

1  
2  
3  
4 ロタウイルスワクチンに関するファクトシート

5 (平成 24 年 9 月 18 日)

6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28 国立感染症研究所  
29  
30  
31  
32  
33

## 目次

|    |                         |    |
|----|-------------------------|----|
| 34 |                         |    |
| 35 |                         |    |
| 36 | 1. 対象疾患の基本的知見           |    |
| 37 | (1) 疾患の特性               |    |
| 38 | ① ロタウイルスについて            | 3  |
| 39 | ② 臨床症状等                 | 4  |
| 40 | ③ 不顕性感染                 | 5  |
| 41 | ④ 鑑別を要する他の疾患            | 5  |
| 42 | ⑤ 検査法                   | 5  |
| 43 | ⑥ 治療法                   | 6  |
| 44 | ⑦ 予防法                   | 6  |
| 45 | ⑧ その他                   | 6  |
| 46 | (2) 疫学状況                |    |
| 47 | ① 諸外国の状況                | 7  |
| 48 | ② わが国の状況                | 7  |
| 49 | ③ 分子疫学                  | 10 |
| 50 |                         |    |
| 51 | 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果 |    |
| 52 | (1) 感染症対策としての観点         | 11 |
| 53 | (2) 医療経済学的な観点           | 11 |
| 54 | (3) 諸外国等の状況             | 12 |
| 55 |                         |    |
| 56 | 3. ワクチン製剤の現状と安全性        |    |
| 57 | (1) ワクチンの種類等            |    |
| 58 | ① ワクチンの剤型、治験の結果         | 13 |
| 59 | ② 接種スケジュール              | 15 |
| 60 | ③ 接種要注意者、不適當（禁忌）者       | 16 |
| 61 | (2) ワクチンの特性             |    |
| 62 | ① 諸外国のワクチンの有効性          | 18 |
| 63 | ② わが国のワクチンの有効性          | 19 |
| 64 | ③ ワクチンの免疫持続期間について       | 19 |
| 65 | (3) ワクチンの副反応            | 19 |
| 66 |                         |    |
| 67 | 4. 参考文献                 | 22 |
| 68 | <作成担当者>                 | 29 |
| 69 |                         |    |

70 1. 対象疾患の基本的知見

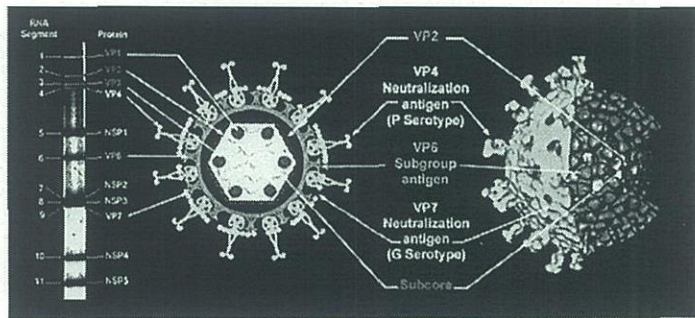
71

72 (1) 疾患の特性

73

74 ① ロタウイルスについて

75 ロタウイルスはレオウイルス科 (family Reoviridae) のロタウイルス属 (genus  
76 Rotavirus) に分類され、11 分節の二重鎖 RNA ゲノムを含む直径約 100nm の粒子である。粒  
77 子は、コア、内殻、外殻の 3 層構造からなる正二十面体タンパク質カプシドを有する (図 1)  
78 1)。



79

80 図 1. ロタウイルスの構造。11本の RNA の分節からなるゲノムと 3 層の構造タンパクから  
81 構成される。(文献 1 より引用)

82

83 外殻は VP7 と 60 本のスパイク様タンパク質 VP4 から構成されている。ロタウイルスは、  
84 ウイルス粒子の内殻たん白質 VP6 の抗原性により、A~G 群の 7 種類に分類される。ヒトへ  
85 の感染が報告されているロタウイルスは、主に A と C 群である。B 群ロタウイルスのヒトへ  
86 の感染も報告されているが、極めてまれである。

87 外殻蛋白 VP7 と VP4 は独立した中和抗原を有し、VP7 に対する血清型を G 血清型、VP4 に  
88 対する血清型を P 血清型とする<sup>2)</sup>。一般的に VP7 の免疫原性が強いいため、ウイルス粒子の抗  
89 原性は G 血清型と一致する。G 血清型、P 血清型はこれまでにそれぞれ 27、35 種類報告さ  
90 れている<sup>3)</sup>。従来ロタウイルスは、G 血清型 (1, 2, 3, 4・・・と表す)、P 血清型 (1A、  
91 1B、2A、2B、2C、・・・と表す) をもって分類されてきたが、血清型を定義するためのモノ  
92 クローナル抗体の準備、抗原の交差反応などの種々の問題から、後述する遺伝子型による  
93 分類に移行しつつある<sup>2)</sup>。

94 近年、VP7 (G 抗原) をコードするゲノムセグメントと、VP4 (P 抗原) をコードするゲノ  
95 ムセグメントの塩基配列解析が進み、これらの配列に基づいた G 遺伝子型分類法、P 遺伝子  
96 型分類法が構築され、広く利用されている。G 遺伝子型番号は血清型番号と完全に一致する

97 ため、ローマ数字で G1, G2, G3 などと表記する。それに対し P 遺伝子型は、血清型と一致  
98 しない場合があり、独自に番号が与えられた。ロタウイルス株を G1P1A[8] と表記する場合、  
99 G 血清型、遺伝子型は 1 型、P 血清型 1A、P 遺伝子型 8 である。遺伝子型分類が普及するに  
100 つれ、現在では、ロタウイルス株を G1P1A[8] とするような血清型、遺伝子型混合の表記で  
101 は無く、G および P の遺伝子型のみを G1P[8] と表記する場合が多い。

102 ヒトロタウイルスでは少なくとも 11 の G 型、13 の P 型が検出されているが、世界中で検  
103 出されるロタウイルス野外株の大部分は主要な 5 種類の遺伝子型 (G1P[8], G2P[4], G3P[8],  
104 G4P[8], G9P[8]) で占められる。G9, G12 は 1990 年代後半以降、世界的に分布が拡大した  
105 新興型であり、地域・年によっては主流株となったこともある。P[6] 型ロタウイルスは  
106 様々な G 型を伴って広く分布しているが、その検出は比較的稀である。

107 ロタウイルスのゲノム塩基配列は多様性を示す。この多様性は、ロタウイルスと同様に  
108 多分節 RNA をゲノムとするインフルエンザウイルスなどと同様に点変異の蓄積、再集合の  
109 形成 (リアソートメント)、再編 (リアレンジメント) の 3 つの要素によって生じる<sup>4)</sup>。中  
110 でもロタウイルスには多く (再集合体) リアソータントが報告されており、ロタウイルス  
111 の遺伝子型を表すには、全てのゲノムセグメント (VP7 - VP4 - VP6 - VP1 - VP2 - VP3 -  
112 NSP1 - NSP2 - NSP3 - NSP4 - NSP5) を遺伝子型分類して表記する必要がある。ロタウ  
113 ルス実験室培養株である Wa 株の遺伝子型は、G1-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1 となる。

114 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  
115 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。  
116 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  
117 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  
118 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<sup>5)</sup>。

119

120 ② 臨床症状等

121 ロタウイルスは小腸の絨毛上皮細胞に感染し、微絨毛の配列の乱れや欠落などの組織変  
122 化を起こす。これにより腸からの水の吸収が障害され下痢症を発症する<sup>6)</sup>。通常 2~4 日程  
123 度の潜伏期間を置いて<sup>7)</sup>、乳幼児に急性胃腸炎を引き起こす。主症状は下痢 (血便、粘血便  
124 は伴わない)、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛であり、通常 1~2 週間 で自然に治癒するが、脱水  
125 がひどくなるとショック、電解質異常、時には死に至ることもある<sup>8)</sup>。通常は発熱 (ロタウ  
126 イルス胃腸炎を発症した小児の 1/3 程度が 39℃ 以上の発熱を認めるという報告がある<sup>9-10)</sup>  
127 と嘔吐で始まり 24~48 時間後に頻繁な水様便を認める<sup>11-12)</sup>。成人にも感染、発病し、その  
128 ピークは 20~30 歳代と 50~60 歳代に認められる。

129 ロタウイルス感染症で最も知られた合併症としては、脱水症とそれに伴う各種の病態で  
130 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  
131 か月児に重度の脱水症を認める<sup>6,13-14)</sup>。わが国で入院を要した 5 歳未満の小児急性胃腸炎の  
132 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<sup>15-16)</sup>。このほ

133 か、ウイルス性胃腸炎に伴いけいれんを反復する胃腸炎関連けいれん、重度脱水症から生  
134 じる腎前性腎不全や高尿酸血症とそれに続く尿酸結石、腎後性腎不全、加えて胃腸炎以外  
135 の疾患、例えば中枢神経疾患との関連性を疑わせる症例報告<sup>17-19)</sup>やウイルスの全身感染を  
136 示唆する報告<sup>19)</sup>もなされており、ロタウイルス感染が認められた小児の血清から、ウイル  
137 スが分離(細胞を用いる増殖性試験法でウイルスが検出)され、ウイルス血症の存在が示  
138 唆されている<sup>20)</sup>。

139 Schumacher ら<sup>21)</sup>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  
140 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  
141 脳炎・脳症は、森島らの報告<sup>22)</sup>により毎年20例前後の報告があることがわかっている。ロ  
142 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  
143 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  
144 ルス6,7型による脳炎と同様に予後不良であった<sup>22)</sup>。

145 また、ロタウイルスワクチンの副反応との関連が示唆されている腸重積症が、ロタウ  
146 ルスの自然感染時に発症するかに関しては、腸重積症の患者数が少ないうえに各種病原体  
147 が分離されることからその因果関係の証明は難しいとの見解で一致している<sup>23)</sup>。

148

#### 149 ③ 不顕性感染

150 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  
151 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  
152 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<sup>24-25)</sup>。  
153 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  
154 えられている<sup>6,24)</sup>。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  
155 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  
156 染に終わることが多い<sup>26-28)</sup>。

157

#### 158 ④ 鑑別を要する他の疾患

159 嘔吐、腹痛、下痢、発熱、嘔気などを主訴とする疾患との鑑別診断が必要となる。ノロ  
160 ウイルスをはじめとする胃腸炎を起こす病原体による感染症、他の疾患(髄膜炎、咽頭炎、  
161 急性虫垂炎など)や機械的イレウスを鑑別する必要がある。

162 発熱、腹痛、嘔吐の組み合わせではロタウイルス以外の病原体による胃腸炎、溶連菌感  
163 染症による咽頭炎、発熱、嘔吐、頭痛では髄膜炎、持続性~間歇性の腹痛では虫垂炎、鼠  
164 径ヘルニア陥頓、腸重積症などを鑑別する必要がある。

165

#### 166 ⑤ 検査法

167 現在よく行われているウイルス遺伝子検査はVP7のゲノムセグメントを標的とする  
168 RT-PCR法である。VP7のゲノムセグメントの両端にあり、塩基配列が高度に保存された領

169 域に設計したプライマーでfirst PCRを行い、次に遺伝子型特異プライマーを用いて  
170 semi-nested PCRを行って標的遺伝子を増幅する<sup>29)</sup>。また、最近ではロタウイルスのみを標的  
171 とするのではなく、1つの検体から複数のウイルスを同時に検出するmultiplex RT-PCR法  
172 も行われている。

173 簡便な方法で最も臨床現場で用いられるロタウイルスの検出法には迅速診断キット(イ  
174 ムノクロマト法)を用いた検査法がある。便からロタウイルス抗原を抗原抗体反応で検出  
175 する方法であり、15分程度で結果が判明する。この検査法の欠点はキットにA群ロタウ  
176 ルス特異抗体を使用しているため、B、C群のロタウイルスは検出できない点である。ウ  
177 ルス遺伝子検出法(RT-PCR法)をgold standardとしてイムノクロマト法を評価した結果、  
178 感度は95%前後と報告されており、市販されているキット間の比較でも大きな差は認めら  
179 れていない<sup>30)</sup>。

180

#### 181 ⑥ 治療法

182 臨床的にロタウイルス胃腸炎に特異的な治療法はなく、発熱、下痢、脱水、嘔吐に対す  
183 る対症療法を行う。治療法としては点滴、経口補液、整腸剤の投与がある。一般的には臨  
184 床的重症度が軽症の場合は経口補液、あるいは外来での静脈輸液を行う。中等症以上の場  
185 合は入院して静脈輸液、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  
186 た治療を行う。

187

#### 188 ⑦ 予防法

189 ウイルスの感染力が強いことから衛生状態が改善されている先進国でも予防はきわめて  
190 難しく<sup>3)</sup>、生後6ヶ月から2歳をピークに、5歳までに世界中のほぼすべての児がロタウ  
191 ルスに感染するとされている<sup>31)</sup>。

192 ロタウイルス感染下痢症患者は便1g当たり $10^{10}$ 個と多量のウイルスを便中に排泄し、  
193 これが周囲への感染源となる。従って、オムツの適切な処理、手洗いの徹底、汚染された  
194 衣類等の次亜塩素酸消毒剤などによる消毒が感染拡大防止の基本となる。

195 また、これまでの研究により、初感染時に重症化することが知られており<sup>32)</sup>、ロタウ  
196 ルス感染症が原因で急性脳炎・脳症や多臓器不全などを発症した症例が数多く報告されて  
197 いることも考え合わせると<sup>33)</sup>、ロタウイルスワクチンはロタウイルス初感染時の胃腸炎の  
198 重症化予防や合併症予防に対して必要性が高いと考えられている(ワクチンの詳細は他項  
199 参照)。

200

#### 201 ⑧ その他

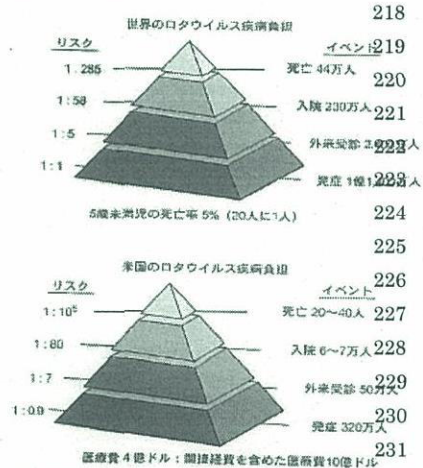
202 ロタウイルスは環境中でも安定しているため、手の表面では数日間、器物の表面では1  
203 ~10日間にわたり感染力を保持しており、症状のない不顕性感染者から感染拡大する可能  
204 性もあり予防は容易ではない。そのため、ロタウイルスによる院内感染が発症することは

205 広く知られている。ヨーロッパからの報告では、ロタウイルスの院内感染により入院期間  
 206 が1.7~5.9日増加、別の研究でも2~7日増加したと報告されている<sup>34-35)</sup>。ロタウイルス  
 207 胃腸炎は0~2歳児を中心に流行がみられるが、保育所、幼稚園、小学校などの小児の保育・  
 208 教育施設や、病院、高齢者福祉施設入居者、並びに職員の間でも集団発生がみられる。

209 千葉県衛生研究所の報告によると、2012年1月~5月末までにA群ロタウイルスが検出  
 210 された集団事例が10例あり、内訳は幼稚園・保育所が4例、小学校が2例、中学校、飲食  
 211 店、高齢者福祉施設、社員寮が各1例ずつで、このうち、飲食店で発生した事例は、食中  
 212 毒として行政処分されている<sup>36)</sup>。報告事例のほとんどは、伝播経路としてヒト-ヒト感染  
 213 が推定されている。

214  
 215 (2) 疫学状況

216  
 217 ① 諸外国の状況



218 図2. ロタウイルス胃腸炎による疾病負担(文献 38, 39)

218 下痢症は呼吸器感染症に次いで世界で2  
 219 番目に多い感染症で、ロタウイルスは乳幼  
 220 児の重症下痢症の主な病原体である。ロタ  
 221 ウイルス感染症により世界では5歳未満の  
 222 小児が約50万人死亡しているとされ、そ  
 223 の80%以上が発展途上国で発生している<sup>37)</sup>。  
 224 先進国でも多くのロタウイルス感染症患  
 225 者が発生しているが、死亡者は稀である。

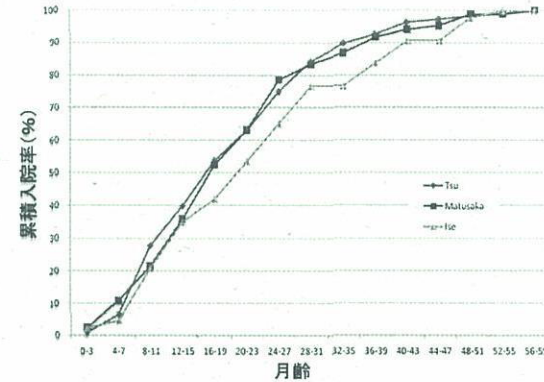
226 ワクチン導入前の米国では5歳未満のロ  
 227 タウイルス感染症患者の年間死亡数は20  
 228 ~40人、入院が6~7万人、外来受診者は  
 229 50万人に上ると推計されている(図2)<sup>38-41)</sup>。

230  
 231 ② わが国の状況

232 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、  
 233 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  
 234 ているのみである。ロタウイルスワクチンが導入されるにあたり、少なくとも入院例に  
 235 関しては検査室診断に基づいたアクティブサーベイランスの実施が必要であるが、現状で  
 236 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  
 237 する方法はない。

238 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<sup>15, 16, 42, 43)</sup>、わ  
 239  
 240

241 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~  
 242 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  
 243 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  
 244 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  
 245 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  
 246 による入院患者の70~80%が2歳以下であった(図3)<sup>43)</sup>。



247 図3. ロタウイルス胃腸炎累積入院率(日本・三重2007-2009)

248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258

国立感染症研究所 感染症情報センターでは、1999年4月1日から施行された「感染症の  
 予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)」に基づき、届け出基  
 準を満たす患者が、全国でどのくらい発生したかをサーベイランスし、解析を行っている  
 (感染症発生動向調査週報)。急性脳炎は2003年11月から5類感染症定点把握疾患から全  
 数把握疾患に変更となった。2004年から2012年第30週までに報告された急性脳炎(脳症  
 を含む)の中から、原因疾患として国内でワクチンが使用されている疾患を選び、その病  
 原体の内訳を表1に示す。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、次いでロタウイルスであり、ムンプス、麻疹、水痘・帯状疱疹、肺炎  
 球菌がそれに続く結果となっている。

| 年             | インフルエンザウイルス |     | ムンプスウイルス |    | 水痘-帯状疱疹ウイルス |    | 麻疹ウイルス |    | 風疹ウイルス |    | ロタウイルス |    | 結核菌 |    | 肺炎球菌 |    | その他 |     |      |    |
|---------------|-------------|-----|----------|----|-------------|----|--------|----|--------|----|--------|----|-----|----|------|----|-----|-----|------|----|
|               | 発症          | 死亡  | 発症       | 死亡 | 発症          | 死亡 | 発症     | 死亡 | 発症     | 死亡 | 発症     | 死亡 | 発症  | 死亡 | 発症   | 死亡 | 発症  | 死亡  |      |    |
| 2004年         | 187         | 29  | 8        | 1  | 4           | 0  | 0      | 0  | 1      | 1  | 0      | 0  | 1   | 1  | 0    | 2  | 0   | 150 | 29   |    |
| 2005年         | 188         | 27  | 55       | 11 | 1           | 0  | 5      | 0  | 0      | 0  | 0      | 3  | 0   | 1  | 0    | 4  | 0   | 119 | 16   |    |
| 2006年         | 163         | 14  | 53       | 6  | 1           | 0  | 1      | 0  | 1      | 0  | 0      | 3  | 1   | 0  | 0    | 2  | 0   | 106 | 7    |    |
| 2007年         | 228         | 11  | 48       | 3  | 4           | 1  | 0      | 0  | 9      | 0  | 0      | 4  | 0   | 0  | 0    | 2  | 0   | 161 | 7    |    |
| 2008年         | 197         | 14  | 32       | 7  | 1           | 0  | 2      | 0  | 6      | 0  | 1      | 0  | 0   | 0  | 0    | 0  | 0   | 141 | 0    |    |
| 2009年         | 326         | 20  | 249      | 14 | 2           | 0  | 2      | 0  | 0      | 0  | 0      | 5  | 0   | 0  | 0    | 1  | 0   | 179 | 12   |    |
| 2010年         | 242         | 10  | 40       | 3  | 1           | 0  | 2      | 0  | 1      | 0  | 0      | 5  | 1   | 0  | 0    | 1  | 0   | 192 | 8    |    |
| 2011年         | 259         | 16  | 75       | 7  | 7           | 0  | 3      | 0  | 1      | 0  | 0      | 12 | 1   | 1  | 0    | 1  | 0   | 159 | 8    |    |
| 2012年(1-第30週) | 237         | 11  | 83       | 4  | 3           | 0  | 3      | 0  | 1      | 0  | 0      | 10 | 1   | 0  | 0    | 0  | 0   | 137 | 4    |    |
| 合計(死亡再掲)      | 206         | 150 | 741      | 50 | 24          | 1  | 16     | 0  | 20     | 1  | 1      | 0  | 31  | 6  | 3    | 0  | 13  | 0   | 1355 | 84 |

2012年8月6日集計

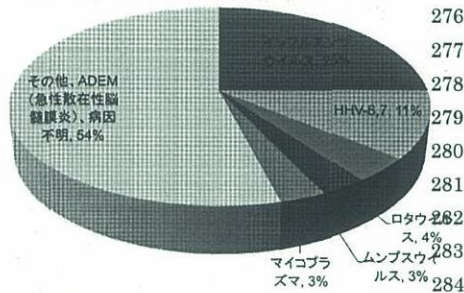
259

260 表 1. 感染症発生動向調査に報告された急性脳炎・脳症の病原体の内訳：2004 年～2012  
 261 年第 30 週（感染症発生動向調査 2012 年 8 月 6 日現在。届出以降の死亡は任意報告である  
 262 ため、反映されていない可能性がある）。ワクチンで予防可能な疾患の病原体（疑いを含む）  
 263 のみ表示。

264  
 265 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  
 266 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  
 267 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。

268 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  
 269 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  
 270 いは 7 型、その次に多いのがロタウイルスとなっており、感染症発生動向調査の結果と一  
 271 致している（図 4）<sup>22)</sup>。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  
 272 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、  
 273 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  
 274 例発生していることが明らかになっている<sup>44)</sup>。

図 4. 小児の急性脳炎・脳症の病因（文献 22 より）



285 感染性胃腸炎患者から採取された便材料および集団発生例で採取された検体の病原体検査  
 286 を行っている。2005～2010 年に A 群ロタウイルスが検出された 4,072 例（年齢不詳を除く）  
 287 中、1 歳 38%、0 歳 20%（ロタウイルスが検出された 0 歳児では月齢 6 カ月以上が多い）、  
 288 2 歳 16%の順に多く、0～2 歳が 4 分の 3 を占めた（図 5）。

289 この傾向は G1、G3、G9 型検出例に分けてみても同様であったが、C 群が検出された 115  
 290 例では、5～9 歳が 57%、10～14 歳が 20%を占めていた（図 6）。また、感染性胃腸炎の流  
 291 行曲線をみると、毎年、年末年始にピークがあり、その後減少傾向となるが、ここからロ  
 292 タウイルスだけを抽出すると、患者は年末から報告されるようになり、ピークは 3～5 月に  
 293 認められた（図 7）。

294  
 295

296  
 297

図 5. 感染性胃腸炎散発例からの年齢別検出病原体内訳（2005 年 9 月～2012 年 5 月）

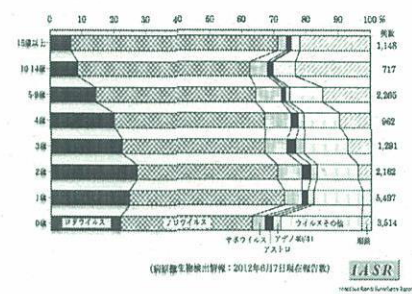


図 6. ロタウイルス検出例の年齢（2005 年 9 月～2012 年 5 月）

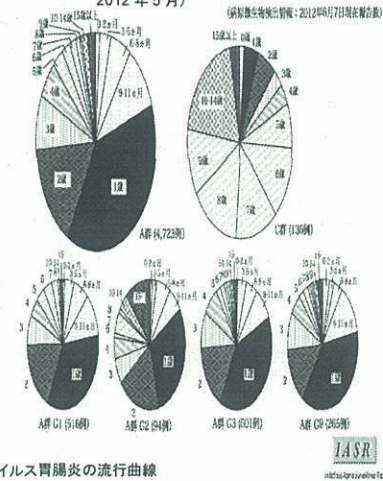
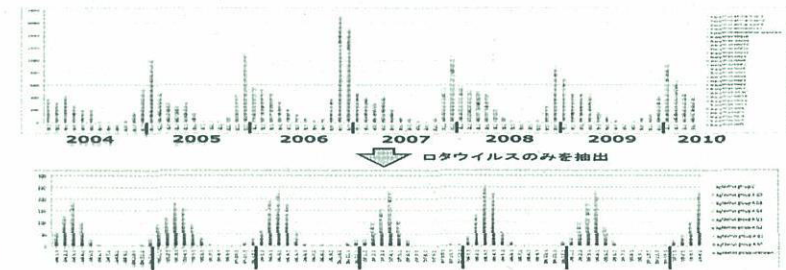


図 7. 発生動向調査に報告された感染性胃腸炎並びにロタウイルス胃腸炎の流行曲線



299  
 300

③ 分子疫学

302 感染症発生動向調査において、近年のロタウイルス検出報告数は 600～800 例/シーズン  
 303 で推移しているが、ほとんどを A 群ロタウイルス（群分類は前述した）が占め、2～3%が C  
 304 群で、B 群の報告は日本ではまだなされていない（図 8）。ロタウイルス感染やその後の症  
 305 状発症、更にはワクチン戦略においてももっとも重要なのは G および P 遺伝子型分類だと考  
 306 えられている。G および P 遺伝子型の出現頻度をまとめた世界的な研究があるが<sup>45-46)</sup>、これ  
 307 らによるとヒトロタウイルスにおけるもっとも主要な遺伝子型は G1P[8]で全体の 52～62%  
 308 を占め、次に G1P[8]とは交差性の低い G2P[4]（11～12%）となっている（図 9）。

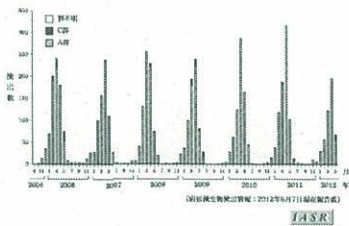


図 8. 検体採取月別群別別ロタウイルス検出状況  
(2005年9月～2012年5月)

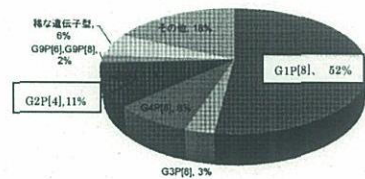


図 9. ロタウイルス遺伝子型の世界的な出現頻度(文献 45 より)

この傾向は我が国でも同様であることが Nakagomi らの報告でも明らかになっている<sup>47)</sup>。  
2005～2010 年には 25 の地研から 1,053 件の G 型遺伝子型分類の報告があった。地研で検出された A 群ロタウイルス全体の 25% 程度しか型別されていないが、2005/06～2006/07 シーズンには G1、2007/08 シーズンには G9、2008/09～2009/10 シーズンには G3 が最も多くなっている。牛島はロタウイルス G 遺伝子型の年ごとの変動を報告している(図 10)<sup>48)</sup>。それによると 2000 年ごろまでは G1 が主要な遺伝子型であったがその後 G3 が増加、そして再び G1 が主要な血清型となっている。このように血清型には、国、地域、年により変動がある。

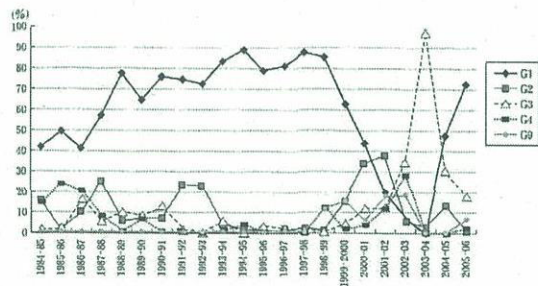


図 10. 我が国のロタウイルス G 遺伝子型別の年ごとの変動(文献 48 より)

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

### (1) 感染症対策としての観点

前述のとおり、ロタウイルスは環境中でも安定で、感染力が非常に強いため、ごくわずかなウイルス粒子が体内に侵入するだけで感染が成立する。そのため、たとえ衛生状態が改善されている先進国でもウイルスの感染予防はきわめて難しい<sup>2)</sup>。また、一回の感染では感染・発症予防効果は不完全で、その後も繰り返し感染し、発症することが知られている。

Bishop らはオーストラリアにおいて 81 名の新生児を対象とした前向き調査を実施し、生後 14 日までにロタウイルスに感染した 44 名(感染群)と非感染の 37 名(非感染群)を 3 年間追跡し、その後のロタウイルス感染の有無と重症度を比較し、ロタウイルスに対する IgG 抗体を測定することで血清学的に感染を証明している<sup>24)</sup>。その結果、追跡期間中のロタウイルス感染の頻度に差は認められなかったが、生後 14 日までの感染群ではその後の感染時において、発症者が非感染群と比較して少なく、かつ重症例を認めなかったのに対し、非感染群では発症者が多く重症者が 8 名(21.6%)に認められた。この結果は新生児期のロタウイルス感染症はその後の再感染は防げないもののロタウイルス胃腸炎の発症を減らし、かつ重症化を予防することを示唆した。この事実は Velazquez らによって行われたメキシコでの 200 人の新生児を前向きに調査した研究でも証明された<sup>25)</sup>。従って、ロタウイルスワクチンは接種後の再感染は防げないものの、発症を減らしロタウイルス初感染時の重症化のリスクを下げるのが期待される。

### (2) 医療経済学的な観点

ロタウイルスワクチンに関する医療経済性を評価するために、各国における費用対効果分析を紹介する<sup>51-55)</sup>。尚、費用対効果分析では環境が現在の日本に近い、2000 年以降の先進国のみに限定する<sup>49)</sup>。

| 国                | 年    | ワクチン費用<br>(コースあたり円) | ICER(万円)    | 出典 | 増分費用便益比 | 増分費用便益比<br>(ワクチン費用が<br>15000円の場合) |
|------------------|------|---------------------|-------------|----|---------|-----------------------------------|
| アイルランド           | 2011 | 10393               | 9444        | 51 | 0.931   | 0.952                             |
| 日本               | 2011 | 20000               | 86          | 52 | 1.249   | 1.332                             |
| オランダ             | 2010 | 12539               | 682         | 53 | 0.996   | 0.996                             |
| イタリア             | 2009 | 21318               |             | 54 | 1.792*  | 2.547*                            |
| ベルギー             | 2009 | 15604               | 270         | 55 | -       | -                                 |
| イングランド・<br>ウェールズ | 2009 | 15047               | 1024        | 55 | -       | -                                 |
| フィンランド           | 2009 | 11424               | Cost saving | 55 | -       | -                                 |
| フランス             | 2009 | 17276               | 661         | 55 | -       | -                                 |
| オランダ             | 2009 | 12539               | 455         | 55 | -       | -                                 |

\* : 効果に QOL の改善分が含まれていない

ICER : 増分費用対効果比

表 2. 各国におけるロタウイルスワクチンの費用便益比の検討

また、医療経済性を評価する視点は ACIP のガイドライン<sup>50)</sup>に従って社会的視点とし、指標としては比較が可能な増分費用対効果比(ICER)、増分費用対便益比を用いた。またワクチン価格の影響を排除するために、ワクチン価格を 15,000 円で統一した増分費用対便益比の検討も行なった。

各国のロタウイルスワクチンの医療経済学的評価の結果では、1 QALY を獲得するのに支

358 払ってもいい上限額を先行研究<sup>56)</sup>から600万円とすると、600万円以上であるアイルランド、  
 359 オランダ<sup>53)</sup>、イングランド・ウェールズ、フランスでは費用対効果的ではなく、600万円未  
 360 満である日本、ベルギー、フィンランド、オランダ<sup>55)</sup>で費用対効果的であると結論できる。  
 361 増分便益費用比に換算した場合、アイルランド、オランダでは費用対効果的ではなく、日  
 362 本、イタリアで費用対効果的である。また、ワクチン費用を15,000円で統一した場合でも  
 363 結論は変わらない。このように先進国間でも結果にばらつきがあるのは、主に家族看護の  
 364 単価や期間の設定に影響されていると推測される。

### 366 (3) 諸外国等の状況

367 2007年にWHOは、position paperでロタウイルスワクチンはロタウイルス感染症によっ  
 368 て生じる死亡例や重症例を予防する重要な手段であるとしてロタウイルスワクチンの導入  
 369 の重要性を表明し<sup>57)</sup>、現在では世界100か国以上でロタウイルスワクチンが使用されてい  
 370 る。その後、世界の様々な地域でさらなるロタウイルスワクチンの臨床治験や市販後調査  
 371 が実施され、その有効性、安全性が示された。先進国ではロタウイルスワクチン導入によ  
 372 り多くの重症例、救急外来受診数を減少させ、直接ならびに間接医療費を削減すること  
 373 が期待でき、途上国ではさらに多くの死亡例が救えるため、2009年にWHOは新たなposition  
 374 paperを発表して、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  
 375 べきであると述べている<sup>58)</sup>(ワクチンの効果、安全性に関しては次章参照)。

## 377 3. ワクチン製剤の現状と安全性

### 379 (1) ワクチンの種類等

380 世界では2012年現在、グラクソ・スミスクライン株式会社の単価ワクチン Rotarix®と  
 381 MSD株式会社の5価ロタウイルスワクチン RotaTeq®の2つの経口生ワクチンが発売されて  
 382 いる(表3)<sup>59)</sup>。

383 国内ではグラクソ・スミスクライン株式会社の単価ワクチン Rotarix®(以下、RV1)が  
 384 2011年7月に薬事承認され、2011年11月21日から接種が始まっている。また、MSD株式  
 385 会社の5価ロタウイルスワクチン RotaTeq®(以下、RV5)は2012年1月に薬事承認され、  
 386 2012年7月20日から接種が始まっている。

#### 388 ① ワクチンの剤型、治験の結果

389 RV1は、ロタウイルス胃腸炎の患者から最も高頻度に検出されているGIPIA[8]の血清型  
 390 のヒトロタウイルス89-12株由来の弱毒株で、アフリカミドリザル腎臓株化細胞で33回継  
 391 代後、3回限界希釈し選択された株をさらに7回Vero細胞で継代されたものである。ワク  
 392 チンにはエチル水銀に由来する防腐剤としてのチメロサルは含まれていない。南米や欧  
 393 州で行われた治験では、RV1を2回接種後に重篤なロタウイルス胃腸炎を防御する効果(有

394 効率は85~96%、入院を予防する効果は85~100%であった。本ワクチンは単価ワクチン  
 395 であり、血清型の異なるG2P1B[4]に対する交差防御能の低さが懸念されたが、その後、交  
 396 叉防御能が認められたとの報告がある<sup>60)</sup>。これは、VP7の血清型G1とG2並びに、VP4の血  
 397 清型IAとIBに対する中和抗体の交叉反応性、ウイルスの内殻蛋白(特にVP6)に対する免  
 398 疫応答が寄与していると考えられている。

399 便中へのワクチン株の排泄に関しては、1回目接種7日後の便中にELISA法で50~80%  
 400 の小児にワクチン由来ロタウイルスを認め、30日後では0~24%、60日後では0~2.6%の  
 401 接種者に排泄が認められたと報告されている<sup>61)</sup>。2回目接種7日後では4~18%、30日後で  
 402 は0~1.2%の検出率であった。

403 RV5は、2種類のウイルスが感染した細胞中でそれぞれに由来する遺伝子が再集合すると  
 404 というロタウイルスの性質を用いることにより、弱毒生ロタウイルス株を、個別にVero細胞  
 405 で培養して製造した単価ワクチン原液を希釈混合し、5価ワクチンとして調製した液剤で  
 406 ある。ウシロタウイルスをベースとし、G1, G2, G3, G4 ヒトロタウイルスのVP7遺伝子の  
 407 みを組み込んだ単一遺伝子リアソータント4種、およびヒトロタウイルスにもっとも多い  
 408 P[8]のVP4遺伝子を含む単一遺伝子リアソータント1種、計5種の混合物で5価ワクチン  
 409 である。VP7, VP4に対する血清型特異的中和抗体による感染防御効果を期待したものであ  
 410 る。11か国で行われた投与試験において、3回接種後の重篤なロタウイルス胃腸炎に対す  
 411 る防御効果(有効率)は98%、すべてのロタウイルス感染性下痢症に対しては74%であっ  
 412 た<sup>62)</sup>。また、ロタウイルス感染症による医師受診を86%、救急外来受診を94%、入院を96%  
 413

|                    | Rotarix®(RV1)          | Rotateq®(RV5)                                |
|--------------------|------------------------|--|
| 親ウイルス株             | ヒトロタウイルス               | ウシロタウイルス                                     |
| 弱毒化の原理             | ヒトロタウイルスを継代培養          | VP4あるいはVP7遺伝子以外はヒトに病原性のないウシ由来株であること(リアソータント) |
| ワクチンの構成含有する血清型     | 単価<br>G1P[8]           | 5価<br>G1,G2,G3,G4,P[8]                       |
| 接種回数               | 2回                     | 3回   |
| 1回接種量              | 1ml(日本は1.5ml)          | 2ml  |
| 重症ロタウイルス下痢症に対する有効性 | 84.7%(95%CI:71.7,92.4) | 98%(95%CI: 88.3, 100)                        |
| 利点                 | 高い安全性<br>接種回数が少ない      | 高い安全性<br>多くの株への免疫原性の獲得が可能                    |
| 欠点                 | G2型への交差防御能に懸念          | 接種回数が多い<br>複雑なワクチン構成                         |
| 接種可能期間(国内)         | 生後6週から24週までの間          | 生後6週から32週までの間                                |
| 最短接種間隔             | 前回の接種から中27日(4週間)       | 前回の接種から中27日(4週間)                             |

414 表3. ロタウイルスワクチンの特徴と接種スケジュール(文献59,65,66より作成)  
 415

416 減少させた。便中へのワクチン株の排泄に関しては、1回目接種後9%の小児からワクチン  
417 由来ロタウイルスを認めたが、2回目、3回目接種後は0%であった（ウイルスの便排泄期  
418 間は接種後1～15日）。

419 2010年3月現在使用されている生ワクチン製剤に存在する核酸の配列を決定した検査成  
420 績が公表され、ロタウイルスワクチンがブタサーコウイルスで汚染されていることが報告  
421 された<sup>63)</sup>。RV1について、ブタサーコウイルス1型のゲノムのDNA断片、さらにブタサーコ  
422 ウイルスそのものも検出されたため、米国では一時的にRV1の投与を中止した。さらに5  
423 月には、RV5においてもブタサーコウイルスの混入が確認された（ブタサーコウイルス1型  
424 のゲノムに加えて、ブタサーコウイルス2型のゲノムも検出）。ブタサーコウイルス1型は  
425 ヒト、ブタに病原性はないが、ブタサーコウイルス2型はヒトには病原性はないがブタに  
426 はあり、このウイルスに感染したブタは体重減少やリンパ節腫脹などを認めることがある。  
427 米国FDAはブタサーコウイルスの理論的なリスクとワクチンがもたらす利益を臨床医や専  
428 門家の意見を取り入れながら検討した結果、ワクチン接種のメリットの方がはるかにリス  
429 クを上回るという結論を下した<sup>64)</sup>。ブタサーコウイルス混入の原因は、培養細胞（アフリ  
430 カミドリザル腎臓由来Vero細胞）の継代に使用したトリプシンがブタの膵臓由来であるこ  
431 ことによることが判明している。世界の多くの国で投与されたロタウイルスワクチンは数千  
432 万ドーズに上り、安全性とその多大な効果が確認されており、2012年6月現在、ワクチン  
433 は継続して投与され続けているが、厳しい市販後調査が実施されるなか、現在のところワ  
434 クチン接種者に異常は認められていない。

435

436 ② 接種スケジュール

437 RV1は乳児に通常、4週間以上の間隔をあけて2回経口接種し、接種量は毎回1.5mLで  
438 ある。生後6週から24週までの間に2回経口投与し、2回目は1回目の接種から中27日（4  
439 週間）以上あけて接種する。シリーズを生後24週までに完了させることになっているが、  
440 接種後の腸重積症の発症のリスクをなるべく低くするために初回接種はできるだけ早く  
441 （日本小児科学会は生後8週から14週での接種を推奨）行うことが推奨されている。なお、  
442 早期産児においても同様に接種することが可能であり、医師が必要と認めた場合には、他  
443 のワクチンと同時に接種することができる。また、RV1接種直後にワクチンの大半を吐き出  
444 した場合、再度接種する<sup>65)</sup>。

445 RV5は乳児に通常、4週間以上の間隔をあけて3回経口接種し、接種量は毎回2mLであ  
446 る。生後6週から32週までの間に3回経口投与する。2回目、3回目の接種は前回の接種  
447 から中27日（4週間）以上あけて生後32週までに完了させることになっているが、接種後の  
448 腸重積症の発症のリスクをなるべく低くするため初回接種はできるだけ早く（日本小児科  
449 学会は生後8週から14週での接種を推奨）実施することが推奨されていることについては、  
450 RV1と同じである。なお、早産児においても同様に接種することが可能であり、医師が必要  
451 と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。また、RV5は接種直後に

452 ワクチンを吐き出した場合であっても、その回の再接種は行わない<sup>66)</sup>。

453 同じロタウイルスワクチンであるが、RV1とRV5では接種回数が異なり、かつFDAの認可  
454 条件が異なるため、アメリカの専門家会議（ACIP: Advisory Committee for Immunization  
455 Practices）では、ワクチン接種後の安全性を考慮しつつ、医療現場の混乱を避けるために  
456 独自のrecommendation（FDAの認可外=off label）を作成、推奨している（表4: FDA認可  
457 外の使用（off-label use）のrecommendation<sup>6)</sup>）。また、WHOもposition paperにてい  
458 れのロタウイルスワクチンも最初の接種は生後6～15週に行い、生後32週までにシリーズ  
459 を終了することを推奨している<sup>68)</sup>。

|                     | RV1     | RV5       |
|---------------------|---------|-----------|
| 標準的接種スケジュール         | 2, 4か月  | 2, 4, 6か月 |
| 他のワクチンとの同時接種        | 可       | 可         |
| FDAの認可              |         |           |
| 最も早く投与可能な年齢         | 6週間     | 6週間       |
| 1回目                 | 14週6日まで | 12週まで     |
| 2回目（RV5は3回目）        | 24週まで   | 32週まで     |
| 最短のインターバル           | 4週間     | 4週間       |
| ACIPのrecommendation |         |           |
| 最も早く投与可能な年齢         | 6週間     | 6週間       |
| 1回目                 | 14週6日まで | 14週6日まで   |
| 2回目（RV5は3回目）        | 8か月0日まで | 8か月0日まで   |
| 最短のインターバル           | 4週間     | 4週間       |

460

表4. FDAが認可したスケジュールとACIPによるoff-label recommendation

461

462  
463 ACIPはこのほかにも①乳幼児がワクチンを途中で吐いてしまった場合、再投与はせず、4  
464 週間以上の間隔をあけてスケジュール通りに投与する、②できるだけ同じ製品（RV1のみ、  
465 RV5のみ）でのシリーズ完了が好ましいが、不可能な場合は、1回でもRV5を投与したこと  
466 がある、あるいはどちらのワクチンを投与したか不明な場合はいずれかのワクチンでロタ  
467 ウイルスワクチンを合計3回投与する、③母乳はワクチンの効果を減少させないので母乳  
468 を飲んで乳幼児もスケジュール通りワクチンを投与して構わない、④複数回ロタウイ  
469 ルスに自然感染することがあり、初感染時には不十分な感染防御免疫しか獲得できないた  
470 め、シリーズ完了前にロタウイルスに感染してもシリーズ終了までスケジュール通りワ  
471 クチン投与を行う、などのrecommendationが出されている<sup>6)</sup>。

472 国内ではRV1, RV5共に、別の種類の生ワクチンの接種を受けた者は通常、中27日以上、  
473 また不活化ワクチンの接種を受けた者は通常、中6日以上間隔をあけて接種する。医師が  
474 特に必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することが可能である。ロタウイ  
475 ルスワクチンと乳児期に接種される他のワクチンとの同時接種による検討では、三種混合  
476 ワクチン（DTaP）、Hibワクチン、不活化ポリオワクチン（IPV）、B型肝炎ワクチン、小児  
477 用肺炎球菌ワクチン（PCV）に関して、いずれのロタウイルスワクチン（RV1, RV5）と同時



478 接種を行ってもお互いのワクチン接種後の抗体価への影響はないとの結果が出ている<sup>67-68)</sup>。  
 479 また、米国では使用されていない生ポリオワクチン (OPV) との同時接種に関しては、中  
 480 南米諸国やバングラデシュなどで調査されており、RV5 では若干ロタウイルスに対する血清  
 481 IgA 抗体価の上昇が抑制されるという結果が出ているが、ロタウイルスワクチンの効果に影  
 482 響を及ぼすほどの結果ではなく、現段階では安全面も含めロタウイルスワクチンと OPV の  
 483 同時接種は問題ないと考えられている<sup>69-71)</sup>。ただし、BCG に関しては、わが国より先にロタ  
 484 ウイルスワクチンを導入している諸外国では接種していない、あるいは接種していても生  
 485 直後に接種しており、同時接種に関するエビデンスは現在のところ報告がない。

486  
 487 ③ 接種要注意者、不適當 (禁忌) 者

488 ワクチン接種不適當 (禁忌) 者は 1) 明らかな発熱を呈している者、2) 重篤な急性疾患に  
 489 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、あ  
 490 るいは過敏症が疑われる症状を発現した者、4) 腸重積症の既往のある者、5) 腸重積症の発  
 491 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  
 492 症複合型免疫不全 (SCID) を有する者、7) その他予防接種を行うことが不適當な状態にあ  
 493 る者となっている<sup>65-66)</sup>。

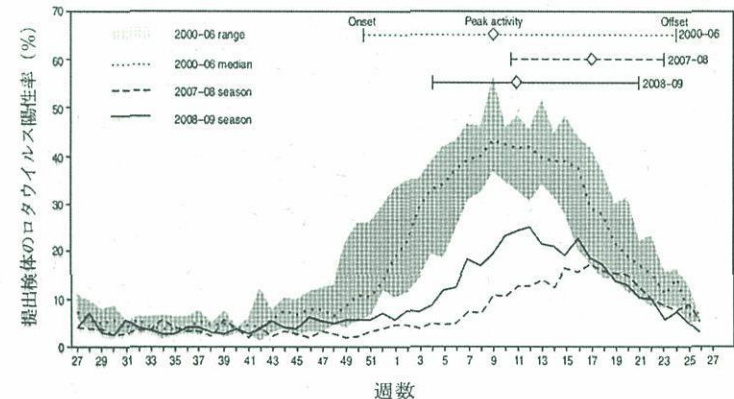
494 ワクチン接種要注意者としては、1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、  
 495 発育障害等の基礎疾患を有する者、2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び  
 496 全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、3) 過去に痙攣の既往のある  
 497 者、4) 免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす  
 498 治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者、5) 胃腸障害 (活動性胃腸  
 499 疾患、慢性下痢) のある者となっている<sup>65-66)</sup>。

500 このほか、米国 ACIP の recommendation では、軽度の急性胃腸炎患者や感冒様症状は接  
 501 種可能であり、特に症状改善を待つことで 1 回目の接種適齢時期を逃す場合は接種するこ  
 502 とを勧めている。また、早産児は、ロタウイルスの自然感染によって特に 2 歳までに入院  
 503 するリスクが高い。限られたデータではあるが、早産児へのロタウイルスワクチン投与に  
 504 による問題は報告されておらず、生後 6 週間以上経過し、臨床的に安定しており、かつ NICU  
 505 や病棟から退室、退院している早産児に関しては注意しながら正常のスケジュールで接種  
 506 しても良いとされている。さらに、免疫機能低下者や妊婦が家族内にいる場合も、ワクチ  
 507 ン接種により便に排泄される弱毒化されたワクチン株によってこれらの人が感染すること  
 508 よりも、健常児がロタウイルスに自然感染するリスクの方が高い点を踏まえ、米国 ACIP の  
 509 recommendation ではワクチン接種を勧めている。ただし、便に排泄されたワクチン株によ  
 510 る 2 次感染はありうるので、ワクチンを接種した後に特におむつを換える際などは、家族  
 511 の手洗いの励行などの感染予防策を講じる必要がある<sup>5)</sup>。

512  
 513 (2) ワクチンの特性

514  
 515 ① 諸外国のワクチンの有効性

516 米国では、2006 年 2 月に RV5 が、2008 年 8 月に RV1 が導入されたが、2000 年～2006 年  
 517 と比較して、ロタウイルスの流行が 2007～2008 年では 11 週、2008～2009 年では 6 週遅く  
 518 なり、流行期間も、2000～2006 年の 26 週間から、2007～2008 年では 14 週間、2008～2009  
 519 年では 17 週間と短くなった。また、流行のピークも 2000～2006 年の 3 月初旬 (平均) から  
 520 それぞれ 4 月下旬、3 月下旬と遅くなった (図 11)。



521  
 522 図 11. 全米約 65 か所の検査室で提出された便検体のロタウイルス陽性率の週ごとの変化  
 523 2000 年から 2006 年までのロタウイルス検体最大陽性率 (塗りつぶし部分上端)、最小陽  
 524 性率 (塗りつぶし部分下端、中央値 (細かい点線) と定期接種としてロタワクチン導入後  
 525 の 2007/08 シーズンの陽性率の変化 (実線) 並びに 2008/09 シーズンの陽性率 (粗い点線)  
 526 を比較すると、ワクチン導入後のロタウイルス陽性検体率の低下がよくわかる。また、流  
 527 行期間もワクチン導入後のほうが導入前より短くピーク (◇) も遅くなっている。(文献 72  
 528 より引用)

529 また、流行のピーク時の便検体からのロタウイルス陽性率は、2000～2006 年の 43% (37  
 530 ～56%) から、17% (2007～2008 シーズン)、25% (2008～2009 シーズン) へと大幅に減少した  
 531 <sup>72)</sup>。また、ロタウイルス感染症による入院率もワクチン導入前のシーズンと比較し、2008  
 532 年では 6～11 カ月児で 87%、12～23 ヶ月児で 96%、24～35 ヶ月児で 92% の減少を認めた  
 533 <sup>73)</sup>。さらに、この入院患者の減少は予防接種率がそれぞれの月齢で 77%、46%、1% と低い  
 534 値で起こっている。この事実より、ワクチンの直接効果に加えて、ワクチンの接種率が高  
 535 まったことによる家族内、集団内でのロタウイルスの感染伝播の遮断、いわゆる間接効果  
 536 が大きく影響していることを示唆する結果となっている<sup>73)</sup>。

537 アジア、アフリカ諸国からの報告では、重篤な胃腸炎に対する有効率は、マラウイ (RV1)

538 49.4%、南アフリカ共和国 (RV1) 76.9%、ガーナ (RV5) 55.5%、ケニア (RV5) 63.9%、マリ (RV5)  
 539 17.6%、バングラデシュ (RV5) 45.7%、ベトナム (RV5) 72.3%であった<sup>74-76)</sup>。有効率は先進国  
 540 と比較し低い、これは乳児において、経胎盤移行した血中 IgG 抗体価が高いこと、ある  
 541 いは母乳中の IgA 抗体価が高いこと、栄養不良のため児の免疫能の低下、腸内細菌叢によ  
 542 る干渉、分布するロタウイルスの遺伝子型の違いなどが原因として考えられている。

| 接種場所       | ワクチンの種類 | 調査結果                | 評価  |  |
|------------|---------|---------------------|---|--|
| ワクチンのインパクト | エルサルバドル | RV1                 | 5歳未満の小児のすべての下痢症の35~48%の減少とロタウイルス感染症による入院患者の89~91%の減少                | ・地域を超えてロタウイルス感染症の減少がみられ、ワクチン接種率の高い年代ほどその効果が出ている点からワクチンの効果による疾患の減少であることが示唆される。    |
|            | メキシコ    | RV1                 | 5歳未満の小児のすべての下痢症の入院患者の11~40%の減少                                      | ・ワクチン接種開始後2~3年での患者数の減少は、重症化予防に抗体の持続期間が十分間にあることを示している。                            |
|            | パナマ     | RV1                 | 5歳未満の小児のすべての下痢症の入院患者の22~37%の減少                                      | ・すべての下痢症の減少はこれまでに考えられていた以上に小児下痢症におけるロタウイルスの及ぼす影響が大きかったことを示唆する。                   |
|            | ベルギー    | RV1                 | ロタウイルス感染症による入院患者の65~83%の減少  |  |
|            | オーストラリア | RV1, RV5            | 5歳未満の小児のロタウイルス入院患者に対するワクチンの有効性が89~94%、1歳未満のロタウイルス感染症の入院患者の88~93%の減少 |  |
| アメリカ       | RV5     | 2010年ロタウイルスの流行期を認めず |   |  |
| ワクチンの間接効果  | エルサルバドル | RV1                 | 2歳以上でワクチン接種歴のない子供でロタウイルス感染症が41~68%の減少                               | ・ワクチン接種開始後1~2年での間接効果の裏付けは、ロタウイルスの感染拡大に乳幼児が大きく寄与していたことを示唆する。                      |
|            | アメリカ    | RV5                 | ワクチン接種適応外の年齢の子供のロタウイルス感染症の42~45%の減少                                 | ・途上国での国レベルでの間接効果は、その患者数の多さから、ワクチンの有効性の低さを凌駕する効果が期待できる。                           |
|            | オーストラリア | RV1, RV5            | 2歳以上でワクチン接種歴のない子供でロタウイルス感染症による入院患者が50%以上の減少                         |  |
| 血清型の変化     | ブラジル    | RV1                 | 接種開始後2年でのG2P[4]の増加  | ・ロタウイルスワクチンと血清型の関係についてはさらなる研究・調査が必要。   |
|            | オーストラリア | RV1, RV5            | ワクチン導入前はG1P[8]が流行株であったが、RV1を使用した州ではG2P[4]が、RV5を使用した州ではG3P[8]が増加した   | ・血清型のサーベイランスの結果、ワクチンの有効率などの結果を加味すると、ワクチン接種開始後の短期間での血清型の変化はウイルスの生態学的な変化による可能性が高い。 |
|            | アメリカ    | RV5                 | 一部の都市でG3P[8]の増加   | ・今後も監視を継続する必要がある。  |

543  
 544 表 5. 世界各国のロタウイルスワクチン導入後のワクチンのインパクト、間接効果、血  
 545 清型の変化を調査した研究結果一覧 (文献 77 より引用)  
 546

547 しかし、これらの国々では重篤な胃腸炎を起こす症例数が非常に多いため、有効率は低  
 548 いもののワクチンの効果としては極めて高いと考えられる。このほかにもワクチンをす  
 549 で導入した国からワクチン導入の効果を調査した報告が提出されている (表 5)<sup>77)</sup>。

550  
 551 ② わが国で実施されたワクチンの有効性調査

552 わが国においては RV1 が 2011 年 11 月 21 日から臨床現場で使用されるようになったばかり  
 553 であるため、市販後の有効性を示す研究はまだ報告されていない。ここでは国内で行わ  
 554 れた臨床試験の結果を示す。

555 RV1 の国内臨床試験は、初回接種時の週齢が生後 6 ~ 14 週の健康乳児 748 例 (投与群 498

556 例、プラセボ投与群 250 例) を対象に実施された。G1 型ロタウイルス及び非 G1 型ロタウ  
 557 ルスによる胃腸炎を発症し、医療機関への受診が必要な程度のロタウイルス胃腸炎の予防  
 558 効果は、ロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点において、それぞれ 91.6 % [95%  
 559 CI:31.0, 99.8] 及び 78.9 % [95%CI:49.4, 92.0] であった。同様に、生後 2 歳時までの  
 560 調査では、それぞれ 84.6 % [95%CI : 50.0, 96.3] 及び 76.1 % [95%CI : 47.0, 89.9]  
 561 であった。また、重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果については、ロタウイルス胃腸炎が  
 562 28 件以上集積された時点でそれぞれ 100 % [95%CI : 24.0, 100.0] 及び 92.8 % [95%CI :  
 563 44.2, 99.8] であった。同様に、生後 2 歳時までの調査では、それぞれ 91.6% [95%CI :  
 564 31.0, 99.8] 及び 91.6% [95%CI : 31.0, 99.8] となっている<sup>78)</sup>。

565 RV5 の国内臨床試験は、初回接種時の週齢が生後 6 ~ 12 週の健康乳児 761 例 (投与群:  
 566 380 例、プラセボ群: 381 例) を対象に実施された。RV5 の有効性は G1、G2、G3、G4 又は  
 567 P1A[8]を含む G 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎 (重症度を問わない) に対する予防  
 568 効果は 74.5% (95%CI : 39.9, 90.6)、中等度以上のロタウイルス胃腸炎に対する予防効果  
 569 は 80.2% (95%CI:47.4, 94.1)、重度のロタウイルス胃腸炎に対する予防効果は 100% (95%  
 570 CI : 55.4, 100) となっている<sup>79)</sup>。

571  
 572 ③ ワクチンによる免疫持続期間について

573 比較的最近導入されたワクチンであり、ロタウイルスワクチンによる免疫持続期間につ  
 574 いてはまだよくわかっていない<sup>80)</sup>。諸外国からの報告によると、ワクチン接種後 2 年間の  
 575 罹患予防を検討した研究では、1 年目より 2 年目の方がワクチンの有効性は低下するこ  
 576 が示されている<sup>81-82)</sup>。しかし、これらの結果は調査が行われた環境にも大きく影響されるた  
 577 め継続的な調査が今後必要である。

578  
 579 (3) ワクチンの副反応

580 海外の市販後調査では非常に低い確率ながら、腸重積症の発症が報告されている。腸重  
 581 積症に関しては、第一世代のロタウイルスワクチン (Rotashield®) の経験から両ワクチン  
 582 の安全性の治験に合計で約 13 万 2 千人が参加するという大規模なものとなった。RV1 は接  
 583 種後 30 日間、RV5 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  
 584 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;  
 585 95%CI:0.4-6.4)<sup>60, 62)</sup>。

586 ワクチンが実際に使用され始めても、米国などで実施されているワクチン接種後の副反  
 587 応モニタリングから腸重積症の増加を示す報告はない。しかし、2011 年のオーストラリア  
 588 からの報告では腸重積症の発症者数をワクチン導入前後で比較すると、1~9 カ月の乳幼児  
 589 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  
 590 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 (RV5 接  
 591 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

592 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)<sup>83)</sup>、  
593 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  
594 症の増加 1.75 (95% CI: 1.24-2.48; P = 0.001) が認められている<sup>84)</sup>。いずれの結果もワ  
595 クチン導入後早期の結果のため、今後の報告を注視する必要がある。腸重積症以外の副反  
596 応に関しては治験においてワクチン接種後 7~8 日後から嘔吐(15-18%)、下痢(9-24%)、不  
597 機嫌(13-62%)、発熱(40-43%)を認めたが、これらはプラセボ群と比較し有意に高くはなか  
598 った。また重篤な副反応も認められていない。易刺激性、下痢などが国内臨床試験で報告  
599 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。  
600

- 601 参考文献
- 602 1) Parashar UD, Glass RI et al. Rotavirus. Volume 4, Number 4 -Oct-Dec 1998  
603 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no4/parasharG.htm#fig%203>
  - 604 2) Estes MK, Kapikian AZ: Rotaviruses. Fields Virology, 5<sup>th</sup> ed (Knipe DM, Howley PM  
605 eds), Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2007, p1917-1974
  - 606 3) Matthijssens J, Ciarlet M, McDonald SM, et al: Uniformity of rotavirus strain  
607 nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). Arch  
608 Virol 156:1397-1413, 2011.
  - 609 4) Taniguchi K, Urasawa S. Diversity of rotavirus genomes. Sem Virol.  
610 1995;6:123-131.
  - 611 5) CDC. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among  
612 infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization  
613 Practices (ACIP). MMWR 2009;58 (No. RR-2).
  - 614 6) Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects  
615 and future challenges. Lancet 2006;368:323-32.
  - 616 7) Davidson GP, Bishop RF, Townley RR, Holmes IH. Importance of a new virus in acute  
617 sporadic enteritis in children. Lancet 1975;1:242-6.
  - 618 8) Carlson JAK, Middleton PJ, Szymanski MT, Huber J, Petric M. Fatal rotavirus  
619 gastroenteritis: an analysis of 21 cases. Am J Dis Child 1978;132:477-9.
  - 620 9) Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobo JO, et al. Clinical features of acute  
621 gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young  
622 children. J Pediatr 1977;91:188-93.
  - 623 10) Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical  
624 scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis  
625 1990;22:259-67
  - 626 11) Glass RI, Bresee J, Jiang B, et al. Rotavirus and rotavirus vaccines. Adv  
627 Exp Med Biol 2006;582:45-54.
  - 628 12) Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Straus SE, ed. Field's virology.  
629 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1657-708.
  - 630 13) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active population-based surveillance  
631 for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. Pediatrics  
632 2008. 122:1235-43.
  - 633 14) Raul Velazquez F, Calva JJ, Lourdes Guerrero M, et al. Cohort study of  
634 rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican  
635 children. Pediatr Infect Dis J 1993;12: 54-61.
  - 636 15) Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence

- 637 and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective  
638 sentinel hospital study. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S106-10.
- 639 16) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar  
640 UD. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at  
641 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus.  
642 *J Infect Dis.* 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S140-6.
- 643 17) Liu B, Fujita Y, Arakawa C, et al. Detection of rotavirus RNA and antigens  
644 in serum and cerebrospinal fluid samples from diarrheic children with seizures.  
645 *Jpn J Infect Dis.* 2009 Jul;62(4):279-83.
- 646 18) 小林明日香, 船曳哲典ら. ロタウイルス関連脳炎・脳症における臨床症状と神経  
647 学的後遺症の関連. *小児感染免疫 Vol.20 No.1* 15-19. 2008
- 648 19) Blutt SE, Kirkwood CD, Conner ME, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia:  
649 a common event? *Lancet.* 2003 Nov 1; 362 (9394):1445-9.
- 650 20) Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, Bennett BL, Piedra PA,  
651 Conner ME. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS*  
652 *Med.* 2007 Apr;4(4):e121.
- 653 21) Schumacher RF, Forster J. The CNS symptoms of rotavirus infections under the  
654 age of two. *Klin Padiatr* 211: 61- 64, 1999.
- 655 22) 森島恒雄 : 小児の急性脳炎・脳症の現状. *ウイルス* 59 (1) 59-66 2009
- 656 23) Ward RL, Bernstein DI Staat MA: Rotaviruses, Textbook of Pediatric Infectious  
657 Diseases, 6th ed (Feigin RD, et al eds) Sanders, Philadelphia, 2009, p2245-2270
- 658 24) Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal  
659 rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl*  
660 *J Med* 1983;309:72--6.
- 661 25) Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al: Rotavirus infections in infants  
662 as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 335: 1022-1028, 1996
- 663 26) Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev Infect Dis*  
664 1987;9:461--9.
- 665 27) Kim HW, Brandt CD, Kapikian AZ, et al. Human reovirus-like agent infection.  
666 Occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. *JAMA*  
667 1977;238:404--7.
- 668 28) Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*  
669 2004;4:91--9.
- 670 29) Yan H, Nguyen TA, Phan TG et al: Development of RT- multiplex PCR assay for  
671 detection of adenovirus and group A and C rotaviruses in diarrheal fecal specimens  
672 from children in China. *Kansenshougaku Zasshi* 78: 699-709, 2004
- 673 30) Khamrin P, Tran DN, Chan-it W, et al: Comparison of the rapid methods for  
674 screening of group A rotavirus in stool samples. *J Trop Pediatr* 2010 Oct 28 [Epub]
- 675 31) Velázquez FR, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM, et al. Rotavirus infections  
676 in infants as protection against subsequent infections. *New Engl J Med.* 1996  
677 Oct 3;335(14):1022-8.
- 678 32) Velazquez FR : Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr*  
679 *Infect Dis J* 28 : 554-556, 2009
- 680 33) Raming RF: Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5:  
681 591-612, 2007
- 682 34) Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al: Nosocomial rotavirus  
683 infection in European Countries: a review of the epidemiology, severity and  
684 economic burden of hospital acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 25  
685 (suppl): S12-21 2006
- 686 35) PROTECT: The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol*  
687 *Infect* 134: 908-916, 2006
- 688 36) 病原微生物検出情報: A 群ロタウイルスによる胃腸炎集団事例発生状況千葉県. 掲  
689 載日 2012/6/14.  
690 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rotavir-m/rotavir-iasrs/2279-pr3891.html>
- 691 37) Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality from rotavirus  
692 disease in children in the year 2004. *J Infect Dis* 2009.
- 693 38) Fischer TK, Viboud C, Parashar U, et al. Hospitalizations and deaths from  
694 diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States,  
695 1993--2003. *J Infect Dis* 2007;195:1117--25.
- 696 39) Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea  
697 in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis*  
698 1996;174(Suppl 1):S5--11.
- 699 40) Kilgore PE, Holman RC, Clarke MJ, Glass RI. Trends of diarrheal  
700 disease-associated mortality in U.S. children, 1968 through 1991. *JAMA*  
701 1995;274:1143--8.
- 702 41) Widdowson M-A, Meltzer MI, Zhang X, et al. Cost-effectiveness and potential  
703 impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*  
704 2007;119:684--97.
- 705 42) Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, Nakagomi T,  
706 Nakagomi O. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to  
707 rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective  
708 hospital study. *Vaccine.* 2011 Oct 13;29(44):7807-10

709 43) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U; Rotavirus  
710 Epidemiology Study Group. Rotavirus-associated acute gastroenteritis  
711 hospitalizations among Japanese children aged <5 years: active rotavirus  
712 surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(6):482-7.  
713 44) 吉川哲史、大橋正博、川村吉紀、井平勝. サイクリンググローブ法によるVZV野  
714 生株、ワクチン株の迅速判別法の確立並びにロタウイルスによる脳炎、死亡例の全  
715 国調査. 平成23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  
716 症研究事業:岡部班)  
717 45) Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, Jain  
718 V, Cunliffe NA, Nakagomi O, Kirkwood CD, Fischer TK, Parashar UD, Bresee JS, Jiang  
719 B, Glass RI. Serotype diversity and reassortment between human and animal  
720 rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis.*  
721 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S146-5  
722 46) Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes  
723 and its implication for the development and implementation of an effective  
724 rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005 Jan-Feb;15(1):29-5  
725 47) Nakagomi T, Chang BR, Nakagomi O. Rotavirus hospitalization and molecular  
726 epidemiology in northern Japan, 1987-1996. *Vaccine.* 2009 Nov 20;27 Suppl 5:F93-6.  
727 48) 牛島廣治. ウイルス性胃腸炎の診断法と疫学の過去、現在と今後の展望. *ウイル  
728 ス* 59 (1) : 75-90, 2009  
729 49) 大日康史・菅原民枝・岡部信彦, 「ロタウイルスワクチンの費用対効果分析」, 平  
730 成23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)  
731 「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除およびワクチンで予防可能  
732 疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する研究」分担報告書、2012.  
733 50) ACIP. Guidance for Health Economics Studies,  
734 [http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/economics-studies-guidance.p  
735 df](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/economics-studies-guidance.pdf)  
736 51) Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al.  
737 Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus  
738 gastroenteritis in Ireland. *Vaccine.* 2011 Oct 6; 29(43):7463-73.  
739 52) Sato T, Nakagomi T, Nakagomi O. Cost-effectiveness analysis of a universal  
740 rotavirus immunization program in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64(4):277-83.  
741 53) Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker  
742 HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national  
743 immunization program? *Vaccine.* 2010 Mar 19; 28(14):2624-35.  
744 54) Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of

745 rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine.* 2009 Jun 12;27(29):3904-11.  
746 55) Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The  
747 cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five  
748 European countries and transferability in Europe. *Vaccine.* 2009 Oct  
749 19;27(44):6121-8.  
750 56) 大日康史、菅原民枝, 1 QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. *医療と  
751 社会* 2006. 16(2), 157-165.  
752 57) WHO. Rotavirus position paper. *Weekly epidemiological record.* No. 32, 2007,  
753 82, 285.296 <http://www.who.int/wer>  
754 58) WHO. Rotavirus position paper update. *Weekly epidemiological record.* No.  
755 51-52, 2009, 84, 533-540 <http://www.who.int/wer>  
756 59) 中込とよ子、中込治:期待されているこれからのワクチン 1) ロタウイルス. *臨床  
757 検査* 54(11):1392-1399 2010  
758 60) Ruitz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al : Safety and efficacy  
759 of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*  
760 354 : 11-22, 2006  
761 61) Vesikali T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, Zepp F, Delem  
762 A, De Vos B : Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus  
763 vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 22 :  
764 2836-2842, 2004  
765 62) Vesilari T, Matson DO, Dennehy P et al : Safety and efficacy of a pentavalent  
766 human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006  
767 63) Victoria JG, Wang C, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, Delwart EL :  
768 Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants  
769 and an adventitious virus. *J Virol* 84 : 6033-6040, 2010.  
770 64) FDA actions December 28, 2010  
771 [http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm20554  
772 6.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205546.htm)  
773 65) ロタリックス添付文書  
774 66) ロタテック添付文書  
775 67) Food and Drug Administration. RotaTeq clinical review. Rockville, MD: US  
776 Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2006.  
777 68) Food and Drug Administration. Rotarix clinical review. Rockville, MD: US  
778 Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2008.  
779 69) Tregnaighi MW, Abate HJ et al. (the Rota-024 Study Group). Human Rotavirus  
780 Vaccine Is Highly Efficacious When Coadministered With Routine Expanded Program

781 of Immunization Vaccines Including Oral Poliovirus Vaccine in Latin America.  
782 *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jun;30(6):e103-e108

783 70) Bangladeshi Rotavirus Vaccine study group. Successful co-administration of  
784 a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose  
785 schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine.* 2009 Feb 25;27(9):1333-9. Epub 2009  
786 Jan 20.

787 71) Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, Liu GF, Heaton PM, Gottesdiener KM,  
788 Arredondo JL, Schödel F. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine  
789 reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis*  
790 *J.* 2008 Oct;27(10):874-80.

791 72) CDC. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction --- United States,  
792 2000-2009. *MMWR.* October 23, 2009 / 58(41):1146-1149

793 73) Daniel C. Payne, Jacqueline E. Tate, Umesh D. Parashar. Direct and Indirect  
794 Effects of Rotavirus Vaccination Upon Childhood Hospitalizations in 3 US Counties,  
795 2006-2009. *Clin Infect Dis.* (2011) June 23, 2011

796 74) Armah G, Sowe S, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, Binka FN, Steele  
797 AD, Laserson K, Ansah NA, Levine MM, Lewis K, Coia ML, Attah-Poku M, Ojwando J,  
798 Rivers SB, Victor J, Nyambane G, Hodgson A, Schdel F, Ciarlet M, Neuzil KM :  
799 Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus  
800 gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a  
801 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 376 : 606-614, 2010

802 75) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor  
803 JC, Gilard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM : Effect of human rotavirus vaccine  
804 on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362 : 289-298, 2010

805 76) Zaman K, Dang DA, Victor JC Shin S, Yunus M, Dallas MJ, Podder G, Vu DT, Le  
806 TP, Luby SP, Le HT, Coia ML, Lewis K, Rivers SB, Sack DA, Schödel F, Steele AD,  
807 Neuzil KM, Ciarlet M : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe  
808 rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a  
809 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 376 : 615-623, 2010

810 77) Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world  
811 impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1 Suppl):S1-5.

812 78) 医薬食品局審査管理課平成 23 年 6 月 3 日 発出. ロタリックス 審議結果報告書  
813 [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100118/34027800\\_22300AMX00591\\_A100\\_1](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100118/34027800_22300AMX00591_A100_1)  
814 .pdf

815 79) 医薬食品局審査管理課平成 23 年 11 月 16 日 発出. ロタテック 審議結果報告書  
816 [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200012/170050000\\_22400AMX00024000\\_A1](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200012/170050000_22400AMX00024000_A1)

817 00\_1.pdf

818 80) CDC. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 11<sup>th</sup> ed.*  
819 Chapter 18 Rotavirus. National Center for Immunization and Respiratory Diseases.  
820 Atlanta GA 2011

821 81) Orbelina de Palma, Lilian Cruz, Hector Ramos, Amada de Baires, Nora  
822 Villatoro, Desiree Pastor, Lucia Helena de Oliveira, Tara Kerin, Michael Bowen,  
823 Jon Gentsch, Douglas H Esposito, Umesh Parashar, Jacqueline Tate, Manish Patel.  
824 Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El  
825 Salvador: case-control study. *BMJ* 2010;340:c2825

826 82) Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et  
827 al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe  
828 diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect*  
829 *Dis*2010;201:363-9

830 83) J.P. Buttery, M.H. Danchin et al. Intussusception following rotavirus  
831 vaccine administration: Post-marketing surveillance in the National  
832 Immunization Program in Australia. *Vaccine* 29 (2011) 3061-3066

833 84) Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG, Torres  
834 FJ, Cervantes-Apolinar M, Deantonio-Suarez R, Ortega-Barria E, Blum M, Breuer  
835 T, Verstraeten T. Postmarketing surveillance of intussusception following mass  
836 introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect*  
837 *Dis J.* 2012 Jul;31(7):736-44.

838

839

- 840 <作成>  
841 国立感染症研究所 感染症情報センター  
842 神谷 元 主任研究官 (取りまとめ)  
843 多屋馨子 室長  
844 大日康史 主任研究官  
845 大石和徳 センター長  
846  
847 国立感染症研究所 ウイルス第二部  
848 片山和彦 室長  
849  
850 <協力>  
851 国立感染症研究所 感染症情報センター  
852 山下和予 主任研究官  
853 多田有希 室長