

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18

2019(令和元)年9月20日

## 腸重積症の発症数のモニタリング方法について

# ワクチン評価に関する小委員会での検討結果

## ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ\*における記載

### 小委員会での議論のポイント（抜粋）

#### 2. ロタウイルスワクチンの安全性について

- 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ることから、わが国においても腸重積症の発症率のデータの整理が必要と考えられた。

#### 4. 技術的な課題①「腸重積症のベースラインデータの整理」について

わが国において、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積症の発症率が増加するリスクを否定することはできないが、このリスクは大きいものではないと考えられた。

- 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を踏まえると、ロタウイルスワクチンの初回接種は、早い時期に実施することが必要であると考えられた。
- ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
  - ・ 副反応疑い報告等によって報告される腸重積の報告数が見かけ上増加した場合であっても、必ずしも腸重積症の発症数全体の増加を意味しないことに留意が必要ではないか
  - ・ 腸重積症全体の発症数が増加していないことを確認する観点から、研究班によるサーベイランスや、NDBを活用したモニタリングを合わせて実施する必要があるのではないかと

といった意見があった。

#### 5. 技術的な課題②「リスクベネフィット分析」について

わが国におけるロタウイルスワクチンによるリスク（副反応によって生じうる腸重積症）とベネフィット（ワクチンによって予防されるロタウイルス胃腸炎入院例）とを比較した結果、ロタウイルスワクチンの接種を推奨している諸外国の報告と同様に、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられた。

- ロタウイルス感染症を予防接種法の対象疾病とすることは、リスクベネフィットの観点からは問題ないと考えられた。

\*ロタウイルスワクチンの技術的な課題に関する議論のとりまとめ（令和元年●月●日）

# ワクチン評価に関する小委員会での検討結果

## ワクチン評価に関する小委員会とりまとめ\*における記載

### 「とりまとめ」本文（抜粋）

#### 4. 技術的な課題①「腸重積症のベースラインデータの整理」について

- 腸重積症の発症数と報告数との関係については、以下のような点が確認された。
  - ① ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
    - ・ 副作用等報告（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）に加えて副反応疑い報告（予防接種法）が実施されるようになること
    - ・ 腸重積症に関する認知度が向上することなどにより、定期接種化前後で腸重積症の報告数が増加する可能性が、事前に予測されること。
  - ② 副反応疑い報告では、ワクチンを接種して一定期間経過後に発症した、接種と因果関係のない腸重積症は報告されないことから、腸重積症の全発症数と、定期接種化後に副反応疑い報告等によって報告される腸重積症の報告数とは、差が生じる。
  - ③ 定期接種化後も、腸重積症に関する認知度の向上など、発症数の変化以外の要因によっても報告数は変動しうる。
- こうしたことから、ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
  - ・ 副反応疑い報告等によって報告される腸重積症の報告数が見かけ上増加した場合であっても、必ずしも腸重積症の発症数全体の増加を意味しないことに留意が必要ではないか
  - ・ 腸重積症全体の発症数が増加していないことを確認する観点から、研究班によるサーベイランスや、NDBを活用したモニタリングを合わせて実施する必要があるのではないかといった意見があった。

\*ロタウイルスワクチンの技術的な課題に関する議論のとりまとめ（令和元年●月●日）

# 腸重積のベースラインデータ①

- 海外では、ロタウイルスワクチンの初回接種 1 週間以内や、ワクチン接種後の 3 か月未満児について、腸重積の発症率が自然発症率よりも増加することが報告されている。
- ロタウイルスワクチンの安全性を継続的に評価する観点から、ワクチン評価に関する小委員会において、腸重積の発症率のベースラインデータ及びワクチン導入に伴う腸重積症の発症率の変化について整理した。

第12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 資料3より

## ① 腸重積の発症率のベースラインデータ

⇒ 日本の乳幼児の腸重積のベースラインの発症率\*は、海外と比較して相対的に高い値

\*9地域 (7県, 2 地域) において調査を実施。  
研究実施地域で全国の 1 歳未満人口の13%をカバー

### 諸外国の1歳未満児の腸重積症の状況と国内の比較

国又は地域	腸重積による入院率 (/100,000人・年)	外科的処置の 施行割合 (%)	著者(参考文献)	発行人
ラテンアメリカ	51.0	84	Abete et al	2002
ベトナム	302.0	12-20	Bines et al	2003
スイス	38.1	23	Buettcher et al	2003-2006
ニュージーランド	65.1	...	Chen et al	1998-2002
台湾	68.4	31	Ho et al	1999-2001
英国	66.0	...	Gay et al	1994
オーストラリア	81.0	...	Justice et al	2000
デンマーク	68.8	...	Fisher et al	2001
香港	88.2	23	Nelson et al	1997-1999
チリ	51.0	78	O'Ryan et al	2000-2001
ベネズエラ	35.0	88	Perez-Schaal et al	1998-2001
パナマ	30.0	68	Saez-Llorens et al	1998-2002
米国	33.6	51	Tate et al	2004
日本	99.6	8.9	本調査 (in preparation)	2007-2014

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日)  
資料4-3 大石班スライド番号12より

## ② ワクチン導入に伴う腸重積の発症率の変化①

⇒ 日本のワクチン導入前後の腸重積の発症率\*について、

- ・ 1 歳未満については、明らかな増加なし
- ・ 月齢 3 か月の児については、増加傾向 (統計的有意差なし)

※月齢 3 か月頃から腸重積のベースラインの発症率が増加

注: ワクチン導入後の発症率のデータについては、ワクチン接種群とワクチン非接種群の双方が含まれていることに注意が必要

### ワクチン導入後 月齢別の腸重積症発生率: 1歳未満

Age (months)	Pre-vaccine Era <sup>§</sup>		Post-vaccine Era <sup>¶</sup>		Rate Ratio <sup>†</sup> (95%CI)
	Cases	Incidence Rate*	Cases	Incidence Rate*	
0	1	1.8	0	0.0	0 (0.0, 70.9)
1	7	12.8	0	0.0	0 (0.0, 1.3)
2	9	16.5	2	6.7	0.4 (0.04, 1.9)
3	19	34.8	19	63.2	1.8 (0.9, 3.6)
4	39	71.4	22	73.2	1.0 (0.6, 1.8)
5	52	95.1	29	96.5	1.0 (0.6, 1.6)
6	70	128.1	35	116.4	0.9 (0.6, 1.4)
7	96	175.6	59	196.3	1.1 (0.8, 1.6)
8	94	172.0	42	139.7	0.8 (0.6, 1.2)
9	108	197.6	54	179.6	0.9 (0.6, 1.3)
10	92	168.3	40	133.1	0.8 (0.5, 1.2)
11	87	159.2	37	123.1	0.8 (0.5, 1.1)
< 1 year old	674	102.8	339	94.0	0.9 (0.8, 1.0)

\* 100,000人年あたり, <sup>§</sup>2007-2011年, <sup>¶</sup>期間 2012-2014年9月30日

† Fisherの正確検定

第9回ワクチン評価に関する小委員会 (2018年6月28日)  
資料4-3 大石班スライド番号14より

# 腸重積のベースラインデータ②

第12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 資料3より

## ◎ワクチン導入に伴う腸重積の発症率の変化②

⇒ 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

【結果－追加調査】  
Self Control Case Series法によるロタウイルスワクチン接種後

国名	接種回数	リスク期間	症例:対照	RR using SCCS	95% CI	文献	備考
シンガポール	1	1-7日	2:18	8.36	2.42-28.96	Yung et al	RV1
	2	1-7日	1:17	3.09	0.41-23.37		
オーストラリア	1	1-7日	5:97	6.76	2.4-19.01	Carlin et al	RV1
	2	1-7日	5:97	2.84	1.1-7.34		RV5
	1	1-7日	7:99	9.89	3.7-26.42		
メキシコ	1	1-7日	24:250	5.3	3-9.3	Patel et al	RV1
	2	1-7日	13:235	1.8	0.9-3.8		
ブラジル	1	1-7日	4:317	1.1	0.3-3.3	Patel et al	RV1
	2	1-7日	21:279	2.6	1.3-5.2		
	1	1-7日	13:72	6.55	2.75-15.6		RV1
日本	2	1-7日	0:68	0.17	0.02-1.63	大石班研究結果	RV5
	3	1-7日	1:28	0.55	0.06-4.64		

第9回ワクチン評価に関する小委員会（2018年6月28日）  
資料4-3 大石班スライド番号17より

## <参考> 国内での製造販売後のデータ

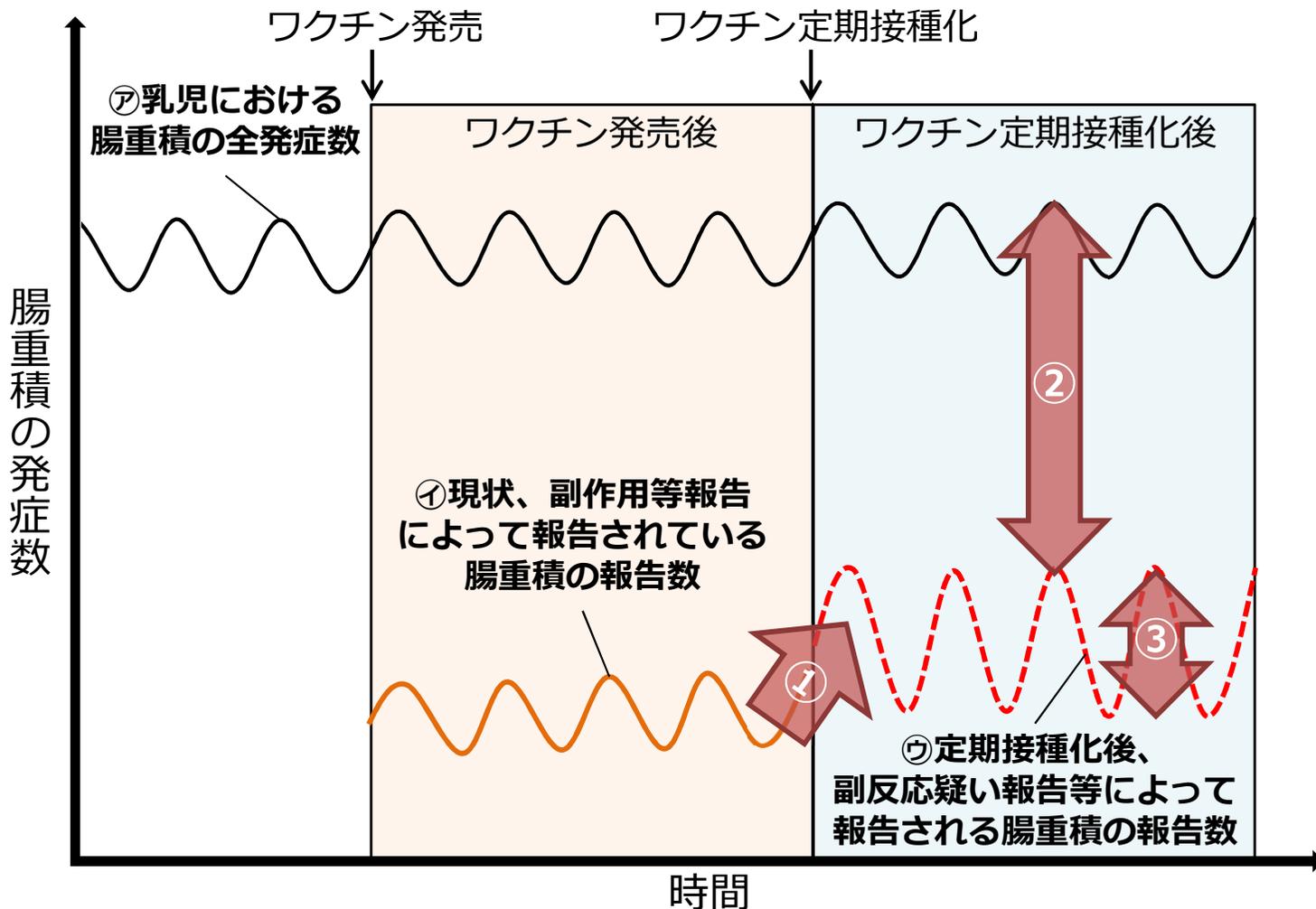
	ロタテック	ロタリックス
副作用等報告※1 2018年 10月31日まで	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断確定数：121例（<b>出荷10万本あたり3.0例※2</b>）</li> <li>⇒入院105例、外科手術18例（うち3例は腸切除）、死亡0例</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断確定数：171例（<b>出荷10万本あたり3.3例※2</b>）</li> <li>⇒入院157例、外科手術23例（うち6例は腸切除）、死亡0例</li> </ul>
企業による 特定使用 成績調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種後1歳までを観察期間（10,770例を解析）</li> <li>13例に腸重積症が報告（疑いを含む）、<b>発症率※3は159.1/10万人年</b>（95%信頼区間：84.7~272.0）</li> <li>⇒ブライトン分類レベル1 12例、観血的整復術 3例</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種後1歳までを観察期間（10,815例を解析）</li> <li>5例に腸重積症が報告（疑いを含む）、<b>発症率※3は47.4/10万人年</b>（95%信頼区間：15.4~110.7）</li> <li>⇒ブライトン分類レベル1 2例、観血的整復術 0例</li> </ul>

- ※1 副作用等報告の対象となる症例は、ワクチンの使用による副作用等について、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断された症例であることから、発症した全ての腸重積が報告されるわけではないことに注意が必要
- ※2 ロタテックは3回接種、ロタリックスは2回接種であることに注意が必要
- ※3 診断確定した腸重積の発症率については、ブライトン分類レベル1の割合（ロタテックは12/13、ロタリックスは2/5）を考慮することが必要

# <参考>腸重積の発症数と報告数との関係（イメージ）

第12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 資料3

- ① ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、
  - ・副作用等報告（医薬品医療機器等法）に加えて副反応疑い報告（予防接種法）が実施されるようになること
  - ・腸重積に関する認知度が向上すること
 などにより、定期接種化前後で腸重積の報告数が増加する可能性がある（㊦→㊧）。
- ② 副反応疑い報告では、ワクチンを接種して一定期間経過後に発症した、接種と因果関係のない腸重積は報告されないことから、腸重積の全発症数（㊦）と、定期接種化後に副反応疑い報告等によって報告される腸重積の報告数（㊧）とは、差が生じる。
- ③ 定期接種化後も、腸重積に関する認知度の向上など、発症数の変化以外の要因によっても報告数は変動しうる。



## 各制度の報告要件

医薬品医療機器等法（第68条の10第1項及び第2項抜粋）

○医薬品等の製造販売業者等  
 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったとき

○医療機関等の医師等  
 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき

予防接種法（第12条第1項抜粋）

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

※対象疾病・症状・接種後の期間を規定

# モニタリング方法① 研究班によるサーベイランスについて

- 研究班により2007年から2013年までの間、国内における腸重積症の発生頻度に関して、調査が行われてきた。
- こうした調査を、定期接種化後も行うことにより、腸重積症発生頻度の変化をモニタリングすることができるのではないか。

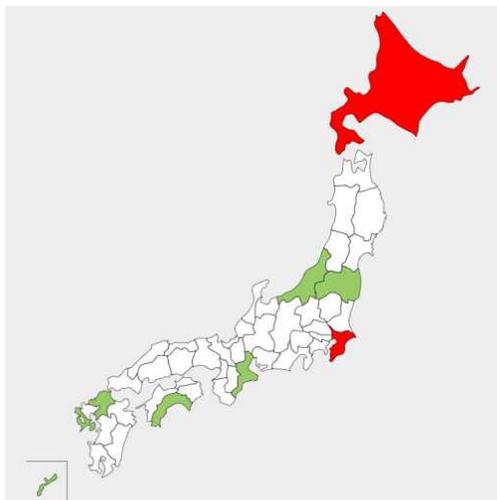
## 研究班によるサーベイランスの概要

### <目的>

- 国内における腸重積症の発生頻度に関して、ベースライン調査として後ろ向き調査を行う
- ロタウイルスワクチン（任意接種）導入後の腸重積症発生頻度の変化をモニタリングし、腸重積症の発症に変化がないか監視する

### <方法>

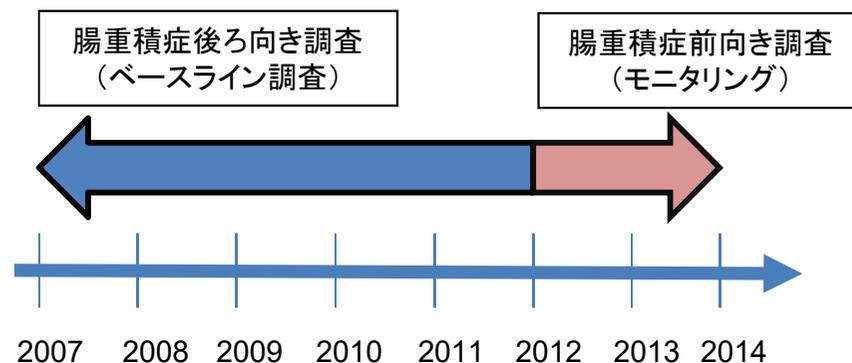
- 9地域（7県，2地域）が参加
- 参加地域の小児科入院病床がある全病院が参加，保護されたウェブサイトで腸重積症例を入力
- 地域では代表者が各入院施設の責任者を統括



道県	5歳未満人口（人）	1歳未満人口（人）
北海道*	5,680	1,136
新潟	87,438	17,488
福島	69,729	13,946
千葉*	40,555	7,795
三重	74,628	14,205
高知	26,425	5,285
福岡	221,073	43,764
長崎	57,144	10,976
沖縄	82,971	16,594
合計	665,636	131,187

\*全県ではない2地域。研究実施地域で全国の1歳未満人口の13%をカバー  
 \*\*平成22(2010)年度、平成27(2015)年度の国勢調査の平均

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 資料4-3より抜粋



# 本研究における腸重積症の症例定義

- 日本小児救急医学会「エビデンスに基づいた小児腸重積症の診療ガイドライン」に従って以下のように定義

A項目 腹痛ないし不機嫌  
血便（浣腸を含む）  
腹部腫瘤ないし膨満

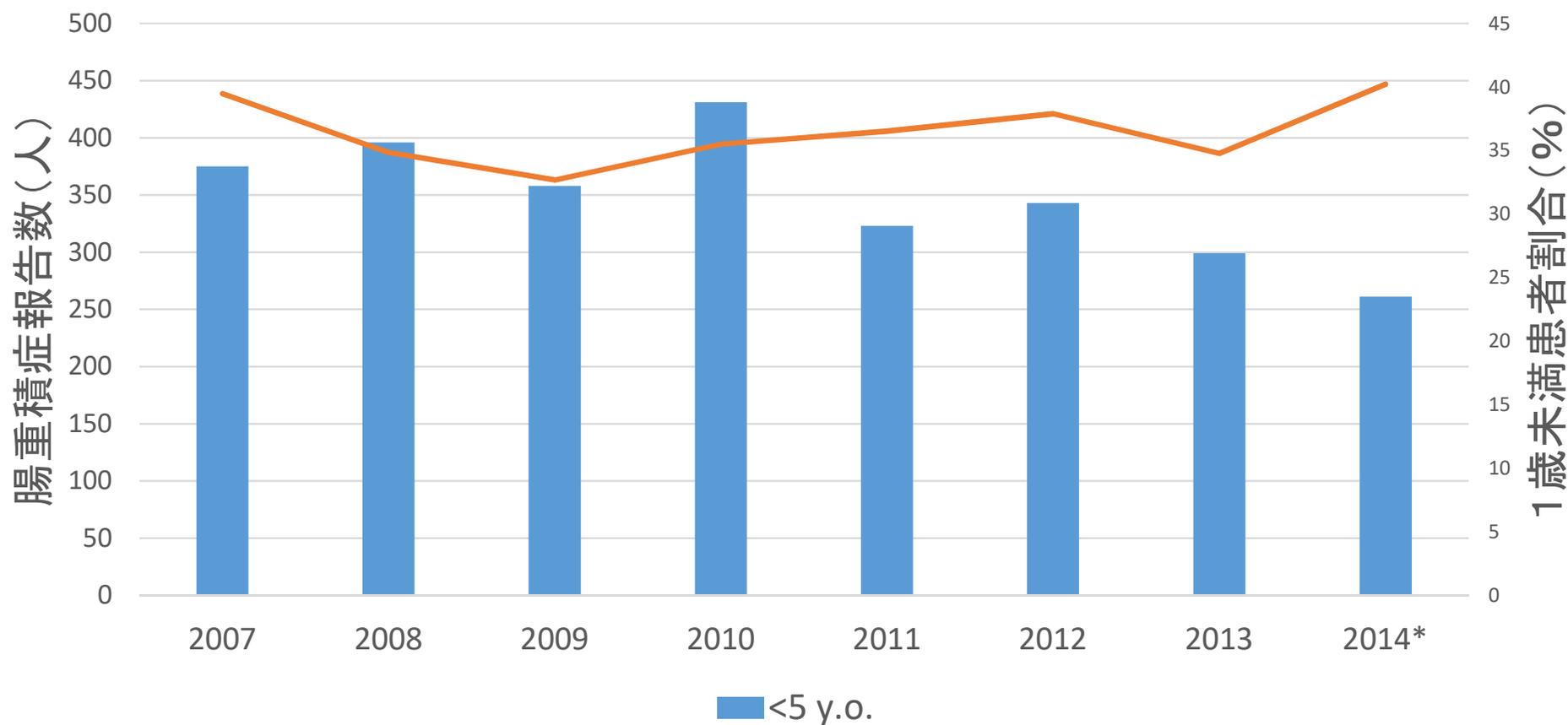
B項目 嘔吐  
顔面蒼白  
ぐったりして不活発  
ショック状態  
腹部単純X線写真で腸管ガス分布の異常

C項目 注腸造影, 超音波, CT, MRI等の画像検査で特徴的所見

- 「疑診」: A 2つ, A 1つとB 1つ, ないしB 3つ以上で疑診. ただし腹痛ないし不機嫌が間欠的な場合は, それだけで疑診
- 「確診」: 疑診に加え, さらにCを確認したもの

Brighton Collaborationのレベル1に相当する症例＝「確診」＋観血的修復術術中の腸重積症確認例を解析の対象とした

## 調査対象地域から報告された5歳未満の腸重積症症例数 および1歳未満の腸重積症症例の割合（2007-2014年）



\*2014:1-9月

# ロタウイルスワクチン導入前後での報告された1歳未満児の腸重積症の比較

	ワクチン導入前		ワクチン導入後	
	(n=903)	%	(n=451)	%
性別 (男)	564	62.5	290	64.3
治療	観血的修復	74	46	10.2
	非観血的修復	811	399	88.4
転帰	回復	867	423	93.8
	転院・転科	26	28	6.2
	死亡	2	0	0.0

出生体重	n	平均体重	SD	Range	p値*
導入前	422	3042.5g	430.4	1,376 - 4,320g	0.84
導入後	245	3035.7g	397.9	1,099 - 4,300g	

入院期間	n	平均日数	SD	中央値	Range	p値*
導入前	815	1.97	2.07	1日	0 - 19日	0.44
導入後	387	2.07	2.16	1日	0 - 15日	

\* t-test

## ワクチン導入後 月齢別の腸重積症発生率：1歳未満

Age (months)	Pre-vaccine Era <sup>§</sup>		Post-vaccine Era <sup>¶</sup>		Rate Ratio <sup>†</sup> (95%CI)
	Cases	Incidence Rate <sup>*</sup>	Cases	Incidence Rate <sup>*</sup>	
0	1	1.8	0	0.0	0 (0.0, 70.9)
1	7	12.8	0	0.0	0 (0.0, 1.3)
2	9	16.5	2	6.7	0.4 (0.04, 1.9)
3	19	34.8	19	63.2	1.8 (0.9, 3.6)
4	39	71.4	22	73.2	1.0 (0.6, 1.8)
5	52	95.1	29	96.5	1.0 (0.6, 1.6)
6	70	128.1	35	116.4	0.9 (0.6, 1.4)
7	96	175.6	59	196.3	1.1 (0.8, 1.6)
8	94	172.0	42	139.7	0.8 (0.6, 1.2)
9	108	197.6	54	179.6	0.9 (0.6, 1.3)
10	92	168.3	40	133.1	0.8 (0.5, 1.2)
11	87	159.2	37	123.1	0.8 (0.5, 1.1)
< 1 year old	674	102.8	339	94.0	0.9 (0.8, 1.0)

\* 100,000人年あたり, §2007-2011年, ¶期間 2012-2014年9月30日

† Fisherの正確検定

## モニタリング方法② NDBを活用したモニタリングについて

- NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース）により、腸重積症整復術を実施した患者数をモニタリングすることができるのではないかと。
- NDBを利用するメリットとしては、日本全国の健康保険診療をカバーし、高い悉皆性が得られることがある。
- 一方、NDBには、次のような限界があることから、こうした限界に留意して利用する必要がある。
  - ・手術等の件数から患者数を推測することとなり、手術を受けなかった場合に漏れが生じうる。
  - ・集計条件によって件数が異なり、必ずしも人数を意味しない（例：複数の医療機関を受診し同じ処置を受けた場合に件数が2件と計上される）
  - ・申請・抽出から集計までに比較的長い時間を要する。
- こうした限界はあるが、NDBにより、手術や一定の処置を必要とする重症の腸重積症患者が、経年的に増加していないことを確認することは可能なのではないかと。

### NDBによる集計例

腸重積症整復術を含むレセプト枚数の推移  
集計対象：全国の0歳児（診療月末の年齢が0歳の者に限る）

年度	2013	2014	2015	2016	2017	総計
「集計A」 非観血的整復術＋ 観血的整復術	1,174	1,157	1,064	1,038	1,035	5,468
集計B 観血的整復術	66	61	45	60	56	288

#### 集計Aの対象範囲

K715 1 腸重積症整復術（非観血的なもの）

#### 集計Bの対象範囲

K715 2 腸重積症整復術（観血的なもの）  
K715-2 腹腔鏡下腸重積症整復術

# まとめ

## 課題

- 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、わが国において、ロタウイルスワクチン接種後に腸重積症の発症率が増加するリスクを否定することはできないが、定期接種化の検討に当たって、このリスクは大きいものではないと考えられた。
- しかし、腸重積症は、そもそも乳幼児に発症する疾患であることから、ワクチンの定期接種後には、ロタウイルスワクチンの接種との因果関係の有無にかかわらず、接種後の一定期間に腸重積症が発症する例が、副反応疑い報告制度等を通じて報告されると考えられる。定期接種化に伴い、副反応疑い報告制度の対象となることで腸重積症の報告範囲が増えるとともに、腸重積症に関する認知度の向上により、報告対象となる症例が増える可能性がある。
- このため、定期接種化後の腸重積の発症数の評価方法について予め検討が必要である。

## 検討

- 定期接種化前の「副作用報告制度」の報告件数と、定期接種化後の副反応疑い報告制度等の報告件数は単純に比較できるものではなく、定期接種化前後で報告の頻度が増加しても、そのことをもって、ワクチンにより腸重積症の発症が増加したと結論づけるべきではないのではないか。
- ただし、腸重積症全体の発症数が増加していないことを確認するために、
  - ・ 研究班による、我が国の複数地域での腸重積症の発症件数の調査
  - ・ NDBによる、腸重積症に特異的な処置・手術の実施件数の集計により、0歳児の腸重積症の発症者数等を、こうした調査・集計結果が判明した時点で、検証することとしてはどうか。