

第 43 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応 検討部会、令和元年度第 8 回薬事・食品衛生審議会医薬品 等安全対策調査会	資料 17
2019(令和元)年 9 月 20 日	

ロタウイルスワクチンの副反応疑い報告基準について

○ 予防接種法における副反応疑い報告制度について

制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

報告の義務【予防接種法第 12 条 1 項】（参考資料 1）

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第 5 条（いわゆる「副反応疑い報告基準」（参考資料 4））に規定する症状を診断した場合



- ロタウイルスワクチンを定期接種に位置付けるにあたり、副反応疑い報告基準を定める必要がある。
- 具体的には、副反応疑い報告の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。
- あわせて、副反応疑い報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの期間の設定についても整理する必要がある。

○ 副反応疑い報告基準の設定の考え方について

(平成 25 年 1 月 23 日の予防接種部会「副反応報告基準作業班からの報告」(参考資料 5) を参照)

基本的な考え方

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

重篤な症状について

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

重篤とはいえない症状について

- 薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても、

- ① 入院を要する場合や
 - ② 死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合
- であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

○ ロタウイルスワクチンの副反応疑い報告基準の設定について

1. 添付文書に「重大な副反応」として記載されている症状について

(1) 添付文書上の「重大な副反応」について（参考資料6）

- ロタウイルスワクチンの添付文書上、「重大な副反応」は以下のとおり。
 - ロタリックス[®]（GSK）：なし
 - ロタテック[®]（MSD）：アナフィラキシー

(2) 他のワクチンの報告基準で既に設定されているか否かについて（参考資料4）

- アナフィラキシーについては、定期接種に位置付けられている全てのワクチンの報告基準で既に設定されており、発生までの時間は「4時間」とされている。

<参考> 副反応疑い報告等におけるアナフィラキシー^{*}の報告数（資料12、13）

ロタリックス[®]：24件（接種可能延べ人数（回数） 5,113,389）
⇒ 0.47件／10万接種

ロタテック[®]：15件（接種可能延べ人数（回数） 4,320,829）
⇒ 0.35件／10万接種

※ 平成25年4月～令和元年6月30日までの医療機関からの報告と製造販売業者からの報告に基づき、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応の報告数を計上。

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

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

- 海外において、ロタウイルスワクチンの接種後、腸重積症の発症リスクが増加するという報告があり、日本においても、ワクチン接種後に腸重積症の発症率が増加するリスクは否定できないとされている。(参考資料7)

(参考) 腸重積症の概要

口側腸管が肛門側腸管に引き込まれ、腸管壁が重なり合った状態によって引き起こされる腸閉塞症を腸重積症という。器質的病変が腸重積症の誘因となる場合もあるが、多くの場合は原因が特定できない特発性腸重積症である。

発症年齢は、1歳未満の乳児が半数以上を占め、3か月未満、6歳以上は少ない。また、日本の厚生労働科学研究班による調査では、1歳未満の腸重積症による入院率は99.6/10万人・年であった。

治療については、重症度に応じて治療法が選択される。軽症・中等症の場合はまず非観血的整復を行い、不成功の場合は外科的対応が可能な医療施設において非観血的整復又は外科的処置による観血的整復若しくは腸管切除を行う。重症の場合は、集中治療が可能な医療施設において、外科的処置による観血的整復又は腸管切除を行う。

参考：エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン（監修：日本小児救急医学会）

(1) 他のワクチンの報告基準で既に設定されているか否かについて(参考資料4)

- 腸重積については、他のワクチンの副反応疑い報告基準において、設定されていない。

(2) 腸重積症の報告期間の設定に関する考え方について

- 複数の国々からロタウイルスワクチン接種後、特に初回接種後1週間以内の腸重積症発症率が自然発症率よりも増加すること（相対リスクの増加）が報告された。また、一部の報告では2回目接種後の8～21日においても腸重積症発症の相対リスクが統計学的に優位に増加するとの報告がある。なお、3回目接種後は増加のエビデンスは示されていない。(参考資料8)
- 日本においても、海外の報告と同様に、1回目のワクチン接種後1週間以内に腸重積を発症するリスクが増加することが示されている。(参考資料7)

○ 日本におけるワクチン発売後の企業への報告データ（表 1）によると、以下である。

- ・ ロタリックス®については、1回目接種及び2回目接種後7日以内に発症する腸重積症の報告数及び割合が最も多い。
- ・ ロタテック®については、1回目接種後7日以内に発症する腸重積症の報告数及び割合が最も多い。

（表 1）ロタウイルスワクチン接種から腸重積症発症までの日数

	ロタリックス®		ロタテック®		
	1回目	2回目	1回目	2回目	3回目
0-7日	66 (73%)	28 (36%)	31 (54%)	6 (21%)	13 (31%)
8-14日	10 (11%)	13 (17%)	7 (12%)	4 (14%)	6 (14%)
15-21日	3 (3%)	7 (9%)	10 (18%)	7 (25%)	2 (5%)
22-28日	8 (9%)	4 (5%)	1 (2%)	5 (18%)	6 (14%)
29日以降	4 (4%)	26 (33%)	8 (14%)	6 (21%)	15 (36%)
総数	91	78	56	28	42

※ ロタリックス®については、販売開始(2011年11月21日)から2019年6月30日、ロタテック®については、販売開始(2012年7月20日)から2019年6月30日に入手したデータ。(資料14を元に事務局で加工)

<参考> 米国のワクチン有害事象報告システム (Vaccine adverse event reporting system: VAERS) では、接種後21日までに発症した腸重積について、報告を義務付けており、VAERSデータベースに報告されたロタウイルスワクチン接種後の腸重積症は、接種から7日までに発症したものが49.6%、8日~14日に発症したものが11.3%、15~30日に発症したものが14.7%となっている。(参考資料9)

○ 月齢3か月頃以降、徐々に腸重積症の発症率が増加することから、好発時期から一定程度の余裕をもって報告した場合、その他の原因による紛れ込みが増加する可能性が高くなる。(参考資料7)

腸重積症の多くは入院が必要であるなど、重篤になる可能性のある疾患であり、かつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、腸重積症をロタウイルス感染症に係る定期接種後の副反応疑い報告の対象としてはどうか。

また、腸重積症の報告期間については、

- ・ 海外の複数の国から、初回接種後 1 週間以内の腸重積症発症率が自然発症率よりも増加すること（相対リスクの増加）が報告されている。また、一部の報告では、2 回目接種後 8～21 日においても腸重積症発症の相対リスクが統計学的に優位に増加するとの報告がある。
- ・ 国内においても、1 回目のワクチン接種後 1 週間以内に腸重積症を発症するリスクの増加が報告されている。また、企業への報告データでは、ロタリックスの 1 回目接種、2 回目接種およびロタテックの 1 回目接種において、接種後 1 週間以内の腸重積発症が最も多い。
- ・ 副反応疑いの報告期間については、「好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定める」とこととしているが、一方で腸重積症は月齢 3 か月頃以降に徐々に増加することが知られているため、長い期間設定により、(ワクチンによらない)紛れ込みが増加する可能性が高くなる。
- ・ 米国では、接種後 21 日までの報告を義務づけている。

等を総合的に勘案し、接種後 21 日以内に確認されたものを報告対象としてはどうか。

3. ロタウイルス感染症の副反応疑い報告基準について

○ 以上を踏まえ、下記のとおりとしてはどうか。

症状	期間
①アナフィラキシー	4 時間
②腸重積症	21 日
③その他※	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間
※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの	