

ロタウイルスワクチン接種後の腸重積について

1. 米国PRISMプログラムにおけるロタウイルスワクチンと腸重積発症リスクについて... P 2
2. 研究報告... P 4
3. 腸重積症例リスト... P 5
4. MSD株式会社提出資料... P 10
5. グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料... P 13
6. 保護者向け資材... P 16

米国 PRISM プログラムにおけるロタウイルスワクチンと

腸重積症発症リスクについて

概要

米国 FDA において、Mini-Sentinel プロジェクトとして実施しているワクチンの安全性に関する大規模なサーベイランス事業（Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM）において、ロタウイルスワクチン接種後の腸重積症発症リスクの増加が認められた。

試験集団

対象：2004 年 1 月から 2011 年 9 月までに Mini-Sentinel のデータパートナーである Aetna、HealthCore または Humana に加入している 5～36.9 週齢の乳児。観察例数は約 613,000 人・年となった。

試験デザイン

自己対照リスクインターバル解析（SCRI）及びコホート解析。

結果：

ロタウイルスワクチンへの曝露および腸重積症の確認

ワクチン接種回数、ロタテック 1,277,556 回分（うち 507,874 回分は初回接種）およびロタリックス 103,098 回分（うち 53,638 回分は初回接種）を解析の対象とした。5～36 週齢の対象年齢範囲内では、電子データにおいて腸重積症の可能性症例 343 例が特定された。このうち、267 例（78%）で医療記録が確認され、Brighton Collaboration criteria でレベル 1 の腸重積症を真のケースとした場合の陽性適中率は 267 例中 124 例で 46%であった。

統計解析結果

ロタテック初回接種について、SCRI におけるリスク期間 7 日の相対リスク（RR）は 9.1（95%CI：2.2～39）、寄与リスク（AR）は 1.12（95%CI：0.33～2.70）、リスク期間 21 日の RR は 4.2（95%CI：1.1～16）、AR は 1.54（95%CI：0.19～3.22）。コホート解析（リスク期間 1～21 日間）では RR は 2.6（95%CI：1.2～5.8）、AR は 1.24（95%CI：0.23～3.20）。AR は互いに類似しており、初回の接種後の乳児 10 万人につき 1.1～1.5 例の増加であった（すべての 95%CI の上限：0.0～3.3）。ロタテックの 2 回目および 3 回目接種に関しては、統計的に有意なリスクの増加は認められなかった。

ロタリックスでは、症例数が少ないため SCRI の検出力は低かった。初回接種については、コホート解析の結果は統計的に有意では無かった。2 回目接種のコホート解析では、試験集団の年齢補正では RR は 5.1 (95%CI : 1.6~16) であり、AR は 7.30 (95%CI : 0.77~22) であった。2 回目接種のコホート解析では、統計的に有意なリスクの増加がみられた。

結論

ロタテックと腸重積症のリスクは初回接種の 3~7 日後が最も高かった。ロタテック初回接種のリスクは、接種後 7 日間のみを考慮した場合、10 万接種あたり 1.12 の増加 (95%CI : 0.33~2.70)、接種後 21 日間を考慮した場合、10 万接種あたり 1.54 の増加 (95%CI : 0.19~3.22) と推定された。ロタテックの推定 AR とその信頼区間は、今回用いたどの解析方法および年齢調整法でもほぼ同じであった。ロタリックスの解析の検出力は低かったが、2 回目接種後を含め、ロタリックスにより腸重積症のリスクが増加することが示された。

5価弱毒生ロタウイルスワクチン 研究報告

No.	販売名(名称)	一般名(日本語)	概要
1	ロタテック	5価弱毒生ロタウイルスワクチン	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン(1,277,556回接種分)及び経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(103,098回接種分)接種者を対象とした、ワクチン接種後の腸重積症発症リスクに関する試験がFDAにより実施された。その結果、5価経口弱毒生ロタウイルスワクチンに関しては、初回接種後7日間において腸重積症発症リスクが統計的に有意に上昇することが明らかになった。

ロタウイルスワクチン接種後に発現した腸重積関連症例※リスト

※腸重積症、腸閉塞、イレウス、虚血性大腸炎

販売開始～平成25年6月30日までに情報を入手した症例

No.	性別	年齢	ワクチン	原疾患・合併症・既往歴	PT名(日本語)	転帰	ブライTON分類 (企業評価)
1	男性	18週	ロタリックス	喘息	C-反応性蛋白増加 イレウス 悪心 下痢 泣き 血便排泄 細菌感染 食欲減退 蒼白 腸重積症 疲労 鼻閉 腹痛 腹部腫瘍 嘔吐	軽快 不明 軽快 軽快 軽快 不明 軽快 軽快 軽快 不明 軽快 軽快 不明 軽快 軽快	4
2	女性	13週	ロタリックス		気分変化 泣き 腸管粘膜肥厚 腸重積症 腹痛 腹部腫瘍 嘔吐	回復 回復 回復 回復 不明 回復 回復	1
3	女性	16週	ロタリックス		泣き 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍	回復 回復 回復 回復	1
4	男性	10週	ロタリックス		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ウイルス感染 サイトメガロウイルス検査陽性 肝機能異常 気分変化 泣き 腸重積症 白血球数増加 腹部腫瘍	不明 不明 不明 不明 回復 不明 回復 回復 不明 回復	1
5	女性	31週	ロタリックス	アトピー性皮膚炎 鼻咽頭炎	下痢 気力低下 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復	1
6	男性	18週	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 不明 軽快 不明 不明	1
7	男性	19週	ロタリックス	アトピー性皮膚炎	血便排泄 蒼白 腸重積症 無力症 嘔吐	不明 不明 回復 不明 不明	1
8	女性	23週	ロタリックス		腸重積症	回復	4

No.	性別	年齢	ワクチン	原疾患・合併症・既往歴	PT名(日本語)	転帰	ブライTON分類 (企業評価)
16	女性	27週	ロタリックス		血便排泄 腸炎 腸重積症 腸重積症 発熱 腹部腫瘍 腹部腫瘍 嘔吐 嘔吐	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復	1
17	男性	18週	ロタリックス		気分変化 泣き 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 不明 回復 軽快 不明 不明	1
18	男性	18週	ロタリックス		気分変化 泣き 血便排泄 腸重積症	不明 不明 不明 回復	1
19	女性	14週	ロタリックス		ロタウイルス胃腸炎 下痢 気分変化 血便排泄 食欲減退 蒼白 脱水 腸重積症 疲労 嘔吐	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 回復 不明 不明	1
20	男性	15週	ロタテック		腸重積症	軽快	1
21	女性	17週	ロタリックス		気分変化 睡眠の質低下 腸重積症 腹部腫瘍 噴出性嘔吐	不明 不明 回復 不明 不明	1
22	男性	34週	ロタリックス		血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 回復 不明 不明	1
23	男性	19週	ロタリックス		腸重積症	回復	2
24	男性	18週	ロタリックス	過少体重 早産児 低出生体重児 分娩開始切迫	アデノウイルス感染 気分変化 血便排泄 腸重積症	不明 不明 軽快 回復	1
25	男性	20週	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 発熱 無力症 嘔吐	回復 回復 回復 回復 回復 回復	1

No.	性別	年齢	ワクチン	原疾患・合併症・既往歴	PT名(日本語)	転帰	ブライトン分類 (企業評価)
26	女性	14週	ロタリックス	乳児湿疹	リンパ節症 過眠症 気分変化 気力低下 血便排泄 食欲減退 新生児哺乳障害 腸重積症 無力症	不明 不明 不明 軽快 回復 軽快 不明 回復 軽快	1
27	女性	16週	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍	回復 回復 回復 不明	1
28	男性	3月	ロタテック		腸重積症	回復	1
29	男性	22週	ロタリックス		傾眠 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 回復 不明 不明	1
30	男性	24週	ロタリックス		血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍	回復 回復 不明	1
31	男性	17週	ロタリックス		血便排泄 腸重積症 嘔吐	回復 回復 回復	1
32	男性	25週	ロタテック	心房中隔欠損症	腸重積症	軽快	1
33	男性	5月	ロタリックス		血便排泄 腸重積症	不明 回復	1
34	男性	24週	ロタリックス		意識レベルの低下 下痢 気分変化 泣き 血便排泄 血便排泄 腸重積症 腸重積症 腸重積症 腹痛 腹部腫瘍 嘔吐	軽快 回復 不明 不明 軽快 不明 回復 回復 回復 軽快 不明 軽快	1
35	男性	18週	ロタテック		腸重積症	回復	1
36	男性	24週	ロタテック		腸重積症	回復	1
37	男性	5月	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 不明 回復 不明 不明	1
38	女性	3月	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 腹痛 腹部腫瘍	不明 軽快 回復 不明 不明	1
39	男性	23週	ロタテック		腸重積症	回復	1

No.	性別	年齢	ワクチン	原疾患・合併症・既往歴	PT名(日本語)	転帰	ブライTON分類 (企業評価)
40	女性	5月	ロタリックス		血便排泄 新生児哺乳障害 腸重積症 便秘 嘔吐	不明 不明 回復 不明 不明	1
41	女性	22週	ロタリックス		気分変化 血便排泄 腸重積症 腹部腫瘍 嘔吐	不明 不明 回復 不明 不明	1
42	女性	3月	ロタリックス		血便排泄 腸管粘膜肥厚 腸重積症	回復 不明 回復	4
43	女性	24週	ロタリックス		腸重積症	回復	4
44	男性	19週	ロタテック	皮脂欠乏症	腸重積症 鼻咽頭炎	軽快 回復	1
45	男性	13週	ロタリックス		血便排泄 蒼白 腸重積症 嘔吐	不明 不明 回復 不明	1
46	男性	2月	ロタテック	家族性危険因子	腸重積症	軽快	1
47		26週	ロタテック		腸重積症	回復	1
48	女性	3月	ロタリックス		胃腸炎 気分変化 泣き 血便排泄 新生児傾眠 蒼白 注視麻痺 腸重積症 吐血 疲労 腹部膨満 変色便 無力症 嘔吐 痙攣	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 回復 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	2
49	女性	5月	ロタテック		腸重積症	回復	1
50	男性	31週	ロタテック		腸重積症 発熱 鼻咽頭炎	回復 不明 不明	1
51	男性	3月	ロタテック		腸重積症	軽快	
52	男性	4月	ロタリックス		腸重積症	軽快	
55	男性	9週	ロタリックス		下痢 気分変化 泣き 鼓腸 新生児哺乳障害 腸閉塞 腹部膨満	回復 回復 回復 回復 回復 回復	
56	女性	2月	ロタリックス		腸重積症 血便排泄 嘔吐 泣き	軽快 軽快 不明 不明	1
57	男性	27週	ロタテック		腸重積症	回復	1
58	男性	9週	ロタテック	発熱	腸重積症	回復	2
59	男性	47週	ロタテック		腸重積症	回復	1
60	男性	17週	ロタテック		腸重積症	回復	1

5価弱毒生口タウウイルスワクチン (口タテック®内用液)

MSD株式会社

報告の概要

(各国の副作用収集体制が異なるため単純な比較はできない)

	VAERS データ	ロタテック(国内)
推定接種者総数*1	47,000,000 (2006-)	337,000 (2012-)
腸重積報告数	657	15
確認された*2腸重積症例 (全例)	584 (88.9%)	14 (93.3%)
初回接種後の腸重積症の 報告	182 (31.1%)	6 (42.9%)
初回接種後0-6日以内の 腸重積症の報告	60 (32.9%)	2 (33.3%)

*1: 出荷数量より *2: ブライトン分類評価がレベル1に該当する症例

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/05/08/peds.2012-2554>

<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-jun-2013/03-Rotavirus-Haber.pdf>

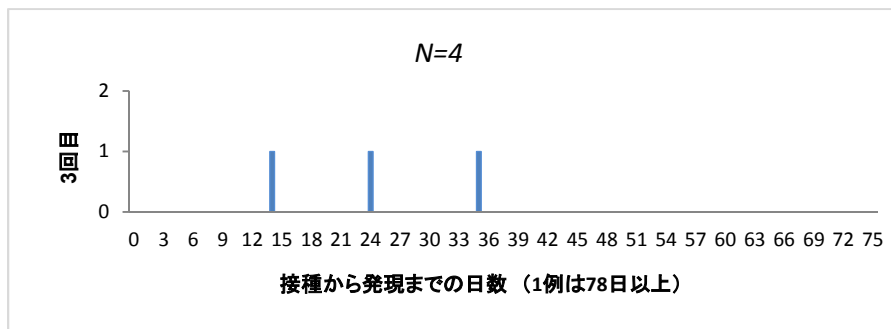
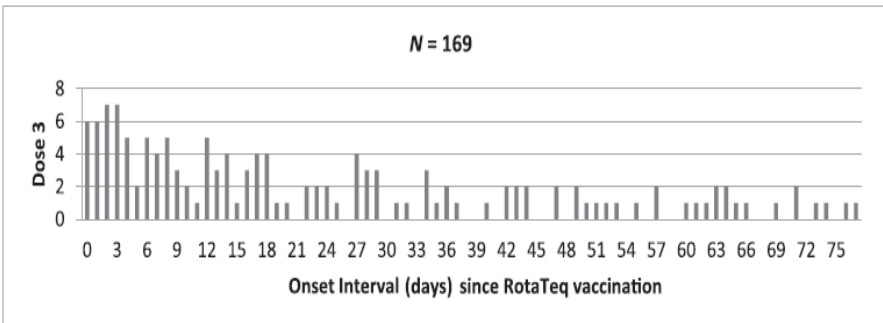
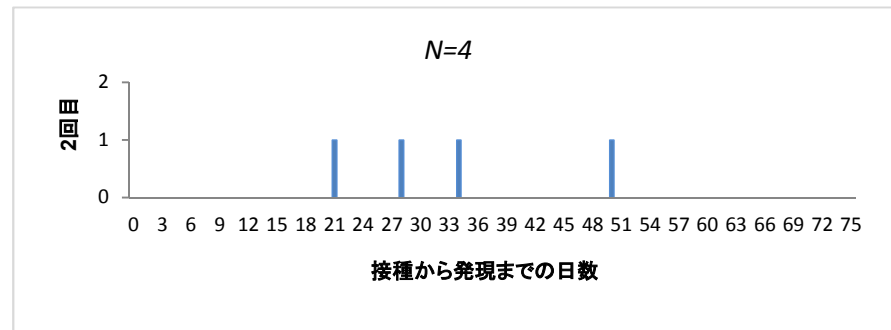
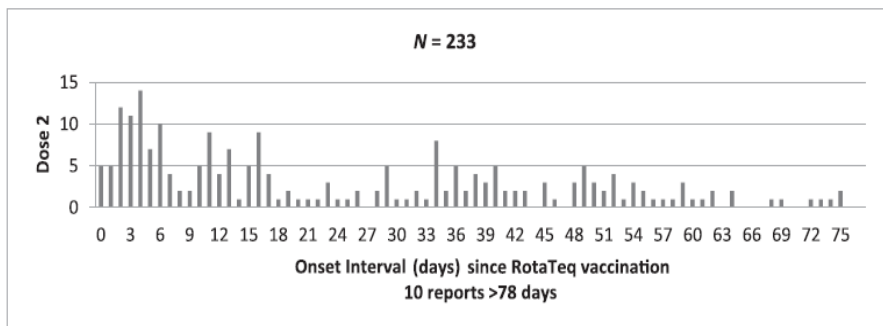
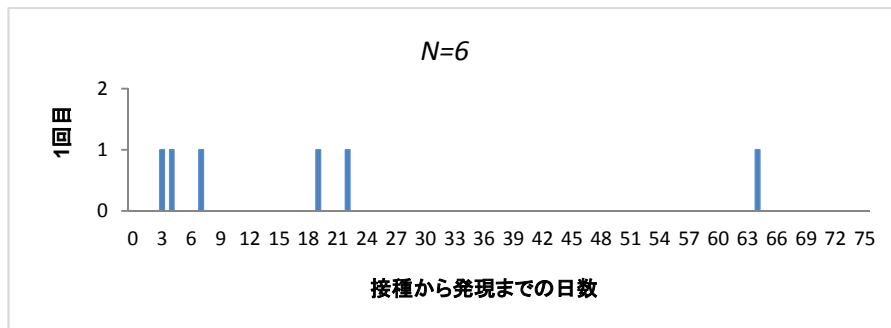
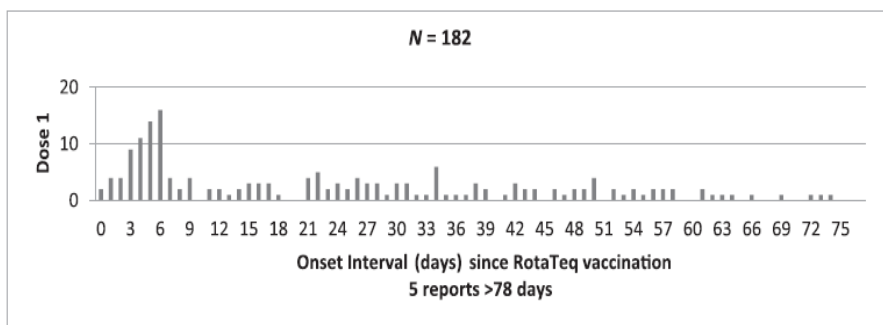
5価弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック)接種後の腸重積症の報告
 (国内収集期間:2012年7月20日(販売開始)~2013年6月30日入手)

	VAERS データ	ロタテック(国内)
ブライトン分類評価がレベル1に該当する腸重積症例	584	14
入院	544 (93.0%)	14 (100.0%)
外科手術	266 (45.5%)	3 (21.4%)
腸切除	73 (28.6%)	1 (33.3%)
死亡	2 (0.3%)	0 (0.0%)

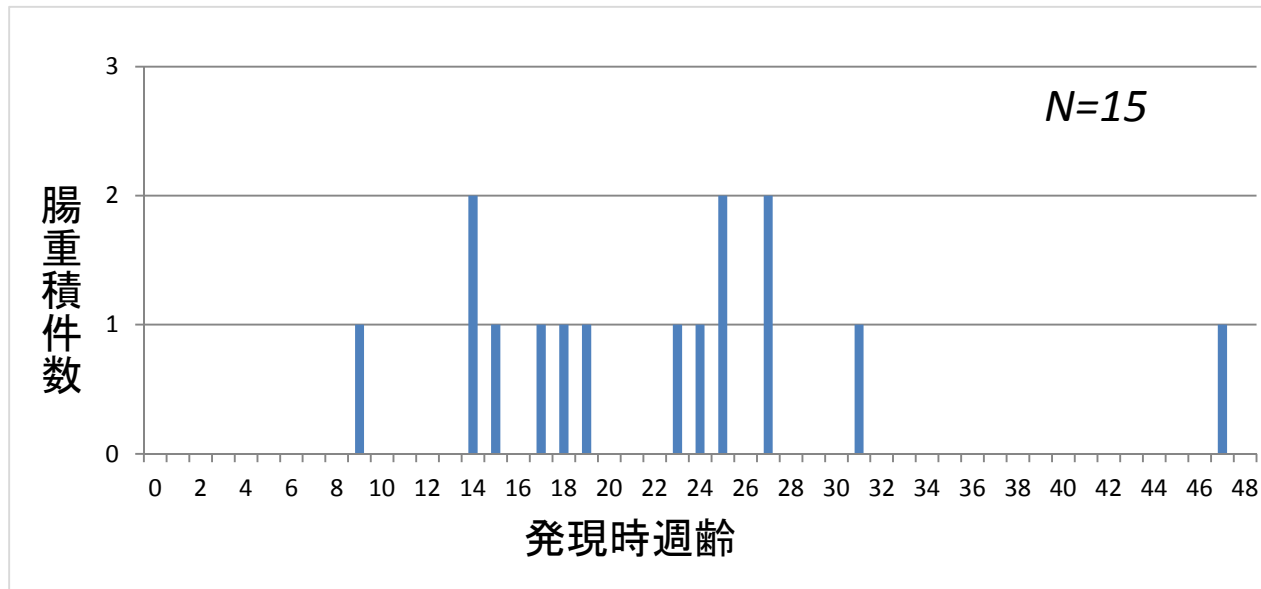
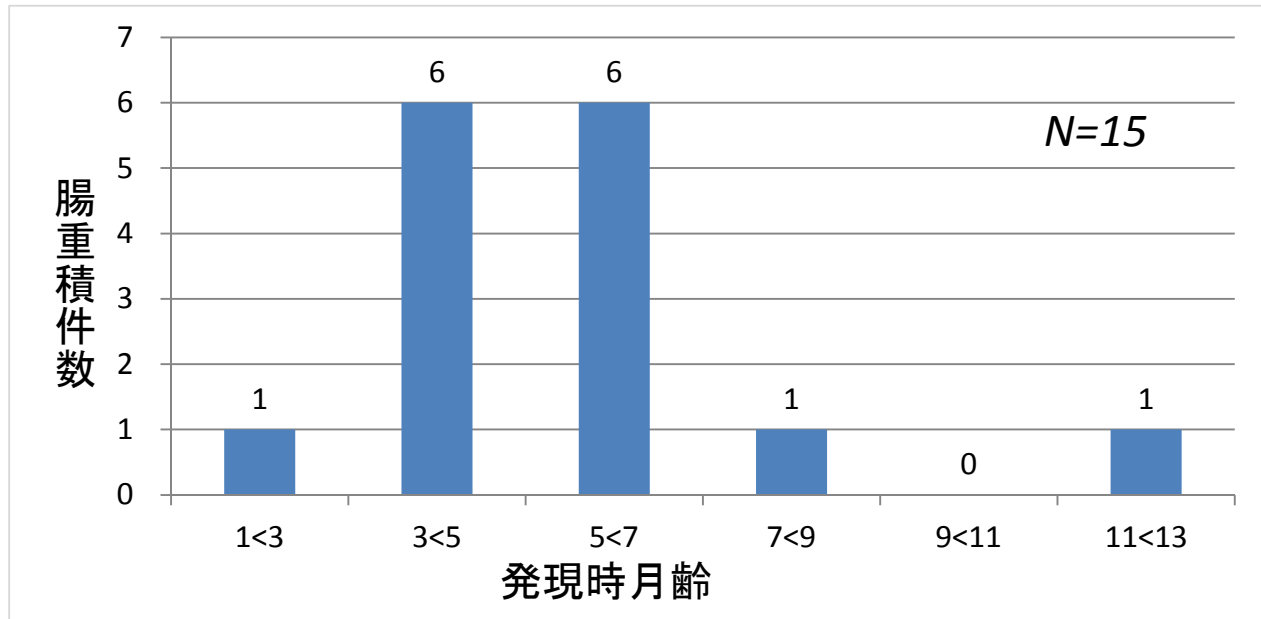
5価弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック)接種から腸重積症発現までの日数 (国内収集期間:2012年7月20日(販売開始)~2013年6月30日入手)

VAERS データ

ロタテック(国内)



発現時月齢又は週齢のグラフ



経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン (ロタリックス®内用液)

GSK株式会社

報告の概要

(各国の副作用収集体制が異なるため単純な比較はできない)

	VAERS データ	ロタリックス(国内)
出荷数量	7,400,000 distributed in the US	931,346
腸重積報告数	71	40
確認された*1腸重積症例 (全例)	66 /71 (93.0%)	30/40 (75.0%)
初回接種後の腸重積症の 報告	31 /66 (47.0%)	14/30 (46.7%)
初回接種後0-6日以内の 腸重積症の報告	13/31 (42.0%)	10/14 (71.4%)

*1: ブライトン分類評価がレベル1に該当する症例

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/05/08/peds.2012-2554>

<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-jun-2013/03-Rotavirus-Haber.pdf>

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス)接種後の腸重積症の報告
 (国内収集期間:2011年11月21日(販売開始)~2013年6月30日入手)

	VAERS データ	ロタリックス(国内)
ブライトン分類評価がレベル1に該当する腸重積症例	66	30
入院	64 (97.0%)	29 (96.7%)
外科手術	37 (56.0%)	3(10.0%)
腸切除	3/37 (8.1%)	0/3 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)

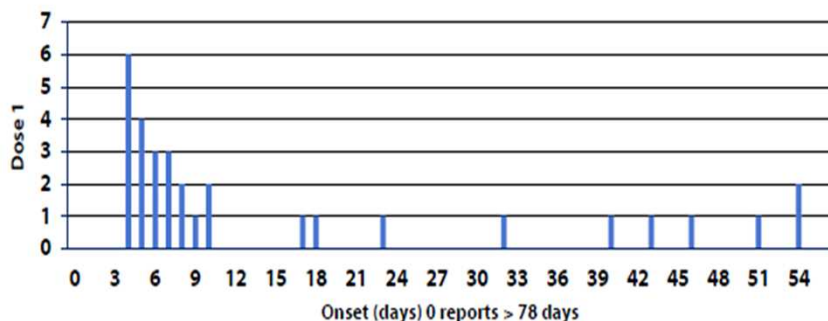
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン(ロタリックス)接種から腸重積症発現までの日数 (国内収集期間:2011年11月21日(販売開始)~2013年6月30日入手)

VAERS データ

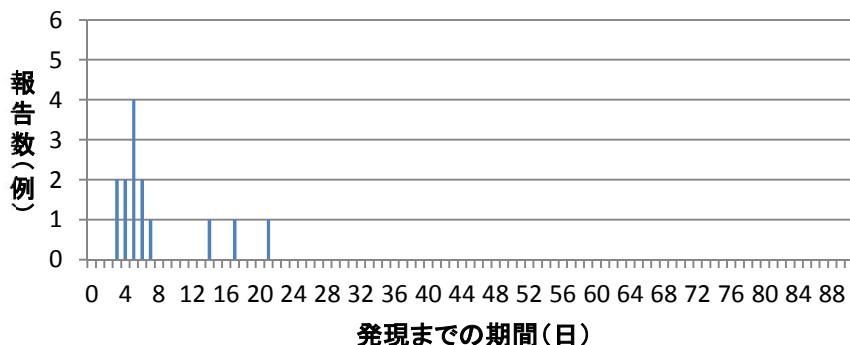
ロタリックス(国内)

Number of reports to VAERS* of intussusception cases after Rotarix (RV1) by dose and onset interval† in days

N=31

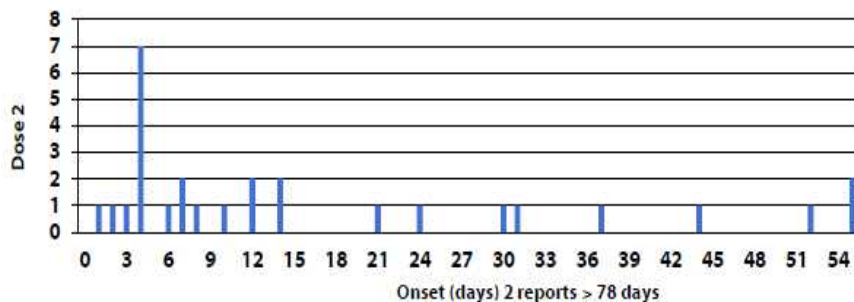


1回目接種時発現例(N=14)

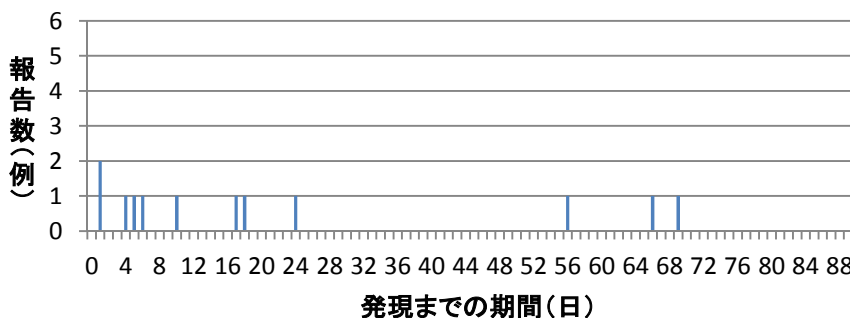


本剤の接種回数、接種日および腸重積発現日が不明な例を除く

N=29



2回目接種時発現例(N=13)



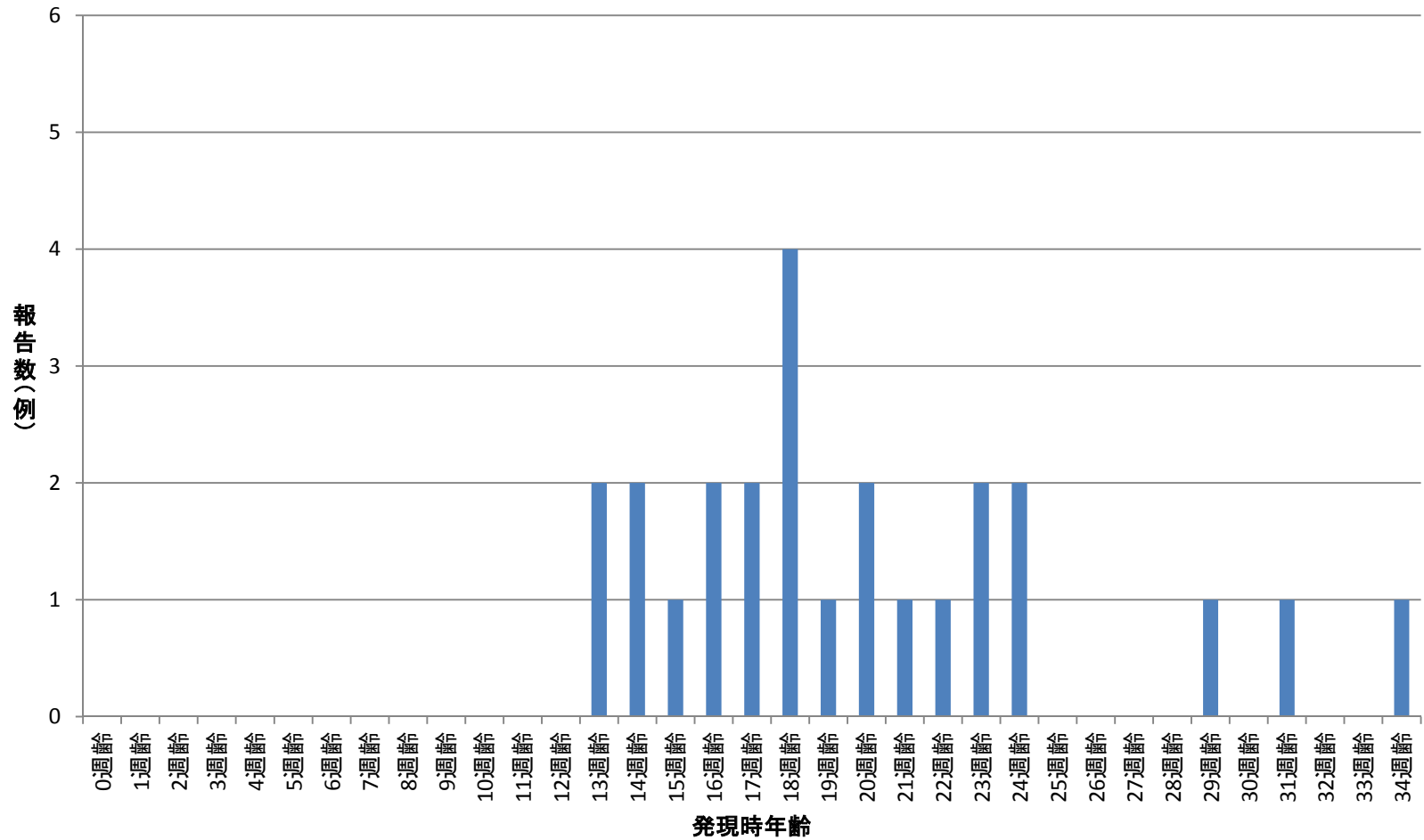
本剤の接種回数、接種日および腸重積発現日が不明な例を除く

*Vaccine Adverse Event Reporting System. Six reports after dose 3 (not shown)

† Denotes vaccination dose most recently administered before onset of intussusception

発現時週齢のグラフ

腸重積発現時週齢(N=25)



本剤の接種回数、接種日および腸重積発現日、誕生日が不明な例を除く