

### 感染症情報国民コールセンター設置と実施に関する研究

#### 研究代表者

NPO 法人 バイオメディカルサイエンス研究会 (BMSA)  
公立大学法人 首都大学東京

菅又昌実

### 研究班の構成

研究代表者: 菅又昌実 NPO法人 バイオメディカルサイエンス研究会  
公立大学法人 首都大学東京

研究 班員: 清水一史 日本大学医学部  
松井岳巳、鈴木哲 公立大学法人 首都大学東京  
太田伸生 東京医科歯科大学  
吉川泰弘 東京大学  
矢野一好 北里環境センター

研究協力者: 吉田靖子 公立大学法人 首都大学東京  
遠藤美代子 NPO法人 バイオメディカルサイエンス研究会

### 研究の意義

医学専門領域とマスコミによる感染症情報提供の中間に位置する  
適正な“標準化情報”提供システムの構築によるコールセンターの設置と  
自治体とのネットワークによる実地運用

- (1): 流行時の国民の適正な行動を促進する啓発効果。
- (2): パンデミック発生時の被害最小化に貢献する予防的な公衆衛生学的活動の根幹としての機能。
- (3): コールセンターが提供する標準化感染症情報提供による国・自治体間の情報格差の是正。
- (4): 情報収集先の多極化による情報提供機能麻痺の防止。
- (5): 新興再興感染症の総合的相談体制の構築と運用による持続的な危機管理体制として機能。

### 3年間の研究成果-1

- (1): コールセンターによる感染症情報提供と相談への対応を行うために、ホームページを設計し、電話相談等対応用のソフトプログラムを作成した。
- (2): 48種の感染症を対象としてホームページ、および対応ソフトに使用する適正な標準化情報としての概要と優先度の高いQ&Aを作成した。
- (3): ホームページや対応プログラムを組み込んだサーバーによる情報提供システムを構築した。
- (4): コールセンター運用のために、オペレーター要員を雇用、作成したオペレーター養成マニュアルによりオペレーターを養成し既に対応作業を行っている。
- (5): コールセンターの運用を行うために、モデルオフィスを首都大学東京プロジェクト研究棟に設置し2010年4月16日より感染症情報の提供を開始した。
- (6): ホームページで提供する感染症情報、および電話等による対応の評価を行うために、守秘義務を承諾した約2,000人を外部評価者として依頼し、実際上の問題点の把握と改良とを実施している。

### 3年間の研究成果-2

- (1): 全国47都道府県における新型インフルエンザ対策の準備状況を、H1N1インフルエンザの国内初の侵入以前、及び国内ヒトヒト感染例発生後(2回)の合計3回について調査し、対応状況の充実度の推移を調査した。
- (2): 全国自治体における住民への情報提供と相談体制を知るために、新型インフルエンザ対策状況について、行動計画と情報提供という2項目に分け、そこから直接相談窓口で電話で問い合わせが出来るように一つのエクセルファイルを作成し、全国自治体に電子ファイルとして配布した。
- (3): (2)のファイルは、ホームページ、及び電話対応ソフトにも反映させて、問い合わせ者が直接担当者で相談出来るように配慮した。
- (4): 感染症流行発生後の住民の行政への反応を観察するために、H1N1侵入後全数把握が行われた期間における患者発生数と発熱相談件数との推移から、地域における住民の反応に自治体で違いがあることを観察した。
- (5): “適正で標準化した感染症情報”の必要性についてのアンケート調査で、21自治体が必要性を考慮すべきであると回答してきた。
- (6): 2010年9月30日と10月1日に開催した『自治体感染症シンポジウム』では、7自治体が参加して、住民への危機管理対策としての感染症情報提供の必要性とそのあり方について議論を行った。

### 感染症について知りたい! < 48感染症 >

1. 咳、咽喉の痛み (9)  
結核、ジフテリア、レジオネラ症、RSウイルス感染症、咽頭結膜熱、ヘルパンギーナ、流行性耳下腺炎、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、新型A(H1N1)インフルエンザ
2. 下痢、腹痛、嘔吐 (11)  
コレラ、赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、A型肝炎、E型肝炎、ポツリヌス症、アメーバ赤痢、ジアルジア症、クリプトスポリジウム症、ノロウイルス感染症、アノキサキス
3. 発熱 (12)  
エボラ出血熱、ベスト、鳥(H5N1)インフルエンザ、デング熱、ウエストナイルウイルス感染症、つつが虫病、炭疽、マラリア、エキノコックス症、劇症型溶血レンサ球菌感染症、黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症
4. 発しん (6)  
先天性風しん症候群、風しん、麻しん、手足口病、伝染性紅斑、突発性発しん
5. 性感染症 (5)  
梅毒、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、性器クラミジア感染症、淋菌感染症
6. 麻痺、痙攣 (5)  
急性灰白髄炎、狂犬病、日本脳炎、破傷風、無菌性髄膜炎

### 感染症情報国民コールセンターのHP

<HPトップ画面>

【感染症について知りたい!】  
 <48感染症>

1. 咳、咽喉の痛み (9感染症)
2. 下痢、腹痛、嘔吐 (11感染症)
3. 発熱 (12感染症)
4. 発しん (6感染症)
5. 性感染症 (6感染症)
6. 麻疹、瘧疾 (5感染症)

感染症について知りたい!  
 <咳、咽喉の痛み>

### 感染症について知りたい!

感染症情報国民コールセンター

<咳、咽喉の痛み>

<下痢、腹痛、嘔吐>

<発熱>

<発しん>

<性感染症>

<麻疹、瘧疾>

### 感染症情報国民コールセンターのHP

感染症について知りたい!  
 <せき、のどの痛み> → 結核

<Q&A>

- 一般的な情報 (10)
- 結核の予防法 (6)
- 結核の診断・治療 (8)
- 結核のワクチン (2)
- 結核関連の法規 (6)
- 用語解説 (14)

<概要>

結核は

結核は、結核菌が原因で、呼吸器系に感染する感染症です。結核菌は、空気中に漂う結核菌を吸入することで感染します。結核菌は、一度感染すると、長期間にわたって体内に潜伏し、症状が現れるまで数年かかることがあります。結核菌は、咳やくしゃみによって空気中に飛沫核として排出され、他の人に感染させることができます。結核菌は、乾燥した痰や吐き戻し物にも生存し、空気中を長時間生存することができます。結核菌は、牛乳や肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。結核菌は、結核菌に感染した動物の肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。結核菌は、結核菌に感染した動物の肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。

結核は、結核菌が原因で、呼吸器系に感染する感染症です。結核菌は、空気中に漂う結核菌を吸入することで感染します。結核菌は、一度感染すると、長期間にわたって体内に潜伏し、症状が現れるまで数年かかることがあります。結核菌は、咳やくしゃみによって空気中に飛沫核として排出され、他の人に感染させることができます。結核菌は、乾燥した痰や吐き戻し物にも生存し、空気中を長時間生存することができます。結核菌は、牛乳や肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。結核菌は、結核菌に感染した動物の肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。

結核は、結核菌が原因で、呼吸器系に感染する感染症です。結核菌は、空気中に漂う結核菌を吸入することで感染します。結核菌は、一度感染すると、長期間にわたって体内に潜伏し、症状が現れるまで数年かかることがあります。結核菌は、咳やくしゃみによって空気中に飛沫核として排出され、他の人に感染させることができます。結核菌は、乾燥した痰や吐き戻し物にも生存し、空気中を長時間生存することができます。結核菌は、牛乳や肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。結核菌は、結核菌に感染した動物の肉類からも感染することがありますが、加熱処理により殺菌されています。

【解析機付録音装置】

【首都大学東京プロジェクト研究棟】

## 感染症情報国民コールセンター

<2010年4月16日開所>

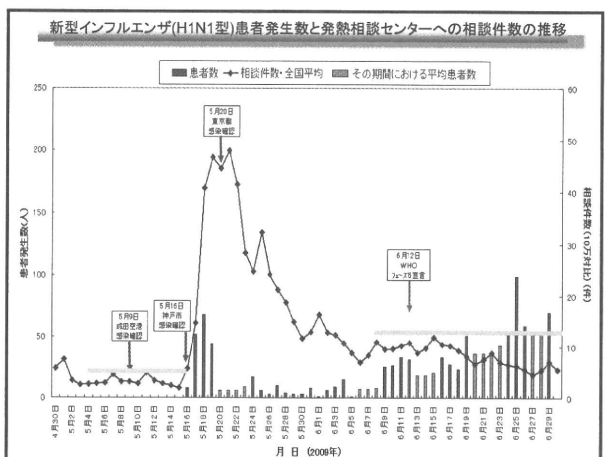
【研究棟3階305号室】

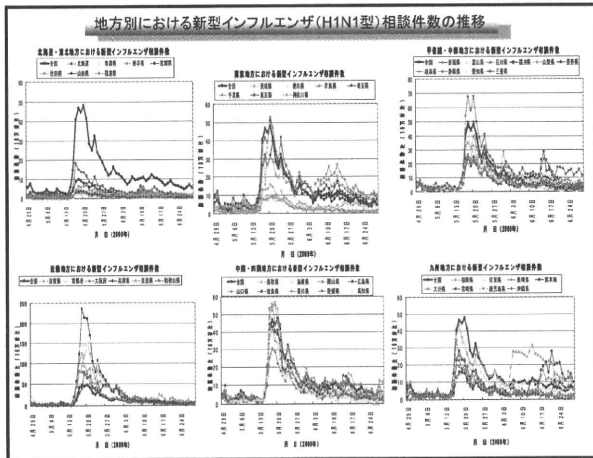
### 外部試行者によるコールセンター利用状況(ホームページ・電話相談)

ホームページ	電話相談
01 東京都	01 東京都
02 千葉県	02 千葉県
03 埼玉県	03 埼玉県
04 茨城県	04 茨城県
05 栃木県	05 栃木県
06 群馬県	06 群馬県
07 東京都	07 東京都
08 東京都	08 東京都
09 東京都	09 東京都
10 東京都	10 東京都
11 東京都	11 東京都
12 東京都	12 東京都
合計	05

ホームページにアクセスした自治体

1 東京都	4
2 東京都	3
3 東京都	3
4 東京都	2
5 東京都	2
6 東京都	2
7 東京都	2
8 東京都	2
9 東京都	2
10 東京都	2
11 東京都	2
12 東京都	2
13 東京都	2
14 東京都	2
15 東京都	2
16 東京都	2
17 東京都	2
18 東京都	2
19 東京都	2
20 東京都	2
21 東京都	2
22 東京都	2
23 東京都	2
24 東京都	2
25 東京都	2
26 東京都	2
27 東京都	2
28 東京都	2
29 東京都	2
30 東京都	2
31 東京都	2
32 東京都	2
33 東京都	2
34 東京都	2
35 東京都	2
36 東京都	2
37 東京都	2
38 東京都	2
39 東京都	2
40 東京都	2
41 東京都	2
42 東京都	2
43 東京都	2
44 東京都	2
45 東京都	2
46 東京都	2
47 東京都	2
48 東京都	2
49 東京都	2
50 東京都	2





### 感染症情報国民コールセンターのHP

<HPトップ画面> 自治体・保健所連絡先

(1) 都道府県から探す  
(2) 政令都市から探す  
(3) 東京都から探す



### 手を携える 東南アジアの諸都市

パンコク・デリー・ハノイ・ジャカルタ・クアラルンプール  
マニラ・ソウル・シンガポール・台北・東京・ヤンゴン  
(アルファベットの順)

#### アジアからの留学生による高度研究報告会

新興・最高感染症の流行最小化に寄与する総合的な予防システムの構築

1. 日本を含む東南アジア各国への総合的な感染症予防システムの普及を目指して
2. 非接触型迅速バイタルサイン測定センサーの実用化研究
3. ナノ免疫検査システムによる迅速感染症診断システムの実用化研究

## 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題: 予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究課題番号: H20-新興-一般-018 予定期間: H20 年度から H22 年度まで研究代表者: 多屋 馨子 所属研究機関: 国立感染症研究所 所属部局: 感染症情報センター職名: 室長

年次別研究費(交付決定額):

1 年目 25,000,000 円 2 年目 21,250,000 円 3 年目 19,125,000 円 計 65,375,000 円**I. 研究の意義**

- (1) 予防接種後健康被害救済・予防接種後副反応報告に関する発生・情報提供が効率的ではなく、報告書が手書きの紙媒体であるため、効率的かつ迅速に副反応情報を集計・解析できない。
- (2) 個人情報を保護したデータの移動方法や担当者の効率的な連携が確立されていない。地方自治体の担当者間の情報共有が現在の手書き紙媒体の報告書では困難である。
- (3) 予防接種後健康被害対応において世界的な先進地域に関する情報が十分ではない。米国の情報は比較的潤沢に入手可能であるが、それ以外の諸外国の実情はあまり知られていない。
- (4) 予防接種後副反応情報とワクチンの品質を確認している国家検定成績との関連性は多くの場合不明であり、十分な評価がなされていない。

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) 予防接種後副反応の報告・集計・解析等について電子化をはかることにより、迅速化を図るとともに、過去データを電子化することにより、過去と現在そして将来の副反応頻度とを比較検討できる。
- (2) 地域において電子化された予防接種後副反応報告書のデータ入力と伝達の運用方法についての検討を行い、電子化ファイルの速やかな導入と円滑な運用を図る。入力補助ならびに入力チェック機能付きの電子化ファイルを作成し使用することで、副反応の解析に必須な情報の漏れあるいは記載ミスが少なくなる。
- (3) 予防接種後の健康被害発生状況データの個人情報を保護したデータの移動方法や、担当者の効率的なコミュニケーションのとり方を検討することで、より迅速かつ効率的なシステムに構築できる。
- (4) 現在、本研究班で開発中のシステムに、海外の国々で実践され、より効果を示していると考えられる部分を積極的に盛り込むことによって、我が国のシステム整備への参考情報となり、より良いシステムの構築を実現する。
- (5) 我が国の予防接種後健康被害救済(AEFI)対応改善に資する主な AEFI 対応先進国における情報を収集し、AEFI 発生時の短長期の調査、補償の体制についての情報を参考とすることで、我が国の AEFI 対応体制の改善につながることを期待される。

**III. 3 年間の研究成果****・研究代表者(多屋馨子)**

- (1) 予防接種後副反応報告を迅速に集計・解析するためのシステムを構築し、全都道府県に当該都道府県内の市区町村数分 CD-ROM で配布した。
- (2) 自治体での運用を促進させるため、上記システムの使用講習会を開催した。
- (3) 定期予防接種後副反応報告書(紙媒体)の直近 3 年半分を電子化し、構築した集計・解析システムを



用いて、集計表の作成と解析のための作図を実施した。

- (4) 予防接種後副反応報告と健康被害救済を連携して検索可能なシステムを構築し、予防接種後健康被害救済の申請を円滑にし、その後の審査の迅速化をはかるためのシステムを構築した。

#### ・研究分担者(岡部信彦)

- (1) 予防接種に関する国際会議に出席し、我が国に適合したより良いシステムを積極的に情報収集した。
- (2) 日本における副反応の考え方と比較検討することを目的として、米国で発行された予防接種後副反応に関する著書「Do Vaccines Cause That?」を翻訳し、海外の情報収集、情報共有に関与した。

#### ・研究分担者(安井良則)

- (1) 予防接種後副反応報告が厚生労働省に報告されるまでの流れを調査し、同報告書の電子ファイル化に当たってその運用に最も中心的役割を担う機関を市町村の予防接種担当部局であると特定した。
- (2) 愛媛県と大阪府の市町村の予防接種担当者に対して本研究班で作成された電子ファイルに関するアンケート調査を実施し、実際の運営に当たっての改善点と課題を考察した

#### ・研究分担者(砂川富正)

- (1) WHO、ECDC において予防接種後健康被害救済(AEFI)対応体制の整備が各国で進んでいることを知り、韓国・デンマークなどが挙がり、これらの一部を訪問した。
- (2) 韓国においては麻疹排除計画など我が国と共通する活動も多い中で、ウェブ上より AEFI の情報を医師・保護者が入力し、予防接種に関して必要な情報を得ることなどの優れた特徴が整備されていた。
- (3) AEFI 発生時の短期疫学調査、長期の科学的裏付けなどの体制が明確となっていた。
- (4) デンマークにおいては国民全体をコホートとした AEFI のモニタリングが行われ、科学的知見の裏付けに沿った予防接種行政が行われているなどの治験を得た。

#### ・研究分担者(落合雅樹)

- (1) 現在、定期接種ワクチンに対して実施している国家検定の試験項目を、副反応の集積あるいは新たな副反応が発生した際の関連性調査およびリスク因子の解析に用いるパラメータとして整理すると共に、予防接種後副反応との関連性解析に重要となるワクチン品質を評価するための新たな試験法等について情報収集を行った。
- (2) 百日せきワクチン中に含まれる百日咳毒素は、主要防御抗原であると同時に副反応に関わる因子と考えられることから、ワクチン中の残存百日咳毒素活性としてAプロトマーの酵素活性及びBオリゴマーのレクチン様活性を測定する *in vitro* 試験法を開発した。また沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後、ごくまれに認められる特発性血小板減少性紫斑病について情報収集を行い、関連する可能性があるワクチン側の因子を検討した。

#### ・研究分担者(田中敏博)

- (1) 特にカナダでの制度について調査検討した。カナダでは Health Canada を中心にして、国家事業として予防接種事業を支援、推進している。しかしながら健康被害救済については、国としては制度が存在せず、ケベック州が独自のものを制定しているのみである。

#### ・研究分担者(新井 智)

- (1) WEB 講習会システムの構築により、実際に講習会を行うよりも費用も少なくしかもタイムリーな技術情報の共有が可能となり、しかも担当者が変更されても各担当者の所在地で効率的な講習会が実施できる。
- (2) データの効率的な輸送のため、データの暗号化による輸送を検討した。暗号化には RSA 技術を使用

して暗号化することにより、復元化鍵を配布することなくデータを復元できるためより信頼性の向上が予想された。

・研究分担者(佐藤 弘)

- (1) 電子システムの導入に関して、報告-登録-検索-集計などの機能について検討し、特に報告様式の電子ファイル作成の改善を検討した。
- (2) 予防接種後健康被害の発生状況について論文等の検索を行った結果、現状では十分な情報が得られる状況ではないことが判明した。

・研究分担者(山本久美)

- (1) 過去 3 年間、米国の副反応報告に関する論文に関して調査している。米国は毎年 5 報前後の関連論文を発表しており、今後、本研究班で開発中のシステムが実際に稼働すれば、我が国でも同様に、論文として発表・還元していくことが可能と考える。

**IV. 今後考えられる新たな課題**

- (1) 電子化報告システムの普及が一番の課題であり、普及後も実状に即した臨機応変な定期的改修の実施を行い、継続した運用により、長期運用によって発生してくる不具合や、データ漏洩の危険の低いシステムの構築が期待される。しかも、データの移動は簡便かつ迅速に実施できなくてはならず、信頼性の高い技術を積極的に取り入れ、信頼性の高いシステム構築を目指す必要がある。
- (2) 全自治体における厚生労働業務への反映と、指摘された改善点を可能な限り修正した報告システム及び入力マニュアルで、各自治体での電子化ファイルの運用の実現に向けて取り組む必要が有る。
- (3) 各国において可能で、我が国では可能でない幾つもの予防接種後副反応対応施策について、その理由と解決の方法を調査し、提言すべきである。また、文化・社会的背景の相違を超えて、予防接種先進国と目される諸外国の優れた制度に学び、日本の状況に合った形で取り入れていく必要がある。
- (4) 予防接種後副反応情報とワクチン品質との関連性を評価するには、十分な情報連携が必須である。
- (5) 百日せきワクチン中の残存百日咳毒素活性を測定するために新たに開発した in vitro 試験法により、精製百日せきワクチンを含む混合ワクチンの残存百日咳毒素活性について詳細に調査し、副反応との関連性について評価する。

**V. 行政施策への貢献の可能性**

- (1) 電子化は予防接種後健康被害の発生状況把握、情報提供等の迅速化が可能となり、予防接種後副反応報告の効率を飛躍的に改善し、各レベルの担当者における労力の多大なる軽減につながる。
- (2) 国内の多くの自治体において電子化ファイルが導入されることにより、副反応報告の標準化を図り、副反応情報の迅速化と全国的な情報共有に貢献する。
- (3) 電子化ファイル作成によるデータの蓄積の簡素化、報告書送付の簡略化に貢献する。
- (4) 世界各国が優れた AEFI 対応体制を整備していく中で、国民の健康増進の観点から、我が国においても得られた情報を基に体制整備に真剣に取り組む必要がある。
- (5) 移民政策をとっているカナダでは予防接種制度の推進には多くの困難が伴うはずであるが、高い接種率を維持し、予防接種で予防可能な疾病の発生抑制に成功している。国民皆保険制度を敷いている状況は共通項であり、国の行政機関レベルで交流を深め、情報交換を行っていく意義は大である。
- (6) 予防接種後副反応に関連するワクチン側の因子が明らかになれば、国民に対してより安全性の高いワクチンを供給するための品質管理が可能となる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

発表論文・総説

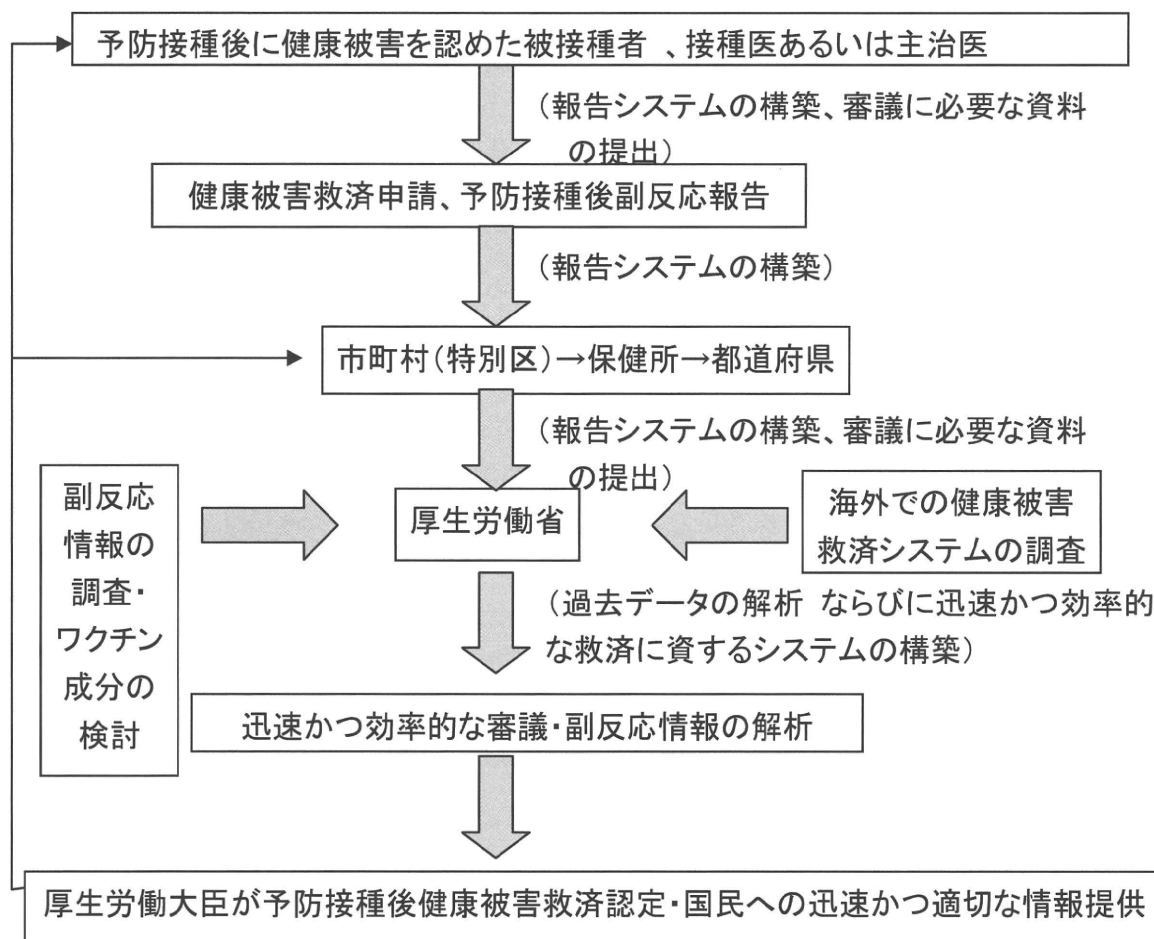
- (1) 多屋馨子: 予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査. 小児科診療. 12(21): 2241-2250, 2009
- (2) 多屋馨子: 予防接種後副反応・健康状況調査. 母子保健情報. 59:42-48, 2009.
- (3) Kataoka M, Yamamoto A, Ochiai M, Harashima A, Nagata N, Hasegawa H, Kurata T, Horiuchi Y. Comparison of acellular pertussis based combination vaccines by Japanese control tests for toxicities and laboratory models for local reaction. Vaccine, 27(13), 1881-8, 2009
- (4) Yuen CT, Horiuchi Y, Asokanathan C, Cook S, Douglas-Bardsley A, Ochiai M, Corbel M, Xing D. An in vitro assay system as a potential replacement for the histamine sensitisation test for acellular pertussis based combination vaccines. Vaccine, 28(21): 3714-21, 2010

マニュアル

- (1) 予防接種後副反応報告書、予防接種後健康被害救済申請概要報告書 操作手順 2010年3月.

VII. III(3年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座  
 大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座  
 大阪大学微生物病研究所麻疹部門

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

大阪大学大学院医学系研究科微生物学講座、大阪大学微生物病研究所麻疹部門(山西弘一教授)  
 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座(岡田伸太郎教授、馬場宏一講師)  
 大阪大学微生物病研究所防疫部門(上田重晴教授、奥野良信助教授)  
 国立感染症研究所感染症情報センター(岡部信彦センター長)

### ・主な研究課題

- 予防接種学、感染症疫学、小児感染症学。
- インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ヒトサイトメガロウイルスに関する臨床ウイルス学研究。
- $\beta$  ヘルペスウイルス(ヒトヘルペスウイルス6, 7, ヒトサイトメガロウイルス)に関する基礎、臨床ウイルス学研究。
- 基礎疾患を有する小児に対する予防接種に関する臨床研究。
- 移植後ならびに免疫不全患者のヘルペスウイルスの再活性化に関する臨床研究。
- 医療関連感染、特にウイルス感染症の対策。

### ・これまでの研究実績

- (1) Baba K, Okuno Y, Tanaka-Taya K, Okabe N. Immunization coverage and natural infection rates of vaccine-preventable diseases among children by questionnaire survey in 2005 in Japan. *Vaccine*. 2010 Sep 23. [Epub ahead of print]
- (2) Suzuki Y, Taya K, Nakashima K, Ohyama T, Kobayashi JM, Ohkusa Y, Okabe N. Risk factors for severe hand foot and mouth disease. *Pediatr Int*. 2010 Apr;52(2):203-7.
- (3) Tanaka-Taya K. [Progress towards the 2012 measles elimination goal in Japan]. *Uirusu*. 2010 Jun;60(1):59-68. Japanese.
- (4) Ueno-Yamamoto K, Tanaka-Taya K, Satoh H, Araki K, Kaku M, Okabe N. THE changing seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jul;29(7):667-9.
- (5) Mori T, Tanaka-Taya K, Satoh H, Aisa Y, Yamazaki R, Kato J, Ikeda Y, Okamoto S. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A from a parent to children leading to misdiagnosis of active HHV-6 infection. *Transpl Infect Dis*. 2009 Dec;11(6):503-6.
- (6) Ohkusa Y, Yamaguchi R, Sugiura H, Sugawara T, Yoshida M, Shimada C, Hori N, Sugishita Y, Yasui Y, Sunagawa T, Matsui T, Taniguchi K, Tada Y, Taya K, Imamura T, Okabe N. [2008 G8 Hokkaido Toyako Summit Meeting Syndrome Surveillance]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2009 May;83(3):236-44. Japanese.
- (7) Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. Congenital measles caused by transplacental infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):166-7.

- (8) Sugawara T, Ohsuka Y, Taya K, Yasui Y, Wada N, Sakano M, Koshida R, Fujii F, Shibata S, Hashimoto G, Utsumi H, Sumitomo M, Ishihara M, Kondo H, Sato H, Ueno K, Araki K, Okabe N. Diarrhea as a minor adverse effect due to oral polio vaccine. *Jpn J Infect Dis.* 2009 Jan;62(1):51-3.
- (9) Arai S, Matsunaga Y, Takasaki T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N, Kurane I; Vaccine Preventable Diseases Surveillance Program of Japan. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2004. *Jpn J Infect Dis.* 2008 Sep;61(5):333-8. Review. Erratum in: *Jpn J Infect Dis.* 2008 Nov;61(6):508.
- (10) Mori N, Ohkusa Y, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, Doy M, Okabe N. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int.* 2008 Aug;50(4):464-8.
- (11) Matsui T, Nakashima K, Ohkusa Y, Sugawara T, Taya K, Kawaguchi T, Suga M, Okabe N. [Questionnaire survey of measles outbreak prevention activities by Kumamoto Prefecture Hospital staff]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2008 Jan;82(1):58-9. Japanese.
- (12) Goto T, Kimura H, Numazaki K, Akiyama M, Kato M, Noda M, Nozaki Y, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Yamagata T, Nishio O, Oogane T, Momoi MY, Okabe N. A case of meningoencephalitis associated with G1P[8] rotavirus infection in a Japanese child. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(11-12):1067-70.
- (13) Tanaka-Taya K. [Exanthem subitum, roseola infantum]. *Nippon Rinsho.* 2007 Mar 28;65 Suppl 3:349-54. Review. Japanese.
- (14) Tanaka-Taya K. [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho.* 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:136-40. Review. Japanese.
- (15) Ueno K, Tanaka-Taya K. [Usefulness of infectious disease information on the internet]. *Nippon Rinsho.* 2007 Feb 28;65 Suppl 2 Pt. 1:40-4. Review. Japanese.
- (16) Sugawara T, Ohkusa Y, Taya K, Oikawa K, Haneda N, Kikuchi K, Kato F, Yamaguchi S, Yoshikawa T, Nakano T, Ihara T, Tutumi H, Asano Y, Kamiya H, Okabe N. [Cost-effectiveness analysis of routine mumps immunization in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007 Sep;81(5):555-61. Japanese.
- (17) Tanaka-Taya K. [Herpes virus infection in immunosuppressed patients]. *Nippon Rinsho.* 2006 Mar;64 Suppl 3:99-106. Review. Japanese.
- (18) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int.* 2006 Mar;56(3):112-6.
- (19) Konishi E, Shoda M, Yamamoto S, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N. Natural infection with Japanese encephalitis virus among inhabitants of Japan: a nationwide survey of antibodies against nonstructural 1 protein. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24(16):3054-6.
- (20) Arai S, Suzuki S, Tanaka-Taya K, Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Compile and evaluation of national surveillance on human echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2005 Mar;79(3):181-90. Japanese.
- (21) Tanaka-Taya K. [Human cytomegalovirus infection]. *Nippon Rinsho.* 2005 Apr;63 Suppl 4:528-33. Review. Japanese.

- (22) Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H, Amo K, Miyagawa H, Kondo K, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):465-73.
- (23) Suzuki S, Sunagawa T, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of public knowledge about influenza based on influenza hotline consultations]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004 Feb;78(2):99-107. Japanese.
- (24) Arai S, Suzuki S, Tanaka-Taya K, Ohyama T, Osaka K, Taniguchi K, Okabe N. [Evaluation of national surveillance for echinococcosis in Japan, 1999 to 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2003 Nov;77(11):957-64. Japanese.
- (25) Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F, Wada N, Tanaka-Taya K, Arai S, Okabe N, Ichikawa H, Sato T. An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. *Jpn J Infect Dis*. 2003 Jun;56(3):114-7.
- (26) Amo K, Tanaka-Taya K, Inagi R, Miyagawa H, Miyoshi H, Okusu I, Sashihara J, Hara J, Nakayama M, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6B infection of the large intestine of patients with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):120-3. Epub 2002 Dec 12.
- (27) Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, Taniguchi T, Fukui T, Kasuga N, Aono T, Sako M, Hara J, Yamanishi K, Okada S. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):2005-11.
- (28) Takahashi H, Tanaka-Taya K, Arai S, Hasegawa A, Okabe N. [A risk analysis by a measles exportation model concerning the FIFA World Cup 2002]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2002 Apr;76(4):269-74. Japanese.
- (29) Sugimoto T, Tanaka-Taya K, Ono J, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Human herpesvirus-6 infection in neonates: Not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int*. 2002 Jun;44(3):281-5.
- (30) Tokimasa S, Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Fujisaki H, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amou K, Miyagawa H, Tanaka-Taya K, Yamanishi K, Okada S. Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(7):595-8.
- (31) Kondo K, Shimada K, Sashihara J, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Identification of human herpesvirus 6 latency-associated transcripts. *J Virol*. 2002 Apr;76(8):4145-51.
- (32) Ono J, Imai K, Tanaka-Taya K, Kurahashi H, Okada S. Decreased frequency of seizures in infantile spasms associated with lissencephaly by human herpes virus 7 infection. *Pediatr Int*. 2002 Apr;44(2):168-70.
- (33) Thawaranantha D, Chimabutra K, Balachandra K, Warachit P, Pantuwatana S, Tanaka-Taya K, Inagi R, Kurata T, Yamanishi K. Genetic variations of human herpesvirus 7 by analysis of glycoproteins B and H, and R2-repeat regions. *J Med Virol*. 2002 Mar;66(3):370-7.



- (34) Tanaka H, Nishimura T, Hakui M, Sugimoto H, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Human herpesvirus 6-associated hemophagocytic syndrome in a healthy adult. *Emerg Infect Dis.* 2002 Jan;8(1):87-8.
- (35) Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka-Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(10):790-3.
- (36) Ohta H, Matsuda Y, Tokimasa S, Sawada A, Kim JY, Sashihara J, Amo K, Miyagawa H, Tanaka-Taya K, Yamamoto S, Tano Y, Aono T, Yamanishi K, Okada S, Hara J. Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jun;27(11):1141-5.
- (37) Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Hara J, Fujisaki H, Matsuda Y, Ohta H, Osugi Y, Okada S, Yamanishi K. Inverse relationship between human herpesvirus-6 and -7 detection after allogeneic and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 May;27(10):1065-70.
- (38) Takahashi H, Arai S, Tanaka-Taya K, Okabe N. Autism and infection/immunization episodes in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2001 Apr;54(2):78-9.
- (39) Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A, Tanaka-Taya K, Miyagawa H, Amou K, Mushiake S, Yamanishi K, Ishikawa S. Sequential measurement of human herpesvirus 6 DNA with polymerase chain reaction method in pediatric living-related liver transplantation. *Clin Transplant.* 2001 Jun;15(3):208-13.
- (40) Ozaki Y, Tajiri H, Tanaka-Taya K, Mushiake S, Kimoto A, Yamanishi K, Okada S. Frequent detection of the human herpesvirus 6-specific genomes in the livers of children with various liver diseases. *J Clin Microbiol.* 2001 Jun;39(6):2173-7.
- (41) Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T. Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):795-8.
- (42) Tanaka-Taya K, Kondo T, Nakagawa N, Inagi R, Miyoshi H, Sunagawa T, Okada S, Yamanishi K. Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J Med Virol.* 2000 Mar;60(3):284-9.
- (43) Matsuda Y, Hara J, Miyoshi H, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, Tanaka-Taya K, Yamanishi K, Okada S. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Oct;24(8):919-23.
- (44) Inui K, Miyagawa H, Sashihara J, Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Nishigaki T, Teraoka S, Mano T, Ono J, Okada S. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy following highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV infection. *Brain Dev.* 1999 Sep;21(6):416-9.
- (45) Ota A, Tanaka-Taya K, Ueda S. Cross-reactivity of anti-HIV-1-p17-derivative peptide (P30-52) antibody to Env V3 peptide. *Hybridoma.* 1999 Apr;18(2):149-57.

- (46) Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S, Yamanishi K. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol*. 1998 Nov;56(3):275-9.
- (47) Aono T, Kondo K, Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Kondo M, Osugi Y, Hara J, Okada S, Yamanishi K. Monitoring of human cytomegalovirus infections in pediatric bone marrow transplant recipients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Infect Dis*. 1998 Nov;178(5):1244-9.
- (48) Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Nagae Y, Aono T, Fujisaki H, Matsuda Y, Osugi Y, Hara J, Mori Y, Sunagawa T, Tano Y, Okada S, Yamanishi K. Cytomegalovirus retinitis after transplantation of positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Apr;17(4):345-8.
- (49) Matsuda Y, Hara J, Osugi Y, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, Nakanishi K, Tokimasa S, Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Yamanishi K, Okada S. Allogeneic peripheral stem cell transplantation using positively selected CD34+ cells from HLA-mismatched donors. *Bone Marrow Transplant*. 1998 Feb;21(4):355-60. Tanaka-Taya K, Okada S. [Human herpesvirus-6 and -7 infection and bone marrow transplantation (BMT)]. *Nippon Rinsho*. 1998 Jan;56(1):208-12. Review. Japanese.
- (50) Tajiri H, Tanaka-Taya K, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr*. 1997 Sep;131(3):473-5.
- (51) Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):301-5.
- (52) Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1996 Jan;48(1):88-94.
- (53) Yanagihara K, Tanaka-Taya K, Itagaki Y, Toribe Y, Arita K, Yamanishi K, Okada S. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis with sequelae. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Mar;14(3):240-2.
- (54) Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, Tanaka K, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J Clin Microbiol*. 1995 Jul;33(7):1968-70.
- (55) Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, Taya K, Yamanishi K. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child*. 1995 Jun;72(6):518-9.
- (56) Kitamura K, Ohta H, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, Tanaka K. Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet*. 1994 Sep 17;344(8925):830.
- (57) Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr*. 1994 Jul;125(1):1-5.
- (58) Kawa-Ha K, Tanaka K, Inoue M, Sakata N, Okada S, Kurata T, Mukai T, Yamanishi K. Isolation of human herpesvirus 7 from a child with symptoms mimicking chronic Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol*. 1993 Jul;84(3):545-8.
- (59) Maeda A, Sata T, Enzan H, Tanaka K, Wakiguchi H, Kurashige T, Yamanishi K, Kurata T. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(1):71-5.

- (60) 多屋馨子: 予防接種健康被害救済制度・予防接種後副反応・健康状況調査. 小児科診療. 12(21): 2241-2250, 2009
- (61) 多屋馨子: 予防接種後副反応・健康状況調査. 母子保健情報. 59:42-48, 2009.
- (62) 多屋馨子: ワクチン行政とサーベイランス. 臨床検査 54 巻 11 号 Page1263-1271(2010.10)
- (63) 多屋馨子: 日本における予防接種の現状と課題 効果と副反応を正しく理解して、自分と周りの人を感染症から守りたい. 日本小児科医会会報. 37 号 Page73-76(2009.04)
- (64) 加藤達夫, 岡田賢司, 庵原俊昭, 宇加江進, 古賀伸子, 住友眞佐美, 多屋馨子, 馬場宏一, 三田村敬子. 感染症・予防接種レター 予防接種と副反応. 小児保健研究. 65 巻 5 号 Page698-699(2006.09)
- (65) 多屋馨子: 定期接種 副反応. 小児看護. 27 巻 12 号 Page1609-1615(2004.11)

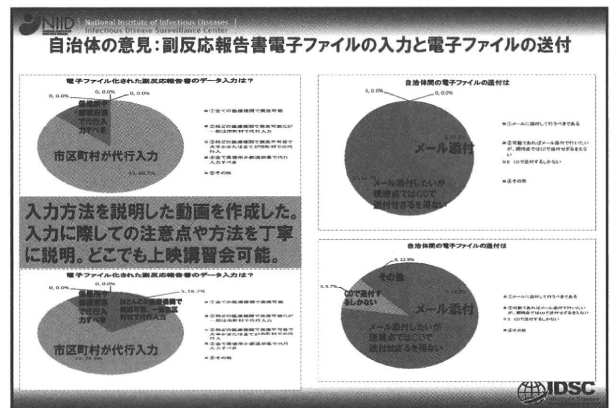
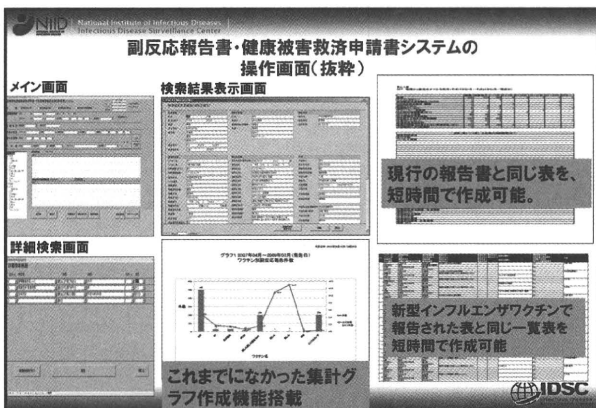
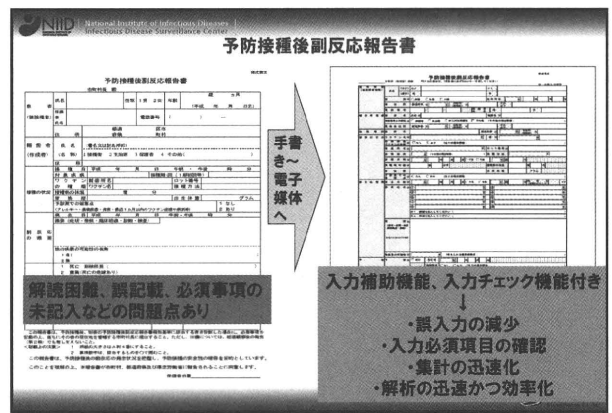
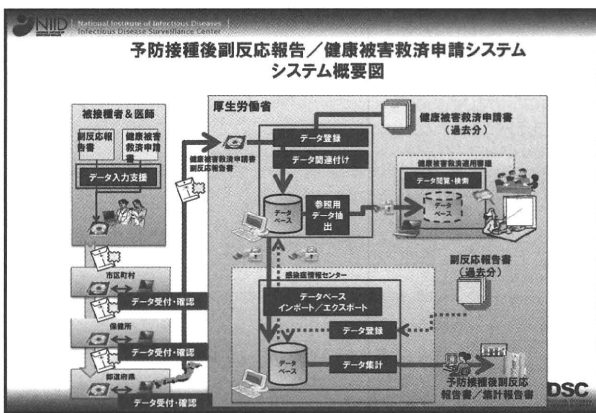
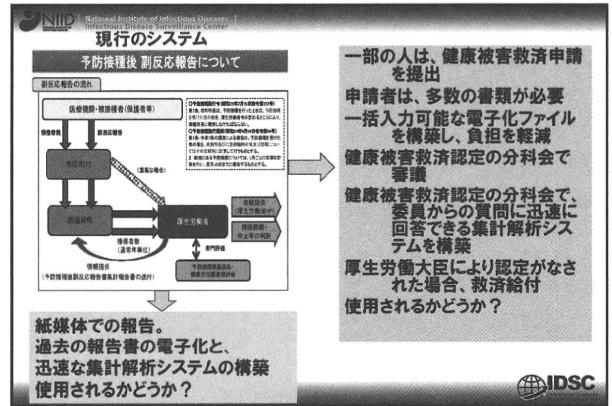
・平成 23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況  
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究

平成23年1月31日(月)

**新型コロナインフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究事業  
予防接種後健康被害審査の効率化に関する研究  
(H20-新興一般-018)研究報告**

研究者名	分担する 研究項目	所属研究機関・専門分野	職名
研究代表者 多摩勝子	予防接種後健康被害審査ならびに予防接種後副反応調査の効率化に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター-予防接種学、小児感染症学、重症ウイルス学	室長
研究分担者 岡部信彦	国内外の予防接種後健康被害審査ならびに予防接種後副反応調査の効率化に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター-感染症疫学、予防接種学	センター長
研究分担者 岡部信彦	自治体での予防接種後健康被害審査ならびに副反応報告システムに関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター-感染症疫学、サーベイランス	主任研究官
研究分担者 砂川直正	海外での予防接種後健康被害救済と副反応報告の実態に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター-小児感染症学、実地疫学	主任研究官
研究分担者 田中敬博	海外での予防接種後健康被害救済と副反応報告システムに関する研究	J-Net厚生連 静岡厚生医療小児科・小児科学	診療部長
研究分担者 高合雅博	予防接種後健康被害ならびに予防接種後副反応報告システムに関する研究	国立感染症研究所検定検査品質保証室・細菌学、衛生化学	主任研究官
研究分担者 新井 智	予防接種後健康被害救済システムの構築に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター、ウイルス学、感染症学、獣医学	主任研究官
研究分担者 佐藤 勉	予防接種後健康被害救済システムの構築に関する研究	国立感染症研究所感染症情報センター、血液疫学、ウイルス学、獣医学	研究員
研究分担者 山本久美	国内外での予防接種後健康被害の実態調査と予防接種後健康被害の事例収集	国立感染症研究所感染症情報センター-感染症疫学、実地疫学	研究員

IDSC



### 公開鍵暗号アルゴリズム (提案する手法、RSAによる暗号化)

**メリット**  
堅牢性が高い、金融機関のシステムに利用されている

**デメリット**  
コストが高い

**入力方法 (データ収集方法)**  
臨床医からの直接登録と自治体経由 (間接登録) の検討

**効率的な情報管理**  
個人名や住所情報を持たない個人番号の必要性の検討 (症例の二重登録や追加の情報の統合、直接登録、間接登録を共存させる場合に極めて重要)

**収集方法の検討**

- 日本国内の副反応情報を電子データとして収集し、効率よくデータベースへ登録する。
- 暗号化とネットワークを使用し、オンライン登録を可能とする。
- 将来的には、電子カルテから全ての接種情報の収集も検討課題。
- 個人データを削除した全データの公開を前提にしたシステムデザインも検討する必要がある (メリット・デメリットの評価必要)

**将来検討したいシステム**

- 米国のVAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) 公開データを外部参照データに用いて、比較データベースとしてVAERSデータの活用を検討する。
- 検索、参照機能を強化し、VAERSデータによる副反応の発生状況を比較する (デメリット: データが英語のため、現行システムの改良が必要、wordの定義など)。

### 国内論文検索結果 (医中誌WEB:2010年)

ワクチン	1,491件	健康被害	75件
予防接種	705件	副反応	84件
ワクチン or 予防接種 (#A)	1,601件		
健康被害 or 副反応 (#B)	158件		
#A and #B	33件		

(2010年12月15日現在)

BCG接種後副反応の5例  
『日本小児科医学会雑誌』

- BCG接種後に出現した副反応(脳腫瘍および皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(脳腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例

BCG接種後副反応性5例  
『日本小児科医学会雑誌』

- BCG接種後に出現した副反応(脳腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例

BCG接種後副反応性5例  
『日本小児科医学会雑誌』

- BCG接種後に出現した副反応(脳腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例

BCG接種後副反応性5例  
『日本小児科医学会雑誌』

- BCG接種後に出現した副反応(脳腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例
- BCG接種後に出現した副反応(皮膚腫瘍) 1例

### 特に進んでいると言われる二国の状況

**デンマーク**

- Medicines Agency: 医薬品庁
- EU
- WHO
- 重症例については15日以内に報告
- オンラインで報告。医師と接種者でフォームが違う。医療従事者は新しいワクチンについては2年間は1例も食も報告義務(2年度は重症例のみ)

**フィンランド**

- Marketing database (company)
- 医療従事者(通常PHN)
- 消費者
- 企業
- 報告 (passive)
- THL
- 情報交換
- Finish Medical Agency
- 報告
- 欧州医薬品会(EMA)
- データ入力
- 保健省
- 治療などの補償金は保険会社が組織するInsurance Poolから支払われる
- ワクチンメーカー(企業)もpoolに参加している
- サーベイランスなどで異常を察知すればactive surveillanceも行われる (e.g. influenza vaccinoe narcolepsy)

### 韓国の予防接種安全管理体制

韓国の予防接種安全管理体制は以下の4つより構成:

- 迅速対応システム (rapid response system)
- AEFIサーベイランスシステム
- AEFI調査チーム
- 予防接種被害補償システム (Vaccine Injury Compensation System)

AEFIの報告は2005年より増加

- オンラインの報告システムの導入以降
- 一般の方による参加

韓国は世界で最も先進的な予防接種体制を構築している国の一つであり、今後学ぶべき点が多く、隣国でもあり、情報交換を密に行うべきである

The process of AEFI reporting

◆ Surveillance via phone survey  
+ 9,000 immunized with non-adjuvanted vaccine  
+ 18,000 immunized with adjuvanted vaccine  
◆ Survey period: '09.11 ~ '10.2

### 米国のVAERSシステム

**VAERS報告例 -2010年-**

- Safety assessment of recalled Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccines - United States, 2007-2008. Huang WT, et al. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19(3): 208-10
- Invasive and in situ cervical cancer reported to the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Wong C, et al. *J Women's Health* 2010; 19(12): 2655-70
- HPVワクチン接種後に発生した子宮頸癌のスクリーニングは継続する必要がある
- Serena combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Nysha B et al. *Vaccine* 2010; 28(10): 8909-8912
- Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009 - January 31, 2010. Claudia V et al. *Vaccine* 2010; 28(10): 1748-1755
- Adverse event reports following Japanese encephalitis vaccination in the United States, 1999-2009. Nicole PL et al. *Vaccine* 2010; 28(10): 1748-1755
- Thrombocytopenia after vaccination: Case reports to the US Vaccine Adverse Event Reporting System, 1999-2008. Emily JW et al. *Vaccine* in press
- Adverse events in pregnant women following administration trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1999-2008. Moni PL et al. *Am J Obstet Gynecol*, in press

- 米国: Systematicな副反応サーベイランス体制の存在 (サーベイランス: 情報収集)
- 評価・還元・action)
- 安定した質・量での学術誌への発表が可能
- 研究者による専門的かつ技術的な評価・提言
- 自国内のみならず国際的な情報提供による公衆衛生上の貢献
- 我が国においても、透明性があり、かつ効果率の同様のサーベイランス体制の確立が急務
- 予防接種法の改正に関わる現状も

### 予防接種後健康被害 in CANADA

健康被害補償制度

- Quebec州のみ
- Manitoba州で検討中
- 他の州には存在しない模様

カナダが必ずしも進んでいるわけではない。

- 健康被害補償制度
- 健康被害報告方式
- 国を挙げての体制が構築されている。

健康被害報告・評価制度

- システム: CAEFISS the Canadian Adverse Event Following Immunization Surveillance System
- カナダにおけるワクチンの安全性に関するサーベイランスのためのシステムであり、米国のthe Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERSに相当する。
- サーベイランス: IMPACT the Immunization Monitoring Program Active
- 評価: ACCA the Advisory Committee on Causality Assessment

Adverse Events Following Immunization Reporting Form

- システムの起点は一枚の報告書、Adverse Events Following Immunization (AEFI) Formであり、これはインターネットのほか、各地域の自治体の担当部門等でも入手可能である。有害事象の軽重に関わらず、統一してこれを利用する取り決めである。
- AEFI Formの記入は、予防接種後の有害事象を確認した医療専門職(医師、看護師、薬剤師)が行い、各地域の自治体の担当部門、または直接the Public Health Agency of Canada (PHAC)に提出される。また、有害事象を経験した患者やその家族・保護者は、医療専門職にAEFI Formの記入・提出を求めることを奨励されている。

### マウスヒスタミン増感試験法の代替

感度・精度に優れた  
百日咳毒素活性測定法の検討

$r = 0.986$  ( $P < 0.0001$ )  
 $y = 1.011x + 0.011$

マウスヒスタミン増感試験  
(利点) 精製百日咳ワクチン中の残存百日咳毒素活性を  
高感度・高精度に定量可能  
(欠点) 多数の動物を必要とする  
→ SRSの観点から感度・精度に優れた *in vitro* 代替試験法の  
確立が望まれている  
製品タイプ毎の係数及び定数を使用することで、ADPリボソ  
ル化活性及びBinding活性からマウスヒスタミン増感活性を  
推定する近似式を導くことができた

An *in vitro* assay system as a potential replacement for the histamine  
sensitization test for acellular pertussis based combination vaccines.  
Yam, C.T., Hirotschi, T., Akashiwara, C., Cook, S., Douvrou, S., Barreira, A., Ochiai, M.,  
Campbell, M., Zima, D., Vachino, 2010, 38:3714-3721

### 追加接種時の局所反応について

全量体ワクチン → 精製ワクチンの導入

重篤な全身性の副反応は、格段に減少  
一方で、精製ワクチンに関連した追加接  
種時の局所反応の報告が国際的に見ら  
れる

マウスヒスタミン増感活性とマウス足腫腫脹反応の関係

$r = 0.772$   
( $p < 0.001$ )

追加接種時の局所反応は、マウスモデルに  
おいて初回免疫のDTaPワクチンのマウスヒ  
スタミン増感活性(残存百日咳毒素活性)と  
相関する結果が得られた

### ワクチン(医薬品)の品質確保のための制度

薬事法製造過程規制

製造業の許可 (GMP) 製造販売業の許可 (GMP) 再審査 (GPSP)

開発 → 製造 → 市販 → 使用

製造販売承認 (GLP) 国家検定 (GCP) 生物学的製剤基準 (GMP) 生物由来原料基準 (GVP) 生物由来製品の特別 (GSP)

安全性定期報告 副作用・感度適合制度 感染症定期報告

ワクチン(生物学的製剤)に対する特別な制度や基準などを黄色・赤色で示している

GLP: Good Laboratory Practice  
GMP: Good Manufacturing Practice  
GVP: Good Vigilance Practice  
GCP: Good Clinical Practice  
GQP: Good Quality Practice  
GSP: Good Post-marketing Study Practice

### 日本版予防接種後副反応サーベイランスシステムの構築(案)

予防接種接種者・保護者 → 適切かつ迅速な情報提供

予防接種実施医療従事者 → 適切かつ迅速な情報提供

電子化された迅速な報告システム体制の構築

予防接種実施自治体 → 適切かつ迅速な情報提供

電子化された迅速な報告システム体制の構築

厚生労働省 医薬品医療機器総合機構 国立感染症研究所

迅速かつ効率的な副反応解析システム

副反応の集積が認められた場合の積極的疫学調査

予防接種後健康被害救済制度

### まとめ

- 予防接種後副反応情報が迅速かつ正確かつ適切に情報提供されることにより、国民が正しい知識をもって予防接種を選択することが可能となる。
- 情報が迅速に集計され、解析されることが必要であり、現在の紙媒体での報告では困難であり、電子化された報告システムが必要である。
- 効率的かつ迅速に解析することで、ワクチンの成分との関連に関する研究に繋がる。
- 韓国、カナダ、デンマーク、フィンランド等、主な先進国の制度を調査し、わが国の実情に応じた日本版VAERSを構築し、予防接種後副反応報告を広く国民に情報提供し、正しく理解して接種を受けられるようなくみを構築するとともに、予防接種の安全性に関する研究を国内外に向けて発信できるようなシステムの構築に繋げていきたい。
- 米国の予防接種後副反応報告システム(vaccine adverse events reporting system:VAERS)を参考に、予防接種後副反応報告のまとめも含めて、海外への情報発信も可能となる。
- これらの報告がワクチン改良、副反応の軽減に繋がれば、国民にとって意義のある研究である。
- 今後は構築したシステムを如何に運用するかが期待される。



## 平成 22 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題 : 有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した新規アジュバントシステムの開発

課題番号 : H20-新興-若手-020

予定期間 : H20 年度から H22 年度まで

研究代表者 : 角田 慎一

所属研究機関 : 独立行政法人医薬基盤研究所

所属部局 : 創薬基盤研究部 バイオ創薬プロジェクト

職名 : プロジェクトリーダー

年次別研究費(交付決定額) :

1 年目 7,000,000 円 2 年目 7,000,000 円 3 年目 7,000,000 円 計 21,000,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 粘膜ワクチンは、全身系と粘膜面の 2 段構えの防御免疫を誘導可能であり、また、異なる型の抗原に交叉防御性を示す粘膜 IgA を誘導できることから、次世代のワクチンとして期待される。さらに、非侵襲的投与が可能であることから、途上国はもとより、先進国でさえ医師等が不足するパンデミック時のワクチンとして極めて有用である。
- (2) 抗原単独を粘膜に投与しても効率よく防御免疫を誘導できないため、アジュバントが不可欠である。しかし、これまでに研究されてきたアジュバントの多くは細菌毒素等外来物質であったり、作用が不明確であるなど安全性の点で問題を有している。したがって、安全かつ有効な粘膜ワクチンアジュバントの開発が必要である。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 有効性・安全性の観点から、生体（ヒト・マウス）由来物質であり、免疫系制御の主役を担うサイトカイン（TNF スーパーファミリー、インターロイキンファミリー）に着目し、その中から、粘膜ワクチンアジュバントとして有用なサイトカインを体系的なスクリーニングにより絞り込み、その有用性を検証する。
- (2) 本研究成果は、新型インフルエンザ等の新興・再興感染症に対する新規ワクチン開発に資するとともに、不明な点が多い粘膜免疫制御機構とサイトカインの役割について有用な知見を提供する。

### III. 3 年間の研究成果

・研究代表者（角田慎一）

- (1) マウス経鼻ワクチン実験において、インフルエンザ HA 蛋白質をワクチン抗原とし、26 種類のインターロイキンファミリーサイトカインのアジュバント効果をスクリーニングした。その結果、インターロイキンファミリーサイトカインの中で、IL-1 ファミリーに属する IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-33 が、とりわけ効率よく全身（IgG）および粘膜面（IgA）の防御免疫を誘導するという新規知見を得た。
- (2) IL-1 ファミリーサイトカインによるアジュバント効果は、Th2 および Th1 両タイプ免疫応答を、全身および粘膜面（IgA 産生）において誘導するものであることが示唆された。
- (3) 肥満細胞が欠損している W/W<sup>v</sup> マウスでの実験から、IL-1 ファミリーサイトカインによる粘膜アジュバントの活性化には肥満細胞が関与する可能性が示唆された。
- (4) IL-1 ファミリーサイトカインを HA ワクチンのアジュバントとして用いることで、インフルエンザウイルス（A/PR8 株）の感染を顕著に抑制できることが判明した。

・研究分担者(吉岡靖雄)

- (1) 16 種類の TNF スーパーファミリーサイトカインを用いて経鼻ワクチンアジュバント効果に基づいたスクリーニングを行ったところ、TNF- $\alpha$ 、APRIL、TL1A が効率よく抗原特異的免疫を誘導した。
- (2) TNF- $\alpha$ 、APRIL、TL1A によるアジュバント効果は、Th2 タイプの免疫応答を効率よく誘導するものであることを見出した。
- (3) サイトカインの高機能化変異体創製法を確立し、高機能 TNF 変異体を創製した。

アジュバントに用いるサイトカインの種類によって、異なったタイプの粘膜免疫応答を示すことは、有効な粘膜ワクチンシステムの開発に資する極めて興味深い知見である。また、細胞性免疫誘導に関連する Th1 タイプの応答も同時に誘導しうるサイトカインが見出されたことは、有効な粘膜ワクチンシステムの開発に向けて有用な知見と考えられる。詳細な解析は必要であるが、肥満細胞の粘膜免疫制御への寄与が示唆されたことは興味深い。

#### IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) より高機能な IL-1 ファミリーサイトカイン改変体の創製
- (2) IL-1 ファミリーサイトカインをミミックする低分子化合物・ペプチド等の創製と粘膜アジュバントとしての応用と実用化に向けた検討
- (3) IL-1 ファミリー等のサイトカインによる粘膜免疫制御メカニズムの解明

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 粘膜ワクチン開発・実用化のための基礎情報を提供し、厚生労働行政に貢献する。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(論文発表)

・研究代表者(角田慎一)

1. Kayamuro H., Yoshioka Y., Abe Y., Arita S., Katayama K., Nomura T., Yoshikawa T., Kubota-Koketsu R., Ikuta K., Okamoto S., Mori Y., Kunisawa J., Kiyono H., Itoh N., Nagano K., Kamada H., Tsutsumi Y. and **Tsunoda S. (C.A.)** I. Interleukin-1 family cytokines as mucosal vaccine adjuvants for induction of protective immunity against influenza virus. *J Virol.* in press.
2. Mukai Y., Nakamura T., Yoshikawa M., Yoshioka Y., **Tsunoda S. (C.A.)**, Nakagawa S., Yamagata Y. and Tsutsumi Y. Solution of the Structure of the TNF-TNFR2 Complex. *Sci Signal.* 3: ra83 (2010).
3. Kayamuro H., Yoshioka Y., Abe Y., Katayama K., Arita S., Nomura T., Yoshikawa T., Itoh N., Kamada H., **Tsunoda S. (C.A.)**, Tsutsumi Y. Identification of new candidates as mucosal vaccine adjuvant in TNF family cytokines. *Advances in Experimental Medicine and Biology* volume691, pp299-304, Wallach D. eds, Springer Science, 2010.
4. Kayamuro H., Abe Y., Yoshioka Y., Katayama K., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Kawai Y., Mayumi T., Hiroi T., Itoh N., Nagano K., Kamada H., **Tsunoda S (C.A.)**, and Tsutsumi Y. Mutant TNF-alpha, mTNF-K90R, is a novel candidate adjuvant for a mucosal vaccine against HIV. *Pharmazie.* 65, 254-256, 2010.
5. 萱室裕之、**角田慎一**、堤 康央、新規粘膜ワクチンアジュバントとしての機能性サイトカインの開発 (review)、*Drug Delivery Systems.* 25: 22-28, 2010.
6. 萱室裕之、吉岡靖雄、阿部康弘、形山和史、廣井隆親、**角田慎一**、堤 康央、活性増強型 TNF 変異体

の粘膜ワクチンアジュバントへの応用(review). 薬学雑誌, 130(1):55-61, 2010.

7. Mukai Y., Shibata H., Nakamura T., Yoshioka Y., Abe Y., Nomura T., Taniai M., Ohta T., Ikemizu S., Nakagawa S., **Tsunoda S.**, Kamada H., Yamagata Y., Tsutsumi Y. Structure-function relationship of tumor necrosis factor (TNF) and its receptor interaction based on 3D structural analysis of a fully active TNFR1-selective TNF mutant., *J. Mol. Biol.* 385: 1221-1229, 2009.
8. Abe Y., Yoshikawa T., Kamada H., Shibata H., Nomura T., Minowa K., Kayamuro H., Katayama K., Miyoshi H., Mukai Y., Yoshioka Y., Nakagawa S., **Tsunoda S. (C.A.)**, Tsutsumi Y. Simple and highly sensitive assay system for TNFR2-mediated soluble- and transmembrane-TNF activity. *J. Immunol. Methods.*, 335(1-2): 71-8, 2008.
9. Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandenabeele P, Aggarwal B, Yamagata Y, **Tsunoda S.**, Kamada H, Tsutsumi Y. Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist. *J. Biol. Chem.* 283: 998-1007, 2008.

・研究分担者 (吉岡靖雄)

1. **Yoshioka Y.**, Watanabe H., Morishige T., Yao X., Ikemizu S., Nagao C., Ahmad S., Mizuguchi K., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. Creation of lysine-deficient mutant lymphotoxin-alpha with receptor selectivity by using a phage display system. *Biomaterials*, in press.
2. Kayamuro H., Abe Y., **Yoshioka Y.**, Katayama K., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Hiroi T., Itoh N., Kawai Y., Kamada H., Nagano K., Tsunoda S., Tsutsumi Y. The use of a mutant TNF-alpha as a vaccine adjuvant for the induction of mucosal immune responses. *Biomaterials*, 29: 5869-76, 2009.
3. Morishige T., **Yoshioka Y.**, Inakura H., Tanabe A., Yao X., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N. and Nakagawa S. Creation of a lysine-deficient LIGHT mutant with the capacity for site-specific PEGylation and low affinity for a decoy receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 393: 888-893 (2010).
4. Kayamuro H., **Yoshioka Y.**, Abe Y., Katayama K., Yoshida T., Yamashita K., Yoshikawa T., Hiroi T., Itoh N., Kawai Y., Mayumi T., Kamada H., Tsunoda S. and Tsutsumi Y. TNF superfamily member, TL1A, is a potential mucosal vaccine adjuvant. *Biochem Biophys Res Commun.* 384: 296-300 (2009).

(学会賞)

1. JSI Young Investigators' Travel Award for 14th ICI. Arita S. (研究協力者) 「Characterization of Interleukin-1 family cytokines as an adjuvant for mucosal vaccine against influenza virus」 2010年8月.
2. ファーマバイオフォーラム優秀発表賞、萱室裕之 (研究協力者) ほか「活性増強型 TNF 変異体の粘膜ワクチンアジュバントへの応用」 2008年11月.
3. 12<sup>th</sup> International TNF Conference ANRF Travel Award、Kayamuro H. (研究協力者) 「Identification of new candidates as mucosal vaccine adjuvant in TNF superfamily cytokines」 2009年3月.
4. 日本 DDS 学会ベストポスター賞、阿部康弘 (研究協力者) 「生物学的 DDS による活性増強型 TNF 変異体の創出とその粘膜ワクチンアジュバントとしての有用性評価」 2009年7月.
5. 第39回日本免疫学会 Melchers' Travel Award、萱室裕之 (研究協力者) 「Characterization of mucosal and systemic immune responses elicited by interleukin cytokines as mucosal vaccine adjuvant against influenza virus」 2009年12月

## Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

### 有効かつ安全なインフルエンザ粘膜ワクチンの確立を目指した 新規アジュバントシステムの開発

#### 背景・ニーズ

新型インフルエンザをはじめとする新興・再興感染症の制圧のため、粘膜面、および全身の両者の免疫を誘導可能な粘膜ワクチンの確立が急務

→ しかし、抗原単独の投与では、粘膜免疫を効率よく誘導できないため、有効かつ安全な、粘膜ワクチン用のアジュバント開発が必要  
従来のアジュバントは病原微生物由来や作用機序が明確でなく、問題を有する。

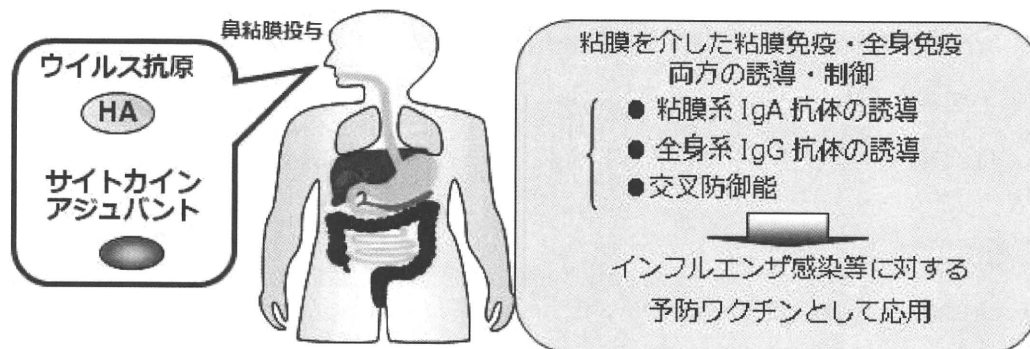
#### アプローチ

独自技術を活用して新規粘膜ワクチンアジュバントシステムを確立する

- ①免疫制御を担うサイトカインを応用するため、有望なサイトカインを探索する
- ②見出したサイトカインのアジュバント効果を検証する
- ③機能性蛋白質創製技術による、新規機能性サイトカインアジュバントの開発

#### 計画・目標

- ・TNFファミリー、あるいはインターロイキンファミリーサイトカインの中から、粘膜ワクチンアジュバントとして有用なサイトカインを見出すとともに、粘膜免疫システムにおけるそれらサイトカインの役割を解析する。
- ・機能性蛋白質創製技術を用いて、アジュバントとして有用な機能性サイトカインを創製する。
- ・上記粘膜ワクチンシステムの有用性を、インフルエンザウイルスの感染/増殖阻害性により評価する。



#### 成果

■ 有効かつ安全な粘膜免疫アジュバントとして、生体物質で免疫制御の主役である様々なサイトカイン (TNFファミリー、ILファミリー)の応用を試み、粘膜ワクチンに関する下記の新規知見を得た。

- ・IL-1, IL-18, IL-33: Th1およびTh2系免疫応答を誘導する。
- ・TNF- $\alpha$ , APRIL, TL1A: Th2系免疫応答を誘導する。
- ・上記サイトカインは副作用なしにHAに対する全身IgG, IgAを効率よく誘導した。
- ・IL-1ファミリーサイトカインによる粘膜免疫誘導には肥満細胞の関与が示唆された。
- ・機能性蛋白質変異体創製技術により、高活性TNF変異体の創製に成功した。
- ・HAワクチンにIL-1ファミリーアジュバントを適用することで、インフルエンザウイルス感染を顕著に抑制した。

#### 将来展開

- ・より高機能なIL-1ファミリーサイトカイン改変体の創製
- ・IL-1ファミリーサイトカインをミミックする低分子化合物・ペプチド等の創製と粘膜アジュバントとしての応用と実用化に向けた検討
- ・IL-1ファミリー等のサイトカインによる粘膜免疫制御メカニズムの解明
- ・粘膜アジュバント効果における肥満細胞の役割解明と、そのメカニズムのアジュバントへの応用