別紙３

令和７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）
「公的データベースを利用したワクチンの安全性と有効性を評価する手法に関する研究」
分担研究報告書

分担課題名
データベースを用いた副反応モニタリング手法の検討

研究分担者：米岡大輔
所属：国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所

研究要旨
ワクチン承認後安全性評価に用いられる統計的シグナル検出手法を、米国・本邦のサーベイランスシステムと対応付けて体系的に解説し、特にMaxSPRTについてシミュレーションによる性能評価を行った。

Ａ．研究目的

ワクチンは健康な大規模集団に予防目的で投与されるため、治療薬よりも低いリスク許容度が求められ、承認前の臨床試験では検出し得ない極めて稀な接種後有害事象（Adverse Events Following Immunization; AEFI）を承認後に迅速に検出する必要がある。本邦では、本邦での自発報告データベースを用いた一般医薬品のシグナル検出手法に関する文献は存在するものの、ワクチンに特化した承認後安全性評価、特に能動的サーベイランスを用いたシグナル検出手法を体系的に解説した論文は存在しない。

加えて、2022年の予防接種法改正に伴う予防接種データベース（VDB）の整備が令和8年度稼働予定で急速に進められている現在、医療保険レセプト情報等のデータベース（NDB）との連結解析による接種者・非接種者間の副反応疑い症状の発生率比較が現実のものとなりつつあり、それに対応する疫学的・統計的手法の整理と検討は急務である。そこで本研究は、以下の3点を目的とした：

1. 米国および本邦で運用されているワクチン安全性サーベイランスシステムを整理する。
2. 受動的・能動的サーベイランスにおいて頻用されるシグナル検出手法を、その数理的側面とともに包括的に解説する。
3. 本邦において今後VDBの整備により適用可能性が高まると考えられるMaxSPRT（Maximized Sequential Probability Ratio Test）について、シミュレーションを通じて実装と性能を評価する。

Ｂ．研究方法

1. サーベイランスシステムの整理

米国と本邦における主要なワクチン安全性サーベイランスシステムを文献調査により整理した。米国については受動的サーベイランスの VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System）、能動的サーベイランスの VSD（Vaccine Safety Datalink、年間約 1,550 万人のデータが登録される大規模データベース）、および COVID-19 パンデミック禍に導入された V-safe（受動的・能動的の組み合わせ）を取り上げた。本邦については、予防接種後副反応疑い報告制度、医薬品・医療機器等報告制度、PMDA が管理する JADER、整備中の VDB 等を整理した。

2. シグナル検出手法の数理的解説

受動的サーベイランス（自発報告データベース、AEFI リスクの分母情報を欠く）と能動的サーベイランス（接種者総数を含む、リスク推定が可能）に分類し、以下の手法を体系的に解説した：

- 受動的サーベイランス用の不均衡分析（Disproportionality Analysis）
    - 頻度流アプローチ：Proportional Reporting Ratio（PRR）、Reporting Odds Ratio（ROR）

- ベイズ流アプローチ：Bayesian Confidence Propagation Neural Network（BCPNN）、Empirical Bayes Geometric Mean（EBGM／GPS）、Multi-Item Gamma Poisson Shrinker（MGPS）
- 時間情報を用いる手法：Time-To-Onset（TTO）解析

- 能動的サーベイランス用の手法（分母情報を有するデータベース活用）
  - 古典的逐次検定（Wald 1945, 1947）
  - Maximized Sequential Probability Ratio Test（MaxSPRT）、ポアソン分布版・二項分布版
  - Conditional MaxSPRT（CMaxSPRT、ヒストリカルデータの不確実性に頑健）
  - Self-Controlled Case Series（SCCS）、Self-Controlled Risk Interval（SCRI）
  - Case-Centered Analysis

3. 実データへの適用例の整理
受動的サーベイランスの例として、VAERS と EBGM/MGPS を用いた HepB ワクチン・DTaP ワクチンの安全性評価事例を、能動的サーベイランスの例として、VSD と MaxSPRT を用いた 2013–2014・2014–2015 年シーズンの季節性インフルエンザワクチン解析事例を取り上げた。さらに、SCCS を用いた本邦の COVID-19 mRNA ワクチン（BNT162b2、mRNA-1273）安全性評価事例も整理した。

4. MaxSPRT のシミュレーションによる性能評価
R（version 4.3.2）を用い、ポアソン分布に基づく MaxSPRT を実装した。設定は以下の通り：

- 季節性インフルエンザワクチンを想定し、4 月起点の年間（52 週）の週次データをポアソン分布で生成（年間総接種数 2,500 万回、ピーク 10-12 月）
- 帰無仮説下の期待値：$\mu_t = n_t \times 10^{-6}$（n_t は第 1 週から第 t 週までの累積接種数）
- 第 1-26 週は真の期待値 $\mu_t^0 = n_t \times 10^{-6}$、第 27-52 週は $\mu_t^0 = n_t \times 10^{-6} \times RR$（秋冬の追加ロットが AEFI を誘発する状況を想定）
- RR = {1, 1.5, 2, 2.5, 3} の 5 シナリオ、各 10^8 回反復
- 第一種の過誤確率 $\alpha = 0.05$、棄却限界値 3.676320（Kulldorff et al. 2011）
- アウトカム：第一種の過誤確率／検出力、平均サーベイランス期間、帰無仮説棄却時の平均サーベイランス期間

C．研究結果
1. サーベイランスシステムと手法体系の整理
米国は受動的（VAERS）・能動的（VSD、Rapid cycle assessment で週次モニタリング）の二層体制が確立しているのに対し、本邦は予防接種後副反応疑い報告制度を中心とする受動的サーベイランス主体であり、能動的サーベイランスの実装は限定的であることが確認された。整備中の VDB は NDB 連結解析を可能とし、接種者・非接種者間の副反応疑い症状の発生率比較推計を可能にする見込みである。

不均衡分析（PRR、ROR、BCPNN、EBGM、MGPS）、TTO、古典的逐次検定、MaxSPRT、CMaxSPRT、SCCS、SCRI、Case-centered analysis の各手法について、計算式・棄却基準・利点・欠点を一貫した記法で整理し、本邦研究者が参照可能な形に体系化した。

2. 実データ適用例の知見
- VAERS×EBGM/MGPS: HepB・DTaP ワクチンともに既知の AEFI シグナルのみ検出。両解析でワクチン接種時の人為的ミスがシグナルとして検出され、医療従事者教育の重要性が再認識された。
- VSD×MaxSPRT: 2014-2015 年シーズンに、50 歳以上の IIV4 接種後ベル麻痺（RR=11.3）、6 か月超の IIV3 接種後脳炎（ポアソン版 RR=2.18、二項版 RR=2.62）、6-23 か月の IIV3 接種後てんかん（RR=17.5）でシグナル検出。後者については真のシグナルと判断された。
- SCCS（modified SCCS）×日本の実データ：女性で 1 回目接種後の肺塞栓症がシグナル検出（RR=3.97, 95%CI 1.18-13.32）されたが、報告数の少なさからさらなる調査が必要と結論付けられている。

3. MaxSPRT のシミュレーション結果
- RR=1 の第一種の過誤確率は 0.032 で名

目水準α=0.05 を下回り、離散時間適用に伴う保守性が確認された。
- RR=2 で十分な検出力（0.771）が担保され、RR=3 ではほぼ確実（0.999）に検出可能であった。
- 真の関連性がある場合（第 27 週以降に RR>1）、RR=2 では平均約 10 週、RR=3 では平均約 5 週でシグナル検出に至り、迅速性が確認された。
- 一方、ポアソン期待値を 1/10 にしてサーベイランス期間を実質的に短縮すると、RR=2 の検出力は 0.152 まで低下した。発生率の低い AEFI ほど高い検出力確保には長期サーベイランスが必要であることが示された。

D．考察

1. 受動的サーベイランス手法の限界

PRR・ROR は解釈・実装の容易さから広く用いられるが、感度不十分・偽陽性率が高いことが指摘されている。また不均衡分析全般に共通する問題として、ある接種-AEFI ペアの報告数が過剰に多い場合に他のシグナル検出が困難になる masking effect があり、対象ペアの除外や事前評価による対処が提案されているものの、過少／過剰報告に起因する報告数自体の信頼性問題は本質的に避けられない。

2. 能動的サーベイランス手法の意義と課題

MaxSPRT は古典的逐次検定の単純対立仮説依存性を複合対立仮説で克服し、相対リスク誤設定への頑健性を高めた点で優れる。一方で、帰無仮説下の期待発現数μ_t の推定をヒストリカルデータに依存しており、その不確実性は考慮されないため、Li and Kulldorff (2010) はヒストリカルデータにおける AEFI 発現数 c と最大サーベイランス期間 T の比 c/T が 2 以下では第一種の過誤確率が名目水準を上回ると報告している。CMaxSPRT はこの欠点を克服する手法として位置付けられる。

SCCS は観測期間を通じて不変な交絡変数（性別、遺伝的要因等）が条件付き尤度から自動的に消去されるという強力な利点を持つが、AEFI 発現が後続のワクチン接種実施確率に影響する場合（最も極端な例は死亡）、相対リスク推定にバイアスが生じる。本邦の COVID-19 mRNA ワクチン解析では modified SCCS がこの欠点に対処するために用いられた。

3. 重層的サーベイランスの必要性

受動的サーベイランスと能動的サーベイランスは、AEFI リスク計算に必要な分母情報の有無という本質的な相違を持ち、それに応じて使用される手法も異なる。両者は重層的かつ補完的に運用されることが理想である。EUMAEUS 研究（Lai et al. 2022）に代表される、複数手法の有効性を観察研究の文脈で評価する取り組みは、今後の方法論選択の指針として参照されるべきである。

4. 今後の方法論的発展

今後の発展方向として、因果推論手法の活用が挙げられる。観察研究におけるワクチン接種者・非接種者間の交絡バイアスや、接種・AEFI の誤分類バイアスへの対処として、近年提案された**Target Trial Emulation（TTE）**フレームワークは、仮想的なランダム化比較試験を想定して観察研究をデザインすることで、バイアス対処と適切な estimand 設定を可能にする。報告ガイドライン（Hubbard et al. 2024、Cashin et al. 2025 の TARGET statement）も整備されつつあり、ワクチン安全性評価への応用が期待される。

5. 本邦への含意

本シミュレーションにより、MaxSPRT は本邦の状況下でも実用的検出力を持つことが示された。整備中の VDB が NDB と連結されれば、ワクチン接種者総数（分母）の取得が可能となり、本研究で解説した能動的サーベイランス手法群の適用可能性が大きく高まる。ただし、単一データベース・単一手法での評価は不適切であり、感染症 DB、病院電子カルテ、患者レジストリ、自治体データ等との重層的解析が必須である。日本の現状に即した手法選出と拡張のためには、取得可能な実データの特性を踏まえた慎重な検討の継続が必要である。

E．結論

本研究は、ワクチン承認後安全性評価に用いられる統計解析手法を、米国・本邦のサーベイランスシステムの実態と関連付けつつ体系的に整理した、本邦初の包括的総説である。受動的サーベイランス用の不均衡分析（PRR、ROR、BCPNN、EBGM、MGPS、TTO）と能動的サーベイランス用の手法群（古典的逐次検定、MaxSPRT、CMaxSPRT、SCCS、SCRI、Case-centered analysis）について、その数理的根拠から実装上の留意点までを統一的に解説した。

特に、本邦においてVDB稼働後に適用可能性が高まると考えられるMaxSPRTについてシミュレーションによる性能評価を実施し、相対リスクRR=2で平均10週程度、RR=3で平均5週程度の迅速なシグナル検出が可能であることを

定量的に示した。一方で、発生率の低いAEFI検出には長期サーベイランスが必要であること、第一種の過誤確率が離散時間適用により保守的になることなど、実装上の留意点も明らかにした。

今後の本邦のワクチン安全性監視体制においては、VDB-NDB連結を起点とする能動的サーベイランス基盤の構築、複数データベース・複数手法による重層的評価、および因果推論（Target Trial Emulation等）の積極的導入が三つの柱となる。本総説で整理した方法論的枠組みは、これらの取り組みを進める上での基礎資料として、政策立案者・行政・研究者に資するものと考えられる。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
論文発表
金田匠海, 塘由惟, 鈴木基, 石黒智恵子, 米岡大輔. 承認後のワクチンの安全性評価に関する統計解析手法. 計量生物学会誌, In press

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし