

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
開発優先度の高いワクチンの有効性・疾病負荷及び安全性・副反応の評価に資する
医療ビッグデータ等を用いたデータベース構築に関する探索的研究

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、一方向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、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。今年度は本システムの検証と海外の類似システムの調査を行った。

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、一方向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、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。昨年度はこのシステム構築に向けた準備を行ったが、今年度は実際に運用するにあたっての課題の評価、並びに海外における類似システムの調査を実施した。

B. 研究方法

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ために、すでに運用されている ML インフルエンザ流行前線情報 DB(通称 ML-Flu、代表西藤成雄)をベースに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、ML-Flu の既存の利用者について検討し、その可能性と課題を検討した。また、昨年度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検討し、国内において実行可能と考えられたイギリスのシステムについて現地に訪問し詳細な情報収集を行った。

(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. ML-Flu の可能性と課題の評価

ML-Flu は全国の小児科医が多く参加するメーリングリスト(ML) で、有志を募りインフルエンザの迅速診断を行った症例をインターネット(INET)のデータベース(DB)に自主的に報告し、各地・日本のインフルエンザの流行を知らせあうプロジェクトである。国内の1%程度の小児科医が参加しており、感染症診療に熱心な意思が多く参加しているが、あくまで任意での参加である。毎年約200人の医師が患者を報告しており、その報告数の推移は国の感染症サーベイランス(NESID)のインフルエンザの結果をほぼ相関している($R^2=0.98$:2016/17シーズン)。ただし、毎年熱心に報告している医師は約50人程度で、都道府県で有志医師の数に偏りがあり、個人レベルでも報告数に差があることが判明した。

情報収集についてはできるだけ簡易にできるようにするために、質問内容を絞り込み全部で8問の調査票を作成した(別添①)。22人の有志医師に入力していただいたところ、95%の医師が5分未満で入力を終えられたと回答し

た。

2. イギリスにおける予防接種副反応サーベイランスシステムの詳細

海外（主に先進国）の副反応に関するサーベイランスシステム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。昨年度、国内の予防接種制度、医療システム、その他さまざまな要素を検討した結果、イギリスで実施されている Clinical Practitioner Research Database (CRPD) が最も日本国内で導入するシステムのモデルとなりうると判断した。

CRPD 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。CPRD 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を理想的な条件として参加医療機関を選出していた。運営は医薬品・医療製品規制庁（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency、MHRA）によって行われ、常勤スタッフが複数在籍し、データの質の担保（quality assurance）も行っていた。また、参加する医療機関にはワクチンの無料供給というインセンティブがあった。

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。

昨年度日本国内の状況などを鑑み最も参考になるシステムはイギリスの CPRD と評価し、その詳細を調査した。このシステムを動かしているポイントは、現場の医師の負担が少ないこと（カルテや予防接種歴がすべて国のデータベースに自動的に登録される仕組みが構築されている）、参加者にとってインセンティブがある（ワクチンの無料供給）、そして参加者の調整やデータの質を管理するスタッフが常駐していることであった。

今回の CPRD の詳細な検討から、国内で構築を試みているシステムに関しては以下の課題があると考えられた。

①現場の医師への入力への負荷

国内でワクチンの接種機会が多い医療機関としては小児科開業医が考えられ、日本外来小児科学会とも連携して本研究を今年度から進めることになった。クリニックの一部では電子カルテ化が進んでいるが、これらの診療情報と

ワクチン接種歴が一つのデータセットにはなっていない。従って何らかの形で積極的にワクチン接種歴と副反応と考えられた症状の発症日の情報を収集する必要がある。調査票を利用して情報を収集する必要があるため、調査票を簡素化し、ワクチン接種歴に関する情報も必要最低限にして5分以内で回答できるように工夫した。しかし、小児科開業医がADEMやギランバレー症候群といった稀な疾患を診る頻度の情報が不明であり、相当数の医師の参加が不可欠であり、対象集団として適切か検討する必要がある。また、ワクチンを接種して副反応を発生しなかった場合の情報収集について、どのように進めていくか、現時点ではSelf Case Control Studyを実施する以外に方法が見当たらないが、この方法も制限があるため万全ではない。常駐するスタッフがいるわけではないため、情報の質と合わせて課題がある。

また、インセンティブについては、ワクチンの供給などは不可能であるため、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を考えているが、どこまで参加者の興味を引くかは未知である。

今年度インフルエンザシーズンに合わせて実施する予定であったパイロット研究は、COVID19のパンデミックの影響もあり実施できなかった。来年度は本システムの制限である上記3点については、来年度早々に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る。現時点では国内に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、事象発生の際にはそのシステムによって因果関係を評価し、実際に関係ありと判明したものについて補償が実施されるべきである。

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

添付①

問1	入力日の日付をご記入ください。	2017年2月 日
問2	入力日より3か月以内に無菌性髄膜炎患者（疑い例を含む）を診断されましたか？	<input type="checkbox"/> はい→問2以降をご回答ください <input type="checkbox"/> いいえ→終了（問8へ）
問3	診断日はいつでしたか？	西暦 201 年 月 日
問4	診断日の患者さんの年齢は？	歳
問5	患者さんの性別は？	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
問6	患者さんは診断日前1か月以内にワクチン接種歴はありますか？	<input type="checkbox"/> あり→問5以降をご回答ください <input type="checkbox"/> なし→終了（問8へ）
問7	接種されていた全ワクチンについて、以下の項目についてお答えください	
ワクチンの種類	何回目の接種でしたか	接種日 Lot番号 (必須ではありません)
		201 年 月 日
問8	この症例NO.1記録を書くために要した時間はどの程度でしたか？	