

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～令和 2 年度 総合研究報告書

研究代表者 中島 一敏

令和 3 (2021) 年 5 月

目次

I.	総括研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
	中島一敏	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	
	なし	

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、ノロウイルスワクチン、RSウイルスワクチンを含む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、公衆衛生上の効果と安全性の継続的な評価が必要であるが、我が国ではそのシステムが十分に整備されていないことから、そのシステム構築が本研究の目的である。

対象疾患の疾病負荷の評価に関し、NDBを用いた研究では、適切な病名定義を用いることにより疾病負荷の推計は可能であることが検証された（分担研究1）。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でノロウイルスとRSウイルスについて罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかり、パイロット研究となりうることが示された（分担研究2）。また、インフルエンザサーベイランスの仕組みを応用することで、全年齢層での感染性胃腸炎・ノロウイルス感染症の全数推定が可能であることが示された。2020年度はCOVID-19の影響で実施が困難となったが、RSV感染症の疾病負荷評価に関しては、沖縄県における研究枠組みの調整が進んでいる（分担研究3）。分担研究1から3はいずれも相互補完的で、分担研究1の代表性、分担研究2の質的評価、分担研究3の病原体診断情報の利用と感染症発生動向調査を強化することにより包括的かつ継続可能なシステムが構築できると考える。

副反応の評価に関し、分担研究4では、日本外来小児科学会と連携しML-fluを応用した双方向ネットワーク（日本版GPRD）について、英国のシステムとの比較、参加者の質問表調査や、COVID-19発生に伴い、運用上の課題が明らかとなり、改めて日本版VSDが必要と考えられた。分担研究5では、国際的な副反応の因果関係検証システム、ワクチン安全性コミュニケーション、経験の無いCOVID-19ワクチンの開発に特徴的な安全性確保の取り組みを学ぶことで、受動的な副反応報告と発生後のレビューシステムに依存した日本の仕組みの課題が明らかとなった。

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することが必要と考える。

## 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、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。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、全国のレセプト情報を用いたNDB、将来利用可能となる次世代医療基盤法に基づくデータのパイロットデー

タとして現在利用可能な国立病院機構が開発したNCDA等の診療情報、感染症法に基づく感染症発生動向調査（NESID）のデータを用いる。これら特徴の異なるデータに相補することで、継続的、包括的な疾病負荷評価が可能なデータベースの構築を目指す。

副反応評価のデータベース構築のため、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築するとともに、世界的なワクチン安全性を確保するシステムについて分析する。2020年（令和2年）は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンの感染性確保に関する、国際社会や欧米先進国における取り組みについての検討も行なった。

## 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を用いて感染症の疾病負荷推定方法を検討した。

2018-19年度は、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（1/100抽出）、医科入院（1/10抽出）、DPC（1/10抽出））を用い、複数の検索条件を用いてRSウイルス感染症、ノロウイルス感染症、ロタウイルス感染症、無菌性髄膜炎の外来患者数および入院患者数、腸重積症の入院患者数の推計を行った。さら

に2020年度は、2016年4月～2019年3月のNDB特別抽出データ（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、無菌性髄膜炎、ロタウイルス感染症、带状疱疹、带状疱疹後神経痛の患者数の推計を行った。

（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（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。

データの抽出条件については、外挿することを想定し、分担研究1と共通化した。

（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（分担研究3）

以下の手法でノロウイルス感染症の疾病負荷研究、RSV感染症の疾病負荷研究の準備を行なった。

#### 【ノロウイルスの疾病負荷研究】

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)。

### 【RSVの疾病負荷】

沖縄県宮古島市の総面積は204平方km、人口約55,000人で、人口の多くは宮古島の平良地区に集中している。入院設備のある病院は沖縄県立宮古病院と宮古島徳洲会病院の2施設があり、この二つの病院で宮古島の入院需要のほぼ全てをカバーしている。これらの病院への呼吸器症状を呈するなどの症例定義(表1)を満たす入院患者に対してRSVの検査を実施することにより、宮古島におけるRSV感染症入院症例のほぼ全例が捕捉できると考えられる。

表1. RSV感染症疑い例の症例定義

①	内科・総合診療科・小児科の新規入院症例(新生児を除く)
②	呼吸器症状(咳嗽、咽頭痛、息切れ/自覚的あるいは他覚的な呼吸困難/SpO2低下、鼻汁のいずれかを含む)
③	インフルエンザ迅速検査 陰性あるいは未施行
④	入院時に下気道感染症以外の診断が明らかなものを除く(肺がん等)

我が国の臨床現場においてはRSV検出に抗原検出による迅速診断キットが用いられることが多いが、WHOが進めるRSVグローバルサーベイランスにおいては、感度の低さ、成人(特に高齢者)でのデータ採取が困難であることから、迅速診断キット

による検出は認められておらず、リアルタイム PCR 法を使用することとなっている。本研究でも、以下の呼吸器ウイルス検査キットを用いて RT-PCR による RSV 検査を実施する。検査は琉球大学医学部第一内科にて実施する予定である。

製品名：AnyplexII RV16 Detection  
(カタログ番号：RV7G01Y)

会社名：Seegene

沖縄県立宮古病院における 2019 年 12 月の症例定義を満たす症例数は 54 例であり、単純に 12 倍すると年間 648 例となる。宮古島徳洲会病院はデータがないが、病床数等の比較から沖縄県立宮古病院の 3 分の 1 ～半分程度と思われる、2 つの病院の予定対象者数の合計は年間 1,000 名程度と想定される。ただし、12 月は比較的呼吸症状を呈する患者数が多いことから、実際はより少ない可能性がある。これらの予定対象者から収集するデータの項目は以下の通りである。

#### 入院時に収集

- 年齢
- 月齢 (0 歳児のみ)
- 性別
- 居住地 (島内・島外)
- 入院日
- 咳嗽の有無
- 咽頭痛の有無
- 息切れの有無
- 呼吸困難の有無
- SpO2 値
- 来院時酸素投与の有無
- 低酸素の有無
- 鼻汁の有無
- 痰の有無

- 頭痛の有無
- 喘鳴の有無
- 全身痛 (関節痛・筋肉痛) の有無
- 消化器症状 (吐き気・下痢) の有無
- 最高体温
- インフルエンザ迅速検査 (未実施/陰性)
- 基礎疾患 (喘息、COPD (在宅酸素療法の有無)、慢性心疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、脳血管障害、糖尿病の有無)
- 臨床診断名

#### 入院から二か月以上後に収集

- 退院日
- 転帰
- 臨床診断名

沖縄県立宮古病院及び宮古島徳洲会病院において症例定義に該当する患者において検体 (咽頭ぬぐい液) を採取し、琉球大学医学部附属病院 第一内科に輸送する。琉球大学医学部附属病院において検査を実施する。

検査は、2020 年度に 200-300 検体程度を実施予定である。

以下の呼吸器病原体を検出する。なお、本研究計画・準備段階で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は国内で顕在化しておらず、また、購入予定の検査キットには含まれていなかったことから含めていない。実施段階での状況によって、対象が変わる可能性がある。

- Influenza A virus (Flu A)
- Influenza A-H1 (Flu AH1)
- Influenza A-H1pdm09 (AH1 09)
- Influenza A-H3 (Flu A-H3)
- Influenza B virus (Flu B)
- Respiratory syncytial virus A (RSV)

- A)
- Respiratory syncytial virus B (RSV B)
  - Adenovirus (AdV)
  - Enterovirus (HEV)
  - Metapneumovirus (MPV)
  - Parainfluenza virus 1 (PIV 1)
  - Parainfluenza virus 2 (PIV 2)
  - Parainfluenza virus 3 (PIV 3)
  - Parainfluenza virus 4 (PIV 4)
  - Bocavirus 1/2/3/4 (HBoV)
  - Coronavirus 229E (229E)
  - Coronavirus NL63 (NL63)
  - Coronavirus OC43 (OC43)
  - Rhinovirus (HRV)
  - *Bordetella parapertussis* (BPP)
  - *Bordetella pertussis* (BP)
  - *Chlamydomphila pneumoniae* (CP)
  - *Haemophilus influenzae* (HI)
  - *Legionella pneumophila* (LP)
  - *Mycoplasma pneumoniae* (MP)
  - *Streptococcus pneumoniae* (SP)
  - Internal Control (IC)

## 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)

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、全国の有志の医師を結ぶネットワークを構築した。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。

### (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確保のための枠組みや技術的情報を収集検討するため、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) の情報を中心に収集し、必要に応じ日本語に翻訳した。

2020 年度は、COVID-19 ワクチンの導入に向けた国際社会及び欧米当局の備えについて情報収集を行なった。インターネットを用い、公衆衛生機関、学術組織、当局、関連会議記録などの情報収集を行なった。主な対象機関・組織などは以下の通り

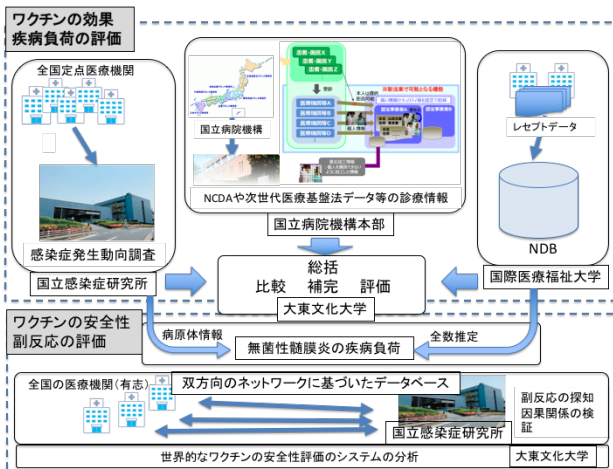
- ・ WHO と関連組織・委員会 : COVID-19 サイト、SAGE、GACVS、WER 等
- ・ その他国際組織や活動 : ACT-アクセラレーター、COVAX、CEPI、GAVI、SPEAC、Brighton Collaboration など
- ・ 欧州政府当局と関連機関 : EMA、ECDC、CDC など

### (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。



図. 研究班の構成



## C. 研究結果

### 1. ワクチン効果・疾病負荷研究

#### (1) NDB データを用いた感染症の疾病負荷に関する研究

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（1/100抽出）、医科入院（1/10抽出）、DPC（1/10抽出））を用いて、外来、入院患者数の推計手法を確立した後、2020年に特別抽出データを用いて各疾患の外来初診患者数、外来受診患者数、退院患者数について、年齢階級ごとに推計した。一部の疾患・年齢階級においては患者数が少なく、NDBデータ公表基準症例数（10症例以上）を満たすことができなかった。

#### (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。

次世代医療基盤法に基づくデータベースについては、令和元年12月に認定事業者第1号が、令和2年6月に第2号が出たところである。第2号の認定事業者である一般財団法人日本医師会医療情報管理機構（以下 J-MIMO）について、国立病院機構と契約を結び、NCDA データを令和3年度から J-MIMO に提供することとなった。2021年3月時点では J-MIMO が保有することとなる48病院のデータはすべて国立病院機構のNCDA 由来のデータであり、NCDA での分析結果及び手法が次世代医療基盤法に基づくデータでも流用の可能性が非常に高いということが明らかとなった。

#### (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

ノロウイルス感染症の疾病負荷研究は、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。前年度の2016/17 シーズンの報告に続き、2017/18

シーズン、2018/19 シーズンの 2 シーズン (2017 年第 36 週～2019 年第 35 週) の感染性胃腸炎推計受診患者数の特徴は、①年末にかけて一つのピークがはっきりしなくなっていること、②人口 10 万人当たりの推計数は 3,333～3,586 人で、2016/17 シーズンに比較して約 1,000 人程度の減少、であった。

RSV 感染症の疾病負荷研究については方法の項で述べた体制を整備したが、2020 年度は、多くの他の流行性感染症同様、RSV 感染症も発生が著しく低調であった。

さらに、研究協力者が COVID-19 診療、病原体検査、疫学調査や公衆衛生対応により多忙であったことも研究実施に影響した。

## 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

### ①ML-Flu の可能性と課題の評価

ML-Flu には国内の 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。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った。さらにパイロット調査にて簡便性が確認された。

### 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。

イギリスの Clinical Practitioner Research Database (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。CRPD は参加する医療機関は全国を代表する様にランダムに選択されていた。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、データの質評価 (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与えられていた。

### ③感染症危機における運用の安定性の問題と日本版 VSD 構築の必要性

全国の小児科医が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を活用するものである。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とほぼ相関している ( $R^2=0.98$ :2016/17 シーズン) が、元来インフルエンザの流行状況について情報収集する目的のデータベース

であったため、今年度のようにインフルエンザの流行が極端に少ない場合には利用が減少し、ワクチンの副反応に関する情報の入力と呼び掛けても情報収集できない可能性が明らかとなった。

## (2) ワクチン安全性確保のための国際社会の取り組み

### ① 国際標準的な副反応因果関係評価システム

WHO が国際社会とともに取り組んでいる世界的なワクチン安全性に関する基本戦略が、Global Vaccine Safety Blueprint (GVSB) である。GVSB における副反応と予防接種との因果関係評価手法が、接種後副反応因果関係評価手法改訂版 (CAAEFI) である。

想定外の副反応が観察された場合、偶発的な発生か、ワクチン製剤や接種プラクティスとの関連かが主要な関心となるが、ワクチン接種に伴う心理的な反応かどうかの評価がしばしば重要なポイントとなる。

CAAEFI では、心理的な反応に該当するカテゴリとして予防接種不安関連反応

(Immunization anxiety-related reaction: IARR) が用いられてきたが、現在、それを予防接種ストレス関連反応

(Immunization Stress Related Response: ISRR) への改定が行われている。現在のドラフトで、ISRR は、急性副反応に限定すると定義されており、HPV 後の CRPS などの慢性経過をたどる副反応は含まれないとされている。

GACVS では、HPV ワクチン接種後の副反応に関係したリスクコミュニケーションの事例のケーススタディが行われ、迅速かつ適切なコミュニケーションが、ワクチンの

信頼性確保と接種率低下の抑制に有効であることが示された。

### ② COVID-19 ワクチンの安全性確保のための国際社会の取り組み

国際社会は、科学的かつ合理的にその備えの構築を進めていることが明らかとなった。WHO、CEPI、GAVI、EMA などの国際機関は、関係する部署、ワクチンメーカー、政府当局、アカデミア、民間と連携して、ワクチンの開発状況と製品ごとの特性のモニタリング、先行するワクチン製剤で生じる可能性が考えられる副反応 (AESI) のリストと症例定義の作成、因果関係検証が速やかに実施できるように AESI のバックグラウンド率提供のための研究、ワクチンの史上導入後に副反応の迅速探知と迅速調査評価を行うため、従来の受動的サーベイランスを補う能動的サーベイランスの構築、透明性の高い情報提供が積極的に行われている。

米国や欧州の当局、専門家は、上記の枠組み構築に関わっており、各国の安全性確保のための仕組みづくりを計画的戦略的に行なっている。中でも、AESI に対する監視に関しては、米国、欧州とも、能動的サーベイランスや大規模な前向きコホート研究を実施している。

### ③ WHO のガイドライン、マニュアルの翻訳 以下のドキュメントを WHO の了承を得て日本語化した。

・予防接種後副反応 (AEFI) の因果関係評価: WHO 分類改訂第 2 版ユーザーマニュアル [WHO Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition) 2020 年

12 月]

・ COVID-19 ワクチン：安全性サーベイランスマニュアル. 2020. [COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization; 2020]

#### 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において、病名定義によって患者数の推計結果が大きく異なることが明らかとなった。特に、ロタウイルス感染症やノロウイルス感染症では、感染性腸炎や感冒性腸炎などの非特異的な病名が付与されることも考えられ、これらを含めないと過小評価となるがこれらを含めると過大評価となることに留意する必要があると考えられた。留意事項に注意しつつ、一定の仮定のもとで適切な病名定義を用いることにより、NDB による感染症の患者数の推計は基本的には可能と考えられた。

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 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。さらに、ノロウイルスと RS ウィルスについては、罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかった。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、昨年度報告した 2016/17 シーズンに続き、2017/18 シーズン、2018/19 シーズンの継続的な評価を行うことで、シーズン間の変化も確認された。この手法を継続することで、国内におけるノロウイルスの疫学全体が明らかになることが期待される。さらに、RSV 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、疾病負荷が大きいとされる高齢者も含めた検討を行っており、沖縄県内で島嶼環境を利用した調査を NESID の情報を組み合わせて疾病負荷を推定することについて検討している。

2020 年度は、COVID-19 パンデミックにより、ノロウイルス感染症、RSV 感染症の疫学に大きな影響がみられた。今後、ワクチンによる効果を疫学状況をベースラインと比較することにより評価する場合、パンデミックのような感染症危機においては注意深い分析が必要となることが示唆された。

分担研究 1 から 3 はいずれも相互補完的なデザインとなっている。分担研究 1 は医療の全数データであり代表性が強みであるが、重症度などの質的評価に限界がある。分担研究 2 は質的評価を掘り下げられることが最大の利点であるが、代表性が担保されていない。さらに、分担研究 1 と 2 の限界は、日常診療におけるデータの再利用であるため、通常行われていないノロウイルスや RSV の病原体診断情報が利用できないということである。それを克服するのが分担研究 3 である。さらに分担研究 3 は、既存のインフルエンザサーベイランスの手法をひな形にしているため、感染症発生動向調査を強化すれば、持続可能なシステムを構

築することが可能となる。現在、分担研究1～3は、抽出指標の共通化のため適宜打ち合わせを行いつつ進めている。いずれの分担研究でも、疾病負荷評価は可能であるとの結果が出ており、連携発展させることで、それぞれの弱点を克服した包括的な疾病負荷評価システムが構築できるものとする。

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評価を行った。

このシステムのモデルは、イギリスの CPRD であるが、現地調査により、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と考えられた。

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担

臨床現場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。情報収集にあたっては、調査票を利用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、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、副反応を発生しなかった対照群の情報収集方法について、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も課題である。

諸外国ではワクチン接種後の副反応と疑えば、受動的なサーベイランス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を行ってきた。

2020年度は、実際にデータ収集を行う予定であったが COVID-19 のパンデミックにより実施が困難になった。しかし、今回のような予期せぬ出来事が生じて、副反応のモニタリングも起動していなくてもはならない。

例えばイギリスのシステムは、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、といった点を備えており、緊急事態発生時も、システムの運営において影響はない。我々が構築を進めていたシステムでは、医療現場の混乱や感染管理などのために負担が増えた際に、実際に入力やデータの送信を行うことは不可能である。また、現場の混乱時にはミスが起こることは想定しておかなければならない。入力の遅れや入力ミスなどが起きにくいシステムの構築が必要である。

日本でも緊急事態でも安定して運営できるシステムの構築のためには、予防接種歴の電子記録化 (Registry) や米国のような

VSD等のシステムが必要と考える。すなわち、予防接種記録と副反応発生事の医療情報をマイナンバーなどを用いて連結させ、予防接種歴と医療機関受診情報が同一データベースに入っている仕組みを構築することが必要である。

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。

GACVSで推進している副反応の因果関係評価の基本的な手法は、予防接種後副反応因果関係評価法（Causality assessment of an adverse event following immunization: CAAEFI）である。CAAEFIは、症例調査の記述調査に基づき1例毎にワクチン・予防接種との関連を5つのカテゴリーに分類する手法である。症例調査から分類可能な副反応の場合は因果関係評価が可能であるが、1例毎の分類が難しい場合は、因果関係評価は困難である。

心理反応に起因するISSRは、ワクチン接種後の急性反応に限定すると定義されており、HPVワクチン接種後のCRPSは含まれていない。CRPSなどの想定外の副反応が発生した際には、記述疫学の中でも横断研究の様な、疫学的関連の大きさを評価し因果関係の仮説を作成する研究デザインや、仮説を検証する解析疫学手法が必要と考えられた。また、ワクチン安全性コミュニケーションは、WHOのワクチン安全性の基本戦略であるGVSBの基本項目に含まれており、副反応発生後の予防接種の信頼性確保や接種率低下防止に有効であるが、我が国におけるリスクコミュニケーション戦略の欠如は極めて深刻な問題であり、今後は積極的な実践に向けた研究が必要である。

さらに2020年度は、COVID-19ワクチンの安全性確保のための国際社会や欧米当局の取り組みについて検討した。

国際社会は、科学的かつ合理的にその備えの構築を進めていることが明らかとなった。WHO、CEPI、GAVI、EMAなどの国際機関は、関係する部署、ワクチンメーカー、政府当局、アカデミア、民間と連携して、ワクチンの開発状況と製品ごとの特性のモニタリング、先行するワクチン製剤で生じる可能性が考えられる副反応（AESI）のリストと症例定義の作成、因果関係検証が速やかに実施できるようにAESIのバックグラウンド率提供のための研究、ワクチンの史上導入後に副反応の迅速探知と迅速調査評価を行うため、従来の受動的サーベイランスを補う能動的サーベイランスの構築、透明性の高い情報提供が積極的に行われている。米国や欧州の当局、専門家は、上記の枠組み構築に関わっており、各国の安全性確保のための仕組みづくりを計画的戦略的に行なっている。中でも、AESIに対する監視に関しては、米国、欧州とも、能動的サーベイランスや大規模な前向きコホート研究を実施している。

## 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。分担研究1では、非特異的な病名の扱いに留意し、適切な病名定義を用いることによりNDB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検証された。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でノロウイルスとRSウイルスについて罹患患者が月時単位で正確に抽出できることがわかり、パイロット研究となりうることを示された。また、分担研究3により、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。RSV感染症の疾病負荷評価に関しては、沖縄県における研究枠組みの調整が進んでいる。

分担研究1から3はいずれも相互補完的な研究となっている。分担研究1は医療の全数データであり代表性が強みであるが、重症度などの質的評価に限界がある。分担研究2は質的評価を掘り下げられることが最大の利点であるが、代表性が担保されていない。さらに、分担研究1と2の限界は、日常診療におけるデータの再利用であるため、通常行われていない病原体診断情報は利用できないが、分担研究3はそれを克服し、感染症発生動向調査を強化することで、持続可能なシステムを構築することを可能とするための研究である。現在、分担研究1～3は、抽出指標の共通化のため適宜打ち合わせを行いつつ進めており、更に発展強化したい。

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、日本外来小児科学会と連携しML-fluを利用した双方向ネットワーク（日本版GPRD）を構築しているが、今年度の研究からいくつかの課題が特定され

た。今後、パイロット運用による課題抽出と改善を行い図る。分担研究5では、WHOのCAAEFIは迅速性に優れるが、想定外の副反応、慢性経過をたどる副反応の評価が困難であることが明らかとなった。分担研究4の課題を補うためにも、迅速性とリスク評価が可能な仕組みが必要だと考えられた。予防接種の信頼性確保には、安全性の科学的検証とともに迅速かつ適切に国民に伝え、対話することが必須とされるが、コミュニケーションのシステムが我が国には欠如している点は特筆すべきであり、その構築のための研究継続が必要である。

COVID-19 ワクチンに関する研究を通じ、感染症危機におけるワクチン安全性の国際社会の科学的かつ合理的な取り組みについて学んだ。国際社会や欧米先進国が、COVID-19 ワクチンの安全性に関して、連携して多大な投資と努力が行われてきたのに対し、日本においては、迅速性と能動性が求められるAESIの検証に関する議論は殆どなく、従来システムに依存している。AESIの啓発、ワクチン安全性コミュニケーションを強化することが重要である。中長期的には、そのためには、平時の体制を強化し、国際的な議論に積極的に寄与する体制を整備し、より戦略的合理的な安全性確保のための枠組み構築が必要と考える。

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



別紙4

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