

感染症・予防接種レター (第60号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 多屋 馨子
菅原 美絵

副委員長 岡田 賢司
津川 毅

乾 幸治
古賀 伸子

三田村敬子

ロタウイルスワクチン

～生後14週6日までの初回接種推奨の解釈～

I. ロタウイルス胃腸炎とワクチンの有効性¹⁾

ロタウイルスは小児の急性胃腸炎の代表的なウイルスであり、発展途上国を中心に年間約20万人の死亡があると推定されている。わが国ではロタウイルス胃腸炎は3～5月にかけて流行し、5歳までにほぼすべての子どもが感染する。母体由来の移行免疫が消失する生後6か月～2歳までの発症が多いが、実際には成人から高齢者まで幅広い年齢層で見られる。1～2日の潜伏期の後、下痢、嘔吐、発熱、腹痛などの症状が数日間続き、1週間程度で自然軽快することが多いが、乳幼児では約40人に1人の割合で重症化する。ワクチンが導入されていない地域での5歳未満の急性胃腸炎による入院の40～50%程度はロタウイルスであり、重症度は他のウイルス性胃腸炎（ノロ、サポ、アデノなど）よりも高いとされている。現行ワクチン（ロタリックス[®]、ロタテック[®]）の有効性に関する無作為化臨床試験・症例対照研究の結果をまとめると、重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果は1人当たりの国内総生産を基準にして経済的に豊かな国では約90%、貧困国では約50%、その中間の国では約70%であった²⁾。

II. ワクチン開発の歴史¹⁾

ロタウイルスが Bishop により1973年に発見されてから、先行するロタウイルス感染は再感染を防がないが、軽症化させる現象が知られており、重症化（入院、死亡）を防ぐためのワクチン開発が進められてきた。1983年に細胞培養により弱毒化したヒトロタウイルス Wa 株 (G1P[8]) が成人ボランティアに接種されたが、トランスアミンアーゼ上昇の副反応（後にワクチンとの因果関係は否定された）のために開発は中止となった。1984年にはジェンナー方式により弱毒化したウシロ

タウイルス RIT4237株が重症化を82～89%防いだが、その後の検討での有効性が低く開発は中止された。その後、サルロタウイルス RRV 株 (G3P [3]) を親株とし、ヒトロタウイルスに多い血清型 G1, G2, G4 の VP7 蛋白をコードする遺伝子をヒトロタウイルスからとった4種類の遺伝子分節組換え体（変法ジェンナー方式）を成分とするロタシールド[®] が、1998年にアメリカ FDA (Food and Drug Administration; 食品医薬品局) から承認された。

III. ロタシールド[®] と腸重積症

ロタシールド[®] は臨床試験で重症化し入院となるロタウイルス胃腸炎の発生を100%近く予防したが、1.1万人に1人の割合で発生する腸重積症（腸管の中に腸管がもぐり込み腸閉塞を起こす疾患）の副反応のために、発売から1年足らずで市場より撤退した。その後の検討でロタシールド[®] の親株であるサルロタウイルス RRV 株で腸重積症を起こす可能性が高くなることが示唆された。この副反応による腸重積症は、初回接種3～14日後に集中（43/67例）し、発症者の8割は標準的な投与時期より遅れて生後13週以降に初回接種を受けた児であることが明らかとなった³⁾。

IV. ロタリックス[®]、ロタテック[®] と腸重積症¹⁾

上記のロタシールド[®] での腸重積症の副反応のため、現行ロタウイルスワクチンの初回接種時期は厳格化されて開発が進められた（ロタリックス[®]：生後14週6日まで、ロタテック[®]：生後12週6日まで）。両ワクチンとも、2006年に発表された6万人規模の大規模臨床試験では「ワクチン接種後の腸重積症の増加は認められない」との結果であった^{4,5)}。2009年には WHO (World Health Organization; 世界保健機関) がすべ

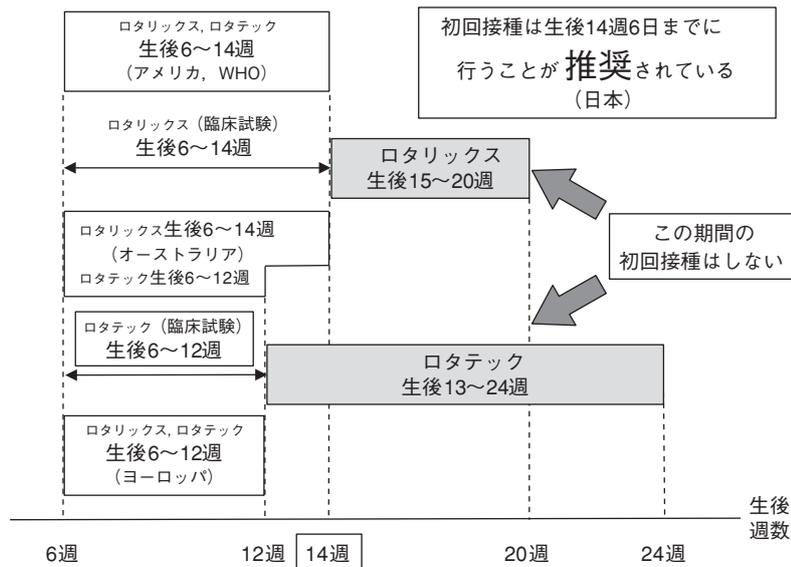


図 1 ロタウイルスワクチンの初回接種時期 (臨床試験, 世界各国)

臨床試験における初回接種時期は、ロタリックス®が生後6週～14週6日まで、ロタテック®が生後6週～12週6日までに限定されて行われた。市販後の初回接種時期もアメリカ・WHOでは生後6週～14週6日、オーストラリアは臨床試験の初回接種時期と同一、ヨーロッパでは市販後の初回接種も生後6週～12週6日までと厳格化され、推奨時期を超えた安全性に対する大規模なデータも存在しない⁸⁻¹²⁾。生後14週6日を超えてのロタリックス®初回接種、生後12週6日を超えてのロタテック®初回接種は避けるべきである。

この国で乳児へのロタウイルスワクチン定期接種を勧奨し、現在130ヶ国以上で認可され、81ヶ国で定期接種化されている⁶⁾。わが国でのロタリックス®第Ⅲ相試験(投与群508人)、ロタテック®第Ⅲ相試験(投与群380人)では腸重積症の発症は認めず、2011年7月にロタリックス®(1価)が、2012年1月にロタテック®(5価)が認可された。

その後の市販後調査では、初回接種後7日以内の腸重積症は僅かに増加することが明らかとなった。現段階では、WHOや米国FDA等は「全ての乳児にロタウイルスワクチン接種を勧奨」の方針を変更していない。両ワクチンとも初回接種後7日以内の腸重積症の発症リスクが僅かに高まるとの報告が多いが、増加リスクとしては10万人あたり1～5人程度であった。

V. 生後14週6日までの初回接種の推奨について

現行ロタウイルスワクチン(ロタリックス®, ロタテック®)の添付文書には、「初回接種は生後14週6日までにを行うことが推奨」と記載されているが^{7,8)}、推奨期間を過ぎた初回接種について解説する(図)。

上述のように、腸重積症の副反応のため1999年に市場より撤退したロタシールド®では、腸重積症は初回接種3～14日後に集中(43/67例)し、発症者の8割が生後13週以降に初回接種を受けた児であることが明らかとなり、現行ロタウイルスワクチンの初回

接種時期は厳格化されて開発が進められた(ロタリックス®:生後14週6日まで、ロタテック®:生後12週6日まで)³⁻⁵⁾。世界各国における市販後の初回接種も生後6週～生後12週6日(生後14週6日)までと厳格化されており、推奨時期を超えた安全性に対する大規模なデータも存在しない⁹⁻¹³⁾。以上よりロタウイルスワクチン開発の歴史を考慮すると、生後14週6日を超えてのロタリックス®初回接種、生後12週6日を超えてのロタテック®初回接種は避けるべきであり、現状でのロタウイルスワクチン初回接種は生後2ヵ月に達したら、Hib・肺炎球菌(13価)・B型肝炎ウイルスワクチンとの同時接種が望ましい。

(文責:津川 毅)

文 献

- 1) 津川 毅, 堤 裕幸. ロタウイルスワクチン. 小児看護 2013; 36: 412-418.
- 2) 厚生労働省. ロタウイルスワクチン作業班中間報告書(2013年11月18日). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030084.html>
- 3) Murphy TV, Gargiullo PM, Massouidi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001; 344: 564-572.
- 4) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR,

- et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 11-22.
- 5) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 23-33.
- 6) Country introduction of rotavirus vaccines. PATH (Program for Application Technology for Health) home page. <http://www.rotacouncil.org/toolkit/rotavirus-burden-vaccine-introduction-map/>
- 7) ロタリックス® 添付文書 (2015年1月: 第7版).
- 8) ロタテック® 添付文書 (2014年1月: 第5版).
- 9) World Health Organization. Rotavirus vaccines WHO position paper-January 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013 ; 88 : 49-64.
- 10) Centers for Diseases Control and Prevention : *MMWR* 2009 ; 58 (RR-2) : 1-25.
- 11) Vesikari T, Damme PV, Giaquinto C, et al. European Society for Pediatric Infectious Diseases consensus recommendation for rotavirus vaccination in Europe update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : 635-643.
- 12) Recommendations of rotavirus vaccines. The Australian Immunization Handbook. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-17#4.17.7>
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in rotavirus after vaccine introduction — United States, 2000-2009. *MMWR* 2009 ; 58 : 1146-1149.