

ロタウイルスワクチンの定期接種化について

ロタウイルス感染症及びロタウイルスワクチンの概要

ロタウイルス感染症について

症状

- 腸からの水の吸収が阻害され下痢症を発症（ロタウイルス胃腸炎）
- 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

疫学

- 主に乳幼児（4～23か月児）に重度の脱水症を認める
⇒ 日本における5歳未満の急性胃腸炎の入院の4～5割程度がロタウイルス由来
- 5歳未満の乳幼児では、ロタウイルス胃腸炎により全国で年間26,500～78,000人が入院

治療

- 特異的な治療法はなく、下痢等に対する対症療法を行う。一般的には輸液療法、食事療法が中心

ロタウイルスワクチンの概要について

	概要	効能・効果	用法
ロタリックス® (GSK社)	<ul style="list-style-type: none">➤ 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン➤ 平成23年7月1日に製造販売承認	➤ ロタウイルスによる胃腸炎の予防	➤ 生後6週から24週までに <u>2回経口接種</u>
ロタテック® (MSD社)	<ul style="list-style-type: none">➤ 5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン➤ 平成24年1月18日に製造販売承認		➤ 生後6週から32週までに <u>3回経口接種</u>

- ワクチンの希望小売価格は、ロタリックスは10,000円（税抜）、ロタテックは5,700円（税抜）。
- 接種費用を1回約4,000円とすると、一連の接種にかかる費用は約3万円。
※MSD社は現在、希望小売価格を設定していないため、過去に設定していた価格

1. ロタウイルスワクチンの定期接種への導入について

<審議の経過>

R1.7.31 ワクチン評価に関する小委員会で「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」がまとめられた。

「とりまとめ」の主な内容

- 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。

R1.8.6 第32回予防接種基本方針部会で審議された。

- ワクチン評価に関する小委員会が行った「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」を了承し、ワクチン価格について企業からの回答を待って、改めて審議することとされた。

R1.9.13 第33回予防接種基本方針部会で審議された。

- 部会が行ったヒアリングで、ワクチンの製造販売企業2社から、費用対効果が良好になる水準には至らないものの、ワクチン価格の一定の低減について回答があった。
- 総合的に判断して、ロタウイルスワクチンの定期接種化を進めることと、その際、2社のワクチンには大きな差がないものとして、両方を定期接種の対象とする方針で合意した。

R1.9.26 第34回予防接種基本方針部会で審議された。(お諮りする事項(2)を参照)

お諮りする事項(1)

- ロタウイルス感染症を、予防接種法の対象疾患として追加し、ロタウイルスワクチンの定期接種を行うこととしてよいか。
- その際、2社のワクチン(ロタテック・ロタリックス)を対象とすることとしてよいか。

ロタウイルスワクチンの有効性について

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<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。

*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）

ロタウイルスワクチンの安全性について

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<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。（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。
 - 米國小児科学会は、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。

技術的な課題①「腸重積症ベースラインデータの整理」について（1）

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<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。
- 海外において、ロタウイルスワクチンの初回接種1週間以内等の期間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。
- 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）。
- 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こと。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。
- 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。

技術的な課題①「腸重積症ベースラインデータの整理」について（２）

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<小委員会での議論のポイント（続き）>

- 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。

- 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。
 - 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（医薬品医療機器等法）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。

<参考>腸重積の発症数と報告数との関係（イメージ）

- 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（医薬品医療機器等法）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の報告数が増加する可能性がある（①→②）。
- 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は報告されないことから、腸重積の全発症数（㊦）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の報告数（㊧）とは、差が生じる。
- ③ 定期接種化後も、腸重積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。

各制度の報告要件

医薬品医療機器等法（第68条の10第1項
及び第2項抜粋）

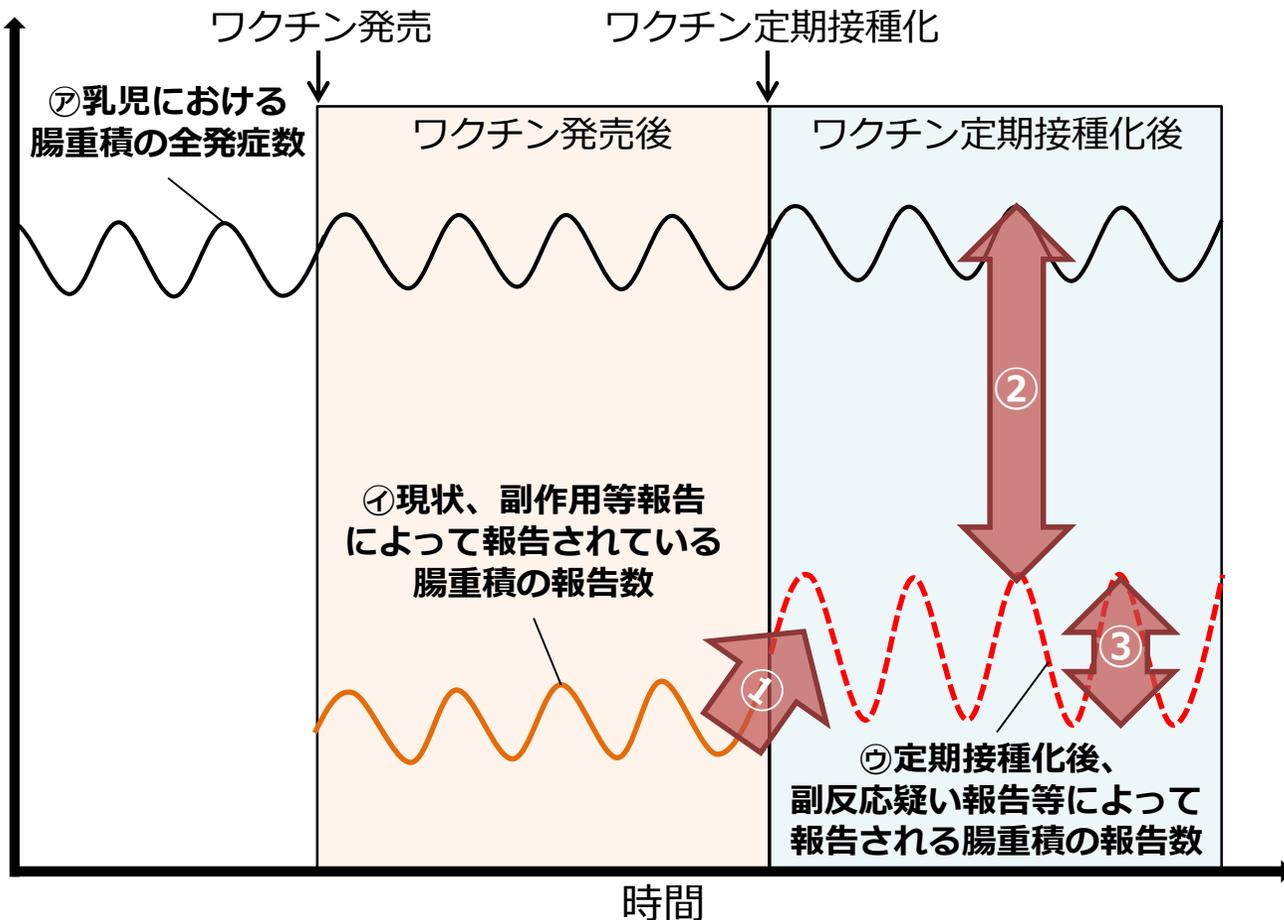
- 医薬品等の製造販売業者等
当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったとき
- 医療機関等の医師等
当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき

予防接種法（第12条第1項抜粋）

定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令※で定めるものを呈していることを知ったとき

※対象疾病・症状・接種後の期間を規定

腸重積の発症数



副反応検討部会における検討（令和元年9月20日）

課題

- 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、定期接種化の検討に当たって、このリスクは大きいものではないと考えられた。
- しかし、腸重積症は、そもそも乳幼児に発症する疾患であることから、ワクチンの定期接種後には、ロタウイルスワクチンの接種との因果関係の有無にかかわらず、接種後の一定期間に腸重積症が発症する例が、副反応疑い報告制度等を通じて報告されると考えられる。定期接種化に伴い、副反応疑い報告制度の対象となることで腸重積症の報告範囲が増えるとともに、腸重積症に関する認知度の向上により、報告対象となる症例が増える可能性がある。
- このため、定期接種化後の腸重積の発症数の評価方法について予め検討が必要である。

検討

- 定期接種化前の「副作用等報告制度」の報告件数と、定期接種化後の副反応疑い報告制度等の報告件数は単純に比較できるものではなく、定期接種化前後で報告の頻度が増加しても、そのことをもって、ワクチンにより腸重積症の発症が増加したと結論づけるべきではないのではないか。
- ただし、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ために、
 - ・ 研究班による、我が国の複数地域での腸重積症の発症件数の調査
 - ・ NDBによる、腸重積症に特異的な処置・手術の実施件数の集計により、0歳児の腸重積症の発症者数等を、こうした調査・集計結果が判明した時点で、検証することとしてはどうか。

モニタリング方法① 研究班によるサーベイランスについて

- 研究班により2007年から2013年までの間、国内における腸重積症の発生頻度に関して、調査が行われてきた。
- こうした調査を、定期接種化後も行うことにより、腸重積症発生頻度の変化をモニタリングすることができるのではないか。

研究班によるサーベイランスの概要

<目的>

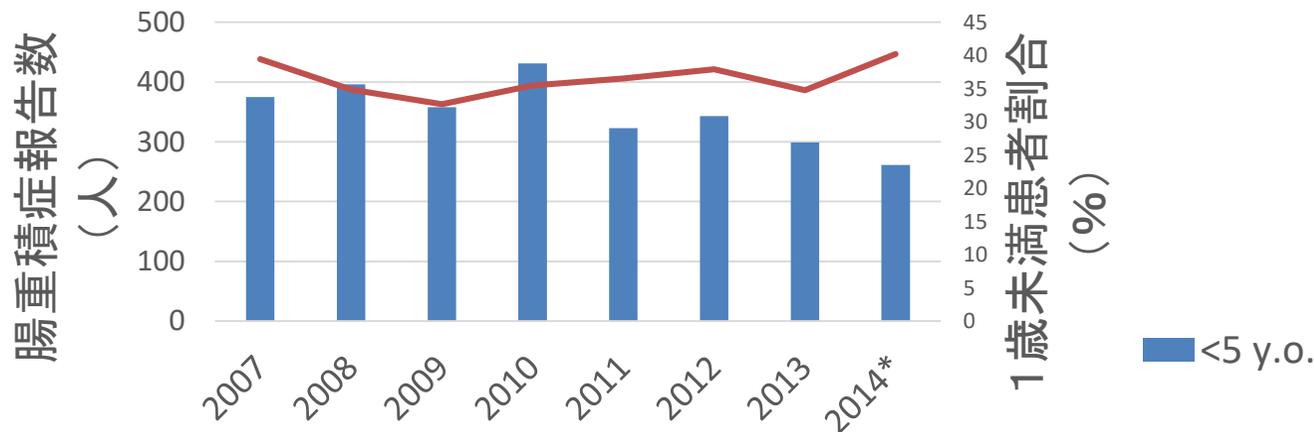
- ・ 国内における腸重積症の発生頻度に関して、ベースライン調査として後ろ向き調査を行う
- ・ ロタウイルスワクチン（任意接種）導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、腸重積症の発症に変化がないか監視する

<方法>

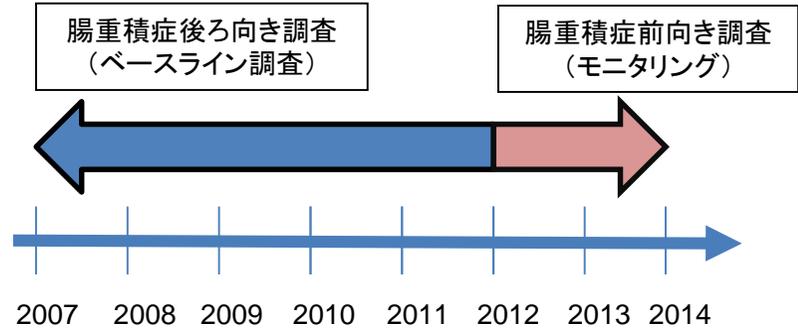
- ・ 9地域（7県，2地域）が参加
- ・ 参加地域の小児科入院病床がある全病院が参加，保護されたウェブサイトで腸重積症例を入力

<結果の例>

- ・ 調査対象地域から報告された5歳未満の腸重積症症例数および1歳未満の腸重積症症例の割合（2007-2014年）



第9回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 資料4-3より抜粋



モニタリング方法② NDBを活用したモニタリングについて

- NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）により、腸重積症整復術を実施した患者数をモニタリングすることができるのではないかと。
- NDBを利用するメリットとしては、日本全国の健康保険診療をカバーし、高い悉皆性が得られることがある。
- 一方、NDBには、次のような限界があることから、こうした限界に留意して利用する必要がある。
 - ・手術等の件数から患者数を推測することとなり、手術を受けなかった場合に漏れが生じうる。
 - ・集計条件によって件数が異なり、必ずしも人数を意味しない（例：複数の医療機関を受診し同じ処置を受けた場合に件数が2件と計上される）
 - ・申請・抽出から集計までに比較的長い時間を要する。
- こうした限界はあるが、NDBにより、手術や一定の処置を必要とする重症の腸重積症患者が、経年的に増加していないことを確認することは可能なのではないかと。

NDBによる集計例

腸重積症整復術を含むレセプト枚数の推移
集計対象：全国の0歳児（診療月末の年齢が0歳の者に限る）

年度	2013	2014	2015	2016	2017	総計
「集計A」 非観血的整復術＋ 観血的整復術	1,174	1,157	1,064	1,038	1,035	5,468
集計B 観血的整復術	66	61	45	60	56	288

集計Aの対象範囲

K715 1 腸重積症整復術（非観血的なもの）

集計Bの対象範囲

K715 2 腸重積症整復術（観血的なもの）
K715-2 腹腔鏡下腸重積症整復術

※厚生労働科学研究「地域の実情に応じた医療提供体制の構築を推進するための政策研究（研究代表者 今村知明）」の協力を得て集計

技術的な課題②「リスクベネフィット分析」について

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<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うる腸重積症）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うる腸重積症）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。

ロタウイルスワクチンの接種費用について

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

<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をわずかに上回った。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。

課題

- 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。

① ロタウイルスワクチンの費用対効果①

- ⇒ ロタウイルスワクチン接種群の一人あたり期待費用は、非接種群よりも高い（費用対効果が良好ではない）
- ※ 全体でワクチン価格(又は接種費用)が少なくとも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

費用として考慮したもの

- 直接医療費
 - ✓ ワクチン接種費用※
 - ✓ 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)

※ロタリックス 10,800円×2 = 21,600円
 □タテック 6,152円×3 = 18,456円
 接種費用 3,930円×2 or 3 = 7,860円 or 11,790円

- 生産性損失
 - ✓ 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

注：ロタウイルスワクチンの定期接種化による集団効果や副反応として発生する腸重積症にかかる費用等は含まれていない

第4回ワクチン評価に関する小委員会（2016年6月22日）
 資料1-2 ロタウイルスワクチンに関する最近の知見
 資料1-3 ロタウイルスワクチンに関する評価・分析より

費用対効果の推計※

※費用のみを比較した費用比較分析を実施

- ① 直接医療費のみを考慮する場合

	ロタリックス	□タテック
接種群費用（一人あたり）	30,663円	31,440円
非接種群費用（一人あたり）	12,670円	12,670円
差分（接種群－非接種群）	-17,993円	-18,770円

- ② 接種時を除き生産性損失も含める場合

	ロタリックス	□タテック
接種群費用（一人あたり）	34,237円	35,714円
非接種群費用（一人あたり）	32,383円	32,383円
差分（接種群－非接種群）	-1,854円	-3,331円

注：ロタウイルスワクチンは他のワクチンと同時に接種される場合が多いことから、◎が適切な推計であると考えられる。

- ③ すべての生産性損失も含める場合

	ロタリックス	□タテック
接種群費用（一人あたり）	45,885円	53,186円
非接種群費用（一人あたり）	32,383円	32,383円
差分（接種群－非接種群）	-13,502円	-20,803円

⑧ ロタウイルスワクチンの費用対効果②

⇒ ロタウイルスワクチンの費用対効果は、

- ・ 支払者の視点では、687.7万円/QALYであり、500万円/QALYをわずかに上回った
 - ※ 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となる。
- ・ 社会の視点では、33.7万円/QALY又は費用削減的であった

*QALY : Quality-adjusted life year : 質調整生存年

支払者の視点：直接医療費のみを考慮した推計
 社会の視点：生産性損失も含めた推計

費用として考慮したもの

- 直接医療費
 - ✓ ワクチン接種費用※
 - ✓ ロタウイルス感染性胃腸炎の外来費用・入院費用、ロタウイルス関連脳炎・脳症の治療費用、神経学的後遺症に対する治療費用
 - ※ ワクチン費用及び接種費用を含めて、ロタリックス・ロタテックともに3万円と設定
 - 保護者の生産性損失
 - ✓ 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の外来・入院時の生産性損失
 - ✓ ロタウイルス関連脳炎・脳症治療時の生産性損失
 - ✓ 神経学的後遺症に係る生産性損失
- 注：ロタウイルスワクチンによる集団効果や副反応にかかる費用は含まれていない

費用対効果の推計

※QALYの増分は、小児1人当たり0.00174QALY

- ① 支払者の視点
- ㊦ 社会の視点（ロタウイルスワクチン接種の75%を他のワクチンと同時接種する場合）
- ㊧ 社会の視点（全てのロタウイルスワクチンを単独接種する場合）

	直接医療費		生産性損失		効果※ (QALY)	ICER (万円/ QALY)
	ワクチン (円)	治療 (円)	ワクチン 接種時 (円)	治療時 (円)		
ワクチンなし	0	20,055	-	-	4.71242	-
①	21,000	11,048	-	-	4.71416	687.7
㊦	2,000	11,048	2,944	47,353	4,71416	費用削減
㊧	21,000	11,048	11,777	47,353	4.71416	33.7

※平成27年度厚生労働科学研究費研究事業「ワクチンの有効性・安全性評価とVPD (vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究」において実施
 出典：Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan. Hum Vaccin Immunother. 2017 May 4;13(5):1115-1125.

＜参考＞イギリスの小児予防接種プログラムにロタウイルスワクチンが導入された際の費用対効果に係る対応の経緯（概要）

年月	概要
2009年2月	<p>JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation、予防接種に関する共同委員会) において、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ロタウイルスワクチンは胃腸炎の発生率を下げる効果があると考えられる ・ しかし、現在のロタウイルスワクチンの価格では、新規のワクチンを予防接種プログラムに導入する際の費用対効果の基準を満たさないため、<u>ロタウイルスワクチンのプログラム導入には価格を現在よりも大幅に引き下げることが必要とされ、プログラム導入を見送り</u> <p>※ロタリックス®は1本£35、ロタテック®は1本£25として費用対効果を分析</p>
2011年6月	<p>JCVIにおいて、新しい費用対効果のモデルに基づき、改めて議論 ⇒ 2009年と同様の結論</p>
2012年春	<p>イギリス保健省が<u>ロタウイルスワクチンについて入札を実施</u></p>
2012年11月	<p>GSK社のロタリックス®が、費用対効果が良好となる価格で調達されることとなる (期間は3(～4)年間)</p>
2013年7月	<p>ロタリックスが小児予防接種プログラムに導入</p>

＜出典、参考＞

1. JCVI. JCVI statement on Rotavirus 2009. February 2009.
2. JCVI議事録 (2011年6月8日)
3. Public Health England. The Rotavirus Vaccination Programme: Information for healthcare professionals. April 2013.
4. Robin Marlow and Adam Finn. Introduction of immunisation against rotavirus in the UK. Prescriber 5 February 2013
5. Contracts Finder Archive (<https://data.gov.uk/data/contracts-finder-archive/contract/569241/>)

<参考>ロタウイルスワクチンの国内価格およびメーカーに対する通知

ロタウイルスワクチンの国内価格（税抜き・希望小売り価格※） ※MSD社は現在、希望小売価格を設定していないため、過去に設定していた価格
ロタリックス（GSK・2回接種）1本あたり10000円 ロタテック（MSD・3回接種）1本あたり5700円

- ロタウイルスワクチンのメーカーに、ワクチンにかかる費用の低減についてどのような対応が可能か、検討・回答を依頼した。

健 健 発 0801 第 1 号
令 和 元 年 8 月 1 日

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット 殿

厚生労働省健康局健康課長



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の
技術的な課題（費用対効果）について

平素より、日本の予防接種行政の運営に多大な御協力をいただき、厚く御礼申し上げます。

標記について、7月31日に開催された「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」において、「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。」との意見が取りまとめられました（別添資料参照）。

御社におかれましては、ワクチンにかかる費用の低減についてどのような対応が可能かどうかについて御検討いただき、8月26日までに御回答をお願いします。

健 健 発 0801 第 2 号
令 和 元 年 8 月 1 日

MSD株式会社
代表取締役社長 ヤニー・ウェストハイゼン 殿

厚生労働省健康局健康課長



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の
技術的な課題（費用対効果）について

平素より、日本の予防接種行政の運営に多大な御協力をいただき、厚く御礼申し上げます。

標記について、7月31日に開催された「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」において、「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。」との意見が取りまとめられました（別添資料参照）。

御社におかれましては、ワクチンにかかる費用の低減についてどのような対応が可能かどうかについて御検討いただき、8月26日までに御回答をお願いします。

予防接種基本方針部会における検討結果

企業からの回答

- 第33回予防接種基本方針部会において、ロタウイルスワクチンの製造販売業者から、定期接種化後の価格等に関してヒアリングを行った。現時点で価格を非公開とすることを前提として、価格を回答する意思を表明したメーカーがあるため、ヒアリングは非公開で行われた。
- 定期接種化に当たって、費用対効果が良好となる水準には至らないものの、現行の価格に比べると、一定の価格の低減を行うとの回答があった。

第33回基本方針部会（令和元年9月13日）の検討結果

- 費用対効果が良好になる水準とは言えないものの、費用対効果の課題が一定程度改善され、現時点ではこれ以上の費用の低減を企業に求める仕組みは存在しないことから、有効性や安全性なども含め総合的に判断して、以下の2点を前提として、ロタウイルスワクチンの定期接種化を進めることが了承された。
 - ロタウイルスワクチンの接種により腸重積症のリスクが上昇することや、ワクチン接種にかかわらず乳幼児に腸重積症が発症することについて、腸重積症への注意喚起とともに十分に周知する。
 - 費用対効果評価の取り扱いや、価格決定のプロセスについて、今後、予防接種制度のあり方の検討の中で議論する。
- 2社のワクチンには大きな差がないものとして、両方を定期接種の対象とする方向で今後の議論を進めることが了承された。

2. ロタウイルスワクチンの定期接種への導入に当たっての具体的な規定について

お諮りする事項（2）

- ロタウイルスワクチンの定期接種化に当たって、予防接種基本方針部会、副反応検討部会における審議を踏まえ、具体的な規定については、以下の通りとしてよいか。

疾病類型	● ロタウイルス感染症をA類疾病として追加する。
定期接種の対象者	● ロタリックスについては生後6週から生後24週まで ● ロタテックについては生後6週から生後32週まで
標準的な接種期間	● 初回接種は生後2月から生後14週6日まで
ワクチンの接種方法等	● ロタリックスについては4週間以上の間隔をおいて2回経口接種 ● ロタテックについては4週間以上の間隔をおいて3回経口接種
長期療養特例	● 対象としない
定期接種対象者から除かれる者及び予防接種を受けることが適当でない者	● ロタウイルスワクチンの対象者については、以下の者を接種不相当者として追加する。 <ul style="list-style-type: none">・ 腸重積症の既往歴のあることが明らかである者・ 先天性消化管障害を有する者（その治療が完了したものを除く。）・ 重症複合型免疫不全症の所見が認められる者
接種方法に関するその他の事項	● 原則としてロタリックス又はロタテックのいずれか同一の製剤で接種を完了する（一方の製剤の接種体制のみを有する市町村への転居等を例外とする）。 ● ロタウイルスワクチンの接種を行った際に、予防接種済証や母子健康手帳に製剤の種類の記事を求める。
定期接種化の開始時期と開始時の対象者	● 定期接種化の開始は、令和2年10月1日 ● 令和2年8月生まれ以降の者を定期接種の対象とする。 ● 既に一部の接種を任意接種として行った場合は、残りの接種を定期接種として扱う。
副反応疑い報告基準	● アナフィラキシー（発生までの時間：4時間）及び腸重積症（同：21日）を定期接種後の副反応疑い報告の対象とする。

- ※ 生ワクチンを接種後28日間他のワクチンを接種できない規定のあり方及びその適用の是非については、別途検討する。
- ※ その他、臨時の予防接種の実施方法や接種用器具等の規定等について、所要の改正を行う。
- ※ 政省令への規定ぶりについては、今後、法技術的な修正等があり得る。

ロタウイルス感染症の疾病分類について

予防接種法における疾病分類

- 予防接種法の疾病類型は、A類疾病とB類疾病に区別されており、それぞれ以下のように定義されている。
 - ・ A類疾病：人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため、又はかかった場合の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることからその発生及びまん延を予防するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病
 - ・ B類疾病：個人の発病又は重症化を防止し、併せてこれによりそのまん延の予防に資するため特に予防接種を行う必要があると認められる疾病

小委員会における議論について

- ワクチン評価に関する小委員会とりまとめにおいて、以下のとおり記載されている。
 - ・ 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。

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- 上記のロタウイルス感染症の性質、ワクチンの有効性（発病防止効果・集団免疫効果）等を踏まえ、ロタウイルス感染症をA類疾病として位置付ける。

＜参考＞定期接種の対象者

	対象疾病	対象者（接種時期）※1	標準的接種期間※2
A 類 疾 病	H i b感染症	生後2月から生後60月に至るまで	初回接種：生後2月から生後7月に至るまでに開始（3回） 追加接種：初回接種終了後7月から13月までの間隔をおく（1回）
	小児の肺炎球菌感染症	生後2月から生後60月に至るまで	初回接種：生後2月から7月に至るまでに開始（3回） 追加接種：初回接種終了後60日以上の間隔をおいて生後12月から生後15月に至るまで（1回）
	B型肝炎<政令>	1歳に至るまで	生後2月に至った時から生後9月に至るまでの期間（3回）
	ジフテリア・百日せき・急性灰白髄炎（ポリオ）・破傷風	第1期：生後3月から生後90月に至るまで 第2期：11歳以上13歳未満（第2期はジフテリア・破傷風のみ）	第1期初回：生後3月に達した時から生後12月に達するまでの期間（3回） 第1期追加：第1期初回接種終了後12月から18月までの間隔をおく（1回） 第2期：11歳に達した時から12歳に達するまでの期間（1回）
	結核（BCG）	1歳に至るまで	生後5月に達した時から生後8月に達するまでの期間（1回）
	麻しん・風しん※3	第1期：生後12月から生後24月に至るまで 第2期：5歳以上7歳未満のうち、就学前1年	第1期：生後12月から生後24月に至るまで（1回） 第2期：5歳以上7歳未満のうち、就学前1年（1回）
	水痘<政令>	生後12月から生後36月に至るまで	1回目：生後12月から生後15月に達するまで 2回目：1回目の注射終了後6月から12月の間隔をおく
	日本脳炎※4	第1期：生後6月から生後90月に至るまで 第2期：9歳以上13歳未満	第1期初回：3歳に達した時から4歳に達するまでの期間（2回） 第1期追加：4歳に達した時から5歳に達するまでの期間（1回） 第2期：9歳に達した時から10歳に達するまでの期間（1回）
ヒトパピローマウイルス感染症	12歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日まで	13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間（3回）	
B 類 疾 病	インフルエンザ	①65歳以上の者 ②60歳から65歳未満の慢性高度心・腎・呼吸器機能不全者等	
	高齢者の肺炎球菌感染症<政令>※3	①65歳の者 ②60歳から65歳未満の慢性高度慢性高度心・腎・呼吸器機能不全者等	

※1 長期にわたり療養を必要とする疾病にかかったこと等によりやむを得ず接種機会を逃した者は、快復時から2年間（高齢者の肺炎球菌感染症のみ1年間。一部上限年齢あり）は定期接種の対象。

※2 接種回数は、標準的接種期間に接種を行った場合のもの。

※3 風しんは令和3年度までの間、高齢者の肺炎球菌感染症は令和5年度までの間、対象者を拡大する経過措置を設けている。

※4 日本脳炎について、平成7年度～平成18年度生まれの者（積極的勧奨の差し控えにより接種機会を逃した者）は、20歳になるまで定期接種の対象。

＜参考＞ロタウイルスワクチンの集団免疫効果について

ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ*における記載

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。

*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）

参考文献※

※ロタウイルスワクチン作業班中間報告書（平成25年11月18日）において引用されている参考文献

	論文	概要
①	Payne DC, et al. and the New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. Clin Infect Dis. 2011;53(3):245-53.	米国の3つの群の病院における、3歳未満の児の下痢及び／又は嘔吐による入院受療率を、2006-2009年について分析。 2008年と2006年の入院受療率を比較したところ、いずれの年齢においても減少（P値<0.001）、6-11か月の児（ロタウイルスワクチン接種率77%）では87%の減少、12-23か月の児（同46%）では96%の減少、24-35か月の児（同1%）では92%の減少がみられ、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た。これは、ロタウイルスワクチンによる間接効果と考えられた。 2009年については、ワクチン接種率から期待される減少率とほぼ同等であり、間接効果は消失した。
②	Anderson EJ, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. Clin Infect Dis. 2013;56(6):755-60.	米国でロタウイルスワクチンが小児に効果を及ぼす前後の期間（2006-2007年と2008-2010年）で、ロタウイルス胃腸炎の流行期に米国の1病院で提出された 18歳以上の成人の便検体におけるロタウイルスの陽性割合を比較 すると、前は4.35%、後は2.24%（ 相対減少率48.4%、P値=0.0007 ）であった。 小児のロタウイルスワクチンによる大人のロタウイルス胃腸炎の予防効果が示唆された。
③	Lopman BA, et al. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. J Infect Dis. 2011;204(7):980-6.	米国でロタウイルスワクチン導入後の2008年、0-4歳、 5-14歳、15-24歳において、ロタウイルス胃腸炎及び詳細不明の原因による胃腸炎の入院が有意に減少 し、特にロタウイルスの流行がピークとなる3月に最も減少幅が大きかった。また、 ワクチンプログラムによって減少した66,000入院のうちの15%、直接医療費の2億400万ドルのうちの20%は、ワクチンを接種していない5-24歳に対応するものであった。

注：米国でロタウイルスワクチン接種の推奨が始まったのは2006年

ロタウイルスワクチンに係る定期接種の対象者及び接種方法について

定期接種の対象者及び接種方法について

- 予防接種法（昭和23年法律第68号）第5条第1項において、市町村長は、A類疾病及びB類疾病のうち政令で定める疾病について、当該市町村の区域内に居住する者であって政令で定める者に対し、定期の予防接種を実施する義務を負うことを定めている。政令で定める定期接種の対象者は、年齢及び性別により限定されている。
- また、定期接種実施要領において、標準的な接種期間（接種が推奨される時期）を定めている。
- 更に、予防接種実施規則（昭和33年厚生省令第27号）において、ワクチンの接種方法等について定めている。

添付文書におけるロタウイルスワクチンの接種対象者及び接種方法について

- 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おり、接種対象者及び接種方法について、薬機法上の添付文書に以下のとおり記載されている。

	ロタリックス	ロタテック
組成	1 価の弱毒生ウイルスワクチン	5 価の弱毒生ウイルスワクチン
用法及び用量	乳児に通常、4 週間以上の間隔をおいて 2 回経口接種し、接種量は毎回1.5mLとする。	乳児に通常、4 週間以上の間隔をおいて 3 回経口接種し、接種量は毎回 2 mLとする。
接種上の注意	生後 6 週から初回接種を開始し、少なくとも 4 週間の間隔をおいて 2 回目の接種を完了する。遅くとも生後24週までには接種を完了させること。なお、初回接種は生後14週 6 日までに行うことが推奨されている。	生後 6 ～32 週の間にある乳児に経口接種する。初回接種は 6 週齢以上とし、4 週以上の間隔をおいて32週齢までに 3 回経口接種を行う。なお、初回接種は生後14週 6 日までに行うことが推奨されている。

ロタウイルスワクチンに係る定期接種の対象者及び接種方法について

小委員会における議論について

- ワクチン評価に関する小委員会とりまとめにおいて、以下のとおり記載されている。
 - ・ 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。
 - ・ 米国小児科学会は、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日までにを行うよう推奨している。

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

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

第34回基本方針部会 (令和元年9月26日) の検討結果

- 添付文書における記載を踏まえ、定期接種の対象者、標準的な接種期間、ワクチンの接種方法等を以下のよう
に設定する。
 - ・ 定期接種の対象者: ロタリックスについては生後6週から生後24週まで
ロタテックについては生後6週から生後32週まで
 - ・ 標準的な接種期間: 初回接種は生後2月から生後14週6日まで
 - ・ ワクチンの接種方法等: ロタリックスについては4週間以上の間隔をおいて2回経口接種
ロタテックについては4週間以上の間隔をおいて3回経口接種

＜参考＞月齢と週齢との関係について（例）

月齢・週齢との関係については、誕生日によってずれが生じるため、一義には定まらないが、例えば2019年4月1日生まれの場合は、生後3か月は13週0日～16週4日、生後14週6日は月齢3か月13日となる。

2019年4月（生後0か月）

誕生日 →

月	火	水	木	金	土	日
1	2	3	4	5	6	7
0w0d	0w1d	0w2d	0w3d	0w4d	0w5d	0w6d
8	9	10	11	12	13	14
1w0d	1w1d	1w2d	1w3d	1w4d	1w5d	1w6d
15	16	17	18	19	20	21
2w0d	2w1d	2w2d	2w3d	2w4d	2w5d	2w6d
22	23	24	25	26	27	28
3w0d	3w1d	3w2d	3w3d	3w4d	3w5d	3w6d
29	30					
4w0d	4w1d					

2019年6月（生後2か月）

※w：週、d：日

月	火	水	木	金	土	日
					1	2
					8w5d	8w6d
3	4	5	6	7	8	9
9w0d	9w1d	9w2d	9w3d	9w4d	9w5d	9w6d
10	11	12	13	14	15	16
10w0d	10w1d	10w2d	10w3d	10w4d	10w5d	10w6d
17	18	19	20	21	22	23
11w0d	11w1d	11w2d	11w3d	11w4d	11w5d	11w6d
24	25	26	27	28	29	30
12w0d	12w1d	12w2d	12w3d	12w4d	12w5d	12w6d

2019年5月（生後1か月）

		1	2	3	4	5
		4w2d	4w3d	4w4d	4w5d	4w6d
6	7	8	9	10	11	12
5w0d	5w1d	5w2d	5w3d	5w4d	5w5d	5w6d
13	14	15	16	17	18	19
6w0d	6w1d	6w2d	6w3d	6w4d	6w5d	6w6d
20	21	22	23	24	25	26
7w0d	7w1d	7w2d	7w3d	7w4d	7w5d	7w6d
27	28	29	30	31		
8w0d	8w1d	8w2d	8w3d	8w4d		

2019年7月（生後3か月）

月齢3か月0日 →

1	2	3	4	5	6	7
13w0d	13w1d	13w2d	13w3d	13w4d	13w5d	13w6d
8	9	10	11	12	13	14
14w0d	14w1d	14w2d	14w3d	14w4d	14w5d	14w6d
15	16	17	18	19	20	21
15w0d	15w1d	15w2d	15w3d	15w4d	15w5d	15w6d
22	23	24	25	26	27	28
16w0d	16w1d	16w2d	16w3d	16w4d	16w5d	16w6d
29	30	31				
17w0d	17w1d	17w2d				

← 月齢3か月13日

長期療養特例について

長期療養特例について

- 予防接種法施行令（昭和23年政令第197号）において、免疫機能の異常など、長期にわたり療養を必要とする疾病等により接種対象年齢の間に定期接種を受けられなかった者が、当該事由が消滅してから2年を経過するまでの間は、定期接種として接種を受けることができる特例（いわゆる「長期療養特例」）が定められている。
- 長期療養特例の要件
 - ① 接種の対象年齢の間において
 - ② 長期にわたり療養を必要とする疾病で厚生労働省令で定めるものにかかったことその他の厚生労働省令で定める特別の事情があることにより（※）、定期接種を受けることができなかつたと認められる場合であつて、
 - ③ 当該特別の事情がなくなった日から起算して2年を経過する日までの間、定期接種の対象者として取り扱う（ただし、添付文書で対象が限定されているものや医学的に限定が必要なものについては、個別に接種年齢の上限を設定（次ページ参照））
- （※）特別の事情
 - 長期にわたり療養を必要とする疾病にかかったこと（これによりやむを得ず定期接種を受けることができなかつた場合に限る。）
 - ・ 重症複合免疫不全症、無ガンマグロブリン血症その他免疫の機能に支障を生じさせる重篤な疾
 - ・ 白血病、再生不良性貧血、重症筋無力症、若年性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、ネフローゼ症候群その他免疫の機能を抑制する治療を必要とする重篤な疾病
 - ・ その他のこれらに準ずると認められるもの
 - 臓器の移植術を受けた後、免疫の機能を抑制する治療を受けたこと（これによりやむを得ず定期接種を受けることができなかつた場合に限る。）
 - 医学的知見に基づきこれらに準ずると認められるもの

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- ロタウイルスワクチンについては、添付文書における接種対象年齢が限定的であり、早期の接種が求められることから、長期にわたる療養後に接種を行うことは考えにくいため、長期療養特例の対象としない。

(参考) 長期療養特例に関する疾病別の対応

疾病	予防接種法施行令に規定している定期の予防接種の対象者	上限年齢等
ジフテリア	1期：生後3月から生後90月に至るまでの間にある者 2期：11歳以上13歳未満の者	x+2年 (ただし、4種混合ワクチンを使用する場合は小児(15歳未満))
百日せき	生後3月から生後90月に至るまでの間にある者	
ポリオ(急性灰白髄炎)	生後3月から生後90月に至るまでの間にある者	
破傷風	1期：生後3月から生後90月に至るまでの間にある者 2期：11歳以上13歳未満の者	
麻しん	1期：生後12月から生後24月に至るまでの間にある者 2期：5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの	x+2年
風しん	1期：生後12月から生後24月に至るまでの間にある者 2期：5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの	
日本脳炎	1期：生後6月から生後90月に至るまでの間にある者 2期：9歳以上13歳未満の者	
結核	生後1歳に至るまでの間にある者	
Hib感染症	生後2月から生後60月に至るまでの間にある者	x+2年 (ただし、10歳未満)
ヒトパピローマウイルス感染症	12歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日までの間にある女子	x+2年
肺炎球菌感染症(小児がかかるものに限る。)	生後2月から生後60月に至るまでの間にある者	x+2年 (ただし、6歳未満)
水痘	生後12月から生後36月に至るまでの間にある者	x+2年
B型肝炎	1歳に至るまでの間にある者	x+2年 (ただし、6歳未満)
インフルエンザ	<ul style="list-style-type: none"> 65歳以上の者 60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓若しくは呼吸器の機能の障害又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害を有するものとして厚生労働省令で定めるもの 	適用除外
肺炎球菌感染症(高齢者がかかるものに限る。)	<ul style="list-style-type: none"> 65歳の者 60歳以上65歳未満の者であって、心臓、腎臓若しくは呼吸器の機能の障害又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害を有するものとして厚生労働省令で定めるもの 	x+1年

X：特別の事情がなくなった時点

ロタウイルスワクチンの定期接種対象者から除かれる者等について（1）

添付文書におけるロタウイルスワクチンの接種不適合者について

- ロタウイルスワクチンについては、接種不適合者について、薬機法上の添付文書に以下のとおり記載されている。

	ロタリックス	ロタテック
	被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。	被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1)	明らかな発熱を呈している者	明らかな発熱を呈している者
(2)	重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者	重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3)	本剤の接種後に本剤又は本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者	本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者。また、本剤接種後に過敏症が疑われる症状が発現した者には、その後の本剤接種を行ってはならない。
(4)	腸重積症の発症を高める可能性のある未治療の先天性消化管障害（メッケル憩室等）を有する者	腸重積症の発症を高める可能性のある未治療の先天性消化管障害（メッケル憩室等）を有する者
(5)	腸重積症の既往のある者	腸重積症の既往のある者
(6)	重症複合型免疫不全（SCID）を有する者	重症複合型免疫不全（SCID）を有する者〔外国の市販後において、本剤の接種後にSCIDと診断された乳児で、重度の下痢及び持続的なワクチンウイルス株の排出を伴う胃腸炎が報告されている。〕
(7)	上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

ロタウイルスワクチンの定期接種対象者から除かれる者等について

予防接種法上、定期接種対象者から除かれる者等について

- 予防接種法では、医学的理由により、ワクチン接種に有効性又は安全性に支障がある者等を定期接種対象者から除いている（※1）ほか、健康状態の調査の結果を踏まえ、予防接種を受けることが適当でない者も定められている（※2）。

※1 定期接種対象者から除かれる者

- ① 当該予防接種に相当する予防接種を受けたことのある者で当該予防接種を行う必要がないと認められるもの
- ② 明らかな発熱を呈している者
- ③ 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ④ 当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- ⑤ 麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあつては、妊娠していることが明らかな者
- ⑥ 結核に係る予防接種の対象者にあつては、結核その他の疾病の予防接種、外傷等によるケロイドの認められる者
- ⑦ B型肝炎に係る予防接種の対象者にあつては、HBs抗原陽性の者の胎内又は産道においてB型肝炎ウイルスに感染したおそれのある者であつて、抗HBs人免疫グロブリンの投与に併せて組換え沈降B型肝炎ワクチンの投与を受けたことのある者
- ⑧ 肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る。）に係る予防接種の対象者にあつては、定期接種を受けたことのある者
- ⑨ ②から⑥までに掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

※2 予防接種を受けることが適当でない者 上記②～⑨の者

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- 添付文書の記載を踏まえ、定期接種対象者から除かれる者及び予防接種を受けることが適当でない者として、ロタウイルスワクチンの対象者については、
 - ・ 腸重積症の既往歴のあることが明らかである者
 - ・ 先天性消化管障害を有する者（その治療が完了したものを除く。）
 - ・ 重症複合型免疫不全症の所見が認められる者を追加する。

予防接種における予防接種済証、母子手帳の活用について

予防接種法施行規則（昭和23年厚生省令第36号）

- 第4条 法第5条第1項※¹又は法第6条第1項若しくは第3項※²の規定による予防接種を行った者は、予防接種を受けた者に対して、予防接種済証を交付するものとする。
- 2 前項の予防接種済証の様式は、次の各号に掲げる予防接種の種類に従い、それぞれ当該各号に定める様式とする。
- 一 法第5条第1項の規定による予防接種 様式第一
 - 二 法第6条第1項又は第3項の規定による予防接種 様式第二
- 3 母子保健法（昭和40年法律第141号）第16条第1項の規定により交付された母子健康手帳に係る乳児又は幼児については、前2項に規定する予防接種済証の交付に代えて、母子健康手帳に証明すべき事項を記載するものとする。

※1は定期の予防接種、※2は臨時の予防接種に該当

定期接種実施要領

- 1.4 予防接種に関する記録及び予防接種済証の交付
- (1) 予防接種を行った際は、施行規則に定める様式による予防接種済証を交付すること。
 - (2) 予防接種を行った際、母子健康手帳に係る乳児又は幼児については、(1)に代えて、母子健康手帳に予防接種の種類、接種年月日その他の証明すべき事項を記載すること。

予防接種済証の様式

- 予防接種済証には、予防接種の種類、接種年月日等の記載欄があるが、ワクチン（製剤）の種類、メーカー／ロット名等の記載欄がない。

予防接種済証 様式第一
※定期の予防接種に該当

No. _____

_____ 予防接種済証（第 期）（定期）

住 所
氏 名

年 月 日生

予防接種を行った年月日

第 回	年	月	日
第 回	年	月	日
第 回	年	月	日
第 回	年	月	日

年 月 日

都道府県
市区町村長氏名 

予防接種済証 様式第二
※臨時の予防接種に該当

No. _____

_____ 予防接種済証（第 期）（臨時）

住 所
氏 名

年 月 日生

予防接種を行った年月日

第 回	年	月	日
第 回	年	月	日
第 回	年	月	日
第 回	年	月	日

年 月 日

都道府県
知事又は市区町村長氏名 

母子手帳の様式

○ 母子手帳の「予防接種の記録」のページには、ワクチンの種類、接種年月日、メーカー／ロット、接種者署名等の記載欄がある。

○ 母子保健法施行規則（昭和四十年厚生省令第五十五号）様式第三号（「予防接種の記録」部分を抜粋）

予防接種の記録(1)
Immunization Record

感染症から子ども(自分の子どもはもちろん、周りの子どもたちも)を守るために、予防接種は非常に効果の高い手段の一つです。子どもたちの健康を守るために予防接種の効果と副反応をよく理解し、子どもに予防接種を受けさせましょう。

ワクチンの種類 Vaccine	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
インフルエンザ菌b型 (Hib) Haemophilus type b	1回			
	2回			
	3回			
	追加			
小児肺炎球菌 Streptococcus pneumoniae	1回			
	2回			
	3回			
	追加			
B型肝炎 Viral Hepatitis type B	1回			
	2回			
	3回			

●その他

予防接種の記録(2)

ジフテリア・百日せき・破傷風・ポリオ Diphtheria・Pertussis・Tetanus・Polio					
時期	ワクチンの種類 Vaccine	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
第1期 初回	1回				
	2回				
	3回				
第1期 追加					

BCG			
接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks

ワクチンの種類 Vaccine	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
麻しん ・ 風しん	第1期			
	第2期			

ワクチンの種類 Vaccine	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
水痘 Varicella	1回			
	2回			

予防接種の記録(3)

日本脳炎 Japanese Encephalitis				
時期	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
第1期 初回	1回			
	2回			
第1期 追加				

ワクチンの種類 Vaccine	接種年月日 Y/M/D (年齢)	メーカー／ロット Manufacturer/ Lot.No.	接種者署名 Physician	備考 Remarks
ヒトパピローマ ウイルス (HPV) Human Papilloma (2価・4価)	1回			
	2回			
	3回			

●薬剤や食品などのアレルギー記入欄

ロタウイルスワクチンの互換性に関する推奨・エビデンス

ACIPの推奨（2009年）（ロタウイルスワクチンに関するファクトシート（平成24年9月18日））

- できる限り同じ製品（RV1のみ、RV5のみ）でのシリーズ完了が好ましいが、不可能な場合は、1回でもRV5を投与したことがある、あるいはどちらのワクチンを投与したか不明な場合はいずれかのワクチンでロタウイルスワクチンを合計3回投与する。

※RV1：ロタリックス、RV5：ロタテック

参考文献：Center for Disease Control and Prevention. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2009;58(No. RR-2)

<参考> ACIP：Advisory Committee for Immunization Practices、予防接種の実施に関する諮問委員会専門家会議
医療や公衆衛生の専門家から構成されるCDC（米国疾病予防管理センター）の委員会で、ワクチンの接種スケジュール等について、CDCやアメリカ合衆国保健福祉長官に対して助言を行う。

ロタウイルスワクチンの互換性に関するエビデンス（Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. Pediatrics. 2016;137(2):e20152603）

- 米国の6-14週齢の乳児1,393人について、5つの接種スケジュール（①RV5-RV5-RV5、②RV5-RV1-RV1、③RV5-RV5-RV1、④RV1-RV1、⑤RV1-RV5-RV5）のいずれかの群にランダムに割り当て、接種を実施。最後のワクチン接種1ヶ月後に免疫検査を実施し、抗体陽性割合を比較。

※RV1：ロタリックス、RV5：ロタテック

<有効性>

- **抗体陽性割合は77～96%で、群間で有意な差は認められなかった。また、2種類のワクチンを接種した群の抗体陽性割合は、単一のワクチンを接種した群と比較して劣っていなかった。**

<安全性>

- **いずれの群でもワクチンの耐容性は良好であった。**
 - ②群と③群は①群を比較して有害事象の発生に優位差なし
 - ⑤群は④群と比較して発熱・嘔吐・その他の有害事象の発生が高かったが、接種回数で層別分析すると、1回目・2回目の接種では、有害事象の発生に有意差なし
 - 腸重積は1例のみ報告（③群で最後のワクチン接種91日後）されたが、ワクチンと無関係と考えられた

ロタウイルスワクチンの互換性等について

課題

- 初産婦の6割、経産婦の4割が里帰りをしており、半数以上が生後1か月頃まで、約8割が生後2か月頃に里帰り先から戻っている。
- ロタウイルスワクチンは、ロタリックスは生後6～24週に2回接種、ロタテックは生後6～32週に3回接種するため、初回接種後、一連の接種を終了するまでの間に、里帰り先から移動するケースが一定程度存在する。
⇒ 医療機関によっては、ロタリックスとロタテックの一方のロタウイルスワクチンのみを備蓄している例も存在すると考えられるため、里帰り先からの移動等により医療機関が途中で変更となる場合、同一の製剤で接種を継続することに支障が生じるおそれがある。
- ロタウイルスワクチンについて、一定の順番で接種した場合に限っては、異なる製剤を組み合わせで接種した場合の安全性や有効性が確認されている。
- 予防接種を行った際には、予防接種済証が交付されるか、母子健康手帳に予防接種の種類や接種年月日等が記載されることとなっているが、製剤の種類記載は求められていない。また、予防接種済証には、製剤の種類を記載する欄がない。



第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- ロタリックス又はロタテックのいずれか同一の製剤で接種を完了することが原則である旨を明確化することとする。また、ロタウイルスワクチンの接種を行った際に、予防接種済証や母子健康手帳に製剤の種類記載を求める。
- ただし、一方の製剤の接種体制がない等の事情を有する市町村においては、他の市町村からの転居等のやむを得ない事情がある場合に限り、異なる製剤を組み合わせで接種を認めることができることとする。（詳細については今後検討の上で定める。）

ロタウイルスワクチンを接種後に吐き出した場合の対応について

添付文書の記載（関連部分抜粋）

ロタリックス	ロタテック
※用法・用量に関連する接種上の注意 ○ 接種直後にワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて本剤1.5mLを接種させることができる。*	5. 接種児の注意 ○ 接種直後に本剤を吐き出した場合は、その回の追加接種は行わないこと。（臨床試験において検討が行われていない。）

注：臨床試験において、ワクチンを吐き戻した際の再接種についての検討はされていない

ACIPの推奨※

- ロタリックスワクチン接種中又は後に、乳児が吐き戻したり、吐き出したり、嘔吐した場合、ワクチンの再投与は行わない。再投与の有効性や安全性に関するデータは存在しない。最低4週間の間隔を空けて、スケジュール通りに残りのワクチンを投与する。

※Center for Disease Control and Prevention. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2009;58(No. RR-2)

<参考> ACIP : Advisory Committee for Immunization Practices、予防接種の実施に関する諮問委員会専門家会議
医療や公衆衛生の専門家から構成されるCDC（米国疾病予防管理センター）の委員会で、ワクチンの接種スケジュール等について、CDCやアメリカ合衆国保健福祉長官に対して助言を行う。

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- ロタウイルスワクチン投与の際に、乳児がワクチン接種後に吐き出してしまった場合の対応については、今後検討の上で定める。

ロタウイルスワクチンの定期接種化の開始時期と、開始時の対象者について

課題

- ワクチンの安定供給のためには、一定の準備期間が必要であると考えられる。2社ともに令和2年10月までには供給体制が整うとのことであった。（令和元年9月13日第33回基本方針部会）
- 自治体において、接種体制を構築するためには、概ね以下のようなプロセスを必要とすることから、準備が整うのは、早くても令和2年度秋頃となる。
 - 定期接種化の前年度末までに
 - ・ 予算案への反映及び議会での審議・議決
 - 予算の議決後に
 - ・ 予防接種台帳等のシステムの改修
 - ・ 医療機関との契約条件の調整及び契約
 - ・ 広報や接種対象者への周知
- 定期接種化の開始時には、早期に集団に免疫を付与する目的で、必要な範囲で「キャッチアップ」（接種対象年齢や、標準的な接種時期を超えた者についても接種対象とすること）を行う場合がある。
- しかし、ロタウイルスワクチンは、安全性の観点から初回の接種を生後14週6日までに行うことが望ましいとされている。任意接種が広く行われている中、定期接種化を見越して、初回接種の時期を、生後14週6日よりもかえって遅らせる人が増えることは、有効性の観点からも、安全性の観点からも好ましくない。

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- ワクチンの安定供給及び自治体等における接種体制の準備にかかる時間を踏まえ、令和2年10月に定期接種を開始するよう準備を進める。
- 定期接種化開始時において、標準的接種期間を生後2月からとすることや、生後14週6日を超えた初回接種を促進することは好ましくないことから、定期接種の対象者は、令和2年8月生まれ以降の者とする。
- 対象者が既に一部の接種を任意接種として行った場合は、残りの接種を定期接種として扱う。

ロタウイルスワクチンとその他のワクチンの接種間隔について

課題

- 定期接種実施要領においては、同時接種は医師が特に必要と認めた場合に行うことができること、定期接種化されている生ワクチンについては接種後27日以上、不活化ワクチンについては接種後6日以上の間隔をおくこと、とされている。
- ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、乳児期にHibワクチン、肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン、DPT-IPV、BCGに加えてロタウイルスワクチンが接種されることとなり、確実に接種機会を確保する観点からも、接種間隔に関して、対応を検討することが必要と考えられる。
- 経口生ワクチンであるロタウイルスワクチンは、非経口生ワクチン等の反応に影響を及ぼさないと考えられており、副反応が上昇するというエビデンスも存在しないことから、アメリカ・カナダ・イギリスにおいて、他の不活化・生ワクチンと、前後のいかなる接種間隔でも接種可能であるとされている。

第34回基本方針部会（令和元年9月26日）の検討結果

- ロタウイルスワクチンについて、その他のワクチンとの接種間隔に、従前の生ワクチンと同様の制限を設ける必要があるか、今後検討する。
- 併せて、ロタウイルスワクチン以外の生ワクチンについても、接種間隔の在り方について議論する。

副反応疑い報告基準の設定について

第43回副反応検討部会（令和元年9月20日）の検討結果

<添付文書に「重大な副反応」として記載されている症状について>

- ロタリックスについては、添付文書上の重大な副反応にアナフィラキシーが含まれていないが、製剤によって報告基準が異なる場合に混乱が生じることや、副反応疑い報告におけるこれまでのアナフィラキシーの報告数等を踏まえ、ロタリックス及びロタテックについて、アナフィラキシー（発生までの時間：4時間）をロタウイルス感染症に係る定期接種後の副反応疑い報告の対象とする。

<添付文書に「重大な副反応」として記載されていないが、重篤になる可能性のある症状について>

- 腸重積症の多くは入院が必要であるなど、重篤になる可能性のある疾患であり、かつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、腸重積症をロタウイルス感染症に係る定期接種後の副反応疑い報告の対象とする。
- 腸重積症の報告期間については、
 - ・ 海外において、初回接種後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、また一部に2回目接種後21日までの腸重積症発症の相対リスクが増加する報告があること
 - ・ 国内においても、1回目のワクチン接種後1週間以内に腸重積症を発症するリスクの増加が報告されていること
 - ・ 腸重積症は月例3か月頃以降に徐々に増加することが知られているため、報告期間を長く設定することによって（ワクチンによらない）紛れ込みが増加する可能性が高くなること

等を踏まえ、接種後21日以内に確認されたものを報告対象とする。