

## ワクチン接種台帳とレセプトデータの紐づけによる target trial emulation を用いた 高齢者におけるインフルエンザワクチン有効性の推定、2017/18 シーズン

笠松亜由、八幡裕一郎

(国立感染症研究所)

福島若葉

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

神谷元

(三重大学大学院医学系研究科 公衆衛生・産業医学・実地疫学)

### 【研究要旨】

【背景と目的】リアルワールドデータを用いたワクチン有効率(VE)推定は、残存交絡やバイアスの影響を受けやすいが、target trial emulation により無作為化試験に近い効果推定が可能な場合がある。本研究では、自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用し、target trial emulation により、インフルエンザワクチン(SIV)の VE を推定することを目的とした。【対象】A 市における 2017 年 10 月～2018 年 1 月の 65 歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者、【方法】target trial を明確にした上で、SIV 接種とインフルエンザに関連すると考えられる複数因子に基づき SIV 接種群と非接種群に対象者を 1:1 に正確マッチングした。基準日を接種日またはマッチ日から 14 日後とし、2018 年 4 月 30 日まで追跡し、Cox 比例ハザードモデルにより医療機関を受診したインフルエンザに対する VE を推定した。【結果】96,161 名が組入れられ、接種群と非接種群各 8,109 名がマッチした。ICD-10 コードで定義されたインフルエンザに対する VE は基準日から追跡した場合は 6.6% (-8.4%～19.6%)、基準日から 14 日目以降から追跡した場合は 8.3% (-6.7%～21.1%)であった。【考察】2017/18 シーズンの抽出済み行政データを用いた target trial emulation では、有意な SIV の VE は認められなかった。今後はこれらの新たに抽出したデータを含めた再解析を行っていく必要がある。

### A. 研究目的

観察データを用いたワクチン有効率(VE)推定は、残存交絡やバイアスの影響を受けやすい<sup>1,2</sup>。Target trial emulation とは、観察研究のデータを用いて理想的なランダム化比較試験(RCT)を模倣する方法論<sup>3,4</sup>で、近年VE評価にも用いられつつある。我々はA市の保険者データとワクチン接種台帳を用い、インフルエンザワクチン接種状況を時間依存性変数として扱う一般的なコホートデザインでVE推定を試みたところ、主に受診行動のバイアスの影響によるVEの過小評価が疑われた<sup>1</sup>。今回、target trial emulation によりインフルエンザワクチンのVE推定を試みた。

### B. 研究方法

自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用し、target trial emulation を用いたコホート研究でインフルエンザワクチン(SIV)のVEを推定した。対象者は2017年10月～2018年1月における65歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者で、過去1年間継続して加入し、2017年6～9月にインフルエンザの傷病名がなく、長期療養施設に入居していない者とした。日付、年齢、性別、居住地区、課税状況、世帯人数、基礎疾患、要介護度、過去3年間のインフルエンザの診断回数・検査回数・SIV接種回数に基づき、同期間のSIV接種状況に応じて接種群と非接種群で1:1に正確マッチングした。感度分析として、SIV接種後14日未満のSIVのnull effect、negative control(2017年6～9月の急性呼吸器感染、2017年10月～2018年1月の事故や外傷)の発生を両群で比較した。

基準日を接種日またはマッチ日から 14 日後とした。アウトカムは ICD-10 コードに基づくインフルエンザとした。基準日からアウトカム発生又は追跡不能又は 2018 年 4 月 30 日のいずれか早い日まで追跡し、Cox 比例ハザードモデルにより医療機関を受診したインフルエンザに対する VE を推定した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において審議され、法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究に該当するため、倫理審査非該当と判定された(受付番号 1342)。

### C. 研究結果

96,161 名が組み入れられ、接種群と非接種群各 8,109 名が 1:1 にマッチした。両群のベースラインにおける背景因子の標準化平均差はいずれも 0.1 未満であった。

感度分析として SIV の null effect を確認したところ、非接種群に対する接種群の追跡開始後 14 日未満のインフルエンザ診断 HR は 3.0 (95%CI: 0.8~11.1)であった。また、非接種群に対する接種群の negative control の発生を確認したところ、夏季急性呼吸器感染の OR は 1.4 (1.3~1.5)、インフルエンザシーズン中の事故・外傷の HR は 1.2 (1.0~1.4)であった。

最後に、ICD-10 コードで定義されたインフルエンザに対する VE は基準日から追跡した場合は 6.6% (-8.4%~19.6%)、基準日から 14 日目以降から追跡した場合は 8.3%(-6.7%~21.1%)であった。

### D. 考察

現時点で保有するデータを用いて暫定的に実施した target trial emulation では、2017/18 シーズンのインフルエンザワクチンの有意な予防効果は認められなかった。また、感度分析では、明らかな頑健性は示されなかった。このことから、マッチングを行ったにもかかわらず、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≒両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。本年度は昨年度までに抽出済みのデータのみを用いて解析を行ったが、解析対象集団のベースラインでの受診行動に関する性質や重症度などを両群で揃えるため、今年度受診頻度や検査実施状況、抗ウイルス薬処方情報などに関するデータ抽出を追加で行った。今後はこれらの新たに抽出したデータを含めた再解析を行っていく必要がある。更に、受診行動によるバイアスに対処する上で test negative design が有用であることが知られており、target trial emulation 以

外の研究デザインも必要に応じて次年度以降考慮していく。

### E. 結論

2017/18 シーズンの抽出済みの行政データを用いた target trial emulation では、有意な SIV の VE は認められなかった。

### 参考文献

- 1) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):337-44.
- 2) Matthews AA, Danaei G, Islam N, Kurth T. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. *BMJ.* 2022;378:e071108.
- 3) Hubbard RA, Gatsonis CA, Hogan JW, Hunter DJ, Normand S-LT, Troxel AB. “Target Trial Emulation” for Observational Studies – Potential and Pitfalls. *N Engl J Med.* 2024.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, et al. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. *Vaccine.* 2024;42(26):126488.
2. 学会発表
  - 1) なし

### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし