

# 名古屋市子宮頸がん予防接種調査に関わる 様々な議論への回答と 2つの交絡因子の同時調整分析

椿 広計  
統計数理研究所

## A simultaneous adjustment analysis of two confounding factors in response to discussions on the Nagoya Cervical Cancer Immunization Study

Hiroe Tsubaki  
The Institute of Statistical Mathematics

### Abstract

**Objective** : This study was aimed to clarify the significance of signal detection results of safety for symptom items related to HPV vaccination and the study period shown by Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>. Moreover, the usefulness of adjustment by age, as proposed by Suzuki<sup>14)</sup>, in addition to adjustment for study period was examined.

**Methods** : An interaction analysis over the entire study period was conducted and the results were compared with the results of the study by Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>. Statistical model selection was done from a statistical model that simultaneously considers the three-factor interaction between vaccination, study period, and age, before signal detection based on the selected model.

**Results** : The results confirmed that the effect shown by Yaju and Tsubaki represented the maximum risk of vaccination at study period 0. There were significant risks that were not previously detected. In addition, the results of model selection showed that eight symptom items were selected up to a three-factor interaction. Furthermore, many adjustments by study period were adopted, and there were no symptom items that could be adjusted only for the effect of age. However, some symptom items for which the three-factor interaction was selected and for which the main effect of age should be adjusted did not have significant signal detection.

**Conclusion** : Data from the Nagoya Cervical Cancer Immunization Study suggest a significant, albeit exploratory, association with vaccination, despite the presence of frailty bias suggested by Shitara and Morikawa<sup>5)</sup>. Therefore, further follow-up studies should be planned to validate the detected signals.

### Key words

detection of maximum drug safety signal, interaction analysis, model selection, strong heredity principle

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2023 ; 50 (4) : 485-505.

## 1. 本論文の目的

名古屋市は、国が2013年6月以降子宮頸がんワクチンの積極的接種勧奨を中止したことを受け、2015年9月郵送調査によりワクチン接種者と非接種者に対して、HPVワクチン等の接種歴・接種時期、24症状項目の経験等を問う大規模郵送調査（以下、名古屋市調査と呼ぶ）を実施し30,793名の回答を得た。2016年6月には、名古屋市<sup>1)</sup>は「子宮頸がん予防接種調査回答集計結果」を公表した。

本論文の目的は、名古屋市調査データから次の4つを明らかにすることである。

第1の目的は、名古屋市調査データが認知機能障害、運動機能障害に関する症状項目でワクチン接種との関連性が示唆されることを示し、必要な調査研究を提起することである。

また、名古屋市調査データを分析した査読付き論文は、筆者の知る限り次の3報あり、結論に差異が生じると共に、議論が生じている。

1つ目は、年齢を交絡因子として調整し、「ワクチン接種と症状には“因果的関連性（Causal Association）”が無い」としたSuzuki and Hosono<sup>2)</sup>である。2つ目は、奥村が名古屋市の公開データをCSV化したマイクロデータ<sup>3)</sup>を用いて、初回接種時点からの経過時間の代替変数であるStudy Periodによる調整を提唱し、ワクチン接種との主効果や交互作用を分析したYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>であり、「ワクチン接種と認知機能障害・運動機能障害等の関連性（Association）の可能性が示唆されるが、因果関係は定かではない。より大規模な調査が必要」と結論した。特に、Study Periodに関する交互作用解析で、「物覚えが悪くなった」、「身体が自分の意思に反して動く」という2症状項目の関連性が示唆された。3つ目は、やはり奥村のデータを用いて、Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>に年齢との交互作用を考慮し、低年齢層における4症状項目、「物覚えが悪くなった」、「身体が自分の意思に反して動く」、「突然力が抜ける」、「手

や足に力が入らない」で接種との関連性を示唆した設案、森川<sup>5)</sup>である。

第2の目的は、医薬品安全性臨床評価の観点から、これらの論文の妥当性について考察することである。しかし、医薬品の有効性に関する臨床評価の方法は社会的合意が得られているのに対して、安全性評価のあるべき姿は明確ではない。一方で、臨床評価の妥当性を検討するには社会がどのような規準を合意しているかが明確ではないことが問題となることも示す。

第3の目的は、第1、第2の目的に関連するが、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>で示された交互作用効果が、どのようなシグナル検出結果に対応するかを示すことである。

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>を巡っては、八重<sup>6)</sup>に触れられた通り、*Japan Journal of Nursing Science*編集委員会にLetter to the Editorが投稿され、Suzuki<sup>7)</sup>が採択された。その回答であるYaju and Tsubaki<sup>8)</sup>も採択され、Editor in ChiefであるHolzmer<sup>9)</sup>は、議論の意義を認めた上で、Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>とYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の論文が前提とした方法が異なる以上、結果が異なるのは当然と判断した。SuzukiはLetter to the Editorを再投稿<sup>10)</sup>した。これを受け、Yaju and Tsubakiも再投稿<sup>11)</sup>した。これを受け、Holzmer<sup>12)</sup>は学術的議論を集結させた。

HPVワクチンに関する厚労省研究班の調査研究をまとめたFukushima, Hara, Kitamura, Shibata, Ugawa, Hirata, Oka, Miyamoto, Kusunoki, Kuwabara, Hashimoto, Sobue<sup>13)</sup>の考察で、名古屋市調査研究としてSuzuki and Hosono<sup>2)</sup>とYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>を引用比較し、「同一データセットでも、調査期間、交互作用の考慮、年齢調整、ワクチン非接種対象の選択という点で異なる方法を用いられたことで結果に差が出ることから、名古屋市調査データを用いて交絡を完全に制御し、選択バイアスを低減することは困難ではないか」と示唆した。確かに、Suzuki<sup>7)</sup>の批判に依って、交互作用解析が必要であることはYaju and Tsubaki<sup>8)</sup>で論じられたが、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の

交互作用解析の意味が明確にならないままとなっている。鈴木は、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>への議論を継続したが、これに対する八重<sup>6)</sup>の反論、Suzuki<sup>7,10)</sup>の内容を含む鈴木<sup>14)</sup>の論説が『臨床評価』誌に採択された。

設楽、森川<sup>5)</sup>にもYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の課題として「交互作用をどのように考慮したうえでの主効果かを十分に説明されていない」とされており、鈴木<sup>7,14)</sup>もこの点について批判している。一方、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>(原著Table 4)を参照した八重<sup>6)</sup>のTable 2には、交互作用が有意にも関わらず包括的主効果を表示したかの記述がなされており、ミスリーディングであり、鈴木<sup>14)</sup>の批判は妥当である。従って、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のTable 4で示した統計量は、どのようなシグナル検出結果であるのかを明確にしなければならない。これは、設楽、森川<sup>5)</sup>の課題提起に対して椿<sup>15)</sup>が、八重と椿の課題と位置付けたものであり、本論文の目的の一つとした。

第4の目的は、第1, 2の目的に関わるが、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>が提案したStudy Periodによる調整の意義を示すことである。特に、年齢調整とStudy Periodの調整のどちらが、あるいはどちらもが、名古屋市調査データの構造に適合するの、あるいはシグナル検出に有効なのかを名古屋市調査データに基づいて明らかにすることである。年齢と接種開始時点からの期間の代替変数としてのStudy Periodのどちらが何時、症状項目の発現に影響を与え、交互作用も生じ得るか、更にはシグナル検出性能が優れている調整変数であるかは、概念的論争ではなく名古屋市調査データの分析を通じて実証的に判断すべきと考えたからである。

## 2. 本論文の方法の概要

### 2.1 交互作用が有意な状況で示されたシグナル検出結果の分析方法の概要

交互作用が有意な状況で示されたシグナル検出結果(3章)の分析には奥村<sup>3)</sup>が公表したデータを

用いる。ここでは、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>で示した交互作用解析に付随するオッズ比の意味を明らかにするために、原論文で用いた一般化線形回帰モデルで計算される交互作用により、ワクチン接種リスクを全Study Periodで評価する。そこから検出されるワクチン接種のシグナルを網羅的に示す。

このため、医薬品臨床試験で行われる方法を確認した上で、Study Period調整と交互作用解析に関する設楽、森川<sup>5)</sup>、鈴木<sup>14)</sup>が示した課題、つまり交互作用項をモデルにどう入れるかに依存して結論が変わるのではないかという疑問を検討する。ただし、「交互作用をどのようにモデルに組み込んでも」、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の検出した交互作用に関する推論結果は不変であることは、理論的に示す。

一方、設楽、森川<sup>5)</sup>や鈴木<sup>7,14)</sup>で指摘された交互作用と共に示されたオッズ比の意味が不明確ということに 대응するため、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>で用いた名古屋市調査データの統計モデルによる交互作用のStudy Period全体での表示を与える。さらに、ワクチン接種に起因するシグナル検出結果を示す。これを通じて、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の交互作用解析(原著Table 4)で示したStudy Period調整オッズ比は、別の表(原著Table 3)で示した包括的主効果とは異なることを明らかにするとともに、ワクチン接種に伴うシグナル検出結果を網羅的に示す。

### 2.2 年齢とStudy Periodの同時調整と交互作用効果に関するモデル選択の分析方法の概要

年齢とStudy Periodの同時調整と交互作用効果に関するモデル選択(4章)の分析にも3章と同じデータを用いる。4章では、Study Periodが交絡因子ないしは調整因子として不適切とする鈴木<sup>7,14)</sup>などの批判に 대응するために、年齢調整の必要性に関する議論を包括する統計モデル分析を実施する。まず、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>が提案したStudy Periodがどのような意味で交互作用やワク

チンの安全性に関する効果を修飾し得るかを議論する。その上で、ワクチン接種の有無、年齢とStudy Periodの効果と交互作用とを全て統計モデルに組み入れ、どのような効果が統計モデル上データと適合するかをモデル選択理論を用いて検討する。ワクチン接種の有無と両者との交互作用効果を調整し、どちらの変数が症状項目発現モデルにおいて、より多くの情報を与えるかを規準に基づいて検討するのである。

具体的には、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のStudy PeriodとSuzuki and Hosono<sup>2)</sup>、設楽、森川<sup>5)</sup>の年齢を同時に調整すると共に交互作用を考慮し、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>同様、McCullagh and Nelder<sup>16)</sup>のFunctional MarginalityあるいはChipman<sup>17)</sup>のStrong Heredity Principleを満たすモデルの範囲内で情報量規準に基づいてモデル選択し、データがどのような交絡や交互作用構造を示すかを検討し、そこから導かれるシグナル検出結果を報告する。これは、名古屋市調査データの第4の分析結果と考えられる。

### 3. 交互作用が有意な状況で示されたシグナル検出結果

#### 3.1 交絡因子の調整と層別交互作用解析に基づくシグナル検出のあり方

Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>、設楽、森川<sup>5)</sup>の全論文が、名古屋市調査データで年齢やStudy Periodなどの交絡因子がワクチン接種群と非接種群で偏っていることを示している。更にこの調査に潜在する接種・非接種群の選択に関わるバイアスがワクチンの安全性比較を妨げていることも、これら3報に共通する正当な問題意識である。

名古屋市調査データは、医薬品の有効性・安全性に関する因果推論を行うための無作為比較臨床試験ではない。しかし、『臨床評価』誌が準拠してきた「臨床試験の統計解析に関するガイドライン(通称旧指針、以下、旧指針と呼ぶ)<sup>18)</sup>」では、

1)「処置群間での主要な予後因子の偏りの点検

は薬効差の解析に先立って実施する必要がある」

2)「予後因子の偏りが、薬効差の解析結果にどのように影響するかという観点から注意深く点検することが重要である」

としているが、3報の論文もそのような態度で記載されている。

旧指針を導いた藤田、椿<sup>19)</sup>は、当時、厚生省中央薬事審議会に提出される治験論文ないしは『臨床評価』誌で採択・掲載される全ての治験論文の標準的分析法であった。予後因子の群間の偏りに対しては交互作用の検討を必須化しBreslow-Day検定を用いた検討結果を掲載した。交互作用がないことが分かったときの薬効の検証にMantel-Haenszel検定といった素朴な、「層別化による方法」が用いられた。また、藤田、椿<sup>19)</sup>に従い、『臨床評価』誌は予後因子との交互作用が有意になった場合には、予後因子が層別因子の時には、新薬の有効性・安全性・有用性に関する全ての層別解析結果を掲載し、有効性や安全性の問題の臨床的議論を可能とした。年齢を予後因子として設楽、森川<sup>5)</sup>では、この医薬品臨床評価の基本的手続きが行われ、安全性のシグナル検出に成功している。Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>は、交互作用の検討は行わず、安全性については問題がないとしていて、旧指針の要求水準には達していない。なお、旧指針の考え方は、その後日米欧で合意された「臨床試験の統計的原則」<sup>20)</sup>にも「部分集団、交互作用及び共変量」として継承されている。

八重<sup>6)</sup>のTable 2は、層別に基づく標準手続きでYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>を再解析し、層別といったリスク比を実質的平準化する保守的な方法でもYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>シグナル検出は再現するとしたものである。結果も、Study Period初期でのシグナル検出を示し、設楽、森川<sup>5)</sup>の低年齢でのリスクが大きいという結果とも整合的である。ただし、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の結果を引用したTable 2には、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>が示した結果をミスリードしたものである。これは、交互作用の一部を示したものであり、鈴木<sup>14)</sup>がこの点を批判し



ているのは適切と考える。

### 3.2 パラメトリックモデルに基づくシグナル検出の方法と問題点

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>は、設楽、森川<sup>5)</sup>や八重<sup>6)</sup>の層別化による調整ではなく、旧指針<sup>18)</sup>では計量的エンドポイントや予後因子で使うことを認められていたパラメトリックモデルに基づく方法で調整を行っている。すなわち、鈴木<sup>14)</sup>も指摘しているStudy Periodの群間の偏りを調整し、症状項目出現率を比較するための統計的手続きとして行うのが、Study Periodの一次式効果を考慮した一般化線形模型<sup>16)</sup>に基づく回帰分析である。これを通じてモデルに取り入れた交絡因子がワクチン接種群、非接種群で同じ水準を取った時のリスク比較を行うことができる。パラメトリックモデル、すなわち回帰分析による調整は、現在計量的エンドポイント以外でも各国の疫学研究で日常的に行われている<sup>21)</sup>。

一連の議論となったワクチン接種とStudy Periodの交互作用項を含むYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のModel 3は、症状項目の発症確率を $p$ としたとき、

$$\text{Log } p/(1-p) = \mu + \alpha \times \text{Study Period} + (\beta + \gamma \times \text{Study Period}) \times (\text{ワクチン接種群}=1, \text{非接種群}=0)$$

と表現されるロジスティック回帰モデルであり、 $\mu$ (切片)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、そして $\gamma$ で表現される交互作用効果は、データから最尤推定されている。ワクチンの発症確率に対する効果は、このモデルでは、 $\beta + \gamma \times \text{Study Period}$ としてStudy Periodに一

次依存する効果として解釈すべきことは、樫<sup>22)</sup>の4.4節「多項式モデルの当てはめ」を参照されたい。

Study Period×ワクチン接種の有無より低次の効果(Study Period: $\alpha$ , ワクチン接種の有無: $\beta$ , 切片: $\mu$ )だけを含んだ統計モデルは、Strong Heredity Principle<sup>17)\*1</sup>を満たすモデルと呼ばれる。Heredity Principleを満たす限り予後因子の水準の平行移動、例えばStudy Periodの時間原点を両群でずらしても、交互作用効果の有意性に関する推論並びに当てはめたモデルによる予測値は不変である。設楽、森川<sup>5)</sup>が危惧したような交互作用の考慮の仕方、より正確には主効果に対する制約条件の入れ方に交互作用の有意性はソフトウェア等に依存しない。

名古屋市調査データには探索的ではあるが有意な質的交互作用が多く存在した。すなわちStudy Periodの進行によってワクチン接種リスクが減少し、ワクチン接種が危険と考えられる期間からそうではない期間に移行するという症状項目の存在が強く示唆されている。

この種の交互作用 $\gamma$ が有意な症状項目についても、上記モデルで $\gamma=0$ として当てはめ、通常の主効果 $\alpha$ や $\beta$ に関する解析結果をYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>はModel 2として示している。これがミスリードであることも設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘している。計量実証論文で、初期モデルに変数を追加し拡張する手続きは日常的に行われている。しかし、旧指針<sup>18)</sup>で示した臨床評価プロセスとしては設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘したように、Model 3が正しければ、

\*1 Heredity Principleを上記のモデルで説明すると、Study Periodの開始時点を決定的に時点 $t$ に平行移動すると、New Study Period=Study Period- $t$ となるのである。Study Period=New Study Period+ $t$ を上記のモデルに代入すると次のようになる。

$$\begin{aligned} \text{Log } p/(1-p) &= \mu + \alpha \times (\text{New Study Period} + t) + \{\beta + \gamma \times (\text{New Study Period} + t)\} \times (\text{ワクチン接種群}=1, \text{非接種群}=0) \\ &= (\mu + \alpha \times t) + \alpha \times \text{New Study Period} + (\beta + \gamma t) \times (\text{ワクチン接種群}=1, \text{非接種群}=0) \\ &\quad + \gamma \times \text{New Study Period} \times (\text{ワクチン接種群}=1, \text{非接種群}=0) \end{aligned}$$

従って、切片項 $\mu$ やワクチン接種の主効果 $\beta$ は、Study Periodの原点を $t$ ずらすことで、 $(\mu + \alpha \times t)$ 、 $(\beta + \gamma t)$ と変わるが、New Study Periodとワクチン接種の有無の交互作用 $\gamma$ はStudy Periodを用いてもNew Study Periodを用いても変わらず、統計的推論や予測値についてもNew Study PeriodとStudy Periodの時間の平行移動に対して変わらない(正確には共変性、location equivarianceが成り立つ)。特に、ワクチン接種の効果(主効果+交互作用)も時間の平行移動について、 $\beta + \gamma \times (\text{New Study Period} + t) = \beta + \gamma \times \text{Study Period}$ が成り立つ。

Model 2の主効果表示は、確かにミスリードである。すなわち、交互作用を平滑化し、安全性に関するシグナルを見落とす可能性が強い。一方、どのような統計モデルが名古屋市調査データに適合的かは4章で改めて検討する。

むしろ、設楽、森川<sup>5)</sup>、鈴木<sup>14)</sup>で重要なのは、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のワクチン接種リスクのシグナル検出がどこで行われたかが明確ではないという点であり、それは上記のモデルのパラメータ推定値を示すのがもっとも簡便であった。八重<sup>6)</sup>のTable 2には、Study Period全体(0年から9年)でシグナル検出を示したかのような記述があるが、これはミスリーディングである。

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>がModel 3で示したのは、設楽、森川<sup>5)</sup>で示唆されたように、Study Period = 0のオッズ比とその信頼区間である。Model 3では、ワクチン接種・非接種群間差のオッズ比は、 $\exp[\beta + \gamma \times \text{Study Period}]$ であり、絶対値の最大値は、予後因子の水準の端点で得られる。すなわち、Study Period = 0年あるいは9年、あるいはモデル上では $\infty$ において群間差の点推定値の最大絶対値を与える。 $\gamma$ が負と推定されていれば、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の交互作用モデルで示したのは、ワクチン接種開始時点のリスクであると同時に、ワクチン接種最大絶対リスク推定値であり、これは主効果に関する制約条件やモデルの時間原点に依存しない。

### 3.3 包括的交互作用表示に基づくシグナル 検出の結果

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>がModel 3の算出に用いた年齢情報と接種時期が特定可能な名古屋市調査対象者26,655名を解析対象とする。Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>同様、Study Periodとワクチン接種の交互作用の有意性の有無によらず、全症状項目と全Study Period(0年から9年)に対して、Model 3で算出されるオッズ比 $\exp[\beta + \gamma \times \text{Study Period}]$ と、その両側95%信頼限界の計算結果をTable 1に示す。3.2節で論じたように、Table 1のStudy Period = 0の行がYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のTable 4

に示されたStudy period-adjustedオッズ比である。

Table 1によれば、オッズ比点推定値がStudy Periodの進行に従って、1以上から1以下に変貌する質的交互作用は、「身体がだるい」、「すぐ疲れる」、「視野の異常」、「光を異常にまぶしく感じる」、「なかなか眠れない」、「物覚えが悪くなった」、「簡単な計算ができなくなった」、「身体が自分の意思に反して動く」、「突然力が抜ける」、「手や足に力が入らない」の10症状項目であり、この中で交互作用項が5%有意なのは、「身体がだるい」、「すぐ疲れる」、「物覚えが悪くなった」、「簡単な計算ができなくなった」、「簡単な漢字が思い出しなくなった」、「突然力が抜ける」の6症状項目である。包括的には、この交互作用が有意なことが主効果も含めて、接種群と非接種群とに解釈すべき安全性に関するシグナルが存在すると考えられる。

また、「オッズ比1の安全なワクチンの市場投入を阻害する可能性のある生産者危険」を2.5%以下とする信頼下限が0以上となる有意な関連性を示しているのは、7症状項目の次のStudy Periodである。

(1) 物覚えが悪くなった：

Study Period = 0年から4年

(2) 簡単な計算ができなくなった：

Study Period = 0年から3年

(3) 簡単な漢字が思い出しなくなった：

Study Period = 0年から3年

(4) 身体が自分の意思に反して動く：

Study Period = 0年から4年

(5) 普通に歩けなくなった：

Study Period = 3年から4年

(6) 突然力が抜ける：

Study Period = 0年から3年

(7) 手や足に力が入らない：

Study Period = 3年

この中で、(5)、(7)は、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>では指摘できなかったシグナルとなっている。

一方、全Study Periodで「オッズ比が1を超え

**Table 1a** Signal detection results throughout the entire study period of vaccination based on the interaction between the study period and symptom items

Upper row: Odds ratio

Lower row: Two-sided 95% confidence interval

Study Period	症状項目							
	月経不順	月経量の異常	関節やからだが痛む	ひどく頭が痛い	身体がだるい	すぐ疲れる	集中できない	視野の異常
0	0.54 0.43,0.68	0.76 0.51,1.12	0.89 0.62,1.28	0.61 0.44,0.84	1.27 0.94,1.70	1.12 0.83,1.51	0.81 0.56,1.16	1.34 0.67,2.65
1	0.55 0.46,0.65	0.78 0.57,1.05	0.83 0.62,1.09	0.62 0.48,0.80	1.10 0.88,1.39	1.02 0.81,1.29	0.77 0.58,1.02	1.20 0.70,2.05
2	0.55 0.48,0.62	0.80 0.64,1.00	0.76 0.62,0.94	0.64 0.53,0.77	0.96 0.81,1.14	0.94 0.79,1.11	0.73 0.59,0.89	1.08 0.72,1.60
3	0.55 0.51,0.60	0.82 0.71,0.96	0.71 0.61,0.81	0.65 0.57,0.74	0.84 0.75,0.94	0.86 0.76,0.96	0.69 0.60,0.79	0.96 0.73,1.27
4	0.55 0.52,0.59	0.84 0.75,0.95	0.65 0.59,0.73	0.67 0.61,0.73	0.73 0.67,0.80	0.78 0.72,0.86	0.66 0.59,0.73	0.86 0.70,1.07
5	0.55 0.51,0.60	0.87 0.76,0.99	0.60 0.53,0.69	0.68 0.61,0.77	0.63 0.57,0.71	0.72 0.64,0.80	0.62 0.54,0.71	0.77 0.60,0.99
6	0.56 0.49,0.63	0.89 0.73,1.09	0.56 0.46,0.68	0.70 0.59,0.83	0.55 0.47,0.65	0.65 0.56,0.77	0.59 0.48,0.72	0.69 0.48,0.99
7	0.56 0.47,0.66	0.91 0.69,1.21	0.52 0.39,0.68	0.72 0.57,0.91	0.48 0.39,0.60	0.60 0.48,0.74	0.56 0.43,0.73	0.62 0.38,1.02
8	0.56 0.45,0.70	0.94 0.65,1.35	0.48 0.34,0.68	0.74 0.54,1.00	0.42 0.32,0.56	0.55 0.41,0.73	0.53 0.37,0.75	0.56 0.29,1.06
9	0.56 0.43,0.74	0.97 0.63,1.51	0.44 0.29,0.68	0.75 0.51,1.11	0.37 0.26,0.52	0.50 0.35,0.71	0.50 0.33,0.77	0.50 0.23,1.10
交互作用 効果P値	0.895	0.558	0.070	0.538	0.000	0.011	0.219	0.170

文献3のデータより著者解析

**Table 1b** Signal detection results throughout the entire study period of vaccination based on the interaction between the study period and symptom items

Study Period	症状項目							
	光を異常にまぶしく感じる	視力が急に低下した	めまいがする	足が冷たい	なかなか眠れない	異常に長く寝てしまう	皮膚が荒れてきた	過呼吸
0	1.08 0.66,1.74	0.34 0.23,0.51	0.98 0.73,1.30	0.70 0.52,0.95	1.04 0.72,1.50	0.93 0.69,1.24	0.53 0.39,0.73	0.70 0.40,1.21
1	1.03 0.70,1.50	0.36 0.27,0.49	0.89 0.71,1.11	0.68 0.54,0.86	0.97 0.73,1.29	0.88 0.70,1.10	0.54 0.42,0.69	0.71 0.46,1.08
2	0.98 0.74,1.30	0.38 0.31,0.48	0.81 0.68,0.95	0.66 0.55,0.78	0.91 0.73,1.12	0.84 0.71,0.99	0.54 0.45,0.65	0.71 0.52,0.97
3	0.94 0.77,1.14	0.40 0.35,0.46	0.73 0.66,0.82	0.63 0.56,0.71	0.85 0.73,0.98	0.79 0.71,0.89	0.55 0.49,0.62	0.71 0.57,0.88
4	0.89 0.77,1.03	0.42 0.38,0.47	0.67 0.61,0.73	0.61 0.56,0.67	0.79 0.71,0.88	0.75 0.69,0.82	0.55 0.51,0.61	0.71 0.61,0.83
5	0.85 0.72,1.01	0.45 0.39,0.51	0.61 0.55,0.68	0.59 0.53,0.66	0.74 0.65,0.84	0.71 0.64,0.79	0.56 0.50,0.63	0.71 0.59,0.86
6	0.81 0.64,1.04	0.47 0.38,0.58	0.55 0.47,0.65	0.57 0.48,0.67	0.69 0.57,0.83	0.68 0.58,0.79	0.57 0.48,0.67	0.72 0.54,0.94
7	0.78 0.55,1.09	0.49 0.36,0.67	0.50 0.40,0.63	0.55 0.44,0.69	0.65 0.50,0.84	0.64 0.52,0.80	0.57 0.45,0.73	0.72 0.49,1.06
8	0.74 0.48,1.15	0.52 0.35,0.77	0.46 0.34,0.61	0.53 0.40,0.71	0.60 0.43,0.85	0.61 0.46,0.81	0.58 0.43,0.79	0.72 0.44,1.19
9	0.71 0.41,1.22	0.55 0.34,0.89	0.42 0.29,0.59	0.51 0.36,0.73	0.56 0.37,0.86	0.58 0.41,0.82	0.59 0.40,0.86	0.72 0.39,1.35
交互作用 効果P値	0.402	0.289	0.007	0.329	0.114	0.136	0.770	0.960

文献3のデータより著者解析

**Table 1c Signal detection results throughout the entire study period of vaccination based on the interaction between study period and symptom items**

Study Period	症状項目							
	物覚えが悪くなった	簡単な計算ができなくなった	簡単な漢字が思い出せなくなった	身体が自分の意思に反して動く	普通に歩けなくなった	杖や車いすが必要になった	突然力が抜ける	手や足に力が入らない
0	3.59 2.05,6.25	4.37 1.63,11.61	2.82 1.46,5.39	3.19 1.16,8.66	3.68 0.66,20.66	0.77 0.06,8.85	3.16 1.42,6.96	1.83 0.90,3.70
1	2.80 1.79,4.35	3.20 1.46,6.98	2.21 1.31,3.69	2.69 1.21,6.00	3.09 0.78,12.56	0.80 0.10,5.55	2.51 1.33,4.69	1.66 0.95,2.89
2	2.18 1.56,3.05	2.34 1.29,4.25	1.73 1.17,2.55	2.27 1.24,4.20	2.59 0.91,7.78	0.83 0.18,3.58	1.98 1.24,3.19	1.50 0.99,2.28
3	1.70 1.33,2.17	1.71 1.12,2.66	1.35 1.02,1.79	1.91 1.24,3.02	2.18 1.02,5.00	0.86 0.30,2.45	1.57 1.12,2.22	1.36 1.02,1.83
4	1.32 1.10,1.60	1.25 0.90,1.76	1.06 0.86,1.32	1.61 1.16,2.30	1.83 1.03,3.49	0.89 0.43,1.94	1.25 0.96,1.63	1.23 0.99,1.55
5	1.03 0.84,1.26	0.91 0.64,1.31	0.83 0.65,1.05	1.35 0.95,1.97	1.53 0.84,2.85	0.92 0.40,2.04	0.99 0.73,1.33	1.12 0.86,1.45
6	0.80 0.60,1.06	0.67 0.41,1.09	0.65 0.46,0.91	1.15 0.70,1.88	1.28 0.57,2.84	0.95 0.28,2.97	0.78 0.52,1.18	1.01 0.70,1.46
7	0.62 0.43,0.91	0.49 0.25,0.95	0.51 0.32,0.80	0.97 0.50,1.90	1.08 0.47,3.16	0.98 0.18,4.98	0.62 0.35,1.09	0.91 0.55,1.52
8	0.49 0.30,0.80	0.36 0.15,0.84	0.40 0.22,0.72	0.82 0.35,1.95	0.91 0.23,3.67	1.01 0.12,8.76	0.49 0.24,1.01	0.83 0.44,1.60
9	0.39 0.21,0.70	0.26 0.09,0.76	0.31 0.15,0.65	0.69 0.24,2.02	0.76 0.14,4.34	1.05 0.07,15.69	0.39 0.16,0.95	0.75 0.34,1.68
交互作用効果P値	0.000	0.004	0.001	0.124	0.341	0.906	0.010	0.223

文献3のデータより著者解析

るワクチンを市場投入する消費者危険」を2.5%以下に保証できているのは、「月経不順」、「視力が急に低下した」、「足が冷たい」、「皮膚が荒れてきた」の4症状項目である。これら4症状項目がStudy Period＝0年で、有意にオッズ比が1を下回るのは、名古屋市調査データの強い選択バイアスに起因すると考えられる。

また、交互作用は有意ではないが、その推定値が負にならず、オッズ比点推定値の最大値がStudy Period＝9年でとった症状項目が、「月経不順」、「月経量の異常」、「ひどく頭が痛い」、「視力が急に低下した」、「皮膚が荒れてきた」、「過呼吸」、「杖や車いすが必要になった」の7症状項目である。特に、「杖や車いすが必要になった」のオッズ比点推定値が、Study Period＝8, 9年で1を超えたこともYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>では指摘できなかった。しかし、その信頼区間幅は大きい。

#### 4. 年齢とStudy Periodの同時調整と交互作用効果に関するモデル選択

##### 4.1 Study Periodによる調整の意義

筆者は、年齢調整の必要性についての鈴木<sup>7, 14)</sup>の主張を否定はしない。例えば、放射線リスクのコホート評価の各国研究をサーベイした工藤ら<sup>21)</sup>は、様々な調整変数が利用されていることを示している。生物学的変数である年齢、性別、時代を示す暦年は、確かに重要な調整変数とされている。また、工藤ら<sup>21)</sup>は、Study Periodのようなリスク曝露期間調整はコホート研究では行われていることも示し、放射線業務を開始してからの従事年数は、職業関連変数として位置付けられ、健康労働者生存効果の調整の意義もあるとしている。

一方、年齢とStudy Periodは共線性の強い変数（一部完全な共線性）である。従って、Study



Periodの調整が年齢調整効果を持たないという主張は当たらない。Suzuki<sup>10)</sup>がYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のStudy Periodによる交互作用解析のバイアスを指摘するために行ったワクチン非接種群を擬似的に分割し、一群をある時点で開始した接種群として交互作用分析を行い、非接種群内分析でも擬似交互作用が生じることを示している。しかし、年齢も重要な交絡ないしは交互作用を有しているとすれば、年齢との共線性が強い変数にこの種の操作を加えれば起きることである。この仮想実験によって、ワクチン接種群とされた群は平行移動した疑似的ワクチン接種時点で当初のStudy Periodとは明らかに異なる年齢分布を持つことになるからである。

このような非接種群の分割によって起きる擬似効果を変数のバイアスを意味すると考えるのは、調整変数の理念的定義と名古屋市調査データの持つ構造から導かれる分析結果を混同している。逆に、年齢だけで交互作用効果を検討して、Study Periodの調整を行わなくて良いのかとの対称的議論も可能である。

従って、本論文が行うような年齢とStudy Periodには共線性があるものの、それを何らかの方法で同時調整し、名古屋市調査データに即した統計モデルを症状項目ごとに検討すれば、鈴木<sup>14)</sup>の年齢調整の必要性に関する批判と合わせて、実証的結果が得られると考えたのである。

Study Periodと年齢の同時調整分析結果を示す前に、鈴木<sup>14)</sup>で批判を受けたStudy Periodによる調整のコンセプト上の意義を簡単に振り返る。そもそも筆者は、ワクチン接種からの期間の代用変数としてのStudy Periodを提案し、シグナル

検出に用いたことが、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の新規性と考える。

一方で、リスク曝露期間による調整をコホート研究ではなく、比較調査で行おうとしたのがYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のStudy Periodであり、これが様々な議論を生じさせたと承知している。接種群では接種からの期間は明確だが、非接種群では臨床試験という試験開始時期が不定になるので、接種時点を非接種群で与えなければならない。そこで非接種群については、質問紙調査期間全体(症状を経験することが可能であった期間)として対照群を形成した。

この種のリスク曝露期間に着目した対照群形成については、その後年齢などの共変量を用いて統計的マッチングし分析した研究が、HPVワクチンの安全性に関わるThomsen, Öztürk, Pedersen, Nicolaisen, Petersen, Olsen, Sørensen<sup>23)</sup>にも現れた。彼らのアイデアとStudy Periodには本質的差異はない。ただし、彼らは統計的マッチングを通じて対照群を形成している。一方、筆者らはStudy Periodのような非接種群については、試験開始期間をその可能性がある期間として外生的に定めた。ランダムマッチングで、ワクチン接種リスクのシグナルの検出力が向上し、消費者危険が低減するならば、それらの方法は許容できる。しかし、統計モデルに交絡因子を明示的に導入する方法と比して、検出力が上がる保証はない。

次に、Study Periodという変数のシグナル検出上の意義を確認する。一回投与の医薬品の比較試験なら、薬物の体内動態は平均到達時間程度の遅れはあるものの、インパルス応答<sup>\*2)</sup>に従う。

ワクチン接種はStudy Period=0で行われるが、

\*2 インパルス応答とは次のような概念である。tで変動する出力(応答)  $y(t)$  に対して、時間0から入力(刺激)  $x(t)$  が与えられ出力が観測される状況を考える。このような入力と出力との関係性はシステムと呼ばれる。このシステムの性質を調べる際には、特定の入力を与えたときの出力が考察されることがある。代表的なのが、時点0にだけ刺激  $x(0)=\delta$  が与えられ、それ以降( $t>0$ )では  $x(t)=0$  となる場合の応答で、これがインパルス (Impulse) 応答である。ちなみに、 $t \geq 0$  に対して、 $x(t)=\delta$  という刺激が継続する場合の応答が、ステップ (Step) 応答である。医薬品で言えば、インパルス応答は単回投与後の反応、ステップ応答は継続投与後の反応と考えれば良い。これらは工学分野で提示された概念であるが、統計学における時系列モデリング、薬物動態学など分野横断的に用いられている。薬物動態の分野でのインパルス応答は、投与開始時僅かな時点後に、薬理パラメータの最大差の急上昇が検出され、その後、指数関数的に減衰する。

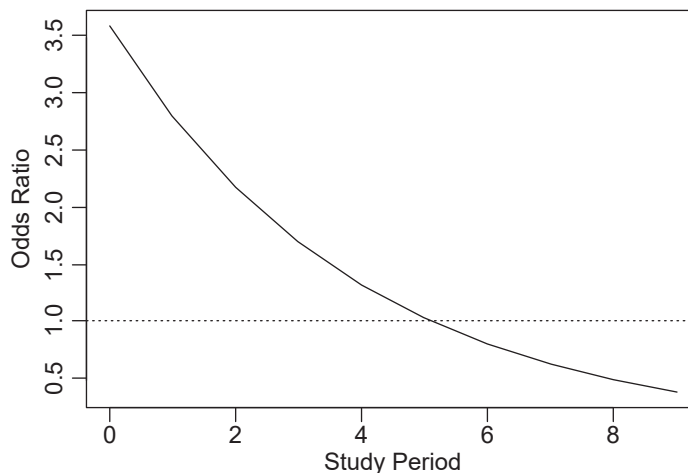
症状項目出現が近似的にインパルス応答に従うならば、オッズ比はワクチン接種時に最大値をとるあるいは時間遅れの存在のため急上昇し、その後指数関数的に減衰する。これはワクチン接種の有無と Study Period の交互作用として統計モデル上発見される。一例として、「物覚えが悪くなった」に関する Table 1c で示したオッズ比を改めて Fig. 1 に示す。

このような特徴的交互作用検出は、年齢調整では本来期待できない。従って、Study Period による調整は、単回ワクチン接種との交互作用分析に基づくシグナル検出力を高めることが期待できる。このことは、名古屋市調査データの大半の症状項目が、3章で示したようにワクチン接種と Study Period との負の交互作用を示したことも整合的である。すなわち、名古屋市調査データで交互作用が有意となった症状項目で  $\gamma$  の推定値は例外なく負となっている。また、有意性が示せない項目についても Table 1 を見れば、ほとんどの症状項目が Study Period の進行に応じてオッズ比が減少しており、ワクチン接種のリスクが、症状項目に対してインパルス応答的に作用したことを裏付けている。

設楽, 森川<sup>5)</sup> は、年齢調整においても交互作用に基づくワクチン接種のシグナル検出を行い Suzuki and Hosono<sup>2)</sup> も気づくべきだったとしている。しかし、この検出も年齢と Study Period に Table 2 に示す共線性があるからかもしれず、慎重な解釈が必要である。その上で、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup> が、年齢を交絡因子、調整因子としないことに対する、設楽, 森川<sup>5)</sup>, 鈴木<sup>14)</sup> の主張は、Holzemer<sup>9)</sup> や Fukushima et al.<sup>13)</sup> で示されたように第一義的には調整に関する Method の違いである。また、提案した Study Period がワクチン接種群と非接種群で重篤な偏りがあるからこそ、交互作用解析や調整による比較を行ったのであり、これは年齢を交絡因子とする場合でも同様の手続きが必要である。

一方、筆者も年齢調整の必要性を否定していない。通常、年齢調整した結果と Study Period 調整した結果とでワクチン接種リスクのシグナル検出結果が一致することは方法が異なる以上、保証されない。それにも関わらず、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>, 設楽, 森川<sup>5)</sup>, 八重<sup>6)</sup> のシグナル検出結果には類似性が見られる。従って、名古屋市調査データが、Study Period や年齢が共線性はあっても、ワクチ

Fig. 1 Illustration of an approximate impulse response of odds ratio for "Having trouble remembering things"



文献3のデータより著者解析

ン接種に関連するリスクに対してどのような構造を持っているかをデータに基づいて行うことが必要である。

#### 4.2 方法の詳細

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のParametric Model分析に、年齢を交絡因子、交互作用因子として追加し、Study Periodに加え、調査時年齢の効果とワクチン接種との交互作用について、赤池情報量規準(AIC)<sup>24)</sup>を用いて、どのようなモデル選択が示唆されるかを調べる。

この検討の困難は、Table 2に示すようにStudy Period＝7年から9年では、Study Periodと年齢との完全共線性が存在し、通常の統計ソフトウェアでは年齢かStudy Periodのいずれかの交互作用が識別不能となることである。そこで、本論文ではStudy Period毎の平均年齢をTable 2で算出し、各Study Period毎の年齢平均値を回答者の実年齢から引いた残差年齢情報を新たな交絡因子として追加した。これは、同一Study Period内で高年齢か低年齢かを示す変数である。従って、Study Period＝7年から9年の残差調整年齢は全員0となる。このような共線性対策を実施することで、年齢を追加変数とした場合の情報量増大に意味があるかの評価が可能となった。なお、正規線形モデルでは、この変数加工により年齢に関する

情報量損失はない。

次にこの追加変数、Study Period、ワクチン接種の有無の3因子について3因子交互作用まで含むFull Modelから、統計モデルの予測性能評価尺度としての赤池情報量規準に基づいてモデル選択を行い、年齢に関する追加情報の統計的有用性や交互作用項の必要性を包括的に検討する。

#### 4.3 モデル選択の結果

赤池情報量規準によって選択されたモデルをTable 3に示す。Strong Heredity Principleに従い、2因子交互作用がモデル選択された場合は、それに含まれる主効果の有意性に関する判断を行っていない。また、3因子交互作用がモデル選択された場合は、2因子交互作用、主効果の有意性に関する判断を行っていない。

Table 3より、24症状項目のうち、赤池情報量規準の最小化モデルとしてワクチン接種、Study Period、残差年齢の3因子交互作用まで、全ての効果を考慮すべきとモデル選択されたのが、「関節やからだが痛む」、「視力が急に低下した」、「足が冷たい」、「なかなか眠れない」、「異常に長く寝てしまう」、「物覚えが悪くなった」、「簡単な漢字が思い出せなくなった」、「突然力が抜ける」の8症状項目であった。この中で、3因子交互作用が5%有意となっているものは、「視力が急に低下し

Table 2 Simultaneous distribution of study period and age and mean age for each stratum of the study period

年齢	Study Period									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	6	29	503	3801	5	1	0	0	0	0
16	8	23	493	1352	2076	4	2	0	0	0
17	2	14	215	1248	1295	1300	5	0	0	0
18	0	3	85	398	1493	1239	684	0	0	0
19	1	3	23	171	833	2050	65	452	0	0
20	0	4	28	178	2624	198	30	0	428	0
21	5	4	20	92	2341	264	71	0	0	496
平均年齢	17.09	16.45	16.12	15.99	18.72	18.38	18.38	19	20	21

文献3のデータより著者解析

**Table 3 Partial regression coefficients for the symptom-item prediction model selected by AIC**  
 ‘-’ indicates that the term was not included in the model selection results

+, \*\*, and \*\*\* indicate statistical significance at 10%, 5%, 1% and 0.1% respectively

症状項目	切片	ワクチン接種	Study Period	残差年齢	ワクチン接種 × Study Period	ワクチン接種 × 残差年齢	Study Period × 残差年齢	ワクチン接種 × Study Period × 残差年齢
月経不順	-1.429	-0.554***	0.075***	-0.030	-	-	-	-
月経量の異常	-3.143	-0.165**	0.093***	-	-	-	-	-
関節やからだが痛む	-2.644	-0.322	0.069	-0.169	-0.047	0.289	0.069	-0.115
ひどく頭が痛い	-2.768	-0.260***	0.111***	-0.072***	-	-	-	-
身体がだるい	-2.661	0.237	0.133	-	-0.138***	-	-	-
すぐ疲れる	-2.617	0.113	0.114	-	-0.090*	-	-	-
集中できない	-2.798	-0.347***	0.067	0.158	-	-	-0.051*-	-
視野の異常	-4.011	-0.507	0.079*	0.273	-	-0.270*	-	-
光を異常にまぶしく感じる	-3.566	-0.311	0.113	0.403	-	-0.131	-0.067*	-
視力が急に低下した	-2.706	-0.662	0.063	-0.758	-0.003	0.565	0.170	-0.164*
めまいがする	-2.316	-0.025	0.072	-	-0.095**	-	-	-
足が冷たい	-2.468	-0.480	0.113	-0.104	-0.008	0.385	0.023	-0.079
なかなか眠れない	-3.258	-0.080	0.182	-0.505	-0.074	-0.517	0.151	-0.135+
異常に長く寝てしまう	-2.831	0.219	0.146	-0.457	-0.084	0.574	0.088	-0.115*
皮膚が荒れてきた	-2.221	-0.589***	0.046**	-	-	-	-	-
過呼吸	-4.273	-0.157	0.190***	-0.094**	-	-	-	-
物覚えが悪くなった	-4.397	0.705	0.184	0.750	-0.190	-0.769	-0.141	0.166
簡単な計算ができなくなった	-5.966	0.869	0.278	0.173**	-0.255*	-	-	-
簡単な漢字が思い出せなくなった	-4.775	0.407	0.222	-0.416	-0.166	0.728	0.158	-0.213
身体が自分の意思に反して動く	-6.071	1.161	0.212	-	-0.170	-	-	-
普通に歩けなくなった	-6.811	-	0.218**	0.170*	-	-	-	-
杖や車いすが必要になった	-7.829	-	0.288**	-	-	-	-	-
突然力が抜ける	-5.564	1.195	0.221	-0.902	-0.239	1.111	0.230	-0.275
手や足に力が入らない	-4.600	0.191+	0.072+	-	-	-	-	-

文献3のデータより著者解析

た、「異常に長く寝てしまう」の2症状項目に留まる。

また、ワクチン接種とStudy Periodの交互作用だけを考慮すれば良いとモデル選択されたのが「身体がだるい」、「すぐ疲れる」、「めまいがする」、「簡単な計算ができなくなった」、「身体が自分の意思に反して動く」の5症状項目であり、この中で2因子交互作用が5%有意ではない項目は「身体が自分の意思に反して動く」だけである。この5症状項目については、年齢を含めない交互作用

解析を行うのが妥当である。

ワクチン接種と残差年齢の交互作用だけを考慮すれば良いとモデル選択されたのが「視野の異常」、「光を異常にまぶしく感じる」の2症状項目で、「視野の異常」の交互作用は5%有意であった。この2症状項目については、Study Periodを含めない年齢による交互作用解析を行うのが妥当である。

ワクチン接種との交互作用を考慮しなくても良いとモデル選択されたのが、残りの9症状項目で

ある。

ワクチン接種と交絡因子候補の交互作用を考えないで良いとされた9症状項目の中で、Study Periodと残差年齢の同時調整が必要と考えられたのが「月経不順」、「集中できない」、「ひどく頭が痛い」、「過呼吸」、「普通に歩けなくなった」の5症状項目、Study Periodの調整だけで良いとされたのが「月経量の異常」、「皮膚が荒れてきた」、「杖や車いすが必要になった」、「手や足に力が入らない」の4症状項目で、残差年齢だけで調整すれば良いとする症状項目は存在しなかった。

以上より、ここで行ったStudy Periodと年齢の両者を調整に使うという主張は合理的だが、Study Periodを無視して、年齢だけで調整や交互作用解析を行うのは、少なくとも名古屋市調査データとは整合しないと推論される。

#### 4.4 シグナル検出などの結果

ワクチン接種の主効果だけがモデル選択された9症状項目について、ワクチン接種リスクを調べると、「月経不順」、「月経量の異常」、「ひどく頭が痛い」、「集中できない」、「皮膚が荒れてきた」については、ワクチン接種によって有意に症状発現率が低下している。これは一連の論文と整合的である。しかし、ワクチン接種によって、この種の症状項目が減少するとは考えられないので、名古屋市調査データに強い選択バイアス (Frailty bias, 健常人選択バイアス) の存在を指摘した設楽、森川<sup>5)</sup>と整合性が高い。すなわち、ここで示されたワクチン接種群と非接種群の差異は、その種のバイアスを評価したものとも考えられる。

次に、「手や足に力が入らない」は、ワクチン接種群で水準10% (生産者危険5%)での症状発現の増大が見られる。このオッズ比は1.21、両側95%信頼区間は [0.97, 1.52]、片側95%信頼下限は1.01であり、これは、Study Period=0年から9年、全ての年齢について共通する主効果としてのリスクと考えることもできる。従って、何らかの調査で検証すべき重大なシグナル検出結果であり、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>とも整合的である。

第3に、「身体が自分の意思に反して動く」について選択されたのは年齢調整などを行っていないYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のModel 3なので、ワクチン接種によりStudy Period=4年まで有意なリスク上昇といった関連性が検出された結果は3.3節の結果と変わらない。

第4に、モデル選択の結果、ワクチン接種効果がモデルに組み込まれなくなったのは「普通に歩けなくなった」、「杖や車いすが必要になった」の2症状項目であり、いずれも症状項目出現率が他の症状項目に比して小さい。そのような項目については、シグナルは検出されなくなり、3.3節で検出した「普通に歩けなくなった」のStudy Period=3年から4年のシグナル検出結果とは整合しない。

以上、簡単にシグナルについての評価ができるものを除けば、前章で検出した安全性のシグナルでは、「物覚えが悪くなった」、「簡単な計算ができなくなった」、「簡単な漢字が思い出せなくなった」の3症状項目のモデル選択結果に基づく詳細な検討が必要である。

まず、「簡単な計算ができなくなった」は年齢の主効果をYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のModel 3に追加することで比較的簡単に議論が可能である。実際、年齢の主効果を導入することで、ワクチン接種の主効果、Table 4に示すStudy Period=0における最大リスクのP値は0.116に増大した。従って、生産者危険を片側5%ですら有意な関連性が検出されない。つまり、Table 5に示すように「簡単な計算ができなくなった」について、点推定値はStudy Period=3年まで1を超えているが、前章で検出された生産者危険2.5%のシグナルは消失した。これは、残差年齢の偏り調整に起因し、鈴木<sup>14)</sup>の主張と整合的である。しかし、Table 5では、Table 1に比して、1.5を超えるオッズ比でも有意性を示せなくなっていることにも注意が必要である。

次に、「物覚えが悪くなった」と「簡単な漢字が思い出せなくなった」は、3因子交互作用が存在する複雑な状況なので、Study Periodと同時に残



**Table 4 Signal Detection Results for "Can no longer perform simple calculations"**

Upper row: Odds ratio  
Lower row: Two-sided 95% confidence interval

Study Period (年)									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.39	1.85	1.43	1.11	0.86	0.67	0.52	0.40	0.31	0.24
0.80,6.99	0.76,4.45	0.71,2.87	0.65,1.90	0.56,1.33	0.43,1.02	0.30,0.87	0.20,0.80	0.13,0.75	0.08,0.71

文献3のデータより著者解析

**Table 5 Signal Detection Results for "I'm having trouble remembering things"**

Upper row: Odds ratio  
Lower row: Two-sided 95% confidence interval

Study Period (年)	残差年齢 (実年齢 - Study Period 毎の平均年齢)				
	- 2	- 1	0	1	2
0	0.435 0.038,5.157	0.938 0.198,4.493	2.024 0.858,4.744	4.366 1.680,11.31	9.421 1.655,51.93
1	0.500 0.069,3.699	0.916 0.253,3.323	1.674 0.817,3.420	3.061 1.480,6.340	5.597 1.502,20.44
2	0.577 0.124,2.692	0.894 0.322,2.480	1.385 0.773,2.483	2.146 1.291,3.588	3.325 1.351,8.120
3	0.665 0.215,2.025	0.873 0.401,1.886	1.146 0.722,1.825	1.504 1.091,2.091	1.975 1.178,3.330
4	0.766 0.343,1.671	0.852 0.480,1.500	0.948 0.656,1.375	1.055 0.823,1.355	1.174 0.856,1.616
5	0.882 0.442,1.754	0.832 0.521,1.329	0.784 0.568,1.085	0.739 0.516,1.065	0.697 0.406,1.209
6	1.016 0.415,2.486	0.812 0.478,1.385	0.649 0.459,0.917	0.518 0.298,0.912	0.414 0.166,1.060
7	1.171 0.326,4.120	0.793 0.386,1.623	0.537 0.350,0.823	0.363 0.168,0.798	0.246 0.066,0.955
8	1.349 0.241,7.250	0.774 0.295,2.006	0.444 0.260,0.763	0.255 0.094,0.704	0.146 0.026,0.867
9	1.554 0.174,13.08	0.755 0.221,2.535	0.367 0.189,0.720	0.179 0.053,0.623	0.087 0.010,0.790

文献3のデータより著者解析

差年齢を -2年, -1年, 0年, 1年, 2年に変動させた。その結果をそれぞれ Table 5, 6 に示す。

「物覚えが悪くなった」では、残差年齢が -2, すなわち Study Period の平均値より 2歳若い回答者群では、リスクが Study Period 応じて増加するが、それ以外では減少する。点推定値は極めて大きいですが、両側 5% 信頼区間で有意に検出されているのは、Study Period = 3年以下、かつ残差年

齢 1歳ないしは 2歳の場合である。つまり、Study Period = 0年 で年齢が 18.09歳ないしは 19.09歳、Study Period = 1年 で年齢が 17.45歳ないしは 18.45歳、Study Period = 2年 で年齢が 17.12歳ないしは 18.12歳、Study Period = 3年 で年齢が 16.99歳ないしは 17.99歳での評価の場合である。有意性は示されないが Study Period が 6年以降ではむしろ残差年齢が -2年のところで、オッズ比

Table 6 Signal detection results for "I can no longer remember simple Kanji characters"

Upper row: Odds ratio

Lower row: Two-sided 95% confidence interval

Study Period (年)	残差年齢 (実年齢 - Study Period 毎の平均年齢)				
	- 2	- 1	0	1	2
0	6.435 0.343,134.8	3.109 0.484,20.96	1.502 0.548,4.071	0.725 0.230,2.238	0.350 0.041,2.756
1	3.560 0.331,41.24	2.127 0.461,10.16	1.272 0.550,2.920	0.760 0.320,1.781	0.454 0.091,2.158
2	1.969 0.315,12.81	1.456 0.435,4.966	1.077 0.548,2.113	0.796 0.439,1.435	0.589 0.197,1.709
3	1.089 0.289,4.114	0.996 0.402,2.475	0.912 0.537,1.553	0.834 0.579,1.202	0.763 0.413,1.409
4	0.602 0.241,1.464	0.682 0.355,1.297	0.772 0.508,1.179	0.874 0.653,1.172	0.989 0.677,1.450
5	0.333 0.154,0.709	0.467 0.278,0.778	0.653 0.449,0.952	0.915 0.582,1.452	1.282 0.652,2.562
6	0.184 0.065,0.513	0.319 0.175,0.582	0.553 0.365,0.837	0.959 0.477,1.965	1.661 0.532,5.416
7	0.102 0.022,0.448	0.219 0.094,0.503	0.468 0.278,0.790	1.004 0.381,2.718	2.153 0.420,11.79
8	0.056 0.007,0.417	0.150 0.047,0.461	0.397 0.205,0.773	1.052 0.303,3.799	2.790 0.328,25.92
9	0.031 0.002,0.399	0.102 0.023,0.433	0.336 0.148,0.769	1.102 0.239,5.300	3.617 0.255,57.16

文献3のデータより著者解析

は1を超えることは、Study Period=6年から9年について、16.38歳、17歳、18歳、19歳のリスクに相当する。このことから、名古屋市調査データでは、共線性の影響で年齢自体を調整することができなかったが、年齢が16歳から19歳でオッズ比が上がるような交互作用が存在するとの仮説も形成できる。3.3節の結果と完全には整合しないが、ワクチン接種リスクの存在する層はStudy Periodの特定の年齢層に絞り込まれており、設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘した15歳から18歳でのシグナル検出結果とも一定の関連性が示唆されている。

一方、「簡単な漢字が思い出せなくなった」の残差年齢が0以下ではリスクはStudy Period増加に従って減少するが、1以上では増大する。オッズ比の点推定値は極めて大きい、その標準誤差も大きく、Table 6に示したように信頼下限に基づく生産者危険を保証する有意なシグナル検出はできない。

## 5. 考察

### 5.1 結果に関する統計的考察

3, 4章で行ったシグナル検出が、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>同様、ワクチン非接種群では、パラメトリックモデルでは外挿となることがある。そもそも、Study Period=0は、ワクチン接種群でもデータの端点であり、厳密には外挿には当たらない。3, 4章の結果からワクチン接種時点のリスク評価がシグナル検出では重要なことも明らかである。また、非接種群外挿に起因する標準誤差は、Study Periodの平均から離れるにしたがって一次関数的に増大することは理論的にも示せるが、Table 1からも傾向が読み取れる。極端な外挿ないしは低頻度の症状項目であれば、オッズ比やリスク比の信頼区間が増大し、ワクチン接種リスクのシグナル検出が生産者危険を保証することは有

意性検定の観点では困難になる。実際、このような標準誤差の増大は、症状発現率の小さな症状項目で注意すべきである。ただし、Table 1のシグナル検出結果として、交互作用が有意でないため Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup> が指摘できなかった「普通に歩けなくなった」、「手や足に力が入らない」が、Study Period = 0ではない時点でシグナル検出されている。これが端点では標準誤差が大きくなり、有意性が検出しにくくなった事例と考えることができる。

4章の赤池情報量規準に基づき、ワクチン接種の有無、Study Period、残差年齢とそれらの交互作用を含めたモデル選択では、Study Periodによる調整や交互作用解析が、年齢調整以上に必要という総括的結果を示した。しかし、シグナル検出の結果は、用いるモデルの差異から3章と4章とで整合する部分としない部分があった。赤池情報量規準で選択されたモデルは、データの予測誤差を対数尤度規準で最小にするモデルであり、シグナル検出力を最適化するモデル選択ではない。しかし、全データの予測能力を最適化する統計モデルを明らかにすることで、データの構造に関する知識は獲得できる。

実際、4章の方法で選択されたモデルのオッズ比点推定値や消費者危険に相当する信頼上限は確かに大きくなっている。しかし、安全なワクチンを危険とする生産者危険を保証する有意性検討では、3章やYaju and Tsubaki<sup>4)</sup> より複雑なモデルを選択した場合、予測値の標準誤差が増大し、結果としてシグナルの検出力が低下している。4.3節で行ったパラメトリックモデル当てはめのモデル選択の解析結果は、名古屋市調査データにおいてStudy Periodと年齢がワクチン接種のリスクをどう修飾するかの解釈はかなり複雑なモデルに依存し得ることを示している。これを設楽、森川<sup>5)</sup> や鈴木<sup>14)</sup> が示したような記述的層別解析結果を示し、直感的解釈に繋ぐことができれば望ましい。本論文では、層別解析に比する3因子交互作用全体を可視化することはできなかった。しかし、層別解析に近いモデル分析が一般化加法モデル

(GAM: Generalized Additive Model)<sup>25)</sup> を用いれば可能である。その種のモデルから導かれる構造の可視化と記述から得られる情報から、Study Periodと年齢の合成単一変数で交絡や交互作用を効果的に調整できれば、よりシグナルの検出力が上がる可能性はあり、今後の分析上の重要な課題としたい。

また、Fukushima et al.<sup>13)</sup> や設楽、森川<sup>5)</sup> で指摘された、選択バイアスの大きさを評価した上で、客観的かつ安定的なシグナル検出を試みることも考えられよう。理論的には、Study Period初期のように、計画空間の特定な領域での予測精度を上げるモデル選択規準自体の開発もある。しかしながら、いずれも今後の分析上の課題である。

## 5.2 一連の論文についての統計的評価

まず、Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>、設楽、森川<sup>5)</sup> がどのような特徴を持っているかを、統計的有意性検定の使い方、必要な交互作用解析の有無、適用した統計モデルの頑健性、統計的結果の解釈の明確さ、統計的結論の臨床評価としての妥当性の観点からTable 7に示し、その特徴を明らかにする。ワクチン接種前の接種群の扱いなど、種々この他の論点もあると承知している。しかし統計的に明確な評価が可能な特徴についてのみ取り上げている。

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup> が結論としたように、事後的に探索された有意性をもって、ワクチンの安全性に関する因果性を主張することは、無作為比較試験ですら許容されない。これも旧指針<sup>18)</sup> に「後知恵によって予後因子を行って統計的調整を行った場合には、結果の公平性が保証できず、治験薬の薬効の検証とはならない」と述べたところである。

従って、Table 7にも示したように、Suzuki and Hosono<sup>2)</sup> の因果関連性否定は、生産者危険2.5%を保証する因果関連の証拠はなかったという意味でなければ誤りである。ただし、この種の「対照群と有意差が無いので安全である」と結論する誤りが、多くの医学系学術論文に存在するこ

**Table 7 Evaluation of Statistical Modeling and Interpretation used by the three papers to draw their conclusions**

論文	統計的有意性検定の使い方	必要な交互作用解析の有無	適用した統計モデルの頑健性	統計的結果の解釈の明確さ	統計的結論の臨床評価としての妥当性
Suzuki and Hosono <sup>2)</sup>	有意差がないことをもって安全との結論を主張したとすれば誤用	行っていない	年齢調整にパラメトリックモデルを用いているため、その検証が本来必要	分析結果もそれに基づく解釈も明確	設楽, 森川 <sup>5)</sup> の結果と整合せず、妥当ではない
Yaju and Tsubaki <sup>4)</sup>	有意性を探索結果として主張	行っている	Study Period調整にパラメトリックモデルを用いているため、その検証が本来必要	分析結果の解釈が、交互作用解析については明確でない	交互作用解析の結果については、補足すべき情報が必要
設楽, 森川 <sup>5)</sup>	有意性を探索結果としてよりは、少し強いエビデンスとして主張	行っている	分散分析型モデルで年齢を調整しているので結果は頑健	分析結果もそれに基づく結果の解釈も明確	年齢調整の妥当性が認められれば、結果は妥当

とも承知している。もちろん統計的検定の論理として、有意性がないことをもって積極的な結論、すなわち医薬品ないしはワクチンが安全であるとの結論を出すことは、仮説検定の誤用である。より臨床評価に即して言えば、日本計量生物学会の「統計家の行動基準」<sup>26)</sup>の行動基準を策定した背景に例示されている標準薬と「有意差がなければ同等」として新医薬品の承認につながる可能性があった1980年代初頭まで日本の医薬品許認可が陥っていた典型的な誤謬を踏襲していると言える。その他の論文は帰無仮説を生産者危険保証の意味でも棄却できているので、この誤りは起きなかった。

Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>あるいは本論文は、名古屋市調査計画時に導入されていないStudy Periodを用いてシグナル検出をしている。本論文も名古屋市調査データでは、年齢調整以上にStudy Periodによる調整が有効との概括的結果を導いている。従って、特定の症状項目をターゲットにして、Study Periodを測定可能な比較調査を計画し、検証を行うべきと結論せざるを得ない。

一方、Table 7に示した通り、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>には交互作用解析で示したシグナル検出結果の解

釈が明確でないという欠点がある。八重<sup>6)</sup>は、交互作用解析を設楽, 森川<sup>5)</sup>のような頑健な層別解析で再実施し、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の結果がよりモデルの仮定が少ない解析でも再現することを示したことは意義がある。しかし、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のパラメトリック解析結果の解釈を示していないこと、特に八重<sup>6)</sup>のTable 2に付随された情報は誤解を招くものである。鈴木<sup>14)</sup>の批判は、設楽, 森川<sup>5)</sup>に示されたYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の課題と論拠は同一であり、それらに対して、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>に関する解釈を補足したのが3章である。しかし、これらの補足を行う前に、Suzuki<sup>7)</sup>の質問に対して、交互作用解析が必須という論点に加え、交互作用解析に関するパラメトリックモデル当てはめ結果（パラメータ推定値）をYaju and Tsubaki<sup>4)</sup>が単純に回答すべき機会があった。Table 1は、その時行うことのできた回答から再現できるシグナル検出結果に過ぎない。また、Suzuki<sup>10)</sup>には具体的計算に基づく批判があったので、4章で示した反証分析を行う必要もあった。しかしこれはResponseの期間では分析困難だったと考える。

設楽, 森川<sup>5)</sup>は、層別に基づく交互作用解析で、

名古屋市調査データの持つ健常人選択バイアスを考えれば、年齢調整でシグナル検出ができることが相当な証拠力を持つとした。Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>が無視した交互作用に基づいて、その結論を正したこととなる。設楽、森川<sup>5)</sup>が、名古屋市調査当初の調整因子である年齢を用いたこと、第2にそれを層別解析というパラメトリックな回帰分析ではない頑健な方法で結果を導いたことは高く評価する。これを通じて、同様の分析プロセスに基づくSuzuki and Hosono<sup>2)</sup>を正した以上、今後年齢調整に関わる名古屋市調査データの解釈は、設楽、森川<sup>5)</sup>で行うことが正しい。

設楽、森川<sup>5)</sup>がワクチン接種リスクのシグナル検出として強い証拠を示唆したことは認める。実際、旧指針<sup>18)</sup>に準拠した方法で、Suzuki and Hosono<sup>2)</sup>、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>や本論文より頑健な検出結果を示したものである。一方、名古屋市調査データは、年齢よりもStudy Periodで調整できる変動が大きいことも3、4章で示した通りである。年齢調整だけでも、それにStudy Periodを加えても、Frailty Biasが完全に調整できるわけではないことも4章から推察される。従って、設楽、森川<sup>5)</sup>の因果関係に関するEvidence Levelは他の論文より高いが、症状項目がワクチン接種との因果性まで判断できているとは考えにくい。やはり、当該症状項目をターゲットとした検証的調査の必要性があると考えられる。

ただし、設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘したFrailty biasについては、名古屋市調査データの分析結果を解釈するには避けて通れないことは疑う余地はない。Table 1の交互作用項を入れたStudy Period = 0でみられるワクチン接種群の有意な症状発現減少やTable 3で交互作用の存在しないモデルが選択された場合のワクチン接種群の有意な症状項目発現減少は、設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘したワクチン接種による症状項目発現が有意に減少する健常人選択バイアス (Frailty bias) が存在することの証左と考えられる。しかし、ある症状項目で観測されるバイアスが、他症状項目で等しいとするようなパラメータ均一性の仮定に基づく、統計モデル

当てはめは可能であるが、その妥当性検証は困難と考える。

## 6. 結論

本論文は、名古屋市調査データに対して、2つの統計的方法を用いてワクチン接種に関連するシグナルを検出した。また、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>で可能性を指摘したワクチン接種リスクについては、Study Period前期のリスク検出結果であることを明らかにした。Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>では、検出できなかった新たなシグナルも検出した。一方、年齢とStudy Periodを同時調整し、モデル選択を行った結果、Study Periodによる調整が必要であることが示された。Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>のModelやそれよりも単純なモデルが選択される場合には、ワクチン接種リスクに関わるシグナル検出が概ね再現している。一方、同時に年齢情報も調整する複雑なモデルが選択される場合もあった。これらの複雑なモデルが選択される場合については、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>や設楽、森川<sup>5)</sup>が指摘したシグナルが再現しない場合があった。これらのシグナル検出は、明らかな健常人選択バイアスが存在する名古屋市調査データの分析を通じてなされたものである。結果として認知機能障害ないしは運動機能障害に対して消費者危険のみならず、生産者危険観点からも有意性が主張できるシグナル検出が行われ、ワクチン接種との関連性が示唆された。これらの結論は、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>とも設楽、森川<sup>5)</sup>とも整合的である。

この中で、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>が検出したシグナルの意味については、設楽、森川<sup>5)</sup>の疑問に答えるため、椿<sup>15)</sup>で要請したように回答を行い、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の結果を補足した。これは、その後示された鈴木<sup>14)</sup>の論点にも応えるものである。一方、Suzuki<sup>7)</sup>に対して、Yaju and Tsubaki<sup>8)</sup>の回答の論点が交互作用解析の必要性に限定したことが問題の発端であり、共著者としての責任がある。Yaju and Tsubaki<sup>8)</sup>でパラメータ推定値を回答すれば、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup>の分析の意味は明



確になったと考える。本論文ではシグナル検出としての意味が明確な Table 1 で代替した。

なお、本論文で検出したワクチン接種のシグナルについては、生産者危険をも保証する強い証拠である。しかし、それをもってワクチン接種との明確な因果関係が検証されたとは言い切れない。シグナルが検出されている症状項目について、ワクチン接種後の3年から4年間の追跡調査が、あらためて調整因子として Study Period を計画書上で設定し、その上で選択バイアスを軽減した適切な対照群を設定する。その種の追跡調査が必要と結論する。

名古屋市調査データの分析自体は、本論文だけでもパラメトリック分析に2次項を追加する、適切な交絡因子、調整因子を考案するなど発展の余地はある。しかし、それ以上に必要な追跡研究が企図されるべきと考える。

本論文では、Yaju and Tsubaki<sup>4)</sup> と通常の学術慣行に準拠して、安全性に関するシグナル検出を信頼区間方式で行った。オッズ比の95%信頼下限が1を超えれば、探索ではあるが有意なシグナル検出とするものである。学会誌によっては、この信頼区間が1をはさむ場合、すなわち有意性が示せない場合には、安全性に関する問題はないと報告することを査読者が要求することもあると承知しているが、これは統計的検定の誤用であることは既に記した。一方、3、4章でも記述したが、仮説検定をこのように用いることは「安全なワクチンを安全ではない」とする確率、すなわち生産者危険を保証方式である。「危険なワクチンを安全とする消費者危険」を保証するためには、藤田、椿<sup>19)</sup> が医薬品有効性評価の同等性推論（現在、非劣性推論）で行ったように、オッズ比の信頼上限が、社会が合意された閾値 $\delta$ より小さくなることを保証しなければならない。当時、新医薬品許認可に用いたのは有効率が標準薬に比して10%以上は劣らないことを保証せよというものである。安全率（症状項目の出現率）のオッズ比で考えると、オッズ比信頼上限を1.22以下（0.55/0.45）にせよという規準に相当する。仮に名古屋市調査データ

に選択バイアスがないと想定しても、Table 1 でこの基準を満たすのは「月経量の異常」、「ひどく頭が痛い」、「集中できない」、「視力が急に低下した」、「足が冷たい」、「皮膚が荒れてきた」、「過呼吸」の7症状項目だけである。もちろん、有効性とは異なり、安全性については、許容差 $\delta$ に関する社会合意やそれを議論するプロセスが確立していない。品質管理分野には、抜取り検査国際規格のように生産者危険と消費者危険とを明確に合意して出荷検査を行うという社会的枠組みがある。しかし臨床評価分野の安全性評価では、この種の国際合意がなされているとは言いがたい。このため、Table 1, 5, 6, 7等から、信頼下限、信頼上限、点推定値の何がどのような値以下、あるいは以上だから医薬品安全性に関する意思決定をこのようにすべき、という社会的判断ができない。

従って、国ないしはICHなどで、ワクチンに限らず、医薬品等の市販後調査などに基づく安全性評価に関して、消費者危険と安全性危険とをどの水準で保証するかを合意するための議論の場や枠組みを形成することも今後の重要な社会課題となる。

#### 利益相反

本稿と関連して開示すべき利益相反はない。

#### 謝辞

初稿の構成や結論や概念定義の明確化、補筆の必要性など多くの貴重なコメントを頂いた2名の査読者に心から感謝申し上げます。

#### 文献

- 1) 名古屋市. 子宮頸がん予防接種調査回答集計結果. 平成28年6月.  
<https://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/cmsfiles/contents/0000088/88972/sikyuukeigantyouhoukokusho.pdf>
- 2) Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in

- Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Research*. 2018 ; 5 : 96-103.
- 3) 奥村晴彦. 名古屋市のデータのCSV化 ; last modified 2021 Nov 14 [cited 2022 Dec 27].  
<https://oku.edu.mie-u.ac.jp/~okumura/stat/160629.html>
- 4) Yaju Y, Tsubaki H. Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; 16 (4) : 433-49.
- 5) 設楽 敏, 森川敏彦. 症状発現に交互作用を含む疫学データの解析—「名古屋市中子宮頸がん予防接種調査」から—. *臨床評価*. 2022 ; 49 (3) : 443-81.
- 6) 八重ゆかり. 名古屋市HPVワクチン接種後調査データを用いた2つの解析論文の比較. *臨床評価*. 2022 ; 49 (3) : 483-98.
- 7) Suzuki S. Letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse event. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; 16 (4) : 500-2.
- 8) Yaju Y, Tsubaki H. Authors' response to letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; 16 (4) : 503-6.
- 9) Holzmermer WL. Editor's Reply to the Letter to the Editor of Dr. Suzuki. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; 16 (4) : 507-8.
- 10) Suzuki S. Letter to the editor: Authors' response to letter to the Editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse event. *Japan Journal of Nursing Science*. 2020 ; 17 (1) : e12309. First published : 2 December 2019.  
<https://doi.org/10.1111/jjns.12309>
- 11) Yaju Y, Tsubaki H. Authors' response to letter to the editor, letter to the editor: Authors' response to letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2020 ; 17 (1) : e12310. First published : 2 December 2019.  
<https://doi.org/10.1111/jjns.12310>
- 12) Holzmermer WL. Editor's reply to the Letter to the Editor of Dr. Suzuki. *Japan Journal of Nursing Science*. 2020 ; 17 (1) : e12312. First published : 2 December 2019.  
<https://doi.org/10.1111/jjns.12312>
- 13) Fukushima W, Hara M, Kitamura Y, Shibata M, Ugawa Y, Hirata K, Oka A, Miyamoto S, Kusunoki S, Kuwabara S, Hashimoto S, Sobue T. A Nationwide Epidemiological Survey of Adolescent Patients With Diverse Symptoms Similar to Those Following Human Papillomavirus Vaccination: Background Prevalence and Incidence for Considering Vaccine Safety in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2021 ; 32 (1) : 34-43.
- 14) 鈴木貞夫. 「名古屋市HPVワクチン接種後調査データを用いた2つの解析論文の比較」の問題点. *臨床評価*. 2022 ; 50 (1) : 77-86.
- 15) 椿 広計. 巻頭言. *臨床評価*. 2022 ; 49 (3) : 340-1.
- 16) McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models, Second Edition*. Chapman and Hall/CRC ; 1989.
- 17) Chipman H. Bayesian Variable Selection with Related Predictors. *Canadian Journal of Statistics*. 1996 ; 24 (1) : 17-36.
- 18) 厚生省. 資料：臨床試験の統計解析に関するガイドライン. *臨床評価*. 1992 ; 20 (1) : 205-19.
- 19) 藤田利治, 椿 広計. 薬効評価解析システムの試作. *臨床評価*. 1988 ; 16 (1) : 3-23.
- 20) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials. 5 February 1998.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156905.pdf>
- 21) 工藤伸一, 石田淳一, 吉本恵子, 古田裕繁, 笠置文善. 各国の放射線疫学コホート研究における手法の相違点. *Japanese Journal of Health Physics*. 2017 ; 52 (4) : 265-74.
- 22) 椿 広計, 著. 筑波大学ビジネス科学研究科, 監修. ビジネスへの統計モデルアプローチ シリーズ ビジネスの数理 第4巻. 朝倉書店 ; 2006.
- 23) Thomsen RW, Öztürk B, Pedersen L, Nicolaisen SK, Petersen I, Olsen J, Sørensen HT. Hospital Records of Pain, Fatigue, or Circulatory Symptoms in

- Girls Exposed to Human Papillomavirus Vaccination: Cohort, Self-Controlled Case Series, and Population Time Trend Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2020 ; 189(4) : 277-85.
- 24) Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974 ; 19(6) : 716-23.
- 25) Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models*. Chapman and Hall/CRC ; 1990.
- 26) 一般社団法人日本計量生物学会. 統計家の行動基準. 2013年4月27日 提出, 5月7日 改訂, 11月5日 改訂. [https://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard\\_20150310.pdf](https://www.biometrics.gr.jp/news/all/standard_20150310.pdf)
- (投稿日 : 2023 年 1 月 15 日)  
(受理日 : 2023 年 1 月 29 日)

\* \* \*