

## ロタウイルスワクチンに関する評価・分析

2015年12月3日

- 以下の文章中に含まれる図表の番号と引用文献番号は、「ロタウイルスワクチンに関するファクトシート 国立感染症研究所：2012年9月18日」あるいは「ファクトシート追加編 ロタウイルスワクチン作業チーム中間報告書：2013年11月18日」、「ロタウイルスワクチンに関する最新の知見（2015年12月3日）」中の図表番号あるいは参考文献番号である。
- 本報告書では、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（販売名 ロタリックス内用液）はRV1、5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン（販売名 ロタテック内用液）はRV5と略す。
- ロタウイルスに関連した脳炎・脳症は、ロタウイルス脳症で統一する。
- 「ロタウイルスワクチンに関する最新の知見（2015年12月3日）」は2012年9月18日に国立感染症研究所が発表した「ロタウイルスワクチンに関するファクトシート」発行後に発表されたファクトシートについて、2012年9月～2013年10月、2013年11月～2015年7月の2期間にわたってまとめたものである。
- 評価分析編に記載されている追加ファクトは2012年9月～2013年10月版（追加ファクトシートその1）を、再追加ファクトは2013年11月～2015年7月版（追加ファクトシートその2）を示す。

## 1 対象疾病の影響について

### (1) 臨床症状と診断法

ロタウイルス感染症の潜伏期は1～2日で、下痢、嘔吐、発熱、腹痛などの症状が数日間続く。乳幼児期では約40人に1人の割合で脱水が重症化し、5歳未満の急性胃腸炎による入院の半数程度がロタウイルスによるものとされ、脱水の重症度は他のウイルス性胃腸炎よりも高いことが多い。通常は1～2週間で自然治癒するが、時に脳症や胃腸炎関連けいれんなどの合併症を引き起こし、死亡あるいは後遺症を残すこともある。上記の臨床症状に加えて、下記のいずれかの方法で急性期の糞便検体中にロタウイルスを証明することにより、ロタウイルス胃腸炎と診断する。

ロタウイルス胃腸炎の病原診断は、①電子顕微鏡による特徴的なウイルス粒子の観察、②ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (polyacryl amide gel electrophoresis: PAGE)、RT-PCR法によるゲノムの確認、③ラテックス凝集反応、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法、免疫クロマト法 (immunochromatography: IC法) によるロタウイルス抗原の検出などにより、患者の急性期の糞便検体中にロタウイルスの存在を証明することにより行う。臨床現場では、特別な機器を必要とせず簡便に、また迅速（20分程度）に結果が得られる免疫クロマト法（IC法）が多く使われている。

### (2) 疫学状況

#### ① わが国におけるまん延の状況

##### ア 患者数\*

わが国におけるロタウイルス胃腸炎のサーベイランスは、5類感染症定点把握疾患として、全国約3,000の小児科定点から、感染性胃腸炎の一部として患者サーベイランスが実施されている。また、2013年第42週（10月14日～10月20日）から、全国約500の基幹定点から、感染性胃腸炎（ロタウイルスに限る）の患者数が報告されることとなり、小児科定点からの報告と併せてサーベイランスが実施されている<sup>再追加ファクト1</sup>。報告数のグラフより3月から5月にピークをもつ流行期が観察できるが、現時点では報告開始から2年とデータ量が少なく、患者数の推移についての言及はできない。現状では一部の地域で行われた研究結果あるいは病原体定点から検出されるロタウイルスの検出数等から全国の患者数を推計する以外、国内の患者数を把握するのは困難である。

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<sup>15,16,42,43</sup>、わが国における感染性胃腸炎患者のうち、ロタウイルスの占める割合は年間を通して42～58%と推計され、入院率は5歳未満の小児で4.4～12.7(1000人・年あたり)、すなわち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人と考えられている。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になる。また、三重県下 3 市で実施された累積入院率の結果によると、ロタウイルス胃腸炎による入院患者の 70~80%が 2 歳以下であった(ファクトシート:図 3)<sup>43)</sup>。

ロタウイルスワクチンの接種率が 55%~82%である三重県下 2 市と千葉県 1 市で行われた 2007/08 シーズンから 2013/14 シーズンまでの調査<sup>再追加ファクト 6)</sup>によると、2007/08~2011/12 で 2.9~4.2 (1000 人・年あたり)であった入院率が、2011/12 で 1.9~3.0 (1000 人・年あたり)、2012/13 で 3.5~4.3 (1000 人・年あたり)、2013/14 で 0.2~0.8 (1000 人・年あたり)と低下傾向が観察され、さらに年齢別の検討ではワクチン導入後の接種機会があったと考えられる 1 歳未満あるいは 3 歳未満という年齢カテゴリにおいて入院割合の減少が観察されている。千葉県の調査対象市においては、2013 年よりロタウイルスワクチンの全額公費補助を開始しており、その翌シーズンにおいては市内在住の患者数の減少、特に接種機会があったと考えられる 2 歳未満の市内在住患者数の減少を認めていた。

また小児科定点約 3,000 のうち 1 割にあたる約 300 の小児科定点は、病原体定点としても機能しており、感染性胃腸炎の患者から採取された臨床検体について、全国の地方衛生研究所で病原体検索が実施されている。全国の地方衛生研究所と検疫所から送られる病原体検出報告に基づく病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report : IASR) によると、2010/11~2013/14 シーズンでの週別感染性胃腸炎患者のウイルス検出数におけるロタウイルスの割合の低下傾向<sup>再追加ファクト 2)</sup>や、2010/11~2014/15 シーズンでの検出数の減少傾向<sup>再追加ファクト 3)</sup>、2010/11~2014/15 シーズンにおいて集団発生報告数の減少傾向<sup>再追加ファクト 5)</sup>が観察されている。

#### イ 不顕性感染の感染者数

ロタウイルスは G 及び P 遺伝子型が異なっても交差免疫が成立することがあるため、感染を繰り返すごとに症状は軽くなっていく。しかし、1 回の感染ではその後の発症予防は不完全であり、乳幼児期以降も再感染を繰り返すが、感染を繰り返すと症状は軽症化する<sup>24-25)</sup>。一般的に新生児期は不顕性感染に終わることが多く、おそらく母体由来の免疫によると考えられている<sup>6,24)</sup>。ロタウイルスに感染している小児と接触した成人のうち 30~50%が感染すると言われているが、ほとんどの場合、過去の感染で獲得した免疫の効果で不顕性感染に終わることが多い<sup>26-28)</sup>。

#### ウ 死亡者数 (死亡率)

ロタウイルス感染症により世界では 5 歳未満の小児が約 45 万例死亡しているとされ、その 80%以上が発展途上国で発生している (Tate JE, et al. Lancet Infect Dis.12:136-41, 2012)。先進国でも多くのロタウイルス感染症患者が発生しているが、死亡者は稀である。ワクチン導入前の米国では 5 歳未満のロタウイルス感染症患者の年間死亡数は 20~40 例、入院が 6~7 万例、外来受診者は 50 万例に上ると推計されている (ファクトシート:図 2)<sup>38-41)</sup>。

#### エ 重症者数 (重症化率)、後遺症

ロタウイルス感染症における重症化という場合、胃腸炎およびそれに伴う下痢症・脱水症が重篤になる状況を指すことが多く、ワクチンによる予防効果のアウトカムは重度の下痢症・脱水症の罹患およびそれによる入院に対するものである。脱水の程度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 4~23 か月児に重度の脱水症を認める<sup>6,13-14)</sup>。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<sup>15-16)</sup>。

ロタウイルス感染症に伴う重篤な状態として、脳症も知られている。脳症は生命予後や後遺症に与える影響が大きいですが、これらに対するワクチン予防効果は現時点では検証されていないことに注

意を要する。Schumacher ら<sup>21)</sup>は、ドイツで2歳未満児に発症したロタウイルス胃腸炎の約2%に中枢神経症状が合併していたと報告している。わが国におけるロタウイルス胃腸炎に合併した脳症は、国立感染症研究所 感染症疫学センターが行っている5類感染症全数把握疾患である急性脳炎の解析結果によると、2007年から2015年第18週までに報告された急性脳炎（脳症を含む）の中で、国内でワクチンの対象疾患となっている病原体が原因として判明している急性脳炎（脳症）の中で最も多かったのはインフルエンザ（886例：うち死亡65例）、次いでロタウイルス（89例：うち死亡8例）であり、水痘・帯状疱疹、ムンプス、麻疹、風疹がそれに続く結果となっている（多屋：臨床とウイルス.43（4）、2015）。ワクチンの有無に関係なく集計すると、0～14歳の急性脳炎（脳症）の原因として届けられた病原体はインフルエンザが最も多く、次いで突発性発疹の原因であるヒトヘルペスウイルス6あるいは7型、その次にロタウイルスが多かった。また、森島らの報告によると、全国から報告される急性脳炎（脳症）の中で病原体が判明しているものの内、最も多いのはインフルエンザ、次いでヒトヘルペスウイルス6あるいは7型、その次に多いのがロタウイルスであり、感染症発生動向調査の結果と一致していた。またその報告によるとロタウイルスによる脳症については毎年20例前後の報告があることがわかっている（ファクトシート：図4）<sup>22)</sup>。更に、吉川らが小児科入院施設を対象に、ロタウイルス感染症関連の脳症と来院時心肺停止例に関する全国調査を実施しているが、その報告によると、2009/10シーズン～2010/11シーズンの2シーズンで脳症が51例、心肺停止例が7例発生していることが明らかになっている<sup>44)</sup>。ロタウイルス胃腸炎に合併した小児のロタウイルス脳症の特徴としては、けいれんが難治性で、後遺症を残した症例が38%にのぼり、インフルエンザ脳症、ヒトヘルペスウイルス6,7型による脳症と同様に予後不良であった<sup>22)</sup>。

## ② 感染源・感染経路・感染力

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る。ロタウイルスは感染力が極めて高く、ウイルス粒子10～100個で感染が成立すると考えられている(Graham DY et al: Arch Virol 92:261-271, 1987., Ward RL et al: J Infect Dis 154:871-880, 1986)。また、ロタウイルスは環境中でも安定なため、ウイルスを含む便等で汚染された場所を触った後、手についたウイルスが口に入って感染が成立する可能性も指摘されている。従って、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<sup>5)</sup>。

## (3) 対象疾病の治療法

### ① ロタウイルス胃腸炎への対応

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行う。治療法としては輸液療法（経口・経静脈）、食事療法、薬物療法（整腸剤、乳糖分解酵素剤など）がある。一般的には輸液療法、食事療法が中心となる。臨床的重症度が中等症までの場合は経口補液、あるいは外来での経静脈輸液を行う。重症の場合は入院して経静脈輸液、経口補液を併用し、脱水が改善したら患者の年齢にあった制限のない食事を再開する。また、合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。

### ② ロタウイルスワクチン接種後の副反応として報告されている小児腸重積症への対応<sup>1)</sup>

#### ア 腸重積症の診断

小児腸重積症への対応では、早期診断、早期治療が重要である。腸重積症の三主徴は腹痛・嘔吐・血便とされているが、初診時に三主徴が揃うのは10～50%程度である。ロタウイルスワクチン接種後早期に発症の相対リスクが増加する腸重積症を早期に確実に診断するためには、日本小児救急医学会が作成した「エビデンスに基いた小児腸重積症の診療ガイドライン」<sup>1)</sup>（以下ガイドライン）の中で示されている小児腸重積症の診断基準（試案）（再追加ファクト：表4）が参考になる。

ロタウイルスワクチンが投与される生後6週から32週未満の乳児においては、ワクチン接種後に追加ファクトその2：表4に示した「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（日本小児救急医学会監修）」の診断基準に示されている不機嫌、嘔吐、不活発等の症状が認められた場合のみならず、何となく元気がない場合にも、腸重積症の可能性を考えて早めに医療機関に相談することが重要である。したがって、ロタウイルスワクチン接種時には、保護者に対して、「接種後にまれに腸重積症が起こることがある」ことを必ず説明した上で、「前述の症状がみられた場合にはすぐに医療機関に連絡、受診するよう」話しておく必要がある。

相談を受けた医療機関は、触診による腹部腫瘤の確認、浣腸による血便の有無の確認、超音波検査や注腸造影検査などによる画像所見の確認を行う。超音波検査は非侵襲性で感度、特異度ともにきわめて高く有用である。

### イ 腸重積症の重症度判定

腸重積症は循環障害を伴う絞扼性イレウスであり、診断治療の遅れにより予後不良となる可能性のある疾患である。また進行の度合い、重症度に応じて診断、治療の選択、優先順位が異なるため、重症度について一定の評価をする必要がある。「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（日本小児救急医学会監修）」に示されている小児腸重積症の重症度評価基準（試案）が参考になる（再追加ファクト：表5 小児腸重積症の重症度評価基準（試案）エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（日本小児救急医学会監修）より）

「重症」は、腸重積症またはその原因疾患により、全身状態不良または腸管壊死が疑われる状態である。集中治療を必要とし、治療は外科的処置による観血的整復もしくは腸切除を第一選択とする。非観血的整復は禁忌である。画像診断は超音波検査にとどめることが望ましいとされる。

「中等症」は、全身状態は良好であるが、腸管虚血が疑われる状態である。非観血的整復は禁忌ではないが、腸管穿孔や整復不成功の可能性があるので、造影剤の選択、整復圧、整復時間、整復回数などに注意が必要とされる。

「軽症」は、全身状態が良好で「重症」「中等症」の基準を満たさない状態であり、非観血的整復が優先される。

### ウ 腸重積症の治療

腸重積症と診断した場合、あるいは疑わしいと判断した場合には、重症度に応じて治療法を選択する（再追加ファクト：図17 小児腸重積症診療ガイドラインのフローチャート エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（日本小児救急医学会監修）より）。

すなわち軽症・中等症の場合はまず非観血的整復を行い、不成功の場合は外科的対応が可能な医療施設において非観血的整復もしくは外科的処置による観血的整復もしくは腸管切除を行う。重症の場合は、集中治療が可能な医療施設において、外科的処置による観血的整復ないし腸管切除を行う。

非観血的整復は、超音波下もしくはX線透視下で、空気、生理食塩水（超音波下のみ）、バリウム以外の水溶性造影剤を肛門側から加圧して注入することにより行う。非観血的整復を行う際の整復圧は、水溶性造影剤等の液体を用いる場合は、通常100cm溶液柱から開始し最大120cm溶液柱まで、空気を用いる場合には80mmHgから開始し最大120mmHgまで、徐々に圧を上げていくのが良いとされている。特にロタウイルスワクチンの接種対象となる生後6か月未満の乳児においては、穿孔のリスクを避けるため、さらに低い整復圧（水溶性造影剤等の液体の場合は80cm溶液柱、空気の場合は60mmHg）から開始し、圧を上げることは慎重である必要がある。決して無理に加圧せず、非観血的整復が難しければ観血的整復もやむを得ないという気持ちで整復を行うのが良い。

## 2 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) ロタウイルスワクチンについて

ロタウイルスはレオウイルス科ロタウイルス属に属する直径約 100nm のエンベロープを持たない粒子であり、11 分節からなる二本鎖 RNA をゲノムとする。ロタウイルスは、A～H 群に分類され、これまでヒトから検出されたのは、A～C 群と H 群のロタウイルスである。この中で、重症下痢症を起こす頻度の上から臨床的にもっとも重要なのは A 群ロタウイルス（正式な分類名はロタウイルス A）であり、ロタウイルス A に対してのみワクチンが開発されている。ウイルス粒子は、外殻、内殻、コア蛋白から構成され、外殻を構成する VP4 と VP7 は感染防御抗原である。VP4 は赤血球凝集素として働くスパイクで P 遺伝子型（proteolytic cleavage）を規定する。VP7 は外殻カプシドを構成する糖タンパク質で G 遺伝子型（glycoprotein）を規定する。

世界 130 カ国以上で承認され、60 カ国以上の国で小児の定期接種に導入されている。現在国内外で使用されているロタウイルスワクチンは RV1 と RV5 の 2 種類である。国内では RV1 は 2011 年 11 月 21 日から、RV5 は 2012 年 7 月 20 日に販売が開始された。いずれも経口弱毒生ワクチンであり、ロタウイルスによる重症下痢症の予防を主な目的とする。

表 1 国内外で使用されている 2 種類のロタウイルスワクチン

	RV1	RV5
親ウイルス株	ヒトロタウイルス	ウシロタウイルス
ワクチンの構成	単価	5 価
含有する遺伝子型	G1P[8]	G1,G2,G3,G4,P[8]
接種回数	2 回	3 回
1 回接種量	1ml（日本は 1.5ml）	2ml

## (2) ロタウイルスワクチンの効果について

### ① 重症化防止効果

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。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、すなわち、発病防止効果は、世界中で均一ではない。RV1 または RV5 に関するプラセボ接種群を対照にした無作為化臨床試験およびワクチン市販後の症例対照研究の結果<sup>追加ファクト 5~48</sup>を総合すると、ロタウイルスに起因する重症下痢症に対して、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。わが国における RV1 および RV5 の国内でのブリッジング試験でも、高い有効性が示されている<sup>追加ファクト 9, 25</sup>。

### ② 感染防止効果

ロタウイルスワクチンの感染防止効果をエンドポイントとした臨床試験は行われていない。このような効果は、たとえ自然感染後に獲得する発病後免疫であっても次回以降の感染を完全に防がずに不顕性感染となる(重症化や発病の防止)ことから、ワクチンに感染予防効果(sterilizing immunity)は期待できない<sup>追加ファクト 48~51</sup>。

### ③ 間接効果（集団免疫効果）

ロタウイルスワクチンの導入後におけるロタウイルス胃腸炎入院患者数の減少あるいはロタウイルス陽性割合の減少が、ワクチンの接種率以上に、あるいはワクチン未接種の年齢層にも及んでいることがわかり、ロタウイルスワクチンの間接効果（集団免疫効果）の可能性が考えられている

追加ファクト 52~54)。これは、ワクチン被接種者が野生株に感染した場合に（感染を完全に防がないが、軽症または不顕性感染となる結果）、便中に排泄される感染性ウイルス量が低下し、感染伝播の連鎖が途切れるためと考えられている<sup>追加ファクト 51</sup>。

#### ④ 予防接種の効果の持続期間

ヨーロッパで行われた RV5<sup>追加ファクト 55</sup>およびアジアの高所得国で行われた RV1 の追跡調査<sup>追加ファクト 20</sup>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。なお、わが国では、生後 6 ヶ月から 3 歳までの間に、入院を必要とする 5 歳未満のロタウイルス胃腸炎の 88%が発生している<sup>追加ファクト 68</sup>。

#### ⑤ 多様な遺伝子型に対する予防効果

いずれのロタウイルスワクチンも、わが国におけるヒトロタウイルスの主要な遺伝子型の 95%以上を網羅する G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]に起因する急性胃腸炎に対する有効性が実証または示唆されている。とくに RV1 については、G2P[4]型ヒトロタウイルスに起因する急性胃腸炎に対する有効性が懸念されたことがあった（ファクトシート）。しかし、RV1 の定期接種導入後に G2P[4]の相対頻度が増加（ロタウイルス下痢症の絶対数は激減）したブラジルにおける 3 つの独立に行われた症例対照研究<sup>追加ファクト 35,56,57</sup>により、G2P[4]に対する十分な有効性が確立された。

また、ロタウイルスワクチン接種の 92%が RV1 であるベルギーにおける市販後の RV1 の有効性に関する症例対照研究によっても、G2P[4]に対して 85%（95%confidence interval [CI]: 64-94）と同型である G1P[8] に対する 95%（95%CI: 78-99）の有効性と遜色のない有効性を有することが確認されている<sup>追加ファクト 28</sup>。米国における RV5 の G2P[4]に対する有効性は 87%（95%CI: 77-93）であり、G1P[8] に対する有効性は 89%（95%CI: 41-98）であったと報告されている（米国における RV1 の使用割合は少なく計算できない）<sup>追加ファクト 46</sup>。したがって、RV1 と RV5 とは、いずれ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する発症予防効果を示すものと考えられる。

#### ⑥ 接種を行った場合と行わなかった場合のまん延の状況変化

米国では 2006 年にロタウイルスワクチンが定期接種に導入されたが、ワクチン導入以前は、5 歳になるまでに約 80 例に一例がロタウイルス胃腸炎により入院していた。しかし、2009 年には 10 分の 1 の約 860 例に一例、2010 年にはさらにその 10 分の 1 の約 9000 例に一例にまで減少している<sup>再追加ファクト-1</sup>。

英国では、2013 年 7 月にロタウイルスワクチンが定期接種に導入され、接種率は 87.5%に達したが、ワクチン導入以前の 10 シーズンと比較して、2013/2014 年シーズンのロタウイルス陽性患者数は 67%の減少をみた<sup>再追加ファクト-2</sup>。

そこで、わが国において、ロタウイルスワクチンの導入による地域におけるまん延の状況変化を想定した研究によると、年間 1,000 例が出生する仮想的な地域集団の 5 歳未満のロタウイルス下痢症入院患者数は、接種を全く行わなかった場合には、1 年間に平均 67 例となるのに対し、RV1 を 2 回接種した者が 60%、1 回または 2 回接種した者が 80%あったと仮定した場合（接種率 80%）、1 年間に平均 18 例にまで減少することが示された<sup>追加ファクト 69</sup>。したがって、ロタウイルスワクチンの定期接種への導入により、わが国でも、米国や英国と同様の効果が出現するものと期待される。

### (3) ロタウイルスワクチンの目的について

#### ① ロタウイルスワクチン接種の必要性の背景

ロタウイルス感染症の予防におけるワクチン接種の必要性の背景として、ロタウイルス感染症の特徴と疫学を挙げることができる。

ロタウイルス感染症の特徴として、

- 1) ロタウイルス胃腸炎は、初感染において重症度が高く、入院を必要とする症例が多い。
- 2) 再感染は起こるが、感染を重ねるごとに軽症化する。
- 3) 多様な遺伝子型が存在する。
- 4) 交差免疫が成立するが、感染を重ねるごとに交差免疫が強くなる。
- 5) 院内感染の病原ウイルスとして重要である。
- 6) 保育所、幼稚園などの施設における集団発生の原因として知られる。
- 7) 胃腸炎以外に、脳症、突然死、腎後性腎不全、尿酸結石などの疾患との関連が強く示唆されている。

ロタウイルス感染症の疫学としては、

- 1) 地球レベルで、ほぼすべての乳幼児が5歳までに感染している。
- 2) 発展途上国では、年間約45万例がロタウイルス感染症で死亡している。
- 3) 先進国での死亡は少ないが、医療経済の観点から、ロタウイルス胃腸炎による大きな疾病負担がある。
- 4) ロタウイルスは強い感染力のため、衛生状態の改善のみによる感染防御は困難である。
- 5) 多量のウイルスが排泄され、環境中で安定である。

## ② ロタウイルスワクチン接種の目的

ロタウイルスワクチンの接種目的は、複数回接種により、ロタウイルス感染症による重症ロタウイルス胃腸炎を防ぎ、軽症化を図ることである。また、現行のロタウイルスワクチンには、多様な遺伝子型に対する防御効果が期待され、ロタウイルス胃腸炎による入院数、外来受診数の減少が期待される。さらに、ロタウイルス感染症に関連すると示唆されている胃腸炎以外の疾患の減少、院内感染、集団発生のリスクの減少が期待される。

## ③ ロタウイルスワクチン接種の世界的な実績

開発された2種のロタウイルスワクチンは、すでに世界中で約4億ドーズ投与されている。その予防効果は優れており、以下のような高い実績を上げている。

- 1) 高所得国では重篤なロタウイルス胃腸炎に対して、90%以上の有効率を示している。
- 2) 胃腸炎におけるロタウイルス陽性率が顕著に減少している。
- 3) 間接効果（集団免疫効果）が報告されている。

世界保健機関（WHO）は、すべての国の定期接種プログラムにロタウイルスワクチンが導入されるべきであると報告しており、すでに世界130カ国以上の国々で承認され、その有効性が示されている。わが国でも、すでに約60%の接種率となっており、1歳未満でのロタウイルス胃腸炎患者数の顕著な減少を示した報告がなされている。

## (4) ロタウイルスワクチンの安全性について

### ① RV1ならびにRV5 治験段階での成績

第一世代のロタウイルスワクチン（ロタシールド®）は、被接種者11,000例に1例（推定）の割合で腸重積症が発生することが疑われ、1999年に市場から撤回されたという経験から<sup>1)</sup>、第二世代のロタウイルスワクチン（RV1,RV5）の安全性の治験には合計で約13万2千例が参加するという大規模なものとなった。RV1は接種後30日間、RV5は42日間の追跡調査が行われたが、治験の段階では、プラセボ群と比較し腸重積症の発生頻度の有意の上昇は認められなかった（RV1:RR=0.85; 95%CI:0.30-2.42, RV5 RR=1.6; 95%CI:0.4-6.4）<sup>60,62)</sup>（ファクトシート）。

腸重積症以外の副反応に関しては、国内臨床試験において、RV1接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副反応は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽/鼻漏17例（3.3%）であり（承認時）、RV5接種を受けた生後6～32週の乳児380例中、接種後14日間に報告された



主な副反応は、下痢（5.5%）、嘔吐（4.2%）、胃腸炎（3.4%）、発熱（1.3%）であった（各ワクチンの添付文書より引用）。易刺激性、下痢などが国内臨床試験で報告されているが、いずれも一過性で数日以内に回復し、重篤なものはまれである。

## ② 海外からの報告

RV1およびRV5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。1回目接種後2週間ならびに2回目接種後1週間にも腸重積症発症の相対リスクが統計学的に有意に増加することが報告されているが、3回目接種後は増加のエビデンスは示されていない<sup>再追加ファクト16</sup>。

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<sup>再追加ファクト17</sup>。フランス国内でロタウイルスワクチン接種後に2名の腸重積症による死亡報告があり、フランス公衆衛生高等審議会（HCSP: Haut Conseil de la Sante Publique）が2015年4月にロタウイルスワクチン接種を広く推奨することを差し控える方針を発表したことを受けて、WHOは下記の内容の声明を発表した<sup>再追加ファクト18</sup>。

- 1) ワクチン接種により乳児の下痢による死亡、入院、およびロタウイルス胃腸炎の発生率の低下をもたらしていることから<sup>再追加ファクト19</sup>、<sup>再追加ファクト20</sup>、WHOはすべての国の予防接種プログラムにロタウイルスワクチンを含めることを推奨する。
- 2) ロタウイルス胃腸炎による死亡率が低い国においても、ワクチン接種に関連した健康上の利点がある<sup>再追加ファクト21</sup>、<sup>再追加ファクト22</sup>。
- 3) 腸重積症のリスクの増加は、特に、ワクチン接種後の最初の7日以内に認められており、初回接種、2回目接種後にリスク増加が報告されている。
- 4) フランスの保健当局は、ロタウイルスワクチンの接種と時間的に関連する腸重積症による2例の死亡を確認したと報告した。1例は、ロタウイルスワクチンの初回接種後7日間、医療を受けることなく、自宅で死亡した乳児であった。もう1例の乳児死亡は、ワクチンの3回目の接種後であった。これまでのところ、3回目の接種が腸重積症のリスクを増加させたという研究はなく、3回目の接種は通常、腸重積症の発生率の最も高い年齢で投与されることから、この関連は紛れ込みの可能性が高いとした。
- 5) 腸重積症の徴候や症状を丁寧にモニタリングし、腸重積症の症状を認めた場合は、迅速に医療を受けることが重要である。これはワクチン接種の有無に関わりなく重要である。
- 6) 腸重積症は早期に治療した場合、一般的に予後良好であるが、まれに死亡することがある。腸重積症に起因する予防接種後副反応のリスクは、腸重積症の症状を有する小児の早期評価と治療によって減少させることができる。
- 7) 腸重積症のリスクを含めた過去数年間のレビューに基づいて、現在のロタウイルスワクチンの安全性の分析結果は受け入れ可能であることを支持する。
- 8) ワクチン接種の利益は大幅にリスクを上回るため、接種は受け入れ可能である。ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス感染症が低年齢小児の死亡の重要な原因である開発途上国では特に重要である。

なお、1歳未満人口10万あたりの腸重積症の発症率に関する海外報告では、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、イギリス: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である。<sup>再追加ファクト14</sup>

## ③ 国内の腸重積症の発生状況

わが国における腸重積症のベースラインを明らかにし、ワクチン導入による腸重積症の疫学の変化を確認することを目的に、厚生労働科学研究班（大石班）による11道県での調査が行われている。

同研究班は、9道県市でのワクチン導入前（2007～2011年）の調査結果から、1歳未満人口10万人あたりの腸重積症の発症率は、92/100,000人・年（95%CI 85-100）としている（2015年11月18日現在暫定値：平成27年度厚生労働科学研究班（大石班）報告書で報告予定）。これは、秋田県の10年間（2001～2010年）の平均発生数158（95%CI: 131-188）や秋田県大館市での25年間（1978-2002年）の平均発生率185（95%CI: 133-251）と比べ、有意に低い発生率であり、これが趨勢変動や調査年によるものなのか、あるいは大石班の9道県市内の差異の有無も含め地域差によるものかどうかなど、わが国のベースラインを見極める必要がある。それは、仮にワクチンが腸重積症を誘発する相対リスクが他国と同様であっても、ベースラインが高ければ、絶対数が多くなることが予測されるからである。

一方、大石班の報告によると、9道県市での導入後（2012～2014年9月）の1歳未満人口10万人あたりの腸重積症の発生数は83/100,000人・年（95%CI 75-93）であり、導入前5年間に対して導入後2年9か月間の腸重積症発症の発生率比は0.91（95%CI: 0.79-1.04）であり有意の差を認めていない（大石班：2016年3月に報告予定）。男児の比率が64.1～66.6%であり、男児に多いがこれも導入前後で差は認められていない。導入後2年9か月間に腸重積症を発症した乳児のうち、ロタウイルスワクチンの接種日、腸重積症発症日が明らかであった20例の接種から発症までの日数を検討したところ、初回接種後中央値4日（1-25日）（N=8）、2回目接種後中央値86日（15-117日）（N=9）、3回目接種後中央値89日（61-188日）（N=3）であった（大石班：2016年3月に報告予定）。本結果は少数例の中央値を比較したものであり、初回接種での中央値が4日に位置していることは、初回接種後1週間以内に腸重積症の集積を認めた諸外国からの市販後調査報告の結果と矛盾しない。ただし中央値の比較からは、初回接種1週間以内における腸重積症発症の相対リスクの増加を示すことができないため、初回接種後の相対リスクを明らかにすることが望まれるとともに、現在も継続している接種後の腸重積症のモニタリングの結果から得られる人口寄与リスクについて今後も注視していく必要がある。尚、大石班の調査は日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」の定義する確定診断例を解析に用いているが、同時に、ブライトン分類評価におけるレベル1の症例定義を満たす症例であることを確認している。

#### ④ 予防接種後副反応報告（有害事象報告）として届出された腸重積症

予防接種の実施後に発生した有害事象については、予防接種後副反応報告制度（予防接種法）と医薬品副作用報告制度（医薬品医療機器法）により、ワクチンとの因果関係が必ずしも明らかでないものも含めて報告が集められている。集計された後、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会ならびに薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の合同開催で審議されている。

RV1は販売開始の2011年11月21日から2014年12月31日までに国内で1,983,222が出荷され、ブライトン分類評価レベル1の腸重積症報告数は63であった。この内、初回接種後は30で、さらに初回接種から1週間以内の発症例は23であった。出荷されたワクチンがすべて接種され、全員が2回接種したと仮定すると、初回接種100万例あたり1週間以内に腸重積症を発症する児は23例と推定される。

RV5は、販売開始の2012年7月20日から2014年12月31日までに1,252,457が出荷され、ブライトン分類評価レベル1の腸重積症報告数は48であり、この内、初回接種後は20で、さらに初回接種から1週間以内の発症例は8であった。出荷されたワクチンがすべて接種され、全員が3回接種したと仮定すると、初回接種100万例あたり1週間以内に腸重積症を発症する児は19例と推定される。

外科手術になった例はRV1が7例、RV5が6例報告されているが、死亡例は0であった。

#### (5) ロタウイルスワクチンの医療経済評価について

ロタウイルスワクチン接種に関する医療経済評価は国内外で多数報告されているが、分析の立場、推計に含めた費用項目、効果指標などが統一されていない。

保健システム（保健医療財源）の立場で分析が行われている場合には費用項目はワクチン接種費用と胃腸炎の医療費に限定して算出されているが、多くの場合、それぞれの分析で用いられたワクチン価格では費用対効果が良好でないとの結果が示されている。そこで、英国では、入札により政府によるワクチンの購入価格がワクチンの定価よりも相当程度下回り、保健システムの立場からでも費用対効果が良好となるような価格でロタウイルスワクチンを調達して定期接種化を達成している（Nakagomi O, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2013, 13(11):1613-1621.）。

一方、社会の立場からの分析では、ワクチン接種の際の家族等の生産性損失、看病のための家族等の生産性損失、通院のための交通費等を含めて分析が行われる。先進国間の分析結果にはばらつきがあるが、その理由は、主に家族看護の単価や期間の設定に影響されていると推測される。

わが国における医療経済評価の結果は分析により異なっている。最も新しい情報に基づいて分析されている平成 26 年度「庵原・神谷班」報告書の分析結果に基づいて医療経済性を検討すると、家族が子どもの通院や看病等で仕事ができないことによる生産性損失の回避はワクチンの社会的評価において重要であると考えられる一方で、ロタウイルスワクチンは同時接種されることが現状としては多い。そのため、ベースケースの分析としては、再追加ファクトに記載した「① 直接医療費のみを考慮する場合」、「② 接種時を除き生産性損失も含める」、「③ すべての生産性損失も含める」のうち、②が適切であると考えられる。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い（費用対効果が良好でない）という結果であったが、全体でワクチン価格（あるいは接種費用）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。

これまでの医療経済学的評価では、ロタウイルスワクチンの定期接種化による間接効果(indirect effect)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。これらの効果は現時点では定量化することが困難であったが、実際には資源消費に無視できない大きな影響を与えている場合は、結果は変化する可能性がある。今後、データが蓄積された際には再検討を行う必要がある。

### 3 予防接種の実施について

#### (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

##### ① 対象疾患の感染力

ロタウイルス感染症患者の便中に存在するウイルスは、 $10^{10} \sim 10^{12}/g$  便に達するほど高濃度である<sup>追加ファクト 73</sup>。感染性粒子数にして 10-100 個で感染が成立と言われており(Graham DY et al: *Arch Virol* 92:261-271, 1987., Ward RL et al: *J Infect Dis* 154:871-880, 1986)、ウイルスの感染力は極めて高い。ロタウイルスの不活化には次亜塩素酸系の消毒剤が用いられることが多い。また、一般的に消毒用に用いられている 80%前後の消毒用エタノールでは不活化できず、アルコールを用いる場合は、95%エタノールが用いられる。

##### ② 予防接種による流行拡大防止効果

ロタウイルスワクチンは、おもに被接種者にロタウイルスの感染を経験させ、被接種者に症状の軽減を導くことを目的とする、重篤化阻止型のワクチンである。しかし、流行予防にも効果はあり、ワクチン導入国では、顕著なロタウイルス流行期のピークの消失が報告されている。

##### ③ 予防接種の効果の持続期間

ヨーロッパで行われた RV5<sup>追加ファクト 56</sup>およびアジアの高所得国で行われた RV1 の追跡調査<sup>追加ファクト 20</sup>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。ロタウイルスワクチンを定期接種化した国々での導入後調査に基づく、ロタウイルス感染症流行期のピークの消失は、消失後復活した例はなく、予防効果の持続期間は年余にわたると考えられる。

上述のようにロタウイルスは感染力が強く、ワクチン以外の感染対策により疾病のまん延を防ぐことは難しい。ワクチンを定期接種に先行導入した欧米の高所得国の例によれば、ロタウイルス胃腸炎による入院患者の少なくとも 3 分の 2 以上の減少を期待するには地域差のない最低 70~80%の接種率を達成する必要があると思われる。

## (2) ワクチンは導入可能か

### ① 供給状況

#### ア 国内/海外で承認されているワクチンの有無

RV1：日本では、2011年11月21日販売開始

RV5：日本では、2012年7月20日販売開始

#### イ 国家検定出検数から推定されたワクチン供給体制

2012年7月から2015年3月までのRV1出検数：28ロット、RV5：24ロットであった。1ロット当たりのワクチン本数は、公表されていないが、両ワクチンともに供給は潤沢に行われている。

#### ウ ワクチン接種率の変遷

製造販売企業より提出された推定接種人数の月別集計を合計して、月別のワクチン接種を受けた推定上の乳幼児数を算出した。これを月別新生児出生数で除して、ワクチン接種率の推移をグラフにした(図1)。新生児出生数は、政府統計の総合窓口 e-Stat より入手した。

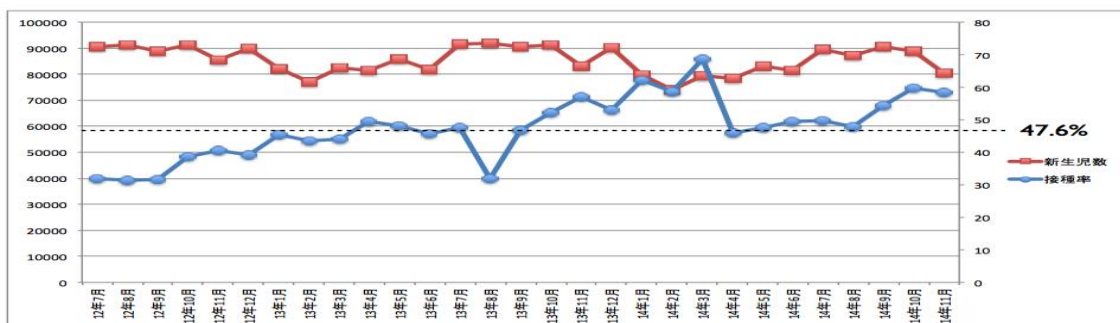


図1 ロタウイルスワクチン接種率の推移

製造販売企業から提供を受けたワクチン販売数を接種回数2 (RV1)あるいは3 (RV5)で除した推定接種人数を各月の新生児出生数で除し、接種率(右縦軸:単位:%)とした。各月の新生児出生者数は新生児数として示した(左縦軸:単位:人)。2012年7月以降2014年11月までの平均接種率を破線で示した。

#### エ ワクチン接種率の変化

RV1は被接種者一人当たり2回接種であることを考慮に入れ、RV1の販売実績数を2で除することにより推定接種人数を算出した。RV5は被接種者一人当たり3回接種であることを考慮に入れ、RV5販売実績数を3で除することにより推定接種人数を算出した。

両者の推定接種人数を合計し、月あたりの総接種人数とした。推定ワクチン接種率は、2012年7月に約32%であったが、2013年4月には約51%へと増加した。その後、2013年8月に突然32%まで下降したが、翌月より上昇に転じ、2014年3月に約70%にまで上昇した。その後、翌4月には約48%まで下降するも、翌月より約60%前後まで上昇した。2012年7月から2014年11月までの推定平均ワクチン接種率は、47.6%であった。月あたりの新生児出生数は約75,000例から91,000例の間を推移しており、大きな変化は無く、推定ワクチン接種率に影響を与えていなかった。

厚生労働科学研究・「網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価」(片山班)において、2011-12シーズン、2012-13シーズン(3月末まで)のロタウイルス流行期にロタウイルス感染症による重症入院症例の疫学調査を行ったところ、下痢症入院症例におけるワクチン接種率は、地域によって異なっていたが、ロタウイルス下痢症入院例におけるワクチン被接種者はほぼゼロであった。さらに、ロタウイルス感染症による2012-13シーズン(3

月末まで) 入院症例数は、2011-12 シーズンの同時期と比較し、激減していたことが明らかになった。これらのデータはワクチン被接種者が重症のロタウイルス感染症で入院する確率が極めて低いことを示していた。

RV1 および RV5 とも発売以来、3~4 年が経過し、わが国における国家検定のプロセスを含め、その供給体制は確立している。また、ロタウイルスワクチンは小児科医、保護者などに認知され、一部の自治体が接種の公費助成を行っている。ワクチンの供給に関しては、RV1 および RV5 の 2 つのワクチンだけで、全世界の乳児に長期にわたって接種できる供給量はないとされるが、最大の需要国の一つであるインドが独自の弱毒生ワクチンを定期接種化し、また、中国でも自国のワクチンが使われていることから、全世界的な供給不足がすぐに訪れるような状況ではない。

## ② 勧奨される具体的な接種スケジュール等

### ア 対象者

週齢による腸重積症の発生頻度を踏まえて、接種週齢の範囲を超えての接種は行わず、対象者は添付文書と同様とする。

**RV1**：生後 6 ～24 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 14 週 6 日までとし、4 週以上の間隔をおいて 24 週齢までに 2 回経口接種を行う。

**RV5**：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 14 週 6 日までとし、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。

※ どちらのワクチンも初回接種は 14 週 6 日までの接種が推奨されていることに留意する

#### 【問題点】

2 種類のワクチンで接種回数、接種完了の時期が異なるため、期間を設定した場合、ワクチンの種類により異なる。

### イ 用量・用法

**RV1**：4 週以上の間隔をおいて 2 回経口接種、接種量は毎回 1.5mL

**RV5**：4 週以上の間隔をおいて 3 回経口接種、接種量は毎回 2mL

### ウ 接種スケジュール

**RV1**：生後 6 ～24 週の間にある乳児に経口接種する。初回接種は 14 週 6 日までを推奨

**RV5**：生後 6 ～32 週の間にある乳児に経口接種する。初回接種は 14 週 6 日までを推奨

### エ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）

最短接種間隔は 4 週間。他のいずれのワクチンとも同時接種可※。

※BCG との同時接種については、データはない。

### オ 日本小児科学会が推奨する接種スケジュール

日本小児科学会が推奨する接種スケジュールは以下のとおりである。

**RV1**：1 回目を 2 か月齢、2 回目を 3 か月齢で接種

**RV5**：1 回目を 2 か月齢、2 回目を 3 か月齢、3 回目を 4 か月齢で接種

標準的接種期間は以下のとおりである

生後 6 週から接種可能、1 回目は 8 週・15 週未満を推奨する

**RV1**：1 回目、2 回目は、4 週以上あける（計 2 回）

2 回目は生後 24 週未満までに完了すること

**RV5**：1 回目、2 回目、3 回目は、4 週以上あける（計 3 回）

3 回目は生後 32 週未満までに完了すること

## カ 接種不適合者

- (1) 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
- (3) 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) 腸重積症の既往のある者
- (5) 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
- (6) 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

### (3) 実施する際の留意点

接種後の腸重積症発症リスクの増加（特に接種後 1 週間以内）が国内外の製造販売後の調査で明らかとなっているので、接種するに当たっては保護者に腸重積症のリスクと腸重積症の臨床症状\* について十分に説明した上で、接種後 1 週間は特に注意深い観察を行い、腸重積症を疑わせる症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

接種期間は生後 6～32 週（ワクチンにより異なる\*）の間とするが、初回接種に限り生後 6 週から 14 週 6 日とする。15 週齢を超えての初回接種は推奨できない。

\*腸重積症を疑わせる症状：嘔吐、不機嫌、血便、不活発等などの症状が認められた場合、あるいは、何となく元気がないなどの症状が認められた場合、腸重積症の可能性を考えて直ちに医療機関に相談するよう、接種時に保護者に伝えることが重要

\*接種期間：RV1 については、生後 6～24 週の間。RV5 については、生後 6～32 週の間とする。

## 4 総合的な評価にむけた課題

### (1) ロタウイルスワクチンの国内接種状況

RV1 および RV5 の出荷数とそれぞれの接種回数、出生数から推定した両ワクチンの接種率は、2012 年 7 月には約 32%であったが、2014 年 11 月には約 60%まで上昇し、2012 年 7 月から 2014 年 11 月までの平均接種率は 47.6%と推定されている。

ただし、任意接種のワクチンの接種率は、定期接種のワクチンと異なり正確な被接種者数の把握が困難であり、出荷数から推定せざるを得ない。

### (2) ロタウイルス感染症の国内発生動向

感染症発生動向調査に基づいて感染性胃腸炎の病原体定点（小児科定点の約 10%に相当）から報告されたロタウイルスの分離・検出数は、ロタウイルス感染症の流行期である 3～5 月において、ワクチン導入後にロタウイルスが占める割合が減少し、検出数のピークが減少傾向にある。

一方、ロタウイルス胃腸炎の患者サーベイランスの届出対象は全国約 500 の基幹定点のみであり、入院・外来の区別はなされていない。また、約 3,000 の小児科定点から、感染性胃腸炎の患者数が毎週届け出られているが、病原体別には報告されていない。

ロタウイルスワクチン接種率が比較的高い三重県、千葉県にある 3 市での調査では、ロタウイルス感染症による入院は 2007/08～2011/12 シーズンで 2.9～4.2 (1000 人・年あたり)であったが、2013/14 シーズンは 0.2～0.8 (1000 人・年あたり)に低下していた。外来例もワクチン導入前のシーズンと比較して減少し、2 歳以下で減少率が高かった。ロタウイルス感染症による入院症例のワクチン接種率は、地域によって異なるが、ほぼゼロであった。ロタウイルス感染症による入院症例数は減少し、

ワクチン既接種者が重症のロタウイルス感染症で入院する確率は極めて低かった。

新潟県新発田市における大石らの調査では、重症のロタウイルス胃腸炎の発生率は、2011年には77.1/1000人・年であったが、ロタウイルスワクチンの接種率が約30%となった2012年には15.7/1000人・年と有意に減少していた。

東日本大震災（2011）の被災地（気仙地域）における無料接種事業（接種率2012年92.4%、2013年95.6%）の効果をみた研究では、5歳未満人口1万人当たりロタウイルス胃腸炎入院患者数は、2009年92（95%CI 73-111）、2010年102（95%CI 82-122）、2011年129（95%CI 106-150）、2012年57（95%CI 42-72）、2013年16（95%CI 8-24）であり、無料接種事業前（2009-2010年）と無料接種事業後の2013年を比較したところ（Chi-squared test）、有意に減少した（ $P < 0.01$ ）。

### （3） 腸重積症の国内発生動向

ロタウイルスワクチンの副反応としてもっとも懸念されるのは、ワクチン接種直後に腸重積症が誘発される相対リスクがわずかではあるが一時的に有意に上昇することである。相対リスクが同じであっても、自然発生する乳児期の腸重積症のベースラインが高ければ、それに応じて、ワクチンに起因する腸重積症の絶対数がベースラインが低い国よりも多くなる。

そこで、わが国における腸重積症のベースラインを明らかにし、ワクチン導入による腸重積症の発生率の変化を監視することが必要になる。秋田県における2つの先行研究では、1歳未満人口10万人あたりの腸重積症の年平均発生数は、185（1978-2002年）および158（2001～2010年）であった。厚生労働科学研究班（大石班）による全国9道州市での調査によると、国内の1歳未満人口10万人あたりの腸重積症の年平均発生数はロタウイルスワクチン導入前（2007～2011年）92/100,000人・年（95%CI 85-100）であり（2015年11月18日現在暫定値）、これは、秋田県の発生率と比べ有意に低い発生率であった。ワクチンの副反応として報告される腸重積症患者数の絶対数の予測には、ベースラインの発生率の高低が大きく影響する。したがって、このような差異が趨勢変動や調査年によるものなのか、あるいは地域による差があるのかどうかを検討し、わが国のベースラインを見極める必要がある。

また、厚生労働科学研究班（大石班）による調査では、ロタウイルスワクチン導入前（2007～2011年）と導入後（2012～2014年9月）の0歳児での腸重積症の発生率比は0.91（95%CI：0.79-1.04）であり、発生率に有意の差を認めていないことから、ワクチンによる大きな人口寄与リスクがあるとは考えにくい。一方、ロタウイルスワクチンの接種日、発症日が明らかであった乳児20例の検討では、初回接種8例での腸重積症発症の中央値が4日に位置していた。これは、初回接種後1週間以内に腸重積症の集積を認めた諸外国からの市販後調査報告の結果と矛盾しない。しかし、ワクチンの定期接種化にあたっては、初回接種直後の相対リスクを明らかにすることが望まれる。

### （4） ワクチン株が野生株に与える影響

現在、感染症発生動向調査（病原体サーベイランス）ならびに厚生労働科学研究班（片山班、庵原班・神谷班など）を中心に、標記内容に関する継続的な調査が行われている。現在までのところ、ワクチン株そのもの、あるいはワクチン株が野生株と遺伝子再集合を起こした株が拡散している徴候はない。また、ワクチンによる免疫をエスケープするような株も見出されていない。しかし、今後も、ワクチン株が野生株に与える影響については、監視していく必要がある。

### （5） 啓発活動

ロタウイルスワクチンの接種の意義と副反応についてのさらなる啓発活動が今後も必要である。特に、「初回接種は生後14週6日までに実施し、生後15週以降には実施しない」等、初回接種時期として望ましい週齢の上限について啓発し、万が一、被接種者に腸重積症が発生した際には、迅速に適切な医療が受けられるようにするための腸重積症の症状及び治療方法についての情報提供、ワクチン接種の目的は重症化予防であり発症予防でないことなどについては、引き続き啓発が必要である。



## (6) リスクベネフィット分析

ロタウイルスワクチンを定期接種に導入するかどうかの判断に際し、重症ロタウイルス胃腸炎による入院という大きな疾病負担を予防するベネフィットが、副反応としての腸重積症のリスクを大きく上回ることを示すエビデンスが必要である。

ロタウイルス胃腸炎を発症すると15～50例に1例の割合で脱水が重症化し、入院による脱水の治療が必要になる。このような小児の数は5歳未満児では、年間26,000例から78,000例と推定されている。ロタウイルスワクチンの初回接種が終了する生後3ヶ月以降から3歳未満までの2年9ヶ月間に、入院を必要とするロタウイルス下痢症の88%が発生しているため、この年齢層における入院患者数は23,000～69,000例と推計される。なお、ロタウイルス胃腸炎の重症度は他のウイルス性胃腸炎よりも高く、時に脳症や胃腸炎関連けいれんなどの合併症を引き起こし、死亡あるいは後遺症を残すことがある。

一方、ワクチンが腸重積症を誘発する相対リスクや、ワクチン被接種者の内、ワクチンに起因する腸重積症がどの程度発生するかという寄与リスクに関するわが国のデータは少ないが、唯一RV1に関する相対リスクが2.96であることが報告されている。これは米国や豪州での相対リスクと変わらない。

わが国固有のデータに基づいた正確なリスク・ベネフィットの評価を行うことはできないが、先行導入国に比較して腸重積症のリスクが著しく大きいことを示唆する徴候は見られていない。一方、重症ロタウイルス胃腸炎による入院という大きな疾病負担の存在は示されており、これを減少させる有効性があることを示唆する疫学的な調査結果（ワクチン接種により流行時期のロタウイルスの検出数の減少、入院ならびに外来のロタウイルス胃腸炎の発生率の低下）が見られ始めている。

## (7) 医療経済学的評価

ロタウイルスワクチン接種に関する医療経済評価は国内外で多数報告されているが、分析の立場、推計に含めた費用項目、効果指標などが統一されていないため、これらを一定の基準で評価することは困難である。また、ロタウイルスワクチンの定期接種化による間接効果(indirect effect)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。

これらの研究を比較するにあたりもっとも基本的な点は、予防接種の医療経済学的評価を保健システム（保健医療財源）の立場で分析・評価しているか、生産性損失を考慮した社会の立場から分析・評価しているかについて着目することである。わが国のロタウイルスワクチンの医療経済評価研究は、基本的に社会の立場から分析しているが、それでも現行のワクチン接種価格では費用対効果は良好ではないとの結果になる。欧州でロタウイルスワクチンを定期接種に導入している国のうち、英国では、使用するワクチンを入札により選定し、政府によるワクチンの購入価格が保健システムの立場からでも費用対効果が良好となるような価格でロタウイルスワクチンを調達して定期接種化を達成していることは注目に値する。



(構成員：五十音順)

氏 名	所 属
池田 俊也	国際医療福祉大学 薬学部薬学科 教授
岩田 敏	慶應義塾大学医学部感染症学教室 教授
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 准教授
片山 和彦	国立感染症研究所ウイルス第二部第一室 室長
谷口 孝喜	藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座 教授
多屋 馨子	国立感染症研究所感染症疫学センター第三室 室長
津川 毅	札幌医科大学医学部臨床研修センター・小児科学講座 特任講師
中込 治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座分子疫学分野 教授