

令和5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

公的医療及び社会の立場からのワクチンの費用対効果の評価法及び
分析方法の確立のための研究
分担研究報告書(令和5年度)

ワクチンの有用性評価における Target Trial Emulation の利用状況と課題

研究分担者 森脇健介 立命館大学 生命科学部 生命医科学科

ランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)のエビデンスは、長期的な効果を把握できないことや関連する比較対照技術やアウトカムを必ずしも含まないことから、医療技術評価(HTA: Health technology assessment)のニーズを満たさないことが多い。これを補完するソースとして、リアルワールドデータが注目されているが、患者の選択や交絡によるバイアスが懸念される。リアルワールドデータを用いた非ランダム化研究において、RCT のデザインの原則を適用する方法として、Target Trial Emulation(TTE)のアプローチが開発されている。本研究では、ワクチンの有用性評価における TTE をはじめとする非ランダム化研究の利用状況と課題を整理した。

A. 研究目的

医療技術評価のプロセスにおいて、医療技術の追加的有用性と費用対効果の評価は重要な2つの柱である。これらの検証において、ランダム化比較試験は内的妥当性の観点から最も重要なエビデンスであることは周知の事実である。一方で、RCTは必ずしもHTAの文脈で意思決定者のニーズを満たさないことが多い。例えば、目標となる対象集団への一般化可能性や長期的な効果における不確実性、関連する比較対照技術やアウトカムが含まれない可能性などが課題として挙げられる。こうした課題をクリアするために、リアルワールドデータ

(Real world data: RWD)の活用に期待が寄せられるが、非ランダム化研究に特有の、患者の選択や交絡といったバイアスの問題が不可避である。近年、臨床・薬剤疫学の分野では、RWDを用いた非ランダム化研究において、RCTデザインの原則を適用する方法として、Target trial emulation(TTE)のアプローチが開発されている。HTAの分野でもTTEのコンセプトを応用した評価手法の提案や事例の蓄積が進んでおり、今後、本邦でもこうした国際的潮流を踏まえた評価体制や方法論の整理を行う必要がある。本研究では、ワクチンの有用性評価におけるTTEの利用状況や具体的事例を

把握することと方法論上の留意点を整理することを目的とした文献調査を実施した。

B. 研究方法

PubMed および Google scholar を利用して、”Health technology assessment”と”Target trial emulation”等をキーワードとした文献検索を実施し、諸外国の HTA 機関における TTE や RWD の活用に関する報告やワクチンの有用性評価における事例を特定し、記載事項の要約・整理を行った。

(倫理面への配慮)

公表文献のレビューであり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. RCT の限界

NICE では、HTA において RCT が利用できないケースを、以下のように整理している[1]。

＜RCT が実施できない状況＞

1. ランダム化が、例えばアンメット・ニーズが高いなどの理由で、倫理的に問題があると考えられる。
2. 患者が試験中の介入のいずれかに割り付けられることを望まない場合。
3. 医療専門家は、患者を効果が低いと思われる介入にランダムに割り付けたがらない。
4. 少数の対象患者
5. 研究の財政的または技術的制約
6. すべての治療の組み合わせ(治療順

序を含む)を直接評価できるわけではない。

＜RCT があっても利用できない状況＞

1. NHS における標準治療を代表しない比較対照(プラセボ対照を含む)の使用
2. 検証されていない代替アウトカムの使用
3. 限定的なフォローアップ
4. 対象集団の除外(例えば、合併症のある人、妊婦、小児など)
5. NHS の対象集団への結果の移植性に影響を与える集団、ケア経路、設定の違い
6. 患者の技術使用の違い
7. 日常診療とは異なる臨床支援
8. 学習効果(すなわち、ユーザーが経験を積むにつれて、介入の効果が時間とともに変化すること)
9. 治療法の切り替え、追跡不能、データの欠落などのランダム化後の事象に対処するために使用された方法。

2. TTE とは

Target trial emulation は、観察研究などの非ランダム化研究のデータを用いて、目標とする試験(関心のあるリサーチクエスチョンに解を与えるであろう仮想の RCT を模倣することにより、因果推論を行う方法である[2]。一般に、TTE では目標とする試験のデザインと解析に関してプロトコルを事前に規定する。その上で、目標試験で収集されるであろうデータを模倣するように、このプロトコルを RWD に適用する。表

1 に TTE のプロトコルのイメージを示す。

TTE を利用することの強みとしては、以下が挙げられている。

- ・非ランダム化試験でよく見られるデザインの欠陥や明らかなパラドックスを回避できる。例えば、適格性評価と治療割り付けのずれに起因する選択バイアスである。

- ・非ランダム化試験の潜在的な限界を特定し、トレードオフを明確にするための構造化されたプロセスを提供する。特に、RWD には無作為化をエミュレートするための交絡因子に関する十分な情報が含まれていない可能性がある。割り付け手順を明確に指定することで、TTE は測定されていない交絡を探索したり、意味のある方法で対象試験を再定義するための適切な分析戦略を考えるのに役立つ。

- ・TTE は非ランダム化試験のデザインと解析を対象試験と明示的に結びつけることで、その基礎となる仮定と結果の解釈を容易にする。

- ・十分な質の大規模 RWD を利用することで、TTE は仮想の RCT と比較して、より大規模で多様な集団を含み、より長い追跡調査が可能である。加えて、RCT に含まれる患者と比較して、臨床の日常診療で観察される患者のタイプやケアをより忠実に反映させることができる。

先行研究のレビュー報告によると、TTE より RCT の結果を近似可能であることが

実証されている[2]。異なる研究チームが同じ目標試験をエミュレーションした取り組みや、RCT の結果が判明する前に試験のエミュレーションが完了した取り組みがある[2]。また、RCT と TTE で乖離した事例は、その原因を明らかにするとともに、RWD の限界を理解するのに役立つものと考察されている。例えば、RCT のすべての適格基準をエミュレートすることは困難であるが、できる範囲や方法を明らかにすることは可能である。また、いくつかの研究では、エミュレーション研究と RCT の結果の違いは、未測定交絡の存在ではなく、ゼロ時点(ベースライン)の定義など、デザインの特徴の違いによるものであることが示された。ただし実際には、非ランダム化試験は測定不能な交絡の可能性を排除できないため、TTE は十分に実施された RCT を補完するものとして捉えるのが最善である。

3. TTE や RWD の活用状況

Griffiths EA らによると、2010～2015 年の NICE の技術評価(Technology appraisal: TA)の 38%(118 件中 45 件)は、追加的有用性の評価において、非ランダム化研究を考慮していることが示されている[3]。これは、単群試験のデータと外部対照としてのレジストリーデータを利用するような分析を含んでいる。また、カナダでは Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs(CanREValue)共同研究の下で、カナ

ダの各州が一貫した統合的な方法で、抗がん剤の給付のためのリアルワールドエビデンス(RWE)の作成と利用の枠組みを開発し、検証している[4]。大規模な RWD の連結など、利用環境の改善に沿ってこのような動きは加速化するものと予想される。

特に外部対照(External control arm: ECA)の評価において、非ランダム化研究の活用が進んでおり、Jaska らは 7 つの技術評価の事例(ブリナツモマブ 2 適応、アベルマブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、トラスツズマブ・デルクスステカン、イデカブタゲン・ビクリューセル)を特定し、規制当局・HTA 機関における論点を整理した[5]。その結果、おおむね以下の論点に集約された。

- ・一般化可能性の問題：標準治療が時代や地域によって異なることや関心となる対象集団が異なることによる一般化可能性に対する批判。

- ・交絡の問題：Naïve な比較に対する批判。未測定あるいは未調整の交絡因子に対する批判。

- ・その他の問題：選択バイアス、不適切な調整解析、不適切なアウトカム定義、情報量不足に対する批判。

なお、選択バイアスと交絡が最も共通する論点であった。一方、規制当局と HTA 機関の間における批評の一致は低かった。また、これら外部対照の論点が意思決定に与える影響も様々であった。

また、Campbell らは FDA ガイダンスで

求められる科学的頑健性に加えて、RWD が許容されうる条件を考察・整理し、企業向けにチェックリストを作成している[6]。それによると、以下の条件が重要とされている。

- ・致命的疾患であるか？アンメット・ニーズがあるか？

- ・RCT が倫理的に実施できないのか？

- ・RWD でエンドポイントを適切かつ客観的に評価できるか？

- ・疾患の自然史が十分に理解されているか？

- ・意思決定を支援するその他のエビデンスはあるか？

- ・治療効果が十分に大きいことを示すエビデンスがあるか？

4. NICE の RWD 利用のフレームワーク

近年、NICE は、エビデンスギャップの解消とイノベーションへのアクセス改善を目指し、RWD を活用するための枠組みを整理している[1]。本枠組みの狙いは、不確実性を減らし、ガイダンスを改善するために、リアルワールドのデータをどのような場合に使用できるかを特定することにある。また、エビデンスの質と透明性を向上させるために、リアルワールド研究を計画、実施、報告するためのベストプラクティスを示すことを意図して作成されている。その基本原則は表 2 に要約される。

なお、NICE では、一般的に使用されうる RWD の情報源も属性ごとに整理したうえ

で、提示している(表 3)。

さらに、RWD を用いた研究の計画、分析、報告に際して、特に考慮すべき事項を以下の通り示している。

○研究デザイン

- ・望ましいランダム化比較試験を模倣した試験をデザインする(ターゲットトライアルアプローチ)。

- ・患者の適格基準が満たされ、治療が割り当てられ、フォローアップが開始されるまでの間の差に起因する時間に関連したバイアスを避ける。

- ・外部統制を用いる研究では、主要な研究変数の利用可能性と運用上の定義、データ収集プロセス、患者の特徴、治療設定、ケア経路、期間など、データソース間の差異を最小限にするようデータを選択し、キュレーションし、研究の質と妥当性への影響を考慮する。

○分析

- ・系統的なアプローチにより潜在的交絡因子(時変交絡因子を含む)を同定し、因果関係の仮定を明確にする。

- ・観察された交絡因子と観察されていない交絡因子を考慮した交絡に対処する統計的方法を用いる。

- ・情報打ち切り、欠損データ、測定誤差によるバイアスの影響を考慮し、必要であれば適切に対処する。

- ・感度分析とバイアス分析を用いて、バイアスの主なリスクや不確実なデータキュレ

ーションと分析の決定に対する結果の頑健性を評価する。

○報告

- ・非ランダム化エビデンスの必要性を正当化する。

- ・最終的な解析を行う前に、試験プロトコルと統計解析計画を提供する。

- ・独立した研究者が研究を再現し、何が行われなかったかを理解できるよう、研究を十分に詳細に報告する。

- ・バイアスのリスクと研究課題との関連性を評価する。

※ただし、許容されるエビデンスの質は、用途や様々な文脈的要因に依存する可能性がある。

4-4. ワクチンの有用性評価における事例

文献検索の結果、ワクチンの有用性評価における TTE 等の利用事例 26 件を特定し、表 4-4-1 に要約した。米国からの報告が大半を占め(14/26、53.85%)、ほとんどが Covid-19 のワクチンの評価に関するものであった(24/26、92.31%)。また、データソースは、米国退役軍人データや国民健康保険のデータベース、ローカルの電子カルテデータなどの各国で利用可能なリアルワールドデータを活用していた。すべての研究で、潜在的な交絡因子を選定し、これらについて傾向スコアを用いたマッチングや重みづけの解析を実施していた。流行株の状況や接種方法に依存して、結果の違いはあるものの、おおむね Covid-19 ワクチンの有用性

を支持する結論が確認された。

D. 考察

1. HTA における活用の方向性

今後、HTA の文脈で想定される TTE/RWD の活用の方法としては、主に以下の 4 点が想定される。

- ・単群試験と外部対照との比較:レジストリーから比較対照群のデータを得て、マッチングする際に、適格性や時間ゼロ、追跡開始の正しい調整など、見落とされがちなデザイン上の要点を TTE のアプローチにより認識することができる。

- ・間接比較法の改善:NMA など従来の間接比較法の仮定(試験間の効果修飾因子の分布がそろっているか等)の妥当性を評価できる。

- ・HTA の再評価:RWD における効果の迅速な評価・再評価が可能となる。

- ・複雑な治療戦略の評価:長期にわたり動的に変化するような治療戦略(糖尿病など)の評価を可能にする。

また、現状では Covid-19 のワクチン評価事例が大半であるが、既存のワクチン接種プログラムの再評価などでの活用も考えられた。

2. HTA における活用のハードル

一方で、HTA の文脈で想定される TTE/RWD の活用のハードルとして、以下の 5 点が挙げられる。

- ・研究デザイン:疫学分野ではかなり前から使用されているが、HTA では比較的新しいコン

セプトである。

- ・因果推論手法:因果推論の分析手法の一部は、HTA ではなじみがない。

- ・情報の範囲:HTA での関心データと RW で収集されるデータにギャップがある。

- ・データへのアクセス:最も豊富な情報を持つ RWD へのアクセスを得るには、長い時間を要する傾向があり、非常にコストがかかる。

- ・データ管理:データ生成メカニズムを十分に理解することが必要であるが、HTA の人間はこれに精通していないことが多い。

E. 結論

医療技術の追加的有用性や費用対効果を評価する際に、RCT だけでは意思決定を十分に支援することが困難になっている。関心のある対象集団・比較対照技術での有効性・安全性のエビデンスを創出するために、TTE, ECA などを含む因果推論のための新しい考え方・方法が使用されるようになっている。内的・外的妥当性における一定の限界を認識しつつも、利用可能な RWD をフルに活用して、ステークホルダー同士が知恵を出し合い評価を進める必要がある。今後の公的分析では、とくに疫学・臨床疫学・薬剤疫学分野の専門家の関与が重要になると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

参考文献

- [1] The National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. Corporate document Published: 23 June 2022 www.nice.org.uk/corporate/ecd9 2022.
- [2] Gomes, M., et al., Target Trial Emulation for Transparent and Robust Estimation of Treatment Effects for Health Technology Assessment Using Real-World Data: Opportunities and Challenges. *Pharmacoeconomics*, 2022. 40(6): p. 577-586.
- [3] Griffiths, E.A., et al., The Role of Noncomparative Evidence in Health Technology Assessment Decisions. *Value Health*, 2017. 20(10): p. 1245-1251.
- [4] Chan, K., et al., Developing a framework to incorporate real-world evidence in cancer drug funding decisions: the Canadian Real-world Evidence for Value of Cancer Drugs (CanREValue) collaboration. *BMJ Open*, 2020. 10(1): p. e032884.
- [5] Jaksa, A., et al., A Comparison of Seven Oncology External Control Arm Case Studies: Critiques From Regulatory and Health Technology Assessment Agencies. *Value Health*, 2022. 25(12): p. 1967-1976.
- [6] Campbell, U.B., N. Honig, and N.M. Gatto, SURF: A Screening Tool (for Sponsors) to Evaluate Whether Using Real-World Data to Support an Effectiveness Claim in an FDA Application Has Regulatory Feasibility.

Clin Pharmacol Ther, 2023. 114(5): p. 981-993.

表 1. TTE のプロトコルのイメージ[2]

要素	target trial のプロトコル	具体的な取り扱い
リサーチクエスション：メトホルミンが奏効しなかった 2 型糖尿病患者に対する治療強化の戦略間で HbA1c、死亡や心血管疾患(CVD)のリスク、コストは異なるか？		
適格基準	選択基準： 2 型糖尿病の診断がある成人 (18 歳以上) - 少なくとも 3 か月のメトホルミン使用歴がある - 血糖コントロールが不十分である(HbA1c $\geq 7.5\%$) - 過去に治療強化を行っていない 除外基準： - メトホルミン不耐性のもの	選択基準：同左 除外基準：同左。ただし、ベースライン時点の前 6 か月における治療に関するデータが利用できないものも除外する。
治療戦略	3 つの治療戦略を設定する： - SU 剤によって治療強化を開始 - DPP-4 阻害薬によって治療強化を開始 - SGLT-2 阻害薬によって治療強化を開始	ベースライン時点での治療に関するデータが左記の治療強化戦略と一致する場合、該当する治療戦略に割付けられる。異なる患者(例えばインスリンを開始しているなど)は不適格となる。
割付け方法	参加者はベースライン時点でランダムに各治療戦略へ割付けられ、その内容を知っている(非盲検)。	全ての交絡因子のばらつきが群間で調整されることによってランダム化する。
追跡	開始：治療戦略が割付けられた時点(ランダム化時点)	開始：各治療戦略の開始時点

	終了：ランダム化後 2 年経過、死亡、CVD イベントの発生、脱落のいずれか最も早い時点	終了：同左
アウトカム	HbA1c、全死亡、CVD イベント、コスト	同左
Estimands	intention-to-treat(ITT)effect：いずれかの治療戦略に割付けられたときの治療効果 per-protocol(PP)effect：いずれかの治療戦略を 2 年間継続的に受けたときの治療効果	ITT effect：異なる治療戦略を導入した群間での比較 PP effect: 割付けられた治療戦略を遵守した患者間での比較
分析方法	ITT analysis: ランダム化された群間でのリスクを比較 PP analysis: ベースライン時点と追跡期間中のアドヒアランスに関する因子を調整したもとでのリスクを比較 双方の分析ともに、追跡が不十分な場合は脱落に関する調整が必要となる。	ITT analysis: 同左。ただしベースライン時点での交絡因子の調整が必要となる。 PP analysis: 同左。ただしベースライン時点と追跡期間中の脱落に関する因子の調整も必要となる。 双方の分析ともに、未測定 of 交絡因子がないことを仮定する。

表 2. RWD 活用の基本原則

エビデンス 作成の段階	主な検討事項
計画	- 研究課題を明確に定義し、関連する場合は、集団の適格基準、介入、アウトカム、推計対照量の定義を含む。 - 事前に研究を計画し、プロトコル(データ分析計画を含む)を公開する。 - 十分な実績があり、研究課題を解決するのに十分な品質と関連性のあるデータを選択する - 一次データ収集を計画する際には、患者や医療従事者の負担を最小限に抑えつつ、患者中心の方法で収集を実施する方法を検討する。 - 現地の法律、データガバナンスプロセス、行動規範、およびデータ管理者の要件に従ってデータを使用する。
実施	- バイアスの主要なリスクを考慮し、研究課題に適した研究デザインと統計的手法を使用する。 - 感度分析及び／又はバイアス分析を用いて、バイアスの主要なリスクや不確実なデータキュレーション又は分析上の決定に対する研究の頑健性を評価する。 - 研究の完全性と質を保証するための品質保証基準とプロトコルを作成し、実施する。

報告	• 独立した研究者が、何がなぜ行われたかを十分に理解し、研究を批判的に評価し、再現できるように、研究デザインと分析方法を十分に詳細に報告すること。 • 報告書はまた、それをカバーするものでなければならない： ○ データの出所、品質、関連性 ○ データキュレーション ○ 初期データから最終解析までの患者の減少 ○ 患者の特徴(欠測データを含む)、全体および主要集団におけるフォローアップの詳細 ○ 計画され実施されたすべての解析の結果(事前に計画されていなかった解析は明確に示すこと) ○ バイアスのリスクと NHS の対象集団への一般化可能性の評価 ○ 研究の限界と結果の意味の解釈
----	--

表3 イギリスにおける一般的な RWD の情報源

データソース	説明	例
電子カルテ	コンピュータ化された個々の患者の記録。これらは通常、患者の臨床管理に利用される。	Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLDには、英国内の一般診療所に登録された患者の人口統計学的情報と臨床情報が含まれている。
	検査室、ゲノム、画像システムなど、他の情報システムからのデータを統合することもある。	
行政データ	医療・福祉サービスによって管理目的で収集されたデータ。	Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care データセットには、NHS の病院に入院したすべての患者、あるいは NHS の資金で私立病院で治療を受けたすべての患者の診断と処置に関する情報が含まれている。HES の主な目的は、PBP(payment by results) やその他の運営活動を通じて、病院の診療報酬に反映させることである。
クレームデータ	医療サービスの利用に関する行政データの一つで、保険システムから収集されることが多い。	メデイケア&メデイケイブサービスセンターのデータ には、払い戻し情報または請求書の支払いから得られたメデイケアサービスを受けた個人に関するデータが含まれる。 NHS Business Services Authority は、イングランド

表 3 イギリスにおける一般的な RWD の情報源

データソース	説明	例
電子カルテ	コンピュータ化された個々の患者の記録。これらは通常、患者の臨床管理に利用される。 検査室、ゲノム、画像システムなど、他の情報システムからのデータを統合することもある。	Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD には、英国内の一般診療所に登録された患者の人口統計学的情報と臨床情報が含まれている。
行政データ	医療・福祉サービスによって管理目的で収集されたデータ。	Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care データセットには、NHS の病院に入院したすべての患者、あるいは NHS の資金で私立病院で治療を受けたすべての患者の診断と処置に関する情報が含まれている。HES の主な目的は、PBP(payment by results)やその他の運営活動を通じて、病院の診療報酬に反映させることである。
クレームデータ	医療サービスの利用に関する行政データの一種で、保険システムから収集されることが多い。	メデイケア&メデイケイドサービスセンターのデータ には、払い戻し情報または請求書の支払いから得られたメデイケアサービスを受けた個人に関するデータが含まれる。 NHS Business Services Authority は、イングランド

		のプライマリークアで調剤された医薬品に関するデータを提供している。
患者登録	登録は、特定の疾患、状態、または曝露によって定義された集団の特定の結果を特定するために、統一されたデータ(臨床およびその他)を収集する組織化されたシステムである。 登録には、研究、臨床ケア、政策などいくつかの目的がある。 登録には介入研究も含まれる。	Systemic Anti-Cancer Therapy(SACT)データセット には、NHS イングランドのフロバイダーから抗がん剤治療を受けた全患者の情報が含まれている。このデータはNICE 内で広く使用され、Cancer Drugs Fund 内で使用が承認された薬剤に関する情報を提供している。 UK Cystic Fibrosis Registry は、英国内の嚢胞性線維症の専門センターにおいて、同意を得た嚢胞性線維症患者のデータを収集しています。登録データは、研究を促進し、ケアセンターにおける質の向上を導き、新薬の安全性を監視することで、嚢胞性線維症の人々の健康を改善するために使用されます。
患者が作成した健康データ	ウェアラブル医療 instrument や個人用 instrument、モバイルアプリ、ソーシャルメディア、その他のインターネットベースのツールから、患者やその介護者が直接生成したデータ。データは、能動的に(例えば、人々がフォームにデータを入力することによって)収集されることもあれば、受動的に(例えば、人々の活動レベルを測定するスマートウォッチによって)収集されることもある。	入院の必要性を警告するため、在宅で治療を受けているCOVID-19 患者のモニターにパルスオキシメーターが使用されている(Greenhalghら、2021年)。 ZOE アプリ から得た COVID-19 と long-COVID 症状に関する自己申告データ。

カルテレビュー	患者の医療記録(紙または電子記録を含む)のレビューからシトロスペクテイクに抽出されたデータ。 カルテレビューは自然史研究において広く用いられている。ルーチンのデータソースでは報告されていないデータを抽出することができる。	シトロスペクテイク・カルテレビューは、疾患の自然史や治療経路をモデル化するために、希少疾患の研究では特によく行われる(Garbade et al.)
監査とサービ ス 評価	臨床監査は、現在の医療水準がベストプラクティスや設定された基準に照らしてどのようなものであるかを理解し、質の改善につなげるために行われる。データは前向きに収集されることもあれば、後向きに収集されることもある。 サービス評価は、現在のケアを定義し判断するために行われる。	医療の質向上パートナーシップ は、 センチネル脳卒中全国監査プログラム(SSNAP) などの全国臨床監査プログラムを管理している。SSNAPは、イングランド、ウェールズ、北アイルランドにおける集学的脳卒中入院医療サービスの組織と提供の質を評価するために使用される。
一次データ収集 による観察コホ ート	1 つ以上の研究課題に答えるためにデザインされた伝統的な前向き研究。	英国バイオバンク は、患者の病歴と遺伝学に関するデータを収集している。健康アウトカムについては患者の記録とリンクしている。特定の研究課題のために設計されたのではなく、疫学研究を可能にするためである。 EMBRACE-I は、局所進行子宮頸部腫瘍に対してMRIを用いた画像誘導適応ブラキセラピーを受けた患者の局所腫瘍制御と罹患率を評価する多施設共同前向きコホート研究である。

健康調査、インタビュー、フォーカス・グループ	健康調査とは、調査を通じて、ある集団における健康と病気に関するデータを系統的に収集することである。集団の健康状態の傾向を把握したり、患者の医療体験を理解したりするなど、さまざまな目的がある。 インタビューやフォーカスグループは、患者の認識や経験などの質的データを収集するために行われる。	イングランド健康調査は、イングランドにおける健康の傾向を測定するために毎年行われる代表的な世帯調査である。 患者チャリティ団体 Lipedema UK による 'Living with Lipedema'2021 年調査は、脂肪浮腫患者の体験データを収集するものである。この調査は、脂肪浮腫のために美容整形以外の脂肪吸引やその他の治療を受けた患者の経験を評価するものである。
------------------------	---	---

表 4 ワクチン評価における TTE の利用状況

id	Ref	Country	Disease	Population	Intervention	Comparator	Outcome	Data	Adjustment	Results
1	Andersson, N.W., et al., Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥ 50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. BMJ, 2023. 382: p. e075286.	北欧	Covid-19	50 歳以上 の成人	4 回目ワクチ ン接種	3 回目ワクチン 接種	入院、死 亡のリス ク	北欧 4 か国の 全国統計デー タ	プロベンシテイスコア で年齢、3 回目接種時 期をマッチング	4 回目は 3 回目に 比して入院・死亡 リスクの低下につ ながる。ワクチン 間に差は無し。

2	Butt, A.A., et al., Relative Vaccine Effectiveness of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccine Booster Dose Against the Omicron Variant. Clin Infect Dis, 2022. 75(12): p. 2161-2168.	USA	Covid-19	mRNA ワ クチンを 2 回接種した 感染のない 生存者	ブースター接 種	ブースター非接 種	感染、入 院、 ICU、死 亡のリス ク	米国退役軍人 データ	年齢、性別、人種、等 でマッチングして解析	ブースター接種の 感染予防効果は低 いが、入院・重症 化への効果は高い
3	Catala, M., et al., Observational methods for COVID-19 vaccine effectiveness	UK	Covid-19	SARS- Cov-2に 感染してお らず、ワク チン接種も 受けていな	ワクチン接種	ワクチン非接種	ワクチン の有効性	英国のブライ マリケア記録 [Clinical Practice Research DataLink	重複重み付け、逆確率 治療重み付け、傾向ス コア (PS) マッチン グの性能比較。場所、 年齢、先行観察時間、 地域別ワクチン接種	オーバーラップ加 重は最も良好であ り、欧州で承認さ れた最初の 2 つの COVID-19 ワクチ ンに関する過去の

research: an empirical evaluation and target trial emulation. Int J Epidemiol, 2024. 53(1).			い75歳以上の成人				(CPRD) AURUM]	率、検査努力、および指標日で調整。	主要臨床試験を再現するものであった。
Chemaitelly, H., et al., Protection from previous natural infection compared with mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar: a retrospective	カタール	Covid-19	SARS-CoV-2の一次感染（初感染）が証明された集団（自然感染コホート）	2回目ワクチン接種	ワクチン非接種	再感染のリスク	カタールの全国連合データベース	性別、10歳階級、国籍、合併症数、一次感染または初回ワクチン接種の時期でマッチング	SARS-CoV-2の自然感染歴は、変異型にかかわらず、mRNA一次シリーズのワクチン接種よりも低い発症率と関連していた。ワクチン接種は、過去の感染状況にかかわらず、感染およびCOVID-19に関連した入院や死亡を予防した

cohort study. Lancet Microbe, 2022. 3(12): p. e944-e955.								めの最も安全で最 適な手段である。
Choi, M.J., et al., Comparative safety analysis of mRNA and adenoviral vector COVID-19 vaccines: a nationwide cohort study using an emulated target trial approach. Clin Microbiol Infect, 2023.								COVID-19 ワクチ ンの安全性プロフ ファイルには、特に 心筋炎や心膜炎、 ギラン・バレー症 候群において、ワ クチ ンラットフ ォームに依存した 顕著な差が認めら れた。しかし、 AESI の全体的リス クは両ワクチンブ ラットフォームと も低かった
5	韓国	Covid-19	ワクチンを 少なくとも 1 回接種し た 18~85 歳の成人	ChAdOx1 ワ クチン接種	mRNA ワクチ ン接種	有害事象 のリスク	国民健康保険 サービス (National Health Insurance Service) のデ ータベース	年齢、性別、医療利 用、併用薬剤の数、併 存疾患などでマッチン グ

	Dickerman, B.A., et al., Comparative effectiveness of third doses of mRNA-based COVID-19 vaccines in US veterans. Nat Microbiol, 2023. 8(1): p. 55-63.									
6		USA	Covid-19	重篤な Covid-19 のリスクが高い 18 歳以上の成人	BNT162b2 ワクチン 3 回目接種	mRNA-1273 ワクチン 3 回目接種	SARS-CoV-2 感染の証明、Covid-19 の症候性の証明、Covid-19 に関連した入院、ICU 入室、死亡	米国退役軍人 データ	3 回目の投与の暦日、2 回目の投与の暦月、年齢、性別、人種、居住地の都市性、地理的位置、過去 12 カ月間に実施された SARS-CoV-2 検査の回数でマッチング	mRNA-1273 ワクチンの 3 回目の投与のレジリエントでは、BNT162b2 ワクチンの 3 回目の投与のレジリエントと比較して、Covid-19 関連の転帰の 16 週間リスクが低いという証拠が得られた。
7	Dickerman, B.A., et al., Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273	USA	Covid-19	重篤な Covid-19 のリスクが高い 18 歳以上の成人	BNT162b2 ワクチン 2 回目接種	mRNA-1273 ワクチン 2 回目接種	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-	米国退役軍人 データ	暦日、年齢、性別、人種、居住地の都市性、地理的位置でマッチング	Covid-19 転帰の 24 週リスクは、mRNA-1273 または BNT162b2 のワクチン接種後に低かったが、リスク

Vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med, 2022. 386(2): p. 105-115.									は mRNA-1273 の方が BNT162b2 よりも低かった
						Cov-2) 感染、症候性 Covid-19、Covid-19 による入院、Covid-19 による集中治療室 (ICU) への入院、Covid-19 による死亡			

Gazit, S., et al., Hybrid immunity against reinfection with SARS-CoV-2 following a previous SARS- CoV-2 infection and single dose of the BNT162b2 vaccine in children and adolescents: a target trial emulation. Lancet Microbe, 2023. 4(7): p. e495-e505.									ハイブリッド免疫 は、小児および青 少年において、デ ルタ変異体または BA.1 および BA.2 オミクロン亜変異 体による再感染に 対して統計的に有 意な防御を与える が、BA.4 および BA.5 オミクロン亜 変異体に対しては 防御を与えないこ とが判明した。
8	イスラ エル	Covid-19	ワクチン未 接種の 5～ 16 歳の青 少年	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチン の有効性	マッカビ・ヘ ルスケア・サ ービス (Maccabi Healthcare Services) : 臨床データも 利用可能	性別、社会経済的状 態、併存疾患（心血管 疾患、糖尿病、炎症性 腸疾患、がん）、前回 感染時の症状の有無、 前回の PCR 検査回数 （ゼロ時点で算出）を 調整	

Gazit, S., et al., The Incidence of SARS-CoV-2 Reinfection in Persons With Naturally Acquired Immunity With and Without Subsequent Receipt of a Single Dose of BNT162b2 Vaccine : A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med, 2022. 175(5): p. 674-681.									
9	イスラエル	Covid-19	SARS-CoV-2 感染の経験がある人	ワクチン接種	ワクチン未接種	SARS-CoV-2 に関連する感染、症候性疾患、入院、死亡	マッカビ・ヘルスケア・サービス (Maccabi Healthcare Services) : 臨床データも利用可能	人口統計学的特性、すなわち年齢、性別、社会経済的地位、およびコード化された地理的統計地域によってワクチンが与えられた。マッカビ変数には、肥満、心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、がん、炎症性腸疾患、免疫抑制状態などの基礎疾患も含まれた。	過去に SARS-CoV-2 に感染した人は、その後の BNT162b2 ワクチンの単回接種により、再感染および COVID-19 に対する防御が追加された。それにもかかわらず、ワクチン接種がなくても再感染は比較的まれであった。

	Gravenstein, S., et al., Durability of immunity and clinical protection in nursing home residents following bivalent SARS-CoV-2 vaccination. medRxiv, 2023.	USA	Covid-19	最近の感染はないが SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のあるナースিংホーム入所者	ワクチン接種	ワクチン未接種	SARS-CoV-2 感染が確認されてから 30 日以内の死亡、または 14 日以内の入院、あるいはこれらの間隔での入院または死亡の組み合わせ	オハイオ州とロードアイランド州の地域老人ホームと 2 つの州の退役軍人ホームから入所者を抽出	初回ブースター論文、その後のワクチン接種および観察された人口統計学的データおよび診断データに関する先験的な経験に基づいて調整	2 価ワクチン接種後 6 ヶ月までは 2 価ワクチン接種によりかなりの予防効果が得られることが示唆された。しかし、この期間中に防御レベルは低下しており、6 カ月を経過することで、次の更新ワクチンが利用可能になる前に、感染に対する脆弱性が増す可能性がある。
--	---	-----	----------	--	--------	---------	---	--	--	---

Hanberg, J.S., et al., Effectiveness of a fourth dose of COVID-19 mRNA vaccine in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases using disease-modifying antirheumatic drugs: an emulated target trial. Lancet Rheumatol, 2024. 6(1): p. e21-e30.					SARS-CoV-2 感染であり、副次的転帰は重症 SARS-CoV-2 感染 (すなわち、陽性反応から-3~+14 日以内の入院または死亡)		電子カルテから得た年齢、性別、人種、民族を含む)、間質性肺疾患を含む併存疾患、および ICD-10 コードで定義された Charlson Comorbidity Index の全構成要素、喫煙歴、BMI を含むベースライン特性についてのプロペンティスコア	COVID-19 mRNA ワクチンの 4 回目の接種により、オミクロン時代に DMARDs を使用していた全身性自己免疫性リウマチ疾患患者の SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 のリスクが減少した。
11	USA	Covid-19 (リウマチ患者)	全身性自己免疫性リウマチ疾患で DMARDs の処方を受ける患者	4 回目ワクチン接種	4 回目ワクチン接種なし	Mass General Brigham ヘルスケアシステムの観察データの		

	Hulme, W.J., et al., Challenges in Estimating the Effectiveness of COVID-19 Vaccination Using Observational Data. Ann Intern Med, 2023. 176(5): p. 685-693.	UK	Covid-19	英国の 70 歳以上の人	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチン の有効性	OpenSAFELY-TPP データベース（英国の一般診療クリニックに登録された 2,400 万人のデータ）	年齢（3 年以内）、予防接種合同委員会の年齢帯（70～74 歳、75～79 歳、80 歳以上）、性別、地理的地域、臨床的脆弱性の指標を用いてマッチング	観察データ解析の異なるアプローチに基づく推定ワクチン効果のさらなる比較により、これらのアプローチの利点と欠点が明らかにになり、将来の公衆衛生緊急事態における迅速で確実な解析が促進されるであろう。
12	Ioannou, G.N., et al., Effectiveness of mRNA COVID-19 Vaccine Boosters Against Infection, Hospitalization, and Death: A	USA	Covid-19	少なくとも 5 ヶ月前に mRNA COVID-19 ワクチンを 2 回接種した成人	ブースター接種	ブースター非接種	SARS-CoV-2 感染、入院、死亡	米国退役軍人データ	VISN、年齢、Charlson Comorbidity Index (CCI) スコア、一次 COVID-19 ワクチンの種類、一次ワクチン接種終了日までマッチングし、さらにその他の	ブースター mRNA ワクチン接種は、オミクロン時代には死亡予防に高い効果を示し、投与後 4 ヶ月までの感染および入院予防には中等度の効果

Target Trial Emulation in the Omicron (B.1.1.529) Variant Era. Ann Intern Med, 2022. 175(12): p. 1693-1706.								共変量に関するプロベ ンシテイスコアマッチ ングも実施	を示した。SARS- CoV-2 感染の罹患 率と死亡率を抑え るためには、特に 合併症の多い患者 において、現在最 適とはいえないブ ースターワクチン 接種の普及を進め るべきである。
Ioannou, G.N., et al., Comparison of Moderna versus Pfizer- BionTech COVID- 19 vaccine outcomes: A target trial emulation study in the U.S.	USA	Covid-19	1 回の COVID-19 ワクチンを 接種した成 人	Moderna (mRNA- 1273) ワク チン接種	Pfizer- BionTech (BNT162b2) ワクチン接種	ワクチン の有効性	米国退役軍人 データ	暦週、VA 統合サービ スネットワーク、年齢 バケット、Charlson comorbidity index バケットによるマツチ ングとプロベンシテイ スコアマッチングを併 用	結論として、両ワ クチン群における 感染、入院、死亡 の絶対率は、どの ワクチンを接種し ても低かったが、 BNT162b2 と比較 して、mRNA- 1273 によるワクチ ン接種では、

Veterans Affairs healthcare system. EClinicalMedicine, 2022. 45: p. 101326.							SARS-CoV-2 感染 および SARS-CoV-2 関連入院の割合が有意に低いことが示唆された。		
Ioannou, G.N., et al., COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System : A Target Trial Emulation Study. Ann Intern Med, 2022. 175(3): p. 352-361.	USA	Covid-19	退役軍人医療制度でケアを受けている人で、1 回以上の COVID-19 ワクチンを接種した成人	ワクチン接種	ワクチン未接種	ワクチンの有効性	米国退役軍人データ	年齢および Charlson Comorbidity Index (CCI) でのワクチンとプロペンシティスコアマッチングを併用	高齢で多様性に富み、合併症の多い集団において、COVID-19 の感染に対する VE はこれまでの報告よりかなり低かったが、死亡に対する VE は高かった。

	Kelly, J.D., et al., Comparative mRNA booster effectiveness against death or hospitalization with COVID-19 pneumonia across at-risk US Veteran populations. Nat Commun, 2023. 14(1): p. 2976.	USA	Covid-19	3 回のワク チン接種を 受けた成人	Moderna (mRNA- 1273) ワク チン接種	Pfizer- BioNTech (BNT162b2) ワクチン接種	死亡または Covid- 19 肺炎 入院	米国退役軍人 データ	プロペンシテイスコア を用いた IPTW	COVID-19 肺炎に よる死亡または入 院のリスクは、 BNT162b2 ワクチ ンの代わりに mRNA-1273 ワク チンを 3 回接種し た高リスク集団で 低かった。
17	Kildegaard, H., et al., Effectiveness of the quadrivalent live attenuated influenza vaccine against	デンマ ーク	Influenza	2～6 歳の 小児	4 価弱毒生イ ンフルエンザ ワクチン (LAIV-4)	ワクチン未接種	インフルエ ンザによ る病院受 診、12 時間以上 のインフ ルエンザ	デンマークの 全国医療レジ ストリー	人口統計学的特徴およ びインフルエンザのり スク群に応じてマツチ ング	低年齢児に広範な ワクチン接種スケ ジュールを実施し た場合、LAIV-4 が インフルエンザ関 連転帰に対して中 等度のワクチン効

influenza-related hospitalisations and morbidity among children aged 2 to 6 years in Denmark: a nationwide cohort study emulating a target trial. Lancet Child Adolesc Health, 2023. 7(12): p. 852-862.						関連入院を、副次アウトカムとして、呼吸器感染症、喘鳴・喘息による入院、抗生物質処方を評価			果を示すという試験エビデンスが裏付けられた。
---	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------

Kishimoto, T., et al., Vaccination, regular exercise, and prevention of chronic lung disease reduce exacerbation of COVID-19 severity in northern Okinawa, Japan: A cross-sectional study. Environ Health Prev Med, 2023. 28: p. 73.							性別、年齢、病院受診年（2020 年、2021 年、2022 年：それぞれアルファ型、デルタ型、オミクロン型の変種が優勢）、予防接種回数、肥満度、喫煙習慣、併存疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病、慢性肺疾患、慢性腎疾患、心疾患、悪性腫瘍を含む）、免疫抑制状態による調整解析	COVID-19 重症度を増悪させる因子として性別、年齢、慢性肺疾患の併存を同定し、重症度を軽減させる因子として病院受診年、予防接種回数、定期的な運動が挙げられた。
18	Covid-19	調査期間中に受診した COVID-19 患者	重症度に影響する背景因子の特定	—	重症度分類「中等症または重症」	沖縄県北部医師会病院で実施された。COVID-19 と診断された患者を対象とした横断研究		

Li, G., et al., Comparison of the Test-negative Design and Cohort Design With Explicit Target Trial Emulation for Evaluating COVID-19 Vaccine Effectiveness. Epidemiology, 2024. 35(2): p. 137-149.	USA	Covid-19	Covid-19 感染および ワクチン接 種歴のない 成人	BNT162b2 ワクチン接種	ワクチン接種な し	ワクチン の有効性	米国退役軍人 データ	ベースラインの暦日、 年齢、性別、人種、居 住区、喫煙の状態、 BMI などでマッチング	VAヘルスケアシス テムからの豊富な 情報を用いた場 合、明示的標的試 験エミュレーショ ンを用いたコホー トデザインと試験 否定的デザインに よるワクチン効果 推定値は類似して いたが、限られた データセットを用 いた場合には正反 対の方向に乖離し た。交絡因子や他 の重要な変数に関 する十分な情報が あるわれわれのよ うな環境では、絶 対リスクの推定を 可能にし、効果推
--	-----	----------	--	----------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	---	---

								定値の解釈を容易にする原則的なアプローチとして、明示的標的試験エミュレーションを用いたコホートデザインが望ましいかもしれない。	
McConeghy, K.W., et al., Infections, Hospitalizations, and Deaths Among US Nursing Home Residents With vs Without a SARS-CoV-2 Vaccine Booster. JAMA Netw	USA	Covid-19	米国のナースングホーム入居者	SARS-CoV-2 ワクチンのブースター接種	接種なし	ワクチンの有効性	地域特別養護老人ホームと退役軍人健康管理局地域生活センターのデータ	各データベースに登録されている人口統計学的背景因子で、アラトカムとの関連が示唆されたものを選定し、IPTW に使用。	デルタ型とオミクロン型が循環していた時期に、米国の大規模な老人ホーム 2 施設でブースター接種を行ったところ、SARS-CoV-2 感染と入院のリスクが低下した。

	Open, 2022. 5(12): p. e2245417.									
	McConeghy, K.W., et al., Early Mortality After the First Dose of COVID- 19 Vaccination: A Target Trial Emulation. Clin Infect Dis, 2024. 78(3): p. 625- 632.	USA	Covid-19	18 歳以上 の成人	ワクチン接種	ワクチン未接種	死亡	米国退役軍人 データ	ベースラインの心血管 疾患の診断、年齢、前 年度のインフルエンザ ワクチン接種歴、30 日前の検査値、ホーム レス、アフリカ系アメ リカ人の人種、最近の 体重減少歴、糖尿病、 腎疾患、神経症状など を考慮した IPTW	COVID-19 に対す るワクチン接種 は、最初の 60 日間 の死亡リスクの低 下と関連していた が、統計学的有意 差はなかった。
21	Monteiro, H.S., et al., Impact of CoronaVac on Covid-19 outcomes of	ブラジ ル	Covid-19	60 歳以上 の成人	ワクチン接種	ワクチン未接種	Covid- 19 に関 連した重 篤な転帰 (入院、	ブラジル・フ ォルタレザ市 のワクチン接 種とサーベイ ランスデータ	年齢、性別、居住地域 の人間開発指数のベ ースライン共変量につ いてマッチングされた	ワクチン納入の決 定的な遅れや有効 性試験の推定にお ける限られたエビ デンスにもかかわ
22										

elderly adults in a large and socially unequal Brazilian city: A target trial emulation study. Vaccine, 2023. 41(39): p. 5742-5751.					ICU 入室、死亡)	に関する大規模な観察データベース		らず、CoronaVac が高齢者の Covid-19 による死亡や重篤な罹患の予防に貢献したことを示している	
Rosen, J.B., et al., JYNNEOS post-exposure prophylaxis against mpox: Challenges using real-world outbreak data. Vaccine, 2024.	USA	mpox	mpox 症例患者に曝露された人	JYNNEOSTM ワクチン接種	接種なし	最後の曝露から症状発現までの期間 (潜伏期間)	ニューヨーク州 (NYS) 電子臨床検査報告システム (ECLRS)	曝露リスクおよび人種 / 民族で調整	ニューヨークでの PEP までの時間と観察された潜伏期間が相まって、従来の方法では PEP の有効性が過大評価された。 標的試験のエミュレーションでは、サンゾルサイズが小さいため信頼区間が広

42(3): p. 548-555.								くなくなったが、不死時間/バイアスは回避された。これらの評価結果は、PEPの有効性の信頼できる推定値として使用することはできないが、今後の評価において重要な方法論的考察を示すものである。
Shioda, K., et al., Comparative effectiveness of alternative intervals between first and second doses of the mRNA	USA	Covid-19	mRNA COVID-19 ワクチンを 少なくとも 1回接種した人	1回目と2回 目の投与感覚 の違い	—	SARS- CoV-2 感 染	米国ジョージ ア州の電子カルテデータ	人口統計学的特徴（年齢、性別、人種、民族性）、居住地の保健所地区、ワクチン接種前の COVID-19 感染の報告の有無などを調整
24								2回目の接種時期を約 1～2 週間遅らせることで、特にファイザー・バイオンテックワクチンの場合、長期的に SARS-CoV-2 感染のリスクを低減

COVID-19 vaccines. Nat Commun, 2024. 15(1): p. 1214.								できる可能性がある。複数回接種キヤンペーンの評価は、アウトブレイクの進展に伴いつくちんの有効性を示す証拠を提供するため、早期に定期的に実施すべきである。
Tran, V.T., et al., Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based	フランス	Covid-19	SARS-Cov-2 感染が確定または疑われ、症状が発症後 3 週間以上持続し、ペースライン時に少なくとも	ワクチン接種	ワクチン未接種	Long-covid の数、寛解割合など	ComPaRe long covid cohort: フランスにおける長期の covid 患者を対象とした全国規模の e-コホート	コビット-19 のワクチン接種により、感染症状が持続している患者において、症状の重症度が軽減され、120 日後の患者の社会生活、職業生活、家族生活に対する長期コビット

on ComPaRe e-cohort. BMJ Med, 2023. 2(1): p. e000229.			1 つの症状が Long-Covid に起因すると報告された患者					の影響が軽減された。
Wei, J., et al., Comparative effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccines against COVID-19. BMC Med, 2023. 21(1): p. 78.	UK	Covid-19	COVID-19 ワクチンを少なくとも 1 回接種した人	BNT162b2 (ファイザー・バイオンテック) 接種	ChAdOx1 nCoV-19 (オックスフォード・アストラゼネカ) 接種	IMRD における SARS-CoV-2 感染の確定診断、COVID-19 による入院、COVID-19 による死亡	年 齢、性別、Townsend Deprivation Index、地理的位置、人種、体格指数 (BMI)、ライフスタイル要因 (アルコール使用や喫煙状況など)、指標日以前過去 1 年間のインフルエンザ ワクチン接種歴、指標日以前の併存疾患で調整、プロペンシティスコアを使用	RS-CoV-2 感染と COVID-19 による入院に対して、BNT162b2 ワクチンは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンよりも有効であると思われるが、COVID-19 による死亡に対しては有効ではなかった。