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）。

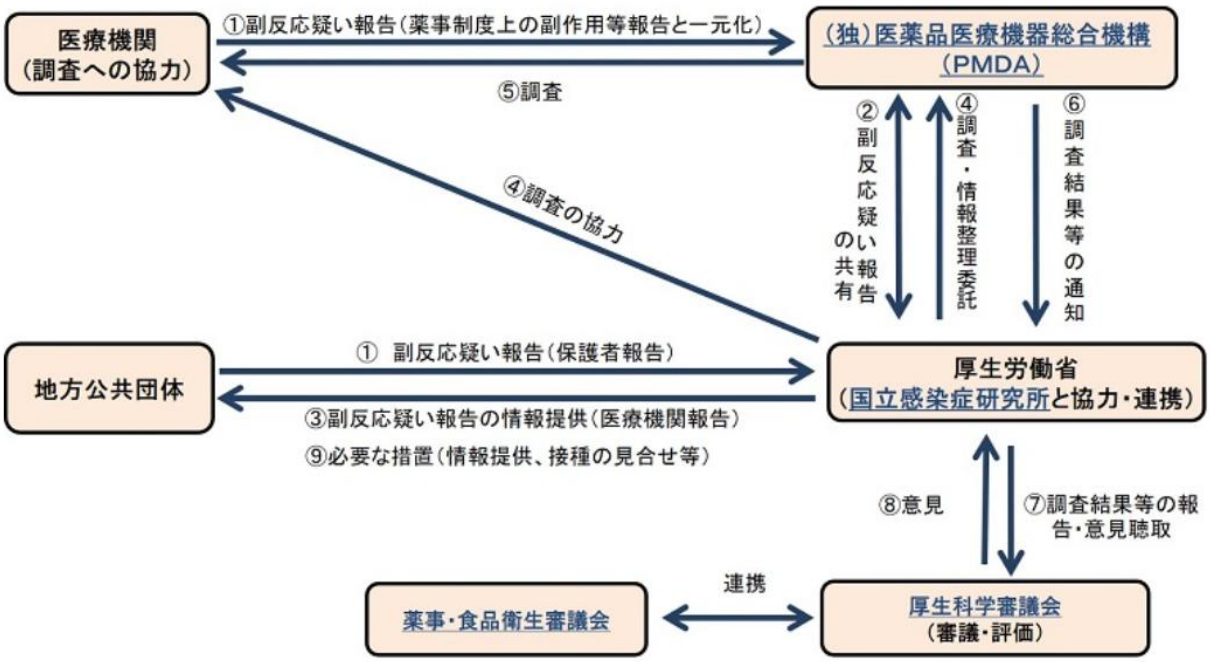


図 1　予防接種後副反応疑い報告制度における報告の流れ　（[23]）

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.