参考資料11

ロタウイルスワクチンに関するファクトシート

（平成24年9月18日）

国立感染症研究所

目　次

1．　対象疾患の基本的知見
（1）疾患の特性
① ロタウイルスについて ・・・・・・・・・・・・・ 3
② 臨床症状等 ・・・・・・・・・・・・・ 4
③ 不顕性感染 ・・・・・・・・・・・・・ 5
④ 鑑別を要する他の疾患 ・・・・・・・・・・・・・ 5
⑤ 検査法 ・・・・・・・・・・・・・ 5
⑥ 治療法 ・・・・・・・・・・・・・ 6
⑦ 予防法 ・・・・・・・・・・・・・ 6
⑧ その他 ・・・・・・・・・・・・・ 6
（2）疫学状況
① 諸外国の状況 ・・・・・・・・・・・・・ 7
② わが国の状況 ・・・・・・・・・・・・・ 7
③ 分子疫学 ・・・・・・・・・・・・・ 10

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 ・・・・・・・・・・・・・ 11
（2）医療経済学的な観点 ・・・・・・・・・・・・・ 11
（3）諸外国等の状況 ・・・・・・・・・・・・・ 12

3．ワクチン製剤の現状と安全性
（1）ワクチンの種類等
① ワクチンの剤型、治験の結果 ・・・・・・・・・・・・・ 13
② 接種スケジュール ・・・・・・・・・・・・・ 15
③ 接種要注意者、不適当（禁忌）者 ・・・・・・・・・・・・・ 16
（2）ワクチンの特性
① 諸外国のワクチンの有効性 ・・・・・・・・・・・・・ 18
② わが国のワクチンの有効性 ・・・・・・・・・・・・・ 19
③ ワクチンの免疫持続期間について ・・・・・・・・・・・・・ 19
（3）ワクチンの副反応 ・・・・・・・・・・・・・ 19

4．参考文献 ・・・・・・・・・・・・・ 22
＜作成担当者＞ ・・・・・・・・・・・・・ 29

1. 対象疾患の基本的知見

（1）疾患の特性

① ロタウイルスについて

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 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）[1]。

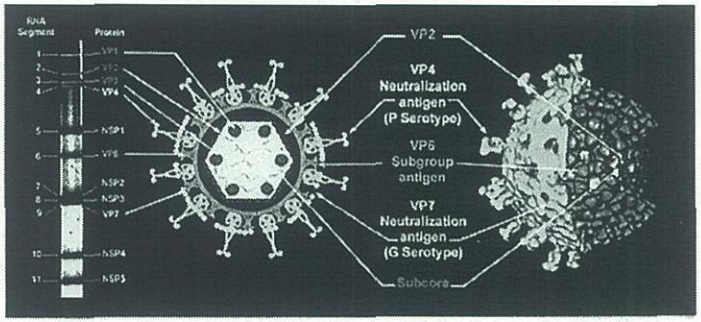


図1. ロタウイルスの構造。１１本のRNAの分節からなるゲノムと3層の構造タンパクから構成される。（文献１より引用）

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、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の感染も報告されているが、極めてまれである。

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に対する血清型をP血清型とする[2]。一般的にVP7の免疫原性が強いため、ウイルス粒子の抗原性は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種類報告されている[3]。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、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分類に移行しつつある[2]。

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、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つれ、現在では、ロタウイルス株をG1P1A[8]と言うような血清型、遺伝子型混合の表記では無く、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。

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], 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新興型であり、地域・年によっては主流行株となったこともある。P[6]型ロタウイルスは様々な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。

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[4]。中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 - NSP1 - NSP2 - NSP3 - NSP4 - NSP5）を遺伝子型分類して表記する必要がある。ロタウイ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。

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]。

② 臨床症状等

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化を起こす。これにより腸からの水の吸収が阻害され下痢症を発症する[6]。通常2～4日程度の潜伏期間を置いて[7]、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[8]。通常は発熱（ロタウ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[9-10]）と嘔吐で始まり24～48時間後に頻繁な水様便を認める[11-12]。成人にも感染、発病し、そのピークは20～30歳代と50～60歳代に認められる。

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]。このほ

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[17-18]やウイルスの全身感染を示唆する報告[19]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唆されている[20]。

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、森島らの報告[22]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]。

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、ロタウイ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[23]。

③ 不顕性感染

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]。

④ 鑑別を要する他の疾患

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、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。

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、鼠径ヘルニア陥頓、腸重積症などを鑑別する必要がある。

⑤ 検査法

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 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 semi-nested PCR を行って標的遺伝子を増幅する[29]。また、最近はロタウイルスのみを標的とするのではなく、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 法も行われている。

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 群ロタウイ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。ウイルス遺伝子検出法（RT-PCR 法）を gold standard としてイムノクロマト法を評価した結果、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れていない[30]。

⑥ 治療法

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た治療を行う。

⑦ 予防法

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難しく[2]、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イルスに感染するとされている[31]。

ロタウイルス感染下痢症患者は便 1 g 当たり 10^{10} 個と多量のウイルスを便中に排泄し、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。

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[32]、ロタウイ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いることも考え合わせると[33]、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参照）。

⑧ その他

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 1～10 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

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[34-35]。ロタウイルス胃腸炎は 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・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。

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、食中毒として行政処分されている[36]。報告事例のほとんどは、伝播経路としてヒトーヒト感染が推定されている。

（2）疫学状況

① 諸外国の状況

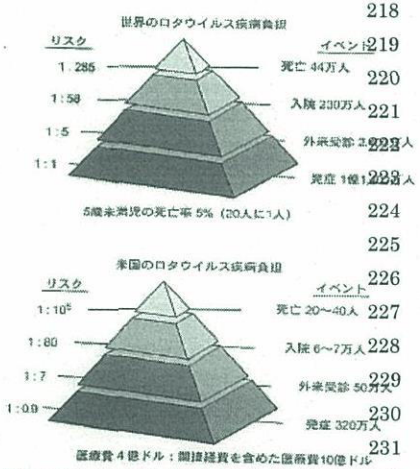


図 2. ロタウイルス胃腸炎による疾病負担（文献 38 & 39）

下痢症は呼吸器感染症に次いで世界で 2 番目に多い感染症で、ロタウイルスは乳幼児の重症下痢症の主な病原体である。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（図 2）[38-41]。

② わが国の状況

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（図 3）[43]。

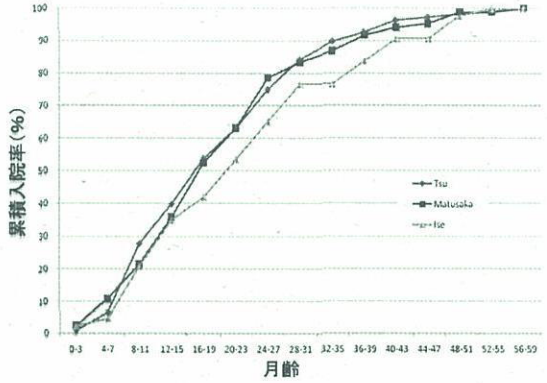


図 3. ロタウイルス胃腸炎累積入院率（日本・三重 2007-2009）

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	急性脳炎・脳症全体		報告病原体名（疑いを含む）																		その他	
	総計	死亡再掲	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			
			計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲	計	死亡再掲
2004年	167	29	6	1	4	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	2	0	150	26
2005年	188	27	55	11	1	0	5	0	0	0	0	0	3	0	1	0	4	0	119	16
2006年	167	14	53	6	1	0	1	0	1	0	0	0	3	1	0	0	2	0	106	7
2007年	228	11	48	3	4	1	0	0	9	0	0	0	4	0	0	0	2	0	161	7
2008年	192	14	33	7	1	0	2	0	6	0	1	0	8	1	0	0	0	0	141	6
2009年	520	26	346	14	2	0	2	0	0	0	0	0	5	0	0	0	1	0	170	12
2010年	242	10	40	3	1	0	2	0	1	0	0	0	5	1	0	0	1	0	192	6
2011年	259	16	75	7	7	0	3	0	1	0	0	0	12	1	1	0	1	0	159	8
2012年（～第30週）	237	11	83	4	3	0	3	0	1	0	0	0	10	1	0	0	0	0	137	6
総計（死亡再掲）	2206	158	741	56	24	1	18	0	20	1	1	0	51	6	3	0	13	0	1335	94

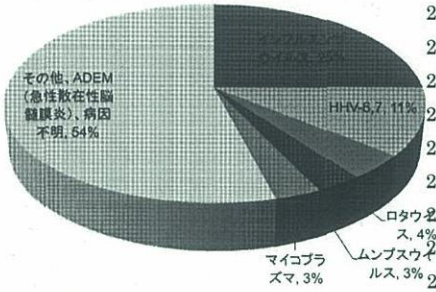
2012年8月6日集計

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 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）のみ表示。

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となっており、感染症発生動向調査の結果と一致している（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]。

図 4. 小児の急性脳炎・脳症の病因（文献 22 より）



感染症法に基づく感染症発生動向調査において、全国約 3,000 の小児科定点から報告される 5 類感染症の「感染性胃腸炎」にはロタウイルス胃腸炎の他、多種の病原体による胃腸炎が含まれている。地方衛生研究所（地研）は、病原体定点（小児科定点の約 10%）で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）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）、2 歳 16%の順に多く、0～2 歳が 4 分の 3 を占めた（図 5）。

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 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 月に認められた（図 7）。

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）

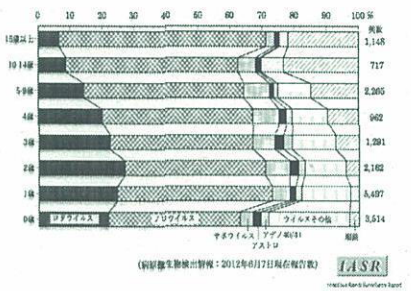


図 6. ロタウイルス検出例の年齢（2005 年 9 月～2012 年 5 月）

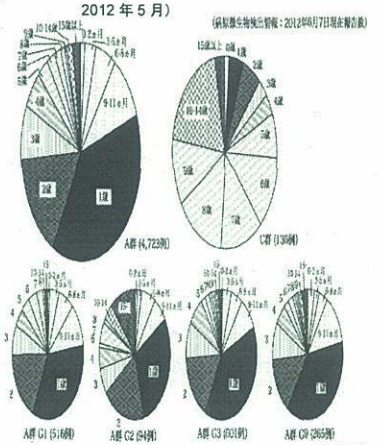
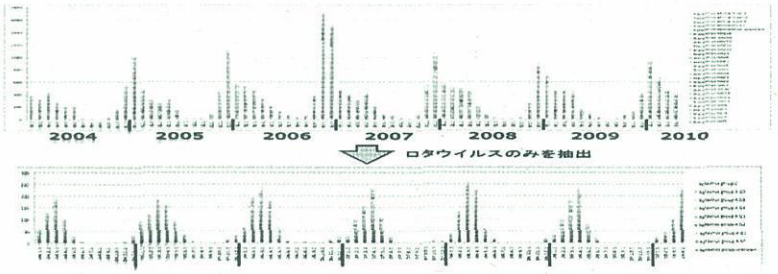


図 7. 発生動向調査に報告された感染性胃腸炎並びにロタウイルス胃腸炎の流行曲線



③　分子疫学

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 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状発症、更にはワクチン戦略においてもっとも重要なのは G および P 遺伝子型分類だと考えられている。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[45-46]、これ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%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）。

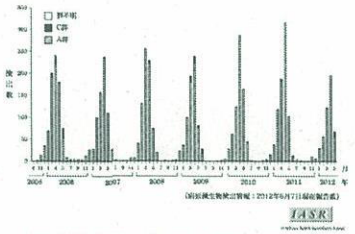


図 8. 検体採取月別群別ロタウイルス検出状況

（2005 年 9 月～2012 年 5 月）

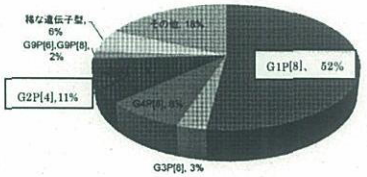


図 9. ロタウイルス遺伝子型の世界的な出現頻度（文献 45 より）

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[47]。

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）[48]。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。

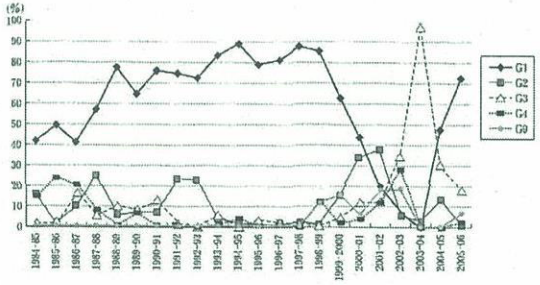


図 10. 我が国のロタウイルス G 遺伝子型別の年ごとの変動（文献 48 より）

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[2]。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[24]。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[25]。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ことが期待される。

（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[51-55]。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[49]。

国	年	ワクチン費用（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（ワクチン費用が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・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[50]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

払ってもいい上限額を先行研究[56]から600万円とすると、600万円以上であるアイルランド、オランダ[53]、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、600万円未満である日本、ベルギー、フィンランド、オランダ[55]で費用対効果的であると結論できる。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、主に家族看護の単価や期間の設定に影響されていると推測される。

（3）諸外国等の状況

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の重要性を表明し[57]、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り多くの重症例、救急外来受診者数を減少させ、直接ならびに間接医療費を削減することが期待でき、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 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べきであると述べている[58]（ワクチンの効果、安全性に関しては次章参照）。

3．ワクチン製剤の現状と安全性

（1）ワクチンの種類等

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いる（表3）[59]。

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、2012年7月20日から接種が始まっている。

① ワクチンの剤型、治験の結果

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G1P1A[8]の血清型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ールは含まれていない。南米や欧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、交叉防御能が認められたとの報告がある[60]。これは、VP7の血清型G1とG2並びに、VP4の血清型1Aと1B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）に対する免疫応答が寄与していると考えられている。

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%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%の接種者に排泄が認められたと報告されている[61]。2回目接種7日後では4～18%、30日後では0～1.2%の検出率であった。

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%であった[62]。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%

	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	単価	5価
含有する血清型	G1P[8]	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 接種回数が少ない	高い安全性 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 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)

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）

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間は接種後1～15日）。

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された[63]。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。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クを上回るという結論を下した[64]。ブタサーコウイルス混入の原因は、培養細胞（アフリ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、現在のところワクチン接種者に異常は認められていない。

② 接種スケジュール

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、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（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、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した場合、再度接種する[65]。

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2 mLである。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から中27日（4週間）以上あけて生後32週まで完了させることになっているが、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初回接種はできるだけ早く（日本小児科学会は生後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、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[66]。

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の認可条件が異なるため、アメリカの専門家会議（ACIP: Advisory Committee for Immunization 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認可外の使用（off-label use）のrecommendation）[5]。また、WHOもposition paperにていず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週までにシリーズを終了することを推奨している[58]。

	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

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

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、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を飲んでいる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クチン投与を行う、などのrecommendationが出されている[5]。

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、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

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[67-68]。

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 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 の同時接種は問題ないと考えられている[69-71]。ただし、BCG に関しては、わが国より先にロタ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。

③ 接種要注意者、不適当（禁忌）者

ワクチン接種不適当（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、7）その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者となっている[65-66]。

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、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（活動性胃腸疾患、慢性下痢）のある者となっている[65-66]。

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 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 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、家族の手洗いの励行などの感染予防策を講じる必要がある[5]。

（2）ワクチンの特性

① 諸外国のワクチンの有効性

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 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）からそれぞれ 4 月下旬、3 月下旬と遅くなった（図 11）。

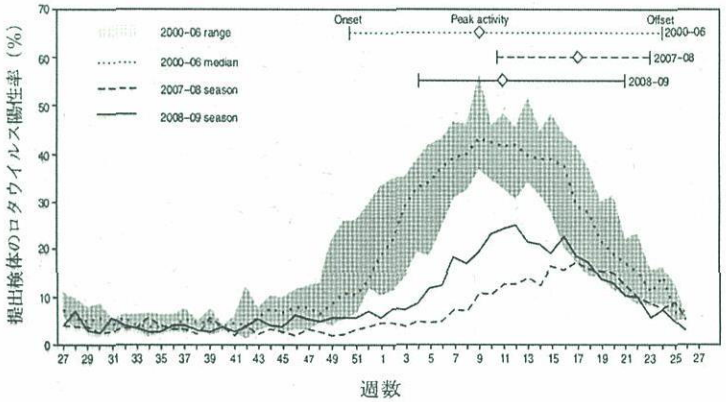


図 11. 全米約 65 か所の検査室で提出された便検体のロタウイルス陽性率の週ごとの変化

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）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 より引用）

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%（37～56%）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[72]。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 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[73]。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[73]。

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)

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) 17.6%、バングラデシュ(RV5) 45.7%、ベトナム(RV5) 72.3%であった[74-76]。有効率は先進国と比較し低いが、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69～81%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も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。 ・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っていることを示している。 ・すべての下痢症の減少はこれまで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。
	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	
	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	
	ベルギー	RV1	ロタウイルス感染症による入院の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68～93%の減少	
	アメリカ	RV5	2010年ロタウイルスの流行期を緩めず	
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年での間接効果の表れは、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。 ・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。
	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	
	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。 ・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。 ・今後も監視を継続する必要がある。
	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	
	アメリカ	RV5	一部の都市でG3P[8]の増加	

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、血清型の変化を調査した研究結果一覧（文献 77 より引用）

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でに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）[77]。

② わが国で実施されたワクチンの有効性調査

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れた臨床治験の結果を示す。

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 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 型ロタウイ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% 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〕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 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：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 ：31.0,99.8〕及び 91.6%〔95%CI :31.0,99.8〕となっている[78]。

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：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 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% CI：55.4, 100）となっている[79]。

③ ワクチンによる免疫持続期間について

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いてはまだよくわかっていない[80]。諸外国からの報告によると、ワクチン接種後 2 年間の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とが示されている[81-82]。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め継続的な調査が今後必要である。

（3）ワクチンの副反応

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]。

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（RV5 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]、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]。いずれの結果もワ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。

参考文献

1) Parashar UD, Glass RI et al. Rotavirus. Volume 4, Number 4 -Oct-Dec 1998 http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no4/parasharG.htm#fig%203

2) Estes MK, Kapikan AZ: Rotaviruses. Fields Virology, 5th ed (Knipe DM, Howley PM eds), Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2007, p1917-1974

3) Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, et al: Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). Arch Virol 156:1397-1413, 2011.

4) Taniguchi K, Urasawa S. Diversity of rotavirus genomes. Sem Virol. 1995;6:123-131.

5) CDC. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2009;58(No. RR-2).

6) Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. Lancet 2006;368:323--32.

7) Davidson GP, Bishop RF, Townley RR, Holmes IH. Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. Lancet 1975;1:242--6.

8) Carlson JAK, Middleton PJ, Szymanski MT, Huber J, Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. Am J Dis Child 1978;132:477--9.

9) Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, et al. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. J Pediatr 1977;91:188--93.

10) Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 1990;22:259-67

11) Glass RI, Bresee J, Jiang B, et al. Rotavirus and rotavirus vaccines. Adv Exp Med Biol 2006;582:45-54.

12) Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Straus SE, ed. Field's virology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1657-708.

13) Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. Pediatrics 2008. 122:1235-43.

14) Raul Velazquez F, Calva JJ, Lourdes Guerrero M, et al. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. Pediatr Infect Dis J 1993;12: 54-61.

15) 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. J Infect Dis. 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S106-10.

16) Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Abd TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD. A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S140-6.

17) Liu B, Fujita Y, Arakawa C, et al. Detection of rotavirus RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid samples from diarrheic children with seizures. Jpn J Infect Dis. 2009 Jul;62(4):279-83.

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学的後遺症の関連. 小児感染免疫 Vol.20 No.1 15-19. 2008

19) Blutt SE, Kirkwood CD, Conner ME, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? Lancet. 2003 Nov 1; 362 (9394):1445-9.

20) Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, Bennett BL, Piedra PA, Conner ME. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. PLoS Med. 2007 Apr;4(4):e121.

21) Schumacher RF, Forster J. The CNS symptoms of rotavirus infections under the age of two. Klin Padiatr 211: 61- 64, 1999.

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

23) Ward RL, Bernstein DI Staat MA: Rotaviruses, Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed (Feigin RD, et at eds) Sanders, Philadelphia, 2009, p2245-2270

24) 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;309:72--6.

25) Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 335: 1022-1028, 1996

26) Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. Rev Infect Dis 1987;9:461--9.

27) Kim HW, Brandt CD, Kapikian AZ, et al. Human reovirus-like agent infection. Occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. JAMA 1977;238:404--7.

28) Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis 2004;4:91--9.

29) Yan H, Nguyen TA, Phan TG et al: Development of RT- multiplex PCR assay for detection of adenovirus and group A and C rotaviruses in diarrheal fecal specimens from children in China. Kansenshougaku Zasshi 78: 699-709, 2004

30) Khamrin P, Tran DN, Chan-it W, et al: Comparison of the rapid methods for screening of group A rotavirus in stool samples. J Trop Pediatr 2010 Oct 28 [Epub]

31) Velázquez FR, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. New Englnd J Med. 1996 Oct 3;335(14):1022-8.

32) Velazquez FR : Protective effects of natural rotavirus infection. Pediatr Infect Dis J 28 : 554-556, 2009

33) Raming RF: Systemic rotavirus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 5: 591-612, 2007

34) Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al: Nosocominal rotavirus infection in European Countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital acquired rotavirus disease. Pediatr Infect Dis J 25 (suppl): S12-21 2006

35) PROTECT: The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. Epidemiol Infect 134: 908-916, 2006

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. 掲載日 2012/6/14.
http://www.nih.go.jp/niid/ja/rotavirs-m/rotavirs-iasrs/2279-pr3891.html

37) Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality from rotavirus disease in children in the year 2004. J Infect Dis 2009.

38) Fischer TK, Viboud C, Parashar U, et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993--2003. J Infect Dis 2007;195:1117--25.

39) Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. J Infect Dis 1996;174(Suppl 1):S5--11.

40) Kilgore PE, Holman RC, Clarke MJ, Glass RI. Trends of diarrheal disease-associated mortality in U.S. children, 1968 through 1991. JAMA 1995;274:1143--8.

41) Widdowson M-A, Meltzer MI, Zhang X, et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. Pediatrics 2007;119:684--97.

42) Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, Nakagomi T, Nakagomi O. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. Vaccine. 2011 Oct 13;29(44):7807-10

43) Kamiya H, Nakano T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U; Rotavirus Epidemiology Study Group. Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis. 2011;64(6):482-7.

44) 吉川哲史、大橋正博、川村吉紀、井平勝. サイクリングプローブ法によるVZV野生株、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麗、死亡例の全国調査. 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振興再興感染症研究事業：岡部班）

45) Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, Jain V, Cunliffe NA, Nakagomi O, Kirkwood CD, Fischer TK, Parashar UD, Bresee JS, Jiang B, Glass RI. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. J Infect Dis. 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S146-5

46) Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol. 2005 Jan-Feb;15(1):29-5

47) Nakagomi T, Chang BR, Nakagomi O. Rotavirus hospitalization and molecular epidemiology in northern Japan, 1987-1996. Vaccine. 2009 Nov 20;27 Suppl 5:F93-6.

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. ウイルス 59 (1)：75-90, 2009

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」, 平成23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.

50) ACIP. Guidance for Health Economics Studies, http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/economics-studies-guidance.pdf

51) Tilson L, Jit M, Schmitz S, Walsh C, Garvey P, McKeown P, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. Vaccine. 2011 Oct 6; 29(43):7463-73.

52) 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.

53) Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? Vaccine. 2010 Mar 19; 28(14):2624-35.

54) Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. Vaccine. 2009 Jun 12;27(29):3904-11.

55) Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. Vaccine. 2009 Oct 19;27(44):6121-8.

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. 医療と社会 2006.16(2), 157-165.

57) WHO. Rotavirus position paper. Weekly epidemiological record. No. 32, 2007, 82, 285.296 http://www.who.int/wer

58) WHO. Rotavirus position paper update. Weekly epidemiological record. No. 51-52, 2009, 84, 533-540 http://www.who.int/wer

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. 臨床検査 54(11):1392-1399 2010

60) Ruitz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al：Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 354：11-22, 2006

61) Vesikali T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacq E, Forster J, Zepp F, Delem A, De Vos B：Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. Vaccine 22：2836-2842, 2004

62) Vesilari T, Matson DO, Dennehy P et al：Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 354：23-33, 2006

63) Victoria JG, Wang C, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, Delwart EL：Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. J Virol 84：6033-6040, 2010.

64) FDA actions December 28,2010 http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm205546.htm

65) ロタリックス添付文書

66) ロタテック添付文書

67) Food and Drug Administration. RotaTeq clinical review. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2006.

68) Food and Drug Administration. Rotarix clinical review. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2008.

69) Tregnaghi MW, Abate HJ et.al. (the 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 Jun;30(6):e103-e108

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

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

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

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

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

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

76) 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 376 : 615-623, 2010

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

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 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100118/34027800_22300AMX00591_A100_1.pdf

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 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200012/170050000_22400AMX00024000_A100_1.pdf

80) CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 11th ed. Chapter 18 Rotavirus. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Atlanta GA 2011

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

82) Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. J Infect Dis2010;201:363-9

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

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

＜作成＞

国立感染症研究所　感染症情報センター

神谷　元　主任研究官（取りまとめ）

多屋馨子　室長

大日康史　主任研究官

大石和徳　センター長

国立感染症研究所　ウイルス第二部

片山和彦　室長

＜協力＞

国立感染症研究所　感染症情報センター

山下和予　主任研究官

多田有希　室長