第37回予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会
小児におけるRSウイルス感染症の予防についての議論のまとめ①

小児におけるRSウイルス感染症の予防について、科学的観点から評価し、とりまとめを行った。

知見の評価

【疾病負荷】

○RSウイルスは飛沫・接触感染により伝播し、１歳までに50%以上が、２歳までにほぼ100%の児がRSウイルスに少なくとも一度は感染し、何度も感染と発病を繰り返す。特に１歳未満の乳児における、高い疾病負荷が指摘されている。

○RSウイルスの流行期は、近年、冬季から夏季に変化した可能性が指摘されているが、時空間的異質性を認めることも含め、一律の流行予測は困難である。

【新たな抗体製剤（クレスロビマブ）について】

○健康な早産児（在胎29週以上）および正期産児を対象とした第Ⅱb/ Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目として使用後150日までのRSウイルス関連下気道感染症の発症抑制効果（60.4%の有効性）が確認され、副次的評価項目として使用後150日目までのRSウイルス関連入院抑制効果（84.2%の有効性）及び使用後180日までのRSウイルス関連下気道感染症の発症抑制効果（59.5%の有効性）が確認されている。

○健康な早産児（在胎29週以上）および正期産児を対象とした第Ⅱb/ Ⅲ相臨床試験及び在胎週数35週以下の早産児及びハイリスク児を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、クレスロビマブの安全性に懸念は示されていない。

【臨床試験及び実臨床における、抗体製剤と母子免疫ワクチンに関する知見について】

○母子免疫ワクチンと抗体製剤（ニルセビマブ）の併用接種の安全性及び免疫原性を評価した市販後のオープンラベル無作為化比較試験の中間解析の結果において、評価時点で乳児の血液中のRSウイルス中和活性が高く維持され、安全性についても大きな懸念は認められなかった。ただし、併用に関する臨床的有効性及び安全性の知見は現時点では限定的である。

○母子免疫ワクチンと抗体製剤（ニルセビマブ）の臨床的有効性を直接比較したランダム化比較試験は存在しない。実臨床における観察研究では、ニルセビマブ群は母子免疫ワクチン群と比較してRSウイルス関連下気道感染による入院リスクを下げるとする報告があるものの、対象者の背景等の違いが結果に影響している可能性があり、解釈には留意が必要である。

○抗体製剤（ニルセビマブ）投与後２シーズン目の流行期における有効性を示唆する複数の報告があるものの、結果が一致しておらず、現時点で確立していない。

○クレスロビマブの実臨床における有効性・安全性については、ニルセビマブと比較して知見が乏しい。

【抗体製剤の費用対効果について】

○抗体製剤の費用対効果について、第32回ワクチン小委の議論において使用された設計のモデルを用いた場合、抗体製剤を１歳未満の小児に投与する場合における、高リスク児に対するパリビズマブのみ使用する場合と比較した費用対効果分析において、ニルセビマブを使用する方針はICER 616.5万円/QALY、クレスロビマブを使用する方針はICER 579.5万円/QALY であった。

○抗体製剤の費用対効果については、研究班による分析以外にも国内における報告があるところ、分析結果は比較対照、予防効果の持続期間、投与時期、RSウイルス感染症の罹患率等の設定によって異なりうることから、結果の解釈に注意を要する。

第37回予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会
小児におけるRSウイルス感染症の予防についての議論のまとめ②

小児におけるRSウイルス感染症の予防について、科学的観点から評価し、とりまとめを行った。

とりまとめ

○RSウイルス感染症の疾病負荷を踏まえると、科学的観点からは、引き続きRSウイルス感染症に対して広く予防接種を促進することは重要である。

○RSウイルス感染症に対する抗体製剤について、

・ニルセビマブの有効性・安全性については第32回ワクチン小委において既に評価されていること、

・新たな抗体製剤であるクレスロビマブについて、臨床試験において、RSウイルス関連下気道感染症の発症及び入院抑制についての効果が確認されており、安全性についても懸念が示されていないこと、

・抗体製剤の費用対効果については、母子免疫ワクチン導入前の方針を比較対照とした研究班の分析において、ニルセビマブ及びクレスロビマブをそれぞれ導入する場合のICERは616.5万円/QALY及び579.5万円/QALYと推計されたこと。一方、比較対照やモデルの前提条件等によって評価が異なり得るため、その解釈には留意が必要であること、

・母子免疫ワクチン未接種の母親から生まれた児や、母子免疫ワクチン接種後14日以内に出生した児等に対して抗体製剤を使用可能とすることには医学的・公衆衛生的な意義があること、

等を踏まえ、科学的知見を総合的に評価すると、ニルセビマブ及びクレスロビマブの両製剤について、RSウイルス感染症予防の選択肢として位置付け、広く使用可能とすることは、科学的観点から妥当である。

○なお、両製剤の有効性・安全性については、現時点で得られている科学的知見から、いずれか一方が他方に優れると判断することはできないものの、クレスロビマブについては実臨床における知見がニルセビマブと比較して乏しいことに注意が必要であるとの指摘があり、現時点のエビデンスを踏まえてクレスロビマブを定期接種に位置付けることについては検討を要する。

○RSウイルス感染症に対する抗体製剤を定期接種に位置付ける場合のプログラムは、第32回ワクチン小委におけるとりまとめ及び直近のRSウイルス感染症の流行状況を踏まえ、生後１年未満の者とすることが科学的観点から妥当である。

○抗体製剤を定期接種に位置付ける場合の接種時期は、薬事承認上「RSウイルス感染流行期」とされているところ、直近のRSウイルス感染症の流行状況を踏まえると、接種時期を一律に定めることは困難であり、定期接種としては通年で接種可能とするプログラムも含めて検討することが適当である。

○抗体製剤を定期接種に位置付ける場合、既に定期接種に位置付けられている母子免疫ワクチンとの併用について、臨床的有効性及び安全性の知見は現時点では限定的であるものの、母子免疫ワクチン接種後14日以内に出生した児や、重症化リスクの高い児等に対して、抗体製剤を補完的に投与することについては、現時点で重大な安全性の懸念を示す知見は認められず、科学的観点から妥当な選択肢と考えられる。なお、母子免疫ワクチン接種を受けた母親から出生した児に対して、全例に抗体製剤を追加投与することは想定しない。

○上記の科学的なとりまとめを踏まえ、予防接種法上の定期接種に位置付けるかについて、具体的な運用も含め、予防接種基本方針部会において審議をすることが妥当である。

○なお、抗体製剤の使用による耐性ウイルスの出現に関して継続的な分子疫学サーベイランスが必要であるとのご意見や、科学的観点以外の観点からの意見として、既に定期接種に位置付けられている母子免疫ワクチンも含め、抗体製剤を定期接種に位置付ける場合の現場の運用については適切に検討することが望ましいとの意見があった。