

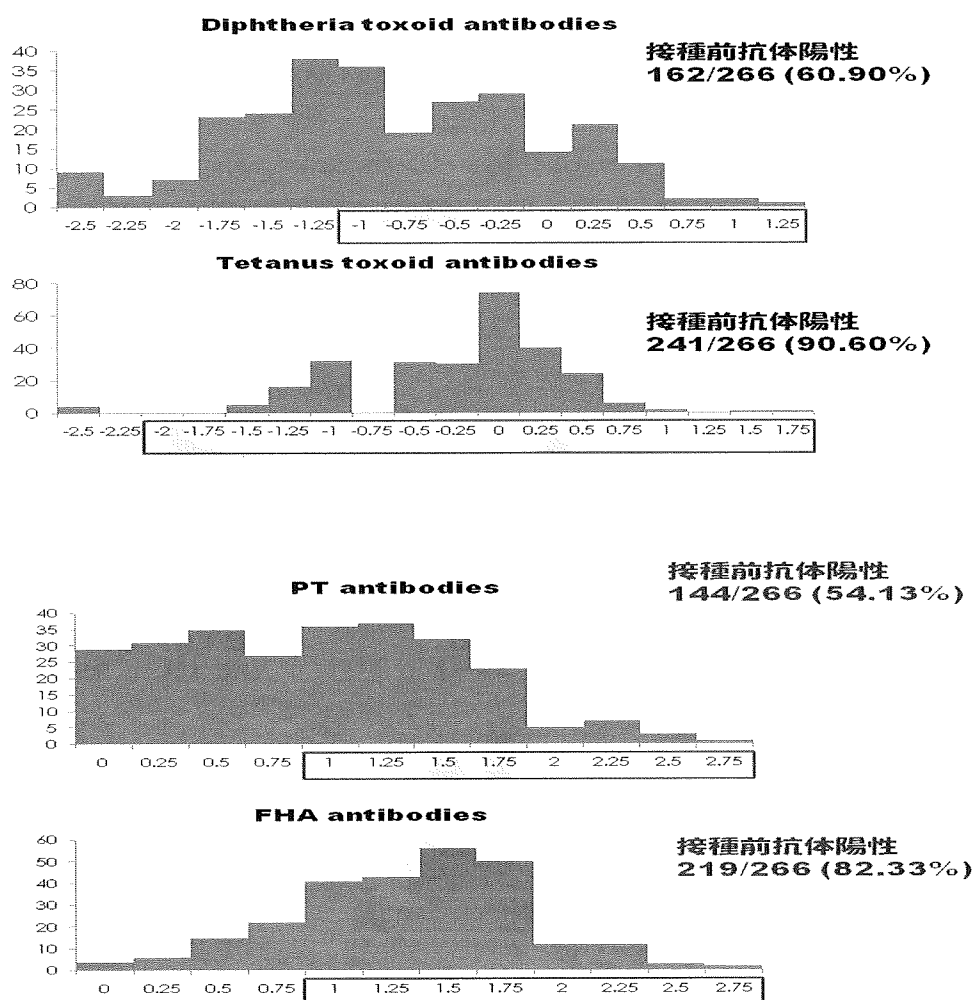
2. 免疫原性の評価

2-1 免疫原性評価対象の背景

接種試験の参加者は合計 555 例で、その内訳は DT 0.1ml (199 例)、DTaP 0.2ml (179 例)、DTaP 0.5ml (177 例) で過去に DPT 接種が 3 回以下の 3 例、DT 接種を受けていた 1 例の合計 4 例を評価対象から除外し、DT 0.1ml 群 197 例、DTaP0.2ml 群 178 例、DTaP 0.5ml 群 176 例の中で Study 1 に属しペア血清の得られた DT 0.1ml 群 29 例、DTaP0.2ml 群 119 例、DTaP 0.5ml 群 118 例が免疫原性の評価対象となった。除外症例は参考資料 1 に示し免疫原性評価の対象となった各群の背景は参考資料 5 に示した。各群間で性別、年齢、DPT ワクチンの過去の接種歴に差は認めなかった。

2-2 接種前の抗体保有率

感染防御レベルは抗ジフテリアトキソイド抗体価 ≥ 0.1 IU/mL、抗破傷風トキソイド抗体価 ≥ 0.01 IU/mL、抗 PT 抗体価 ≥ 10 EU/mL、抗 FHA 抗体価 ≥ 10 EU/mL とされておりこれ以上を陽性と判定し、抗体価の分布を示した。接種前 226 例全体でのジフテリアトキソイド抗体は 162 (60.90%)、破傷風トキソイド抗体は 241 (90.60%)、PT 抗体は 144 (54.13%)、FHA 抗体は 219 (82.33%) の抗体陽性率で PT 抗体の低下が顕著であった。



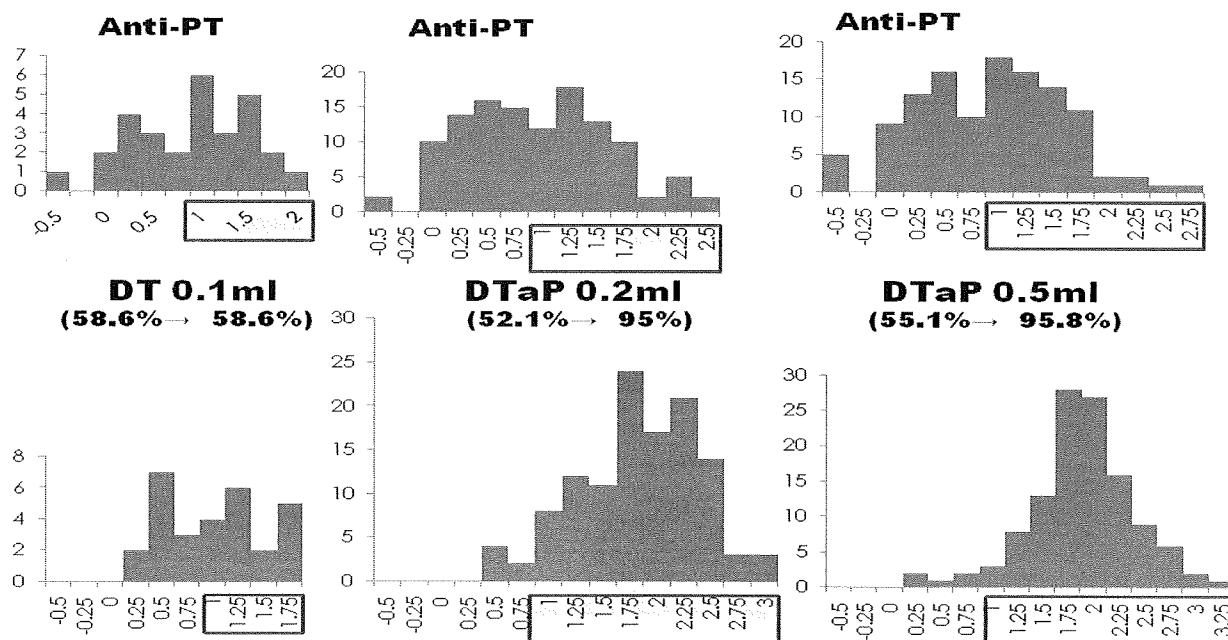
2-3 ワクチン接種後免疫応答

ワクチン接種前後の各抗体の平均抗体価を示した。DT 0.1ml 接種群は百日咳成分を含んでいないことから抗 PT 抗体、抗 FHA、凝集素価には変化は認めない。

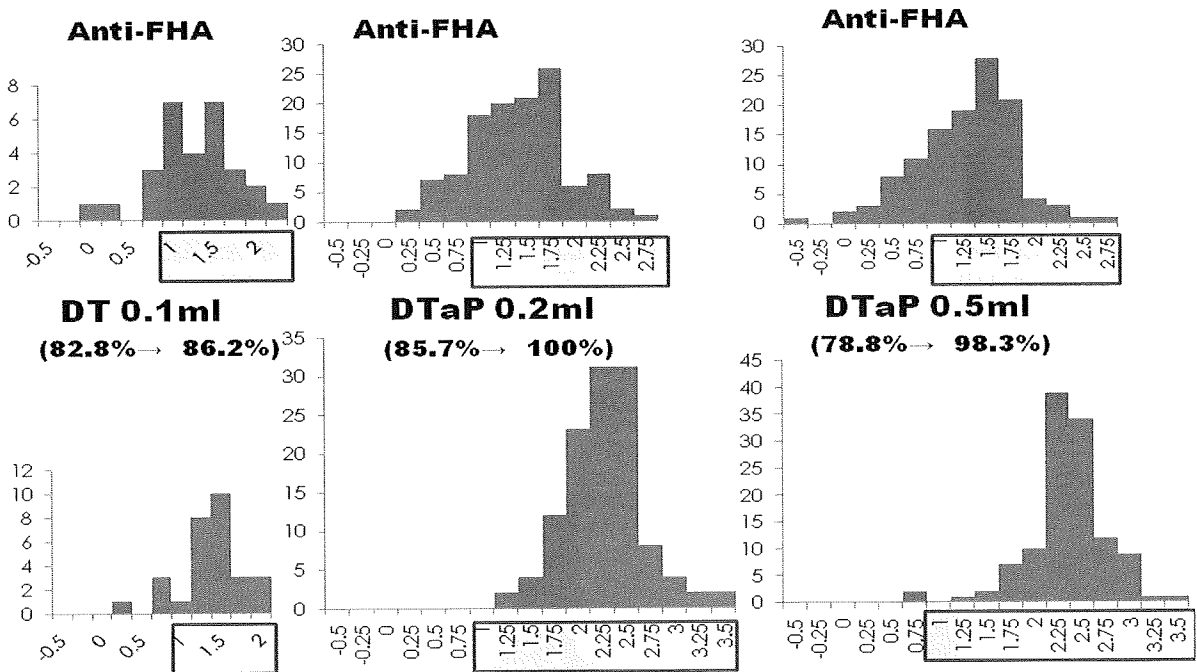
接種前後の平均抗体価

	DT 0.1ml		DPT 0.2ml		DPT 0.5ml	
	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)
抗PT抗体	10.8 (6.38-18.29)	13.93 (8.98-21.61)	12.11 (9.21-15.94)	89.05 (70.54-112.41)	10.88 (8.27-14.32)	102.74 (82.91-127.32)
抗FHA抗体	24.92 (16.34-38.00)	31.2 (22.43-43.42)	33.73 (27.32-41.64)	252.82 (214.29-298.27)	25.83 (20.67-32.28)	302.06 (254.2-358.93)
凝集素(東浜)	31.5 (17.90-55.41)	38.13 (21.80-66.69)	44.16 (32.88-59.32)	179.95 (131.33-246.55)	33.93 (25.22-45.66)	188.01 (136.16-259.61)
凝集素(山口)	10 (7.13-14.02)	10.49 (7.49-14.70)	12.48 (10.05-15.49)	17.89 (14.12-22.66)	11.18 (9.30-13.45)	16.13 (12.98-20.05)
抗D抗体	0.23 (0.11-0.47)	40.14 (28.28-56.96)	0.22 (0.17-0.30)	45.17 (35.59-57.32)	0.16 (0.12-0.24)	46.78 (35.73-61.24)
抗T抗体	0.47 (0.28-0.84)	20.96 (13.37-32.84)	0.87 (0.70-1.09)	18.02 (14.90-21.80)	0.59 (0.44-0.79)	27.12 (22.79-32.27)

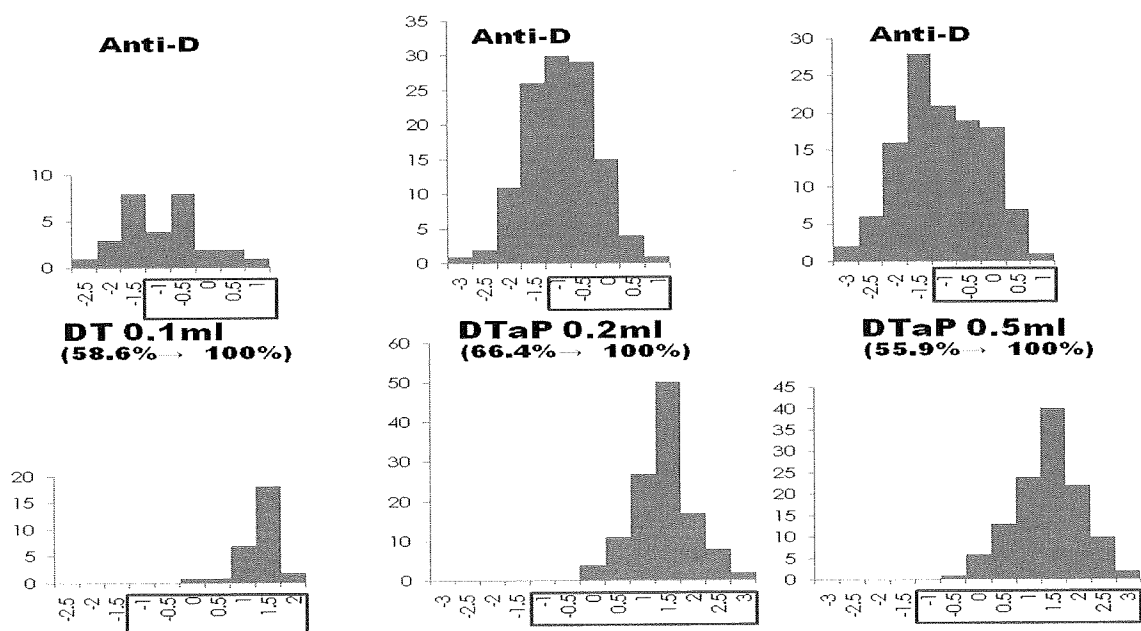
DTaP 0.2ml 接種群で接種前の PT 抗体の感染防御レベルの抗体保有率は 52.1% から 95% に、DTaP 0.5ml 接種群では 55.1% から 95.8% となった。接種後の平均抗体価は 89.05(95% CI: 70.54-112.41) と 102.74(95% CI: 82.91-127.32) と有意差は認めなかった。



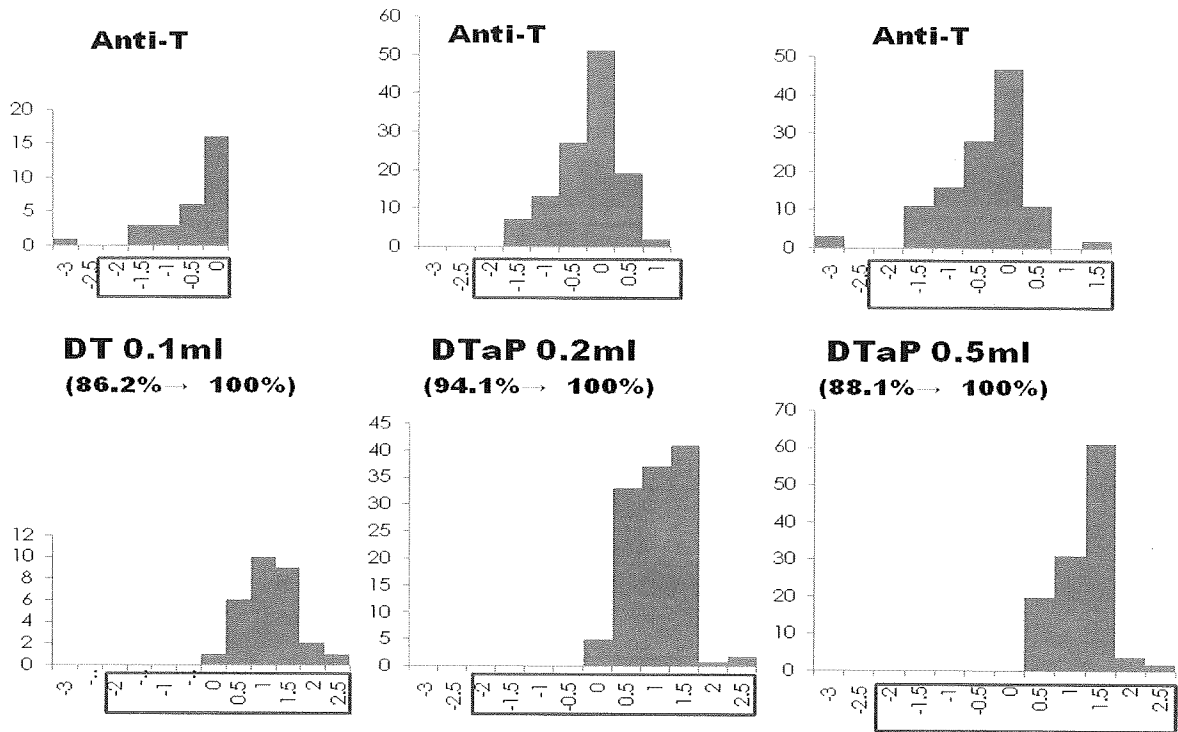
抗FHA抗体に関しても、DTaP 0.2 ml 接種で感染防御レベル以上の抗体陽性率は85.7%から100%に増加し、DTaP 0.5 ml 接種群で78.8%が98.3%に増加した。平均抗体価は252.84 (95%CI: 214.29-298.27) と302.06(95% CI : 254.2-368.93)で有意差は認められなかった。



ジフテリア抗毒素は接種前 55.9-66.4%の保有率であったが、DT 0.1ml, DTaP 0.2 ml, DTaP 0.5ml いずれの接種群でも接種後 100%の有効な抗体レベルに達し各群の平均抗体価も40.14(95% CI : 28.28-56.96), 45.17(95% CI : 35.59-57.32), 46.78 (95% CI : 35.73-61.24) と各接種群間で差は認めなかった。



破傷風抗毒素は接種前 86.2-94.1%の抗体保有率が接種後では全例感染防御有効な抗体レベルに達した。平均抗体価はDT 0.1 ml 接種群で 20.96 (95%CI: 13.37-32.84)、DTaP 0.2ml 接種群で 18.02 (95% CI: 14.90-21.80)、DTaP 0.5ml 接種群で 27.12 (95% CI: 22.79-32.27)を示しDTaP 0.5ml 接種群は0.2 ml 接種群より高い平均抗体価を示した。DT 0.1ml 接種群とDTaP 0.2ml 接種群は同等の抗体価と考えられた。



【考案】

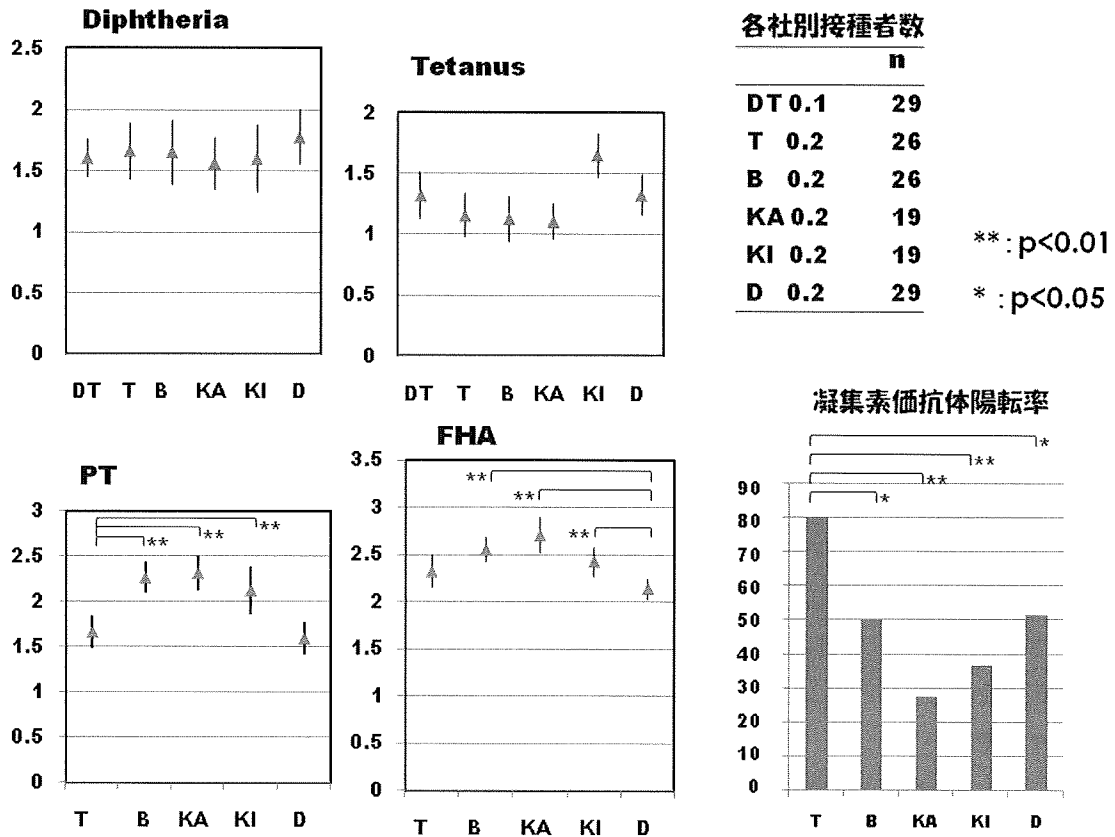
2007 - 08 年より学園内、成人百日咳の流行が認められ 2009 年にはこうした成人百日咳の症例から伝播したものと考えられる乳幼児期の百日咳の増加が認められている。欧米諸国と比較すると百日咳成分を含んだワクチンの接種回数が 1-2 回少ないことから流行に対処するためには百日咳の成分を含んだワクチンの追加接種が必要となる。既に外国では認可され使用されている Tdap を開発するには時間がかかるため現在使用されている DTaP を DT 接種時期の 11-12 歳時に追加接種することで対応できるかどうかを検討した。我が国で使用されている DTaP には PT、FHA 成分を主体とする B-type (阪大微研、化血研) とその他の抗原も含んでいる T-type (武田、北里、デンカ生研) があり各社その含有成分に差が認められる (参考資料 6-1)。DTaP の百日咳コンポーネントは製造工程、ワクチンの組成は各社で異なっているため各社のワクチンを用いて臨床試験を行った。我が国で使用されている DTaP の 0.5ml 中には PT (4.3-18.8 ug)、FHA (18.8-40.2 ug)、破傷風トキソイド (1.5-3.5 Lf)、ジフテリアトキソイド (13.5 Lf) が含まれている。DT ワクチンには破傷風トキソイド (0.5-1.0 Lf)、ジフテリアトキソイド (4 Lf) が含まれている。この抗原量は DTaP 0.2ml に相当する。この量だと PT (1.7-7.5 ug)、FHA (7.5-16 ug) となる。外国で開発され 10 歳代~成人に接種が推奨されている Tdap は PT (2.5-8ug)、FHA (5-8ug)、破傷風トキソイド (5Lf)、ジフテリアトキソイド (2-2.5Lf) が含まれている。現在 DT ワクチン接種は副反応の問題もなく安全に接種されておりこの抗原量にあわせた DTaP 0.2ml の接種量は外国で使用されている Tdap の百日咳の成分より FHA が若干多めとなるが、破傷風の成分が低くなる。DTaP の接種量を 0.2ml と 0.5ml の 2 群設定し DT 0.1ml 接種群との比較試験を行い安全性と免疫原性を検討した。

発熱を含めた全身反応は各群で差は認めなかった。局者反応に関して DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml 接種群における局所反応の出現率を DT 0.1ml 接種後の出現率とのリスク比と 95%信頼区域を検討すると DTaP 0.2ml 接種群では腫脹が DT 0.1ml 接種群より頻度が 1.31 倍高くなる以外は同等と考えられた。DTaP 0.5ml 接種群がすべての項目において DT 0.1ml より高い出現頻度で特に疼痛、熱感 は 1.62 倍、1.59 倍と高くなる。DTaP 0.2ml 群と DTaP 0.5ml 接種群を比較しても疼痛、熱感で 0.5ml 接種群で出現頻度高くなる。

免疫原性に関して破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、百日咳 PT、FHA に対する抗体反応の検討では、接種後の百日咳抗体価は DTaP 0.2ml 接種群と 0.5ml 接種群で有意差は認めなかった。ジフテリアトキソイド抗体も DT 0.1ml 接種群と比較しても有意差を認めなかった。破傷風トキソイド抗体では DTaP 0.5ml 接種群では 0.2ml 接種群より高い抗体レスポンスを示したものの DTaP 0.2 ml 接種群では DT 0.1ml 接種群との差は認めなかった。免疫原性の結果から百日咳抗体とジフテリア抗毒素に関しては DTaP 0.2 ml 接種と 0.5ml 接種で差がなく破傷風では DTaP0.2ml が DT 0.1 ml 接種と同等であることが明らかとなった。

ワクチンメーカーごとで百日咳成分に差が認められることから各社毎の抗体反応を確認することが必要であるがメーカー毎の接種例数は 19-29 例と少なく参考データとなるが DTap 0.2 ml 接種後の抗体価を比較した。破傷風抗毒素は北里が高い傾向にあるが有意差は認めなかった。百日咳抗体に関しては PT 含有量の少ない武田社製の接種後抗体価が微研、化血、北里より低値を示したが感染防御レベルを超えており問題はないと考えられる。抗 FHA 抗体のレベルはワクチン

に含まれる抗原量との相関はなかった。凝集素価は凝集素抗原を含んでいないタイプのワクチンでも陽転化していることが明らかとなった。(参考資料 6-2, 6-3)



E. 結論

DT 接種時期の 11-12 歳を対象に DT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml 接種群の安全性と免疫原性を検討し、DTaP 0.2ml 接種は DT 0.1ml と同等の局所反応の出現頻度であるが、DTaP 0.5ml 接種は局所反応の出現頻度が高く特に疼痛、熱感の出現頻度が高い。免疫原性に関して百日咳 PT、FHA 抗体の陽性率、平均抗体価には DTaP 0.2ml、0.5ml 接種群で差はなくジフテリアトキソイド抗体の陽性率と平均抗体価は DT 0.1ml 接種群との差は認めなかったが、破傷風トキソイド抗体に関しては DTaP 0.5ml 接種群では 0.2ml 接種群より高い抗体価を示したものの DTaP 0.2 ml 接種群は DT 0.1ml 接種群との間では有意差は認めなかった。各メーカー毎の DTaP 0.2ml 接種後の抗体反応は含有成分を反映しているがいずれも感染防御レベル以上であり問題はないと考えられた。接種時期の DT 0.1ml 接種を DTaP 0.2ml 接種に変更することで同等の安全性と百日咳に対して有効な免疫原性と共に関与免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

本臨床試験は以下の研究費の援助を受けた。

厚生労働科学研究費補助金（平成 20—21 年度）

- 1) 医薬品・医用機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究
- 2) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

本臨床試験は以下の 29 施設の多施設共同研究の成果である。

Study 1 免疫原性と安全性の検討

国立病院機構 福岡病院（岡田賢司先生）	国立病院機構 三重病院（中野貴司先生）
都立駒込病院（高山直秀先生）	高知大学（脇口 宏先生）
川崎医科大学（尾内一信先生）	江南厚生病院子供医療センター（尾崎隆男先生）
豊川市民病院（加藤友親先生）	千葉大学（石和田稔彦先生）
国立病院機構 東京医療センター（岩田 敏先生）	

Study 2 安全性の検討

日本外来小児科学会 予防接種委員会： 永井崇雄先生

永井小児科医院（永井崇雄先生）	岡藤小児科医院（岡藤輝夫先生）
おざきこどもクリニック（尾崎貴視先生）	加地医院（加地はるみ先生）
西さっぽろ小児科（鎌田 誠先生）	くまがい小児科（熊谷卓司先生）
しらかわ小児科医院（白川佳代子先生）	杉村こどもクリニック（杉村 徹先生）
すずえこどもクリニック（鈴江純史先生）	鈴木小児科医院（鈴木英太郎先生）
たはらクリニック（田原卓浩先生）	ひらおか公園小児科（長田伸夫先生）
西岡医院（西岡敦子先生）	橋本こどもクリニック（橋本裕美先生）
ふじおか小児科（藤岡雅司先生）	藤沢こどもクリニック（藤澤卓爾先生）
小児科内科三好医院（宮崎雅仁先生）	みやた小児科（宮田章子先生）
あさぶ小児科（由利賢次先生）	横田小児科医院（横田俊一郎先生）

参考資料1 評価対象除外症例のリスト

解析から除外された被験者及び理由

	接種群	性別	年齢	除外理由	安全性	免疫原性
B1-23	DTaP0.5mL	男性	12	DTaP ワクチン接種歴(1回)	除外	除外
F-2-06	DTaP0.2mL	女性	12	DT ワクチン既接種(1年前)	除外	除外
Ⅱ G-13	DT0.1mL	男性	17	DTaP ワクチン接種歴(2回)	除外	除外
ⅡI-13	DT0.1mL	男性	12	DTaP ワクチン接種歴(2回)	除外	除外
C-14	DTaP0.2mL	男性	13	接種前免疫原性測定値なし	採用	除外
A1-13	DTaP0.5mL	男性	11	接種4週後凝集素価測定値なし	採用	採用(凝集素価除く)
A2-20	DTaP0.5mL	女性	12	接種4週後凝集素価測定値なし	採用	採用(凝集素価除く)
C-33	DTaP0.2mL	女性	11	接種4週後凝集素価測定値なし	採用	採用(凝集素価除く)
G-35	DTaP0.2mL	女性	12	接種4週後凝集素価測定値なし	採用	採用(凝集素価除く)
				小計(除外)	4例	5例
-	DTaP0.2mL	-	-	Study2 対象者	採用	除外(58例)
-	DTaP0.5mL	-	-	Study2 対象者	採用	除外(58例)
-	DT0.1mL	-	-	Study2 対象者	採用	除外(168例)
				小計(除外)	0例	284例
				合計(除外)	4例	289例

安全性評価対象者の背景

項目	DTaP 0.2mL (N=178) ^a	DTaP 0.5mL (N=176)	DT 0.1mL (N=197)	合計 (N=551)
性別				
男	93(52.2%)	95(54.0%)	113(57.4%)	301(54.6%)
女	85(47.8%)	81(46.0%)	84(42.6%)	250(45.4%)
年齢				
11歳	97(54.5%)	95(54.0%)	73(37.1%)	265(48.1%)
12歳	68(38.2%)	68(38.6%)	111(56.3%)	247(44.8%)
その他	13(7.3%)	13(7.4%)	13(6.6%)	39(7.1%)
平均±SD	11.6±0.8	11.6±0.8	11.8±0.8	11.6±0.8
中央値	11.0	11.0	12.0	12.0
範囲 (最小,最大)	(11,15)	(11,15)	(11,17)	(11,17)
過去のDPT接種歴				
I期1回目	178(100.0%)	176(100.0%)	197(100.0%)	551(100.0%)
I期2回目	178(100.0%)	176(100.0%)	197(100.0%)	551(100.0%)
I期3回目	172(96.6%)	172(97.7%)	193(98.0%)	537(97.5%)
I期追加	172(96.6%)	168(95.5%)	191(97.0%)	531(96.4%)

参考資料 3-1 DTaP 0.2ml, DTaP 0.5 ml, DT 0.1ml 接種群の有害事象出現頻度

有害事象	ワクチン接種後日数							
	0日後	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	6日後	7日後
DTaP 0.2mL								
解析数	174	177	176	177	176	176	173	174
発熱	1(0.6)	3(1.7)	3(1.7)	2(1.1)	1(0.6)	2(1.1)	0(0.0)	2(1.1)
局所症状	41(23.0)	97(54.5)	105(59.0)	96(53.9)	73(41.0)	55(30.9)	32(18.0)	25(14.0)
発赤	14(7.9)	68(38.2)	83(46.6)	70(39.3)	49(27.5)	32(18.0)	17(9.6)	12(6.7)
腫脹	13(7.3)	59(33.1)	80(44.9)	65(36.5)	46(25.8)	33(18.5)	19(10.7)	18(10.1)
疼痛	34(19.1)	63(35.4)	59(33.1)	49(27.5)	28(15.7)	14(7.9)	6(3.4)	5(2.8)
熱感	8(4.5)	37(20.8)	40(22.5)	23(12.9)	19(10.7)	7(3.9)	2(1.1)	1(0.6)
かゆみ	12(6.7)	47(26.4)	56(31.5)	52(29.2)	42(23.6)	30(16.9)	13(7.3)	7(3.9)
その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
DTaP 0.5mL								
解析数	170	176	176	176	176	175	175	176
発熱	0(0.0)	3(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	3(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
局所症状	51(29.0)	131(74.4)	127(72.2)	100(56.8)	79(44.9)	58(33.0)	48(27.3)	27(15.3)
発赤	17(9.7)	89(50.6)	96(54.5)	74(42.0)	64(36.4)	41(23.3)	29(16.5)	18(10.2)
腫脹	16(9.1)	77(43.8)	85(48.3)	73(41.5)	57(32.4)	37(21.0)	27(15.3)	17(9.7)
疼痛	43(24.4)	102(58.0)	88(50.0)	59(33.5)	37(21.0)	25(14.2)	14(8.0)	8(4.5)
熱感	10(5.7)	50(28.4)	61(34.7)	51(29.0)	32(18.2)	15(8.5)	9(5.1)	5(2.8)
かゆみ	12(6.8)	49(27.8)	63(35.8)	61(34.7)	45(25.6)	34(19.3)	24(13.6)	13(7.4)
その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
DT 0.1mL								
解析数	197	197	196	197	197	195	196	195
発熱	1(0.5)	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	3(1.5)	1(0.5)	1(0.5)
局所症状	42(21.3)	91(46.2)	107(54.3)	89(45.2)	62(31.5)	39(19.8)	25(12.7)	18(9.1)
発赤	18(9.1)	65(33.0)	80(40.6)	68(34.5)	42(21.3)	25(12.7)	14(7.1)	9(4.6)
腫脹	15(7.6)	54(27.4)	66(33.5)	56(28.4)	40(20.3)	25(12.7)	11(5.6)	6(3.0)
疼痛	27(13.7)	57(28.9)	54(27.4)	42(21.3)	24(12.2)	13(6.6)	9(4.6)	7(3.6)
熱感	14(7.1)	34(17.3)	38(19.3)	27(13.7)	19(9.6)	9(4.6)	7(3.6)	6(3.0)
かゆみ	16(8.1)	42(21.3)	54(27.4)	50(25.4)	36(18.3)	21(10.7)	13(6.6)	9(4.6)
その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

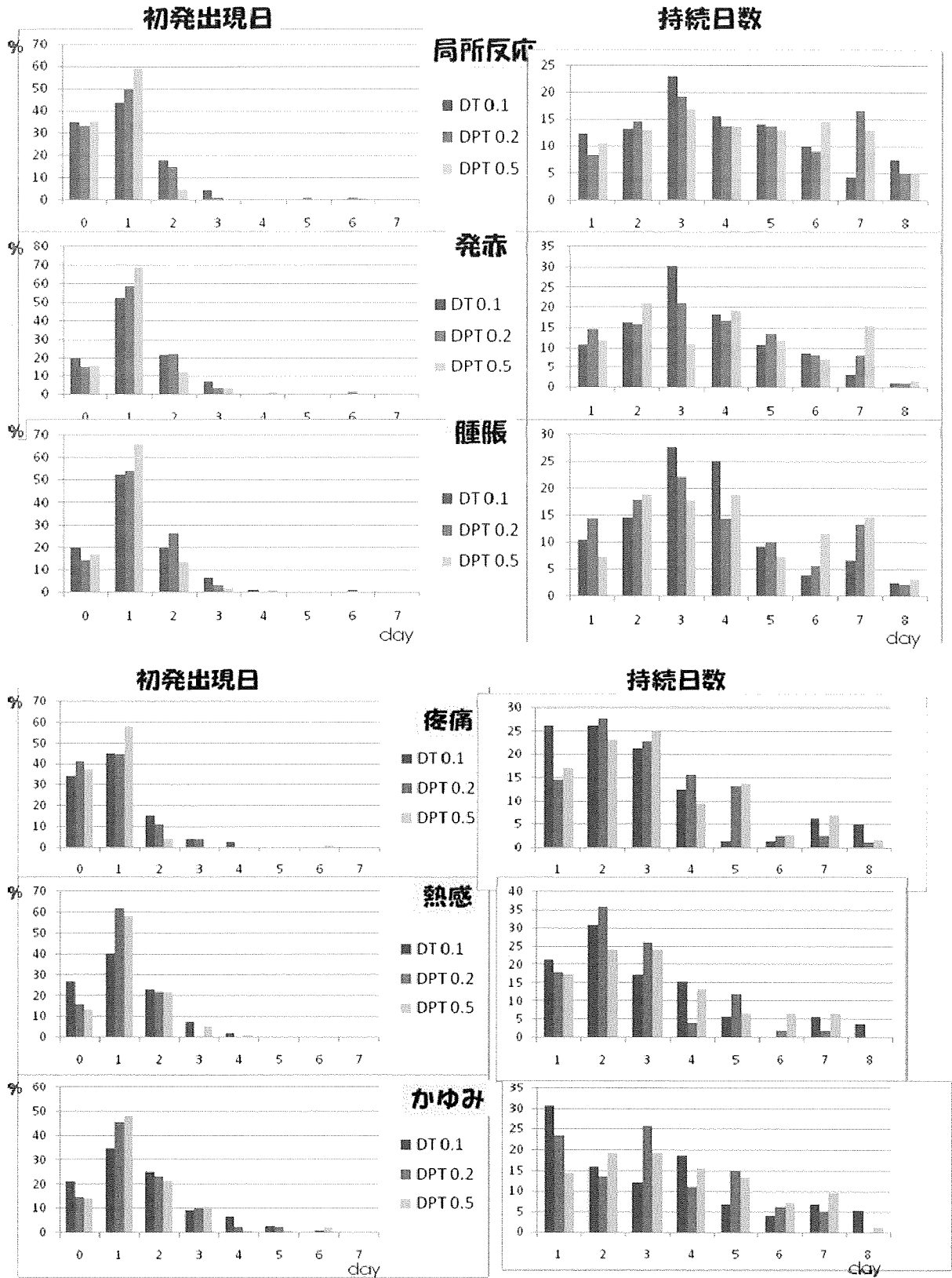
各症状の出現数（解析数の%）

参考資料3-2 DTaP 0.2ml, DTaP 0.5 ml 接種群の局所反応の出現率のDT 0.1ml 接種に対するリスク比

発現割合の リスク比 (95%両側 CI)	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
DTaP 0.2 ml/ DT 0.1 ml	1.08 (0.74, 1.58)	1.18 (0.96, 1.44)	1.09 (0.91, 1.30)	1.19 (0.97, 1.47)	1.3 (0.99, 1.71)	1.56 (1.09, 2.23)	1.42 (0.87, 2.29)	1.54 (0.87, 2.72)
DTaP 0.5 ml/ DT 0.1 ml	1.36 (0.95, 1.94)	1.61 (1.35, 1.92)	1.33 (1.13, 1.56)	1.26 (1.03, 1.54)	1.43 (1.10, 1.86)	1.66 (1.17, 2.37)	2.15 (1.39, 3.33)	1.68 (0.96, 2.94)

各群とも DT 0.1ml 接種後に対するリスク比 (95%CI) を示した。

参考資料4. 有害事象の出現日と持続日数



参考資料5. 有効性評価の対象の背景

免疫原性評価の対象

項目	DPT 0.2mL (N=119) ^a	DPT 0.5mL (N=118)	DT 0.1mL (N=29)	合計 (N=266)
性別				
男	64(53.8%)	64(54.2%)	16(55.2%)	144(54.1%)
女	55(46.2%)	54(45.8%)	13(44.8%)	122(45.9%)
年齢				
11歳	82(68.9%)	73(61.9%)	14(48.3%)	169(63.5%)
12歳	27(22.7%)	34(28.8%)	11(37.9%)	72(27.1%)
その他	10(8.4%)	11(9.3%)	4(13.8%)	25(9.4%)
平均(SD)	11.5(0.8)	11.6(0.9)	11.8(1.2)	11.5(0.9)
中央値	11.0	11.0	12.0	11.0
過去のDPT接種歴				
I期1回目	119(100.0%)	118(100.0%)	29(100.0%)	266(100.0%)
I期2回目	119(100.0%)	118(100.0%)	29(100.0%)	266(100.0%)
I期3回目	118(99.2%)	116(98.3%)	29(100.0%)	263(98.9%)
II期追加	115(96.6%)	112(94.9%)	27(93.1%)	254(95.5%)

接種前後の血清が得られ過去にDPT7クチンを3回以上接種しているものを対象

参考資料 6-1. 日本の各社の DTaP ワクチンの成分比較

	PT (ug/dose)	FHA (ug/dose)	T (Lf/dose)	D (Lf/dose)
DTaP 阪大微研	18.8	18.8	1.5-3.5	13.5
DTaP 化血研	6.3-9.4	25-37.5		
DTaP 北里	6.0-7.8	24-40		
DTaP 武田	4.3	40.2		
DTaP デンカ生研	6.3-9.4	31.3-37.5		
DT	-	-	0.5-1.0	4
外国 DTaP (Infanrix)	25	25	10	25
外国 DTaP (DAPTACEL)	10	5	5	15
外国 Tdap (Boostrix)	8	8	5	2.5
外国 Tdap (ADACEL)	2.5	5	5	2

参考資料 6-2 DTaP 0.2ml 各社毎の抗体反応

	ジフテリア抗体	破傷風抗体	PT 抗体	FHA 抗体	凝集素価 (陽転率)
DT 0.1ml	1.60 (1.44-1.76)	1.32 (1.13-1.52)	-	-	-
DTaP 0.2ml Takeda	1.66 (1.42-1.90)	1.16 (0.98-1.33)	1.66 (1.48-1.85)	2.32 (2.14-2.50)	20/26
DTaP 0.2ml Biken	1.65 (1.38-1.92)	1.13 (0.94-1.32)	2.27 (2.09-2.45)	2.56 (2.43-2.68)	13/26
DTaP 0.2ml Kaketsu	1.56 (1.35-1.77)	1.11 (0.96-1.25)	2.32 (2.12-2.51)	2.71 (2.52-2.89)	5/18
DTaP 0.2ml Kitasato	1.60 (1.33-1.87)	1.65 (1.47-1.83)	2.12 (1.86-2.39)	2.43 (2.28-2.58)	7/19
DTaP 0.2ml Denka	1.77 (1.55-1.99)	1.32 (1.16-1.49)	1.60 (1.41-1.78)	2.14 (2.03-2.25)	15/29

ジフテリア、破傷風、PT、FHA 抗体は平均抗体価 (95% CI) で示した。
凝集素価は接種前後で 4 倍以上の抗体レスポンスを示した割合で示した。

参考資料 6-3

凝集素価の抗体反応

項目	DTaP	DTaP	DT			
	0.2mL(1) (N=119) ^a	0.5mL(2) (N=118)	0.1mL(3) (N=29)	(2) vs (1)	(1) vs (3)	(2) vs (3)
凝集素価(東浜)						
解析対象数	117	116	29			
4倍以上上昇者(%)	60(51.3)	74(63.8)	2(6.9)	12.5	44.4	56.9
上昇率 95%CI(%)	(41.9, 60.6)	(54.4, 72.5)	(0.8, 22.8)	(-0.1, 25.1)	(31.5, 57.3)	(44.2, 69.6)
凝集素価(山口)						
解析対象数	117	116	29			
4倍以上上昇者(%)	18(15.4)	11(9.5)	1(3.4)	-5.9	11.9	6.0
上昇率 95%CI(%)	(9.4, 23.2)	(4.8, 16.3)	(0.1, 17.8)	(-14.3, 2.5)	(2.6, 21.3)	(-2.5, 14.6)

接種前後で凝集素価が4倍以上の抗体レスポンスを示した例数を示した。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書 (平成21年度)

ワクチンの意義に関する研究

研究代表者：神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究分担者：谷口孝喜 (藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座)

研究協力者：神谷元 (国立感染症研究所感染症情報センター)

研究要旨：ヒトロタウイルスの血清型は多様であり、感染防御は血清型特異的とも、交叉反応性とも報告されており、わが国における血清型の分布状況を把握することは、将来的なワクチン導入に向けてきわめて重要である。そこで、三重県内の5病院から収集した小児の急性下痢症患者便中のロタウイルスの血清型(GタイプとPタイプ)をRT-PCRにより調査した。その結果、G3P[8]が76%と圧倒的な分布を示した。一方、地球レベルおよびわが国で例年分布が最も高いG1P[8]は、17%と低値を示した。

A. 研究目的

ロタウイルス感染症により、開発途上国を中心として年間60万人の乳幼児の死亡があると算定されており、わが国のような先進国においても、重篤な例が多く、医療経済的にも重視されている。ロタウイルスの感染力はきわめて高く、感染性ウイルス粒子1~10個でも感染が成立する。したがって、衛生状態をいかに改善しても、その制御は困難とされ、開発途上国のみならず開発国においても、ほぼ100%の乳幼児が5歳までに感染し、発症すると報告されている。そこで、ワクチンによる防御が最優先とされ、2006年に2種類の経口生ワクチン：RotaTeqとRotarixが開発され、100カ国以上で認可され、すでに多くの国で定期接種されている。

ロタウイルスの血清型は多様であり、VP7

が規定するGタイプは15種以上、Pタイプは25種以上が報告されており、ヒトでもそれぞれ10種以上の存在が知られている。血清型の分布は地域により、年により異なり、ワクチンの導入にあっては、血清型の分布は重要な基礎的データとなる。そこで、ここでは、三重県の複数の医療機関よりロタウイルス陽性便を収集し、含まれるロタウイルスのGタイプおよびPタイプを決定した。

B. 研究方法

(1) 三重県内の3都市(津、松阪、伊勢)での5病院(鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央総合病院、山田赤十字病院)における5歳未満小児の急性下痢症の患者便を入院時に収集した。迅速診断キットに

てロタウイルス感染の有無を検査し、陽性と判定されたサンプルについて、RT-PCR 法によりロタウイルスの G タイプおよび P タイプを判定した。具体的には、便サンプルを PBS で 10% 便懸濁液とし、低速遠心後の上清を、破壊液 (SDS, 2-mercaptoethanol, EDTA) でウイルスを分解しフェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で RNA を抽出した。抽出 RNA について A 群ロタウイルスに共通のプライマーを使用した逆転写反応を用い、1st PCR を行い、続いて各 G タイプあるいは P タイプに特異的なプライマーを用いた 2nd PCR を行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することで G タイプおよび P タイプを確定した。

C. 評価及び本サーベイランスの意義

ロタウイルス感染性胃腸炎入院症例の原因となったロタウイルスの G タイプと P タイプおよびその割合についての情報を得られる。また、ロタウイルスの G タイプと P タイプを調べることにより、既存ワクチン導入時のシミュレーションも可能となる。

D. 研究結果

108 例の入院患者の便サンプルから得られたロタウイルスの G タイプ、P タイプの組み合わせは圧倒的に G3P[8]が多かった (76%) (表 1)。次いで、G1P[8] (17%)、G9P[8] (5%)、G2P[4] (2%) であった。近年まで G1P[8]が流行の主流であるとする世界各国およびわが国のサーベイランスデータとは異なる結果であった。三重県下の異なる 3 市における G タイプ、P タイプの流行状況はおおむね同様であった (図 1) が、G タイプ、P タイプに地域性があることは、血清型のサーベイランスの重要性、さらに

はワクチンの効果を考慮する上で重要な情報である。また、年次ごとに G タイプ、P タイプの分布に差異が生じることが予想され、引き続き、長年にわたる調査が必要となる。

E. 今後の計画

G タイプおよび P タイプの分布状況については、今後も継続的に進めていく。

G3P[8]タイプが主流となることはめざらしく、ここで検出した G3P[8]ロタウイルスの VP7 遺伝子および VP4 遺伝子の塩基配列を決定し、これまでに報告のある G3P[8]ロタウイルスのそれら遺伝子の配列と比較検討する予定である。それにより、VP7 および VP4 遺伝子の変異の動向を知ることができるであろう。

F. 研究発表

1) 学会発表

なし

2) 論文

Kamiya H, Yui A, Nakano T, Taniguchi K: Preferential distribution of G3P[8] of human rotavirus in Mie Prefecture in Japan and genetic analysis of their VP7 genes. (in preparation)

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

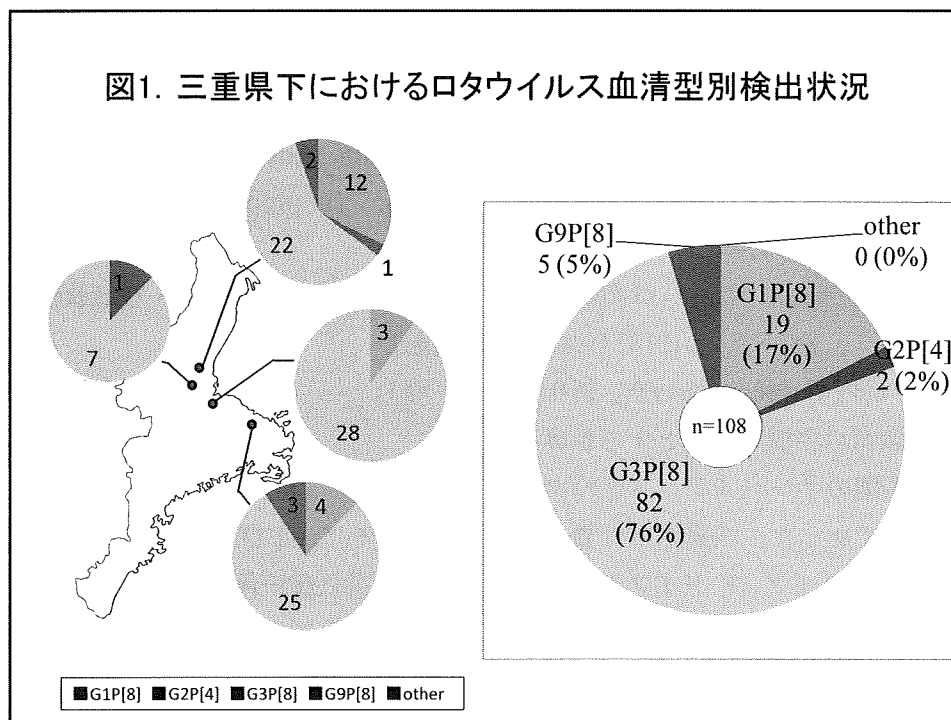
H. 謝辞

G タイプおよび P タイプの決定に多大な協力を得た藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座の油井晶子研究員に深謝申し上げる。

表1. 三重県下におけるロタウイルス血清型別検出状況

	G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G9P[8]	other	total
伊勢	4	0	25	3	0	32
松阪	3	0	28	0	0	31
津	12	2	29	2	0	45
total	19	2	82	5	0	108

図1. 三重県下におけるロタウイルス血清型別検出状況



厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書 (平成21年度)

ワクチンの意義に関する研究
～三重県内定点病院におけるロタウイルス感染症による入院患者と株型の調査

研究代表者：神谷 齊 (国立病院機構三重病院)

研究分担者：中野貴司 (国立病院機構三重病院)

研究協力者：一見良司、坂口啓二、羽根田 進、庵原俊昭 (国立病院機構三重病院)、井上正和、東川正宗 (山田赤十字病院)、谷本康夫、神谷敏也 (松阪中央総合病院)、山本初美、井戸正流、田中滋己 (国立病院機構三重中央医療センター)、小川昌宏 (鈴鹿中央総合病院)、神谷元 (国立感染症研究所感染症情報センター)

研究要旨

ロタウイルス感染症は全世界において重症小児下痢症の主要原因となっている。アメリカの5歳未満の子どもでのロタウイルス感染症の現状は年間死亡例 20～60、入院例 55,000～70,000、外来受診例 600,000 と推定されている。

アメリカを始め諸外国ではすでに2種類のロタウイルスワクチンが定期接種として導入されており、我が国でも治験が進んでいる。日本でもロタウイルス感染症は重症小児下痢症の原因となるが、現在のところロタウイルス感染症による負荷及び治療費についての情報は限られている。したがって、我々は三重県における5病院にてロタウイルス感染による小児下痢症のサーベイランスを行うこととした。これらの病院で感染性胃腸炎の診断にて入院した5歳未満の症例のうち、検査キットにてロタウイルス感染症と診断された症例数について調査した。この結果により日本におけるロタウイルス感染症の疾患及び経済的負荷を提示することが出来るとともにロタウイルスワクチンを日本に導入した場合のインパクトを推測することが可能となる。ロタウイルス感染症による下痢症の入院率、治療費などに関する情報は医師や政策担当者がロタウイルスワクチンの日本に導入決定において非常に重要な役割を果たすことになるであろう。

A. 研究目的

この研究の目的は日本におけるロタウイルス感染による小児下痢症の罹患率を推定することであり、その目的達成のために laboratory confirmed population-based サ

ーベイランスを3都市 (津、松阪、伊勢) で行う。これにより収集されたデータから、現在ロタウイルス感染により生じる医療者の負担や罹患者の経済的負荷、さらにはロタウイルスワクチンを導入した場合の影響

が推定でき、将来のワクチン導入を判断する上で大きな影響を与えることが可能である。

目的

三重県内3都市（津、松阪、伊勢）における5歳未満の下痢症による入院症例のうち、ロタウイルス感染によるものの各都市での罹患率を求める

B. 研究方法

(1) 本サーベイランスは、三重県内の複数施設における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究であり観察期間は2年間である（2007年11月1日～2009年10月31日）。

(2) 参加機関は三重県内5病院である（鈴鹿中央病院、国立病院機構三重病院、国立病院機構三重中央医療センター、松阪中央総合病院、山田赤十字病院）。なお、鈴鹿中央病院に関しては津、松阪、伊勢各市在住の受診患者のみを登録する。

(3) 各施設において急性胃腸炎、または下痢症、脱水症の診断にて入院し、後に示すサーベイランス参加条件を満たす患者のみを登録する。

(4) 入院時に各施設共通の調査事項（質問表、添付）を担当者に記入してもらう。質問事項は、住所（市のみ）、年齢、性別、入院時所見、迅速検査施行の有無と結果などであり、治療後の経過を含め必要性があればカルテから情報を収集する。

(5) 入院時に患児の便サンプルを採取する。サンプル（便）は症状出現後14日以内に採取されたものであればよい。病院滞在中にサンプルが採取できれば各施設に置いて迅速キットにてロタウイルス感染の有無を検査する。

(6) 便は検査結果のいかに問わず国立病院機構三重病院へ送付される。集められたサンプルは感度が高いとされる

Rotaclone（ELISA法）にて、再度ロタウイルス感染の有無を確認する（ただし、1年目のサーベイランスで迅速検査キットの感度、特異度が高いことが判明したため、2年目は迅速キットの結果のみで陽性と判断した）。

（登録対象患者）

a.参加条件

以下の全ての条件を満たすものがこの研究の参加対象者となる

- ・参加施設の所在地に在住している（津市、松阪市、伊勢市）
- ・生後14日以上5歳未満
- ・2007年11月1日から2009年10月31日までに参加施設に入院したもの
- ・以下の症状を認めて急性胃腸炎と診断されたもの

- ・下痢（24時間以内に下痢便を3回以上排出 または
- ・24時間以内に1回以上の嘔吐

- ・病気の症状が発症から10日以内のもの

b.除外条件

以下の条件を1つでも満たせばこの研究の対象とはならない。

- ・参加施設の所在地外に住んでいる
- ・生後14日未満、または5歳以上
- ・発症後48時間以上経過してから他病院入院中の患者が搬送された場合
- ・入院前10日以内に急性胃腸炎の症状が認められた場合
- ・急性胃腸炎以外の疾患により嘔吐や下痢を呈していると考えられる場合
- ・基礎疾患として明らかな免疫不全症を合併している場合
- ・両親、または家族がいない場合
- ・すでに一度この研究に参加した場合

参考：他の臨床研究に参加していても構わない

（倫理面について）