

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

百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対の  
推進に資する疫学手法の確立のための研究

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 神谷 元

令和 2 年（2020）年 3 月

## 目 次

I 百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進 に資する疫学手法の確立のための研究 総合研究報告書	
1. 百日咳サーベイランスと検査診断方法の評価、DTP 追加接種の 必要性、効果、安全性の研究 研究代表者 神谷 元	11
2. 地域における季節性インフルエンザのサーベイランス評価及び ワクチン効果の分析に関する研究 研究分担者 砂川富正	53
3. 百日咳 研究分担者 蒲池一成 大塚菜緒	58
4.研究成果の刊行に関する一覧表	62

平成29～令和元年度  
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)  
「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による  
感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究」班  
代表分担研究報告書

百日咳サーベイランスと検査診断方法の評価、DTP追加接種の必要性、効果、安全性の評価の研究

研究分担者	神谷 元	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者	砂川富正 多屋馨子 高橋琢理 有馬雄三 蒲地一成 大塚菜緒 上月愛留 竹田飛鳥 渡邊佳奈	国立感染症研究所 感染症疫学センター 国立感染症研究所 感染症疫学センター 国立感染症研究所 感染症疫学センター 国立感染症研究所 感染症疫学センター 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 実地疫学専門家養成コース(FETP) 実地疫学専門家養成コース(FETP) 実地疫学専門家養成コース(FETP)

研究要旨 2018年1月1日より百日咳サーベイランスが小児科定点から検査診断に基づいた全数報告へと変更になった。全数化前に医療現場での状況も調査し、本研究班で「百日咳届出ガイドライン」を作成した。統一した報告基準で収集したデータにより、国内の百日咳の疫学は①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にかけての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①は多くがワクチン未接種な児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②は80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。この結果に基づき三種混合ワクチン(DPT)の就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価を実施した。追加接種後1か月、1年経過した時点での抗体価の測定、並びに接種直後、1か月後の有害事象の確認を行った。結果としてDPT追加接種はブースター効果を認めた。ただし、抗PT-IgG抗体価の減衰速度は早く、単回投与の追加接種では想定よりも抗体価を維持できなかった。感染予防効果としてはカットオフ値まで抗体価が低下するのに1年半ほどかかるため、就学時に接種することで7歳付近の患者ピーク・6ヶ月未満の乳児への兄弟間感染を抑制する効果は期待できると考えられた。安全性については特に大きな問題となる事例は報告されなかった

#### A. 研究目的

2018年1月1日よりこれまで感染症発生動向調査において5類感染症小児科定点把握疾患であった百日咳は全数把握疾患へと変更になった。全数把握により多くの情報を得られることになった一方、大幅な変更は報告者の混乱や統一性のない報告により情報の質の低下を招くことになりかねない。本研究班を始めるにあたり、サーベイランスの質の担保、つまり報告基準の統一、検査の質の確認が必要と判断した。

サーベイランスが機能すると、様々なことが明

確となるが、それらを正しく活用する必要がある。定期的に情報をまとめフィードバックするとともに、そこから明らかになる問題点に対して対策を提言する必要がある。また、必要な対策についてはその可能性について評価する必要がある。

小児科定点で実施されていたサーベイランスのデータや過去のアウトブレイク調査、流行予測調査の結果などから国内の百日咳患者は小学校の高学年ごろより多くなることが分かっている。一方2016年2月医薬品製造販売承認事項一部変更承認により接種年齢拡大され三種混合ワク

チン(DTP)に関して、就学前児や成人に対する追加接種が可能となった。このため、DTPの追加接種の適切な時期における効果や安全性について検討が必要である。本研究班では

- ①質の高い百日咳サーベイランスの実施
- ②サーベイランスの結果のフィードバックと評価
- ③得られた結果に対して実施可能な対策の検討と提言

の上記3点を疫学的手法で行うことを目標とした。

## B. 研究方法

### ①質の高い百日咳サーベイランスの実施

小児科定点から全数報告疾患への変更によってこれまで百日咳を報告してこなかった医療機関においても診断時の報告対象となるため、現場における問題点などを実際の医療機関に行って調査を行うこととした。

②サーベイランスの結果のフィードバックと評価  
報告していただいた情報は定期的にまとめ、現場にフィードバック(国立感染症研究所感染症疫学センターのウェブサイトの公開)していくこととした。また6か月未満児の報告症例に対して初年度は管轄保健所のご協力のもとNESIDに報告していただいた情報に加えて周囲での百日咳様症状を有していた人の有無等についても確認することとした。

### ③得られた結果に対して実施可能な対策の検討と提言

これまでの百日咳に関するNESIDの情報、国内の先行研究、アウトブレイク調査、並びに海外からの報告などを調べ、全数把握により明確化となる国内の百日咳の課題についてその対応を検討するとともに、介入可能な方法について提言できるエビデンスの構築を行った。具体的にはDTPの就学前児への追加接種である。

DTPはこれまでも国内で認可されていたワクチンであり、小児へも接種されていた。従って治験

にはならないものの、任意接種扱いで接種し、抗体価測定のための採血や接種後の健康観察をすることが前提となるため、あらかじめ協力医療機関を選出し、研究の枠組みを構築した。同意を得た医療機関を含め、計画書を専門家と作成の上(添付1)、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に提出する申請書を作成した。

協力医療機関においてDPT4回接種歴のある就学前の児童をリクルートし、説明と同意を得られた児に対しDPTを接種し、抗体価測定のための採血や接種後の健康観察を実施した(図1)。

具体的には全国14の小児科クリニックにおいて、DPT4回接種歴のある基礎疾患などのない就学前児童(5~6歳)をリクルートし、保護者の同意を得たうえで、児童に対してDPTの追加接種を行い接種前、接種1か月後、接種1年後の抗体価の測定と接種後1か月以内の有害事象の調査を行い、就学前児童のDPT追加接種の効果と安全性をモニタリングした。

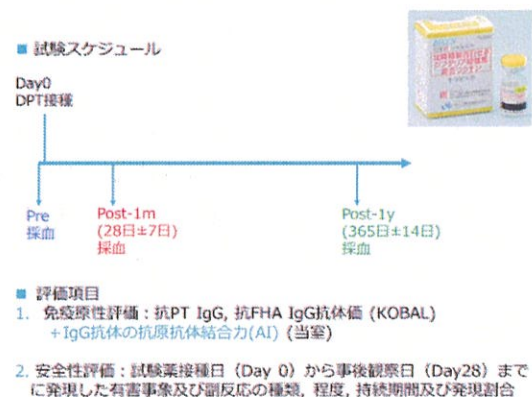


図1. 本研究の概要(使用したワクチンは沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「トリビック」(一般財団法人阪大微生物病研究会, BIKEN)用法・用量は皮下接種で1回 0.5 ml 接種した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請し、承認を得た(受付番号886)。

## C 結果

### ①質の高い百日咳サーベイランスの実施

初年度は山梨県峡東保健所管内での百日咳アウトブレイクに対して山梨県峡東保健所とともに医療機関より患者の個人情報分からない形で年齢、性別、ワクチン接種歴、検査の種類と結果について情報提供いただきデータについて記述的に解析した。その結果単一血清抗体価を用いた検査診断が最も多く実施されているものの、結果の解釈等に課題があり症例の診断が統一されていない可能性が示唆された。

これらの結果に基づき全数サーベイランス移行時に患者の届け出の統一を図るべく「百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン」を作成し正確な国内の百日咳患者の疫学の把握に努めた(添付2)。

### ②サーベイランスの結果のフィードバックと評価

全数百日咳サーベイランス結果より、国内の百日咳の疫学は①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にかけての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①については多くがワクチン未接種な6か月未満児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②については80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。

なお、これらの結果は国立感染症研究所感染症疫学センターのウェブサイトにおいて定期的にフィードバックをおこなうとともに、第8回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会(2018年5月17日)にて報告した。

### ③得られた結果に対して実施可能な対策の検討と提言

サーベイランスの結果に基づき三種混合ワクチン(DPT)に関して、就学前児に対する追加接種の必要性が明確となった。そこで、実際に追加接種

を導入するエビデンスの構築を目的とし、DPT追加接種による抗体価の上昇と持続期間、安全性について検討した。

全国14の協力医療機関において113名の4回DPT接種歴のある就学前の児童をリクルートし、5回目のDPT接種を行うとともに、接種前、接種1か月後、接種1年後の抗PT-IgG抗体の抗体価の測定を行った。なお、ブースター反応の定義はELISA法で接種前の血清抗体価が <10 EU/mlの場合 $\geq 10$  EU/mlかつ4倍以上の上昇を認めた場合、接種前の血清抗体価が $\geq 10$  EU/mlの場合は2倍以上の上昇を認めた場合にブースター反応ありとした。その結果113検体中103検体、91.2%(95%CI85.5-96.5)においてブースター反応が認められた。

また、血清抗PT-IgG抗体価 $\geq 10$  EU/mlを抗体陽性として、DPT追加接種接種1か月後、1年後の抗体を測定したところ、1か月後は99.1%が、1年後は86.7%が血清抗体価陽性であった(図2)。

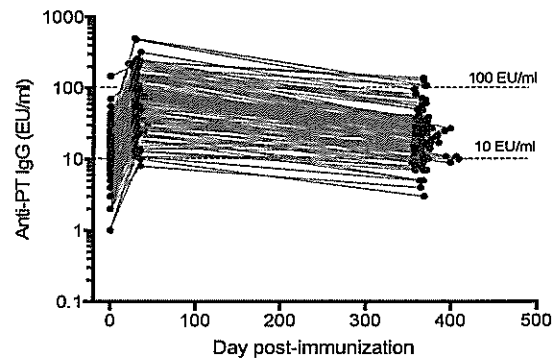


図2. DPT追加接種後の抗PT-IgG抗体価の変動

DPT追加接種後30分以内、および1か月以内に発生した有害事象について、被験者に依頼した健康日誌の記録結果を解析した。全身性の有害事象(有害事象A)に関して日誌を提出した67人のうち12名(17.9%)と局所性の有害事象(有害事象B)に関して日誌を提出した78名のうち53名(67.9%)が有害事象を認めたと報告した。このうち有害事象Aは発熱、倦怠感が多く、有害事象Bは接種部位の腫脹、発赤、疼痛、搔痒感が多く認め

られた。ただし、入院を要するような重篤な事象は認められなかった。

#### D. 考察

これまで百日咳の NESID への届出は、小児科定点の医療機関から臨床診断例のみであったため、正確な国内の百日咳患者の疫学はわかっていなかった。今回全数報告への移行を機に、検査診断が求められるようになったため、検査検体の時期、検査結果の解釈などをガイドラインで統一し、より正確な国内の百日咳の疫学の把握をすくことが可能となった。

初年度のサーベイランスの結果①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にかけての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①については多くがワクチン未接種な6か月未満児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②については80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。従って重篤な合併症を発症しやすい6か月未満児を百日咳から守るためには、感染源である兄弟世代の百日咳をコントロールすることが重要であることが分かった。ただし、主な感染源であるこれらの世代は高いDPTワクチン接種率を達成しており、またサーベイランスの結果から4回の定期接種を実施している児の感染者が多くなっていることからDPTの就学前の児に対する追加接種が、国内の百日咳対策の最も効果的な対策であると考えられた。

この結果に基づき、就学前の児童に対する5回目のDPT接種(追加接種)の効果と安全性の評価を開始した。113名の就学前児童(5～6歳)でDPT4回接種者を全国の協力医療機関においてリクルートし、ワクチン接種前後の抗PT-IgG抗体価の測定、並びに接種後の副反応の有無について調査を行った。113名の就学前児童(5～6歳)でDPT4回接種者を全国の協力医療機関においてリクルートし、ワクチン接種前後の抗PT-IgG抗体価の測定、並びに接種後の副反応の有無

について調査を行った。

その結果DPT追加接種を行うことにより90%近くはブースター効果を認めた。また、抗PT-IgG抗体の陽性率も1か月後が99%、1年後も80%を超えていた。就学時にDPT追加接種することで7歳付近の患者ピークとそこから発生する6ヶ月未満の乳児への兄弟間感染を抑制する効果は期待できると考えられた。ただし、今後も抗体価の減少についての評価と抗体の質(抗原抗体結合能力など)なども考慮して評価する必要がある。

安全性については接種部位に有害事象(発赤、腫脹、疼痛、掻痒感など)を認めたが、特に大きな問題となる事例は報告されなかった。

#### E. 結論

本研究の結果により、国内の百日咳の疫学と問題点が明らかになった。また、就学前児童へのDPT追加接種には一定の効果が期待でき、重篤な副反応の発生の可能性は低い可能性を示唆した。

#### 【謝辞】

本研究を行うにあたり、サーベイランスへの報告や問い合わせに多大なご理解とご協力をいただいた全国の自治体関係者、地方衛生研究所、医療機関の皆様、アウトブレイク調査にご協力いただいた山梨県峡東保健所藤井充所長、同地域保健課齊藤由美子様、佐野純子様、ほかスタッフの皆様、山梨県福祉保健部健康増進課感染症担当 浅山光一様、山梨県厚生病院小児科診療部長池田久剛先生、池田内科小児科医院院長池田康子先生、倫理審査・研究デザイン作成においてご協力いただいた株式会社CTD代表取締役社長小林史明様、取締役伊豆津美和様、スタッフの皆様、追加接種に参加していただいた全国14医療機関の先生とスタッフの皆様、抗体測定を行っていただいた北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所 [KOBAL] 検査部の皆様に深謝いたします。

<協力医療機関と協力研究者(敬称略)>

外房こどもクリニック院長 黒木 春郎  
いいずみファミリークリニック院長 飯泉 哲哉  
大久保クリニック院長 大久保 俊樹  
おちあいこどもクリニック院長 落合 仁  
うめもとこどもクリニック院長 梅本 正和  
西藤小児科こどもの呼吸器・  
アレルギークリニック院長 西藤 なるを  
なかにしこどもクリニック院長 中西 恭一  
永井小児科医院院長 永井 崇雄  
はまだ小児科院長 浜田 文彦  
ひらおか公園小児科院長 長田 伸夫  
ゆたかこどもクリニック院長 中村 豊  
まえはら小児科院長 前原 幸治  
くぼたこどもクリニック院長 久保田恵巳  
すずかこどもクリニック院長 渡邊 正博

F. 研究発表

論文発表

1. 神谷元. 【誰でもわかる予防接種】話題のワクチン 百日咳 4 種混合を含めて. 小児看護 40 巻 5 号 Page572-577
2. 神谷元. 百日咳患者の全数把握の意義～新しいサーベイランス開始に際して～東京小児科医会報 (0287-3613)36 巻 3 号 Page41-45
3. 黒田 萌、神谷 元、砂川 富正. 沖縄県北大東村における百日咳集団発生時の分析. 小児科 60 巻 2 号 Page173-181
4. 神谷元. 新たなサーベイランスによる百日咳対策の変化. Pharma Medica Vol.37 No.5, 57-60, 2019

学会発表

1. 神谷元, 蒲地一成. 2016 年の百日咳流行とその細菌学的解析. 第 91 回日本細菌学会総会. 2018 年 3 月, 福岡.
2. 黒田萌、田沢広美、砂川富正、神谷元ら 2016 年 8 月以降の沖縄県北大東村における百日

咳集団発生に対する感染対策の報告と百日咳ワクチン有効性の検討. 2017 年 12 月. 第 21 回ワクチン学会.福岡

3. 神谷元. 百日咳対策 ～新しいサーベイランス開始に際して～. 第 21 回日本ワクチン学会学術集会. 教育セミナー5. 2017 年 12 月.福岡
4. Asuka Takeda, Hajime Kamiya et al. Pertussis Surveillance System in Japan. Taiwan Japan symposium, 2018, Sept. Taiwan CDC, Taipei
5. 神谷元. 百日咳. 第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. シンポジウム 17 ワクチン:小児と成人領域での連携した対応. 2018 年 10 月 東京
6. 砂川富正ら. 百日咳新時代～新しいサーベイランスの導入と疫学の現状～. 第 50 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2018 年 11 月 福岡
7. 上月愛瑠ら. 全数把握疾患となり 39 週の時点での日本の乳児百日咳の疫学. 第 50 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2018 年11月 福岡
8. 神谷元. 百日咳を再考する. 第 82 回小児実地医家懇話会.2019 年5月 名古屋
9. 神谷元. 疫学的な視点から考える百日咳とその対策. 第 554 回医学研修の日. 2019年7 月 横浜
10. 神谷元. 疫学から見た国内の百日咳の現状と対策. 令和元年度感染症発生情報セミナー. 2019 年10 月 新潟

G. 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

# 研究計画書

## 添付 1

### 研究の名称

百日咳含有ワクチン就学時追加接種の効果、安全性の検討（研究計画書番号：DTP-5-BST）

### 研究の実施体制

#### 研究責任者

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官 神谷 元  
役割：研究計画書の作成、その他必要な研究業務に係わる調整等

#### 研究分担者

国立感染症研究所 細菌第二部 第1室室長 蒲地 一成  
国立感染症研究所 感染症疫学センター 第2室室長 砂川 富正  
役割：当該研究のデザインの検討、検査指導及び解析  
国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官 八幡 裕一郎  
役割：データ管理者(症例登録及びデータマネージメント業務)及び解析

#### 研究協力者

国立感染症研究所 感染症疫学センター 第3室室長 多屋 馨子  
国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長 大石 和徳  
国立感染症研究所 細菌第二部第1室 主任研究官 大塚 菜緒  
福岡看護大学基礎・基礎看護部門 教授 岡田 賢司  
役割：当該研究のデザインの検討、研究統括、検査指導  
北里生命科学研究所 特任教授 中山 哲夫  
役割：抗体価測定機関における監督責任者（検査指導、測定結果の確認、精度管理等）、当該研究のデザインの検討、研究統括

#### 実施医療機関及び共同研究者

おおた小児科	(千葉県千葉市)	院長	太田 文夫
外房こどもクリニック	(千葉県いすみ市)	院長	黒木 春郎
いいずみファミリークリニック	(静岡県富士市)	院長	飯泉 哲哉
大久保クリニック	(三重県松阪市)	院長	大久保 俊樹
おちあいこどもクリニック	(三重県亀山市)	院長	落合 仁
うめもとこどもクリニック	(三重県津市)	院長	梅本 正和
西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック	(滋賀県守山市)	院長	西藤 なるを
なかにしこどもクリニック	(兵庫県明石市)	院長	中西 恭一
永井小児科医院	(香川県高松市)	院長	永井 崇雄
はまだ小児科	(高知県高知市)	院長	浜田 文彦
ひらおか公園小児科	(北海道札幌市)	院長	長田 伸夫
ゆたかこどもクリニック	(兵庫県神戸市)	院長	中村 豊
まえはら小児科	(東京都多摩市)	院長	前原 幸治

役割：被験者選定、登録、調査票の作成、試験薬投与等



## 抗体価測定機関

株式会社 北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所 (KOBAL)

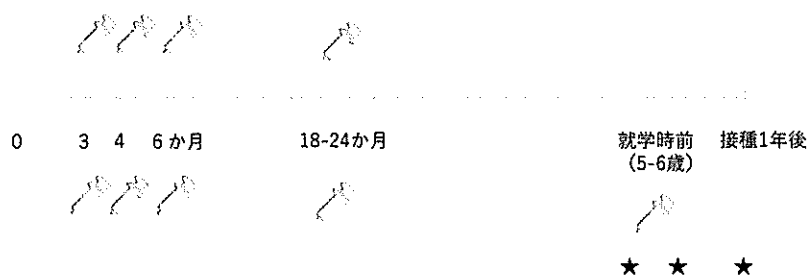
責任者：菱沼 直美

役割：抗体価の測定

## 研究の目的及び意義

現在国内では、定期接種として4種混合ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオワクチン、以下DPT-IPV）が標準的に2歳までに4回の接種が行われている（下図）。この接種スケジュールでジフテリア、破傷風、ポリオに関してはワクチンの効果が発揮されていると言えるが、百日咳に関しては感染症流行予測調査事業に基づく抗体保有状況や、サーベイランスにより報告される患者の疫学、アウトブレイク調査の結果より、小学校就学前にはワクチンの効果が薄れていることが推測されている。そのため、諸外国では小学校就学前に百日咳含有ワクチンを追加接種しているが、わが国では現行の予防接種法ではDPT-IPVの接種回数は上限4回であり、就学前追加接種をDPT-IPVを用いて行うことは不可能であった。しかし、2016年2月、これまで小児に用いられてきた3種混合ワクチン（ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン、以下DPT）が医薬品製造販売承認事項一部変更承認となり、これにより任意接種としてDPTの就学前接種が可能となった（下図）。この追加接種が安全で免疫付与の観点から意義があるかという点を検証することが本研究の目的である。また、副次目的として4種混合ワクチン導入に伴い、生ワクチンから不活化ワクチンに変更となったポリオが、近い将来、百日咳と同時期に追加接種が必要となる可能性があるため、ポリオに対する抗体価も測定し、同時に評価する。なお、百日咳の抗体価と一緒に測定を行うので、追加で採血や来院などを被験者にしていただく必要はない。

【現行の定期接種スケジュール】  
接種ワクチンはすべて四種混合ワクチン（DTP-IPV）



【今回の研究における接種スケジュール】  
4回目までは定期接種と同様、5回目の接種ワクチンのみ三種混合ワクチン（DTP）使用 ★印：採血

## 研究の方法と期間

### 研究デザイン

本試験は、多施設共同、単群、非盲検試験として実施する。

### 目標症例数

100例を目標とする。

### 【設定根拠】

全体の被験者数は、対象が健康な小児であり、また、実施予定期間が限定されている状況の中で科学

的及び行政的両面からの判断を行うのに最低限必要であろうと想定される精度で試験結果が評価できることを要件とした。そのため、本試験の免疫原性の評価項目に関して十分な検出力を担保したうえで統計的仮説検定を行うことを想定した被験者数設定にはなっていない。

## 研究期間

2018年（平成30年）承認日から2020年（平成32年）3月31日まで

## 評価項目

### 免疫原性評価

下記抗体価を測定し、評価する。

- (1) 百日せき PT、百日せき FHA
- (2) 強毒ポリオウイルス 1、3 型

### 安全性評価

試験薬接種日（Day 0）から事後観察日（Day28）までに発現した有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合を検討する。

## 試験薬

本研究で使用する試験薬は以下の通りとする。

一般名	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
販売名	トリビック
有効成分	百日せき菌の防御抗原（4単位以上） ジフテリアトキソイド（15Lf以下（14国際単位以上）） 破傷風トキソイド（2.5Lf以下（9国際単位以上））
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物（1.19mg） リン酸二水素ナトリウム（0.52mg）
等張化剤	塩化ナトリウム（4.25mg）
PH調整剤	塩酸、水酸化ナトリウム（適量）
免疫補助剤	塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物（アルミニウム換算 0.08mg）
安定剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算 0.025mg）
製造販売元	一般財団法人阪大微生物病研究会
用法・用量	試験薬 0.5mL を上腕三角筋の中央部に1回皮下接種する。

<https://www.biken.or.jp/medical/product/2128>

## 試験薬の管理

試験薬は、最新の添付文書を参照の上、適切に保管、管理する。また、試験薬として使用するワクチンは実施医療機関が直接購入し、研究費にて支払う。

## 実施手順

本研究は以下の手順で行う。スケジュールを「表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-1 試験スケジュール」に示す。

表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-1 試験スケジュール

経過日（Day）*1 【許容範囲】	来院① 試験薬接種	観察	来院② 事後観察	来院③ 追跡調査
----------------------	--------------	----	-------------	-------------

		文書同意取得	Day0			Day1~28	Day28 【±7日】	Day365 【±14日】
			前	接種	後			
医療機関	診察	文書同意取得	○		○*2		○	○
	体温測定		○					
	採血（抗体価測定）		○				○	○
	試験薬接種			○				
自宅	有害事象の観察 （健康観察日誌）				← ○ →	△	△	

○：必須

\*1：試験薬接種日を Day0 とする。

△：有害事象が生じた場合 網掛け：被験者来院日 \*2：試験薬接種約 30 分後に実施する。

### 来院①（試験薬接種）

- 担当医師は、予め試験について説明し同意を得る。（「0インフォームド・コンセントを受ける手続等」及び「0インフォームド・アセントを得る手続」参照）
- 担当医師は、抗体価測定のための採血を行う。
- 担当医師は、被験者背景の確認、診察及び体温測定を行い、試験薬接種が可能であると判断した場合、被験者に試験薬を接種する。なお、同意取得、採血、試験薬接種の順に行うこととし、それぞれが異なる日でもよいが、同意取得から試験薬接種までは1ヶ月以内に行う。
- 担当医師は、試験薬接種約 30 分後まで、安全性（健康状態）に問題がないことを確認する。有害事象が発生した場合、担当医師は適切な処置を行う。
- 有害事象の発生等により、引き続き安全性を確認する必要があると判断した場合は、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 次の受診日を確認し、被験者に健康観察日誌（別添 4）の記入を依頼する。
- 担当医師は、組み入れた被験者の採血後、個人を特定できる個人情報をもたない症例登録票兼調査票をデータ管理者に FAX 等にて登録する。
- データ管理者は登録内容を確認する。

### 来院②（事後観察）

- 担当医師は健康観察日誌を回収し、健康観察日誌の内容を被験者に確認する。
- 健康観察日誌の内容に誤りが認められた場合、担当医師は変更又は修正する。
- 担当医師は、内容確認を完了した健康観察日誌について、確認日を記入の上、記名捺印又は署名し、実施医療機関で保管する。
- 担当医師は、診察及び抗体価測定のための採血を行う。
- 試験薬による有害事象が回復していない場合、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 担当医師は、採血後、調査票をデータ管理者に FAX 等にて送付する。

### 来院③（追跡調査）

- 担当医師は、診察及び抗体価測定のための採血を行う。
- 試験薬による有害事象が回復していない場合、その症状が回復又は安定することを確認する。
- 担当医師は、採血後、調査票をデータ管理者に FAX 等にて送付する。

### 評価項目

#### 被験者背景

- 調査項目：生年月、性別、体重、居住市町村、アレルギー歴、既往歴、合併症、DPT-IPV 接種歴、

DPT-IPV 接種後の副反応の有無

(2) 調査時期：来院①

罹患状況・併用禁止薬剤・療法の使用状況

(3) 調査項目：罹患状況（百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ）、併用禁止薬剤・療法の使用状況

(4) 調査時期：来院①、来院②、来院③

免疫原性評価項目

(1) 調査項目：百日せき PT、百日せき FHA、強毒ポリオウイルス 1、3 型

(2) 調査時期：来院①、来院②、来院③

(3) 採血量：1 回につき 5mL。3 回

(4) 処理方法：血清分離の条件は各実施医療機関で決められた手順に従うが、標準的には血液凝固後に遠心操作（3,000 rpm、10 分間）により実施する。

(5) 検体の保存容器のラベル表示及び輸送方法

ラベルに研究計画書番号、被験者識別コード、採血時期、採血日を記載し、検体保存容器に貼付する。実施医療機関は得られた血清は 4℃で国立感染症研究所細菌第二部に送付する。

(6) 被験者への通知：担当医師は適切な方法（来院又は郵送）にて、抗体価測定結果を被験者に通知する。

安全性評価項目

(1) 調査項目：診察（自他覚所見）、腋窩体温、有害事象、健康観察日誌（腋窩体温、接種部位反応、自覚症状）

(2) 調査時期：来院①、来院②

有害事象の評価及び記録

試験薬が接種された被験者に生じた好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。担当医師は、試験薬接種日から事後観察日までに被験者に発現した有害事象について、下記の項目を確認の上、症例報告書（別添 3）へ記載する。

(1) 有害事象名

(2) 発現日

(3) 重症度（「表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-2 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類」、 「表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-3 全身性反応の有害事象の重症度分類」及び「表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-4 有害事象の重症度の基準」参照）

(4) 重篤度（「0重篤な有害事象の定義」参照）

(5) 処置の有無及び内容

(6) 転帰（回復（軽快含む）、回復したが後遺症あり、未回復、死亡、不明）及び転帰日

(7) 試験薬との因果関係（「表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-5 試験薬との因果関係」参照）

表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-2 局所反応（接種部位）の有害事象の重症度分類

Grade 有害事象名	A	B	C	D
疼痛	痛みを感じるが、特に気にならない。	痛みを感じて鎮痛剤を 1 回服用した。	痛みを感じて鎮痛剤を 2 回以上服用した。	重症又は持続性の潰瘍、又は壊死、又は手術を要する。
発赤	長径が < 2.0 cm	長径が 2.0 - 5.0 cm	長径が > 5.0 cm	

腫脹	長径が<2.0 cm	長径が 2.0 – 5.0 cm	長径が> 5.0 cm
硬結	長径が<2.0 cm	長径が 2.0 – 5.0 cm	長径が> 5.0 cm
搔痒感	—	痒みを感じるが、 薬剤治療を要さない。	痒みを感じ、薬剤 治療を要する。
水疱	—	—	接種部位に水疱出 現。
熱感	—	熱を感じるが、薬 剤治療を要さない。	熱を感じ、薬剤治 療を要する。
その他の局所 反応（接種部 位）の有害事 象	軽度の局所反応 （接種部位）の有 害事象	中等度の局所反応 （接種部位）の有 害事象	高度の局所反応 （接種部位）の有 害事象

表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-3 全身性反応の有害事象の重症度分類

Grade 有害事象名	1	2	3	4
体温	37.5℃以上 38.0℃ 未満	38.0℃以上 39.0℃ 未満	39.0℃以上の体温 が1日以下の持続	39.0℃以上の体温 が2日以上持続
アレルギー反 応／過敏症	一過性の紅潮又は 皮疹	局所に皮疹、紅潮 及び蕁麻疹	全身に皮疹、紅潮 及び蕁麻疹。又は 蕁麻疹の有無によ らず症状のある気 管支けいれん、又 は呼吸困難。	アナフィラキシー ショック
けいれん	—	—	単発の短時間の全 般性発作；鎮痙薬 で良好にコントロ ールされる発作、 又は日常生活に支 障のないまれな巢 状けいれん発作	意識変容をきたす 発作；内科的治療 を施しても全般化 を伴うコントロール 不良なけいれん、又は持続性／ 反復性／コントロ ール困難なあらゆる 種類のけいれん (例：けいれん重 積状態)
発疹	治療を要さない	治療を要する	疼痛／潰瘍／落屑 を伴う	—
蕁麻疹	治療を要さない	1日以下の治療を 要する	2日以上治療を 要する	—
搔痒感 (接種部位以 外)	軽度又は限局性の 搔痒	激しい又は広範囲 の搔痒	激しい又は広範囲 の搔痒であり日常 生活に支障あり	—
悪寒	軽度	中等度 来院・治療を要す る	高度又は持続的	—
頭痛	日常感じる頭痛よ り軽度の頭痛の増 強 薬剤治療を要さ ない	中等度の頭痛 薬剤治療を要する 又は、日常生活の 一部に困難が生じ る	高度の頭痛、日常 生活に支障あり	活動不能／動作不 能
倦怠感	日常感じる疲労よ り軽度の疲労の増 強 薬剤治療を要さ ない	中等度の疲労 薬剤治療を要する 又は、日常生活の 一部に困難を生じ る	高度の疲労、日常 生活に支障あり	活動不能／動作不 能

Grade 有害事象名	1	2	3	4
一時的な意識消失	—	—	あり	生命を脅かす
めまい	頭位変換又は眼振時のみ；機能障害はない	機能障害はあるが、日常生活に支障がない	日常生活に支障あり	活動不能／動作不能
リンパ節腫脹	軽度	中等度 来院・治療を要する	高度又は持続的	—
嘔吐	24 時間に 1 エピソード	24 時間に 2-5 エピソードの嘔吐；24 時間以内の静脈内輸液を要する	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐；24 時間以上の静脈内輸液又は TPN*を要する	生命を脅かす
下痢	5 回以下／日の排便回数増加	6-8 回／日の排便回数増加	9 回以上／日の排便回数増加	生命を脅かす
咳嗽	1 日のうち何度か咳がでるが、日常生活にほとんど支障はない	咳のために、飲食あるいは睡眠などの日常の生活に支障をきたす	激しい咳のために、通常の生活がほとんどできず、入院等が必要	生命を脅かす
鼻汁	鼻汁はでるが、日常生活にほとんど支障はない	鼻汁のために、日常の生活に支障をきたす	ほぼ一日中鼻汁がみられ、通常の生活がほとんどできない	—

\*：完全静脈栄養法 (Total Parenteral Nutrition)

表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-4 有害事象の重症度の基準

程度	基準
Grade 1	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又は症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院*や侵襲的治療／IVR(Interventional Radiology)／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かすもの代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。

\*：「入院」とは、医療機関に一泊以上 (over stay) することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを担当医師が判断する。

表 エラー! 指定したスタイルは使われていません。-5 試験薬との因果関係

因果関係	定義
明らかに関連あり	有害事象が試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
多分関連あり	他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象

関連の可能性あり	有害事象が試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合
関連なし	その有害事象の発現と試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもので、次のようなもの (1) 試験薬以外の要因により明瞭な説明ができるもの (例えば、手術部位からの機械的な出血) (2) その有害事象と試験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの (例えば、試験薬接種 2、3 日後に発見された進行癌) (3) 起こり得ないもの (少なくとも試験薬の薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの。)

### 併用禁止薬剤・療法

試験期間中（来院①試験薬接種日から来院③追跡調査）は、以下に示す薬剤及び治療法の併用を禁止する。やむを得ず使用した場合は、被験者の利益性を考慮の上、試験の中止を検討する。

- (1) 輸血（成分輸血を含む）
- (2) ガンマグロブリン製剤
- (3) 免疫抑制剤の全身投与
- (4) 免疫抑制療法（放射線療法等）
- (5) 抗リウマチ剤
- (6) 造血剤（鉄剤やビタミン製剤を除く）
- (7) 副腎皮質ホルモン剤（外用剤、点鼻、点眼及び吸入剤を除く）
- (8) 解熱剤（消炎鎮痛薬）の予防的使用
- (9) 他の治験ワクチン

### <設定根拠>

- (1)～(7) 免疫原性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。
- (8) 免疫原性及び安全性の評価に影響を与えることが予想されることから設定した。
- (9) 他の治験ワクチンは、安全性が確立していないため、本治験ワクチンとの併用は安全性上問題があることから設定した。

### 個々の被験者の研究中止

担当医師は、次のいずれかに該当する被験者は、研究を中止する。

- (1) 有害事象が発現し、研究継続が困難と判断された者
- (2) 併用禁止薬の使用により、研究継続が困難と判断された者
- (3) 被験者または代諾者が研究参加の撤回を申し出た者
- (4) 転居等の理由により、研究継続が困難と判断された者
- (5) その他の理由により、研究中止が適当と判断された者

### 試験全体の中止又は中断基準

以下のいずれかの項目に該当する場合、本試験全体を中止又は中断する。

- (1) 被験者の安全性確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- (2) 本試験を実施する科学的妥当性が失われた場合
- (3) 研究責任者がその他理由により本試験全体を中止又は中断が必要と判断した場合

## 研究対象者の選定方針

以下の「0選択基準」をすべて満たし、かつ「0除外基準」のいずれにも該当しない健康小児を本研究の対象とする。

### 選択基準

- (1) 同意取得時の年齢が5歳又は6歳の日本人健康小児
- (2) DPT-IPVを標準スケジュールで4回接種された者
- (3) 代諾者より文書による同意が得られる者
- (4) 被験者及び代諾者が研究参加中の遵守事項を守り、本研究計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

#### 【設定根拠】

- (1) 日本での定期／任意予防接種を開始する年齢を考慮し就学时1年前の児を対象とした。日本での製造販売を目的とした試験であることから日本人に限定した。
- (2) DPT-IPV ワクチンについては、製造メーカーの異なる製品の間において互換性があることが示されているため、研究開始時に4回のDPT-IPVを接種していれば各人の結果は同条件のもと検討できる。なお、ここで言う標準スケジュールとは月齢3~12か月の間に初回免疫3回接種を行い、初回接種終了後12~18か月の間に追加免疫を1回行うことを指す。
- (3) 「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」及び原則として小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできないため、代諾者からの同意取得を必要とした。
- (4) 研究開始後の被験者の脱落及び研究計画書からの逸脱を防ぐために設定した。

### 除外基準

以下のいずれかに該当する者は除外する。

- (1) 4回のDPT-IPVの接種歴（ワクチンの種類、接種時期等）が母子手帳又は診療録で特定できない者（被験者又は代諾者からの聴取は不可とする）
- (2) 明らかにジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオの何れかの既往のある者（被験者又は代諾者からの聴取による）
- (3) DPT-IPV 或いはDPTの追加接種歴のある者
- (4) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (5) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (8) 試験薬の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (9) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- (10) 本研究開始前4ヶ月以内（接種日より計算）に、他の臨床試験に参加し試験薬の投与を受けた者
- (11) 本研究開始前27日以内に生ワクチン、又は6日以内（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- (12) 研究期間中に他のワクチンの投与を受ける予定のある者
- (13) 本研究開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は6ヶ月以内（以上、接種日より計算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg 以上）を受けた者
- (14) その他、担当医師が本研究の被験者として不相当と判断した者

#### 【設定根拠】



- (1) (2) 免疫原性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- (3) ～ (9) 被験者の安全確保のために設定した。
- (10) 試験薬と相互作用を有する薬剤あるいは長期間作用型の薬剤の影響を除くために設定した。
- (11) 予防接種ガイドラインの「予防接種の接種間隔」に基づき設定した。
- (12) 免疫原性及び安全性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- (13) 免疫原性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。
- (14) 担当医師が全般的要因も勘案して判断できるように設定した。

## 研究の科学的合理性の根拠

現在国内で問題となっている百日咳の主な患者年齢層は就学前の小児～思春期、若年成人であり、この年齢にワクチンを追加接種することは百日咳予防の観点から重要である。諸外国では百日咳含有ワクチンは小児期に5回接種しており、その効果と安全性も証明されている。また、今回追加接種するDPTはDPT-IPVが導入されるまで小児に接種されていたワクチンで、今回接種対象とする年齢も定期接種として接種を認められていた年齢層である。従って追加接種の意義、接種するワクチンの品質は担保されている。ただし、DPTは接種回数が増すごとに特に接種局所の腫脹の程度が大きくなる副反応が知られており、追加接種するベネフィットとリスクを客観的に評価するために本研究は必要である。

## インフォームド・コンセントを受ける手続等

担当医師は、倫理審査委員会で承認の得られた説明文書（別添1）を代諾者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、代諾者の自由意思による同意を文書で取得する。

担当医師は、代諾者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、代諾者の同意に影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われるときは、速やかに代諾者に情報提供し、研究に継続して参加するか否かについて代諾者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、代諾者の再同意を得ることとする。

同意書は医療機関が当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間、医療機関において保管する。

なお、本研究計画書に記載されている「同意」とは、代諾者から得る法的に定められた同意を指すものとし、「アセント」とは、未成年者の被験者から得る法的規制を受けない同意を指すものとする。（インフォームド・アセントを得る手続きは「0インフォームド・アセントを得る手続」参照）

## 個人情報等の取扱い

担当医師は、症例登録及び調査票の作成にあたり、被験者を被験者識別コードで特定する。被験者の個人情報は実施医療機関において削除し、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。被験者識別コードリスト（別添5）は実施医療機関が適切に保管する。

研究責任者、研究分担者及び担当医師は、本研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

## 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究への参加により、DPT接種による副反応が発生する可能性がある。また、抗体価測定のため3回採血するため、通常診療と同様の危険性や不快感（採血に伴う痛みや不快感）が生じる可能性がある。本研究では、DPT接種後の被験者の健康状態を4週間観察することとしており、また、有害事象が発生

した場合、必要に応じて実施医療機関にて診察、治療する体制を構築している。

一方、DPT 接種により、百日せき毒素 (PT)、百日せき FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素の抗体価が上昇し、これらに対する免疫原性が高まる可能性がある。

なお、DPT による追加免疫に関しては、11 歳以上 13 歳未満の健康小児に対して既に有効性及び安全性が確認されている。

### 試料・情報の保管及び破棄の方法

実施医療機関から国立感染症研究所細菌第二部に送付された検体は小分け分注され、一部を北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所に送り、検査を実施する。検査後の検体は、北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所では測定後、血清保存はせず直ちに廃棄され、国立感染症研究所細菌第二部の検体は研究終了報告日から 5 年を経過した日まで保管し、研究終了後は廃棄する。

### 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、年に 1 回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、研究班会議並びに研究班成果報告会にて報告する。さらに、研究を中止または終了した場合も同様に、速やかに報告する。

また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合、研究責任者は速やかに研究班班員に報告する。

- (1) 重篤な有害事象の発生を知った場合
- (2) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実・情報、損なうおそれのある情報を得た場合
- (3) 研究の実施の適正性や研究結果の信頼を損なう事実・情報、損なうおそれのある情報を得た場合

### 研究の資金源

本研究は、「平成 29 年度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）：百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学手法の確立のための研究（H29-新興行政—一般—007）」を用いて実施される。

### 当該研究の資金源等、研究機関の研究に関する「利益相反管理委員会」への「経済的利益自己申告書」提出の有無

有：本研究の研究責任者、研究分担者及び担当医師は、本研究の実施に関する利益相反について、実施医療機関の規定あるいは倫理審査委員会の求めに応じて適切に管理するものとする。

### 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要及び結果は、症例登録開始前までに UMIN-CTR のデータベースへ臨床試験登録する。また、本研究の結果は、学術雑誌への投稿又は学会での発表により公表する。

### 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等からの相談・問合せは、担当医師が対応する。担当医師の連絡先は、各実施医療機関で用いる説明文書に記載する。

## インフォームド・アセントを得る手続

担当医師は、倫理審査委員会で承認の得られたアセント文書（別添 2）を被験者本人に渡し、可能な限り被験者本人からもアセントを取得する。本人が署名できない場合、あるいは口頭でアセントが取られた場合には、代諾者が署名した同意文書に、被験者からアセントが取られたことを記載する。

また、担当医師等は、被験者本人のアセントに影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者本人のアセントに影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者本人に情報提供し、研究に継続して参加するか否かについて被験者本人の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得てアセント文書の改訂を行い、被験者本人より再度アセントを得ることとする。

研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において研究を実施しようとする場合には、実施するための要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究には該当しない

研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究への参加に伴う試験薬接種及び採血において、被験者の費用負担は発生しない。また、本研究に参加することに対する負担軽減費は、来院②及び来院③においてクオカード 1000 円分を提供する。

侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

担当医師は、有害事象の発生を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、調査票に記載する。

また、重篤な有害事象の発生を認めたときは、直ちにその旨を実施医療機関の長に通知するとともに、研究責任者にその内容を報告する。研究責任者は、他の実施医療機関の担当医師に報告する。また、重篤な有害事象のうち、研究責任者により試験薬との因果関係が否定できない未知の副反応と判断された場合は、本研究の継続可否について研究責任者、並びに研究分担者にて検討する。

実施医療機関の長は、担当医師から重篤な有害事象の発生について通知を受けた場合、倫理審査委員会に報告し、その意見を聞き、実施医療機関内における必要な措置を講じる。なお、報告された事象が、予測できない重篤な有害事象で且つ当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該実施医療機関の長は、速やかに厚生労働大臣に報告するとともに対応状況及び結果を公表する。

## 重篤な有害事象の定義

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のため病院又は診療所への入院、または入院期間の延長が必要とされるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤であるもの

侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究の実施により被験者に健康被害が発生した場合、医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。

発生した副反応による疾病、障害等のうち一定程度重篤なものについては、独立行政法人医薬品医療

機器総合機構法に基づいた個別事例の判定を経て、医療費、医療手当、障害年金等の副作用救済給付の対象となりえる。

また、本研究においては、本研究との因果関係が否定できない健康被害が生じた場合、健康被害の程度と臨床研究保険の契約内容に応じて補償を行う。ただし、被験者に過失がある場合は対象とはならない。また、医療行為に起因する場合は、医師賠償責任保険により賠償を行う。

通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は、DPT を1回追加接種することに関する有効性及び安全性を確認するものであり、本研究実施後にさらにDPTを追加接種することはない。

研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い

本研究に該当しない

研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

抗体検査は抗体価測定機関における監督責任者の監督の下、北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所が実施する。監督責任者は抗体測定に関する検査指導と共に進捗管理及び精度管理を行う。

モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

データ管理者は、本研究が研究計画書に従って実施されているか、試験薬が安全に投与されているか、データが正確に収集されているか等を確認する目的で、実施医療機関より提出された症例報告書(別添3)の記入データに基づいてモニタリングを行う。なお、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。モニタリングの結果、研究実施上の問題点が検出された場合は、実施医療機関へフィードバックし、研究の科学性倫理性を高める。

## 別添

別添1：説明文書・同意書（代諾者用）

別添2：アセント文書・意思書（本人用）

別添3：症例報告書

別添4：健康観察日誌

別添5：被験者識別コードリスト

## 引用文献

- (1) IASR 38(2), 2017 【特集】百日咳 2017年1月現在 - 国立感染症研究所  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-iasrtpc/7075-444t.html>
- (2) Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Vaccine. 2010 Nov 10;28(48):7626-33.
- (3) LAMP法を用いて診断した百日咳確定症例の検討. 伊東宏明、黒木春郎、神谷元、岡田賢司. 小児感染症免疫 vol24(4) 431-435)

# 「百日咳含有ワクチン就学時追加接種の 効果、安全性の検討」について

## 説明文書・同意書

---

本文書は、「百日咳含有ワクチン就学時追加接種の効果、安全性の検討」について、正しく理解して頂いた上で、あなたのお子さんがこの臨床研究に参加するかどうかを、あなた自身で決めていただくための説明文書です。

これから臨床研究の目的、内容及び方法などについて分かり易く説明しますので、分からないことや疑問に思われることがあれば何でも遠慮なく質問してください。また、この文書を持ち帰ってご家族などと相談して決めて頂いてもかまいません。

ご検討の結果、臨床研究へ参加頂ける場合には、「同意書」に署名をお願い致します。

---

### 【目次】

1. 今回の臨床研究について.....	30
2. 使用する3種混合ワクチン（試験薬）について.....	31
3. 臨床研究の目的.....	32
4. お子さんの臨床研究への参加予定期間（来院頻度について）.....	32
5. 予定される参加人数.....	32
6. 臨床研究の方法.....	32
7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益.....	35
8. 健康被害が発生した場合の補償について.....	36
9. 臨床研究への参加に同意されても随時これを撤回できること.....	37
10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと.....	37
11. ワクチン（試験薬）の新しい情報提供について.....	37
12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由.....	37
13. 個人情報の取り扱いについて.....	37
14. 試料・情報の保管と廃棄の方法について.....	38
15. 臨床研究にかかわる検査などの費用について.....	38
16. 守っていただく事項.....	38
17. 問い合わせ先.....	39

## はじめに

医学的に新しい知識を得るためには研究や試験が行われますが、ヒトを対象に行われる試験のうち、くすり、治療法、診断法、予防法などの安全性と有効性を評価することを目的としたものを「臨床研究」といいます。

臨床研究を行うことについては、国立感染症研究所の倫理審査委員会において、倫理的、科学のおよび医学的妥当性について審議され、承認されています。また、臨床研究は国が定めた「臨床研究に関する倫理指針」に従い、行います。

## 百日咳とは？

百日咳とは、百日咳菌という細菌に感染して起こる呼吸器の病気で、長期間続く激しい咳が特徴的です。患者の咳やくしゃみなどのしぶきに含まれる細菌によって感染し（飛まつ感染）、一年を通じて子どもを中心に発症がみられます。特に、新生児や乳幼児では、咳に続いて嘔吐や無呼吸発作などを起こして重症化することがあります。

この百日咳は、予防接種（ワクチン）を受けることで感染を防ぐことができます。

### 1. 今回の臨床研究について

日本では、予防接種法に基づいて2012年11月から4種混合ワクチンを生後3ヶ月頃から2歳までの間に計4回の接種が行われています。この定期接種により、ジフテリア、破傷風、ポリオについては一定の予防効果が持続されていることは確認されていますが、百日咳は、ワクチン接種後4年～12年程でワクチンの効果が弱くなり、大人になってから百日咳を発症する人が増えています。特に、百日咳に感染した大人からワクチンを接種していない、重症化しやすい乳幼児への感染が社会的に問題となっています。

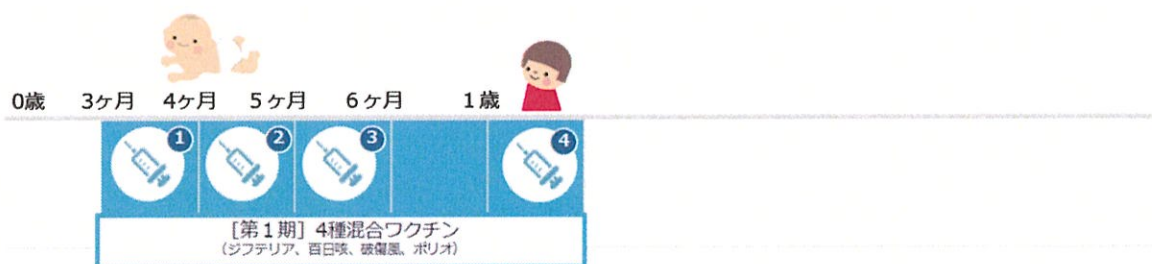
日本には、百日咳が含まれたワクチンとして、4種混合ワクチンの他に、3種混合ワクチンがあります。3種混合ワクチンは4種混合ワクチンが承認される前に使用されていたワクチンです。2012年11月から4種混合ワクチンが導入されたことに伴い、3種混合ワクチンは2014年12月以降、一時販売が中止されていましたが、このたび製造再開されることになり、接種することが可能となりました。

3種混合ワクチンの追加接種は、全年齢に接種が可能となりましたが、百日咳におけるワクチンの予防効果を考えると、小学校就学前に追加接種すること重要であり、他の

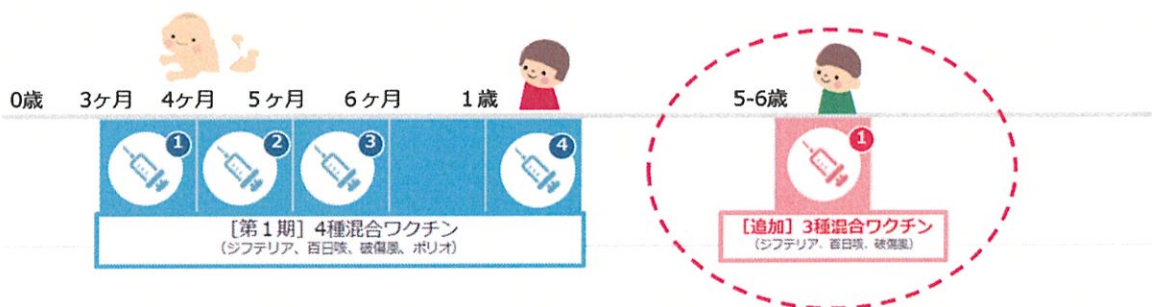
国ではすでに小学校就学前に百日咳が含まれたワクチンを追加接種して、百日咳における予防効果を高めています。

今回の臨床研究では3種混合ワクチンを就学時のお子さん（5歳から6歳）に接種することで百日咳に対するワクチンの効果を長期間持続させ、かつ安全に接種できることを証明し、百日咳から子供たち、特に百日咳にかかると重症化してしまう乳幼児を守ることを目的としています。また、4種混合ワクチン導入に伴い、生ワクチンから不活化ワクチンに変更となったポリオが、近い将来、百日咳と同時期に追加接種が必要となる可能性があるため、ポリオに対する抗体価も測定いたします。なお、百日咳の抗体価と一緒に測定しますので、追加で採血や来院いただく必要ありません。

### 現在行われている定期接種スケジュール



### 今回実施する接種スケジュール



## 2. 使用する3種混合ワクチン（試験薬）について

臨床研究では「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（商品名：トリビック）」という3種混合ワクチン（試験薬）を使用します。この試験薬は、百日咳、ジフテリア、破傷風トキソイドの3つの病気を予防するワクチンで、2012年11月に4種混合ワクチンが導入される前に定期接種で使用されていたワクチンです。2016年より全年齢を対象に接種できるようになり、今度市販されることになりました。

※ワクチン（試験薬）の効果と安

一般名	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
販売名	トリビック
有効成分	百日せき菌の防御抗原（4単位以上） ジフテリアトキソイド（15Lf以下（14国際単位以上）） 破傷風トキソイド（2.5Lf以下（9国際単位以上））
製造元	31 一般財団法人阪大微生物病研究会

全性については、6ページで説明します。

### 3. 臨床研究の目的

今回、お子さんに参加していただきたい臨床研究は、定期接種として4種混合ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオ）を標準的に2歳までに4回の接種を受けた方を対象に、3種混合ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風）を接種した際の安全性（問題となる副反応（副作用）がないか）と効果（抗体価の上がりぐあい）を確認することを目的としています。

### 4. お子さんの臨床研究への参加予定期間（来院頻度について）

ワクチン（試験薬）接種日から追跡調査までのおよそ1年間のうち、3回の来院を予定しています。（詳しいスケジュールは5ページをご参照ください。）

### 5. 予定される参加人数

この臨床研究は全国の医療機関で実施され、合計で100人の参加を予定しています。当院では●●人に参加していただく予定です。

### 6. 臨床研究の方法

あなたが臨床研究について十分理解され、お子さんが参加することに同意されましたら、お子さんがこの臨床研究への参加条件を満たしているかどうかを確認させていただきます。条件を満たしていることが確認できましたら、5ページに示すスケジュールに従って、臨床研究が進められます。

（1）臨床研究に参加していただくには、いくつかの基準があります。

#### 1) ご参加いただける方

- ① 同意取得時の年齢が5歳又は6歳の日本人健康小児
- ② 4種混合ワクチンを標準スケジュールで4回接種された方
- ③ 代諾者より文書による同意が得られる方
- ④ 被験者及び代諾者が臨床研究参加中の遵守事項を守り、臨床研究計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる方

#### 2) 以下のような方は、この臨床研究に参加できません。

- ① 4回の4種混合ワクチンの接種歴（ワクチンの種類、接種時期等）が母子手帳又は診療録で特定できない方（聞き取りによる確認は不可となります）
- ② 明らかにジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオの何れかの既往のある方



- ③ 4種混合ワクチンあるいは3種混合ワクチンの追加接種歴のある方
- ④ 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する方
- ⑤ 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある方
- ⑥ 過去にけいれんの既往のある方
- ⑦ 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症※1の者がいる方
- ⑧ 接種予定のワクチン成分に対してアレルギーを呈するおそれのある方
- ⑨ 過去にギラン・バレー症候群※2や急性散在性脳脊髄炎※3の既往のある方
- ⑩ この臨床研究開始前4ヶ月以内（接種日より計算）に、他の臨床研究に参加し試験薬の投与を受けた方
- ⑪ この臨床研究開始前27日以内に生ワクチン※4、又は6日以内（以上、接種日より計算）に不活化ワクチン※5・トキソイド※6の投与を受けた方
- ⑫ この臨床研究の期間中に他のワクチンの投与を受ける予定のある方
- ⑬ この臨床研究開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤※7の投与を受けた者、又は6ヶ月以内（以上、接種日より計算）にガンマグロブリン製剤の大量療法（200 mg/kg 以上）を受けた方
- ⑭ その他、担当医師がこの臨床研究の被験者として不適当と判断した方

- 
- ※1 先天性免疫不全症：ウイルスや細菌等の病原体に対するからだの抵抗力に重要な働きをする免疫系のどこかに、生まれつき欠陥があり、肺炎や中耳炎等の感染症を繰り返したり重症化する病気
  - ※2 ギラン・バレー症候群：感冒や下痢などの感染をきっかけに、筋肉を動かす運動神経が傷害されて、両手両足に力が入らなくなる病気
  - ※3 急性散在性脳脊髄炎：ウイルス感染後やワクチン接種後に稀に発生する脳神経系の病気
  - ※4 生ワクチン：生きた病原体の毒性を弱めたもので、その病気にかかったのに近い免疫（抗体）をつくろうとするものです。はしか、風しん、おたふくかぜ、水痘、BCG、ポリオのワクチンなどがこれにあたります。
  - ※5 不活化ワクチン：病原体を殺し、免疫をつくるのに必要な成分を取り出し毒性をなくしてつくったものです。この場合、病原体は体の中で増殖しませんので、何回か接種し、体に記憶させて免疫をつくります。日本脳炎、インフルエンザ、DPT（三種混合ワクチン：百日咳・ジフテリア・破傷風）などがこれにあたります。
  - ※6 トキソイド：細菌の産生する毒素を取り出し、毒性をなくしてつくったものです。ジフテリア、破傷風などがこれにあたります。
  - ※7 ガンマグロブリン製剤：人の血液の中にある血漿から作り出される血液製剤のこと。

## (2) 試験薬の接種量・接種方法

今回の臨床研究では、試験薬「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」を腕に1回（0.5mL）皮下接種します。

なお、このワクチンと麻疹風疹ワクチン（MR ワクチン）との同時接種は外国においてはすでに実施されていて、単独で接種する場合と効果、副反応の出現頻度に差は認めないとされていますが、別々に接種を希望される場合はその旨を医師にお伝えください。

### (3) 臨床研究スケジュール

臨床研究のスケジュールは以下のとおりです。

経過日 【許容範囲】		来院① 試験薬接種			観察 接種 1 日～ 28 日後	来院② 事後観察 28 日後 【±7 日】	来院③ 追跡調査 365 日後 【±14 日】
		前	接種	後			
医療機関	診察	○		○		○	○
	体温測定	○					
	採血（抗体価測定）	○				○	○
	試験薬接種		○				
自宅	有害事象の観察 （健康観察日誌）			← ○ →	△	△	

#### 診察および検査項目

被験者背景*	生年月、性別、体重、居住市町村、アレルギー歴、既往歴、合併症、4 種混合ワクチン接種歴と接種後の副反応の有無
安全性の評価項目	診察（自他覚所見）、体温、有害事象、健康観察日誌（腋窩体温、接種部位反応、自覚症状）、併用薬剤・療法
血液検査（抗体価測定）	百日せき PT、百日せき FHA の抗体価、及び、強毒ポリオウイルス 1、3 型の抗体価 （1 回の採血量は 5mL で、合計 3 回採血をします）

\* ワクチン（試験薬）接種前のみ実施する

#### 1) 来院①（試験薬接種）

参加の同意が得られた方を対象に、診察（問診や体温測定など）と抗体価測定のための採血（5mL）を行います。担当医師が試験薬の接種が可能であると判断した場合、ワクチン（試験薬）を注射します。注射 30 分後にもう一度診察を行い、安全性（健康状態）に問題ないかどうかを確認します。

#### 2) 来院②（事後観察）

ワクチン（試験薬）接種から 28 日後（±7 日以内）に来院していただき、診察と抗体価測定のための採血（5mL）を行います。来院時には必ず「健康観察日誌」を持参して担当医師に提出してください。

#### 3) 来院③（追跡調査）

ワクチン（試験薬）接種から 365 日後（±14 日以内）に受診していただき、診察と抗体価測定のための採血（5mL）を行います。

#### (4) ワクチン（試験薬）接種当日の注意事項

- ① ワクチン（試験薬）接種の当日は、「母子手帳」を忘れずに持参してください。
- ② ワクチン（試験薬）接種の当日に次のような方は、中止又は接種日を変更します。
  - ▶ ワクチン（試験薬）接種時に明らかな発熱（37.5℃以上）が認められる方
  - ▶ 体調が優れない方
  - ▶ 担当医師によって、ワクチン（試験薬）を接種しないほうがよいと判断された方
- ③ ワクチン（試験薬）を接種後少なくとも30分間は院内で待機し、体調に異変がないかどうか確認するために担当医師による診察を受けてください。

#### (5) 「健康観察日誌」記入のお願い

- ① 臨床研究に参加中は、お子さんの健康状態を観察してください。いつもと違う体調の変化を感じられた場合は、健康観察日誌に記入してください。
- ② ワクチン（試験薬）接種当日から7日目までは体温を毎日測定し、注射部位の様子を健康観察日誌に記録してください。
- ③ 体温はわきの下で測定し、食事直後や入浴直後は避けてください。
- ④ 来院時には必ず「健康観察日誌」をお持ちください。
- ⑤ 次のような時は、速やかに担当医師または相談窓口までご連絡ください。
  - ▶ ワクチン（試験薬）の接種によって、何か気になる症状がみられたとき
  - ▶ 臨床研究参加期間中に入院したとき

### 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益

このワクチン（試験薬）の予想される効果（抵抗力の上がりぐあい）と副反応（副作用）は、次のとおりです。

#### 【予想される効果】

このワクチン（試験薬）接種により、百日せき毒素（PT）、百日せきFHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素に対する抗体価が上がり、これらの病気に対する抵抗力が高まる可能性があります。

#### 【予想される不利益と危険性】

このワクチン（試験薬）は、すでに3種混合ワクチン（商品名「トリビック」）として承認されています。追加接種の承認申請のために実施した国内臨床研究において認められた副作用は次の通りです。

## 【11歳以上13歳未満の健康小児を対象とした臨床研究：223例】

223人の方に本剤を0.5mLを追加接種した結果、副反応は223例中200例（89.7%）に認められました。主な副反応は、以下のとおりです。

接種部位	
紅斑 [赤くなった]	167人 (74.9%)
腫脹 [はれ]	162人 (72.6%)
そう痒感 [かゆみ]	132人 (59.2%)
痛み	125人 (56.1%)
熱感	115人 (51.6%)
硬結 [かたくなった]	95人 (42.6%)
全身性反応	
発熱	13人 (5.8%)
頭痛	10人 (4.5%)

引用元：トリピック添付文書

[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630144\\_636140BA3022\\_1\\_08.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/630144_636140BA3022_1_08.pdf)

いずれの副反応（副作用）も重度なものはなく、すべて回復しました。

なお、重篤な副反応（副作用）は認められませんでした。

**ワクチン（試験薬）の接種によって、何か気になる症状がみられた場合は、担当医師に連絡して指示を受けてください。**

## 8. 健康被害が発生した場合の補償について

臨床研究は細心の注意を払って行われますが、もしもこの臨床研究に参加したことにより、予想されない副反応（副作用）や健康上の不利益な症状が出現した場合には、通常の診療と同様に、その時点で最善と思われる措置を行い、適切に対処いたします。

健康被害の結果として死亡または高度な障害が残った場合は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による医薬品副作用被害救済制度により、個別事例の判定を経て、医療費や医療手当、障害年金などを受け取ることができる対象となりえます。また、本研究においてはこのほか臨床研究保険にも加入し、本研究との因果関係が否定できない健康被害が生じた場合に対するの準備をしております。

なお、担当医師に事実と異なった報告をしたり、担当医師の指示に従わないなど、故意または重大な過失によりその健康被害が発生した場合には、補償額の減額あるいは補償されない場合があります。

健康被害を受けた場合や、何か質問がございましたら、いつでも担当医師または相談

窓口にご連絡ください。

## 9. 臨床研究への参加に同意されても随時これを撤回できること

臨床研究への参加に同意いただいた後でも、あなたがお子さんの参加を取りやめたいと思ったときに、その同意をいつでも自由に取り下げることができます。

ただし、ワクチン（試験薬）接種をした後に途中で参加を中止された場合は、中止後のお子さんの健康状態を確認しますので、担当医師の指示に従ってください。

## 10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

お子さんがこの臨床研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思により決めていただくものです。必要であればご家族の方と相談していただいても構いません。たとえ、臨床研究への参加を断ったからと言って、お子さんが何ら不利益を受けることはありません。

## 11. ワクチン（試験薬）の新しい情報提供について

臨床研究やワクチン（試験薬）等について分からないことがありましたら、担当医師や相談窓口にお尋ねください。お分かりいただけるようにご説明いたします。また、臨床研究参加中にワクチン（試験薬）に関する情報のうち、お子さんの臨床研究への参加継続意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、あなたに速やかにお伝えし、お子さんが臨床研究に継続してご参加いただけるかどうか、あらためてお伺いいたします。

## 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

担当医師が、お子さんの安全性を損なう恐れがあると判断した場合や臨床研究全体の中止が決定した場合などは、中止することがあります。中止した場合も中止後のお子さんの健康状態を確認しますので、担当医師の指示に従ってください。

## 13. 個人情報の取り扱いについて

この臨床研究に参加された方には特別な番号が与えられ、得られた検査結果はすべてこの番号により記録した上で、結果として取りまとめられます。この臨床研究から得られた結果(成績)は、学会、研究会、医学雑誌などに発表されることがあります。しかし、どのような場合にも、お子さんや代諾者の方のお名前など、個人情報に関する事項は一切公表されることはありません。

#### 14. 試料・情報の保管と廃棄の方法について

採血で得られた血液検体は、国立感染症研究所細菌第二部に集められます。その一部を北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所に送り、検査を実施します。検査後の検体は、直ちに廃棄されます。国立感染症研究所細菌第二部に残っている検体は試験が終了した日から5年を経過した日まで保管され、その後廃棄されます。この臨床研究以外の目的には使用することはありません。

#### 15. 臨床研究にかかわる検査などの費用について

あなたが、お子さんの臨床研究への参加に同意された場合、臨床研究のために行う採血検査費用並びにワクチン（試験薬）の費用は、臨床研究を実施するための厚生労働科学研究費補助金により支払われますので、費用はかかりません。

また、臨床研究参加に伴う交通費等の負担を減らす為に、来院②と来院③の時に1000円のQuoカードを提供させていただきます。

#### 16. 守っていただく事項

お子さんが臨床研究に参加する場合には、次のことを守ってください。正しい結果を得るために必要な事項ですので、ご理解・ご協力をお願いします。

##### (1) 健康管理

- ・臨床研究参加中は、特に健康管理には留意してください。
- ・臨床研究参加中に何らかの異常を来した場合には、速やかに担当医師又は相談窓口へ報告して指示を仰いでください。
- ・ワクチン（試験薬）接種後は通常行っていないような激しい運動や作業は極力避けてください。

##### (2) 薬の使用およびその他の治療

- ・すでに、臨床研究参加中に他のワクチンの接種の予定がある方はご相談ください。ワクチンの種類によっては、臨床研究に参加することはできません。
- ・臨床研究参加中は使用できない薬があります。お子さんが内服している薬や新しいくすりを飲む場合には、可能な限り、事前に担当医師または相談窓口にご相談ください。事前の連絡ができない場合は、次の来院のときに内容を教えてください。

##### (3) 入浴・シャワー

- ・ワクチン（試験薬）接種日の入浴およびシャワーは可能です。ただし、接種部位は強くかいたり、ひっかいたりしないようにしてください。

## 17. 問い合わせ先

臨床研究について何か説明して欲しいことや臨床研究参加中（および前後）に心配事がありましたら、いつでも遠慮なくお尋ねください。

### [連絡先および相談窓口]

施設名： \_\_\_\_\_

住所： \_\_\_\_\_

連絡先： \_\_\_\_\_

担当医師： \_\_\_\_\_

職名： \_\_\_\_\_

相談窓口： \_\_\_\_\_

連絡先： \_\_\_\_\_

### [臨床研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官

神谷 元

連絡先：03-5285-1111

# 同意書

## 百日咳含有ワクチン就学時追加接種の効果、安全性の検討

〇〇病院長 殿

私は、子どもがこの臨床研究に参加するにあたり、担当医師より説明文書を受け取り、説明文書に基づき、臨床研究の内容について十分に説明を受けました。

私は、臨床研究の目的、内容、同意した後でもいつでも臨床研究の中止の申し出ができ、それによって受けるべき利益を失うことはないことなどを理解しましたので、私の自由意思によって、子どもがこの臨床研究に参加することに同意します。

また、この同意書の写し（署名済み）と説明文書 1 部を受領しました。

- |                                |                                 |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. 今回の臨床研究について                 | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 2. 使用する3種混合ワクチン（試験薬）について       | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 3. 臨床研究の目的                     | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 4. お子さんの臨床研究への参加予定期間（来院頻度について） | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 5. 予定される参加人数                   | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 6. 臨床研究の方法                     | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益        | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について          | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 9. 臨床研究への参加に同意されても随時これを撤回できること | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 11. ワクチン（試験薬）の新しい情報提供について      | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由       | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 13. 個人情報の取り扱いについて              | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 14. 試料・情報の保管と廃棄の方法について         | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 15. 臨床研究にかかわる検査などの費用について       | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 16. 守っていただく事項                  | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |
| 17. 問い合わせ先                     | <input type="checkbox"/> 説明を受けた | <input type="checkbox"/> 受けなかった |



<お子さんの氏名> 氏名：\_\_\_\_\_

<代諾者の氏名> 氏名：\_\_\_\_\_ 印（署名または記名捺印）

同意した日： 20 年 月 日

お子さんとの続柄： 父 / 母 / その他（\_\_\_\_\_）

住所：\_\_\_\_\_

連絡先電話番号：\_\_\_\_\_

<説明者の氏名> 担当医師：\_\_\_\_\_ 印（署名または記名捺印）

説明した日：20 年 月 日

<協力者(補助説明した場合)> 氏名：\_\_\_\_\_ 印（署名または記名捺印）

説明した日： 20 年 月 日

感染症法に基づく医師届出ガイドライン

(初版)

百日咳

平成 30 年 4 月 25 日

国立感染症研究所

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施行規則の一部を改正する省令（平成 29 年厚生労働省令第 131 号）が平成29（2017）年12月15日に公布された。百日咳については、これまでの制度では成人を含む百日咳患者の発生動向が、適時かつ正確に把握できず、対応に遅延が生じる可能性があることから五類感染症（全数把握疾患）へと改正となった。これらのことから、百日咳の届出の手順などを示したガイドラインを作成した。サーベイランスの充実を図るために本ガイドラインを参照されたい。なお、本ガイドラインはあくまで発生動向調査への届出ガイドラインであり、百日咳の診断を規定するものではない。また、本ガイドラインの内容について今後新たな知見が得られた場合には適宜内容を更新する予定である。

## 目次

1. はじめに	2
2. 届出の前に	2
3. 届出用紙の記入方法	3
4. その他（用紙に記載箇所のない情報）	8
資料1：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：20百日咳	9
資料2： 百日咳発生届	10

## 1. はじめに ～百日咳のサーベイランスの概要～

百日咳はこれまで、五類感染症（定点把握疾患）として、小児科定点医療機関（全国約 3,000 カ所の小児科医療機関）が週単位で、翌週の月曜日に届出を行っていたが、平成 30（2018）年 1 月 1 日から、成人を含む百日咳患者の発生動向の正確な把握と、迅速な確定例への公衆衛生対応の実施を目的とし、百日咳はより詳細な報告内容を求める 5 類の全数把握疾患となり、診断した医師すべてに診断後 7 日以内の届出が義務付けられている。従って医師は、原則全例検査診断を実施（検査確定例と接触歴のある百日咳の臨床的特徴を有する症例は除く）した上で、その結果についても報告を求められる。

今回の法律の改正により、これまで届出基準を満たさず報告されてこなかった百日咳症例、特に 6 か月未満の乳児の症例の報告の増加が予想される。乳児例に関しては百日咳罹患後重症化し、時に死亡することもあるため、後日保健所等から感染源や予防接種歴などの問い合わせが行われる場合がある。全数報告に改正された背景や目的をご理解いただき、ぜひ追加の問い合わせ等にもご協力いただきたい。

## 2. 届出の前に

1) 届出基準の確認：届出基準（p10参照）に合致する症例が届出の対象である。届出基準・届出票は改訂されることがあるため、厚生労働省ホームページにて適宜届出基準を確認する。全国のすべての医師が同一の基準（症例定義：case definition）に基づいて届け出ることによって、公衆衛生上の正確な分析や対応に適したデータが集積される。なお、サーベイランス上の届出基準と、臨床現場において各患者の治療を主目的とした診断および治療開始の基準とは異なる場合がある。特に乳児（特に新生児や乳児早期）ではまれに咳が先行しない場合がある。届出の際には、届出基準に合致する症例について届け出を行う。

2) 平成30（2018）年1月1日現在、百日咳において、届出基準に規定されている患者（確定例）には、(A) 百日咳（検査診断例）、(B) 百日咳（検査確定との疫学的リンクがある百日咳の臨床的特徴を有する例）、の2つが含まれる。

(A) 百日咳（検査診断例）：百日咳に特有な咳嗽（顔を真っ赤にしてコンコンと激しく発作性に咳込みくスタカート）、最後にヒューと音を立てて息を吸う発作くウープ、嘔吐や無呼吸発作くチアノーゼの有無は問わないを伴う）を認め、かつ、検査診断されている。ただし、乳児（特に新生児や乳児早期）ではまれに咳が無呼吸発作に先行しない場合がある。

(B) 百日咳（検査確定との疫学的リンクがある百日咳の臨床的特徴を有する例）：検査確定例と接触があり、百日咳の臨床的特徴を有する者

3) 届出用紙：百日咳専用の届出用紙で届け出る（p 9参照）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/pdf/01-05-23.pdf>

4) 届出期限・届出先：百日咳を診断した医師は7日以内に管轄（最寄り）の保健所へ届け出ることとされている。また、もし届出を行っていないことに気づいたらすぐに届け出る。

### 3. 届出用紙の記入方法

届出用紙(p.10参照)の各項目の番号に沿って、記入上の注意点を以下に示す。全数報告への変更に当たり届出のポイントが以下の3点であることに留意する。

- 1 これまで小児科定点のみからの報告であったが、今後は全医療機関で患者の年齢に関係なく百日咳を診断した場合は届出報告の対象となる。
- 2 五類感染症ではあるが、全数把握対象疾患であり、届出票に記された項目について報告する必要がある。
- 3 これまでは臨床症状のみによる診断での届出であったが、今後は百日咳の臨床症状に加え、百日咳菌の分離同定、百日咳菌遺伝子の検出、各種抗体検査により、百日咳の検査診断がなされたもののみが届出の対象となる(ただし、検査確定例と接触歴のある百日咳の臨床所見を有する症例は検査診断が実施されていない場合であっても例外的に報告の対象となる)。

1) 診断(検案)した者(死体)の種類: 該当する方を選ぶ。初診時に死亡していて死体の検案をした場合は、「感染症死亡者の死体」を選択し、それ以外、初診時に患者が生存していた場合は「患者(確定例)」である。

2) 性別: 該当する方を選ぶ。

3) 診断時の年齢: 検査診断により百日咳と診断した時点での年齢を記載する。なお、患者が0歳である場合は月齢を記載する。

4) 症状: 該当する症状すべてに○をつける。項目として挙げられていなくても、重要な症状や診断に際して有用であった症状について、「その他」の欄に記載する。届出後に急性脳症などの合併症が出現した場合や死亡した場合には、届出後であっても、送付した用紙に追加記載するなどして、再度保健所に報告することは疾病の重症度を把握するうえで有用である。また、脳症を合併した場合には、さらに急性脳炎(五類感染症全数把握疾患)の届出を行うことが必要となる。

5) 診断方法: 百日咳は発症日から検体採取までの時間経過と実施した検査の種類が結果に非常に大きく影響するため、検体採取日を含め、正確な情報収集が必要となる。

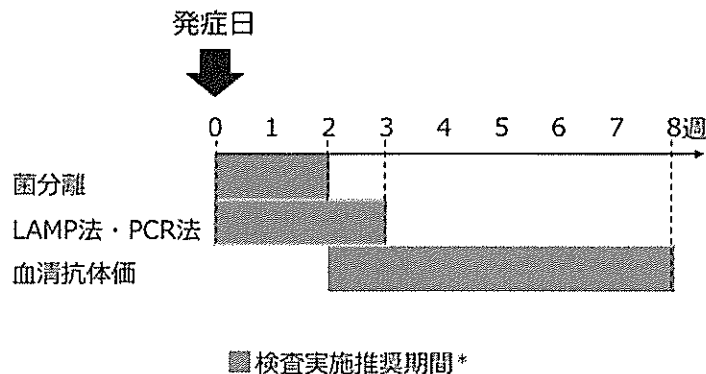
※抗菌薬適正使用の観点から、臨床的に抗菌薬治療開始の判断材料となるのは、分離培養による百日咳菌の検出および病原体遺伝子の検出で、血清抗体価は判断材料とならない。

①分離同定による病原体の検出: 検体の種類と採取日と結果を明記する。

②検体からの病原体遺伝子の検出: 検体の種類と採取日と結果を明記する。検査方法については、LAMP法、PCR法のいずれかを確認し、明記する。

※PCR法陽性の場合、百日咳以外のパラ百日咳菌等の類縁菌による感染症の可能性があるが、

感染症法上の届出対象としては*Bordetella pertussis*感染症の場合のみである(資料1参照)。



発症日からの経過期間(週)に基づいた各種検査の実施タイミング(米国CDC資料を参照し作成)

\*この期間外でも検査は実施可能であるが、結果の解釈には注意が必要である

### ③抗体の検出:

a. 抗体の種類:抗PT IgG ・ その他( )、結果:単一血清で抗体価の高値

実施された検査により抗PT-IgG抗体、またはその他を選ぶ。「その他」を選んだ場合は検査した抗体名を具体的に記載する。「結果」は、抗体価を必ず記載する。

2018年1月現在国内において承認されている単一血清での抗体価で百日咳を診断できる検査は、抗PT-IgG抗体(百日咳抗体EIA:デンカ生研)ならびに抗百日咳菌IgM・IgA抗体(ノバグノスト:シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス)の2種類のみである。

抗PT-IgG抗体(百日咳抗体EIA)はワクチン接種後の小児、ワクチン歴不明な場合や成人は、単血清で判断できないことが多く、ペア血清が必要となる。しかし、単血清しか採取できなかった場合、国内外の知見から、100 EU/mL 以上あれば、ほぼ「急性感染」を確定できるであろう、とされている。よって、単血清を用いた診断をする場合、100 EU/mL以上を抗体価の高値とみなす(ただし、検体が咳発症後2週間以上経過した後に採取されたものである必要がある)。

注意点として、乳児は免疫系が未発達のため百日咳菌に感染しても抗体価が100 EU/mL以上とならない場合があること、百日咳含有ワクチン接種によっても抗体価が上昇するため感染とワクチン免疫を区別できないことが挙げられる。WHOでは、乳児と百日咳含有ワクチン接種後1年未満の者に対し抗PT-IgG抗体による診断を推奨していない。

抗百日咳菌IgM・IgA抗体(ノバグノスト)は新しく開発された検査方法で、世界的にもまだエビデンスが少なく、現在検査実施の適切なタイミングも含め検査基準について検討中である。現時点では民間検査会社の検査方法に従った検査により陽性結果であれば届出対象となる。

なお、抗FHA-IgG抗体検査は、ほかの病原体との交差反応や百日咳含有ワクチンの影響を

受けるため、届出のために必要な検査所見として適しておらず、同検査のみ陽性の場合には届出対象とはならない。

★注意点★

民間検査会社の情報を引用した HP を見ると、抗 PT-IgG 抗体 10EU/mL をカットオフ値としている場合が散見される。

[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/470038\\_22300AMX00565000\\_A\\_01\\_05.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/470038_22300AMX00565000_A_01_05.pdf)

カットオフ値:10EU/mLは、乳児の感染防御レベルとされる。

<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-07.pdf> (感染症流行予測調査報告書より)

正確には過去のワクチン接種により獲得された防御レベルの免疫(あるいは過去の感染も含むと考えられる)を指しており、単一血清検査による「10EU/mL以上」が「急性感染」による抗体価の上昇を指しているわけではない。「100 EU/mL 以上」を確定百日咳と判定することは世界的に認知されているが、「10~100 EU/mL」+「百日咳含有ワクチン(日本では、DPTワクチン、DPT-IPVワクチンの2種類がある)接種歴なし、または不明」を確定百日咳とすることについては、確定診断例の届出対象とはならない。従って特にワクチン接種から期間が短い乳幼児では血清抗体ではなくて菌分離とLAMP法もしくはPCR法による遺伝子検索を優先する。

b. ペア血清で抗体価の有意上昇

i) 1回目(急性期)の抗PT IgG抗体価が10EU/mL未満で、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が10EU/mL以上になれば「抗体陽転」と判断し、届出基準を満たすと考える。

ii) 1回目(急性期)の抗PT IgG抗体価が10 EU/mL以上かつ100EU/mL未満で、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が2倍以上の上昇を認めた場合には「有意上昇」と判断し、届出基準を満たすと考える。

※一定濃度血清希釈法で測定される酵素免疫(EIA)法において、抗PT-IgG抗体価の「有意上昇」とは1回目(急性期)の抗体価に比して、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が2倍以上の上昇を認めた場合を指す。

上記のように、検体採取日、抗体価、検査方法すべてが陽性の判断に重要であることから、これらの情報についても必ず記載する。

④ その他の検査方法:

上記以外の検査結果で百日咳が診断されている場合にはその際に使用された検体と検体採取日、並びに結果を記載する。

⑤ 臨床決定: 検査確定例( )との接触:

百日咳特有の臨床所見を有し、かつ検査確定例と感染可能期間に接触のあった場合（疫学リンク例）は検査による陽性結果がなくても届出対象となる。（ ）内には確認可能な、検査確定例との続柄等を入力する（母、兄など）。なお、この場合の接触とは検査確定例が感染可能期間にある時期に2m以内でマスクの着用なく時間、空間を共有したことを指す（飛沫感染）。

※届出後保健所等から追って疫学的リンクの確認のために感染源となった確定例について問い合わせがあると思われるのでご協力のほどよろしく申し上げます。

6) 初診年月日: 初診日を記載する。発症日ではない。

7) 診断(検案(※))年月日: 診断日(検案日)を記載する。

8) 入院年月日(入院例のみ): 症例が入院した場合は入院日を記載する。

9) 感染したと推定される年月日: 感染源と接触したと推定された日付を記載する。特に検査を必要としない疫学リンク例については必ず記載する。

10) 発病年月日: 症状が出現した日を記載する。適切な検査が実施されているか、といった評価や疫学的リンク例の判定などに有用な情報であるため、できるだけ詳細な情報(●月上旬、ではなく○月○日)を収集する。

11) 死亡年月日: 症例が死亡した場合は記載する。

## 12) 感染原因・感染経路・感染地域:

感染源調査、集団発生の探知、感染拡大防止に有用であり、感染症対策に直結した重要な項目である。

### ①感染原因・感染経路

- ・ (確定・推定)の選択についての判断基準は示されていないので、状況により判断し、いずれかに○をつける。
- ・ 家族内感染については、家族や親類等の中で百日咳と検査診断された症例、または百日咳特有の症状を有していた人全員に○をつける。特に患者が6か月未満の乳児の場合、訪問客等も含め確認する。可能であれば、それらの人の症状出現期間を確認する。
- ・ 流行の有無については、患者が所属する組織、団体などで百日咳患者の発生があれば該当する場所に○をつける。

※感染源と考えられる者がある場合には、本人との関係性を記載する(例: 家族や職場の同僚など)。追って保健所から、疫学的リンクを確認するために、感染源とされる症例に関する疫学調査としての問い合わせがあった場合は協力をお願いしたい。そのため、感染源と考えられた者について既に届出が行なわれている場合には、送付した届出用紙などの情報を付記しておくことが望ましい。

### ②感染地域



- ・潜伏期間(通常10日程度)、当該者の旅行・帰省などの移動歴、流行状況などを考慮し、感染したと考えられる期間にどこにいたかを記載する。
- ・日本国内の場合には、都道府県名と可能な限りその詳細地域・場所を記載する。
- ・国外の場合には、国名と可能な限りその詳細地域・場所を記載する。渡航歴などが確認されない場合は国外不明としない。

### ③百日咳含有ワクチン接種歴

- ・ワクチン接種の有無、ワクチンの種類、接種年月日、製造会社およびLot番号を記載する。母子健康手帳やカルテの記録などでできるだけ確認して記載する。記憶のみの場合には、「記憶による」などと欄外に記載することが望まれる。
- ・全部のワクチン接種歴が分からなくても不明な場合は不明に○をつけ、わかる範囲で記載する。
- ・ここでの百日咳含有ワクチンとは、三種混合ワクチン(DPT)、四種混合ワクチン(DPT-IPV)を指す。
- ・海外などで成人用三種混合ワクチン(Tdap)の接種歴がある場合は「その他」に記載する。

## 4. その他(用紙に記載箇所のない情報)

公衆衛生上の対策の必要性に応じて、発生届出に基づき、保健所などから百日咳患者の家族・職場等の状況や地域の流行状況、検査実施における詳細について問合せなどがあることがある。さらに、感染症法にもとづく積極的疫学調査では、一定期間地域において菌株確保を含めたサーベイランスの強化を保健所から依頼されることがある。

特に患者が6か月未満の乳児である場合は周囲に感染源がいることが考えられるため、公衆衛生対応や再発防止に向けた、感染症対策上の重要な情報となるため、周囲の感染源について保健所等から追加で問い合わせがあった場合はご協力をお願いしたい。

また、今回のサーベイランスの変更は国内の百日咳の疫学の把握にある。特にこれまで報告対象でなかった成人については今後報告される情報が国内のベースラインとなるため、できるだけ正確な報告をお願いしたい。また、報告時と状況が変化した場合(死亡例、合併症や後遺症などの発生)は、追加で保健所に連絡することが望ましい。

【資料1】

感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：20百日咳

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html>

(1) 定義

*Bordetella pertussis* によって起こる急性の気道感染症である。

(2) 臨床的特徴

潜伏期は通常5～10日(最大3週間程度)であり、かぜ様症状で始まるが、次第に咳が著しくなり、百日咳特有の咳が出始める。乳児(特に新生児や乳児早期)ではまれに咳が先行しない場合がある。

典型的な臨床像は、顔を真っ赤にしてコンコンと激しく発作性に咳込み(スタッカート)、最後にヒューと音を立てて息を吸う発作(ウープ)となる。嘔吐や無呼吸発作(チアノーゼの有無は問わない)を伴うことがある。血液所見としては白血球数増多が認められることがある。乳児(特に新生児や乳児早期)では重症になり、肺炎、脳症を合併し、まれに致死的となることがある。

ワクチン既接種の小児や成人では典型的な症状がみられず、持続する咳が所見としてみられることも多い。

(3) 届出基準

ア 患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ、(4)により、百日咳患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を、7日以内に行わなければならない。ただし、検査確定例と接触があり、(2)の臨床的特徴を有する者については、必ずしも検査所見を必要としない。

イ 感染症死亡者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、百日咳が疑われ、かつ、(4)により、百日咳により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を、7日以内に行わなければならない。

(4) 届出のために必要な検査所見

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	鼻腔、咽頭、気管支などから採取された検体
PCR法による病原体の遺伝子の検出	
抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意な上昇、又は単一血清で抗体価の高値)	血清

※ PCR法はLAMP法などを含む。

【資料2】

別記様式 5-20

百日咳発生届

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

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条第1項（同条第6項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 平成 年 月 日

医師の氏名 \_\_\_\_\_ 印 \_\_\_\_\_  
(署名又は記名押印のこと)

従事する病院・診療所の名称 \_\_\_\_\_

上記病院・診療所の所在地(※) \_\_\_\_\_

電話番号(※) ( ) \_\_\_\_\_

(※病院・診療所に従事していない医師にあつては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検案）した者（死体）の種類
・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体

2 性別	3 診断時の年齢（0歳は月齢）
男・女	歳（ か月）

<p>4 症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・持続する咳 ・夜間の咳き込み ・呼吸苦</li> <li>・スタックカート ・ウーブ ・嘔吐</li> <li>・無呼吸発作 ・チアノーゼ ・白血球数增多</li> <li>・肺炎 ・痙攣 ・脳症（急性脳炎の届出もお願いします）</li> <li>・その他（ ）</li> </ul>	<p>12 感染原因・感染経路・感染地域</p> <p>①感染原因・感染経路（ 確定・推定 ）</p> <p>1 家族内感染</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・母親 ・父親 ・同胞 ・祖父母</li> <li>・その他（ ） ・不明</li> </ul> <p>2 流行の有無</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・幼稚園 ・学校 ・職場</li> <li>・その他（ ） ・不明</li> </ul> <p>②感染地域（ 確定・推定 ）</p> <p>1 日本国内（ 都道府県 市区町村）</p> <p>2 国外（ 国 詳細地域 ）</p> <p>③百日せき含有ワクチン接種歴</p> <p>1回目 有（ か月）・無・不明</p> <p>ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明）</p> <p>接種年月日（S・H 年 月 日 ・不明）</p> <p>製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>2回目 有（ か月）・無・不明</p> <p>ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明）</p> <p>接種年月日（S・H 年 月 日 ・不明）</p> <p>製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>3回目 有（ か月）・無・不明</p> <p>ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明）</p> <p>接種年月日（S・H 年 月 日 ・不明）</p> <p>製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>追加接種 有（ 歳）・無・不明</p> <p>ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明）</p> <p>接種年月日（S・H 年 月 日 ・不明）</p> <p>製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>その他：海外で成人用百日せき含有ワクチン（Tdap）の接種歴がある場合</p> <p>接種年月日（H 年 月 日 ・不明）</p> <p>製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p>
<p>5 診断方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・分離・同定による病原体の検出</li> <li>検体：鼻腔スワブ・咽頭ぬぐい液・喀痰</li> <li>その他（ ）</li> <li>検体採取日（ 月 日）結果（陽性・陰性）</li> <li>・検体からの病原体遺伝子の検出</li> <li>検体：鼻腔スワブ・咽頭ぬぐい液・喀痰</li> <li>その他（ ）</li> <li>検体採取日（ 月 日）結果（陽性・陰性）</li> <li>検査方法：PCR法・LAMP法</li> <li>・抗体の検出</li> <li>抗体の種類：抗PT IgG ・その他（ ）</li> <li>結果：単一血清で抗体価の高値</li> <li>抗体価（ ）検体採取日（ 月 日）</li> <li>・ヘア血清で抗体価の有意上昇</li> <li>検体採取日（1回目 月 日 2回目 月 日）</li> <li>抗体価（1回目 2回目 ）</li> <li>検査方法：EIA・その他（ ）</li> <li>・その他の検査方法（ ）</li> <li>検体（ ）</li> <li>検体採取日（ 月 日）</li> <li>結果（ ）</li> <li>・臨床決定：検査確定例（ ）との接触</li> </ul>	
<p>6 初診年月日 平成 年 月 日</p> <p>7 診断（検案(※)）年月日 平成 年 月 日</p> <p>8 入院年月日（入院例のみ） 平成 年 月 日</p> <p>9 感染したと推定される年月日 平成 年 月 日</p> <p>10 発病年月日（*） 平成 年 月 日</p> <p>11 死亡年月日(※) 平成 年 月 日</p>	

(1, 2, 4, 5, 12 欄は該当する番号等を○で囲み、3, 6から11 欄は年齢、年月日を記入すること。

(※) 欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。

(\*) 欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。

4, 5 欄は、該当するものすべてを記載すること。)

平成29～令和元年度  
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)  
「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学  
手法の確立のための研究」班  
分担研究報告書

地域における季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析に関する研究

研究分担者	砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	松井 佑亮	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	安座間 陽輝	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	浦崎 達貴	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	宮里 義久	沖縄県宮古保健所
	向川原 充	沖縄県立宮古病院
	福岡 夕紀	沖縄県立宮古病院
	竹井 太	うむやすみゃあす・ん診療所

**研究要旨** 季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、地域における公開されている疫学・病原体等の情報を収集すると共に、インフルエンザ迅速検査に関する情報収集を継続した。定点当たり10以上の期間に限定し迅速検査結果を元にTest-negative designを用いたインフルエンザワクチン効果の分析を行った結果、6か月～5歳のワクチン効果(VE)は56.3%、65歳以上のVEは83.4%と算出することができた。また、地域のVEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期のVE情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

A. 研究目的

季節性インフルエンザのサーベイランスは、従来の、患者情報としては、全国約 5000 か所で行われている定点サーベイランス、全国約 500 か所の基幹病院定点におけるインフルエンザによる入院サーベイランスがあり、病原体情報としては、ワクチン株採取の目的を主としたウイルスサーベイランスなどが行われてきた。2016 年 4 月からの改正感染症法施行により、インフルエンザのウイルスサーベイランスの根拠(感染症法第 14 条の

2)や調査単位(病原体定点、流行期、非流行期の区別化、インフルエンザ様疾患)が明確化された。患者情報と病原体情報を有機的に組み合わせ、我が国のインフルエンザサーベイランスをさらに改善させる可能性がある点で大きな試みである。また、2018/19 シーズンからは、受診患者数を定点当たり報告数から推計するにあたり、外来延べ受診者数で割り戻す方式が採られる結果、推計受診患者数は正確性をより増している。

これらのサーベイランスシステムの変更に關し

て、運用面での課題、総合的にどのような有用性があるかなどの検証は重要である。加えて、インフルエンザ対策において重要なワクチンの有効性を毎シーズン検証していくにあたり、地域における流行状態を、サーベイランスにおいてどのように規定出来るか、という点は重要である。すなわち、地域住民を対象としてインフルエンザワクチンの有効性を把握するにあたり、対象集団(住民)がウイルスの曝露を受けていることが担保される必要がある(at risk の確保)。そのための指標として、サーベイランスがどの程度以上の数値(定点当たり報告数あるいは推計受診患者数を用いた人口当たりの発生数など)を示している場合にワクチン有効性検証が可能かを、サーベイランスのシステム評価と共に行うのが本研究の目的である。

沖縄県など多くの離島からなる地域においては、島嶼地域の特色として感染症に対する住民の免疫学的な背景については比較的単一と考えられ、インフルエンザなどが流行している状況下におけるワクチン有効性の評価などを行うには有利な地理的特色を有する。また、沖縄県においては、毎冬のように八重山保健所管内では突出した定点当たり患者報告数を記録するなど(2018年第3週は定点当たり203.33と全国最高値)、インフルエンザサーベイランスシステムの評価と連動したワクチン有効性の検証を実施するにふさわしいフィールドである。また、宮古島市においては、長年に渡りインフルエンザワクチン接種補助事業が主に小児を対象として行われていることから、ワクチン有効性についての分析の重要性が高い。

本研究の実施により、インフルエンザサーベイランスのシステム評価及び関連するワクチン有効性のサーベイランス上の実施可能な指標を把握することで、インフルエンザサーベイランスの地域及び国レベルにおける改善案を提言出来るほか、ワクチン有効性に関する研究の在り方にも重要な示唆を与えるものであると考えられる。

## B. 研究方法

対象地域にある協力医療機関において、調査票による情報収集を行う。地域における協力医療機関の選定方針としては、対象地域を保健所管内とし、当該保健所管内においては、インフルエンザ定点医療機関を含み、インフルエンザ患者の診療にあたる医療機関を網羅する。実際の調整は地域の保健所及び医師会等と共に行う。

調査開始時点における対象地域は沖縄県宮古保健所管内である(宮古島市:2019年1月1日時点の推計人口は51,449人)。同地域にある宮古地区医師会(<http://miyakotikuishikai.org/>)より推薦された、インフルエンザの診療にあたる主な医療機関(研究協力機関)は7施設である(人工のほぼ9割強をカバーしていると考えられるとのこと)。

研究協力機関では、あらかじめ、インフルエンザ定点医療機関であるかどうかを確認する。調査期間において、発熱で受診し、臨床症状から医師がインフルエンザを疑って迅速検査を行った患者(インフルエンザ様疾患患者:ILI)を対象とする。

得られた情報について記述疫学(流行曲線の作成、地理的情報、属性・症状・入院及びワクチン接種歴等に関するまとめ)を行うと共に、ワクチン効果について以下の研究デザインにて実施する。

### <ワクチン効果に関する症例対照研究>

症例:別に定める流行期間(例:2019年第1~7週など)に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陽性A型であった者。

対照:症例と同じ流行期間に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陰性であった者。

解析:オッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を計算する。P値が0.05未満(両側)を統計学的に有意とする。Vaccine effectiveness(VE)=(1-OR)×100%として算出。

本研究においては、対象となるシーズンにおけるインフルエンザワクチン有効率を算出すると共に、各週の定点当たり報告数、推計受診患者数（及び人口あたりの推計患者数）、対象研究協力機関の全受診者数、対象医療機関における陽性割合（%）を別途算出し、それぞれの情報に応じて流行期間を定義し、それぞれのインフルエンザ発症に関するオッズ比と VE を算出する。VE が一定となる最小の流行指標を分析する。

### （倫理面への配慮）

元より研究協力機関から提供される情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。各研究実施機関において、情報取り扱いに必要な手続きを実施している。国立感染症研究所倫理審査承認：受付番号 991

## C. 研究結果

### 2018/19 シーズンの宮古島におけるインフルエンザ強化サーベイランス

本報告書作成時点では、研究協力医療機関において情報収集がなされた患者数は 3508 例（うち陽性者は 1218 例）であった。流行曲線並びに陽性率の推移を図 1 に、患者の属性を表 1 に示す。

ワクチン効果に関する情報としては、同保健所

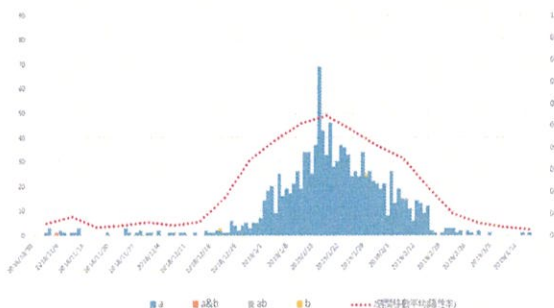


図1. 沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線及び陽性率の推移(2018年第44週～2019年第12週)

	陽性(n=1218)	陰性(n=2288)	不明(n=2)
性別(男)	656/1218(53.9%)	1202/2288(52.5%)	
年齢	16.1(0-98)	28.0(0-100)	
年齢群	6か月未満	8(0.7%)	27(1.2%)
	6か月～12歳	467(38.3%)	785(34.3%)
	13歳～17歳	174(14.3%)	133(5.8%)
	18歳～64歳	467(38.3%)	843(36.8%)
	65歳以上	100(8.2%)	485(21.2%)
不明	2	15	
体温(°C)	38.6(±0.85)	38.4(±0.86)	

度数(n)、中央値(範囲)、平均(標準偏差)  
\*国立宮古病院、徳洲会病院、下地診療所、さしもと内科、ひが小児科、いけむら小児科、うむやみこあすこ診療所

表1. 陽性患者の属性

管内において注意報・警報発令期間に限定し、定義した「流行期間」(2018年第44週から2019年第12週)において、発熱がない・38°C未満・不明のものと除外し、生後6か月未満、インフルエンザB型陽性の者・記入漏れの者を除くと、解析対象者は1060人となった(図2)。

#### 解析対象者について

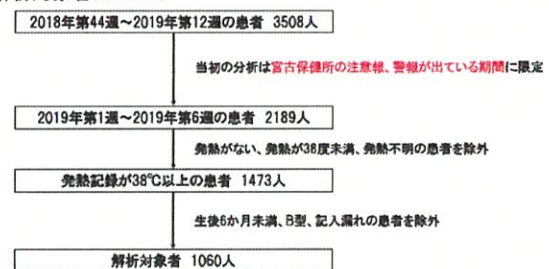


図2. ワクチン効果分析解析対象者

この患者群の属性として、インフルエンザA型陽性者(613人)の年齢中央値は12.8歳(範囲0-89歳)、陰性者(447人)のそれは10.7歳(範囲0-95歳)であり、年長小児に比較的偏った対象者となった。全年齢に関する、接種回数を考慮しないワクチン効果はOR 0.64(95%CI: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6か月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された(表2)。

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR (95% CI)	VE (%)
6か月-5歳	有/無	49/86	82/63	<b>0.44(0.27-0.71)</b>	<b>56.2</b>
6-12歳	有/無	62/113	34/69	1.11(0.67-1.86)	
13-17歳	有/無	34/93	9/21	0.85(0.36-2.04)	14.7
18-64歳	有/無	45/109	41/97	0.98(0.59-1.62)	2.3
65歳以上	有/無	9/13	25/6	<b>0.17(0.05-0.57)</b>	<b>83.4</b>
全年齢	有/無	199/414	191/256	0.64(0.50-0.83)	35.6

■ 2回接種のみ

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR (95% CI)	VE (%)
6か月-5歳	有/無	32/86	54/63	<b>0.43(0.25-0.75)</b>	<b>56.6</b>
6-12歳	有/無	44/113	24/69	1.12(0.63-2.00)	

2018-2019 回数の影響はなかった

表2. 年齢群とワクチン効果. 接種回数考慮しない場合(上)と2回接種(下)で大きな違いは認めなかった

また、患者数の多かった6か月から5歳に関して4週間ごとのVEを比較した(図3)。これによると、2019年第1週から8週まで比較的一定なVEが得られた。この8週間の宮古保健所管内におけるインフルエンザ定点当たり報告数推移を検討すると、おおよそ定点当たり12程度以上の報告数であった(図4)。

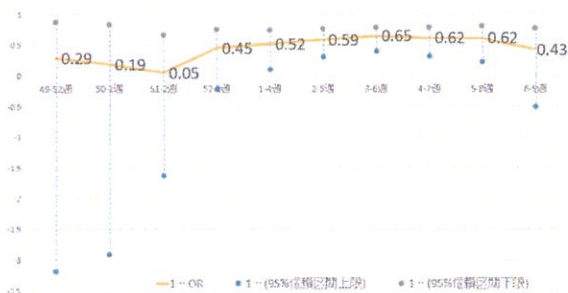


図3. 6ヶ月-5歳に限定した4週間毎のワクチン効果(1-OR)比較

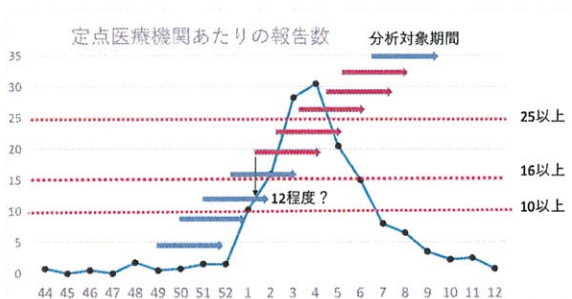


図4 2018/19シーズンの宮古保健所管内における定点当たり報告数推移(青線)と定点当たりの報告数(縦軸)、ならびにVE分析の期間(4週毎)

#### D. 考察

本研究は、一定の状況下で流行期に限定した提供された情報から、地域の断片的な情報ではあるが、予備的なワクチン効果については分析が可能ではないかと検討した結果である。

全年齢に関する、接種回数を考慮しないワクチン効果はOR 0.64(95%CI: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6か月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された。また、65歳以上でも、発症を抑える点で有意な有効性を示す結果が得られたが、やはり年齢中央値の情報等から代表性と言う点で、高齢者に関する知見とするには情報が不足していると考ええる。

本研究が宮古保健所管内で実施されるきっかけが行政によるインフルエンザワクチン補助事業の有効性に関する関心の高まりであり、その対象は主に小児であったことから、暫定ながら、重症化しやすい乳幼児への有意な有効性と言う結果は意義のあるものと考えられた。

今回VEを算出に当たり、地域のインフルエンザの流行状況を加味したところ、VEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。海外でシーズン中から早期のVEに関する情報が発信されることと同様に、シーズン中であっても、国内サーベイランスを目安として早期のVE情報が得られる可能性があると考えられた。インフルエンザは毎シーズンの流行ウイルスが異なるなど、1シーズンの観察ではVE把握に必要な指標の把握とするには不十分であるが、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待できる結果となった。

今回の調査においては、検査は迅速診断検査であり、PCR は一部のみしか行っていない、ワクチン接種日の記載があいまいな場合があった、医療機関ごとの検査対象の基準が若干異なっていた可能性があったといった制限があった。これらを補完し、調査の精度を上げることでより正確な結果が期待できると考える。

#### E. 結論

季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、情報収集、解析を行った。地域のVEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期のVE情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

#### F. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし



平成29～令和元年度  
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)  
「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学  
手法の確立のための研究」班

分担研究総合報告書

百日咳

研究分担者 大塚菜緒 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者 文元 礼 国立感染症研究所 細菌第二部  
蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部

【研究要旨】百日咳感染症の新規血清診断法であるノバグノスト百日咳/IgA, IgM についてキット性能評価を行なった。また、国内健常人における抗百日咳菌 IgA, IgM 抗体の保有調査を実施したところ、抗 IgA は加齢とともに抗体価が上昇し、抗 IgM は減少する傾向が認められた。両抗体とも特定の年齢層で抗体保有率が高いことが判明し、当該キットを用いた百日咳診断には注意を要すると判断された。一方、国内健常人においては乳幼児期の百日せきワクチン接種直後の年齢である 1-2 歳群と比較して、3-6 歳群では急速に抗百日咳毒素(PT) IgG の量および質が低下していることが明らかとなり、この年齢群へのさらなるワクチン追加接種の必要性が指摘された。

## A. 研究目的

百日咳は百日咳菌(*Bordetella pertussis*)により引き起こされる急性呼吸器感染症である。百日咳は感染症法第五類感染症であるが、2018 年 1 月より小児科定点把握疾患から全数把握対象疾患に変更された。これに伴い、届出には検査診断が必須となったため、国内百日咳サーベイランスの精度向上が期待されている。

百日咳の検査法としては、菌分離、遺伝子検査(百日咳 LAMP 法)、抗体検査(抗百日咳毒素(PT) IgG 測定法、抗百日咳菌 IgA・IgM 測定法)が健康保険適応となっている。このうち、抗百日咳菌 IgA・IgM 測定法は 2016 年に新たに導入された検査法であり、健康保険適応されているものの十分な性能評価がされていなかった。また、国内健常人における抗百日咳菌 IgA・IgM の保有状況についても不明であったため、調査が必要であった。

また、百日咳はワクチン予防可能疾患

(VPDs)の一つとされ、我が国では百日せきを含む 4 種混合ワクチン(DPT-IPV)を乳幼児期に 4 回接種するスケジュールとなっている。ところが、百日せきワクチンの免疫持続期間は 4~12 年と推定されており、2018 年の百日咳国内サーベイランスでは 7 歳をピークとした 5 歳から 15 歳未満までの学童期の小児患者が全体の 64%を占めた。さらに、この患者年齢群の 81%に 4 回のワクチン接種歴があることが判明した。そこで、今後有効な感染防御策を講じる上で国内健常人が保有する百日咳抗体の量および質について年齢別の調査を行う必要があった。

以上の背景を踏まえ、本研究班では 1)新規血清診断法「ノバグノスト百日咳/IgA, IgM」のキット性能評価、2)国内健常人における抗百日咳菌 IgA, IgM の抗体保有調査、3)国内健常人における抗 PT IgG, 抗繊維状赤血球凝集素(FHA) IgG の量的・質的評価、を行なった。

## B. 研究方法

### 1. 血清検体(キット性能評価)

国立感染症研究所に保存されている百日咳患者血清 26 検体(15 人, 0~14 歳)と健常人血清 18 検体(18 人, 0~62 歳)を供試した。患者は遺伝子検査(LAMP 法)により確定診断されたものである。

### 2. 血清検体(健常人抗体保有調査)

国立感染症研究所・血清銀行に保存されている国内健常人血清 460 検体(2015-2016 年採血, 1~60 歳)を供試した。抗体価の年齢群別解析では 1~60 歳を表 1 または図 2 のように区分して解析を行なった。

### 3. 抗体価測定

抗百日咳菌 IgA, IgM 抗体はキット添付文書に従って測定し, 各抗体価はノバグノスト単位(NTU)として算出した。判定は < 8.5 NTU を陰性, 8.5~11.5 NTU を判定保留, > 11.5 NTU を陽性とした。抗 PT, 繊維状赤血球凝集素(FHA) IgG 抗体価は in-house ELISA 法にて測定し, 国内百日咳標準血清(JNIH-10)を用いて EU/ml として算出したのち, 換算式により国際単位(IU/ml)に変換した。

### 4. 抗原抗体結合力(avidity index: AI)測定

抗 PT IgG, FHA IgG 抗体の抗原抗体結合力は, 1.5 M チオシアン酸アンモニウム(NH<sub>4</sub>SCN)を解離剤として用いて測定した。測定は上述の in-house ELISAs と同様に実施し, 血清添加後に NH<sub>4</sub>SCN を添加する操作を加えた。AI は次に示す計算式で算出した: 
$$\frac{([\text{NH}_4\text{SCN 存在下での検体の OD}_{405} \text{ 値} - \text{ブランクの OD}_{405} \text{ 値}]/[\text{NH}_4\text{SCN 非存在下での検体の OD}_{405} \text{ 値} - \text{ブランクの OD}_{405} \text{ 値}]) \times 100\%}$$

(倫理面への配慮)

試料提供者の個人情報には削除され, 個人が特定できないよう配慮した。また, 国内血清銀行では血清検体の研究利用について, 試料提供者に

対し口頭および文書により説明し同意を得ている。本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認を受けた(承認番号 886)。

## C. 研究結果

### 1. ノバグノスト百日咳/IgM, IgA の性能評価

図1に患者血清 26 検体と健常人血清 18 検体の抗体価分布を示した。ノバグノスト百日咳/IgA キットは患者血清 3 検体が陽性, 残り 23 検体が陰性と判定された。一方, 健常人血清は 1 検体が陽性, 1 検体が判定保留, 残り 16 検体が陰性と判定された。この成績から本キットの感度は 11.5%, 特異度は 88.9%と評価された。ノバグノスト百日咳/IgM キットは患者血清 2 検体が陽性, 4 検体が判定保留, 残り 20 検体が陰性と判定された。一方, 健常人血清はすべて陰性と判定された。この成績から本キットの感度は 7.7%, 特異度は 100%と評価された。

### 2. 健常人における抗百日咳菌 IgA, IgM の抗体保有調査

抗 IgA は年齢とともに抗体価が上昇し( $r=0.27$ ,  $P<0.001$ ), 抗 IgM は年齢とともに抗体価が低下する傾向が認められた( $r=-0.37$ ,  $P<0.001$ )。1-5 歳群を基準にして抗体価を年齢群別に比較解析したところ, 抗 IgA はその他全ての年齢群で抗体価が有意に高く, 特に 46-50 歳群で最も高い平均抗体価を示した(図 1)。一方, 抗 IgM は学童期で高い抗体価が検出され, 11-15 歳群で最も高い平均抗体価が認められた。なお, 抗 IgA と IgM の抗体価間に有意な相関は認められなかった。

次に, 健常人の抗 IgA および IgM 抗体価を, 現行の診断基準値により判定した。抗 IgA は抗体価の高い中高年層で陽性率が高く, 46-50 歳群では 17.7%が百日咳陽性または判定保留と判定された。抗 IgM は学童期を含む 6-30 歳での陽性率が高く, 11-15 歳群では 39.5%が百日咳陽性または判定保留と判定された。

### 3. 国内健常人における抗百日咳抗体の量的・質的評価

図2に年齢群別の抗PT IgG, FHA IgGの抗体価およびAI分布を示した。抗PT IgG抗体価は1-2歳群で最も高く(45.1 IU/ml), 51-60歳群で最も低かった(7.9 IU/ml)。1-2歳群を基準とすると, その他全ての年齢群で有意な抗体価の減少が認められた。同様に, 抗FHA IgG抗体価も1-2歳群で最も高く(35.5 IU/ml), 51-60歳で最も低かった(17.1 IU/ml)。抗FHA IgG抗体価は1-2歳群と51-60歳群間でのみ有意な抗体価の差が検出された。抗PT IgG, FHA IgGともに1-2歳群と比較すると, 3-6歳群では非常に低い抗体価を示した。

次に, 抗体の質的評価を加えるため抗PT IgG, FHA IgGの抗原抗体結合力(AI)を年齢群別に解析した。抗PT IgGはやはり1-2歳群で最もAIが高く(40.5%), 11-15歳群を除くその他の年齢群では1-2歳群と比較して有意にAIが低かった(26.5-31.9%)。一方, 抗FHA IgGは16-20歳群で最も高いAIを示し(50.4%), 51-60歳群で最も低いAIを示した(39.4%)。1-2歳群を比較基準とすると, 3-6歳群は抗PT IgGのAIが非常に低かったのに対し( $P < 0.01$ ), 抗FHA IgGのAIは同程度であった( $P = 0.715$ )。

### D. 考察

少量の百日咳患者血清および健常人血清を用いた「ノバグノスト百日咳/IgM, IgA」のキット性能評価試験では, 両測定キットともに高い特異性を示したが, 感度が10%前後と非常に低いことが示された。また, 本キットを用いて国内健常人における抗百日咳菌IgA, IgMの保有状況を調査したところ, 被験者の年齢が抗体価に大きく影響し, 抗IgAは中高年層, 抗IgMは学童期の年齢層で保有率が高くなる傾向を示した。さらに, 現行の診断基準値を適用した場合, これらの年齢層では高い割合で百日咳陽性または判定保留と診断さ

れ得ることが判明した。百日咳の血清診断では, 診断抗原の種類および純度が検査精度に大きく影響することが報告されている。例えばFHAは他の細菌によっても類似タンパク質が産生されるとの報告があり抗FHA抗体の検出は特異度が低いことが知られている。本キットでは抗IgAの診断抗原にPTとFHAの混合物が用いられているため中高年層で抗IgA抗体価が高い理由の考察が難しいが, 抗PT IgAを反映した百日咳菌の不顕性感染が考えられた。一方, 抗IgMの診断抗原には不活化百日咳菌体を用いられており, 精度が低い抗原を用いたことに起因する偽陽性が懸念された。

国内健常人における百日咳抗体の量的質的評価では, 乳幼児期の百日せきワクチン接種直後の年齢である1-2歳群は, 抗PT IgG, FHA IgGともに他の年齢群よりも有意に高い抗体価を有することが明らかとなった。抗体の質を評価する指標であるAIも, 抗PT IgGについては他の年齢群よりも高い値を示したが, 抗FHA IgGに関しては比較的低い値であった。また, 1-2歳群に比べて3-6歳群では抗PT IgG, FHA IgGともに抗体価・AIが低い値を示した。このことより, 乳幼児期のワクチン接種により得られた有効な抗PT IgGが急速に減弱する可能性が示唆された。

### E. 結論

精度の高いサーベイランスには, 正確な検査診断が不可欠である。本研究で抗百日咳菌IgAおよびIgMを測定する百日咳新規血清診断法は, 感度が非常に低いことが判明した。さらに, 被験者の年齢が抗体価に大きく影響を与えることから, それぞれ診断精度が低くなる年齢層が認められた。以上のことから, 当該キットを用いた百日咳診断には注意を要すると判断された。

また, 我が国では乳幼児期のワクチン接種直後の年齢である1-2歳群と比較して, 3-6歳群では抗PT IgGが抗体価・AIともに有意に低いこと

が明らかとなった。これはワクチン接種により得られた有効な抗 PT IgG が急速に減弱する可能性を示唆している。今後国内百日咳患者数を抑制するためには、3-6 歳群へのワクチンの追加接種など感染防止策が必要であることが指摘された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

1. Moriuchi T, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K, Kamachi K. A high seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among Japanese adults: Qualitative and quantitative analyses. *PLoS One* 12(7): e0181181, 2017.
2. Fumimoto R, Otsuka N, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamiya H, Kamachi K. 2019. Age-related differences in antibody avidities to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in a healthy Japanese population. *Vaccine* 37:2463-2469.
3. Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, et al. Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to *Bordetella pertussis* in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219255.

学会発表

1. 神谷元, 蒲地一成. 2016 年の百日咳流行とその細菌学的解析. 第 91 回日本細菌学会総会. 2018 年 3 月, 福岡.
2. 文元礼, 大塚菜緒, 神谷元, 蒲地一成. 健常人における抗百日咳菌 IgA 抗体と抗 IgM 抗体の保有調査. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.
3. 砂川富正, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 上月愛留, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳. 百日咳新時代~新しいサーベイランスの導入と疫学の現状~. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.
4. 上月愛留, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳, 砂川富正. 全数把握疾患への変更により明らかになった日本の乳児百日咳の疫学. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

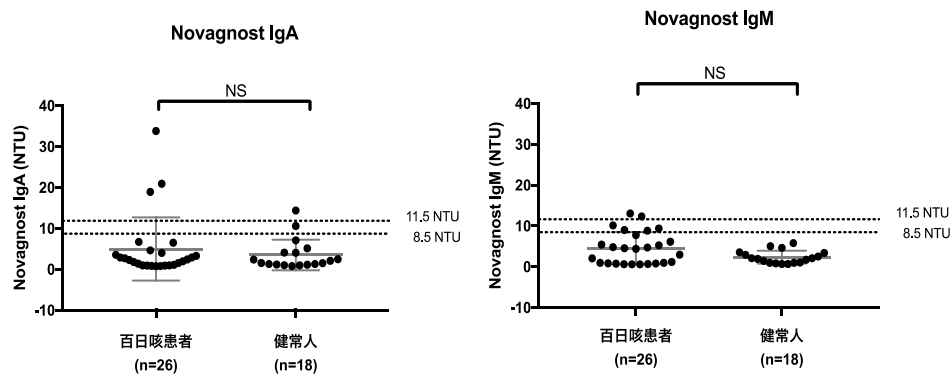


図1. 百日咳患者と健康人における百日咳菌IgAとIgM抗体価の分布. 患者血清(26検体)と健康人血清(18検体)をノバグノスト百日咳/IgA, IgM測定キットに供試し, 抗百日咳菌IgAとIgMのノバグノスト単位(NTU)をプロットした

表1. 国内健康人における年齢群別抗百日咳菌IgA, IgM抗体価

年齢群 (歳)	n	抗百日咳菌IgA (NTU)		抗百日咳菌IgM (NTU)	
		Mean ± SD	P value <sup>a</sup>	Mean ± SD	P value <sup>a</sup>
1-5	37	1.6 ± 1.1	-	5.5 ± 2.6	-
6-10	39	2.9 ± 2.2	0.007	7.7 ± 3.5	0.019
11-15	43	3.6 ± 3.0	<0.001	7.9 ± 3.2	0.006
16-20	34	4.1 ± 3.2	<0.001	7.3 ± 3.6	ns
21-25	39	4.0 ± 2.8	<0.001	7.2 ± 2.4	0.042
26-30	38	4.0 ± 2.5	<0.001	6.7 ± 2.5	ns
31-35	35	3.4 ± 2.9	<0.001	5.9 ± 2.3	ns
36-40	42	3.8 ± 2.4	<0.001	5.2 ± 2.0	ns
41-45	43	4.0 ± 3.5	<0.001	4.8 ± 1.9	ns
46-50	34	6.0 ± 6.3	<0.001	4.5 ± 1.8	ns
51-55	39	4.7 ± 4.2	<0.001	4.7 ± 2.0	ns
56-60	37	4.1 ± 5.1	<0.001	4.1 ± 1.6	ns

<sup>a</sup>1-5歳群を基準とし, Dunn's multiple comparison testにより統計解析を実施した.  $P < 0.05$ の場合, 有意差ありと判断した

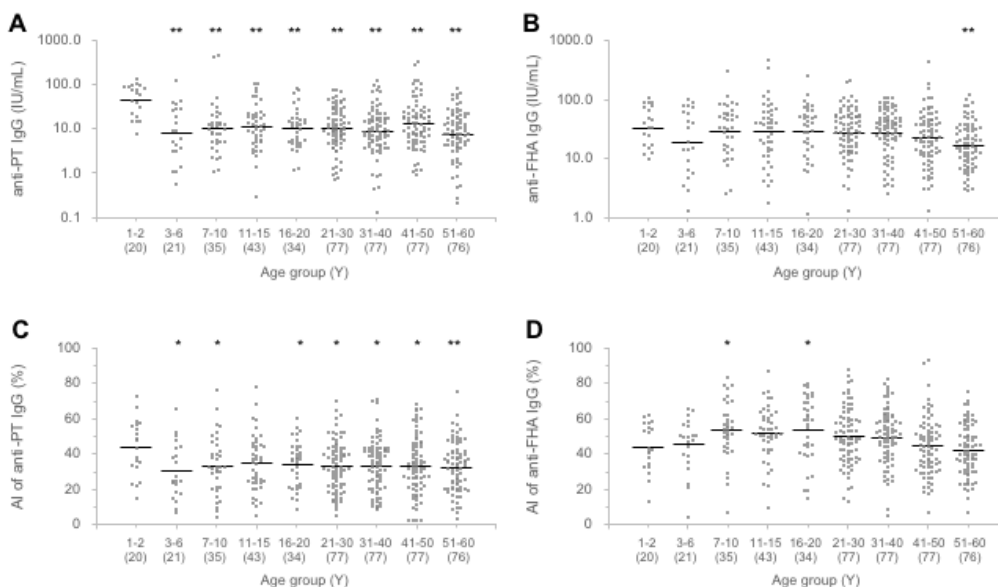


図2. 1-2歳群を基準とした各年齢群の抗PT IgG, 抗FHA IgG抗体価および抗原抗体結合力(AI) 1-2歳群と比較して統計的有意差が認められた年齢群は\* ( $P < 0.05$ )または\*\* ( $P < 0.01$ )で示した。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

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
神谷元	百日咳	竹下望	エキスパートたちが教える！ワクチン【総整理】	日本医事新報社	東京	2020	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moriuchi T Otsuka N Hiramatsu Y Shibayama K Kamachi K	A high seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among Japanese adults: Qualitative and quantitative analyses	PLoS One	12(7)	e0181181	2017
神谷元	【誰でもわかる予防接種】話題のワクチン 百日咳4種混合を含めて	小児看護	40巻5号	572-577	2018
神谷元	百日咳患者の全数把握の意義～新しいサーベイランス開始に際して～	東京小児科医会報	36巻3号	41-45	2018
黒田 萌、神谷 元、砂川 富正.	沖縄県北大東村における百日咳集団発生の分析	小児科	60巻2号	173-181	2018
Fumimoto R, Otsuka N, Sunaginawa T, Tanaka Taya K, Kamiyama H, Kamachi K.	Age-related differences in antibody avidities to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in a healthy Japanese population.	Vaccine	37	2463-2469	2019
Fumimoto R, Otsuka N, Kamiyama H, et al.	Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to Bordetella pertussis in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis	PLoS One	14(7)	e0219255	2019
神谷元、高橋琢理、有馬雄三、砂川富正、上月愛瑠、竹田飛鳥、大塚菜緒、蒲地一成、柴山恵吾	全数把握疾患となった百日咳の生後6か月未満症例と成人症例の疫学	IASR	Vol. 40	4-5	2019
神谷元	新たなサーベイランスによる百日咳対策の変化	Pharma Medica	Vol.37 No.5	57-60	2019