

分担研究報告書

双方向予防接種副反応評価システムの構築に関する研究

研究分担者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
研究協力者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症疫学センター  
西藤 成雄 西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック

研究要旨

予防接種後の有害事象は、予防接種後副反応疑い報告制度によって報告される。これには、副反応以外に、ワクチンとは無関係の様々な健康被害が紛れ込むことや、特定の有害事象が報道などで社会的に注目されることによる報告バイアスが起りやすい等があり、得られたデータを真の副反応の探知や検証に用いるのは困難である。また、副反応が懸念される事象が探知された場合、医療機関の協力のもとで速やかな疫学調査が必要であり、一方の報告システムでは因果関係の検証は困難である。

本研究は、重篤な副反応の探知と検証を行えるシステムの構築を目的とする。具体的にはワクチン接種歴と受診歴両方のデータを収集する、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築し、パイロット運用を通してワクチン接種と事象の因果関係の評価を行うことを目標としている。今年度はシステム構築の準備を行った。

A. 研究目的

現在、国内の予防接種後の有害事象は、予防接種後副反応疑い報告制度によって報告される。これには、副反応以外に、ワクチンとは無関係の様々な健康被害が紛れ込むことや、特定の有害事象が報道などで社会的に注目されることによる報告バイアスが起りやすい等があり、得られたデータを真の副反応の探知や検証に用いるのは困難である。また、副反応が懸念される事象が探知された場合、医療機関の協力のもとで速やかな疫学調査が必要であ

り、一方の報告システムでは因果関係の検証は困難である。

本研究は、ワクチン開発優先度の高い疾患の疾病負荷を継続的に評価できるシステムと、重篤な副反応の探知と検証を行えるシステムの構築を目的とする。具体的には副反応評価のデータベース構築のため、ワクチン接種歴と受診歴両方のデータを収集する、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築し、パイロット運用を通してワクチン接種と事象の因

果関係の評価を行う。

## B. 研究方法

ワクチンと副反応の因果関係を評価できるデータの構築を行うため、諸外国の同様なサーベイランスの情報をもとに、日本に適したシステムについて考察する。また、それらのうち、国内で実際に構築可能なシステムについて、協力機関と協力し、システムづくりの準備を行う。具体的には全国の有志の医師を結ぶネットワークを構築し、ワクチン接種歴と受診歴両方のデータが収集できるシステムを構築する。

### (倫理面への配慮)

研究協力機関から提供される情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。各研究実施機関において、情報取り扱いに必要な手続きを実施している。

## C. 研究結果

### 1. 諸外国の副反応因果関係評価システム

文献や過去の研究班報告書などから、海外（主に先進国）の副反応に関するシステムについて検討した。それらに共通する項目として、①副反応を含む有害事象を誰でも報告できるサーベイランス（シグナル探知）、②シグナル探知後すぐ原因を追究する調査チームの存在（rapid response team）、③因果関係を判断する疫学研究の基盤（仮説の証明のためのデータベースや解析を行う専門家、議論する専門家会議等の存在）、④それらに基づいた補償システムの4つが挙げられた。今回の研究テーマは③について、国内に最も適したシステムの構築であるため、③についてさらに各国の状況について検討した。

例えば米国は、Vaccine Safety Datalink と呼ばれるワクチンデータベースが存在している。これは保険会社の協力のもと、保険を用いて接種したワクチンと医療機関受診記録を ID によりリンクさせ、ワクチン接種歴と接種日、症状発症日、診断名などを吸い上げたデータベースである。北欧諸国においては国民全背番号制の社会システムを利用し、同様にワクチン接種歴と接種日、症状発症日、診断名等によるデータベースであった。また、シンガポールやオーストラリアではアクティブサーベイランスによる因果関係の評価が行われていた。定点医療機関を指定し、ワクチン副反応として起こり得る診断名で入院した患者に対し、担当者が積極的にワクチン接種歴を収集する方法であり、これも同様にワクチン接種歴等の情報が収集されている。最後に、英国でも同様のデータベースが存在していた。General Practitioner Research Database (GPRD) と呼ばれるデータベースは総合診療医の診療記録のネットワークから必要な情報をコンピューターが自動で収集し、ワクチン接種と副反応の因果関係について解析できるデータベースが構築されるシステムであった。

### 2. 国内の副反応因果関係評価用データベースの構築

諸外国のシステムを検討した結果、国内で最も実施可能なシステムは、英国の GPRD と考え日本版 GPRD の構築の検討を行った。

GPRD は参加する医療機関はランダムに選択されていたが、受診者の人口の10%前後（出生数では1/6程度）をカバーすることが目標とされており、全国に医療機関が分布することが条件とされていた。国内で類似した人口規模をカバーし、かつ接種機会が多い医療機関とし

て日本の場合は小児科開業医が最も適していると考え、日本外来小児科学会と連携し、本研究を進めることとした。

日本外来小児科学会の一斉送信メール(以下一斉メール)と、同学会会員が有志で運用している季節性インフルエンザの流行状況を報告し、共有するシステム「ML-flu データベース: 代表: 西藤成雄先生」(以下 ML-flu) を母体とすることとし、図のようなシステムの構築を検討した。

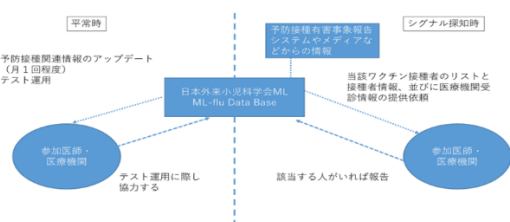


図. ML-flu を活用した日本版 GPRD (案)

平常時は、一斉メール、ML-Flu 参加者にインフルエンザの流行状況をはじめ、感染症情報、並びに予防接種の最新情報を提供する。これにより、本活動を周知するとともに、予防接種に関する最新情報をアップデートすることで参加者へのインセンティブの役割を果たす。

国の予防接種副反応報告システム、メディアニュースなどでワクチン接種後の副反応発生のシグナルを探知した場合、シグナルに関与するワクチンを接種した人の情報、並びにその後の医療診療状況を確認する。具体的に収集する情報は以下のとおり：

- 患者基本情報- 医療機関 ID、住所 (市町村まで)、生年月、年齢、基礎疾患など
- ワクチン接種歴- 接種したワクチン名、日時、ロット番号など
- ワクチン接種後 1 か月以内の医療機関受診歴とその内容

今年度の活動は日本外来小児科学会のリサーチ委員会において活動の内容を発表し承諾を得るとともに、これまでインフルエンザの報告のみであった ML-flu のウェブサイト副反応に関する情報が入力できるように改訂した。

来年度はこのシステムを用いて実際に情報収集を試み、問題点や改善点などについて評価とシステムの改善を行う。その翌年度は実際の事象 (なければ過去の事象) についてシステムを用いてワクチンと事象の因果関係を評価する予定である。

#### D. 考察

諸外国ではシグナル探知の目的に使用されているワクチン接種後の副反応と疑えば、だれでも報告できる受動的なサーベイランスシステム (予防接種副反応報告システム) によって探知されたシグナルをもとに、より積極的にデータを収集してワクチンと副反応の因果関係を検討するデータベースを保有している。本研究はわが国にも同様のデータベースを構築することが目的であり、その目的達成のために最も国内で既存のシステムを活用してデータベースを構築する試みである。このデータベースが構築されれば、同一人物のワクチン接種情報 (ワクチンの種類、ロット番号、接種日など) と発症した症状 (発症日、臨床所見、転帰など) が収集でき、ワクチンと事象の因果関係について、疫学、統計学的に解析が可能となる。

様々な国のシステムを評価したが、わが国は米国のように保険を用いた予防接種が行われておらず、北欧諸国のような総背番号制による医療制度の情報管理もされておらず、アクティブサーベイランスは実施可能ではあるが、副反応患者が必ずしも入院するとは限らないため、制限がある。英国で実施されている GPRD

は国内で最もワクチンを接種する開業医をネットワークでつなぐことで実施可能と考えられた。

現在日本外来小児科学会と提携して本システムの実用化に取り組むプラットフォームが完成した。本システムの制限としては①医療機関が関心を持って参加する、②有害事象を発生した患者がワクチン接種をした医療機関に受診する、③参加医療機関への直接的なメリットが明確でない、の3つがあげられる。制限や運営上の問題点については、来年度以降のパイロット研究において明らかにし、改善していきたいと考えている。

#### E. 結論

諸外国における予防接種による副反応の因果関係を評価するシステムはどのようなものであれ、予防接種日と症状発症日が正確に把握できるデータベースを有していた。現時点で国内でそのようなデータベースは構築されていない。予防接種と副反応の因果関係を明確に評価できるデータベースがあり、実際に有害事象報告システムでシグナルが探知された場合に、それらのデータベースを用いて副反応とワクチンの因果関係を評価するデータベースが必要であり、それにより安全・安心な予防接種システムとして実施できると思われる。国内で実施可能なデータベースの構築を次年度以降進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

該当なし  
学会発表  
該当なし

#### 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