

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

ロタリックス[®]内用液

Rotarix[®]
生物学的製剤基準
経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

剤 形	内用液剤
製 剤 の 規 制 区 分	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）
規 格 ・ 含 量	1.5mL 中、弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株） $6.0 \log_{10} \text{CCID}_{50}$ 以上を含有する。
一 般 名	和名：経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（生物学的製剤基準） 洋名：Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Oral
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発 売 年 月 日：2011年11月21日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：第一三共株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/medical/

本IFは2011年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
		10. 製剤中の有効成分の定量法	5
		11. 力価	5
		12. 混入する可能性のある夾雑物	5
		13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5
		14. その他	5
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	6
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	6
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	8
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	9
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	13
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	21
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	2		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2		
7. CAS登録番号	2		
		VI. 薬効薬理に関する項目	
III. 有効成分に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
1. 物理化学的性質	3	2. 薬理作用	22
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	22
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
(3) 吸湿性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	3		
(7) その他の主な示性値	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	
3. 有効成分の確認試験法	3	1. 血中濃度の推移・測定法	25
4. 有効成分の定量法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	25
		(2) 最高血中濃度到達時間	25
		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
		(4) 中毒域	25
		(5) 食事・併用薬の影響	25
		(6) 母集団(ポピュレーション)解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	25
		2. 薬物速度論的パラメータ	25
		(1) コンパートメントモデル	25
		(2) 吸収速度定数	25
		(3) バイオアベイラビリティ	25
		(4) 消失速度定数	25
		(5) クリアランス	25
		(6) 分布容積	25
		(7) 血漿蛋白結合率	25
		3. 吸収	25
		4. 分布	25
		(1) 血液-脳関門通過性	25
		(2) 血液-胎盤関門通過性	25
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	4		
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4		
(2) 製剤の物性	4		
(3) 識別コード	4		
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌 の旨及び安定な pH 域等	4		
2. 製剤の組成	4		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4		
(2) 添加物	4		
(3) その他	4		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4		
4. 製剤の各種条件下における安定性	4		
5. 調製法及び溶解後の安定性	4		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		

(3) 乳汁への移行性	26
(4) 髄液への移行性	26
(5) その他の組織への移行性	26
5. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26
6. 排泄	26
(1) 排泄部位及び経路	26
(2) 排泄率	26
(3) 排泄速度	26
7. 透析等による除去率	26

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副反応	30
(1) 副反応の概要	30
(2) 重大な副反応と初期症状	30
(3) その他の副反応	30
(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上の注意	32
15. その他の注意	32
16. その他	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験	34
(2) 副次的薬理試験	34
(3) 安全性薬理試験	34
(4) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
(1) 薬局での取り扱いについて	35
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必要事項等)	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

XIII. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

略語一覧

ATP：According to protocol プロトコール遵守

CCID₅₀*：median Cell Culture Infective Dose 細胞培養感染量中央値の略、培養細胞の50%に感染を引き起こすウイルス量を意味しHRV力価を表す。この方法（単位）は現在、多くの生ウイルスワクチンで通常の出荷時に使用されている。

Ffu*：focus-forming unit フォーカス形成単位の略、ウイルス感染18時間後に現れる蛍光フォーカス（ウイルスに感染した場所に多数の細胞が凝集するスポット）数を意味しHRV力価を表す。

ELISA：Enzyme-linked immunosorbent assay 酵素免疫吸着測定法

GMC：Geometric Mean Concentration 幾何平均抗体濃度

GMT：Geometric Mean Titer 幾何平均抗体価

HIV：Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス

HRV：Human rotavirus ヒトロタウイルス

RV：Rotavirus ロタウイルス

RVGE：Rotavirus gastroenteritis ロタウイルス胃腸炎

SCID：Severe Combined Immunodeficiency Disease 重症複合型免疫不全

TVC：Total Vaccinated Cohort 総ワクチン接種群

※ HRV ワクチンの有効成分は弱毒化生ロタウイルスであり、HRV ワクチンの開発の早期段階で接種した臨床ロットは、2種類の測定法で力価を側定した。第Ⅲ相試験用及び現行の市販用ロットの通常出荷時には、力価をCCID₅₀で示す方法を採用している。

早期の試験で使用したHRVワクチンの力価表記

Study no.	Titer (log ₁₀ ffu/dose)	Titer (log ₁₀ CCID ₅₀ /dose)
Rota-005	5.2	5.6
	6.4	6.8
Rota-006	4.7	5.3
	5.2	5.6
	5.8	6.6

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロタウイルス（RV）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RV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RV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78000人（最大15人に1人）がRV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RVに感染した小児から分離された野生型ヒトRV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6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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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ある。

世界では120ヵ国以上で承認・発売されている（2011年6月現在）。

②重症ロタウイルス胃腸炎の発症を92%予防した。

③生後6週から接種でき、最短生後10週で接種が完了する。

④2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る。

国内外で実施された臨床試験において、重症ロタウイルス胃腸炎および全ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が確認されている。また、G1型のロタウイルス株だけでなく、非G1型（G2、G3、G4、G9）の株に起因するロタウイルス胃腸炎に対しても予防効果が認められている。

⑤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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロタリックス[®] 内用液

(2) 洋名

Rotarix[®]

(3) 名称の由来

本剤の対象ウイルスである「Rotavirus」とグラクソ・スミスクライン社のワクチン製造の拠点であるベルギーの地名「Rixensart」との組み合わせによる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Oral

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
該当しない
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照

3. 有効成分の確認試験法

「Ⅳ. 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」参照

4. 有効成分の定量法

「Ⅳ.10. 製剤中の有効成分の定量法」参照

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：内用液剤

規格：1.5mL 中、弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株） $6.0\log_{10}CCID_{50}$ 以上を含有する。

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。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：6.3～7.3

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1.5mL 中に下記の有効成分を含有する。

弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株） $6.0\log_{10}CCID_{50}$ 以上

(2) 添加物

成分		分量
安定剤	精製白糖	1.073g
緩衝剤	アジピン酸	100.75mg
緩衝剤	水酸化ナトリウム	54.76mg
希釈剤	ダルベッコ変法イーグル培地	2.033mg

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	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 ヶ月	36 ヶ月間安定であった。

試験項目：力価、力価減少、性状、確認試験（ロタウイルス、アジピン酸二ナトリウムおよび精製白糖）、無菌試験、採取容量、pH、緩衝能、アジピン酸二ナトリウム含量、精製白糖含量および異常毒性否定試験

	保存条件	包装形態	保存期間	結果
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。

試験項目：力価

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他の薬剤とは混合しないこと。

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

感染価測定法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

感染価測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

感染価測定法による。

11. 力価

弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株） $6.0\log_{10}\text{CCID}_{50}$ 以上

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤にブタサーコウイルス 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、PCV-1 の存在が安全性上問題となるとの報告はない。

PCV-1 の混入経路は、1980 年代にマスターセルバンク樹立の際に細胞培養に使用した試料が原因であった可能性が推定される。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

<解説>

- (1) ロタウイルス胃腸炎の原因となる主な G 型のウイルスは 5 種類 (G1、G2、G3、G4、G9) あるが、本剤はロタウイルスの中でも起因ウイルスとして最も多いとされている G1 型をもとに作られている。本邦で行われた臨床試験においては、G1 型ならびに非 G1 型に対する予防効果が、また海外で行われた大規模臨床試験においては、G1 型に加え G1 型以外のそれぞれの G 型のロタウイルスに対する予防効果も認められている。
 - ・ <国内第Ⅲ相臨床試験> Rota-056 試験：2) 副次評価項目を参照。
 - ・ <外国人のデータ> Rota-036 試験：表「ロタウイルス型別の予防効果 (TVC)」を参照。
- (2) 本剤の効能・効果は、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」であり、ロタウイルス以外による胃腸炎に対する本剤の予防効果は認められていない。

2. 用法及び用量

乳児に通常、4 週間以上の間隔をおいて 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 週間の間隔をおいて 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 日以上間隔をお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)。

<解説>

- (1) 世界で最初の市販ロタウイルスワクチン (海外製品名：RotaShield) で、初回接種時の年齢が高いほど腸重積症の発生率が高いこと、また初回接種時の月齢が 6 ヶ月の乳幼児で腸重積症発生率のピークが報告されたため³⁾、本剤の欧州の添付文書 (Summary of Product Characteristics：SmPC) では、生後 24 週を超える年齢の乳幼児に本ワクチンを接種しないことが推奨されている。しかし、「接種不適合者 (4)、(5)」で示したように腸重積症の発症リスクに対する影響に関しては、海外での健常乳児を対象とした大規模臨床試験にて評価されており、この試験の結果から本剤の接種により腸重積症発症リスクの増加は認められないと結論している。また、早期産児を対象とした海外臨床試験において、本剤群とプラセボ群で同様の安全性プロファイルであることが確認されたため、「早期産児においても同様に接種することができる」と設定した。

・＜海外臨床試験＞：(2) 早期産児を対象とした安全性を検討した臨床試験を参照。

(2) 接種方法

- 1) 本剤は、甘いシロップ状の製剤で経口接種する生ワクチンである。決して注射による接種は、行わない。
- 2) 米国 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) による経口ワクチンの吐き戻し例に関して次のような推奨事項 (recommendation)⁴⁾ を参考に設定した。
「乳児ではしばしば接種後に経口製剤 [例えば、経口生ポリオワクチン (OPV) など] を飲み込むことに失敗することがある。もし、ワクチン接種者の判断により、ワクチンの大半を吐き出したり吐き戻した、あるいは接種直後 (例えば、5～10 分以内) に嘔吐したと考えられた場合には、改めてその来院時にワクチンを接種することができる。また再接種が実施されなかった場合は、ワクチンが接種されなかったものとして次の来院時に再度ワクチンを接種すべきである。」

(3) 定期の予防接種実施要領の第 1 (総論)「18 他の予防接種との関係」に基づき設定した。

＜参考＞

海外臨床試験において本剤は海外で使用されている他のワクチンと同時に接種した場合、他のワクチンの免疫応答及び安全性に影響を与えないことを確認している。また、本剤の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果ならびにポリオの中和抗体価に影響は与えなかったものの、本剤と経口生ポリオワクチン (OPV) を同時に接種した場合に、本剤ならびに OPV の免疫原性 (GMC) にわずかな低下が認められた。

以下に海外臨床試験で同時に接種したワクチンを示す。

- ・沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTPa)
- ・百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTPw)
- ・乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) * (Hib)
- ・経口生ポリオワクチン (OPV)
- ・不活化ポリオワクチン (IPV)
- ・組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) (HBV)
- ・沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) * (PCV)
- ・結合型 C 群髄膜炎菌ワクチン
- ・沈降精製百日せきジフテリア破傷風組換え沈降 B 型肝炎乾燥ヘモフィルス b 型混合ワクチン (DTPa-HBV-IPV/Hib)

*：国内で販売されているワクチン

なお、Bacille Calmette-Guérin (BCG) ワクチンと本剤の同時接種時の免疫原性及び安全性への影響は検討されていないものの、海外臨床試験において本剤と経皮 BCG ワクチンの同時接種を行った経験がある (国内臨床試験における経験はない)。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

	試験名	試験概要	対象	同時接種ワクチン
海外第Ⅱ相試験				
◎	Rota-004	本剤の凍結乾燥製剤の有効性・安全性及び免疫原性をプラセボと比較	正期産出生児 初回接種時に生後6～12週 の乳児	-
◎	Rota-005	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性をプラセボと比較	正期産出生児 初回接種時に生後6～12週 の乳児	DTPa, IPV, PCV, Hib, HBV
◎	Rota-006	本剤の凍結乾燥製剤を3種類の異なるウイルス量にて接種した際の有効性・安全性及び免疫原性をプラセボと比較	正期産出生児 出生時体重2000g超 初回接種時に生後6～12週 の乳児	DTPw-HBV/Hib (OPV 延期)
◎	Rota-048	本剤の液剤製剤の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤及びプラセボと比較	在胎36-42週で出生し初回接種時に生後6～12週 の乳児	-
○	Rota-022	HIV 感染児における本剤の安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後6～10週 の HIV 感染児	DTPw-HBV/Hib, OPV
○	Rota-051	本剤の液剤製剤の有効性・安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後6～10週 の乳児	定期接種ワクチン (OPV 含む)
海外第Ⅲ相試験				
◎	Rota-023	本剤の凍結乾燥製剤を接種した際の腸重積に対する安全性についてプラセボと比較	初回接種時に生後6～12週 (チリでは6～13週) の乳児	実施国推奨の定期接種ワクチン (OPV, BCG 含む)
○	Rota-024	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の有効性・安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後6～12週 の乳児	OPV を含む定期接種ワクチン
○	Rota-028/029/030	香港、シンガポール及び台湾で行われた3年間までの有効性を検討した臨床試験(本剤の凍結乾燥製剤の有効性・安全性をプラセボと比較)	初回接種時に生後6～12週 (シンガポールでは11～17週) の乳児	DTPa-IPV/Hib (OPV 除く)
◎	Rota-036	本剤の凍結乾燥製剤の有効性・安全性及び免疫原性をプラセボと比較	出生時体重2000g超 初回接種時に生後6～14週 の乳児	DTPa- (HBV) -IPV/Hib (参加国により MCV 又は PCV)
○	Rota-052	双生児を対象として本剤の凍結乾燥製剤を接種した際の水平伝播についてプラセボと比較	在胎32週以上で出生した健康な双生児(同一家庭で養育) 初回接種時に生後6～13週 の乳児	DTPa-IPV-HBV-Hib
○	Rota-054	早期産児を対象として本剤の凍結乾燥製剤を早期産児に接種した際の安全性についてプラセボと比較	初回接種時に生後6～14週 (スペインでは生後6～12週) 在胎27～36週で出生し、医学的に安定した早期産児	治験実施国の規制に従った定期予防接種ワクチン
○	Rota-057	本剤の液剤製剤の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤と比較	在胎36～42週で出生 初回接種時に生後6～12週	DTPw-HBV/Hib, OPV
○	Rota-060	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性を検討	初回接種時に生後6～12週	DTPa-IPV-HBV/Hib, PCV (Flu 併用可)

◎	Rota-061	本剤の液剤製剤を定期予防接種ワクチンと同時に接種した際の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤と比較	出生時体重 2000g 超 初回接種時に生後 10 ~ 17 週	DTPa-HBV-IPV/ Hib
○	Rota-063	本剤の液剤製剤を定期予防接種ワクチンと同時に接種した際の免疫原性及び安全性をプラセボと比較	初回接種時に生後 5 ~ 10 週	実施国推奨の定期接種ワクチン
国内第Ⅲ相試験				
◎	Rota-056	本剤の凍結乾燥製剤の国内における有効性・安全性及び免疫原性につき、プラセボを対照に検討	在胎 36 ~ 42 週で出生 初回接種時に生後 6 ~ 14 週	DTPa, HBV

同時接種ワクチンの略号は以下の通り

DTPa：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

DTPw：百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、Hib：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン

OPV：経口生ポリオワクチン、IPV：不活化ポリオワクチン、HBV：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン

PCV：沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン、MCV：結合型 C 群髄膜炎菌ワクチン

DTPa-HBV-IPV/Hib：沈降精製百日せきジフテリア破傷風組換え沈降 B 型肝炎乾燥ヘモフィルス b 型混合ワクチン

(2) 臨床効果

<国内第Ⅲ相臨床試験>

Rota-056 試験⁵⁾：

在胎 36 ~ 42 週で出生し、初回接種時に生後 6 ~ 14 週の健康乳児 765 例に対する二重盲検比較試験において、ヒトロタウイルス (HRV) ワクチンもしくはプラセボを 1 ヶ月間隔で合計 2 回経口接種を行った。

1) 主要評価項目

主要評価項目は、有効性観察期間に流行したロタウイルス野生株に起因し、医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎とされ、2 回目接種 2 週間後以降に発症し、糞便検体から ELISA 法によりロタウイルスが検出された胃腸炎が本試験におけるロタウイルス胃腸炎と定義された。

解析はロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積した場合又は全被験者が 2 歳になるまでのいずれか早い時期で行うとし、2 回目接種 2 週間後から 34 件の集積が確認されたデータベース固定日までを有効性観察期間とした。

有効性観察期間内に認められた各群のロタウイルス胃腸炎の発現状況は、ヒトロタウイルスワクチン投与群 9/498 例 (1.8%)、プラセボ群 25/250 例 (10.0%) であった。また、ワクチンの予防効果は下記のとおりであり、プラセボ群と比較しヒトロタウイルスワクチン投与群で有意であった。

ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	ロタウイルス胃腸炎 発現頻度 (%) [95% 信頼区間]	予防効果 (%) ^{注1)} [95% 信頼区間] (p 値) ^{注2)}
28 件以上集積時点	HRV ワクチン (N=498)	1.8 [0.8, 3.4]	81.9 [60.0, 92.6] (p<0.001)
	プラセボ (N=250)	10.0 [6.6, 14.4]	
生後 2 歳時まで	HRV ワクチン (N=498)	2.8 [1.5, 4.7]	79.3 [60.5, 89.8] (p<0.001)
	プラセボ (N=250)	13.6 [9.6, 18.5]	

注 1) 予防効果 = [1 - (HRV ワクチン群の胃腸炎発現率 / プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 100

注 2) 条件付正確検定による p 値 (両側検定、症例数の条件下)

V. 治療に関する項目

2) 副次評価項目

医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎（Vesikari score *が11点以上）に対する予防効果は下記のとおりであった。

重症ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	重症ロタウイルス 胃腸炎発現頻度 (%) 〔95% 信頼区間〕	予防効果 (%) ^{注1)} 〔95% 信頼区間〕 (p 値) ^{注2)}
28 件以上集積時点	HRV ワクチン (N=498)	0.2 [0.0, 1.1]	95.4 〔68.6, 99.9〕 (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	4.4 [2.2, 7.7]	
生後 2 歳時まで	HRV ワクチン (N=498)	0.4 [0.0, 1.4]	91.6 〔62.4, 99.1〕 (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	4.8 [2.5, 8.2]	

注 1) 予防効果 = $[1 - (\text{HRV ワクチン群の胃腸炎発現率} / \text{プラセボ群の胃腸炎発現率})] \times 100$

注 2) 条件付正確検定による p 値（両側検定、症例数の条件下）

有効性観察期間における、G1 型及び非 G1 型（G2、G3、G4 および G9）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に対するヒトロタウイルスワクチンの予防効果〔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、それぞれ 91.6%〔31.0, 99.8；p=0.014〕及び 78.9%〔49.4, 92.0；p<0.001〕であり、生後 2 歳時まででは、それぞれ 84.6%〔50.0, 96.3；p<0.001〕及び 76.1%〔47.0, 89.9；p<0.001〕であった。

また、有効性観察期間における G1 型及び非 G1 型に起因する医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果は、それぞれ 100%〔24.0, 100.0；p=0.025〕及び 92.8%〔44.2, 99.8；p=0.005〕であり、生後 2 歳時まででは、それぞれ 91.6%〔31.0, 99.8；p=0.014〕及び 91.6%〔31.0, 99.8；p=0.014〕であった。

* Vesikari score（評点）：各胃腸炎エピソードで、下痢および嘔吐の持続および程度、発熱の程度、脱水の重症度または入院の必要性に基づいてポイントを定めた合計スコアが 7 点未満の場合を軽症、7～10 点の場合を中等症、11 点以上の場合を重症と定義。

治療中に発現した胃腸炎の重症度判定のための 20 点評価法（Vesikari score）

症状	評点
通常よりも軟らかい便の継続日数	
1 - 4	1
5	2
≥ 6	3
通常よりも軟らかい便の 1 日の排便回数(最高)	
1 - 3	1
4 - 5	2
≥ 6	3
嘔吐の継続日数	
1	1
2	2
≥ 3	3

1日の嘔吐回数（最高）	
1	1
2-4	2
≥5	3
発熱*	
腋窩体温	
36.6 - 37.9℃	1
38.0 - 38.4℃	2
≥38.5℃	3
脱水	
1-5%	2
≥6%	3
処置	
輸液	1
入院	2

* 最高体温

(Scand J Infect Dis, 22 (3) ; 259-267, 1990. 一部改訂)

＜海外臨床試験＞

(1) 有効性（予防効果）を検討した大規模臨床試験：Rota-036 試験⁶⁾

健康乳児 3874 例（本剤群 2572 例、プラセボ群 1302 例）を有効性評価集団とした二重盲検比較試験（ヨーロッパにて実施）におけるロタウイルス胃腸炎及び重症ロタウイルス胃腸炎（Vesikari score *が11点以上）に対する型別の予防効果は、それぞれ 58.3～89.5%、84.7～96.4%であった。

(2) 早期産児を対象とした安全性を検討した臨床試験：Rota-054 試験

在胎 27～36 週で出生した早期産児（1009 例）を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である重篤な有害事象の発現率に本剤群とプラセボ群で違いは認められず、腸重積症の報告も認められなかった。また、安全性プロファイルも同様であった。

(3) 3 年までの有効性を検討した臨床試験：Rota-028/ 029/ 030 試験⁷⁾

健康乳児 10519 例（本剤群 5263 例、プラセボ群 5256 例）を有効性評価集団とした二重盲検比較試験において、副次評価項目である 3 歳になるまでの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果〔95% 信頼区間：p 値〕は 96.9%〔88.3, 99.6：p<0.001〕であった。

(4) HIV 感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験：Rota-022 試験⁸⁾

無症候性又は軽症の HIV 感染乳児（100 例）を対象とした二重盲検試験において、主要評価項目である各接種後の副反応（グレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢）の発現は、本剤群とプラセボ群で同様であった。

(5) 腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験：Rota-023 試験⁹⁾

健康乳児 63225 例（本剤群 31673 例、プラセボ群 31552 例）を対象に、各接種後 31 日以内での腸重積症発症を安全性主要評価項目とした二重盲検試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して腸重積症発症リスクの増加は認められず、また、1 歳時までの相対リスクは 0.28〔95% 信頼区間：0.10, 0.81〕であった。有効性の主要評価項目である 1 歳になるまでの重症ロタウイルス胃腸炎（Vesikari score *が11点以上）に対する予防効果は 84.7%〔95% 信頼区間：71.7, 92.4：p<0.001〕であった（有効性評価部分集団 17867 例：本剤群 9009 例、プラセボ群 8858 例）。

V. 治療に関する項目

(6) 双生児を対象にワクチン株の水平伝播を検討した臨床試験：Rota-052 試験

健康双生児（100組、計200例）を対象とした二重盲検試験（双生児の一方に本剤、他方にプラセボを接種）において、プラセボ接種者18.8% [95%信頼区間：10.9, 29.0] の糞便検体にワクチン由来株が認められた（主要評価項目）。また、安全性プロファイルは本剤接種群とプラセボ群において同様であり、ワクチン株の水平伝播と胃腸症状などに関連性は認められなかった。

<他のワクチンとの相互作用>

海外臨床試験において本剤は海外で使用されている他のワクチンと同時に接種した場合、他のワクチンの免疫応答及び安全性に影響を与えないことを確認している。また、本剤の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果ならびにポリオの中和抗体価に影響は与えなかったものの、本剤と経口生ポリオワクチン（OPV）を同時に接種した場合に、本剤ならびにOPVの免疫原性（GMC）にわずかな低下が認められた（海外臨床試験において同時接種されたワクチンは臨床データパッケージを参照）。

尚、Bacille Calmette-Guérin（BCG）ワクチンと本剤の同時接種時の免疫原性及び安全性への影響は検討されていないものの、海外臨床試験において本剤と経皮BCGワクチンの同時接種を行った経験がある（国内臨床試験における経験はない）。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料無し

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<外国人のデータ>

Rota-005 試験¹⁰⁾：

海外第Ⅱ相試験では、異なるウイルス量（ $10^{5.6}$ CCID₅₀ 又は $10^{6.8}$ CCID₅₀）を2ヵ月間隔で2回接種した際のヒトロタウイルスワクチンの免疫獲得及び安全性について評価した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、3群並行試験（アメリカ、カナダ）
対象	ロタウイルス感染の既往がない健康乳児 ・ 組入れ被験者数：529名（内訳：ヒトロタウイルスワクチン $10^{5.6}$ CCID ₅₀ 群（HRV 5.6 群）212名、 $10^{6.8}$ CCID ₅₀ 群（HRV 6.8 群）209名およびプラセボ群108名）
主な登録基準	・ 在胎（36～42週）後に出生の乳児 ・ 初回接種時に生後6～12週
主な除外基準	・ 免疫不全または免疫抑制薬を使用 ・ ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・ 慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：生後2及び4ヵ月（2回） 評価期間：10～12ヵ月
主要評価項目	・ 2回目接種後2ヵ月で免疫を獲得した（ワクチン接種後の血清抗RV IgA抗体が20U/mL以上の抗体価を示した、またはワクチン接種後に採取した糞便検体にワクチンウイルスの排出が検出された）被験者の割合 ・ 各回接種後15日以内の観察期間中の、グレード2または3の発熱、嘔吐または下痢の発現
副次評価項目	・ 同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価 ・ 血清抗体陽性の状態および血清抗RV血清IgA抗体の幾何平均抗体価（GMTs）に関して、母乳で育てられた乳児と乳児用人工乳で育てられた乳児とで比較 ・ 全治験期間を通しての重篤な有害事象の発現

結果	主要評価項目 免疫を獲得した被験者の割合について、HRV 5.6 群と HRV 6.8 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.153)。																					
	免疫を獲得した被験者の割合 (ATP 免疫原性評価対象集団)																					
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th colspan="3">免疫獲得</th> </tr> <tr> <th>n/N</th> <th>%</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HRV 5.6 群</td> <td>128/157</td> <td>81.5</td> <td rowspan="2">0.153</td> </tr> <tr> <td>HRV 6.8 群</td> <td>132/150</td> <td>88.0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>4/63</td> <td>6.3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			群	免疫獲得			n/N	%	p 値	HRV 5.6 群	128/157	81.5	0.153	HRV 6.8 群	132/150	88.0	プラセボ群	4/63	6.3	
	群	免疫獲得																				
		n/N	%	p 値																		
	HRV 5.6 群	128/157	81.5	0.153																		
	HRV 6.8 群	132/150	88.0																			
	プラセボ群	4/63	6.3																			
	N= 検査可能例数、n= 検査陽性例数																					
	各回のワクチン接種後 15 日間に、重症度がグレード 2 または 3 と判定された発熱、嘔吐または下痢が発現した被験者の割合は、各ヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群間で統計学的に有意な差は認められなかった (p>0.10)。																					
接種後 15 日間にグレード 2 または 3 の発熱、嘔吐又は下痢が発現した被験者の割合 (TVC)																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th colspan="3">グレード 2 または 3 の発熱、嘔吐又は下痢^{注1)} の発現</th> </tr> <tr> <th>n/N</th> <th>% (95% CI)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HRV 5.6 群</td> <td>41/212</td> <td>19.3 (14.3-25.3)</td> <td>0.383</td> </tr> <tr> <td>HRV 6.8 群</td> <td>45/209</td> <td>21.5 (16.2-27.7)</td> <td>0.670</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>26/108</td> <td>24.1 (16.4-33.3)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			群	グレード 2 または 3 の発熱、嘔吐又は下痢 ^{注1)} の発現			n/N	% (95% CI)	p 値	HRV 5.6 群	41/212	19.3 (14.3-25.3)	0.383	HRV 6.8 群	45/209	21.5 (16.2-27.7)	0.670	プラセボ群	26/108	24.1 (16.4-33.3)	
群	グレード 2 または 3 の発熱、嘔吐又は下痢 ^{注1)} の発現																					
	n/N	% (95% CI)	p 値																			
HRV 5.6 群	41/212	19.3 (14.3-25.3)	0.383																			
HRV 6.8 群	45/209	21.5 (16.2-27.7)	0.670																			
プラセボ群	26/108	24.1 (16.4-33.3)																				
N= 検査可能例数、n= 検査陽性例数																						
注 1) グレード 2 または 3 の発熱、嘔吐又は下痢: 腋窩、口腔内検温にて > 38.0°C、2 回 / 日以上以上の嘔吐、通常より緩い便が 4 回 / 日以上。																						
副次評価項目 ・ 同時接種した定期予防接種ワクチンに対する血清抗体保有率 / 血清抗体陽性率および幾何平均抗体濃度 (GMC) は、HRV 5.6 群、HRV 6.8 群およびプラセボ群で類似していた。 ・ ATP 免疫原性評価対象集団での探索的ロジスティック回帰分析の結果から、母乳による授乳は免疫獲得に影響を与えることが示された (p=0.0031)。 ・ 総ワクチン接種集団 (TVC) で各回接種後、15 日間の観察期間中に各特定有害事象を報告した被験者の割合は、両ヒトロタウイルス群間および HRV 5.6 群とプラセボ群間で統計学的に有意な差は認められなかった (P>0.10, Fisher の両側正確検定)。																						

(Pediatr Infect Dis J, 24 (6) : 481- 488, 2005.)

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法・用量は、乳児に通常、4 週間以上の間隔において 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<外国人のデータ>

Rota-006 試験¹¹⁾：

海外後期第 II 相臨床試験では、異なるウイルス量 (10^{5.3}、10^{5.6} および 10^{6.6}CCID₅₀) のヒトロタウイルスワクチンを 2 ヶ月間隔で 2 回接種した場合 (DTPw-HBV および Hib ワクチンを同時接種) の有効性、免疫原性、副反応および安全性を評価した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行 4 群間均等割付け試験 (ブラジル、メキシコ、ベネズエラ)
対象	ロタウイルス感染の既往のない健康乳児 ・ ヒトロタウイルスワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受ける部分集団： 組入れ被験者数：2,155 名 ヒトロタウイルスワクチン 10 ^{5.3} CCID ₅₀ 群 (HRV 5.3 群)：538 名、10 ^{5.6} CCID ₅₀ 群 (HRV 5.6 群)：540 名、10 ^{6.6} CCID ₅₀ 群 (HRV 6.6 群)：540 名、プラセボ群：537 名 ・ ヒトロタウイルスワクチンまたはプラセボの 3 回接種を受ける部分集団： 被験者数：121 名

V. 治療に関する項目

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・在胎 36～42 週の正期産で出生または出生時体重が 2,000g を超える者 ・初回接種時に生後 6～12 週 																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫不全または免疫抑制薬の使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する 																								
試験方法	接種期間：生後 2 及び 4 ヶ月（2 回） （ブラジルでは、一部の被験者が治験ワクチンを 3 回接種した。） 評価期間：約 10 ヶ月（最長 22 ヶ月）																								
主要評価項目	第 1 期有効性観察期間（2 回目接種 2 週間後から生後 1 年までの期間）に発現したすべてのロタウイルス胃腸炎（ロタウイルス胃腸炎の定義は、2 回目接種 2 週間後以降に発症し、糞便検体から ELISA 法によりロタウイルスが検出された胃腸炎）																								
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・第 1 期有効性観察期間終了時まで発現した重症ロタウイルス胃腸炎 ・第 1 期有効性観察期間終了時までのワクチン株とは異なったウイルス型のロタウイルス胃腸炎 ・各回接種後 15 日間に発現した特定有害事象*（咳嗽／鼻水、下痢、発熱、ぐずり、食欲のなさ、嘔吐）の発現 * 治験ワクチン接種後に発現することが予測される有害事象 ・各回接種後 43 日間での、特定外有害事象の発現 ・母乳栄養児と人工栄養児における免疫獲得および血清抗 RV 血清 IgA 抗体の幾何平均濃度（GMC） ・同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価 																								
結果	<p>主要評価項目 第 1 期有効性観察期間中にすべてのロタウイルス胃腸炎を報告した被験者の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群および各ヒトロタウイルスワクチン群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に少なかった（Fisher の両側正確検定）。第 1 期有効性観察期間中のすべてのロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性（ATP 有効性評価対象集団）は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">第 1 期有効性観察期間のロタウイルス胃腸炎の発症率及び予防効果 （ATP 有効性評価対象集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>HRV 5.3 群 N=468</th> <th>HRV 5.6 群 N=460</th> <th>HRV 6.6 群 N=464</th> <th>HRV 併合 N=1,392</th> <th>プラセボ N=454</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発症 例数 (%)</td> <td>21 (4.5)</td> <td>22 (4.8)</td> <td>15 (3.2)</td> <td>58 (4.2)</td> <td>49 (10.8)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>予防 効果 % (95%CI)</td> <td>58.4 (29.4-76.3)</td> <td>55.7 (25.3-74.5)</td> <td>70.0 (45.7-84.4)</td> <td>61.4 (42.3-74.1)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>予防効果 = $[1 - (\text{本剤群の胃腸炎発現率} / \text{プラセボ群の胃腸炎発現率})] \times 100$</p> <p>副次評価項目 有効性： <ul style="list-style-type: none"> ・第 1 期有効性観察期間中、重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合およびロタウイルス胃腸炎のため入院した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群および各ヒトロタウイルス群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なかった（$p < 0.05$、Fisher の両側正確検定）。 ・G1 型に起因するすべておよび重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なかった（$p < 0.05$、Fisher の両側正確検定）。 ・非 G1 型（G2、G3、G4 または G9 型のいずれか）に起因するすべておよび重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なく（$p < 0.05$、Fisher の両側正確検定）、ヒトロタウイルスワクチンによる交差防御を示した。 安全性： <ul style="list-style-type: none"> ・いずれの群でも、咳嗽／鼻水、発熱およびぐずりの発現率が高く、下痢の発現率が高かった。重症度グレード 2 および 3 の嘔吐が HRV 5.3 群（8.4%）に比べて、HRV 5.6 群（12.4%）で高かった（$p = 0.036$、Fisher 両側正確検定）ことを除いて、特定有害事象の発現率はすべての群で類似していた。 ・HRV 5.3 群の 350 名（65.1%）、HRV 5.6 群の 354 名（65.6%）、HRV 6.6 群の 328 名（60.7%）およびプラセボ群の 342 名（63.7%）に 1 件以上の特定外有害事象が発現した。特定外有害事象の発現率は、ヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群とで類似していた。 </p>		HRV 5.3 群 N=468	HRV 5.6 群 N=460	HRV 6.6 群 N=464	HRV 併合 N=1,392	プラセボ N=454	発症 例数 (%)	21 (4.5)	22 (4.8)	15 (3.2)	58 (4.2)	49 (10.8)	p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—	予防 効果 % (95%CI)	58.4 (29.4-76.3)	55.7 (25.3-74.5)	70.0 (45.7-84.4)	61.4 (42.3-74.1)	—
	HRV 5.3 群 N=468	HRV 5.6 群 N=460	HRV 6.6 群 N=464	HRV 併合 N=1,392	プラセボ N=454																				
発症 例数 (%)	21 (4.5)	22 (4.8)	15 (3.2)	58 (4.2)	49 (10.8)																				
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—																				
予防 効果 % (95%CI)	58.4 (29.4-76.3)	55.7 (25.3-74.5)	70.0 (45.7-84.4)	61.4 (42.3-74.1)	—																				

結果	<p>免疫原性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトロタウイルスワクチン接種では、完全人工乳、部分母乳、ワクチン接種前1時間以内の授乳及びワクチン接種後30分以内の授乳という分類で検討したところ、授乳方法及び授乳タイミングのいずれも免疫獲得への影響は認められなかった。 ・第1期有効性観察期間終了時のすべての定期予防接種抗原に対する抗体価のデータは、ヒトロタウイルスワクチン3群とプラセボ（対照）で類似していた。 ・3種類のウイルス量（$10^{5.3}$、$10^{5.6}$ および $10^{6.6}$CCID₅₀）のワクチンを用いて免疫原性を評価したところ、血清抗体陽転率および免疫獲得率はともにウイルス量依存的に高くなり、ウイルス量 $10^{5.6}$ CCID₅₀ 以上では血清抗体陽転率は飽和する傾向が観察された。これらの結果から、$10^{5.6}$ CCID₅₀ 以上のウイルス量を用いることでワクチンの免疫原性が十分に得られることが明らかになった。
----	---

(Pediatr Infect Dis J, 24 (9) ; 807-816, 2005.)

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法・用量は、乳児に通常、4週間以上の間隔を
おいて2回経口接種し、接種量は毎回1.5mLである。

2) 比較試験

<外国人のデータ>

Rota-036 試験⁶⁾：

海外後期第Ⅲ相試験では、定期予防接種ワクチンとヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}$ CCID₅₀ の2回の同時接種における有効性、安全性および免疫原性を評価した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験（チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、スペインの6カ国の多施設）
対象	健康乳児 ワクチン接種被験者数：3,994名（ヒトロタウイルスワクチン群（HRV群）2,646名およびプラセボ群1,348名）
主な登録基準	初回接種時に生後6～14週かつ出生時体重2,000g超の健康な乳児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫不全または免疫抑制薬の使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：1～2ヵ月間隔で2回経口接種（各国の定期予防接種と同時接種） 評価期間：約20ヵ月
主要評価項目	第1期有効性観察期間（2回目接種の2週間後から最初のロタウイルス流行シーズン終了までの間）に流行している野生型ロタウイルス株による全てのロタウイルス胃腸炎に対する予防効果
副次評価項目	<p>第1期有効性観察期間（2回目接種の2週間後から最初のロタウイルス流行シーズン終了までの間）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・流行している野生型ロタウイルス株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 ・分離された各型別ロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 <p>第2期有効性観察期間（2回目接種の2週間後から翌年のロタウイルス流行シーズン終了までの間）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・流行している野生型ロタウイルス株による全てのロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 ・分離された各型別ロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全被験者での全試験期間中の重篤な有害事象の発現 <p>免疫原性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトロタウイルスワクチンの2回接種後の血清抗ヒトロタウイルスIgA抗体陽転率及び抗体価 ・同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価

V. 治療に関する項目

結果	<p>主要評価項目及び副次評価項目 有効性評価集団におけるロタウイルス胃腸炎及び重症ロタウイルス胃腸炎（Vesikari score が 11 点以上）に対する型別の予防効果は下記のとおりであった。</p> <p>ロタウイルス型別の予防効果（TVC）</p>		
	HRV ワクチン（N=2572） プラセボ（N=1302）	ロタウイルス胃腸炎 予防効果（%） ^{注1）} 〔95% 信頼区間：p 値〕 ^{注2）}	重症ロタウイルス 胃腸炎予防効果（%） ^{注1）} 〔95% 信頼区間：p 値〕 ^{注2）}
	主要評価項目：生後 1 年目までの有効性		
	全ての型	87.1 〔79.6, 92.1 : p<0.001〕	95.8 〔89.6, 98.7 : p<0.001〕
	探索的評価項目：生後 2 年目までの有効性		
	全ての型	78.9 〔72.7, 83.8 : p<0.001〕	90.4 〔85.1, 94.1 : p<0.001〕
	G1P [8]	89.5 〔82.5, 94.1 : p<0.001〕	96.4 〔90.4, 99.1 : p<0.001〕
	G2P [4]	58.3 〔10.1, 81.0 : p=0.02〕	85.5 〔24.0, 98.5 : p=0.009〕
	G3P [8]	84.8 〔41.0, 97.3 : p=0.002〕	93.7 〔52.8, 99.9 : p=0.001〕
	G4P [8]	83.1 〔55.6, 94.5 : p<0.001〕	95.4 〔68.3, 99.9 : p<0.001〕
	G9P [8]	72.5 〔58.6, 82.0 : p<0.001〕	84.7 〔71.0, 92.4 : p<0.001〕
	<p>注 1) 予防効果 = $[1 - (\text{HRV ワクチン群の胃腸炎発現率} / \text{プラセボ群の胃腸炎発現率})] \times 100$ 注 2) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側 p 値（フィッシャーの正確検定 有意水準 $\alpha = 0.05$）</p>		
	<p>副次評価項目 安全性： ヒトロタウイルスワクチン群で 5.5%（145 例 / 2646 例）、プラセボ群で 7.0%（95 例 / 1348 例）の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。</p> <p>免疫原性： ・ 2 回目接種 1～2 ヶ月後のヒトロタウイルスワクチン群の血清抗ロタウイルス IgA 抗体陽転率は 86.5%（95% 信頼区間：83.9～88.8%）であり、プラセボ群では 6.7%（95% 信頼区間：4.5～9.5%）であった。 ・ ヒトロタウイルスワクチンは、定期予防接種ワクチンと同時接種した場合に、定期予防接種ワクチンに含まれるいずれの抗原の免疫原性にも影響を及ぼさないと考えられた。</p>		

(Lancet, 370 ; 1757-1763, 2007.)

* 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。

＜外国人のデータ＞

Rota-028/029/030 試験⁷⁾：

海外第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}$ CCID₅₀ の2回接種を定期予防接種ワクチンと同時に接種した場合の、2回目接種後2週目から2歳時までの期間における、流行しているロタウイルス野生株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果及び安全性について検討した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験、多施設共同試験（香港、シンガポール、台湾の3カ国21施設）
対象	健康乳児 ワクチン接種被験者数：10,708名（ヒトロタウイルスワクチン群5,359名およびプラセボ群5,349名）
主な登録基準	・初回接種時に生後6～12週（シンガポールでは生後11～17週）の健康な乳児
主な除外基準	・免疫不全または免疫抑制薬を使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：1～2ヵ月間隔で2回経口接種（各国の定期予防接種と同時接種） 評価期間：22ヵ月、追跡34ヵ月
主要評価項目	・2回目接種後2週目から2歳時までの期間中、RV野生株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 ・ワクチンの各回接種後31日以内（0～30日目）の確定診断された腸重積症の発現
副次評価項目	・全被験者での初回接種から2歳時までの期間中の確定診断された腸重積症の発現 ・追加試験で3歳時までの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 ・ヒトロタウイルスワクチンの2回接種後の血清抗ロタウイルスIgA抗体価
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性評価集団10,519例（ヒトロタウイルスワクチン群5,263例、プラセボ群5,256例）において、2歳になるまでの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果〔95%信頼区間：p値〕は96.1%〔85.1, 99.5：p<0.001〕であった。 ・ワクチンの各回接種後31日以内（0～30日目）に確定診断された腸重積症の発現はなかった。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンの各回接種後2年の間にヒトロタウイルスワクチン群で8例、プラセボ群で4例の腸重積症が報告されたが、プラセボ群と比較してヒトロタウイルスワクチン群で腸重積症発症のリスクの増加は認められなかった。 ・ヒトロタウイルスワクチン2回接種後1～2ヵ月で、血清抗ロタウイルスIgA抗体陽転率は93.9%（95%CI：87.9-97.5%）、プラセボ群では0.8%（95%信頼区間：0.0-4.4%）であった。 ・3歳になるまでの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果〔95%信頼区間：p値〕は96.9%〔88.3, 99.6：p<0.001〕であった。

(Vaccine, 27 (43) ; 5936-5941, 2009.)

* 主要な海外有効性確認試験は実施国の輸送・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。

V. 治療に関する項目

<外国人のデータ>

Rota-061 試験：

海外後期第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルス（HRV）ワクチン液剤の免疫原性及び副反応を、凍結乾燥製剤と比較した。

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、並行4群間比較試験（フィンランドの多施設）																																						
対象	ロタウイルス感染の既往のない健康な乳児 ワクチン接種被験者数：1,200名（HRVワクチン液剤ロットA群298名、液剤ロットB群302名、液剤ロットC群300名及び凍結乾燥製剤群300名）																																						
主な登録基準	初回接種時に生後10～17週かつ出生時体重2,000g超の健康な乳児																																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫不全または免疫抑制薬を使用 ・HRVワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する 																																						
試験方法	接種期間：生後3ヵ月時及び4ヵ月時に経口接種（各国の定期予防接種と同時接種） 評価期間：約7ヵ月																																						
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・2回目接種1ヵ月後の血清抗RV IgA抗体陽転率 ・各HRVワクチン液剤群の2回目接種1ヵ月後の血清抗RV IgA抗体価 																																						
副次評価項目	安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・各回接種後8日間の観察期間中（0～7日）での各特定有害事象の発現 ・各回接種後31日間（0～30日）での特定外有害事象の発現 ・初回接種から最終接種6ヵ月後までの重篤な有害事象の発現 																																						
結果	主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・2回接種後の血清抗RV IgA抗体陽転率は、凍結乾燥製剤群で90.5%（228/252例）及び液剤群併合群で88.6%（661/746例）であり、その差及び差の95%信頼区間は1.87[-2.85,5.83]と、液剤併合群の凍結乾燥製剤群に対する非劣勢が示された。 ・血清抗RV IgA抗体の幾何平均抗体濃度（GMC）は下表の通りであり、ロットA群、B群、C群のすべての組み合わせについて、GMC比の95%信頼区間は[0.5,2]の範囲内にあったことから、ロット間の一貫性が示された。 <p style="text-align: center;">ワクチン液剤の3ロット中2ロットずつのすべての組み合わせ群間での血清抗RV抗体GMC比（ATP免疫原性評価対象集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>N</th> <th>GMC</th> <th>群</th> <th>N</th> <th>GMC</th> <th>GMC比</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A群</td> <td>242</td> <td>384.4</td> <td>B群</td> <td>260</td> <td>418.8</td> <td>0.92</td> <td>[0.67,1.26]</td> </tr> <tr> <td>A群</td> <td>242</td> <td>384.4</td> <td>C群</td> <td>244</td> <td>324.4</td> <td>1.19</td> <td>[0.86,1.64]</td> </tr> <tr> <td>B群</td> <td>260</td> <td>418.8</td> <td>C群</td> <td>244</td> <td>324.4</td> <td>1.29</td> <td>[0.94,1.77]</td> </tr> </tbody> </table>							群	N	GMC	群	N	GMC	GMC比	95%信頼区間	A群	242	384.4	B群	260	418.8	0.92	[0.67,1.26]	A群	242	384.4	C群	244	324.4	1.19	[0.86,1.64]	B群	260	418.8	C群	244	324.4	1.29	[0.94,1.77]
群	N	GMC	群	N	GMC	GMC比	95%信頼区間																																
A群	242	384.4	B群	260	418.8	0.92	[0.67,1.26]																																
A群	242	384.4	C群	244	324.4	1.19	[0.86,1.64]																																
B群	260	418.8	C群	244	324.4	1.29	[0.94,1.77]																																

結果	副次評価項目 安全性： 有害事象は、いずれかの接種回後8日間に、液剤ロットA群95.0%（283/298例）、液剤ロットB群95.0%（287/302例）、液剤ロットC群91.7%（275/300例）、液剤併合群93.9%（845/900例）、凍結乾燥製剤群93.0%（279/300例）に認められた。液剤併合群及び凍結乾燥製剤群に接種後8日間に発現した有害事象を表に示す。									
	いずれかの接種回後に発現した特定有害事象（TVC）									
			液剤併合群 N=900				凍結乾燥製剤群 N=299			
			有害事象		副反応		有害事象		副反応	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	咳嗽／鼻水 Cough/runny nose		413	45.9	351	39	149	49.8	127	42.5
	下痢 Diarrhoea		45	5	45	5	11	3.7	10	3.3
	発熱 Fever		337	37.4	327	36.3	110	36.8	107	35.8
	ぐずり Fussiness/ irritability		761	84.6	755	83.9	249	83.3	247	82.6
	食欲のなさ Loss of appetite		335	37.2	323	35.9	101	33.8	96	32.1
嘔吐 Vomiting		190	21.1	185	20.6	73	24.4	68	22.7	
いずれかの接種後、31日間に発現した特定外有害事象は、液剤ロットA群47.7%（142/298例）、液剤ロットB群48.0%（145/302例）、液剤ロットC群47.3%（142/300例）、液剤併合群47.7%（429/900例）、凍結乾燥製剤群53.0%（159/300例）に認められた。副反応は液剤ロットA群19.1%（57/298例）、液剤ロットB群17.5%（53/302例）、液剤ロットC群18.7%（56/300例）、液剤併合群18.4%（166/900例）、凍結乾燥製剤群20.3%（61/300例）に認められた。 2回目接種後6ヵ月までに認められた重篤な有害事象は18例で、全て治験薬接種との因果関係は否定された。										

* 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。

3) 安全性試験

<外国人のデータ>

Rota-023 試験⁹⁾：

海外後期第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}$ CCID₅₀ を2回接種したときの主として腸重積症に対する安全性の評価を行った。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験、多施設国際共同試験（アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ドミニカ、ホンジュラス、メキシコ、ニカラグア、パナマ、ペルー、ベネズエラ、フィンランド計12ヵ国）
対象	健康な乳児 ・ワクチン接種被験者数：63,225名（ヒトロタウイルスワクチン群31,673名、プラセボ群31,552名）
主な登録基準	初回接種時に生後6～12週（チリでは生後6～13週）の健康乳児
主な除外基準	・免疫不全または免疫抑制薬を使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：1～2ヵ月間隔で2回経口接種 評価期間：初回接種から22ヵ月
主要評価項目	・各ヒトロタウイルスワクチン接種後31日以内（0～30日目）に確定診断された腸重積症の発現 ・有効性評価部分集団で、2回接種後2週目から1歳時までの野生型ロタウイルス株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有効性評価部分集団を対象とした初回接種から1歳時までの確定診断された腸重積症の発現。 																																															
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 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25件（ヒトロタウイルスワクチン群9件およびプラセボ群16件）のうち、13例が各接種後31日以内（0～30日目）の症例であった。 ワクチン接種後31日以内におけるヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群での腸重積症発症のリスク差及び相対リスクは下記のとおりであり、プラセボ群と比較しヒトロタウイルスワクチン群で腸重積症発症リスクの増加は認められなかった。 <p>接種後31日以内における腸重積症発症リスク増加に関する安全性の要約</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">腸重積症発症例数及び率</th> <th rowspan="3">リスク差 /10,000 〔95%CI〕^{注1)}</th> <th rowspan="3">相対リスク 値 〔95%CI〕^{注1)}</th> <th rowspan="3">p値^{注2)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2">HRV ワクチン</th> <th colspan="2">プラセボ</th> </tr> <tr> <th>例</th> <th>/10,000</th> <th>例</th> <th>/10,000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>いずれかの接種回</td> <td>6</td> <td>1.9</td> <td>7</td> <td>2.2</td> <td>-0.32 〔-2.91, 2.18〕</td> <td>0.85 〔0.30, 2.42〕</td> <td>0.776</td> </tr> <tr> <td>1回目接種後</td> <td>1</td> <td>0.3</td> <td>2</td> <td>0.6</td> <td>-0.32 〔-2.03, 1.20〕</td> <td>0.5 〔0.07, 3.80〕</td> <td>0.561</td> </tr> <tr> <td>2回目接種後</td> <td>5</td> <td>1.7</td> <td>5</td> <td>1.7</td> <td>-0.01 〔-2.48, 2.45〕</td> <td>0.99 〔0.31, 3.21〕</td> <td>0.994</td> </tr> </tbody> </table> <p>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: 両群の発現率が等しい、有意水準$\alpha=0.05$)</p> <p>ワクチン接種から腸重積症発現までの期間にヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群において差は認められなかった。腸重積症診断時の年齢(中央値)は両群で同様であった。もっとも多く認められた症状は両群とも、嘔吐、血便および腹部膨満であった。また、ラテンアメリカ諸国10カ国の被験者15,183名(ヒトロタウイルスワクチン群7,669名およびプラセボ群7,514名)を部分集団として、初回接種から生後24ヵ月に達するまでに発現し確定診断されたすべての腸重積症を検討した結果、ヒトロタウイルスワクチン群(4件)においてプラセボ群(11件)と比較して、確定診断される腸重積症の発現リスクが増加することはなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の評価部分集団17,867例(ヒトロタウイルスワクチン群9,009例、プラセボ群8,858例)において、主要評価項目である1歳になるまでの重症ロタウイルス胃腸炎(Vesikari scoreが11点以上)に対する予防効果は84.7%〔95%信頼区間: 71.7, 92.4: $p<0.001$〕であった。 <p>副次評価項目 初回接種時から1歳時までに確定診断された腸重積症の発症リスクが、プラセボ群と比べヒトロタウイルスワクチン群で増大することはなかった。</p>									腸重積症発症例数及び率				リスク差 /10,000 〔95%CI〕 ^{注1)}	相対リスク 値 〔95%CI〕 ^{注1)}	p値 ^{注2)}	HRV ワクチン		プラセボ		例	/10,000	例	/10,000	いずれかの接種回	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〕	0.5 〔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
		腸重積症発症例数及び率				リスク差 /10,000 〔95%CI〕 ^{注1)}	相対リスク 値 〔95%CI〕 ^{注1)}	p値 ^{注2)}																																								
		HRV ワクチン		プラセボ																																												
		例	/10,000	例	/10,000																																											
	いずれかの接種回	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〕	0.5 〔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																																									
(N Engl J Med, 354 (1) ; 11-22, 2006.)																																																
<p>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。</p>																																																

4) 患者・病態別試験

- 早期産児を対象とした安全性を検討した臨床試験：Rota-054 試験
臨床効果の項の〈海外臨床試験〉(2)を参照。
- HIV感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験：Rota-022 試験⁸⁾
臨床効果の項の〈海外臨床試験〉(4)を参照。
- 双生児を対象にワクチン株の水平伝播を検討した臨床試験：Rota-052 試験
臨床効果の項の〈海外臨床試験〉(6)を参照。

・母乳の影響

Rota-005 試験では、人工乳哺育児と比べて母乳哺育児では HRV5.6 群、HRV6.8 群ともに免疫獲得率が低かったが、Rota-006 試験では完全人工乳、部分母乳、ワクチン接種前 1 時間以内の授乳及びワクチン接種後 30 分以内の授乳という分類で検討したところ、授乳方法及び授乳タイミングのいずれも免疫獲得への影響は認められなかった。また、Rota-036 試験では、母乳哺育児でロタウイルス胃腸炎予防効果の低下は確認されなかったこと、また、母乳哺育とロタウイルス免疫獲得率低下の関連性は確認されていないとの報告 (Acta Paediatrica, 82 (3) ; 223-227, 1993.) もあることから、本剤接種前後に母乳の制限をする必要はないと考える。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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又は軽減することが認められている。

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。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¹²⁾。

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性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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

該当資料なし

2) In vitro における成績

現在、ヒトロタウイルス疾患に対するヒトワクチンの予防効果を評価するための適切な動物モデルが無いことから、ロタウイルスに対する予防効果を目的とした効力を裏付ける試験は実施しなかった。しかしながら、ヒトロタウイルスに対する反応性の確認および毒性試験に使用する適切な動物種を選定する目的で、ラットの感受性を検討した。

3) 動物における成績

5及び21日齢F344ラットにヒトロタウイルス（RIX4414株）又はRIX4414株と同じG1P [8] に分類されるヒトロタウイルスであるWa株を2週間間隔で2回経口投与し、日齢によるヒトロタウイルスに対する感受性の違いを検討した結果、動物の日齢およびロタウイルス株にかかわらず、下痢およびウイルス排出は認められなかった。5日齢ではいずれのヒトロタウイルス株においても抗ウイルス抗体（ELISA法）は検出されなかったが、21日齢では投与14および28日後のいずれにおいてもWa株では低レベル、RIX4414株では高レベルの抗ウイルス抗体が検出され、抗体陽転が確認された。以上より、21日齢F344ラットのRIX4414株に対する感受性は、5日齢より高いことが示された。

F344 ラットに 2 週間間隔で 2 回経口投与した時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）
RV：ロタウイルス

雌雄 21 日齢 F344 ラットにヒトロタウイルス（RIX4414 株）を単独あるいは緩衝剤として粒径の異なる炭酸カルシウムとともに 2 週間間隔で 2 回経口投与し、免疫原性および免疫獲得に対する緩衝剤の影響を検討した結果、初回投与後 14 日後では投与群に関わらず抗体陽転（抗体価が 2 倍以上上昇）は認められなかった。一方、2 回目投与 28 日後では 10^6 ffu を投与した RIX4414 株単独群、小粒径及び大粒径 CaCO_3 添加群で抗体陽転が認められ、抗体陽転率はそれぞれ 80、20 および 80% であった。以上より、ウイルス量 10^6 ffu でのみ免疫獲得が認められ、免疫獲得に緩衝剤の関与はなかった。

F344 ラットに 2 週間間隔で 2 回経口投与した時の抗体陽転率

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
	♂	♀	♂	♀	
HRV 10^4 ffu + 小粒径 CaCO_3	0/1	0/4	0/1	0/4	0%
HRV 10^5 ffu + 小粒径 CaCO_3	0/3	0/2	0/3	0/2	0%
HRV 10^6 ffu + 小粒径 CaCO_3	0/2	0/3	1/2	0/3	20%
HRV 10^4 ffu + 大粒径 CaCO_3	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV 10^5 ffu + 大粒径 CaCO_3	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV 10^6 ffu + 大粒径 CaCO_3	0/2	0/3	1/2	3/3	80%
HRV 10^6 ffu	0/1	0/4	0/1	4/4	80%
小粒径 CaCO_3	0/2	0/3	0/2	0/3	0%

HRV：ヒトロタウイルス

雌雄 20～21 日齢 F344 ラットに生理食塩液、炭酸カルシウム、ヒトロタウイルス単独（RIX4414 株： $10^{6.1}$ ffu）又はヒトロタウイルスワクチン（HRV： $10^{6.7}$ ffu + 炭酸カルシウム）を 2 週間間隔で 4 回経口投与し、免疫原性および糞中のウイルス排出を検討した結果、ヒトロタウイルス単独群およびヒトロタウイルスワクチン群の抗体陽転率（10 匹の 21 日齢無処置ラットの抗ウイルス抗体の平均値と標準偏差の 3 倍の和を上回った場合に抗体陽転）はそれぞれ 20 および 10%、ウイルス排出率はそれぞれ 20 および 80% であり、免疫獲得が認められた。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

F344 ラットに2週間間隔で4回投与した時の抗体陽転率およびウイルス排出率

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	

HRV：ヒトロタウイルス

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

ヒトでの臨床試験（Rota-004、006、023、036 試験）で2回接種後ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果はロタウイルス胃腸炎の発症頻度の高い生後2年間持続することが確認されている。さらに、Rota-028/029/030 試験では、ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が生後3年間持続することが確認された。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液—胎盤関門通過性
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【接種不相当者】（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

<解説>

予防接種法第7条（予防接種を行ってはならない場合）及び予防接種法施行規則の第2条（予防接種を受けることが適当でない者）に定められた者を参考に設定した。

- (1) 「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に発熱は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種の中止を原則とする。
- (2) 一般に、発熱を呈している者（前述）や急性疾患にかかっている者は、回復するまで接種を延期する。その理由は、もとの病気がどう進展するかをみる必要があり、ワクチンの副反応と、もとの疾患の症状が重くなることを懸念し、さらにもとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。
- (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の接種により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の接種に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の接種を行わない。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株）
添加物	精製白糖（安定剤）、アジピン酸（緩衝剤）、水酸化ナトリウム（緩衝剤）、ダルベッコ変法イーグル培地（希釈剤）

- (4)、(5) 海外市販後において、本剤接種後に腸重積症を再発した症例が報告されている。健康乳児を対象とした本剤の海外大規模臨床試験では本剤接種による腸重積症の発症リスクの増加は認められなかった〔その他の注意〕の項（2）参照）ものの、腸重積症の発症を高める可能性のある疾患を有している乳児や腸重積症の既往のある乳児に対しては、本剤を接種した場合に腸重積症の発症リスクを増加させる可能性があるため、本剤の接種を行わない。

- (6) 海外市販後において、重症複合型免疫不全症（SCID）の乳児にロタウイルスワクチン（本剤及び類薬）を接種したことにより、重度のロタウイルス胃腸炎の発症が報告されている。本剤接種時に SCID と診断されている場合は、本剤の接種を行わない。

また、本剤の推奨接種時期では SCID の症状があらわれていないことがあるため、近親者に先天性免疫不全症の方などがいる場合には、免疫不全症を疑わせる症状^{注)}の有無に十分注意する。

注) SCID の可能性がある乳幼児では、生後数ヵ月以内の遷延又は反復する下痢、肺炎、中耳炎、敗血症及び皮膚感

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

染症などがみられることがあります。

(7) 予診の結果、前述の (1) ～ (6) 以外で接種が不適当と考えられるときは、接種医により判断する。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

【接種要注意者】（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれか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。

<解説>

定期の予防接種実施要領の第1（総論）「7 予防接種の実施計画」の「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を参考に設定した。

- (1) 主として慢性の疾患を対象とした規定。これらの患者は感染症の罹患によって原疾患が重篤になることも多く、予防接種が必要となるが、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。
- (2) 繰り返し接種を行わなければならないワクチンについての注意。
以前と同じ種類のワクチン接種によって、高熱などの全身症状を呈したことがある者に対しては、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。また、種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、その様子をよく問診する必要がある。
- (3) 接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となる。そのため、けいれんの既往のある者に対しては特に慎重に接種する必要がある。
- (4) 免疫不全をきたす恐れのある疾患を有する者（HIV感染など）、免疫機能異常をきたす恐れのある治療を受けている患者、先天性免疫不全症が判明している患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。また、放射線治療を受けている者、副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤、抗リンパ球血清などを使用中の者及びこれらの治療中止後6ヵ月以内の者には接種を行わない。〔「重要な基本的注意」の項(4)参照〕
- (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」や「腸重積の既往のある者」は接種不適当者と設定している。しかし、これら以外の胃腸障害を有

する乳児に対しては、本剤の臨床試験で胃腸障害を有している乳幼児を除外していたため、本剤の接種を支持する臨床的有効性及び安全性データはない。

「本剤の有効性及び安全性が確立していない胃腸障害」として以下の様な疾患が考えられる。

- ・感染因子（ウイルス性もしくは細菌性）によらない感染性胃腸炎を含む下痢又は嘔吐を呈する合併症
- ・臨床的に重要な慢性胃腸疾患として、腸重積の有無を問わない腸閉塞の既往
- ・まれではあるが、その他の重度な胃腸障害として、肥厚性幽門狭窄症、胎便性イレウス、壊死性腸炎、新生児胆汁うっ滞、腸回転異常症、慢性下痢及び Hirschsprung 病など

このような疾患を有する乳児に対しては、個々のリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤の接種を行う。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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（「副反応」及び「その他の注意」の項参照）。]

<解説>

- (1) 本剤は現時点では「予防接種法」にて定期接種されるワクチンではないが、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して接種することが望ましいため設定した。

<参考>

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則 (<http://law.e-gov.go.jp/htldata/S33/S33F03601000027.html>)

定期の予防接種実施要領 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html>)

- (2) 本剤の接種前には、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）又は接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。

なお、予診については定期の予防接種実施要領の第1（総論）「10 予診並びに予防接種不適合者及び予防接種要注者」にも規定されている。

- (3) 定期の予防接種実施要領の第1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。
- (4) 本剤は弱毒生ワクチンのため免疫不全状態の乳児に接種した場合、ワクチン株による胃腸炎を引き起こす可能性が考えられる。海外臨床試験では HIV 感染乳児において本剤の安全性および免疫原性

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

が確認されているが、その他の免疫機能を障害する疾患を有した乳児における安全性及び免疫原性は確認されていない。また、本剤の初回接種を開始する生後6週時点では、免疫不全の診断が困難である場合があるため、免疫不全症を疑わせる症状の発現に対する注意事項を設定した。

なお、無症候性又は軽症の HIV 感染乳児を対象とした海外臨床試験では、本剤群とプラセボ群の安全性プロファイルは同様の結果が得られている。

[臨床効果の項の＜海外臨床試験＞（4）を参照。]

- (5) 海外の市販後安全性情報では、本剤接種後に報告のあった腸重積症の多くが初回接種後7日間以内に報告されている。そのため、腸重積症の一般的な症状と合わせて腸重積症の発症に対する注意事項を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副反応

(1) 副反応の概要

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）。

※臨床試験で使用した用語は、それぞれ「ぐずり」、「鼻水」。

＜解説＞

本剤における国内臨床試験成績でみられた主な副反応及びその頻度について記載した。

「(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

(2) 重大な副反応と初期症状

該当しない

(3) その他の副反応

その他の副反応

	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安全性調査では、本剤の初回接種から 31 日間における腸重積症の発症頻度の増加が示唆されており、そのほとんどが初回接種後 7 日以内に認められている。

＜解説＞

本剤における国内臨床試験及び海外でみられた主な副反応について記載した。また、その他の副反応については、国内臨床試験にて認められた副反応、及び海外の添付文書を参考に記載した。

(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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	例数 (N = 508)	%
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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【接種不相当者】（予防接種を受けることが適当でない者）

(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

<解説>

「2. 禁忌内容とその理由」<解説>参照。

【接種要注意者】（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

(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

<解説>

「5. 慎重投与内容とその理由」<解説>参照。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

11. 小児等への投与

「V. 2. 用法及び用量」参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

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者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。

<解説>

(1) 本剤は経口接種のワクチンなので、本剤を注射しない。

(2) 接種時

- 1) 「明らかな発熱を呈している者」は接種不適合者に設定している。本剤の接種前には必ず問診、検温等によって健康状態を調べ、本剤接種の有無を判断する。
- 2) 本剤の臨床試験において副反応として下痢及び嘔吐が認められている。下痢あるいは嘔吐をしている乳児に本剤を接種すると、それら症状が長引いたり、より重症となる可能性が考えられることから設定した。
- 3) 本剤は単独で経口接種するワクチンである。本剤を他の薬剤やワクチンと混合したデータや混合して接種した際の検討はしていないので、他の薬剤あるいはワクチンと混合しない。
- 4) 海外臨床試験において、本剤の有効性に及ぼす母乳摂取の影響を確認したところ、授乳方法（母乳または人工乳）及び授乳のタイミング（本剤接種の前あるいは後）、授乳の有無により本剤の免疫獲得に影響がないことが確認されている。

15. その他の注意

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^{9, 13)}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) 本剤にブタサーコウイルス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。

<解説>

- (1) 本剤接種後、ワクチン由来ウイルスの糞便中への排泄が認められている。また、海外臨床試験において、糞便中に排泄されたワクチン由来ウイルスが近親者の糞便中に認められているため、水平伝播に関する注意を設定した。しかしながら、健康双生児を対象とした海外臨床試験において、ワクチン非接種者にワクチン由来ウイルスが水平伝播しても胃腸炎などの発症がないことが確認されている。[臨床効果の項の<海外臨床試験>（6）を参照。]
- (2) 「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」

や「腸重積の既往のある者」は接種不適合者に、「胃腸障害を有する乳児」は接種要注意者と設定している。また、海外市販後では腸重積症が報告されている。

健康乳児を対象とした海外大規模臨床試験において、腸重積症の発現状況について評価したところ、本剤接種により乳児の腸重積症発症リスクに影響は認められなかった。[臨床効果の項の＜海外臨床試験＞（5）を参照。]

- (3) 本剤の高感度分析による品質検査において、本剤の製造過程で使用する原料由来の可能性のあるブタサーコウイルス1型（PCV-1）のDNA断片ならびにウイルス粒子の混入が認められたため、本項目を設定した。

なお、これまでにPCV-1のヒトに対する病原性は知られておらず、本剤にPCV-1が存在することがヒトに与える影響はないと考えられている。また、これまでの本剤における多くの臨床試験及び広範な海外市販後の安全性情報の検討から、本剤の安全性に対する影響は認められていない。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
反復経口投与毒性試験の中で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)、ヒトロタウイルス単独(RIX4414株:10^{6.1}ffu)、ヒトロタウイルスワクチン(HRV:10^{6.7}ffu + CaCO₃)を単回経口投与した結果、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。ヒトロタウイルスワクチン(RIX4414株)の概略の致死量は10^{6.7}ffu超であった。
- (2) 反復投与毒性試験
20～21日齢F344ラットの1群雌雄各10匹に生理食塩液0.5mL(対照群)、緩衝剤単独(CaCO₃)、ヒトロタウイルス単独(RIX4414株:10^{6.1}ffu)、ヒトロタウイルスワクチン(HRV:10^{6.7}ffu + CaCO₃)を2週間間隔で4回経口投与した結果、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は認められなかった。ヒトロタウイルスワクチンの無毒性量は10^{6.7}ffuと推定され、1回臨床推奨用量(10^{5.5}ffu)と比較して約16倍に相当する。
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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）

2. 有効期間又は使用期限

3年（最終有効年月日は外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

1. 接種前

(1) 本剤は無色澄明の液である。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) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包装

1 チューブ 1 回分 1.5mL：1 本

7. 容器の材質

チューブ：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

該当しない

9. 国際誕生年月日

2004年7月12日（メキシコ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2011年7月1日

承認番号：22300AMX00591000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2011年7月1日～2019年6月30日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロタリックス内用液	182084301	—	—

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 横尾美智代ほか : Jpn J Infect Dis, 57 ; 166 - 171, 2004.
- 2) 中込とよ子ほか : J Infect Dis, 192 (Suppl.1) ; S106 - S110, 2005.
- 3) Simonsen L, et al. : J Infect Dis, 192 (Suppl.1) ; S36 - S43, 2005.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 43 (RR01) : 1 - 38, 1994.
URL : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00025027.htm>
- 5) 川村尚久ほか : Vaccine, 29 (37) ; 6335 - 6431, 2011.
- 6) Vesikari T, et al. : Lancet, 370 ; 1757 - 1763, 2007.
- 7) Phua KB, et al. : Vaccine, 27 (43) ; 5936 - 5941, 2009.
- 8) Steele AD, et al. : Pediatr Infect Dis J, 30 (2) ; 125 - 130, 2011.
- 9) Ruiz-Palacios GM, et al. : N Engl J Med, 354 (1) ; 11 - 22, 2006.
- 10) Dennehy PH, et al. : Pediatr Infect Dis J, 24 (6) ; 481 - 488, 2005.
- 11) Salinas B, et al. : Pediatr Infect Dis J, 24 (9) ; 807 - 816, 2005.
- 12) Velazquez FR, et al. : N Engl J Med, 335 (14) ; 1022 - 1028, 1996.
- 13) Linhares AC, et al. : Lancet, 371 ; 1181 - 1189, 2008.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】 ロタウイルスによる胃腸炎の予防

【用法・用量】 乳児に通常、4週間以上の間隔をおいて2回経口接種し、接種量は毎回1.5mLとする。

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
販売名	Rotarix oral suspension Rotavirus vaccine, live
剤形・規格	内用液剤 1回用量1.0mL (弱毒生ヒトロタウイルス 6.0 log ₁₀ CCID ₅₀ 以上含有)
効能・効果	ROTARIX [®] は2回接種によりG1型およびG1型以外(G3、G4およびG9)のロタウイルスによる胃腸炎の予防を適応とする。本剤は6～24週齢の乳児への使用が承認されている。
用法・用量	1回に1mLずつの経口接種を2回実施する。初回接種は6週齢から開始する。1回目から2回目まで4週間以上の間隔をあける。24週齢までに2回接種を完了する。初回に本剤を接種し、2回目に別のロタウイルスワクチンを接種した場合、またはその逆の場合の安全性および有効性は評価していない。接種したワクチンの大部分を吐出または逆流した場合、その場で1回分の追加接種を検討してもよい。

国名	英国
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
販売名	Rotarix oral suspension Rotavirus vaccine, live
剤形・規格	内用液剤 1回用量1.5mL (弱毒生ヒトロタウイルス 6.0 log ₁₀ CCID ₅₀ 以上含有)
効能・効果	Rotarixは、ロタウイルス感染による胃腸炎の予防を目的とした6週齢以降の乳児の能動免疫化を適応とする。臨床試験において、G1P [8]、G2P [4]、G3P [8]、G4P [8] およびG9P [8]型のロタウイルスによる胃腸炎に対する有効性が証明されている。Rotarixは公的な推奨事項に基づいて使用すること。
用法・用量	ワクチン接種コースは2回接種で構成される。初回接種は6週齢から実施可能である。接種間隔は4週間以上空けること。ワクチン接種コースは16週齢前に実施することが望ましく、24週齢までには完了していなければならない。Rotarixは、妊娠27週以降に出生した早産児においても、同様の用法で接種可能である。臨床試験ではワクチンの吐出や逆流は稀であったが、そのような場合に追加接種は行わなかった。しかし、万一乳児が接種したワクチンの大部分を吐出あるいは逆流した場合、その場で1回分を追加接種することが可能である。Rotarixの初回接種を受けた乳児は2回目もRotarix接種することが望ましい。初回にRotarixを接種し、2回目に別のロタウイルスワクチンを接種した場合、またはその逆の場合の安全性、免疫原性および有効性に関するデータはない。投与方法 Rotarixは経口接種に限る。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

- ・本邦において、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に該当資料は無いが、FDA、オーストラリア分類は、以下の通りである。

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2011年2月)
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2011年2月)

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし

[資料請求・問い合わせ先]

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

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

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

プロモーション提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

RTOVIF00-D1111D

RTR8IF0103

改訂年月 2011 年 11 月