

ロタウイルスワクチンの技術的な課題に関する 議論のとりまとめ

令和元年7月31日

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

1. はじめに

- 平成23年7月及び平成24年1月にロタウイルスワクチンが新たに製造販売承認されたことを受け、平成24年1月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において、ロタウイルスワクチンに関して予防接種法の対象としかどうかを検討する方針となった。
- さらに、平成24年5月に同部会でとりまとめられた「予防接種制度の見直しについて（第二次提言）」において、ロタウイルスワクチンの評価の必要性について提言されたほか、平成25年3月の予防接種法改正の参議院附帯決議において、「定期接種の対象とすること等について早期に結論を得るよう検討すること」とされた。
- こうしたことから、
 - ・ 平成24年9月に「ロタウイルスワクチンに関するファクトシート」
 - ・ 平成25年11月に「ロタウイルスワクチン作業班中間報告書」
 - ・ 平成27年12月に「ロタウイルスワクチンに関する最近の知見」及び「ロタウイルスワクチンに関する評価・分析」がとりまとめられた。
- 本委員会（以下「小委員会」という。）においては、こうした報告を踏まえつつ、ロタウイルスワクチンに関して、主に
 - ① 腸重積症のベースラインデータの整理
 - ② リスクベネフィット分析
 - ③ 費用対効果の推計の3つの技術的な課題について議論を重ね、このたび議論のとりまとめを行った。

2. ロタウイルス感染症について

- ロタウイルスの主な感染経路はヒトとヒトとの間で起こる糞口感染であり、感染力が極めて高く、たとえ衛生状態が改善されている先進国でもロタウイルスの感染予防はきわめて難しいとされている。

- ロタウイルスの感染により、腸からの水の吸収が阻害され下痢症を発症する（ロタウイルス胃腸炎）。主症状は下痢、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛であり、通常1～2週間で自然に治癒するが、脱水がひどくなるとショック、電解質異常、時には死に至ることもある。
- 脱水の症状や臨床的重症度は他のウイルス性胃腸炎より重いことが多く、主に乳幼児（4～23ヶ月児）に重度の脱水症を認める。わが国で入院を要した5歳未満の小児急性胃腸炎の原因を検討すると、40～50%前後がロタウイルスであることが判明している。
- 秋田県、三重県、京都府で行われたロタウイルス胃腸炎の調査研究によると、わが国におけるロタウイルス胃腸炎の入院率は5歳未満の小児で4.4～12.7(1000人・年あたり)であり、これにより、5歳までにロタウイルス胃腸炎で入院するリスクは15～43人に1人と推計される。この結果をもとに全国の入院患者を推計すると、年間26,500～78,000人が入院していることとなる。
- ロタウイルス胃腸炎に特異的な治療法はなく、下痢、嘔吐、脱水、発熱に対する対症療法をとって、一般的には輸液療法、食事療法が中心となる。
- ロタウイルス感染症に伴う重篤な状態として、脳炎・脳症も知られており、脳炎・脳症は生命予後や後遺症に与える影響が大きいと指摘されている。

3. ロタウイルスワクチンの概要について

- ロタウイルスワクチンについては、次の2つのワクチンが製造販売承認されている。
 - ・ 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（ロタリックス[®]）（以下「ロタリックス」という。）
 - 製造販売承認：平成23年7月1日
 - 組成：1価の弱毒生ウイルスワクチン
 - 接種方法：生後6週から24週までに2回経口接種
 - ・ 5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン（ロタテック[®]）（以下「ロタテック」という。）
 - 製造販売承認：平成24年1月18日
 - 組成：5価の弱毒生ウイルスワクチン
 - 接種方法：生後6週から32週までに3回経口接種

(1) ロタウイルスワクチンの有効性について

<小委員会での議論のポイント>

- ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス下痢症を発症するリスクを低下し、この有効性は、ロタリックス及びロタテックで同等と考えられた。
- ロタウイルスワクチンには間接効果（集団免疫効果）があると考えられた。

- ロタウイルスワクチンを接種された個人は、未接種またはプラセボを接種された個人と比較して、ロタウイルス下痢症を発症する相対リスクが明確に低下する。ロタリックス又はロタテックに関する研究結果を総合すると、ワクチンによるロタウイルス下痢症発症の相対リスクの低下（発病防止効果）は、高所得国においては約 90%、低所得国では約 50%、その中間に属する国では約 70%である。
- ロタリックス及びロタテックのいずれのワクチンについても、わが国におけるヒトロタウイルスの 95%以上の遺伝子型に起因する急性胃腸炎に対して有効性が実証又は示唆されており、いずれのワクチンも多様な遺伝子型のロタウイルスに起因する重症下痢症に対して発症予防効果を示すものと考えられている。
- こうしたことから、ロタリックス及びロタテックの有効性は同等と考えられた。
- また、ロタウイルスワクチンの導入後、ロタウイルス胃腸炎による入院患者数の減少割合が、ワクチンの接種率や有効性から期待される減少効果を上回っていたことやワクチン未接種の年齢層にも減少が見られたこと、成人の便検体におけるロタウイルス陽性割合の減少がみられたことなどがわかっており、ロタウイルスワクチンの間接効果（集団免疫効果）によるものと考えられた。

(2) ロタウイルスワクチンの安全性について

<小委員会での議論のポイント>

- ロタリックス及びロタテックの安全性は同等と考えられた。
- 海外において、ロタウイルスワクチンの接種後、腸重積症の発症リスクが増加するという報告があることから、わが国においても腸重積症の発症率のデータの整理が必要と考えられた。（4. 技術的な課題①「腸重積のベースラインデータの整理」について 参照）

- 第一世代のロタウイルスワクチン（ロタシールド®）は、腸重積症が発生することが疑われ、市場から撤収された。ロタリックス及びロタテックについて、大規模な治験が実施されたが、治験の段階では、腸重積症の発生頻度の有意な上昇は認められなかった。
- 腸重積症以外の副反応については、ワクチン添付文書によると、ロタリックスでは易刺激性、発熱、下痢、食欲不振、嘔吐、血便排泄、鼓腸、腹痛、胃腸炎、咳嗽／鼻漏、皮膚炎等、ロタテックでは下痢、嘔吐、便秘、発熱、中耳炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、ラクトース不耐症、気管支痙攣、蕁麻疹、血管浮腫等であり、いずれも一過性で重篤なものはまれであった。

- ロタウイルスワクチンが世界各国で広く接種されるようになり、被接種者が増加したことに伴い、複数の国々からロタウイルスワクチン接種後、特に初回接種 1 週間以内の腸重積症発症率が自然発症率よりも増加すること（相対リスクの増加）が報告された。また、初回接種後 21 日間や 2 回目接種後 1 週間における腸重積症リスクの増加も報告されている。なお、ロタリックスとロタテックで、接種後の腸重積症の発症リスクに有意な差は認められていない。
- こうしたことから、ロタリックス及びロタテックの安全性は同等と考えられた。
- アメリカやオーストラリアなどの国では、ロタウイルスワクチンのリスクとベネフィットを勘案し、ベネフィットが腸重積症を含めたリスクを上回ると判断し、ロタウイルスワクチンの接種を推奨している。また、WHO は、2009 年にロタウイルスワクチンを各国の定期接種に導入することを推奨している。
- 米小児科学会は、腸重積症の好発年齢を避けるため、生後 15 週を過ぎた場合は、接種を開始しないとしている。また、米国の予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP : Advisory Committee for Immunization Practices) も、ロタウイルスワクチンの初回接種を 14 週 6 日までに行うよう推奨している。

4. 技術的な課題①「腸重積症のベースラインデータの整理」について

<小委員会での議論のポイント>

- わが国において、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積症の発症率が増加するリスクを否定することはできないが、このリスクは大きいものではないと考えられた。
- 月齢 3 か月頃以降、徐々に腸重積症の発症率が増加することを踏まえると、ロタウイルスワクチンの初回接種は、早い時期に実施することが必要であると考えられた。
- ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
 - ・ 副反応疑い報告等によって報告される腸重積の報告数が見かけ上増加した場合であっても、必ずしも腸重積症の発症数全体の増加を意味しないことに留意が必要ではないか
 - ・ 腸重積症全体の発症数が増加していないことを確認する観点から、研究班によるサーベイランスや、NDB を活用したモニタリングを合わせて実施する必要があるのではないか
 といった意見があった。

- 海外において、ロタウイルスワクチンの初回接種 1 週間以内に腸重積症の発症率が自然発症率よりも増加することが報告されている。ロタウイルスワクチンの安全性を継続的に評価する観点から、わが国においても、腸重積症の発症率のベースラインデータ及びワクチン導入に伴う腸重積症の発症率の変化について、整理

が必要であると考えられた。

- 腸重積症の小児の入院症例について、ワクチン導入前後の期間（2007年～2014年9月）、9地域（7県、2地域。研究実施地域で全国の1歳未満人口の13%をカバー）を対象にサーベイランスを実施した研究班のデータにおいては、1歳未満の乳児における腸重積症の発生率は、ロタウイルスワクチン導入前は102.8/10万人年と、日本の1歳未満児の腸重積のベースラインの発症率は、海外と比較して相対的に高い値であった。なお、腸重積症入院患者に対する外科的処置の施行割合は、日本は海外と比較して低かった。（図1、図2）
- さらに、同研究において、1歳未満の乳児における腸重積症の発生率は、ロタウイルスワクチン導入後は94.0/10万人年と、ロタウイルスワクチン導入前後で明らかな腸重積症の増加はみられなかった（Rate Ratio 0.9）。（図2）
- 月齢3か月の児については、腸重積症の発症率について増加傾向がみられたが、分析対象となった症例数が少なく統計的な有意差がみられなかった。追加で実施されたSelf Control Case Series法による分析においては、日本においても、海外の報告と同様に、1回目のワクチン接種後1週間以内に腸重積を発症するリスクが増加することが示された。（図2、図3）
- 以上より、わが国において、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積症の発症率が増加するリスクを否定することはできないが、このリスクは大きいものではないと考えられた。
- 月齢3か月以降、徐々に腸重積症の発症率が増加することを踏まえると、海外と同様に、ロタウイルスワクチンの初回接種は、早い時期に実施することが必要であると考えられた。（図2）

諸外国の1歳未満児の腸重積症の状況と国内の比較

国又は地域	腸重積による入院率 (/100,000人・年)	外科的処置の 施行割合(%)	著者(参考文献)	発行年
ラテンアメリカ	51.0	84	Abete et al	2002
ベトナム	302.0	12-20	Bines et al	2003
スイス	38.1	23	Buettcher et al	2003-2006
ニュージーランド	65.1	...	Chen et al	1998-2002
台湾	68.4	31	Ho et al	1999-2001
英国	66.0	...	Gay et al	1994
オーストラリア	81.0	...	Justice et al	2000
デンマーク	68.8	...	Fisher et al	2001
香港	88.2	23	Nelson et al	1997-1999
チリ	51.0	78	O'Ryan et al	2000-2001
ベネズエラ	35.0	88	Perez-Schael et al	1998-2001
パナマ	30.0	68	Saez-Llorens et al	1998-2002
米国	33.6	51	Tate et al	2004
日本	99.6	8.9	本調査 (in preparation)	2007-2014

図1

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日) 資料4-3 大石班スライド番号12より

ワクチン導入後 月齢別の腸重積症発生率: 1歳未満

Age (months)	Pre-vaccine Era [§]		Post-vaccine Era [¶]		Rate Ratio [†] (95%CI)
	Cases	Incidence Rate*	Cases	Incidence Rate*	
0	1	1.8	0	0.0	0 (0.0, 70.9)
1	7	12.8	0	0.0	0 (0.0, 1.3)
2	9	16.5	2	6.7	0.4 (0.04, 1.9)
3	19	34.8	19	63.2	1.8 (0.9, 3.6)
4	39	71.4	22	73.2	1.0 (0.6, 1.8)
5	52	95.1	29	96.5	1.0 (0.6, 1.6)
6	70	128.1	35	116.4	0.9 (0.6, 1.4)
7	96	175.6	59	196.3	1.1 (0.8, 1.6)
8	94	172.0	42	139.7	0.8 (0.6, 1.2)
9	108	197.6	54	179.6	0.9 (0.6, 1.3)
10	92	168.3	40	133.1	0.8 (0.5, 1.2)
11	87	159.2	37	123.1	0.8 (0.5, 1.1)
< 1 year old	674	102.8	339	94.0	0.9 (0.8, 1.0)

* 100,000人年あたり, §2007-2011年, ¶期間 2012-2014年9月30日

† Fisherの正確検定

図2

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日) 資料4-3 大石班スライド番号14より

【結果 - 追加調査】

Self Control Case Series法によるロタウイルスワクチン接種後

国名	接種回数	リスク期間	症例:対照	RR using SCCS	95% CI	文献	備考
シンガポール	1	1-7日	2:18	8.36	2.42-28.96	Yung et al	RV1
	2	1-7日	1:17	3.09	0.41-23.37		
オーストラリア	1	1-7日	5:97	6.76	2.4-19.01	Carlin et al	RV1
	2	1-7日	5:97	2.84	1.1-7.34		RV5
	1	1-7日	7:99	9.89	3.7-26.42		
メキシコ	1	1-7日	24:250	2.81	1.16-6.8	Patel et al	RV1
	2	1-7日	13:235	1.8	0.9-3.8		
ブラジル	1	1-7日	4:317	1.1	0.3-3.3	Patel et al	RV1
	2	1-7日	21:279	2.6	1.3-5.2		
日本	1	1-7日	13:72	6.55	2.75-15.6	大石班研究結果	RV1
	2	1-7日	0:68	0.17	0.02-1.63		RV5
	3	1-7日	1:28	0.55	0.06-4.64		

図3

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日) 資料4-3 大石班スライド番号17より

- 腸重積症の発症数と報告数との関係については、以下のような点が確認された。
(図4)
- ① ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
 - ・副作用等報告（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）に加えて副反応疑い報告（予防接種法）が実施されるようになること
 - ・腸重積症に関する認知度が向上することなどにより、定期接種化前後で腸重積症の報告数が増加する可能性が、事前に予測されること。
 - ② 副反応疑い報告では、ワクチンを接種して一定期間経過後に発症した、接種と因果関係のない腸重積症は報告されないことから、腸重積症の全発症数（㊦）と、定期接種化後に副反応疑い報告等によって報告される腸重積症の報告数（㊧）とは、差が生じる。
 - ③ 定期接種化後も、腸重積症に関する認知度の向上など、発症数の変化以外の要因によっても報告数は変動しうる。
- こうしたことから、ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
- ・副反応疑い報告等によって報告される腸重積症の報告数が見かけ上増加した場合であっても、必ずしも腸重積症の発症数全体の増加を意味しないことに留意が必要ではないか
 - ・腸重積症全体の発症数が増加していないことを確認する観点から、研究班によるサーベイランスや、NDBを活用したモニタリングを合わせて実施する必要があるのではないか
- といった意見があった。

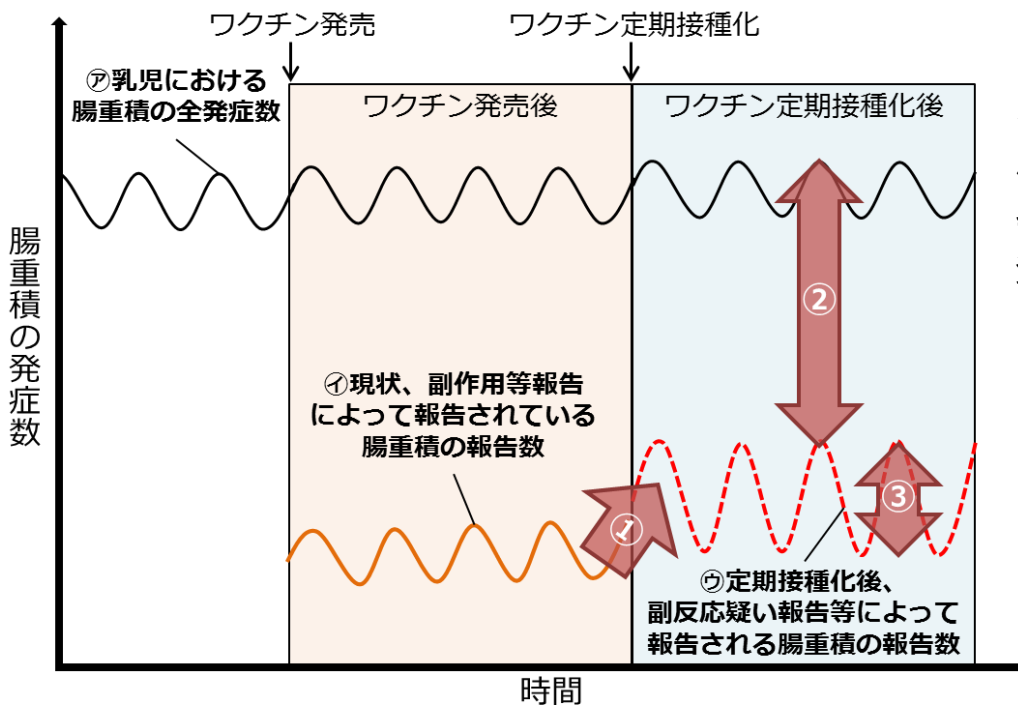


図4
第12回ワクチン評価に関する小委員会(2019年6月5日)
資料3より

5. 技術的な課題②「リスクベネフィット分析」について

<小委員会での議論のポイント>

- わが国におけるロタウイルスワクチンによるリスク（副反応によって生じる腸重積症）とベネフィット（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）とを比較した結果、ロタウイルスワクチンの接種を推奨している諸外国の報告と同様に、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられた。
- ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることは、リスクベネフィットの観点からは問題ないと考えられた。

- ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることの是非を判断する観点から、リスク（副反応によって生じる腸重積症）とベネフィット（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）を比較した、リスクベネフィットの評価が必要と考えられた。
- 国内でのロタウイルスワクチン発売後、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など、ワクチンの有効性を示すデータが多数報告されている。
- 三重県津市で実施されたロタウイルスワクチン胃腸炎入院例に関する研究結果を基に、全国でのロタウイルス胃腸炎入院例の予防効果を推計した場合、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例予

防されていると算出された。

- 一方、腸重積症の増加傾向がみられた月齢3か月児について、腸重積症の増加数を推計した場合、ロタウイルスワクチンによって、25例の腸重積症が増加すると算出された。
- これらの結果を踏まえると、ロタウイルスワクチンによる副反応によって腸重積症が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と推計された。この結果、ロタウイルスワクチンの接種を推奨している諸外国の報告と同様に、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられた。(図5)

諸外国におけるロタウイルスワクチンのベネフィット・リスク推計*

国・地域	指標 (outcome)	予防可能なRVGE 関連	追加が予測されるIS関連	B/R比 (RVGE/IS)
Brazil ¹	入院	69,572	55	1,265**
	死亡	640	3	213**
Mexico ¹	入院	11,551	41	282**
	死亡	663	2	331**
Australia ²	入院	6,528	14	466
	死亡	NR	NR	NR
USA ³	入院	53,444	45	1,093
	死亡	14	0.2	71
Japan	入院	11,990	25	480
	死亡	NR	NR	NR

*: 出生コホートを元に生後5歳までの推計、**: 公表論文 (Patel et al, 2011) 参照、NR = not reported
 1: Patel et al., N Eng J Med (2011), 364, 2283-92; 2: Carlin et al., Clin Infect Dis (2013), 57, 1427-34;
 3: Desai et al., Pediatr Infect Dis J (2013), 32, 1-7;
 ※ 日本の推計は過剰に発生した腸重積症がすべてワクチン接種と関連性があると仮定した場合の数字

図5

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日) 資料4-3 大石班 スライド番号20より

- さらに、
 - ・ ロタウイルス胃腸炎で毎年数名の子どもが死亡していること
 - ・ (ワクチンによる予防効果は検証されていないが、) 小児の急性脳炎・脳症の中では、ロタウイルス脳症は、インフルエンザ脳症、HHV-6脳症に次いで3番目に頻度の高い急性脳炎・脳症であること
 などの疾病負荷を考慮すると、ベネフィットはさらに大きくなる可能性があるという意見もあった。
- こうした点を踏まえ、ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることは、リスクベネフィットの観点からは問題ないと考えられた。

6. 技術的な課題③「費用対効果の推計」について

＜小委員会での議論のポイント＞

- 現状で入手可能なエビデンスにおいては、ロタウイルスワクチンは費用対効果が良いとは言えないことから、費用対効果の観点からは、現状の接種にかかる費用でロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることには課題がある。
- ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることの是非を判断する観点から、ワクチンの費用対効果についての評価が必要と考えられた。
- ロタウイルスワクチンは、乳児期に接種するワクチンであることを踏まえ、費用比較分析を実施した研究と、費用対効果分析を実施した研究の双方の結果を基に、議論を行った。
- 費用比較分析の研究においては、社会の視点から生産性損失を含めた分析が実施されており、この場合、ロタウイルスワクチン接種群の一人あたり期待費用は、非接種群よりも高く、費用対効果が良好ではない、すなわち節減できる社会的コストよりも接種にかかる費用の方が大きいという結果であった。また、接種にかかる費用が全体で少なくとも4,000円程度低下すれば、費用は逆転し、接種群の方が安価になるとの結果であった。
- 費用対効果分析の研究においては、ロタウイルスワクチンの費用対効果は、
 - ・ 直接医療費のみを考慮した支払者の視点では、687.7万円/QALYであり、500万円/QALYを上回った。また、接種費用が3万円から2万5千円となった場合、500万円/QALYとなった。
 - ・ 生産性損失も含めた社会の視点では、33.7万円/QALY又は費用削減的であった。
- こうした点を踏まえ、現状で入手可能なエビデンスにおいては、ロタウイルスワクチンは費用対効果が良いとはいえないことから、費用対効果の観点からは、現状の接種にかかる費用でロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることには課題がある。

7. ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることについて

- ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることは、有効性・安全性・リスクベネフィットの観点からは問題ないと考えられた。
- 一方で、費用対効果の観点からは、現状の接種にかかる費用でロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることには課題がある。このため、ロタウイルス感染症

を予防接種法の対象疾病とするに当たっては、現状の接種にかかる費用を低減することが必要と考えられる。

- ロタウイルス感染症の予防接種法における位置付け等については、予防接種制度全体の状況も勘案しながら総合的な判断が必要であることから、引き続き、予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会等で審議をすることが妥当である。