

発売
準備中

製品情報概要

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (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) 本剤の接種後に本剤又は本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者
- (4) 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
- (5) 腸重積の既往のある者
- (6) 重症複合型免疫不全(SCID)を有する者
- (7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

ウイルスワクチン類

薬価基準未収載

生物由来製品 | 劇薬 | 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

ロタリックス®内用液

Rotarix® 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

開発の経緯

ロタウイルスは、世界中で乳幼児の急性重症胃腸炎のおもな原因となっており、衛生状態の良い先進国においても、生後5歳未満の乳幼児下痢症の原因の多くはロタウイルスによるものである。本邦でも6歳未満の小児のうち年間約80万人（100人年あたり11人）がロタウイルス胃腸炎により外来受診していると推計されている¹⁾。また、5歳未満の78,000人（最大15人に1人）がロタウイルス胃腸炎により入院し、その年齢分布のピークは生後12ヵ月から24ヵ月未満であり、入院患者の大部分（70%）が生後24ヵ月までに入院しているとの報告もある²⁾。

このような状況のもと、GSK Biologicals社は、1989年オハイオ州シンシナティでロタウイルスに感染した小児から分離された野生型ヒトロタウイルス株を弱毒化したRIX4414株で、ロタリックスを開発した。

ロタリックスは当初、用時調製する凍結乾燥製剤として開発されたが、接種時の利便性等の理由から、凍結乾燥製剤と同等の品質、免疫原性および安全性を示す内用液剤が開発され、本邦においても内用液剤として承認申請した。

ロタリックスは2004年7月にメキシコで初めて承認されて以来、世界では120ヵ国以上で承認・発売されている（2011年7月現在）。

国内においては健康乳児を対象に実施した第Ⅲ相二重盲検ランダム化プラセボ対照試験が行われ、プラセボに比し有意に高い予防効果が認められた。その有用性は海外で実施された臨床試験と同様であり、2009年11月に承認申請を行い、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」を効能・効果として2011年7月に承認を取得した。

1) Yokoo M, et al. Jpn J Infect Dis. 2004; 57: 166-71.

2) Nakagomi T, et al. J Infect Dis. 2005; 192(Suppl 1): S106-10.

ロタリックスの特性

① ロタウイルス胃腸炎を予防する本邦初の経口生ワクチンです (P.1)

世界では120ヵ国以上で承認・発売されています（2011年7月現在）。

② 重症ロタウイルス胃腸炎の発症を92%予防しました (P.10)

③ 生後6週から接種でき、最短生後10週で接種が完了します

④ 2回の接種で、ロタウイルス胃腸炎に対する優れた予防効果が認められています (P.8~14)

国内外で実施された臨床試験において、ロタウイルス胃腸炎および重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が確認されています。また、G1P[8]のロタウイルスだけでなく、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に対する予防効果が示唆されています。

⑤ 副反応 (P.15)

国内臨床試験において、接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副反応は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽／鼻漏17例（3.3%）でした（承認時）。

海外臨床試験において、接種後に報告された主な副反応は、易刺激性、下痢（1～10%未満）、鼓腸、腹痛、皮膚炎（0.1～1%未満）でした。

海外の市販後において、接種後に報告された主な副反応は、腸重積症、血便排泄、重症複合型免疫不全（SCID）を有する患者におけるワクチンのウイルス排泄を伴う胃腸炎でした。

本剤の「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果に関連する接種上の注意」「用法・用量に関連する接種上の注意」「接種不適当者を含む接種上の注意」等については4～7ページをご参照ください。

目次

開発の経緯	1	取扱い上の注意	25
ロタリックスの特性	2	包装	25
製品概要	4	関連情報	25
臨床成績	8	主要文献	26
国内第Ⅲ相臨床試験 日本人健康乳児を対象としたロタウイルス 胃腸炎に対する有効性、免疫原性		参考	27
海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ） 欧州6カ国におけるロタウイルス胃腸炎に 対する有効性		ロタリックス®内用液の使用法	
安全性	15		
副反応 腸重積症発症リスク（海外データ）			
臨床薬理	17		
1. 免疫獲得率と血清抗ロタウイルスIgA抗体価			
2. 糞便中へのロタウイルスの排出			
薬物動態	19		
非臨床試験	20		
1. 薬一般効薬理			
2. 一般薬理			
3. 毒性試験			
製剤学的事項	24		
1. 製剤の安定性			

製品概要

詳細は、製品添付文書等をご参照ください。また、接種不適当者を含む接種上の注意の改訂に十分ご留意ください。

ウイルスワクチン類

薬価基準未収載

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

ロタリックス®内用液

Rotarix® 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22300AMX00591
承認年月	2011年7月
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2004年7月

貯法：遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存 有効期間：3年 最終有効年月日：外箱に表示 注意：「取扱い上の注意」の項参照

【接種不適当者】（予防接種を受けることが適当でない者）
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (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) 本剤の接種後に本剤又は本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者
- (4) 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
- (5) 腸重積の既往のある者
- (6) 重症複合型免疫不全（SCID）を有する者
- (7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

組成・性状

1. 組成

本剤は、1.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株）	6.0 log ₁₀ CCID ₅₀ 以上
安定剤	精製白糖	1.073 g
緩衝剤	アジピン酸	100.75 mg
緩衝剤	水酸化ナトリウム	54.76 mg
希釈剤	ダルベッコ変法イーグル培地	2.033 mg

2. 性状

本剤は無色澄明の液で、肉眼観察では粒子を認めない無菌製剤である。

有効成分に関する理化学的知見

1. 製法の概要

本剤は、G1P[8]に属するヒトロタウイルス（89-12株）のクローンである弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株）をアフリカミドリザル腎臓由来のVero細胞で培養増殖させ、得たウイルス液を精製し、添加剤を加えた内用液剤である。

本剤は、製造工程でブタの脾臓由来成分（トリプシン）及びウシの乳由来成分（無水乳糖）を使用している。また、製造工程の極めて初期の段階（Vero細胞のセルバンク作製時）において、仔ウシの血液由来成分（血清）、ウシとブタの骨抽出成分（アミノ酸類）及びウシの乳由来成分（ラクトアルブミン加水分解物）を使用している。

□ 効能・効果

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) 本剤はロタウイルスG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に対する予防効果が示唆されている。
- (2) 他のウイルスに起因する胃腸炎を予防することはできない。

□ 用法・用量

乳児に通常、4週間以上の間隔を置いて2回経口接種し、接種量は毎回1.5mLとする。

用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 接種対象者・接種時期
生後6週から初回接種を開始し、少なくとも4週間の間隔を置いて2回目の接種を完了する。遅くとも生後24週までには接種を完了させること。また、早期産児においても同様に接種することができる。
- (2) 接種方法
1) 本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。
2) 接種直後にワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて本剤1.5mLを接種させることができる。
- (3) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

□ 接種上の注意

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (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) 過去にけいれんの既往がある者
- (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〔「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照〕
- (5) 胃腸障害（重度又は慢性の胃腸疾患、感染原因を問わない感染性胃腸炎等）を有する乳児における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者及びその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、また接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) 本剤の接種が開始される生後6週時点においては免疫不全症の診断は困難であり、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症以外の免疫不全者に対して、本剤の有効性及び安全性の臨床データはない。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に本剤を接種する場合は、免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意し、慎重に接種すること。〔「接種要注意者」及び「臨床成績」の項参照〕
- (5) 被接種者の保護者に、腸重積を示唆する症状（腹痛、反復性の嘔吐、血便排泄、腹部膨満感、高熱）を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。〔海外では、ほとんどの腸重積症例が本剤の初回接種から7日間以内に報告されている（「その他の注意」の項参照）。〕

3. 副反応

国内臨床試験において、接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副反応は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽／鼻漏17例（3.3%）であった（承認時）。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身症状	易刺激性 ^{注2)}	発熱	
消化器		下痢 ^{注2)} 、食欲不振、嘔吐、血便排泄	鼓腸 ^{注3)} 、腹痛 ^{注3)} 、腸重積症 ^{注4)} 、重症複合型免疫不全（SCID）を有する患者におけるワクチンのウイルス排泄を伴う胃腸炎
呼吸器		咳嗽／鼻漏	
皮膚			皮膚炎 ^{注3)}

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 海外臨床試験での頻度：1～10%未満

注3) 海外臨床試験での頻度：0.1～1%未満

注4) メキシコでの大規模市販後疫学安全性調査の予備データでは、本剤の初回接種から31日間は腸重積のリスクが増加する可能性が示唆された。これらの所見は初回接種後においてのみ見られており、2回目接種後には見られていない。また、海外における市販後の自発報告においては、ほとんどの腸重積症例が本剤の初回接種から7日間以内に報告されている。しかしながら、本剤の腸重積症の発症頻度に対する影響は確立していない。

4. 接種時の注意

(1) 接種経路

本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。

(2) 接種時

- 1) 重度な急性発熱性疾患にかかっているものは接種を延期すること。ただし、軽微な感染症（感冒等）の場合は接種を延期する必要はない。
- 2) 下痢又は嘔吐の症状を呈している者は接種を延期すること。
- 3) 他の薬剤とは混合しないこと。
- 4) 本剤の接種前後において、母乳を含めた食物や飲料の摂取に制限はない。

5. その他の注意

- (1) ワクチン接種を受けた者と接触した際には手洗い等を実施し注意すること（例：おむつ交換後の手洗い等）。[ワクチン由来ウイルスの糞便中への排泄が、本剤接種後約7日をピークに平均で10日間認められている。また、本剤の水平伝播を検討した海外臨床試験で、本剤未接種者の糞便中にワクチン由来株が検出されている（「臨床成績」の項参照）。]
- (2) ラテンアメリカ及びフィンランドにおける大規模臨床試験^{3,4)}では、腸重積症の発現状況を評価することを主要目的として、63225例（本剤31673例、プラセボ31552例）の乳児に投与したところ、各回のワクチン接種後31日間の腸重積症についての相対リスクは0.85（95%信頼区間：0.30-2.42）で、本ワクチン接種による腸重積症の発現リスクの増大は認められなかった。
- (3) 本剤にプタサーコウイルス1型（PCV-1）のDNA断片及びウイルス粒子の混入が認められているが、PCV-1が動物の病気の原因となること及びヒトへの感染や病気の原因となることは知られていない。なお、本剤の接種によりPCV-1の存在が安全性上問題となるとの報告はない。

2011年7月作成（第1版）

臨床成績

「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果に関連する接種上の注意」「用法・用量に関連する接種上の注意」「接種不適当者を含む接種上注意」等については4～7ページをご参照ください。

国内第Ⅲ相臨床試験

〈試験概要〉

対象集団

36～42週の在胎期間後に出生し、初回接種時に生後6～14週の健康乳児765名。

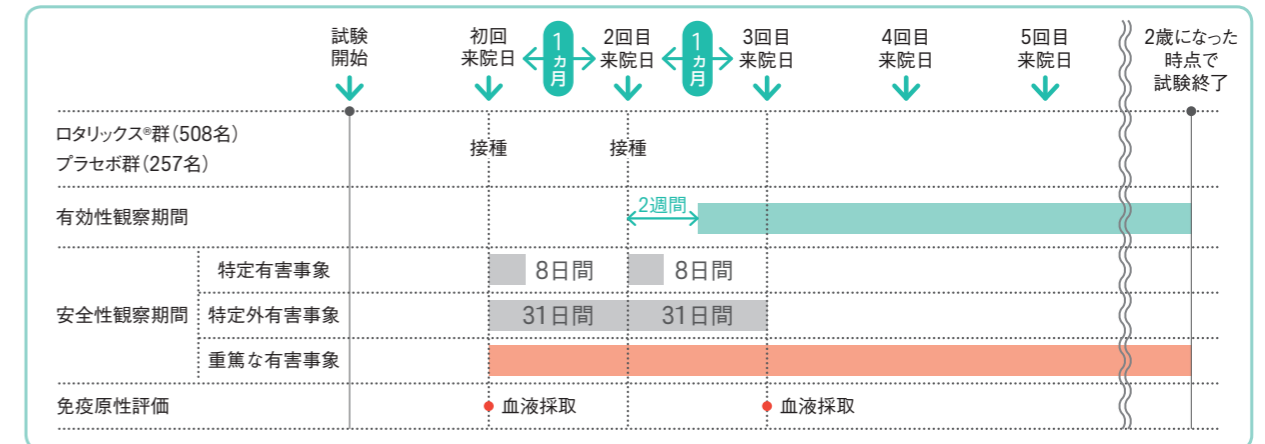
方法

多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

乳児をロタリックス®（RIX4414株10^{6.0}CCID₅₀/回）群またはプラセボ群に無作為に割り付け、規定の溶解液で溶解した凍結乾燥剤を1ヵ月間隔で合計2回経口接種した。

解析は、2回目接種2週間後からロタウイルス胃腸炎エピソード28件の集積または全被験者が2歳になるまでのいずれか早い時期で行うこととした。

試験スケジュール



3) Ruiz-Palacios GM, et al. N Eng J Med. 2006; 354: 11-22.

4) Linhares AC, et al. Lancet 2008; 371: 1181-89.

評価基準

ロタウイルス胃腸炎は、2回目接種2週間後以降に発症した医療機関への受診が必要な胃腸炎で、糞便検体から酵素免疫測定法 (ELISA) によりロタウイルス (野生株) が検出された胃腸炎とした。また、重症度は以下の Vesikari スコア (20点評価法) で評価し、11点以上の場合を重症とした。

● Vesikari スコアの評価項目と点数⁵⁾

	0点	1点	2点	3点
下痢の継続日数	—	1-4日	5日	6日以上
排便回数/24時間	—	1-3回	4-5回	6回以上
嘔吐の継続日数	—	1日	2日	3日以上
嘔吐回数/24時間	0回	1回	2-4回	5回以上
発熱レベル	37°C未満	37.1-38.4°C	38.5-38.9°C	39°C以上
脱水レベル	体重減少なし	—	1-5%	6%以上
治療内容	なし	水分補給	入院	—

ワクチンの有効率(予防効果)=[1-(ロタリックス®群でのロタウイルス胃腸炎発症率/プラセボ群でのロタウイルス胃腸炎発症率)]×100(%)とした。有効性は、ロタウイルス胃腸炎が34件集積されたデータ固定日までを観察期間とした。また、被験者全員が2歳になるまでの期間についても解析した。

解析対象

● 解析対象被験者数

	合計	ロタリックス®群	プラセボ群
ATP 有効性評価対象集団	748	498	250
ATP 安全性評価対象集団	765	508	257
ATP 免疫原性評価対象集団	54	34	20

ATP (According-To-Protocol: プロトコル遵守)

1. 有効性

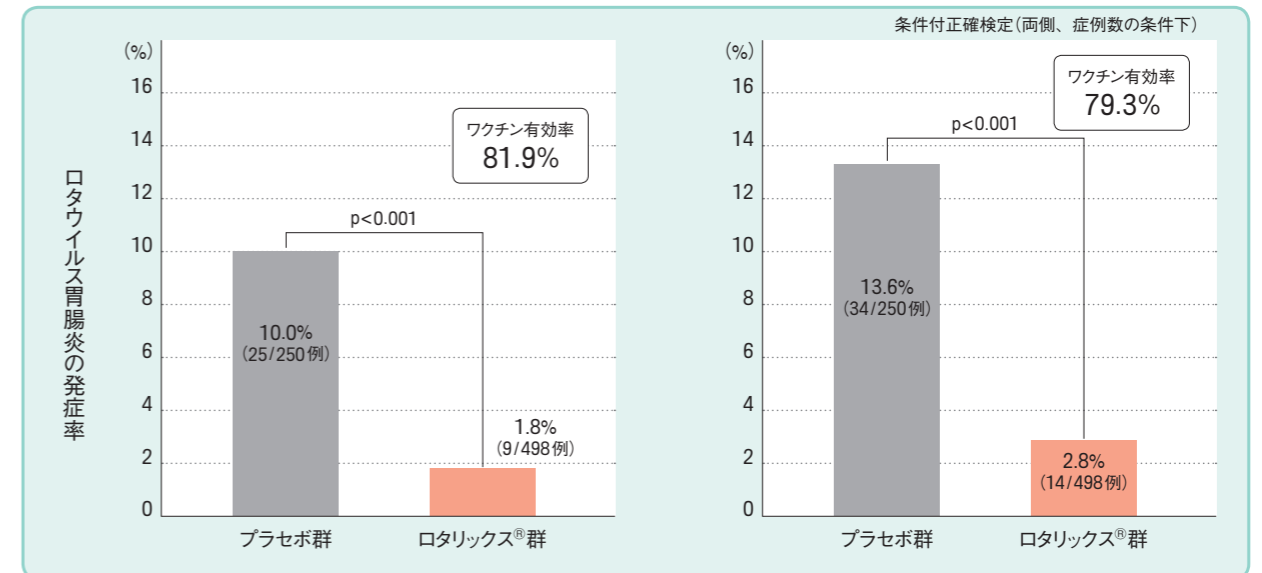
ロタウイルス胃腸炎および重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果

28件以上集積時点で認められたロタウイルス胃腸炎 (RVGE) の発症は、ロタリックス®群 9/498例 (1.8%)、プラセボ群 25/250例 (10.0%) であった。2歳時まででは、ロタリックス®群 14/498例 (2.8%)、プラセボ群 34/250例 (13.6%) であった。

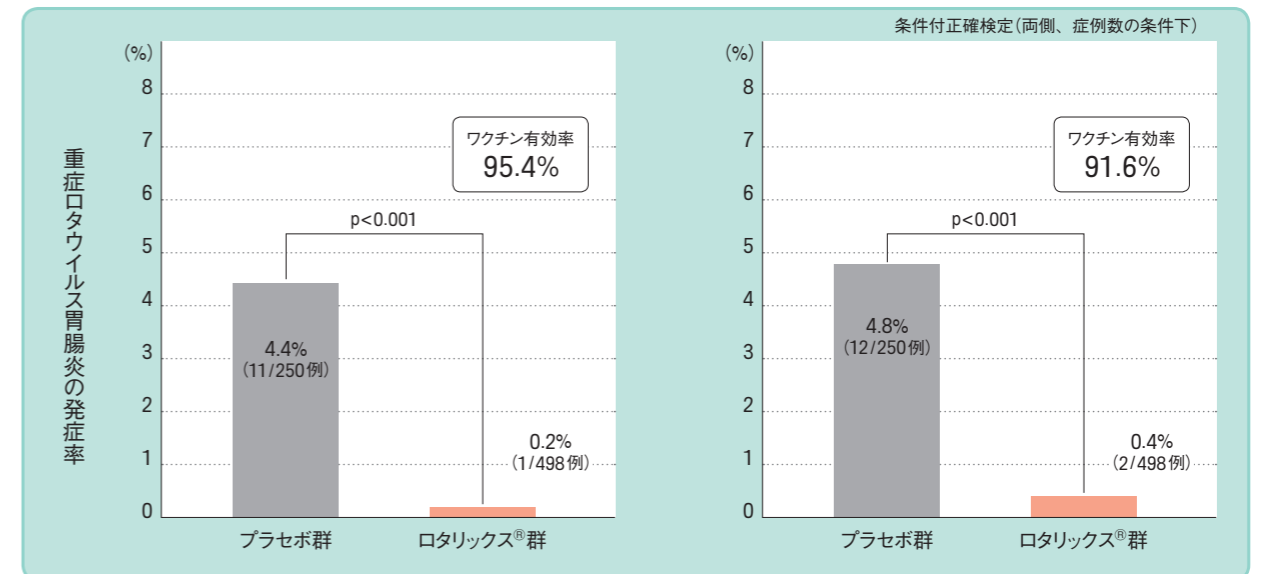
一方、重症ロタウイルス胃腸炎 (重症RVGE) の発症は、28件以上集積時点でロタリックス®群 1/498例 (0.2%)、プラセボ群 11/250例 (4.4%)、2歳時までではロタリックス®群 2/498例 (0.4%)、プラセボ群 12/250例 (4.8%) であった。

以上から、ロタリックス®の予防効果 [95%CI] は、RVGE に対し28件以上集積時 81.9% [60.0-92.6]、2歳時まで 79.3% [60.5-89.8]、重症RVGE に対し28件以上集積時 95.4% [68.6-99.9]、2歳時まで 91.6% [62.4-99.1] であった。

● ロタウイルス胃腸炎に対するロタリックス®の予防効果(左: 28件以上集積時点、右: 2歳時まで)



● 重症ロタウイルス胃腸炎に対するロタリックス®の予防効果(左: 28件以上集積時点、右: 2歳時まで)



5) Ruuska T, et al. Scand J Infect Dis. 1990; 22(3): 259-67. より改変

[承認時評価資料]

G1型および非G1型ロタウイルスに起因するロタウイルス胃腸炎に対する予防効果

G1型および非G1型に起因する、医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎（RVGE）に対する予防効果〔95%CI：p値、条件付正確検定によるp値（両側検定、症例数の条件下）〕は、ロタウイルス胃腸炎エピソードが28件以上集積した時点において、それぞれ91.6%〔31.0-99.8：p=0.014〕および78.9%〔49.4-92.0：p<0.001〕であった。同様に、2歳時まででは、それぞれ84.6%〔50.0-96.3：p<0.001〕および76.1%〔47.0-89.9：p<0.001〕であった。

一方、G1型および非G1型に起因する重症ロタウイルス胃腸炎（重症RVGE）に対する予防効果〔95%CI：p値、条件付正確検定によるp値（両側検定、症例数の条件下）〕は、28件以上集積時点において、それぞれ100%〔24.0-100：p=0.025〕および92.8%〔44.2-99.8：p=0.005〕であった。同様に、2歳時まででは、それぞれ91.6%〔31.0-99.8：p=0.014〕および91.6%〔31.0-99.8：p=0.014〕であった。

※G1型=G1P[8]、非G1型=G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]

● 起因ウイルスタイプ(G型)別 RVGEに対する予防効果(28件以上集積時まで)

	接種群	RVGE発症例数	RVGE発症率〔95% CI〕	p値	予防効果(%)〔95% CI〕
G1型	ロタリックス®(n=498)	1	0.2%〔0.0-1.1〕	0.014	91.6%〔31.0-99.8〕
	プラセボ(n=250)	6	2.4%〔0.9-5.2〕		
非G1型	ロタリックス®(n=498)	8	1.6%〔0.7-3.1〕	<0.001	78.9%〔49.4-92.0〕
	プラセボ(n=250)	19	7.6%〔4.6-11.6〕		

● 起因ウイルスタイプ(G型)別 RVGEに対する予防効果(2歳時まで)

	接種群	RVGE発症例数	RVGE発症率〔95% CI〕	p値	予防効果(%)〔95% CI〕
G1型	ロタリックス®(n=498)	4	0.8%〔0.2-2.0〕	<0.001	84.6%〔50.0-96.3〕
	プラセボ(n=250)	13	5.2%〔2.8-8.7〕		
非G1型	ロタリックス®(n=498)	10	2.0%〔1.0-3.7〕	<0.001	76.1%〔47.0-89.9〕
	プラセボ(n=250)	21	8.4%〔5.3-12.6〕		

● 起因ウイルスタイプ(G型)別 重症RVGEに対する予防効果(28件以上集積時まで)

	接種群	重症RVGE発症例数	重症RVGE発症率〔95% CI〕	p値	予防効果(%)〔95% CI〕
G1型	ロタリックス®(n=498)	0	0%〔0.0-0.7〕	0.025	100%〔24.0-100.0〕
	プラセボ(n=250)	4	1.6%〔0.4-4.0〕		
非G1型	ロタリックス®(n=498)	1	0.2%〔0.0-1.1〕	0.005	92.8%〔44.2-99.8〕
	プラセボ(n=250)	7	2.8%〔1.1-5.7〕		

● 起因ウイルスタイプ(G型)別 重症RVGEに対する予防効果(2歳時まで)

	接種群	重症RVGE発症例数	重症RVGE発症率〔95% CI〕	p値	予防効果(%)〔95% CI〕
G1型	ロタリックス®(n=498)	1	0.2%〔0.0-1.1〕	0.014	91.6%〔31.0-99.8〕
	プラセボ(n=250)	6	2.4%〔0.9-5.2〕		
非G1型	ロタリックス®(n=498)	1	0.2%〔0.0-1.1〕	0.014	91.6%〔31.0-99.8〕
	プラセボ(n=250)	6	2.4%〔0.9-5.2〕		

〔承認時評価資料〕

2. 免疫原性

ロタリックス®2回目接種1ヵ月後の血清抗ロタウイルスIgA抗体価を評価した結果、抗体陽転率（20U/mL）は85.3%、GMC（抗IgA抗体価の幾何平均濃度）は、217.0U/mLであった。

● 血清抗ロタウイルスIgA抗体価

接種群	抗体陽転率(%)〔95%CI〕	GMC (U/mL)
ロタリックス®(n=34)	85.3〔68.9-95.0〕	217.0〔109.9-428.6〕
プラセボ(n=20)	5.0〔0.1-24.9〕	<20*

* カットオフ値以下の値

〔承認時評価資料〕

3. 安全性

- 接種後8日間の有害事象（特定および特定外）発現率は、ロタリックス®群385/508例（75.8%）、プラセボ群189/257例（73.5%）であった。このうち、ロタリックス®群に発現した主な副反応は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽／鼻漏17例（3.3%）であった。
- 接種後30日間に発現した特定外有害事象のうち、ワクチン接種と関連があると判定されたのは、ロタリックス®群1.0%、プラセボ群0.8%で、いずれも胃腸障害に分類された。
- 死亡、および安全性に関する医学的に重要な結果は報告されなかった。

詳細については、15ページを参照のこと。

特定有害事象：各回ワクチン接種後8日間の観察期間に発現した、咳嗽／鼻漏、下痢、嘔吐、発熱、易刺激性、食欲不振

〔承認時評価資料〕

海外第Ⅲ相臨床試験⁶⁾ (海外データ)

〈試験概要〉

対象集団

初回接種時に生後6~14週で出生時体重が2,000g超の健康乳児3,994名。

方法

多施設国際共同（欧州6ヵ国）プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

各群の被験者に各国の予防接種計画に従って実施される主要定期予防接種ワクチンの最初の2回の接種と同時に、ロタリックス® 群またはプラセボ群に無作為に割り付け、規定の溶解液で溶解した凍結乾燥剤を1~2ヵ月間隔で2回経口接種した。

初回接種から評価期間中に発症した胃腸炎（嘔吐の有無を問わない下痢）エピソードについて、胃腸炎日誌に記録した。評価期間は約20ヵ月。

※主要な海外有効性確認試験では実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（ $10^{6.0}$ CCID₅₀/回）を維持するために、 $10^{6.5}$ CCID₅₀/回のワクチンを用いて有効性および安全性を確認した。

評価基準

胃腸炎発症中、糞便検体を採取し酵素免疫測定法（ELISA）によりロタウイルス（野生株）が検出された胃腸炎をロタウイルス胃腸炎とした。胃腸炎はVesikariスコア（20点評価法：p.9参照）でも評価し、11点以上であれば重症とした。

解析対象

●解析対象被験者数

	合計	ロタリックス®群	プラセボ群
ATP有効性評価対象集団	3,874	2,572	1,302
ATP安全性評価対象集団	3,994	2,646	1,348
ATP副反応評価対象集団	1,404	914	490

[承認時評価資料]

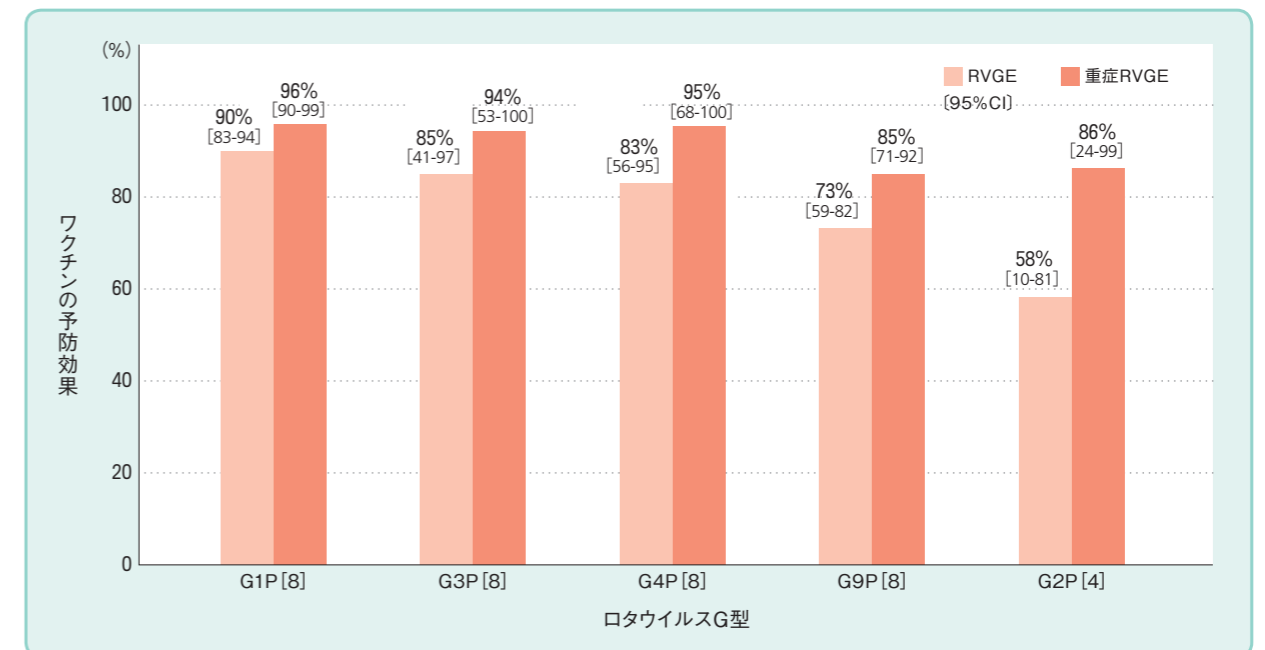
6) Vesikari T, et al. Lancet 2007; 370: 1757-63.

1. 有効性

G1型および非G1型ロタウイルスに起因するロタウイルス胃腸炎に対する予防効果

ロタウイルス胃腸炎（RVGE）および重症ロタウイルス胃腸炎（重症RVGE）に対するウイルスタイプ（G型）別の予防効果を検討したところ、G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]のいずれのウイルスタイプでも、統計学的に有意な予防効果が得られた（Fisherの両側正確検定、有意水準 $\alpha = 0.05$ ）。

●起因ウイルスタイプ(G型)別 RVGEおよび重症RVGEに対する予防効果(2歳時まで)



2. 安全性

- ロタリックス® またはプラセボ接種後8日間に発現した特定有害事象は、ロタリックス® 群736/914例（80.5%）、プラセボ群410/490例（83.7%）に認められた。
- いずれかの接種後、31日間に発現した特定外有害事象は、ロタリックス® 群1,686/2,646例（63.7%）、プラセボ群828/1,348例（61.4%）に認められ、このうち、副反応はロタリックス® 群772/2,646例（29.2%）、プラセボ群373/1,348例（27.7%）に認められた。
- ロタリックス® 群145/2,646例（5.5%）、プラセボ群95/1,348例（7.0%）に重篤な有害事象が認められた。ワクチン接種と因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が2例（腸重積症、胃腸炎）に認められたが、その後回復が確認された。

特定有害事象：各回ワクチン接種後8日間の観察期間に発現した、発熱、易刺激性、下痢、嘔吐、食欲不振、咳嗽／鼻漏

[承認時評価資料]

安全性

副反応

国内臨床試験において、接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副反応は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽／鼻漏17例（3.3%）であった（承認時）。

海外臨床試験において、接種後に報告された主な副反応は、易刺激性、下痢（1～10%未満）、鼓腸、腹痛、皮膚炎（0.1～1%未満）であった。

海外の市販後において、接種後に報告された主な副反応は腸重積症、血便排泄、重症複合型免疫不全（SCID）を有する患者におけるワクチンのウイルス排泄を伴う胃腸炎であった。

国内臨床試験において接種後30日間に報告された主な副反応

器官別大分類	基本語	接種例数=508例	
		発現例数	発現頻度 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽／鼻漏	17	3.35
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	7	1.38
	易刺激性	37	7.28
代謝および栄養障害	食欲減退	9	1.77
胃腸障害	下痢	18	3.54
	嘔吐	8	1.57
	胃腸障害	2	0.39
	血便排泄	2	0.39

[承認時評価資料]

腸重積症発症リスク³⁾ (海外データ)

初回接種から2回目接種の30～90日後までに確定診断された腸重積症は計25例（HRVワクチン群9例、プラセボ群16例）であった。そのうち、13例（ロタリックス®群6例、プラセボ群7例）が各接種後31日以内（0～30日目）に発症し、12例（ロタリックス®群3例、プラセボ群9例）は各接種後31日以降に発症した。

ロタリックス®接種後31日以内における腸重積症発症のリスク差は-0.32/10,000 [95% CI: -2.91-2.18]、相対リスクは0.85 [95% CI: 0.30-2.42]であった。

接種後31日以内における腸重積症発症リスクのまとめ

	ロタリックス®群発症例数 (発症率) (/10,000)	プラセボ群発症例数 (発症率) (/10,000)	リスク差 (/10,000) [95% CI] 注1)	相対リスク [95% CI] 注1)	p値 注2)
1回目または 2回目接種後	6 (1.9)	7 (2.2)	-0.32 [-2.91-2.18]	0.85 [0.30-2.42]	0.776
1回目接種後	1 (0.3)	2 (0.6)	-0.32 [-2.03-1.20]	0.50 [0.07-3.80]	0.561
2回目接種後	5 (1.7)	5 (1.7)	-0.01 [-2.48-2.45]	0.99 [0.31-3.21]	0.994

注1) 漸近標準化95%信頼区間

注2) 腸重積症が報告された被験者数(%)の群間比較結果(漸近スコアテストによる帰無仮説: 両群の発症率が等しい有意水準 $\alpha=0.05$)

[承認時評価資料]

〈試験概要〉

対象集団

ロタリックス®またはプラセボの初回接種時に生後6～13週の健康乳児63,225名。

方法

多施設国際共同（中南米11カ国+フィンランド）プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

ロタリックス®凍結乾燥製剤を規定の溶解液で溶解し、その懸濁液を1回分として経口接種した。1～2カ月間隔で2回接種し、重症胃腸炎（嘔吐の有無を問わない、医療機関での輸液療法を必要とする下痢）の発症のたびに、下痢および嘔吐の消失後2日目までに患者日誌に記録した。初回接種から2～4カ月の評価期間の後2年間追跡し、各回接種後31日以内に確定診断された腸重積症について検討した。

※主要な海外有効性確認試験では実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（ $10^{6.0}$ CCID₅₀/回）を維持するために、 $10^{6.5}$ CCID₅₀/回のワクチンを用いて有効性および安全性を確認した。

解析対象被験者数

安全性評価集団は全ワクチン接種集団63,225名（ロタリックス®群31,673名、プラセボ群31,552名）

3) Ruiz-Palacios GM, et al. N Eng J Med. 2006; 354: 11-22.

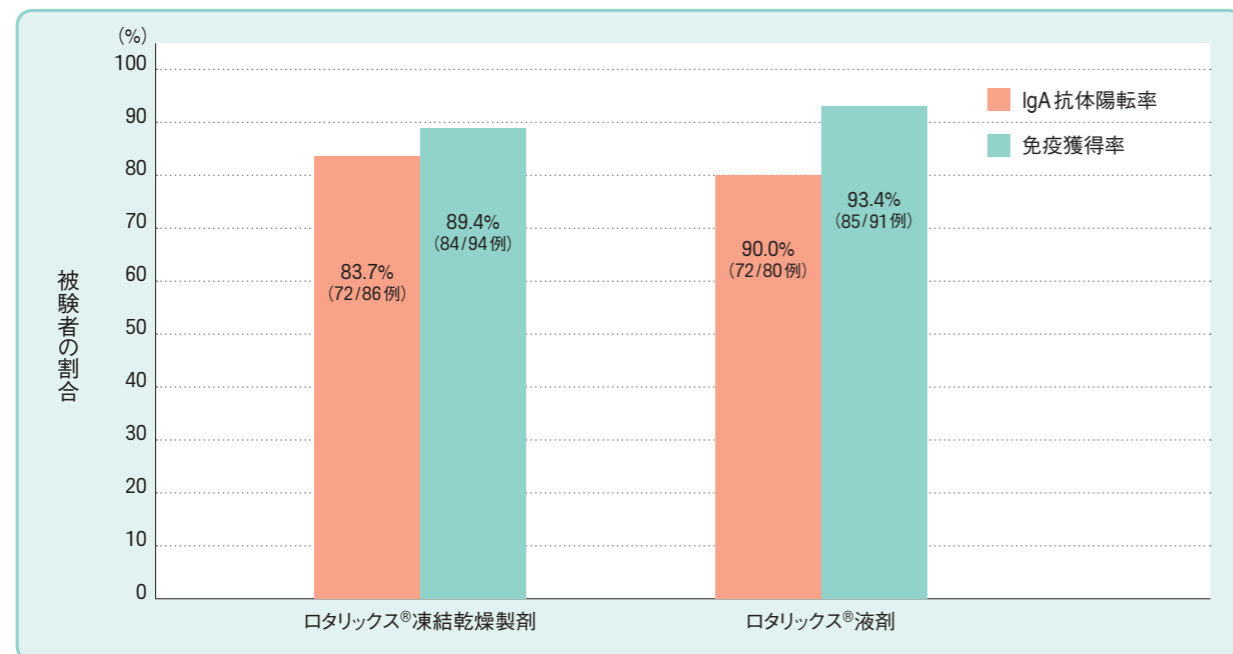
臨床薬理

1. 免疫獲得率と血清抗ロタウイルス IgA 抗体価 (海外データ)

ロタリックス® は弱毒化したウイルスを抗原に持つワクチンで、腸の粘膜免疫を誘導することでロタウイルスの感染防御に関与していると考えられる。腸管内でウイルスが増殖することで体内の免疫応答が誘導されるため、糞便中へのウイルス排出を指標として免疫誘導の有無を評価できると考えられる。

本試験では、ワクチン接種後の血清抗ロタウイルス IgA 抗体が陽転した被験者またはワクチン接種後に採取した糞便検体でロタウイルス抗原が陽性であった被験者の割合を、免疫獲得率 (vaccine take) として評価した。血清抗ロタウイルス IgA 抗体の上昇がみられなくとも、糞便中にロタウイルスが排出された被験者が存在した。

● ワクチン2回接種1ヵ月後の血清抗ロタウイルス IgA 抗体陽転率と免疫獲得率 (%)



● 解析対象被験者数

	合計	ロタリックス®凍結乾燥製剤	ロタリックス®液剤	プラセボ群
ATP 集団	237	96	95	46
免疫原性 ATP 集団	229	94	91	44
2 回目接種後1ヵ月時に採血できた被験者		86	80	—
GMC カットオフ値 (20U/mL) 以上の被験者		72	72	—

〈試験概要〉

対象集団

在胎 36~42 週で出生した、初回ワクチン接種時に生後 6~12 週の健康乳児 244 名。

方法

多施設共同 (フィンランド) プラセボ対照無作為化二重盲検並行 4 群間比較試験。

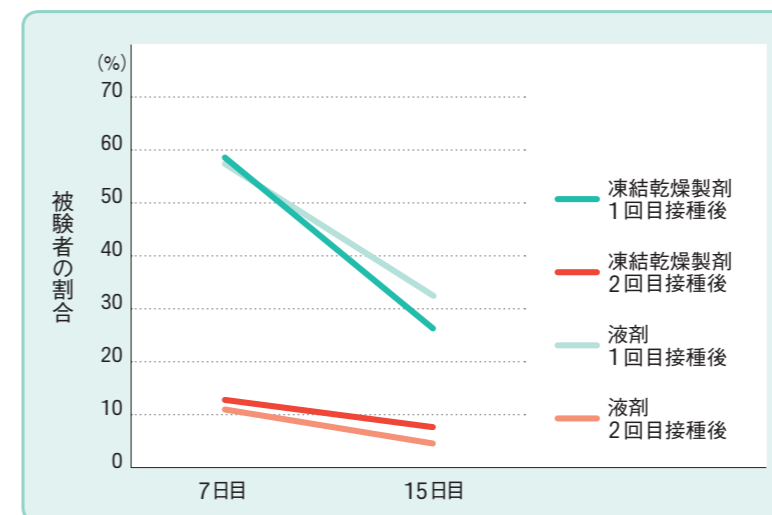
ロタリックス®液剤またはロタリックス®凍結乾燥製剤を規定の溶解液で溶解したものを、初回来院時および初回

2. 糞便中へのロタウイルスの排出 (海外データ)

ロタリックス® 接種後 7 日目および 15 日目に糞便中へのロタウイルス排出が認められた被験者の割合を検討した。凍結乾燥製剤、液剤ともに、1 回目接種後の排出率が高かった。糞便中へのロタウイルスの排出は、腸管内でウイルス増殖による体内の免疫応答の誘導を反映していると考えられる。

一方、接種後 7 日目の糞便検体を用いて生存ロタウイルスの検出を行ったところ、得られた糞便検体中で生存ロタウイルスが確認された割合は 45.5% であった。7 日目の排出者の割合が約 58% であることから、ワクチン接種者全体ではおよそ 4 人に 1 人、生存ロタウイルスの排出が認められると考えられる。

● 糞便中へのロタウイルス排出が認められた被験者の割合 (%)



● 糞便中に排出される生存ロタウイルスの割合

	N	ロタウイルス排出率 (n ^{注2} /N ^{注1})	生存ロタウイルス検出率 (n'/N' ^{注3})	生存ロタウイルス排出率 [95% CI]
凍結乾燥製剤群	84	58.3% (49/84例)	45.5% (15/33例)	26.5% [15.5-37.5]
液剤群	90	57.8% (52/90例)	45.5% (15/33例)	26.3% [15.4-37.1]

注1) N = 初回接種後 7 日目に採取できた検体

注2) n = 初回接種後 7 日目の検体から ELISA 法によってロタウイルス抗原が検出された検体

注3) n'/N' = ロタウイルス粒子が検出された検体 / 初回接種後 7 日目に採取できた検体でロタウイルス抗原が検出され追加検査が可能な検体

検定法: Kaplan-Meier 推定による 95% CI

[承認時評価資料]

接種 1 ヶ月後にそれぞれ接種し、血清抗ロタウイルス IgA 抗体陽転率および糞便中へのウイルス排泄を指標とした免疫獲得率とロタリックス® 初回または 2 回目接種の 7 日後および 15 日後に得られた糞便検体中のロタウイルスについて検討した。

薬物動態

EMA ガイダンス (Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, CPMP/SWP/465/95) に従い、薬物動態試験は実施しなかった。

非臨床試験

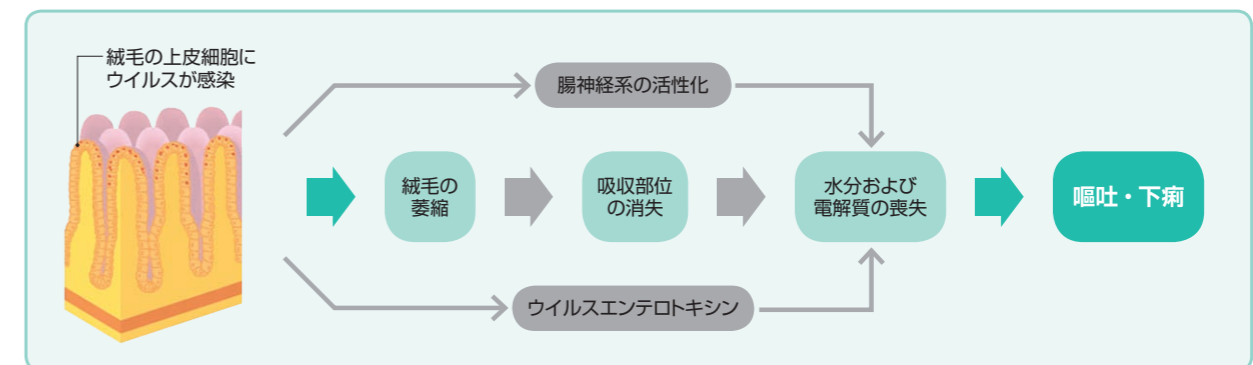
1. 薬効薬理

(1) ロタリックス®によるロタウイルス胃腸炎予防の機序

ロタウイルス感染による胃腸炎の発症機序

ロタウイルスは、口から入って消化管に到達すると、空腸粘膜の絨毛細胞に感染し、水分の吸収機能を低下させる。一方、ロタウイルスは、分泌機能を持つクリプト細胞には感染しないため、水分や電解質の腸管内への分泌を抑制しない。このため、ロタウイルスに感染すると、水分の吸収と分泌のバランスが崩れ⁷⁾、激しい水性の下痢などの胃腸炎症状が引き起こされる。さらにロタウイルスの出すエンテロトキシン NSP4 の直接および神経活性化を通じた機序により、胃腸炎を悪化させると考えられている⁷⁾。

● ロタウイルス胃腸炎発症機序



ロタウイルス感染後の自然免疫

ロタリックス®は弱毒生ヒトロタウイルスを抗原とするワクチンで、そのロタウイルス胃腸炎予防機序は、乳幼児がロタウイルスに感染して自然免疫を獲得するプロセスを模倣したものである。

乳幼児におけるロタウイルスの自然感染は、その後のロタウイルス再感染時の重症ロタウイルス胃腸炎発症を予防または軽減することが多数報告されている。

乳幼児（生後0～24ヵ月）を対象に実施した長期の疫学調査では、生後1年以内にロタウイルスに初感染すると、生後2年目までにロタウイルス疾患（重度の再感染症）から有意に防御されることが示されている。このとき、2回目の感染が1回目とは異なるG型によるものであっても、2回目以降の感染が初感染よりも重症度が有意に低い⁸⁾。また、生後1年以内の不顕性感染であっても顕性感染と同程度の防御効果を誘導することが示されている^{8, 9, 10)}。

ロタウイルスに感染すると、血清中にはまずIgM抗体が産生され、続いて特異的な抗ロタウイルスIgA抗体およびIgG抗体が産生される。感染部位の小腸粘膜面で産生される抗体の大部分はIgAである。これらの抗体は腸粘膜から腸管内腔に分泌され局所的に作用するが、防御効果を発揮するのが局所抗体あるいは血清抗体なのか、またはその両方なのかは、現在のところ明らかではない。

本剤は、G1P[8]に属するヒトロタウイルスのクローンである弱毒生ヒトロタウイルスを精製し、添加物を加えた内用液剤ワクチンであり、ロタウイルスに感染の既往のない乳児に接種することにより特異的免疫を誘導し、以降のロタウイルスによる胃腸炎の発症を予防する。

7) Leung AK, et al. Adv Ther. 2005; 22: 476-87.

8) Velázquez FR, et al. N Engl J Med. 1996; 335: 1022-28.

9) Ward RL, et al. J Infect Dis. 1994; 169(4): 900-04.

10) Bernstein DI, et al. J Infect Dis. 1991; 164(2): 277-83.

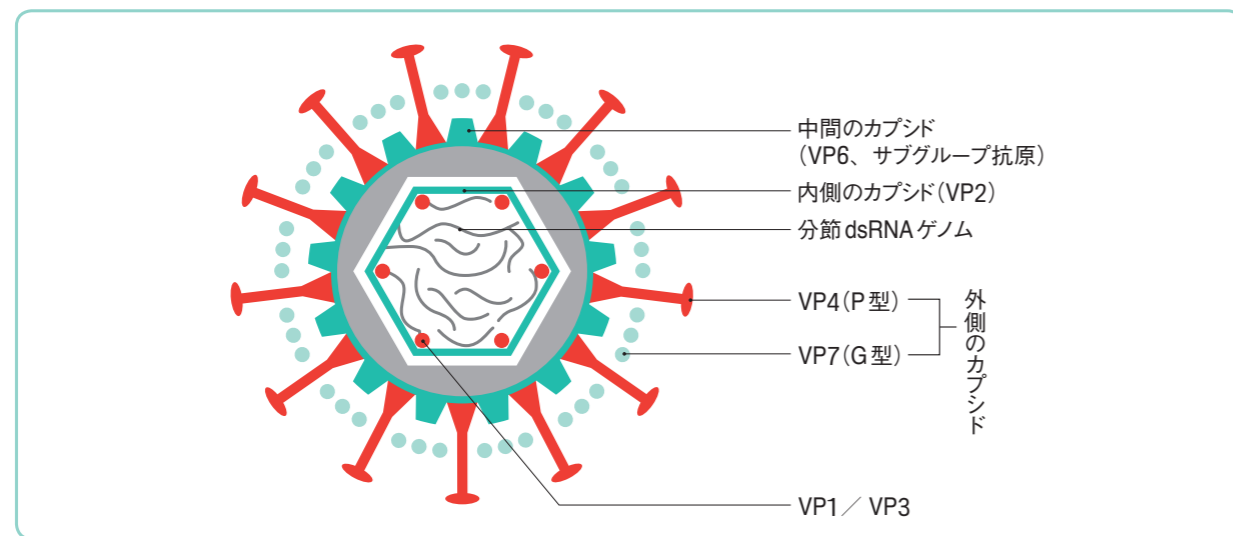
● **ロタウイルスの抗原型とロタリックス®の予防効果**

ロタリックス®は、1989年米国オハイオ州シンシナティでロタウイルスに感染した小児から分離された野生型ヒトロタウイルス株（G1P[8]）を弱毒化したRIX4414株を用いて開発した弱毒生ヒトロタウイルスワクチンである。

ロタウイルスは3つの同心円状のカプシド（殻）から構成される。最外殻のVP4とVP7によって抗原型が決められる。

これまでに少なくとも15種のG型と28種のP型が確認されているが¹¹⁾、全世界のロタウイルス胃腸炎発症の90%以上は、G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]の5種類の株によって引き起こされている¹²⁾。ロタリックス®は、G1型のロタウイルスだけでなく、非G1型のロタウイルスによる胃腸炎をも予防する。P[8]を共通抗原として持つG3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に加えて、G型もP型も異なるG2P[4]型ウイルスに対しても予防効果が確認されていることから、G型、P型抗原だけではなく、共通構造タンパクであるVP6や、非構造タンパクであるNSP4を含む全構成成分に対して誘導される免疫応答が防御効果をもたらしているものと推察される。

● **ロタウイルスの構造¹³⁾**



(2) **薬効を裏付ける試験成績**

● **ヒトロタウイルス投与後の免疫獲得 (vaccine take) の検討 (F344ラット)**

5および21日齢F344ラットにヒトロタウイルス（RIX4414株）またはRIX4414株と同じG1P[8]に分類されるヒトロタウイルス（HRV）であるWa株を2週間間隔で2回経口投与した結果、21日齢ラットの方が5日齢ラットより抗ウイルス抗体価（ELISA法）が高く、RIX4414株に対する感受性が高いことが示された。

● **F344ラットの免疫原性に対する日齢およびヒトロタウイルス株の影響**

投与開始時日齢	Wa株		RIX4414株	
	抗RV血清抗体		抗RV血清抗体	
	14日後	28日後	14日後	28日後
5日齢	—	ND	—	—
21日齢	+	+	+++	+++

ND:実施せず、—:陰性、+:弱陽性(2倍未満)、+++ :陽性(2倍超)

[承認時評価資料]

11) Gray J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46(Suppl 2): S24-31.

12) Santos N, et al. Rev Med Virol. 2005; 15: 29-56.

13) Cunliffe NA, et al. Lancet 2002; 359: 640-42. より改変

雌雄21日齢F344ラットにヒトロタウイルス（RIX4414株）を単独あるいは制酸剤として炭酸カルシウムとともに2週間間隔で2回経口投与し、抗体価が2倍以上上昇したとき陽転と判定した。その結果、初回投与後14日後では投与群にかかわらず抗体陽転は認められなかった。一方、2回目投与28日後では10⁶ffuと投与した各群の抗体陽転率はRIX4414株単独群および大粒径CaCO₃添加群で80%、小粒径CaCO₃添加群で20%であったが、他の群では抗体陽転は認められなかった。

● **初回および2回投与後のセロコンバージョン**

群	初回投与14日後 抗体陽転例数		2回投与28日後 抗体陽転例数		抗体陽転率
	♂	♀	♂	♀	
HRV10 ⁴ ffu + 小粒径CaCO ₃	0/1	0/4	0/1	0/4	0%
HRV10 ⁵ ffu + 小粒径CaCO ₃	0/3	0/2	0/3	0/2	0%
HRV10 ⁶ ffu + 小粒径CaCO ₃	0/2	0/3	1/2	0/3	20%
HRV10 ⁴ ffu + 大粒径CaCO ₃	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV10 ⁵ ffu + 大粒径CaCO ₃	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV10 ⁶ ffu + 大粒径CaCO ₃	0/2	0/3	0/1	4/4	80%
HRV10 ⁶ ffu	0/1	0/4	0/1		80%
小粒径CaCO ₃	0/2	0/3	0/2	0/3	0%

[承認時評価資料]

雌雄21日齢F344ラットに生理食塩液、CaCO₃（80mg）、ヒトロタウイルス（HRV）単独（RIX4414株：10^{6.1}ffu）またはHRVワクチン（HRV：10^{6.7}ffu + CaCO₃）を2週間間隔で4回反復経口投与した試験において、免疫原性および糞中のウイルス排出を検討した結果、単独群およびHRVワクチン群の抗体陽転率はそれぞれ20%および10%であり、ウイルス排出率はそれぞれ20%および80%であった。

● **反復投与毒性試験における各群の抗体陽転およびウイルス排出**

群		抗体陽転例数		抗体陽転率	ウイルス排出例数	ウイルス排出率
		27日目	70日目			
生理食塩液	♂	0/5	0/5	0%	0/5	0%
	♀	0/5	0/5		0/5	
CaCO ₃	♂	0/5	0/5	0%	0/5	0%
	♀	0/5	0/5		0/5	
HRV(10 ^{6.7} ffu + CaCO ₃)	♂	0/5	1/5	10%	3/5	80%
	♀	0/5	0/5		5/5	
HRV(10 ^{6.1} ffu)	♂	0/5	0/5	20%	1/5	20%
	♀	0/5	2/5		1/5	

[承認時評価資料]

2. 一般薬理

ロタリックス®の一般薬理試験は実施していない。

3. 毒性

(1) 単回投与毒性試験（ラット）

単回投与毒性試験として独立した試験は実施せず、反復経口投与毒性試験の中に単回投与群を設けて急性毒性を評価した。

20～21日齢F344ラットの雌雄各5匹に生理食塩液0.5mL（対照群）、緩衝剤単独（CaCO₃：80mg）、HRV（ヒトロタウイルス）単独（RIX4414株：10^{6.1}ffu）、HRVワクチン（HRV：10^{6.7}ffu + CaCO₃：80mg）を単回経口投与し、投与5日後（ウイルス排出が最大になる時期）に病理組織学的検査を行い、急性毒性を評価した。

ワクチン投与に関連する死亡はみられず、一般状態、血液・血液生化学的検査、凝固系検査、剖検および病理組織学的検査にいかなる悪影響も認められなかった。HRVワクチン（RIX4414株）の概略の致死量は10^{6.7}ffu超であった。

〔承認時評価資料〕

(2) 反復投与毒性試験（ラット）

1群雌雄各10匹の20～21日齢F344ラットに生理食塩液0.5mL（対照群）、緩衝剤単独（CaCO₃：80mg）、HRV単独（RIX4414株：10^{6.1}FFU）、HRVワクチン（HRV：10^{6.7}ffu + CaCO₃：80mg）を2週間間隔で4回経口投与した（試験0、14、28および42日）。

一般状態観察（毎日）、体重・摂餌量測定（週1回）、眼科学的検査（初回投与前、試験47および68日）、体温測定（初回および2回目投与前ならびに3、4、5、6および7日後）、臨床検査（試験5、13、41、47および70日）を行い、試験47および70日に各群雌雄各5匹の器官重量を測定し、全動物について病理組織学的検査を行った。

試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態観察、眼科学的検査、体重・摂餌量・体温測定、血液学的検査、凝固および血液生化学的検査、器官重量ならびに剖検および病理組織学的検査において、投与に関連すると考えられる異常および悪影響は認められなかった。

病理組織学的検査において腸絨毛に変化はみられず、回腸においてもロタウイルス感染時に通常多くみられる特徴的な上皮合胞体や細胞質内好酸性封入体は認められなかった。また、リンパ器官の変化はみられず、雌雄生殖器にも投与による影響も認められなかった。HRVワクチンの無毒性量は10^{6.7}ffuと推定される。

〔承認時評価資料〕

(3) 生殖発生毒性試験

ロタリックス®内用液の接種対象集団が新生児および乳幼児であり、妊婦および妊娠可能な女性が含まれないことから、生殖発生毒性試験は実施していない。なお、反復投与毒性試験における病理組織学的検討では、凍結乾燥製剤投与により雌雄生殖器への影響は認められていない。

〔承認時評価資料〕

製剤学的事項

1. 製剤の安定性

● ロタリックス®内用液

試験区分	保存温度	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験*	2～8℃	ポリエチレンチューブ	36ヵ月	変化は認められず安定であった。
加速試験**	37℃	ポリエチレンチューブ	7日間	変化は認められず安定であった。
苛酷試験**	37℃	ガラスシリンジ	7、14、21 および28日	21日目までは安定であった。
	45℃	ガラスシリンジ	7、14、21 および28日	7日時点で安定でなかった。
	56℃	ガラスシリンジ	1 および3日	1日時点で安定でなかった。

* 試験項目：力価、性状、確認試験、無菌試験、採取用量、pH、緩衝能

** 試験項目：力価

〔承認時評価資料〕

取扱い上の注意

1. 接種前

- (1) 本剤は無色透明の液である。接種前に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- (2) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用せず、廃棄すること。

2. 接種後

残液及び廃棄物は、各自治体の規制に従って廃棄すること。

包装

1チューブ1回分：1本

関連情報

承認番号 22300AMX00591000
 製造販売承認年月 2011年7月1日
 薬価基準 薬価基準未収載
 販売開始年月
 再審査期間 8年（2019年6月30日満了）
 国際誕生年月 2004年7月
 製造販売業者の氏名または名称および住所：グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

資料請求先 グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)
 FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

本資料は『医療用医薬品製品情報概要記載要領』に則って作成しています。

主要文献

- 1) Yokoo M, et al. Jpn J Infect Dis. 2004; 57: 166-71.
- 2) Nakagomi T, et al. J Infect Dis. 2005; 192(Suppl 1): S106-10.
- 3) Ruiz-Palacios, GM, et al. N Eng J Med. 2006; 354: 11-22.
- 4) Linhares AC, et al. Lancet 2008; 371: 1181-89.
- 5) Ruuska T, et al. Scand J Infect Dis. 1990; 22(3): 259-67.
- 6) Vesikari T, et al. Lancet 2007; 370: 1757-63.
- 7) Leung AK, et al. Adv Ther. 2005; 22: 476-87.
- 8) Velázquez FR, et al. N Engl J Med. 1996; 335: 1022-28.
- 9) Ward RL, et al. J Infect Dis. 1994; 169(4): 900-04.
- 10) Bernstein DI, et al. J Infect Dis. 1991; 164(2): 277-83.
- 11) Gray J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46(Suppl 2): S24-31.
- 12) Santos N, et al. Rev Med Virol. 2005; 15: 29-56.
- 13) Cunliffe NA, et al. Lancet 2002; 359: 640-42.

ロタリックス®内用液の使用方法

- 本剤は経口接種の弱毒生ワクチンです
- 本剤を注射しないでください
- 眼に入れないでください



経口接種限定



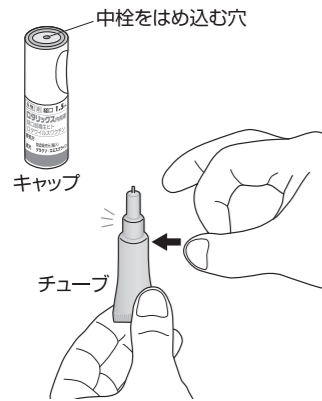
注射しない

眼に入れない

⚠ チューブを真っ直ぐに立てて操作してください
斜めに持つと、液がこぼれたり中栓が折れてチューブに入ることがあります。

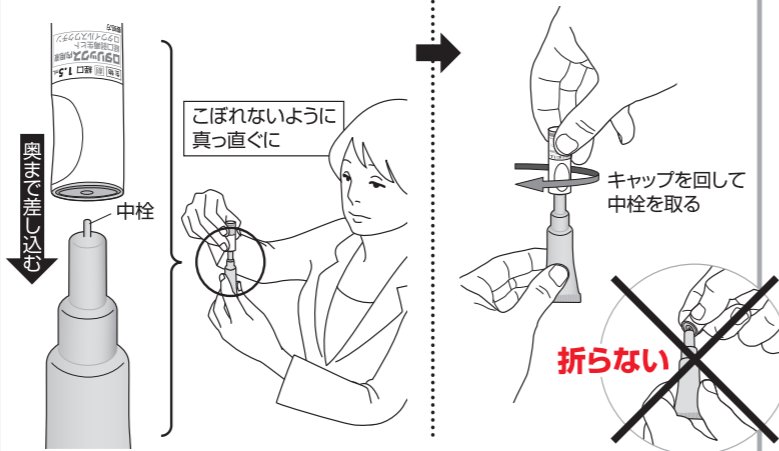
1 準備します

チューブからキャップを外し（キャップは箱の中に置く）、チューブを指ではじいて先端部の接種液を除きます。



2 キャップを使ってチューブの先端に穴を開けます

チューブを真っ直ぐに立てて持ち、右手でキャップを持ち、矢印の方向（時計回り）に回します。



3 接種前にチューブの状態を確認します

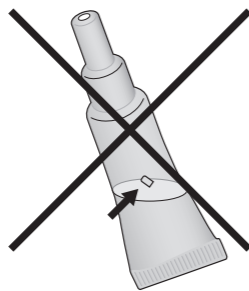
チューブの先端に穴が開いていること、接種液の中に異物がないことを確認します。

✓ 穴が開いている



接種液がこぼれることがありますので、チューブを強く押さないようにしてください。

⚠ このような場合は使用しないでください



折れた中栓がチューブ内に入った状態

4 接種します

子どもの上体を起こして、チューブ内の接種液を全量口の中に入れます。

このワクチンは経口接種限定です



接種後チューブの中に滴が残ることがありますが、特に問題ありません。

※本剤接種後は手洗いをしてください。

使用済みのチューブおよびキャップは、医療廃棄物として廃棄してください

製造販売元・資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)