

ロタリックス内用液 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第 1 部の略語等一覧

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
AGMK	African green monkey (Cercopithecus aethiops) Kidney (アフリカミドリザル腎細胞)
BSE	Bovine spongiform encephalopathy (ウシ海綿状脳症)
CI	Confidence interval (信頼区間)
CCID ₅₀	Median Cell Culture Infective Dose (50%細胞培養感染量)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (欧州医薬品委員会)
DME 培地	Dulbecco's Modified Eagle Medium (ダルベッコ改変イーグル培地)
DTP	Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccine (百日咳、ジフテリア、破傷風混合ワクチン)
DTPa	Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis vaccine (ジフテリア・破傷風・沈降精製百日咳ワクチン)
DTPa-HBV-IPV / Hib	Diphtheria-Tetanus-whole-cell/acellular Pertussis-Inactivated Poliovirus-Hepatitis B-Haemophilus influenzae type b vaccine (ジフテリア・破傷風・沈降精製百日咳菌-B型肝炎ウイルス-不活化ポリオ/インフルエンザ菌 b 型 混合ワクチン)
DTPw	Diphtheria-Tetanus-whole-cell-Pertussis (ジフテリア・破傷風・全菌体百日咳ワクチン)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫吸着測定法)
EMEA	European Medicines Evaluation Agency (欧州医薬品審査庁)
F344 ラット	Fisher 344 ラット
ffu	Focus forming unit (フォーカス形成単位)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
GLP	Good Laboratory Practice (医薬品の安全性試験の実施に関する基準)
GMC	Geometric Mean Concentration (幾何平均濃度)
GSK Biologicals 社	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. (グラクソ・スミスクライン・バイオロジカルズ社)
HBV	Hepatitis B Virus (B型肝炎ウイルスワクチン)
Hib	Haemophilus influenzae Type b (インフルエンザ菌 b 型ワクチン)
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)
IgA	Immunoglobulin A (免疫グロブリン A)
IPV	Inactivated Poliovirus Vaccine (不活化ポリオウイルスワクチン)
OPV	Oral Poliovirus Vaccine (経口ポリオワクチン)
PAHO	Pan American Health Organization (米州保険機構)
RV	Rotavirus (ロタウイルス)
RNA	Ribonucleic Acid (リボ核酸)
TSE	Transmissible spongiform encephalopathy (伝達性海綿状脳症)
UNICEF	United Nations Children's Fund (国連児童基金)
VRI	Virus research institute (ウイルス研究所)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)

1.4. 特許状況

[REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED]
[REDACTED] ([REDACTED]) 。

1.5. 起原または発見の経緯および開発の経緯

1.5.1. 起原または発見の経緯

GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社 (以下、GSK Biologicals 社) の経口弱毒生ヒトロタウイルス (HRV) ワクチン Rotarix[®] (以下、本ワクチン) の初期開発は、米国 [] () 社 (現 [] 社) で行われ、米国で自然感染した患者から分離されたロタウイルス G1P[8]株を [] 代 (アフリカミドリザル腎臓 [AGMK] 由来の初代培養細胞で [] 継代した後、AGMK 細胞株でさらに [] 継代) にわたり継代細胞培養して弱毒化し、89-12 株由来ワクチンとして開発された。

GSK Biologicals 社は、その後の 89-12 株の開発を [] 社より引き継ぎ、89-12 株をさらに継代した RIX4414 株 ([] 継代) を用いて HRV ワクチン (Rotarix[®]) を製造した。この HRV ワクチンで臨床試験を実施し、世界各国でその有効性および安全性を確認し承認申請を行っている。

1.5.2. ロタウイルス感染症

ロタウイルス (RV) は、レオウイルス科に属する RNA ウイルスである。ヒトに RV 胃腸炎を引き起こすもっとも一般的なウイルス株は A 群であり、さらに A 群 RV は G 型および P 型の二つに分類されている。

RV はおもに、ヒトとヒトとの密接な接触や感染媒介物を通じて糞口経路で伝播するが [Butz, 1993]、飛沫感染などの経路によって伝播することも報告されている [Santosham, 1985]。体内に侵入したウイルス粒子は、小腸絨毛の成熟した腸細胞に感染し、一般に絨毛萎縮を引き起こす [Bernstein, 1998]。

感染後 2~4 日間の潜伏期間を経て下痢および嘔吐が発現し、その結果として重度の脱水症が数日間続くことがある。発熱および腹部不快感などもよく認められる臨床症状である。分泌性の下痢を特徴とし、軟・水様性の下痢が頻発する。便中に粘液がみられることはあるが、血液が認められることはまれである。症状は 3~9 日間持続する。

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いる。また、全世界での RV 胃腸炎による死亡者数は年間 611000 名 (454000~705000 名) と推定されており、死亡例の多くは、アフリカ、インド亜大陸、およびラテンアメリカなどの発展途上国で発生している [Roberts, 2004]。

国内では 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 [Yokoo, 2004]。また、中込らは 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ていると推計しており、入院患者の年齢分布のピークは生後 12 ヶ月から 24 ヶ月未満であり、入院患者の大部分 (70%) が生後 24 ヶ月までに入院していると報告している [Nakagomi, 2005]。なお、厚生労働省人口動態統計によると、RV 胃腸炎による死亡が毎年 10 人弱報告されている。

1.5.3. RV 胃腸炎の治療および予防策

RV に対する抗ウイルス療法はなく、RV 胃腸炎の治療としては脱水症の予防（水分補給）および電解質バランス不均衡の是正を目的とした支持療法および対症療法を行う。ウイルスの体外への排出を妨げることから止瀉薬は通常使用しない。小児患者では水、ブドウ糖および電解質を含む経口輸液が広く用いられている。重度の脱水症に対しては静脈内輸液療法が望ましい。また、重症 RV 胃腸炎の乳児を治療しなかった場合、速やかに死に至ることがある。

RV 感染の予防策は、正しい衛生習慣（こまめに手を洗うなど）、消毒、母乳哺育のみである。しかしながら、RV は環境内である程度安定しており、汚染された媒介物（器具、リネンなど）を介して間接触感染も来たと考えられることから、いずれの予防策を行ったとしても、RV 感染を防ぐことは極めて難しいのが現状である。したがって、HRV ワクチンの接種は、この感染症の罹患、重症化および死亡を抑制するための重要な予防策である。

1.5.4. 本邦における RV 胃腸炎の疾病負担

国内では RV 胃腸炎により死亡する乳幼児は諸外国と比較して少ないものの感染力が強いことから罹患率は高く、またその感染力により医療機関や保育施設などで、しばしば施設内感染が報告されており、その対策に苦慮している[青木, 2002]。

国内の RV 胃腸炎で入院した場合の直接医療費は、100～150 億円にのぼると推定されている[Nakagomi, 2005; 大西, 2002]。また、これらの直接的な疾病負担（治療に関する経済的負担）だけでなく、保護者の付き添いや通院による欠勤など労働収入減の問題も存在する。さらに、近年は核家族化や共働き家庭の増加などにより、休日や夜間の小児救急医療への負担増加が報告されている[厚生労働省, 2006]。小児救急の疾患別の内訳をみると、急性胃腸炎は 17.4% と高い割合を占めている[後藤, 2002]。急性胃腸炎を原因微生物別にみると、RV の割合はノロウイルスと同程度に高く、RV の流行期（2～5 月）には RV による急性胃腸炎の割合は 46～69% であり、原因微生物の中でもっとも高い[Sumi, 2005]。

これらのことから、RV 胃腸炎に罹患することによる直接的な医療費の負担に加え、患者の保護者や医療スタッフに対する負担も大きいものと考えられる。現在国内では、RV 胃腸炎に対する有効な治療法がなく、対症療法のみが唯一の治療方法であることから、個人防衛のみならず集団防衛の観点からも、RV 胃腸炎を予防することのできる安全で有効なワクチンを国内においても導入することは意義のあることである。

1.5.5. 開発の経緯

本ワクチンは、当初は炭酸カルシウムベースの緩衝液で溶解してから経口接種する凍結乾燥製剤として開発された。その後 GSK Biologicals 社は複数の国際機関 [世界保健機関

(WHO)、国連児童基金 (UNICEF)、米州保健機構 (PAHO) など] からの推奨を受けて用時調製不要の液剤の開発も開始した。液剤は凍結乾燥製剤と同一・同量の有効成分を含有しており添加剤のみが変更されている。凍結乾燥製剤と液剤の組成のおもな相違点は、液剤では安定化剤として使用される精製白糖の含量が 1% 未満から ■% w/w に増量され、胃内で

のRVの不活化を防ぐ目的で添加されている緩衝剤が炭酸カルシウム (CaCO₃) からアジピン酸二ナトリウムに変更されたことである (表 1.5-1)。GSK Biologicals 社は凍結乾燥製剤から液剤へ切り替えを進めており、本邦では液剤の承認申請を行う。なお、本ワクチンは2004年7月に世界で初めてメキシコで承認されてから凍結乾燥製剤として115カ国および液剤として世界77カ国で承認を取得している (2010年8月現在)。

本ワクチンの液剤は、1回接種量 1.5mL 中に有効成分として RIX4414 株弱毒生ヒトロタウイルスを 6.0 log₁₀ CCID₅₀ 以上含有する内用液剤である。本剤 1回接種量あたり、100.75 mg のアジピン酸と 2.033 mg のダルベッコ変法イーグル培地 (DME 培地) が含まれている。アジピン酸と水酸化ナトリウムの中和反応で生成したアジピン酸二ナトリウムは緩衝剤として使用され、DME 培地は細胞接種およびウイルスの増殖のために RV ウイルスの希釈段階で使用される。また、DME 培地は、本ワクチンの液剤および凍結乾燥製剤の製剤化段階で目標力価を得るため、精製バルクの希釈にも使用される。アジピン酸ならびに DME 培地の成分である硝酸鉄 (III) 九水和物とピルビン酸ナトリウムは、本邦においては新規添加剤に該当する。

表 1.5-1 凍結乾燥製剤と液剤の組成

配合目的	内用液剤		凍結乾燥製剤 (希釈溶解後)	
有効成分	RIX 4414 株:1回接種量 (1.5 mL) あたり 10 ^{6.0} CCID ₅₀ 以上		RIX 4414 株:1回接種量 (1.0 mL) あたり 10 ^{6.0} CCID ₅₀ 以上	
安定剤	精製白糖	1.073 g (■%)	精製白糖	9 mg
	-	-	デキストラン	■ mg
	-	-	ソルビトール	13.5 mg
	-	-	アミノ酸	■ mg
緩衝剤	アジピン酸*1	100.75 mg	炭酸カルシウム	■ mg
	水酸化ナトリウム	54.76 mg	-	-
希釈剤	-	-	キサンタン	■ mg
バルク希釈剤	DME 培地*2	2.033 mg	DME 培地*2	■ mg
溶剤	注射用水	適量 (計 1.5 mL)	注射用水	適量 (計 1.0 mL)

*1: アジピン酸を水酸化ナトリウムで中和することで、緩衝作用のあるアジピン酸二ナトリウムを生成する。

*2: ダルベッコ変法イーグル培地

Data source: 表 2.3.P.2-2

1.5.5.1. 凍結乾燥製剤の開発

1.5.5.1.1. 非臨床試験

非臨床試験として、RIX4414 株の凍結乾燥製剤用最終バルクを用いて、薬理および毒性に関する検討が Fischer (F344) ラットで行われた。効力を裏付ける試験、薬物動態試験については 2.4 に示す理由から実施しなかった。薬理および毒性に関する検討の結果、若齢 F344 ラットは HRV (RIX4414 株) に対する免疫原性を示し、vaccine take (抗 HRV 抗体反応、糞中へのウイルス排出) が確認されたが、全身毒性、臨床症状、病理組織学的変化および下痢を示さず、忍容性は良好であった。なお、安全性薬理試験については、以下の理由により実施しなかった。

- ① HRV ワクチン投与による免疫原性および防御能を評価可能な適切な動物種が存在しない。
- ② ラットの反復投与毒性試験において、HRV ワクチンに起因する死亡ならびに中枢神経系、心血管系および呼吸系などに関連する一般状態の変化が認められなかったことから、HRV ワクチンは中枢神経系、心血管系および呼吸系に対し懸念される有害作用を有していないと考えられる。

1.5.5.1.2. 臨床試験

1.5.5.1.2.1. 海外第Ⅲ相臨床試験に用いる用法・用量の設定根拠

本ワクチンの接種用量（ウイルス量）を検討した試験としては、Rota-004 および Rota-006 試験（第Ⅱ相臨床試験）がある。Rota-004 試験では $10^{5.3}$ CCID₅₀ のウイルス濃度でも RV 胃腸炎に対する予防効果が得られた。Rota-006 試験では $10^{5.3}$ CCID₅₀ から $10^{6.6}$ CCID₅₀ へウイルス濃度を増加させることにより予防効果が濃度依存的に増加する傾向にあり、同様に免疫獲得率も増加の傾向を示した。 $10^{5.6}$ CCID₅₀ 以上のウイルス濃度では、これらの指標の濃度依存的な増加は飽和に達した。Rota-005 試験では $10^{6.8}$ CCID₅₀ までのウイルス濃度において忍容性が確認された。また、接種回数については、Rota-006 試験（第Ⅱ相臨床試験）を実施し、本ワクチンの接種回数を 2 回と決定した。

1.5.5.1.2.2. 海外の第Ⅲ相臨床試験（凍結乾燥製剤）

本ワクチンの有効性は多地域で実施した 3 本の大規模二重盲検ランダム化プラセボ対照試験により検証されている。Rota-023 試験はおもに南米、Rota-036 試験は欧州、Rota-028/029/030 試験はアジアで実施した。これらの試験で得られた全有効性観察期間中の予防効果はいずれも良好な成績であった。さらに、本ワクチンはワクチン株である G1P[8]株以外の RV 株にも効果があることが示唆された。なお、これらの試験から本ワクチンの RV 胃腸炎に対する予防効果は、RV 胃腸炎の発症頻度の高い生後約 3 年間持続することが確認されている。

また、安全性については、本ワクチンの安全性プロファイルはプラセボ群と同様であり、臨床的に認容できるものであった。なお、過去に海外で販売されていた 4 価アカゲザルーヒト再集合体 RV ワクチン（RotaShield[®], Wyeth Lederle Vaccines 社製造）は、腸重積症の副作用が認められ、米国市場から撤退したことから、腸重積症に関連する安全性は新規の RV ワクチンを開発する上で極めて重要なパラメータである。Rota-023 試験では、乳児 63225 名を組み入れ腸重積症の発現リスクを検討したが、腸重積症のリスクの増大は認められなかった。さらに、生後 24 ヶ月までの接種後長期にわたる観察期間中にも腸重積症のリスクの増大は認められなかった。

1.5.5.2. 液剤の開発

1.5.5.2.1. 海外における液剤の開発

GSK Biologicals 社は、1.5.5 で示したとおり、凍結乾燥製剤の開発後、複数の国際機関（WHO、UNICEF、PAHO など）からの助言に従って、液剤の開発を行った。

GSK Biologicals 社は、欧州で本ワクチンを凍結乾燥製剤から液剤に変更する際に必要なデータパッケージを、欧州医薬品委員会（CHMP）に相談した。GSK Biologicals 社は、既承認の凍結乾燥製剤の前臨床データパッケージは液剤の承認にも活用できるという見解を CHMP に提示し、CHMP は、剤型変更の裏付けとして追加的な前臨床試験を行う必要はないという GSK Biologicals 社の意見に合意した。

CHMP で合意を得た液剤の臨床データパッケージは、過去に承認された凍結乾燥製剤の申請パッケージに、液剤の臨床試験を加えたものであった。Rota-061 試験では両製剤間での免疫原性の非劣性を検証した。また、Rota-048 および Rota-057 試験では、両製剤の RV 抗原排出プロファイルの類似性が確認され、さらに、5 本の臨床試験（Rota-048, Rota-051, Rota-057, Rota-061 および Rota-063 試験）で得られた液剤における合計 2233 名の安全性データから両製剤の安全性プロファイルは有害事象の種類およびその発現率において類似していることが示された。GSK Biologicals 社は、これらの臨床試験に基づき、液剤の有効性および安全性プロファイルは凍結乾燥製剤と異なるものではないと結論づけ、2007 年 10 月に EMEA へ本ワクチンの液剤の承認申請を行い、2008 年 9 月 1 日に承認を取得した。これまでに液剤は欧州を含む 77 カ国で承認されている（2010 年 8 月現在）。

1.5.5.2.2. 国内における液剤の開発

本ワクチンの開発において、20 年 月 日および 20 年に 月 日に対面助言を実施している。これら 2 回の対面助言を受けて国内臨床開発計画を検討し、国内臨床開発開始時点では本ワクチンの剤型に関して、世界的に液剤への一本化が決定していなかったこと、液剤の最終充填容器が確定しておらず十分な安定性データがなかったことから、2007 年 6 月より凍結乾燥製剤を使用した本ワクチンの有効性、安全性、副反応および免疫原性を確認するための第Ⅲ相臨床試験（Rota-056 試験）を実施した。

第 2 回対面助言以降、本ワクチンの液剤を使用した海外臨床試験成績（Rota-051、Rota-057 および Rota-061 試験）など新たな知見が集積され、国内外の臨床試験成績から液剤と凍結乾燥製剤の免疫原性および安全性に関する類似性を示した上で、液剤を使用した国内での臨床試験を実施せず、臨床データパッケージを構築することが可能であるとの結論に至った。そこで、本邦において本ワクチンの液剤を承認申請するにあたり、国内で実施中の凍結乾燥製剤を使用した第Ⅲ相臨床試験成績（Rota-056 試験）ならびに液剤と凍結乾燥製剤の類似性を確認した海外臨床試験成績を主たる成績とする臨床データパッケージを用いて承認申請を行った場合の承認の可能性について確認することを目的に、20 年 月 日に を行った。

これらの相談における当局からの指導と助言を踏まえて、国内における本ワクチンの有効性および安全性を、国内臨床試験（Rota-056 試験）および海外臨床試験（15 試験）から構成

される臨床データパッケージで検討し、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」を効能・効果として液剤の承認申請を行うこととした。

1.5.5.2.2.1. 国内臨床試験

日本人の乳児における本ワクチンのRVに対する予防効果は、2007年6月より開始したRV感染の既往歴のない健康乳児を対象に本ワクチンの凍結乾燥製剤を2回接種した臨床試験（Rota-056試験）で検討した。なお、国内臨床試験に用いた用法・用量は1.5.5.1.2.1で示した根拠に基づき設定した。その結果、本ワクチンはプラセボ群に対して有意な予防効果を認め、その予防効果は海外と同様であった。

1.5.5.2.2.2. 規制当局による助言

本ワクチンの開発において、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に対して2回の██████████および1回の██████████を行った。

20██年██月██日に凍結乾燥製剤を用いた臨床試験計画ならびに臨床データパッケージについて、██████████を実施した。その後、国内の最終製剤を液剤とする計画変更に伴い、液剤の添加剤の使用前例ならびにDME培地の新規添加物該当可能性、前臨床データパッケージ、臨床データパッケージおよび液剤を使用した臨床試験（免疫原性試験）について20██年██月██日に██████████を実施した。その相談結果を受け、日本人の健康乳児を対象に、本ワクチン凍結乾燥製剤を2回接種した際の有効性、安全性および免疫原性の評価を目的とし、被験者が2歳になるまでの約2年間の有効性試験（Rota-056試験）を実施した。

その後、本ワクチンの液剤を使用した海外臨床試験成績（Rota-051、Rota-057およびRota-061試験）から液剤に関する新たな知見が集積されたことから、第2回対面助言で提案した臨床データパッケージを一部変更し、国内外の臨床試験成績から液剤と凍結乾燥製剤の免疫原性および安全性に関する類似性を示した上で、液剤を使用した国内での臨床試験を実施せず、臨床データパッケージを構築し承認申請を行った場合の承認の可能性について、20██年██月██日に██████████を行った。相談時の国内における本ワクチンの臨床データパッケージを図1.5-1に示す。

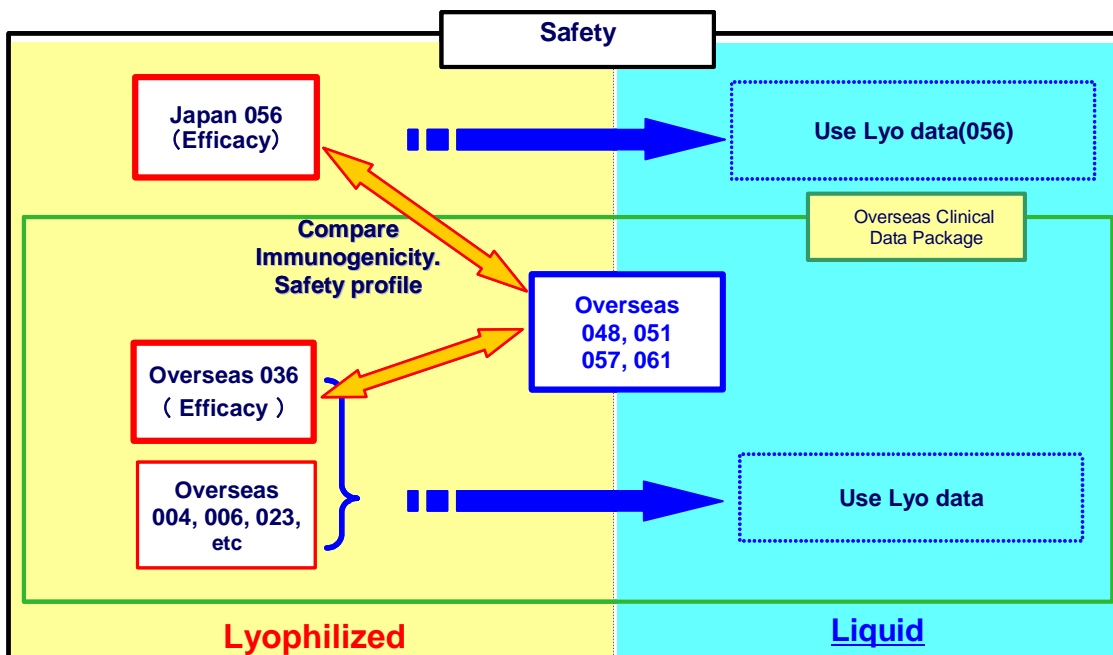


図 1.5-1 臨床データパッケージの概略

における機構の助言も踏まえて、国内における本ワクチンの有効性および安全性を、国内臨床試験（Rota-056 試験）および海外臨床試験（15 試験）から構成される臨床データパッケージで検討し、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」を効能・効果として液剤の承認申請を行うこととした。本ワクチンの開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。なお、非臨床試験成績については、第 2 回対面助言の結果を踏まえて、凍結乾燥製剤用最終バルクを用いて行った試験成績を利用した（1.5.5.1）。申請製剤は液剤であるが、以下の理由により液剤を用いた非臨床試験は実施しなかった。また、申請製剤である液剤に含有される添加剤の安全性は確認されている。

- ① 両製剤ともに同じ活性成分であり、分子レベルまでの特徴が解析されている。
- ② HRV ワクチンの免疫原性評価に適切な動物モデルがない。
- ③ F344 ラットの凍結乾燥製剤用最終バルクによる反復投与毒性試験の結果、一般状態の異常、発熱ならびに胃腸管および付属リンパ節の炎症はみられず、忍容性は良好であった。
- ④ 液剤に毒性的に危惧のある新規の賦形剤は含まれていない。
- ⑤ 海外では液剤を用いた臨床試験も実施しており、凍結乾燥製剤および液剤の免疫反応および安全性プロファイルは同様であることが示されている。

1.5.5.3. 本剤のベネフィットとリスク

本ワクチンはRV胃腸炎に対して高い予防効果を示し、現時点で懸念される安全性上のリスクはなく、国内の乳児にも本ワクチンの接種が可能となれば、RV胃腸炎による日本人乳幼児の疾病負担が軽減され、これにより社会的負担も軽減できると考えられる。したがって、本ワクチンはRV胃腸炎予防ワクチンとして医療への貢献が期待できると考えられる。

<ベネフィット>

- ・ 本ワクチンは生後6～24週までの乳児に2回接種することにより、RV胃腸炎に対して高い予防効果を示す。また、早期産児においても同様に接種することができる。
- ・ 本ワクチンはロタウイルスG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に対して高い予防効果を示す。
- ・ 本ワクチンは他のワクチンとの同時接種が可能であると考えられる。
- ・ 本ワクチンは乳児への接種が容易な経口接種ワクチンである。
- ・ 本ワクチンは溶解・調整が不要な液剤であり接種時の利便性が高い。

<リスク>

- ・ 本ワクチンの特定有害事象（ぐずり、食欲のなさ、咳嗽／鼻水、下痢、発熱、嘔吐）や、その他の特定外有害事象、重篤な有害事象、腸重積症などの発現プロファイルがプラセボ群と同様であることから、現時点で懸念される安全性上のリスクはない。
- ・ 本ワクチンはワクチン株がワクチン非接種児に水平伝播しても、胃腸炎症状や医学的に重要な事象が発現することはない。

試験の種類		国内	海外
品質に関する試験 ¹			○
薬理	効力を裏付ける試験 ²		○
毒性	単回投与毒性試験		○
	反復投与毒性試験		○
臨床試験	Rota-056試験	○	
	Rota-056試験 Annex	○	
	Rota-004試験		○
	Rota-004試験 Annex		○
	Rota-005試験		○
	Rota-006試験		○
	Rota-006試験 Annex		○
	Rota-023試験		○
	Rota-023試験 Annex 1		○
	Rota-023試験 Annex 2		○
	Rota-036試験		○
	Rota-036試験 Annex		○
	Rota-048試験		○
	Rota-048試験 Annex		○
	Rota-061試験		○
	Rota-061試験 Annex		○
	Rota-024試験(ref)		○
	Rota-028/029/030試験(ref)		○
	Rota-028/029/030試験 Annex(ref)		○
	Rota-051試験(ref)		○
	Rota-052試験(ref)		○
	Rota-054試験(ref)		○
	Rota-057試験(ref)		○
Rota-060試験(ref)		○	
Rota-060試験 Annex(ref)		○	
Rota-063試験(ref)		○	

1. 2011年4月時点で安定性試験継続中
2. 2003年9月報告、10月報告

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.6. 参考文献

Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine*. 1998;16(4):381-7.

Butz AM, Fosarelli P, Dick J, et al. Prevalence of Rotavirus on High-Risk Fomites in Day-Care Facilities. *Pediatrics*. 1993;92(2):202-5.

Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, et al. Incidence and Burden of Rotavirus Gastroenteritis in Japan, as Estimated from a Prospective Sentinel Hospital Study. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl 1):S106-10.

Roberts L. Rotavirus Vaccines' Second Chance. *Science*. 2004;305:1890-3.

Santosham M, Yolken RH, Wyatt RG, et al. Epidemiology of Rotavirus Diarrhea in a Prospectively Monitored American Indian Population. *J Infect Dis*. 1985;152(4):778-83.

Sumi A, Kobayashi N, Ohtomo N. Proportion of Sporadic Gastroenteritis Cases Caused by Rotavirus, Norovirus, Adenovirus and Bacteria in Japan from January 2000 to December 2003. *Microbiol Immunol*. 2005;49(8):745-56.

Yokoo M, Arisawa K, Nakagomi O. Estimation of Annual Incidence, Age-Specific Incidence Rate, and Cumulative Risk of Rotavirus Gastroenteritis among Children in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57:166-71.

横尾 美智代, 宮城 由美子, 中込. ロタウイルス胃腸炎による入院のリスクとロタウイルスワクチンに対する小児科医および保護者の意識調査. *臨床とウイルス*. 2009;37(3):211-23.

後藤 篤, 岡本 里伊奈, 景山 博子, ら. 救急 時間外に当院救急外来を受診した小児患者の臨床検討. *小児科臨床*. 2002;55(2):235-7.

厚生労働省. 医師の需給に関する検討会報告書 平成 18 年 7 月. ; 2006.

青木 知信. 食中毒・腸管感染症/各論 - ウイルス性胃腸炎 ロタウイルス. *Modern Physician*. 2002;22(7):901-3.

大西 周子, 細矢 光亮, 川崎 幸彦, ら. 福島県相馬地区における感染性胃腸炎、特にロタウイルス胃腸炎の疫学的検討. *小児感染免疫*. . 2002;14(4):349-53.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本項では、液剤に関する以下の資料を添付した。

1.6.1 欧州（英国）における添付文書の原文および和訳

1.6.2 企業中核データシート（GLOBAL DATA SHEET）の原文

GSK Biologicals 社の開発した経口弱毒生ヒトロタウイルス（HRV）ワクチンは、ロタウイルス胃腸炎の予防ワクチンとして、欧州を含む複数の国で承認されている。現在、本ワクチンには、液剤と凍結乾燥製剤の二つの剤型が存在するが、本承認申請では液剤を申請する。

本ワクチンは当初凍結乾燥製剤として開発されたが、現在は、同一の RIX4414 株を含有する液剤が開発されている。液剤は凍結乾燥製剤と同一・同量の有効成分を含有しており、添加剤のみが変更されている。GSK Biologicals 社は、今後凍結乾燥製剤から液剤へ切り替えをしていく予定である。

凍結乾燥製剤は最初にメキシコで承認され（2004年7月12日）、その後欧州（2006年2月21日）、米国（2008年4月3日）を含む115カ国で承認されている。また、2007年1月26日に世界保健機関（WHO）において事前認定（pre-qualification）を取得している。一方、液剤は欧州（2008年9月1日）を含む77カ国で承認されており、2009年3月12日に世界保健機関（WHO）において事前認定（pre-qualification）を取得している（2010年8月現在）。

欧州（英国）における承認等の状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 欧州における承認等の状況

国/地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
欧州	Rotarix	2008年9月1日	液剤 1回接種（1.5 mL）あたりヒトロタウイルス RIX4414 株（弱毒化生）* $10^{6.0}$ CCID ₅₀ 以上 *Vero 細胞で培養	効能・効果： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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 を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。 Rotarix は経口接種に限る。 絶対に Rotarix を注射してはならない。 1回 1.5 mL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rotarix ▼oral suspension in pre-filled oral applicator
Rotavirus vaccine, live

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (1.5ml) contains:

Human rotavirus RIX4414 strain (live, attenuated)* not less than $10^{6.0}$ CCID₅₀

*Produced on Vero cells

Excipient:

This product contains sucrose 1073 mg (see section 4.4).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral suspension.

Rotarix is a clear and colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rotarix is indicated for the active immunisation of infants aged 6 to 24 weeks for prevention of gastro-enteritis due to rotavirus infection (see section 4.2).

In clinical trials, efficacy was demonstrated against gastro-enteritis due to rotavirus of types G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8] (see sections 4.4 and 5.1).

The use of Rotarix should be based on official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The vaccination course consists of two doses. The first dose may be administered from the age of 6 weeks. There should be an interval of at least 4 weeks between doses. The vaccination course should preferably be given before 16 weeks of age, but must be completed by the age of 24 weeks.

Rotarix may be given with the same posology to preterm infants born after at least 27 weeks of gestational age (see sections 4.8 and 5.1).

In clinical trials, spitting or regurgitation of the vaccine has rarely been observed and, under such circumstances, a replacement dose was not given. However, in the unlikely event that an infant spits out or regurgitates most of the vaccine dose, a single replacement dose may be given at the same vaccination visit.

It is recommended that infants who receive a first dose of Rotarix complete the 2-dose regimen with

Rotarix. There are no data on safety, immunogenicity or efficacy when Rotarix is administered for the first dose and another rotavirus vaccine is administered for the second dose or vice versa.

Paediatric population

Rotarix should not be used in children over 24 weeks of age.

Method of administration

Rotarix is for **oral** use only.

Rotarix should under no circumstances be injected.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Hypersensitivity after previous administration of rotavirus vaccines.

Previous history of intussusception.

Subjects with uncorrected congenital malformation of the gastrointestinal tract that would predispose for intussusception.

Subjects with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder (see section 4.8).

Administration of Rotarix should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection is not a contra-indication for immunisation.

The administration of Rotarix should be postponed in subjects suffering from diarrhoea or vomiting.

4.4 Special warnings and precautions for use

It is good clinical practice that vaccination should be preceded by a review of the medical history especially with regard to the contraindications and by a clinical examination.

There are no data on the safety and efficacy of Rotarix in infants with gastrointestinal illnesses or growth retardation. Administration of Rotarix may be considered with caution in such infants when, in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk.

Although no causal relationship has been established between vaccination with Rotarix and intussusception (see section 4.8), as a precaution, healthcare professionals should follow-up on any symptoms indicative of intussusception (severe abdominal pain, persistent vomiting, bloody stools, abdominal bloating and/or high fever). Parents/guardians should be advised to promptly report such symptoms.

Asymptomatic and mildly symptomatic HIV infections are not expected to affect the safety or efficacy of Rotarix. A clinical study in a limited number of asymptomatic or mildly symptomatic HIV positive infants showed no apparent safety problems (see section 4.8).

Administration of Rotarix to infants who have known or suspected immunodeficiency should be based on careful consideration of potential benefits and risks.

Excretion of the vaccine virus in the stools is known to occur after vaccination with peak excretion around the 7th day. Viral antigen particles detected by ELISA were found in 50% of stools after the first dose of Rotarix lyophilised formulation and 4% of stools after the second dose. When these stools were tested for the presence of live vaccine strain, only 17% were positive. In two comparative

controlled trials, vaccine shedding after vaccination with Rotarix liquid formulation was comparable to that observed after vaccination with Rotarix lyophilised formulation.

Cases of transmission of this excreted vaccine virus to seronegative contacts of vaccinees have been observed without causing any clinical symptom.

Rotarix should be administered with caution to individuals with immunodeficient close contacts, such as individuals with malignancies, or who are otherwise immunocompromised or individuals receiving immunosuppressive therapy.

Contacts of recent vaccinees should observe personal hygiene (e.g. wash their hands after changing child's nappies).

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born \leq 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity.

As the benefit of the vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see section 5.1).

In clinical trials, efficacy was demonstrated against gastro-enteritis due to rotavirus of types G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8]. The extent of protection that Rotarix might provide against other serotypes is unknown. Clinical studies from which efficacy data were derived were conducted in Europe and Central and South America (see section 5.1).

Rotarix does not protect against gastro-enteritis due to other pathogens than rotavirus.

No data are available on the use of Rotarix for post-exposure prophylaxis.

Rotarix should under no circumstances be injected.

The vaccine contains sucrose as an excipient. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this vaccine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rotarix can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines [including hexavalent vaccines (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), inactivated polio vaccine (IPV), hepatitis B vaccine (HBV), pneumococcal conjugate vaccine and meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Clinical studies demonstrated that the immune responses and the safety profiles of the administered vaccines were unaffected.

Concomitant administration of Rotarix and oral polio vaccine (OPV) does not affect the immune response to the polio antigens. Although concomitant administration of OPV may slightly reduce the immune response to rotavirus vaccine, clinical protection against severe rotavirus gastro-enteritis was shown to be maintained in a clinical trial involving more than 4200 subjects who received Rotarix concomitantly with OPV.

There are no restrictions on the infant's consumption of food or liquid, either before or after vaccination.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Rotarix is not intended for use in adults. There are no data on the use of Rotarix during pregnancy and lactation.

Based on evidence generated in clinical trials, breast-feeding does not reduce the protection against rotavirus gastro-enteritis afforded by Rotarix. Therefore, breast-feeding may be continued during the vaccination schedule.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

- Clinical trials

The safety profile presented below is based on data from clinical trials conducted with either the lyophilised or the liquid formulation of Rotarix.

In a total of four clinical trials, approximately 3800 doses of Rotarix liquid formulation were administered to approximately 1900 infants. Those trials have shown that the safety profile of the liquid formulation is comparable to the lyophilised formulation.

In a total of twenty-three clinical trials, approximately 106000 doses of Rotarix (lyophilised or liquid formulation) were administered to approximately 51000 infants.

In three placebo-controlled clinical trials (Finland, India and Bangladesh), in which Rotarix was administered alone (administration of routine paediatric vaccines was staggered), the incidence and severity of the solicited events (collected 8 days post-vaccination), diarrhoea, vomiting, loss of appetite, fever, irritability and cough/runny nose were not significantly different in the group receiving Rotarix when compared to the group receiving placebo. No increase in the incidence or severity of these events was seen with the second dose.

In a pooled analysis from seventeen placebo-controlled clinical trials (Europe, North America, Latin America, Asia, Africa) including trials in which Rotarix was co-administered with routine paediatric vaccines (see section 4.5), the following adverse reactions (collected 31 days post-vaccination) were considered as possibly related to vaccination.

Adverse reactions are listed below per system organ class and frequency.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Frequencies are defined as:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Gastrointestinal disorders

Common: diarrhoea

Uncommon: abdominal pain, flatulence

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: dermatitis

General disorders and administration site conditions

Common: irritability

The risk of intussusception has been evaluated in a large safety trial conducted in Latin America and Finland where 63225 infants were enrolled. This trial gave evidence of no increased risk of intussusception in the Rotarix group when compared with the placebo group as shown in the table below.

Intussusception within 31 days after administration of:	Rotarix N=31673	Placebo N=31552	Relative risk (95% CI*)
First dose	1	2	0.50 (0.07;3.80)
Second dose	5	5	0.99 (0.31;3.21)

*CI: confidence interval

Safety in preterm infants

In a clinical study, 670 pre-term infants from 27 to 36 weeks of gestational age were administered Rotarix lyophilised formulation and 339 received placebo. The first dose was administered from 6 weeks after birth. Serious adverse events were observed in 5.1% of recipients of Rotarix as compared with 6.8% of placebo recipients. Similar rates of other adverse events were observed in Rotarix and placebo recipients. No cases of intussusception were reported.

Safety in infants with human immunodeficiency (HIV) infection

In a clinical study, 100 infants with HIV infection were administered Rotarix lyophilised formulation or placebo. The safety profile was similar between Rotarix and placebo recipients.

- Post marketing surveillance:

Because these events were reported spontaneously, it is not possible to reliably estimate their frequency.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation) (see section 4.4)

Gastrointestinal disorders:

Haematochezia

Gastroenteritis with vaccine viral shedding in infants with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder

In post-marketing experience, cases of intussusception have been reported in temporal association with Rotarix. Most cases were reported within seven days following the first dose (see section 4.4).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmaco-therapeutic group: rotavirus diarrhoea vaccines, ATC code: J07BH01

Protective efficacy of the lyophilised formulation

Clinical studies have been conducted in Europe and Latin America to evaluate the protective efficacy of Rotarix against any and severe rotavirus gastro-enteritis.

A clinical study performed in Europe evaluated Rotarix given according to different European schedules (2, 3 months; 2, 4 months; 3, 4 months; 3, 5 months) in 4000 subjects. Severity of gastro-enteritis was defined according to the Vesikari 20-point scale which evaluates the full clinical picture of rotavirus gastro-enteritis by taking into account the severity and duration of diarrhoea and vomiting, the severity of fever and dehydration as well as the need for treatment.

After two doses of Rotarix, the protective vaccine efficacy observed during the first and second year of life is presented in the following table:

	1st year of life Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2nd year of life Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Vaccine efficacy (%) against any and severe rotavirus gastro-enteritis [95% CI]				
Type	Any severity	Severe[†]	Any severity	Severe[†]
G1P[8]	95.6* [87.9;98.8]	96.4* [85.7;99.6]	82.7* [67.8;91.3]	96.5* [86.2;99.6]
G2P[4]	62.0 [<0.0;94.4]	74.7 [<0.0;99.6]	57.1* [<0.0;82.6]	89.9* [9.4;99.8]
G3P[8]	89.9* [9.5;99.8]	100* [44.8;100]	79.7* [<0.0;98.1]	83.1 [<0.0;99.7]
G4P[8]	88.3* [57.5;97.9]	100* [64.9;100]	69.6 [<0.0;95.3]	87.3* [<0.0;99.7]
G9P[8]	75.6* [51.1;88.5]	94.7* [77.9;99.4]	70.5* [50.7;82.8]	76.8* [50.8;89.7]
Strains with P[8] genotype	88.2* [80.8;93.0]	96.5* [90.6;99.1]	75.7* [65.0;83.4]	87.5* [77.8;93.4]
Circulating rotavirus strains	87.1* [79.6;92.1]	95.8* [89.6;98.7]	71.9* [61.2;79.8]	85.6* [75.8;91.9]
Vaccine efficacy (%) against rotavirus gastro-enteritis requiring medical attention [95% CI]				
Circulating rotavirus strains	91.8* [84;96.3]		76.2* [63.0;85.0]	
Vaccine efficacy (%) against hospitalisation due to rotavirus gastro-enteritis [95% CI]				
Circulating rotavirus strains	100* [81.8;100]		92.2* [65.6;99.1]	

[†] Severe gastro-enteritis defined as a score ≥ 11 on the Vesikari scale

(§) ATP cohort for efficacy

* Statistically significant ($p < 0.05$)

Vaccine efficacy during the first year of life progressively increased with increasing disease severity, reaching 100% (95% CI: 84.7;100) for Vesikari scores ≥ 17 .

A clinical study performed in Latin America evaluated Rotarix in more than 20000 subjects. Severity of gastro-enteritis was defined according to WHO criteria. The protective vaccine efficacy against severe rotavirus gastro-enteritis requiring hospitalisation and/or rehydration therapy in a medical facility and the type specific vaccine efficacy after two doses of Rotarix are presented in the table below:

Type	Severe rotavirus gastro-enteritis (1st year of life) Rotarix N=9009; Placebo N=8858 (§)	Severe rotavirus gastro-enteritis (2nd year of life) Rotarix N=7175; Placebo N=7062 (§)
	Efficacy (%) [95% CI]	Efficacy (%) [95% CI]
All RVGE	84.7* [71.7;92.4]	79.0* [66.4;87.4]
G1P[8]	91.8*	72.4*

	[74.1;98.4]	[34.5;89.9]
G3P[8]	87.7* [8.3;99.7]	71.9 [<0.0;97.1]
G4P[8]	50.8# [<0.0;99.2]	63.1* [0.7;88.2]
G9P[8]	90.6* [61.7;98.9]	87.7* [72.9;95.3]
Strains with P[8] genotype	90.9* [79.2;96.8]	79.5* [67.0;87.9]

(§)ATP cohort for efficacy

* Statistically significant ($p < 0.05$)

The numbers of cases, on which the estimates of efficacy against G4P[8] were based, were very small (1 case in the Rotarix group and 2 cases in the placebo group).

A pooled analysis of five efficacy studies*, showed a 71.4% (95% CI:20.1;91.1) efficacy against severe rotavirus gastro-enteritis (Vesikari score ≥ 11) caused by rotavirus G2P[4] type during the first year of life.

* In these studies, the point estimates and confidence intervals were respectively: 100% (95% CI: -1858.0;100), 100% (95% CI: 21.1;100), 45.4% (95% CI: -81.5;86.6), 74.7 (95% CI :-386.2;99.6). No point estimate was available for the remaining study.

Protective efficacy of the liquid formulation:

Since the immune response observed after 2 doses of Rotarix liquid formulation was comparable to the immune response observed after 2 doses of Rotarix lyophilised formulation, the levels of vaccine efficacy observed with the lyophilised formulation can be extrapolated to the liquid formulation.

Immune response

The immunologic mechanism by which Rotarix protects against rotavirus gastro-enteritis is not completely understood. A relationship between antibody responses to rotavirus vaccination and protection against rotavirus gastro-enteritis has not been established.

The following table shows the percentage of subjects with serum anti-rotavirus IgA antibody titers ≥ 20 U/ml (by ELISA) one to two months after the second dose of vaccine or placebo as observed in different studies with Rotarix lyophilised formulation.

Schedule	Studies conducted in	Vaccine		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [95% CI]	N	% ≥ 20 U/ml [95% CI]
2, 3 months	France, Germany	239	82.8 [77.5;87.4]	127	8.7 [4.4;15.0]
2, 4 months	Spain	186	85.5 [79.6;90.2]	89	12.4 [6.3;21.0]
3, 5 months	Finland, Italy	180	94.4 [90.0;97.3]	114	3.5 [1.0;8.7]
3, 4 months	Czech Republic	182	84.6 [78.5;89.5]	90	2.2 [0.3;7.8]
2, 3 to 4 months	Latin America; 11 countries	393	77.9% [73.8;81.6]	341	15.1% [11.7;19.0]

In three comparative controlled trials, the immune response elicited by Rotarix liquid formulation was comparable to the one elicited by Rotarix lyophilised formulation.

Immune response in preterm infants

In a clinical study conducted in preterm infants, born after at least 27 weeks of gestational age, the immunogenicity of Rotarix was assessed in a subset of 147 subjects and showed that Rotarix is immunogenic in this population; 85.7% (95% CI: 79.0;90.9) of subjects achieved serum anti-rotavirus IgA antibody titers $\geq 20\text{U/ml}$ (by ELISA) one month after the second dose of vaccine.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Di-sodium Adipate
Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)
Sterile water

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.
The vaccine should be used immediately after opening.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Do not freeze.

Store in the original package, in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

1.5 ml of **oral** suspension in a pre-filled **oral** applicator (type I glass) with a plunger stopper (rubber butyl) and a protective tip cap (rubber butyl) in pack sizes of 1, 5, 10 or 25.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The vaccine is presented as a clear, colourless liquid, free of visible particles, for **oral** administration.

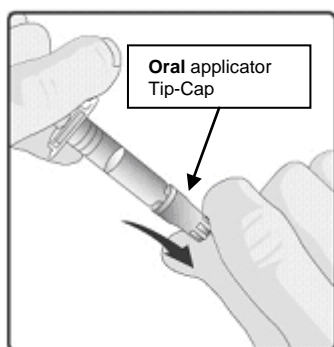
The vaccine is ready to use (no reconstitution or dilution is required).
The vaccine is to be administered **orally** without mixing with any other vaccines or solutions.

The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for administration of the vaccine:

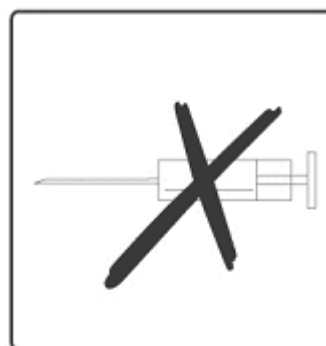
1. Remove the protective tip cap from the **oral** applicator.
2. This vaccine is for **oral administration only**. The child should be seated in a reclining position. Administer **orally** (i.e. into the child's mouth, towards the inner cheek) the entire content of the **oral** applicator.
3. **Do not inject.**



1. Remove the protective tip cap from the **oral** applicator.



2. This vaccine is for **oral administration only**. The child should be seated in a reclining position. Administer **orally** (i.e. into the child's mouth, towards the inner cheek) the entire content of the **oral** applicator.



3. **Do not inject.**

Discard the empty **oral** applicator and tip cap in approved biological waste containers according to local regulations.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 February 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 January 2011

1. 医薬品名

Rotarix、経口懸濁液入り注入器
生ロタウイルスワクチン

2. 組成

1回接種（1.5 ml）あたり

ヒトロタウイルスRIX4414 株（弱毒化生）*

$10^{6.0}$ CCID₅₀以上

*Vero 細胞で培養

添加剤：

本製品は精製白糖 1073 mg を含む（4.4 参照）。

添加剤リストは 6.1 を参照。

3. 製剤

経口懸濁液。

本剤は無色澄明の液体である。

4. 臨床に関する詳細

4.1 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 6～24 週齢以降の乳児の能動免疫化を適応とする（4.2 参照）。

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（4.4 および 5.1 参照）。

Rotarix は公的な推奨事項に基づいて使用すること。

4.2 用法

用法

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（4.8 および 5.1 参照）。

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。

絶対に Rotarix を注射してはならない。

4.3 禁忌

本剤の有効成分または添加物のいずれかに対する過敏症を有する者。

ロタウイルスワクチン接種後に過敏症を呈したことがある者。

腸重積症の既往のある者。

腸重積の発症素因と考えられる未治療の消化管の先天奇形を有する者。

急性の重症熱性疾患患者への Rotarix の接種は延期すること。軽症な感染症は禁忌とはならない。

下痢または嘔吐がある者への Rotarix の接種は延期すること。

4.4 特別な注意および使用上の注意

ワクチン接種に先立って、特に禁忌に関する既往歴の確認および診察を行うこと。

消化管疾患または成長遅延を有する乳児に対する Rotarix の安全性および有効性に関するデータはない。ワクチン接種の保留がリスク増大を引き起こすと医師が判断した場合には、このような乳児に対する Rotarix の接種を慎重に考慮しても良い。

Rotarix 接種による腸重積症との因果関係は確立されていないが（4.8項参照）、本剤の使用にあたり医療従事者は腸重積症の兆候（激しい腹痛、持続的嘔吐、血便、腹部膨満および/または高熱）には観察を十分行うこと。このような症状が発現した場合には、両親/保護者に速やかに受診するよう指導すること。

無症候性および軽微な症状を呈する HIV 感染は Rotarix の安全性または有効性に影響を及ぼすとは考えられていない。

無症候性または軽微な症状を呈する HIV 陽性の乳児を対象とした臨床試験において、明らかな安全性上の問題は示唆されなかった（4.8参照）。

免疫不全および免疫不全の疑いのある乳児への Rotarix の接種は、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。

ワクチン接種後、7日前後をピークとしてワクチンウイルスが便中へ排出されることが知られている。ELISAにより、Rotarix 凍結乾燥製剤初回接種後の便検体の50%および2回目接種後の便検体の4%にウイルス抗原粒子が検出された。生ワクチン株

の有無についてこれらの便検体を検査したところ陽性はわずか 17%であった。
2 件の比較対照試験において、Rotarix 懸濁液製剤接種後のワクチンの伝播性は
Rotarix 凍結乾燥製剤接種後に認められるものと同様であった。

排泄されたこのワクチンウイルスがワクチン被接種者に接触した血清反応陰性者に
臨床症状を引き起こすことなく感染した例が観察されている。

悪性腫瘍患者やその他の原因で免疫障害状態にある者または免疫抑制療法を受け
ている者など、免疫不全状態にある患者と接触する者に Rotarix の接種は慎重に行
うこと。

最近ワクチン接種を受けた者との接触においては衛生面に注意すること（例 おむ
つ交換後に手を洗う）。

超早産児（妊娠 28 週以内で出生）に対する一次免疫化シリーズを投与する場合、特
に呼吸器未熟の既往を有する乳児に対する場合には、無呼吸の潜在的リスクおよび
48～72 時間の呼吸監視の必要性を検討すべきである。

この乳児群ではワクチン接種のベネフィットが高いことから、ワクチン接種の中止
や延期をしてはならない。

防御免疫応答はすべてのワクチン被接種者に誘発されない場合がある（5.1 参照）。

臨床試験では 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示された。他の血清型に対する予防効果は不明である。
有効性データを得た臨床試験はヨーロッパおよび中南米で実施された（5.1 参照）。

Rotarix はロタウイルス以外の病原体を原因とする胃腸炎を予防しない。

ロタウイルスへの曝露後の予防薬としての Rotarix 使用に関するデータはない。

絶対に Rotarix を注射してはならない。

本ワクチンは添加物として精製白糖を含有している。フルクトース不耐症、グルコ
ース・ガラクトース吸収不全症、スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症などの稀な遺
伝性疾患を有する患者は本ワクチンを接種すべきではない。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

Rotarix は以下の単価ワクチンまたは混合ワクチン[六価ワクチン（DTPa-HBV-
IPV/Hib）を含む]と同時接種が可能である： ジフテリア・破傷風・全細胞百日咳
ワクチン（DTPw）、ジフテリア・破傷風・無細胞百日咳ワクチン混合ワクチン
（DTPa）、ヘモフィルスインフルエンザ b 型ワクチン（Hib）、不活化ポリオウイ
ルスワクチン（IPV）、B 型肝炎ワクチン（HBV）、肺炎球菌共役ワクチンおよび
C 型髄膜炎菌共役ワクチン。臨床試験では接種したワクチンの免疫応答および安全
性プロフィールが影響を受けないことが示されている。

Rotarix と経口生ポリオワクチン（OPV）の同時接種がポリオ抗原に対する免疫応答
に影響を及ぼすことはない。OPV の同時接種はロタウイルスワクチンに対する免疫
応答をわずかに低減させる可能性があるが、Rotarix を OPV と同時接種された 4,200

例を超える被験者が参加した臨床試験において重症ロタウイルス胃腸炎に対する臨床的予防効果が維持されることが示されている。

乳児の飲食物の摂取については、ワクチン接種の前後いずれにおいても何ら制限はない。

4.6 妊婦および授乳婦への接種

Rotarix は成人への使用を目的としていない。妊婦または授乳婦への Rotarix の使用に関するデータはない。

臨床試験データに基づけば、母乳授乳が Rotarix によって付与されるロタウイルス胃腸炎に対する予防効果を低下させることはない。したがって、ワクチン接種中は母乳授乳を続けてよい。

4.7 運転および機械操作の能力に対する影響

該当しない。

4.8 副作用

- 臨床試験

下記に表示した安全性プロファイルは Rotarix の凍結乾燥製剤または懸濁液製剤を使用した臨床試験から得られたデータに基づいている。

合計 4 件の臨床試験において、約 3800 回分の Rotarix 懸濁液製剤が約 1900 例の乳児に接種された。これら試験から懸濁液製剤における安全性プロファイルは凍結乾燥製剤と同等であることが示された。

合計 23 件の臨床試験において、約 106,000 回分の Rotarix（凍結乾燥製剤または懸濁液製剤）が約 51,000 例の乳児に接種された。

Rotarix が単独投与された（定期の小児ワクチン接種をずらした）3 件のプラセボ対照臨床試験（フィンランド、インド及びバングラディッシュ）では、Rotarix 投与群の下痢、嘔吐、食欲喪失、発熱、易刺激性および咳嗽/鼻汁の発現率と特定事象の重症度はプラセボ群と大きな差がなかった。2 回目接種においてこれらの事象の発現率の上昇および重症度の悪化を認めなかった。

Rotarix は定期の小児ワクチンと併用接種された試験（4.5 参照）を含む 17 件のプラセボ対照臨床試験による統合分析（ヨーロッパ、北アメリカ、ラテンアメリカ、アジア、アフリカ）では、以下に示す副作用が本剤接種との因果関係の可能性があると考えられた。

副作用を器官別大分類および頻度別に下記に示す。

各頻度別の分類内での副作用の表示は重症度が高い順とする。

頻度は下記の分類に従って分類した：

Very common（10%以上）

Common（1%以上 10%未満）

Uncommon (0.1%以上 1%未満)

Rare (0.01%以上 0.1%未満)

胃腸障害

Common : 下痢

Uncommon : 腹痛、鼓腸

皮膚および皮下組織障害

Uncommon : 皮膚炎

全身障害および投与局所様態

Common : 易刺激性

腸重積のリスクがラテンアメリカおよびフィンランドで 63,225 例の被験者が参加した大規模安全性試験で評価されている。下記の表に示すように、本試験から Rotarix 群はプラセボ群に比べて腸重積のリスクが増大しないというエビデンスが得られている。

接種から 31 日以内の腸重積 :	Rotarix N=31673	プラセボ N=31552	相対リスク (95% CI*)
初回接種	1	2	0.50 (0.07;3.80)
2 回目接種	5	5	0.99 (0.31;3.21)

*CI : 信頼区間

早産児の安全性

臨床試験において、妊娠期間 27~36 週で出生した早産時 670 例に Rotarix 凍結乾燥製剤を接種し、339 例にプラセボを接種した。初回接種は、出生後 6 週であった。重大な副反応は、プラセボ群の 6.8%と比較して Rotarix 群では 5.1%であった。その他の副反応の発現率は、Rotarix 群とプラセボ群で同等であった。腸重積症の発現例はなかった。

HIV感染症の乳児の安全性

臨床試験において、HIV 感染の 100 例の乳児に Rotarix 凍結乾燥製剤またはプラセボを接種した。安全プロファイルは、Rotarix 群とプラセボ群で同等であった。

● 市販後サーベイランス :

これらの事象は自発報告のため、頻度は正確に推定することが出来ない。

呼吸器、胸郭および縦隔障害 :

超早産児 (妊娠 28 週以内で出生) の無呼吸 (4.4 参照)

胃腸障害 :

血便排泄

市販後経験における腸重積症の症例は Rotarix 接種による一時的な関連性が報告されている。初回投与してから 7 日以内に報告された症例が最も多かった。(4.4 項参照)

4.9 過量投与

過量投与例は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名： ロタウイルス下痢症ワクチン、ATCコード： J07BH01

予防効果 (凍結乾燥製剤)

全重症度および重症のロタウイルス胃腸炎に対する Rotarix の予防効果を評価する臨床試験がヨーロッパおよびラテンアメリカで実施されている。

ヨーロッパで実施された臨床試験において、4,000 例の被験者に対しヨーロッパで導入されているさまざまなスケジュール (2、3 カ月; 2、4 カ月; 3、4 カ月; 3、5 カ月) に従って接種した Rotarix の評価を行った。胃腸炎の重症度の定義は、治療の必要性だけでなく下痢および嘔吐の重症度および持続期間ならびに発熱および脱水の重症度を考慮してロタウイルス胃腸炎の完全な臨床像を評価する 20 点評価法 (Vesikari スコア) に従った。

Rotarix を 2 回接種後の生後 1 年目および生後 2 年目の小児に観察されたワクチンの予防効果を下記の表に示した：

	生後 1 年目 Rotarix N=2572; プラセボ N=1302 (§)		生後 2 年目 Rotarix N=2554; プラセボ N=1294 (§)	
全重症度および重症のロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性 (%) [95% CI]				
型	全重症度	重症 [†]	全重症度	重症 [†]
G1P[8]	95.6* [87.9;98.8]	96.4* [85.7;99.6]	82.7* [67.8;91.3]	96.5* [86.2;99.6]
G2P[4]	62.0 [<0.0;94.4]	74.7 [<0.0;99.6]	57.1* [<0.0;82.6]	89.9* [9.4;99.8]
G3P[8]	89.9* [9.5;99.8]	100* [44.8;100]	79.7* [<0.0;98.1]	83.1 [<0.0;99.7]
G4P[8]	88.3* [57.5;97.9]	100* [64.9;100]	69.6 [<0.0;95.3]	87.3* [<0.0;99.7]
G9P[8]	75.6* [51.1;88.5]	94.7* [77.9;99.4]	70.5* [50.7;82.8]	76.8* [50.8;89.7]
P[8]遺伝子型を有する株	88.2* [80.8;93.0]	96.5* [90.6;99.1]	75.7* [65.0;83.4]	87.5* [77.8;93.4]
循環ロタウイルス株	87.1* [79.6;92.1]	95.8* [89.6;98.7]	71.9* [61.2;79.8]	85.6* [75.8;91.9]
治療を必要とするロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性 (%) [95% CI]				
循環ロタウイルス株	91.8* [84;96.3]		76.2* [63.0;85.0]	

ロタウイルス胃腸炎による入院に対するワクチンの有効性 (%)		
[95% CI]		
循環ロタウイルス株	100* [81.8;100]	92.2* [65.6;99.1]

† 重症胃腸炎はVesikari scaleのスコアが 11 以上と定義した

(§) 有効性に関する ATP コホート

* 統計的有意 (p < 0.05)

生後 1 年目におけるワクチンの有効性は、疾患重症度の悪化と共に徐々に上昇し Vesikari スコアが 17 以上の場合では 100%に達した (95% CI : 84.7;100)。

ラテンアメリカで実施した臨床試験では 20,000 例を超える被験者を対象として Rotarix を評価した。胃腸炎の重症度は WHO 基準に従って定義した。2 回の Rotarix 接種後の入院および/または医療施設における補水療法を必要とする重症ロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの予防効果ならびに型別のワクチンの有効性を下記の表に示した：

型	重症ロタウイルス胃腸炎 (生後 1 年目) Rotarix N=9009; プラセボ N=8858 (§)	重症ロタウイルス胃腸炎 (生後 2 年目) Rotarix N=7175; プラセボ N=7062 (§)
	有効性 (%) [95% CI]	有効性 (%) [95% CI]
全 RVGE	84.7* [71.7;92.4]	79.0* [66.4;87.4]
G1P[8]	91.8* [74.1;98.4]	72.4* [34.5;89.9]
G3P[8]	87.7* [8.3;99.7]	71.9 [<0.0;97.1]
G4P[8]	50.8# [<0.0;99.2]	63.1* [0.7;88.2]
G9P[8]	90.6* [61.7;98.9]	87.7* [72.9;95.3]
P[8]遺伝子型を 有する株	90.9* [79.2;96.8]	79.5* [67.0;87.9]

(§) 有効性に関する ATP コホート

* 統計的有意 (p < 0.05)

G4P[8] に対する有効性の推定値の基となった症例数は極めて少数であった (Rotarix 群の 1 例およびプラセボ群の 2 例)。

5 件の有効性試験*の統合解析から、生後 1 年目におけるG2P[4] 型ロタウイルスによる重症ロタウイルス胃腸炎 (Vesikari スコア 11 以上) に対する有効性は 71.4% (95% CI : 20.1;91.1) であることが示された。

* これらの試験における点推定値および信頼区間は、それぞれ、100% (95% CI : -1858.0;100)、100% (95% CI : 21.1;100)、45.4% (95% CI : -81.5;86.6) および 74.7% (95% CI : -386.2;99.6) であった。残りの試験については推定値は得られていない。

予防効果（懸濁液製剤）

Rotarix 懸濁液製剤 2 回接種後の免疫反応は Rotarix 凍結乾燥製剤 2 回接種後の免疫反応と同等であることから、凍結乾燥製剤接種によるワクチン効果のレベルは懸濁液製剤に外挿される。

免疫応答

Rotarix がロタウイルス胃腸炎を予防する免疫学的機序は完全には明らかになっていない。ロタウイルスワクチン接種に対する抗体反応とロタウイルス胃腸炎の予防の間の関係は立証されていない。

下記の表は、さまざまな試験においてワクチンまたはプラセボの 2 回目接種から 1～2 ヶ月後に血清中抗ロタウイルス IgA 抗体力価が $\geq 20\text{U/ml}$ （ELISA による）となった被験者の割合を示している。

スケジュール	試験実施国	ワクチン		プラセボ	
		N	% $\geq 20\text{U/ml}$ [95% CI]	N	% $\geq 20\text{U/ml}$ [95% CI]
2、3 ヶ月	フランス、ドイツ	239	82.8 [77.5;87.4]	127	8.7 [4.4;15.0]
2、4 ヶ月	スペイン	186	85.5 [79.6;90.2]	89	12.4 [6.3;21.0]
3、5 ヶ月	フィンランド、イタリア	180	94.4 [90.0;97.3]	114	3.5 [1.0;8.7]
3、4 ヶ月	チェコ共和国	182	84.6 [78.5;89.5]	90	2.2 [0.3;7.8]
2、3～4 ヶ月	ラテンアメリカ 11 カ国	393	77.9% [73.8;81.6]	341	15.1% [11.7;19.0]

3 件の比較対照試験において、Rotarix 懸濁液製剤により誘発される免疫反応は Rotarix 凍結乾燥製剤と同等であった。

早産児の免疫応答

妊娠 27 週以降に出生した早産児を対象とした臨床試験において、147 例の Rotarix の免疫原性について評価した結果、早産児に対する Rotarix 免疫原性が示唆された；2 回目のワクチン接種の 1 ヶ月後に、血清中抗ロタウイルス IgA 抗体力価 20U/ml （ELISA による）となった被験者の割合は 85.7%（95% CI：79.0;90.9）。

5.2 薬物動態学的特性

適用されない。

5.3 非臨床安全性データ

通常の反復投与毒性試験に基づいた非臨床データではヒトに対する特別な危険性は認められていない。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加物リスト

精製白糖
アジピン酸 2 ナトリウム
ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM)
滅菌水

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施していないことから、本医薬品を他の医薬品と配合しないこと。

6.3 有効期間

3年。

開封後のワクチンは直ちに投与すること。

6.4 貯蔵時の特別な注意

冷蔵庫内 (2°C~8°C) に貯蔵すること。
凍結させてはならない。

遮光のため元の包装内で貯蔵すること。

6.5 容器の性状と内容物

プランジャー止め具 (ブチルゴム) および保護用先端キャップ (ブチルゴム) 付の
経口懸濁液 1.5ml 入り注入器 (ガラス製 1 型)、包装単位は 1、5、10 または 25 個

6.6 廃棄およびその他の取扱い上の注意

本剤は経口接種用の無色澄明の液体で、目に見える粒子を含まない。

本剤はそのまま使用できる (調整または希釈は必要ない)。

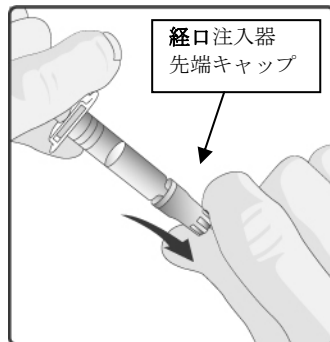
本剤は他のワクチンや溶液と混ぜないで経口接種する。

微粒子の混入および/または外観の異常の有無を視覚的に確認する。異物または異常が認められた場合はワクチンを廃棄すること。

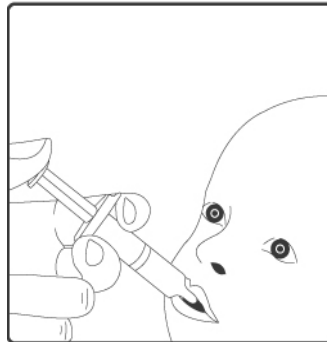
未使用のワクチンまたは廃棄物は各国の要件に従って廃棄する。

ワクチンの接種の方法：

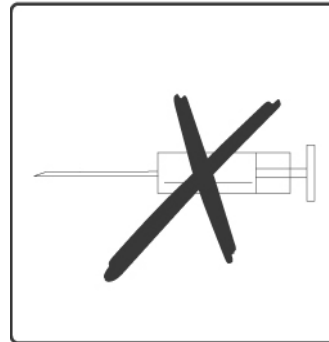
1. 経口注入器から先端キャップをはずす。
2. 本剤は経口接種だけに限る。子供はもたれかかった状態で座らせる。経口注入器の中身をすべて経口（子供の頬の内側に）接種する。
3. 注射はしてはならない。



1. 経口注入器から先端キャップをはずす。



2. 本剤は経口接種だけに限る。子供はもたれかかった状態で座らせる。経口注入器の中身をすべて経口（子供の頬の内側に）接種する。



3. 注射はしてはならない。

空の経口注入器チューブおよび先端キャップは各国の規制に従って、認可された生物学的廃棄物容器に廃棄する。

7. 製造承認取得者

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgium

8. 製造承認番号

EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

9. 初回承認/更新年月日

初回承認年月日：2006年2月21日

10. 本文改訂年月日

2011年1月24日

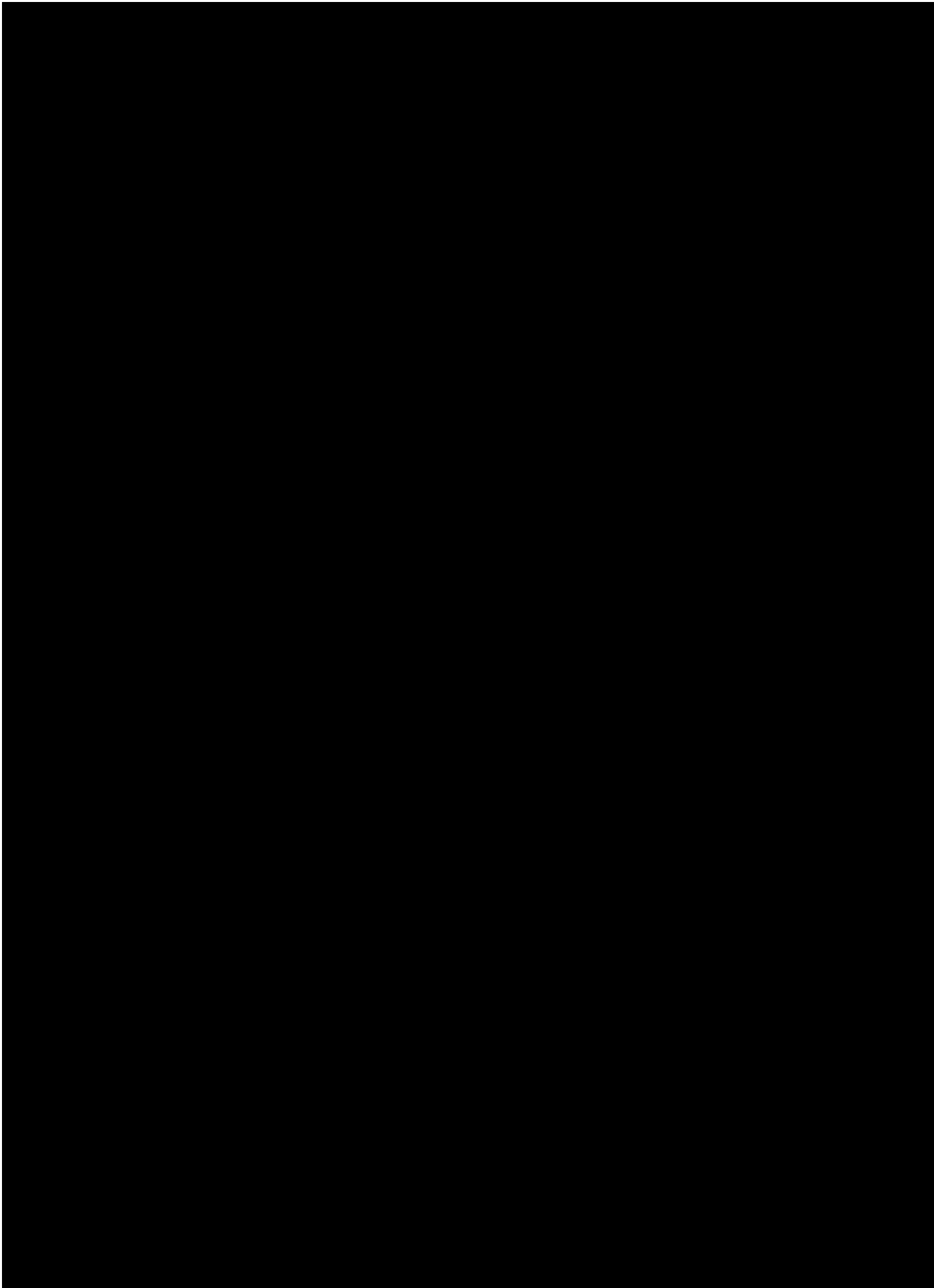
Active Name: Rotavirus vaccine (liquid formulation)

Version Number: [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

Rotavirus vaccine (liquid formulation)



1.7. 同種同効品一覧表

本邦において、同種同効品として承認されているものはない（2009年10月5日現在）。

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.4 接種上の注意（案）およびその設定根拠

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

※ 新薬承認情報提供時に記載

年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876313

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）

ウイルスワクチン類

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

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

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2004年7月

【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

【製法の概要及び組成・性状】

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（トリブシン）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。

2. 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
	1.073g
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. 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。

【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）。

【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「定期的予防接種実施要領」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。
- (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、持続的な嘔吐、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）。

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。なお、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、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。

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）。
- (2) 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最長 10 日間認められている。
- (3) 他のワクチン同様、接種した全ての者に免疫反応が誘発されるわけではない。
- (4) 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^{1,2)}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。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。

また、海外における市販後の自発報告において、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。

- (5) 海外における双生児を対象とした本剤の水平伝播を検討した臨床試験では、本剤未接種者 18.8%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）
- (6) 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。

【臨床成績】

1.国内臨床試験

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、本剤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)有効性（予防効果）

1)主要評価項目

主要な解析時点であるロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点、及び全被験者が生後 2 歳児になるまでの時点におけ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予防効果は下記のとおりであった。

表-1 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	本剤 (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	本剤 (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 - (本剤群の胃腸炎発現率/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）

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 score³⁾ が 11 点以上）に対するロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点、及び全被験者が生後 2 歳児になるまでの時点における予防効果は下記のとおりであった。

表-2 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	本剤 (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	本剤 (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 - (本剤群の胃腸炎発現率/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）

G1 型及び非 G1 型に対する医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎の予防効果 [95%信頼区間: 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)] については、ロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点において、それぞれ 91.6% [31.0, 99.8: p=0.014] 及び 78.9% [49.4, 92.0: p<0.001] であった。同様に、生後 2 歳時までは、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。

G1 型及び非 G1 型に対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の予防効果 [95%信頼区間: 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)] については、ロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点において、それぞれ 100% [24.0, 100.0: p=0.025] 及び 92.8% [44.2, 99.8: p=0.005] であった。同様に、生後 2 歳時までは、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。

2.海外臨床試験

(1)ヨーロッパで行われた大規模臨床試験⁴⁾

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。

表-3 ロタウイルス型別の予防効果

本剤 (N=2572) プラセボ (N=1302)	ロタウイルス胃腸炎 予防効果(%) ^{注1)}	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)}	[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]

注 1) 予防効果 = [1 - (本剤群の胃腸炎発現率/プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 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 $\alpha = 0.05$)

(2)ヨーロッパで行われた早期産児を対象とした臨床試験

在胎 27~36 週で出生した早期産児 (1009 例) を対象とした臨床試験において、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)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

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、主要評価項目である 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。また、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 感染乳児を対象とした臨床試験

南アフリカで実施した無症候性又は軽症の HIV 感染乳児 (100 例) を対象とした臨床試験において、主要評価項目である各接種後 15 日間の特定有害事象観察期間におけるグレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢の副反応の発現について、本剤群とプラセボ群の安全性プロファイルは同様であった。

(5)ラテンアメリカ及びフィンランドで行われた大規模臨床試験

健康乳児 63225 例 (本剤群 31673 例、プラセボ群 31552 例) を対象に、安全性の主要評価項目である各接種後 31 日以内に確定診断された腸重積症について、ワクチン接種後 31 日以内における本剤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本剤群で腸重積症発症リスクの増加は認められなかった。また、有効性の評価部分集団 17867 例 (本剤群 9009 例、プラセボ群 8858 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(CI): 71.7, 92.4: p<0.001] であった。

表-4 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

	腸重積症発症例数及び率				リスク差 /10000 [95%CI] ^{注3)}	相対リスク 値 [95%CI] ^{注3)}	p 値 ^{注4)}
	本剤		プラセボ				
	例	/10000	例	/10000			
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]	0.50 [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 3) 漸近標準化 95%信頼区間

注 4) 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 $\alpha = 0.05$)

(6)中南米ドミニカ共和国で行われた双生児を対象とした臨床試験

健康双生児 (100 組、計 200 例) を対象として本剤の水平伝播を検討した臨床試験 (双生児の一方に本剤、他方にプラセボを接種) では、主要評価項目であるプラセボ群の糞便検体中のワクチン由来株の有無について、プラセボ接種者 18.8% (95%信頼区間: 10.9, 29.0) の糞便検体に 1 回以上ワクチン由来株が認められた。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の医学的に問題と考えられる事象との関連性は認められなかった。

【取扱い上の注意】

接種前

- 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。
- 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。

【包装】

1 チューブ 1 回分 1.5mL : 1 本

【主要文献】

- Ruiz-Palacios, G.M., et al.: N Eng J Med, **354**, 11-22 (2006)
- Linhares, A.C., et al.: Lancet, **371**, 1181-1189 (2008)
- Vesikari, T., et al.: Scand J Infect Dis, **22**, 259-267 (1990)
- Vesikari, T., et al.: Lancet, **370**, 1757-1763 (2007)

【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/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047(24 時間受付)

製造販売元（輸入）
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
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

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

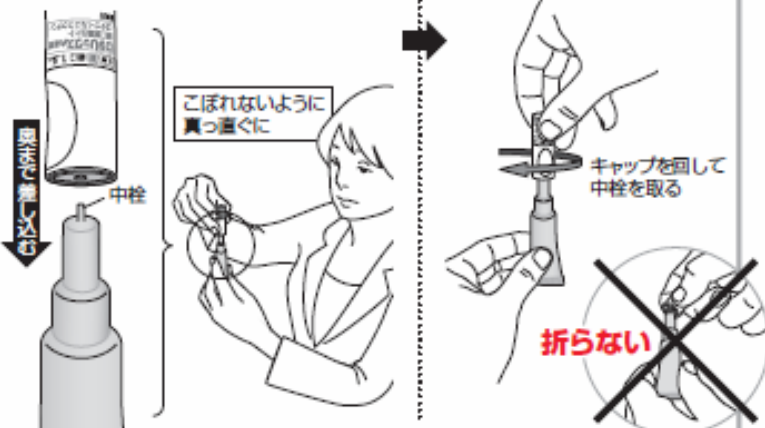
チューブからキャップを外し（キャップは箱の中に置く）、チューブを指ではじいて先端部の接種液を除きます。



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、キャップ上部にある穴に、チューブ先端の中栓をしっかりと差し込みます。

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

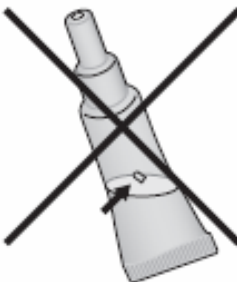
チューブの先端に穴が開いていること、接種液の中に異物がないことを確認します。

☑ 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。

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

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

【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。

1.8.2.2. 設定根拠

本ワクチンのロタウイルス（RV）に対する予防効果は、本邦で日本人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（Rota-056 試験）によって評価された。

Rota-056 試験では、本ワクチンのプラセボに対する有意な予防効果が認められた（表 1.8.2-1、表 1.8.2-2）。

RV 胃腸炎が 28 件以上集積された時点（データベース固定日：20■年■月■日）の本ワクチンの予防効果は、すべての RV 胃腸炎に対して 81.9%（95% CI：60.0～92.6%）、重症 RV 胃腸炎に対して 95.4%（95% CI：68.6～99.9%）であった。また、本ワクチンの RV 型別予防効果は、G1 型ではすべての RV 胃腸炎に対して 91.6%（95% CI：31.0～99.8%）、重症 RV 胃腸炎に対して 100.0%（95% CI：24.0～100.0%）であり、非 G1 型ではすべての RV 胃腸炎に対して 78.9%（95% CI：49.4～92.0%）、重症 RV 胃腸炎に対して 92.8%（95% CI：44.2～99.8%）であった。

2 歳時までの本ワクチンの予防効果は、すべての RV 胃腸炎に対して 79.3%（95% CI：60.5～89.8%）、重症 RV 胃腸炎に対して 91.6%（95% CI：62.4～99.1%）であった。また、本ワクチンの RV 型別予防効果は、G1 型ではすべての RV 胃腸炎に対して 84.6%（95% CI：50.0～96.3%）、重症 RV 胃腸炎に対して 91.6%（95% CI：31.0～99.8%）であり、非 G1 型ではすべての RV 胃腸炎に対して 76.1%（95% CI：47.0～89.9%）、重症 RV 胃腸炎に対して 91.6%（95% CI：31.0～99.8%）であった。

Rota-056 試験では G2 および G4 型の検出例が少なかったことから、各 RV 型に対する予防効果の評価が困難であったため、その予防効果が評価可能な欧州で実施された大規模臨床試験（Rota-036 試験）で評価した（表 1.8.2-3）。また、G2P[4]型の発現頻度がもっとも低いことは、海外臨床試験（Rota-004、Rota-006、Rota-023 および Rota-036 試験）で確認されており、このことは公表論文[Santos, 2005]からも予想されていたため、これら海外臨床試験の第 1 期有効性観察期間中に得られた G2P[4]型に対して、事後併合解析を行い本ワクチンの予防効果を解析した。その結果、本ワクチンの予防効果は G2P[4]型によるすべての RV 胃腸炎に対して 78.3%（95% CI：18.4～95.3%）、重症 RV 胃腸炎に対して 71.4%（95% CI：20.1～91.1%）であった（表 1.8.2-4、表 1.8.2-5）。

表 1.8.2-1 すべてのRV 胃腸炎および重症RV 胃腸炎の割合および予防効果
(Rota-056 試験 : ATP 有効性解析集団)

Period (from 2 weeks after Dose 2)	Group	N	n	Any RV GE						P-value
				n/N			Vaccine Efficacy			
				%	LL	UL	%	LL	UL	
To database lock	HRV	498	9	1.8	0.8	3.4	81.9	60.0	92.6	<0.001
	Placebo	250	25	10.0	6.6	14.4	-	-	-	-
To 2 years old	HRV	498	14	2.8	1.5	4.7	79.3	60.5	89.8	<0.001
	Placebo	250	34	13.6	9.6	18.5	-	-	-	-
		N	n	Severe RV GE						P-value
				n/N			Vaccine Efficacy			
				%	LL	UL	%	LL	UL	
To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	95.4	68.6	99.9	<0.001
	Placebo	250	11	4.4	2.2	7.7	-	-	-	-
To 2 years old	HRV	498	2	0.4	0.0	1.4	91.6	62.4	99.1	<0.001
	Placebo	250	12	4.8	2.5	8.2	-	-	-	-

N = number of subjects included in each group

n = number of subjects reporting at least one RV GE episode

% = percentage of subjects reporting at least one RV GE episode

LL, UL = 95% Lower and Upper confidence limits

P-value = two-sided exact P-value conditional to the number of cases

- = Not applicable

Database lock date = █████ 20██

Data source: Rota-056 CSR Table 20, 21, Rota-056 CSR Annex Table 11 and 12

表 1.8.2-2 RV 型別のすべてのRV 胃腸炎および重症RV 胃腸炎の割合および予防効果
(Rota-056 試験 : ATP 有効性解析集団) (1/2)

Type	Period (from 2 weeks after Dose 2)	Group	N	n	n/N			VE			P-value
					%	LL	UL	%	LL	UL	
Any RV GE											
G1 wild-type	To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	91.6	31.0	99.8	0.014
		Placebo	250	6	2.4	0.9	5.2	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	4	0.8	0.2	2.0	84.6	50.0	96.3	<0.001
		Placebo	250	13	5.2	2.8	8.7	-	-	-	-
G2	To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	49.8	-3840.6	99.4	1.000
		Placebo	250	1	0.4	0.0	2.2	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	74.9	-382.2	99.6	0.521
		Placebo	250	2	0.8	0.1	2.9	-	-	-	-
G3	To database lock	HRV	498	3	0.6	0.1	1.8	87.4	53.5	97.7	<0.001
		Placebo	250	12	4.8	2.5	8.2	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	3	0.6	0.1	1.8	88.4	57.8	97.9	<0.001
		Placebo	250	13	5.2	2.8	8.7	-	-	-	-
G4	To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	49.8	-3840.6	99.4	1.000
		Placebo	250	1	0.4	0.0	2.2	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	49.8	-3840.6	99.4	1.000
		Placebo	250	1	0.4	0.0	2.2	-	-	-	-
G9	To database lock	HRV	498	3	0.6	0.1	1.8	69.9	-54.8	95.3	0.178
		Placebo	250	5	2.0	0.7	4.6	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	5	1.0	0.3	2.3	49.8	-118.1	88.4	0.430
		Placebo	250	5	2.0	0.7	4.6	-	-	-	-
Pooled Non-G1	To database lock	HRV	498	8	1.6	0.7	3.1	78.9	49.4	92.0	<0.001
		Placebo	250	19	7.6	4.6	11.6	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	10	2.0	1.0	3.7	76.1	47.0	89.9	<0.001
		Placebo	250	21	8.4	5.3	12.6	-	-	-	-

表 1.8.2-2 RV 型別のすべての RV 胃腸炎および重症 RV 胃腸炎の割合および予防効果
(Rota-056 試験 : ATP 有効性解析集団) (2/2)

Type	Period (from 2 weeks after Dose 2)	Group	N	n	n/N			VE			P-value
					%	LL	UL	%	LL	UL	
Severe RV GE											
G1 wild-type	To database lock	HRV	498	0	0.0	0.0	0.7	100.0	24.0	100.0	0.025
		Placebo	250	4	1.6	0.4	4.0	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	91.6	31.0	99.8	0.014
		Placebo	250	6	2.4	0.9	5.2	-	-	-	-
G3	To database lock	HRV	498	0	0.0	0.0	0.7	100.0	45.2	100.0	0.008
		Placebo	250	5	2.0	0.7	4.6	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	0	0.0	0.0	0.7	100.0	24.0	100.0	0.025
		Placebo	250	4	1.6	0.4	4.0	-	-	-	-
G9	To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	74.9	-382.2	99.6	0.521
		Placebo	250	2	0.8	0.1	2.9	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	74.9	-382.2	99.6	0.521
		Placebo	250	2	0.8	0.1	2.9	-	-	-	-
Pooled Non-G1	To database lock	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	92.8	44.2	99.8	0.005
		Placebo	250	7	2.8	1.1	5.7	-	-	-	-
	To 2 years old	HRV	498	1	0.2	0.0	1.1	91.6	31.0	99.8	0.014
		Placebo	250	6	2.4	0.9	5.2	-	-	-	-

N = number of subjects included in each group

n = number of subjects reporting at least one RV GE episode

% = percentage of subjects reporting at least one RV GE episode

LL, UL = 95% lower and upper confidence limits

P-value = two-sided exact P-value conditional to the number of cases

- = Not applicable

Database lock date = ████████20██

Data source: Rota-056 CSR Table 22, 23, Rota-056 Annex CSR Table 13 and 14

表 1.8.2-3 RV 型別のすべての RV 胃腸炎および重症 RV 胃腸炎の割合および予防効果
(Rota-036 試験 : ATP 有効性評価対象集団)

Study groups	Any RV GE						Severe RV GE (Vesikari score ≥ 11 points)							
	Subject		Vaccine Efficacy				P-value	Subject		Vaccine Efficacy				P-value
	n	%	% VE	95% CI		n		%	% VE	95% CI				
HRV N = 2572				LL	UL				LL	UL				
Placebo N = 1302														
Combined follow-up period														
Overall														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	85	3.3	78.9	72.7	83.8	<0.001	24	0.9	90.4	85.1	94.1	<0.001		
Placebo	204	15.7	-	-	-	-	127	9.8	-	-	-	-		
G1P[8] wild-type														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	18	0.7	89.5	82.5	94.1	<0.001	4	0.2	96.4	90.4	99.1	<0.001		
Placebo	87	6.7	-	-	-	-	57	4.4	-	-	-	-		
G2P[4]														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	14	0.5	58.3	10.1	81.0	0.020	2	0.1	85.5	24.0	98.5	0.009		
Placebo	17 ^{*1}	1.3	-	-	-	-	7 ^{*1}	0.5	-	-	-	-		
G3P[8]														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	3	0.1	84.8	41.0	97.3	0.002	1	0	93.7	52.8	99.9	0.001		
Placebo	10	0.8	-	-	-	-	8	0.6	-	-	-	-		
G4P[8]														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	6	0.2	83.1	55.6	94.5	<0.001	1	0	95.4	68.3	99.9	<0.001		
Placebo	18	1.4	-	-	-	-	11	0.8	-	-	-	-		
G9P[8]														
HRV 10 ^{6.5} CCID ₅₀	38	1.5	72.5	58.6	82.0	<0.001	13	0.5	84.7	71.0	92.4	<0.001		
Placebo	70	5.4	-	-	-	-	43	3.3	-	-	-	-		

Statistical analysis was done by G/P-type. If more than one RV type was detected in stool from a RV GE episode, then this episode was counted in each of the detected RV type categories.

Combined efficacy follow-up period: from 2 weeks post Dose 2 of HRV vaccine or placebo until the end of the second RV season

ATP = according to protocol cohort; RV GE = rotavirus gastroenteritis

N = number of subjects included in each group; n = number of subjects reporting at least one RV GE episode in each group

% = percentage of subjects reporting at least one RV GE episode; % VE = observed vaccine efficacy

95% CI = 95% Confidence Interval; LL = lower limit; UL = upper limit

P-value = two-sided Fisher's exact test (significant level of $\alpha=0.05$)

-: Not applicable

*1: The P genotype was not typeable for one episode

Data source: US CTD M2.5 Table 16, GDS version 5.0

表 1.8.2-4 第 1 期有効性観察期間での G2P[4]型 RV によるすべての RV 胃腸炎に対する
ワクチン予防効果の併合解析—Rota-004、Rota-006 および Rota-036 試験
(ATP 有効性解析対象集団)

Study	HRV			Placebo			Vaccine Efficacy		
	N	n	%	N	n	%	%	95% CI	
								LL	UL
Rota-004	245	0	0.0	123	1	0.8	100.0	-1858.0	100.0
Rota-006	1392	1	0.07	454	3	0.66	89.1	-35.4	99.8
Rota-036	2572	3	0.12	1302	4	0.31	62.0	-124.4	94.4
All	4209	4	0.1	1879	8	0.4	78.3*	18.4	95.3

N = number of subjects in each group

n/% = number/percentage of subjects reporting at least one RV GE episode

95% CI = 95% confidence intervals; LL = lower limit; UL = upper limit

*: Vaccine efficacy defined as 1-stratified Poisson rate ratio

Data source: US CTD M2.7.3 Table 37

表 1.8.2-5 第1期有効性観察期間での G2P[4]型 RV による重症 RV 胃腸炎に対する
ワクチン予防効果の併合解析—Rota-004、Rota-006、Rota-023 および Rota-036
試験（ATP 有効性解析対象集団）

Study	HRV vaccine			Placebo			% VE	95% CI	
	N	n	%	N	n	%		LL	UL
Rota-004	245	0	0.0	123	1	0.8	100.0	-1858.0	100.0
Rota-006	1392	0	0.0	454	3	0.7	100.0	21.1	100.0
Rota-023	9009	5	0.1	8858	9	0.1	45.4	-81.5	85.6
Rota-036	2572	1	0.0	1302	2	0.2	74.7	-386.2	99.57
All	13218	6	0.0	10737	15	0.1	71.4*	20.1	91.1

N = number of subjects in each group

n/% = number/percentage of subjects reporting at least one RV GE episode

95% CI = 95% confidence intervals; LL = lower limit; UL = upper limit

*: Vaccine efficacy defined as 1-stratified Poisson rate ratio

Data source: US CTD M2.7.3 Table 36

以上の国内および海外臨床試験成績より、本ワクチンはRVのG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]に対しても十分な予防効果を発揮することが示唆されたことより、上記の効能・効果を設定した。

参考文献

Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15:29-56.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

【用法・用量】

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1.5 mLとする。

1.8.3.2. 設定根拠

本 HRV ワクチンの用法・用量は、おもに Rota-004、Rota-005 および Rota-006 試験の成績、ならびに Rota-056 試験の成績から設定した。

1.8.3.2.1. ワクチン予防効果および免疫原性に基づく用量選択

海外での HRV ワクチンの用量は、RV 胃腸炎に対する有効性、血清抗 RV IgA 抗体陽転率および免疫獲得率を指標として、凍結乾燥製剤を用いた複数の臨床試験成績をもとに決定した(2.7.3.4.1 参照)。HRV ワクチンの臨床試験は、ウイルス量 $10^{5.3}$ ~ $10^{6.8}$ CCID₅₀ の範囲で実施された(表 2.7.3.4-1)。

Rota-004 ($10^{5.3}$ CCID₅₀) および Rota-006 試験 ($10^{5.3}$ ~ $10^{6.6}$ CCID₅₀) では、RV 胃腸炎に対するワクチン予防効果を重症度別に検討した。その結果、両試験のウイルス量 $10^{5.3}$ CCID₅₀ 接種群で RV 胃腸炎に対する予防効果が認められた(表 1.8.3-1)。

表 1.8.3-1 RV 胃腸炎に対する1年目の有効性観察期間中のワクチン予防効果
—Rota-004 および Rota-006 試験 (ATP 有効性評価対象集団)

	N	Any RV GE		Severe RV GE		Hospitalized RV GE	
		% VE	95% CI	% VE	95% CI	% VE	95% CI
Rota-004							
$10^{5.3}$ CCID ₅₀	245	73.0	27.1-90.9	90.0	10.3-99.8	-	-
Placebo	123	-	-	-	-	-	-
Rota-006							
$10^{5.3}$ CCID ₅₀	468	58.4	29.4-76.3	65.8	32.2-83.9	65.4	-1.8-90.2
$10^{5.6}$ CCID ₅₀	460	55.7	25.3-74.5	71.0	39.9-87.2	93.0	53.7-99.8
$10^{6.6}$ CCID ₅₀	464	70.0	45.7-84.4	85.6	63.0-95.6	79.0	24.9-96.1
Pooled HRV	1392	61.4	42.3-74.1	74.1	55.8-85.0	79.0	48.0-92.0
Placebo	454	-	-	-	-	-	-

%VE = Vaccine Efficacy (Conditional Method) 95% CI = 95% Confidence Interval

- = not applicable

Data source: US CTD M2.5 Table 8, 9 and 10

Rota-006 試験では、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(表 2.7.3.4-3)。

主要な海外有効性確認試験では、有効期限内のウイルス量 ($10^{6.0}$ CCID₅₀ 以上/回) を維持するために、出荷時のウイルス量 $10^{6.5}$ CCID₅₀/回のワクチンを用いて有効性および安全性を確認している。Rota-056 試験では、海外臨床試験と同様なウイルス量 ($10^{6.0}$ CCID₅₀ 以上) のワクチンおよび用法 (2回経口接種) を用いて実施した。

用量設定試験である Rota-004 および Rota-006 試験と、日本人で実施した Rota-056 試験、ならびに海外で実施された検証試験（いずれも凍結乾燥製剤の試験）の、免疫原性 [抗 RV IgA 抗体陽転率：% Seroconversion (SC)] とワクチン予防効果（重症 RV 胃腸炎に対する有効性）を、表 1.8.3-2 に示す。

Rota-056 試験（ $10^{6.0}$ CCID₅₀ 以上）でのワクチン予防効果および免疫原性は、 $10^{6.5}$ CCID₅₀ のウイルス量を投与した海外試験（Rota-023、Rota-028/029/030 および Rota-036 試験）と類似していることが示された。

表 1.8.3-2 凍結乾燥製剤を用いた試験での血清抗 RV IgA 抗体陽転率と重症ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果の比較

Study	Virus Concentration	% Seroconversion (≥ 20 U/mL)				Vaccine Efficacy for Severe RV GE ^{*2}				
		Timing	N	n	%	95% CI	N	n	%VE	95% CI
Rota-056	$10^{6.0}$ CCID ₅₀ ^{*1}	PII(M2)	34	29	85.3	68.9–95.0	498	1	95.4	68.6–99.9
Rota-004	$10^{5.3}$ CCID ₅₀	PII(M3)	209	168	80.4	74.3–85.5	245	1	90.0	10.3–99.8
Rota-006	$10^{5.3}$ CCID ₅₀	PII(M4)	142	86	60.6	52.0–68.7	468	12	65.8	32.2–83.9
	$10^{5.6}$ CCID ₅₀	PII(M4)	125	78	62.4	53.3–70.9	460	10	71.0	39.9–87.2
	$10^{6.6}$ CCID ₅₀	PII(M4)	124	81	65.3	56.3–73.6	464	5	85.6	63.0–95.6
	Pooled HRV	-	-	-	-	-	1392	27	74.1	55.8–85.0
Rota-023	$10^{6.5}$ CCID ₅₀	PII(M2-4)	393	302	76.8	72.4–80.9	7205	32	80.5	71.3–87.1
Rota-028/029/030	$10^{6.5}$ CCID ₅₀	PII(M2-4)	115	108	93.9	87.9–97.5	5263	2	96.1 ^{*3}	85.1–99.5
Rota-036	$10^{6.5}$ CCID ₅₀	PII(M3-M4)	787	681	86.5	83.9–88.8	2572	24	90.4 ^{*3}	85.1–94.1

N = number of subjects with available results

95% CI = 95% confidence interval, %VE=percentage of vaccine efficacy

Study Rota-056: PII (M2), Rota-004:PII(M3) = one month after the second dose of HRV vaccine

Study Rota-036: PII (M3-M4) = one to two months after the second dose

Study Rota-023, Rota-028/029/030: PII(M2-4) = one to two months after dose 2 of HRV vaccine (Visit 3)

Study Rota-006: PII(M4) = two months after the second dose

% Seroconversion= ATP immunogenicity cohort, Vaccine efficacy= ATC efficacy cohort

*1: at least $10^{6.0}$ CCID₅₀ up to the end of shelf-life

*2: Vaccine Efficacy = the first efficacy follow-up period

*3: Vaccine Efficacy = 2 weeks after Dose 2

Data source: US CTD M2.7.3 Table 38, Rota-006 CSR Table 17 and 27, Rota-004 CSR Table 13 and 24, Rota-023 CSR Annex 1

Table 25, Rota-023 CSR Annex 2 Table 11, Rota-028/029/030 CSR Table 19 and 35, Rota-036 Table 31, Rota-036 Annex 1 Table 16, Rota-056 CSR Table 21 and 32

Rota-056 試験と海外で実施された液剤を用いた検証試験 (Rota-048 および Rota-061 試験) の免疫原性 (% Seroconversion および GMC) を、表 1.8.3-3 に示す。

Rota-056 試験 ($10^{6.0}$ CCID₅₀ 以上) の凍結乾燥製剤の成績は、Rota-061 試験 ($10^{6.0}$ CCID₅₀ 以上) の凍結乾燥製剤、液剤のいずれの成績とも類似していた。また、Rota-048 試験 ($10^{6.5}$ CCID₅₀) の凍結乾燥製剤、液剤のいずれの成績とも、Rota-056 試験の成績は類似していた。

**表 1.8.3-3 Rota-056、Rota-048 および Rota-061 試験の抗 RV IgA 抗体価と血清抗 RV IgA 抗体陽転率—凍結乾燥製剤と液剤との比較—
(ATP 免疫原性評価対象集団)**

Study (Country)	Group (Viral concentration)	Timing	N	% Seroconversion (≥ 20 U/mL)			GMC (U/mL)	
				n	%	95% CI	Value	95% CI
Rota-056 (Japan)	HRV Lyo ($10^{6.0}$ CCID ₅₀ *)	PRE	34	0	0.0	0.0–10.3	<20	-
		PII(M2)	34	29	85.3	68.9–95.0	217.0	109.9–428.6
	Placebo	PRE	20	0	0.0	0.0–16.8	<20	-
		PII(M2)	20	1	5.0	0.1–24.9	<20	-
Rota-048 (Finland)	HRV Liquid ($10^{6.5}$ CCID ₅₀)	PRE	93	0	0.0	0.0–3.9	<20	-
		PII(M2)	80	72	90.0	81.2–95.6	301.3	205.4–442.0
	HRV Lyo ($10^{6.5}$ CCID ₅₀)	PRE	94	0	0.0	0.0–3.8	<20	-
		PII(M2)	86	72	83.7	74.2–90.8	360.6	236.4–549.8
Rota-061 (Finland)	HRV Liquid Pooled ($10^{6.0}$ CCID ₅₀ *)	PRE	746	0	0.0	0.0–0.5	<20	-
		PII(M2)	746	661	88.6	86.1–90.8	374.7	328.8–426.9
	HRV Lyo ($10^{6.0}$ CCID ₅₀ *)	PRE	252	0	0.0	0.0–1.5	<20	-
		PII(M2)	252	228	90.5	86.2–93.8	331.8	265.0–415.4

N = number of subjects with available results

n/% = number/percentage of subjects with concentration above the cut-off

95% CI = 95% confidence interval

PRE = pre-vaccination

Studies Rota-056, Rota-048 and Rota-061: PII (M2) = one month after the second dose of HRV vaccine

Lyo = lyophilised formulation; Liquid = liquid formulation

Liquid Pooled = pooled HRV vaccine liquid formulation

GMC = geometric mean antibody concentration calculated on all subjects

-: Not applicable

*: at least $10^{6.0}$ CCID₅₀ at the end of shelf-life

Data source: Rota-056 CSR Table 32, EU CTD M2.5 Table 3

以上のことから、Rota-056 試験で用いられた HRV ワクチンは、海外と同様な有効性を示すことが確認された。

1.8.3.2.2. 用法の設定根拠

Rota-006 試験で 3 種類のウイルス量の HRV を 3 回接種された被験者の、2 回および 3 回接種後の抗 RV IgA 抗体陽転率と抗体陽転が認められた被験者の GMC (GMC S+) を、表 1.8.3-4 に示す。

3 回接種後の抗 RV IgA 抗体陽転率および GMC S+は、いずれのウイルス量の接種でも 2 回接種後より高かったが、95%CI の結果より統計学的に有意な差は認められなかった。このことから 2 回接種で、十分な抗 RV IgA 抗体陽転率が得られると考えられた (2.7.3.4.2 参照)。

表 1.8.3-4 Rota-006 試験で 3 種類のウイルス量の HRV を 3 回接種された被験者の 2 回および 3 回接種後の抗 RV IgA 抗体陽転率 (全ワクチン接種集団)

Study	Viral Concentration	Post Dose 2			Post Dose 3		
		N	% SC	GMC S+ (U/mL)	N	% SC	GMC S+ (U/mL)
			95% CI	95% CI		95% CI	95% CI
Rota-006	10 ^{5.3} CCID ₅₀	31	74.2	98.8	31	87.1	114.0
			55.4-88.1	64.1-152.4		70.2-96.4	73.7-176.1
	10 ^{5.6} CCID ₅₀	29	62.1	172.9	29	72.4	219.1
			42.3-79.3	105.5-283.3		52.8-87.3	114.8-418.5
	10 ^{6.6} CCID ₅₀	28	71.4	177.9	30	83.3	214.5
			51.3-86.8	103.0-307.5		65.3-94.4	140.7-327.1
	Placebo	28	14.3	201.8	30	26.7	419.9
			4.0-32.7	10.8-3786.8		12.3-45.9	105.5-1672.2

Study Rota-006: data from the total vaccinated cohort for the subset of subjects receiving 3 doses of HRV vaccine or placebo
Serum anti-RV IgA testing performed by ████████'s ELISA

TVC = total vaccinated cohort

N = number of subjects in each group

SC = seroconversion

% SC = percentage of subjects who seroconverted post each dose

GMC S+ = geometric mean concentrations in subjects who were seropositive

95% CI = 95% confidence intervals

Post Dose 2 = two months after Dose 2 of HRV vaccine or placebo

Post Dose 3 = 2 months after Dose 3 of HRV vaccine or placebo

Seroconversion = seroconversion was defined as post-vaccination anti-rotavirus IgA antibody concentration greater than or equal to 20 U/mL in subjects initially (i.e., prior to the first dose of HRV or placebo) negative for RV

Data source: US CTD M2.7.3 Table 61

以上のことから、HRV ワクチンの用法を、十分な免疫原性の得られる 2 回の接種とした。海外臨床試験では、他のワクチンの接種スケジュールを考慮に入れ、初回接種と 2 回目との接種間隔を 1~2 カ月とし、最低 1 カ月の間隔で臨床試験を実施した。これにより GDS (Global Data Sheet) では接種間隔を 4 週間以上としている。

国内外の臨床試験で本ワクチンの臨床データ (免疫原性、有効性、安全性) が類似していること、ならびに国内の他のワクチン接種スケジュールを考慮に入れ、国内での接種間隔を GDS と同様の「4 週間以上」に設定した。

1.8.3.2.3. 安全性に基づく用法・用量選択

Rota-005 試験で2種類のウイルス量 ($10^{5.6}$ および $10^{6.8}$ CCID₅₀) のワクチン群とプラセボ群で検出された特定有害事象の発現率を比較した結果、いずれの接種群間でも統計学的に有意な差 ($P < 0.10$) は認められなかった (表 2.7.3.4-7、表 2.7.3.4-8 および表 2.7.3.4-9)。なお、嘔吐の発現率は、 $10^{6.8}$ CCID₅₀ ワクチン群で 16.3%、プラセボ群で 25.0%であった

($P = 0.072$)。この結果から、 $10^{6.8}$ CCID₅₀ のウイルス量のワクチンを使用した場合でも有害事象の発現率を増加させないことが明らかとなった (2.7.3.4.3 参照)。

1.8.3.3. まとめ

上記の RV 胃腸炎に対するワクチン効果、免疫原性および安全性に関する臨床試験成績を考慮し、HRV ワクチンの用法・用量を以下のように設定した。

【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 1.5 mL とする。

1.8.4. 接種上の注意（案）およびその設定根拠

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>【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。</p> <p>(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</p> <p>効能・効果に関連する接種上の注意</p> <p>(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。</p>	<p>本剤の接種上の注意の設定にあたっては、CCSI（企業中核安全性情報）、予防接種法施行規則、予防接種実施規則及び定期の予防接種実施要領を参考に設定した。</p> <p>(1)～(3)、(7) 予防接種法施行規則に基づき設定した。</p> <p>(4)～(6) 腸重積症の発症を高める可能性があること、腸重積やSCIDを有する者への使用経験がないことから、CCSIの記載に基づき設定した。</p> <p>(1) 本剤の予防効果について、国内外の臨床試験結果に基づき設定した。 (2) ロタウイルス以外の他のウイルスによる感染に対する本剤の予防効果は期待できないため、注意を記載した。</p>

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>用法・用量に関連する接種上の注意</p> <p>(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週間の間隔において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。</p> <p>(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。</p> <p>(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日以上間隔に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）。</p> <p>【接種上の注意】</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3)過去にけいれんの既往がある者</p> <p>(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〕</p> <p>(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。</p>	<p>(1)接種間隔の留意点および早期産児の接種について、海外臨床試験結果に基づき記載した。</p> <p>(2) 1)接種経路の留意点について記載した。 2)大半を吐き出した場合の本剤の追加接種について記載した。</p> <p>(3)定期の予防接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>接種適否の判断を慎重に行うことが重要である者について記載した。</p> <p>(1)～(4) 定期の予防接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>(5)胃腸障害を有する乳児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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〕</p> <p>(5)被接種者の保護者に、腸重積を示唆する症状（腹痛、持続的な嘔吐、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）。〕</p>	<p>(1)～(2) 予防接種前の一般的注意を予防接種実施規則および定期の予防接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>(3)予防接種前の一般的注意を予防接種実施規則および定期の予防接種実施要領に基づき設定した。さらに腸重積の症状に対する注意も必要なことから追記した。</p> <p>(4)免疫不全症の診断は困難であり、免疫不全症を疑わせる症状の有無に注意して本剤の接種が必要なことから設定した。</p> <p>(5)腸重積を示唆する症状を保護者から速やかに得られるよう設定した。</p>

接種上の注意（案）				設定根拠
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）。 その他の副反応				本剤の国内臨床試験成績、海外の臨床試験成績および市販後の報告における主な副反応を記載した。なお、その他の副反応の頻度表については国内臨床成績に基づき記載した。
	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。なお、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、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。				(1)本剤は経口接種のみで使用するため設定した。 (2) 1)発熱が軽微な場合は延期する必要がないことを記載した。 2)症状を悪化させる可能性があるため設定した。 3)本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないため設定した。 4)本剤の接種前後に食餌制限が必要ないことを記載した。

接種上の注意（案）	設定根拠
<p>5.その他の注意</p> <p>(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）。</p> <p>(2)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最長10日間認められている。</p> <p>(3)他のワクチン同様、接種した全ての者に免疫反応が誘発されるわけではない。</p> <p>(4)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。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。</p> <p>また、海外における市販後の自発報告において、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。</p> <p>(5)海外における双生児を対象とした本剤の水平伝播を検討した臨床試験では、本剤未接種者18.8%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）</p> <p>(6)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。</p>	<p>(1)本剤による感染の可能性があるので設定した。</p> <p>(2)臨床成績を基にウイルス排泄について記載した。</p> <p>(3)ワクチン接種時の一般的な注意として設定した。</p> <p>(4)腸重積症に関して、海外で実施された発現状況を評価した試験成績、および海外の市販後での発現状況について記載した。</p> <p>(5)臨床成績を基に水平伝播の頻度について記載した。</p> <p>(6)本剤にPCV-1のDNA断片の混入が認められていることから、CCSIの記載に基づき設定した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準における予定基準名（案）は、「経口弱毒生ヒト rota ウイルスワクチン」とする。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	該当せず																												
構造式	該当せず																												
効能・効果	ロタウイルスによる胃腸炎の予防																												
用法・用量	本剤は、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1.5 mLとする。																												
劇薬等の指定※	生物由来医薬品、劇薬、処方せん医薬品																												
市販名及び有効成分・分量	市販名：ロタリックス内用液 原体：G1P[8]に属するヒトロタウイルス 89-12 株由来の弱毒生ヒトロタウイルス RIX4414 株 製剤：1 チューブ中に弱毒生ヒトロタウイルス RIX4414 株を 6.0 log ₁₀ CCID ₅₀ 以上含有する内用液剤 (1.5 mL)																												
毒性	<table border="0"> <tr> <td>単回投与</td> <td>概略の致死量 (ffu/匹)</td> <td>経口</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット♂♀</td> <td></td> <td>>10^{6.7}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>反復投与</td> <td>動物種</td> <td>投与期間</td> <td>投与経路</td> <td>投与量 (ffu/匹)</td> <td>無毒性量 (ffu/匹)</td> <td>主な所見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>2週間間隔で4回</td> <td>経口</td> <td>10^{6.7}</td> <td>10^{6.7}</td> <td>なし</td> </tr> </table> <p>(ffu = フォーカス形成単位、10^{5.5} ffu = 10⁶ CCID₅₀)</p>	単回投与	概略の致死量 (ffu/匹)	経口						ラット♂♀		>10 ^{6.7}				反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (ffu/匹)	無毒性量 (ffu/匹)	主な所見		ラット	2週間間隔で4回	経口	10 ^{6.7}	10 ^{6.7}	なし
単回投与	概略の致死量 (ffu/匹)	経口																											
	ラット♂♀		>10 ^{6.7}																										
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (ffu/匹)	無毒性量 (ffu/匹)	主な所見																							
	ラット	2週間間隔で4回	経口	10 ^{6.7}	10 ^{6.7}	なし																							
副作用 (副反応)	<p>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を以下に示す。</p> <table border="0"> <tr> <td>副反応の種類</td> <td>例数</td> <td></td> </tr> <tr> <td>易刺激性</td> <td>37/508 (7.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>18/508 (3.5%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>17/508 (3.4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>9/508 (1.8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>7/508 (1.4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>7/508 (1.4%)</td> <td>等</td> </tr> </table>	副反応の種類	例数		易刺激性	37/508 (7.3%)		下痢	18/508 (3.5%)		咳嗽	17/508 (3.4%)		食欲不振	9/508 (1.8%)		発熱	7/508 (1.4%)		嘔吐	7/508 (1.4%)	等							
副反応の種類	例数																												
易刺激性	37/508 (7.3%)																												
下痢	18/508 (3.5%)																												
咳嗽	17/508 (3.4%)																												
食欲不振	9/508 (1.8%)																												
発熱	7/508 (1.4%)																												
嘔吐	7/508 (1.4%)	等																											
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入																												

新薬承認情報提供時に追記

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名:	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
販売名:	ロタリックス内用液
申請者:	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果:	
用法・用量:	
生物由来原料又は材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

* 事務局記入欄

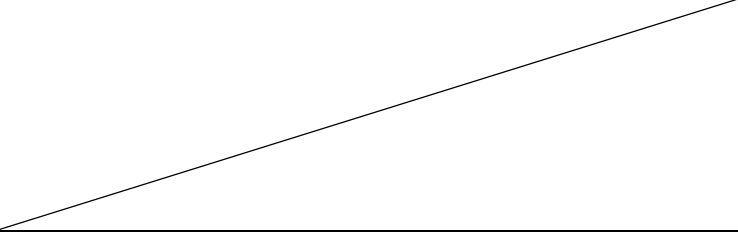
別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	Vero 細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	ATCC より購入した Vero 細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞、ATCC CCL-81)使用。 生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	

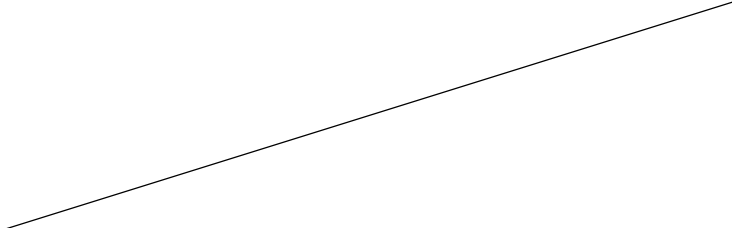
別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	トリプシン(ブタ、膵臓)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料(細胞分散液)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	放射線照射によりウイルス等の不活化を行う。 (健康なブタから採取している)
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	

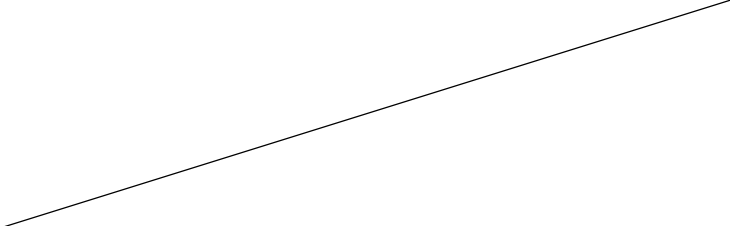
別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称</p>	<p>ラクトアルブミン加水分解物(ウシ、乳) (マスターセルバンクの調製工程に使用した)</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、<input type="checkbox"/>人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料()、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>不明である。 なお、マスターセルバンクは BSE の発生が確認された 1986 年以前に調製されたものである。 また、半合成及び高度精製がなされた原料であり、細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものであるため、動物由来原料基準は適用されない。</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。</p>
<p>製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別添 1 参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称</p>	<p>仔ウシ血清(ウシ、血液) (マスターセルバンクの調製工程に使用した)</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、<input type="checkbox"/>人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料()、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>不明である。 なお、マスターセルバンクは BSE の発生が確認された 1986 年以前に調製されたものである。</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。</p>
<p>製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別添 1 参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	

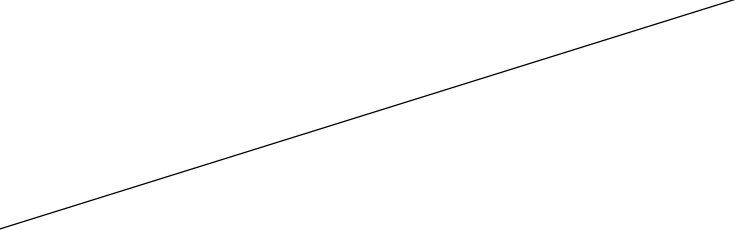
別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称</p>	<p>仔ウシ血清(ウシ、血液) (マスターセルバンクから■継代培養してワーキングセルバンクを調製する際の、最初の■継代に使用する)</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、<input type="checkbox"/>人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料()、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>生物由来原料基準に適合する。</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>放射線照射によりウイルス等の不活化を行う。</p>
<p>製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別添 1 参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	無水乳糖(ウシ、乳)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料(トリプシンの安定剤)、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	

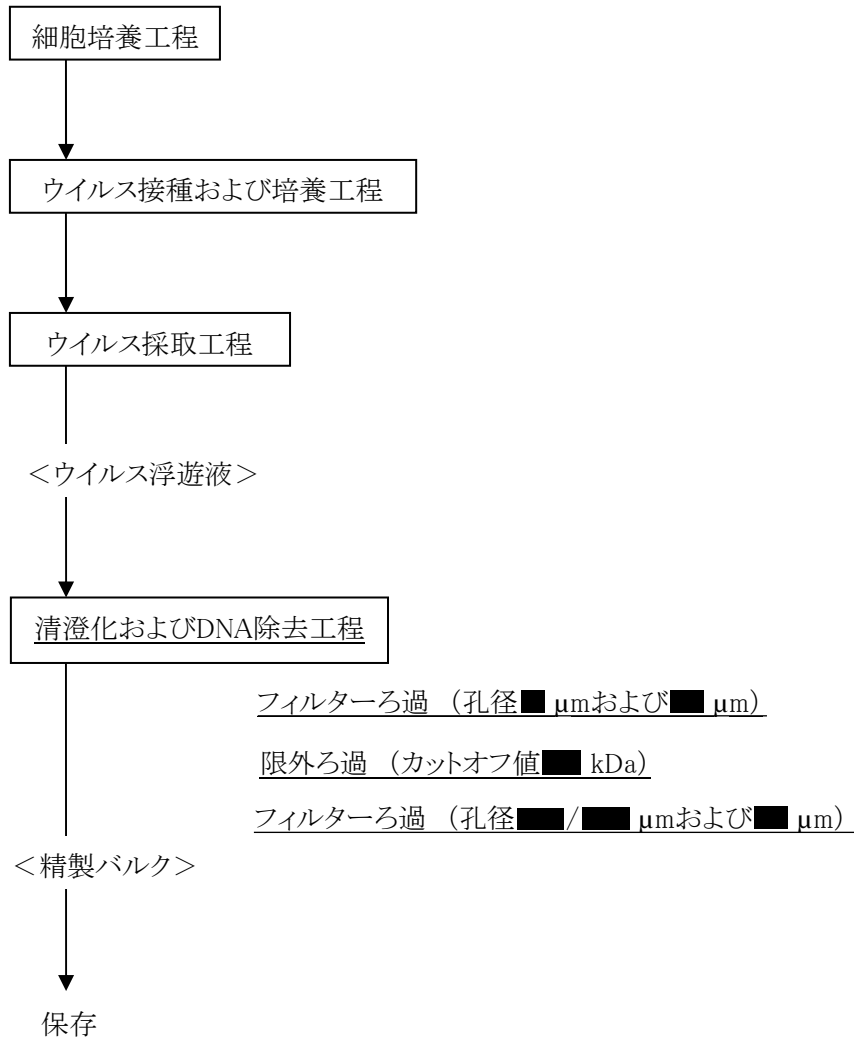
別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称</p>	<p>アミノ酸類(ウシ及びブタ、骨から抽出したゼラチン) (マスターセルバンクの調製工程に使用した)</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、<input type="checkbox"/>人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、<input checked="" type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料()、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他()</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>不明である。 なお、MCBはBSEの発生が確認された1986年以前に調製されたものである。</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>ウイルス等の不活化及び除去工程はない。 なお、ゼラチンからのアミノ酸抽出工程では、酸性条件下(pH■)、高温(■℃)において■時間の加水分解が行われる。</p>
<p>製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別添1参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	

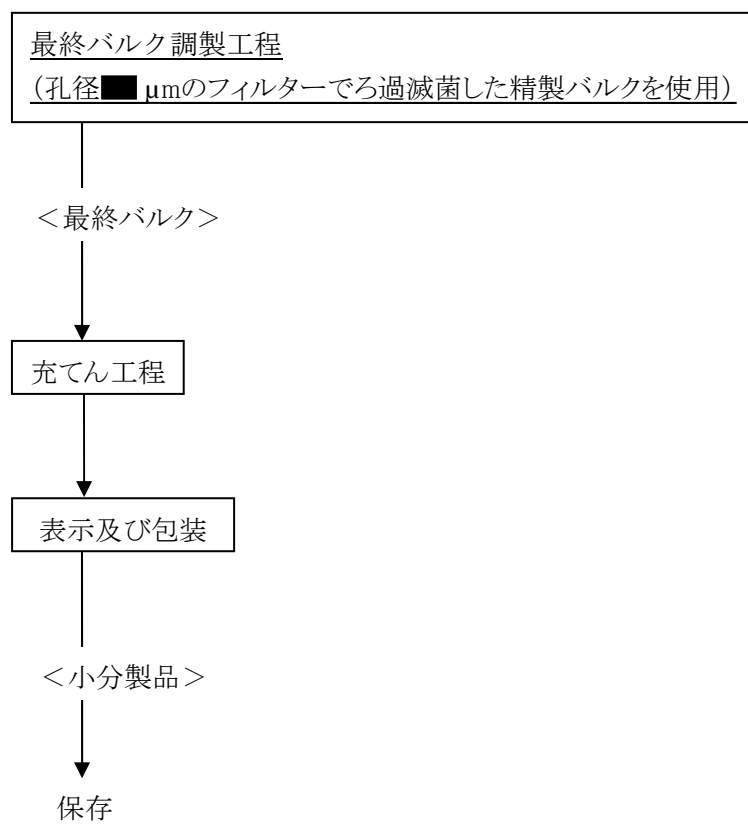
別添1 製造工程の概要(フローチャート)

_____ : 除去工程

1. 原薬



2. 製剤



1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	-	Rotarix Liquid Vaccine (Quality)	19■■年■月～実施中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.1/ref	PIMS 200■■595	Preliminary study with human rotavirus strains in rats Fischer F344	20■■年■月(発行)	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.2/ref	PIMS 200■■404	Exploratory study with RIX4414 in 21-days old rats Fischer F344	20■■年■月(発行)	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.3/ref 4.2.3.1.1 <u>4.2.3.2.1</u>	802/534	Repeated-dose toxicity study with Rotavirus vaccine candidate administered by oral route in young rats	20■■年■月(発行)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1.1 4.2.1.1.3/ref <u>4.2.3.2.1</u>	802/534	Toxicity study after four administrations by the oral route in the rat	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価
<u>4.2.3.2.1</u> 4.2.1.1.3/ref 4.2.3.1.1	802/534	Toxicity study after four administrations by the oral route in the rat	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.1	Rota-056	A phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study in Japan to assess the efficacy, safety, reactogenicity and immunogenicity of the lyophilised formulation of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine, given as a two-dose primary vaccination course, in healthy infants previously uninfected with HRV	2007年6月 ～2009年3月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.1.1	Rota-056 Annex	Annex Clinical Study Report for Study 107625 (Rota-056): A phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study in Japan to assess the efficacy, safety, reactogenicity and immunogenicity of the lyophilised formulation of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine, given as a two-dose primary vaccination course, in healthy infants previously uninfected with HRV	2007年6月 ～2009年11月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2	Rota-004	Final Study Report for Clinical Trial 444563/004 (rota-004): A phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy, immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants approximately 2 months of age and previously uninfected with HRV.	2000年8月 ～2001年7月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.3	Rota-004 Annex	Annex Report for Clinical Trial 444563/004 (rota-004): A phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy, immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants approximately 2 months of age and previously uninfected with HRV.	2000年8月 ～2002年6月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.4	Rota-005	Final Study Report for Clinical Trial 444563/005 (rota-005): A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study of two doses of GlaxoSmithKline Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine at different virus concentrations ($10^{5.2}$ and $10^{6.4}$ ffu) in healthy infants (approximately 2 months of age at first dose) following a 0, 2 month schedule and previously uninfected with human rotavirus	2000年12月 ～2002年8月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.5	Rota-006	Final Study Report for Clinical Trial 444563/006 (rota-006): A phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy, immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine at different virus concentrations ($10^{4.7}$, $10^{5.2}$ and $10^{5.8}$ ffu) in healthy infants (approximately 2 months of age at first dose) following a 0, 2 month schedule and previously uninfected with HRV, when administered concurrently with DTPw-HBV and Hib vaccines.	2001年5月 ～2003年4月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.6	Rota-006 Annex	Annex Report for Clinical Trial 444563/006 (rota-006): A phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy, immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine at different virus concentrations (104.7, 105.2 and 105.8 ffu) in healthy infants (approximately 2 months of age at first dose) following a 0, 2 month schedule and previously uninfected with HRV, when administered concurrently with DTPw-HBV and Hib vaccines.	2001年5月 ～2003年11月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.7	Rota-048	Clinical Study Report for Study 104480 (Rota-048): A phase II, double-blind, randomized, placebo controlled study to compare the immunogenicity, reactogenicity and safety of two different formulations of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine given as a two-dose primary vaccination in healthy infants previously uninfected with HRV.	2005年8月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.8	Rota-048 Annex	Annex Report for Study 104480 (Rota-048): A phase II, double-blind, randomized, placebo controlled study to compare the immunogenicity, reactogenicity and safety of two different formulations of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine given as a two-dose primary vaccination in healthy infants previously uninfected with HRV.	2005年8月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.9	Rota-061	Clinical Study Report for Study 107876 (Rota-061): A phase III, randomised study to evaluate the clinical consistency in terms of immunogenicity and reactogenicity of three production lots of the liquid formulation of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine and to evaluate the liquid formulation as compared to the lyophilised formulation of the HRV vaccine in terms of immunogenicity, reactogenicity and safety when administered as a two-dose primary vaccination in healthy infants previously uninfected with human rotavirus.	2006年11月 ～2007年4月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.10	Rota-061 Annex	Annex Clinical Study Report for Study 107876 (Rota-061): A phase III, randomised study to evaluate the clinical consistency in terms of immunogenicity and reactogenicity of three production lots of the liquid formulation of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine and to evaluate the liquid formulation as compared to the lyophilised formulation of the HRV vaccine in terms of immunogenicity, reactogenicity and safety when administered as a two-dose primary vaccination in healthy infants previously uninfected with HRV.	2006年11月 ～2007年9月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.11/ref	Rota-051	Clinical Study Report for Study 105722 (Rota-051): A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) liquid vaccine, when given to healthy infants, in Vietnam.	2006年9月 ～2007年3月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.12/ref	Rota-063	Clinical Study Report for Study 109216 (Rota-063): A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the immunogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) liquid vaccine, when given to healthy infants, in Philippines.	2007年3月 ～2007年9月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.13	Rota-023	Clinical Study Report on Final Safety Data from Dose 1 up to Visit 3 for Study 444563(rota)023: A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants.	2003年8月 ～2004年7月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.14	Rota-023 Annex 1	Clinical Study Report on Final Efficacy Data from Visit 1 to Visit 4, Final Immunogenicity Data from Visit 1 to Visit 3 and Safety follow-up Data after Visit 3 up to Visit 4 in the Efficacy Subset for Study 444563(rota)023: A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-centre study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants.	2003年8月 ～2004年10月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.15	Rota-023 Annex 2	Annex Clinical Study Report on Efficacy and follow-up Safety in the 2nd year Efficacy Subset for Study 444563(rota)023: A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-centre study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants.	2003年8月 ～2005年10月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.16/ref	Rota-024	Clinical Study Report for Study 444563/024 (rota-024): A phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy, immunogenicity and safety of two doses of GSK Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine given concomitantly with routine expanded program on immunisation (EPI) vaccinations including oral poliovirus vaccine (OPV) in healthy infants.	2003年12月 ～2007年3月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.1.17/ref	Rota-028/029/030	Clinical Study Report for Study 444563/028/029/030 (Rota- 028/029/030): A phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy and safety of two doses of GSK Biologicals oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants.	2003年12月 ～2007年7月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.17.1/ref	Rota-028/029/030 Annex	Annex 1: 107070/107072/107076 (Rota-028/029/030 EXT Y3) to Clinical Study Report 444563 (Rota) 028; 029; 030: A phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-country and multicentre study to assess the efficacy and safety of two doses of GlaxoSmithKline Biologicals oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants.	2003年12月 ～2008年7月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.18	Rota-036	Final Clinical Study Report for Study 102247 (rota-036): A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multi-center study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants in co-administration with specific childhood vaccinations.	2004年9月 ～2006年2月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.19	Rota-036 Annex	Annex Clinical Study Report for Study 102247 (Rota-036): A phase IIIb, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-country and multicenter study to assess the efficacy, safety and immunogenicity of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine in healthy infants in co-administration with specific childhood vaccinations.	2004年9月 ～2006年8月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.20/ref	Rota-052	Clinical Study Report for Study 106260 (Rota-052): A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled study to explore the existence of horizontal transmission of the RIX4414 vaccine strain between twins within a family.	2007年1月 ～2008年2月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.21/ref	Rota-054	Clinical Study Report for Study 106481 (Rota-054): A phase IIIb, double blind, randomised, placebo-controlled, multi-country, multicentre study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of two doses of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' oral live attenuated Human Rotavirus (HRV) Vaccine in preterm infants.	2007年1月 ～2008年3月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.1/ref	Rota-057	Clinical Study Report for Study 107077 (Rota-057): A phase III, open, randomised study to assess the immunogenicity, reactogenicity and safety of two different formulations of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine, given as a two-dose primary vaccination, in healthy infants previously uninfected with HRV.	2006年9月 ～2007年4月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.2.2/ref	Rota-060	Clinical Study Report for Study 107531 (Rota-060): A phase III randomized multi-center study to assess the immunogenicity of three doses of Pediarix [®] , Prevnar [®] and ActHIB [®] given to healthy infants at 2, 4 and 6 months of age when administered with GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' two-dose oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine given during the same vaccination visit (at 2 and 4 months of age) or given separately (at 3 and 5 months of age).	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.3/ref	Rota-060 Annex	Annex Clinical Study Report for Study 107531 (Rota-060): A phase III randomized multi-center study to assess the immunogenicity of three doses of Pediarix [®] , Prevnar [®] and ActHIB [®] given to healthy infants at 2, 4 and 6 months of age when administered with GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' two-dose oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine given during the same vaccination visit (at 2 and 4 months of age) or given separately (at 3 and 5 months of age).	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.1/ref	-	Performance Characteristics and Validation for Rotavirus IgA Detection and Quantitative Determination in Serum for the Assay Performed at GSK Bio	-	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.2/ref	-	Live Attenuated Human Rotavirus Genetic Stability of RIX4414 Vaccine strain Briefing Document	-	GlaxoSmithKline Biologicals	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.3/ref	-	Laboratory for Specialized Clinical Studies Cincinnati Children's Hospital Medical Center Standard Operating Procedure Receiving and Testing of Stool Samples Suspensions For Rotavirus Antigen (GlaxoSmithKline)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.4/ref	-	EIA for the Qualitative Detection of the Presence of Rotavirus in Stools Samples with Premier Rotaclone (Meridian Bioscience, Inc)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.5/ref	-	The Clinical Overview of the Global Safety Update package	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.6.1/ref	-	Periodic Safety Update Report	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.2 副次的薬理試
- 4.2.1.3 安全性薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
- 5.3.4 臨床薬理学 (PD) 試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書