

第3回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

平成25年12月16日(月)
13:00～16:00
厚生労働省専用15・16会議室

議 事 次 第

1 開会

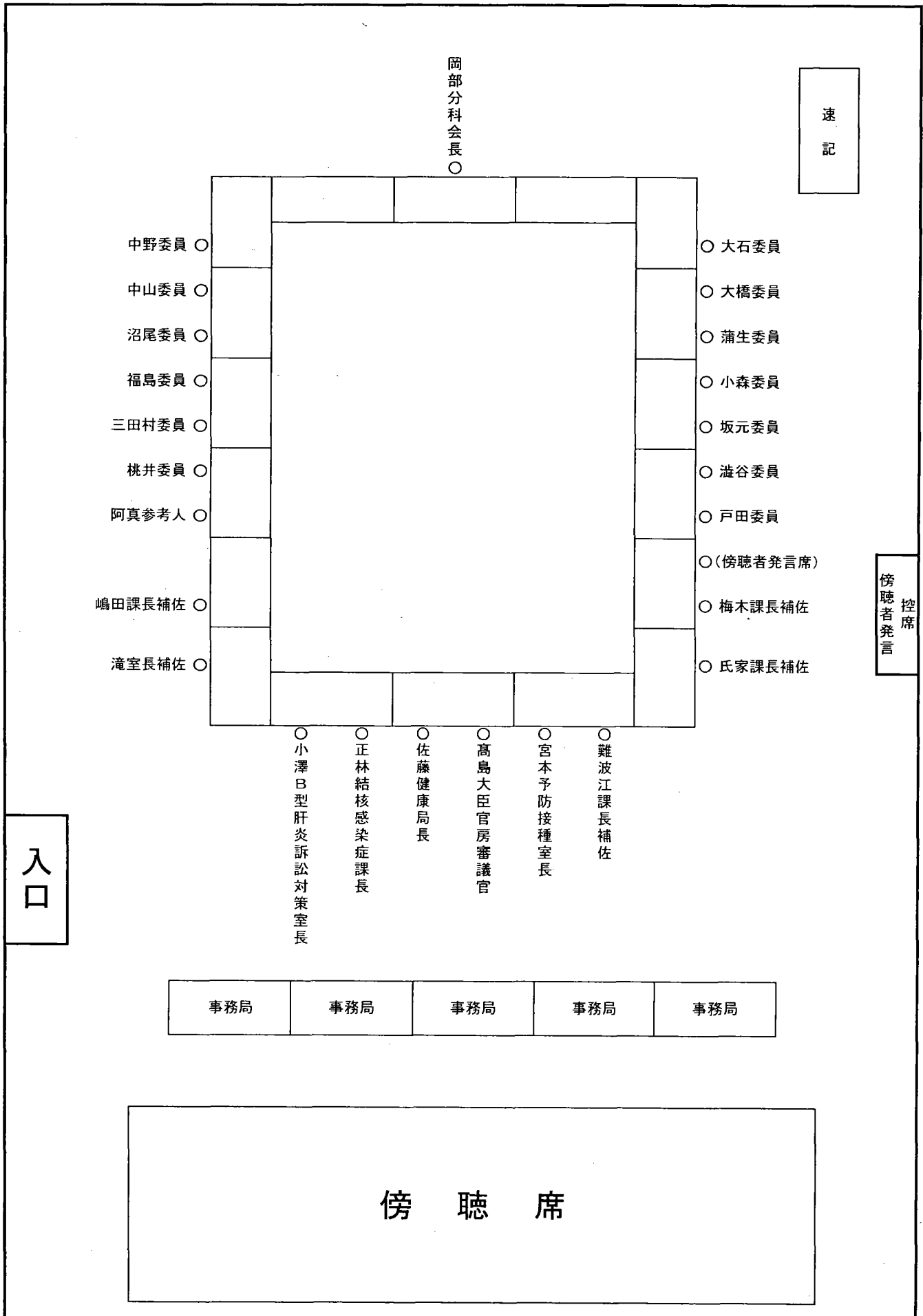
2 議題

- (1) 予防接種・ワクチン分科会について
- (2) 予防接種に関する基本的な計画について
- (3) 同一ワクチンにおける接種間隔について
- (4) 報告事項
- (5) その他

3 閉会

「第3回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会」座席図

日時:平成25年12月16日(月)13:00~16:00
会場:厚生労働省専用15・16会議室(12階)



配付資料

(1) 予防接種・ワクチン分科会について

資料1 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会運営細則

(改正案)

(2) 予防接種に関する基本的な計画について

資料2-1 予防接種基本計画の策定について

資料2-2 予防接種に関する基本的な計画(案)

(3) 同一ワクチンにおける接種間隔について

資料3 同一ワクチンにおける接種間隔について(案)

(4) 報告事項

①公募参考人の公募及び傍聴者からの発言について

資料4 公募参考人及び傍聴者からの発言について(結果概要)

②各部会からの審議状況等報告

資料5-1 予防接種基本方針部会における審議状況について

資料5-2 研究開発及び生産・流通部会における審議状況について

資料5-3 副反応検討部会における審議状況について

③4ワクチンの技術的検討について

資料6 4ワクチンを仮に広く接種する場合での技術的事項に関する予防接種基本方針部会での主な意見・審議内容

④日本脳炎の特例措置対象者について

資料7 日本脳炎の積極的勧奨の差し控えに対する平成26年度の対応について(案)

⑤ロタウイルスワクチン作業班からの中間報告について

資料8 ロタウイルスワクチン作業班中間報告書について

⑥風しんに関する小委員会における審議状況について

資料9 風しんに関する小委員会における検討状況について

- 参考資料 1 - 1 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会一般
参考人公募要領
- 参考資料 1 - 2 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会一般
参考人の選考に関する検討会開催要綱
- 参考資料 1 - 3 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会一般
参考人選考基準
- 参考資料 2 - 1 B型肝炎ワクチンの接種対象者及び接種方法
について
(平成 25 年 11 月 18 日第 7 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 2 - 2 厚生労働科学研究班（須磨崎班）について
(平成 25 年 11 月 18 日第 7 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 3 肺炎球菌ワクチン（ポリサッカライド）の
接種方法について
(平成 25 年 11 月 18 日第 7 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 4 麻しん・風しん含有ワクチン接種率と麻しん・
風しんの発生動向
(平成 25 年 8 月 9 日第 4 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 5 風しんの流行状況及び風しんワクチンの需給状
況について
(平成 25 年 8 月 9 日第 4 回予防接種基本方針部会資料)
(平成 25 年 9 月 6 日第 5 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 6 - 1 B型肝炎訴訟の経緯について
(平成 25 年 8 月 9 日第 4 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 6 - 2 集団予防接種等による B 型肝炎感染拡大の再発
防止に関する検討会（概要）
(平成 25 年 8 月 9 日第 4 回予防接種基本方針部会資料)
- 参考資料 6 - 3 集団予防接種等による B 型肝炎感染拡大の再発
防止策について
(平成 25 年 8 月 9 日第 4 回予防接種基本方針部会資料)

- 参考資料 6 - 4 集団予防接種等による B 型肝炎感染拡大の再発防止策について（平成 25 年 6 月 18 日）を受けた予防接種行政見直しのための厚生労働省の取組（案）
- 参考資料 7 - 1 予防接種費委託単価等調査（平成 24 年度）
（平成 25 年 11 月 18 日第 7 回予防接種基本方針部会資料）
- 参考資料 7 - 2 「ワクチン価格等調査」集計結果
（平成 25 年 11 月 18 日第 7 回予防接種基本方針部会資料）
- 参考資料 8 - 1 不活化ポリオワクチンのⅡ期接種に向けた研究開発について（案）
（平成 25 年 7 月 19 日第 3 回研究開発及び流通・生産部会資料）
- 参考資料 8 - 2 今後開発が期待される混合ワクチンの接種時期について
（平成 25 年 11 月 28 日第 6 回研究開発及び流通・生産部会資料）
- 参考資料 9 ACIP 報告（2013 年 10 月 17 日）

平成 25 年 12 月 16 日現在

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会委員

(委員)

- | | |
|--------|-----------------------------------|
| 池田 俊也 | 国際医療福祉大学 薬学部薬学科教授 |
| ○庵原 俊昭 | 国立病院機構三重病院長 |
| 大石 和徳 | 国立感染症研究所感染症疫学センター長 |
| 大橋 俊二 | 全国市長会理事・相談役（静岡県裾野市長） |
| ◎岡部 信彦 | 川崎市健康安全研究所長 |
| 蒲生 真実 | 元ひよこクラブ編集長（現株式会社えびす堂代表） |
| 小森 貴 | 公益社団法人日本医師会感染症危機管理対策担当常任理事 |
| 坂元 昇 | 全国衛生部長会副会長（川崎市健康福祉局医務監） |
| 澁谷 いづみ | 愛知県豊川保健所長 |
| 戸田 善規 | 全国町村会行政委員会委員（兵庫県多可町長） |
| 中野 貴司 | 川崎医科大学附属川崎病院小児科部長 |
| 中山 ひとみ | 霞ヶ関総合法律事務所 弁護士 |
| 沼尾 波子 | 日本大学経済学部教授 |
| 福島 若葉 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授 |
| 三田村 敬子 | 公益財団法人ライフ・エクステンション研究所付永寿総合病院小児科部長 |
| 桃井 真理子 | 国際医療福祉大学副学長 |
| 森 康子 | 神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野教授 |

◎：分科会長 ○：分科会長代理

(参考人)

阿真 京子 (社) 知ろう小児医療 守ろう子ども達の会

(50音順・敬称略)

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会運営細則改正（案）

平成二十五年四月二十二日 予防接種・ワクチン分科会長決定
一部改正 平成二十五年十二月十六日 予防接種・ワクチン分科会長決定

厚生科学審議会運営規程（平成十三年一月十九日厚生科学審議会決定）第十条の規定に基づき、この細則を制定する。

（部会の設置）

第一条 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（以下「分科会」という。）に、次の表の名称の項に掲げる部会を置き、これらの部会の所掌事務は、分科会の所掌事務のうち、それぞれ同表の所掌事務の項に掲げるとおりとする。

名 称	所 掌 事 務
予防接種基本方針部会	一 予防接種法（昭和二十三年法律第六十八号）の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること（副反応検討部会の所掌に属するものを除く。）。 二 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること（研究開発及び生産・流通部会及び副反応検討部会の所掌に属するものを除く。）。
研究開発及び生産・流通部会	ワクチンの研究開発及び生産・流通に関する重要事項を調査審議すること。
副反応検討部会	一 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項（副反応報告に係る事項に限る。）を処理すること。 二 予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議すること。

（開催頻度）

第二条 分科会は年三回程度開催する。

2 前項のほか、分科会長は、ワクチンの開発状況等に応じた迅速な検討を行うため、分科会を開催することができることとする。

（事務局機能）

第三条 分科会及び部会の庶務は、厚生労働省健康局結核感染症課と国立感染症研究所が共同して実施し、厚生労働省健康局結核感染症課が総括して処理する。

（委員の選任）

第四条 委員の選任に当たっては、予防接種・ワクチン分科会参加規程に基づき、選任することとする。

（小委員会の設置）

第五条 分科会又は部会長は、必要があると認めるときは、分科会又は部会に諮って小委員会を設置することができる。

（雑則）

第六条 この細則に定めるもののほか、分科会又は部会の運営に必要な事項は、分科会長又は部会長が定める。

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会運営細則(改正案)

改正後

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会運営細則(案)
(平成二十五年四月二十二日 予防接種・ワクチン分科会長
決定)

厚生科学審議会運営規程(平成十三年一月十九日厚生科学審議
会決定)第十条の規定に基づき、この細則を制定する。

(部会の設置)

第一条 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会(以下「分科
会」という。)に、次の表の名称の項に掲げる部会を置き、こ
れらの部会の所掌事務は、分科会の所掌事務のうち、それぞれ
同表の所掌事務の項に掲げるとおりとする。

名 称	所 掌 事 務
予防接種基本 方針部会	一 予防接種法(昭和二十三年法律第六十八 号)の規定により審議会の権限に属させ られた事項を処理すること(副反応検討 部会の所掌に属するものを除く。) 二 予防接種及びワクチンに関する重要事 項を調査審議すること(研究開発及び生 産・流通部会及び副反応検討部会の所掌 に属するものを除く。)
研究開発及び 生産・流通部会	ワクチンの研究開発及び生産・流通に関する 重要事項を調査審議すること。
副反応検討部 会	一 予防接種法の規定により審議会の権限 に属させられた事項(副反応報告に係る 事項に限る。)を処理すること。 二 予防接種による副反応に関する重要事 項を調査審議すること。

(開催頻度)

第二条 分科会は年三回程度開催する。

2 前項のほか、分科会長は、ワクチンの開発状況等に応じた迅
速な検討を行うため、分科会を開催することができることとす
る。

(事務局機能)

第三条 分科会及び部会の庶務は、厚生労働省健康局結核感染症
課と国立感染症研究所が共同して実施し、厚生労働省健康局結
核感染症課が総括して処理する。

(委員の選任)

第四条 委員の選任に当たっては、予防接種・ワクチン分科会参
加規程に基づき、選任することとする。

(小委員会の設置)

第五条 分科会又は部会長は、必要があると認めるときは、分科
会又は部会に諮って小委員会を設置することができる。

(雑則)

第六条 この細則に定めるもののほか、分科会又は部会の運営に
必要な事項は、分科会長又は部会長が定める。

現行

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会運営細則(案)
(平成二十五年四月二十二日 予防接種・ワクチン分科会長
決定)

厚生科学審議会運営規程(平成十三年一月十九日厚生科学審議
会決定)第十条の規定に基づき、この細則を制定する。

(部会の設置)

第一条 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会(以下「分科
会」という。)に、次の表の名称の項に掲げる部会を置き、こ
れらの部会の所掌事務は、分科会の所掌事務のうち、それぞれ
同表の所掌事務の項に掲げるとおりとする。

名 称	所 掌 事 務
予防接種基本 方針部会	一 予防接種法(昭和二十三年法律第六十八 号)の規定により審議会の権限に属させ られた事項を処理すること(副反応検討 部会の所掌に属するものを除く。) 二 予防接種及びワクチンに関する重要事 項を調査審議すること(研究開発及び生 産・流通部会及び副反応検討部会の所掌 に属するものを除く。)
研究開発及び 生産・流通部会	ワクチンの研究開発及び生産・流通に関する 重要事項を調査審議すること。
副反応検討部 会	一 予防接種法の規定により審議会の権限 に属させられた事項(副反応報告に係る 事項に限る。)を処理すること。 二 予防接種による副反応に関する重要事 項を調査審議すること。

(開催頻度)

第二条 分科会は年三回程度開催する。

2 前項のほか、分科会長は、ワクチンの開発状況等に応じた迅
速な検討を行うため、分科会を開催することができることとす
る。

(事務局機能)

第三条 分科会及び部会の庶務は、厚生労働省健康局結核感染症
課と国立感染症研究所が共同して実施し、厚生労働省健康局結
核感染症課が総括して処理する。

(委員の選任)

第四条 委員の選任に当たっては、予防接種・ワクチン分科会参
加規程に基づき、選任することとする。

(作業班の設置)

第五条 分科会又は部会長は、必要があると認めるときは、分科
会又は部会に諮って作業班を設置することができる。

(雑則)

第六条 この細則に定めるもののほか、分科会又は部会の運営に
必要な事項は、分科会長又は部会長が定める。

経緯

平成25年3月の予防接種法改正に伴い、予防接種基本計画（予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進を図るための計画）を策定することとされ、25年度中に定めることとしている。

現在、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会基本方針部会等で議論されており、今後、予防接種・ワクチン分科会において審議されることとなっている。

※ 予防接種・ワクチン分科会において、少なくとも5年ごとを目途に見直しを検討。

予防接種基本計画の内容（予防接種法第3条において規定）

- 第1 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する基本的な方向
- 第2 国、地方公共団体その他関係者の予防接種に関する役割分担に関する事項
- 第3 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に係る目標に関する事項
- 第4 予防接種の適正な実施に関する施策を推進するための基本的事項
- 第5 予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項
- 第6 予防接種の有効性及び安全性の向上に関する施策を推進するための基本的事項
- 第7 予防接種に関する国際的な連携に関する事項
- 第8 その他予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する重要事項

予防接種基本計画（案）の概要

はじめに

- ・予防接種がもたらした成果と健康被害の教訓

第1 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する基本的な方向

- ・予防接種施策への基本的理念(予防接種/ワクチンで防げる疾病は予防する)、科学的根拠に基づく施策の評価・検討について

第2 国、地方公共団体その他関係者の予防接種に関する役割分担に関する事項

- ・各関係者（国、都道府県、市区町村、医療関係者、ワクチンの製造販売・卸売販売業者）の役割について

第3 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に係る目標に関する事項

- ・いわゆる「ワクチン・ギャップ」の解消、接種率の向上、新たなワクチン開発、普及啓発・広報活動の充実等について

第4 予防接種の適正な実施に関する施策を推進するための基本的事項

- ・予防接種に要する費用、健康被害救済制度、予防接種記録の整備について

第5 予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項

- ・ワクチンの研究開発、生産・流通体制について
- ・開発優先度の高いワクチン

第6 予防接種の有効性及び安全性の向上に関する施策を推進するための基本的事項

- ・副反応報告制度、科学的データの収集・解析、予防接種関係者の資質向上について

第7 予防接種に関する国際的な連携に関する事項

- ・国際的な連携、国際化に向けた対応について

第8 その他予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する重要事項

- ・同時接種・接種間隔、関係部局間との連携について

予防接種に関する基本的な計画（案）

はじめに

昭和23年の予防接種法（昭和23年法律第68号）の制定以来、60年以上が経過したが、この間、予防接種が、感染症の発生及びまん延の防止、公衆衛生水準の向上並びに国民の健康の保持に著しい効果を上げ、かつて人類にとって脅威であった天然痘の制圧、西太平洋地域におけるポリオの根絶等、人類に多大な貢献を果たしてきたことは、歴史的にも証明されているところである。

一方、平成の時代に入ってから、感染症の患者数が減少する中で予防接種禍集団訴訟に対する被害救済の司法判断が相次いで示され、より安全な予防接種の実施体制の整備が求められた。これを受けて、平成6年に予防接種法が改正され、予防接種を受ける法的義務は廃止され、努力義務とされるとともに、法の目的に健康被害救済が追加された。さらに、予防接種事業に従事する者に対する研修の実施等、有効かつ安全な予防接種の実施のための措置が講じられることとなった。

しかしながら、同時期に麻しん・おたふくかぜ・風しん混合（MMR）ワクチンによる健康被害が社会的に大きな問題となっており、国民の懸念は解消されなかった。

その後約20年にわたり、かつては水痘ワクチンや百日せきワクチンの開発等、世界を牽引していた国内でのワクチンの開発が停滞するとともに、定期の予防接種の対象疾病の追加がほとんど行われることのない状態が続き、その結果、世界保健機関（WHO）が推奨しているワクチンが予防接種法の対象となっておらず、他の先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの数が少ない等の、いわゆる「ワクチン・ギャップ」が生じてきた。

本計画は、このような予防接種行政の歴史を十分に踏まえつつ、予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進を図るための基本的な計画として、これからの予防接種に関する中長期的なビジョンを示すものである。

第一 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する基本的な方向

一 予防接種施策への基本的理念

予防接種は、予防接種法第2条第1項において「疾病に対して免疫の効果をさせるため、疾病の予防に有効であることが確認されているワクチンを、人体に注射し、又は接種すること」と定義されている。

予防接種は、疾病予防という公衆衛生の観点、個人の健康保持の観点から、社会や国民に大きな利益をもたらしてきた一方、極めてまれではあるが不可避免的に生ずる予防接種の副反応による健康被害をもたらしてきた。

このような事実についての十分な認識を踏まえ、国民の予防接種及びワクチンに関する理解と認識を前提として、わが国の予防接種施策の基本的な理念は「予防接種・ワクチンで防げる疾病は予防すること」とする。

また、予防接種施策の推進を図るに当たっては、感染症そのものの発生及びまん延防止の効果、副反応による健康被害のリスクについて、利用可能な疫学情報等を含めた科学的根拠を基に比較衡量を行う。

二 科学的根拠に基づく予防接種施策の推進

予防接種施策を推進するための科学的根拠として、ワクチンの安全性、有効性及び費用対効果に関するデータについて可能な限り収集を行い、客観的で信頼性の高い最新の科学的知見に基づき、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会と同分科会に設置された3つの部会（以下「分科会等」という。）の意見を聴いた上で、予防接種施策に関する評価・検討を行う。

具体的には、既に薬事法上の製造販売承認を得、予防接種法第5条第1項の規定による定期の予防接種（以下「定期接種」という。）に位置付けられたワクチンについては、ワクチンの有効性、安全性及び費用対効果について、分科会等の意見を聴いた上で、予防接種法上の位置付けも含め評価及び検討を行う。

また、薬事法上の製造承認は得ているが、定期接種に位置付けられていないワクチンについても、分科会等の意見を聴いた上で、定期接種の位置付けについて評価及び検討を行う。

第二 国、地方公共団体その他関係者の予防接種に関する役割分担に関する事項

予防接種施策を実施するに当たり、関係者の役割分担については以下のとおり。

一 国の役割

予防接種の対象疾病、接種対象者、使用ワクチン、接種回数及び接種方法等については、分科会等の意見を聴いた上で、国が決定する。

また、予防接種法第23条に基づき、予防接種に関する啓発及び知識の普及、予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保等必要な措置、予防接種事業に従事する者に対する研修の実施等必要な措置、予防接種による免疫の獲得の状況に関する調査、予防接種による健康被害の発生状況に関する調査その他予防接種の有効性及び安全性の向上を図るために必要な調査及び研究について着実な実施を図るとともに、副反応報告制度の運用や健康被害の救済についても、円滑な運用を行う。

さらに、予防接種に関する海外からの情報収集及び情報提供並びに全国的な接種率の把握等、都道府県や市区町村等での対応が難しいものについては、国の役割として行う必要がある。

加えて、定期接種の実施主体である市区町村が、住民への情報提供を含め、接種に関する一連の事務を円滑に実施できるよう、関係者と調整を図るとともに、予防接種の対象疾病、接種回数及び使用するワクチン等の見直しの検討を含めて、必要な財源の捻出及び確保等に努める必要がある。

二 都道府県の役割

都道府県は、予防接種に関して、保健所や地方衛生研究所の機能等の強化、医師会等の関係団体との連携、管内の市区町村間の広域的な連携の支援及び国との連絡調整に取り組む必要がある。

例えば、広域的な連携について協議する場を設けるための支援、予防接種に関わる医療従事者等の研修、緊急時におけるワクチンの円滑な供給の確保や連絡調整、地域の予防接種を支援するための中核機能を担う医療機関の整備・強化、市区町村における健康被害の救済の支援、予防接種の安全性の向上のための副反応報告制度の円滑な運用への協力や、予防接種の有効性の評価に資する感染症発生动向調査の実施等への協力等に取り組むよう努める必要がある。

三 市区町村の役割

市区町村は、定期接種の実施主体として、医師会等関係者との連携のもとに、適正かつ効率的な予防接種の実施、健康被害の救済、住民への情報提供等を行う。

また、予防接種の安全性の向上のための副反応報告制度の円滑な運用への協力

や、予防接種の有効性の評価に資する感染症発生動向調査の実施等への協力、例えば広域的な連携について協議する場を設ける等の広域的な連携強化に取り組むよう努める必要がある。

四 医療関係者の役割

医療関係者は、予防接種の適正かつ効率的な実施及び医学的管理、入念な予診、接種事故の防止、ワクチンの安全性・有効性等に関する被接種者への情報提供、予防接種の安全性の向上のための副反応報告制度の円滑な運用への協力や、予防接種の有効性の評価に資する感染症発生動向調査の実施等に並びにワクチンの最新知見の習得等に努める必要がある。

五 ワクチンの製造販売業者、卸売販売業者の役割

ワクチンの製造販売業者、卸売販売業者は、安全かつ有効なワクチンの研究開発、安定的な供給並びに副反応情報の収集及び報告等を行う。

六 被接種者、保護者の役割

被接種者及びその保護者は、予防接種による疾病予防の効果と副反応のリスクの双方に関する正しい知識を持った上で自らの意思で接種することについて、十分に認識し理解する必要がある。

七 その他関係者の役割

報道機関、教育関係者、各関係学会等は、広く国民が予防接種の効果及び副反応のリスク等の情報について正しい知識が得られるための活動や普及啓発に努めることが期待される。

第三 予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に係る目標に関する事項

一 基本的な考え方

国は、予防接種の効果的な推進のため、予防接種と現状及び課題について、予防接種に関わる多くの関係者と共通認識を持った上で、科学的根拠に基づいて目標を設定するとともに、国民や関係者に対してその目標や達成状況について周知する。

これらの方針に基づき、「ワクチン・ギャップ」の解消、接種率の向上、新たなワクチンの開発、普及啓発・広報活動の充実を当面の目標とする。

なお、本計画については、施行後の状況変化等に的確に対応する必要があること等から、予防接種法第3条第3項に基づき、少なくとも5年ごとに予防接種基本計画に再検討を加え、必要があると認めるときは、これを変更していくものである。

ただし、予防接種に関する施策の実施状況や効果、意義及び成果については分科会等の場で1年ごとにPDCAサイクル(計画・実施・評価・改善)による定期的な検証を行い、当該検証結果を踏まえ必要があると認めるときは、5年を待つことなく本計画を適宜見直すよう努めることとする。

二 ワクチン・ギャップの解消

わが国では、予防接種の副反応の問題等を背景に予防接種行政に慎重な対応が求められてきた経緯から、ワクチン・ギャップの問題が生じているところである。

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会等において、「広く接種することがのぞましい」とされた7つのワクチンのうち、平成25年度にHib感染症、小児の肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症の3ワクチンが予防接種の対象疾病となったが、その他水痘、おたふくかぜ、B型肝炎、成人用肺炎球菌の4ワクチンについては、ワクチンの供給、予防接種の実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解を前提に、必要な措置を講じる必要がある。

また、ロタウイルスワクチンについても、平成24年5月の予防接種制度の見直しについて(第二次提言)で科学的評価に言及していること等を踏まえ、4ワクチンと同様に、必要な措置を講じる必要がある。

さらに、新規のワクチンについては、薬事法上の手続きを経て製造販売承認が行われた際には、速やかに、当該ワクチンの定期接種への位置付けについて分科会等の意見を聴いた上で検討し、必要な措置を講じるよう努める。

三 接種率の向上

感染症のまん延防止や国民の疾病予防の観点から、定期接種について、高い接

種率が求められるため、国や市区町村等関係者は接種率の向上のための取組を進める。

また、接種率についての統一的な算出方法や目標とすべきワクチン毎の接種率について、引き続き検討する。

四 新たなワクチンの開発

国は、国民の健康保持や感染症の発生及びまん延予防のため、医療ニーズや疾病負荷等を踏まえ、感染症の疫学情報をもとに感染症対策に必要な新たなワクチンの研究開発の推進を図る。

また、国内のワクチン生産基盤を確保するとともに、感染症対策に必要な新たなワクチンを世界に先駆けて開発していくよう努める。

五 普及啓発・広報活動の充実

国は、国民や被接種者及びその保護者に対し、感染症に関する情報、予防接種の効果、ワクチンの有効性・安全性、副反応のリスク及び副反応を防止するための注意事項等について、普及啓発の充実を図る。

具体的には、リーフレット等の作成や報道機関を通じた広報等を積極的に行うことにより予防接種に対する国民の理解の醸成を図る。その際、関係者は、必要に応じて協力をするよう努めることとする。

また、国民や被接種者及びその保護者にとって分かりやすい情報提供の在り方や、普及啓発・広報活動の有効性の検討も併せて行う。

第四 予防接種の適正な実施に関する施策を推進するための基本的事項

一 予防接種に要する費用

予防接種に要する費用については市場取引で価格が決められているが、費用の多くが公費により負担されている。

そのため、国、地方公共団体、その他の関係者が連携しながら、ワクチンに関する価格調査の実施、公平で透明性の高い価格決定プロセス及び接種に要する医学的管理の費用水準の検討等を行い、その結果について国民や関係者に情報提供する取組が必要である。

また、可能な限り少ない費用で望ましい効果が得られるよう、関係者が努力することが必要である。

二 健康被害救済制度

定期接種は、感染症の発生及びまん延の防止のため、法に基づく公的な制度として実施している中で、極めてまれではあるが予防接種の副反応により健康被害が不可避免的に発生するという特殊性に鑑み、国家補償の観点から、法的な救済措置として健康被害救済を実施しているものである。

健康被害救済制度については、引き続き客観的かつ中立的な審査を行い、国民が分かりやすい形で情報提供に取り組む必要がある。

また、国民が予防接種に対して安心感を得られるよう、定期接種の健康被害救済制度や独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）が実施する予防接種法に基づかない予防接種の健康被害救済制度について、制度の周知・広報の充実に取り組む必要がある。

三 予防接種記録の整備

市区町村における予防接種記録の整備については、未接種者を把握した上で接種勧奨を行うことによる接種率の向上、予防接種歴の確認による接種事故の防止の点から効果的であるため、予防接種台帳のデータ管理の普及や活用の在り方について、個人情報保護の観点や社会保障・税番号制度の導入に向けた状況も考慮の上、検討を進める必要がある。

また、個人の予防接種歴の把握等に当たっては、母子健康手帳の活用が重要な役割を果たしている。そのため、母子健康手帳の意義を改めて周知し、成人後も本人が予防接種歴を確認できるよう、引き続きその活用を図ることが重要である。

さらに、行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律（平成25年法律第27号）の趣旨及び内容を踏まえ、国民一人一人が自分の個人情報をインターネット上で確認できる仕組みを通じ、接種記録の確認が可

能となるよう、必要な準備を行う。

第五 予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項

一 基本的な考え方

国は、国民の予防接種・ワクチンに対する理解と認識を前提とした上で、「予防接種・ワクチンで防げる疾病は予防すること」という基本的な理念のもと、ワクチンの研究開発を推進する。また、日本再興戦略（平成25年6月14日閣議決定）等を踏まえ、国内外の感染症対策に必要なワクチンを世界に先駆けて開発することを目指していく。

二 開発優先度の高いワクチン

これまで、細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの開発、経鼻投与ワクチン等の新たな投与経路によるワクチンの開発、新たなアジュバントの研究等新たなワクチンの開発が進められているところである。

一方で、現在でも多くの感染症に対するワクチンが、海外では開発されているが国内では開発されていない、若しくは海外においても開発されていない状況がある。

その中でも医療ニーズや疾病負荷等を踏まえると、開発優先度の高いワクチンは、麻しん・風しん混合（MR）ワクチンを含む混合ワクチン、百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合（DPT-I PV）ワクチンを含む混合ワクチン、経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン、ノロウイルスワクチン、RSVワクチン及び帯状疱疹ワクチンである。

三 研究開発を促進するための関係者による環境づくり

ワクチンの研究開発には、基礎研究から臨床研究まで幅広い知見が必要とされるものであり、国の関係機関、関係団体及びワクチン製造販売業者との間において十分かつ適切な連携が図られることが重要である。

国立感染症研究所においては、ワクチン候補株の開発をはじめとする基礎研究から臨床研究への橋渡し等を実施するとともに、新しい品質管理手法の開発と確立を行っているところである。また、独立行政法人医薬基盤研究所においても、新規ワクチンの創出に必要な基盤的技術を開発する研究を行っている。さらに、関係機関との連携の下、国内の有望な基礎研究の成果を革新的新薬の創出につなげるための取組が実施されている。今後もこれらの研究開発を促進するための取組が継続されることが期待される。

国においては、以下の事項等について、引き続き検討する必要がある。

○ワクチンの需給の見通しに関する情報提供

ワクチンは、研究開発の段階では将来の需給の見通しを立てにくいものである。そのため、国は、ワクチン製造販売業者に対し、将来の需給の見通しの助けとな

るよう、広く接種の機会を提供するための仕組みについての国内外での疾病負荷や海外での開発及び導入の状況等を踏まえた検討状況について、適時に情報提供することが必要である。

○感染症対策の目標設定

ワクチン製造販売業者が感染症に対するワクチンの研究開発に着手するか否かの重要な判断材料となるため、国は、特定の感染症について目標を設定し、排除・撲滅等を計画的に推進する必要がある。

○感染症疫学情報の整備

研究開発の基盤となる感染症の疫学情報及びワクチンごとに必要な疫学情報を整備するために、地方公共団体、医療機関、国立感染症研究所、保健所及び地方衛生研究所との連携強化に努める必要がある。

○小児の治験を実施する環境の整備

ワクチン接種の対象者には小児が多いため、小児の被験者の確保等治験が円滑に実施できる体制を整備することが望まれる。

○ワクチンの基礎研究及び実用化に向けた支援、産官学の協力

新たなワクチンを開発するためには、基礎研究に対する支援や、基礎研究の成果を企業の臨床開発研究へと橋渡しすることが重要である。また、ワクチンの実用化を円滑に行えるよう、大学、企業、研究機関等の共同研究を推進する必要がある。

四 ワクチンの生産・流通体制

ワクチンの生産体制については、危機管理の観点からパンデミックが発生し、世界的に供給が不足するおそれがあるワクチンを、国内で製造できる生産体制を整備する必要がある。

その他のワクチンについては、危機管理の観点から、国内で製造できる生産体制を確保する必要があるものの、費用対効果の観点から、基本的には国内外問わずより良いワクチンがより低価格で供給されることが望ましい。また、安定供給及び価格競争の観点から同種のワクチンが複数のワクチン製造販売業者により供給されることが望ましい。

ワクチンの流通体制については、一般的にワクチン製造販売業者から販売業者及び卸売販売業者を介して医療機関へ納入されている。また、一部の市区町村では、市区町村が卸売販売業者より定期接種ワクチンを一括購入し、医療機関へ納入する事例も存在する。

一方、新型インフルエンザの発生時等の緊急時には、ワクチンの供給不足が想定され、供給量と需要量を把握しながら、迅速かつ的確な需給調整を行うことが求められるため、国、都道府県及び市区町村は、行政の関与を前提とした流通体制を整備する必要がある。

また、感染症の流行時等、一時的にワクチンの需給が逼迫した場合は、ワクチンは一般的に製造開始から出荷までに要する期間が長く、需要の変動に合わせて短期間で生産調整することが困難であるため、国、都道府県及び市区町村の関与が不可欠である。このため、例えば、国がワクチン製造販売業者とワクチンの生産に関

する調整を行い、前倒し出荷や在庫状況及び出荷計画の情報提供を行うことや、国、都道府県及び市区町村が医師会及び卸売販売業者等関係者と連携して、ワクチンが偏在しないよう取り組むこと等を通じ、ワクチンの安定供給に努める必要がある。

第六 予防接種の有効性及び安全性の向上に関する施策を推進するための基本的事項

一 基本的な考え方

国は、科学的根拠に基づくデータを可能な限り収集し、感染症発生動向による疾患の発生状況及び重篤度の評価、並びに感染症流行予測調査による抗体保有状況等の調査及びワクチンの国家検定による適正管理等を通じて、予防接種の有効性及び安全性の向上を図る。

二 副反応報告制度

定期接種の副反応報告については、平成25年3月の予防接種法の改正及び改正法の施行通知により、予防接種実施医療機関からの報告の義務化、保護者からの報告制度の周知等の取組が強化されたが、同制度の定着・浸透に向けて、都道府県・市区町村、医師会、関係学会等の協力のもとに一層の取組を行う。

また、副反応検討部会において、薬事法に基づく副作用報告と合わせて定期的に評価、検討、公表する仕組みを充実させるとともに、特に死亡や重篤な副反応、副反応の異常集積が報告された場合は必要に応じて都道府県、市区町村及び地方衛生研究所の協力を得つつ、国立感染症研究所において必要な検査・調査を行うとともに、PMDAにおいて必要な調査を行う等、副反応報告制度の着実な実施を図る。

さらに、PMDAにおける副反応報告の調査・整理について迅速に処理できるよう支援する。

副反応報告制度の精度向上や副反応報告の効率的な収集・分析を行うため、集計・報告方法について、報告書の電子化等の検討を進める必要がある。

三 科学的データの収集・解析

既定の定期接種ワクチンの評価や新たなワクチンの導入の検討を行う場合、ワクチン接種の有効性及び安全性に関する科学的データを随時評価することが重要であり、感染症患者、病原体、抗体保有状況等の情報に関し、感染症発生動向調査や感染症流行予測調査等により、収集・解析した上で検討を重ねることが重要である。

具体的な取組みとして、接種率を把握するための定期接種の対象者のうち実際に定期接種を受けた者の割合に関するデータベースの整理や国が保有するレセプトデータの活用を図るよう努める。

また、感染症流行予測調査や予防接種後健康状況調査の実施を通じ、ワクチン導入後の効果・安全性の評価や起因病原体の動向の把握に努める必要がある。

また、これらの調査で得られた情報を様々な手法で評価する仕組みについて検討する必要がある。

これらの取組の推進には、地方公共団体、医療機関、国立感染症研究所、保健所

及び地方衛生研究所の協力が重要であることから、これらの連携体制の強化に努める必要がある。

四 予防接種関係者の資質向上

医療従事者は、被接種者やその保護者に対する予防接種の効果や副反応に関する丁寧な説明、特に接種医は基礎疾患を有する者等に対する慎重な予診を行うことが重要である。

一方、近年、接種ワクチンの種類や回数が増加するとともに複雑化しており、接種事故への懸念やワクチンの最新知見を得る必要性が高まっていることを踏まえ、厚生労働省は文部科学省、都道府県及び市区町村、医師会等の関係団体並びに関係学会等と連携し、医療従事者を対象とした予防接種に関する継続的な教育、研修の充実を図る。

第七 予防接種に関する国際的な連携に関する事項

一 基本的な考え方

予防接種を取り巻く環境は国内外とも急速に変化しており、国は、世界保健機関（WHO）やその他の国際機関、海外の予防接種に関する情報を有する国内機関との連携を強化して情報収集及び情報交換を積極的に行う。また、諸外国における予防接種制度の動向や最先端の研究開発等の把握に努めるよう、取組の強化を図る必要がある。

二 日本の国際化に向けた対応

わが国の国際化の進展に伴い、海外に渡航する者や帰国する者への対応として、海外の予防接種に関する情報の提供や海外で予防接種した者の取扱いに関する検討を行うとともに、増加する在日外国人への対応として、接種スケジュールや接種記録等に関する情報の複数の言語による提供等について検討を進める必要がある。

また、海外渡航者が予防接種を受けやすい環境の整備について検討する必要がある。

第八 その他予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する重要事項

一 同時接種、接種間隔等について

定期接種に位置付けられるワクチンが増え、新たなワクチンも研究開発されている中、より効率的かつ効果的な予防接種を推進するため、現在学会等で議論されている同時接種、接種間隔、接種時期、接種部位に関して、国が一定の方向性を示すため、学会等の関係機関と意見交換するとともに分科会等で検討する必要がある。

二 関係部局間における連携について

予防接種施策の推進に当たり、医療関係者や衛生部局以外の分野、具体的には都道府県労働局等との連携・協力が重要であり、連携の強化に努める必要がある。

また、児童・生徒に対する予防接種施策の推進に当たっては、学校保健との連携が不可欠であり、厚生労働省及び都道府県・市町村衛生部局は文部科学省や都道府県・市町村教育委員会等の文教部局との連携を進め、例えば、必要に応じて、就学時や在学時の健康診断の場において、予防接種に関する情報の周知を依頼する等、予防接種施策に活用できる取組の推進に努める必要がある。

同一ワクチンにおける 接種間隔について (案)

平成25年12月16日

厚生労働省結核感染症課

本資料は宮崎千明委員及び日本小児科学会予防接種・感染対策委員会による御協力の下作成いたしました。

同一ワクチンの接種間隔について

接種方法の設定に対する考え方

- 予防接種法に基づく予防接種は、副反応が生じうる接種行為を公権力によって積極的に勧奨する行為であることから、接種方法についても厳格な適用が求められる。
- そのため、疾病の予防及びワクチンの有効性・安全性の観点から、予防接種実施規則、定期接種実施要領において、最も適切と考えられる接種間隔について、治験等で検証された内容を踏まえ規定されている。

接種間隔を超えたために接種機会を逃した者への現行の対応

- 発熱や急性疾患等のやむを得ない事情により接種が出来なかった場合には、その要因が解消された後、速やかに接種した場合、当該接種間隔を超えて接種したとしても接種間隔内における接種とみなして定期接種として取り扱われている。

近年の状況

近年、新たなワクチンが導入されていることに伴い、予防接種のスケジュールは増々過密になっており、必要なワクチンを接種する機会を逃してしまう場合があること等から、状況に即した対応が求められている。

**参考：1歳代までに必要なワクチン接種数
(定期・任意のワクチンを全て接種した場合)**

ワクチン	接種回数
DTP-IPV	4回
MR	1回
BCG	1回
Hib	4回
PCV	4回
水痘	2回
ムンプス	1回
B型肝炎	3回
ロタウイルス	ロタテック:3回 ロタリックス:2回
インフルエンザ	4回

合計ワクチン接種回数：26-27回（うち生ワクチン；7-8回、不活化ワクチン；19回）

現行、接種間隔に上限が設けられている定期接種の実施方法（実施規則、実施要領）

ワクチン	接種時期・方法
ジフテリア 百日咳 ポリオ 破傷風	第1期 初回接種：20日から56日までの間隔をおいて3回 追加接種：初回接種終了後6月以上の間隔をおいて1回（標準的には初回接種終了後12月に達した時から18月に達するまでの期間）
日本脳炎	第1期 初回接種：6日から28日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に1回（標準的には4歳に達した時から5歳に達するまでの期間）
Hib	初回接種開始時に生後2月から7月に至るまでの間にある者の場合 初回接種：27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日までの間隔をおいて3回 追加接種：初回接種終了後7月から13月までの間隔をおいて1回
肺炎球菌 （小児）	初回接種開始時に生後2月から7月に至るまでの間にある者の場合 初回接種：生後12月までに、27日以上の間隔をおいて3回 追加接種：生後12月以降に、初回接種終了後60日以上の間隔をおいて1回（標準的には生後12月から生後15月に至るまでの間）
子宮頸がん予防 （HPV）	2価ワクチン：初回接種は1月から2月半までの間隔をおいて2回接種した後、1回目の接種から5月から12月までの間隔をおいて1回 4価ワクチン：1月以上の間隔をおいて2回接種した後、3月以上の間隔をおいて1回

接種間隔が開いてしまった場合の有効性、安全性

- 一般的に推奨されている予防接種スケジュールよりも、接種間隔が開いてしまった場合でも、通常、最終的な抗体産生量が有意に減少することはないとされている。
- また、一般的に接種間隔が開いてしまったことで、副反応のリスクが高まるとの報告もない。
- 一方、接種間隔が短すぎるため効果が不十分との報告はある。
- 接種間隔が開くことでその間は感染リスクが高くなる。

参考: 米国CDCの考え方、制度

- すべての予防接種スケジュールの組み合わせが研究されたわけではない。
- しかし現在までになされた研究からは、接種間隔の延長によって、最終的な抗体価が有意に下がってしまうという知見は認められていない。

- スケジュール通りに接種を実施できなかった場合は、次の接種機会に接種を実施すればよい。
- 接種間隔が開いてしまったとしても、一連の予防接種を最初から実施しなおす必要はない。

接種間隔が開いてしまった場合の有効性 (例：DTPワクチン)

研究方法

米国で実施された研究である。

研究に参加する小児は以下のように割り付けられ、予防接種を実施された。

- ① 生後2月にDTP、生後4月にDT、生後6月にDTPを接種 (DTP-DT-DTP)
- ② 生後2月、6月にDTPを接種 (DTP-0-DTP)
- ③ 生後2月、4月にDTP、生後6月にDT (DTP-DTP-DT)

それぞれ最初の接種から2ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後に血液検体を採取し、百日咳抗体GMTを算出。

研究結果

下記tableに示す通りであるが、接種間隔の違いによるGMTの差はごくわずかである。

百日咳ワクチンを4ヶ月の間隔で2回
接種したものの最終接種2ヶ月後

接種スケジュール	百日咳抗体GMT (標準偏差)		
	最初の接種から2ヶ月後 (生後4月)	4ヶ月後 (生後6月)	6ヶ月後 (生後8月)
①DTP-DT-DTP	3.80 (0.45)	2.95 (0.43)	5.30 (0.40)
②DTP-0-DTP			4.10 (0.36)
③DTP-DTP-DT		4.30 (0.32)	3.70 (0.29)

百日咳ワクチンを2ヶ月の間隔で2回
接種したものの最終接種2ヶ月後

Barkin R.M, Samuelson J.S, et al; Diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine adsorbed (DTP):
Response to varying immunizing dosage and schedule;
Develop. Biol. Standard. Vol. 61, pp. 297-307 (S. Karger, Basel, 1985)

接種間隔が開いてしまった場合の有効性

(例：日本脳炎ワクチン 細胞培養由来)

対象

北アイルランドの多施設研究である。対象は18歳以上の健康な男女349名である。対象はすでに日本脳炎ワクチンのprimary接種を終了しているが、primary接種の方法は、6 μ g2回、12 μ g1回、6 μ g1回の3種類の接種方法いずれもありうる。

比較

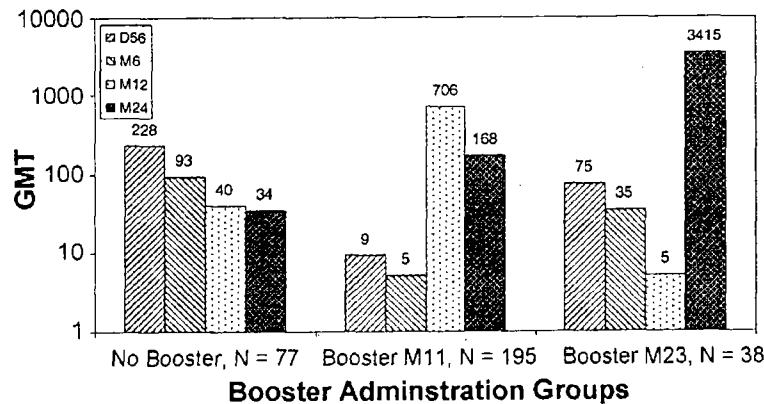
booster接種 (6 μ g1回) をprimary接種の1回目から数えて、11ヶ月後あるいは23ヶ月後に実施した。Primary接種1回目から数えて、6ヶ月後、12ヶ月後、24ヶ月後に血液検体を採取し、GMTを算出した。

結果

下記の表、グラフに示す通りである。Booster接種が遅くなったことにより、免疫反応が落ちることはないということを示唆する結果であった。

primary投与で6 μ g2回投与された群について

booster投与時期	booster投与後1ヶ月後のGMT (95%信頼区画)
最初の予防接種から11ヶ月後 (n=16)	676.2 (365.0-1252.5)
23ヶ月後 (n=24)	2496.1 (1407.5-4426.7)



D56 primary1回目接種後56日
 M6 primary1回目接種後6ヶ月
 M12 primary1回目接種後12ヶ月
 M24 primary1回目接種後24ヶ月

接種間隔が開いてしまった場合の有効性

(例：日本脳炎ワクチン 国内、マウス脳由来で初回接種、細胞培養由来で追加接種)

対象

静岡県が多施設研究である。9歳から13歳で、健康な児が対象。

日本脳炎予防接種の積極的勧奨が中止されていたことを背景として、マウス脳由来ワクチンで初回接種を行い、その後長期間追加接種が行われていなかった者を対象としている。なおA群は3歳以降で0.5mlの接種を2回受けている者、B群は1回目は3歳未満で0.25ml、2回目は3歳以降で0.5mlの接種を受けている者である。

研究方法

細胞培養由来ワクチンで追加接種を行ったが、追加接種の前に抗体価を測定した。加えて、同意がとれた者については、接種後の抗体価も測定している。

結果

下記の表、図に示す通りである。接種後の検体採取ができた症例は少ないが、初回接種から時間がたってしまった後でも追加接種を行えば良好な免疫反応が得られることが示唆される。

表2 追加接種前後の抗体価の推移

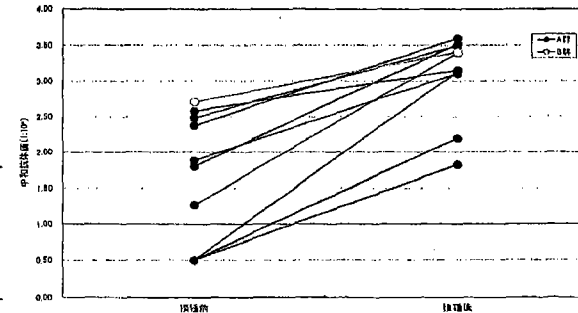
<A群>

症例	性別	年齢(歳)	I期1回目の接種年齢(歳)	I期2回の接種間隔(日)	I期2回目からの経過期間(年)	接種前の中和抗体価		接種～採血の期間(月)	接種後の中和抗体価		
						1:10 ⁿ *	真数変換値*		1:10 ⁿ	真数変換値	
1	男	9.3	3.1	14	6.1	< 1	< 10	6	2.20	157	
2	男	9.3	3.1	14	6.1	1.80	63	1	3.52	3281	
3	女	9.4	3.0	70	6.3	< 1	< 10	2	3.13	1340	
4	男	9.6	3.5	14	6.0	2.58	378	6	3.16	1435	
5	男	9.6	3.1	17	6.4	2.38	237	1	3.60	3999	
6	女	10.4	3.2	35	7.1	1.27	18	1	3.40	2489	
7	女	10.7	3.8	28	6.8	2.48	303	1	3.60	3141	
8	女	12.8	4.1	14	8.6	1.89	77	2	3.11	1282	
9	男	13.8	3.1	24	10.7	< 1	< 10	2	1.82	66	
(平均±標準偏差)			10.5±1.7	3.3±0.4	25.6±18.3	7.1±1.6	1.54±0.88	35±8	2.4±2.1	3.05±0.62	1122±4

*中和抗体価：1:10未満はn=0.5として計算。

<B群>

症例	性別	年齢(歳)	I期1回目の接種年齢(歳)	I期2回の接種間隔(日)	I期2回目からの経過期間(年)	接種前の中和抗体価		接種～採血の期間(月)	接種後の中和抗体価	
						1:10 ⁿ *	真数変換値*		1:10 ⁿ	真数変換値
10	女	9.9	2.1	394	6.7	2.71	608	1	3.41	2553



接種間隔が開いてしまった場合の有効性 (例：Hibワクチン)

対象

2003年の英国のHibワクチンキャンペーンに登録され、かつ乳児期に3回のHibワクチン接種を受けたもの。388人。

比較

ブースターワクチンを投与。投与時期ごとに、ブースターワクチン投与前、投与後のHib IgG GMCを測定して解析。

結果

下記tableに示す。ブースターワクチン投与が遅ければ遅いほど、ブースター効果が高いことが示されている。

ブースターワクチンの 投与年齢	N	GMC $\mu\text{g/ml}$ (95%信頼区画)				
		ブースターワクチン投与前	ブースターワクチン投与から測定までの期間			
			1ヶ月間	6ヶ月間	1年間	2年間
生後6-11ヶ月	89	1.98 (1.45-2.70)	29.87 (22.26-40.08)	5.28 (4.06-6.87)	2.48 (1.91-3.23)	1.30 (1.00-1.70)
生後12-17ヶ月	32	0.89 (0.32-2.43)	68.41 (37.63-124.37)	11.70 (5.59-24.50)	6.69 (3.14-14.26)	4.99 (1.98-12.60)
2-4歳	267	0.38 (0.31-0.47)	182.36 (151.31-219.78)	23.70 (20.00-28.08)	9.22 (7.51-11.32)	5.92 (4.84-7.24)

接種間隔が開いてしまった場合の有効性 (例：4価ヒトパピローマウイルスワクチン)

対象

ベトナムの研究である。21の学校から参加した11～13歳の女性。

介入

各学校毎に下記のいずれかのスケジュールでワクチンを接種し、通常とは異なる代替スケジュールで接種した場合の効果について比較を行った。①が通常スケジュールである。

- ①初回接種-2ヶ月後-6ヶ月後 (0-2-6) ②初回接種-3ヶ月後-9ヶ月後 (0-3-9)
③初回接種-6ヶ月後-12ヶ月後 (0-6-12) ④初回接種-12ヶ月後-24ヶ月後 (0-12-24)

比較

通常スケジュール群 (①) については最後の接種から29ヶ月後、代替スケジュール群 (②-④) では最後の接種から32ヶ月後に血液検体を採取し、②-④のGMTを①のGMTと比較した。

結果

下記表に示す通り、特に代替スケジュールの採用による免疫応答の不利は示唆されない結果であった。

	各スケジュールGMTの (0-2-6) スケジュールGMTに対する比 (98.3%信頼区画)		
	(0-3-9) スケジュール	(0-6-12)	(0-12-24)
HPV-16	0.90 (0.68-1.20)	0.95 (0.74-1.21)	1.22 (0.93-1.61)
HPV-18	1.00 (0.69-1.45)	1.02 (0.74-1.40)	1.16 (0.81-1.66)
HPV-6	0.94 (0.71-1.25)	1.04 (0.82-1.33)	1.37 (1.04-1.80)
HPV-11	1.04 (0.79-1.38)	1.07 (0.83-1.37)	1.34 (0.99-1.82)

LaMontagne DS, Thiem VD, et al; Immunogenicity of Qunadivalent HPV Vaccine among girls 11to 13 years of age vaccinated using alternative dosing schedule: results 29 to 32 months after third dose; JID 2013; 208 (15 October) pp 1325-1334

接種間隔が開いてしまった場合の有効性・安全性 (例：2価ヒトパピローマウイルスワクチン)

対象

ルーマニア、スロバキア、イタリアの18施設で実施された他施設研究。15歳から25歳の健康な女性を対象とした。

介入

2価HPVワクチンを通常スケジュール(最初の接種、最初の接種から1ヶ月後、6ヶ月後の3回)と、代替スケジュール(最初の接種、最初の接種から1ヶ月後、12ヶ月後の3回)で実施する群にランダム割り付けした

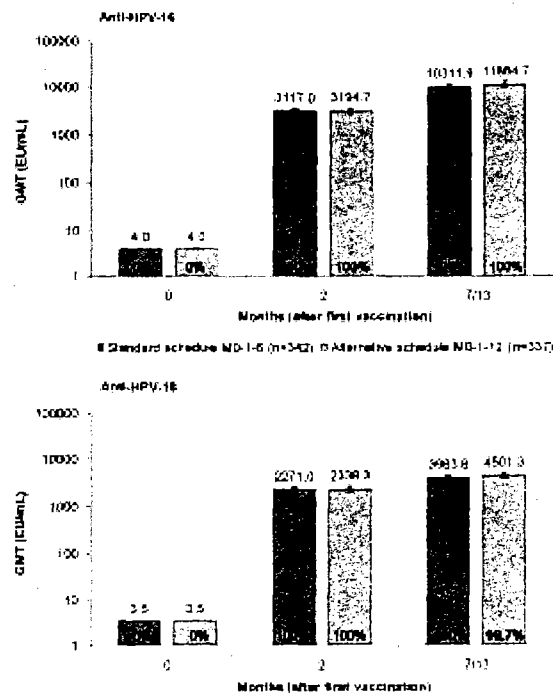
比較

両群ともに接種前、2回目接種、3回目接種の1ヶ月後にそれぞれHPV-16、18の抗体価を測定して比較した。

あわせて接種後7日間の副反応についても調査した。副反応についてはGrade 3(日常生活を阻害する症状)の症状も比較した。

結果

下記の表、図に示す通りである。免疫反応性、副反応ともに大きな問題はないことが示唆された。



通常スケジュール群の副反応発生頻度 % (95%信頼区画) 代替スケジュール群の副反応発生頻度 % (95%信頼区画)

	全ての副反応	Grade3の副反応	全ての副反応	Grade3の副反応
局所反応				
痛み	88.4 (86.4-90.1)	8.0 (6.6-9.7)	86.3 (84.2-88.2)	7.7 (6.3-9.4)
発赤	27.2 (24.7-29.8)	0.0 (0.0-0.3)	30.6 (28.0-33.3)	0.5 (0.2-1.1)
腫脹	19.9 (17.7-22.3)	0.4 (0.1-1.0)	21.1 (18.8-23.6)	0.8 (0.4-1.5)
全身反応				
関節痛	9.5 (7.9-11.3)	0.3 (0.1-0.9)	9.5 (7.9-11.3)	0.6 (0.2-1.2)
倦怠感	38.8 (36.1-41.7)	1.6 (1.0-2.5)	40.6 (37.8-43.4)	1.5 (0.9-2.4)
消化器症状	9.6 (8.0-11.4)	0.5 (0.2-1.1)	9.0 (7.4-10.8)	0.8 (0.4-1.5)
頭痛	29.3 (26.7-32.0)	1.6 (1.0-2.5)	29.6 (27.0-32.2)	1.1 (0.6-1.9)
筋肉痛	26.2 (23.7-28.8)	1.3 (0.8-2.2)	25.3 (22.9-27.9)	1.3 (0.7-2.1)
発疹	3.9 (2.8-5.1)	0.1 (0.0-0.5)	3.2 (2.3-4.4)	0.0 (0.0-0.3)
発熱	2.8 (1.9-3.9)	0.2 (0.0-0.6)	3.1 (2.2-4.3)	0.3 (0.1-0.7)
皮膚掻痒	1.8 (1.2-2.8)	0.0 (0.0-0.3)	1.2 (0.6-2.0)	0.0 (0.0-0.3)

同一ワクチンの接種間隔のまとめ

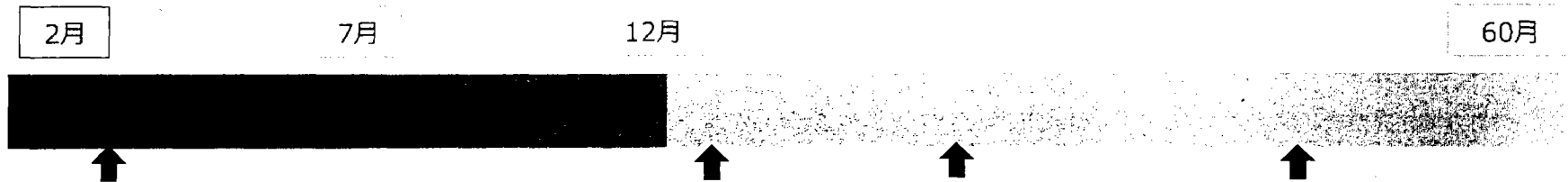
- 同一ワクチンの接種間隔において、通常の接種間隔よりも長い間隔を置いて接種しても、その有効性・安全性が損なわれるとは考えられていないこと
- 規定された接種間隔を超えて予防接種を受けることによる個人的・社会的メリットは、接種間隔の緩和により勧奨効果が薄れてしまうことにより発生しうるデメリットよりも大きいと考えられること

以上のことから、接種間隔の上限について標準的な期間として規定しながら、通常の接種間隔を超えてしまった場合においても、定期の予防接種として取り扱えるようにすることが望ましいと考えるが、いかがか。

	長所	短所
接種間隔の厳守	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験等で最も有効性・安全性について検証されているスケジュールで接種することになる。 ○ 接種間隔を厳守することを明確にすることで、被接種者への勧奨効果が期待される。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 定期接種の機会を逃してしまう被接種者が生じ、疾病の発生が増加し、まん延が防止できない可能性がある。
接種間隔の緩和	<ul style="list-style-type: none"> ○ 定期接種の機会を逃してしまった被接種者に接種機会を提供することができる。 ○ スケジュールの調整が行いやすくなり、接種率が上がることで、疾病の発生・まん延を防止することが期待できる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ あらゆるスケジュールの有効性・安全性について、必ずしも治験等による厳密な検証は経ていない。 ○ 接種間隔を緩和することで、勧奨効果が薄れ、標準的な接種間隔での接種率が下がる可能性がある。

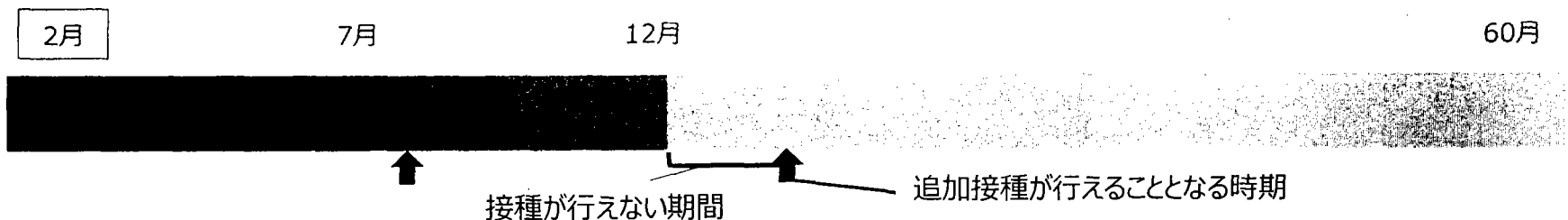
Hibワクチンについて

Hibワクチンについて、現行規定のまま上限をなくすと例えば下記のような接種がありえることとなり、生後12月以降に過剰な接種をしてしまうことになってしまう。



初回接種は生後12月までに実施することとし、それを越えた場合は行わないこととしてはいかがか。

さらに、この規定を置くと、例えば下記のように、初回1回目の接種を生後8月に実施した場合、その後の初回接種を行わずに生後12月になってしまった場合、次に行うのは追加接種になるため、初回接種終了後7月の間隔をおいた生後15月までは追加接種を行えないこととなる。不十分な免疫のまま、追加接種が行えるまで待つ期間が必要となってしまう。



そのため下記のようなただし書きを追加してはいかがか。

ただし、生後12月までに初回接種を完了せずに生後12月以降に追加接種を行う場合は、初回接種終了後27日（医師が必要と認めるときは、20日）以上の間隔をおいて行う。

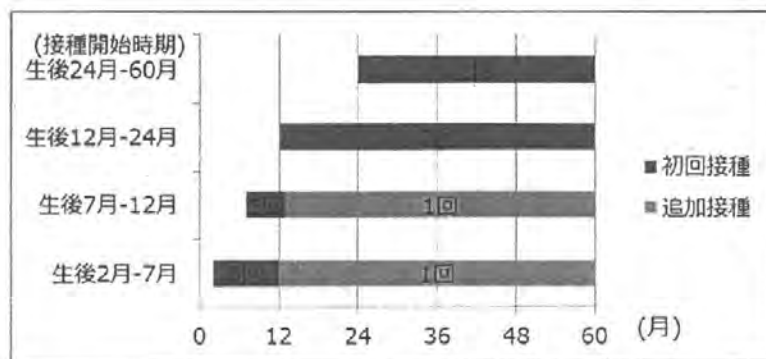
小児用肺炎球菌ワクチンについて

例えば、現行生後2月に肺炎球菌予防接種を開始したものは、生後12月までに初回接種2回目、3回目を注射しなかった場合、生後12月以降の追加接種しか接種できないこととなる。生後12月以前の1回と追加の1回となり、免疫が不十分になってしまう可能性がある。

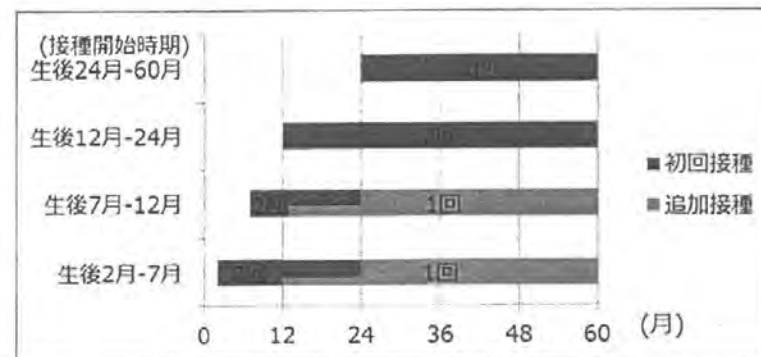
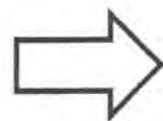
下記のように生後2月-12月に接種を開始したものは、初回接種を生後24月まで実施可能なように改正してはかがか。

またこの改正をした場合、生後2月-7月に接種を開始したものが、2回目、3回目の接種を生後12月-24月に実施した場合、生後12月以降に3回の接種を実施することとなり、過剰な接種をすることとなる。

そのため生後2月-7月に接種を開始したものについては下記のようなただし書きを追加してはかがか。
「初回2回目の接種が生後12月を超えた場合、初回3回目の接種は行わないこと」



現行



改正案

予防接種実施規則、実施要領改正案 (1)

予防接種		現行	改正案
ジフテリア 百日咳 ポリオ 破傷風	実施規則	第1期予防接種の初回接種：20日から56日までの間隔をおいて3回	20日から56日まで以上の間隔をおいて3回
	実施要領	第1期予防接種の初回接種：20日から56日までの間隔をおいて3回	20日から以上、標準的には56日までの間隔をおいて3回
日本脳炎	実施規則	第1期予防接種の初回接種：6日から28日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に1回	初回接種：6日から28日まで以上の間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後おおむね1年6ヶ月以上を経過した時期に1回
	実施要領	第1期予防接種の初回接種：6日から28日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に	初回接種：6日から以上、標準的には28日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後おおむね1年を経過した時期に6ヶ月以上、標準的にはおおむね1年の間隔をおいて
Hib (初回接種開始時に2月-12月のもの。 初回接種開始時に12月-のものについては変更なし)	実施規則	初回接種： 〔初回接種開始時に2月-7月〕 27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日までの間隔をおいて3回 〔初回接種開始時に7月-12月〕 27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日までの間隔をおいて2回 追加接種： 初回接種終了後7月から13月までの間隔をおいて1回	初回接種： 〔初回接種開始時に2月-7月〕 生後12月に至るまでの間に27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日まで以上の間隔をおいて3回 〔初回接種開始時に7月-12月〕 生後12月に至るまでの間に27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日まで以上の間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後7月から13月まで以上の間隔をおいて1回 ただし、初回接種の開始時に生後2月から生後7月に至るまでの間にある者が、生後12月までに3回の初回接種を完了せずに生後12月以降に追加接種を行う場合は、初回接種終了後27日（医師が必要と認めるときは20日）以上の間隔をおいて1回 初回接種の開始時に生後7月から生後12月に至るまでの間にある者が、生後12月までに2回の初回接種を完了せずに生後12月以降に追加接種を行う場合は、初回接種終了後27日（医師が必要と認めるときは、20日）以上の間隔をおいて1回
	実施要領	〔初回接種開始時に2月-7月〕 初回接種：27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日までの間隔をおいて3回 追加接種：初回接種終了後7月から13月までの間隔をおいて1回 〔初回接種開始時に7月-12月〕 初回接種：27日（医師が必要と認めるときは20日）から56日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後7月から13月までの間隔をおいて1回	〔初回接種開始時に2月-7月〕 初回接種：27日（医師が必要と認めるときは20日）から以上、標準的には56日までの間隔をおいて3回 追加接種：初回接種終了後7月から以上、標準的には13月までの間隔をおいて1回 ただし、初回2回目及び3回目の接種は、生後12月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと。この場合も追加接種は可能であるが、初回接種終了後、27日（医師が必要と認めるときは20日）以上の間隔をおいて1回行うこと。 〔初回接種開始時に7月-12月〕 初回接種：27日（医師が必要と認めるときは20日）から以上、標準的には56日までの間隔をおいて2回 追加接種：初回接種終了後7月から以上、標準的には13月までの間隔をおいて1回 ただし、初回2回目の接種は、生後12月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと。この場合も追加接種は可能であるが、初回接種終了後、27日（医師が必要と認めるときは20日）以上の間隔をおいて1回行うこと。

予防接種実施規則、実施要領改正案 (2)

予防接種		現行	改正案
HPV (2価ワクチン)	実施規則	1月から2月半までの間隔を置いて2回接種した後、1回目の注射から5月から12月までの間隔を置いて1回	1月以上の間隔を置いて2回接種した後、1回目の注射から5月から12月まで以上、かつ2回目の注射から2月半以上の間隔を置いて1回
	実施要領	標準的な接種方法として、1月の間隔を置いて2回行った後、初回1回目の接種から6月の間隔を置いて1回行うこと。ただし、やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は1月から2月半までの間隔を置いて2回接種した後、1回目の注射から5月から12月までの間隔を置いて1回	標準的な接種方法として、1月の間隔を置いて2回行った後、初回1回目の接種から6月の間隔を置いて1回行うこと。ただし、やむを得ず接種間隔の変更が必要な当該方法をとることができない場合は1月から以上2月半までの間隔を置いて2回接種した後、1回目の注射から5月から以上、かつ2回目の注射から2月半以上12月までの間隔を置いて1回
肺炎球菌 (初回接種開始時に生後2月 - 生後12月のもの 生後12月 - のもの については変更なし)	実施規則	初回接種: (初回接種開始時に2月 - 7月) 生後12月に至るまでの間に27日以上の間隔を置いて3回 (初回接種開始字に7月 - 12月) 生後13月に至るまでの間に27日以上の間隔を置いて2回 追加接種: 初回接種終了後60日以上の間隔を置いて、生後12月に至った日以降において、1回	初回接種: (初回接種開始時に2月 - 7月) 生後12月4月に至るまでの間に27日以上の間隔を置いて3回 ただし、2回目の接種が生後12月を超えた場合、3回目の接種は行わないこと。 (初回接種開始字に7月 - 12月) 生後13月4月に至るまでの間に27日以上の間隔を置いて2回 追加接種: 同左
	実施要領	(初回接種開始時に2月 - 7月) 初回接種: 27日以上の間隔を置いて3回 追加接種: 生後12月から生後15月を標準的な接種期間として、初回接種終了後60日以上の間隔を置いた後であって、生後12月に至った日以降において1回 ただし、初回2回目及び3回目の接種は生後12月に至までに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと (追加接種は実施可能)。 (初回接種開始字に7月 - 12月) 初回接種: 27日以上の間隔を置いて2回 追加接種: 初回接種終了後60日以上の間隔を置いた後であって、生後12月に至った日以降において1回 ただし、初回2回目の接種は生後13月に至までに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと (追加接種は実施可能)。	(初回接種開始時に2月 - 7月) 初回接種: 標準的には生後12月までに27日以上の間隔を置いて3回 追加接種: 左に同じ ただし、初回2回目及び3回目の接種は生後12月4月に至までに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと (追加接種は実施可能)。 また初回2回目の接種が生後12月を超えた場合、初回3回目の接種は行わないこと (追加接種は実施可能)。 (初回接種開始字に7月 - 12月) 初回接種: 標準的には生後13月までに27日以上の間隔を置いて2回 追加接種: 初回接種終了後60日以上の間隔を置いた後であって、生後12月に至った日以降において1回 ただし、初回2回目の接種は生後12月4月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと (追加接種は実施可能)。

参考：複数回接種が必要な主なワクチンの用法・用量（添付文書）

ワクチン	用法・用量
IPV	通常、1回0.5mlずつを3回以上、皮下に注射する。
DPT-IPV	初回免疫：小児に通常、1回0.5mlずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mlを1回皮下に注射する。
MR	本剤を添付の溶剤（日本薬局方 注射用水）0.7mlで溶解し、通常、その0.5mlを1回皮下に注射する。
肺炎球菌 （小児）	初回免疫：通常、1回0.5mlずつを3回、いずれも27日以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、1回0.5mlを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日以上の間隔をおく。
DPT	初回免疫：通常、1回0.5mlずつを3回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、初回免疫後6箇月以上の間隔を置いて、（標準として初回免疫終了後12箇月から18箇月までの間に）0.5mlを1回皮下に注射する。
日本脳炎	初回免疫：通常、0.5mlずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に接種する。ただし、3歳未満の者には、0.25mlずつを同様の用法で注射する。 追加免疫：通常、初回免疫後概ね1年を経過した時期に、0.5mlを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mlを同様の用法で注射する。
Hib	本剤を添付溶剤0.5mlで溶解し、その全量を1回分とする。 初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。
HPV	サーバリックス：10歳以上の女性に、通常、1回0.5mlを0, 1, 6か月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。 ガーダシル：9歳以上の女性に1回0.5mlを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2か月後、3回目は6か月後に同様の用法で接種する。

1. 公募参考人

【公募の目的】

- 被接種である一般国民の代表者を公募で選び、国民・市民生活にとって身近な予防接種について、国民・市民目線から参画する仕組みを設けることで、わが国の予防接種施策に活かすとともに、施策の透明性・公平性の向上を図る。

【対象者及び人数】

- 被接種者・一般国民の代表として1名程度

【公募方法】

- 応募に際しては、事務局で公募要領、選考検討会及び開催要綱、選考基準を作成。
- 応募者には一次審査として書類選考を行い、合格者には選考委員会で面接を実施。
- 応募期間：平成25年10月30日～11月18日、厚生労働省HPや感染症メールマガジンで公募。

【選考方法】

- 書類選考審査後、評価点上位の4名を対象に面接を実施。
- 書類選考と面接選考を基に総合的に勘案の上、選考検討会委員の合議で公募参考人を決定。

【選考検討会】

- 12月5日に「厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会公募参考人の選考に関する検討会」を開催し、面接及び公募参考人の選考を実施。
- 選考委員は、庵原委員、岡部委員、蒲生委員、中山委員の4名（座長：岡部委員）

【選考結果】

- 今回、11名より応募があり、書類選考の結果、4名が面接選考に進んだ。
- うち、3名（1名は面接を辞退）について、12月5日に選考検討会で面接を実施。
- 面接及び書類選考結果を総合的に勘案の結果、阿真京子氏を公募参考人として決定し、本分科会より参画頂いている。

2. 傍聴者からの発言

【募集の目的】

- 国民・市民生活にとって身近な施策である予防接種施策について、ACIPで行われている例を参考に、傍聴者から発言する時間を設け、わが国の予防接種施策に活かすとともに、施策の透明性・公平性の向上を図る。

【対象者及び人数】

- 傍聴者より発言を希望する者から10名程度（1テーマ約5名）

【応募方法】

- 傍聴者からの発言を希望する者は、傍聴申込時に合わせて申し込む。
- 発言は今回の審議事項（①予防接種基本計画について、②接種間隔について）に関する部分とし、発言時間は1人当たり2分以内とする。
- 応募期間：平成25年11月28日～12月9日、厚生労働省HPや感染症メールマガジンで募集。

【選考方法】

- 審議事項のテーマ（①予防接種基本計画について、②接種間隔について）ごとに発言者を募集する。
- 応募者が多数の場合、無作為抽出による抽選の上、決定する。
- 発言の開始は各審議事項ごとで行い、事務局説明後の10分間で実施する。

【選考結果】

- 今回、4名の応募があり、4名が（①予防接種基本計画について（4名）、②接種間隔について（0名））傍聴者から発言する。

予防接種基本方針部会における 審議状況について

(第2回予防接種・ワクチン分科会以降)

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年12月16日
第3回予防接種・ワクチン分科会

予防接種基本方針部会委員名簿

所属は平成25年12月16日現在

池田	俊也	国際医療福祉大学薬学部薬学科教授
△庵原	俊昭	独立行政法人国立病院機構三重病院院長
○岡部	信彦	川崎市健康安全研究所長
小森	貴	公益社団法人日本医師会感染症危機管理対策担当常任理事
坂元	昇	全国衛生部長会副会長（川崎市健康福祉局医務監）
澁谷	いづみ	愛知県豊川保健所長
多屋	馨子	国立感染症研究所感染症情報疫学センター第三室長
中野	貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科部長
中山	ひとみ	霞ヶ関総合法律事務所・弁護士
宮崎	千明	福岡市立西部療育センター長

※ ○が部会長、△が部会長代理

(50音順・敬称略)

予防接種基本方針部会における審議状況について

○第4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 (平成25年8月9日)

①予防接種基本計画の策定について

予防接種基本計画の策定に向けて、8つの項目（第5項目は研究開発及び生産・流通部会で審議）のうち、第1～第4項目について委員によるフリーディスカッションが行われた。

②報告事項

・風しん対策について

風しんの流行状況及び風しんワクチンの需給状況（平成25年7月末時点）が報告された。

・麻しんの予防接種率について（過去5年間）

平成20年度～24年度に実施された麻しん・風しん含有ワクチン接種率と麻しん・風しんの発生動向等について報告された

・集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会報告

B型肝炎訴訟の経緯及び集団予防接種等によるB型肝炎感染拡大の検証及び再発防止に関する検討会報告（平成25年6月18日）の概要が報告された。

2

○第5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（平成25年9月6日）

①予防接種基本計画の策定について

予防接種基本計画の策定に向けて、8つの項目（第5項目は研究開発及び生産・流通部会で審議）のうち、第4～第8項目について委員によるフリーディスカッションが行われた。

②風しん対策について

風しんの流行状況及び風しん含有ワクチンの需給状況（平成25年8月末時点）が報告された。

3

○第6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
(平成25年10月17日)

①予防接種基本計画の策定について

第4回、第5回の議論を踏まえ、第1～第8項目(第5項目は研究開発及び生産・流通部会で審議)をとりまとめた素案を基に審議が行われた。

②接種間隔について

同一ワクチンの接種方法について、現在、接種間隔について厳格な適用が行われているが、近年、新たなワクチンが導入され、予防接種のスケジュールが過密化していることから、医学的な知見を整理した上で、同一ワクチンの接種間隔の緩和に向けた検討を行うことが了承された。

③報告事項

○風しんに関する小委員会における検討状況について

今般の風しんの流行を踏まえ、「風しんに関する特定感染症予防指針」の策定等のため、第1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部会及び厚生科学審議会感染症部会風しんに関する小委員会の平成25年9月30日設置及び検討状況について報告された。

○集団予防接種等によるB型肝炎感染予防拡大の再発防止策について(平成25年6月18日)を受けた予防接種行政のための厚生労働省の取組(案)

全国B型肝炎原告団・弁護団と厚生労働大臣との協議(平成25年7月3日)に基づき、集団予防接種等によるB型肝炎感染予防拡大の再発防止策について(平成25年6月18日)を受けた予防接種行政のための厚生労働省の取組(案)が報告された。

4

○第7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
(平成25年11月18日)

①予防接種基本計画の策定について

第6回の議論を踏まえ、第1～第8項目(第5項目を含む)を通じた基本計画(案)について審議が行われ、基本方針部会案として取りまとめられた。 ➡ 別紙(資料2)

②B型肝炎ワクチンについて

③成人用肺炎球菌ワクチンについて

第4回予防接種基本方針部会(平成25年7月10日)での審議を踏まえ、改めて2ワクチンについて審議された

④接種間隔について

前回部会で了承を踏まえ、ワクチンごとの接種スケジュール等の検討を行った。

➡ 別紙(資料3)

⑤日本脳炎の特例措置対象者について

平成26年度の日本脳炎の積極的勧奨の差し控えへの特例措置対象者が提示された。

⑥報告事項

○ロタウイルスワクチン作業班中間報告について

第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で設置された作業班の中間報告がまとまり、引き続き腸重積のベースラインデータの整理等を行っていくことが報告された。

○ワクチン価格等調査について

自治体と医療機関との委託契約単価等及び医療機関のワクチン購入価格(日本医師会調べ)に関するワクチン価格等調査の結果が報告された。

○風しんに関する小委員会の進捗報告

平成25年11月19日の第2回風しんに関する小委員会の検討状況について報告された。

研究開発及び生産・流通部会における 審議状況について

(第2回予防接種・ワクチン分科会以降)

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年12月16日
第3回予防接種・ワクチン分科会

研究開発及び生産・流通部会委員名簿

所属は平成25年12月16日現在

伊藤 澄信	独立行政法人国立病院機構本部研究センター臨床研究統括部長
○庵原 俊昭	独立行政法人国立病院機構三重病院院長
小森 貴	公益社団法人日本医師会感染症危機管理対策担当常任理事
坂元 昇	全国衛生部長会副会長(川崎市健康福祉局医務監)
△西島 正弘	昭和薬科大学学長
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授
細矢 光亮	福島県立医科大学小児科学講座教授
三村優美子	青山学院大学経営学部教授
森 康子	神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

※ ○が部会長、△が部会長代理

(50音順・敬称略)

研究開発及び生産・流通部会における審議状況について

第2回～第5回の部会において、予防接種基本計画の策定について、下記のとおり審議を行い、研究開発及び生産流通部会案として取りまとめられた。

【第2回（平成22年6月25日）～第4回（平成22年9月13日）】

- 関係団体よりヒアリングを実施し、ワクチンの研究開発及び生産・流通体制のあり方について、検討を行った。
(ヒアリング団体：国立感染症研究所、医薬基盤研究所、予防接種推進専門協議会、日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、日本医薬品卸売業連合会)

【第3回（平成22年7月19日）～第5回（平成22年10月31日）】

- 開発優先度の高いワクチンについて、審議を行い、下記のワクチンを選定した。
 - ・麻しん・風しん混合（MR）ワクチンを含む混合ワクチン
 - ・百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合（DPT-IPV）ワクチンを含む混合ワクチン
 - ・経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン
 - ・ノロウイルスワクチン
 - ・RSVワクチン
 - ・帯状疱疹ワクチン

【第4回（平成22年9月13日）～第5回（平成22年10月31日）】

- 予防接種基本計画案（「第三 予防接種に関する施策の総合かつ計画的な推進に係る目標に関する事項 四 新たなワクチンの開発」及び「第五 予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項」）について、審議を行い、研究開発及び生産・流通部会案として取りまとめられた。

2

第5回～第6回部会において、新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業の今後の方針について、審議を行った。

I 事業の概要と経緯

1. 全国民分の新型インフルエンザワクチンを約半年で生産可能な体制を構築することを目的とした基金事業

2. 事業の経過

○ 第1次事業（平成22年7月～23年度末）

- ・細胞培養法開発事業（武田薬品工業、化学及血清療法研究所、北里第一三共ワクチン、UMNファーマ）（～平成22年度末）
- ・鶏卵培養法生産能力強化事業（化学及血清療法研究所）
- ・第3世代ワクチン等開発推進事業（テルモ、阪大微生物病研究会）

○ 第2次事業（平成23年8月～24年度末）（平成25年度中の実用化）

- ・細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業

化学及血清療法研究所	4,000万人分以上	} 1億500万人分以上
北里第一三共ワクチン	4,000万人分以上	
武田薬品工業	2,500万人分以上	
阪大微生物病研究会	2,500万人分以上	

→ 平成24年11月に事業から撤退

○ 第2次事業：追加公募実施（採択日～26年度末）（平成27年度中の実用化）

- ・不足する2,500万人分について追加公募を実施

- 阪大微生物病研究会が事業から撤退したことから、不足する2,500万人分の細胞培養法ワクチン実生産施設整備のため、平成24年12月から平成25年1月まで追加公募を実施したが、公募要件に合致する応募がなかった。そのため、本事業の今後の方針について、研究開発及び生産流通部会で検討することとなった。

II 今後の方針について

新型インフルエンザ発生に備え、国民の安心確保と危機管理の観点から、新型インフルエンザ等対策政府行動計画に記載されている『6か月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造』できる体制をより確実に確保するため、公募要項を変更し、事業実施期間を延長して、再度、広く公募を実施するべきとの結論が得られた。

【第3回研究開発及び生産・流通部会（平成25年7月19日）】

- 不活化ポリオワクチンのⅡ期接種に向けた研究開発について審議し、下記の結論が得られた。
 - ① 今後、ポリオに対する抗体保有率の経年変化についてさらに調査を実施していくとともに、Ⅱ期接種の必要性及び最適な接種時期について引き続き検討が必要である。
 - ② 上記検討の結果、Ⅱ期接種が必要となる可能性があり、その場合に迅速にⅡ期接種を導入できるよう、製造販売業者にワクチンの開発に着手していただくのが望ましい。

【第6回研究開発及び生産・流通部会（平成25年11月28日）】

- 開発優先度の高いワクチンに選定された百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合（DPT-IPV）ワクチンを含む混合ワクチンについて、開発するにあたっての接種時期を審議し、下記のとおり開発の方向性を示した。
 - ・ 初回接種については、現在のHibワクチンの接種時期（生後2月-7月に開始し、20日から56日の間隔をおいて3回）にあわせる形で接種時期を検討する方針とする。

副反応検討部会における審議状況について (第2回予防接種・ワクチン分科会以降)

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年12月16日
第3回予防接種・ワクチン分科会

副反応検討部会委員名簿

所属は平成25年12月16日現在

- | | | |
|---|-------|----------------------------|
| △ | 稲松 孝思 | 東京都健康長寿医療センター顧問 |
| | 岡田 賢司 | 福岡歯科大学全身管理部門総合医学講座小児科学分野教授 |
| | 岡部 信彦 | 川崎市健康安全研究所長 |
| | 熊田 聡子 | 都立神経病院神経小児科医長 |
| | 倉根 一郎 | 国立感染症研究所副所長 |
| | 園部 友良 | 育良クリニック小児科顧問 |
| | 多屋 馨子 | 国立感染症研究所感染症疫学センター第三室長 |
| | 永井 英明 | 独立行政法人国立病院機構東京病院外来診療部長 |
| | 道永 麻里 | 公益社団法人日本医師会常任理事 |
| ○ | 桃井眞里子 | 国際医療福祉大学副学長 |

※ ○が部会長、△が部会長代理

(50音順・敬称略)

HPV（子宮頸がん予防）ワクチンの副反応報告 に関する評価について

【第2回 副反応検討部会（平成25年6月14日）での審議概要】

- 「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛が、HPVワクチンの接種後に特異的に見られたことから、この副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない」と判断。
 - 積極的な接種勧奨の再開に向けて、①2種類のワクチンの比較、②海外での慢性疼痛症例の状況、③これまで報告のあった広範な疼痛を訴える38症例を中心にその概要を明らかにすることとされた。
- 厚生労働省は、積極的な接種勧奨の一時差し止めを決定した旨を報道発表を行うとともに、自治体等へ通知（6月14日）。

【第4回 副反応検討部会（平成25年10月28日）での審議概要】

- 25年4月から7月までの副反応報告の報告件数・発生頻度について報告。報告数の増加は認められるが、現状に大きな変化はなく、現在の取扱（積極的な接種勧奨の差し控え）を継続することが妥当とされた。
- 厚生労働省は、積極的な接種勧奨の差し控えを継続。第2回部会において指示された評価・検討に必要な情報の調査・収集を進め、12月に改めて積極的な接種勧奨の再開の是非について議論する予定。

2

他のワクチンの副反応報告に関する評価について

【第3回 副反応検討部会（平成25年9月12日）での審議概要】（本年4月から6月末までの報告）

- ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、百日せきワクチン、麻しんワクチン、風しんワクチン、BCGワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチン、成人用肺炎球菌ワクチンの予防接種後の副反応報告について評価を行ったが、これまで基金事業で報告されているヒブワクチン等の状況と大きな差が無いなど、その安全性に重大な懸念は認められないため、ロタウイルスワクチン（ロタテック）を除き特段の措置は必要ないと評価した。
- ロタウイルスワクチンについては、ロタテックの添付文書の副作用欄に腸重積症を加えるとともに、サーベイランスの試験の概要を追記し、注意喚起することとした。
（※既にロタリックスの添付文書には副作用欄に腸重積症を記載している。）

【第4回 副反応検討部会（平成25年10月28日）での審議概要】（本年4月から7月末までの報告）

- ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、不活化ポリオワクチン、混合不活化ポリオワクチン、日本脳炎ワクチンの予防接種後の副反応報告について評価を行ったが、これまでの報告状況と大きな変化はなく、その安全性に重大な懸念は認められないため、特段の措置は必要ないと評価した。

3

4ワクチンを仮に広く接種する場合の技術的事項に関する 予防接種基本方針部会での主な意見・審議内容

資料6

国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要であることを前提に、技術的課題について、下記のとおり予防接種基本方針部会で検討されている。

	委員からの主な意見・審議内容
肺炎球菌感染症 (成人)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 65歳以上の者及び60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者を対象(インフルエンザの対象者*と同様)に、1回接種することが望ましい。 ○ 2回目の接種を行う必要性や有効性について、引き続き検討していく必要がある。 ○ <u>ワクチン導入時のキャッチアップ等に関し、「5歳年齢ごと(65,70,75,80,85歳etc.)」とすることが望ましい。(平成25年7月10日の第4回基本方針部会案と同)</u>
B型肝炎	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>今後、接種対象者やスケジュール、使用するワクチンを定めていくため、小児期の水平感染の実態のさらなる把握、異なる遺伝子型ウイルスに対するワクチンの予防効果(遺伝子型遺伝子型Cウイルスワクチン)について、引き続き研究・検討していく必要がある。</u>

* インフルエンザの対象者の60歳～65歳未満: 心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者

※ 下線部が第7回予防接種基本方針部会(平成25年11月18日)での審議された内容

日本脳炎の積極的勧奨の差し控えに対する平成 26 年度の 対応について（案）

1. 第 1 期の追加予防接種について

平成 26 年度に 8 歳又は 9 歳となる者（平成 17 年 4 月 2 日から平成 19 年 4 月 1 日までに生まれた者）については第 1 期の追加予防接種が十分に行われていないことから、平成 26 年度中に第 1 期の追加接種の不足分について、積極的な勧奨を行う。

2. 第 2 期の予防接種について

平成 26 年度に 18 歳となる者（平成 8 年 4 月 2 日から平成 9 年 4 月 1 日までに生まれた者）については、第 2 期の予防接種（以下「2 期接種」という。）が十分に行われていないことから、平成 26 年度中に、2 期接種の不足分について、積極的な勧奨を行う。

3. その他

積極的勧奨の差し控えが行われた期間に、定期の予防接種の対象者であった者のうち、1 期接種を完了していた者に対しては、市町村長等が実施可能な範囲で、2 期接種の積極的な勧奨を行っても差し支えない。

○ 日本脳炎の定期の予防接種について → 26年度の見通し【イメージ】

● 定期接種の対象年齢

- 1期…生後6か月以上7歳6か月未満
- 2期…9歳以上13歳未満

● 積極的勧奨を実施する期間(標準的な接種年齢)

- 1期(2回接種)…3歳 1期追加(1回接種)…4歳
- 2期(1回接種)…9歳

- ・マウス脳由来ワクチン接種後の重症のADEM(急性散在性脳脊髄炎)の発生を踏まえ、平成17年5月30日から、積極的勧奨を差し控え、特に希望する者のみに接種することとした。
- ・平成21年2月に「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」が薬事承認されたことから、積極的勧奨の差し控えは平成22年3月31日に終了し、ワクチンの供給状況を踏まえつつ、順次、積極的勧奨を再開している。

※生まれた年度／平成26年度に迎える年齢(歳)

政令上の接種対象年齢

【積極的勧奨の実施】



平成23年度: 9歳(1期)、10歳(1期追加)接種の積極的勧奨

平成24年度: 8歳、9歳(1期)、10歳(1期追加)接種の積極的勧奨

平成22年度～: 3歳児の積極的勧奨を再開(通常の接種スケジュールで実施)

平成25年度までの対応

【政令改正】

- ・20歳まで接種可能とする者に、平成7年4月2日～5月31日生まれの者を追加(25年度)

【積極的勧奨の実施】

- ・1期接種の積極的勧奨 → Bの25年度時に7歳(H18年度生)、8歳(H17年度生)の者
- ・1期追加接種の積極的勧奨 → Bの25年度時に9歳(H15年度生)、10歳(H16年度生)の者
- ・2期接種の積極的勧奨 → Aの当時18歳(H7年度生)の者
- Bのうち積極的勧奨の差し控え期間中に1期・1期追加の接種を完了した者(ただし市町村が実施可能な範囲で実施)

平成26年度の対応(予定)

- ・1期追加の積極的勧奨 → Bの8歳(H18年度生)、9歳(H17年度生)
- ・2期接種の積極的勧奨 → Aの18歳(H8年度生)
- Bのうち積極的勧奨の差し控え期間中に1期・1期追加の接種を完了した者(ただし市町村が実施可能な範囲で実施)

平成28年度から、積極的勧奨再開後の9歳児の2期接種の勧奨を予定

ロタウイルスワクチン作業班中間報告書について

平成 25 年 11 月 18 日

ロタウイルスワクチン作業班

1. これまでの経緯・対応

- 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で取りまとめた「予防接種制度の見直しについて(第二次提言)」において、7ワクチンの接種促進及び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。
- 今般の予防接種法改正の参議院附帯決議において、ロタウイルスワクチンは、「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」とされている。
- そのため、平成24年度までは予防接種部会の下に「ロタウイルスワクチン作業チーム」を設置し、又平成25年度には予防接種基本方針部会の下に「ロタウイルスワクチン作業班」を設置、検討し、今般中間報告書がとりまとめられた。

2. 中間報告書におけるロタウイルスワクチンの評価

- ロタウイルスワクチンについては、初回感染時の胃腸炎の重症化防止効果や、間接効果の可能性が考えられており、有効性の観点からは、接種の必要性が認識されている。
- 一方、ロタウイルスワクチンを定期接種に導入している国からの報告によると、ロタウイルスワクチンの接種直後に一過性に腸重積症の相対リスクが上昇することが確認されている。しかし、これらの国ではロタウイルスワクチンによるベネフィットが腸重積症のリスクを大きく上回ると結論している。わが国でも同様に、腸重積症のリスクを大幅に上回るベネフィットが予測されるが、これを裏付ける自国のデータを収集し、評価することを要する。
- 作業班において、我が国の定期接種化にあたっては、ロタウイルスワクチンの副反応発生状況の分析・評価や医療経済学的な評価について、まだ課題があるとの認識で一致している。

3. 報告書完成に向けて必要な作業

- 腸重積症のベースラインデータの整理が必要である。
 - 導入前：年齢別（月齢別）データの追加
 - 導入後：年齢別（月齢別）データ、接種歴データ
- リスクベネフィット分析を行う。
 - 接種群での 10 万人あたりのロタウイルス感染症発症者数（入院者数）の減少と腸重積症等副反応の発生状況を基にリスクベネフィット分析を行う。
- 医療経済学的な評価を行う。
 - 本作業班における費用対効果の推計を行う。

ロタウイルスワクチン作業班
中間報告書
2013年11月18日

予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会
ロタウイルスワクチン作業班

「ファクトシート追加編」

(1) ロタウイルス感染症：臨床症状

① 臨床症状等

ロタウイルス胃腸炎においては表1に示す様に、様々な疾患との関連が示唆されている¹⁾。

表1 ロタウイルス胃腸炎との関連が示唆された疾患

中枢神経系	胃腸炎関連けいれん、熱性けいれん、髄膜炎、脳炎・脳症 ギランバレー症候群、ライ症候群、出血性ショック脳症症候群
消化器系	腸重積症、胆道閉鎖、壊死性腸炎、肝障害、消化管出血・潰瘍 急性膵炎、蛋白漏出性胃腸症
腎・尿路系	急性腎不全、高尿酸血症、尿管結石、溶血性尿毒症症候群 ネフローゼ症候群
呼吸器系	間質性肺炎
血液系	血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群 (DIC)
筋系	横紋筋融解症、筋炎
その他	低カルシウム血症、I型糖尿病、乳幼児突然死症候群

② 治療法

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。治療法としては経静脈輸液、経口補液、整腸剤の投与がある。また合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。

ア. 脱水の評価方法

ロタウイルス胃腸炎に特異的な脱水の評価基準はないが、小児の急性胃腸炎における脱水の程度を評価するための、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) による指針を以下に示す(表2)²⁾。この指針では、脱水症の程度を「極軽度の脱水または脱水なし」、「軽度から中等度の脱水」、「重度の脱水」の3つに区分して、12項目の症状について評価している。

表2 各症状による脱水の程度の評価

症 状	極軽度の脱水 または脱水なし (体重の3%未満の水分喪失)	軽度から中等度の 脱水 (体重の3~9%の水分喪失)	重度の脱水 (体重の9%を超える水分喪失)
意識と精神状態	良好、覚醒	正常、疲労感または落ち着きがない、易刺激性	感情鈍麻、嗜眠 意識消失
口 渴	正常に飲水。水分を拒否することもある	口渇、水分摂取を懇願する	飲水不良。飲むことができない
心拍数	正常	正常から増加	頻脈、ほとんどの重度症例では徐脈
脈の緊張度	正常	正常から減弱	減弱、著明な減弱

			または脈が触れない
呼 吸	正常	正常、速い	深い
眼	正常	わずかに落ちくぼむ	深く落ちくぼむ
涙	あり	減少	出ない
口と舌	湿っている	乾燥している	乾ききっている
皮膚のしわ	すぐ元に戻る	2秒未満で元に戻る	戻るのに2秒以上かかる
毛細血管再充満	正常	延長	延長、わずかしか認めず
四 肢	温かい	冷たい	冷たい、斑状、チアノーゼあり
尿 量	正常から減少	減少	著明に減少

イ. 急性胃腸炎による脱水治療の原則³⁾

ロタウイルス胃腸炎による脱水治療の原則は、受診時までには失われた水分と電解質を補充しその後の喪失分を継続して補充する輸液療法と、経口摂取ができるようになり次第、その患者の年齢にあった制限のない食事を早期に開始し栄養と腸機能の回復を早める食事療法である。欧州においては小児の胃腸炎治療ガイドラインが示されている(表3)^{3,4)}。

表3 小児の胃腸炎治療の原則

1.	脱水の是正には経口補液(ORS)を用いる
2.	経口補液は迅速に行う(3~4時間以内で)
3.	脱水が是正されたらすぐにその患者の年齢にあった制限のない食事を開始し、迅速に栄養補給を再開する
4.	母乳栄養児は母乳を継続する
5.	人工栄養児は通常濃度のミルクとし、多くは特殊ミルクも不要
6.	下痢が持続している場合はそれに見合った経口補液を続ける
7.	不必要な臨床検査や投薬は行わない

ウ. 輸液療法³⁾

一般的には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、経口補液を併用する。

経口補液に関しては各種の補液製剤があるが、現在は低浸透圧性の Oral rehydration solution (ORS) が世界的に認められ使用されている。わが国ではソリタ®-T 配合顆粒2号、OS-1®が近いが、味の問題で飲用できる乳幼児が少ないのが問題である。ソリタ®-T 配合顆粒3号やアクアライト® ORS の電解質濃度は低いが、飲用できる乳幼児も多く実際に使用されることが多い。しかし、わが国では医療機関へのアクセスが容易で乳幼児医療への公費助成等もあって、経静脈輸液や入院加療が上記重症度の基準よりも低い段階で行われているのが現状である。

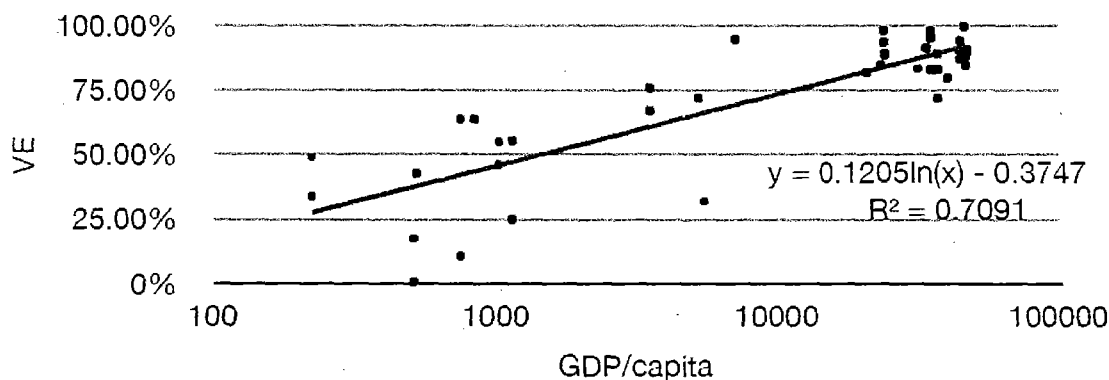
(2) ロタウイルス感染症：下痢便中のウイルス量

ロタウイルス陽性で下痢を認める小児の便(10%液、101例)中には、 $10.06 \log_{10} \text{RNA copies/ml}$ (range:5.56-12.49)のロタウイルスRNAが検出されるとの報告がある⁷³⁾。

(3) 予防接種の効果

① 重症化防止効果

ロタウイルスワクチンは、世界中で均一な効果を示しているわけではない。単価ヒトロタウイルスワクチン（以下、単価ロタウイルスワクチン）または5価ヒトウシロタウイルス再集合体ワクチン（以下、5価ロタウイルスワクチン）に関するプラシーボ接種群を対照にした無作為化臨床試験の結果を報告した21試験⁵⁻²⁵⁾とワクチン市販後に行った症例対照研究の結果を報告した24研究²⁶⁻⁴⁹⁾を総合すると、重症ロタウイルス下痢症に対する予防効果は、一人当たりの国内総生産を基準にして経済的に豊かな国においては約90%、貧困国では約50%、その中間に属する国では約70%である。わが国は、経済的に豊かな国に分類され、欧米やオーストラリアと同様の高い有効性が期待される。単価ロタウイルスワクチンおよび5価ロタウイルスワクチンの国内でのブリッジング試験の結果もこの期待と矛盾しない^{9,25)}。



※GDP/capita: 一人当たりの国内総生産、VE: ワクチン効果

② 感染防止効果

ロタウイルスワクチンに感染防止効果があるかどうかをエンドポイントとした研究はない。このような効果は、たとえ自然感染後に獲得する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、期待できず、また、ワクチンの目標にもなっていない⁴⁸⁻⁵¹⁾。しかし、次項でふれる間接効果に関する研究から、集団における感染性ウイルス量の低下により、ロタウイルスの感染伝播の連鎖が途切れる可能性が指摘されている。

③ 間接効果

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検査割合の減少が、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ので、軽症または不顕性感染となる可能性が高いので)、便中に排泄される感染性ウイルス量の低下により、感染伝播の連鎖が途切れる可能性があるためと考えられている⁵¹⁾。

④ 予防接種の効果の持続期間

ヨーロッパで行われた5価ロタウイルスワクチン⁵⁶⁾およびアジアの高所得国で行われた単価ロタウイルスワクチンの追跡調査²⁰⁾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。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。

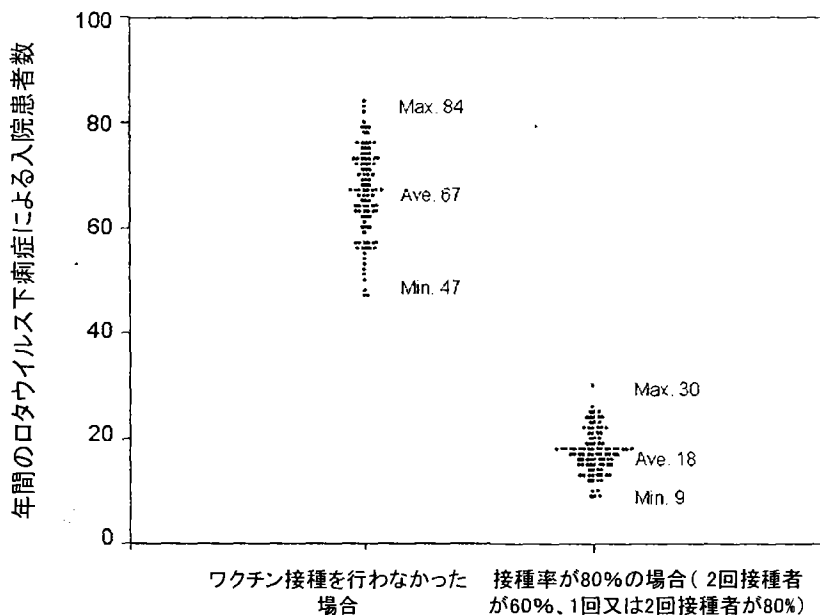
⑤ 多様な血清型に対する予防効果

いずれのワクチンも、わが国におけるヒトロタウイルスの主要な血清型の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

くに単価ロタウイルスワクチンについては、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、単価ロタウイルスワクチン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つの独立した症例対照研究^{35,56,57}により、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%が単価ロタウイルスワクチンであるベルギーにおける市販後の単価ロタウイルスワクチン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%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²⁸。米国における5価ロタウイルスワクチンの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（米国における単価ロタウイルスワクチンの使用割合は少なく計算できない）⁴⁶。したがって、多様な血清型に対する予防効果に関して、単価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンとの間に差を認めない。

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

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シミュレートした研究によると、年間1,000人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人となるのに対し、単価ワクチンを2回接種した者が60%、1回又は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人にまで減少することが示された⁶⁹。



(4) ロタウイルスワクチンの安全性

① 国内

国内では腸重積症の報告制度が無いことから、10道県の医療機関の協力により、我が国における腸重積症の疫学を解析し、ロタウイルスワクチン導入前（2007-2011年）と後（2012年以降）で腸重積症の発症頻度を観察し、ロタウイルスワクチンを安全に接種するためのエビデンスを構築することを目的として、2012～2013年度厚生労働科学研究（研究代表者：大石和徳、研究分担者：砂川富正、研究協力者：神谷元、他）が実施されている。

2012年度の間接報告によると、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、やや夏季に報告が多く、ロタウイルス胃腸炎の好発時期（春）と発生時期は一致しなかった。また発症年齢は0歳に最も多く、性別では男児に有意に多かった。人口ベースで計算可能な地区のデータによると発症率は65.2/100,000・年（1歳未満）であった⁵⁸⁾。

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^{70,71)}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⁷²⁾は約150-190/100,000人・年であった。

腸重積症以外の副反応に関しては治験においてロタウイルスワクチン接種後7~8日後から嘔吐(15-18%)、下痢(9-24%)、不機嫌(13-62%)、発熱(40-43%)を認めたが、重篤な副反応は認められていない。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、重篤なものはいずれもない。

② 米国及びオーストラリアの安全性評価

ア 経緯

2013年6月に米国Food and Drug Administration (FDA) が報告した単価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンのMini-Sentinel PRISM study の最終結果によると、5価ロタウイルスワクチンの初回接種後21日間（多くが接種後7日以内）における腸重積症リスクの増加が報告され、2回目や3回目の接種後にはこのリスク増加はみられていない⁵⁹⁾。

2013年6月19~20日に米国アトランタで開催されたThe Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) で、オーストラリアのNational Center for Immunization Reserch. & Surv. のDr. Peter McIntyreらは、ロタウイルスワクチンと腸重積症の関連について発表した⁶⁰⁾。

オーストラリアでは生後5か月以上7か月未満をピークとして、0歳人口10万人あたり最大80人の腸重積症が発症していることがロタウイルスワクチン導入前の基礎データとして発表されていた (Justice et al J Pediatr Child Health 2005)。

2007年7月に1価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンがNational Programに導入された。2010年に、初回接種後に腸重積症のリスクが増加することが示唆され、2011年にButteryらは、5価ロタウイルスワクチン初回接種後1-7日ならびに1-21日でそれぞれRR5.3(95%CI 1.1, 15.4), RR3.5(95%CI 1.3, 7.6), 1価ロタウイルスワクチン初回接種後1-7日ならびに1-21日でそれぞれRR3.5(95%CI 0.7, 10.1), RR1.5(95%CI 0.4, 3.9)で腸重積症のリスクが上がることを報告し、2回接種後は接種の有無で頻度に差が無いことを発表した (Vaccine 2011)。

オーストラリアでは、生後12か月までに85%の児が2回又は3回接種しており、接種の時期は適切で、接種週齢の上限を超えていたのは2-3%である (Hull et al, Vaccine 2013)。

Australian Institute of Health and Welfare のデータベースから得られた結果では、ロタウイルスワクチン導入前の時期(1998年7月~2007年6月)には生後1か月以上3か月未満児で人口10万人あたり30.4であった腸重積症による入院が、ロタウイルスワクチン導入後(2007年7月~2009年6月)には65.3に上昇し、Incidence Rate Ratio (IRR)は2.15 (95%CI 1.58, 2.91)であったと報告された。

2007年7月~2010年6月の3年間に、生後1か月以上12か月未満で、腸重積症により入院した306人を対象にした①Self-controlled case series analysis と、②症例対照研究(誕生日の違いが1日以内の年齢が一致した対照10人と比較)、③ワクチンに関連した腸重積症と、ロタウイルス胃腸炎による入院例の減少について検討が実施された。(Carlin JB, et al. Clin Inf Dis 2013)⁶¹⁾。

イ 米国 ACIP におけるオーストラリアからの発表要旨

1 価ロタウイルスワクチンと 5 価ロタウイルスワクチンで、接種後腸重積症の発症リスクに変わりはない、初回接種後 1-21 日間+2 回目接種後 1-7 日間で見ると、ワクチンに関連した腸重積症の増加リスクは、1 価ロタウイルスワクチンを接種した乳児 10 万人あたり 5.0 (95%CI 1.9-10.7)、5 価ロタウイルスワクチンを接種した乳児 10 万人あたり 6.9 (95%CI 3.1-13.6) であった。総合的に勘案した結果、10 万人の被接種児あたり最大 6 人の腸重積症が増加することが推計された。これは、オーストラリアの出生コホートで毎年 18 人 (初回接種後 11 人、2 回目接種後 7 人) の増加となる。しかし、ワクチンに関連した症例で重篤度が上がることはなかった。オーストラリアの政策立案者は、リスクベネフィットの観点から、最も有益な判断を継続するべきである、と述べている。

各ワクチンの接種後腸重積症の発症リスク

- 1 価ロタウイルスワクチン：初回接種 1-7 日：RI 6.76 (95%CI 2.40, 19.01)
初回接種 8-21 日：RI 3.45 (95%CI 1.33, 8.94)
2 回目接種 1-7 日：RI 2.84 (95%CI 1.10, 7.34)
2 回目接種 8-21 日：RI 2.11 (95%CI 0.97, 4.62)
- 5 価ロタウイルスワクチン：初回接種 1-7 日：RI 9.89 (95%CI 3.70, 26.42)
初回接種 8-21 日：RI 6.32 (95%CI 2.78, 14.37)
2 回目接種 1-7 日：RI 2.81 (95%CI 1.16, 6.80)
2 回目接種 8-21 日：RI 1.77 (95%CI 0.81, 3.88)
3 回目接種 1-7 日：RI 0.75 (95%CI 0.18, 3.11)
3 回目接種 8-21 日：RI 0.56 (95%CI 0.17, 1.82)
- 1 価ロタウイルスワクチン：初回接種 1-7 日：OR 15.61 (95%CI 3.36, 72.57) p<0.001
初回接種 8-21 日：OR 6.48 (95%CI 1.74, 24.16) p=0.005
2 回目接種 1-7 日：OR 2.44 (95%CI 0.80, 7.47) p=0.118
2 回目接種 8-21 日：OR 1.35 (95%CI 0.50, 3.63) p=0.557
- 5 価ロタウイルスワクチン：初回接種 1-7 日：OR 11.74 (95%CI 3.18, 43.37) p<0.001
初回接種 8-21 日：OR 4.65 (95%CI 1.80, 12.00) p=0.001
2 回目接種 1-7 日：OR 2.53 (95%CI 0.89, 7.20) p=0.081
2 回目接種 8-21 日：OR 1.38 (95%CI 0.53, 3.62) p=0.506
3 回目接種 1-7 日：OR 1.06 (95%CI 0.23, 4.84) p=0.935
3 回目接種 8-21 日：OR 0.80 (95%CI 0.18, 3.64) p=0.773

5 歳未満児でロタウイルス胃腸炎による入院が 71%減少し、年間最大 7,700 人の入院回避

- 1) ロタウイルスによる胃腸炎：接種歴なし 11,073 人、接種歴あり 4,545 人
- 2) 1 価又は 5 価ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症：接種歴なし 240 人、接種歴あり 258 人以上

ワクチン接種歴に関係なく

- 1) 腸重積症による死亡 なしあるいは稀 (<1/10 年間)、0 (2007-2010 年)
ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎による死亡 1-2 年に 1 人
- 2) 腸重積症による入院 毎年生後 12 か月未満で 最大 240 人 (ワクチン未接種)
ワクチンに関連した腸重積症による入院は年間最大 18 人
一方で、ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎による入院 5 歳未満で年間~1 万人
毎年~7000 人 (6528~7700 人) が予防された。
- 3) 腸重積症による外科手術 34% (<12 か月児)、ロタ胃腸炎による外科手術 0 (推定)
- 4) 腸重積症による ICU 入室 4% (<12 か月児)、ロタ胃腸炎による ICU 入室 不明

ウ 米国の結論

以上のオーストラリアの結果も参考に、米国 CDC 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た結果、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た。そのため、CDC は今回示され

た新しいデータによる米国のロタウイルスワクチンのスケジュールの変更をせず、全ての米国の乳児にロタウイルスワクチンを受けるよう推奨を継続した。

また、米国小児科学会は、従来より、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 (Red Book 2012) ⁶⁴⁾。

(5) ロタウイルスワクチンの費用対効果

わが国におけるロタウイルスワクチンの費用対効果を検討した論文は、これまでに3報が報告されている。

Satoら(2011)は、医療システムの立場および社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、質調整生存年(QALY)を効果指標とする費用効果分析(費用効用分析)にて検討している⁶⁵⁾。分析期間は5年間(0~5歳)とし、予後および費用の推計にはマルコフモデルを用いている。保健システムの立場では保健医療費のみを推計対象とし、ワクチンの費用とロタウイルスによる胃腸炎の外来・入院の費用を含み、ワクチン接種による腸重積症の発生については考慮していない。ワクチンの費用は1コース20,000円と仮定している。社会の立場では保健医療費に加えて胃腸炎の通院や看病の際の介護者の生産性損失を加えているが、通院のための交通費等(直接非医療費)やワクチン接種の際の生産性損失は含めていない。効果指標は本人のQALYを用いている。割引率は年率5%と設定している。

分析の結果、胃腸炎による入院は95%減少、胃腸炎による外来受診は85%減少するが、ワクチン費用を含めると保健医療費は104.2億円増加するものと推計している。これに生産性損失を含めると費用は9.2億円の増加に留まる。QALYについては1,066QALYの増加が見込まれることから、増分費用効果比(ICER)は保健システムの立場からは978.1万円/QALY、社会の立場からは86.3万円/QALYと推計された。

Itzlerら(2013)は、医療システムの立場および社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、QALYを効果指標とする費用効果分析(費用効用分析)にて検討している⁶⁶⁾。分析期間は5年間(0~5歳)とし、予後および費用の推計にはマルコフモデルを用いている。保健システムの立場では保健医療費のみを推計対象とし、ワクチンの費用とロタウイルスによる胃腸炎の外来・入院の費用を含み、ワクチン接種による腸重積症の発生については考慮していない。ワクチンの費用は1コース24,600円と設定している。社会の立場では保健医療費に加えて胃腸炎の通院や看病の際の介護者の生産性損失や通院のための交通費等(直接非医療費)を含めているが、ワクチン接種の際の生産性損失は含めていない。効果指標は本人のQALYを用いた場合とこれに家族のQALYを加えた場合を推計している。割引率は年率3%と設定している。

分析の結果、胃腸炎による入院は92%減少、胃腸炎による外来受診は74%減少するが、ワクチン費用を含めると保健医療費は100.3億円増加するものと推計している。これに生産性損失を含めると費用は50.4億円の増加に留まる。QALYについては本人のみで1,269QALYの増加が見込まれることから、増分費用効果比(ICER)は保健システムの立場からは790.8万円/QALY、社会の立場からは400.0万円/QALYと推計された。本人だけではなく親のQALY増加分(1,231QALY)をさらに考慮すると、増分費用効果比(ICER)は保健システムの立場からは401.4万円/QALY、社会の立場からは201.5万円/QALYと推計された。

中込ら(2013)は、社会の立場からロタウイルスワクチン定期接種化の費用対効果について、費用比較分析にて検討している⁶⁷⁾。分析期間は5年間(0~5歳)とし、ワクチンの費用は1コース29,893円と設定し、ワクチン費用と胃腸炎の直接医療費のほか、ワクチン接種の際の家族の生産性損失、胃腸炎の際の直接非医療費(通院交通費等)と家族の生産性損失も考慮している。費用の推計は、胃腸炎の直接医療費については先行研究を引用し、直接非医療費や家族の生産性損失についてはインターネットによる家族への調査結果を用いている。費用比較分析であるためQALY等の効果指標は設定しておらず、割引率は適用していない。

分析の結果、5歳未満1年間で胃腸炎による直接医療費は113.3億円減少するが、ワクチン費用を含めると保健医療費は160.0億円増加するものと推計している。これに直接非医療費と生産性損失を含めると

費用は 19.3 億円の増加に留まる。

以上の結果より、社会の立場で分析を行った場合には費用対効果は概ね良好と考えられるが、これらの分析では用いられている価格が異なること、生産性損失の算出方法によって結果が大きく変動すること等から、さらなる検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 津川毅, 堤裕幸: ロタウイルス胃腸炎. 臨床と微生物. 2013; 40(2) : 149-154.
- 2) CDC. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003; 52 (RR-16) : 1-16.
- 3) 中田修二: ロタウイルス感染症の臨床. ロタウイルス胃腸炎の予防と治療の新しい展開 (神谷齋, 庵原俊昭編), 医薬ジャーナル社, 2012; pp 50-76
- 4) Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 (Suppl 2) : S36-S39.
- 5) Tapia MD, Armah G, Breiman RF, Dallas MJ, Lewis KD, Sow SO, Rivers SB, Levine MM, Laserson KF, Feikin DR, Victor JC, Ciarlet M, Neuzil KM, Steele AD. Secondary efficacy endpoints of the pentavalent rotavirus vaccine against gastroenteritis in sub-Saharan Africa. Vaccine. 2012; 30 Suppl 1:A79-85.
- 6) Sow SO, Tapia M, Haidara FC, Ciarlet M, Diallo F, Kodio M, Doumbia M, Dembélé RD, Traoré O, Onwuchekwa UU, Lewis KD, Victor JC, Steele AD, Neuzil KM, Kotloff KL, Levine MM. Efficacy of the oral pentavalent rotavirus vaccine in Mali. Vaccine. 2012;30 Suppl 1:A71-8.
- 7) Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, Ssempijja V, Audi A, Nyakundi D, Oyieko J, Dallas MJ, Ciarlet M, Neuzil KM, Breiman RF. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. Vaccine. 2012;30 Suppl 1:A52-60.
- 8) Cunliffe NA, Witte D, Ngwira BM, Todd S, Bostock NJ, Turner AM, Chimpeni P, Victor JC, Steele AD, Bouckenoghe A, Neuzil KM. Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Vaccine. 2012;30 Suppl 1:A36-43.
- 9) Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Van Doorn LJ, Muto H, Smolenov I, Suryakiran PV, Han HH. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. Vaccine. 2011;29(37):6335-41.
- 10) Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, Binka FN, Steele AD, Laserson KF, Anshah NA, Levine MM, Lewis K, Coia ML, Attah-Poku M, Ojwando J, Rivers SB, Victor JC, Nyambane G, Hodgson A, Schödel F, Ciarlet M, Neuzil KM. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9741):606-14.
- 11) Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, Podder G, Vu DT, Le TP, Luby SP, Le HT, Coia ML, Lewis K, Rivers SB, Sack DA, Schödel F, Steele AD, Neuzil KM, Ciarlet M. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9741):615-23.
- 12) Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr. 2010;169(11):1379-86.
- 13) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor JC, Gillard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. N Engl J Med. 2010;362(4):289-98.
- 14) Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Márquez A, Ortega-Gallegos H, Tuz-Dzib F, Reyes-González L, Rosales-Pedraza G, Martínez-López J, Castañón-Acosta E, Cervantes Y, Costa-Clemens S, DeVos B. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. Pediatrics. 2007;120(2):e253-61.

- 15)Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, Bauder J, Boslego JW, Heaton PM; Pentavalent Rotavirus Vaccine Dose Confirmation Efficacy Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics*. 2007 ;119(1):11-8.
- 16)Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Salinas B, Perez-Schael I, Clemens SA, Innis B, Yarzabal JP, Vespa G, Cervantes Y, Hardt K, De Vos B. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine*. 2006;24(18):3784-5.
- 17)Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, De Vos B, Bock HL. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S6-S16.
- 18) Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, De Vos B. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):937-43.
- 19)Justino MC, Araújo EC, van Doorn LJ, Oliveira CS, Gabbay YB, Mascarenhas JD, Miranda YS, Guerra Sde F, Silva VB, Linhares AC. Oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™) offers sustained high protection against severe G9P[8] rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in Brazilian children. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(7):846-53.
- 20)Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, Lee BW, van Doorn LJ, Teoh YL, Tang H, Suryakiran PV, Smolenov IV, Bock HL, Han HH. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012;30(30):4552-7.
- 21)Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, Lopez P, Da Silveira TR, Rivera L, Rivera Medina DM, Saez-Llorens X, Gonzalez Ayala SE, De León T, Van Doorn LJ, Pilar Rubio MD, Suryakiran PV, Casellas JM, Ortega-Barria E, Smolenov IV, Han HH; Rota-024 Study Group. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):e103-8.
- 22)Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, Bona G, Gothefors L, Heaton PM, Dallas M, Goveia MG. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.
- 23)Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, Lee BW, Teoh YL, Tang H, Boudville I, Oostvogels LC, Suryakiran PV, Smolenov IV, Han HH, Bock HL. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*. 2009;27(43):5936-41.
- 24)Snelling TL, Schultz R, Graham J, Roseby R, Barnes GL, Andrews RM, Carapetis JR. Rotavirus and the indigenous children of the Australian outback: monovalent vaccine effective in a high-burden setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):428-31.
- 25)Iwata S, Nakata S, Ukae S, Koizumi Y, Morita Y, Kuroki H, Tanaka Y, Shizuya T, Schödel F, Brown ML, Lawrence J. Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8) : 1626-33.
- 26)Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, Eckmanns T, Wichmann O, Koch J. Rotavirus Vaccine Effectiveness and Case-control Study on Risk Factors for Breakthrough Infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):e82-e89.
- 27)Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera Mdel M, Arnedo-Pena A, Tirado-Balaguer MD, Meseguer-Ferrer N, Silvestre-Silvestre E, Romeu-García MÀ, Herrero-Carot C, Moreno-Muñoz MR. Rotavirus vaccination effectiveness: a case study in the EDICS project, Castellón (Spain).

- Vaccine. 2012;30(52):7536-40.
- 28) Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, Zeller M, Azou M, Capiiau H, De Koster J, Maernoudt AS, Raes M, Verdonck L, Verghote M, Vergison A, Matthijnssens J, Van Ranst M, Van Damme P; RotaBel Study Group. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4752.
 - 29) Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, Polo I, Mazón A, Gil-Setas A, Barricarte A. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. 2012;30(3):539-43.
 - 30) Cortese MM, Leblanc J, White KE, Jerris RC, Stinchfield P, Preston KL, Meek J, Odofoin L, Khizer S, Miller CA, BATTERY V, Mijatovic-Rustempasic S, Lewis J, Parashar UD, Immergluck LC. Leveraging state immunization information systems to measure the effectiveness of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1474-81.
 - 31) Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, Paniagua M, Del Carmen LP, Cardellino A, Sánchez E. Case-control study of the effectiveness of vaccination with pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):e209-15.
 - 32) Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, Griffin MR, Hall CB, Curns AT, Gentsch JR, Salisbury S, Fairbrother G, Parashar UD; New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011;128(2):e267-75.
 - 33) Guh AY, Hadler JL. Use of the state immunization information system to assess rotavirus vaccine effectiveness in Connecticut, 2006-2008. *Vaccine*. 2011;29(37):6155-8.
 - 34) Martín-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Sánchez Lastres JM, Pértega Díaz S, Seoane Pillado MT, Martín Sánchez JM; ROTACOST research team. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin*. 2011;7(7):757-61.
 - 35) Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JD, Abreu E, Guerra SF, Oliveira AS, da Silva VB, Sanchez N, Meyer N, Shafi F, Ortega-Barria E, Soriano-Gabarró M, Colindres RE. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):396-401.
 - 36) Desai SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vázquez M. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA. *Vaccine*. 2010;28(47):7501-6.
 - 37) Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. 2010;126(3):e506-12.
 - 38) Sahni LC, Boom JA, Patel MM, Baker CJ, Rench MA, Parashar UD, Tate JE. Use of an immunization information system to assess the effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in US children. *Vaccine*. 2010;28(38):6314-7.
 - 39) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1133-5.
 - 40) de Palma O, Cruz L, Ramos H, de Baires A, Villatoro N, Pastor D, de Oliveira LH, Kerin T, Bowen M, Gentsch J, Esposito DH, Parashar U, Tate J, Patel M. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2825.
 - 41) Muhsen K, Shulman L, Kasem E, Rubinstein U, Shachter J, Kremer A, Goren S, Zilberstein I, Chodick G, Ephros M, Cohen D. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus

- gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin.* 2010;6(6):450-4.
- 42) Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics.* 2010;125(2):e208-13.
- 43) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics.* 2010;125(2):e199-207.
- 44) Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, Gonzalez A, Malespin O, Amador JJ, Umaña J, Balmaseda A, Perez MC, Gentsch J, Kerin T, Hull J, Mijatovic S, Andrus J, Parashar U. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA.* 2009 ;301(21):2243-51.
- 45) Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, Iniguez V, Rivera R, Tam KI, Quaye O, Bowen M, Parashar U, De Oliveira LH. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ.* 2013;346:f3726.
- 46) Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, Selvarangan R, Azimi PH, Harrison C, Moffatt M, Johnston SH, Sahni LC, Baker CJ, Rench MA, Donauer S, McNeal M, Chappell J, Weinberg GA, Tasslimi A, Tate JE, Wikswo M, Curns AT, Sulemana I, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, Bowen MD, Gentsch JR, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):13-20.
- 47) Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ;32(3):278-83.
- 48) Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 1983;309(2):72-6.
- 49) Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1022-8
- 50) Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3 Suppl):S54-6.
- 51) Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF, Van Effelterre T, Atchison CJ, Harris JP, Shim E, Galvani AP, Edmunds WJ, Viboud C, Patel MM, Grenfell BT, Parashar UD, Lopman BA. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS One.* 2012;7(8):e42320.
- 52) Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, Cuyugan MG, Lee SY, Simons YM, Yogev R, Noskin GA. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):755-60.
- 53) Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis.* 2011;204(7):980-6.
- 54) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, Chappell J, Curns AT, Wikswo M, Tate JE, Lopman BA, Parashar UD; 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.
- 55) Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckenoghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind

- controlled study. *Lancet*. 2007;370(9601):1757-63.
- 56)Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, Cuevas LE, Parashar UD, Cunliffe NA, Nakagomi T. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201(3):363-9.
- 57)Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, Oliveira DM, Fontes PB, Barros VF, Ramos MF, Dove W, Nakagomi T, Nakagomi O, Correia JB, Cunliffe N, Cuevas LE. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1970-5.
- 58)砂川富正、神谷元、河野有希、多屋馨子、大日康史、菅原民枝、岡部信彦：我が国における腸重積症の疫学調査並びに積極的サーベイランスの実施。平成24年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究（研究代表者 大石和徳）研究分担報告書。
- 59)米国FDA: FDA Releases Final Study Results of a Mini-Sentinel Postlicensure Observational Study of Rotavirus Vaccines and Intussusception. 2013年6月14日掲載
- 60)McIntyre P et al: Intussusception and rotavirus vaccines in Australia ACIP meeting June 2013. 2013年7月現在 URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>
- 61)Carlin J, et al: Increased risk of intussusception associated with both currently licensed rotavirus vaccines in Australia's national immunisation program. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1427-34.
- 62)PATH:New US and Australian intussusception data: benefits of vaccination outweigh risks.2013年7月22日
- 63)片山和彦：ロタウイルス概要. *IASR*.2011; 32: 63-64.
- 64)米国小児科学会：Red Book 2012
- 65)Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O.: Cost-effectiveness analysis of a universal rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64(4):277-83.
- 66)Itzler R, O'Brien MA, Yamabe K, Abe M, Dhankhar P.: Cost-effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Japan. *J Med Econ*. 2013;16(10):1216-27.
- 67)中込とよ子、中込治、堤裕幸、加藤一也：アンケート調査により得た直接非医療費と生産性損失に基づくロタウイルスワクチン予防接種の費用対効果、臨床とウイルス. 2013; 41(4):239-250.
- 68)Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan as estimated from a prospective sentinel hospital study. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192: S106-S110.
- 69) Sato T, Nakagomi T, Naghipour M, Nakagomi O. Modeling seasonal variation in rotavirus hospitalizations for use in evaluating the effect of rotavirus vaccine. *J Med Virol*. 2010 ;82(8):1468-74.
- 70)Nakagomi T, Takahashi Y, Arisawa K, Nakagomi O. A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002). *Epidemiol Infect*. 2006;34(1):57-61.
- 71)Noguchi A, Nakagomi T, Kimura S, Takahashi Y, Matsuno K, Koizumi H, Watanabe A, Noguchi H, Ito T, Ohtsuka M, Uemura N, Takeda O, Komatsu A, Kikuchi W, Komatsu M, Fukaya H, Miura S, Toda H, Nakagomi O, Takahashi T. Incidence of intussusception as studied from a hospital-based retrospective survey over a 10-year period (2001-2010) in Akita Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2012; 65(4):301-5.
- 72)Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database. *BMC Pediatr*. 2012; 12:36.
- 73) Dung TT, Phat VV, Nga TV, My PV, Duy PT, Campbell JI, Thuy CT, Hoang NV, Van Minh P, Le Phuc H, Tuyet PT, Vinh H, Kien DT, Huy Hle A, Vinh NT, Nga TT, Hau NT, Chinh NT, Thuong TC,

Tuan HM, Simmons C, Farrar JJ, Baker S. : The validation and utility of aquantitative one-step multiplex RT reral-time PCR targeting Rotavirus A and Norovirus. J Virol Methods. 2013 ;187(1):138-43.

「評価・分析編」

※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あるいは「ファクトシート追加編」中の図表番号あるいは参考文献番号である。

1 対象疾病の影響について (津川)

(1) 対象疾病の個人及び社会に対する影響はどうか

① 臨床症状と合併症

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事が多い。通常は1～2週間で自然治癒するが、時に脳炎・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事もある。

② 診断法

ロタウイルスの検出法は患者糞便検体を用いた、電子顕微鏡によるウイルス粒子の観察、ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE) によるゲノムの確認、ラテックス凝集反応、ELISA 法、RT-PCR 法、イムノクロマト法 (IC 法) などがあげられる。臨床現場では IC 法によるロタウイルス検出キットが主流である。IC 法は便からロタウイルス抗原を抗原抗体反応で検出する方法であり、20 分程度で特別な機械を必要とせずに迅速かつ簡便に判定できる利点がある。

(2) 疫学状況 (大西)

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 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。また、2013 年第 42 週 (10 月 14 日～10 月 20 日) から、全国約 500 箇所の基幹定点から、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ることになった。ただし、現状では一部の地域で行われた研究結果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方法はない。

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^{15,16,42,43)}、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)⁴³⁾。

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²⁴⁻²⁵⁾。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^{6,24)}。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たが、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²⁶⁻²⁸⁾。

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50万人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³⁷⁾。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人、入院が6~7万人、外来受診者は50万人に上ると推計されている（ファクトシート：図2）³⁸⁻⁴¹⁾。

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^{6,13-14)}。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¹⁵⁻¹⁶⁾。

ロタウイルス感染症に伴う重篤な状態として、脳炎・脳症も知られている。脳炎・脳症は生命予後や後遺症に与える影響が大きい、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²¹⁾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炎・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2013年7月までに報告された急性脳炎（脳症を含む）の中で、国内でワクチンが使用されていて病原体が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（690名：うち死亡45名）、次いでロタウイルス（65名：うち死亡5名）であり、ムンプス、麻疹、水痘・带状疱疹、風疹、肺炎球菌がそれに続く結果となっている。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炎・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）²²⁾。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炎/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シーズンで脳炎/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⁴⁴⁾。ロタウイルス胃腸炎に合併した小児のロタウイルス脳炎・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型による脳炎と同様に予後不良であった²²⁾。

② 感染源・感染経路

ロタウイルスの主な感染経路はヒトとヒト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。また、ロタウイルスは環境中でも安定なため、汚染された水や食物などを触った手から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⁵⁾。

(3) 対象疾病の治療法（津川）

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。治療法としては経静脈輸液、経口補液、整腸剤の投与がある。一般的には臨床的重症度が中等症までの場

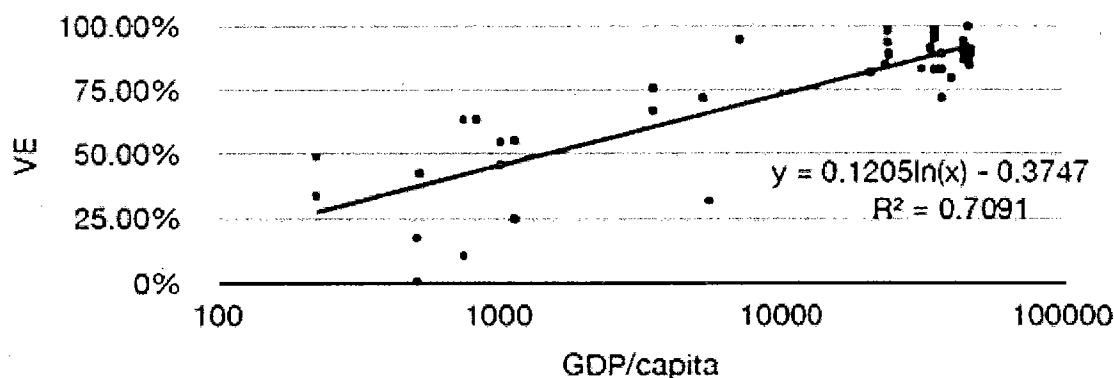
合は経口補液、あるいは外来での経静脈輸液を行う。重症の場合は入院して経静脈輸液、経口補液を併用する。また、合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。a

2 予防接種の効果・目的・安全性等

(1) 予防接種の効果 (中込)

① 重症化防止効果

ロタウイルスワクチンは、世界中で均一な効果を示しているわけではない。単価ロタウイルスワクチンまたは5価ロタウイルスワクチンに関するプラシーボ接種群を対照にした無作為化臨床試験の結果を報告した21試験^{追加ファクト5-25}とワクチン市販後の実世界の中で行った症例対照研究の結果を報告した24研究^{追加ファクト26-49}を総合すると、重症ロタウイルス下痢症に対する予防効果は、一人当たりの国内総生産を基準にして経済的に豊かな国においては約90%、貧困国では約50%、その中間に属する国では約70%である。わが国は、経済的に豊かな国に分類され、欧米やオーストラリアと同様の高い有効性が期待される。単価ロタウイルスワクチンおよび5価ロタウイルスワクチンの国内でのブリッジング試験の結果もこの期待と矛盾しない^{追加ファクト9, 25}。



② 感染防止効果

ロタウイルスワクチンに感染防止効果があるかどうかをエンドポイントした研究はない。このような効果は、たとえ自然感染後に獲得する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、期待できず、また、ワクチンの目標にもなっていない^{追加ファクト48-51}。しかし、次項でふれる間接効果に関する研究から、集団における感染性ウイルス量の低下により、ロタウイルスの感染伝播の連鎖が途切れる可能性が指摘されている。

③ 間接効果

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検査割合の減少が、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ので、軽症または不顕性感染となる可能性が高いので)、便中に排泄される感染性ウイルス量の低下により、感染伝播の連鎖が途切れる可能性があるためと考えられている^{追加ファクト51}。

④ 予防接種の効果の持続期間

ヨーロッパで行われた5価ロタウイルスワクチン^{追加ファクト55}およびアジアの高所得国で行われた単価ロタウイルスワクチンの追跡調査^{追加ファクト20}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。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^{追加ファクト 68}。

⑤ 多様な血清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血清型の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。とくに単価ロタウイルスワクチンについては、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、単価ロタウイルスワクチン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つの独立した症例対照研究^{追加ファクト 35,56,57}により、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%が単価ロタウイルスワクチンであるベルギーにおける市販後の単価ロタウイルスワクチン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% 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^{追加ファクト 28}。米国における5価ロタウイルスワクチンの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(米国における単価ロタウイルスワクチンの使用割合は少なく計算できない)^{追加ファクト 46}。したがって、多様な血清型に対する予防効果に関して、単価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンとの間に差を認めない。

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

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シュミレートした研究によると、年間1,000人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人となるのに対し、単価ワクチンを2回接種した者が60%、1回又は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人にまで減少することが示された^{追加ファクト 69}。(追加ファクト (3) 予防接種の効果 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 図参照)

(2) 予防接種の目的 (谷口)

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上げることができる。ロタウイルス感染症の特徴として、1) ほぼすべての乳幼児が5歳までに感染し、発症している。2) 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。3) 再感染は起こるが、感染ごとに軽症化する。4) 多様な血清型が存在する。5) 交差免疫が成立するが、感染を重ねるごとに強くなる。6) 院内感染の病原ウイルスとして重要である。7) 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。そして、8) 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、発症している。2) 発展途上国では、年間約50万人がロタウイルス感染症で死亡している。3) 先進国では、医療経済の観点から、ロタウイルス胃腸炎の予防が期待されている。4) ロタウイルスは感染力がきわめて高く、衛生状態をいかに改善しても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

こうした背景のもと、ロタウイルスワクチンの接種目的は、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。ロタウイルスワクチンの複数回接種により、重症化のリスクを減少させ、また、多様な血清型に対する防御が期待される。ロタウイルスワクチン接種により、ロタウイルス胃腸炎による入院例、外来受診例の減少が期待される。その結果、医療経済の面から、費用対効果的であることが予測されている。さらに、ロタウイルス感染症に関連す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、その効果は優れており、実績を上げている。1) 世界的に約2億ドーズのロタウイルスワクチンが投与されている。2) 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。3) 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。4) 集団免疫効果が報告されている。5) わが国でも、すでに約40%の接種率となっている。かくして、ロタウイルスワクチンは、すでに100カ国以上の国々で広く使用されており、その有効性が示されている。そこで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いる。

(3) 予防接種の安全性 (多屋)

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人に1人(推定)の割合で腸重積症が発生することが疑われ、1999年に市場から撤収されたという経験から¹⁾、第二世代のロタウイルスワクチン(単価ロタウイルスワクチン:ロタリックス®, 5価ロタウイルスワクチン:ロタテック®)の安全性の治験には合計で約13万2千人が参加するという大規模なものとなった。単価ロタウイルスワクチンは接種後30日間、5価ロタウイルスワクチンは42日間の追跡調査が行われたが、プラセボ群と比較し腸重積症の発生頻度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)^{60,62)}(ファクトシート)。

ロタウイルスワクチンに関するファクトシート作成時点(2012年9月18日)では、米国などで実施されているロタウイルスワクチン接種後の副反応モニタリングから腸重積症の増加を示す報告はなかった。しかし、2011年のオーストラリアからの報告では腸重積症の発症者数をロタウイルスワクチン導入前後で比較すると、1~9カ月の乳幼児全体で見ると増加は認めないものの、月齢別に評価すると3カ月未満の児において、ロタウイルスワクチン接種開始後に腸重積症の発症者数の若干の増加が指摘され

ており（5価ロタウイルスワクチン接種後1～7日後のRR=5.3; 95%CI: 1.1-15.4、1～21日後のRR=3.5; 95%CI: 1.3-7.6、RV1接種後1～7日後のRR=3.5; 95%CI: 0.7-10.1、1～21日後のRR=1.5; 95%CI: 0.4-3.9）⁸³⁾（ファクトシート）、またメキシコからの市販後調査報告では1回目の接種後1週間以内に有意に腸重積症の発症の増加1.75（95% CI: 1.24-2.48; P = 0.001）が認められている⁸⁴⁾（ファクトシート）。

2013年6月に米国FDAが報告した単価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンのMini-Sentinel PRISM studyの最終結果によると、5価ロタウイルスワクチンの初回接種後21日間（多くが接種後7日以内）における腸重積症リスクの増加が報告され、2回目や3回目の接種後にはこのリスク増加はみられていない²⁾。

また、2013年6月の米国ACIPでオーストラリアから発表された結果によると、単価ロタウイルスワクチンと5価ロタウイルスワクチンで、接種後腸重積症の発症リスクに変わりはなく、初回接種後1-21日間+2回目接種後1-7日間で見ると、ロタウイルスワクチンに関連した腸重積症の増加リスクは、1価ロタウイルスワクチンを接種した乳児10万人あたり5.0（95%CI 1.9-10.7）、5価ロタウイルスワクチンを接種した乳児10万人あたり6.9（95%CI 3.1-13.6）であった。総合的に勘案した結果、10万人の被接種児あたり最大6人の腸重積症が増加することが推計された。これは、オーストラリアの出生コホートで毎年18人（初回接種後11人、2回目接種後7人）の増加となる。しかし、ワクチンに関連した症例で重篤度が上がることはなかった。オーストラリアの政策立案者は、リスクベネフィットの観点から、最も有益な判断を継続するべきである。と述べている。

今回のオーストラリアからの報告を受けて、米国CDC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た結果、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た。そのため、CDCは今回事された新しいデータによる米国のロタウイルスワクチンのスケジュールの変更をせず、全ての米国の乳児にロタウイルスワクチンを受けるよう推奨を継続している。

しかし、国内では腸重積症の監視システムが無いことから、10道県の医療機関の協力により、我が国における腸重積症の疫学を解析し、ワクチン導入前（2007-2011年）と後（2012年以降）で腸重積症の発症頻度を観察し、ロタウイルスワクチンを安全に接種するためのエビデンスを構築することを目的として、2012～2013年度厚生労働科学研究（研究代表者：大石和徳、研究分担者：砂川富正、研究協力者：神谷元、他）が実施されている。2012年度の間接報告によると、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、やや夏季に報告が多く、ロタウイルス胃腸炎の好発時期（春）と発生時期は一致しなかった。また発症年齢は0歳に最も多く、性別では男児に有意に多かった。人口ベースで計算可能な地区のデータによると発症率は65.2/100,000・年（1歳未満）であった³⁾。一方、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^{追加ファクト^{70,71)}} 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^{追加ファクト⁷²⁾} は約150-190/100,000人・年であった。

ロタウイルスワクチン接種にとって重要な生後3か月未満の腸重積症の発生率を含め、背景となるわが国における腸重積症の自然発生率に関する継続的な調査が必要である。

腸重積症以外の副反応に関しては治験においてロタウイルスワクチン接種後7～8日後から嘔吐（15-18%）、下痢（9-24%）、不機嫌（13-62%）、発熱（40-43%）を認めたが、重篤な副反応は認められていない。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。

（4）医療経済評価（池田）

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。

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が、どのような費用項目を含め、その費用をどのように設定するかによって、分析結果に影響を及ぼす。

3 予防接種の実施について（片山）

（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、 $10^{10} \sim 10^{12}/\text{g stool}$ に達するほど高濃度である^{追加ファクト⁷³⁾}。感染性粒子数にして10-100個で感染が成立すると言われており、ウイルスの感染力は極めて高い。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 予防接種の感染拡大防止効果

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、感染防御にも効果はあり、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

予防効果のはっきりとした持続期間を示した文献はないが、ロタウイルスワクチンを導入した国々での導入後調査に基づくと、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。

（2）ワクチンは導入可能か（片山）

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

単価ロタウイルスワクチン（ロタリックス®）：日本では、2011年11月販売開始

5価ロタウイルスワクチン（ロタテック®）：日本では、2012年7月販売開始

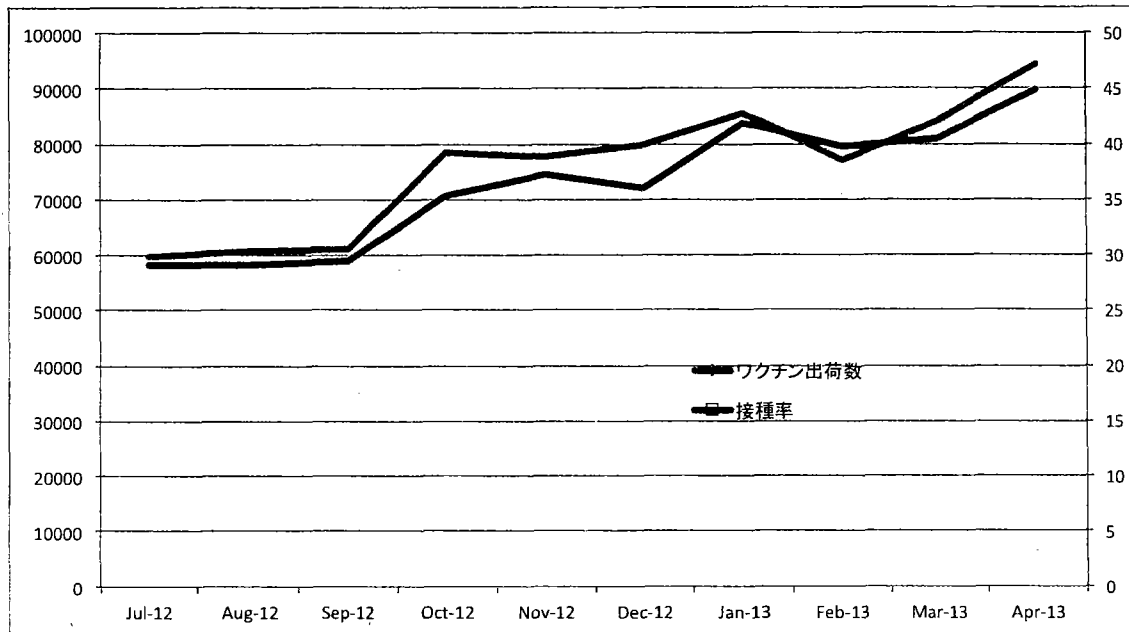
イ 供給体制（需要見込み、国内の供給状況等）

2012年7月から2013年4月までの出荷数合計は、単価ロタウイルスワクチン：520,946本、5価ロタウイルスワクチン：237,034本であった。今後の出荷予想をするため、ひと月あたり平均出荷量を算出すると、単価ロタウイルスワクチン：52,095本、5価ロタウイルスワクチン：23,703本であった。出荷数は増加傾向にあり、供給は潤沢に行われていると考えられた。

ワクチン供給：供給は潤沢である。メーカーより提出された出荷実績を月別に集計し、単価ロタウイルスワクチン出荷数÷2ドーズ+5価ロタウイルスワクチン出荷数÷3ドーズとして何人分のワクチンが出荷されたかを算出した。新生児出生数は、政府統計の総合窓口 e-Stat より入手した。

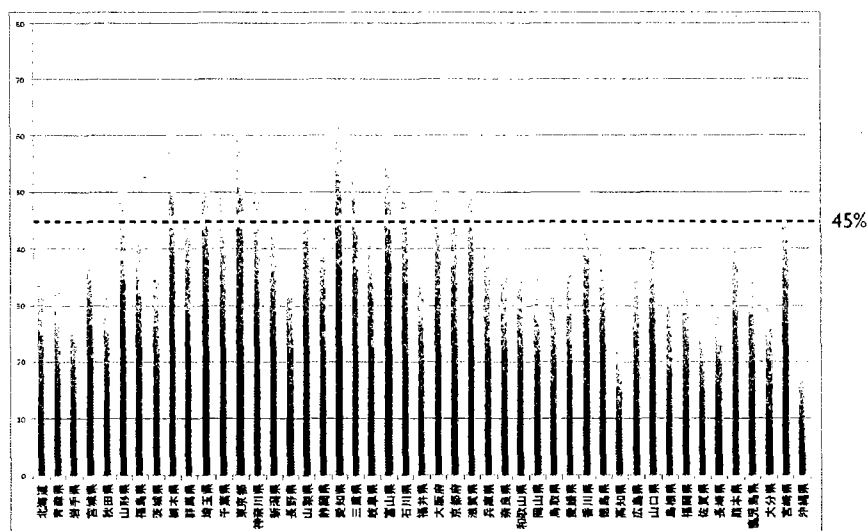
ワクチン出荷実績と接種率変化：出荷実績は、平成24年7月の約6万ドーズから、平成25年

4月には約9.5万ドーズへと増加していた。この間、新生児出生数はほぼ横ばいであることから、全新生児数に対するワクチン普及率も増加したと推定される。上記計算に基づき、ワクチン接種率を算出し、グラフに接種率としてプロットしたところ、平成24年7月の約32%から、平成25年4月には約51%へと増加していた。



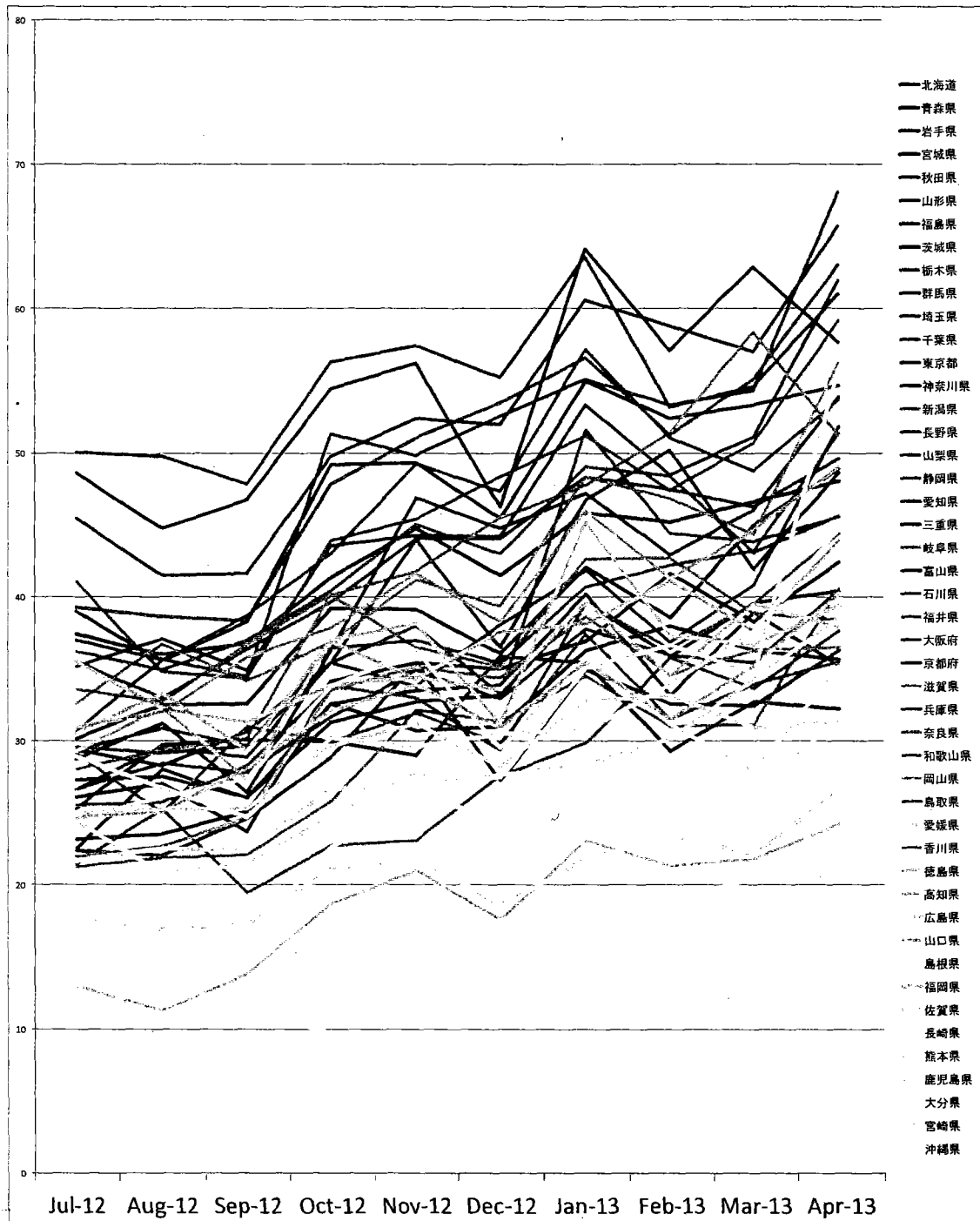
平成24年7月から平成25年4月の総新生児出生数860,694人に対するワクチン接種率は、39.44%であった。対して、2011-12シーズンのロタウイルス流行期において厚生労働科学研究「網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価」(研究代表者:片山 和彦)において、調査したロタウイルス感染症における入院事例のワクチン接種率は、地域によって異なるが、ほぼゼロであった。このデータはワクチン接種者が重症のロタウイルス感染症で入院する確率が極めて低いことを示している。

下図に都道府県別ワクチン接種率(平成25年4月)を示した。各都道府県別に接種率に差があるが、最低でも20%を上回っていた。60%を上回る都県が5つ存在した。全国平均接種率は45%に達した。



次に、都道府県別、月あたりワクチン接種率の経時的変化を示した。いずれの都道府県も平成

24年7月から平成25年4月にかけてワクチン接種率は右肩上がりに推移していた。



② 勧奨される具体的な接種スケジュール等 (岩田)

ア 対象者

接種可能な期間が短いので、定期接種の対象者は添付文書のとおりで良いと考える。定期接種の範囲を超えてのキャッチアップ接種は行わないで良いと考える。

単価ロタウイルスワクチン(ロタリックス®)

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。

5価ロタウイルスワクチン(ロタテック®)

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。

※ただし、どちらのワクチンも初回接種は14週6日までを推奨

【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、定期接種の期間設定がワクチンの種類により異なってしまう。

イ 用量・用法

単価ロタウイルスワクチン(ロタリックス®)

4週間以上の間隔において2回経口接種、接種量は毎回1.5mL

5価ロタウイルスワクチン(ロタテック®)

4週間以上の間隔において3回経口接種、接種量は毎回2mL

ウ 接種スケジュール

単価ロタウイルスワクチン(ロタリックス®)

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

5価ロタウイルスワクチン(ロタテック®)

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 接種不適当者

- (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(特に初回接種後1週間以内)が海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。

*腸重積症を疑わせる症状： 嘔吐、不機嫌、血便など

定期接種の範囲は生後6～32週の間にある乳児*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。

*単価ロタウイルスワクチンについては、定期接種の範囲は生後 6～24 週の間にある乳児とする。

4 総合的な評価にむけた課題

- (1) 腸重積症のベースラインデータの整理が必要である。

導入前：年齢別（月齢別）データの追加

導入後：年齢別（月齢別）データ、接種歴データ

- (2) リスクベネフィット分析を行う。

接種群での 10 万人あたりのロタウイルス感染症発症者数（入院者数）の減少と腸重積症等副反応の発生状況を基にリスクベネフィット分析を行う。

- (3) 医療経済学的な評価を行う。

本作業班における費用対効果の推計を行う。

(構成員)

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小児科学講座 診療医
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

風しんに関する小委員会における 検討状況について

第6回予防接種基本方針部会
報告(平成25年10月17日)

風しんに関する小委員会委員名簿

所属は平成25年9月30日現在

○五十嵐 隆	独立行政法人国立成育医療研究センター総長
△大石 和徳	国立感染症研究所感染症疫学センター長
加藤 篤志	全国中小企業団体中央会理事・事務局長
加藤 康幸	独立行政法人国立国際医療研究センター国際感染症対策室医長
北原 佳代	三菱重工業(株)横浜製作所総務部健康管理センター産業医
小森 貴	公益社団法人日本医師会常任理事
澁谷 いづみ	愛知県豊川保健所長
調 恒明	山口県環境保健センター長
高橋 慶子	群馬県立赤城養護学校小児医療センター分校教頭
竹田 誠	国立感染症研究所ウイルス第三部長
館林 牧子	読売新聞医療部
平原 史樹	横浜市立大学附属病院病院長
藤原 清明	一般社団法人日本経済団体連合会経済政策本部長
宮崎 千明	福岡市立西部療育センター長
吉山 真紀子	京都市保健福祉局保健衛生推進室保健医療課感染症予防担当課長

(50音順・敬称略)

※ ○委員長、△副委員長

風しんに関する小委員会の検討状況

○第1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及び厚生科学審議会感染症部会風しんに関する小委員会

(平成25年9月30日)

①風しんに関する小委員会の設置について

「風しんに関する特定感染症予防指針」の策定に資する検討のため、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及び厚生科学審議会感染症部会の下に「風しんに関する小委員会」を設置。

②風しんの流行について

- ・風しん・先天性風しん症候群の疫学情報、ウイルスの遺伝子型、海外の流行状況を報告。
- ・国立感染症研究所の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生に関するリスクアセスメント第二版」を報告。

③風しんに関する特定感染症予防指針の策定について

「風しんに関する小委員会」の今後の進め方について議論。

- ・原因の究明、発生の予防及びまん延の防止、医療の提供、研究開発の推進、国際的な連携、その他の事項ごとに分けて検討する。
- ・以後5～6回程度小委員会を開催し、両部会に報告する。

第7回予防接種基本方針部会
報告(平成25年11月18日)

第2回風しんに関する小委員会について

(平成25年10月21日開催)

主に原因の究明と医療の提供に関して、以下の資料を基に審議

- ・風疹患者の医療に関する課題【加藤(康)委員】
- ・妊婦の風疹り患およびCRSの発生抑制等胎児期の罹患予防に関する研究【平原委員】
- ・CRS児と家族の支援、および保育や教育現場の職員の安全な職場環境づくりのために必要な対策の提案【西村参考人】
- ・20～30代女性の風疹免疫状況【井上参考人】
- ・積極的疫学調査事業所の集団発生から【中島事務局員】
- ・地方衛生研究所における風しん検査について【調委員】

第3回の小委員会を11月19日に開催予定

第3回風しんに関する小委員会について

(平成25年11月19日開催)

主に原因の究明と医療の提供に関して、以下の資料を基に審議

- 麻しん・風しん予防の取組【事務局】
- 学校における感染症予防の取組【高橋委員】
- 医療関係者及び海外渡航における風しんの予防【加藤委員】
- 全米保健機関(PAHO)によるアメリカ大陸での風しん排除の取組【事務局】
- 発生の予防とまん延の防止について【事務局】

第4回の小委員会を12月19日に開催予定