

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」

研究報告書

令和5年度 総括研究報告書

研究代表者 神谷 元

令和6年(2024)年 3月

目 次

I. 総括分担研究報告	
質の高い百日咳サーベイランスの維持ならびにDPT追加接種に関する検討	1
神谷 元	
II. 分担研究報告	
1. 百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価と偽陽性原因の探索	7
大塚 奈緒	
2. 定点サーベイランスの結果に基づく全数患者把握に関する検討	12
砂川 富正	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16

厚生労働行政推進調査事業費補助金(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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」

総括分担研究報告書

質の高い百日咳サーベイランスの維持ならびにDPT追加接種に関する検討

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	塚田敬子	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	大塚菜緒	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
	小出健太郎	国立感染症研究所	細菌第二部
	後藤雅貴	国立感染症研究所	細菌第二部
	砂川富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	折目郁乃	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	皐月由香	実地疫学専門家養成コース(FETP)	
	三山豪士	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
		実地疫学専門家養成コース(FETP)	
		大阪健康安全基盤研究所	公衆衛生部

【研究要旨】2021年11月頃より、発生動向調査に報告された百日咳のうち、ある自治体の特定の医療機関から百日咳患者の報告の集積が散見された。患者の周囲や地域の発生状況を確認、さらに先行研究を実施したところイムノクロマト法による偽陽性を呈する可能性があり、イムノクロマト法百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価を実施している。百日咳疑いの患者170名から得られた検体に対し、イムノクロマト法及び比較のため百日咳菌特異的遺伝子検査LAMP法を実施し、その結果、170検体中68検体がイムノクロマト法陽性、うちLAMP法陽性は1検体のみとなり、高頻度での偽陽性が確認された（偽陽性率：40%）。サーベイランスにおいては、イムノクロマト法の使用により百日咳ではない症例が届出される可能性が示唆された。

これまでの本研究班の研究結果より、乳幼児の百日咳予防には、DPTの追加接種を実施し、学童における患者のコントロールが必要であることを示してきたが、接種時期の検討を流行予測事業の結果を用いたモデリングにより検討し、小学校入学前の追加接種が最適であることを示した。

A. 研究目的

百日咳は、主として百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) が引き起こす急性呼吸器感染症である。1歳以下の乳児では肺炎や脳炎など重症化しやすく、特に生後6カ月以下では死に至る危険性も高い。また、感染力が強く、小中学校での集団発生を発端とした地域での患者数増加、都市部での集団発

生も報告されている。免疫効果が減衰した学童や成人が、重症化が懸念されるワクチン未接種の乳児の感染源となっていることから、早期の流行探知や対応が公衆衛生上重要である。

2018年1月1日から成人を含む検査診断例の全数把握疾患として百日咳のサーベイランスが開始されたことにより、小児科定点把握疾患サーベイ

ランスでは情報が不十分であった成人を含めた疫学や患者の特徴等が明らかになってきた。

届出のための検査診断としては、従来 LAMP 法などの遺伝子検査や抗体検査が用いられてきたが、2021 年 5 月 1 日に健康保険適用、6 月 3 日に発生動向調査の届出基準に追加されたイムノクロマト法による診断例が増加している。イムノクロマト法は、迅速かつ簡便な方法であるが、百日咳菌以外の *Bordetella* 属細菌に交差反応を示すため、*Bordetella Pertussis* による百日咳のみ届出を求めている発生動向調査において、正確な検査診断例の届け出は課題である。より正確な質の高いサーベイランスを実現するため、イムノクロマト法百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の検査精度を明らかにし、イムノクロマト法をより有効に活用するための使用方法について検討することを本研究の目的としている。

また、2018 年以降行われてきた検査診断に基づく発生動向調査の解析の結果、DPT4 回接種者が学童期に多数百日咳に感染していることが明らかとなり、DPT の追加接種の必要性について提言してきた。しかし、追加接種の最適な時期についての検討は行われていなかったため、最も効果的な DPT 接種時期についても検討することとした。

B. 研究方法

1. リボテストの精度評価

倫理審査承認後の 2022 年 10 月以降に、咳嗽や百日咳に特徴的な症状(吸気性笛声、連続性の咳嗽、咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作)を主訴に全国の協力医療機関を受診し、臨床的・疫学的に百日咳が疑われた小児(0 歳～15 歳)を対象とした。

10 協力医療機関において、百日咳疑い患者を対象に、滅菌綿棒を用いて患者の鼻咽頭拭い液(2 検体)を採取し、1 検体は通常診療の一環として、民間検査会社に百日咳菌 LAMP 検査を依頼し、残り 1 検体は協力医療機関で添付文書に従ってリボテスト百日咳(研究班より配布)のイムノクロマト法

による抗原検査を実施し、比較研究を行った。

イムノクロマト法を実施した残検体を用いて、国立感染症研究所細菌第二部において、DNA を抽出し、各種遺伝子検査(マルチプレックスリアルタイム PCR 測定、16S rRNA メタゲノム解析)により、百日咳類縁菌の菌種同定や網羅的な病原体検索を行った。

なお、LAMP 法は、百日咳菌への特異性が高い、リアルタイム PCR 法と同等の検出感度をもつ利点を有すること、一方で、リアルタイム PCR 法は他の *Bordetella* 属菌も検出することがあるため、今回比較研究における基準検査として LAMP 法を対照とした。また、被験者の性別、年齢、初診年月日、検査にかかる情報(検査日、検査結果)、抗菌薬投与の有無、ワクチン接種歴の有無(接種日、製造会社)、受診時の症状(各発症日)、基礎疾患の有無、推定感染原因や感染源の情報を収集した。

以上より、百日咳菌 LAMP 法に対するイムノクロマト法の感度、特異度の検証、イムノクロマト法陽性例と陰性例の疫学情報を解析した。

なお、調査協力医並びに医療機関は以下のとおりである。

森 秀樹(森小児科医院)、西藤 成雄(西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック)、中村 豊(ゆたかこどもクリニック)、飯泉 哲哉(いいずみファミリークリニック)、久保田 恵巳(くぼたこどもクリニック)、梅本 正和(うめもとこどもクリニック)、菅谷 明則(すがやこどもクリニック)、大久保 俊樹(大久保クリニック)、中山 栄一(レープ子どもクリニック)、黒木 春郎(外房こどもクリニック)

2. 最適な DPT 追加接種の時期の検討

血清疫学データを用いて実効再生産数を算出することにより、どの年齢群への追加接種が実効再生産数を効果的に低下させるか検討する方法を用いた。

1) 抗体保有率の算出

集団の免疫保有割合として、流行予測調査報告

書のデータを用いた血清学的データから抗体保有率を算出した。年齢群別の血清学的データ
 流行予測調査報告書のデータのうち、流行があった2013, 2018年のデータを用い、年齢群を
 0~4歳、5~9歳、10~14歳、15~19歳、20~24歳、25~29歳、30~34歳、35~39歳、
 40~44歳、45~49歳、50~54歳、55~59歳、60~64歳、65~69歳、70歳以上に分類した。
 また、抗PT抗体価10EU/mL以上を免疫があるものとし、免疫がある個体の割合(有病率)を算
 出することにより、免疫を持たない個体の割合を算出した。
 なお、流行予測調査事業において百日咳の抗体検査が実施されるのは5年おきのため、今回
 は2013年、2018年に実施された調査の結果を用いた

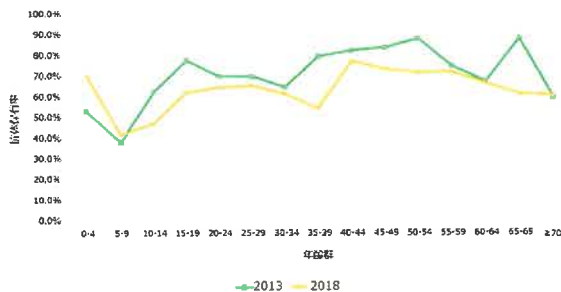


図1. 2013, 18年の年齢群別百日咳抗体価
 (流行予測調査事業より引用)

- 2) 社会的接触データから年齢の異質性を考慮した実効再生産数を算出する。
 年齢群別の社会的接触データは先行研究のデータ(Lankeshwara Munasinghe, Yusuke Asai and Hiroshi Nishiura. Quantifying heterogeneous contact patterns in Japan: a social contact survey Munasinghe et al. Theoretical Biology and Medical Modelling.2019)を用いて、1)の結果を考慮しながら接触による2次感染の平均値を実行再生産数で表す。
- 3) 次世代行列を用いた計算
 集団の年齢の異質性を考慮したい場合、年齢群

別に再生産数を考える必要があるため、各年齢群の再生産数を行列で表した次世代行列を用いて計算する。

感染が起こっている状態での次世代行列 K_e は、各再生産数に免疫を持たない個体の割合をかけることにより示せる。

$$K_e = \begin{pmatrix} (1-p_c)R_{cc} & (1-p_c)R_{ca} \\ (1-p_a)R_{ac} & (1-p_a)R_{aa} \end{pmatrix}$$

p_c は子どもの抗体保有率 p_a は大人の抗体保有率

次世代行列 K の最大固有値が基本再生産数として示される $R_0 = \rho(K)$ ため、感染が起こっている状態における、次世代行列 K_e の最大固有値が実効再生産数として示される

$$R_e = \rho(K_e)$$

ρ :最大固有値を求める関数

これらに加え、ワクチンの追加接種を想定し、抗体保有率を変化させ、その時の実効再生産数の変化をシミュレーションする。実効再生産数が最も小さくなる場合が最適な追加接種の時期となる。

C. 研究結果

1. リボテスト百日咳の精度評価

2022年10月~2024年2月に百日咳疑いと診断され、本研究に同意された170名を被験者とした。本研究には国内10医療機関に研究協力を依頼し、令和5年度の研究期間内に上記百日咳疑い患者を診察したのは9医療機関であった。

170検体のうち、イムノクロマト法では68検体が陽性、102検体が陰性と判定された。一方、百日咳菌LAMP法では1例陽性となり、百日咳菌DNAが検出された。

		LAMP法		合計
		陽性	陰性	
リボテスト	陽性	1	67*	68
	陰性	0	102	102
合計		1	169	170

表 1 イムノクロマト法と百日咳菌 LAMP 法の相関

百日咳菌 LAMP 法の結果を基準とした場合、イムノクロマト法の偽陽性率は 40%(67/169)と算出された。百日咳菌 LAMP 法陽性と判定された者を感染者、陰性と判定された者を非感染者とした場合、有病率は 0.6%(1/170)となった。感度は 1/1、特異度は 60%(102/169)、陽性的中率は 1.5%(1/68)であり、イムノクロマト法と LAMP 法の相関は非常に低い結果となった。

		リボテスト陽性 n=68		リボテスト陰性 n=102	
		n	割合	n	割合
性別	男性	37	54%	55	54%
年齢, 歳	中央値[四分位範囲] (最小値-最大値)	4	[2-6] (0-20)	5	[3-8] (0-13)
年齢群	0歳	4	6%	9	9%
	1-5歳	42	62%	48	47%
	6-12歳	19	28%	44	43%
	13-20歳	3	4%	1	1%
ワクチン接種歴	4回接種	58	85%	88	86%
	3回接種	5	7%	7	7%
	2回接種	0	0%	0	0%
	1回接種	2	3%	2	2%
	未接種	0	0%	3	3%
	不明	3	5%	2	2%

表 2-1 本研究におけるイムノクロマト法陽性例と陰性例の基本属性

		リボテスト陽性 n=68		リボテスト陰性 n=102	
		n	割合	n	割合
発症日-検査日	中央値[四分位範囲] (最小値-最大値)	6	[3-9] (0-37)	6	[3-17] (1-72)
症状(重複あり)	持続する咳	67	99%	98	96%
	夜間の咳き込み	60	88%	77	75%
	連続性の咳嗽	30	44%	20	20%
	嘔吐	20	35%	23	23%
	吸気性笛声	4	29%	4	4%
	無呼吸発作	0	0%	1	1%
基礎疾患	あり	39	57%	37	36%
	あり(喘息)	36	53%	34	33%

表 2-2 本研究におけるイムノクロマト法陽性例と陰性例の臨床所見

陽性例は、男性 37 例(54%)、年齢中央値 4 歳(四分位範囲 2-6 歳、範囲 0-20 歳)、ワクチン接種歴は、4 回以上接種済が 85%を占めていた。発症から検査までの日数は、中央 6 日(四分位範囲 3-9

日、範囲 0-37 日)であった。症状(重複あり)は、持続する咳 99%、夜間の咳き込み 88%、連続性の咳嗽 44%、嘔吐 35%、吸気性笛声 29%であった。無呼吸発作はみられなかった。基礎疾患を有する患者は 57%(39/68)、さらに基礎疾患(喘息)を有する患者は 53%(36/68)であった。

陰性例は、男 55 例(54%)、年齢中央値 5 歳(四分位範囲 3-8 歳、範囲 0-13 歳)、ワクチン接種歴は、4 回接種済が 86%を占めていた。発症から検査までの日数は、中央値 6 日(四分位範囲 3-17 日、範囲 1-72 日)であった。症状(重複あり)は、持続する咳 96%、夜間の咳き込み 75%、連続性の咳嗽 20%、嘔吐 23%、吸気性笛声 4%であった。無呼吸発作が 1 例に認められた。基礎疾患を有する患者は 36%(37/102)、さらに基礎疾患(喘息)を有する患者は 33%(34/102)であった。

陽性例と陰性例を比較して、性別や年齢に大きな違いは認められず、4 回のワクチン接種歴がある患者が同程度認められており、百日咳様の臨床症状を呈していた。基礎疾患は、陽性例の方においてやや高い割合で確認された。

2. 最適な DPT 追加接種の時期の検討

図 2-1(上),2-2(下)に 2013 年、2018 年の抗体保有率による実効再生産数の年齢群別変化を示す。

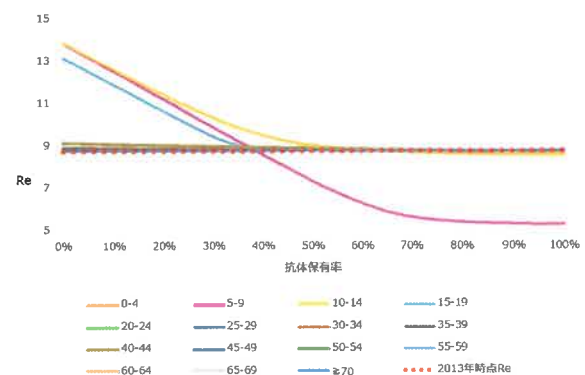


図 2-1 2013 年の抗体保有率による実効再生産数の年齢群別変化

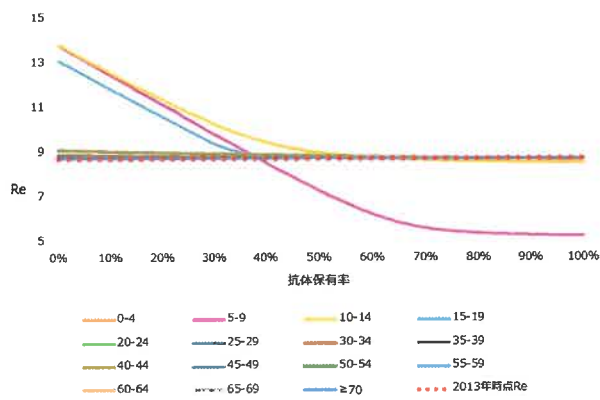


図 2-2 2018 年の抗体保有率による実効再生産数の年齢群別変化

実線は、各年齢群にワクチン接種などの対策をとった場合の抗体保有率に対する実効再生産数の変化を示し、点線はその年の実効再生産数(2013 年 8.75、8.93)を示す。両年ともに、5-9 歳群の抗体価を上昇させることで実行再生産数が最も低下している。

D. 考察

本研究により、百日咳菌抗原キット「百日咳リポテスト」の高い偽陽性率を示され、当該キットを用いた検査診断には注意を要することが明らかになった。また、5-9 歳群の抗体価を上昇させることで実効再生産数を低下させることができることが示唆された。

発生動向調査において *Bordetella Pertussis* 感染による百日咳のみ届出となっており、本菌に対するワクチンの効果を正確に評価するためには、このサーベイランスの正確性の担保は、百日咳の正確な疫学の把握だけでなく、予防接種政策の評価においても重要である。

昨年度同様、免疫クロマト法による偽陽性が高い結果となった。この理由については、陰性検体からの病原体検索など現在原因を検討中であるが、昨年度、今年度ともに百日咳の流行が認められておらず、有病率(検査前確率)が低いことが影響している可能性がある。百日咳が流行した状態で同様の調査を実施する必要性がある。

2018 年に百日咳が全数サーベイランスとなり、国

内の百日咳の疫学がわかってきた。その中で 4 回の DPT ワクチン接種を完了しているにもかかわらず罹患している学童児の患者が多数いることが明らかになった。諸外国が DPT5 回接種をする中で、国内では 4 回接種の政策が実施されており、DPT の追加接種の必要性が明らかになったが、追加接種の時期に関する検討はなされていなかった。今回の結果を踏まえると、患者が増える学童期の前に追加接種して集団としての抗体価保有率を上げておくことが有効であることが明らかになった。2018、2019 年の百日咳サーベイランスの結果と合わせて考えると、患者数が増加する前での DPT 追加接種が必要であり、今回の研究では 5-9 歳群での接種が有効という結果になっているが、できるだけ早い時期での接種が効果的と考えられる。4-6 歳において MR ワクチン接種を実施している国内の予防接種スケジュールをを加味すると、MR と同時に DPT の接種を行うことが高い接種率実現に向けて最も効果的であると考えられる。

本研究班の前身の研究班において、すでに就学時前の児童への DPT ワクチン接種による効果(抗体価の上昇)と安全性について検討され、抗体価の十分かつ高率での上昇と、これまでに DPT ワクチン接種で知られているのと同程度の副反応が認められることを報告しており、今回の結果と合わせ、国内における就学時前児童への DPT ワクチンの接種を推奨するエビエンスとなることを期待する。

今後は、就学時前の児童への DPT ワクチン接種による疫学への影響(乳幼児の感染源となっている学童児への介入がどの程度社会全体として効果があるか)や海外で行われている妊婦への DPT ワクチン接種による影響について検討することが必要である。これらの検討は百日咳が全数サーベイランスとなり、正確な疫学情報が得られる状況下において、モデリングの手法を用いることで初めて可能となる。引き続き、質の高いサーベイランスの実施と維持、それに基づいた介入策の検討と評価が重要である。

E. 結論

百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の高い偽陽性率が明らかとなり、当該キットによる検査結果の解釈には注意が必要であることが指摘された。今後さらに解析検体数を増やし、検査精度の評価および偽陽性原因の探索を継続する必要がある。質の高いサーベイランスによって得られたデータとモデリングの手法を組み合わせることで、最適なDPTワクチンの追加接種の時期が就学時前の5歳から小学校低学年となる9歳までであることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(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

令和5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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する
研究」
分担研究報告書

百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価と偽陽性原因の探索

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	小出健太郎 後藤雅貴 蒲地一成	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 国立感染症研究所 細菌第二部

【研究要旨】新規百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価と偽陽性原因の探索を行なった。呼吸器症状を呈した百日咳疑いの小児170名に対してリボテスト及び百日咳菌特異的遺伝子検査であるLAMP法を実施し、検査結果を比較解析した。170検体のうち、リボテスト陽性は68検体、LAMP法陽性は1検体であり、リボテストの高い偽陽性率（39.6%）が示された。リボテストで交差反応を示す病原体を検索するため、リボテスト検査残液から抽出したDNAを16S rDNA細菌叢解析に供試したところ、複数の候補病原体が検出された。本研究により、当該キットによる検査結果には注意が必要であることが指摘された。

A. 研究目的

百日咳は主として百日咳菌(*Bordetella pertussis*)により引き起こされる急性呼吸器感染症である。典型的な臨床症状では連続的な短い咳(staccato)と笛声(whoop)吸気を繰り返す咳嗽発作が見られる。一方、ワクチン未接種の乳児では特徴的な咳が見られず、突然の無呼吸発作からチアノーゼ、痙攣、呼吸停止と進展することがある。また、成人例でも百日咳に特徴的な咳嗽発作が認められず、長期の咳が持続したのち回復する。しかし、この間にも菌の排出があるため周囲への感染源として注意が必要である。百日咳菌は*Bordetella*属に属するが、パラ百日咳菌(*Bordetella parapertussis*)、*Bordetella holmesii*といった百日咳類縁菌も百日咳様症状を引き起こすことが知られている。その他、治療を行う上ではウイルス性呼吸器感染症、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*などとの鑑別が必要となる。

百日咳の新規検査診断法として、2021年5月に百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」が健康保険適用された。本法は百日咳菌L7/L12を標的にしたイムノクロマトグラフィ法である。細菌リボソームの構成タンパク質の一つであるL7/L12タンパク質には菌固有の領域があり、本検査キットでは百日咳菌L7/L12に特異的なマウスモノクローナル抗体(mAb)を使用している。金コロイド標識されたmAbが患者試料中の

百日咳菌L7/L12抗原と結合したのち、テストラインに塗布された抗百日咳菌L7/L12抗体に捕捉されると、赤紫色の呈色反応が目視確認できる仕組みとなっている。

本キットは簡便かつ迅速であるという特徴から、医療機関での使用が拡大しているが、その一方で偽陽性が疑われる事案が発生している。そこで、本研究班では令和4年度より本キットの精度評価を実施してきた。本研究ではリボテスト百日咳と遺伝子検査LAMP法、さらにはリアルタイムPCR法との検査結果を比較して精度を明らかにすることを目的とした。また、次世代シーケンサーを用いた細菌叢解析により偽陽性原因となる病原体の網羅的検索を実施した。

B. 研究方法

1. 被験者と臨床検体

令和5年度は、協力医療機関16施設のうち9施設から検体の提供を受け、百日咳疑いと診断された110名を被験者とした。本研究では前年度までの検体と合わせて合計170検体の成績を解析した。170名の被験者の年齢分布は生後1ヶ月～20歳9ヶ月であった(中央値:5歳)。

2. リボテスト百日咳と遺伝子検査

被験者からキット付属の綿棒を使用して鼻咽頭ぬぐい液を採取し、添付文書に従い綿棒付着抗原の抽出を行った。調製試料をイムノクロマトグラフィカセットに滴下し(4滴)、15分間室温で静置したのち目視

判定を行った。リボテスト検査は各医療機関で実施され、同一患者の鼻腔スワブ検体に対して民間検査会社にて百日咳菌 LAMP 検査が実施された。なお、一部の検体については感染研・細菌第二部において LAMP 検査が実施された。

リボテスト残検体は感染研・細菌第二部に送付され、QIAamp DNA Micro Kit (QIAGEN)を用いて DNA が精製された。マルチプレックスリアルタイム PCR (百日咳菌、パラ百日咳菌、*Bordetella holmesii*、*Mycoplasma pneumoniae* を鑑別する) による確認試験を実施した。測定は参考文献 (Kamachi K et al., New Microbes New Infect 2015 Vol. 8 Pages 70-4) に従って実施した。

3. 16S rDNA 細菌叢解析

リボテスト陽性検体 (n=35) および陰性検体 (n=15) の検査残液から精製した DNA を用いて、16S rDNA 解析 (細菌叢解析) を行った。16S rRNA 遺伝子 (16S rDNA) の V3-V4 可変領域を PCR 増幅し、次世代シーケンサー Miseq (イルミナ) によるシーケンス解析に供試した。得られたリードデータを OTU (operational taxonomic unit) により分類し、検体に含まれる菌種の帰属および菌叢構成種を解析した。

4. リボテスト交差反応の確認試験

Pandoraea apista NCTC13158, *Burkholderia cepacia* Aichi_2023 を用いてリボテスト百日咳での交差反応を確認した。両菌株とも Bordet-Gengou 血液寒天培地 (BG 培地) を用いて 36°C で 1 日間培養した。各菌株について、予め Abs.650 での吸光度値と CFU 数の相関を確認し、リボテスト試験には $10^3 \sim 10^7$ CFU/10 μ L/assay の菌量を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では、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 1611)。

C. 研究結果

1. リボテスト百日咳の精度評価

令和 4 年度～令和 5 年度に収集した 170 検体について、リボテスト百日咳と百日咳 LAMP 法またはマルチプレックスリアルタイム PCR 法との比較解析を行った。

研究期間中に 1 検体が LAMP 陽性となり、本検体はリボテスト百日咳でも陽性を示した (陽性的中率: 1.47%) (表 1)。一方、百日咳 LAMP 陰性となった 169 検体のうち、67 検体はリボテストで陽性を示し、偽

陽性率は 39.6% と算出された。百日咳 LAMP 陰性であった残り 102 検体はリボテスト百日咳でも陰性となり、特異度 60.4%、陰性的中率は 100.0% と算出された。

次に、リボテスト百日咳とマルチプレックスリアルタイム PCR 法での検査結果の相関を表 2 に示した。170 検体のうち、リアルタイム PCR では百日咳菌 1 検体、パラ百日咳菌 12 検体が検出され、*B. holmesii* は検出されなかった。*M. pneumoniae* は 3 検体で検出された。残り 154 検体からは本法が標的とする 4 菌種は検出されず陰性となった。リボテスト百日咳では、パラ百日咳菌が検出された 12 検体のうち、11 検体で陽性が確認された。リボテスト百日咳が標的とする 23S リボソーム L7/L12 タンパク質のアミノ酸配列は百日咳菌を含む *Bordetella* 属細菌間で類似性が高い。添付文書に記載された臨床試験成績および当室のリボテスト交差反応確認試験では、パラ百日咳菌、*B. holmesii* との交差反応が確認されている。そこで、*Bordetella* 属間での交差反応を許容して評価したところ、感度は 92.3%、特異度は 64.3%、陽性的中率は 17.6%、陰性的中率は 99.0%、偽陽性率は 35.7% と算出された。

2. リボテスト偽陽性原因の探索-1: 病原体探索

リボテスト陽性 31 検体、陰性 15 検体の抽出 DNA に対して、次世代シーケンサー Miseq を用いた 16S rDNA 細菌叢解析を実施した。各検体における鼻腔内細菌叢構成種 (属レベルの分類) の相対割合を図 1 に示した。本解析では、リボテスト陽性検体では 7/31 検体、陰性検体では 1/15 検体から *Bordetella* 属菌 DNA が検出された。鼻腔内細菌叢の構成細菌種は、リボテスト百日咳の陽性・陰性に関係なく、被験者ごとに大きく異なっていた。本細菌叢解析では、233 の細菌属が検出されたが、このうちリボテスト百日咳が標的とする L7/L12 タンパク質のアミノ酸配列が NCBI Protein データベースに登録のあった 177 細菌属について、その代表菌種の系統樹解析を行った (図 2)。また、図 2 では当該細菌種について、リボテスト陽性検体、陰性検体において検出された割合を併記した。177 菌種のうち 13 菌種はリボテスト百日咳キットの添付文書または当室における交差反応確認試験でリボテスト陰性が確認されているものであった。まず、リボテスト陽性検体でのみ高頻度に検出され、リボテスト陰性検体では検出されていないことを指標に交差反応を示す原因細菌を探索したが、これに該当する病原

体は認められなかった。リボテスト百日咳キットのテストラインには捕捉抗体として抗百日咳菌 L7/L12 マウス IgG1 抗体が固相化されている。そこで、百日咳菌 Tohama I 株の L7/L12 アミノ酸配列を B cell epitope 予測プログラム (BCEPS) で検索したところ、44-63 または 80-122 番目のアミノ酸領域で抗原性が高いことが予測され、リボテスト捕捉抗体でもこの領域を認識している可能性が示唆された。リボテスト陽性検体で高頻度 (60%以上) に検出された 9 菌属 (Corynebacterium, Burkholderia, Pandoraea, Moraxella, Haemophilus, Escherichia, Staphylococcus, Streptococcus, Dolosigranulum) について、L7/L12 アミノ酸配列を比較したところ、Burkholderia 属及び Pandoraea 属細菌はこの領域における百日咳菌配列との類似性が高いことが判明した。また、これら細菌属はこれまでに交差反応の確認試験が行われていなかった。

3. リボテスト偽陽性原因の探索-2: 交差反応菌種の確認試験

16S rDNA 細菌叢解析で、リボテスト百日咳キットでの交差反応の可能性が示唆された Burkholderia 属及び Pandoraea 属細菌から、それぞれ *Burkholderia cepacia* および *Pandoraea apista* を選択し、生菌を用いてリボテスト交差反応確認試験を実施した。両菌種ともに $10^3 \sim 10^7$ CFU/10 μ L/assay の菌量を用いてリボテストを実施したが、いずれも反応時間内 (15 分間) に陽性反応は認められなかった。

D. 考察

本研究では、遺伝子検査 LAMP 法との比較により、リボテスト百日咳キットの高い偽陽性率 (39.6%) が明らかになった。百日咳菌を含む *Bordetella* 属細菌の交差反応を許容した場合でも、偽陽性率は 35.7% と高く、臨床での使用に問題があることが指摘された。一方、現在までに解析した 170 検体のうち、LAMP 法により百日咳菌陽性となった検体は 1 検体しか含まれていない。陽性的中率などその他指標の解釈については、十分な百日咳菌陽性検体を解析してから評価する必要がある。

リボテスト百日咳キットにおいて、16S rDNA 細菌叢解析により交差反応 (偽陽性) を引き起こす細菌種の同定を試みたところ、Burkholderia 属及び Pandoraea 属菌が候補に挙げられた。Burkholderia 属の基準種 *B. cepacia* は自然環境に常在する土壌細菌であり、しばしば日和見感染菌として呼吸器感染や血流感染を引き起こすことが知ら

れる。一方、Pandoraea 属の臨床代表種である *P. apista* は主に嚢胞性肺線維症 (Cystic Fibrosis, CF) の患者喀痰から検出される日和見病原体である。これまで、Pandoraea 属細菌が CF 患者以外から検出されることは稀とされており、本研究で小児の鼻腔細菌叢解析で高頻度に検出されたことは新たな知見であった。本研究班のこれまでの検討で、病原体以外の偽陽性原因としてはヒト抗マウス抗体 (HAMAs) や Fc ガンマ受容体 (FCGRs) の存在が示唆されており、複数の要因により偽陽性が引き起こされる可能性が考察された。今後は、これら病原体以外の偽陽性原因を検討するとともに、細菌叢解析により検出されたその他病原体のリボテスト交差反応の確認を進める必要がある。

E. 結論

百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」は偽陽性率が高く、臨床での使用に注意が必要である。百日咳の診断には遺伝子検査等、他の検査診断法との併用が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Otsuka N, Koide K, Goto M, Kamachi K, Kenri T. Fim3-dependent autoagglutination of *Bordetella pertussis*. Sci Rep. 2023;13(1): 7629.

学会発表

1. 大塚菜緒, 松井真理, 神谷元. 百日咳菌 FHA欠損株に対するMALDI-TOF MS の菌種同定精度. 4月28日, 2023年, 横浜

I. 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

表1. リボテスト百日咳と百日咳LAMP法の相関

		百日咳 LAMP		合計
		陽性	陰性	
リボテスト百日咳	陽性	1	67	68
	陰性	0	102	102
合計		1	169	170

表2. リボテスト百日咳と4PlexリアルタイムPCR法の相関

		4Plex リアルタイム PCR					合計
		<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. holmesii</i>	<i>M. pneumoniae</i>	陰性	
リボテスト	陽性	1	11	0	0	56	68
百日咳	陰性	0	1	0	3	98	102
合計		1	12	0	3	154	170

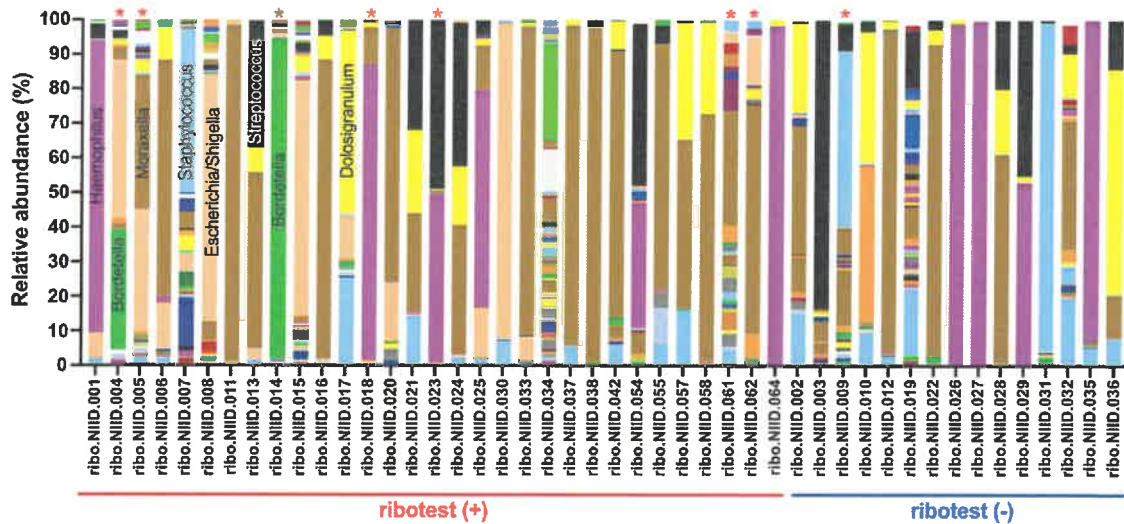


図1. リボテスト被験者の鼻腔内細菌叢解析

リボテスト百日咳で陽性を示した31名、陰性を示した15名のリボテスト検査残液からDNAを抽出し、16S rDNAを標的とした細菌叢解析を実施した。*は本解析により *Bordetella* 属細菌が検出された8検体を示す（リボテスト陽性検体では7/31検体、リボテスト陰性検体では1/15検体）。

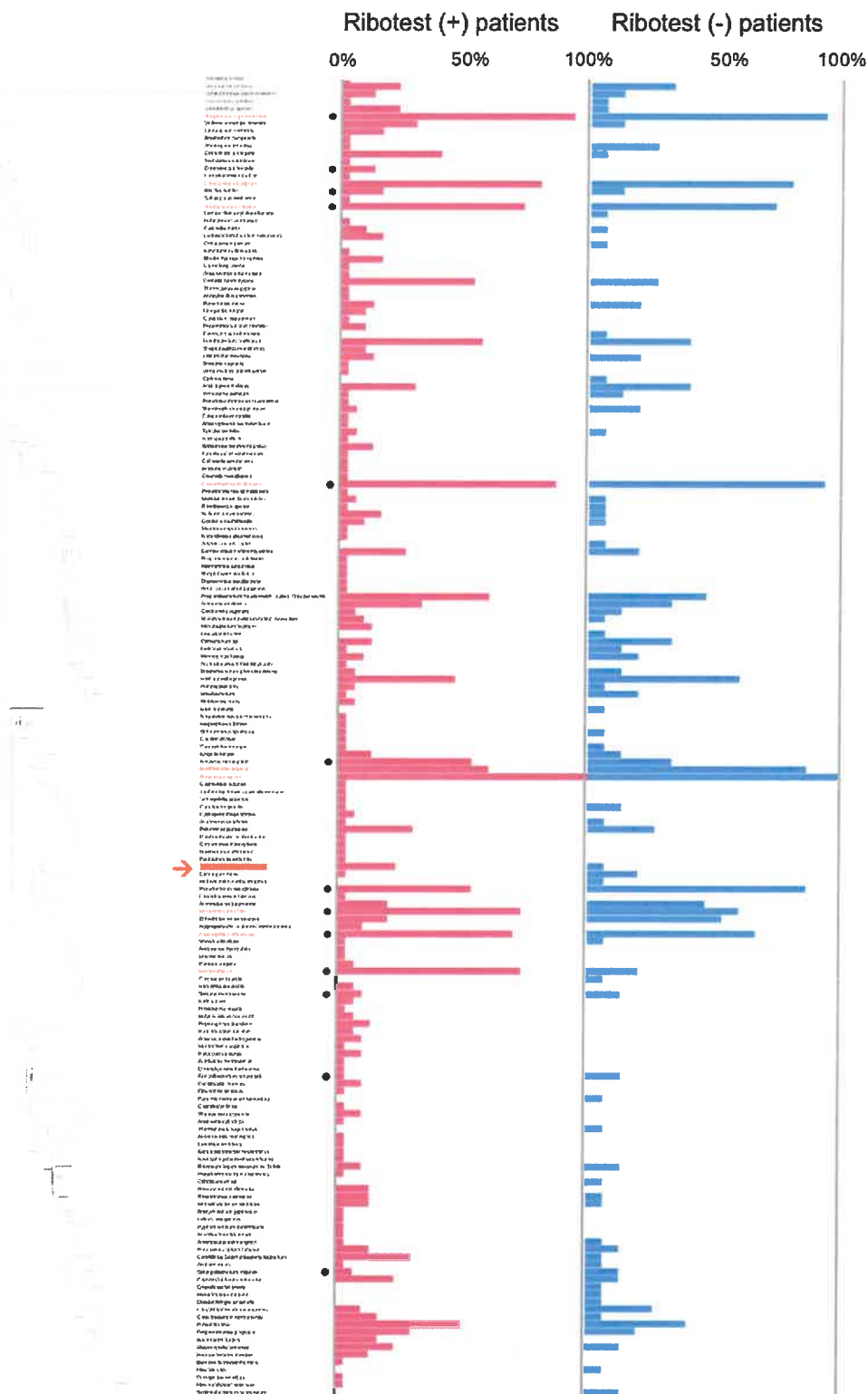


図2. 細菌叢解析で検出された細菌属の50SリボソームL7/L12アミノ酸配列に基づく系統樹
 16S rDNA解析で検出された233細菌属のうち、リボテスト百日咳が標的とする細菌50SリボソームL7/L12タンパク質のアミノ酸配列がNCBI Proteinデータベースに登録のあった177代表菌種について系統樹を描き、各細菌種のリボテスト被験者での検出割合を比較した（陽性者35名、陰性者15名）。→は百日咳菌Tohama I株、●はリボテスト百日咳キットにおいて陰性が確認されている細菌種を示す。

厚生労働行政推進調査事業費補助金(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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」

分担研究報告書

定点サーベイランスの結果に基づく全数患者把握に関する検討

研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所実地疫学研究センター
研究協力者	中下愛実	国立感染症研究所実地疫学研究センター
	小林祐介	国立感染症研究所感染症疫学センター
	神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター

【研究要旨】沖縄県宮古保健所管内におけるCOVID-19の発生状況について、インフルエンザ/COVID-19定点によりトレンドとレベルの把握が可能であるかを検討した。沖縄県宮古保健所が所有する、保健所管内のCOVID-19患者リストを用いて、インフルエンザ/COVID-19定点医療機関4施設（小児定点_A、小児定点_B、内科定点_C、内科定点_D）と島内全体との報告数のトレンドとレベルを比較した。全体、年齢群別いずれにおいても、定点あたり報告数と全数報告数の推移は類似していた。一方、定点あたり報告数のレベルは、一部の年齢群において安定した把握ができなかった。この要因として、定点報告数が全数報告数に占める割合の変動が関連していた可能性が考えられた。定点サーベイランスにより全数報告数のトレンドおよびレベルをより正確に把握するためには、診療状況の変動が少ない医療機関であること、また、定点報告数の割合が一定以上となること、の考慮が必要となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染症法上の位置づけが、令和5年5月8日に5類感染症に変更となったことに伴い、発生動向調査に基づく発生届の提出は、全数把握からインフルエンザ/COVID-19 定点からの定点把握となった。インフルエンザ/COVID-19 定点は、原則として既存のインフルエンザ定点を指定し、COVID-19 の診療実績がない場合等は調整をすることとされた。

インフルエンザ/COVID-19 定点による COVID-19 のサーベイランスにより、COVID-19 発生状況をどの程度把握可能であるかについては情報が十分

ではない。本研究では、2021年の沖縄県宮古保健所管内の発生状況をもとに、定点によりトレンドとレベルの把握が可能であるかを検討した。

B. 研究方法

沖縄県宮古保健所が所有する、保健所管内のCOVID-19 患者リストを用いて、インフルエンザ/COVID-19 定点医療機関 4 施設(小児定点_A、小児定点_B、内科定点_C、内科定点_D)あたり報告数と宮古保健所管内全体における全数報告数の推移を比較した。対象は、2021年第9週から2021年第48週の期間に、宮古保健所管内の居住

者で、宮古保健所管内・管外の医療機関で COVID-19 と診断され発生届の届出が行われた者とした。トレンドの比較は5つの年齢群(15歳未満、15~29歳、30~49歳、50~64歳、65歳以上)にかけて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は感染症法に基づく宮古保健所の実地疫学調査で得られた知見を匿名化して使用したもので、倫理審査の除外対象である。解析は、個人情報情報を省いたデータが宮古保健所から国立感染症研究所に提供され、同所内で行われた。

C. 研究結果

期間中に島内・島外あわせ 30 医療機関から 1,475 例の症例が報告された。報告症例における、届出医療機関の内訳は、小児科定点医療機関が 427 例(29%)、内科定点医療機関が 147 例(10%)、島内の他の医療機関が 820 例(56%)、島外の医療機関が 81 例(5%)であった。年齢群は、30~49 歳が 585 例(33%)と最も多く、15~29 歳が 563 例(32%)、50~64 歳が 238 例(14%)、65 歳以上が 198 例(11%)、15 歳未満が 172 例(10%)であった。全数報告数における定点報告数が占める割合は、年齢群により異なっており、15 歳未満では 61%、15~29 歳では 34%、30~49 歳では 36%、50~64 歳では 37%、65 歳以上では 51%であった。

対象期間中に、第 16 週と第 22 週をピークとする相対的に中規模の流行と第 34 週をピークとする相対的に大規模の流行が確認され、定点あたり報告数のトレンドは、いずれの流行時も全数報告数と同様のトレンドであった(図 1)。年齢群においても、定点あたり報告数のトレンドは全数報告数のトレンドと概ね類似していた(図 2)。50~64 歳を除いたすべての年齢群で、3 つの流行における定点あたり報告数の相対的なレベルは、全数報告数と同様の推移であった。一方、50~64 歳においては、第 34 週をピークとする流行における定点あたり

報告数のレベルは、第 16 週と第 22 週から想定されるレベルよりも低値であった。

年齢群別に前期(第 9~26 週)と後期(第 27~48 週)の 2 つの期間における医療機関別報告数では、小児科定点 A からの報告の割合は、すべて

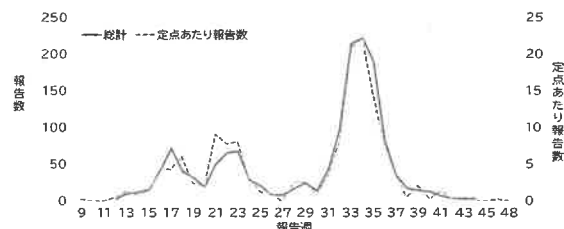


図 1.宮古保健所管内における COVID-19 症例の定点あたり報告数と全報告数の推移, 2021 年第 9 週~2021 年第 48 週

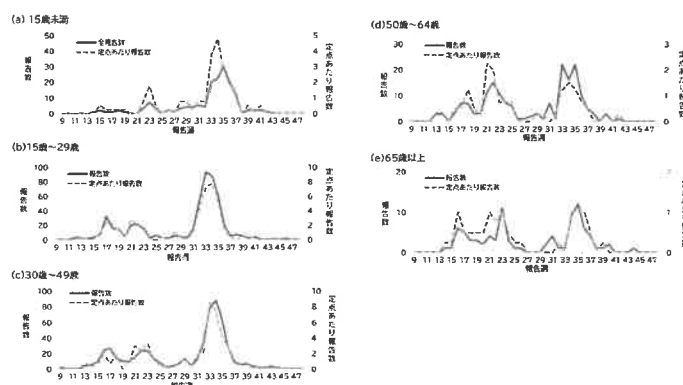


図 2. 宮古保健所管内における COVID-19 症例の定点あたり報告数と全報告数の推移, 年齢群別, 2021 年第 9 週~2021 年第 48 週

	15歳未満		15-29歳		30-49歳		50-64歳		65歳以上	
	前期 (n=23)	後期 (n=132)	前期 (n=146)	後期 (n=369)	前期 (n=184)	後期 (n=355)	前期 (n=30)	後期 (n=97)	前期 (n=44)	後期 (n=44)
小児科定点A	18 (78%)	65 (49%)	46 (32%)	72 (20%)	51 (28%)	88 (25%)	29 (36%)	17 (18%)	22 (50%)	8 (18%)
小児科定点B	0 (0%)	5 (4%)	0 (0%)	1 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
内科定点C	1 (4%)	5 (4%)	10 (7%)	45 (12%)	14 (8%)	38 (11%)	11 (14%)	9 (9%)	7 (16%)	6 (14%)
内科定点D	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
定点報告数 (4定点医療機関の合計)	19 (83%)	75 (57%)	56 (39%)	118 (32%)	67 (36%)	126 (35%)	40 (50%)	26 (27%)	29 (66%)	16 (36%)
医療機関e	0 (0%)	9 (7%)	18 (12%)	83 (22%)	21 (11%)	74 (21%)	7 (9%)	18 (19%)	4 (9%)	7 (16%)
医療機関f	1 (4%)	5 (4%)	26 (18%)	29 (8%)	42 (23%)	29 (8%)	12 (15%)	14 (14%)	5 (11%)	8 (18%)
医療機関g	0 (0%)	8 (6%)	18 (12%)	59 (16%)	19 (10%)	38 (11%)	9 (11%)	12 (11%)	0 (0%)	4 (9%)
医療機関h	1 (4%)	4 (3%)	15 (10%)	33 (9%)	19 (10%)	20 (6%)	7 (9%)	9 (9%)	3 (7%)	2 (5%)
医療機関i	0 (0%)	4 (3%)	8 (5%)	2 (0%)	9 (5%)	18 (5%)	3 (4%)	3 (3%)	3 (7%)	3 (7%)
その他	2 (9%)	26 (20%)	3 (2%)	10 (3%)	4 (2%)	21 (6%)	1 (1%)	3 (3%)	0 (0%)	1 (2%)
島外	0 (0%)	1 (1%)	2 (1%)	29 (8%)	3 (2%)	30 (8%)	1 (1%)	12 (12%)	0 (0%)	3 (7%)

表. 宮古保健所管内における COVID-19 報告数の各年齢群における医療機関別報告数, 2021 年第 9

週～2021 年第 48 週

*前期: 第 9～26 週

†後期: 第 27～48 週

上段: 報告数

下段: 各年齢群・期間の報告数に占める割合

の年齢群において、後期では前期に比較し低かった(表)。一方、医療機関 e からの報告の割合は、すべての年齢群において、後期では前期に比較し高かった。50～64歳、65 歳以上の群においては、島外からの報告の割合が増加した。インフルエンザ/COVID-19 定点 4 施設からの報告数が占める割合は、前期から後期にかけて、15 歳未満では 83%から 57%、50～64 歳では 50%から 27%、65 歳以上では 66%から 36%に低下していた。

D. 考察

沖縄県宮古保健所管内における、COVID-19 報告数の推移について、インフルエンザ/COVID-19 定点医療機関からの報告数と全数報告数との比較を行った。

インフルエンザ/COVID-19 定点による定点報告により、全数報告数のトレンドを概ね把握することが可能であると考えられた。対象期間内に 3 つの流行があり、すべての年齢群において定点あたり報告のトレンドは全数報告数のトレンドと概ね一致していた。地域の中核病院である小児定点_A が定点医療機関であることから、すべての年齢群において報告数における定点医療機関の割合が一定数以上であったことが関連している可能性が考えられた。定点あたり報告数の相対的なレベルが、全数報告数の推移をとらえるためには、定点報告数が全数報告数に占める割合が一定割合以上必要な可能性が考えられた。定点あたり報告のレベルに関しては、50～64 歳では、第 34 週をピークとする流行における定点あたり報告数のレベルは、第 16 週と第 22 週から想定されるレベルよりも低値であった。この年齢群では、後期における定点報告数の割合は、前期と比べ半減していた。15 歳未満と 65 歳以上に

においても、定点報告数が占める割合は前期に比べ後期で減少していたが、その減少比は 50～64 歳よりも小さかった。また、後期においても、定点報告数の割合は、15 歳未満では 57%、65 歳以上では 36%と、50-64 歳の 27%に比較して高かった。したがって、定点報告数の割合が一定以上保たれていることが、安定したレベルの把握と関連している可能性が考えられた。

一部の医療機関からの報告割合が変化した要因としては、検査センターの設置、各医療機関における検査体制の変更(発熱外来の対象拡大や検査装置導入によるキャパシティ拡充など)、濃厚接触者の検査ポリシーと検査体制など、様々な要因が関連していた可能性が考えられる。

本研究は、報告数をもとに検討した結果であり、各医療機関における受診者数や検査数については検討できておらず、報告数の内訳と患者の受診行動が一致しているとは限らない。また、対象期間における各医療機関の診療状況については把握できておらず、その変化による影響は検討できていない。

E. 結論

2021 年第 9 週から第 48 週の期間、定点医療機関に地域の中核病院が含まれる離島において、定点あたり報告数は全数報告数と同様のトレンドを示していた。一方、定点あたり報告数のレベルは、一部の年齢群において安定した把握ができなかった。定点サーベイランスにより全数報告数のトレンドおよびレベルをより正確に把握するためには、診療状況の変動が少ない医療機関であること、また、定点報告数の割合が一定以上となること、の考慮が必要となる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
なし							

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
Otsuka N, Koida K, Goto M, Kamachi K, Kenji T.	Fim3-dependent autoagglutination of <i>Bordetella pertussis</i> .	Sci Rep.	13 (1)	7629	2023

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 感染症疫学センター・客員研究員
(氏名・フリガナ) 神谷 元 (カミヤ ハジメ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

令和6年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 細菌第二部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 大塚菜緒・オオツカナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・センター長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正・スナガワ トミマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	人を対象とする生命科学系・医学系研究倫理審査	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。