

(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

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. 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。

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）

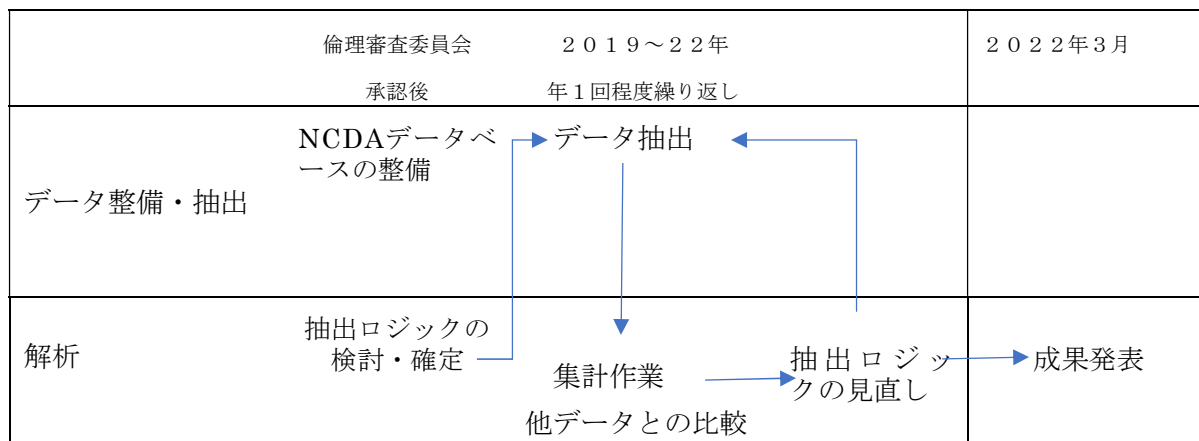
研究責任者：堀口裕正

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、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、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。

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申し出ることとし、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