

厚生労働科学研究費補助金(平成 26 年度)

「新しく開発された Hib, 肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの
有効性と安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
ワクチンの投与方法:皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究

研究分担者 中山哲夫 (北里生命科学研究所)

【研究要旨】ヒトパピローマ(HPV)ワクチンは接種後の慢性疼痛を含めた神経症状から勧奨接種が止まったままである。接種部位の疼痛を含めた局所反応は接種後 48 時間までに認められることから定期接種のワクチンを接種し接種部位の筋肉組織のサイトカイン産生能を検討しサーバリックス接種後には高値の炎症性サイトカインが検出されることを報告した。平成 26 年度は 2 社の HPV, 2 社の DPT/IPV 4 混、4 社の DPT, Hib, PCV13 接種後 4 週間、更に再接種後 1 週間で経時的に筋組織でのサイトカイン産生能を検討した。サーバリックス接種 3 時間後から IL-1 β , IL-6, G-CSF, MCP-1 が産生され 7 日以降では検出されない。再免疫 2 日後では同様にこれらのサイトカインが増加したが 5 日後では減少していた。ガーダシル接種後では MCP-1 は 24 時間後から産生され 5 日にピークを示し、5-7 日後に IL-4 の産生が認められ、再接種後でも同様であった。TNF- α の産生は 7 日後にピークを示した。DPT 単独接種後と DPT/IPV 4 混接種後のサイトカイン産生は同様のプロファイルを示した。IL-1 β , IL-6, G-CSF, MCP-1 が接種 5 日後に検出され IL-4 は微研製の DPT, DPT/IPV 4 混は 7 日後、他社の DPT は 5 日後にピークを認めた。PCV13 接種後では 5-7 日後に IL-1 β , IL-4, G-CSF の産生がみとめられ MCP-1 は 2-7 日後にかけて産生が認められ再接種後では 2 日後にピークが認められた。Hib 接種後では炎症性サイトカインの顕著な変化は認めなかった。アルミアジュバントを含んだワクチンは接種後 3-6 時間後から炎症性サイトカインが産生されワクチンの種類によってサイトカインプロファイルが異なる。アジュバントを含んだワクチン接種後炎症性肉芽腫は Ly-6G 陽性の好中球が集まり、Hoechst 染色では細胞から放出された DNA が認められた。接種後局所に産生された G-CSF により好中球が遊走し好中球は融解し DNA が漏出することで自然免疫系の damage associated molecular patterns (DAMPs) にシグナルが入り炎症性サイトカインを産生し、IL-4 産生を誘導し CD4 helper を介する獲得免疫を誘導すると考えられた。

A. 研究目的

諸外国ではワクチンは筋注で接種されその安全性は確立されていると言える。2008 年以降欧米で使用されているワクチンが相次いで認可され HPV は筋注のワクチンとして接種が始まった。

抗生剤と鎮痛解熱剤の混合接種が大腿四頭筋短縮症、筋拘縮症の原因である事が判明し筋拘縮症委員会の報告書の中でヒトの筋拘縮症の病理組織所見は動物で再現できる事から筋注製剤は実験動物を用いて検証する事と提言されている。我が国で定期接種となっている不活化ワクチンをマウスに接種して以下の結論を得ている。

- 1) 現在使用されているワクチンは筋注しても筋拘縮症に認められた広範な筋細胞の変性、壊死、線維性萎縮は認めなかった。
- 2) アルミを含んでいないワクチンは何も反応がないか、物理的な刺激による損傷からの修復過程と思われる軽度の炎症反応が認められた。
- 3) アルミアジュバントを含有したワクチンを接種すると組織所見は筋注も皮下接種も同じ所見で 6 ヶ月から縮小傾向を認め筋注の方が早く吸収される傾向にあった。
- 4) 接種早期の 48 時間以内の局所と血清中のサイトカインを検討した。サーバリックスは接種局所で高値の IL-1 β , IL-6, G-CSF のサイトカインを産生

するが、血清中のサイトカインは他のワクチン接種後と同じレベルであった。このことからサーバリックス接種後局所の疼痛にはワクチン接種後による炎症性サイトカイン産生が関与していると考えられた。

2014 年度は現在定期接種となっているワクチンを BALB/c マウスに筋注し 2, 5, 7 日後、2, 4 週後、再接種 2, 5, 7 日後の筋組織のサイトカインを測定した。

B. 材料と方法

B-1. 筋注と皮下注の病理所見の検討

使用したワクチンは、現在勧奨接種のワクチンとなっている DPT (微研、武田、化血、北里第一三共)、Hib (サノフイー)、DPT/IPV4 混(微研、化血)、PCV13 (ファイザー)、日本脳炎ワクチン(阪大微研)、HPV サーバリックス (GSK)、ガーダシル (MSD) をもちいた。各群 3 匹の BALB/c マウスに市販ワクチンを 0.1ml 左大腿筋肉内接種し 2, 5, 7 日後、2, 4 週後、さらに同一側に再接種し 2, 5, 7 日後に麻酔後全採血し、接種側の大腿筋を採取した。反対側には PBS(-) を接種し同様に筋肉組織を採取した。サーバリックス、ガーダシル、日本脳炎接種群は接種組織を検討するために各 2 匹に接種し時間後の筋肉組織をホルマリン固定し HE 染色とアルミ染色 (lumogallion 染色) を行った。

B-2. サイトカインの測定

筋肉組織は protease inhibitor を含む培養液中で破碎し遠心上清を 0.45 μ m のフィルターで濾過後 BioPlex mouse cytokine panel (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, Eotaxin, G-CSF, KC, MCP-1, and TNF- α) を用いてサイトカインを測定した。

B-3. 免疫組織染色

サーバリックス、ガーダシル接種後の組織をホルマリン固定し、Hoechst 染色で組織 DNA を、Ly-6G 染色で好中球を染色した。

C. 結果

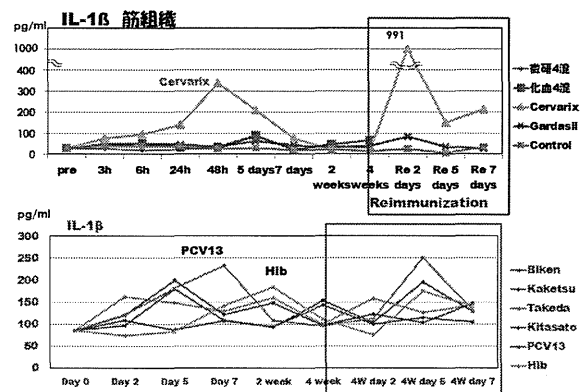
C-1. 各ワクチン接種後の筋肉内のサイトカイン

昨年度までの報告で 48 時間の観察期間中 IL-2, IL-4, IL-10, Eotaxin, TNF- α には大きな変化は認めなかったが、接種後 3 時間後から接種側の筋

肉組織から IL-1 β , IL-6, G-CSF が検出された。長期の観察を行い IL-1 β , IL-4, IL-6, G-CSF, MCP-1, TNF- α の変動を認めた。

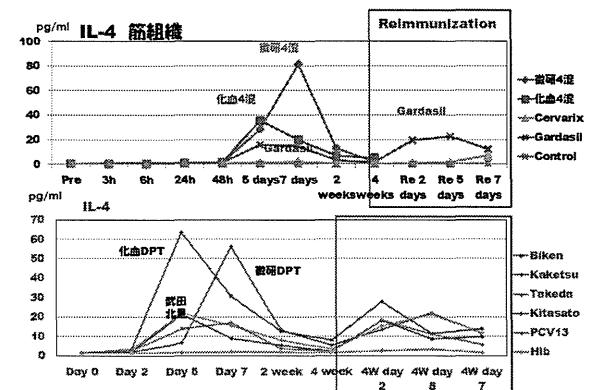
C-1-1. IL-1 β

上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。サーバリックス接種後 48 時間に産生のピークを認め、再接種後でも 2 日後にピークが観察された。4 混接種後でも産生が増加する傾向がみられ、下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の IL-1 β を示した。武田 DPT は 2 日後に増加し化血、北里の DPT 接種後 5 日後で増加し、PCV13 接種後では 7 日後にピークが認められた。Hib は 2 週後の増加が認められた。再接種でも初回免疫と同様に 2-5 日後に産生の増加が認められた。



C-1-2. IL-4

上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。サーバリックス接種後では IL-4 の産生は検出されず、化血 4 混では接種 5 日後、微研 4 混では 7 日後、ガーダシル接種後では 2-5 日に IL-4 の産生が認められた。再接種後でも同様であった。

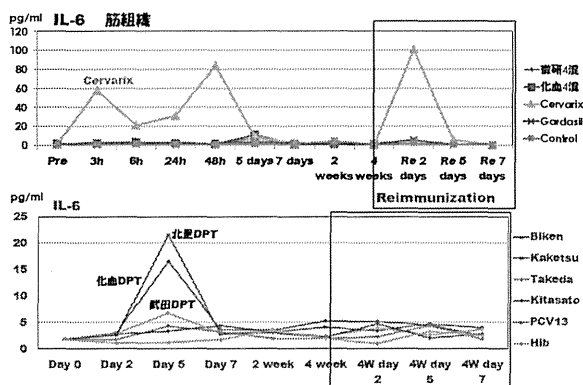


下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の IL-4 の

変化を示した。化血、武田、北里 DPT は 5 日、微研 DPT は 7 日、PCV13 は 5-7 日後に IL-4 産生が認められ、再接種後の同様に 2-5 日に増加した。Hib は経過中 IL-4 の産生は認めなかった。

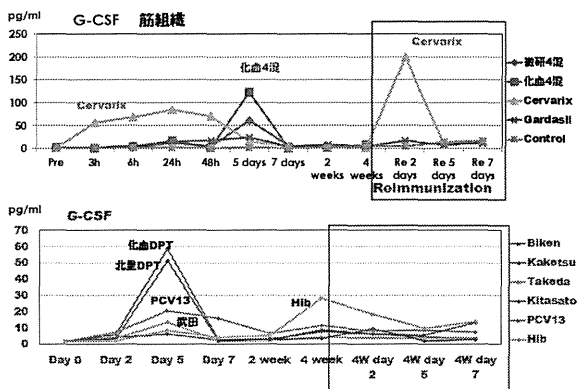
C-1-3. IL-6

上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。サーバリックス接種後では 3 時間後から産生され 48 時間後に産生のピークを認め再接種後では 2 日後にピークを認めた。4 混接種後でも 5 日後に変動が認められ、下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の IL-6 の変化を示した。Hib, PCV13, 微研 DPT では IL-6 の産生は認めなかった。再接種後では IL-6 の顕著な変動が認められなかった。



C-1-4. G-CSF

上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。サーバリックス接種後では 3 時間後から 48 時間まで産生され 4 混接種では 5 日後にピークが観察された。再接種後では 2 日後に増加が認められた。



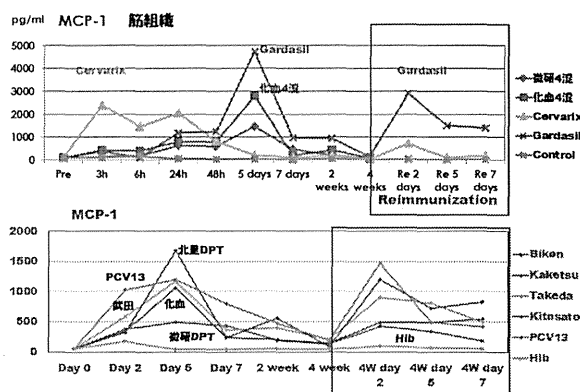
下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の G-CSF の変化を示した。化血、北里、武田の DPT は接種 5 日後に、PCV13 接種 5-7 日後に

G-CSF が産生され Hib 接種 4 週で G-CSF が検出された。再接種では大きな変動は認めなかった

C-1-5. MCP-1

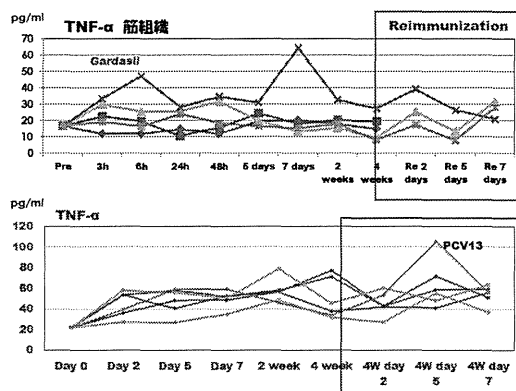
上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。サーバリックス接種後では 3 時間後から産生され 48 時間後では減少していた。ガーダシル、化血 4 混で 5 日後のピークを認めた。ガーダシル再接種 2 日後に MCP-1 の産生の増加が認められた。

下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の MCP-1 の変化を示した。Hib 以外のワクチン接種後では 2-5 日に MCP-1 の増加が認められた。



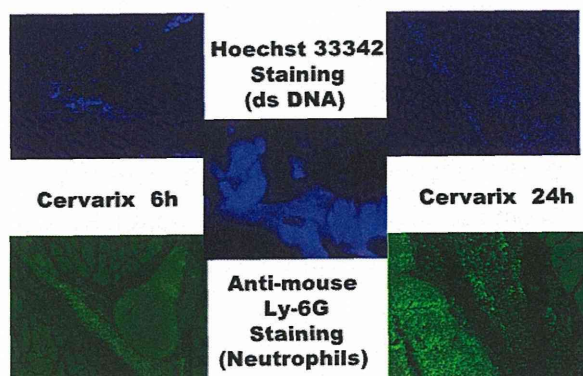
C-1-6. TNF-α

上段にサーバリックス、ガーダシル、4 混(微研、化血)接種後の産生量の変化を示した。ガーダシル接種 3 時間後から産生され始め 6 時間で増加し一時低下し 7 日後に再び増加し、再接種後でも 2 日後から増加した。下段に各社の DPT, PCV13, Hib 接種後の TNF-α の変化を示した。接種後から大きな変動は認めないが PCV13 再接種 5 日後に TNF-α の増加が認められた。



C-2. 組織所見

Ly-6G を用いて免疫染色をおこなった。肉芽腫の中に Ly-6G 陽性の好中球が検出された。また、Hoechst33342 を用いて DNA を染色し中央に拡大して示した。細胞 DNA だけでなく不定形の DNA が染色されて融解した細胞から放出されたものと推察された。



D. 考察

アジュバント非含有ワクチンの Hib は接種後の組織でのサイトカインの産生は認めなかった。サーバリックスはアルミアジュバント以外にも monophosphoryl lipid A (MPL) が用いられている。MPL はサルモネラの LPS を無毒化したもので TLR4 の ligand として作用し、NFκB を活性化し細胞内の転写活性を高め inflammasome を活性化することで炎症性サイトカインを誘導する。サーバリックスは自然免疫系に強いシグナルを入れ炎症性サイトカインを誘導することが考えられる。今回検討した接種局所の筋肉組織内で IL-1β, IL-6, G-CSF, MCP-1 が産生された。IL-4 の産生は認めないことから Th2 にシフトした免疫応答ではないことが示唆された。

ガーダシル接種後では MCP-1 は 24 時間後から産生され 5 日にピークを示し、5-7 日後に IL-4 の産生が認められ、再接種後でも同様であった。TNF-α の産生は 7 日後にピークを示した。

DPT 単独接種後と DPT/IPV 4 混接種後のサイトカイン産生は同様のプロファイルを示した。IL-1β, IL-6, GCF, MCP-1 が接種 5 日後に検出され IL-4 は微研製の DPT, DPT/IPV4 混は 7 日後、他社の DPT は 5 日後に IL-4 のピークを認めた。

PCV13 接種後では 5-7 日後に IL-1β, IL-4, G-CSF の産生がみとめられ MCP-1 は 2-7 日にかけて産生が認められ再接種後では 2 日後にピークが認められた。再接種 5 日後に TNF-α の産生が認

められた。ワクチンの種類、製造所によりアルミニウムアジュバントの濃度、剤型にも差が認められる。

Vaccine	Adjuvants
DPT Takeda	0.1 mg
DPT Biken	0.08 mg
DPT Kaketsu	1.5 mg ALCL3 (0.25 mg AL)
DPT Kitasato	0.9 mg ALCL3 (0.15 mg AL)
PCV13	0.125 mg
HPV Cervariz	0.5 mg + MPL 50 μg
HPV Gardasil	0.225 mg
Hib	-

ワクチンの種類、使用するアジュバントにより自然免疫系に入りサイトカインの誘導プロファイルに差が認められる。単球、マクロファージが産生する MCP-1, G-CSF のケモカインが動き、IL-1β, IL-6 の炎症性サイトカインが誘導され炎症反応、IL-4 産生を介して CD4 Th2 response の誘導へとつながるサイトカイン応答が認められた。

組織の免疫染色の結果から好中球の浸潤と融解した細胞から DNA が放出されていることが明らかとなった。アジュバントを含んだワクチン接種により G-CSF が産生され、局所に好中球が集まる。好中球は自己融解し(neutrophil extracellular traps: NETs)、漏出した DNA、活性酸素は DAMPs を刺激することで炎症性サイトカインを産生する。炎症性サイトカインはマクロファージを活性化して初期には自己融解した好中球を貪食する M1 マクロファージが集まり、次いで炎症反応を押さえ込むために M2 マクロファージが出現してくる。M2 マクロファージへの変化は炎症反応の沈静化 remodeling に働くと考えられ、以下の現象がワクチン接種後に起こっていると考えている。

ワクチンによる免疫応答には自然免疫が大きな役割を担っており、すべての有効なワクチンは自然免疫系に刺激を入れる事によりサイトカインを誘導し獲得免疫を調節している事が明らかとなってきた。

導し獲得免疫を調節している事が明らかとなってきた。



E. 結語

勸奨接種のワクチン接種後 4 週までと再接種後の局所のサイトカインを検討した。アルミアジュバントを含んだワクチン接種後単球、マクロファージ等から G-CSF, MCP-1 等のケモカインが産生され G-CSF により好中球が遊走し、自己融解し DNA が放出され DAMPs に刺激を入れ inflammasomes を活性化し炎症性サイトカインを産生する。IL-4 が CD4Th2 応答を介して獲得免疫を調節する。自己融解した細胞残骸を貪食する M1 マクロファージが集簇し次いで炎症反応を制御する Treg, M2 マクロファージへと変化し炎症反応は修復する。

F. 2014 年度研究業績

論文発表

- 1) Kashiwagi Y, Miyata A, Kumagai T, Maehara K, Suzuki E, Nagai T, Ozaki T, Nishimura N, Okada K, Kawashima H, Nakayama I. Production of inflammatory cytokines in response to diphtheria-pertussis-tetanus (DPT), haemophilus influenzae type b (Hib), and 7-valent pneumococcal (PCV7) vaccines. Human vaccine & Immunother 2014; 10: 677-685.
- 2) Kashiwagi Y, Maeda M, Kawashima H, Nakayama I. Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum- adjuvanted or non-adjuvanted vaccines. Vaccine 2014; 32: 3393-3401.
- 3) Yamaji Y, Nakayama I. Recombinant measles viruses expressing respiratory syncytial virus

proteins induced virus-specific CTL responses in cotton rats. Vaccine 2014; 32: 4529-4536.

- 4) Kumagai T, Yoshikawa T, Shiraki K, Yoshida M, Nakayama I, Ihira M, Asano Y. Virus specific cell-mediated immunity may play a role in controlling reactivated human herpes virus 6B in patients under measles induced immunosuppression. J Med Virol 2014; 86:658-665.
- 5) Kumagai T, Nakayama I, Okuno Y, Kase T, Nishimura N, Ozaki T, Miyata A, Suzuki E, Okafuji T, Okafuji T, Ochiai H, Nagata N, Tsutsumi H, Okamatsu M, Sakoda Y, Kida H, Ihara T. Human immune response to influenza A(H1N1) pdm2009 in patients with natural infection and in vaccine recipients in the 2009 pandemic. Viral Immunology 2014; 27:368-374.
- 6) Jin L, Örvell C, Myers R, Rota PA, Nakayama I, Forcic D, Hiebert J, Brown KE. Genetic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. Rev Med Virol 2014; DOI:10.1002/rmv.1819

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

研究課題名「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの
有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
平成 26 年度分担研究報告書 (3 年計画の 2 年目)
ーワクチン安全性評価グループ 国際的診断基準ー

研究分担者 岡田 賢司
福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨；予防接種後に発生した有害事象報告は基本的には自発報告で收拾されており、その診断確度は様々なものが收拾されている。海外ではこのような実情を鑑み、標準化された基準で評価してゆくことが行われている。国際標準として広く導入され始めているブライトン標準化症例定義を日本においても適用するための方策を検討した。

研究協力者・所属

村上 恭子

MSD 株式会社

職名；PVMD, Medical advisor

また、情報収集段階で「診断特異性」つまり診断の確実さを客観的に評価しておくことで、集積検討も非常に効率的になる。これは、情報提供をおこなう医療機関にとってもまた解析する企業や規制当局等にとっても、負担を軽減するものであり、解析データの科学的質を高める上でも重要である。

現在、EMA や FDA をはじめとした複数の規制当局がワクチンビジランス関連のガイダンスや指針等にブライトン標準化症例定義を導入し始めている。昨年までの検討により、新規に日本独自の標準化症例定義を作るのではなくこのブライトン分類を我が国においても適用することは可能であり、また有用であることが示唆された。そこで、今年度はいくつかの定義について、日本語版を作成するとともに、運用や実装における課題点を検討した。

A. 研究目的

日本においては、予防接種は保険適応外である。そのため、データベース研究は現時点ではほぼ不可能であり、市販後の安全性監視活動において自発報告の果たす意義は非常に大きい。自発報告の場合、直接的な母数がないこと、報告バイアスがかかりやすいこと、情報の質の不均一性、などの特徴があり、その利用にあたっては留意すべき点がある。

しかしながら、上記のような留意点は事前の対応や解析時のルール化などによりある程度解決できる問題も含まれており、情報の質の不均一性もその一つである。あらかじめ収集すべき情報を明確に決めることで、ある程度の均質性を持った情報収集も可能になる。

B. 研究方法

1) 検討事象についての絞り込み

現在までに論文報告されている診断定義を収集し、既に国際的定義が終了しているもののうち、日本の予防接種の実情を鑑みて早急に導入すべきである事象を検討した。

2) 邦語版の作成と検討

ワクチンの有害事象として注目されているいくつかの疾患定義について日本語訳を作成し、日本における医療実態に即しているか、また用語として適切であるか、を検討した。

C. 研究成果

1) 検討事象についての絞り込み

Brighton CollaborationのHP上では現時点で定義を検討中の疾患も存在するが、現在までに定義が確立し、論文報告されている有害事象は25存在している(表1)。これらについて詳細を確認したところ、5つはワクチニアワクチン接種後の有害事象に特化して作成された定義であった。現在日本ではワクチニアワクチンは一般的ではないことから、邦語版作成の必要性については優先順位としては低いと考えた。この20の有害事象のうち、症状についての定義は11、症候群・疾患についての定義は9つあった。症候群・疾患の定義のうち、事象としての注目度の観点から、ワクチン横断的に議論されることがおおい事象であるアナフィラキシー、ADEM、GBS、SIDSは優先順位が高く早急に導入すべき事象と考えられる。腸重積については、ロタウイルスワクチン特有の注目事象ではあるものの、国内で現在販売されている2つのワクチン

ともに海外での豊富な使用経験のあるワクチンであり、海外の発生状況との比較という観点でも重要であると考えた。

アナフィラキシーについてはすでに邦語訳はされており副反応検討部会等でもブライトン分類のレベルを基準として議論がされている。腸重積については、企業内で邦語訳はされており、質問票の形式をとってすでに情報収集が開始されている。

これらの背景を考慮し、本年度はSIDS、GBS、ADEMについて着目し、邦語訳を作成することとした。

2) 邦語版の検討

SIDS、GBS、ADEMについて、まずブライトン診断定義について翻訳を行い、その後翻訳を元に日本の医療実態を考慮して一部意識を行った(表2-4)。

D. 考察

今年度はSIDS、GBS、ADEMについての邦語版を作成した。いずれも、診断確度を決定するための事項が明確であり、診断の確からしさについて考慮する上でも、また情報収集の効率化という側面からも、その過程において以下の点について留意すべき事項として想定された。

1) SIDSの診断定義は基本死亡に至る

原因として説明できる事象がないことが必要であり、そのため、死亡時に一定の資格を持ったものが、死亡現場の調査を実施・検討していることが要求されている。適切な資格としてはhomicide investigator, medical scene investigator, medical examinerが具体例として提示されて

いるものの、日本国内にこれらの定義と完全に一致する資格はない。妥当な範囲でこれらの資格を定義する必要があるが、そのためには国内外の制度について知識のある専門家（弁護士、法医学者等）などからの意見を確認する必要がある。

- 2) ADEM では Level 1 の定義として、中枢神経系実質組織における急性炎症が組織病理検査により実証されていること、が定義とされている。通常、中枢系の組織病理所見が得られるのは、病理解剖が行われた時点でのことになるため、死亡に至っていない症例および病理解剖が行われなかった症例については Level 2 以下となる。病理解剖の実施率については国内外で必ずしも同等であるとは限らない。例えば家族同意の得やすさなどの文化的側面、病理解剖医の充足状況などにも影響されるものである。国内外でデータを比較する場合には、このような外部要因によるバイアスがかかることを考慮する必要がある。ただし、レベル 1 の定義自体をこれらの医療実態を反映して変更する（組織病理の要件を外す、など）ことは国内外に混乱を招く要因となるため、行うべきではないと考える。
- 3) 副反応報告を行う医師の背景は様々なものになることが想定される。ブライトン診断定義の中に書かれている医学用語については、出来るだけ「なじみのある」用語であることが報告制度を上げるためには必要と思われる。
- 4) 医師の自由記載の経過欄からブライトン疾患定義に当てはまるものを拾

い上げるようなことも可能ではあるが、その場合「記載がない」ことは「起きていない」からなのか、「医師が重要な事項とかがえていないので記載しなかった、もしくは記載しわすれた」のか、区別はできない。そのため、チェックリストの形式で報告者に記載をしていただくことが望ましいと考える。実際に、ロタウイルスワクチンの腸重積について、ブライトン分類の定義をベースに作成したチェックリストで情報を収集することで、95%以上の確率でブライトン診断定義の判定ができた実例があり、チェックリストは有効なツールであると思われる。

- 5) 医療現場での活用を促進するためには、多忙な医師が「記入しやすい」形式にすることも重要である。また、疾患の診断基準とブライトン疾患定義は必ずしも一致していない場合がある。このような観点からも、チェックリスト化することが望ましいと考える。

E. 結論

既に報告されているブライトン疾患定義のある有害事象を整理し、優先順位を考慮して今年度は、SIDS, ADEM, GBS についてブライトン診断定義の邦語版を作成し、邦語版作成時の問題点、および効果的活用のために必要な条件についての検討を行った。

邦語版作成により意義も再確認できたが、普及のためにはいくつかの問題点があることも明確になった。とくに、現場からの情報収集ツールとして落とし込む際には、チェックリスト形式にすることが必要であると思われる。

F. 学会発表等

1. 論文発表

- 1) 予防接種の現状とリスクマネジメント(1)予防接種法改正の要点と副反応報告の実際、長崎透、黒石奈保、村上恭子；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 46(1), 25-30, 2015
- 2) 予防接種の現状とリスクマネジメント(2) ワクチンのベネフィットリスクバランス評価を行うためのデータソースの現状と問題点, 宮崎 真・志藤章仁・村上恭子・下寺稔；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 46(2), 81-87, 2015
- 3) 予防接種の現状とリスクマネジメント(2) ワクチンの Efficacy と Effectiveness；金津真一・林晋司・村上恭子；医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、in press

2. 学会発表等

- 1) ワクチンの副反応報告；レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会・特別コース 製造販売後安全管理・調査 基礎研修講座 H26. 5. 21、東京
- 2) 安全性情報の収集と提供；レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会、期待される MA の役割と課題(その2) H26. 12. 18、東京

3. 著書等

- 1) ワクチンの副反応報告；日本における医薬品のリスクマネジメント 第二版、第7章3；じほう社, 2014
- 2) ワクチンの副反応報告；PMSの概要とノウハウ 第二版；in press, じほう

G. 知的財産権

特記すべき事項なし

表 1

Brighton分類が公表されている疾患

- Acute intussusception in infants and young children
- Anaphylaxis
- Aseptic meningitis
- Diarrhea
- Encephalitis, myelitis and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
- Fatigue
- Fever
- Generalized convulsive seizure
- Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome
- Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) in early childhood (<2 years of age)
- Persistent crying in infants and children
- Rash including mucosal involvement
- Thrombocytopenia (TP)
- Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life
- Abscess at injection site
- Cellulitis at injection site
- Induration at or near injection site
- Local reaction at or near injection site
- Nodule at injection site
- Swelling at or near injection site
- Eczema vaccinatum (EV) following exposure to vaccinia virus
- Generalized vaccinia (GV) following exposure to vaccinia virus
- Inadvertent inoculation following exposure to vaccinia virus
- Progressive vaccinia (PV) following exposure to vaccinia virus
- Robust take following exposure to vaccinia virus

表 2

Guillain-Barré syndrome (GBS)

Level 1	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 単相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 電気生理学的所見が典型的なGBSと一致する
かつ	5 蛋白総糖解糖 (CSFの蛋白値が正常値以上かつCSF中の総白血球数<50 cells /ul)
かつ	6 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと
Level 2	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 単相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 CSF中の総白血球数が<50 cells/ul (CSF蛋白値によらず)、またはCSFがサンプリングされていないもしくは検査未実施の場合、電気生理学的所見が典型的なGBSと一致している
かつ	5 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと
Level 3	
	1 両側性かつ弛緩性の四肢脱力
かつ	2 脱力している四肢の深部腱反射の減弱または消失
かつ	3 単相性の経過を示し、かつ、12時間から28日の間に脱力発症からピークに至り、かつその後引き続き臨床的には定常状態に至る
かつ	4 脱力を説明する他疾患の診断がされていないこと

表 3

Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS)

Level 1 死亡後に十分な調査が行われた後でも説明不可能	
1	2歳未満の小児であり、以下のような検計によっても説明できないような突然死の場合 1. 病歴の再調査、および 2. 死亡時の経緯 および 3. 規定の手順にて実施された十分な検死解剖 (SIDSの国際標準プロトコルが望ましい)の再調査が行われていること。 なお、以下の項目の検計を含む -肉眼診断 (マクロ診断) がなされていること -組織診断 (マクロ診断) がなされていること -微生物学的サンプルの検計 -毒性学的サンプルの検計 -代謝関連疾患のスクリーニングの実施 -放射線医学的検計
かつ	2 適切な死亡現場の調査を含む死亡状況について、資格を持った適切な者、例えば、検視官、産婦人科医、などによって検計されている
Level 2 病歴や死亡時の経緯、検死解剖の結果から説明不可能	
1	2歳未満の小児であり以下の1-3の検計によっても説明できないような突然死の場合 1. 病歴の再調査 2. 死亡時の経緯 3. 十分な検死解剖 (組織診断等種々がなされていない、プロトコルが基準外)の再調査
Level 3 病歴や死亡時の経緯から説明不可能だが検死解剖が行われていない	
1	2歳未満の小児であり以下の1-2の検計によっても説明できないような突然死の場合 1. 病歴の再調査 2. 死亡時の経緯
※なお、2歳未満の小児であり、無反応である状態で発見されて蘇生したものの、その後死亡が確認された場合にも、上記基準を満たせば SIDSとして考える	

表 4

acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

Level 1 以下の1または2-4を満たす	
または	1 中枢神経系実質組織 (+/- 髄膜) の急性炎症が組織病理学的検査により裏付けされていること 2 局局性または多発性の中枢神経系に關与する以下の所見が1つ以上みられること 1. 脳炎 (詳細については脳炎のBrighton分類を参照のこと) 2. 皮質病変を示すようなサイン (失語、失読、失書、皮質盲などを含むがそれに限定しない) 3. 脳神経異常 4. 視野欠損 5. 原始反射の存在 (ノヴィンスキー反射、Myerson徴候、吸乳反射) 6. 運動障害 (びまん性または局局性; しばしば局局性) 7. 感覚異常 (異常感覚または感覚消失; 感覚レベル) 8. 深部腱反射の変化 (反射消失、反射亢進、反射の非対称性) 9. 運動失調、痙攣障害、小脳性症状を含む小脳の機能障害 3 MRIのT2強調画像もしくは拡散強調画像もしくは反転回復撮影法 (TI)にてガドリニウム増強ありなしで実施にて、散在性または多発性の白質病変が抽出される 4 単相性の疾病パターンを示す (発症3か月の間に一疾患状として発症していたような臨床症状が再度悪化するようなことが)
Level 2 3つすべてを満たす	
1	Level 1の2の条件と同様
2	Level 1の3の条件と同様
3	発症3か月の間に、一疾患状として発症していたような臨床症状が再度悪化するようなことが見られないことが十分に確認されていない
Level 3	
Level 1の2の条件と同様	
Level 3A	
ADEMまたはその他の急性の脳炎とまだ十分に区別をつけることができない。 ※なお、以下のいずれかに該当した場合には、ADEMには該当しない。 ・急性脳炎など、他に説明しうるような疾患が存在している ・発症3か月の間に一疾患状として発症していたような臨床症状が再度・再発している MRIや組織病理所見がADEMと一致しない。	

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等
開発推進研究事業）
分担研究報告書

肺炎球菌ワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究

研究協力者 長尾みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部 室長
藤澤隆夫 国立病院機構三重病院 副院長
菅 秀 国立病院機構三重病院臨床研究部 部長

研究要旨

肺炎球菌ワクチン(PCV)接種後のアナフィラキシーの原因について、ワクチンそのものと、肺炎球菌成分から検討を行った。PCV 接種でアナフィラキシーを起こした症例について、プリックテスト、PCV7、PCV13、成人用肺炎球菌ワクチン(PPV23)と各血清型のポリサッカライド肺炎球菌で刺激した活性化好塩基球試験を行った。

PCV ワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、PCV を抗原としたプリックテストが陽性であり、活性化好塩基球試験でも発現量の増加がみられた。プリックテストではPCV7 よりも総ポリサッカライド量が多くなる PCV13 においてプリックテストの反応が強くなる傾向がみられた。活性化好塩基球試験においても、PCV7、PCV13、PPV23 で発現量を比較すると、同じワクチンの希釈倍率だと総ポリサッカライドは、量が多いワクチンほど発現量が多くなる傾向がみられた。総ポリサッカライド量を合わせて各ワクチンでの発現量を比較するとほぼ同レベルであった。荚膜型血清型別に活性化好塩基球の発現量を比較すると、接種していない血清型についても発現量の増加がみられていた。これらのことより、PCV13 接種によるアナフィラキシーは、肺炎球菌成分がアレルゲンとして作用した可能性が示唆され、血清型非特異的な肺炎球菌自体への IgE 抗体産生が起こったと考えられた。

A. 研究目的

ワクチン接種後にアナフィラキシーを来すことは非常に稀であるが、無視できない注意事項である。また、その原因はワクチンそのものやワクチンに含まれる添加剤の影響などが考えられるものの、明確に診断されていることは少ない。ワクチン接種によるアナフィラキシーの診断には、皮膚テストやIgE抗体などが報告されており、薬剤アレルギーの診断には薬剤リンパ球刺激試験などが使用されるが、一つの検査を行うのみで診断できるほど確立されたものはまだなく、正常値も確立されていない。昨年度の報告でインフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーについて皮膚プリックテスト、インフルエンザワクチン特異的IgE抗体、インフルエンザワクチン刺激による活性化好塩基球試験の有用性について報告した。

今回、肺炎球菌ワクチン(PCV)接種後のアナフィラキシーについて原因、病態解明について検討

を行った。

B. 研究方法

対象

アナフィラキシー児：乳児期にPCV7の3回接種が終了しており、1歳になりPCV13で追加接種を行ったところアナフィラキシーを起こした児
コントロール児：PCV接種の初回接種時に軽度の腫脹がみられた0歳児

アナフィラキシー児はPCV7とPCV13でプリックテスト、コントロール児はPCV7でプリックテストを施行した。

次に、各肺炎球菌ワクチンで刺激した活性化好塩基球試験を行った。アナフィラキシー児は、各肺炎球菌ワクチンのポリサッカライドで刺激した活性化好塩基球試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の原因精査のために行ってお

り、診療上必要な検査である。プリックテストや血液検査は日常行うアレルギー検査の範囲内の侵襲である。個人情報には留意しており、匿名化して検体を管理している。ワクチン接種による副反応の調査については当院の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

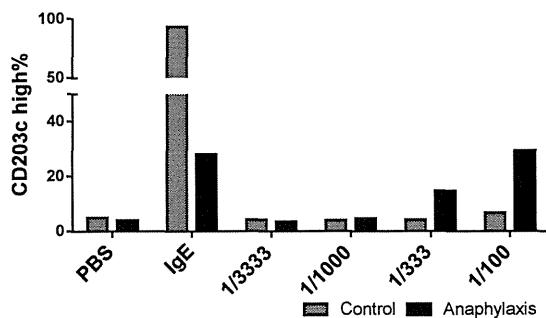
- 1) プリックテスト
アナフィラキシー児
15分後判定の結果

	紅斑	膨疹
生食	1.1mm×1.1mm	0mm×0mm
PCV7	1.6mm×1.6mm	1.6mm×1.6mm
PCV13	3.2mm×3.2mm	3.1mm×3.1mm
Histamine	13.8×19.8mm	7.1×8.8mm

コントロール児
陰性

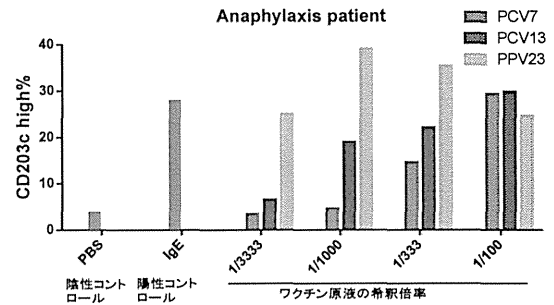
PCV7、PCV13ともにプリックテストは陽性であったが、PCV13の方により強い反応がみられていた。コントロール児はヒスタミンに反応したのみでPCVでは陰性であった。

- 2) PCV7 ワクチン刺激による活性化好塩基球試験 (CD203c)



ワクチンの原液を1/100、1/333、1/1000、1/3333に希釈して全血を刺激しCD203cの発現量を測定した。PBSが陰性コントロール、IgEが陽性コントロールとなり、アナフィラキシー児、コントロール児ともに陽性コントロールには反応がみられたが、PCV ワクチン刺激による刺激では、1/333、1/100希釈の濃度のところでアナフィラキシー児のみに発現量の増加がみられていた。

- 3) アナフィラキシー児における各肺炎球菌ワクチン刺激によるCD203c発現量の比較



アナフィラキシー児において、PCV7、PCV13、成人用肺炎球菌ワクチン(PPV23)で刺激したCD203cの発現量を検討したところ、いずれのワクチンにおいても発現の増加がみられた。PCV7、PCV13、PPV23、の順に同じ希釈率だと発現量が多い傾向がみられた。

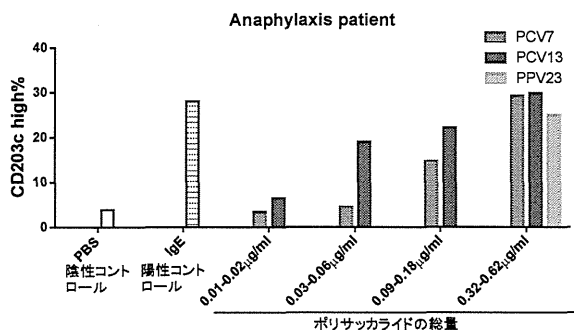
各肺炎球菌ワクチンのポリサッカライド含有量を下に示す。

PCV7	
ポリサッカライド血清型	含量
4	2 μg
6B	4 μg
9V	2 μg
14	2 μg
18C	2 μg
19F	2 μg
23F	2 μg
CRM197 (ジフテリア毒素変異体)	約 20 μg (蛋白質量)

PCV13	
ポリサッカライド血清型	含量
1	2.2 μg
3	2.2 μg
4	2.2 μg
5	2.2 μg
6A	2.2 μg
6B	4.4 μg
7F	2.2 μg
9V	2.2 μg
14	2.2 μg
18C	2.2 μg
19A	2.2 μg
19F	2.2 μg
23F	2.2 μg
CRM197 (ジフテリア毒素変異体)	約 34 μg (蛋白質量)

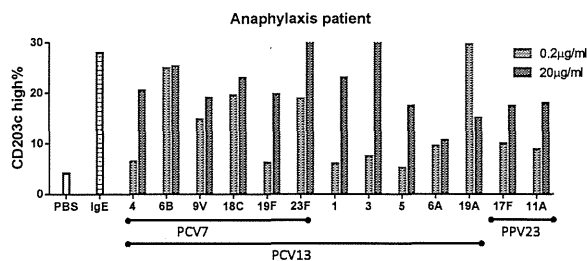
PPV23			
ポリサッカライド血清型	含量	ポリサッカライド血清型	含量
1	25 μ g	12F	25 μ g
2	25 μ g	14	25 μ g
3	25 μ g	15B	25 μ g
4	25 μ g	17F	25 μ g
5	25 μ g	18C	25 μ g
6B	25 μ g	19A	25 μ g
7F	25 μ g	19F	25 μ g
8	25 μ g	20	25 μ g
9N	25 μ g	22F	25 μ g
9V	25 μ g	23F	25 μ g
10A	25 μ g	33F	25 μ g
11A	25 μ g		

PCV7、PCV13、PPV23、の順に肺炎球菌の総ポリサッカライド量が多い傾向であったため、ポリサッカライドの総量を揃えて CD203c の発現量を各ワクチンで比較した。



ポリサッカライドの総量を揃えると、各肺炎球菌ワクチン刺激による CD203c の発現量は同程度であった。

4) 各血清型別の肺炎球菌ポリサッカライド刺激による活性化好塩基球試験



各血清型の肺炎球菌ポリサッカライドを ATCC から購入し、アナフィラキシー児における血清型別の CD203c の発現を検討した。刺激濃度を 0.2 μ g/ml、20 μ g/ml の 2 種類で刺激した。

PCV7 の血清型、PCV7 ではなく、PCV13 に追加された血清型、PCV13 には含まれず PPV23 に含まれる血清型、いずれにおいても発現量の増加がみられていた。

D. 考察

PCV ワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、PCV を抗原としたプリックテストが陽性であり、活性型好塩基球試験でも発現量の増加がみられた。プリックテストでは PCV7 よりも総ポリサッカライド量が多くなる PCV13 においてプリックテストの反応が強くなる傾向がみられた。活性型好塩基球試験においても、PCV7、PCV13、PPV23 で発現量を比較すると、同じワクチンの希釈倍率だと総ポリサッカライドの量が多いワクチンほど発現量が多くなる傾向がみられた。総ポリサッカライド量を合わせて各ワクチンでの発現量を比較するとほぼ同レベルであった。莢膜型血清型別に活性型好塩基球の発現量を比較すると、接種していない血清型についても発現量の増加がみられていた。これらのことより、PCV13 接種によるアナフィラキシーは、肺炎球菌成分がアレルゲンとして作用した可能性が示唆され、血清型非特異的に肺炎球菌自体への IgE 抗体産生が起こったと考えられた。添加剤そのもので検討は行っていないが、添加剤が原因であれば、PCV7 と PCV13 では、肺炎球菌成分以外は添加剤はほぼ共通しており、プリックテストや活性型好塩基球試験はほぼ同様の結果となることが予想されるが、PCV13 で強く反応したことから、肺炎球菌そのもので反応している可能性が高い。また PPV23 について活性型好塩基球試験が陽性であったことから、肺炎球菌そのもので反応していることが示唆される。

以前インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの診断にプリックテスト、活性化好塩基球試験、ワクチン特異的 IgE 抗体の測定が有用であることを報告したが、PCV でも、特異的 IgE 抗体の測定はしていないものの、プリックテストと活性型好塩基球試験は同様の結果が得られたことから、ワクチン一般のアナフィラキシー診断に有用である可能性が示唆される。

E. 結論

PCV のアナフィラキシーは添加剤ではなく、肺炎球菌成分の特異的 IgE 抗体を介する好塩基球の活性化が関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 根来麻奈美, 長尾みづほ, 菅秀, 庵原俊昭.
血清抗体価からみたMRワクチン第4期接種の
評価. 小児科臨床 2014;67:1673-8.
- 2) 伊佐地真知子, 二井立恵, 長尾みづほ, 庵
原俊昭. 「小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)及
びヒブ(Hib)ワクチン接種の一時見合わせ」が
保護者に与えた影響. 日本小児科医会会報
2014:162-5.
- 3) 庵原俊昭, 長尾みづほ, 菅秀, et al. 乳幼
児におけるワクチン同時接種の安全性の検討.
日本小児科医会会報 2014:121-3.

2. 学会発表

- 1) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅秀, 庵原俊昭.
2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワ
クチン接種後アナフィラキシーの原因調査.
2014. 4. 11-13 第117回日本小児科学会学術集
会 名古屋
- 2) 肺炎球菌ワクチン接種後にアナフィラキシ
ーを来した1症例 長尾みづほ 加藤孝 菅
秀 藤澤隆夫 庵原俊昭 2015. 10. 18-19 第
46回日本小児感染症学会総会・学術集会 東
京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

ロタウイルスワクチンの費用対効果

研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学
研究協力者 白岩健 国立保健医療科学院

研究要旨

日本におけるロタワクチン定期接種化の費用対効果を他のワクチンにおける評価方法と整合性をとって検討するため、ロタリックスとロタテックの両ワクチンについて先行研究の結果をもとに再解析を行った。再解析においては、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従ったが、有効性についてはロタウイルス感染性胃腸炎の予防から得られる QALY が小さいため、費用のみを比較した費用比較分析を行った。その結果、ロタワクチンの定期接種化は、ベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない（費用削減にならない）という結果となった。ただし、費用の範囲によってその大きさは変わるものの、一定程度ワクチン価格が低下した場合には費用対効果が良好になる可能性もある。

A. 研究目的

日本におけるロタワクチン定期接種化の費用対効果を他のワクチンにおける評価方法と整合性をとって検討するため、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い、中込ら[1]の研究結果を再解析することを目的とした。昨年度はロタリックスのみを対象としたが、今年度はロタテックについても解析を行った。

B. 研究方法

再解析においては、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従ったが、有効性についてはロタウイルス感染性胃腸炎の予防から得られる QALY が小さいため、費用のみを比較した費用比較分析を行った。その際には長期的な予後は検討しないことから割引は行っていない。

費用として考慮しているものは、「直接医療費」と「直接医療費あるいは生産性損失」である。直接医療費としては、「ワクチン接種費用」と「ロタウ

イルス感染性胃腸炎発生時の費用」(①入院 ②外来経静脈補液治療 ③その他の外来治療)、直接医療費あるいは生産性損失としては、「ワクチン接種時の生産性損失」「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の直接非医療費(経口補液購入費や交通費など)」

「ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の生産性損失」を含めている。それぞれの項目の単価については原則として中込ら[1]に従ったが、その他のワクチンの評価の枠組みと共通にするために、必要な項目については異なる値を利用した。

費用を計算する際に使用したパラメータは表 1～3 の通りである。

なお、日本医療データセンター (JMDC) のレセプトデータベース (2006 年～2013 年) を用いて急性胃腸炎で受診した小児の医療費の集計を行ったところ、入院症例 695 例の平均医療費は 247,102 円、入院外症例 70800 例の平均医療費は 20,046 円であり、中込ら[1]の値と同様であったことから、今回は中込ら[1]の値を用いて計算を行った。

また、同じく腸重積で受診した小児の医療費の集計を行ったところ、入院症例 423 例の平均医療費は 299,667 円、入院外症例 417 例の平均医療費は 25,887 円であったが、腸重積のリスク増加は人口 10 万対あたり 1.5 との報告があり[2]、期待費用にはほとんど寄与しないことから今回は考慮しなかった。

(倫理面への配慮)

個々の患者のデータを使用することはなく、公表された数値のみを用いた研究であるため、倫理的な問題はないものとする。

C. 研究結果

ワクチン定期接種時と非定期接種時の患者一人あたりの期待費用について、(1)直接医療費のみ、(2)直接医療費と生産性損失、(3)直接医療費と生産性損失を考慮するが接種にともなう生産性損失は考慮しない、という 3 パターンについて推計した。ロタリックス接種の場合の結果を表 4～6、ロタテック接種の場合の結果を表 7～9 に示した。

ロタワクチンの定期接種化は、両ワクチンともにベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない（費用削減にならない）という結果となった。

D. 考察

ロタワクチンの定期接種化は、両ワクチンともにベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない（費用削減にならない）という結果であったが、このうち最も費用対効果が良好なものが、接種時を除いて生産性損失を考慮するものであり、これは現在定期接種化されている他のワクチンとの同時接種により、新たな接種時の生産性損失が発生しない状況に対応している。この場合ワクチンが約 90% 程度の水準であれば、その費用対効果は改善する。接種時の生産性損失も考慮する場合は、60～70% 程度、直接医療費のみの場合は 10～20% 程度にならない

と費用対効果が良好にはならない。

本再分析においては、文献[1]と同じく断面での罹患率を経時的な発症率と同等の扱いを行って、分析をしている。また、この罹患率は文献[2]のインターネット調査の結果から得られたものであり、専門家によりその妥当性の確認は得ているが、本再分析の限界とも考えられる。

なお、今回はワクチン接種による間接効果は考慮していないが、これらを考慮した場合には費用対効果が改善する可能性があり、今後の課題と言える。

E. 結論

ロタワクチンの定期接種化は、ベースケースの設定において費用の範囲の取り方を変えても費用対効果がよくない（費用削減にならない）という結果となった。ただし、費用の範囲によってその大きさは変わるものの、一定程度ワクチン価格が低下した場合には費用対効果が良好になる可能性もある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

(参考文献)

- [1] 中込とよ子、中込治、堤裕幸、加藤一也：アンケート調査により得た直接非医療費と生産性損失に基づくロタウイルスワクチン予防接種の費用対効果、臨床とウイルス、2013；41(4)：239-250.
- [2] Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U. S. infants. N Engl J Med. 2014；370(6)：503-12.

[3] Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, Nakagomi O : The Burden of Rotavirus Gastroenteritis among Japanese Children 2 during Its PeakMonths: an Internet Survey. Jpn J Infect Dis 2013; 66:269-275.

[4] Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years

of life. Vaccine 2011; 29 (37) : 6335-6341.

[5]Iwata S, Nakata S, Ukae S, et al. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2013; 9(8):1626-33.

表1 罹患率やワクチンの有効性

項目	値	文献
ロタウイルス罹患確率 (3歳未満、4ヶ月のみ)	0.255	
入院患者割合	7.3%	[3]
外来経静脈補液治療	21.2%	
5歳未満の罹患者にしめる3歳未満の割合	85.6%	[1]
全期間の患者数に占める流行期の割合	86.1%	
ロタリックスの有効性 (重症ロタ胃腸炎)	91.6%	[4]
ロタリックスの有効性 (全ロタ胃腸炎)	79.3%	
ロタテックの有効性 (重症ロタ胃腸炎)	100%	[5]
ロタテックの有効性 (全ロタ胃腸炎)	74.5%	

表2 ワクチン接種時の費用

項目	値	文献	コメント
ロタリックス接種費用	¥29,460	-	・ ロタリックス 10,800円 x 2 = 21,600円 ・ 接種費用 3,930円 x 2 = 7,860円 (消費税8%対応済み)
ロタテック接種費用	¥30,246	-	・ ロタテック 6,152円 x 3 = 18,456円 ・ 接種費用 3,930円 x 3 = 11,790円 (消費税8%対応済み)
接種率	97.5%	-	他のワクチンと同一
生産性損失(時間)	¥5,824	-	1,456円/時間 x 4時間

表3 ロタウイルス感染性胃腸炎発生時の費用

項目	値	文献	評価者コメント
直接医療費(入院)	¥221,000		
直接医療費(経静脈補液)	¥22,100	[1]	文献[1]の表3から1件あたり費用を逆算した。
直接医療費(外来)	¥22,100		

項目	値	文献	評価者コメント
直接非医療費(入院)	¥3,961		文献[1]において「通院交通費」「差額ベッド代」「親
直接非医療費(経静脈補液)	¥2,609	[1]	戚等の交通/滞在費」「友人等への謝礼」「家族の
直接非医療費(外来)	¥1,619		外食費など」「その他」を除外したもの。

項目	値	文献	評価者コメント
生産性損失(入院)	¥117,208		
生産性損失(経静脈補液)	¥61,044	[1]	文献[1]の表2から、母親の生産性損失と家事労働損失のみ含めている。
生産性損失(外来)	¥46,823		

表4 【ロタリックス】直接医療費のみを考慮する場合

【ワクチン接種費用】	非定期接種時	定期接種時
ワクチン費用	¥0	¥28,724
接種にともなう生産性損失	¥0	¥0
小計(1)	¥0	¥28,724
【ロタイイベント発生時の期待医療費】		
入院	¥5,582	¥469
外来経静脈補液	¥1,621	¥136
外来	¥5,467	¥1,334
小計(2)	¥12,670	¥1,939
費用計 (1+2)	¥12,670	¥30,663
(※) 非定期接種群 - 定期接種群		¥-17,993