

事後評価結果概要

000-001_福田 治久（九州大学）：

保健・医療・介護・行政データを統合した大規模データベースを活用したワクチンの有効性・安全性の検証に資する研究開発

【研究概要】

本研究開発研究の目的は、ワクチンの有効性と安全性を検証可能なデータベースを開発し、当該データベースを用いてリアルワールド下におけるワクチンの有効性、安全性、接種要因に関するエビデンスを創出することである。当該データベースに必要な情報は、ワクチン接種者を把握可能な「予防接種台帳」、ワクチン非接種者を判定するための「住民基本台帳」（「予防接種台帳」と組み合わせることで、「住民基本台帳」に出現するものの「予防接種台帳」に出現しない市民をワクチン非接種者と判定可能）、感染症や有害事象の発生状況を把握可能な「医療レセプトデータ」である。これらのデータを保有している基礎自治体に協力を求め、データ収集し、研究利用可能なデータベース加工を行った。本研究では解析に耐えうるサンプルサイズを確保するために、複数自治体を対象にデータベース開発を行い、実際にエビデンス創出を行った。

本研究開発計画は以下の5つの研究開発項目によって進められ、各々、以下の成果が得られた。

(1) 保健・医療・介護・行政データベースを統合した大規模データベースの開発

これまで研究開発代表者が構築してきたプロジェクト（LIFE Study）参加自治体に、本研究開発事業への研究協力を依頼し、「予防接種台帳」、「住民基本台帳」、「医療レセプトデータ」、「介護レセプトデータ」、「介護認定調査票」、「健診データ」、「各種行政データ」、「新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）」等のデータを収集した。これらデータはデータ連結可能な共通IDが欠落していることから、住基番号、氏名、生年月日、性別などの情報を駆使し、データ連結可能なデータベース仕様を開発した。また、個人情報保護のために、個人識別情報を自治体内で削除するためのプログラム開発を行い、最終的に13自治体を対象に2017年4月～2023年3月分のデータベース開発に成功した。また、一部の自治体が任意助成している带状疱疹ワクチンおよびおたふくかぜワクチンのデータ収集も行った。

さらに、本データベースの有用性を高めるために、医療レセプトデータの validation study を実施した。3医療機関に研究協力を要請し、病院が保有している検査結果データと医療レセプトデータを連結したデータベースを開発した。本データベースにより、検査によって判定された病名と医療レセプトデータによって判定された病名の一致状況が検証可能

になり、医療レセプトデータの有用性を評価できる仕組みが開発された。

(2) ワクチン接種状況と接種関連要因の検証

研究開発項目(1)によって作成されたデータベースを用いて、ワクチンの接種要因に関する検証を行った。対象は、高齢者を対象にした肺炎球菌ワクチンと乳幼児を対象にした麻疹風しん混合(MR)ワクチンである。高齢者肺炎球菌ワクチンでは、所得データ、居住地データなどの行政データと、健診受診データを用いた解析を行った。その結果、高齢、女性、低所得以外、医療機関への受診頻度の高さ、特定健診への受診などの属性がワクチン接種率と関連性が高いことが明らかとなった。また、MR ワクチンを対象にした研究では、住基台帳データも使用し、兄弟数、母親の年齢、家族構成、加入保険などがワクチン接種と関連性が高いことが明らかとなった。さらに時系列的な評価として、COVID-19 の流行が流行時期における定期予防接種完了に影響した可能性も見出された。自治体が保有する多様なデータを個人単位で統合することで、ワクチンの接種関連要因を明らかとしたこれらの成果は、今後のワクチン接種率を向上させるための方策立案に資するものであり、行政的価値の高い研究を実施できることを見出したものである。

(3) ワクチン接種歴と小児科疾患の関連性に関する研究

研究開発項目(1)によって作成されたデータベースを用いて、小児を対象としてワクチンの有効性と安全性に関する検討を行った。小児の分析に先立ち、高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチンをパイロット的に対象に定め、有効性と安全性に関する評価を行い、医療レセプトデータを用いたアウトカム評価システムについて検討した。検討の結果、有効性に関しては肺炎を含む侵襲性肺炎球菌感染症の罹患状況や総医療費を、安全性に関してはアナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群(GBS)、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)等の合併の有無を医療レセプトから評価できる可能性を見出した。安全性について解析した結果、高齢者肺炎球菌ワクチン接種後の免疫性血小板減少性紫斑病やギラン・バレー症候群は統計学的に有意に増大していないことを確認することができた。さらに、小児における水痘ワクチンの有効性評価では、水痘ワクチン接種により水痘の発症率を大幅に低下させることを統計学的に明らかにすることができた。これらの成果は、本研究開発課題において開発したデータベースは、依然としてサンプルサイズに課題を抱えているものの、一部のワクチンを対象にした有効性および安全性評価に活用できることを明らかにするものである。

(4) ワクチンの有効性・安全性評価のための統計手法の開発

ワクチンの有効性および安全性を評価する上での統計解析上の課題として、曝露とアウトカム双方の情報のバランスがとれていないことが挙げられる。特に定期接種ワクチンで

は、大多数の対象者がワクチンを接種しており、非接種者が極めて少ない。また、アウトカムである有害事象の発生は極めて稀である。

本研究のデータベースで安全性評価をする場合、基本的には利用可能なデータをすべて利用するが、統計的に有意な関連が検出されない場合も考慮し、事前に検出力を検討することが重要である。本研究課題では、ワクチン安全性評価でありふれた設定（アウトカムの発生確率が極端に低い、サンプルサイズが非常に大きい）の下、コホート研究デザイン、自己対照ケースシリーズデザインにおける検出力をシミュレーションで検討した。結果として、両方の研究デザインでも十分な検出力を保証するためには、ある程度のアウトカムの発生数、ひいては大規模なサンプルサイズが必要になったことが明らかになった。自己対照ケースシリーズデザインは、アウトカムを発生し、曝露を起こした症例のみで解析が可能なデザインであり、時間により変動しない交絡因子は原理的に除けるため、ワクチン安全性評価において有用なデザインである。しかし、イベント数は100例規模が必要であり、検出力もイベント数に応じて単調増加せず、増加と減少を繰り返しながら増加することにも注意が必要であることがわかった。

(5) 新型コロナワクチンの有効性・安全性評価

研究開発項目(1)によって作成されたデータベースを用いて、COVID-19 ワクチンを対象としてワクチンの有効性と安全性に関する検討を行った。分析に先立ち、インフルエンザワクチンをパイロット的に対象に定め、有効性と安全性に関する評価を行い、医療レセプトデータを用いたアウトカム評価システムについて検討した。COVID-19 ワクチンの有効性を評価するために、流行期別・ワクチン種類別に解析を実施し、いずれも高い有効性を確認することができた。さらに、test-negative design による解析を用いた検証も行い、同様に高い有効性を確認した。また、研究期間中にデータが追加される経過と共に25の有害事象について逐次解析を行い、途中経過においては心筋炎心膜炎リスクのシグナルが検出され、最終年度までに集積されたデータを用いた安全性評価においては新たな安全性シグナルの検出はなされなかった。これらの成果は、本研究開発課題で開発したデータベースに COVID-19 ワクチンのデータである「ワクチン接種記録システム (VRS)」と感染症法発生届のデータである「HER-SYS」をリンケージでき、諸外国と同様のエビデンスを創出することができた。

【配分額】

165（百万）円

【総合評価】

因果関係を明確にするために、自治体が保有する「予防接種台帳」、「住民基本台帳」、「医療レセプトデータ」、「介護レセプトデータ」、「介護認定調査票」、「健診データ」、「各種行政

データ」、「HER-SYS」等のデータを個人単位で統合可能な大規模データベースの開発に本邦で初めて成功した。さらに、当該データベースを用いて、新型コロナワクチン、高齢者用ワクチン、小児用ワクチンに関する有効性や安全性に関するエビデンスを創出することができた。本研究で開発されたデータベースを用いることで、ワクチン接種の最適化等に関するデータが明らかになり、将来的なワクチン接種勧奨のあり方を検討する際に活用できる。また、「若手研究者」を3年間雇用し、最終年度にはワクチンデータベース開発の全てを担わせることが可能になるまでに育成できた。本邦におけるワクチン疫学を主導できる研究者の養成ができたことは大きな成果として評価できる。

一方で、当初計画は大部分達成されていると思われるが、データベースの対象は30自治体の目標に対して最終的には13自治体となっており、ワクチンの有効性・安全性の解析対象も当初計画に記載されているロタウイルスワクチン、百日せきワクチンに関する結果が報告書には記載されていない。データベース対象が13自治体に留まったのはやむを得ない事情であったと思われるが、学術論文に加え、COVID-19に関する解析結果など、本研究で得られた成果を分かりやすく情報発信することも考慮いただきたい。加えて、市販後の安全性調査においてはより多くの自治体の協力が得られれば、バイアスの少ない副反応情報が得られる可能性がある。まれな副反応の把握率を如何に上げるかが課題である。