

別添 1

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

平成 30 年度 総括研究報告書

研究代表者 中島 一敏

令和元（2019）年 5 月

別添 2

目次

I.	総括研究報告	3
	中島一敏	
II.	分担研究報告	
1.	NDB サンプルングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究	11
	池田俊也	
2.	NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いたワクチン効果・疾病負荷に関する研究	19
	堀口裕正	
3.	NESID 情報や疫学調査による疾病負荷推定	62
	砂川富正	
4.	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	68
	神谷元	
5.	予防接種後副反応の因果関係評価に関する世界標準的手法に関する研究 ..	72
	中島一敏	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	
	なし	

平成 30 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)
総括研究報告書

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

研究代表者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部教授

研究要旨

予防接種基本計画（平成 26 年 3 月厚生労働省告示 121 号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの 6 つのワクチンの開発優先度が高いとされている。導入の際には、その効果として疾病負荷の減少が期待されるが、我が国には継続運用可能な疾病負荷評価システムが整備されていない。また、副反応疑い事象が発生した場合の因果関係評価システムも欠如している。本研究では、持続可能な疾病負荷評価システムとして、NDB、次世代医療基盤法に基づくデータ、NESID に注目し、その適応可能性について検討した。また、副反応の因果関係評価システムとして、医療機関との双方向ネットワークの構築、国際標準の因果関係評価法を検討した。

疾病負荷の評価に関して、次世代医療基盤法に基づくデータはまだ利用可能な状況ではないが、NCDA データを用いた研究がパイロット研究となりうることが示された。また、NESID は、「継続可能な疾病負荷評価システム」として長年の実績があるが、ノロウイルス感染症を含む感染性胃腸炎は、小児科定点報告疾患であり成人の疾病負荷評価ができない。そのため、インフルエンザサーベイランスの仕組みを感染性胃腸炎に応用する疫学研究を行い、全年齢層での感染性胃腸炎、さらにノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示唆された。NDB は、サンプリングデータを用いたパイロット研究により、対象疾患の疾病負荷評価のデータソースとなりうることが示唆された。

副反応の迅速な因果関係評価システムの構築に関しては、諸外国のシステムをレビューした上で英国 GPRD に注目し、日本外来小児科学会と連携し日本版 GPRD の構築を行った。同学会で運用実績のある一斉メールや、ML-flu のシステムを応用し、継続運用が可能な因果関係評価システムの実用化を図っている。国際標準的な副反応因果関係評価手法としては、WHO が開発した CAAEFI について検討した。CAAEFI は、WHO が CIOMS と共同で作成した AEFI の原因特異的分類を用いたシステムで、症例調査に基づいて行われ、一定の迅速性、透明性、科学的妥当性などの利点を有する。

今後は、これらの研究を継続し、我が国で継続利用可能なシステムについて引き続き検討したい。

A. 研究目的

予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとされている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果を評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷の変化は、継続的に評価することが必要となる。

現在、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、予防接種と因果関係のある副反応以外に、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の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。

疾病負荷の評価は、感染症法に基づく感染症発生動向調査（NESID）のデータと、医

療ビッグデータ、すなわち、全国のレセプト情報を用いた NDB、現在利用可能な国立病院機構が開発した NCDA や今後利用可能となる次世代医療基盤法に基づくデータ等の診療情報を用いる。これら特徴の異なるデータに基づき推定された疾病負荷を比較することで、各々の弱点を補完し、継続的、包括的な疾病負荷評価が可能なデータベースを構築することを検討する。

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。また、MR ワクチンを含む混合ワクチンとして MMR ワクチンを想定した場合、副反応として無菌性髄膜炎が予想されることから、無菌性髄膜炎の疾病負荷の推定も行う。

B. 研究方法

1. ワクチン効果・疾病負荷研究

下記（1）～（3）の異なる手法で、疾病負荷を評価し、継続運用可能なシステムの構築を検討する。

（1）NDB サンプルングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究(分担研究1)

NDB（ナショナルデータベース）による疾病負荷の推計の可能性と課題を明らかにすることを目的として、NDB サンプルングデータを用いて感染症の疾病負荷を試みた。

2011 年～2015 年の 1 月・4 月・7 月・10 月の NDB サンプルングデータ（医科入院外、医科入院、DPC）を用いて、RS ウイルス感染症、ノロウイルス感染症、髄膜炎、ロタ

ウイルス感染症、腸重積症のレセプト数、患者数・新患者数、および医療費の推計を行った。レセプト数と患者数は、抽出率で割りもどして全国推計値で示した。

医療費については診療報酬改定のタイミングを考慮し、2012年4月～2014年1月の外来と入院・DPCにおける平均医療費と2014年4月～2015年10月の外来と入院・DPCにおける平均医療費を算出した。

尚、各疾患は以下の病名で定義した。

- ・ RSウイルス感染症： RSウイルス感染症、RSウイルス脳症、RSウイルス肺炎、RSウイルス気管支炎、RSウイルス細気管支炎、急性細気管支炎
- ・ ノロウイルス性胃腸炎： ノロウイルス性胃腸炎、ノロウイルス性胃腸炎に伴う痙攣、ノロウイルス性腸炎、ノロウイルス脳症、流行性嘔吐症、急性胃腸炎
- ・ 無菌性髄膜炎： 無菌性髄膜炎、エコーウイルス髄膜炎、エンテロウイルス髄膜炎、コクサッキーウイルス髄膜炎
- ・ ロタウイルス感染症： ロタウイルス感染症、ロタウイルス性胃腸炎、ロタウイルス性胃腸炎に伴う痙攣、ロタウイルス性腸炎、ロタウイルス脳症、乳児冬季下痢症、白色便性下痢症
- ・ 腸重積症： 回腸重積症、回盲部腸重積症、小腸重積症、大腸重積症、腸重積症、腸重積症再発、直腸重積症

(2) NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いた疾病負荷研究 (分担研究 2)

NCDA は、全国の国立病院 63 施設より年間 190 万患者の電子カルテ情報を自動収集する診療情報集積基盤である。この分担

研究では、最終的に本来次世代医療基盤法に基づくデータ等で実施できるシステムを構築することが目的であり、NCDA を使った研究はそのパイロット的な位置づけである。ただし、両者のデータの状況が大きく異なる場合にはパイロットとしての成果が本来のデータセットを利用する際に利用できない可能性が出てくるため、2 者がどのような関係であるかを比較し NCDA のフィージビリティテストを行った。

(3) 感染症発生動向調査 (NESID) 情報や疫学調査による疾病負荷推定 (分担研究 3)

インフルエンザサーベイランスでは、全国約 5000 の定点医療機関からの報告をもとに全数推定を行っている。この推定方法をノロウイルスの疾病負荷研究に適応した。すなわち、国内 2 カ所の研究対象地域 (三重県全域、沖縄県全域) において、(A) 各県内の「(内科を含む) インフルエンザ定点」(定点数：三重県 72、沖縄県 54) から、個人情報のない年齢群・性別のみの集計情報の収集、(B) 一部の医療機関からの便検体の採取と病原体検索を行った。

(A) <各県共通>全てのインフルエンザ定点より、NESID の「感染性胃腸炎」の定義を満たす患者に関する週単位の受診者数、性別、年齢を毎週一回収集する。

(B) (A) の一部の医療機関から、便検体を一定数採取のうえ、沖縄県衛生環境研究所及び三重県衛生研究所にてノロウイルスの検査を実施した。ノロウイルス検出時には、必要に応じ遺伝子型などのを、ノロウイルスが陰性の場合には必要に応じ他病原体の検出を行った。

(A) により、症候群としての感染性腸炎

の推定受診者数を県レベルでの人口規模で計算し、かつ (B) により、感染性胃腸炎に占めるノロウイルスの割合を算出した。(A) × (B) により、ノロウイルスによる受診者数を推定した。各医療機関の外来受診者延べ数のうちのカバー率から、推計の幅をより適正なものにしていくことを検討した(一部実施)。

2. ワクチンの安全性に関する研究

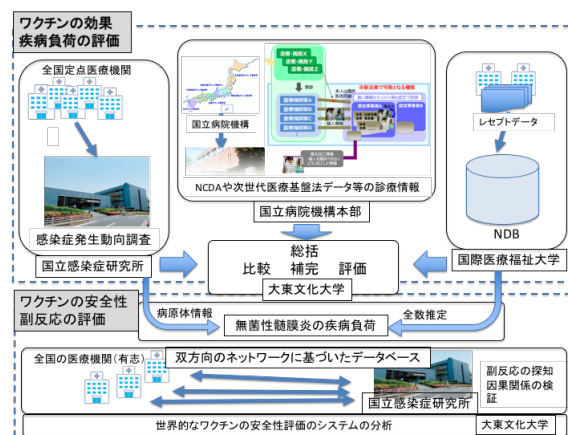
(1) 双方向予防接種副反応評価システムの構築に関する研究(分担研究4)

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。

(2) 予防接種後副反応疑いの因果関係評価に関する世界的標準的手法に関する研究(分担研究5)

近年、国際社会におけるワクチンの安全性への関心の高まりを背景に、2013年、WHOは予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI)を開発し、この手法を用いたAEFI調査を啓発推進している。CAAEFIは、我が国においても有用である可能性が考えられたことから、WHOの諮問機関であるワクチン安全性に関する世界諮問委員会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety: GACVS)の

会議にオブザーバー参加し、CAAEFIに関する情報収集を行い、さらに、ワクチン安全性に関する現在の世界的なトピックスや課題について情報収集を行った。さらに、CAAEFIに関する文献的考察を行った。



(倫理的配慮)

本研究に関する包括的な倫理審査を、大東文化大学人を対象とする医学系研究に関する倫理審査委員会で承認を得た。さらに、分担研究に関して、分担研究者の所属組織における倫理審査組織の承認を得た。いずれの研究も個人が特定できる情報は取り扱っていない。

C. 研究結果

1. ワクチン効果・疾病負荷研究

(1) NDB サンプリングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究

医科外来データを用いて推計した各月のレセプト数、患者数、新患数を分担研究1の表2に示した。医科入院データを用いて推計した各月のレセプト数と新患数を同表3に示した。DPC データを用いて推計した各月のレセプト数を同表4に示した。2012年4月～2014年1月の患者の平均医療費と

2014年4月～2015年10月の患者の平均医療費を同表5に示した。

（2）NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いた疾病負荷研究

・次世代医療基盤法に基づくデータと NCDA の代替可能性について

国立病院機構の保有する NCDA について、分担研究2の参考資料にて、現況のパンフレット、仕様書等を示した。次世代医療基盤法に基づくデータベースについては、AMED 研究費（臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業）SS-MIX2を基礎とした大規模診療データの収集と利活用に関する研究〔研究代表者 山本隆一（一般財団法人医療情報システム開発センター理事長）〕にて構築・検証が行われており、NCDA のデータセットを次世代医療基盤法に基づくデータでベースに格納する実証実験を行っている。その研究結果により、国立病院機構が次世代医療基盤法に基づく仕組みに参加する場合に NCDA データが次世代医療基盤法に基づくデータ等に代替可能なデータとなりうることを確認できた。

・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の運用にむけた調査について

2019年3月に倫理審査の承認をえて研究を開始した。

（3）感染症発生動向調査（NESID）情報や疫学調査による疾病負荷推定

本分担研究は、別研究班を母体として開始されており、2016/17 シーズンから、三重県、沖縄県ともに比較可能な情報が得られている。2016年第36週～2017年第35週（2016/17 シーズン）において、10万人あ

たりの感染性胃腸炎の全年齢の患者数は、三重県と沖縄県ともに、約5,000人弱と類似したが、年齢群別推計受診患者数は、三重県で小児の人口あたりの患者数が沖縄県より多かった。（分担研究3図2）15歳以上と15歳未満の比較では、三重県では同程度であったが、沖縄県では15歳以上が約3倍と小児の割合が高かった（同表3）。感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合は、三重45.6% 沖縄27.1%であったことから、ノロウイルスによる胃腸炎推計受診患者数は、三重県で人口10万人あたり約2000人と沖縄県の約1000人の約2倍と推計された。2017/18 シーズン、2018/19 シーズンも継続して情報を収集しているが、詳細は分析中である。

2. ワクチンの安全性に関する研究

（1）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

・諸外国の副反応因果関係評価システム

海外（主に先進国）の副反応に関する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的基盤（仮説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補償システムの4つが挙げられた。本分担研究テーマは③の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。

米国の Vaccine Safety Datalink（VSD）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を利用し、ワクチン接種歴と接種日、症状発症日、診断名等のデータベースが存在する。シンガポールやオーストラリアでは、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のワクチン接種歴を積極的に収集するアクティブサーベイランスを用いた因果関係の評価が行われている。英国では、General Practitioner Research Database (GPRD) と呼ばれる、総合診療医の電子カルテから必要な情報を自動で収集するデータベースを用いることで、ワクチン接種と副反応の因果関係の検証を行なっている。

・国内の副反応因果関係評価用データベースの構築

我が国においては、英国の GPRD の応用の実現可能性が高いと考えられたことから、日本版 GPRD の構築を検討した。小児科開業医を協力医療機関とするべく、日本外来小児科学会と連携し、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の報告・共有システム「ML-flu データベース：代表：西藤成雄先生」（以下 ML-flu）を母体とした双方向のシステムの構築を検討した。（分担研究 4、図）日本外来小児科学会のリサーチ委員会において本研究の承諾を得、インフルエンザに特化していた ML-flu のウェブサイトが副反応報告が入力できるように改訂した。

（２）予防接種後副反応疑いの因果関係評価に関する世界的標準的手法に関する研究

WHO が 2013 年に開発し、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版

（CAAEFI）は、国際医学団体協議会（CIOMS）と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。CAAEFI は、副反応が疑われる患者の予防接種と副反応に関する症例の記述疫学調査結果を用いており、適格性の確認、チェックリストを用いた情報整理、アルゴリズムによる分析、分類の 4 つのステップで進められる。因果関係評価は、ワクチン製品関連、品質欠損関連、接種エラー関連、接種不安関連、紛れ込みに大別される。記述疫学手法を用いていることから、解析疫学手法より迅速性において有利である。

D. 考察

分担研究 1 により、NDB（ナショナルデータベース）による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計は一定程度可能と考えられたが、病名を広く定義したために患者数等が過大推計になっていることなど、推計上の課題も認められた。今後、病名定義を再検討するとともに、処置・検査等の条件を組み合わせることにより、推計の精緻化を進める必要がある。

本研究では、次世代医療基盤法に基づくデータを用いた持続可能な疾病負荷評価のシステム構築を検討することが目的の一つであるが、そのデータはまだ利用可能な状況にない。分担研究 2 では、NCDA データをパイロットデータとして利用することで、将来の次世代医療基盤法に基づくデータを用いるシステムの構築を計画したが、両者

のデータの状況が大きく異なる場合には、パイロットデータとしての研究計画に問題が生じる可能性が生じる。そのため、最初にフィージビリティスタディを行ったが、それにより、NCDA のデータが次世代医療基盤法に基づくデータの代替可能であることが明らかとなり、NCDA のデータを用いた疾病負荷評価がパイロット研究となることが確認された。今後、NCDA のデータを継続的に評価し、その精度等を分析することが、目的達成に有用であると考えられた。さらなる開発・検証を進めていきたい。

分担研究 3 では、国内 2 カ所（三重県、沖縄県）で、NESID のインフルエンザ定点を用いた「感染性胃腸炎の強化サーベイランス」を実施し、2016/17 シーズンより両地域で、全年齢の感染性胃腸炎の推計受診患者数の算出を行うことが可能となった。さらに、一部病原体検査を実施することで、ノロウイルスの疾病負荷（患者数）も推計した。ノロウイルスによる感染性胃腸炎は季節性の流行性疾患であることから、国内におけるノロウイルスの疾病負荷を明らかにするためには、このサーベイランスを継続することが重要である。

分担研究 4 では、我が国における副反応の因果関係評価のための双方向システムの構築を検討した。海外における因果関係評価のためのシステムのレビューでは、調査を行った米国、英国、北欧諸国、シンガポール、オーストラリアは、それぞれ特徴はあるものの副反応とワクチンの因果関係を検討できるデータベースやサーベイランスを有しており、我が国においても何らかのデータベースを構築することが必要と考え

られた。諸外国の制度を検討した結果、英国の GPRD 類似のシステムは、我が国への応用可能性が高いと考えられた。日本外来小児科学会と提携して日本版 GPRD の実用化に取り組むプラットフォームを構築した。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。

分担 5 では、WHO が推進する国際標準的な副反応因果関係評価システムについて検討した。WHO が 2013 年に開発した予防接種後副反応因果関係評価手法改訂版 (CAAEFI) は、国際医学団体協議会 (CIOMS) と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された世界標準的な方法と位置づけられる。本手法は副反応が疑われる症例調査を用いた記述疫学手法であることから、解析疫学に比較して迅速性において利点となる。副反応と予防接種の因果関係を速やかに検証するシステムを有さない我が国においては、有益である可能性が示唆された。我が国における有用性や有効性に関しては、さらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究班の 2 つの研究課題の一つは、開発優先度の高いワクチンの対象疾患の疾病負荷を評価する継続運用可能なシステムの構築である。期待されるデータソースのうち、次世代医療基盤法に基づくデータに関

しては、まだ利用可能な状況ではなく不透明な部分もあるが、分担研究2により、NCDAデータを用いた研究がそのパイロット研究となりうることを示された。また、NESIDは、インフルエンザ等のサーベイランス対象疾患で毎年全数推定を行っており、「継続可能な疾病負荷評価システム」として長年の実績がある。しかし、ノロウイルス感染症の雛形サーベイランスと考えられる感染性胃腸炎は、小児科定点報告疾患であり成人を含めた疾病負荷評価を行うことができない。分担研究3では、病原体検出を含めたインフルエンザサーベイランスの仕組みを感染性胃腸炎に応用することで、全年齢層での感染性胃腸炎の全数推定、さらにノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示唆された。今後継続評価することが必要であるが、インフルエンザサーベイランスの仕組みを応用していることから、将来は、サーベイランスの改定により、継続評価可能なシステムとなりうると思う。分担研究1では、NDB データが、対象疾患の疾病負荷評価のデータソースとなりうることを示唆された。現在はサンプリングデータを用いたパイロット研究であるが、今後、本格運用することで疾病負荷を評価するとともに、さらに、病名定義について再検討し、過大評価の懸念に取り組みたい。

もう一つの研究課題は、副反応の迅速な因果関係評価システムの構築である。分担研究4では、予防接種を含めた小児科医療を小児科開業医が担っている日本の現状から、諸外国のシステムの中でも英国 GPRD に注目し、日本外来小児科学会と連携し日本版 GPRD の構築を行っている。同学会で運用実績のある一斉メールや、ML-flu のシステム

を応用することで、継続運用が可能な因果関係評価システムの実用化を図っている。今後はパイロット運用を行い、システムの制約や運営上の課題について検討改善を図る。分担研究5では、国際標準的な副反応因果関係評価手法である CAAEFI について検討した。上記分担研究4でレビューした諸外国では因果関係評価システムが整備されているが、世界では整備されていない国も少なくない。CAAEFI は、WHO が CIOMS と共同で作成した AEFI の原因特異的分類を用いたシステムで、症例調査に基づいて行われる。潜在的には、一定の迅速性、透明性、科学的妥当性を有すると考えられるが、我が国における適応については、今後さらなる検討が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 30 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)
分担研究報告書

NDB サンプルングデータを用いた感染症の疾病負荷に関する研究

研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学医学部公衆衛生学教授

研究要旨

研究目的: NDB(ナショナルデータベース)による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計の可能性と課題を明らかにすることを目的として、NDB サンプルングデータを用いて感染症の疾病負荷を試みた。

研究方法: 2011 年～2015 年の 1 月・4 月・7 月・10 月の NDB サンプルングデータ(医科入院外、医科入院、DPC)を用いて、RS ウイルス感染症、ノロウイルス感染症、髄膜炎、ロタウイルス感染症、腸重積症のレセプト数、患者数・新患数、および医療費の推計を行った。

研究結果: NDB(ナショナルデータベース)による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計は一定程度可能と考えられた

考察及び結語: 病名を広く定義したために患者数等が過大推計になっていることなど、推計上の課題も認められた。今後、病名定義を再検討するとともに、処置・検査等の条件を組み合わせることにより、推計の精緻化を進める必要がある。

A. 研究目的

予防接種基本計画(平成26年3月厚生労働省告示121号)では、MRワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとしている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果を評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷は、継続的に評価することが必要となる。

本研究では、NDB(ナショナルデータベース)による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計の可能性と課題を明らかにすることを目的として、NDBサンプリングデータを用いて感染症の疾病負荷を試みた。

B. 研究方法

2011年～2015年の1月・4月・7月・10月のNDBサンプリングデータ(医科入院外、医科入院、DPC)を用いて、RSウイルス感染症、ノロウイルス感染症、髄膜炎、ロタウイルス感染症、腸重積症のレセプト数、患者数・新患者数、および医療費の推計を行った。レセプト数と患者数は、抽出率で割りもどして全国推計値で示した。

医療費については診療報酬改定のタイミングを考慮し、2012年4月～2014年1月の外来と入院・DPCにおける平均医療費と2014年4月～2015年10月の外来と入院・DPCにおける平均医療費を算出した。

なお、各疾患は表1に示した病名により特定

した。

(倫理面への配慮)

NDBサンプリングデータは専用の解析室において解析を実施した。また、国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認を得た(18-Im-013)。

C. 研究結果

医科外来データを用いて推計した各月のレセプト数、患者数、新患者数を表2に示した。なお、診療年月とSYの診療開始年月が一致する患者を新患者と見なした。

医科入院データを用いて推計した各月のレセプト数と新患者数を表3に示した。なお、診療年月とSYの診療開始年月が一致する患者を新患者と見なした。

DPCデータを用いて推計した各月のレセプト数を表4に示した。

2012年4月～2014年1月の患者の平均医療費と2014年4月～2015年10月の患者の平均医療費を表5に示した。

D. 考察

NDB(ナショナルデータベース)による感染症ならびにワクチン副反応の疾病負荷の推計は一定程度可能と考えられたが、病名を広く定義したために患者数等が過大推計になっていることなど、推計上の課題も認められた。今後、病名定義を再検討するとともに、処置・検査等の条件を組み合わせることにより、推計の精緻化を進める必要がある。

E. 結論

NDBサンプリングデータ(医科入院外、医科入院、DPC)を用いて、RSウイルス感染症、ノロウイルス感染症、髄膜炎、ロタウイルス感染症、腸重積症のレセプト数、患者数・新患者数、および医療費の推計を行い、NDB(ナショナルデータベース)による感染症ならびにワクチン

副反応の疾病負荷の推計は一定程度可能であることが確認された。

2. 学会発表
なし

F. 健康危険情報
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし

表1 病名定義

RSウイルス感染症

	病名	病名管理番号	ICD10コード		病名交換用コード
1	RSウイルス感染症	20050328	B348	___	T0CJ
2	RSウイルス脳症	20101446	B348	G948	ERRQ
3	RSウイルス肺炎	20050331	J121	___	MP5S
4	RSウイルス気管支炎	20050329	J205	___	CC78
5	RSウイルス細気管支炎	20050330	J210	___	HTB2
6	急性細気管支炎	20058382	J219	___	ED0F

ノロウイルス性胃腸炎

	病名	病名管理番号	ICD10コード		病名交換用コード
1	ノロウイルス性胃腸炎	20087038	A081	___	FHJV
2	ノロウイルス性胃腸炎に伴う痙攣	20099042	A081	R568	G072
3	ノロウイルス性腸炎	20087079	A081	___	T8SR
4	ノロウイルス脳症	20101447	A081	G948	N383
5	流行性嘔吐症	20077644	A081	___	B456
6	急性胃腸炎	20058206	A099	___	RFVR

無菌性髄膜炎

	病名	病名管理番号	ICD10コード		病名交換用コード
1	無菌性髄膜炎	20076777	G030	___	V95N
2	エコーウイルス髄膜炎	20051313	A870	G020	NVP8
3	エンテロウイルス髄膜炎	20051365	A870	G020	TF5M
4	コクサッキーウイルス髄膜炎	20051835	A870	G020	LDVQ

ロタウイルス感染症

	病名	病名管理番号	ICD10コード		病名交換用コード
1	ロタウイルス感染症	20053772	A080	___	LNHU
2	ロタウイルス性胃腸炎	20099044	A080	___	RLK0
3	ロタウイルス性胃腸炎に伴う痙攣	20099043	A080	R568	EVCT
4	ロタウイルス性腸炎	20053773	A080	___	S47R
5	ロタウイルス脳症	20101445	A080	G948	MR8H
6	乳児冬期下痢症	20072507	A080	___	M7U4
7	白色便性下痢症	20073797	A080	___	VEQC

腸重積症

	病名	病名管理番号	ICD10コード		病名交換用コード
1	回腸重積症	20055798	K561	___	ET5R
2	回盲部腸重積症	20055815	K561	___	RVA3
3	小腸重積症	20064558	K561	___	R1DE
4	大腸重積症	20069756	K561	___	G8H3
5	腸重積症	20070861	K561	___	G5DU
6	腸重積症再発	20070862	K561	___	L2T2
7	直腸重積症	20070970	K561	___	RBCH

表2 医科外来レセプト数・患者数

病名	項目名	2011年				2012年				2013年				2014年				2015年			
		1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月
RSウイルス感染症	レセプト数	31,300	11,600	8,000	26,500	38,800	18,600	11,800	51,700	38,800	19,500	13,800	45,600	37,500	16,500	11,800	43,400	45,700	22,900	10,800	56,100
	患者数	29,900	11,000	7,900	25,200	36,000	17,700	11,200	48,000	36,400	18,500	13,100	42,400	35,500	16,000	11,400	40,600	42,200	21,100	10,200	50,500
	(うち新患者数)	16,200	4,800	4,000	17,400	22,300	7,600	6,500	35,900	19,600	8,300	7,400	29,600	19,600	5,600	5,200	25,600	23,100	9,600	4,700	37,300
ノロウイルス感染症	レセプト数	872,000	667,200	556,800	480,700	903,300	704,300	616,800	567,500	972,300	723,000	584,600	508,000	1,044,500	656,300	603,000	539,600	922,000	667,800	657,300	567,500
	患者数	850,000	646,500	543,700	467,800	877,000	678,700	596,400	550,800	950,000	701,100	568,600	494,600	1,013,400	634,700	583,900	525,400	896,400	647,700	637,800	551,300
	(うち新患者数)	770,300	568,900	467,600	396,700	802,700	600,800	513,100	475,300	857,100	609,600	487,700	424,900	931,000	557,800	500,000	444,200	813,300	560,400	547,800	471,100
髄膜炎	レセプト数	600	700	1,100	700	500	800	1,200	800	900	800	1,900	1,200	1,300	1,500	1,300	1,500	1,000	700	1,200	1,000
	患者数	600	700	1,100	700	500	800	1,100	800	900	800	1,800	1,200	1,200	1,400	1,300	1,500	1,000	600	1,200	1,000
	(うち新患者数)	200	100	400	100	100	200	500	300	200	200	600	400	400	200	400	300	100	0	300	100
ロタウイルス感染症	レセプト数	6,100	37,000	2,100	1,700	4,900	36,700	3,800	2,400	5,800	25,900	3,700	1,500	4,200	12,600	2,100	1,800	3,600	13,300	2,800	1,500
	患者数	5,900	36,100	2,000	1,700	4,800	36,100	3,700	2,400	5,500	25,300	3,600	1,500	4,000	12,500	2,000	1,800	3,600	12,600	2,800	1,500
	(うち新患者数)	4,900	33,300	900	1,100	4,000	32,100	1,500	1,500	4,900	22,100	1,400	800	3,300	11,000	800	900	3,200	10,900	1,700	1,300
腸重積症	レセプト数	1,200	1,200	1,300	1,100	1,400	1,100	1,800	1,900	700	1,700	2,400	2,400	1,900	900	1,700	2,700	2,400	2,000	2,000	2,000
	患者数	1,100	1,200	1,300	1,100	1,200	1,000	1,600	1,900	700	1,500	2,300	2,400	1,800	900	1,500	2,600	2,400	1,800	1,900	1,900
	(うち新患者数)	300	500	300	200	300	200	700	700	0	800	1,000	800	400	300	600	500	400	500	600	400

表3 医科入院レセプト数

病名	項目名	2011年				2012年				2013年				2014年				2015年			
		1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月
RSウイルス感染症	レセプト数 (うち新患数)	3,260	1,080	830	1,740	2,400	1,120	790	2,880	1,840	1,030	850	2,640	1,830	650	450	1,620	1,750	1,130	510	1,820
		2,390	670	560	1,300	1,860	590	480	2,230	1,360	590	620	2,160	1,130	280	240	1,250	1,150	730	360	1,420
ノロウイルス感染症	レセプト数 (うち新患数)	9,820	7,670	7,130	6,620	9,930	8,080	6,630	7,380	12,910	7,840	7,700	6,140	10,790	6,190	5,880	5,220	8,390	6,690	6,490	5,490
		7,240	5,410	4,770	4,290	7,480	5,710	4,590	5,200	8,460	5,270	5,040	4,320	8,140	3,870	4,140	3,600	6,060	4,470	4,670	3,650
髄膜炎	レセプト数 (うち新患数)	90	50	130	130	50	30	120	90	70	90	250	100	70	70	170	90	50	60	170	130
		60	30	120	90	30	20	90	60	20	30	130	40	30	20	90	50	10	30	110	60
ロタウイルス感染症	レセプト数 (うち新患数)	410	1,670	90	50	240	2,100	150	70	350	1,670	50	70	120	610	60	20	160	640	80	20
		350	1,470	20	20	210	1,840	70	50	290	1,350	30	60	60	470	20	0	120	470	60	20
腸重積症	レセプト数 (うち新患数)	160	130	190	140	130	180	120	110	160	190	240	100	150	210	120	200	210	200	210	180
		80	70	80	50	60	80	40	60	70	100	110	50	80	80	60	30	30	80	90	50

表4 DPCLレセプト数

病名	項目名	2011年				2012年				2013年				2014年				2015年			
		1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月	1月	4月	7月	10月
RSウイルス感染症	レセプト数	8,510	2,500	2,760	5,750	7,780	2,710	2,510	9,450	6,850	2,360	2,620	8,280	6,020	2,280	1,740	7,110	7,580	2,780	2,130	9,310
ノロウイルス感染症	レセプト数	7,830	7,030	5,780	5,480	9,120	7,360	6,030	6,130	9,070	6,580	5,850	4,990	9,300	6,230	5,700	4,850	8,450	6,030	5,710	5,650
髄膜炎	レセプト数	170	220	770	690	280	380	680	450	410	390	860	670	180	230	590	490	340	350	630	520
ロタウイルス感染症	レセプト数	760	6,600	180	40	630	8,170	250	140	1,300	5,260	150	40	510	2,930	110	100	530	3,150	210	170
腸重積症	レセプト数	390	450	610	430	520	470	540	540	450	510	650	440	530	370	500	580	440	530	590	470

表5 平均医療費(円)

	2012年4月～ 2014年1月		2014年4月～ 2015年10月	
	外来	入院・DPC	外来	入院・DPC
RSウイルス感染症	40,630	217,226	41,911	233,184
ノロウイルス感染症	10,879	289,110	11,056	265,318
髄膜炎	31,051	302,324	14,572	324,931
ロタウイルス感染症	15,600	136,895	15,368	138,589
腸重積症	20,194	282,231	34,892	332,777

平成 30 年度厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

分担研究報告書

NCDA データや次世代医療基盤法データ等医療情報を用いたワクチン効果・疾病負荷に関する研究

堀口 裕正 国立病院機構本部総合研究センター 診療情報分析部 副部長

研究要旨

予防接種基本計画（平成 26 年 3 月厚生労働省告示 121 号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの 6 つのワクチンの開発優先度が高いとしている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果を評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷は、継続的に評価することが必要となる。

本研究は、ワクチン開発優先度の高い疾患の疾病負荷を医療ビッグデータ、すなわち、全国のレセプト情報を用いた NDB や今後利用可能となる次世代医療基盤法に基づくデータ等の診療情報を用いることで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。

なお本分担研究では、次世代医療基盤法に基づくデータ等の入手ができるまでの間、同等のデータセットを作成可能な、全国の国立病院 63 施設より年間 190 万患者の電子カルテ情報を自動収集する診療情報集積基盤（NCDA）用い、本研究目的のためのデータの収集・分析活動を行うためのシステム構築及び運用およびそのテストを行うことを目的とする。

本年度、研究に必要な倫理審査の承認を得て着手したところであり、順次成果を出すべく研究を継続していく。

A. 目的

予防接種基本計画（平成 26 年 3 月厚生労働省告示 121 号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの 6 つのワクチンの開発優先度が高いとしている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果を評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷は、継続的に評価することが必要となる。

現在、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医療ビッグデータ、すなわち、全国のレセプト情報を用いた NDB や今後利用可能となる次世代医療基盤法に基づくデータ等の診療情報を用いることで継続的に評価できるシステムと、重篤な副反目的とする。

なお本分担研究では、次世代医療基盤法に基づくデータ等の入手ができるまでの間、同等のデータセットを作成可能な、全国の国立病院 63 施設より年間 190 万患者の電子カルテ情

報を自動収集する診療情報集積基盤（NCDA）を用い、本研究目的のためのデータの収集・分析活動を行うためのシステム構築及び運用およびそのテストを行うことを目的とする。

B. 方法

本研究を実施する第 1 ステップとして、手法の検討等を行なった結果、NCDA のフィージビリティテストを行うことが良いという結論に至り、以下のような研究計画を立て、研究開始に向けた準備を行った。平成 31 年 3 月の倫理審査委員会において資料 1 に示す研究計画が承認され、そこに書かれた研究を行うこととした。

C. 結果

1、次世代医療基盤法に基づくデータと NCDA の代替可能性について

本研究においては、本来次世代医療基盤法に基づくデータ等で実施できるシステムを構築することを目的にしており、NCDA を使った研究はそのパイロット的な位置づけである。ただし、両者のデータの状況が大きく異なる場合にはパイロットとしての成果が本来のデータセットを利用する際に利用できない可能性が出てくる。そこで、2 者がどのような関係であるかについての調査の報告を行う。

国立病院機構の保有する NCDA については参考資料に現況のパンフレット、仕様書等を添付しているところである。次世代医療基盤法に基づくデータベースについては、AMED 研究費（臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業）SS-MIX2 を基礎とした大規模診療データの収集と利活用に関する研究（研究代表者 山本隆一（一般財団法人医療情報システム開発センター理事

長)) にて構築・検証が行われているところである。

AMED 研究の中で、NCDA のデータセットを次世代医療基盤法に基づくデータでベースに格納する実証実験を行っており、その結果は AMED 研究の報告書内で記載されている。結論としては、国立病院機構が次世代医療基盤法に基づく仕組みに参加する場合に NCDA データのみを提供することで次世代医療基盤法に基づくデータ等に必要十分なデータとなりうる事が確認できた。

この結果をもって、次世代医療基盤法に基おいての代替可能性は十分に確保されていると言える。

2、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の運用にむけた調査について

本研究については資料 1 の通りの内容で 3 月に倫理審査の承認をえて研究を開始したところであり現時点で報告できる研究成果はない。

D. 考察・結論

現時点で NCDA を用いて本研究の目的であるワクチンの効果をベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価から継続的に評価することについて、開発をし、その精度等を評価することが、目的達成に有用であることが分かった。この語は研究計画に従って、開発・検証を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

(資料 1) 倫理審査上の研究計画書

課題名

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

研究代表者所属： 国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部副部長

研究代表者名： 堀口 裕正

Version 0.1 2019 年 2 月 22 日

目次

1. 概要	8
2. スケジュール	10
3. 緒言	10
3.1. 目的	10
4. 評価項目	10
5. 研究デザイン	11
5.1. デザイン概要	11
5.2. 目標登録症例数	11
5.3. 研究期間	11
6. 対象	11
6.1. 選択基準	11
6.2. 除外基準	12
7. 中止基準	12
7.1. 試験の中止	12
7.2. 追跡不能	12
8. 評価	12
9. 統計	13
10. 試験管理	13
10.1. 規制要件と倫理	13
10.2. 資金および利益相反	14
10.3. 説明と同意	14
10.4. 研究対象者データの保護	14

1. 概要

1.1. 背景

予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとしている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果の評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、ワクチンに関してはインフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷は、継続的に評価することが必要となる。

現在、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。

そのため、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が必要とされている。

2018年次世代医療基盤法が施行され、上記のシステムに必要なデータが認定事業者を通じて手に入る枠組みが出来た。実際にデータ収集が始まるのは数年先の話となるが、収集開始後すぐに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が運用できることが期待されている。

1.2. 目的

国立病院機構にて維持・管理されている、国立病院機構診療情報集積基盤（National Hospital Organization Clinical Data Archives : NCDA）を用いて、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの6つのワクチン及びその関連疾患についてのリスクアセスメントに必要なデータを抽出・集計・算出し、ほぼ同種のデータを収集・保有することが想定される次世代医療基盤法の認定事業者のデータを活用したシステムの有用性及び運用可能性についての検討を行うことを目的とする。

その際、本研究で作成したデータを他のサーベイランスデータ（感染症発生動向調査（NESID）やナショナルデータベース）と比較検討してサーベイとしての有用性を検討することを行う。

1.3. 評価項目

研究対象となるワクチンの接種に関する記述統計、研究対象となる傷病の発症に関する記述統計、副反応の発生に関する記述統計について期間別・地域別・年齢分布別を実施（発症）数を集計し、他のサーベイで算出された数値と比較検討をし、乖離がない妥当な数値が抽出できるかを評価する。

10.5. 公表に関する取決め	15
10.6. 試験データの提供	15
10.7. データの品質保証	15
10.8. 試験の早期中止	15
10.9. 研究対象者に対する補償	15
10.10. ゲノム研究	15
10.11. 実施体制	15
10.11.1. 研究代表者	15
10.11.2. 予定実施医療機関および研究責任者	15
10.11.3. 個人情報管理者	15
11. 文献	15
12. 付録	16
12.1. 略語・用語	16
12.2. 標準治療・ガイドライン	16
13. 別添	エラー! ブックマークが定義されていません。

1.4. 対象

1)対象とする病院と疾患

- ①対象病院：SS-MIX2にて収集される NCDA に参加する全病院
- ②対象疾患：MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの6つのワクチンが予防することを期待されている疾患及びそのワクチンが原因として起こる副作用として定義されている疾患
- ③データ収集期間：NCDAにて利用が可能となった時期より、前向きに2021年12月まで

1.5. 目標症例数

データベース内にある想定症例数として100,000例

1.6. 研究期間

総研究期間：許可されてから2022年3月31日まで

1.7. 研究デザイン

観察研究（横断研究）

1.8. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

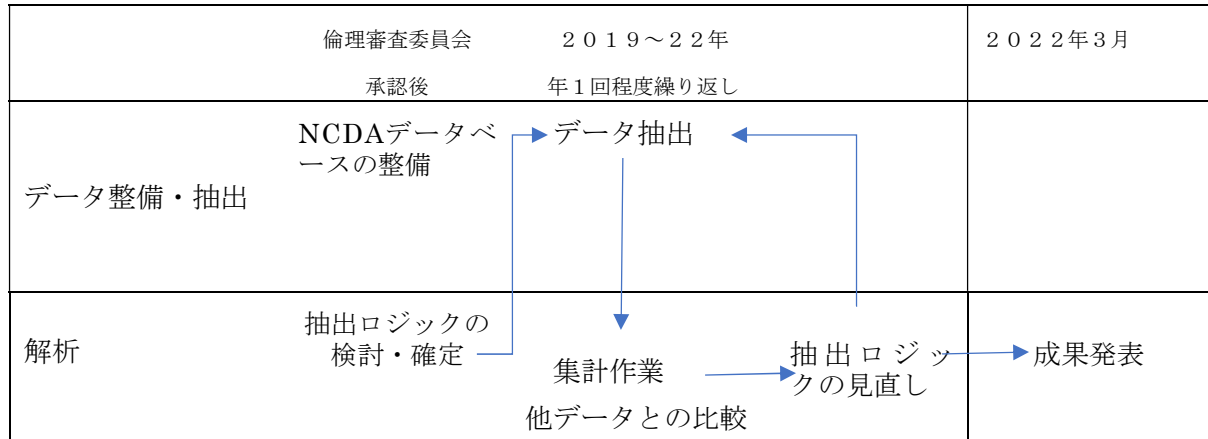
研究責任者：堀口裕正

国立病院機構本部総合研究センター 診療情報分析部

研究分担者 中島一敏

大東文化大学健康科学科

2. スケジュール



3. 緒言

3.1. 目的

【1.研究の背景と実施の意義・必要性】

予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）では、MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、带状疱疹ワクチンの6つのワクチンの開発優先度が高いとしている。新しいワクチンが市場に導入される場合、疾病負荷の減少によるワクチン効果の評価、予想されない副反応の探知と因果関係の検討による安全性の評価は極めて重要となる。ワクチンの効果の評価するためには、ベースラインとなる導入前の疾病負荷の評価が必要であるが、インフルエンザを除き、対象となる感染症の疾病負荷は十分に示されていない。疾病負荷は、継続的に評価することが必要となる。

現在、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こりやすい等があり、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。

そのため、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が必要とされている。

2018年次世代医療基盤法が施行され、上記のシステムに必要なデータが認定事業者を通じて手に入る枠組みが出来た。実際にデータ収集が始まるのは数年先の話となるが、収集開始後すぐに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が運用できることが期待されている。

4. 評価項目

①研究対象となるワクチンの接種に関する記述統計

②研究対象となる傷病の発症に関する記述統計

期間別・地域別・年齢分布別実施（発症）数を集計し、本倫理審査を実施するための

研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施している NDB(ナショナルデータベース)と感染症発生動向調査 (NESID) をデータソースとして同種の研究との比較を行う

③副反応の発生に関する記述統計

ワクチン接種に関する情報と、副反応の可能性が考えられうる傷病の発症についての情報を組み合わせ期間別・地域別・年齢分布別にその数と頻度に関して集計を行う。また、そのデータと本倫理審査を実施するための研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施しているワクチン接種歴と受信歴両方のデータを医師の協力を得て収集するシステムをデータソースとして同種の研究との比較を行う。

1～3について並行して実施している研究データとの乖離が大きい場合には、乖離の原因を調査し、データ抽出ロジックを見直して2回目、3回目の抽出において再度データの比較を行い、安定して正確な統計を次世代医療基盤法に基づくデータベースからの抽出ができるように精度向上を図っていく。

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

観察研究（横断研究）

5.2. 目標登録症例数

データベース内の想定患者数として100,000症例

5.3. 研究期間

総研究期間：許可されてから2022年3月31日まで

6. 対象

6.1. 選択基準

1) 対象とする病院と疾患

①対象病院：SS-MIX2にて収集されるNCDAに参加する全病院

(北海道がんセンター,北海道医療センター,旭川医療センター,帯広病院,函館病院,弘前病院,仙台医療センター,仙台西多賀,宮城病院,水戸医療センター,高崎総合医療センター,渋川医療センター,埼玉病院,東埼玉病院,千葉医療センター,東京病院,東京医療センター,村山医療センター,横浜医療センター,箱根病院,相模原病院,西新潟中央病院,まつもと医療センター,信州上田医療センター,金沢医療センター,医王病院,長良病院,静岡てんかん・神経医療センター,天竜病院,静岡医療センター,名古屋医療センター,東名古屋病院,三重病院,三重中央医療

センター,敦賀医療センター,京都医療センター,南京都病院,大阪医療センター,姫路医療センター,南和歌山医療センター,米子医療センター,松江医療センター,岡山医療センター,広島西医療センター,呉医療センター,山口宇部医療センター,岩国医療センター,高松医療センター,四国がんセンター,高知病院,小倉医療センター,九州がんセンター,九州医療センター,福岡東医療センター,嬉野医療センター,長崎医療センター,熊本医療センター,別府医療センター,都城医療センター,鹿児島医療センター,指宿医療センター)

②対象疾患：MR ワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RS ウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンの6つのワクチンが予防することを期待されている疾患及びそのワクチンが原因として起こる副作用として定義されている疾患

③データ収集期間：NCDA にて利用が可能となった時期より、前向きに2021年12月まで

6.2. 除外基準

NCDA への参加を辞退、あるいは技術的な理由により、データ蓄積が行なわれていない症例及び、本研究に対して分析・解析作業が終了する前にオプトアウトを表明した患者の症例は除外する。

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

観察研究のため、データ取得時点で1症例として必要なデータが取得されるため中止という概念は存在しない。

7.2. 追跡不能

観察研究のため、データ取得時点で1症例として必要なデータが取得されるため追跡という概念は存在しない。

8. 評価

①研究対象となるワクチンの接種に関する記述統計

②研究対象となる傷病の発症に関する記述統計

期間別・地域別・年齢分布別に実施（発症）数を集計し、本倫理審査を実施するための研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施している NDB(ナショナルデータベース)や NESID をデータソースとして同種の研究との比較を行う

③副反応の発生に関する記述統計

ワクチン接種に関する情報と、副反応の可能性が考えられうる傷病の発症についての情報を組み合わせ期間別・地域別・年齢分布別にその数と頻度に関して集計を行う。また、

そのデータと本倫理審査を実施するための研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施しているワクチン接種歴と受信歴両方のデータを医師の協力を得て収集するシステムをデータソースとしている同種の研究との比較を行う。

本研究において、その目的が安定して正確な統計を次世代医療基盤法に基づくデータベースからの抽出ができるようなロジックを検討することであるため、他のデータソースとの比較において乖離がない抽出ができるかどうかの評価項目となる

9. 統計

①研究対象となるワクチンの接種に関する記述統計

②研究対象となる傷病の発症に関する記述統計

期間別・地域別・年齢分布別を実施（発症）数を集計し、本倫理審査を実施するための研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施している NDB(ナショナルデータベース)や NESID をデータソースとして同種の研究との比較を行う

③副反応の発生に関する記述統計

ワクチン接種に関する情報と、副反応の可能性が考えられうる傷病の発症についての情報を組み合わせ期間別・地域別・年齢分布別にその数と頻度に関して集計を行う。また、そのデータと本倫理審査を実施するための研究資金である「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」研究班において別の分担研究として並行して実施しているワクチン接種歴と受信歴両方のデータを医師の協力を得て収集するシステムをデータソースとしている同種の研究との比較を行う。

1～3について並行して実施している研究データとの乖離が大きい場合には、乖離の原因を調査し、データ抽出ロジックを見直して2回目、3回目の抽出において再度データの比較を行い、安定して正確な統計を次世代医療基盤法に基づくデータベースからの抽出ができるように精度向上を図っていく。

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本研究においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施するこ

とし、また研究計画書および全ての適用される規制要件に従って研究を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は、平成29年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(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（H30—新興行政—一般—005）」にて研究を行う。本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

10.3. 説明と同意

国立病院機構の患者については、匿名化されていない既存情報を用いる研究となるため、①情報の利用目的と方法、②利用する情報の項目、③利用するものの範囲、④情報の管理責任者、⑤情報の利用停止の申し出の受け入れ、⑥利用停止の申し出先を国立病院機構のホームページに開示する。それ以外は、匿名化された既存データを利用するため特に研究対象者からの同意は得ない。

10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施、二次データの取り扱いについては、機密保持、情報漏洩防止に十分配慮し、安全管理措置を講じる。国立病院機構本部で収集している NCDA データについては、本部情報システム統括部の職員により分析に必要となるデータのみを匿名化（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう加工）した状態で切り出す作業を実施する。その後、加工後のデータのみを国立病院機構本部分析室に移動し、研究代表者及び共同研究者が利用可能な状況とする。

また、研究利用に当たって必要となる「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第5章第12の1(2)イ、第16の1(1)の規定による求めに応じる手続き(本研究に参加することを承諾しない患者やその他苦情がある患者への対応等)を図るため、情報システム統括部のシステム開発専門職によって「個人と新たに付された ID の対応表」にもとづく対応を行うこととなるが、研究利用に当たっては、匿名化後のデータを用いることとし、研究者に「個人と新たに付された ID の対応表」は提供しないことで安全管理措置を講じる。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、本研究の実施に際する情報や個人情報に関する事項を本部ホームページにて公開する。また、本研究に参加すること

を承諾しない患者やその他苦情がある患者は、診療情報分析部の窓口に応じることとし、診療情報分析部は情報システム統括部と協力し、その患者のデータを削除する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は、平成29年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(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（H30—新興行政—一般—005）」の研究報告書及び学術論文として公表する予定である。

10.6. 試験データの提供

本研究において試験データを提供することを行わない

10.7. データの品質保証

本研究において利用するデータはNCDA運用時に情報システム統括部によるデータチェックが恒常的に行われている。そのため、研究者が本研究のための追加で品質保証活動を行わない。

10.8. 試験の早期中止

観察研究のため、データ取得時点で症例あたりではすべてのデータが取得されるため早期中止という概念は存在しない。

10.9. 研究対象者に対する補償

観察研究で介入/侵襲がないため行わない

10.10. ゲノム研究

該当なし

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

堀口裕正

国立病院機構本部 総合研究センター診療情報分析部

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括する。

10.11.2. 予定実施医療機関および研究責任者

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部 堀口裕正

10.11.3. 個人情報管理者

国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部 堀口 裕正

11. 文献

1) 予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）

2) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 診療情報集積基盤（NCDA）を用いた、疾病ベースラインデータベースの構築と予防接種施策への活用を見据えた探索的研究 平成28年度 総括研究報告書

12. 付録

該当なし

12.1. 略語・用語

NCDA・・・国立病院機構診療情報集積基盤のこと、国立病院機構が作成するカルテ情報を収集するデータベースを指す。

NDB(ナショナルデータベース)・・・NDB (National Database) とは、国が医療機関を受診した際に、医療機関から保険者に対して発行されるレセプト（診療報酬明細書）と、40歳以上を対象に行われている特定健診・保健指導のすべての結果を収集しているデータベース

感染症発生動向調査（NESID）・・・感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条から第16条に基づき実施されている感染症に関する医師等からの情報収集・専門家による解析（必要に応じ、感染症の発生の状況、動向及び原因を明らかにするための調査

次世代医療基盤法・・・2018年5月11日に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律」で、複数の医療機関から収集した患者の医療情報を個人が特定できないよう加工し、研究機関や企業に提供することができるようになる法律

12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし



国立病院機構 診療情報集積基盤について

～電子カルテデータの標準化から利活用へ～

NcDA
NHO Clinical Data Archives

Contents

1. NCDAとは
2. NCDAの経緯
3. NCDAの現状
4. SS-MIX2変換プログラムの構成
5. 保有するデータ種別
6. 構築・運用費用について
7. NCDAの利活用について
8. NCDAにおける個人情報の取扱い
9. NCDAを活用した研究例
10. MIAについて
11. 本事業の今後

1. NCDAとは

国立病院機構のデータベースの特徴

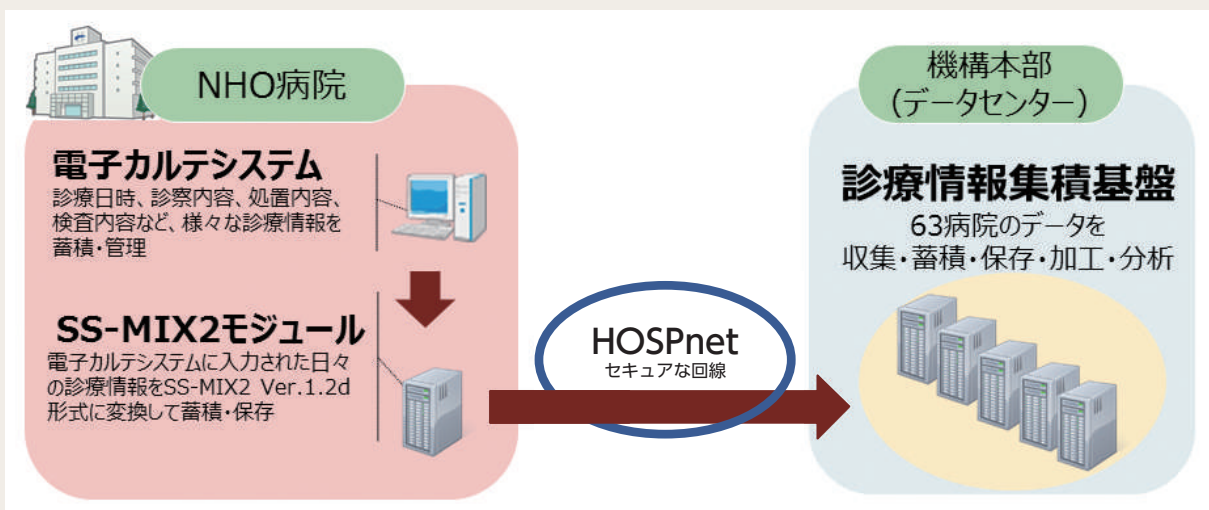
国立病院機構では、厚生労働省より平成26年度地域診療情報連携推進費補助金をうけて『電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業』を実施しています。当事業では、SS-MIX2規格を利用し、データの標準化に最大限取り組んだ2次利用可能なデータベースとして国立病院機構診療情報集積基盤（NCDA：NHO Clinical Data Archives、平成30年度末で63病院が参加）を構築すると共に、SS-MIX2規格を用いて電子カルテデータの標準化を進め、その工程を示したドキュメント（手順書）を作成・公開しています。

NCDAの特徴は、以下のとおり3つ挙げられます。

- ①平成28年1月以降のSS-MIX2規格（標準化ストレージ機能）に含まれる全データ種別（病名・入退院・転棟・外来来院・食事・処方・投薬・検査）のデータを保有。
- ②入院患者のバイタルサインデータ（血圧・体温・心拍数）を保有。
- ③国立病院機構では単一の法人格によって複数の病院が運営されていることから、利活用におけるデータ提供の際には匿名化が行われているが、収集・データベース化の段階では匿名化せずに患者番号や生年月日・住所といった個人識別子を含んだ状態で運用。

例えばNCDAとDPCデータやレセプトデータとのデータ結合や病院における追加調査の実施等において技術的な制約がない点が特徴としてあげられます。加えて、IT基盤構築事業の結果、標準化されて各病院で同じマスターを利用し、数値が数値として認識でき、数値の単位も標準化されたデータベースとなっている点も大きな特徴です。

本パンフレットは、平成30年度末現在のNCDAの特徴と現況について説明を行っています。この資料が皆様のNCDAへの理解と利活用に関する興味を持っていただくことの一助になることを期待しております。



2. NCDAの経緯

年表

平成26年	SS-MIX2データの収集に向けて、パイロットスタディを4病院で開始
平成26年3月	パイロットスタディ参加病院を12病院まで拡大
平成26年4月	国立病院機構第3期中期計画開始（「電子カルテ情報の収集・分析について具体的な検討を進め、臨床研究等のIT基盤の充実を図る」ことを明記） 電子カルテ情報の収集・分析について具体的な検討を開始
平成27年2月	平成26年度地域診療情報連携推進費補助金「電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業」開始
平成28年3月	IT基盤（NCDA）構築事業完了 6ベンダ41病院でNCDAを運用開始

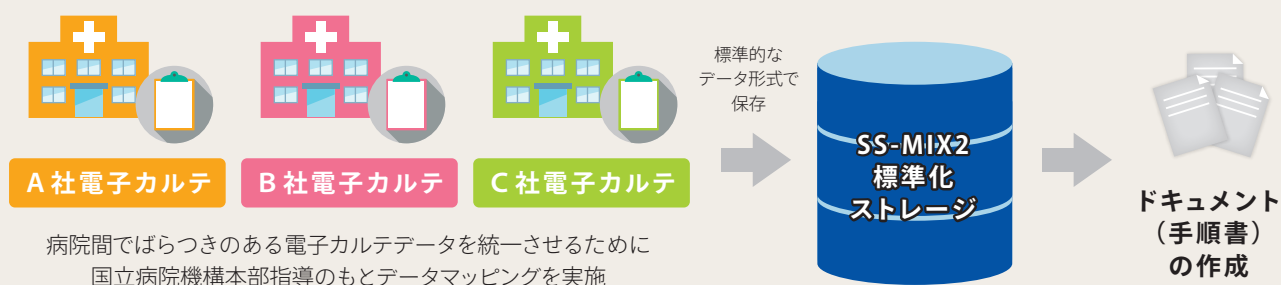
電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業 平成26年度半ば～平成27年度末

電子カルテについては、ベンダごとで開発が行われ、各病院が使いやすいようにカスタマイズされるなど、電子カルテデータの形式が標準化されないまま普及したことから、電子カルテ上で使用されている病名や医薬品等のコードがベンダや病院で異なり、標準化の課題となっている。

本事業は、上記のような問題を解消するため、厚生労働省から平成26年度地域診療情報連携推進費補助金として事業を付託されたものであり、各病院の電子カルテデータを厚生労働省の定める標準コードに紐付けするデータマッピングを行い、SS-MIX2規格（標準化ストレージ機能）を用いて電子カルテデータの標準化を実施するとともに、その工程を示したドキュメント（手順書）を作成・公開することを目的としている。

事業内容

主要なベンダや多くの疾病領域について対応可能な精度の高いドキュメントを作成するために、41病院で電子カルテデータ標準化事業を行う。





平成28年11月	国立病院機構診療情報データベース利活用規程制定 平成28年度地域診療情報連携推進費補助金「電子カルテによる『災害診療記録』 電子フォーマット自動出力実証事業」開始
平成29年8月	災害診療記録事業に7ベンダ55病院が参加
平成30年3月	災害診療記録事業完了 NCDAの運用は8ベンダ58病院まで拡大
平成31年3月	NCDAの運用は8ベンダ63病院まで拡大

電子カルテによる『災害診療記録』電子フォーマット自動出力実証事業 平成28年度半ば～平成29年度末

大規模災害時において、災害対策本部（都道府県）が被災地の医療概況を把握し、適確な医療支援活動を展開するうえで、極めて重要な情報は「疾病別症例数」等の集計情報であるが、それを迅速に集計する手法の確立が課題となっている。

この課題に対し、東日本大震災を契機に「災害時の診療録のあり方に関する合同委員会*」が設置され、災害時の標準的記録フォームといえる「災害診療記録」が作成され、平成28年熊本地震で初めて運用開始された。本事業はこの電子フォーマットの電子カルテへの実装と収集に係る実証を行うことを目的とする。

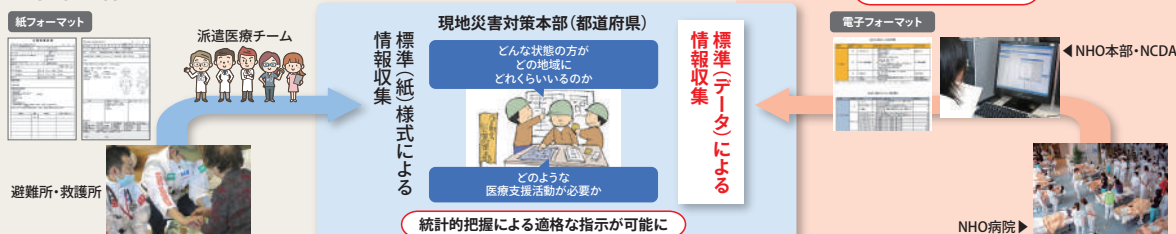
平成29年度末時点で、NCDA参加病院のうち災害拠点病院を中心に55病院で本モジュールを導入済みである。

*日本医師会、日本病院会、日本集団災害医学会、日本救急医学会などが参加

事業 内容

NCDAの標準化機能を活かして、様々なベンダの電子カルテから災害診療記録用の電子フォーマットの出力が可能となるよう対応モジュールをバージョンアップし、災害時に必要な診療情報の自動抽出化等の開発及び検証を行い、その結果を導入手順書として公開することを通じて、災害発生時の適確な医療支援活動の展開に役立てるもの。

●事業全体イメージ



3. NCDAの現状

NCDA参加病院の状況（平成31年3月現在）

NCDA参加病院

63病院

うち災害診療記録事業参加
60病院

北海道

(北海道) 北海道がん、北海道医療、函館、旭川医療、帯広
(青森) 弘前

東北

(岩手) — (秋田) —
(宮城) 仙台医療、仙台西多賀、宮城
(山形) — (福島) —

近畿

(福井) 敦賀医療 (滋賀) —
(京都) 京都医療、南京都
(大阪) 大阪医療 (奈良) —
(兵庫) 姫路医療
(和歌山) 南和歌山医療

中国

(鳥取) 米子医療 (島根) 松江医療
(岡山) 岡山医療
(広島) 呉医療、広島西医療
(山口) 山口宇部医療、岩国医療

関東信越

(茨城) 水戸医療 (栃木) —
(群馬) 高崎総合医療、渋川医療
(埼玉) 埼玉、東埼玉
(千葉) 千葉医療
(東京) 東京医療、災害医療、東京、村山医療
(神奈川) 横浜医療、箱根、相模原
(山梨) —
(新潟) 西新潟中央
(長野) まつもと医療、信州上田医療

東海北陸

(石川) 金沢医療、医王
(富山) —
(岐阜) 長良医療
(静岡) 静岡てんかん、天竜、静岡医療
(愛知) 名古屋医療、東名古屋
(三重) 三重、三重中央医療

四国

(徳島) — (香川) 高松医療
(高知) 高知 (愛媛) 四国がん

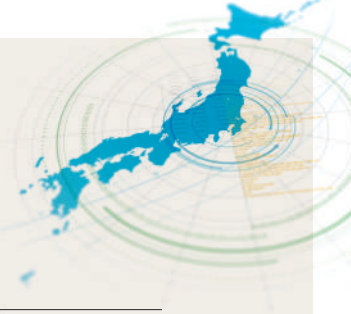
九州沖縄

(福岡) 小倉医療、九州がん、九州医療、福岡東医療
(佐賀) 肥前精神医療、嬉野医療
(長崎) 長崎医療 (熊本) 熊本医療
(大分) 別府医療 (宮崎) 都城医療
(鹿児島) 鹿児島医療、指宿医療
(沖縄) —

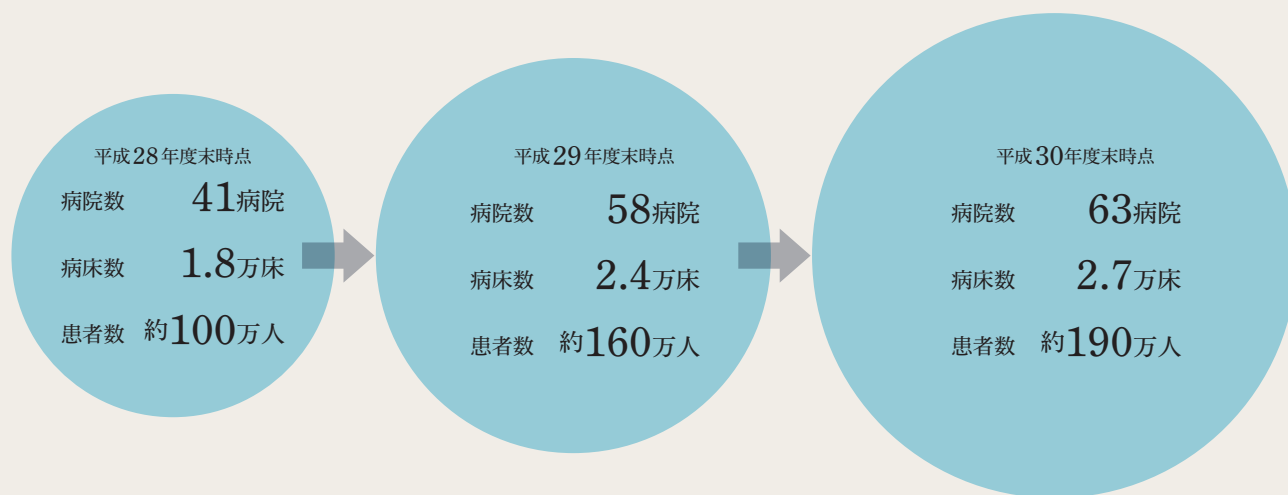
ベンダ・病院種別分布

	500床以上	350～499床	349床以下	複合（その他）	障害病床中心	精神科病床中心	総計
富士通	9病院 金沢医療、名古屋医療、 京都医療、大阪医療、 呉医療、岩国医療、 九州医療、長崎医療、 熊本医療	7病院 千葉医療、横浜医療、 相模原、三重中央医療、 姫路医療、小倉医療、 別府医療	2病院 南和歌山医療、 指宿医療*	6病院 渋川医療、東京、 村山医療、長良医療、 山口宇部医療、 福岡東医療	9病院 宮城、東埼玉、箱根、 医王、東名古屋、三重、 南京都、松江医療、 広島西医療		33
日本電気		3病院 北海道がん、埼玉、 災害医療	1病院 信州上田医療	6病院 北海道医療、旭川医療、 帯広、まつもと医療、 静岡医療、高知	1病院 仙台西多賀		11
ソフトウェア・サービス	1病院 岡山医療	6病院 水戸医療、高崎総合医療、 四国がん、九州がん、 嬉野医療、鹿児島医療	1病院 米子医療		1病院 高松医療*		9
亀田医療情報				1病院 敦賀医療	1病院 西新潟中央		2
SBS					2病院 静岡てんかん、天竜		2
日本IBM	2病院 仙台医療、東京医療						2
CSI			3病院 函館、弘前、都城医療				3
ナイス						1病院 肥前精神医療*	1
総計	12	16	7	13	14	1	63

* 災害診療記録事業には参加していない病院

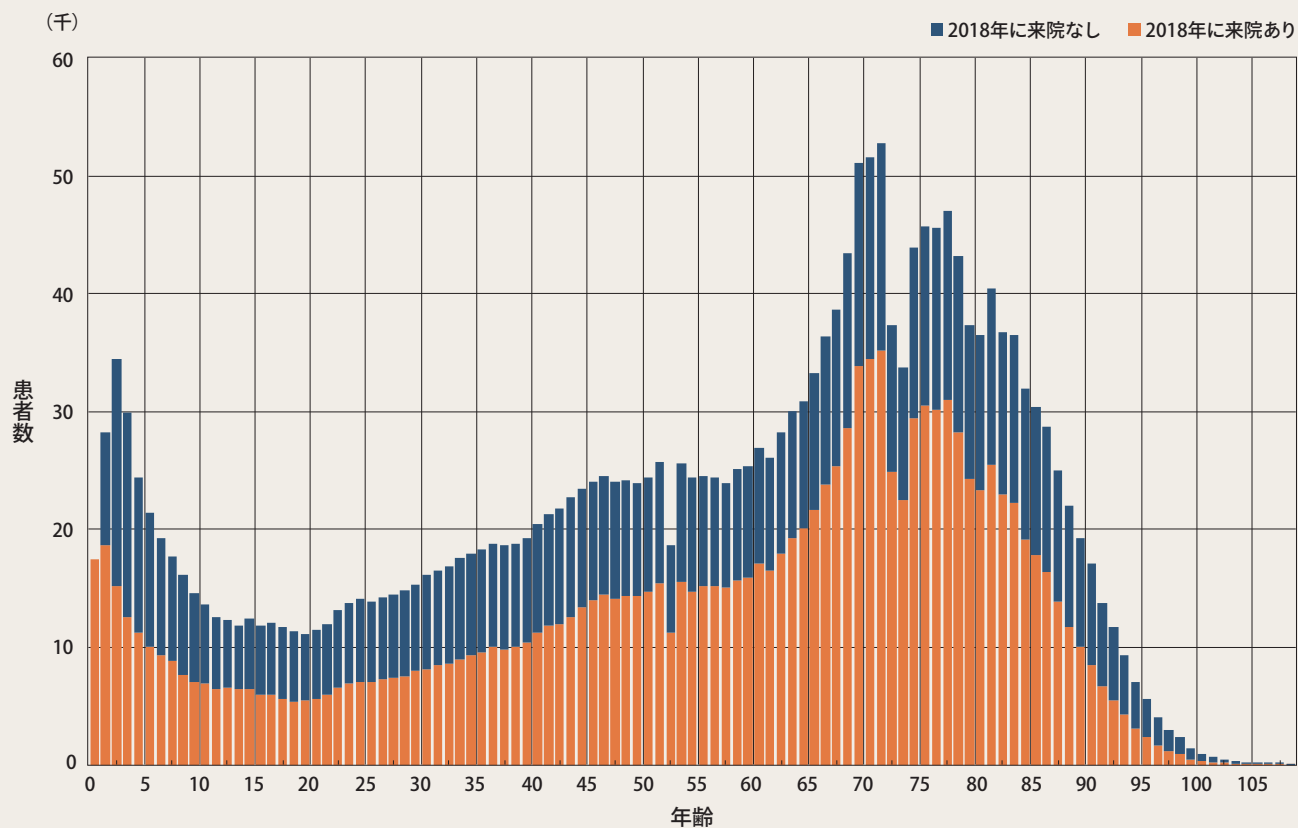


病院数・病床数・患者数



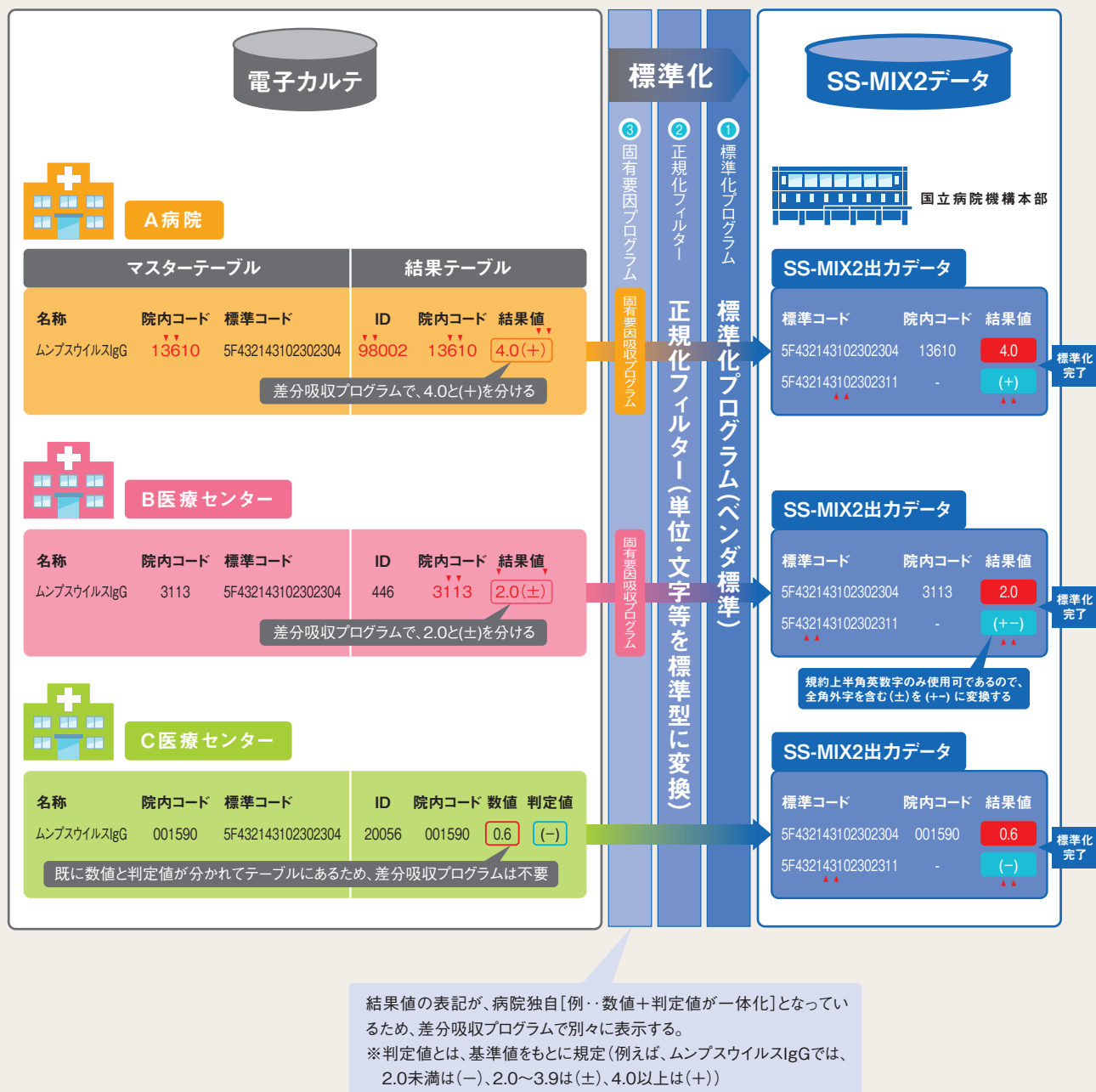
NCDAに集積している患者数（年齢）の状況

NCDAデータ保有患者数（平成30年12月現在）



4. SS-MIX2変換プログラムの構成

SS-MIX2変換プログラムの構成



■①②の標準化プログラムは他の医療機関でも使用可能な汎用的なもの。

■③の固有要因プログラムについては病院固有のもの。

各ベンダーが構築する標準化プログラムに固有要因プログラム③の機能が含まれていると、病院独自の仕様となり汎用化できないため、普及促進を図る手順書としての品質は不可。

→今回の事業では、複数病院で標準化プログラムを運用して、それが汎用的なものであること(病院固有の変換機能が入っていないこと)を確認する。

※①②③のプログラムの著作権はベンダーにあるため国立病院機構はコード等中身を見ることは不可。

国立病院機構は出力結果により汎用性を確認する。

5. 保有するデータ種別



データ種別	データ内容	使用している標準コード
ADT-00 ADT-01 ADT-12 ADT-21 ADT-22 ADT-31 ADT-32 ADT-41 ADT-42 ADT-51 ADT-52 ADT-61	患者基本情報 担当医 外来診察受付 入院 外出泊 転科・転棟(転室・転床) 退院 アレルギー情報	
PPR-01	病名(歴)情報	ICD-10
OMP-01 OMP-02 OMP-11 OMP-12	処方・注射	HOT9
OML-01 OML-11	検体検査	JLAC-10
OMG-01 OMG-02 OMG-03 OMG-11 OMG-12 OMG-13	放射線・内視鏡・生理検査	
L-OBSERVATIONS^OBSERVATIONS^99ZL01	バイタル検査結果	
^(ローカル名称)^^11506-3^経過記録^LN	診療録(外来/入院含む)	
^(ローカル名称)^^34108-1^外来診療録^LN	診療録(外来)(入院・外来が別の場合)	
^(ローカル名称)^^34112-3^入院診療録^LN	診療録(入院)(入院・外来が別の場合)	
^(ローカル名称)^^18842-5^退院時サマリー^LN	退院時サマリー	
^(ローカル名称)^^57133-1^紹介状^LN	診療情報提供書	
L-JSPEED^災害時JSPEED記録^99ZL01^74465-6^ 災害時JSPEED記録^LN	災害時JSPEED記録	

7

5. 保有するデータ種別 / 6. 構築・運用費用について

6. 構築・運用費用について

各病院における構築費用については、ベンダ側からの当初提示額から1～2割の低減を行い、1病院あたり平均約700万円となりました。また、本事業を安定的に継続していくため、運用コストの低廉化について検討した結果、1病院あたり年間約20万円での運用が可能となりました。

各病院での電子カルテ更新の際に発生するコストについては、今後も交渉を行い、さらなる低廉化が図れるよう努力していきます。

7. NCDAの利活用について

平成28年11月に「国立病院機構診療情報データベース利活用規程」を制定し、研究における利活用については本規程を遵守するとともに、倫理規程等の研究に関連する法令やルールを遵守することを定めました。利活用の際は、匿名化を原則としています。

また、国立病院機構本部内に「診療情報データベース利活用審査委員会」を設置し、データ利活用及び成果公表の適切性について審議を行っています。

利活用申請件数（データソースがNCDAのもの）

	平成28年度	平成29年度	平成30年度
業務	1	0	1
研究	2	0	4

8. NCDAにおける個人情報の取扱い

NCDAにおいては、以下の方針で個人情報を取り扱っています。

●患者同意

各病院において掲示している個人情報の利活用目的の範囲内で実施することを原則とします。そのために、ポスターを院内に掲示するとともに、患者からの利用不可の申出に対応できる体制を整備しています。

●法令対応

個人情報保護法、独立行政法人における個人情報保護に関する規程、ガイドラインおよび研究の倫理指針等に適切に対応します。医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律にも適切に対応していきます。



9. N C D Aを活用した研究例



【研究名】

「腹部悪性腫瘍手術患者における術前血糖管理と
術後創部感染症の関連に関する研究」

（研究目的）

腹部悪性腫瘍患者において術前の血糖管理状態と術後の創部感染症の関連を検証し適切な術前血糖管理目標を特定する

【研究名】

「電子カルテ情報をセマンティクス（意味・内容）の標準化により
分析可能なデータに変換するための研究」

（研究目的）

電子カルテに実装可能な医療用語の標準化を行うシステムの開発に向け、そのステップとして、臨床現場からのニーズが極めて大きい退院サマリの自動生成技術を実現する。

10. MIAについて

～電子レセプトデータとDPCデータの利活用～

国立病院機構では、NCDAとは別に、診療情報データベース（MIA:Medical Information Analysis databank）を運営しています。

MIAでは、国立病院機構の全病院から診療情報の利活用を目的としてDPCデータ及びレセプトデータを収集しており、これらの既存データを二次利活用することで、疫学研究の推進に役立てています。

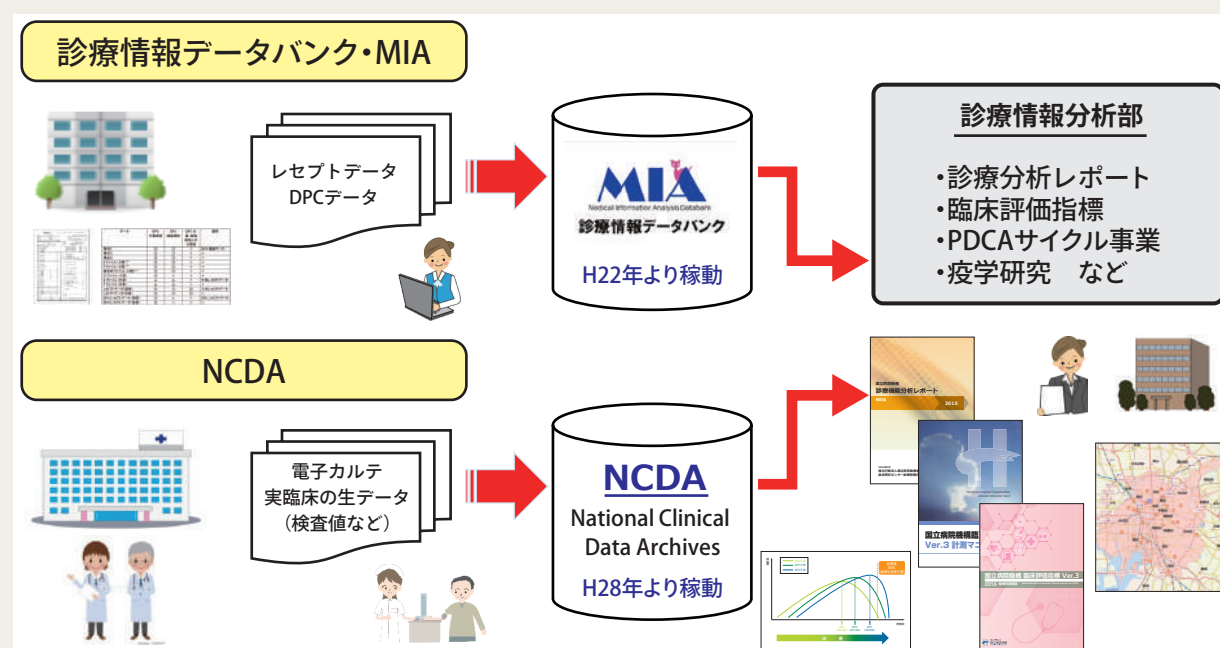
MIAの特徴

NCDAの特徴として挙げた、「③国立病院機構では単一の法人格によって複数の病院が運営されていることから、利活用におけるデータ提供の際には匿名化が行われているが、番号や生年月日・住所といった個人識別子を含んだ状態で運用。」について、MIAも同様の運用を行っています。そのため、NCDAとのデータ結合や病院における追加調査の実施等において技術的な制約がありません。

病院種別の変遷とMIAに蓄積されているデータ

	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29
電子レセプト	144	144	144	143	143	143	143	143
DPC参加病院	45	49	53	52	54	54	64	64
DPC準備病院※	9	4	4	4	15	28	25	43
電子レセプトのみ	89	90	86	86	73	60	54	36

※データ提出加算病院を含む





MIA利活用の経緯

平成22年 4月	電子レセプト、DPCデータの収集開始
平成22年10月	臨床評価指標の開発 診療情報分析レポートの編纂
平成26年 4月	国立病院機構第3期中期計画開始（「電子カルテ情報の収集・分析について具体的な検討を進め、臨床研究等のIT基盤の充実を図る」ことを明記） 電子カルテ情報の収集・分析について具体的な検討を開始
平成28年 4月	医療の質改善事業（PDCA事業）開始に伴い、臨床評価指標の集計サイクルを四半期ごととする
平成28年11月	国立病院機構診療情報データベース利活用規程制定
平成29年 4月	NCDAとのデータ相互利活用の開始
平成30年 3月	データの品質を管理するためのバリデーション研究開始

MIAを活用した研究例

【競争的資金の獲得による研究例】

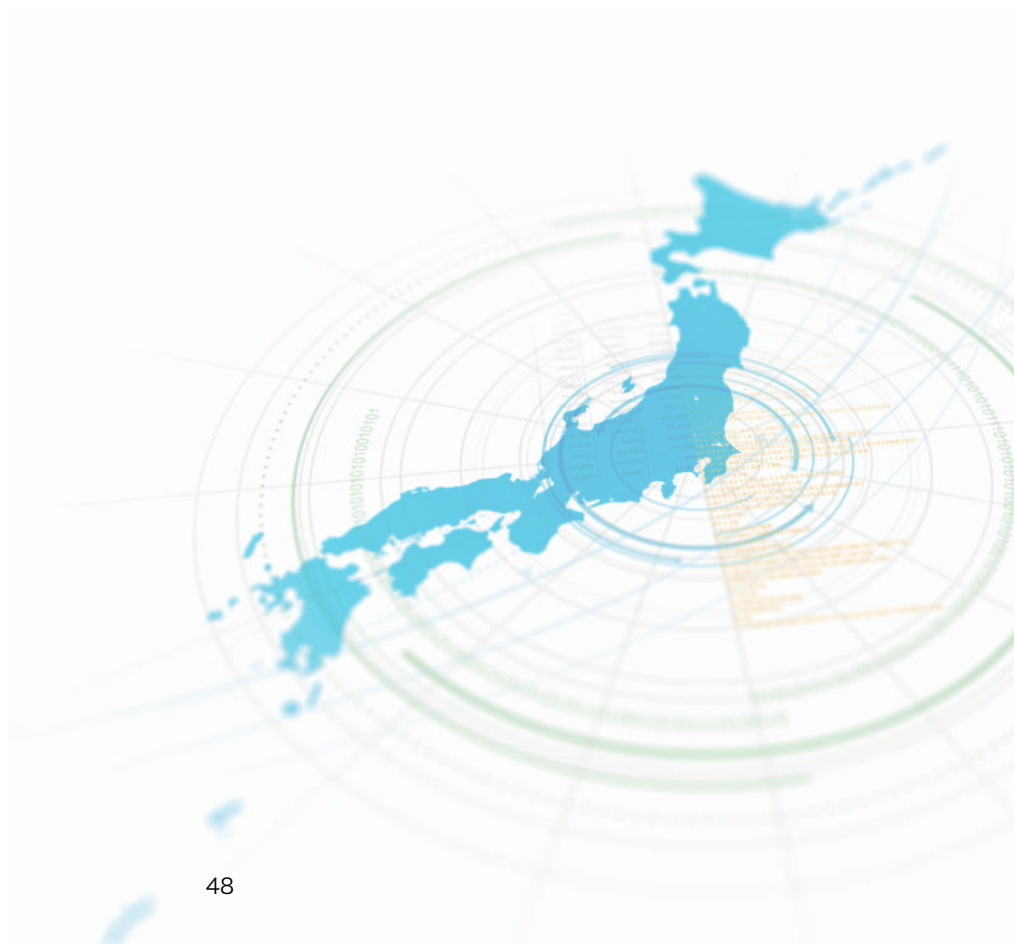
- ・アレルギー疾患対策に必要とされる疫学調査と疫学データベース作成に関する研究
- ・診療情報データベースにおける重症敗血症および播種性血管内凝固症候群の特性に関する研究
- ・医薬品使用パターンによる重症度リスク補正を用いたアウトカム評価手法の開発
- ・B型肝炎ウイルス再活性化に関与するウイルス・宿主要因の解明に基づく予防対策法の確立を目指す研究
- ・肝硬変患者の予後を含めた実態を把握するための研究
- ・診療情報データベースに記録された情報についての妥当性検証研究
- ・新薬へのスイッチの実態が後発医薬品推進政策へ及ぼす影響を評価する研究
- ・医療情報データベースを用いた治療効果検証手法の開発：カルテ調査との比較を通して
- ・手術患者の術後日常生活活動(ADL)悪化に対する鎮痛薬・鎮静薬・向精神病薬の影響

11. 本事業の今後

これまでの取り組みにより、SS-MIX2規格を用いて電子カルテベンダ毎に異なるデータを標準形式に変換して集積するIT基盤（NCDA）を構築し、その導入手順等の工程を標準作業手順書として作成、公開を行いました。

引き続きNCDAを運用するとともに、今後は、対応ベンダや実施病院の拡大、更には集積されたデータから新たな臨床評価指標の作成・揭示モニタリング、臨床疫学研究の推進、診療機能分析レポートの作成、薬剤副作用調査、被験者データベースによる治験の推進などの利活用を積極的に進めます。

公開した手順書は、他の医療機関・病院グループにおいても、より簡便に変換作業ができるようにすることを旨とするものであり、問い合わせに対しても助言等対応を行い、我が国の医療情報の標準化の普及推進に継続的に取り組んでいきます。





国立病院機構本部
情報システム統括部

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21
TEL 03-5712-5130

参考資料

1. NCDA データベースの説明資料
(平成 28 年医療情報学会発表資料抜粋)

国立病院機構における
電子カルテデータ標準化について

国立病院機構本部

IT推進部 医療情報データベース企画室長
堀口 裕正

※第36回医療情報学連合大会 COI開示
開示すべきCOIはありません。

補助金事業の事業背景

- 平成26年6月24日に閣議決定された「世界最先端IT国家創造宣言」では、地域を越えた国民への医療サービスの提供等を可能とする医療情報利活用基盤の構築を目指し、医療情報連携ネットワークについては、電子カルテを含めたデータやシステム仕様の標準化等を行い、平成30年度までに全国への普及・展開を図ることとされている。
- しかしながら、電子カルテについては、ベンダー毎で開発が行われ、各病院が使いやすいようにカスタマイズされるなど、電子カルテデータの形式が標準化されないまま普及したことから、電子カルテ上で使用されている病名や医薬品等のコードがベンダーや病院で異なり、標準化の課題となっている。
- 今回の『電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業(13.0億円)』は、このような問題を解消するため、各病院の電子カルテデータを厚生労働省の定める標準コードに紐付けするデータマッピングを行い、SS-MIX2規格(標準化ストレージ機能)を用いて電子カルテデータの標準化を実施し、その工程を示したドキュメント(手順書)を作成・公開することを目的としている。

補助金事業の概要 (課題・目的等)

事業内容

主要なベンダーや多くの疾病領域について対応可能な精度の高いドキュメントを作成するために、41病院で電子カルテデータ標準化事業を行う。

S社電子カルテ

T社電子カルテ

U社電子カルテ

病院間でばらつきのある電子カルテデータを標準化させるため
国立病院機構本部が中心となってデータマッピングを実施

標準的なデータ形式で保存

SS-MIX2標準化ストレージ

ドキュメント(手順書)の作成

事業の成果(標準化の普及促進関係)

- 最新のSS-MIX2Ver1.2cに完全準拠しているモジュールが41病院に導入
 - SS-MIX2 Ver1.2cモジュールの導入
 - SS-MIX2に完全準拠しているモジュール
- HOTコード・JLAC10・ICD10など標準コードを全面的に導入・活用

↓

- 従前のモジュールで課題となっていたベンダー毎の表記ゆれ等の問題が解決され、データ形式の標準化が可能となります
- 本モジュールは6ベンダーから他の医療機関にも(有償にて)提供可能です。
- 他の医療機関が厚生労働省標準規格に準拠(SS-MIX2・標準コード等)したシステムを導入するに当たり、当該事業で作成したドキュメント(手順書)を活用することにより、専門的な知識を要することなく、簡単に導入することが可能となります。

事業の成果(標準コード及び標準化団体)

- 標準規格が持つ課題を標準化団体とともに解決
 - HOTコード・・・一般名処方用や持参薬用のコードの整備をMEDISIに依頼
 - JLAC10コード・・・体温等の検査コードの採番依頼
 - SS-MIX・・・各種規約の矛盾や、解釈について整理をJAMIIに依頼

今回のプロジェクトのコンセプト

- 補助金事業として13ヶ月という短納期で仕上げる必要がある。
- 標準化の普及促進に資することを目標とする

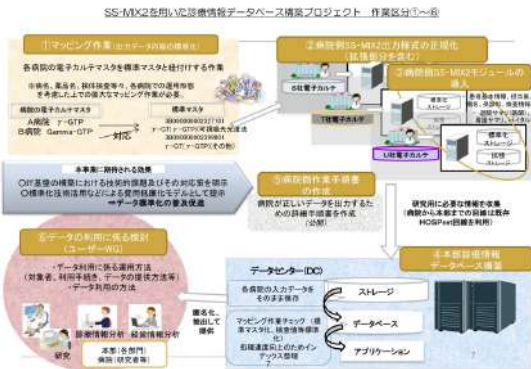
以上の条件から以下のコンセプトで事業を実施した

- 検証環境での十分なテスト／検証を行い病院別の開発を極力行わない
- 病院における医療提供に係るユーザーインターフェイスは一切変更しない

国立病院機構のDB事業概要 (プロジェクト概要)

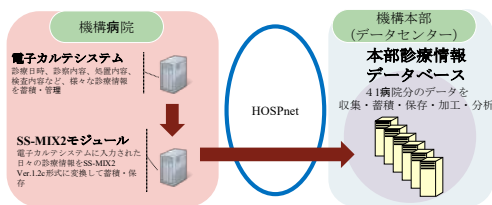
方針

主な作業区分	内容
①マッピング作業(出力データ内容の標準化)	対象41病院を選定し、データマッピング作業を実施する
②病院側SS-MIX2出力様式の正規化(拡張部分を含む)	全てのSS-MIX機能(メッセージ)に対応できるよう、モジュールを各ベンダーで正規化(入力値の正規化・フルセット化等)する。併せて標準仕様以外の拡張データ(バイタル等)が出力できるようにする
③病院側SS-MIX2モジュールの導入	①で選定した対象病院に②で作成したSS-MIX2モジュールを導入する
④本部診療情報データベースシステム構築	データを収集する仕組みを検討し、外部データセンタにデータベースを構築する
⑤作業手順書の作成	本プロジェクト終了後、各病院がSS-MIX2を効率的に導入できるよう、SS-MIX2モジュールを導入するベンダーが作業手順書を作成する(手順書は公開予定)
⑥データ利用に係る検討(ユーザーWG)	システム機能とユーザーの要望について調整するデータベースの利用に係る規定(プロセスやルール)や具体的なデータ利用方法を検討する



IT基盤構築の仕組み（標準化、IT基盤とは）

- 本事業では、各病院の電子カルテシステムのデータをSS-MIX2 Ver.1.2c形式に変換（標準化）し、診療情報データベースに収集する仕組み（IT基盤）を構築します。
- このIT基盤は、各病院に導入するSS-MIX2サーバと、機構本部（データセンター）に導入する本診療情報データベースシステムから構成されます。



8

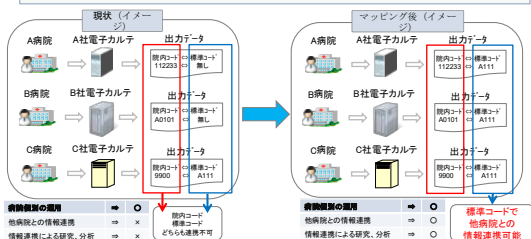
SS-MIX2を用いたIT基盤構築事業参加病院一覧

ベンダ	病院数別分布	500床以上	350～499床	349床以下	複合（その他）	障害児療育中心	総計
富士通	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	22
日本電気	2病院	2病院	2病院	2病院	2病院	2病院	7
ソフトウェア・サービス	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	7
亀田医療情報	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	2
SBS	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	2
日本IBM	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1病院	1
地域医療	7	13	3	11	7	41	
北海道東北	6病院	11病院	7病院	近畿	中国・四国	九州	総計
				3病院	5病院	9病院	41病院

9

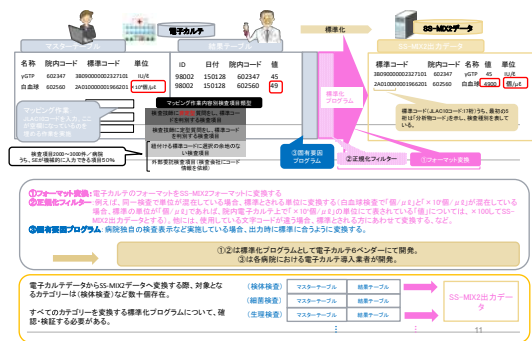
病院におけるマッピング作業

- 院内コードと標準コードを紐付ける対応表を作成します（マッピング作業）。
- 病院毎に異なる院内コードを、標準コードに変換することにより、他病院と連携した診療情報の分析等が可能になります。

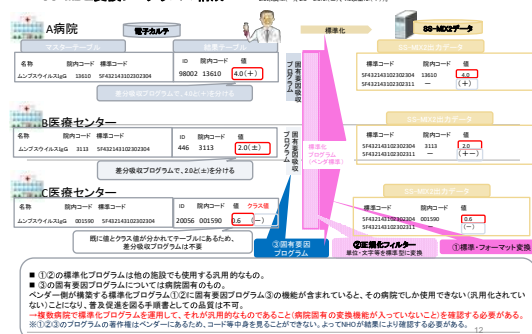


10

データ標準化のイメージ（SS-MIX2出力）



SS-MIX2変換プログラムの構成



検査結果の表記揺れについて

病院の部門システム等から発生する検査結果表記に関しては以下のような揺れがあります。今回、病院のモジュールでその揺れを標準的な記法に統一しました。

1.検出限界超の値 [> 100(半角の) スペース, 100]	100<	100 <	100 <	100 <	>100	> 100	>100	> 100
2.検出限界以上の値 [>= 200(半角の) , 半角の=スペース, 200]	200 ≤	200 ≤	200 ≤	200 ≤	200 ≤	200 ≤	200 ≤	200 ≤
3.定性値 (-) [-(スペース2つ, 半角の-)]	-	(-)	フケンシュツ	インセイ	陰性	検出せず	検出せず	検出せず
4. 半定量値 [1 +(スペース, 1, スペース, 半角の+)]	1+	(2+)	(4+)	5+	(++)	++	(++++)	++++

13

検査結果の変換について

各JLAC10においてどのような検査値をどのような単位で記載すべきか、どのように表記すべきかについて、マスターを提供・公表しました。

検査項目(参考)	JLAC10	単位
尿量	1A00500000192001	mL
末梢血液一般検査 - 赤血球数	2A990000001930951	10 ⁴ /μL
末梢血液一般検査 - 白血球数	2A990000001930952	/μL

検査	分離前 JLAC10	検査値のバリエーション	分離後 JLAC10-1	分離後 JLAC10-2	検査結果 1	検査結果 2
麻疹ウイルス抗体IgG	SF431143102302304	数値(記号[文字列])	2A0<未満	2304	02311	数値[+文字列]
鼻汁好酸球	2A300000006360411	(記号)数値	2A300000006360411	06360402	06360402	数値

14

2. NCDA システム仕様書

SS-MIX2 を用いた診療情報データベース構築の為の SS-MIX2 モジュール技術仕様書

1. システム要件

国立病院機構の各病院にて「国立病院機構診療情報分析基盤(NCDA)」に参加する為に調達する SS-MIX2 モジュールの機能は以下の通りである。但し、本体の電子カルテシステム等の仕様上、作成が不可能であるものについては作成を要しない。その場合、何が不可能かを導入標準作業手順書に記載すること。

1.1 SS-MIX2 Ver.1.2d 機能

SS-MIX2 Ver.1.2d に準拠することとして、以下の機能を有すること。

- 日本医療情報学会発行の「SS-MIX2 標準化ストレージ構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2d」、「SS-MIX2 拡張ストレージ構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2d」、「SS-MIX2 標準化ストレージ仕様書 Ver.1.2d」、「標準化ストレージ仕様書別紙：コード表 Ver.1.2d」、「SS-MIX2 拡張ストレージ構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2d 別紙：標準文書コード表」に記載している仕様に対応していること。（尚、当初 Ver.1.2c 準拠としていたが、標準ストレージ部分では Ver.1.2c からの変更点について影響がないため Ver.1.2d 準拠ということとした。）
- 標準化ストレージ、拡張ストレージ、トランザクションストレージ、インデックスデータベースの4つのファイルを生成すること。
- 標準化ストレージにはデータ種別として 36 種のデータを出力すること。

(表 1-1 標準化ストレージ格納データ)

No	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ型
1	ADT-00	患者基本情報の更新	ADT^A08
2	ADT-00	患者基本情報の削除	ADT^A23
3	ADT-01	担当医の変更	ADT^A54

No	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ 型
4	ADT-01	担当医の取消	ADT^A55
5	ADT-12	外来診察の受付	ADT^A04
6	ADT-21	入院予定	ADT^A14
7	ADT-21	入院予定の取消	ADT^A27
8	ADT-22	入院実施	ADT^A01
9	ADT-22	入院実施の取消	ADT^A11
10	ADT-31	外出泊実施	ADT^A21
11	ADT-31	外出泊実施の取消	ADT^A52
12	ADT-32	外出泊帰院実施	ADT^A22
13	ADT-32	外出泊帰院実施の取消	ADT^A53
14	ADT-41	転科・転棟(転室・転床)予定	ADT^A15
15	ADT-41	転科・転棟(転室・転床)予定の取消	ADT^A26
16	ADT-42	転科・転棟(転室・転床)実施	ADT^A02
17	ADT-42	転科・転棟(転室・転床)実施の取消	ADT^A12
18	ADT-51	退院予定	ADT^A16
19	ADT-51	退院予定の取消	ADT^A25

No	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ 型
20	ADT-52	退院実施	ADT^A03
21	ADT-52	退院実施の取消	ADT^A13
22	ADT-61	アレルギー情報の登録／更新	ADT^A60
23	PPR-01	病名（歴）情報の登録／更新	PPR^ZD1
24	OMD	食事オーダー	OMD^O03
25	OMP-01	処方オーダー	RDE^O11
26	OMP-11	処方実施通知	RAS^O17
27	OMP-02	注射オーダー	RDE^O11
28	OMP-12	注射実施通知	RAS^O17
29	OML-01	検体検査オーダー	OML^O33
30	OML-11	検体検査結果通知	OUL^R22
31	OMG-01	放射線検査オーダー	OMG^O19
32	OMG-11	放射線検査の実施通知	OMI^Z23
33	OMG-02	内視鏡検査オーダー	OMG^O19
34	OMG-12	内視鏡検査の実施通知	OMI^Z23
35	OMG-03	生理検査オーダー	OMG^O19

No	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ型
36	OMG-13	生理検査結果通知	ORU^R01

「SS-MIX2 標準化ストレージ構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2d p11」

1.2 拡張ストレージへの出力機能

現在の SS-MIX2 モジュールでオプションとして既に導入している拡張ストレージへの出力機能は、そのまま提供すること。また、1.3.0 で規定する出力を行うこと。

1.3 NHO 対応としての設定

1.3.0 拡張ストレージへの出力機能

各社の SS-MIX2 モジュールの拡張ストレージへの出力機能を利用し、以下の情報を出力すること。その際、日本医療情報学会発行の「SS-MIX2 拡張ストレージ構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2d」に記載している仕様に対応していること。また、トランザクションストレージ、インデックスデータベースも同時に生成すること。

No	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ型
1	L-OBSERVATIONS^OBSERVATIONS^99ZL01	バイタル検査結果	HL7 V2.5 ORU^R30
2	^(ローカル名称) ^^11506-3^経過記録^LN	診療録(外来/入院含む)	HL7 CDA R2
2.1	^(ローカル名称) ^^34108-1^外来診療録^LN	診療録(外来)(入院・外来が別の場合)	HL7 CDA R2
2.2	^(ローカル名称) ^^34112-3^入院診療録^LN	診療録(入院)(入院・外来が別の場合)	HL7 CDA R2

N o	データ種別	種別名称	HL7 メッセージ型
3	^(ローカル名称) ^^18842-5^退院時サマリー^LN	退院時サマリー	HL7 CDA R2
4	^(ローカル名称) ^^57133-1^紹介状^LN	診療情報提供書	HL7 CDA R2

1.3.1 バイタル検査結果通知の出力

(1) バイタル検査結果通知のデータを、別紙の形式で拡張ストレージに出力する。尚、「診療日」に出力する日付は **OBX-14** トランザクション日時（測定した日）とする。

(2) ファイル作成の単位は、データの格納構造として日付の下にあるため、最大でも一日分が1ファイルにまとまっている形とする。一日の中で測定のたびに作成するのも良い。一日1ファイルなら、特定キーは測定日を出力する。一日に複数回のデータを出力する場合は、特定キーに測定日の時間まで (YYYYMMDDHH) 出力すること。

1.3.2 バイタルデータの項目及び形式等

(1) バイタルデータとして取得する項目は、「拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、体温」の5項目とする。

(2) **OBX-3** 検査項目に出力するコードは **JLAC10** コードとする。バイタルデータを参考に適切な **JLAC10** を選択すること。

(3) 上記以外の項目を **SS-MIX2** に出力することは問題ないが、今回の対応では扱わない。但し、今後の検討で仕様として扱うことになる場合は、**JLAC10** コードを基準とした標準コードを必須とすることを想定している。この今後想定される検査項目は別表として提供する。

1.3.3 標準コード変換機能

SS-MIX2 データの出力に際しては、コードのマッピング表などに従って、院内のローカルコードを厚生省が定める標準コードに変換する機能を有すること。またマッピング表については、容易にその内容を変更できるマスターメンテナンスプログラム等の機能を有すること。

JLAC10 コード、JANIS コード、HOT コードについては、機構病院が NCDA 事業に参加する場合においては機構から提供する。

1.3.4 標準化ストレージにおける文字コードについて

メッセージの文字コードについては、「標準化ストレージガイドライン」で示されているとおり、1 バイト系文字は ISO IR-6 (ASCII)、2 バイト系文字は ISO IR87 (JIS X 0208 第一水準、第二水準)とする。ただし現実には上記以外の文字コードが電子カルテシステムに登録されている可能性があるため、以下のように対応することとする。

- 1 半角カナ文字 → 全角カナ文字に置き換えて SS-MIX2 に出力する。
- 2 外字 → ■で置き換えて SS-MIX2 に出力する。
- 3 環境依存文字については変換表を機構より提供するのでそれにより変換して SS-MIX2 に出力する。

1.3.5 単位の文字表記の統一

SS-MIX2 データの出力に際して、臨床検査データの OBX セグメントの 6 フィールド目の単位の文字表記を統一すること。

【単位の文字表記の統一ルール例】ASCII コードで表記すること

- ・かける → . (ドット)
- ・乗 → * (アスタリスク)
- ・ μ → u (小文字ユー)
- ・語尾に名称 → () で
- ・ $^{\circ}\text{C}$ → cel
- ・‰ → permil
- ・個 → pcs

【上記ルールの適用例】

- ・ mL → mL (ASCII コード)
- ・ $\text{X}10^2/\mu\text{l}$ → .10*2/uL (かける、乗、 μ)
- ・ /HPF → /(hpf) (語尾に名称)

1.3.6 単位変換機能

SS-MIX2 データの出力に際して臨床検査データの単位に関しては、JLAC10 コードごとに、機構が定める単位に変換を行った上で SS-MIX2 データを生成すること。尚、JLAC10 コード別の単位表は別途機構から提供する。単位表は「SS-MIX2 標準化ストレージ仕様書 Ver.1.2」にも別表として添付する。

【単位変換例】

JLAC10 コード	数値	単位	→	JLAC10 コード	数値	単位
1A0250000001272 01	10.5	mg/l	→	1A025000000127 201	1.05	mg/dL

1.3.7 計測値等の表記方法について

(1) 定性値・検出限界以下・検出限界以上の表記

- OBX（検体検査結果）セグメントの5フィールド目（検査値）に検査結果を記述する場合、現在そのデータ形式はOBX-2フィールドの説明にあるようにNM型、ST型、CWE型のうちいずれかの形式で記述することとなっている。
- 今回の仕様では、定性値・検出限界以下・検出限界以上のデータについては、SN型の表現方法を用いてSN型の“^”を” “（スペース）に置き換える。
- この件の説明は、「SS-MIX2 標準化ストレージ仕様書 Ver.1.2」 P104 表 3-77 検査結果セグメント（OBX）定義 のOBX-2の項目説明にも記述する。

(2) 複数の要素が一つの値で表現されている場合の表記

複数の要素が組み合わせられ一つの結果値として表記されている場合は、それぞれの要素に分離して表記すること。例えば定量値とクラス値が組み合わせられた結果値については、定量値とクラス値に分離する。

【定量値とクラス値の分離の例】

定量値とクラス値が組み合わせられた例

検査名称	院内コード	結果値
ムンプス Virus IgG	001591	2.3(±)
↓		
定量値とクラス値を分離した例		

SS-MIX2 標準コード	院内コード	結果値	備考
5F432143102302304	001591	2.3	
5F432143102302311	001591	+-	(半角スペース 2 つプラスマイナス)

1.3.8 トランザクションストレージのデータ保持期間

トランザクションストレージのデータ保持期間は、現在の標準化ストレージ及び拡張ストレージを作っているデータの再現に必要な分だけ保持しておくこと。

1.3.9 ST 型の長さ

- RXE-23(与薬速度)は ST 型で長さが 6 であるが、正負の記号と小数点を考慮し(例: +266.865)、本事業では 8 桁まで許容するものとする。
- CX 型は先頭成分が ST 型で長さが 15 であるが、IN1-10(被保険者グループ雇用者 ID)に長い名称の保険者が出力される場合などを考慮し、本事業では CX 型の先頭成分は 30 桁まで許容するものとする。
- XAD 型は第 8 成分(その他地理表示)が ST 型で長さが 50 であるが、全角 50 文字(100 バイト)と解釈しているシステムがあり半角文字で 100 文字登録出来るため、本事業では XAD 型の第 8 成分は 100 桁まで許容するものとする。

1.3.10 トランザクションストレージのファイル切り替え機能

SS-MIX2 の仕様上、トランザクションストレージはカレントの日付が変わった時点、もしくは記録中のトランザクションデータファイルのファイルサイズが一定量を超えた時点で、新たなファイルを作成して記録先を切り替えるものとなっているが、同一日付内において一定時刻(例えば 17:00)を経過した時点で記録先を切り替える機能を追加する。

分担研究報告書

NESID情報や疫学調査による疾病負荷推定に関する研究

研究分担者	砂川 富正	国立感染症研究所	感染症疫学センター
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	土橋 西紀	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	高橋 琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	加納 和彦	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	高原 理	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	小林 祐介	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	喜屋武 尚子	沖縄県衛生環境研究所	
	久場 由真仁	沖縄県衛生環境研究所	
	谷口 清州	独立行政法人国立病院機構三重病院	
	中村 晴奈	独立行政法人国立病院機構三重病院	
	楠原 一	三重県保健環境研究所	

研究要旨 新規ワクチンの疾病負荷を感染症法に基づくNESIDを含めて推計していく試みとして、ノロウイルス及びRSウイルスについて検討を行っている。前者については、国内2カ所（三重県、沖縄県）で、NESID上にて規定されるインフルエンザ定点による「感染性胃腸炎」の強化サーベイランスを継続した。感染性胃腸炎が小児科のみを対象としていることに対して、全年齢の推計受診患者数の算出を行うことが可能となった。さらに、一部病原体検査を実施し、感染性胃腸炎の推計受診患者数にノロウイルス検出割合を外挿することで、ノロウイルスの疾病負荷（患者数）を推計している。継続してこのサーベイランスと推計を継続することで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになると思われる。RSウイルスの疾病負荷を把握する方法論については、小児のみならず高齢者を含めた検討が重要であり、今後、アウトブレイクの把握と整理を含めた、リスクグループの疾病負荷把握方法の整理が重要であると考え次年度に向けた検討を行っている。

A. 研究目的

本研究班において念頭に置かれる開発優先度が高い新規のワクチンとは、予防接種基本計画（平成26年3月厚生労働省告示121号）に含まれる6つのワクチン（MRワクチンを含む混合ワクチン、改良インフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチン、带状疱疹ワクチン）であり、新規ワクチンが市場に導入される場合、安定的な疾病負荷の評価が必要である。感染症法に基づくサーベイランスシステム（NESID）は、全国的な感染症発生状況のデータベースとして、対象疾患における疾病負荷と記述的な側面を含めたワクチン効果の評価などの感染症対策の根幹に位置づけられてきたシステムである。当研究グループにおいては、研究班発足時のコンセプトとして、NESID情報をベースに、さらに補完的な疫学調査を加えることで、大きくノロウイルス及びRSウイルスを念頭に置いた疾病負荷の推定を検討している。

ノロウイルスを含む感染性胃腸炎や、RSウイルス感染症は、感染症法によって規定されるNESIDにおいては、小児科定点把握疾患として情報を収集されている。うち、当研究グループにおいて、ノロウイルスについては、季節性インフルエンザが、小児科及び内科の両方の定点からなるインフルエンザ定点の情報から疾病負荷を推定していることに着目し、インフルエンザの疾病負荷推定方法を応用し、感染性胃腸炎の患者数を複数の自治体において推計し、それぞれのノロウイルスの検出割合から疾病負荷を推計するとともに課題を検証する（初年度）。この推計を継続することで精度の向上を図る（次年度）。次にRSVについては、NESID本体において推計受診患者数のアルゴリズムについては確立していないため（現在、担当機

関による検証が進んでいる）、海外の知見も含め、疾病負荷推計そのものの方法を広く検討する（初年度）。自治体レベルでRSウイルスの集団発生を積極的に把握するなどの疫学調査等による補足が考えられる。これらの知見を踏まえ、次年度は、RSVについてパイロット調査実施を予定する。

最終年度はノロウイルス、RSV共に本調査を複数の自治体で実施するとともに、NESIDに組み込むための課題や方法論について整理し、最終的にワクチン導入前後の疾病負荷の変化を把握する手法として確立する。

B. 研究方法

ノロウイルスの疾病負荷研究については、国内2カ所の研究対象地域（三重県全域、沖縄県全域）において、それぞれ二つの調査（A）（B）を実施予定としており、各県内の「（内科を含む）インフルエンザ定点」（定点数：三重県72、沖縄県54）からの情報収集（A）については単なる年齢群・性別のみの、個人情報のない合計された情報のみを用いる（以下参照）。及び検体の検査（B）について次に示す。

（A）＜各県共通＞全てのインフルエンザ定点より、NESIDの「感染性胃腸炎」の定義を満たす患者に関する週単位の受診者数、性別、年齢を（届出票の内容参照）、インフルエンザの情報と同じタイミングで毎週一回報告（小児科は法に基づき従来より行っているものである。内科インフルエンザ定点からの感染性胃腸炎の報告が追加された対応となる）。

症例定義（届出基準）：

感染症発生動向調査内容に基本準ずる（以下、内科を想定）。医師が、症状や所見から感染性

胃腸炎が疑われ、かつ、(ア. 急に発症する腹痛、嘔吐、下痢、イ. 他の届出疾患によるものを除く)により、感染性胃腸炎患者と診断した場合。

(B) (A) の一部の医療機関からは、数の報告に加えて成人を含めて症例調査票に加えて、便検体を一定数採取のうえ(一医療機関あたり集団発生事例以外で毎週初めの 1 検体採取を想定)、沖縄県衛生環境研究所及び三重県衛生研究所にてノロウイルスの検査を実施。ノロウイルス検出時、遺伝子型などの検索実施する場合有り。ノロウイルスが陰性の場合には他病原体の検出を行う場合有り。

・疫学的な分析について

(A) により、症候群としての感染性腸炎の推定受診者数を県レベルでの人口規模で計算し、かつ (B) により、感染性胃腸炎に占めるノロウイルスの割合を算出。(A) × (B) により、ノロウイルスによる受診者数を各県ごとに推定。各医療機関の外来受診者延べ数のうち何%がカバーされたかどうかを見ることで推計の幅をより適正なものにしていくことを検討(一部実施)。

沖縄県及び三重県、全国の人口の比から、全国の推定まで算出予定。

調査期間中の感染性胃腸炎の外来患者から採取する便検体数は以下の通りである。

2018 年度(30 週として) : (三重県) 約 270 検体、(沖縄県) 約 90 検体

2019 年度(50 週として) : (三重県) 約 450 検体、(沖縄県) 約 150 検体

2020 年度(50 週として) : (三重県) 約 450 検体、(沖縄県) 約 150 検体

検体採取対象機関を下記医療機関としている(年度切り替え時点で改めて確認中)。

(三重県)

- ・国立病院機構三重病院(津市)

- ・まつだ小児科クリニック(桑名市)
 - ・三原クリニック(四日市市)
 - ・落合小児科医院(亀山市)
 - ・服部内科(志摩市)、を含む計 9 医療機関
- 予定

(沖縄県)

- ・那覇市立病院(那覇市)
 - ・ちばなクリニック(沖縄市)
 - ・浦添総合病院(浦添市)、の 3 医療機関
- 予定

病原体検索 :

(三重県) 三重県保健環境研究所

(沖縄県) 沖縄県衛生環境研究所

疫学的分析 : 国立感染症研究所(全国)、国立病院機構三重病院・三重県保健環境研究所(三重県)

沖縄県環境衛生研究所(沖縄県)

(倫理面への配慮)

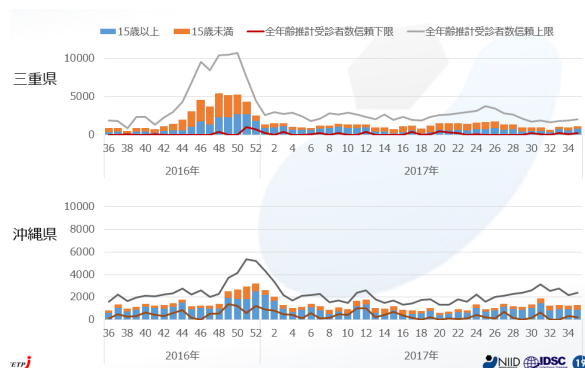
元より研究協力機関から提供される患者情報及び検体の情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。なお、倫理審査については、国立感染症研究所では 2018 年 9 月に「ノロウイルスの健康被害に関する研究」として受理された(受付番号 : 940)。その他、各関係機関における倫理審査を必要に応じて実施・予定している。

C. 研究結果

本研究の内容そのものについては、2016/17 シーズンから別研究班を母体として開始され、現在に至っているものである。三重県、沖縄県ともに比較可能な情報が得られたのは、2016/17 シーズンであったことから、まず、同シーズンを中心に情報を提示する。2016 年第 36 週~2017 年第 35 週(2016/17 シーズン)年齢群別感染性胃腸炎推計受診患者数の推移(図

1) は以下ようになる。

三重県、沖縄県ともに年末にかけて一つのピークを形成していることが分かる。



(図 1) 2016 年第 36 週～2017 年第 35 週 (2016/17 シーズン) 年齢群別感染性胃腸炎推計受診患者数の推移

これらについて、シーズン全体の情報として推計したものが以下となる。三重県では 15 歳未満の小児における人口当たりの患者数が沖縄県より多いことが分かるが、10 万人あたりの感染性胃腸炎の全年齢の患者数については、三重県と沖縄県で約 5,000 人弱と似通った結果となっていることが分かる。

推計受診患者数	三重	沖縄	全国*
15歳未満	42,832 [37,357-48,307]	18,489 [16,201-20,778]	589万
15歳以上	42,951 [28,857-57,044]	52,114 [45,114-59,114]	
全年齢	85,783 [70,663-10,090]	70,604 [60,188-77,948]	
10万人あたり患者数			
15歳未満	18,542 [16,171-20,912]	7,445 [6,532-8,387]	37,000
15歳以上	2,723 [1,829-3,617]	4,375 [3,787-4,906]	
全年齢	4,744 [3,908-5,580]	4,906 [4,182-5,418]	
発症率 (年間x人に1人)			
15歳未満	5.4 [4.8-6.2]	13.4 [11.9-15.3]	2.7
15歳以上	36.7 [27.6-54.6]	22.9 [20.1-26.4]	
全年齢	21.1 [17.9-25.6]	20.4 [18.5-23.9]	
人口比			
15歳未満	23.1万 (12.7%)	24.8万 (17.2%)	1578.0万 (12.5%)
15歳以上	157.7万 (87.2%)	119.1万 (82.8%)	11115.4万 (87.5%)
全年齢	180.8万	143.9万	12693.3万

(図 2) 2016/17 シーズンの推計受診患者数 (2016 年第 36 週～2017 年第 35 週)

さらに、感染性胃腸炎推計受診者数に検体検査により得られた感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合 (三重 45.6% 沖縄 27.1%) を乗じると、それぞれの地域におけるノロウイルス胃腸炎推計受診患者数 (2016/17

シーズン) は以下ようになる。10 万人あたりで三重県は約 2,000 人、沖縄は約 1,000 人となり、およそ倍のノロウイルスによる健康被害の発生があったことが推定された。なお、三重県における検体数は 463 件、沖縄県は 70 件であり、検体の検査頻度は大きく異なっていることに注意する必要がある。

まとめとして、2016/17 シーズンについては、全体として感染性胃腸炎推計受診者数は人口ベースで三重県 21.1 人、沖縄県 20.4 人に 1 人であった。15 歳以上、15 歳未満の受診者数は三重では同程度、沖縄では 15 歳以上が約 3 倍多かった。季節性の変動は 15 歳以上と 15 歳未満で一致しており、三重県では第 50 週、沖縄県では第 51-52 週が患者数のピークであり。沖縄県の方がやや後の時期に流行を認めた。病原体検査では、ノロウイルスの検出割合が三重県が 45.6%、沖縄県が 27.1%と三重県の方が多かった。ノロウイルスはシーズン通して検出された。遺伝子型は GII が大半を占めていた (未提示)。全年齢におけるノロウイルス胃腸炎推計受診者数は三重県は 46.2 人に 1 人、沖縄県は 100.4 人に 1 人であった。

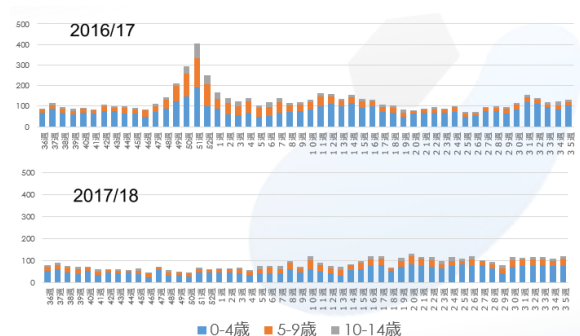
推計受診患者数	三重	沖縄
15歳未満	19,531 [17,034-22,028]	3,753 [3,288-4,218]
15歳以上	19,585 [13,159-26,012]	10,579 [9,158-12,000]
全年齢	39,117 [32,222-46,011]	14,332 [12,218-15,827]
10万人あたり患者数		
15歳未満	8,455 [7,374-9,536]	1,513 [1,326-1,700]
15歳以上	1,242 [834-1,649]	888 [768-1007]
全年齢	2,163 [1,782-2,544]	996 [849-1099]
発症率 (年間x人に1人)		
15歳未満	11.8 [10.5-13.6]	66.1 [58.8-75.4]
15歳以上	80.5 [60.6-119.8]	112.6 [99.2-130.0]
全年齢	46.2 [39.3-56.1]	100.4 [90.9-117.8]

(図 3) ノロウイルス胃腸炎推計受診患者数 (2016/17 シーズン)

感染性胃腸炎推計受診者数に検体検査により得られた感染性胃腸炎患者におけるノロウイルス患者の割合 (三重 45.6% 沖縄 27.1%) を乗じた

なお、2017/18 シーズン、2018/19 シーズン

においても調査は継続されているが、分析が不十分なために本稿においては割愛する。以下に沖縄県におけるインフルエンザ定点からの2016/17シーズンと2017/18シーズンの感染性胃腸炎の比較について示す。2017/18シーズンについては、北半球の冬にみられるピークが消失しているが、サーベイランスのバイアスによるものか、何らかの公衆衛生上の意義があるものかについては不明である。



(図4) 沖縄県における15歳未満の定点あたり年齢別の感染性胃腸炎数の受診患者数
第36～35週(2016/17と2017/18シーズン)

RSウイルスの疾病負荷に関する研究は具体的な進展がなかった。

D. 考察

国内2カ所(三重県、沖縄県)で、NESID上にて規定されるインフルエンザ定点による「感染性胃腸炎」の強化サーベイランスを継続した。感染性胃腸炎が小児科のみを対象としていることに対して、全年齢の推計受診患者数の算出を行うことが可能となっている。さらに、一部病原体検査を実施し、感染性胃腸炎の推計受診患者数にノロウイルス検出割合を外挿することで、ノロウイルスの疾病負荷(患者数)を推計している。これらの結果については、2016/17シーズン頃より情報を集積しているが、季節性の流行性疾患でもあることから、継続してこのサーベイランスと推計を継続する

ことで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになるものと思われる。

さらに、当研究グループにおいては、RSウイルスの疾病負荷を把握する方法論について検討を行っている。NESIDにおけるRSウイルス感染症の届出は小児のみであり、また、定点制度の変遷も複雑である。さらに、RSウイルス感染症については、小児のみならず、疾病負荷が大きいとされる高齢者も含めた検討が重要であり、NESIDを用いた疾病負荷の推定についての方法論が容易ではないことが考えられる。今後、一部疫学調査を含めた対応が具体的に考えられ、アウトブレイクの把握と整理を含めた、リスクグループの疾病負荷把握方法の整理が重要であると考えている。

E. 結論

新規ワクチンの候補であるノロウイルスとRSウイルスについて、NESIDを中心に検討を行っており、ノロウイルスについては一部結果が出つつあるが、サーベイランスの継続が重要である。RSウイルスについては高齢者を含めた検討が必要でもあり、制約の多いNESID上の推定にプラスアルファの工夫を加えた検討が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 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

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こりやすい等があり、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、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こりやすい等があり、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、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。

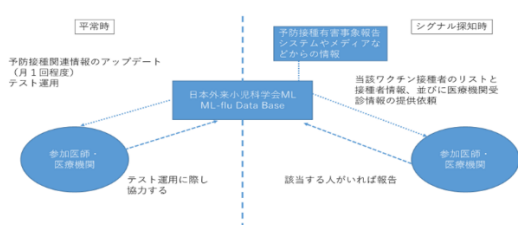


図. ML-flu を活用した日本版 GPRD (案)

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
- ワクチン接種履歴- 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履歴とその内容

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 のウェブサイトを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。

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

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

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）

分担研究報告書

予防接種後副反応疑いに対する因果関係評価の世界的標準的手法に関する研究

研究代表者 中島 一敏 大東文化大学スポーツ・健康科学部教授

研究要旨

ワクチンの副反応が疑われる健康被害が発生した場合には、速やかな因果関係の検証が必要となるが、我が国では有効な因果関係評価の仕組みは確立されていない。

WHO が 2013 年に開発、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法（改訂版）（CAAEFI）は、国際医学団体協議会（CIOMS）と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。AEFI 探知後は、迅速な対応が必要となることから、因果関係評価において迅速性は重要な要素となる。CAAEFI は、記述疫学手法であり、エビデンスレベルに限界はあるものの解析疫学に比較し迅速性において有利であり、我が国においても有用である可能性が示唆される。しかし、CAAEFI の手法の我が国における有用性、有効性に関しては、さらなる研究が必要である。

A. 研究目的

ワクチンの副反応が疑われる健康被害が発生した場合には、速やかな因果関係の検証が必要となる。因果関係を検証する疫学調査のためには、症例対照研究やコホート研究などの解析疫学手法が必要となり、一定の時間を要する。一方で、健康被害が重篤な場合は、迅速な拡大防止策が必要となることから、当面の安全策として、しばしば予防接種が一時中断される。果た

して、疫学調査から因果関係が否定的な結果が得られた場合でも、一度中断された予防接種の接種率を回復させることは極めて困難であり、結果的にはワクチンにより予防できたはずの疾病負荷による深刻な健康被害が発生することになりかねない。我が国では、予防接種後副反応疑い報告制度や事例探知後の疫学調査研究が行われる枠組みは作られているが、有効な因果関係評価の仕組みは確立されていない。

近年、国際社会におけるワクチンの安全性へ

の関心が高まっており、2013 年、WHO は予防接種後副反応因果関係評価手法、改訂版

(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI) を開発し、この手法を用いた AEFI 調査を啓発推進している。今回、我が国の AEFI の因果関係検証に有益である可能性があることから、CAAEFI について分析する。

B. 研究方法

1. WHO の諮問機関である、ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety : GACVS) の会議にオブザーバー参加し、CAAEFI に関する情報収集を行い、さらに、ワクチン安全性に関する現在の世界的なトピックスや課題について情報収集を行う。GACVS は非公開会議であるが、事務局の承諾を得て参加した。

2. CAAEFI に関連する文献的考察

GACVS 事務局、WHO のホームページ及び、Google 検索、PubMed 検索を用い、CAAEFI 関連の情報を収集し、文献的考察を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では人を対象とする情報収集は行わないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関

する倫理指針」には該当しない。

C. 研究結果

1. GACVS とは

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) は、世界的に重要となりうるワクチンの安全性に関する事象に対し、迅速に、効果的に、科学的に対応するため、1999 年に設立された WHO の国際的専門家委員会で、年2回開催されている。委員は 15 人で構成されている。

2. The Global Vaccine Safety Initiative

2011 年、WHO は、世界ワクチン安全計画 (Global Vaccine Safety Blueprint: GVSBI) を取りまとめた。GVSBI は、下記の戦略的目的 (strategic goals) や活動目標 (objective) を含めた世界的なワクチン安全活動を強化するための戦略的計画を示している。

(戦略的目的)

- ・ 低、中等所得国が最低限のワクチン安全活動を行えるよう支援する
- ・ 新しいワクチンを導入する国において、ワクチン安全性評価の能力を強化する
- ・ 世界的なワクチン安全支援の組織を構築する

(目標)

- 1) 全ての国におけるワクチン安全監視 (事象探知) を強化する
- 2) 国のワクチン安全性に関する事象の調

査能力を強化する

- 3) 国レベルにおけるワクチン安全コミュニケーション計画を作成する
- 4) 国のワクチン安全活動を支援するための国際的に連携可能なツールと手法を開発する
- 5) 国、地域、世界レベルにおける、法制的及び行政的枠組みを推進する
- 6) 国のニーズに合致するような、地域及び世界レベルの技術的支援プラットフォームを強化する
- 7) 国、地域及び世界レベルにおいて、ワクチン安全に関する問題に対する専門家の助言を与える。
- 8) 国、地域及び世界レベルにおいて、国政府、国際機関、ワクチンメーカーが適切に連携できるシステムを構築する

世界ワクチン安全イニシアチブ（Global Vaccine Safety Initiative：GVSI）は、GVSBを実践し、世界的なワクチン安全にかかる活動を強化するために設立された。

3. GVSI が提供する国際的なワクチン安全性評価手法

（1）予防接種後副反応因果関係評価手法
(Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI)

2013 年、WHO は、以下に述べる AEFI の原因分析手法（CAAEFI）の改訂版を作成した。

（1-1）因果関係評価の 4 ステップ

予防接種後副反応（adverse event following immunization: AEFI）の発生が探知された時には、以下の 4 つのステップに従い、因果関係を評価する。

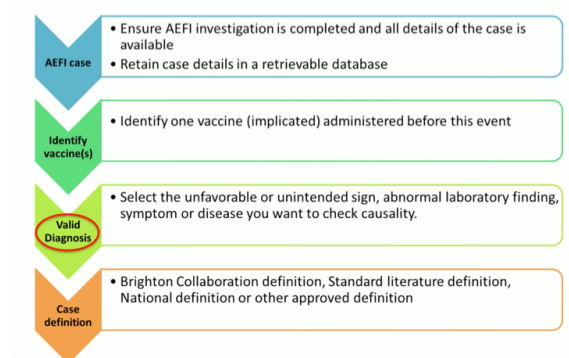
- 1) 適格性の確認
- 2) チェックリストを用いた情報収集
- 3) アルゴリズムを用いた分析
- 4) 副反応分類

（1-2）因果関係評価の必要条件 (eligibility)

AEFI が探知された場合、因果関係評価を行う前に予防接種が副反応の前に接種されたことを確かめる必要がある。また、症例の調査が完了し、必要な全ての情報が収集されたこと、接種されたワクチンが特定できていること、詳細な臨床情報が収集され正しい診断がついていること、標準的疾患定義

(Brighton Collaboration definition, Standard literature definition, National definition, その他認められた疾患定義など) に基づいて症例が定義されることなどの条件を満たしていることを確かめることが因果関係評価を行う必要条件となる。

Causality assessment - Eligibility



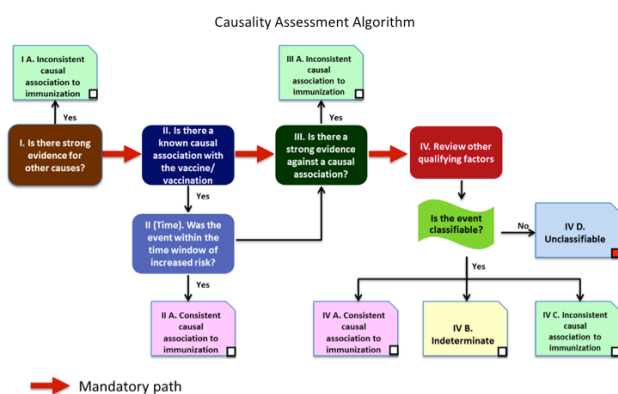
(1-3) 事例の情報収集項目（チェックリスト）

収集した症例の情報は、チェックリストを用いて整理する。チェックリストの質問項目は、以下の4要素に大別される。

- 1) ワクチン以外の原因が疑われる強いエビデンスがあるか。(1項目)
- 2) 接種されたワクチンに関する既知の因果関係があるか(12項目)
 - ・ ワクチン製品に関して
 - ・ ワクチンの品質に関して
 - ・ 接種に関するエラーに関して
 - ・ 予防接種に関する不安に関して
- 3) 因果関係を否定する強いエビデンスがあるか。(1項目)
- 4) その他確認事項(6項目)

(1-4) 因果関係評価のアルゴリズム

チェックリストで整理した情報を因果関係評価アルゴリズムにかけ分類する。



(1-5) 因果関係評価の分類

アルゴリズムの結果、事例は以下のいずれ

れかに分類される。

A. 予防接種との因果関係に合致 (Consistent)

- A1. ワクチン製品関連
- A2. ワクチンの品質欠如に関連
- A3. 予防接種のエラーに関連
- A4. 予防接種不安関連

B. 中等度疑い (Intermediate)

- B1. 時間的関連は因果関係に合致するが、ワクチンとの関連を断定するだけのエビデンスが不十分である。(未知のワクチン関連事象の可能性もある)さらなる調査が必要である。

- B2. 予防接種との因果関係に合致する所見と合致しない所見が混在し、矛盾した結果である。因果関係がある可能性、偶然による可能性のいずれもありうる。

C. 因果関係に合致しない (Inconsistent)

予防接種との因果関係には合致しない。基礎疾患やワクチン以外の曝露に関連しても起こりうる。

D. 分類不能

分類するための十分な情報が得られなかった場合

(2) 因果関係評価を行う組織

因果関係評価を行う組織・委員会には以下の

条件が必要である。

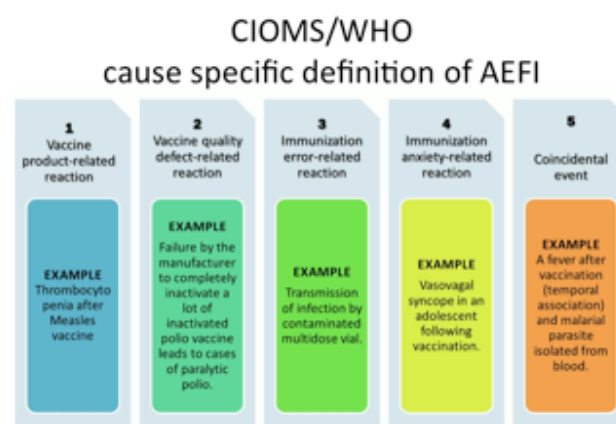
- ・ 独立性
政府や産業界との利害関係がないこと
- ・ 広い専門性
感染症学、疫学、微生物学、病理学、免疫学、神経学、ワクチンプログラム専門家などの幅広い専門分野をカバーすること
- ・ 文書化された役割・権限 (ToR)

(3) 予防接種ストレス関連反応 (Immunization Stress Related Response: ISSR)

国際医学団体協議会 (Council for International Organizations for Medical Sciences: CIOMS) は、1949 年に WHO と UNESCO が共同で設立した非政府国際学術団体で、医療倫理、医療製品の開発や安全性に関する研究に対するガイダンスを作成している。2012 年に CIOMS と WHO の作業部会が共同でまとめた Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilance によると、AEFI の原因特異的定義を以下の 5 つに分類している。

- 1) ワクチン製品関連反応 Vaccine product-related reaction
- 2) ワクチン品質欠損関連反応 Vaccine quality defect-related reaction
- 3) 予防接種エラー関連反応 Immunization error-related reaction
- 4) 予防接種不安関連反応 Immunization anxiety-related reaction
- 5) 偶然に発生した事象 Coincidental events

ところが、近年、「不安」のみならず、種々の「予防接種のストレス」に関連した AEFI が注目されたことから、予防接種不安関連反応を内包する上位分類として予防接種ストレス関連反応 (Immunization Stress Related Response: ISRR) が提唱された。2016 年に WHO の作業部会が設置され、ISRR マニュアルの作成が進行中である。



D. 考察

麻疹風疹おたふくかぜ混合ワクチンと自閉症やポリオ生ワクチンと不妊症など、深刻な予防接種の副反応への懸念が一度広がると、たとえ後日因果関係が否定されたとしても、予防接種への信頼回復には長い時間と多くの努力が必要となる。WHO は、副反応が疑われる事象に対し、迅速に対応するため、2011 年以降、GVSB、CAAEFI を取りまとめるなど、因果関係の検証に関する標準的な手法の開発、実践、推進を行っている。この WHO の取り組みは、世界的な医薬品の安全性確保の文脈の一環として、国際的な学術団体である CIOMS と連携して行われている。CIOMS

と WHO は、AEFI と予防接種との関連を 5 つに分類しており、それによって、探知された事象が、予防接種の製品自体に起因するものか、品質管理に起因するものか、接種プログラム・接種行為に起因するものか、被接種者の心理反応に起因するものか、偶然かを整理し、適切な対応が行われるガイダンスとなっている。

AEFI と予防接種の因果関係の検証には、予防接種の有無と AEFI の有無の全ての組み合わせを比較するが必要となる。米国では、Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)、Vaccine Safety Data link (VSD) などのデータベースにより、AEFI の探知、予防接種の有無、AEFI の有無が把握できるサーベイランスが整備されているが、日本にはそのような仕組みは存在しない。疫学研究で検証するためには、症例対照研究、コホート研究などの解析疫学手法が必要となが、一般にこのような解析疫学には時間がかかるため、予防接種に対する不安が広がることになりかねない。一方、CAAEFI は、解析疫学ではなく記述疫学手法であるため、米国の VSD のようなデータベースや解析疫学を必要としないため、比較的迅速に行うことが可能となる。

我が国では、日本脳炎に対する予防接種後の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の発生や、HPV ワクチン接種後の「疼痛または運動障害を中心とする多様な症状」の発生に伴い、予防接種の積極

的勧奨が中止された。その後、予防接種とそれらの副反応との因果関係に否定的な研究が行われたが、失われたワクチンへの信頼性の回復は困難である。AEFI 探知後の初期評価が極めて重要であることから、CAAEFI は有効な評価手法になる可能性があると考えるが、我が国の状況で有用、有効かは評価されていない。今後の検証が重要と考える。

E. 結論

WHO が 2013 年に開発、推進している予防接種後副反応因果関係評価手法 (改訂版) (CAAEFI) は、国際医学団体協議会 (CIOMS) と共同でまとめた AEFI の原因特異的分類に準じて作成された、迅速かつ世界標準的な方法である。AEFI 探知後は、迅速な対応が必要となることから、因果関係評価において迅速性は重要な要素となる。CAAEFI は、記述疫学手法であり、エビデンスレベルに限界はあるものの解析疫学に比較し迅速性において有利である。CAAEFI の手法が、今後、我が国において有用、有益かどうかはさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし	1. 特許取得
2. 学会発表	なし
なし	2. 実用新案登録
	なし
	3. その他
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）	なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 特になし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌 特になし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 大東文化大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 門 脇 廣 文



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理について
は以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) スポーツ・健康科学部健康科学科 教授
(氏名・フリガナ) 中島 一敏 (ナカシマ カズトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	大東文化大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 神谷 元 (カミヤ ハジメ)
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

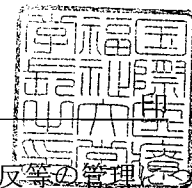
平成31年3月28日

厚生労働大臣殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
(氏名・フリガナ) 池田 俊也 (イケダ シュンヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	国際医療福祉大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☐	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

平成31年3月18日

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 楠岡 英雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 総合研究センター診療情報分析部・診療情報分析副部長
(氏名・フリガナ) 堀口 裕正・ホリグチ ヒロマサ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	独立行政法人国立病院機構本部	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。