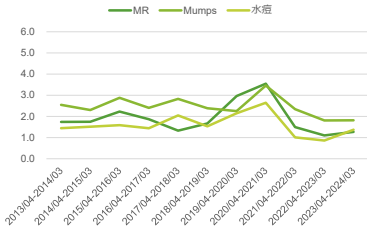
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

ワクチンごとの年別報告頻度の比較（接種可能のべ人数10万あたり）

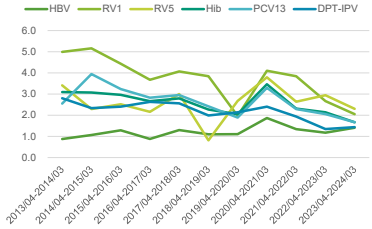
1歳未満から接種するワクチン（BCGを含む）



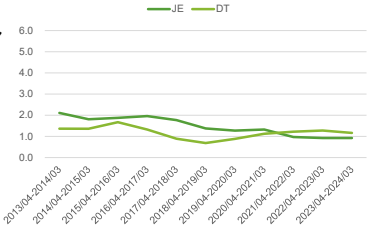
1歳以降で接種する生ワクチン



1歳未満から接種するワクチン（BCGを除く）



年長児が接種する生ワクチン

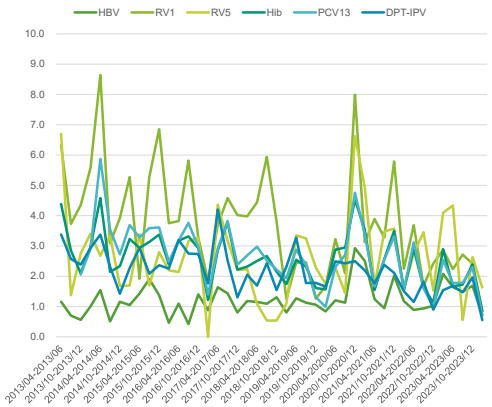


接種日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

ワクチンごとの四半期別報告頻度の比較（接種可能のべ人数10万あたり）

1歳未満から接種するワクチン（BCGを除く）



1歳以降で接種する生ワクチン

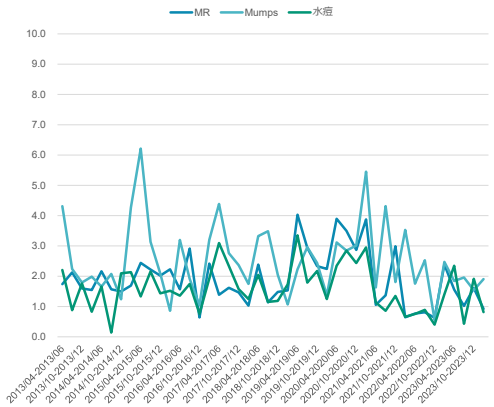


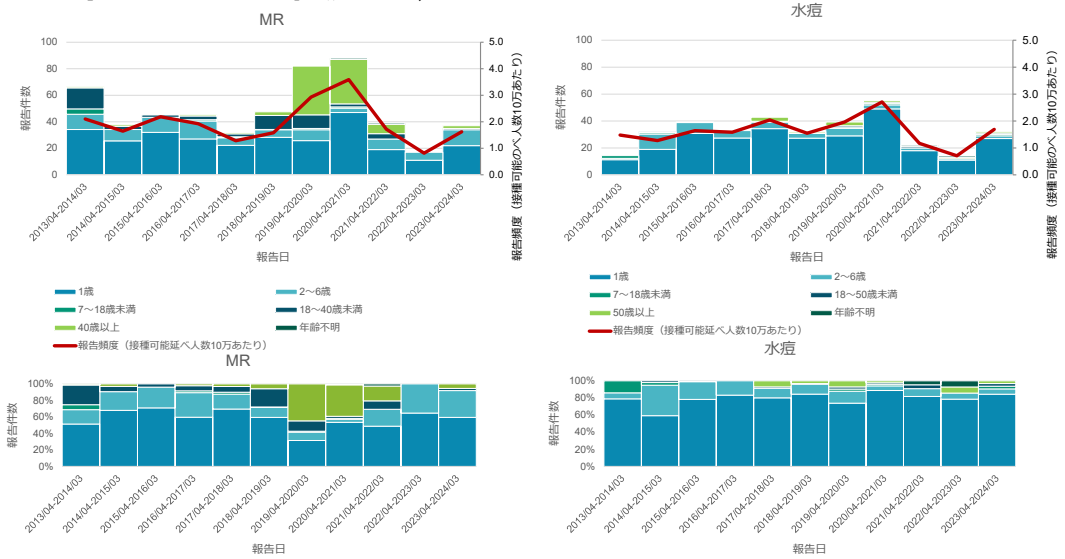
図3群

ワクチン別年齢群別報告数推移（＊報告頻度は全年齢群）
一部、性別比較グラフを含む

報告日集計

2020年6月以前の期間は、集計対象期間の報告数、医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

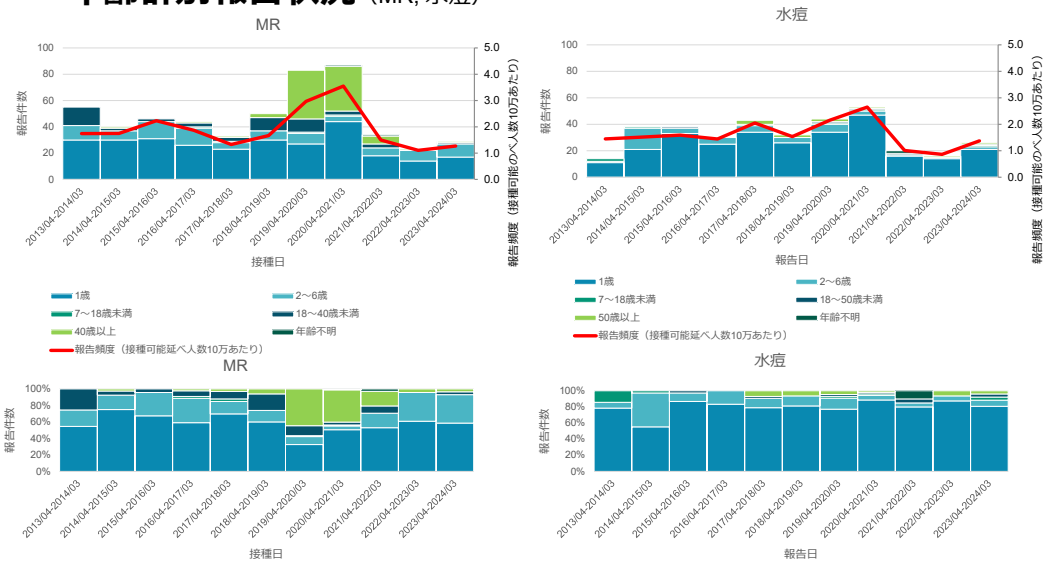
年齢群別報告状況（MR, 水痘）



接種日集計

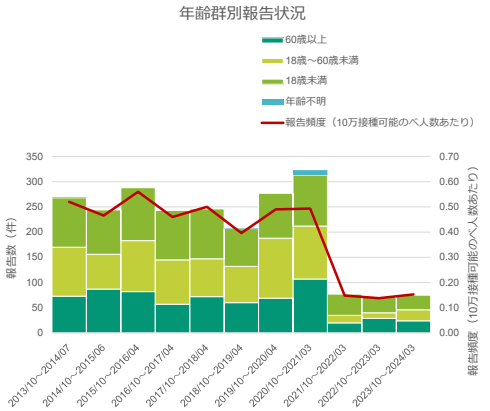
2020年6月以前の期間は、集計対象期間の医療機関納入数から算出した月平均値の合算から作図

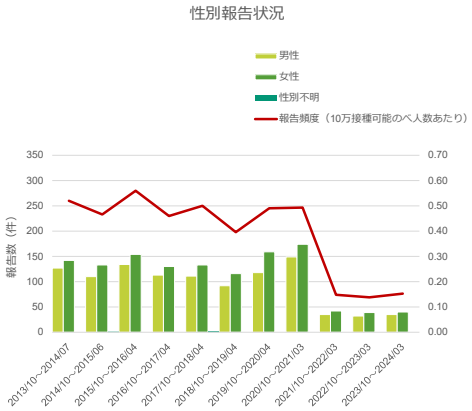
年齢群別報告状況（MR, 水痘）



報告日/接種日集計

インフルエンザ　シーズン別報告状況（年齢群別，性別）





集計期間	2013/10/01～2014/07/31	2014/10/01～2015/06/30	2015/10/01～2016/04/30	2016/10/01～2017/04/30	2017/10/01～2018/04/30	2018/10/01～2019/04/30	2019/10/01～2020/04/30	2020/10/01～2021/03/31	2021/10/01～2022/3/31	2022/10/01～2023/03/31	2023/10/01～2024/03/31
接種可能のべ人数	51,731,811	52,378,967	51,442,374	52,845,556	49,176,766	52,511,510	56,496,152	65,473,916	51,946,849	51,451,020	49,058,485

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」
分担研究報告書

分担課題名 4種混合ワクチン接種後の破傷風に対する免疫の評価

研究分担者：新井 智
所属：国立感染症研究所　感染症疫学センター

研究要旨　DPT-IPVワクチンの長期の免疫原性に影響を与える因子を明らかにすることを目的に、関東および関西の4施設にて実施された。292名への案内のうち、54名が参加し、年齢層は9〜12歳、男女比は6:4であった。参加者のワクチン接種歴では、化血研、阪大ビケン、北里の順に使用頻度が高く、一部では複数の製造元のワクチンが混用されていた。現在、細胞性免疫解析に向けた免疫細胞の評価が進行中であり、関東地域で得られた8例を対象に解析が進められている。また、破傷風EIA価（液性免疫指標）の測定は一時中断されていたが、近日中に完了する見込みである。現時点では、製造元による免疫原性の明確な差は認められていないが、今後のデータ蓄積と解析によりその有無が明らかになる可能性がある。特に、ワクチン混用接種の影響については、安全性・有効性ともに大きな懸念は見られていないが、詳細な免疫応答の解析結果得られる可能性がある。

Ａ．研究目的

国内で継続的に実施されている血清疫学調査である感染症流行予測調査事業では、2023年度に5年ぶりの血清疫学調査を実施し、破傷風の抗体保有率が一期の追加接種から５年以上経過した年代（6－10歳）で、過去の調査より低下していることが確認された。2023年の感染症流行予測調査事業の調査で、KPA キットで測定したところ0.01 IU/mL以下の割合が9歳で最も低く、約4割が0.01 IU/mL未満であった。しかしながら、感染症流行予測調査事業では、ワクチン接種歴や既往歴については自己申告に基づく調査票での調査の為、どうしてもワクチン接種歴、既往歴不明のデータが多数存在する。その為、ワクチン接種歴や最終ワクチン接種時期との比較など、ワクチン接種歴情報を基にした解析を行うことができない。また、多数の接種歴情報不明の検体を含んでおり、抗体価の低下がワクチン接種回数の影響なのかそれとも規定回数の接種を受けたことでの抗体価の変動なのかを評価することができない。

今回の調査は、母子手帳の情報を完全に収集するため、上記の様なワクチン接種歴情報の不確実性を払しょくすることが可能で、現行の定期接種ワクチンスケジュールと免疫持続性の関係性を明確に評価できるものと予想される。

破傷風は予防接種法上 A 類疾病に位置付けられ、公衆衛生上重要な疾患である。

そこで破傷風トキソイドに対する免疫保有状況の実態を正確に把握し、抗体保有率が低下した原因の検索するために最も免疫が低下していると考えられる二期追加接種前の 9－12歳の小児を対象に破傷風トキソイドに対する免疫保有状況を調査し実態を把握し、さらに、抗体保有率が低下している場合には、ワクチンの種類、ワクチンメーカー、同時接種ワクチンの有無と抗体保有率の関連を評価し、低下の原因を検索することを目的とした。

Ｂ．研究方法

1. 対象者数

本研究は、東京都、滋賀県、大阪府の研究協力施設において同意が得られた 9〜12 歳を対象として破傷風トキソイドに対する抗体保有状況を調査した。これまでに日本で定期接種ワクチンに利用されてきた 4 種混合ワクチンのメーカー3 社とワクチンの同時接種の有無により 6 階層での抗体保有割合を算出し比較するために 99 x 6 パターンの 594 サンプルと設定した（Power = 0.8、有意水準: 0.05/6 = 0.0083、推定破傷風抗体保有率: 0.5）。

2. 抗体価の測定

抗体価の測定は、デンカ生研の破傷風 IgG「生研」を用いて破傷風トキソイドに対して EIA 抗体価を測定する。このうち 10%で細胞性免疫の評価を実施するため、リンパ球等を収集し破傷風とトキソイドに対する反応性を評価する。

倫理面への配慮としては、国立感染症研究所の倫理審査委員会に申請し、承認を受けたのちに実施すると共に、参加者に対して動画による直接説明をおこない、また、アセント資料を用いることで未成年に対しても丁寧な説明を実施し、同意が得られた場合にのみ実施する事とした。

C．研究結果

1. 調査の実施

研究協力施設は関東 2 施設、関西 2 施設の合計 4 施設で実施した。全体で 292 名に対して案内を送付し、うち 54 名が参加し採血が行われた。54 例のうち男女比は 6:4 (男性 32、女性 22)、年齢は 9 歳 19 例、10 歳 13 例、11 歳 14 例、12 歳 8 例であった。細胞性免疫解析の為の細胞収集は、54 例中関東地域で収集された 46 例の中の 8 例で収集された。

破傷風 EIA 価の測定は、一時的に実験室の利用が制限された為、現在測定を進めており数日の間に測定される予定である。細胞性免疫の為の免疫細胞では、6.15～20.9(百万)が収集され、抗原との反応性解析を進めている。

ワクチン接種歴については、DPT-IPV では使用実績の多い順に化血研、阪大ビケン、北里の順であった。複数の参加者で 4 回接種の内 2 社以上のワクチンが利用されていたが、4 回とも同一の製造会社の製品の利用が最も多かった。

D．考察

DPT-IPV（ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ）ワクチンは、小児期において極めて重要な定期接種ワクチンであり、その免疫原性と安全性は長年にわたり多数の研究により裏付けられてきた。今回の研究では、関東および関西の 4 施設において、DPT-IPV ワクチンの製造元の違いが免疫原性に与える影響の可能性を探索するために、細胞性免疫および抗体価の解析が進められている。参加者は 54 名と限られた規模ながらも、初期的を行う事を進めた。DPT-IPV ワクチンには複数の製造会社（化血研、阪大ビケン、北里）が関与しており、いずれも日本国内で長年使用実績を持つ信頼性の高い製品である。一方で、各社により製造工程、添加物、抗原量、アジュバント使用の有無などに違いが存在することから、免疫原性に差が生じる可能性も否定できない。

本研究において、接種歴の集計によれば、4 回すべてを同一社製品で接種した症例が最も多かったが、一部の参加者は 2 社以上の製品を組み合わせて接種していた。このことは、実臨床における複数の製造元製品の混合接種の現状を反映しており、混合接種による免疫原性への影響も検討すべき重要な要素である。異なる製造元のワクチンを組み合わせて使用した場合、抗原の構成や免疫賦活の違いが影響し、免疫応答にばらつきが生じる可能性がある。これが有効性の違いとして臨床的に現れるか否かは、さらなる検証を要する部分である。

一方で、各社の DPT-IPV ワクチンは、厚生労働省の定める製造基準と品質管理をクリアしており、基本的な抗原性の担保はなされている。従って、実臨床においては、製造元が異なっていても基本的な免疫原性には大きな差はないという可能性も同様に考慮すべきである。

本研究で実施されている細胞性免疫の解析（6.15～20.9 百万の免疫細胞収集）では、T 細胞の抗原特異的反応性の解析が進行中で、解析者間での免疫応答の差異が明らかになる可能性がある。また、破傷風 EIA 価の測定も進行中であり、液性免疫の側面からも製品間の有効性の違いを比較するデータが得られる見込みである。

今後の解析においては、以下の点が重要になると考えられる。第一に、製造元ごとに接種された群を層別化し、液性免疫（抗体価）および細胞性免疫（T 細胞応答）の両面から比較解析を行うことである。第二に、複数社混用接種群と単一社接種群の比較を行うことで、混用が免疫応答に与える影響の有無を評価することができる。第三に、サンプル数の拡大や年齢、性別、接種間隔などの共変量を加味した多変量解析を通じて、免疫原性に寄与する因子の解析ができる可能性がある。

総じて、今回の研究は、DPT-IPV ワクチンの製造元の違いによる免疫原性への影響を探索する重要な第一歩である。製造元間で免疫原性に差異がある可能性も、同等である可能性も今後の解析によって明らかにされる必要がある。日本のワクチン政策において、製品の混用が避けられない現状を踏まえると、本研究から得られる知見は、公衆衛生的にも極めて意義深いデータが得られる可能性が高い。今後の解析結果を通じて、より安全かつ効果的なワクチン接種指針の確立に寄与することが期待される。今回の研究を端緒として、さらなる大規模かつ長期的な追跡調査について検討するための一歩であろう。

E．結論

DPT-IPV ワクチンにおいて、現時点では製造元による明確な免疫原性の差異は示されて

いないが、今後の細胞性および液性免疫データの蓄積により、その有無が明らかになる可能性がある。

Ｆ．健康危険情報
　なし

Ｇ．研究発表
論文発表
　なし
学会発表
　なし

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
１．特許取得
　なし
２．実用新案登録
　なし
３．その他
　なし

別紙３

令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究」
分担研究報告書

分担課題名
新型コロナワクチン有効性モニタリング体制の構築

研究分担者：森本浩之輔
所属：長崎大学熱帯医学研究所呼吸器ワクチン疫学分野

研究要旨
成人に対して定期接種となっている新型コロナワクチン、インフルエンザワクチンの有効性は、使用するワクチンや流行株などによって変動することが予想されており、適切な予防接種の方針を決めるためにはその検証が不可欠である。この研究では、日本国内の病院・医院と共同で、令和４年以降流行が続いているオミクロン株に対する新型コロナワクチンの有効性と、インフルエンザワクチンの有効性について、臨床データを用いて検討した。まず、オミクロン株（XBB.1.5）対応ワクチンの有効性について検討を行い、65歳以上においては、同ワクチンを接種していない人と比較して、発症予防と入院予防の有効性はそれぞれ、18.6%（95%CI:-28.9-48.8%）と26.5%（95%CI:-12.0-51.7%）だった。また2024年-2025年シーズンのJN.1対応ワクチン及び、不活化インフルエンザワクチンの発症予防の有効性についても検証し、それぞれ41.1%(95% CI:-3.6-66.5%)と23.7% (95%CI:3.8-39.5%)であり、中程度の効果であった。また、医療データベースを用いて、インフルエンザと新型コロナウイルスのオミクロン株流行前と流行後との重症度（院内死亡）を比較した。オミクロン株の流行期においても、依然として新型コロナウイルス感染症はインフルエンザより院内死亡が高く、高齢者におけるワクチンによる予防の重要性が示唆された。

Ａ．研究目的
新型コロナワクチンの有効性は、接種後の時間経過や接種回数、流行する新型コロナウイルス変異株のウイルス学的特性によって変動すると考えられる。現在まで主に接種されてきたmRNAワクチンは、発症予防効果は接種後３ヶ月以降低下する一方で、重症化予防効果は半年以上持続することが知られている。2024年度から定期接種として接種されており、その有効性を継続的にモニタリングすることは、将来の予防接種の推奨の方針を立てるうえで不可欠である。また、パンデミックを経て、先に定期接種となっているインフルエンザについても流行が再開しており、同様にワクチンの有効性の評価が求められている。

本研究班では令和４年度新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「新型コロナワクチン等の有効性及び安全性の評価体制の構築に向けた研究」(21HA2008)で整備された新型コロナワクチンの発症予防効果を評価するシステム（VERSUSスタディ）を活用し、新型コロナワクチンの有効性に加えインフルエンザワクチンの有効性に関する研究を行った。

また、新型コロナワクチンの定期接種の重要性を考察する中で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とインフルエンザの臨床的な比較は重要であるが、これまで国内の臨床データを用いた研究は十分なされていない。予防接種の相対的重要性について、両者は対比されることも多く、国内のデータを用いてこれを検討した。

Ｂ．研究方法

1. 新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンの実臨床における有効性

国内 17 ヶ所（発症予防の有効性 14 ヶ所、入院予防の有効性 11 ヶ所）の病院、医院と共同研究チームを構成し、期間中これらの医療機関を受診した 16 歳以上の患者を対象とした。

新型コロナワクチンの研究では、

① COVID-19 を疑う症状を有して受診した患者
② 呼吸器感染症症状を２つ以上、または新たな肺炎像を呈して入院した患者

で、新型コロナウイルスの検査を受けた人を登録し、診断のための検査結果に加え、ワクチン接種歴をはじめとした医療記録を収集した。他に、性別、基礎疾患、喫煙歴、新型コロナウイルス感染者との接触歴を調査した。

2024-2025 年シーズンのインフルエンザワクチンの有効性を調査する場合の登録基準については、インフルエンザの検査を受けていることを追加し、症状については COVID-19 と同様であることからそのまま適用した。

期間中調査対象としたワクチン：

① 2023-2024 年シーズンに接種されたオミクロン株（XBB.1.5）対応１価ワクチン
② 2024-2025 年シーズンに接種されたオミクロン株（JN.1）対応１価ワクチン
③ 2024-2025 年シーズンに接種された４価不活化インフルエンザワクチン

発症予防と入院予防の有効性はそれぞれの検査陽性者を症例群、陰性者を対照群とした検査陰性デザインの症例対照研究を用い、ワクチンの臨床的有効性を調査した。接種後 7 日以上経過したものを、接種完了と判断した。

2. COVID-19 とインフルエンザの院内死亡リスクの比較

徳洲会メディカルデータベースを用い、2018 年 1 月から 2022 年 12 月の 18 歳以上の COVID-19 患者とインフルエンザ患者を対象に、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて院内死亡リスクを解析した。COVID-19 患者はワクチン導入前（2020 年 3 月～2021 年 2 月）、導入後オミクロン株流行前（2021 年 3 月～2021 年 12 月）、オミクロン株流行期（2022 年 1 月以降）で解析を分け、退院を競合リスクとして考慮した。

（倫理面への配慮）

新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンの有効性を調査する研究においては、診療によって得られた情報を利用するものであり、倫理審査委員会の承認のもと研究対象者に対して情報公開をして研究参加を拒否する機会を保障することにより、書面や口頭による同意取得は省略した（オプトアウト）。研究の公衆衛生上の重要性に加え、個人を特定できる情報を使用しないこと、対象者は新型コロナウイルスをはじめとした感染症に罹患している可能性が高いため、直接接触しての説明、同意取得は感染リスクを伴うこともオプトアウトとした理由である。

徳洲会メディカルデータベースを用いた研究についても、診療録に残された情報を抽出してデータベースとしたものの提供を受けて利用し、個人情報は取り扱わないものであり、同様に情報公開によるオプトアウトとした。

Ｃ．研究結果

1.

新型コロナワクチンの有効性

① 2023-2024 年シーズンに接種されたオミクロン株（XBB.1.5）対応１価ワクチンの有効性

発症予防の有効性においては、に 5269 人が登録（2024 年 10 月 1 日から 2024 年 4 月 30 日まで）され、1101 人が陽性であった。16-64 歳においてはオミクロン株（XBB.1.5）対応１価ワクチンを接種していない人（これまでに何かの新型コロナワクチンを接種した場合、一度も接種していない場合の両方を含む群）との比較で発症予防の有効性は接種完了後 60 日以内で 39.9%（95%CI:3.7-62.5%）、65 歳以上では 18.6%（95%CI:-28.9-48.8%）であった。

また、入院予防の有効性では 803 人が登録され、陽性は 177 人であった。オミクロン株（XBB.1.5）対応１価ワクチン接種なしの人に比べて入院予防の有効性は 26.5%（95%CI:-12.0-51.7%）であった。また、入院した症例においては、入院時呼吸不全がある症例、中等症以上(CURB65≥2 を用いて)の重症度であった症例、肺炎を認めた症例における、入院予防の有効性は、それぞれ 23.5%（95%CI:-28.5-54.7%）26.4%、(95%CI:-15.3-53.0%)、35.4%(95%CI:-5.8-60.6%)だった。

④ 2024-2025 年シーズンに接種されたオミクロン株（JN.1）対応１価ワクチンの有効性

発症予防の有効性においては、4,497 名が解析対象（2024 年 10 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日）となり、JN.1 対応新型コロナワクチン接種無し

（これまでに何かの新型コロナワクチンを接種した場合、一度も接種していない場合の両方を含む群）と比較した発症予防の有効性は、接種後7日以上で49.8%（95%CI:20.4-68.3%）、7-60日経過で53.5%（95% CI:11.6-75.6%）、61日以上で43.9%（95% CI:-8.5-71.0%）だった。65歳以上に限定した解析では、JN.1対応新型コロナワクチン接種無しの群と比較した発症予防の有効性は、接種後7日以上で41.1%（95% CI:-3.6-66.5%）だった。

インフルエンザワクチンの有効性

2024年10月1日から2025年3月31日の期間で2,241名が対象となった。発症予防の有効性は23.7%（95%CI:3.8-39.5%）であり、65歳以上に限定した解析では32.9%（95%CI:-4.5-56.9%）であった。

2. COVID-19とインフルエンザの院内死亡リスクの比較

COVID-19とインフルエンザの臨床的重症度の比較においては、25,437人（COVID-19：20,306人、インフルエンザ：5,131人）を分析した。年齢中央値は、COVID-19患者ではワクチン導入前66歳、導入後55歳、オミクロン株流行期80歳、インフルエンザ患者では82歳であった。院内死亡のハザード比はワクチン導入前1.53（95%信頼区間：1.29-1.82）、導入後オミクロン株流行前1.84（1.57-2.16）、オミクロン株流行期1.22（1.10-1.37）であった。

D．考察

2024-2025年シーズンJN.1対応新型コロナワクチンは、一定程度の発症予防効果が見られ、2023-2024シーズンXBB.1.5対応一価ワクチンの発症予防の有効性と比較した場合、やや高い傾向にあった。すでに感染した人や、何らかのワクチンを接種した経験がある人が市中の多数を占めるようになって、リアルワールドデータによる有効性は接種開始後徐々に有効性が低下する傾向にある。流行株が変わり、ワクチン自体も変更されているので直接比較はできないが、評価対象となったワクチンの前のワクチン接種からの経過時間の差異が影響していた可能性がある。

インフルエンザワクチンの発症予防の有効性は、年（使用されるワクチンと流行株）によって差があることが知られている。点推定値で23.7%（65歳以上で32.9%）というのは、過去の報告と比較すると有効性は同等もしくはやや低かったと言える。

新型コロナウイルス感染症の重症度を論じる際には、既存の呼吸器感染症であるインフルエンザと比較される場面が多い。過去の入院症例に限定した分析であるが、一般に重症度が低下したとされるオミクロン株流行期においてもインフルエンザと比較した院内死亡のハザード比は1.22（95%CI:1.10-1.37）であり、インフルエンザよりも重症度が高いウイルスであると言うことができ、引き続きワクチンによる予防が重要であると考える。

E．結論

2024-2025年シーズンの新型コロナワクチン、インフルエンザワクチンのいずれも、中等度の発症予防の有効性を示していた。新型コロナウイルスは依然としてインフルエンザよりも院内死亡が高い感染症であり、特に高齢者ではワクチン接種による予防が望ましい。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. 前田遥『オミクロンXBB/EG.5.1流行期におけるオミクロン対応２価ワクチンの発症予防・入院予防の有効性』第98回日本感染症学会学術講演会　2024/6/28　兵庫県神戸市
2. 森本浩之輔　『新型コロナウイルスの流行状況とワクチンの有効性』第二回新型コロナウイルス研究集会　2024/8/3　東京
3. 前田遥　『国内におけるXBB対応一価ワクチンの発症予防・入院予防の有効性』第二回新型コロナウイルス研究集会　2024/8/4　東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitamura N, Tomo Y, Okuyama M, Ueda K, Matsuoka H, Morino S, Miyahara R, Yoneoka D, Takanashi S, Suzuki M	COVID-19 vaccine effectiveness and duration of protection among children and adolescents: A retrospective cohort study in 11 large cities in Japan.	Vaccine	preprint	https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=5096758	2025

令和7年3月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　国立感染症研究所・感染症疫学センター長

（氏名・フリガナ）　鈴木　基（スズキ　モトイ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	■	□	■	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　国立感染症研究所　感染症疫学センター

（氏名・フリガナ）　北村　則子・キタムラ　ノリコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	国立感染症研究所	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	□	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	□	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	□	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　感染症疫学センター・室長

（氏名・フリガナ）　米岡 大輔・ヨネオカ ダイスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　感染症疫学センター　室長

（氏名・フリガナ）　森野　紗衣子　・　モリノ　サエコ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月25日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立感染症研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　脇田　隆字

次の職員の令和６年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　感染症疫学センター・室長

（氏名・フリガナ）　新井 智（アライ　サトル）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和７年４月１６日

厚生労働大臣
(~~国立医薬品食品衛生研究所長~~)　殿
(~~国立保健医療科学院長~~)

機関名　国立大学法人長崎大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　永安　武

次の職員の令和６年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

２．研究課題名　　ワクチンの有効性と安全性を評価する体制の構築に関する実証的研究

３．研究者名　(所属部署・職名)　長崎大学熱帯医学研究所　呼吸器ワクチン疫学分野・教授

(氏名・フリガナ)　森本　浩之輔　・モリモト　コウノスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有　無	審査済み　審査した機関		未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■　□	■	長崎大学熱帯医学研究所倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：　　)	□　■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □ (無の場合はその理由：　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □ (無の場合は委託先機関：　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □ (無の場合はその理由：　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■ (有の場合はその内容：　　)

(留意事項)　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。