# 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<br>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<br>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<br>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<br>または脱水なし<br>（体重の 3%未満の水分喪失） | 軽度から中等度の<br>脱水<br>（体重の 3～9%の水分喪失） | 重度の脱水<br>（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<br>意識消失 |
| 口 渇 | 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。

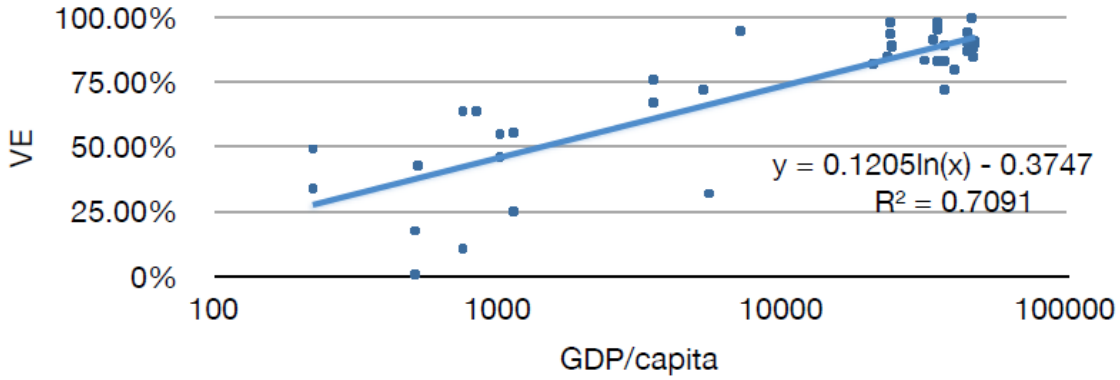
### （2）ロタウイルス感染症：下痢便中のウイルス量

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 $\log_{10}$/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価ヒトー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。

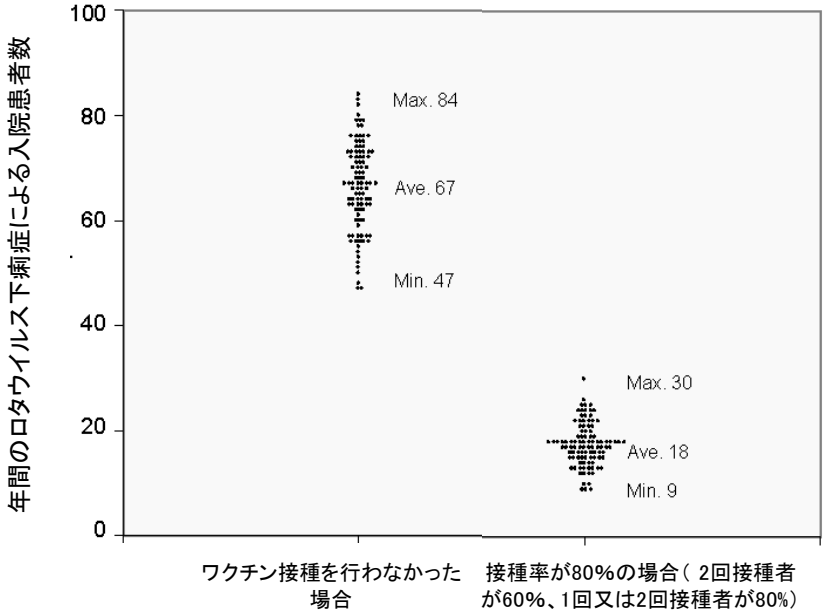
⑤ 多様な血清型に対する予防効果

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] 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 年度の中間報告によると、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、重篤なものはまれである。

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く、初回接種後1-21日間+2回目接種後1-7日間でみると、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：<u>初回接種　1-7日：RI 6.76(95%CI 2.40,19.01)</u>
<u>初回接種8-21日：RI 3.45（95%CI 1.33,8.94)</u>
<u>2回目接種　1-7日：RI 2.84（95%CI 1.10,7.34）</u>
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：<u>初回接種　1-7日：RI 9.89(95%CI 3.70,26.42)</u>
<u>初回接種8-21日：RI 6.32（95%CI 2.78,14.37)</u>
<u>2回目接種　1-7日：RI 2.81（95%CI 1.16, 6.80）</u>
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：<u>初回接種 1-7日：OR 15.61(95%CI 3.36, 72.57)p<0.001</u>
<u>初回接種 8-21日：OR 6.48(95%CI 1.74,24.16)p=0.005</u>
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：OR1.35(95%CI 0.50, 3.63)p=0.557

5価ロタウイルスワクチン：<u>初回接種 1-7日：OR 11.74(95%CI 3.18,43.37)p<0.001</u>
<u>初回接種8-21日：OR 4.65(95%CI 1.80, 12.00)p=0.001</u>
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：OR1.38(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：OR0.80(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 Gastroentrol 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, Bouckenooghe 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, Ansah 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, Cheuvart 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, Capiau 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, Odofin L, Khizer S, Miller CA, Buttery 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)Martinón-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, Sánchez Lastres JM, Pértega Díaz S, Seoane Pillado MT, Martinón 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, Bouckenooghe 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 Infet 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るが、ほとんどの場合、過去の感染で獲得した免疫の効果で不顕性感染に終わることが多い[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が、これらに対するワクチン予防効果は現時点では検証されていないことに注意を要する。Schumacherら[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・帯状疱疹、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との間で起こる糞口感染である。ロタウイルスは感染力が極めて高く、ウイルス粒子10～100個で感染が成立すると考えられている。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

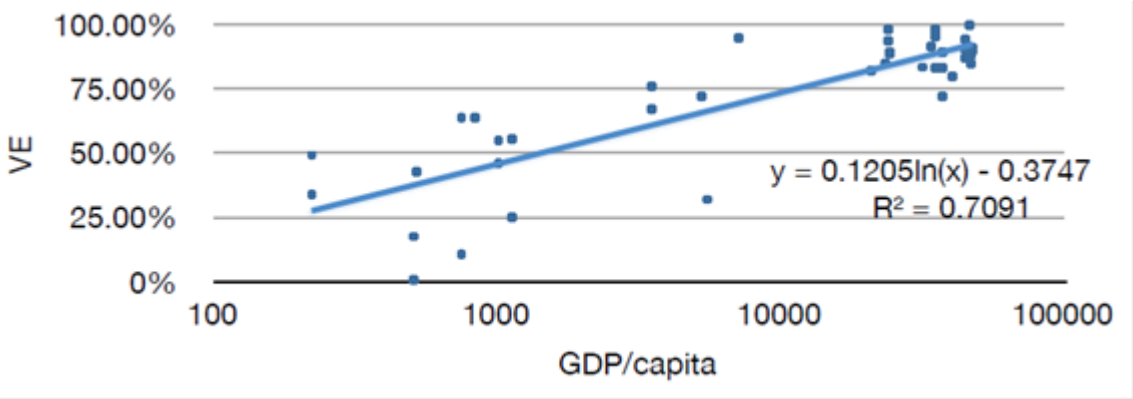
合は経口補液、あるいは外来での経静脈輸液を行う。重症の場合は入院して経静脈輸液、経口補液を併用する。また、合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。a

## 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26~48]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] 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―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 ヵ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み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日間でみると、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年度の中間報告によると、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、$10^{10}$～$10^{12}$/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

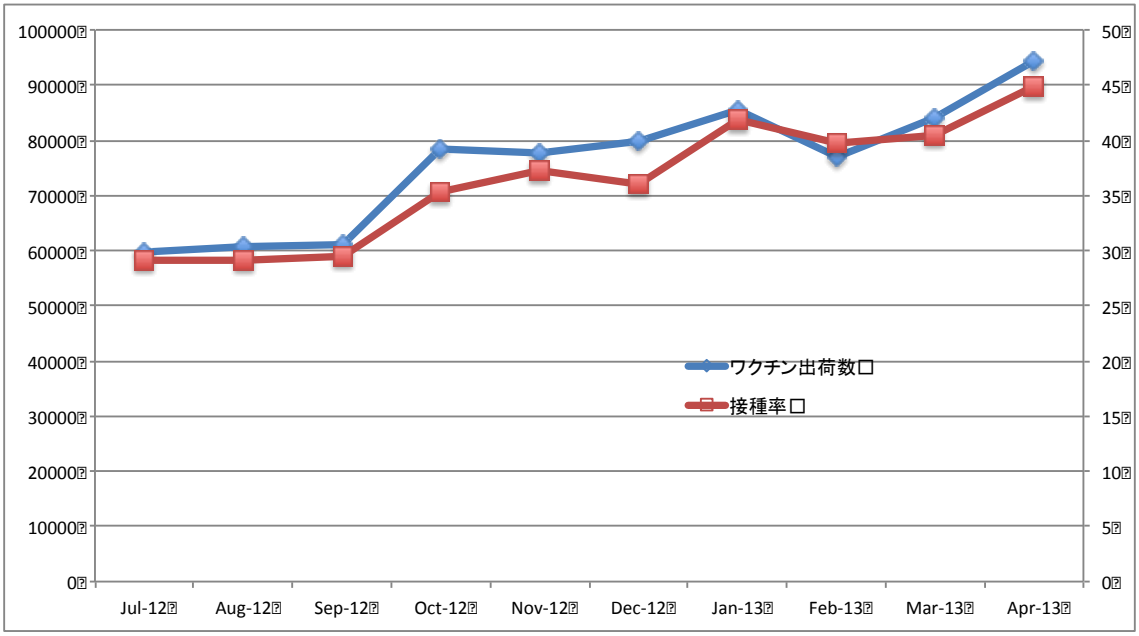
イ　供給体制（需要見込み、国内の供給状況等）

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:3,704 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。

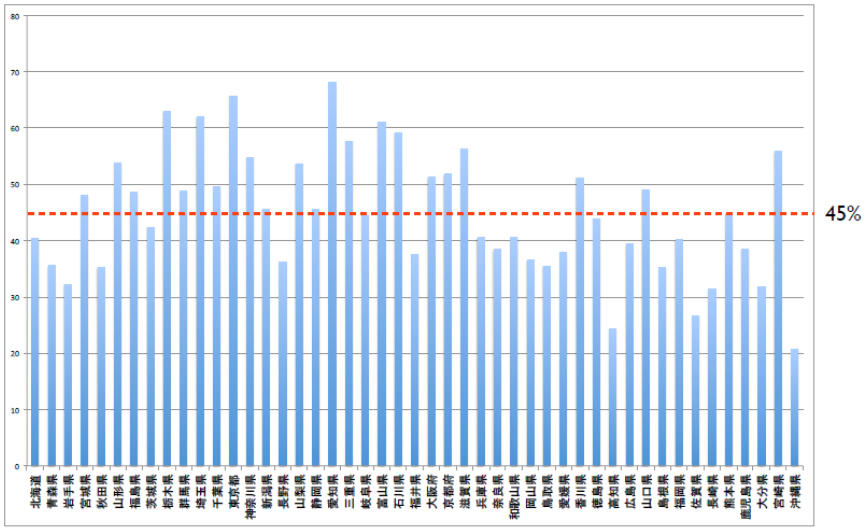
ワクチン出荷実績と接種率変化：出荷実績は、平成 24 年 7 月の約 6 万ドーズから、平成 25 年

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事から、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。



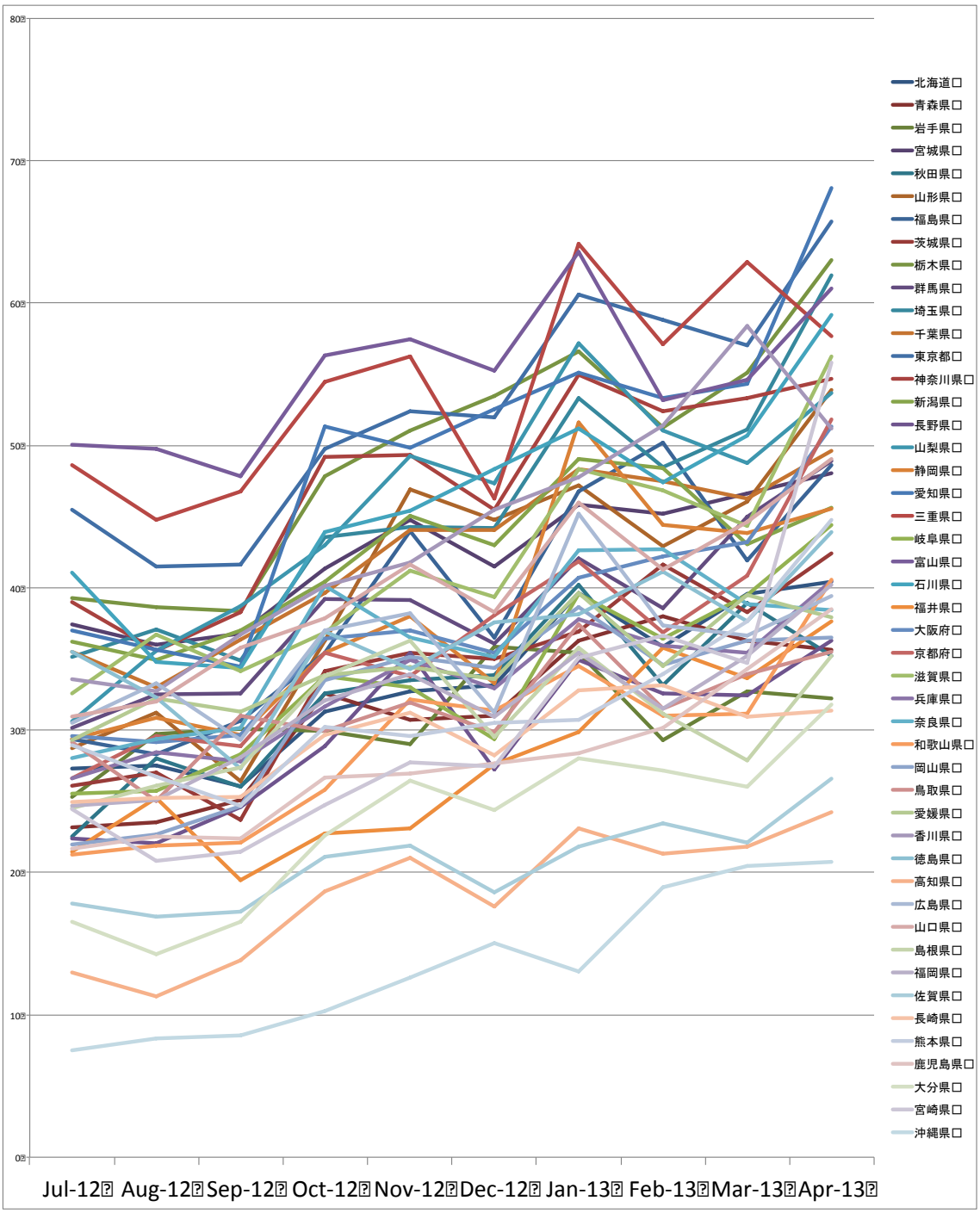

平成 24 年 7 月から平成 25 年 4 月の総新生児出生数 860,694 人に対するワクチン接種率は、39.44%であった。対して、2011-12 シーズンのロタウイルス流行期において厚生労働科学研究「網羅的ロタウイルス分子疫学基盤構築とワクチン評価」（研究代表者：片山　和彦）において、調査したロタウイルス感染症における入院事例のワクチン接種率は、地域によって異なるが、ほぼゼロであった。このデータはワクチン接種者が重症のロタウイルス感染症で入院する確率が極めて低いことを示している。

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週間以上の間隔をおいて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週間以上の間隔をおいて3回経口接種，接種量は毎回2mL

ウ　接種スケジュール
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 |