

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

予防接種基本計画(平成26年3月厚生労働省告示121号)で示された開発優先度が高い6つのワクチンの導入に向け、日本でシステムが不十分な効果と安全性評価のシステム構築が本研究の目的である。さらに、新型コロナワクチンの評価も追加した。

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、DeSCデータを使うことで、迅速性の改善を図り、適切な病名定義を用いて疾病負荷の推計が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により分析の迅速性を大幅に改善できることが示された(分担研究2)。また、COVID-19の影響により結果には制約が生じたが、インフルエンザサーベイランスの仕組みの応用により全数推定が可能であることが示された。(分担研究3)。また、政令市である名古屋市との共同研究により、サーベイランスデータとVRSを用い、感染予防効果の迅速な評価が可能であることが示された。(分担研究6) 分担研究1から3はいずれも相互補完的で、各々の弱点を補うことで包括的かつ持続可能なシステムが構築できる。分担研究6で指摘された課題を反映することで、迅速なワクチン効果評価を感染症危機管理下でも実施できることも示された。

副反応の評価に関し、分担研究4では、COVID-19流行に伴い生じたML-fluの応用システム運用上の支障につき、今年度の研究で、効率的な時間とコストの管理、意識の向上の重要性が示された。予防接種台帳と医療情報の連携による複合的システムの構築では、国民健康保険のレセプトデータを用いて副反応評価のベースラインサーベイランスの構築が可能であることが腸重積を例に示された。分担研究5では、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の必要性が、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が示された。ワクチンの必要性、効果、安全性等の啓発・コミュニケーションの強化、中長期的視点でのシステム強化、国際的な枠組みへの積極的な関与等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、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 NCD 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、上記研究の課題に取り組むとともに、さらなる発展に取り組む。また、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 COVID-19 ワクチンの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では、継続的な推定によるベースラインの提供、さらに、NCD データを用いた研究では NDB と共通指標及び重症度に関連した指標を用いる

ことで、重症度に関する疾病負荷評価、疫学研究及び NESID を用いた研究におけるウイルス学的評価を含めたノロウイルス感染症の疾病負荷の継続評価及び RS ウイルス感染症の疾病負荷評価を目的とする。新型コロナワクチンに関しては、変異株の出現により効果の減弱が問題となったことから、サーベイランスデータを用いた感染予防効果の評価を名古屋市で行った。

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、その安全性に対する懸念が多く、市民や医療専門家から聞かれていることから、Web を用いた質問表調査にて安全性コミュニケーションのあり方も検討した。

## 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）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。

2014年4月～2021年5月のレセプトデー

タを用いて、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、帯状疱疹について、外来初診患者の受診率の集計を行った。

(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。

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。

- ・ 対象

1) 対象とする病院と疾患

①対象病院：SS-MIX2 にて収口される 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

- ・ 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：許可されてから 2022 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) 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)

①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。

(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。

## ② 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附属病院で実施する予定であったが、COVID-19 の流行により実際の検体の搬送及び検査の実施は不可能となった。

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。

(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 6)

### 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 - (接種者の感染リスク) / (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。

## 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)

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。

### (2) 医療情報の連携による複合的システムの構築 (分担研究 4)

対象は2014年5月から2021年9月までの期間に、1度でも自治体 A の国民健康保険に加入したことがある方とした。使用するデータは、健康管理システムにて管理されている予防接種台帳のデータ及び国民健康保険のレセプトデータを利用した。

データはロタウイルスワクチンの接種が自治体 A の予防接種台帳のデータを利用し、腸重積症が自治体 A の国民健康保険のデータを利用した。データの突合はそれぞれのデータを 32 桁の英数記号の文字で匿名化した ID をもとに結合した。結合及び解析は SAS 9.4 を用いて実施した。

#### ① 対象とするワクチンと副反応

ワクチン接種の安全性及び有効性に関する対象ワクチンはロタウイルスワクチン

(2020年10月導入以降)とした。副反応及びワクチンの効果に関する検討の疾患は腸重積症とした。腸重積症で利用した ICD-10 コードは K561 とした。

#### ② 解析方法

診療年月別に腸重積の発生の推移をサーベイランスデータとしてグラフ化し、ロタウイルスワクチンの導入前のデータをベースラインとした。また、移動平均の算出と 2 SD の値の推移もグラフ上に記載した。移動平均の算出は当該月及び前後 2 ヶ月を 5 年分のデータを用いて算出した。また、解析には疑い症例を含めた解析と疑い症例を除いた解析の 2 つを行い、利用するデータの検討を行った。

### (3) 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 (分担研究 5)

2021年度は、急速に接種が拡大した 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昨年度までの研究班から引き続き情報収集を行なった。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。

### (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 6)

#### ① 調査期間

2022年3月16日-3月22日

この時期は第6波の流行後でまん延防止等重点措置が解除される直前にあたる。

#### ② 調査地域と対象者

調査時期まで比較的流行リスクの高かった地域から、東京都、大阪府、愛知県、福岡県、沖縄県を、流行リスクの低かった地域から岩手県及び鳥取県を対象に、各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7000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。

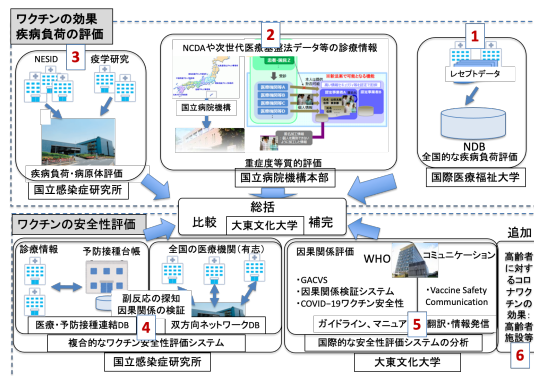
### ③ 情報収集

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。質問内容は、回答者の感染及び重症化の可能性の認識、ワクチン接種状況、効果と安全性に関する認識、2回接種やブースター接種への認識と受容、5-11歳及び12-17歳の子どもに対するワクチン接種に関する認識や受容、ワクチン接種後や重点措置期間の感染リスク行動の変化などについてであった。

#### （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。

### 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) 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）

各月の被保険者数は、平均 1,419,414.42 人、最小 285,679 人、最大 2,768,382 人であった。

RS ウイルス感染は、男女ともに各年とも冬季にピークが認められていたが、2020-21年の冬季にはピークが認められなかった。

ノロウイルス感染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。

無菌性髄膜炎は受診患者数が少ないことから、傾向を読み取ることは困難であった。

帯状疱疹に関しては、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。

(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

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、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由来のデータである。（詳細は分担研究報告参照）

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。本研究班からのヒヤリングをJ-MIMOに対して実施したところ本研究におけるアウトプットについて提供は可能であり、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、上記データの利用料は本研究班の支出可能額を超えている。また、現実的にNCDAデータとデータソースが同一である状況のため、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

本年度は昨年度実施したはノロウイルスとRSウイルスに関して調査（結果は以下に示す）について、今後全ウイルスでの調査を実施していく上で課題となってくるであろう処理時間の短縮について取り組んだ。

昨年度、データ抽出にかかる時間は1傷病あたり1週間程度であった。さらに傷病を拡大すると本来の目的であるモニタリングとしての処理ができない恐れがあったが、

機器の追加とコードの見直しで数倍の効率増を達成できた。さらに、NCDAのデータベースのクラウド化等のシステム改修に着手し、大幅な速度改善が見込める状況となり、1傷病あたり数時間程度での作業ができるところまでの見直しを行うことができた。

（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）

① ノロウイルスの疾病負荷

前年度に引き続き、2021年度も、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の発生が比較的lowであったことが挙げられる。しかしながらそれ以上に、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大きく影響した。

② RSVの疾病負荷

RSVの疾病負荷研究においても、2020年度は極めて低調に推移したが、2021年度は2019年度までの流行にそん色ない報告が全国の小児科定点からなされていた。国立感染症研究所感染症疫学センターによる分析によると、2021年になって3月頃までは主に九州、次いで近畿で増加し、その後、全国的に広がり7月にピークとなった。一時沈静後、鹿児島県では2021年9月頃から、沖縄県では10月頃から年末まで報告数の増加がみられた。フィールドである沖縄県では、研究協力者の多忙による影響で、調査実施が困難であった。

（4）Webを用いた市民の新型コロナワク

チンに対する認知、態度、受容に関する研究（分担研究5）

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。

## 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）

今年度はCOVID-19の影響により、全国の医療機関に研究協力の依頼ができない状況であったため、ML-Flu利用者へ聞き取り調査を実施し、本調査への継続的な協力においてどのようなことが重要か調査した。最も重要な要因として、参加者がこの調査の意義を理解すること、その次にシステムが簡易であることが挙げられたため、本調査の意義やシステムの説明に関する動画を作

成した。

（2）医療情報の連携による複合的システムの構築（分担研究4）

全年齢階級における、腸重積症のサーベイランス（疑い症例含む）は5年分の移動平均をベースラインとした場合、ベースライン（2人前後）から2SDを超える発生報告が数回あった。また、2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種導入あとは、ベースライン付近での推移だった。全年齢階級の腸重積症（疑い症例）は男性が109例（58%）で、年齢は0-4歳が80例（38%）で最も多く、次いで75-84歳が43例（21%）であった。5歳未満では、腸重積症の診療はベースライン（2人前後）から2SDを超える発生報告が数回あった。また、2020年10月のロタウイルスワクチンの定期接種導入あとは、ベースライン付近での推移となっていた。

疑い症例を除いた腸重積症（確定）では、性別は80例中男性が38例（48%）で年齢が1-4歳が65例（81%）であった。5歳未満では散発的な報告で、多くは0例、最大2例であった。また、ロタウイルスワクチンが2020年10月に定期接種として導入されたが、ベースライン付近での推移となっていた。5歳未満での性別は12例中男性が8例（67%）で年齢が1-4歳が11例（92%）であった。

（3）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（分担研究5）

WHOのGACVSでは、新たなマラリアワクチンやnOVP2ワクチンの安全性に関する評価を進めつつ、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。昨年度指摘された 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い。

(4) Web を用いた市民の新型コロナワクチンに対する認知、態度、受容に関する研究 (分担研究 5)

東京都、大阪府、愛知県、福岡県、沖縄県、岩手県、鳥取県に在住する 7538 人から回答を得た。ワクチンの効果については、51.7%が不安を有していた。安全性については、64.1%が副反応に対する不安を、66.5%が長期的な影響に対する不安を有していた。84.1%が 2 回接種を完了していたが、副反応に対する懸念や長期的な影響に対する懸念が未接種の主な理由であった。3 回目接種をまだ終えておらず、接種を希望しないものは 25.9%であったが、その理由は、副反応や長期的な影響は 43.9%であり、「効果が不十分」や「なんとなく不安」が各々約 10%を占めていた。子供のワクチン接種に

おいては、5-11 歳の子に対する接種希望は 29.5%と 12-17 歳の 69.6%より低かったが、両年齢グループとも接種を希望しない理由は副反応や長期的な影響に対する懸念であった。

#### D. 考察

分担研究 1 により、無菌性髄膜炎については受診患者数が少なく、受診率の掲示的な推移を読み取ることは困難であった。それ以外の疾患については、受診率の経時的な推移を確認することができた。RS ウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスでは、2020-21 年シーズン以前と以降での受診状況が異なっていたが、この要因として、コロナ感染拡大の影響やロタウイルスについてはワクチン接種の効果などが考えられた。

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あり、ワクチンの効果の評価にも活用可能であると考えられた。但し、各月の平均データ数が日本の全人口の 1%強であり、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である。

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。次世代医療基盤法データを提供する 3 事業者のうちの 1 つは現在ほぼ NCDA と同一のデータを用いており、本研究と次世代医療基盤法データの活用による継続可能な分析を行うことは可能と感ぜられるが、利用料が研究費の支出可能額を超えていることやデータの付加が無いことから分担研究 2 で用

いるメリットは認めない。NCDA のデータを  
用いることでノロウイルスと 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。今年度の研  
究によりリーズナブルな時間コストで継続  
し調査・報告ができることが明らかとなっ  
た。

分担研究 3 では、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。実際に沖縄県での  
感染性胃腸炎の強化サーベイランスは継続  
されていることから、現在の仕組みを改め  
て点検すると共に、季節性の流行性疾患で  
もことから、しばらくこのサーベイラン  
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  
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が重  
要であり、入院患者に絞るアプローチの方  
向性は正しいと考えるが、ターゲットをど  
のように絞るかという点で、沖縄県内の離  
島という特徴的な環境を利用した調査を  
NESID の情報を組み合わせて行うことは、  
意義は十分に高いと考える。

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修正強化す  
ることで、持続可能なシステムを構築する  
ことが可能となる。

新型コロナワクチンに関して、急遽追加  
した研究が分担研究 6 である。ワクチン導  
入時の VE は治験で評価されているわけ  
であるが、変異株の出現に伴い、ウイルスの  
免疫逃避特性や免疫減衰（waning）への懸  
念とリアルタイムな VE 評価が必要な状況  
が感染症危機の最中に起こることが明らか  
となった。そのため、サーベイランスデー  
タと接種率のリアルタイム性が確保されれ  
ば、VE と人口単位での免疫保有割合の推計  
がタイムリーにできることが示された。

サーベイランスデータを用いた VE 評価  
のためには、データの個票に正確なワクチ  
ン接種情報と、時系列ごとのワクチン接種  
率の推移が、年齢別、性別、製品別に提供  
されることが必要である。今回、予防接種  
情報を有する市町村とサーベイランスデー  
タをともに有する政令市である名古屋市と  
共同研究で実施したためワクチン接種の詳  
細なデータの入手が可能であったが、より

広く行うには様々な課題が存在する。まずサーベイランスの個票におけるワクチン接種情報の不正確さの懸念である。新型コロナの Her-Sys データと VRS の紐付けを行った他の研究では、Her-sys データでしばしばワクチン接種情報が欠落していることが指摘されている。本研究では、届け出受理後に名古屋市保健所職員が注意深く予防接種歴を行った上での記録を徹底していた。後方視的に、本症例データから、システムティックサンプリングで抜き出した 10 例を個票まで遡り記録を確認したが、接種情報の欠落はなかった。もう一つの課題が、正確なワクチン接種率の情報がある。今回の研究にあたり、職域接種の接種情報が長く VRS に入力されていなかったことが問題であり、入力がほぼ終了するまで待たざるをえなかった。これは接種券なしで接種を進めたことの副作用であり全国的に生じていた。また、時系列的、性別、年齢別、製品別の接種情報は国から公開されておらず、自治体との共同研究で初めて実現した。このようなデータの利用可能性を国は担保すべきである。

これらの分担研究、連携発展させることで、それぞれの弱点を克服し、タイムリー性も備え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。

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。

諸外国に多くのワクチン副反応の因果関係を解析するシステムがあるが、日本国内では、米国の VSD や北欧の個人 ID を用いたシステムの導入は条件が整わないと難しい。そこでイギリスで実施されているシス

テム（医療機関の予防接種情報と受診情報を同時に収集する）の改良版の導入を検討しているのが本研究である。イギリスのシステムは電子カルテの情報を吸い上げて 1 つのサーバーに収集している（協力医療機関には定期接種のワクチンが無料で提供される）が、日本ではできないため、ウェブサイトを使ったアンケート調査形式の情報収集となる。このシステムには多くの制限がかかるが、最も大きいのが回答率の低さである。参加する医療機関がこのシステムの意義について理解し、積極的に参加してもらうことが重要である。今年度はその理解を深めるための資料を作成したが、今後これらを活用しシステムへの参加者を増やし、高い回答率を実現できるか検討していく

分担研究 4 では、さらに、医療情報の連携による複合的システムの構築のため、パイロット地区での研究を行った。これは、海外で行われている VSD のようなワクチン接種後の副反応サーベイランスの試行研究に相当する。本試行では、ロタウイルスワクチン接種の副反応である腸重積症に対して、国民健康保健のレセプトデータと予防接種台帳のデータを突合させてワクチン接種後の副反応サーベイランスによるモニタリングが可能であることを確認した。

本施行ではサーベイランスデータを構築するに当たり、全年齢での疑い症例としての診断と、疑い症例を除く診断でのサーベイランスを作成し比較をした。疑い症例を含む場合には月別の報告数が 2SD を超える値が対象期間中に複数発生した。疑い症例を含む場合、別の疾患による受診の可能性などが考えられ、過大評価をしている可能性が考えられた。疑い症例を除いたサー

ベイランスデータは腸重積症での診断をされている症例であることから、過大評価の可能性は非常に低いと考えられた。従って、本研究で実施した副反応のサーベイランスとして利用するには疑い症例を除いたデータで構築することが推奨される。

国民健康保険のレセプトデータの利用のためには受診から2ヶ月程度を経過した時期に情報が届くことから、迅速性について担保できる環境整備が必要である。今後、迅速性を向上するために、国民健康保険のレセプトデータ仕様の更新や運用方法の検討などが重要であると考えられた。また、国民健康保険が有する小児の診療情報が少ないことから、小児のワクチン接種と副反応のベースラインが過小評価となる可能性も考えられる。その場合、サーベイランスから得られるシグナルが過大評価となりうるが、早期検出の観点からは、シグナルの過小評価よりはよいのかもしれない。今後は対象自治体の国民健康保険データの入手とシグナル探知後の調査との連携が必要となる。

分担研究5では、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と安全性情報の収集及び、日本国内の市民における認知と態度の調査を行った。

GACVS を中心に国際社会が連携して、科学的かつ合理的に安全性を評価していることが明らかとなった。mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心内膜炎やアデノウイルスベクターワクチン接種後の血小板減少性血栓症候群 (TTS) などは早期に探知され、因果関係の分析を経て、特定の年齢群への注意喚起や接種対象者の修正など迅速な対応が行われた。GACVS では、2021 年度もこれらの

副反応に関する情報を積極的に収集し、継続的な評価を行っている。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) については、現時点では、新型コロナワクチン接種との関連は示されていないが、最終的な結論を得るには至っていない。また、ワクチンのブースター接種、小児や妊婦、授乳中の女性と新生児、新たなワクチンの導入などに伴う安全性評価のニーズは高まっている。数多くのワクチンが極めて短い時間で開発・実用化されることに対する安全性への懸念は、メディアや市民に根強くあり、誤情報や偽情報、デマなどに対する備えとしても、安全性評価の活動と安全性コミュニケーションの必要性は高い。

国内の市民に対する新型コロナワクチンに対する認知と態度に関する調査は、オミクロン株による流行が終了し、再流行への不安と個人・社会・経済活動の活性化が高まる時期において行われた。感染者数は第5波までのピークを超えるレベルで高止まりするものの、オミクロン株の重症化率の大きな低下もあり人々の COVID-19 に対する認識も変化しつつある。ワクチンは感染及び重症化予防効果があったものの、時間経過による効果減衰 (waning) や変異株による免疫逃避も明らかとなる中、3 回目接種の接種率は伸び悩んでいる。

本研究から、市民には少なからず新型コロナワクチンの安全性に対する懸念があり、それが接種率に影響していることが明らかとなった。その影響は3回目接種や小児への接種においてはより大きく、ワクチンの啓発におけるコミュニケーション不足が懸念される。今後、COVID-19 に対し感染リスクの少ない社会を構築するためには、啓発

上の課題を特定し、改善、強化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。

分担研究2から、次世代医療基盤法のデータを購入することで、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本研究で行うメリットは認めないと結論した。NCDAデータから、ノロウイルスとRSウイルスの罹患患者を月時単位で正確に抽出できることは昨年度まででわかっていたが、課題であった抽出・分析・報告の時間の長さを、本研究で克服できることがわかった。

分担研究3では、新規ワクチンの対象候補であるノロウイルスとRSV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疾病負荷について一部結果が出つつあるが、流行によって変動するため、サーベイランスの継続が重要である。RSVについては高齢者を含めた検討が必要でもあり、特に入院が必要な例や、予防的な薬剤投与が必要な例を継続的に監視可能なサーベイランス研究を発展させたい。

分担研究6では、リアルタイムなVE推定

がサーベイランスの活用で可能であることが示されたが、そのためには、サーベイランスの個票が正確なワクチン接種情報を有していることと、正確かつリアルタイムなワクチン接種率の情報が性別年齢別ワクチン製品毎に提供されることが必要である。

分析のタイムリネスは、本研究の課題の一つであるが、その解決に向け、分担研究1、2、6で検討した。一定の条件の克服が必要となるが、タイムリネスの改善は可能と考えられた。

安全性の確保に関し、分担研究4では、副反応疑い事例のワクチン接種との因果関係検証システムの構築を試みている。

医療機関双方向ネットワークの構築に関しては、自動的なカルテ情報収集システムが構築できない現状においては、参加者（医師）の意識の向上がポイントになる。レセプトデータを用いた医療情報の連携による複合的システムの構築では、国民健康保険のレセプトデータを利用することで、腸重積症の発生状況のサーベイランスを実施可能であったことから、国民健康保険のデータを利用した予防接種の副反応サーベイランスについての実施が可能であると考えられた。その際、疑い例を除いた確定例のデータ収集を行うことが重要となる。

分担研究5では、ワクチンの安全性確保の国際的な情報収集を行った。新型コロナウイルスの安全性に関するニーズは高いが、1カ国のリソースは限られており、国際的な連携が重要である。ワクチン関連疾患増悪（Vaccine-associated enhanced disease: VAED）については理論上の可能性が指摘されたのみで、実際に副反応とする

エビデンスは存在しない。また、小児や妊婦へのワクチン接種の拡大もある。市民には、短時間で開発実用化が広がるワクチンに対する潜在的な懸念があり、COVID-19の医療・公衆衛生上のリスク認知が変化する状況においては、今後も注意深い対応が求められる。日本で、ワクチンの安全性を確保するためには、GACVS等の活動や議論を継続的にモニターすることが求められる。

日本のワクチン安全性コミュニケーションについては、諸外国や国際的な取り組みからみて、国内のシステムの欠如と強化の必要性についてこれまでの研究で指摘してきたが、分担研究5にて、ワクチン啓発に関するコミュニケーション活動の不足も示唆された。市民におけるワクチンの効果に対する正しい理解を進め、安全性に対するコミュニケーションの強化を組織的に行うことが必要である。

本研究は、平時の新たなワクチンの導入を想定した、ワクチンの疾病負荷の減少を指標に医療・公衆衛生的効果进行评估し、副反応が発生した場合の因果関係評価するためのシステム構築を検討している。これまでの研究により、包括的かつ複合的なシステムの構築が可能であることが示されてき

たが、COVID-19の出現により、感染危機管理におけるワクチン接種における課題も見えてきた。タイムリーなワクチン効果の評価はその一つであるが、本研究が目指すシステムを改善することでタイムリネスの改善が可能であることが明らかとなった。

#### 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