別紙３

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」
分担研究報告書

データベースを用いたワクチン有効性評価に関する研究

研究分担者：北村　則子
所属：国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所　感染症疫学センター

研究要旨　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。英国は病院データとワクチン接種記録を用いて、自己対照ケースシリーズ解析によって、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 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。これらの手法を日本でも適応していくことが理想的である。
オーストラリアのAustralian Immunization Register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PLID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。これらは今後の日本で運用される予防接種データベースのモデルとなり得る。

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という 観察データを用いてランダム化比較試験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。

A．研究目的

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。

B．研究方法

1. ワクチンの安全性・有効性評価に用いられる方法の検討

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。

2. ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法

ワクチンの有効性評価の主なものは、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方法である。各方法の概要を記述した。

3. 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。この実例に基づき、現時点での課題を抽出した。

この研究は、国立感染症研究所の倫理審査委員会により承認された（承認番号：1809）。個人情報を含まない匿名加工データは、市から感染研へパスワード付きのデータ媒体により提供された。個人情報を含むデータは、オプトアウトの手続きが取られた後に提供された。

C．研究結果

1. ワクチンの安全性・有効性評価に用いられる方法の検討

- 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]。

- 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. ワクチンの有効性評価に用いられる疫学的手法

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[23]。

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）[24]。

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[25]。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。

3. 有効性評価の体制と方法論に関する提案

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。全国 COVID-19 サーベイランス記録とワクチン接種登録簿を組み合わせ、Cox 比例ハザード回帰分析を行い、2 回または 3 回接種の起源株 1 価ワクチンの、未接種と比較した、オミクロン株感染に対する発症予防効果と重症化予防効果とその 95%信頼区間を推定した。また、オミクロン株感染に対する 2 価ワクチンの効果、ハイブリッド免疫のもたらす保護効果、及び防御期間も推定した。

本研究は、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。

起源株 1 価ワクチンによるオミクロン感染症に対する予防効果は限定的であり、その一因はワクチン由来の免疫が急速に低下することにある。重症化に対する予防効果は、特に 2 価ワクチンを使用した場合、中程度であった。この結果から、最新株対応のワクチン追加接種の重要性が再確認された。

D．考察

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 5 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。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。

VDB と NDB または iDB の連結においてほとんどのワクチン予防可能疾患（VPD）の有効性の評価が後ろ向きコホート研究デザインやその他の手法を用いて理論的に可能となる。しかし、有効性をＮＤＢまたは iDB と VDB の突合により評価する際に現実的に問題となる点がいくつか存在する。

① 希少アウトカム：肺炎球菌性髄膜炎、インフルエンザ菌髄膜炎などすでにターゲットの疾患頻度が低下している場合。ジフテリア、

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%**

破傷風、ポリオなどの古典的 VPD も同様である。これらの疾患をターゲットとする場合、NDB のマスキング規定の緩和が必要となる可能性が高い。

② 希少曝露：日本の小児のルーチンワクチンの接種率は９０％を超えて高いことがほとんどである。ワクチン非接種者がほとんどいない場合、接種者、非接種者(曝露、非暴露)群を比較することができない。多くの小児のルーチンワクチンの有効性の評価は、この理由により現実的でない。ただし、ルーチンワクチンの有効性評価を DB で継続的にする必要性も高くはない。一方で、麻疹が発生した際には、ある一定の人口内でのケース・コントロール研究が有効であり、麻疹罹患者および非罹患者のワクチン記録がＶＤＢから電子的に患者に紐づけができれれば、麻疹ワクチンの有効性評価が実現する。

③ アウトカム発生までの時間：アウトカムが発生するまで長時間かかる場合、現行の VDB の施行予定では、実際に有効性の解析ができるようになるまで数十年かかる可能性がある。HPV ワクチンによる予防効果が期待される子宮頚癌は４０代に頻度が高く、現在日本の麻疹患者は２０－３０代以降が多い、などワクチン接種からアウトカム発生までの時間が長い場合は特に長期間維持された VDB が必要となる。すくなくとも、過去５年間程度の予防接種台帳を新規の VDB に転載できるようにすることで、時間の短縮を図りうる。

④ 重症アウトカムの同定：NDB にはそもそも死亡が反映されにくいが問題であった。しかし、昨年度から NDB による死亡データの抽出ができるようになり、死亡をアウトカムとした推定も可能になる可能性がある。現在の iDB(NESID)の個票データ（死亡データなどを含む）の使用ができることにより、重症アウトカムを用いた評価が可能となる。

⑤ アウトカムの正確性：NDB においても多くの感染症の抽出が可能であるが、検査結果により確定診断ができている iDB とは精度が劣る。一方、検査を要しない、あるいは臨床診断が正確になされる、または迅速診断が可能な疾患で、不顕性感染の多くない感染症においては、NDB も iDB の代替となりうる。ただし、現在 iDB は新型コロナウイルス感染症のみしか取り扱い可能ではなく、その他のワクチン予防可能疾患及び主要な疾患のデータアクセスの確保は最優先事項である。また、iDB に ID5 を付与することも喫急の課題である。ID4 は現在の最善策ではあるが、同姓同名同生年月日は存在すること、日本語表記ゆれの存在等により突合が不確実となる認識の共有が必要である。

⑥ 交絡因子の調整：現在の VDB と NDB では、基礎疾患や社会経済的要因等の交絡因子の調整が不可能である。特に NDB の運用にともなう過度の制限（市町村データやポストコードなどの取得制限）により、市町村レベルの社会要因などの調整も不可能である。少なくとも、世帯調査等その他のデータとの突合ができる状態を維持する必要がある。NDB から、基礎疾患を抽出するには、一個人のレセプトをすべて抽出する作業が必要となり、現実的ではないように思われる。しかし、例えば、新型コロナウイルスに感染した患者の糖尿病や、慢性肺疾患など同定しやすい疾患に限定して、既往歴が抽出可能か、検討することは可能かもしれない。

⑦ アウトカムが感染症でない場合：HPV ワクチンのプライマリーエンドポイントは子宮頚癌の発生である。しかし頸癌は感染症ではなく、iDB にも含有されない。NDB による頸癌のアウトカムの抽出は試みていないが、HPV ワクチンの最終的な評価のためには、がんレジストリー等の他の疾患レジストリーとの突合も視野に入れる必要がある。

昨年度、小児における新型コロナワクチンの有効性の評価を実施しているが、その理由は①アウトカムが希少でない、②曝露と非暴露者が混在している（接種率は 12 歳未満で２５％程度、12－17 歳で６０％強）、③アウトカム発生までの時間が短い、⑤HER-SYS を使用することで iDB と同様の陽性者データが得られたこと、などが有効性評価を実施できた要因である。新規感染症に対する新規ワクチンの評価が必要とされていたことも重要な要素である。

一方、上記の問題点も明確であった。①小児の死亡が希少で、また④新型コロナウイルス感染による死亡か明確でなく、入院・死亡データの入力が不十分、不正確（重症度と一致しない）などの問題があった。また⑥交絡因子の調整もできないことが制限として挙げられた。

上記の制限に対処する方法として、患者の転機（入院・死亡）が追え、基礎疾患が入手できる、電子カルテデータの利用は有効性評価に有用であると考えられる。その他、NDB の生成される時間的速度は月単位であり、データが確定するのにおよそ３か月が見込まれる。迅速な評価が求められる際には、臨床試験データ用いた有効性評価が必要となる可能性が高い。そのため、電子カルテシステムを用いた有効性評価の構築も将来の新規感染症・ワクチンの有効性を迅速に実施するための準備として必要である。

Ｅ．結論

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。しかし、そのデータには制限もあることから、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] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. "Yellow Card: Making medicines and medical devices safer." https://yellowcard.mhra.gov.uk/ (accessed 2025/02/03.

[5] Medicines and Healthcare products Regulatory 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] NHS 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] National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS) "AusVaxSafety : An NCIRS led collaboration." https://ausvaxsafety.org.au/ (accessed 2025/01/26.

[10] Centers for Disease Control and 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] 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.

[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] 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.
[24] 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.
[25] 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.

Ｆ．健康危険情報
なし

Ｇ．研究発表
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 (査読中)

学会発表

1. 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

2. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
１．特許取得
なし

２．実用新案登録
なし

３．その他
なし