

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、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。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。

疾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）。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、次世代医療基盤法に基づく推定の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。（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动向調査を強化することによる持続可能なシステムの構築を組み合わせることで、包括的かつ継続可能なシステムが構築できる。分担研究3のうちRSV感染症の疾病負荷評価は、COVID-19の影響から困難となった。

副反応の評価に関し、分担研究4では、構築してきたML-fluを応用したシステムがCOVID-19流行に伴い、運用に支障が生じることが明らかとなり、緊急時の安定的なシステムの構築が必要と考えられた。分担研究5では、COVID-19ワクチンの安全性確保に対する国際社会や欧米当局の科学的かつ合理的な取り組みから、国内でのAESIの啓発、コミュニケーションの強化、中長期的な平時体制強化、国際的な枠組み構築への積極的な関与の土壌を育てることが重要と考えられた。

今後も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。昨年度は、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報告した。今年度は分担研究をさらに発展させる。

疾病負荷の評価は、感染症法に基づく感染症発生动向調査（NESID）のデータと、医療ビッグデータ（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データ）といった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、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。

また、2020年（令和2年）は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の発生に伴い世界中で100以上のワクチンが研究開発され始めた。中には全く新しいプラットフォームとなるmRNAワクチンもあることや、導入時には限られた情報の中、かつてなかった規模、速度で接種が行われることが想定されることから、これまで以上に迅速に対応する必要性が生じる。そのため、国際社会や欧米先進国における安全性確保の取り組みについて情報収集と分析も行った。

## 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する。

（1）NDB 特別抽出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ため、NDB 特別抽出データを用いて感染症の疾病負荷推定を試みた。

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、帯状疱疹、帯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。

（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）

#### 【ノロウイルスの疾病負荷研究】

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計画した。

（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する。

#### 【RSVの疾病負荷】

沖縄県宮古島の入院需要のほぼ全てをカバーする沖縄県立宮古病院と宮古島徳洲会病院において、呼吸器症状を呈するなどの症例定義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。さらに、病原体検査を実施することで、RSVによる入院を把握し、重症度に関する情報を収集分析することで疾病負荷を推定する。なお、病原体検査においては、WHOが推奨するリアルタイムPCRを、研究

協力機関である琉球大学医学部付属病院で実施するための調整を行う。

## 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。諸外国の同様なサーベイランスとしてイギリスのシステムについて詳細な情報を収集し、実際に無菌性髄膜炎とムンプスワクチン、腸重積症とロタウイルスワクチンの情報をパイロット的に収集する予定としていた。

### (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)

2020年度は、COVID-19 ワクチンの導入に向けた国際社会の取り組み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

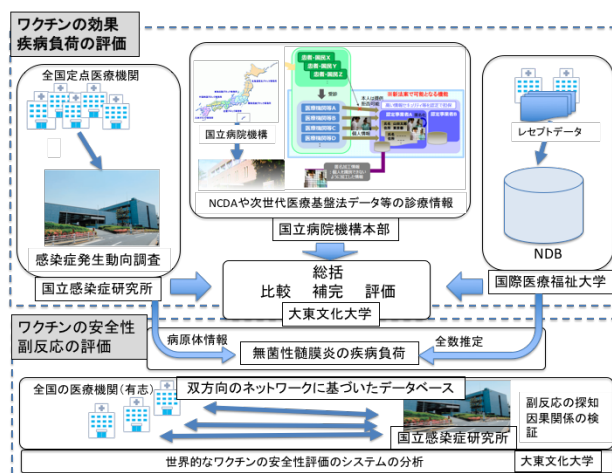
- ・WHO と関連組織・委員会：COVID-19 サイト、SAGE、GACVS、WER 等
- ・その他国際組織や活動：ACT-アクセラレーター、COVAX、CEPI、GAVI、SPEAC、Brighton Collaboration など
- ・欧州政府当局と関連機関：EMA、ECDC、CDC など

#### (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 特別抽出データを用いた感染症の疾病負荷に関する研究

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分担研究 2

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。現時点では 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はっきりしている。

・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得て、2016年開始 63病院・2.7万床・190万人/年（実数）のデータベースを使って、ノロウイルスとRSウイルスに関して罹患患者を正しく拾い出せるかの調査を実施し、月時単位で正確に抽出できる結果が得られた。

（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

2020年度は、COVID-19 パンデミック発生により、疫学的及び研究実施体制の両面に大きな影響があった。

疫学面では、全国的に感染性胃腸炎、ノロウイルス感染症、RSV 感染症の発生が極めて低調であった。参考に、NESID 及び病原体検出状況を図に示す。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

今年度予定していたシステムを稼働については COVID-19 パンデミックの影響により、進捗はあまり多くなかった。

#### ①日本版 VSD 構築の課題

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関連している( $R^2=0.98$ :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）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。

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、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 ウイルスについては、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。

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、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、疾病負荷の評価、シーズン間の変化が確認された。2020 年度は、COVID-19 の影響で評価できなかったが、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。RSV の疾病負荷も 2020 年度は COVID-19 の影響で評価できなかったが、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方法で準備を行っている。今後、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としている。

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、感染症発生动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考えられる。今後、他のウィルスにも調査を拡大し、本研究の目的を達成していきたい。

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。

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。

今年度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荷が増えた際に、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、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が示された。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で進めてきた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）では、COVID-19 発生に伴う医療負荷の増加により稼働が困難となったことから、緊急時にも安定的に運用できるシステムが必要と考えられた。

分担研究5では、COVID-19 ワクチンを通じ、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、従来の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

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