

国内データベース基盤を用いた各種ワクチンの有効性・安全性・経済性の評価方法の検討

研究代表者 福田治久 九州大学大学院医学研究院・准教授

研究要旨

本研究は、国内の複数の大規模医療データベース（NDB, iDB, DPCDB, VDB）および自治体連結データを連結・活用し、ワクチンの有効性・安全性・経済性評価、並びに新興・再興感染症対策に資する研究基盤の確立を目的としている。令和7年度は、前年度に構築・申請した基盤を踏まえ、データ提供に向けた運用準備、レセプト病名情報と死亡アウトカムの妥当性検証、小児ワクチン安全性評価における研究対象集団定義の影響評価、およびワクチン経済性評価パラメータの作成可能性の整理を実施した。

研究方法として、iDB・NDB・DPCDB 三者連結データの第三者提供に向けた書類対応と安全管理運用フローの整備、COVID-19 バリデーション解析に用いる治療薬マスタの作成、医療レセプトデータと検査値データを連結する CLEAR Study によるロタウイルス感染症・ネフローゼ症候群の validation study 準備、自治体レセプトと死亡票に基づく死亡アウトカムの妥当性評価、ワクチン接種後有害事象例のカルテレビュー、VENUS データを用いた小児コホート研究、およびワクチン関連ファクトシートに引用された経済性評価論文のパラメータ抽出を行った。

主な結果として、iDB・NDB・DPCDB 三者連結については、データ提供後の解析開始を見据えた保管・入退室管理・端末管理・記録媒体管理等の運用フローが整備され、COVID-19 治療薬マスタとして 561 の固有 YJ コード、131 種類の一般名、1,974 件の医薬品マスタを構築した。CLEAR Study では、10 医療機関体制を目標とし、9 病院から研究協力を得て 8 病院のデータ収集を完了し、ロタウイルス感染症では 3 医療機関からデータを取得、ネフローゼ症候群では 1 医療機関からデータを取得した。死亡アウトカムの validation study では、13 自治体 1,894,123 人、68,966,581 人月を対象に、レセプトで定義した死亡の PPV, NPV, 特異度は高く、死亡年月日の Kappa scores も 0.95 以上と高い一致性が確認された。また、肺炎球菌ワクチン接種後の有害事象可能例 3 例および追加 25 例のカルテレビューから、電子カルテ情報が因果関係評価を補完する意義が確認された。

小児ワクチン安全性評価では、4 自治体の VENUS データから生後 2 カ月および 36 カ月コホートを構築し、住民ベースの VENUS データと過去レセプト発生を条件とするレセプト集団データを比較した。生後 2 カ月コホートではレセプト集団が VENUS データの約 3 分の 1 にとどまり、若年小児では Lookback 期間の制約が研究対象集団に大きく影響することが示された一方、36 カ月コホートでは対象者数・背景特性の差は小さく、日本脳炎ワクチン接種後の熱性けいれん発生率比も両データで類似した。

経済性評価では、対象論文 7 件の検討から、医療費、発生率、入院率、接種率、直接費用などの主要パラメータの一部は NDB/VDB により国内データから設定可能である一方、病原体の型別情報、重症度、免疫の持続・減衰、接種による間接効果等は外部データとの併用が必要であるこ

とが示された。

本研究により、NDB・VDB 統合システムの本格利用に向けて、データ提供手続き、病名・アウトカム妥当性検証、安全性評価デザイン、経済性評価パラメータ作成という相互補完的な研究基盤が具体化した。今後は、データ提供後の迅速な解析実施、多施設・多疾患での validation study の拡充、電子カルテ等詳細情報との連携、および外部レジストリ・サーベイランスを組み合わせた評価設計が重要である。

A. 研究目的

我が国では、ワクチンデータベース（VDB）の開発が進められており、匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）との統合により、ワクチンの有効性・安全性・経済性を評価可能なシステム構築が期待されている。一方で、NDBは診療報酬請求を目的に作成される医療レセプト情報を基盤としているため、傷病名やアウトカムの正確性、受診歴に基づく対象集団の選択、接種情報や臨床情報との連携可能性を事前に検証する必要がある。

また、新興・再興感染症対策においては、HER-SYSを基軸とする匿名感染症関連情報（iDB）、NDB、匿名診療等関連情報（DPCDB）など複数の公的データベースを連結し、感染症発生届情報、レセプト情報、入院診療情報等を統合的に解析する体制が重要である。COVID-19流行を契機として、感染症関連情報を研究利用できる制度的枠組みが整備されつつあるが、実際の第三者提供申出、データ保管、安全管理、解析手順にはなお実務的な課題が残されている。

本研究では、国内データベース基盤を用いた各種ワクチンの有効性・安全性・経済性の評価方法を検討するため、令和7年度において以下の4つの個別目標を設定した。第1に、iDB・NDB・DPCDBの三者連結に係る第三者提供申出を踏まえ、データ提供に向けた運用体制を整備し、COVID-19解析に必要な治療薬マスタを構築すること。第2に、NDB/VDB統合時のワクチン評価に不可欠なレセプト病名情報・死亡アウトカム・有害事象情報の妥当性を検証するため、CLEAR Studyおよび電子カルテ情報を活用した validation studyを進めること。第3に、小児ワク

チン安全性評価において、住民ベースの対象集団とレセプト発生を条件とする対象集団の違いが結果に及ぼす影響を明らかにすること。第4に、国内リアルワールドデータを用いたワクチン経済性評価の基盤整備として、NDBおよびVDBから作成可能なパラメータと外部データに依存するパラメータを体系的に整理することである。

これらの検討は、単に個別データベースの利用可能性を確認するものではなく、データアクセス、妥当性検証、研究デザイン、経済性評価を一連の研究パイプラインとして統合し、今後のNDB・VDB統合システムを用いた信頼性の高いワクチン疫学研究を実施するための基盤を整えることを目的とする。

B. 研究方法

1. iDB・NDB・DPCDB三者連結データの提供準備とCOVID-19治療薬マスタの整備

令和6年度に第三者提供申出を行った匿名感染症関連情報（iDB）、匿名医療保険等関連情報（NDB）、匿名診療等関連情報（DPCDB）の三者連結について、令和7年度はデータ提供に向けた書類対応と運用フローの具体化を行った。藤田医科大学東京事務所内での保管・入退室管理・操作端末利用記録・記録媒体利用管理・外部ネットワーク遮断・研究終了後の完全削除など、安全管理措置を前提としたデータ取扱体制を整理した。

データ提供待機期間中の準備作業として、COVID-19のバリデーション解析に用いる治療薬マスタを作成した。2020年から2024年までに薬価収載されている医薬品を対象に、感染拡大

期に臨床で用いられていた抗ウイルス薬、ステロイド、免疫抑制薬・抗IL-6受容体抗体、中和抗体、抗凝固薬等について、商品名、一般名、規格、薬効分類、ATC分類、レセプト電算コード、YJコード、薬価等を網羅的に調査した。その後、添付文書の適応症に「SARS-CoV-2による感染症」が記載された品目の追加、直接的にSARS-CoV-2感染症治療に用いない品目の削除、保険収載されていない品目の除外、薬価削除品目の整理およびレセプト電算コードの更新を行った。

2. 医療レセプトデータの傷病名情報に対する validation study

NDBにおける病名正確性評価に向けた研究基盤として、医療レセプトデータと検査値データ等を患者単位でリンケージするCLEAR Study (Claims data Learning & Enhancing for Algorithm Refinement Study) を用いた。CLEAR Studyでは、日本の保険医療機関が保有する外来医科、入院医科、DPC、DPC外来EF等の医療レセプトデータを対象とし、gold standardとして当該医療機関が有する検査値データ、必要に応じてカルテ情報や院内がん登録情報を取得する体制を構築した。

令和7年度は、2024年度に対象としたRSV感染症および腸重積症に続き、ロタウイルス感染症およびネフローゼ症候群を対象とした。ロタウイルス感染症ではロタウイルス抗原定性・定量（糞便）を、ネフローゼ症候群では尿蛋白、蛋白／クレアチニン比、尿クレアチニン、血清Alb、TP等を対象検査項目とし、医療機関から提供可能な期間の全疾患領域・全患者分の医療レセプトデータと、対象疾患に必要な検査値データを収集した。カルテ番号を基盤に、個人識別情報をハッシュ値等に加工した仮名加工情報を作成し、研究用IDによりデータリンケージを行った。

また、死亡アウトカムのvalidation studyとして、日本の自治体が保有する2015年4月から2023年3月までの医療・介護レセプトデータを用い、レ

セプトデータにおける死亡アルゴリズムを定義した。人口動態統計に基づく死亡票をリファレンススタンダードとして、陽性的中度（PPV）、陰性的中度（NPV）、感度、特異度を年齢区分別に算出し、死亡場所別・死因別の感度および死亡年月日の一致性を検討した。さらに、予防接種台帳と医療レセプトデータを連結解析可能な自治体において、ワクチン接種後有害事象の可能性がある症例を同定し、受診医療機関の電子カルテ情報を参照して因果関係評価への有用性を検討した。

3. 二次利用データを用いた小児ワクチン安全性評価デザインの検討

VENUS Studyに参加し、国民健康保険および社会保険に加入している小児のレセプトデータ、予防接種台帳データ、住民基本台帳データが存在する4自治体を対象とした。研究デザインはコホートデザインとし、研究対象期間は2019年10月1日から2024年3月31日とした。

研究対象集団として、住民基本台帳に基づき医療機関受診歴がない者も含むVENUSデータと、組み入れ日前にレセプト発生があることを条件とするレセプト集団データを定義した。年齢の異なる2つの対象集団として、B型肝炎、ロタウイルス、肺炎球菌、混合ワクチン等の標準的接種開始時期に対応する生後2カ月コホートと、日本脳炎ワクチンの標準的接種開始時期に対応する生後36カ月コホートを構築した。曝露はワクチン接種後0～10日、アウトカムはICD-10コードおよび薬剤情報に基づく熱性けいれんと定義し、各集団の背景特性、イベント発生数、発生率を算出した。発生率比はポアソン回帰モデルで推定し、必要に応じて性別、年齢、熱性けいれん既往等を調整した。

4. NDBおよびVDBを用いた経済性評価パラメータ作成可能性の検討

国立感染症研究所が発行するワクチン関連ファクトシートに引用された経済性評価に関する

原著論文を対象とした文献研究を行った。対象論文について、分析モデルを基盤としてワクチン接種率、疾患発生率、医療費、入院率、外来受診率、副反応、ワクチン費用等のパラメータを抽出し、NDBおよびVDBを用いて同様のパラメータを作成可能かどうかを検討した。

検討では、NDBで用いる傷病名コード、疑い病名フラグ、診療行為コード、医薬品コード、DPC情報、死亡情報等と、VDBで用いる接種記録情報、勧奨記録情報、副反応情報等を整理し、算出時の留意点および課題を記載した。費用効果分析およびNDB取扱経験を有する研究者が検討を行い、必要に応じて研究班内で協議した。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学研究に関する倫理指針に従って実施し、九州大学倫理審査委員会より承認を得て実施した（承認番号：22305-03）。

C. 研究結果

1. iDB・NDB・DPCDB三者連結データの提供準備

令和6年度に承諾を得たiDB・NDB・DPCDB三者連結に係る第三者提供申出に基づき、令和7年度はデータ提供に向けた書類対応と安全管理措置の具体化を進めた。NDBデータ等の保管、入退室管理、操作端末利用記録、記録媒体利用管理、外部ネットワーク遮断、専用データ消去ソフトによる研究終了後の完全削除、公表物確認時のパスワード付きZIPファイル利用、提供媒体の返却手順等を運用フローに含めた。

COVID-19治療薬マスタについては、561の固有YJコード、131種類の一般名にわたる1,974件の医薬品マスタを構築した。薬効分類別には、代謝性医薬品、個々の器官系用医薬品、病原生物に対する医薬品、神経系及び感覚器官用医薬品、組織細胞機能用医薬品を含み、ATC分類別には血液および造血器官用薬、全身性ホルモン製剤、全身性抗感染症薬、抗腫瘍薬および免疫

調節薬等を含んだ。また、2020年度から2024年度までの薬価収載・改訂を反映したことで、感染拡大期の医薬品使用を経時的に把握する解析基盤が整備された。

2. 医療レセプトデータの傷病名情報および死亡アウトカムの妥当性

CLEAR Studyでは、10医療機関の協力体制構築を最初のマイルストーンとし、令和7年度時点で9病院から研究協力を得て、そのうち8病院からデータ収集を完了した。ロタウイルス感染症の評価では3医療機関からデータを取得し、追加で3医療機関から取得中であった。ネフローゼ症候群では1医療機関からデータを取得し、追加で3医療機関から取得中であった。いずれも2026年度中のデータベース化完了後、validation studyに着手する予定である。

死亡アウトカムのvalidation studyでは、13自治体の対象者1,894,123人、68,966,581人月を対象とした。対象者の年齢構成は0～39歳が22.1%、40～74歳が39.3%、75歳以上が38.7%であり、女性 は55.9%であった。PPV、NPV、特異度はいずれの年齢区分でも高く、感度は年齢区分や死亡場所によって異なることが示された。病院や診療所での死亡は医療レセプトにより90%程度把握可能であり、介護施設での死亡は医療レセプトに介護レセプトを併用することで95%以上把握可能であった。一方、在宅死亡では年齢により感度差があり、特に医療レセプトで把握しにくい不慮の事故等が感度低下の要因であったが、がん等の在宅医療における死亡はレセプトで把握できる可能性が示唆された。死亡年月日のKappa scoresは0.95以上であり、高い一致性が認められた。

電子カルテ情報を用いた有害事象検証では、予防接種台帳と医療レセプトデータの連結解析から、肺炎球菌ワクチン接種後の有害事象の可能性のある症例3例を同定した。カルテレビューの結果、症例Aはサモスカ導入目的入院であり、症例Cは自己判断で内服した薬剤によるアナフ

イラキシショックが示唆されたため、いずれもワクチン接種との関連性は低いと考えられた。症例Bは呼吸困難による救急受診の記載があり、ワクチン接種後有害事象の可能性が残った。さらに、肺炎球菌ワクチン接種後57～112日目に出現した有害事象例25例をレビューしたが、いずれもワクチン接種との関連性を示唆する記載は認められなかった。

3. 小児ワクチン安全性評価デザイン

VENUS参加4自治体では、対象自治体で35,125人の出生が確認された。生後2カ月コホートでは、レセプト集団データに11,511人、VENUSデータに33,877人が組み入れられ、レセプト集団はVENUSデータの約3分の1にとどまった。生後36カ月コホートでは、レセプト集団データに9,141人、VENUSデータに10,040人が組み入れられ、両集団の対象者数の差は小さかった。背景特性については、生後2カ月および36カ月のいずれのコホートでも大きな差は確認されなかった。

生後2カ月コホートでは、熱性けいれんの発生頻度は低く、接種後イベントが確認されたワクチンでも発生数は少数であった。未調整の発生率比は1未満の値を示す傾向があったが、年齢および性別で調整すると1に近づいた。生後36カ月コホートでは、日本脳炎ワクチン接種後のイベント発生数はレセプト集団データで19件、VENUSデータで20件であり、調整後発生率比はそれぞれ1.59（95%信頼区間1.02–2.47）および1.64（95%信頼区間1.07–2.51）と類似した。

これらの結果から、レセプト発生の有無を適格基準に含めるレセプト集団データでは、特にLookback期間が短い若年コホートにおいて研究対象集団が大きく制限されることが確認された。一方で、月齢が高くLookback期間を長く確保できる36カ月コホートでは、レセプト集団と住民ベース集団の差は小さく、結果も類似した。

4. ワクチン経済性評価パラメータ

評価対象論文は7件であり、分析国は日本3件、

米国2件、アイルランド1件、ベルギー1件であった。分析の視点は保険者の視点が5件、社会の視点が5件、分析モデルはマルコフモデル5件、コホートモデル2件であった。対象ワクチンは、13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン、9価HPVワクチン、ロタウイルスワクチン、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、帯状疱疹ワクチン、百日せきワクチン、沈降10価肺炎球菌結合型ワクチンであった。

医療費、発生率、入院率、疾患によっては外来受診率など、主として傷病名、診療行為、医薬品等に基づいて定義できるパラメータについては、NDBを用いて推計可能であることが示唆された。特に、肺炎球菌感染症、帯状疱疹、百日咳、急性中耳炎、肺炎関連入院など、医療機関受診や入院を伴うイベントについては、傷病名コードや診療行為コードを基盤として外来・入院エピソードを定義し、関連医療費や発生率を推計できる可能性があると考えられた。

ワクチン接種率やワクチン費用の把握には、VDBの接種記録情報や勧奨記録情報が有用であることが示された。副反応についても、NDBのみでは局所反応や軽微な全身反応を十分に把握できない可能性がある一方、VDBにワクチン種別、症状、発生日、重症度等の副反応情報が含まれる場合には、発生率などの評価が可能となる可能性が示唆された。

一方で、HPVの型別情報、肺炎球菌の血清型分布、帯状疱疹の疼痛に基づく重症度、百日咳ワクチンの免疫消失率、青年・成人への接種による乳幼児への感染減少効果など、病原体の詳細な型別情報、重症度、免疫の持続・減衰、接種による間接効果に関するパラメータは、NDB・VDBのみから把握することは困難であり、サーベイランス、疾患レジストリ、がん登録、疫学研究、臨床試験等の外部情報との併用が必要であることが明らかとなった。

D. 考 察

令和7年度の研究では、前年度に構築・申請

されたデータベース研究基盤を、実際のデータ提供準備、疾患・アウトカム妥当性検証、研究デザイン評価、経済性評価パラメータ整理へと進展させた。iDB・NDB・DPCDB三者連結では、第三者提供申出後の保管・管理・公表確認・媒体返却等を具体化し、データ提供後に速やかに解析へ移行するための実務基盤が整備された。COVID-19治療薬マスタは、感染拡大期に薬価収載・適応症・標準治療が短期間に变化した医薬品をレセプト電算コード・YJコード単位で体系化したものであり、バリデーション研究のみならず医療資源投入量や医療体制評価にも活用可能な基盤と考えられる。

レセプトデータの利用においては、病名や死亡アウトカムの妥当性検証が中核的な課題である。CLEAR Studyにより、医療レセプトデータと検査値データを連結したvalidation studyの実施基盤が拡充され、ロタウイルス感染症およびネフローゼ症候群に対象疾患を広げる準備が進んだ。死亡アウトカムについては、死亡票をリファレンススタンダードとする大規模検証により、病院・診療所死亡や介護施設死亡ではレセプトに基づく把握が高い妥当性を持つことが確認された一方、在宅死亡や事故等の死亡では感度低下の可能性が示された。これは、NDB・VDB連結後に死亡を含む重篤アウトカムを評価する際、医療レセプト単独でなく介護レセプトや死亡票情報など補完データを併用する必要性を示している。

有害事象評価では、医療レセプトデータから有害事象の可能性のある症例を抽出できるものの、ワクチン接種との因果関係はレセプトのみでは判断が困難である。本年度のカルテレビューでは、3例中2例でワクチン以外の理由が示唆され、1例で可能性が残る結果となった。症例数・施設数は限定的であるが、電子カルテ情報を用いた検証により、レセプト上のシグナルを臨床的に解釈し、偽陽性を減らすことが可能であることが示された。今後は、対象施設と症例数を拡大し、抽出アルゴリズムとカルテレビューを

組み合わせた安全性評価フローを標準化する必要がある。

小児ワクチン安全性評価の結果は、研究対象集団の定義がアウトカム評価に及ぼす影響を示す重要な知見である。予防接種は健康な小児を含む標的集団全体に対して実施されるため、医療機関受診歴を条件とするレセプト集団データでは、特に出生後早期のようにLookback期間が短い時期に、標的集団からの乖離が大きくなりうる。一方で、36カ月コホートのように医療受診履歴を蓄積できる年齢では、対象者数・背景特性・推定結果の差は小さかった。したがって、NDBを用いた小児ワクチン安全性研究では、対象年齢、Lookback期間、標的集団の定義、アウトカム発生頻度を踏まえて研究デザインを選択する必要がある。

経済性評価では、NDBとVDBにより国内データに基づく費用・疫学パラメータの一部を作成できる可能性が示された。一方で、病原体の型別や血清型、重症度、免疫減衰、間接効果など、ワクチン効果や費用対効果を左右する重要なパラメータは、NDB・VDB単独では把握困難である。このため、今後の国内ワクチン経済評価では、NDB/VDBを基盤としつつ、疾患レジストリ、サーベイランス、がん登録、臨床試験、専門家意見を組み合わせたハイブリッドな評価設計が不可欠である。

以上の成果を総合すると、令和7年度の研究は、データベースを「連結できる」段階から、実際に「妥当な疫学・経済性評価に用いる」段階へ進めるための課題を具体化したといえる。データ提供手続きの円滑化、病名・アウトカムアルゴリズムの妥当性検証、対象集団定義によるバイアス評価、経済性評価パラメータの標準化は相互に関連しており、いずれか一つが不十分であれば、政策判断に資する信頼性の高いエビデンス創出は難しい。今後は、三者連結データ提供後の実解析、CLEAR Study対象疾患の拡大、電子カルテ連携の多施設化、VDB稼働を見据えた接種対象者情報の活用、および国内標準

パラメータの整備を並行して進めることが求められる。

E. 結 論

本研究では、令和7年度に完成した4つの分担研究を通じて、NDB、iDB、DPCDB、VDBおよび自治体連結データを用いたワクチンの有効性・安全性・経済性評価方法を多面的に検討した。iDB・NDB・DPCDB三者連結ではデータ提供後解析に向けた運用基盤とCOVID-19治療薬マスタが整備され、レセプト病名情報・死亡アウトカム・有害事象評価では、CLEAR Studyおよび電子カルテ情報を用いたvalidation studyの基盤が拡充された。小児ワクチン安全性評価では、若年小児におけるレセプト発生に基づく対象集団定義の影響が明らかになり、経済性評価では、NDB/VDBから作成可能な主要パラメータと外部データを要するパラメータが整理された。

これらの成果は、今後のNDB・VDB統合システムを用いたワクチン疫学研究において、データ連結、妥当性検証、研究デザイン選択、経済性評価を一体として進める必要性を示している。今後は、データ提供後の速やかな解析開始、多施設・多疾患でのvalidation study、電子カルテおよび外部レジストリとの連携、ならびに日本の医療実態を反映した標準的な費用・疫学パラメータの整備を通じて、政策判断に資する信頼性の高いエビデンス創出を進めることが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda H, Maeda M, Ishiguro C. The Claims data Learning & Enhancing for Algorithm Refinement (CLEAR) Study: Overview of the Study Design and Baseline Profile. Journal of Epidemiology 2026; 18: e70273.

2. 学会発表

1. Taku Chikamochi, Wataru Mimura, Chieko Ishiguro, Futoshi Oda, Megumi Maeda, Haruhisa Fukuda. How study population definition affects influenza vaccine effectiveness in older adults: VENUS Study. THE 36th ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE JAPAN EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION & THE 3rd JOINT SCIENTIFIC MEETING WITH THE IEA WESTERN PACIFIC REGION. 2026年1月30日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし