

ロタウイルスワクチンの技術的な課題に関する知見 (2019年6月再整理版)

腸重積ベースラインデータの整理

1. 「ロタウイルス作業班中間報告書」まで（～平成25年12月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 2012～2013年度厚生労働科学研究（研究代表者：大石和徳）の2012年度中間報告によると、ロタウイルスワクチン導入前のベースライン調査では、毎年ほぼ同数の報告数であり、人口ベースで計算可能な地区のデータによると1歳未満人口10万当たり報告数は65.2/10万人・年であった。（作業班中間報告書P6） ○ 地域における長期間の診療録を調査した後方視的研究の結果および全国レベルの診療データベースから算出した発生率は約150-190/10万人・年であった。（作業班中間報告書P6） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ オーストラリアでは、ロタウイルスワクチン導入前の基礎データとして、生後5ヶ月以上7ヶ月未満をピークとして、0歳人口10万人あたり最大80人の腸重積が発症していることが発表されている。（作業班中間報告書P6）

2. 「ロタウイルスワクチンに関する最近の知見」まで（～平成27年12月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 厚生労働科学研究（研究代表者：大石和徳）の2015年11月18日現在の情報として、ワクチン導入前（2007～2011年）のベースライン調査で、1歳未満人口10万当たりの腸重積症報告数は92/10万人・年であった。（最近の知見P23-24） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 各国0歳児人口10万人あたりの腸重積症報告数は以下のとおり。マレーシア：18、タイ：20-48、米国：35、スイス：38、ニュージーランド：65、英国：66、デンマーク71、香港：78-100、ドイツ：62、イスラエル219、ベトナム：296-302、韓国328。また、ドイツでの人口10万人あたりの腸重積症報告数は0-3か月齢19.2、6-8か月齢98.5であった。（最近の知見P23, 29）

リスクベネフィット分析（腸重積の増加リスク）

1. 「ロタウイルス作業班中間報告書」まで（～平成 25 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 記載無し。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 両ワクチンの治験には 13 万 2 千人が参加して安全性の評価がされており、RV1 接種後 30 日間、RV5 接種後 42 日間でプラセボ群と比較し発生頻度の上昇は認められなかった。（ファクトシート P20） ○ 2011 年のオーストラリアからの報告では、ワクチン導入前後の比較により、1～9 ヶ月の乳幼児全体での増加はないが、3 か月未満児で若干の増加が指摘された。（RV5 接種後 1～7 日後の RR=5.3 (95%CI:1.1-5.4)、RV5 接種後 1～21 日後の RR=3.5 (95%CI:1.3-7.6)）（ファクトシート P20-21） ○ メキシコの市販後調査報告により、接種後 1 週間以内に有意に腸重積症の発症の増加が認められている。（ファクトシート P21） ○ ACIP において、オーストラリアから、RV1,5 の初回 3 週間+2 回目 1 週間で相対リスクが有意に増加。10 万被接種児あたり最大 6 人腸重積増加、重篤度には関係なし、と発表された。（作業班中間報告書 P7）

2. 「ロタウイルスワクチンに関する最近の知見」まで（～平成 27 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 厚生労働科学研究（研究代表者：大石和徳）の国内調査結果に基づけば、ワクチン導入前後で 0 歳児での腸重積発症のリスク比は 0.91 であり、差は認められていない。（最近の知見 P24） ○ GSK の国内 RV1 市販後調査：初回接種後 7 日以内の腸重積が有意に増加していることが確認されたが、2 回目接種後では認められなかった。（最近の知見 P26） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2011 年の NEJM の論文の報告によれば、メキシコでは RV1 の 1 回目接種後 1-7 日で発症リスク比 5.3 (3.0-9.3) に増加、ブラジル 2 回目接種後 1-7 日で発症リスク比 2.6 (1.3-5.2) に増加が報告された。（最近の知見 P29） ○ オーストラリアにおいて、RV1,5 共に初回接種 7 日間、2 週間で有意に増加、2 回目接種後も有意に増加することが報告された。（最近の知見 P29）

3. その他の知見

国内での製造販売後の安全性データの分析	
<p>ロタテック（RV5、MSD 社）について</p> <ul style="list-style-type: none"> - 期間：2012 年 7 月 20 日～2018 年 10 月 31 日 - 医療機関納入量：4,053,073 本 - 全報告数：141 例（出荷 10 万本あたり 3.5 例） - 診断確定数：121 例（出荷 10 万本あたり 3.0 例） <p>⇒初回接種後 62 例、初回接種後 0-6 日以内 32 例</p> <p>⇒入院 105 例、外科手術例 18 例（うち 3 例は腸切除）、死亡 0 例</p>	<p>ロタリックス（RV1、GSK 社）について</p> <ul style="list-style-type: none"> - 期間：2011 年 11 月 21 日～2018 年 10 月 31 日 - 医療機関納入量：5,244,482 本 - 全報告数：193 例（出荷 10 万本あたり 3.7 例） - 診断確定数：171 例（出荷 10 万本あたり 3.3 例） <p>⇒初回接種後 83 例、初回接種後 0-6 日以内 58 例</p> <p>⇒入院 157 例、外科手術例 23 例（うち 6 例は腸切除）、死亡 0 例</p>

特定使用成績調査※

<p>ロタテック (RV5、MSD 社) について (Progress in Medicine 37(12):1493-1500, 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ロタテック接種を開始した乳児を対象に 1 歳までを観察期間とし、436 施設で 10,877 例を登録 (2013 年 2 月～2016 年 11 月)、解析対象は 10,770 例 - 13 例に腸重積症が報告 (疑いを含む)、発症率は 159.1/10 万人年 (95%信頼区間: 84.7～272.0) ⇒ブライトン分類に基づく診断確実性レベル 1 12 例、観血的整復術 3 例 	<p>ロタリックス (RV1, GSK 社) について (Progress in Medicine 36(8):1121-1125, 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ロタリックスが初めて接種された乳児を対象に 1 歳時点までを観察期間とし、10,982 例を登録 (2012 年 7 月～2014 年 3 月)、解析対象は 10,815 例 - 5 例に腸重積症が報告 (疑いを含む)、発症率は 47.4/10 万人年 (95%信頼区間: 15.4～110.7) ⇒ブライトン分類に基づく診断確実性レベル 1 2 例、観血的整復術 0 例
--	--

※ 特定使用成績調査とは、使用成績調査 (製造販売業者が、医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況等の検出又は確認のために行う調査) のうち、小児、高齢者、妊産婦等医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査 (「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成 16 年厚生労働省令第 171 号)」より)

リスクベネフィット分析（ベネフィット）

1. 「ロタウイルス作業班中間報告書」まで（～平成 25 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 1999 年より感染症発生動向調査が開始され、5 類感染症定点疾患として 3000 箇所の小児科定点から、感染性胃腸炎の一部としてサーベイランスが実施されている。（ファクトシート P7-9） ○ 秋田県・三重県・京都府の調査により、5 歳未満のロタによる入院率：4.4～12.7/1000 人・年⇒全国推計年間 26500～78000 人の入院、そのうち 70-80%が 2 歳以下であった。（ファクトシート P8） ○ 厚生労働科学研究（研究代表者：片山和彦）により、京都府および秋田県におけるロタ入院率は 3.9 人/1000 人・年および 11.4/1000 人・年であり、地域差が示唆された。（作業班中間報告書 P23、ただし詳細は研究報告より引用） ○ RV1 の臨床試験：6-14 週児 748 例が評価され、G1 型・非 G1 型ロタウイルス性胃腸炎の予防効果が確認された。（ファクトシート P20） ○ RV5 の臨床試験：6-12 週児 761 例が評価され、重症度を問わない予防効果・重度の予防効果のいずれもが確認された。（ファクトシート P20） ○ 厚生労働科学研究（研究代表者：片山和彦）により、ロタ入院事例でのワクチン接種率はほぼ 0 であった（作業班中間報告書 P23） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 米国：ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎による年間の死亡数・入院数・外来患者数はそれぞれ、20~40 人・6~7 万人・50 万人と推計されている。（ファクトシート P7） ○ 米国：ロタウイルスワクチン導入前後で、ロタウイルス感染症による入院率の 87~96%の減少を認めた。また、接種率の低い 24-35 ヶ月児でも減少効果が認められたことから、集団効果が示唆されている。（ファクトシート P18） ○ 南米・欧州で行われた治験で、RV1 の胃腸炎への有効率は 85-96%、入院予防効果は 85-100%で、交叉防御能も認められた。（ファクトシート P13） ○ 11 か国の治験で、RV5 の重篤な胃腸炎への有効率は 98%、すべてのロタウイルス感染性下痢症に対しては 74%であった。（ファクトシート P14） ○ 重症予防効果は、経済的に豊かな国ほど期待できる。（作業班中間報告書 P4） ○ 感染防止効果は明らかにはなっていないが、集団免疫効果も示唆されている。（作業班中間報告書 P4） ○ 効果の持続期間について、ヨーロッパでの RV1、アジアの高所得国での RV1 の追跡調査から、接種後 3 歳に達するまで十分なワクチンの重症化予防効果が持続することが確認されている。（作業班中間報告書 P4） ○ ACIP におけるオーストラリアからの発表で、5 歳未満児で胃腸炎による入院が 71%減少し、年間最大 7700 人の入院回避が見込まれることが示された。（作業班中間報告書 P6）

2. 「ロタウイルスワクチンに関する最近の知見」まで（～平成 27 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 平成 25 年第 42 週より、基幹定点からロタウイルス性感染性胃腸炎の患者数の報告が開始された。（最近の知見 P16） ○ 新潟県新発田市における調査によって、ワクチン導入前後の重症ロタウイルス胃腸炎が 77.1/1000 人・年（2011 年）⇒15.7/1000 人・年（2012 年）と減少したことが示された。（最近の知見 P22） ○ 三重県 2 市と千葉県 1 市における 2007/08-2013/14 までの調査により、ワクチン導入により入院率の低下傾向が観察 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 米国：ロタウイルス胃腸炎による 5 歳未満児の入院について、ワクチン導入前 80 人に 1 人、2009 年 860 人に 1 人、2010 年は 9000 人に 1 人に減少した。（最近の知見 P22） ○ 英国：ワクチン導入前と比較し、ロタ陽性患者は 67%減少した。（最近の知見 P22）

<p>されている。(最近の知見 P18)</p> <p>○ 気仙地域において、RV1 無料接種事業の実施により、入院患者が減少した。(最近の知見 P23)</p>	
---	--

3. 第9回ワクチン評価に関する小委員会における発表内容 (2018年6月)

厚生労働科学研究・AMED 研究 (研究代表者: 神谷齊、庵原俊昭、菅秀)
厚生労働科学研究・AMED 研究 (研究代表者: 大石和徳)

- 多数の論文において、ロタウイルスワクチン導入後のロタウイルス胃腸炎による外来患者や入院患者の減少が示されている。(菅班スライド番号 7~12)
- 三重県津市、岡山県倉敷市、千葉県いすみ市における研究では、ワクチン接種導入前後でロタウイルス胃腸炎入院症例や外来症例が減少。(菅班スライド番号 21~26)
- 三重県津市における研究では、ロタウイルス胃腸炎による「1歳未満」、「1歳以上2歳未満」及び「2歳以上3歳未満」の年齢別入院率について、ワクチン導入前後で有意に減少。(菅班スライド番号 27)
- ロタウイルスワクチンのベネフィット・リスク推計においては、ロタウイルスワクチンによる副反応によって生じる腸重積症が1例生じる間に、480例のロタウイルス胃腸炎入院例が予防される。(大石班スライド 19)

【ロタウイルスワクチンのリスクベネフィット推計】

“ロタウイルスワクチンによって5歳未満のロタウイルス胃腸炎入院例が年間約12,000予防されている”
対象人口 (人)

Age (y)	Pre-vaccine Years (2007-11)			Post-vaccine Years (2012-15)			年齢	入院を予防できた人数
	# of Hosp. (5 seasons)	Pop. of Tau City (5 seasons)	Hosp. rate (per 1000 Person-Years)	# of Hosp. (4 seasons)	Pop. of Tau City (4 seasons)	Hosp. rate (per 1000 Person-Years)		
<1	49	9,473	5.2	10	9,967	1.1	0	4,285
≧1 to <2	77	9,737	7.9	36	9,415	3.8	1	4,283
≧2 to <3	51	9,749	5.2	25	9,446	2.6	2	2,787
≧3 to <4	16	9,744	1.6	11	9,580	1.1	3	529
≧4 to <5	12	9,940	1.2	10	9,446	1.1	4	105
Total	205	48,643	4.2	92	46,854	2.0	合計	11,990

1) Asada K, et al. Western Pac Surveill Response J. 2016 Nov; 14(7):28-36
2) Kamyo H, et al. Jpn J Infect Dis. 2011; 64(6):482-7
3) Kamyo H, et al. J Infect Dis. 2009 Nov; 199(9):1511-1514
日本医療研究開発機構研究費 平成29年度 新創・再創感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
「ワクチンの実地活用における有効性・安全性及びその浸透方法に関する基礎的・臨床的研究(代表: 国立病院機構三重病院 菅 秀)」

【ロタウイルスワクチンのベネフィット・リスク推計】

*腸重積症増加が認められたのは月齢3のみ、その他の月齢では変化なし

調査期間の平均1歳未満人口 = 1,045,132人
 ワクチン導入前の月齢3の腸重積症 = 34.8/100,000 * 1,045,132 * 1/12 = 30.3
 ワクチン導入後の月齢3の腸重積症 = 63.2/100,000 * 1,045,132 * 1/12 = 55.0
 ワクチン導入前後の月齢別腸重積症発生率 (前述) より:
 過剰に発生する腸重積症 = 55.0 - 30.3 = 24.7

$$\text{Risk/Benefit ratio} = \frac{\text{ワクチンによって予防されるロタウイルス胃腸炎入院例}}{\text{ワクチンの副反応によって生じる腸重積症}} = \frac{11,990}{25} = 480$$

ロタウイルスワクチンによる副反応によって生じる腸重積症が1例生じる間に480例のロタウイルス胃腸炎入院例が予防されている

4. その他の知見

日本でのロタウイルスワクチンのリスクベネフィット分析の論文

Ledent et al. らによる「Post-marketing Benefit-Risk Assessment of Rotavirus Vaccination in Japan: A Simulation and Modelling Analysis (著者らは GSK の雇用関係にある)

Table 2 Benefit and risk of vaccination with Rotarix™ in a birth cohort of 1 million Japanese children followed for a period of 5 years post-vaccination

Event	Baseline incidence		Benefit Prevented RVGE ^c	Risk Excess IS ^d	B-R ratio (prevented RVGE/ excess IS)	B-R difference (prevented RVGE minus excess IS)
	RVGE ^a	IS ^b				
Hospitalization	20,829 (16,301-26,129)	1571 (1308-1868)	17,925 (11,715-23,276)	50 (7.2-237)	350 (69-2510)	17,855 (11,643-23,213)
Death	7.3 (5.7-9.3)	0.54 (0.19-1.18)	6.3 (4.1-8.2)	0.017 (0.0020-0.097)	366 (59-3271)	6.3 (4.1-8.2)

ロタリックス導入後5年間での100万人のバースコホートのリスクベネフィット分析の結果について、上記の表のとおり示しており、ロタウイルス胃腸炎による入院・死亡をそれぞれ17,925例・6.3例減少させ、腸重積による入院・死亡をそれぞれ50例・0.017例増加させるとしている。

費用対効果の推計

1. 「ロタウイルス作業班中間報告書」まで（～平成 25 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sato らの報告によれば、日本におけるロタウイルスワクチン導入の費用対効果について、1QALY を獲得するのに保健システム・社会のそれぞれの立場から見た場合、978.1 万円・86.3 万円であったことから、社会の立場から見た場合、費用対効果的であるとしている。（ファクトシート P12-13、作業班中間報告書 P8） ○ Itzler らも同様の分析を行っており、本人と親の QALY 増加分を勘案して見た場合、1QALY を獲得するのに保健システム・社会のそれぞれの立場から見た場合、401.4 万円・201.5 万円と推計している。（作業班中間報告書 P8） ○ その他、中込らも費用対効果分析を行っている。（作業班中間報告書 P8） ○ 社会の立場からの分析では費用対効果は概ね良好との結果が得られている。（作業班中間報告書 P22） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ベルギー、フィンランド、日本等で費用対効果的である一方、アイルランド、イングランド・ウェールズ、フランス等では費用対効果的でないと結論付けされている。（ファクトシート P13） ○ 保健システムの立場で分析が行われる場合には、多くの場合、費用対効果が良好でない一方、社会の立場からの場合、ばらつきがある（作業班中間報告書 P22）

2. 「ロタウイルスワクチンに関する最近の知見」まで（～平成 27 年 12 月）

国内	海外
<ul style="list-style-type: none"> ○ 左記の中込らの研究結果の再解析によれば、RV1・RV5 のいずれを使用した場合でも、接種群の一人あたりの期待費用が非接種群の期待費用を上回る結果であることが示された（最近の知見 P33） 	