

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・安全性等の評価に関わる医療データベース構築のための探索的研究

令和3年度～令和5年度 総合研究報告書

研究代表者 中島 一敏

令和6(2024)年 5月

目次

- I. 総合研究報告
 - 開発優先度の高いワクチンの有効性・安全性等の評価に関わる
医療データベース構築のための探索的研究…………… 2
 - 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・安全性等の評価に関わる医療データベース構築のための
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

日本における新たなワクチンの導入に向け、十分な効果と安全性を評価するシステム構築への提言が本研究の目的である。さらに、緊急に導入された新型コロナワクチンの評価も目的とした。

疾対象疾患の疾病負荷の評価に関し、医療レセプトを用いた研究では、2021年度にNDBからDeSCデータに変更し迅速性の改善を図り、外来初診の受療率、入院率の疾病負荷の推計が可能であることを検証した。（分担研究1）。NCDAデータを用いた研究では、次世代医療基盤法に基づくシステム構築との連続性が確認されるとともに、NCDAデータのクラウド化・システム改善により分析の迅速性を日レベルまで大幅に改善できた（分担研究2）。死亡者数は重要な疾病負荷指標であるが、COVID-19での正確な数は把握されていない。2023年度、特定の保健所管内で死亡小票、死亡個票、死亡票を用いた追跡研究で、罹患後死亡の約半数が罹患と無関係と判断されていたことが示唆された。（分担研究3）分担研究1から3は相補的に分析することで重層的・包括的システムを持続的に運用することが可能である。

副反応の評価に関し、ワクチン接種歴と副反応による受診歴両方のデータを得て、その因果関係の評価することを目的に、医療従事者の全国的な双方向のネットワークを構築している。また、K市の予防接種台帳の情報と国民健康保険または後期高齢者医療制度の加入者のレセプト（レセプト）データを結合した情報によるワクチン副反応サーベイランス構築のためのメリット、デメリットの検討及び国内での実現可能性について検討した。（分担研究4）COVID-19ワクチンの安全性確保に関するGACVSを中心とした国際社会の科学的かつ合理的な取り組みとそのアップデートを行った。また、ワクチンに関するリスクコミュニケーションに関し、国内のWeb調査から、市民のワクチンに関する認知の不十分さと安全性への不安が接種率の低下に関連していること、行政によるコミュニケーション不足が示され、戦略的なコミュニケーションの実践が必要であると考えられた。（分担研究5）さらに、英国における医療保健分野のデータベース構築、複数のデータベースを個人IDで連結し、抽出したデータセットを研究者に提供するシステム、個人情報を取り扱うための法基盤の整備の現状と特徴について、現地を視察し、把握した。（分担研究4、5共同）

日本における課題を検討するにあたり、分担研究者・アドバイザーからエキスパートオピニオンも収集した。日本では、予防接種情報のデジタル化構想が進められており、データ分析基盤の整備が期待されているが、本研究から、レセプトデータを用いる際には、その病名の妥当性への制約を理解したうえで、疑い病名を除外し、精度分析を行いつつ活用すること、病院の診療データを活用すること、確定検査情報を活用すること、精度の高い有効性・安全性評価のためには、個人レベルでのデータ連結の仕組み、個人情報の取り扱いに対する法制度上の基盤づくり、戦略的なリスクの実践等が提言される。

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開発優先度が高いとされている。新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が必要であるが、その疾病負荷の評価、及び、副反応とワクチンの因果関係評価システムは不十分である。

申請者らは、平成30年4月から令和2年3月まで、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、副反応の安全性評価を行うシステムの構築を目的とし、医療レセプトデータを用いた疾病負荷評価と国立病院機構が有する診療データベースNCDAを用いた補完システムの構築、疫学研究と感染症発生動向調査NESIDを用いた疾病負荷推定、また、ワクチン接種歴と受診歴両方のデータを収集し因果関係評価を行う医療機関との双方向のネットワークの構築、WHOが推進する世界的な安全性評価のシステム及びワクチン安全性コミュニケーションの検討を扱う厚生労働科学研究を行った。

本研究においては、上記研究の課題に継続的に取り組むとともに、さらなる発展を試みた。また、COVID-19パンデミックに伴い新規開発され、人口規模で導入された新型コロナワクチンの効果と安全性確保に関する補足的な研究も行った。

レセプトデータを用いた研究による継続的な推定によるベースラインの提供、NCDAデータを用いた研究による迅速な疾病負荷評価、COVID-19の正確な死亡数把握の疫学研究を行った。

安全性評価においては、医療機関の双方向システムの試験的運用による実用性評価を行った。これは小児科に特化していることから、COVID-19ワクチンの予防接種後副反応に対しては、補完する

システムが必要となる。そのため、パイロット地区において予防接種台帳と診療情報を用いた研究を行い、複合的な安全性評価のシステムの構築を検討した。さらに、COVID-19ワクチンについては、グローバルな議論や取り組みをレビューした。また、Webを用いた質問表調査にて、市民の認知、態度、実践（KAP）調査を行い、安全性コミュニケーションのあり方について検討した。

海外における大規模データベースの活用事例調査として、英国の関係機関を視察、関係者からヒアリングを行った。

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した。

（1）医療レセプト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）

医療レセプトデータによる疾病負荷の推計の可能性と課題を明らかにするため、DeSCヘルスケア株式会社提供のレセプトデータベース（DeSCデータベース）を用いて感染症の疾病負荷推定を試みた。

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、帯状疱疹について、2021年度は、2014年4月～2021年5月のレセプトデータを用いて外来初診患者の受診率の集計を行ったが、2022年度は、2014年4月～2021年8月のレセプトデータ、2023年度は、2021年4月～2022年10月のレセプトデータ（健保、国保、後期高齢者の医科入院外データおよび医科入院データ）を用いて、外来初診受診率のアップデート及び入院率を推計した。なお、本研究はDeSCデータベース研究公募制度を活用し実施した。

(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 (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。

以下の方法で NCDA のフィージビリティテストを行った。

・ 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・年齢分布別に実施 (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。

・ 対象

1) 対象とする病院と疾患

①対象病院：SS-MIX2 に収集される 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 2023 年 12 月まで

・ 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

・ 研究期間

総研究期：許可取得後 2024 年 3 月 31 日まで

・ 研究デザイン：観察研究 (横断研究)

また、本来この研究で実現すべき次世代医療基盤法に基づくデータでの分析について、その可能性についての調査を実施した。

(3) 地域における疫学調査による疾病負荷研究

(分担研究 3)

①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

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)。(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う。

なお、予備的な分析として実施した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 例が年間のサンプル数になるものとして試薬等の準備が行われた。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 分の一～半分程度と思われ、2 つの病院の予定対象者数の合計は年間 1,000 名程度と想定された。

②新型コロナウイルス感染症罹患後の死亡に関する疫学調査

高知県中央東保健所へ 2022 年 1 月 1 日から 2023 年 5 月 7 日までの期間に発生届が提出された COVID-19 (PCR 等の核酸検出法または抗原検査が陽性) 症例 (65 歳以上) を対象に、感染者リストと死亡小票 (中央東保健所内管理中)、死亡個票、死亡票 (利用について統計法に基づき厚生労働省へ申請) を突合して、COVID-19 罹患後の死亡状況を把握、分析を行った。さらに、発生届後に死亡確認するも死亡小票で死亡確認ができない者 (発生届の住所と住民票所在地が異なると思われる者) について、高知県内の死亡個票、死亡票を生年月日と死亡年月日で突合して死因等を確認した。

③急性呼吸器感染症サーベイランスの実証研究
全国的にMRワクチンの接種率が低下する中、接種率に影響を及ぼす要因に関する知見を得、提言を行うことを目的として、沖縄県うるま市在住のMR予防接種対象者の保護者へ、WHOのBehavioural and social drivers of vaccinationに基づいたアンケートおよびワクチンステークホルダーへのインタビューを実施した。

(4) 名古屋市におけるサーベイランスデータを用いたデルタ株に対するワクチンの感染予防効果(VE)の迅速推定(分担研究5)

① 研究期間と研究対象者

COVID-19のデルタ株による第5波が流行した2021年8月1日から流行が収束する10月28日までを研究期間とし、名古屋市在住者を研究対象者とした。

② 名古屋市におけるワクチン接種ステータス(未接種者、1回接種者、2回接種完了者)別人口の推定

VRSデータを用い、8月2日から1週間毎に、10歳年齢階級別の未接種者人口、1回接種者人口、2回接種者人口を推定した。未接種者は、1回接種当日まで、1回接種者は1回接種翌日から2回接種後6日まで、2回接種完了者は、2回接種7日以降と定義した。

③ ワクチン接種ステータス別の感染者数の把握

感染者の情報は、感染者の届出後に名古屋市保健所が実施した疫学調査で収集した発病日及び予防接種情報を利用した。本研究は同保健所と共同で実施したが、用いた情報は全てHer-sysに入力されていた。感染日は、発病日-5日として推定した。

8月2日毎に推定されたワクチン接種ステータス人口を分母とし、当該週に感染したと推定された感染者数を分子として、感染リスクを算出した。

④ VEの推定とワクチンによる感染予防免疫保有

率の推定

10歳年齢階級別のワクチンのVEは $1 - (\text{接種者の感染リスク}) / (\text{未接種者の感染リスク})$ で算出した。流行期間を通じたVEは週別の感染者数で重み付けした平均値で求めた。さらに、ワクチン接種ステータス人口とVEとを掛けることで免疫保有人口の推移を推定した。

(5) 名古屋市の高齢者福祉施設における新型コロナワクチンのインパクト評価

(分担研究5)

1. 名古屋市の高齢者福祉施設におけるCOVID-19発生状況の把握

高齢者施設におけるCOVID-19対策を強化するため、2020年7月より、名古屋市介護保険課は、市内の福祉施設に対し、職員及び施設利用者のCOVID-19発生状況の報告を求めた。同報告では、1例発生も含められた。名古屋市保健所は、介護保険課から情報提供を受け、適宜、施設の発生時対応を支援した。

2. 名古屋市における65歳以上ワクチン接種率
名古屋市保健所は、同市のVRSデータより、65歳以上のワクチン接種情報を抽出し、接種率の推移を分析した。

3. 名古屋市における変異株の検出状況
名古屋市衛生研究所は、市内で採取された検体の一部を用いて変異株の分析を行った。名古屋市保健所は、適宜、変異株の情報の提供を受け対策に用いた。

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(分担研究4)

①双方向ネットワークの構築

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の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た。

②シグナル探知の検討

K市の予防接種台帳の情報と国民健康保険または後期高齢者医療制度の加入者のレセプト(レセプト)データを結合した情報(以下データセット)を利用し、異常な副反応事例の集積に関するシグナル探知の方法を検討した。今回は統計的プロセス制御手法の1つである累積和を用いたCUSUM(Cumulative Sum)を用いて副反応事例の異常シグナル探知を試みた。

③レセプトデータによる VSD 構築のメリットとデメリットの検討

すでに実用化しているイギリスのシステムについて詳細な情報を収集し、本システムのメリット、課題について情報収集を行った。訪問先は Clinical Practice Research Datalink (CPRD) の管理運用を行う英国医薬品医療製品規制庁(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA)、CPRD のユーザー(英国健康安全保障局(HSA)で感染症対策・ワクチン・予防接種・新型コロナ対策等担当部局、HAS 薬剤耐性担当、ロンドン大学大学衛生熱帯医学大学院)、英国 HAS 感染症危機管理調整システム担当部局を視察した。

(2) COVID-19 ワクチン安全性確保のための国際的な取り組みに関する研究(分担研究5)

COVID-19 ワクチンの安全性の監視と評価に関する国際社会の取り組みについて、継続的に情報収集と分析を行なった。情報収集は、WHO の GACVS の会議での議論内容や関連する資料を中心に行っ

た。

(3) 新型コロナワクチン接種に対する市民の認識とリスクコミュニケーションに関する Web アンケート調査(分担研究5)

1. 調査期間(図表1)

- 調査A: 第6波後、重点措置解除時期
- 調査A-1: 2022年3月16日-3月22日
- 調査A-2: 2022年3月28日-3月30日
- 調査B: 第7波後、重点措置等のない流行後
- 2022年11月14日-11月17日
- 調査C: 第8波後、マスク着用の主体的判断開始後、5類化予定公表
- 調査C-1: 2023年3月28日-3月30日
- 調査C-2: 2023年3月30日-3月31日
- 調査D: 第10波後、XBB.1系統1価ワクチン普及後、5類化7か月後
- 調査D: 2024年2月21日-3月15日

2. 調査対象者

以下の地域に在住する成人。20代、30代、40代、50代、60歳以上の5つの年齢階級男女各100人、各地域合計1000人、合計3000人を対象とする。その際、調査業・広告代理業、医療業に従事するものは除外した。

- 居住地
- A-2、C-1: 東京都、大阪府、愛知県
- A-1: 東京都、大阪府、愛知県、福岡県、沖縄県、岩手県、鳥取県
- B、C-2: 東京都、大阪府、愛知県、北海道、沖縄県、岩手県、鳥取県
- D: 東京都、大阪府、愛知県、沖縄県、岩手県

3. 調査方法

民間のインターネット調査会社に依頼し、Webを用いたアンケート調査を実施した。

3. データベースの活用に関する研究

(1) 海外における新型コロナワクチンの有効性評価、安全性評価のためのデータベースの活用に関する研究 (分担研究 4, 5)

英国では、医療保健分野におけるデータベースの構築及びデータベースの連結システムが実用化されている。その情報収集のため、以下の組織を視察し、関係者からヒアリングを行った。

Clinical Practice Research Datalink (CPRD) の管理運用を行う英国医薬品医療製品規制庁

(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA)、CPRD のユーザー (英国健康安全保障局 (HSA) で感染症対策・ワクチン・予防接種・新型コロナ対策等担当部局、HSA 薬剤耐性担当、ロンドン大学大学衛生熱帯医学大学院)、英国 HSA 感染症危機管理調整システム担当部局等

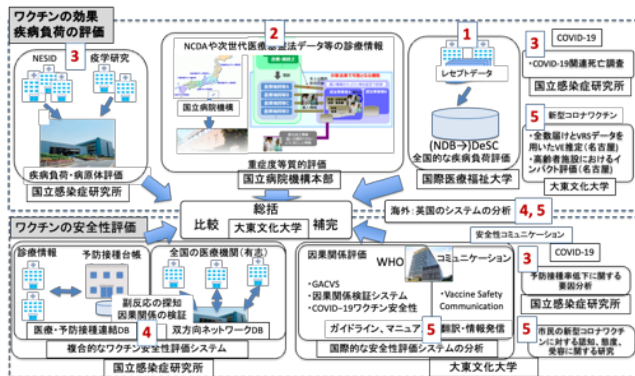
(2) エキスパートオピニオン (コラム)

国内で有効性の高いデータベースを構築し、運用するため、分担研究に横断的な課題に対して、研究分担者、助言者に対してエキスパートオピニオンを求めた。

(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。

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) 医療レセプト (DeSC) データベースを用いた感染症の疾病負荷に関する研究 (分担研究 1)

RS ウイルスの外来初診患者の受療率 (全年齢 10 万人あたり) は、男女ともに各年とも冬季にピーク、2020-21 年の冬季にはピークが認められなかったが、2021 年・2022 年は男女ともに 7 月にピークが認められた。入院率も同様に 7 月にピークが認められた。

ノロウイルスの外来初診患者の受療率 (全年齢 10 万人あたり) は、男女ともに季節変動とともに経年的な減少傾向が認められ、2020-21 年の冬季にはピークが認められなかったが、翌シーズンは、男女ともに 2021 年 12 月～2022 年 1 月にピークが認められた。

ロタウイルスの外来初診患者の受療率 (全年齢 10 万人あたり) は、男女ともに毎年 4 月ごろにピークが認められていたが、2021 年～2022 年 10 月にはピークが認められなかった。

無菌性髄膜炎の外来初診患者の受療率 (全年齢 10 万人あたり) は、受診患者数が少なく、傾向を読み取ることは困難であった。

帯状疱疹の外来初診患者の受療率 (全年齢 10 万人あたり) は、男女ともに季節変動とともに経年的な増加傾向が認められたが、2022 年 2 月に若干が低下した。入院率も同様であった。

RS ウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、無菌性髄膜炎、帯状疱疹を除き、経時的な傾向は外来初診患者の受療率と大きく変わらなかった。

(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 (分担研究 2)

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としており、NCDA を使った研究はそのパイロット的な位置づけである。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った。

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、令和4年4月に第3号が出たところである。そのうち、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。令和4年3月現時点においても J-MIMO が保有することとなる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である。また、令和4年度の間 J-MIMO については NHO 以外は2病院の増加（NHO は7病院の増加）、認定事業者第1号者である LDI（ライフデータイニシアチブ）も5病院の増加で49病院とのことでまだ十分な患者数及び病院数ではなく、本年度も次世代医療基盤法に基づくデータ利用をする余地を感じられなかった。

また、J-MIMO においては令和3年度より第3者へのデータ提供を開始しているため、本研究班からのヒヤリングを実施したところ、本研究へのデータ提供は可能であり、コストとしては年500～1000万程度と想定しているとの回答を得た。

現時点では、本研究班で利用するには現実的なコストでない上、そのデータソースが NCDA データとほぼ同一であるため、本研究期間内においては次世代医療基盤法に基づくデータでの利用は行わず、引き続き NCDA データでの研究において成果を出すこととした。

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

2021年度、ノロウイルスとRSウイルスに関して調査について、処理時間の短縮について取り組み、一定の成果を得ていた。2022、23年度は、データのリアルタイム性を上げるためのシステム変更に着手した。昨年度実施した NCDA のデータベースをクラウドに載せ替える等のシステム改修を行った結果、コストはかかるものの、データ分析が前日分になるところまで成果を上げることができた。

（3）地域における疫学調査による疾病負荷研究（分担研究3）

①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は、COVID-19 パンデミックの継続により、疫学的及び研究実施体制の両面に大きな影響があり、実質的な調査は実施出来なかった。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大きく影響した。疫学面では、全国的に感染性胃腸炎、ノロウイルス感染症の発生については比較的低値であった。

②新型コロナウイルス感染症罹患後の死亡に関する疫学調査

2022年の COVID-19 罹患後死亡者（感染の届出あり/死亡票等あり）数は155例であった。うち、死亡診断書に COVID-19 の記載があった者は70例（45%）、COVID-19 の記載がなかった者は85例（55%）であった。COVID-19 罹患のない死亡者（感染の届出なし/死亡票等あり）1,784例、COVID-19 罹患後生存者（65歳以上のみ）（感染の届出あり/死亡票等なし）3,100例であった。

155例のうち死亡票にて原死因が COVID-19 であった者は58例（37%）であった。その他、COVID-19 罹患後に死亡した者の原死因として、脳梗塞、老衰、心不全等があった。死亡診断書に COVID-19 に関する記載のあった者は70例、記載のなかった者

は 85 例であった。このことから、85/155 例 (55%) が死亡と COVID-19 は無関係と判断されていたと考えられた。

③急性呼吸器感染症サーベイランスの実証研究
本報告時点(2024年5月1日時点)でアンケート、インタビュー結果回収に至っておらず、今後の回収解析予定である。

(4) 名古屋市におけるサーベイランスデータを用いたデルタ株に対するワクチンの感染予防効果 (VE) の迅速推定 (分担研究 5)

名古屋市では、2021年8月1日から10月28日までで、20,422例の感染者が報告された。研究期間を通じた VE の重み付け平均値を表 1 に示す。60-64 歳及び 65 歳以上における第 1 週 (8/2-8) や 65 歳以上における 1 回接種の VE は区間推定幅が大きかったことから、重み付け平均からは除外した。

表1. 重み付け平均ワクチン効果、年齢群別

	8/2-9/5の重み付平均VE (60歳以上は8/9-9/5)	
	1回接種	2回接種完了
10代	71%	87%
20代	83%	88%
30代	82%	86%
40代	74%	86%
50代	66%	84%
60-64歳	68%	83%
65歳以上	NA	68%

年齢群別の VE (表 1) とワクチン接種率から、年齢群別のワクチン接種による免疫保有割合の推移を推定した。流行の中心であった 20 代-50 代の免疫保有割合は、7 月中旬に 10% 台前半と低かったが、流行がピークアウトする 8 月中旬から下旬には、30-50% 程度に達していた。

(5) 名古屋市の高齢者福祉施設における新型コロナワクチンのインパクト評価
(分担研究 5)

市内流行に対する相対的な施設発生リスクは、第

2~4 波では、流行の後半にピークを迎えていたが、地域流行が若年者での感染拡大に始まり、その後高齢者へと波及した状況に一致した結果となった。流行毎のピークは第 2 波及び第 3 波が最も高かったが、流行後半に高齢者でのワクチンの 2 回接種率が 60% を超えた第 4 波ではピークが半減し、さらに同接種率が 90% 程度になった第 5 波では、ピークを形成することなく大きく低下した。

オミクロン株による第 6~8 波では、相対的な施設発生リスクは低く抑えられていた。第 6 波、第 7 波、第 8 波では、流行開始時にはブースター接種は開始されておらず、施設発生リスクは流行内では最も高かった。各流行期に、高齢者における 3 回目、4 回目、5 回目のブースター接種の接種率が上昇するのに伴い低下したが、次の流行期が始まる際には再びリスクが上昇した。

相対的な施設関係者の個人レベルのリスクは、第 3 波で著しく高かった。同リスクは、ワクチン接種率の上昇とともに段階的に低下したが、その減少率は、施設発生リスクより大きかった。

発生 1 件毎の感染者数において、感染者数は 1-2 人で拡大しなかった割合を流行時期ごとに分析すると、は、第 2 波では 8 割程度であったが、第 3 波のピーク時には 7 割強まで低下した。アルファ株による流行が始まると、その割合はさらに低下、7 割程度になった。その後、高齢者へのワクチン接種が開始され、接種率が上昇するに伴い、感染拡大しなかった割合は上昇、第 5 波では 9 割程度までになった。ところが、オミクロン株による第 6 波が始まると、再び、7 割まで低下した。その後、3 回目のワクチン接種が進むと再上昇したが、第 6 波末期には再び低下し、第 7 波へと移行した。さらに、第 7 波初期には 60% 以下となったが、高齢者に対する 4 回目接種の接種率が上昇するに伴い徐々に、8 割程度まで回復した。ところが、第 8 波の開始とともに再び約 6 割に低下した。

発生 1 件あたりの平均感染者数 (平均発生規模) は、第 3 波をピークに、ワクチン接種が進んだ第

4 波から第 5 波にかけて低下した。しかし、オミクロン株における流行となった第 6 波では再び急増した。第 3 回目接種が進められたが、明らかな規模の低下は確認されず、第 7 波ではさらに上昇した。第 4 回目接種の接種率上昇とともに平均規模は約半減したが、第 8 波では再び第 7 波のピークレベルまで再上昇した。

2021 年 12 月末にオミクロン株による感染が生じると、第 6 波はほぼオミクロン株による流行で始まった。BA. 2 が、2022 年 3 月に検出され始め、4 月上旬（14 週）に 50%を超えた。第 6 波を BA. 2 が置き換わる前後で発生規模を観察すると、前では、3 回目接種の接種率が上昇するに従い低下してきた規模が、置き換わりとともに再び上昇した。BA. 5 の割合は、7 月中旬に 50%を超え、第 7 波の立ち上がりの時期に一致した。以後、第 8 波末まで BA. 5 は主流であり続けた。

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（分担研究 4）

① 双方向ネットワークの構築

今回構築を目指した予防接種副反応を評価するデータベースは、全国の小児科医のメーリングリスト(ML)で、有志を募りインフルエンザ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。国内の 1%程度の小児科医が参加しているが、感染症診療に熱心な意思が多く、あくまで任意での参加である。これに対応するために、CDX を用いて自動で必要な情報をカルテから収集する方法について検討した。理論上はセキュリティーなども問題なくクリアできそうであったが、問題点として①電子カルテの種類が異なるため、異なるデータ抽出の仕組みを構築する必要があること（経費

の問題)、②必ずしも医療機関が予防接種歴のデータを電子カルテに入力していない、の 2 点が認められた。

②シグナル探知の検討

i)ロタウイルスワクチンと腸重積症での検討

本解析例では、2020年9月までは参照値より少ない値で推移していたが、2020年10月より2021年3月までの間は参照値より大きくなっている。その後は継続的に参照値以下であった。

ii)肺炎球菌ワクチンと蜂窩織炎での検討

蜂窩織炎は2020年8月に参照値を超え、その後も参照値を下回ることなく、2021年4月から上昇傾向が続いた。

③レセプトデータによる VSD 構築のメリットとデメリットの検討

・フィンランドでの情報収集

フィンランドでは Personal Data Act に基づき以下の情報を収集し、解析を THL 及び THL の協力機関であるタンペレ大学で行っている。法律の運用開始後に追加されたワクチンと健康に関する情報収集している情報をそれぞれの目的に応じて追加した。

これらの収集した情報の結合は Population Information System の ID で結合していた。これらのデータ利用は法律により THL に権限が与えられていた。

データの抽出はデータを管理するシステムエンジニア (SE) がデータ抽出を実施し、ラインリスト形式で解析の担当の研究者へ提供されていた。解析担当の研究者はラインリスト形式のデータを元に解析を実施していた。

COVID-19 パンデミック以前にも法律で規定されたデータベースが Baum らの報告で示されていた。これに加えて、ワクチンに関する情報が追加された。ワクチン接種の情報は Real time に情報が入力さ

れ、利用可能な情報となっていた。副反応に関する疾患の情報は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によるパンデミック前は受診から 1 月以上後であったが、COVID-19 のパンデミック発生中の段階で適時性を担保するために 1 週間程度まで短縮していた。

国民皆保険制度のもと、レセプトデータは、入院、外来、被用者保険、国民健康保険、後期高齢者医療制度の別を問わず、ICD-10 でコード化されており、日本国内全ての保険診療をすべてカバーしている。分担研究 5 と共同で実施した「英国におけるワクチン接種情報と医療保健分野のデータベースの特徴と相互連結による調査研究システムの分析に関する研究（英国視察研究）で報告した通り、英国では、家庭医（GP）、病院の入院記録は異なる疾病コードを用いているが、日本では診療データも ICD コードを用いているため、両者のデータ分析結果を容易に比較できることも日本でレセプトデータを用いるメリットである。

デメリットについては、診断名の妥当性（validity）、確定検査情報とリンクしていないこと、適時性に劣ること、他のデータベースと個人レベルで連結できないことなどが挙げられる（詳細は英国視察研究を参照）

（2）予防接種後副反応疑い事象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 の GACVS では、新型コロナワクチンの安全性に関して注意深く継続的に情報収集、分析、調査、評価を行っている。2020 年度指摘された mRNA ワクチン接種後の心筋炎、心膜炎やウイルスベクターワクチン接種後の TTS、ギランバレー症候群に関しては、特に積極的かつ注意深く監視を続けている。新たな副反応の出現に対する早期警戒システム（EWS）についても、継続的に推進するとともに、ブースター接種の安全性評価、理論上の可能性が指摘されたワクチン関連疾患増悪

（Vaccine-associated enhanced disease : VAED）、新規に VUL に掲載されるワクチンに関する安全性、小児・妊婦・授乳中の女性や新生児における安全性など、新たな事象や課題に対しても適宜対応している。TTS 以降、現時点で、特定の対象者に対しワクチン接種の方針・推奨の変更が求められる新たな安全性への懸念は生じていなかった。

（3）新型コロナワクチン接種に対する市民の認識とリスクコミュニケーションに関する Web アンケート調査（分担研究 5）

回答者数は以下の通り。

A-1: 7,573 人、A-2: 3,331 人

B: 7,563 人

C-1: 3,304 人、C-2: 6,974 人

D: 5,129 人

今後の COVID-19 罹患に対する危機感は調査 A での 33%から増減はあったものの調査 D でも 37%あり一定の傾向はなかった。一方、重症化に対する危機感、調査 A から C にかけて 19%、16%、13%と低下したが、調査 D では 14%と下げ止まった。

新型コロナワクチンの感染予防効果に対する信頼性は、調査 A（69%）、B（対従来型：56%、対オミクロン対応 2 価：57%）、C（51%）、D（48%）と徐々に低下した。重症化予防効果に対する信頼性も、同様に、調査 A（79%）、B（対従来型：62%、対オミクロン対応 2 価：65%）、C（57%）、D（52%）と低下した。オミクロン株対応 2 価ワクチンや XBB1.5 対応 1 価ワクチンが導入された後の調査では、変更前後のワクチンの効果や安全性への認識はほぼ同程度だった。ワクチン接種を躊躇する割合は、徐々に増加した。ワクチン接種を決める際、ワクチンの効果と安全性は、調査 C では同等に重要視していたが、調査 D ではワクチンの効果をより重要視していた。ワクチン接種を躊躇する理由としては、安全性に対する懸念が多数を占めた。

接種を決定したときに重要視した情報源は、行

政・専門家・医師が最も高く 3-4 割であったが、ネット情報は調査 B: 12%、C:10%、D:6%、従来型メディアも B:21%、C:17%、D:10%と低下した。ワクチン接種を決めるための情報の不足を感じていた割合は、調査 C:50%、D:61%と高く、増加傾向であった。中でも、行政から、特に政府・厚労省からの情報不足を指摘する割合が 68%と高かった。

3. データベースの活用に関する研究

(1) 海外における新型コロナワクチンの有効性評価、安全性評価のためのデータベースの活用に関する研究 (分担研究 4, 5)

英国では、医療保健分野のデータベースが構築され、複数のデータベースが個人レベルで連結することで、ワクチンの有効性や安全性に関する調査研究に活用される仕組みが構築されている。データ連結の際に問題となる個人情報の取り扱いに関して、法整備 (NHS Act 2006, Section 251) が行われ、国民保健サービス (NHS) 番号を用いたデータ連結、保健省傘下の英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA) によるデータ連結と抽出、匿名化したデータの研究者への提供が実装化されている。新型コロナワクチンの有効性としては、安全性評価研究等に寄与している。ワクチン有効性の評価には、Test-negative case control study が、ワクチン安全性の評価には Self Controlled Case-Series (SCCS) study や Safety cohort 分析が実施された。

(2) エキスパートオピニオン (コラム)

以下のようなエキスパートオピニオンを得た。

【全数推定は必要か】

結論から言う感染症対策上は必要ない。しかしながらコミュニケーションの材料としては有用なことがある。

日本においては「悉皆性」ということが行政的に珍重される傾向があるが、そもそも全数と思っ

ていると大きな勘違いのことがある。症状が非特異的でそのスペクトラムが無症状を含めた軽症から重症まで非常に広い場合には、まずは受診行動によって影響を受ける。医療機関に受診しない症例は把握できない。受診された患者さんは検査を行わないと診断できない。つまり、診察した医師が疑わないと検査しない。ここで診断のバイアスがかかってくる。検査していない症例は診断できない。診断できても医師が報告しなければカウントされない。このようなことから、軽症例が多い疾患では診断例の数だけではその流行状況は把握できない。全数は全数で無いかも知れないということを前提に複数のシステムで流行状況を評価するのが定法である。

今回の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のような疾患の流行状況をみる世界での標準的な手法は、まずは受診される全患者数をみる。その中で対象となる疾患が示す症状である急性呼吸器感染症の症例数をみる。そしてその中で該当の疾患の検査陽性者数をみる。常に分母と分子で評価する。受診する急性呼吸器感染症のなかでの該当疾患の割合をみることによって、地域における感染リスクを評価しているのである。このサーベイランスの目的は地域での流行状況、感染伝播状況と感染リスクを評価することであるから情報としてはこれで十分である。

一方、啓発広報活動においては、大きな数の方が印象が強いことも事実であり、分母・分子を用いた評価が理解されないというリスクもある。そのような際には、なんらかの方法による推計値を用いて全体のインパクトを示すことができるので、推計値の必要性は時と場合による。しかしながら、新たな健康危機事例が出現した場合に、なにをもってリスクを評価するのかということについて地域社会と共通理解を進めていくことも重要な課題である。(谷口清州)

【感染症の発生動向と疾病負荷の把握において】

感染症の発生動向と疾病負荷の把握において、診療報酬明細書（レセプト）の利用可能性が注目されている。特に、厚生労働省保険局が「高齢者の医療の確保に関する法律」を根拠に2009（平成 21）年から「レセプト情報・特定健診等情報データベース」（National Date Base, NDB）を構築・運用しており、全国における感染症の発生動向を把握するための研究も行われつつある。また、DeSCヘルスケアやJMDCなど民間のレセプトデータベースも構築されており、研究利用も進みつつある。今回の研究ではDeSCヘルスケアのデータを利用し、いくつかの感染症疾患について発生動向の把握を試みた。

レセプトデータから感染症の発生動向を把握するためには、次の点に留意する必要がある。

- ・感染症に罹患した者がすべて医療機関を受診するとは限らない
- ・医療機関を受診した場合に、正しく診断されるとは限らず、確定診断に至らない場合もある
- ・正しく診断されたとしても、診療報酬明細書において適切な病名が付与されるとは限らない（たとえば「胃腸炎」という大括りな病名が付与される場合もあり、特定の感染症であるか判断がつかない場合がある）
- ・疑い病名や、保険請求上の理由で不正確な病名が付与される可能性がある

これらがレセプトを用いた推計結果にどのような影響をもたらしているか、いわゆる「バリデーション」の研究が今後の大きな課題である。もちろん、臨床現場における診断の正確性の向上と病名付与の改善も重要であり、診療報酬明細書が今回のような疫学的研究にも利用されていることを広く周知することも必要と考えられる。

なお、NDBを研究利用のために第三者提供を受けるためには、有識者会議での審査を受ける必要がある、その申請手続きは煩雑でありそのハードルは低いとは言えないこと、審査を通過した後に実

際にデータ提供を受けるまでに数ヶ月以上の時間を要することなどの課題がある。一方、民間のレセプトデータベースはデータの母数が限られていることに加え代表性の点で課題があることから、特に発生頻度が少ない疾患の把握は困難な場合がある。今後、レセプトデータを用いた研究の価値を高めるため、各方面における改善を図る必要がある。（池田俊也）

【安全性評価における迅速性について】

予防接種法に基づいて、定期予防接種後、それが原因によるものと疑われる症状を呈していることを探知した場合、副反応疑い報告を行うことになっているが、疑い報告は発生した症状と予防接種との因果関係が必ずしも明らかでない場合であっても、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告が求められている。従って、疑い報告例について、真の因果関係がある事例については接種の中止など迅速に対応する必要があり、また、因果関係がない場合にはいち早くその事実を伝えることで、ワクチンを接種する側、受ける側双方が安心して予防接種が実施される環境を整える必要がある。

諸外国では、疑い報告等である有害事象の報告頻度が高いというシグナルを探知すると、データセット（ワクチン接種歴と症状等の発症日や検査診断の結果などが含まれたデータセット）を用いて因果関係を評価している。長期的な研究も含め、疫学研究はワクチンと有害事象の因果関係を評価するには必要であるが、問題は時間を要することである。そこで諸外国では実地疫学の専門家（Field Epidemiologist）が各事例の詳細なデータをカルテなどから収集し、記述疫学を用いて因果関係の評価を行っている。前者と比較するとエビデンスの信頼性は劣るものの、迅速に因果関係について評価を行えることは重要である。（神谷元）

【データベース連結における個人情報の取り扱い】

医学・公衆衛生上の様々な研究課題に対し、大規模なデータベース（ビッグデータ）の構築が進められている。分析に必要な全てのデータをデータベースが保有している際には、データが匿名化されていた場合でも分析可能である。

しかし、ワクチンの有効性や安全性に関する分析においては、ワクチン接種情報、医療データ（外来、入院）、検査情報、死亡登録などが必要となる。しかし、それらの情報は一つのデータベースに集約されているわけではない。そのため、複数のデータベースを連結することが必要となるが、その際のデータ連結は、個人レベルで行う必要がある。

英国においては、NHS 番号を用いることで、複数のデータベースを連結することが可能となっているが、個人情報保護の観点から、①医学・公衆衛生学上の課題に対し個人情報を取り扱うことに対する包括的な法的基盤（NHS Act 2006, Section 251）の整備と、②データベースの連結・運用をする組織を、研究者・研究組織（エンドユーザー）から独立させ、エンドユーザーは、匿名化された抽出加工サブセットデータのみを利用するシステムが整えられている。平時からこのような仕組みを整えておくことで、パンデミックという有事下でも、英国では迅速に、Test-negative Case-Control study や、Self Controlled Case-Series 等といった疫学研究が実施可能であった。

日本では、医療 DX の推進、予防接種情報のデジタル化構想など、大規模なデータベースの構築が進められているが、法的基盤を含めデータベースの連結に必要なシステムを整備することが必要である。（中島一敏）

D. 考察

分担研究 1 により、無菌性髄膜炎と帯状疱疹以外の疾患については、外来受療率や入院率について経時的な推移を確認することができた。

今回使用したレセプトデータベースにより感染症の患者数の経時的な推移が把握可能で、ワクチンの効果の評価に活用可能であると考えられた。但し、今回のデータは NDB のような悉皆性のあるデータではなく、対象人口の地域や属性が偏っている可能性も考えられることから、今後、他の疫学データとの比較等を行い、集計値の妥当性について検討が必要と考える。

分担研究 2 により、次世代医療基盤法に基づくデータを見据え、医療ビッグデータである NCDA の利用分析を検討している。現時点では、次世代医療基盤法データを提供する 3 事業者のデータが購入可能であるが、本研究班で用いるにはコストが高く現実的でないことと、データソースの検討から NCDA データ以上のデータの付加が乏しいことから、現時点で本研究で用いるメリットは認めない。

NCDA データの分析では、ノロウイルスと RS ウィ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っていたが、データ抽出にかかる時間が課題であった。昨年度の研究により、月単位でリーズナブルな時間コストで継続し調査・報告ができるようになったが、本研究により、さらに迅速性を高め、日単位で前日分のデータ抽出ができるようになり、よりリアルタイム性が増すことができた。

分担研究 3 では、新型コロナウイルス感染症の影響で中断せざるを得なかったが、病原体検査を含む定点サーベイランスの仕組みを活用することで、日常診療で通常確定検査が行われていない感染症（ノロウイルス感染症等）においても、疾病負荷を継続的に評価することができることが示された。

名古屋市における分担研究 5 においては、地域におけるワクチン接種データベース（接種率）、ワクチン接種情報と連結された感染者情報があれば、

地域におけるワクチンの発病予防効果をモニタリングすることが可能であることが示された。本研究の研究デザインは、名古屋市住民をコホートと見立てたものであり、英国における Safety Cohort Analysis に類似したデザインとなっている。しかし、本研究においては、感染者の予防接種歴は、保健所職員が1人ずつ口頭で確認したものであること、用いられる情報が限定されていたこと、事前に分析可能なデータベースが整備されていなかったことなどであった。

COVID-19 では、高齢が重症化の重要なリスク因子であり、ワクチンの最も重要な対象となった。クラスター発生が多発した高齢者施設におけるまん延防止効果を地域における高齢者の予防接種率とクラスターの発生状況からまん延防止効果を評価できることが示された。今回、高齢者施設の居住者とワクチン接種歴データベースがなく、また、罹患情報やその転機の情報を得ることができなかったことから、高リスク者や集団居住者におけるワクチンの有効性を評価することができなかった。今後は、ワクチンの対象疾患における高リスク者に対する有効性が評価できるようなデータベースの構築と運用の仕組みを構築することが望ましい。

オミクロン流行期である 2022 年の高知県中央東保健所管内の COVID-19 罹患者のその後の死亡について、死亡小票、死亡個票、死亡票を用いた追跡を行った。2022 年に COVID-19 罹患した後、2022 年に死亡した者は 155 例であった。うち死亡票にて原死因が COVID-19 であったものは 58/155 例 (37%) であった。一方、85/155 例 (55%) が死亡と COVID-19 は無関係と判断されていた。その他、COVID-19 罹患後に死亡した者の原死因として、脳梗塞、老衰、心不全等があった。COVID-19 の死亡者数のモニタリングは、発生届における死亡情報を集計したものであった。通常、感染症の発生届は診断時の情報しか含まれないが、COVID-19 にお

いては、病院における死亡患者情報を追加報告するように依頼されていた。本研究で、公表されている COVID-19 関連死亡者数が過小評価されている可能性が示唆された。死亡届けと罹患情報を連結することによって、ワクチンによる死亡予防効果や副反応による死亡とワクチン接種との因果関係評価を行うことができるようになる。

分担研究 1 から 3 は、昨年度までの研究班から継続して行っており、いずれも相互補完的な研究となっている。適時性においては、レセプトのデータベースである NDB は、罹患からデータベースの利用まで年単位で遅れてしまう。サブセットである DeSC を用いることで数ヶ月に短縮することが可能であるが、NCDA データを用いればその遅れは数日となりリアルタイムに近い分析が可能となる。代表性でいえば、NDB は全保険診療データを有しているが、DeSC はその約 1%となる。NCDA は、国立病院機構の診療データであることから、重症患者にバイアスが生じる可能性がある。普段から、それら異なるデータベースを重層的に分析し、ベースラインを把握していれば、適時性を改善させつつ、他のデータベースを活用した疾病負荷調査やワクチンの評価を行うことが可能となる。そもそも、感染症対策に「全数推定」は必要というわけではない。複数のサーベイランスを重層的に運用し、複合的に分析、リスク評価することが重要である。

レセプトデータも診療データも、日常診療で得られる情報をベースとしたデータベースであることから、保険診療に含まれていない病原体の確定検査情報を得ることはできない。感染性胃腸炎におけるノロウイルス感染の検査、呼吸器感染における RS ウイルス感染の検査は、限定的に利用されているものの、多くは用いられていない。感染症の定点サーベイランスでは、一部の定点医療機関を病原体定点に指定し、公衆衛生目的で病原体検査を運用している。その仕組みを重層的な分析シ

テムの一つとして運用することで、他のデータベース分析を補強することができる。

COVID-19 パンデミックの発生にともない、想定していなかった新型コロナワクチンが緊急に導入された。日本のデータベース構築にあたっては、このような感染症危機におけるワクチン接種の評価にも活用できるシステムを想定することが重要である。

日本では、副反応疑い報告制度、市販後モニタリングにより、安全性事象・副反応のシグナル探知のシステムはあるが、想定外の重篤な副反応に関しては、把握の仕組みは確立していない。現在、日本が進めている予防接種情報のデジタル化構想では、レセプトデータを用いた安全性評価を想定しているが、本研究で、レセプトデータと予防接種データを用いた安全性事象の探知と因果関係評価について検討した。シグナルの探知システムは最適化できていない。また、因果関係評価においても、ワクチン接種情報と個人レベルで連結できないこと、保険病名の妥当性の問題、時間的遅れ（適時性）があることを認識したうえで活用することが重要と考える。日本版 VSD 構想の有益性を上げるためには、継続的な評価と改善を行うことが必要となる。

ワクチンの安全性コミュニケーションは、ワクチン接種の信頼性確保のための重要な要素である。日本では、新型コロナワクチンの接種において、初期の2回接種は比較的高い接種率であったが、3回目、4回目とブースター接種を進めるたびに徐々に接種率の低下が認められた。ワクチンの効果や安全性に対する信頼は徐々に低下し、それとともに、情報不足への不満は上昇した。ワクチン接種を躊躇する最大の理由は、安全性への懸念であったが、懸念する割合も時間とともに上昇した。

政府は様々なワクチン啓発活動を行ったが、それが効果的であったのか、また、市民の疑問や不安に寄り添った適切なものであったのかは検証する必要がある。今後は、ワクチン接種に関するリスクコミュニケーションを、積極的かつ戦略的に実践することが求められる。

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では適切な病名定義を用いることにより、大規模レセプトデータベースを用いた感染症の患者数の経時的な推移が把握可能であり、ワクチンの効果の評価にも活用可能であることが検証された。

本研究では、ワクチンの有効性評価のため、レセプトデータの活用、診療データの活用、定点サーベイランスの仕組みを用いるシステムを検証したが、そのいずれも、疾病負荷の評価、ベースラインの把握、ひいてはワクチン接種による疾病負荷減少効果の評価に有益であることが示された。一方、各々のシステムには、病名の妥当性上の課題、代表性の課題、適時性の課題などにおいて、異なる利点と欠点を有することもあきらかとなった。その欠点を克服するためには、単一のデータベースに依存することなく、これら複数のデータベースを重層的に運用、分析する包括的なシステムが求められる。

医療データベースとして国が進めている次世代医療基盤法のデータについては、将来、NCDAデータから連続する持続可能な分析ができると考えられたが、利用額の高さや付加データが期待できないことから、現時点では利用するメリットは乏しい。この点は今後も継続的に検討する必要がある。

疾病負荷評価で重要な評価指標一つが、死亡数である。今回、COVID-19 の届け出による死亡数が、死亡個票・死亡票から推測される死亡数と大きく乖離している事が示された。データベースを運用して疾病負荷を評価する際には、適宜精度を評価するための研究を併せて行うことが重要であると思われる。また、先述のデータベースは、いずれも死亡届とリンクしていない。ワクチン接種によって、どの程度死亡は予防できたのか、は最も重要な評価対象の一つであることから、死亡データとその他の罹患情報、ワクチン接種情報との連結をどのように行うのかは今後の課題である。

また、新型コロナワクチンに関する研究より、ワクチン接種情報と罹患情報を個人レベルで連結することにより、地域単位でワクチン効果（VE）を評価可能であることが示唆された。さらに、高齢者施設等、高リスクグループにおけるワクチンの有効性の検証が、先に述べたデータベースを用いた分析では不可能で、今後の課題である。

安全性評価においては、有害事象のシグナル探知及び因果関係評価のシステムは脆弱である。レセプトデータと予防接種データベースを用いたシステムにおいては、シグナル探知システムは最適化されていない。ワクチン接種との因果関係評価においては、ワクチン接種情報と個人レベルで連結できないこと、保険病名の妥当性の問題、時間的遅れなどが問題であり、今後、改善に向けた検討が必要と考える。

ワクチン接種の有効性、安全性の評価が、ワクチン接種に対する市民の信頼と安心につながるためには、リスクコミュニケーションが重要となる。新型コロナワクチン接種における市民に対する Web アンケート調査からは、日本では、効果的なリスクコミュニケーションが実践されているとは

言えない状況が伺えた。今後は、戦略的なリスクコミュニケーションの実践が必要と考えられる。

英国では、医療保健分野のデータベースの構築と異なるデータベースの個人レベルでの連結によって調査研究に活用できる仕組みが構築されている。データベース構築の目的は、重要な研究課題に活用できて初めて達成できる。ワクチンに関する研究では、ワクチンの製剤情報、接種情報、罹患の詳細な情報、病原体情報、副反応の詳細な情報、基礎疾患、転機・死亡情報、人口統計データなどを分析することで、交絡因子を調整できる研究を行うことが必要である。英国では、個人情報を取り扱う上での法制度上の整備、NHS 番号を用いたデータ連結、保健省傘下の MHRA によるデータ連結と抽出、匿名化したデータの研究者への提供が実装されており、新型コロナワクチンの有効性・安全性評価に活用されている。

本研究は、新たなワクチンが導入される時に、速やかにワクチンの有効性が評価でき、また、副反応が発生した場合には、ワクチン接種との因果関係を評価できるようにするためのデータベースの構築とその活用システムを構築することを検討することが目的である。日本では、医療 DX に向けた議論、予防接種情報のデジタル化構想が進められており、データ分析基盤の整備が期待されている。これまでの研究により、医療レセプト情報のデータベース、医療データベース、病原体情報を含むサーベイランスデータによりワクチンの有効性を評価する重層的なシステムの構築が可能であること、さらに安全性評価に関しては、医療機関との双方向ネットワークの構築、医療レセプトデータとワクチン接種情報を連結したシステムによりある程度の評価が可能であることが示されたが、課題も多い。

今後、日本でデータベースを活用するにあたり、以下の提言を行う。レセプト病名の妥当性への制

約を理解したうえで、疑い病名を除外し、精度分析を行いつつ活用すること、病院の診療データを活用すること、確定検査情報を活用すること、精度の高い有効性・安全性評価のためには、個人レベルでのデータ連結の仕組み、個人情報の取り扱いに対する法制度上の基盤づくり、戦略的なリスクの実践等を検討することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okuyama M, Kamiya H, Kamidani S, Saitoh A. Adverse Event Following Immunization

Monitoring System in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Feb 1;43(2):e52-e56. doi: 10.1097/INF.0000000000004184. Epub 2023 Dec 27.

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

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