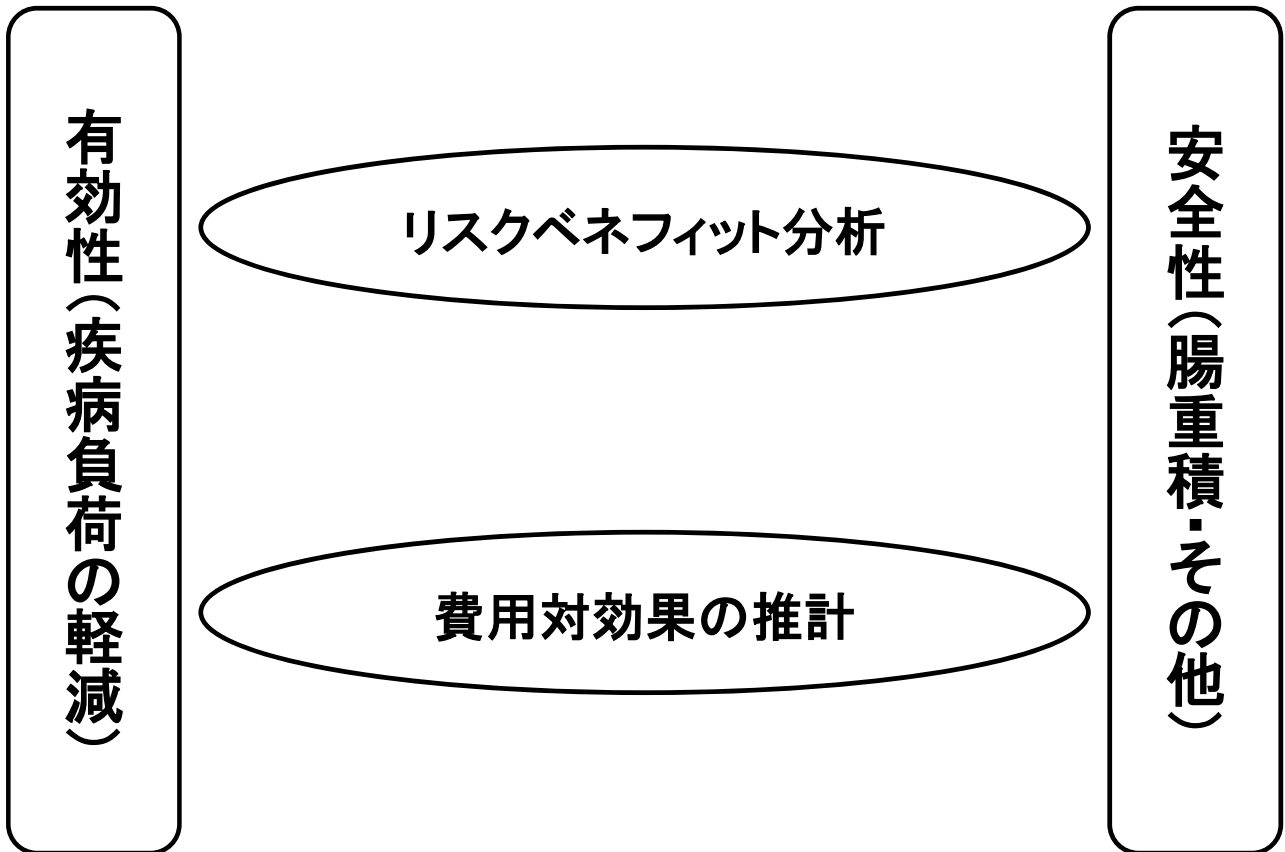


「ロタウイルスワクチンの有効性」 について

参考人： 中野 貴 司
(川崎医科大学 小児科)

平成30年6月28日(木)
第9回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン 分科会 予防接種基本方針部会
ワクチン評価に関する小委員会

定期接種化を検討しているワクチンの審議内容		資料8
ワクチン名	委員からの主な意見・審議内容等	
おたふくかぜ ワクチン	仮に広く接種をするに当たっては、より高い安全性が期待出来るワクチンの承認が前提であり、新たなMMRワクチンの開発が望まれる。 (平成25年7月 第3回予防接種基本方針部会)	
不活化ポリオ ワクチン	不活化ポリオワクチンの5回目接種の必要性が議論され、改めて、抗体保有率の経年変化について調査を継続し、その結果に基づき5回目接種の必要性を検討する、とされた。 (平成25年7月 第3回研究開発及び生産流通部会)	
沈降13価肺炎球菌 結合型ワクチン	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)を高齢者の肺炎球菌感染症の定期接種として使用することの是非について議論され、PCV13の評価に必要な科学的知見をできるだけ早期に研究班等で収集した上で、実施する可能性のある施策について、費用対効果等の分析・評価を実施することとされた。 (平成27年12月 第2回ワクチン評価に関する小委員会)	
ロタウイルス ワクチン	以下の3つの課題について、これまでに収集された科学的知見が報告され、広く接種を勧めていくための検討を進めていくためにはいくつかの課題が依然残っていることから、引き続き、研究班のデータや他の知見を収集した上で、一定の整理ができた段階で審議会に報告することとされた。 ・腸重積のベースラインデータの整理 ・リスクベネフィット分析 ・費用対効果の推計 (平成28年12月 第5回ワクチン評価に関する小委員会)	
带状疱疹 ワクチン	带状疱疹の疾病負荷や带状疱疹ワクチンの効果について議論が行われ、論点を整理した上で、課題とされたデータが出てきた段階で、再度検討することとされた。 (平成29年11月 第7回ワクチン評価に関する小委員会)	
沈降精製百日せき ジフテリア破傷風 混合ワクチン	DTに代わりDTaPを用いることで見込まれるベネフィット・リスクについて議論が行われ、再度論点を整理した上で、議論可能となった段階で引き続き検討することとなった。 (平成29年11月 第7回ワクチン評価に関する小委員会)	



3

ロタウイルスワクチン

- ・経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス®内用液)
- ・5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック®内用液)

薬剤承認前に国内外で実施の臨床試験では、ワクチン接種群と非接種(対照)群において、ロタウイルス胃腸炎の発病者や重症患者数を前向きに調査し、ワクチンの有効性(efficacy)が評価された。

その結果、両ワクチンともに有意な臨床的予防効果が確認され、欧米諸国や日本において、重症のロタウイルス胃腸炎を予防できる有効率は90%前後、重症度を問わないロタウイルス胃腸炎を予防できる有効率は80%前後であった¹⁻⁵⁾。

1) Ruiz-Palacios GM, et al : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 354 : 11-22, 2006.
 2) Vesikari T, et al : Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. Lancet 370 : 1757-63, 2007.
 3) Kawamura N, et al : Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. Vaccine 29 : 6335-41, 2011.
 4) Vesikari T, et al : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 354 : 23-33, 2006.
 5) Iwata S, et al : Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Hum Vaccin Immunother 9 : 1626-33, 2013.

4

Vaccine effectiveness

- “Real world” view of how a vaccine reduces disease in a population.
- Assess the net balance of benefits of a vaccination program under more natural field conditions rather than in a controlled clinical trial.
- It is proportional to vaccine potency but is also affected by how well target groups in the population are immunized, as well as by other non vaccine-related factors that influence the real-world outcomes of hospitalizations, ambulatory visits, or costs.

(Weinberg Ga, et al: J Infect Dis 201 (11): 1607-1610, 2010)

Vaccine effectiveness

- すでに高いVaccine efficacyを証明されたワクチンが、実際に一般集団の中でどれくらい発症率を低下させるか観察研究で評価するもの。
- 基本的にVaccine efficacyの程度に比例するが、調査対象集団の特性やワクチン接種に関連する因子、自然感染やワクチン接種で生じた集団免疫などの影響を受ける。

(原めぐみ他:日衛誌 68 (3): 153-160, 2013) ⁵

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)
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近の知見①&②(2015年12月3日)
ロタウイルスワクチンに関する評価・分析(2015年12月3日)

米国(使用実績はRV5が多い)

Vaccine effectiveness

- 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1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1例、2010年にはさらにその10分の1の約9000例に1例にまで減少した。

英国(定期接種でRV1を使用)

Vaccine effectiveness

- 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。

・厚労科研、AMED事業(神谷、庵原、菅班)による研究成果(本日ご説明)

・重症ロタウイルス胃腸炎外来患者の減少

新潟県新発田市の小児科クリニック3施設において、3歳未満の重症ロタウイルス胃腸炎外来患者を2011-14年に調査した。ワクチン導入後の3シーズンでは、導入前の2011年と比較して著しい減少が見られた。

(Oishi T, et al: Open Journal of Pediatrics 4:291-299, 2014)

・東日本大震災(2011)の被災地における無料接種事業の効果

2012年1月～2014年3月に、岩手県気仙地域(大船渡市、陸前高田市、住田町)において生後6～24週の乳児を対象としたRV1無料接種事業が実施された。ロタウイルス胃腸炎による入院患者数は、接種事業前と比べて、あるいは他の地域と比べて、有意に減少した。流行期の胃腸炎による救急受診患者も減少した。

(瀧向透、他:日児誌 119:1087-1094, 2015)

・ロタウイルス胃腸炎入院率の減少

京都府内で小児科入院病床を有する病院にアンケート調査を行った。ワクチン導入後、ロタウイルス胃腸炎患者の入院率は有意に減少した。

(伊藤陽里、他:京都医学会雑誌 62:89-55, 2015) 7

・ロタウイルス胃腸炎入院患者の減少

2003年1月～2014年12月の期間に入院したロタウイルス胃腸炎の患者について、入院カルテを中心とした後方視的検討を行った。ロタウイルスワクチン導入前の2003～2010年の平均年間患者数は49.4例であったが、2012～2014年は26.7例と有意に低下し、46%の減少であった。

(坂田宏、他:小児感染免疫 27:3-8, 2015)

・ロタウイルス胃腸炎入院患者の減少

2010年1月～2014年12月の期間に入院したロタウイルス胃腸炎の191例(1か月～8歳)について検討した。2013年以降、ロタウイルス胃腸炎の入院症例数は有意に減少し、2014年には0歳の入院症例を認めなかった。

(中村圭李、他:日児誌 120:1105-1107, 2016)

・ロタウイルス胃腸炎入院患者の減少

2008～2016年の流行期間(12～5月)にロタウイルス胃腸炎で入院した患者を後方視的に検討した。5歳未満児の入院率(/1,000人/年)はワクチン導入前後で2.4(2008～2012年)から0.9(2012～2016年)と減少を認めた($p<0.001$)。

(岩間真弓、他:小児感染免疫 29:234-240, 2017) 8

・ロタウイルス胃腸炎外来患者の減少と軽症化効果

RV胃腸炎の外来受診数の変化を、札幌市の1小児科診療所において、2005年1月から2015年9月までの期間(ワクチン導入前7年間と導入後4年間)検討した。生後2か月から12歳までの急性胃腸炎患者1,289例(年間98~147例)を対象とした。また、札幌市と当該診療所におけるRVワクチンの推定接種率を算定した。ワクチン導入前7年間の年間RV陽性数の中央値59(46~68/年間)と比較して、RVワクチンの接種率が50%を超えた後の2014年、2015年シーズンはそれぞれ25、34と低下し、減少率はそれぞれ58%、42%であった。その発症年齢では、生後7か月から2歳未満児で減少していた。2014年、2015年シーズンのRV胃腸炎患者の中で、RVワクチン接種完了者の割合は15~24%であり、入院例はみられなかった。外来における経静脈輸液率も52%から25%に減少していた。RVワクチンの接種率が50%を超えると、RV胃腸炎患者の外来受診数を抑制し、胃腸炎の重症度を低下させる可能性が示唆された。

(中田修二、他:日児誌 121:1675-1684, 2017)

9

・Changes in the numbers of patients with acute gastroenteritis after voluntary introduction of the rotavirus vaccine in a Japanese children's primary emergency medical center

神戸こども初期急病センターにおいて、ワクチン導入前後の急性胃腸炎による受診例を後方視的に解析した。2歳未満の急性胃腸炎患者は、2011年にくらべ2014年は有意に減少していた。ロタ流行期である3-6月の急性胃腸炎患者数は、2011年の20.4%から、2014年は14.3%に減少した。一方、11-2月の急性胃腸炎患者数は2011年から2014年にかけて有意な変化はなかった。兵庫県のワクチン接種率は2011-2014年で、1%、25%、42%、49%と推計された。

(Morioka I, et al: Environ Health Prev Med. 22 (1): 15, 2017)

・Decline of rotavirus-coded hospitalizations in children under 5 years: A report from Japan where rotavirus vaccines are self-financed

Japan Medical Data Center Co., Ltdによる健康保険診療の全国データベースを用いた後方視的研究。ロタウイルス胃腸炎による入院患者数は、2009-2015年で60-70%減少した。ワクチンを接種している可能性の低い年長児への間接効果も示唆された。

(Kobayashi M, et al: Vaccine 36: 2727-2732, 2018)

10

- Impact of rotavirus vaccination on the burden of acute gastroenteritis in Nagoya city, Japan

名古屋市内の医療機関の患者データベースより、ワクチン導入前(2007～2011年)、移行期(2011～2012年)、公費助成期(2012～2016年)における、5歳未満のロタウイルス胃腸炎による入院および外来受診患者を解析し、ワクチン普及の効果を評価した。年による変動はみられたが、ワクチンの導入と公費助成制度により、特にワクチン接種対象年齢群の乳幼児における入院および外来受診は有意に減少した。公費助成開始後2年目および3年目には、5歳未満のワクチン接種対象年齢以外の群に対する集団予防効果が観察された。

(Yoshikawa T, et al: Vaccine 36: 527-534, 2017)

- Effectiveness of rotavirus vaccines against hospitalisations in Japan

秋田県の1医療機関において、2013年9月から2016年8月にロタウイルス胃腸炎で入院したロタウイルスワクチン接種対象年齢の乳幼児に対して、test-negative designの症例対照研究を行った。“vaccinated”の定義は、最低1回のRV1あるいはRV5の接種歴がある者とした。ワクチン有効率は70.4% (95% confidence interval: 36.0-86.4%, P=0.002)と算出された。

(Fujii Y, et al: BMC pediatrics 17: 156, 2017)

11

- Estimating rotavirus vaccine effectiveness in Japan using a screening method

佐賀県の6医療機関を胃腸炎症状で受診したすべての小児のカルテをレビューしてロタウイルス胃腸炎患者を同定し、これら患者におけるワクチンの接種状況をカルテのレビューまたは保護者への電話による聞き取りで調査。ワクチン出荷本数、公費助成人数、標的集団の規模に照らして、一般集団におけるワクチン接種率を推定。ワクチンの有効性をスクリーニング法で解析した。2012/13年流行期において、佐賀県のワクチン接種率は14.9%であったが、ワクチン接種を受けた患者の割合は、ロタウイルス胃腸炎と臨床診断された患者で5.1%、ロタウイルス胃腸炎で入院した患者では1.9%であった。ワクチンの有効性は各々69.5%および88.8%と推定された。(case-population study)

(Araki K, et al: Human vaccines & immunotherapeutics 12: 1244-1249, 2016)

- 症例対照研究によるロタウイルスワクチンの有効性評価

2014-15年ロタウイルス胃腸炎シーズンに佐賀県及び福岡県内の小児医療機関14施設において、2か月以上3歳未満の乳幼児を対象にtest-negative designによる多施設共同症例対照研究を実施した。ワクチンの有効率は80.2% (95% CI: 72.5-85.7)、輸液や入院を要したロタウイルス胃腸炎に対する有効性は97.3% (95% CI: 80.4-92.3)であった。

(原めぐみ、他: 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業(廣田班)平成28年度分担研究報告書)¹²

厚生労働科学研究費補助金

・平成19-21年度“医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業”
「ワクチン有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」

・平成22-24年度“医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業”
“新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業”

「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

・平成25-26年度“新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業”（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

日本医療研究開発機構研究費 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

・平成27年度「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

・平成28-30年度「ワクチンの実地使用下における有効性・安全性及びその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」

13

ロタウイルス胃腸炎サーベイランス(神谷・庵原・菅班)

	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	'17
後方視的研究	三重県													
前方視的研究	入院				三重県 (津・松阪・伊勢市)			三重・岡山県 (津・伊勢市)(倉敷市)						
					外来			三重・千葉・岡山県 (津市)(いすみ市)(倉敷市)						
遺伝子型					三重県			三重・千葉・岡山県						
調査目的	ロタウイルス胃腸炎 の疾病負担							ワクチン導入期 前後の流行疫学						

- ・研究班は平成19年度(2007年)から始まり、その後11年間にわたって継続されている。
- ・2004-07年の後方視的研究と2007年以降の前方視的研究。2011年以降、調査定点を増。
- ・2011年11月からRV1、2012年7月からRV5が、国内での使用が可能となった。
- ・ロタウイルスワクチンは任意接種であるが、年々接種率が向上している。
- ・検出ウイルスの遺伝子型を、継続して解析している。

14

1. Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. J Infect Dis 200, S140–146, 2009.
2. Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U, for the Rotavirus Epidemiology Study Group. Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: Active rotavirus surveillance in Mie prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis 64, 482–487, 2011.
3. 浅田和豊、神谷元、菅秀、長尾みづほ、一見良司、藤澤隆夫、大矢和伸、谷田寿志、田中孝明、伊東宏明、田中滋己、井戸正流、庵原俊昭、中野貴司. ワクチン導入前のロタウイルス胃腸炎入院症例の疫学調査. 日本小児科学会雑誌. 第117巻, 12号. P1851–1856, 2013.
4. Asada K, Kamiya H, Suga S, Nagao M, Ichimi R, Fujisawa T, Umemoto M, Tanaka T, Ito H, Tanaka S, Ido M, Taniguchi K, Ihara T, Nakano T. Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. WPSAR Vol 7, No 4, 2016.
5. Tanaka T, Kamiya H, Asada K, Suga S, Ido M, Umemoto M, Ouchi K, Ito H, Kuroki H, Nakano T, Taniguchi K. Changes in rotavirus genotypes before and after vaccine introduction: a multicenter, prospective observational study in three areas of Japan. JJID 70 (4):448–452, 2017.
6. Komoto S, Ide T, Negoro M, Tanaka T, Asada K, Umemoto M, Kuroki H, Ito H, Tanaka S, Ito M, Fukuda S, Suga S, Kamiya H, Nakano T, Taniguchi K: Characterization of unusual DS-1-like G3P[8] rotavirus strains in children with diarrhea in Japan. J Med Virol 90 (5):890–898, 2018

AMED 菅班 ロタウイルス胃腸炎調査チーム

分担研究者: 中野貴司(川崎医科大学)、河本聡志(藤田保健衛生大学)

協力研究者(敬称略)

国立感染症研究所

神谷 元
スタッフの皆様

藤田保健衛生大学

谷口 孝喜
スタッフの皆様

伊勢赤十字病院

井上 正和
東川 正宗
伊藤 美津江
一見 良司
スタッフの皆様

NHO三重病院

菅 秀
谷口 清州
中村 晴奈
杉浦 勝美
藤澤 隆夫
長尾 みづほ
根来 麻奈美
木下 麻衣子
スタッフの皆様

NHO三重中央医療センター

井戸 正流
田中 滋己
盆野 元紀
小川 昌宏
スタッフの皆様

うめもとこどもクリニック

梅本 正和
スタッフの皆様

落合小児科医院

落合 仁
スタッフの皆様

外房クリニック

黒木 春郎
スタッフの皆様

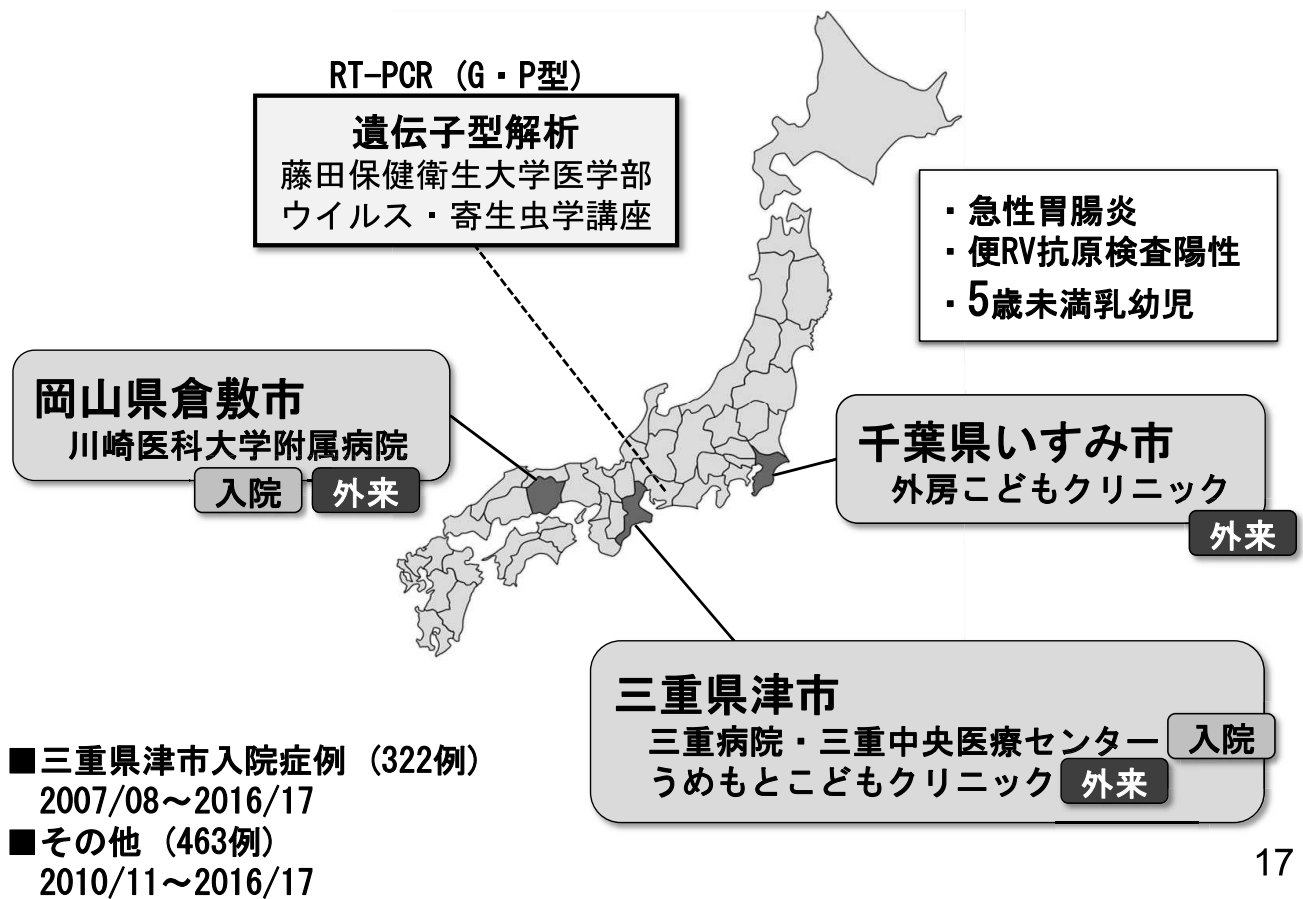
亀田総合病院

伊東 宏明

川崎医科大学

田中 孝明
尾内 一信
スタッフ一同

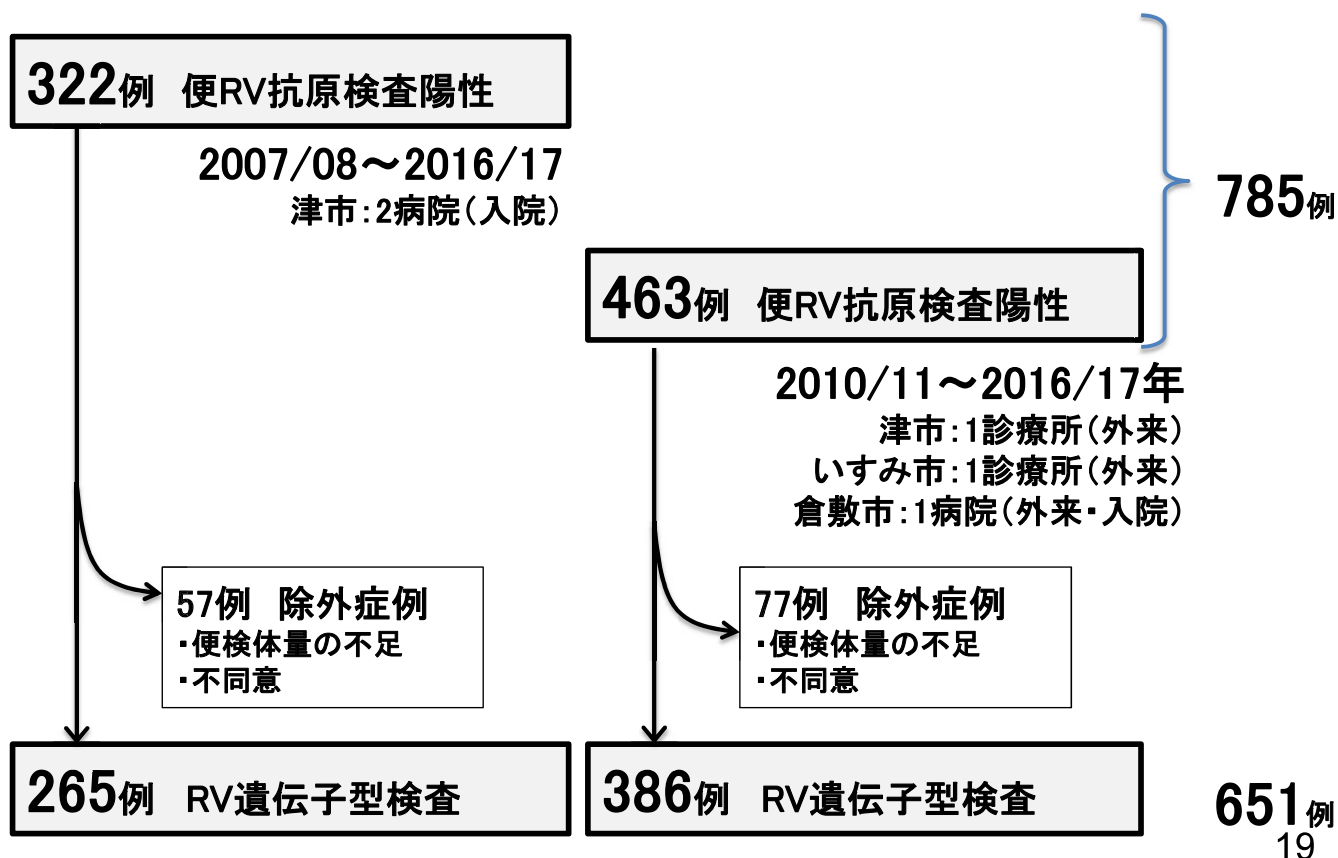
前方視的・多施設共同・記述疫学研究



研究の対象と方法

デザイン	前方視的・多施設共同・記述疫学研究
調査地域・期間	津市(入院) 2007年10月~2017年9月 (10シーズン) 津・いすみ市(外来)・倉敷市(外来・入院) 2010年10月~2017年9月 (7シーズン)
対象	臨床所見から急性胃腸炎が疑われ、 便RV抗原迅速検査陽性の5歳未満乳幼児
検体採取	自然排泄便を迅速検査後、凍結保存
遺伝子検査	RT-PCRを用いてRVのG・P型を判定

症例と便検体のデータフロー

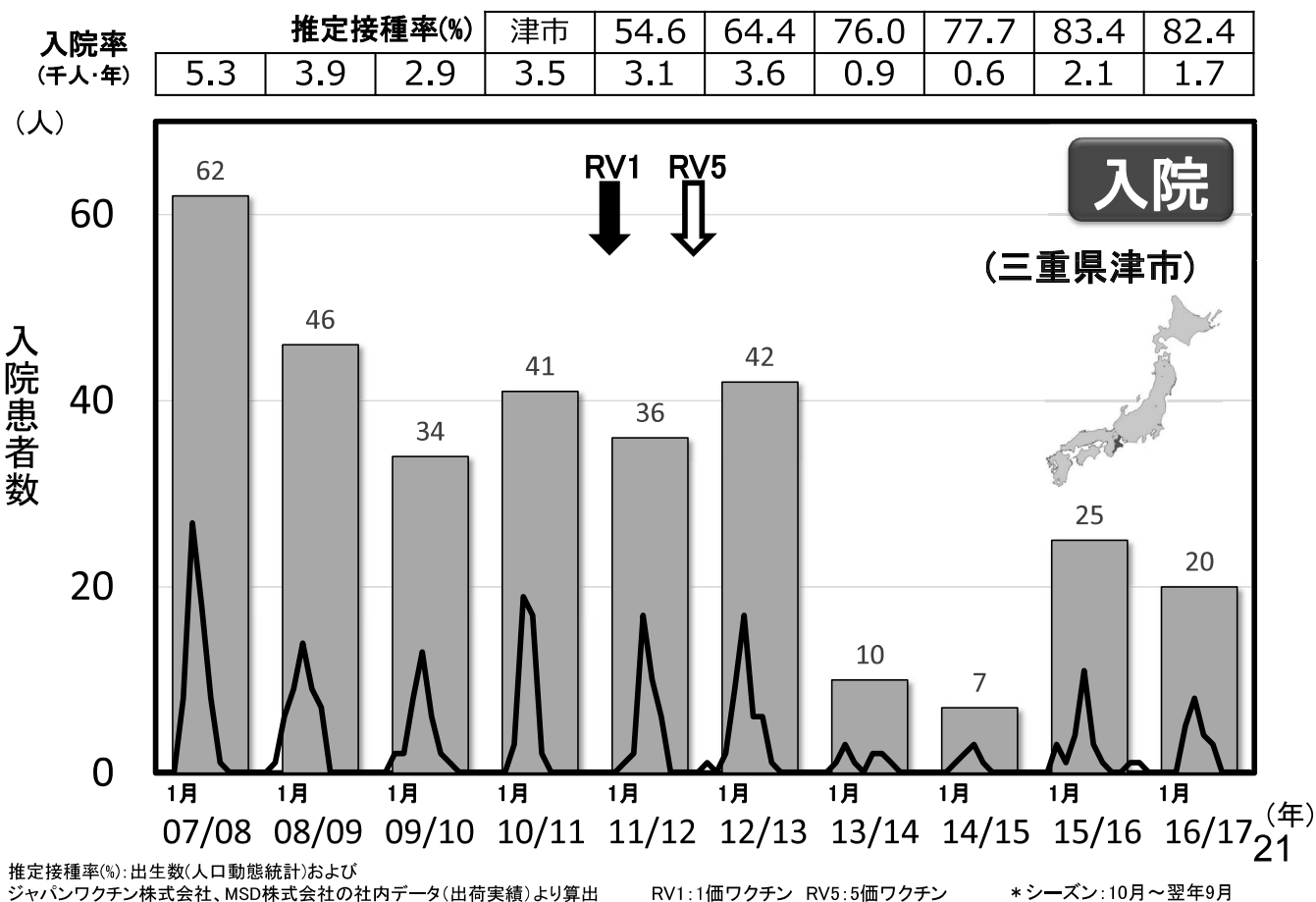


推定接種率(%)の算出方法

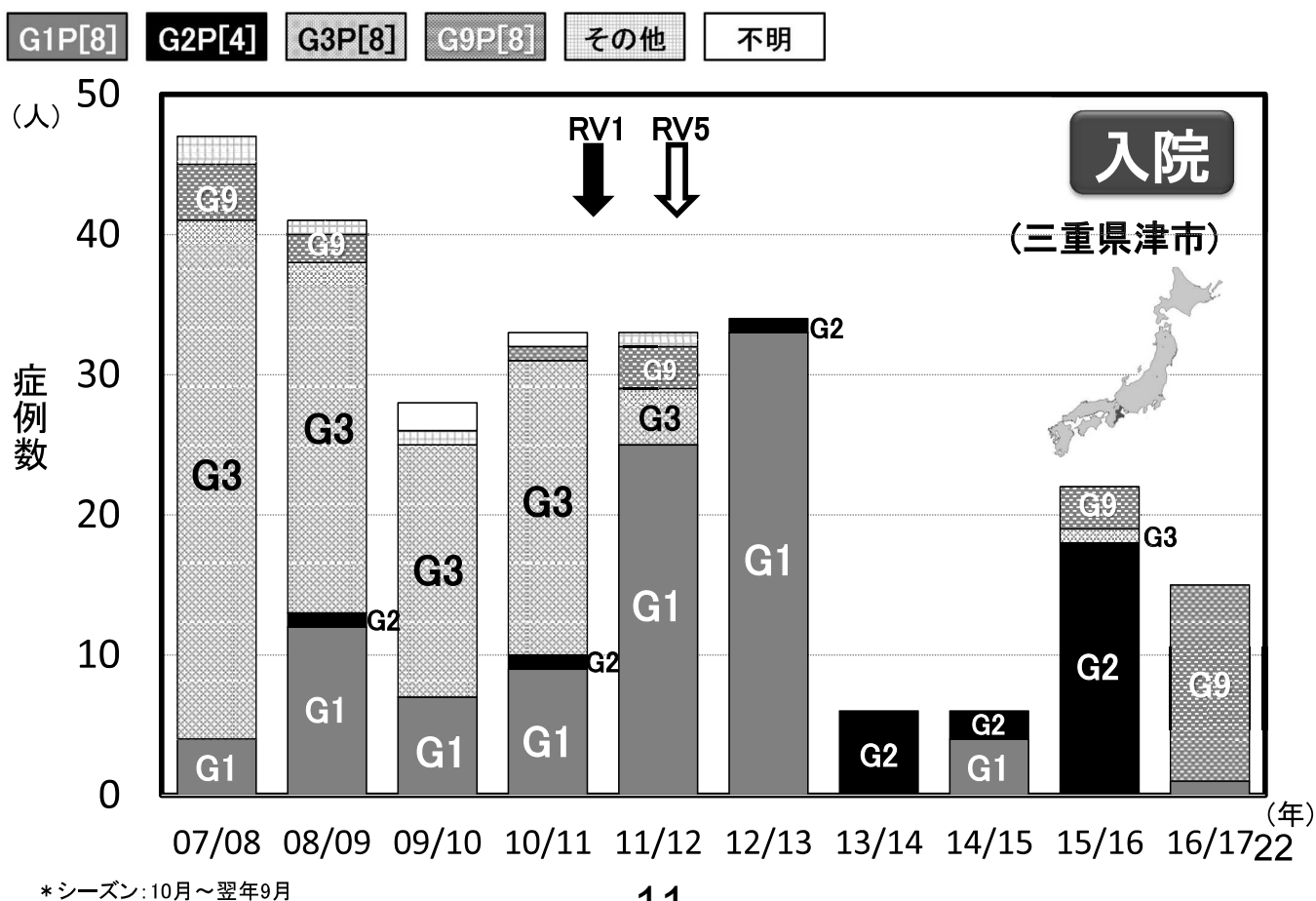
$$\frac{\frac{\text{推定接種人数 (RV1)}}{\text{RV1出荷本数 (年間)}} + \frac{\text{推定接種人数 (RV5)}}{\text{RV5出荷本数 (年間)}}}{2 + 3} \times 100\%$$

年間出生数

RV胃腸炎入院患者数



RV胃腸炎入院症例



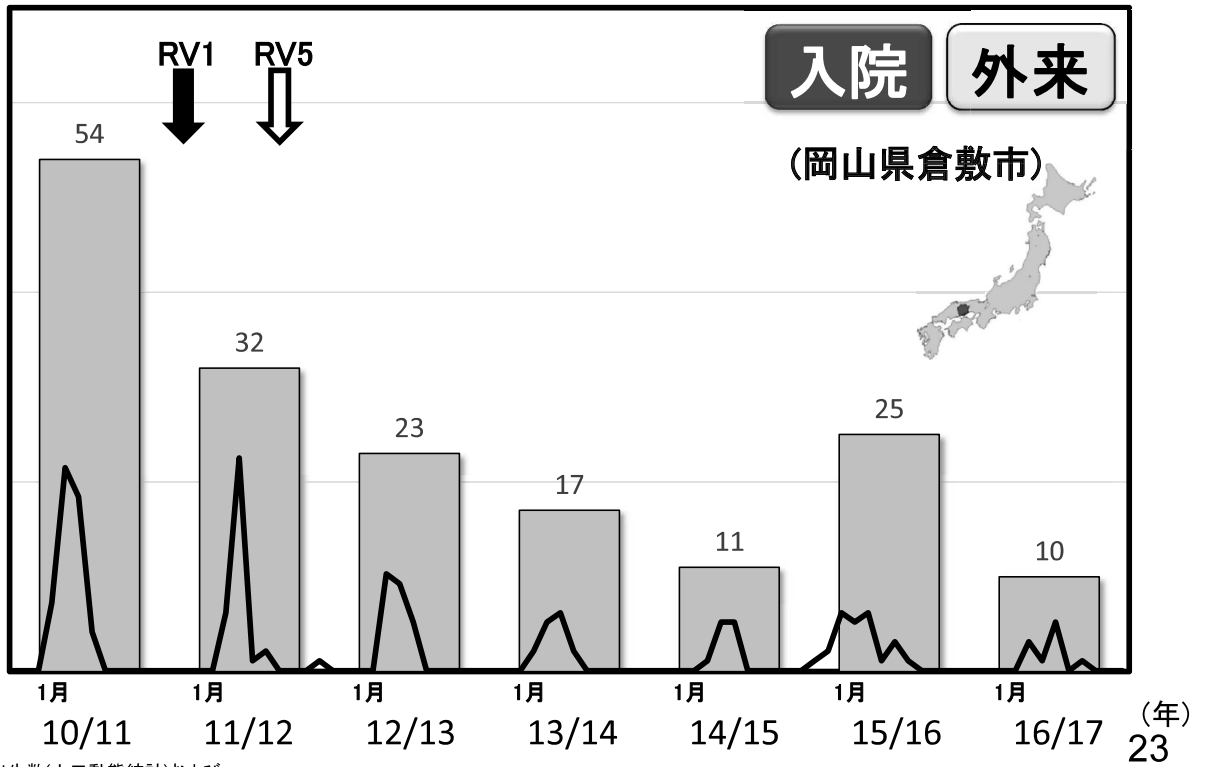
RV胃腸炎入院・外来患者数

推定接種率(%)

岡山市	29.4	44.5	52.6	61.0	64.7	70.2
倉敷市	20.0	38.0	47.8	58.7	64.4	69.0
総社市	17.9	47.0	60.1	73.6	77.7	78.5

(人)

入院・外来患者数



推定接種率(%): 出生数(人口動態統計)および
ジャパンワクチン株式会社、MSD株式会社の社内データ(出荷実績)より算出

RV1: 1価ワクチン RV5: 5価ワクチン

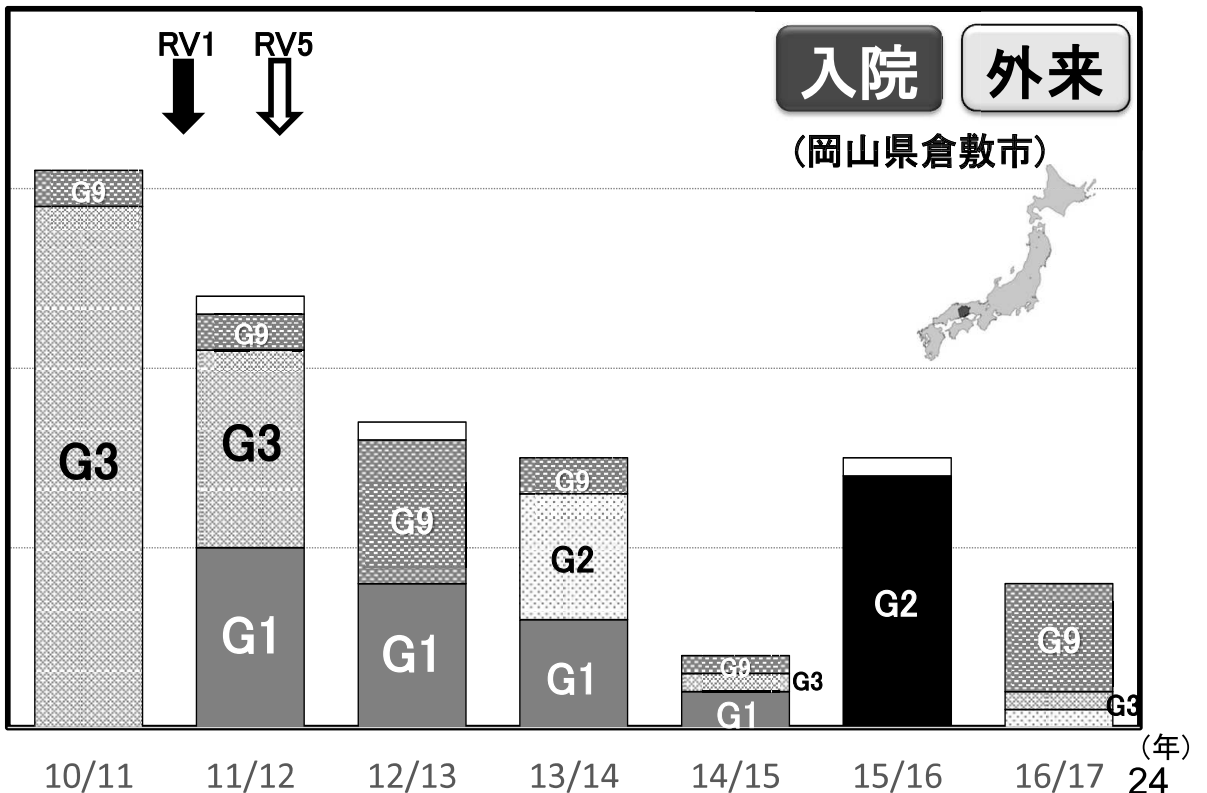
* シーズン: 10月~翌年9月

RV胃腸炎入院症例

G1P[8] G2P[4] G3P[8] G9P[8] その他 不明

(人)

症例数

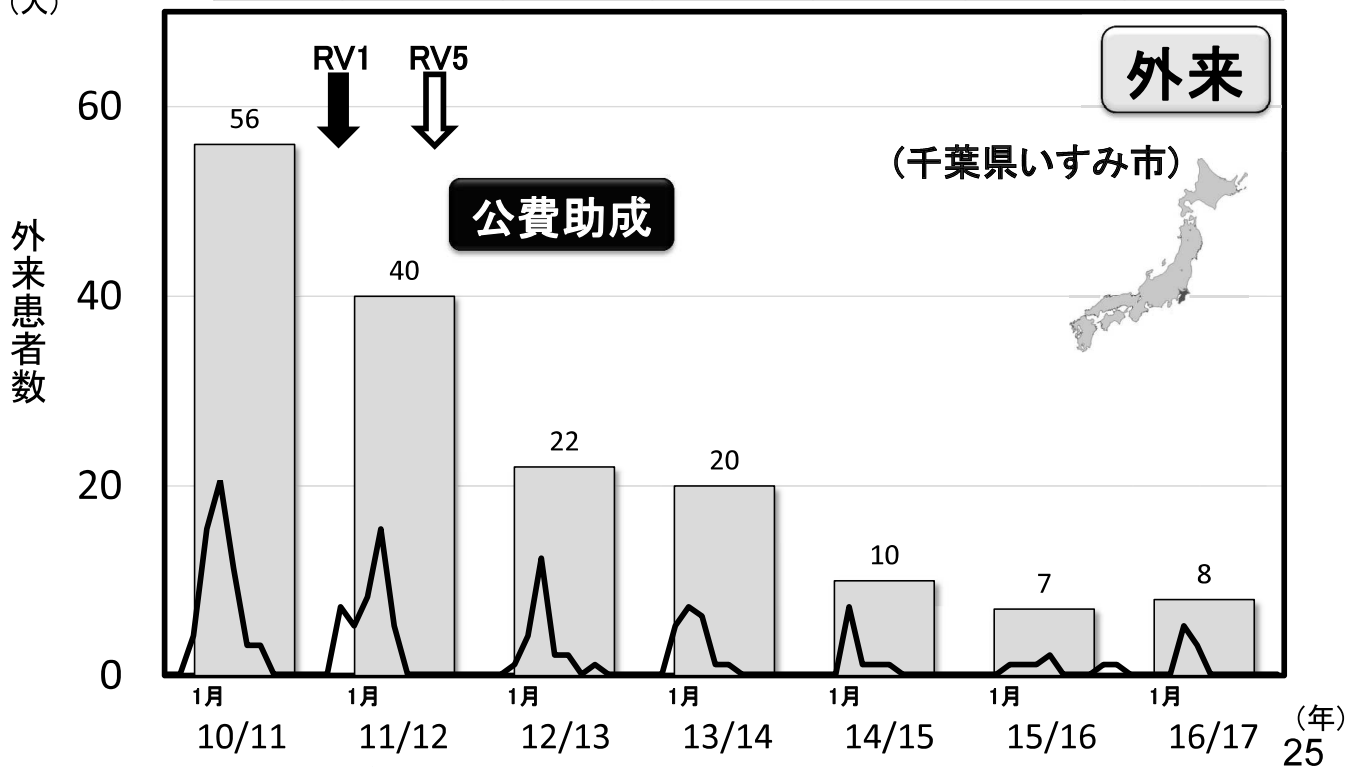


* シーズン: 10月~翌年9月

RV胃腸炎外来患者数

推定接種率(%)	いすみ市	132.0	147.4	171.2	149.9	146.4
	茂原市	52.2	68.8	76.5	85.5	99.5
	長生郡	7.3	7.4	8.4	8.8	11.5
			10.7			

(人)



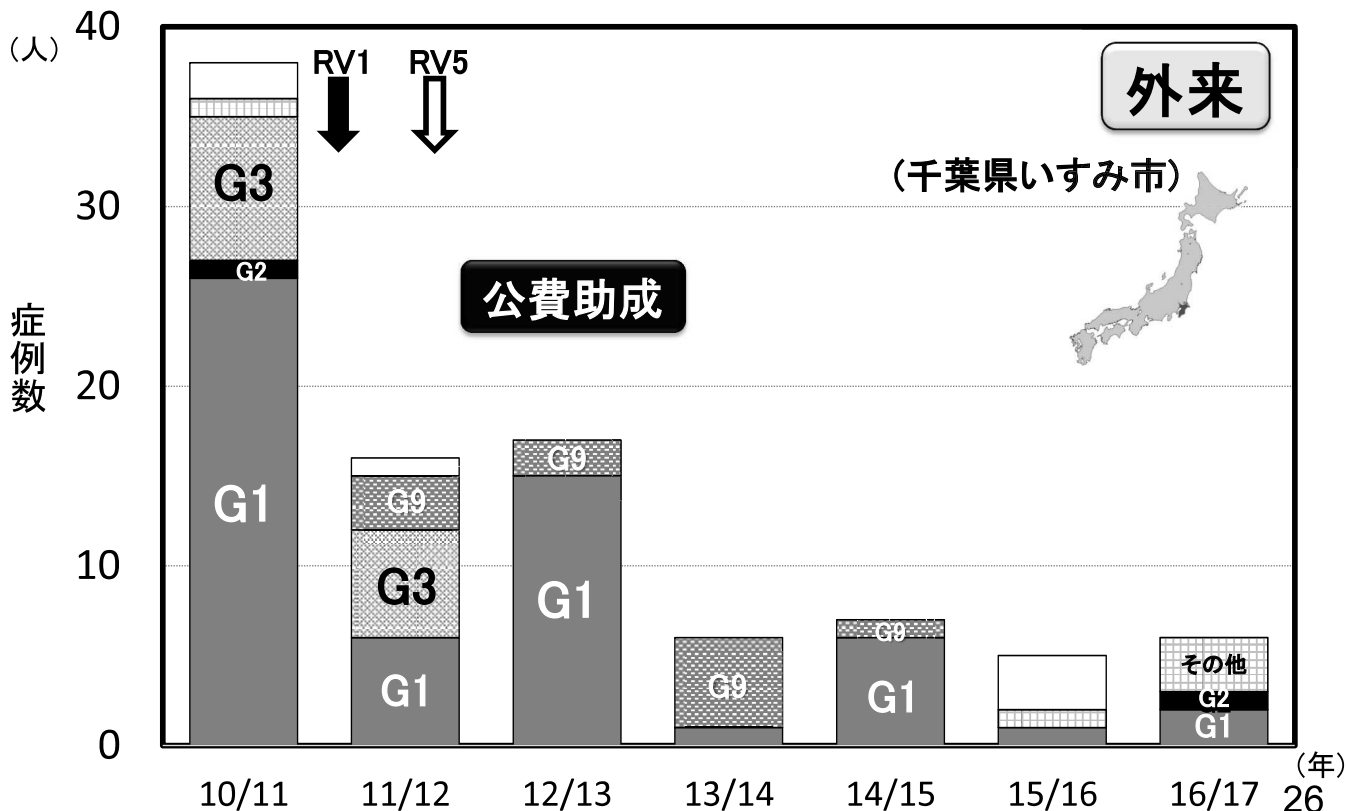
推定接種率(%)：出生数(人口動態統計)および
ジャパンワクチン株式会社、MSD株式会社の社内データ(出荷実績)より算出

RV1：1価ワクチン RV5：5価ワクチン

*シーズン：10月～翌年9月

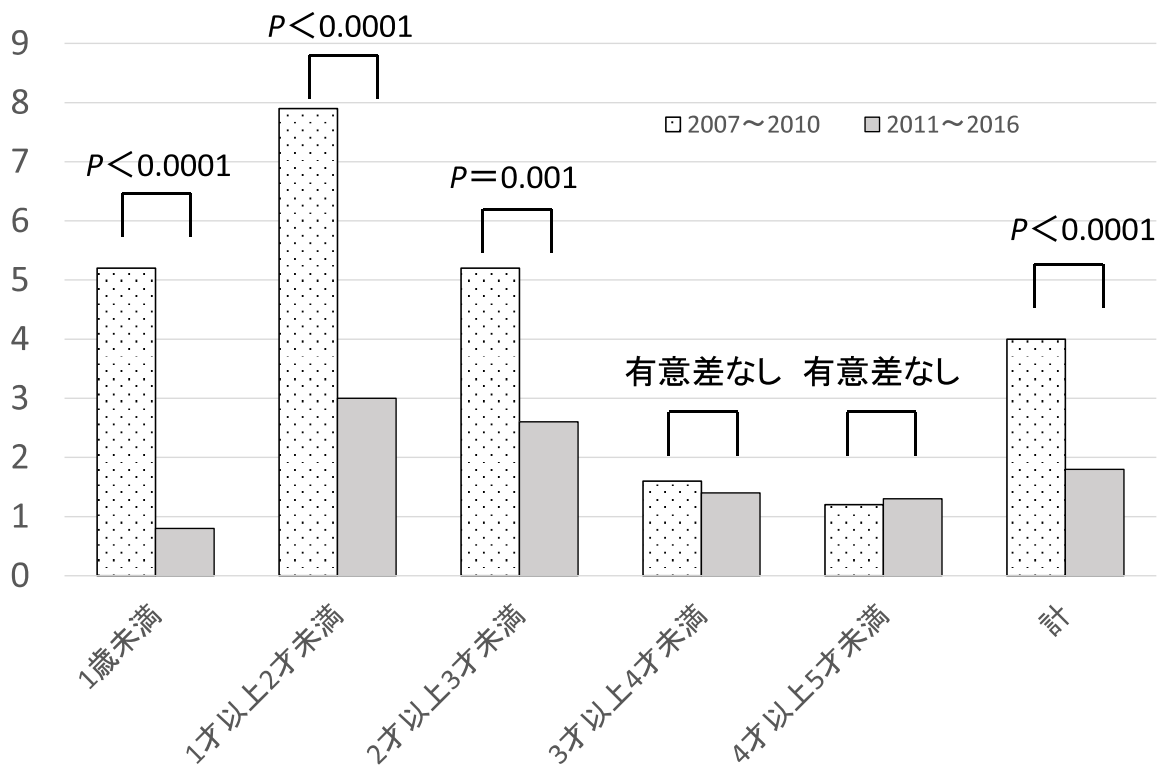
RV胃腸炎外来患者数

G1P[8] G2P[4] G3P[8] G9P[8] その他 不明



*シーズン：10月～翌年9月

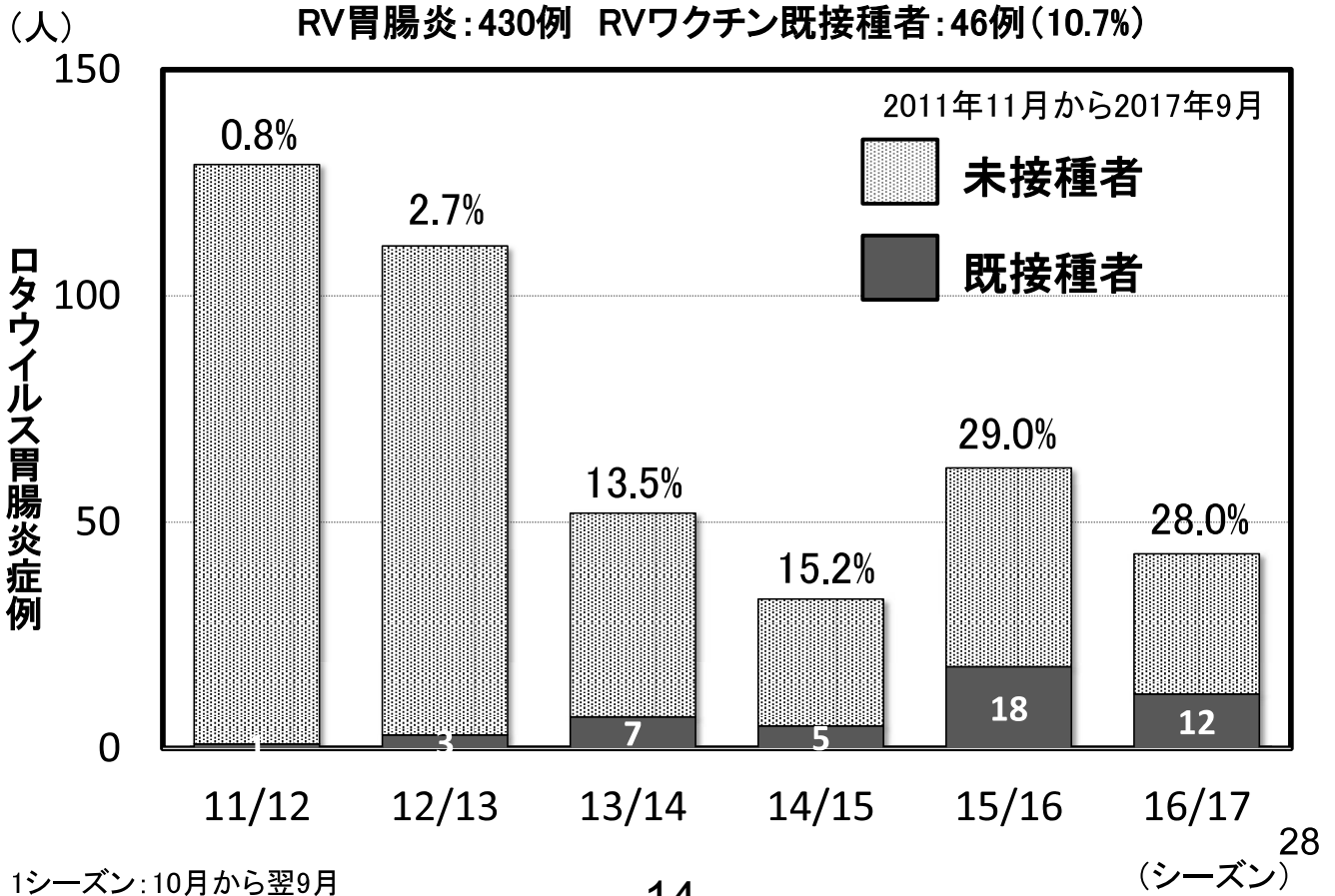
津市におけるロタウイルス胃腸炎入院 年齢別入院率 2007~2010年/2011~2016年 津市内在住 0~4歳児



27

ロタウイルスワクチン既接種者の発症例

RV胃腸炎: 430例 RVワクチン既接種者: 46例 (10.7%)




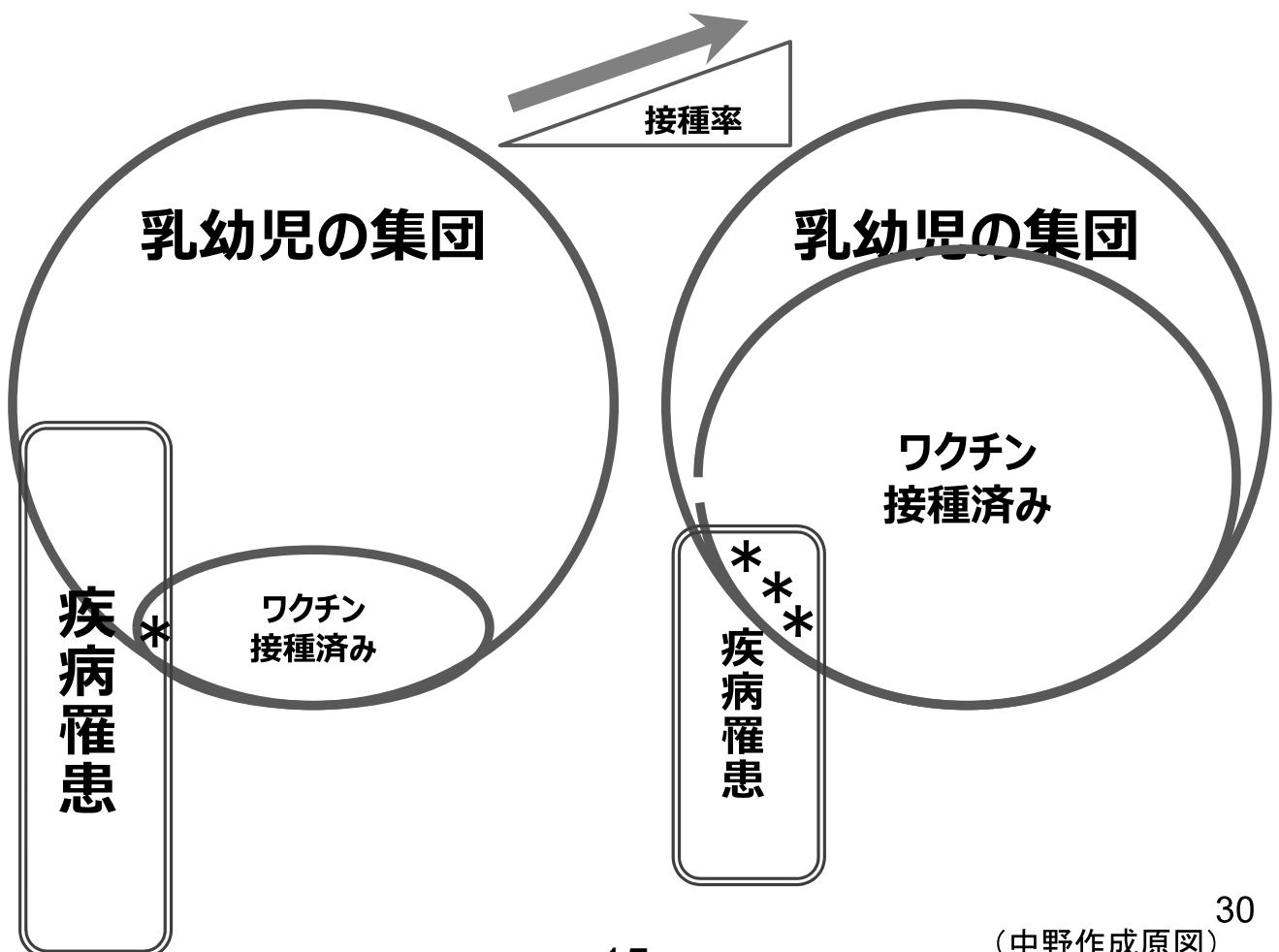
28

RVワクチン既接種者の発症例

2011年11月から2017年9月

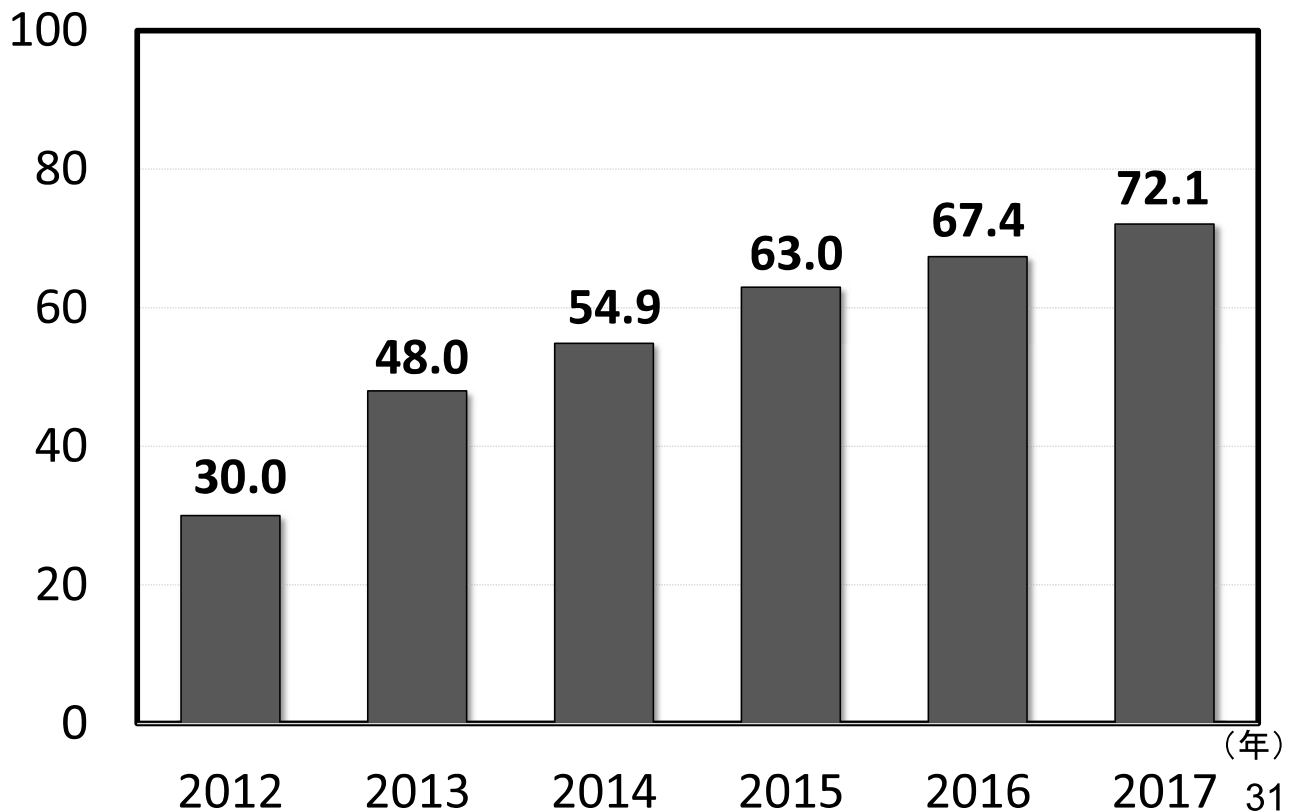
	未接種者	既接種者	
症例数	384例	46例	
月齢:中央値	20 (1-59)	15 (2-40)	$p=0.001^*$
男児	53.1%	63.0%	$p=0.21^{**}$
入院	46.4%	32.6%	$p=0.09^{**}$
発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	62.0%	48.9%	$p=0.10^{**}$
脱水 ($\geq 5\%$)	19.4%	10.0%	$p=0.32^{**}$

*U test **Fisher's exact test (Analyzed by  R29)



ロタウイルスワクチンの推定接種率(全国)

(%)



推定接種率(%): 出生数(人口動態統計)および
ジャパンワクチン株式会社、MSD株式会社の社内データ(出荷実績)より算出

ロタウイルス胃腸炎とロタウイルスワクチンの有効性について

1. ロタウイルス胃腸炎は、流行規模や流行するウイルスタイプに年較差や地域差がある。
2. ロタウイルスワクチンの普及により、外来受診数や入院患者数を減少させる効果が期待できる。
3. 公費助成が実施されている地域以外でも、ロタウイルスワクチンの接種率は年々上昇しており、子育て世代からの要望度が高いワクチンと考えられる。