審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ ロタリックス内用液
［一　般　名］ 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
［申　請　者］ グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］ 平成21年11月27日

［審 議 結 果］
平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書の以下の部分の記載について訂正を行う。
・47 頁 18 行目 「発現頻度 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で検出できるよう、」を「発現頻度 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件、検出できるよう、」に訂正する。（下線部追加）
この訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 23 年 5 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］	ロタリックス内用液
［一　般　名］	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
［申 請 者 名］	グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］	平成 21 年 11 月 27 日
［剤形・含量］	1 容器（1.5mL）中に有効成分として G1P[8]型の弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株）を $10^{6.0}CCID_{50}$ 以上含有する内容液剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［特 記 事 項］	なし
［審査担当部］	生物系審査第二部

審査結果

平成 23 年 5 月 13 日

［販　売　名］　ロタリックス内用液
［一　般　名］　経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 21 年 11 月 27 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対する有効性は期待され、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤接種後の腸重積や血便の発現、定期予防接種である国内 DTP ワクチンとの相互作用等については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　ロタウイルスによる胃腸炎の予防
［用法・用量］　乳児に通常、4 週間以上の間隔をおいて 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。

審査報告（1）

平成 22 年 12 月 27 日

Ⅰ．申請品目

［販　　売　　名］	ロタリックス内用液
［一　　般　　名］	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
［申　請　者　名］	グラクソ・スミスクライン株式会社
［申 請 年 月 日］	平成 21 年 11 月 27 日
［剤 形 ・ 含 量］	1 容器（1.5mL）中に有効成分として G1P[8]型の弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株）を $10^{6.0}$CCID$_{50}$ 以上含有する内用液剤
［申請時効能・効果］	ロタウイルスによる胃腸炎の予防
［申請時用法・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 1.5mL とする。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ロタウイルス（RV）は、レオウイルス科に属する RNA ウイルスであり、外殻は約 70nm 及び 55nm の二層から、内殻は約 40nm の一層からなる三層のたん白質カプシドを有し、内殻を構成する VP6 たん白質の抗原性により A～G 群に分類される。ヒトに RV 胃腸炎（以下、RVGE）を引き起こすのは主に A 群 RV であり、A 群 RV は外殻を構成する 2 種類のたん白質、VP4 の塩基配列に基づく P 遺伝子型及び VP7 の抗原性により決定される G 血清型で分類される。世界的には G1、G2、G3、G4 及び G9 型で約 90%の RV 感染症が引き起こされ、このうち G1 型が最も多いとされている（*MMWR*, 82:285-296, 2007）。本邦では G1 型の割合が多いが、年によっては G3 型など別の型が多く認められている（*ウイルス*, 59: 75-90, 2009）。

RV は糞口感染し、RV が小腸絨毛の成熟上皮細胞に感染・増殖して上皮細胞を傷害することによる吸収不良が原因となって下痢を生じ、乳幼児の急性重症胃腸炎の主な原因とされ、先進国における 5 歳未満の重症下痢症の約 4 割が RV に起因すると報告されている（*Emerg Infect Dis*, 12:304-306, 2006）。本邦においては、胃腸炎の原因ウイルスとしては、ノロウイルスに次いで多く検出され、（*IASR*, 2006～2010 年のウイルス検出状況：http://idsc.nih.go.jp/iasr/virus/virus-j.html）、5 歳未満では入院を要する急性胃腸炎に占める RVGE の割合は 58%との報告がある（*J Infect Dis*, 192 Suppl 1:S106-110, 2005）。また、6 歳になるまで 53%が RVGE に罹患し、5 歳未満の入院を要する RVGE の累積罹患率は 6.6%、年間 7 万 8 千人が RVGE により入院すると見積もられている（*Jpn J Infect Dis*, 57:166-171, 2004、

J Infect Dis, 192 Suppl 1:S106-110, 2005）。なお、成人等乳幼児期以降についても、感染事例は見受けられるが、症状は軽いか無症状であることが多い。

RVGE は感染後 3 日程度で発症し、突然の嘔吐と発熱、続いて白色水溶性の下痢が数日間続き、下痢や嘔吐により強い脱水症状を呈することもある。RVGE に対する抗ウイルス療法はなく、脱水症及び電解質バランス不均衡への対症療法、すなわち経口補液療法が広く用いられるが、経口摂取が困難な例や重度の脱水症例に対しては静脈内輸液療法が行われる。適切な補液又は輸液療法が実施されれば、ほとんどの症例は後遺症なく治癒する。

本邦では RVGE により死亡に至ることはまれであり、1999～2008 年の厚生労働省人口動態統計によると、本邦における RVGE による死亡者数は年間 2～8 人である。しかし、RV は感染力が強く、6 歳未満の小児のうちおよそ 2 人に 1 人が RVGE で外来受診するとの報告（*Jpn J Infect Dis*, 57:166-171, 2004）や、その感染力により医療機関や保育施設等でしばしば施設内感染がみられるとの報告もある（*Modern Physician*, 22: 901-903, 2002）。また、まれに脳炎・脳症などを合併する場合があり、2004～2007 年の 4 年間にロタウイルスが原因と推定された急性脳炎は 11 例であった（*国立感染症研究所 病原微生物検出情報*, 28:339-340, 2007）。RV 感染の予防策は、こまめに手を洗うなどの衛生習慣、消毒及び母乳哺育のみである。しかしながら、RV は汚物や下水等の体外環境にも安定して存在し、汚染された器具やリネンなどを介して間接接触感染も来たす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 感染を防ぐことは難しい。したがって、効果的にヒトロタウイルス（以下、HRV）ワクチンを接種することは、RV 感染症の罹患、重症化及び死亡を抑制するための重要な予防策と考えられる。

本剤は、米国で自然感染した患者から分離された G1P[8]型（血清型：G1、遺伝子型：P[8]）の HRV 株を継代細胞培養して弱毒化した経口弱毒生ワクチンである。本剤は、2004 年 7 月最初にメキシコで承認された後 2006 年に欧州、2008 年に米国で承認され、2010 年 8 月現在、凍結乾燥製剤として世界 115 ヶ国、液剤として 77 ヶ国で承認を取得しており、申請者は液剤への切り替えを順次行っていく予定としている。

本邦では、2007 年 6 月より RV 感染の既往歴のない健康乳児を対象に、本剤の凍結乾燥製剤を用い、RVGE の予防効果及び安全性を検討する臨床試験が実施され、この試験成績に海外で実施された臨床試験の成績を加えた臨床データパッケージに基づいて製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本剤は、G1P[8]型の弱毒生 HRV（RIX4414 株）を 1.5mL 中に $10^{6.0}$CCID$_{50}$ 以上含有する内用液剤である。なお、提出された資料の一部は、凍結乾燥製剤を用いて実施された試験成績である。

（1）原薬

1）製造方法

①ウイルスシードの起源及び管理

1988 年に米国において、HRV の自然感染により軽度の下痢を発症した 15 ヶ月齢の乳児の便より単離されたウイルスを、アフリカミドリザル腎初代培養細胞及び AGMK 細胞（アフリカミドリザル腎由来株化細胞）でそれぞれ[redacted]代及び[redacted]代継代（臨床分離株から[redacted]継代。以下、x を継代数として Px と表記。）して得られた 89-12 株が、RIX4414 株ウイルスシードの親株とされた。

AGMK 細胞にウシパラインフルエンザウイルス 3 型（以下、BPIV-3）汚染が報告されたため、パラミクソウイルスを排除するために[redacted]処理し、限界希釈を[redacted]回繰り返した後、VP4 及び VP7 コード領域に主要な塩基配列の変異がないこと及び製造宿主細胞（Vero 細胞）に高増殖性を示すことを基準に[redacted]クローン（P[redacted]）を選択し、RIX4414 株プレマスターシード（P[redacted]）が調製された。P[redacted]を Vero 細胞で[redacted]継代してマスターシード（以下、MS、P[redacted]）とし、さらに[redacted]継代してワーキングシード（以下、WS、P[redacted]）が調製された。なお、MS、WS、接種原、ハーベスト（表 2-3、ハーベスト 2 液）及び原薬において BPIV-3 の核酸が検出されないことが PCR により確認されている。

MS 及び WS の調製時に、表 2-1 の管理試験が実施された。特性解析として実施された WS を用いたサル神経毒力試験において、以下のような結果から中枢神経系への影響はないと判断された。WS 接種 10 匹中 2 匹に体重減少（2.4%及び 2.2%、接種日基準）が認められ、また、WS 接種個体に軽微な四肢の脱力（接種後 13～19 日目）が認められたが試験終了時までに回復しており、全ての WS 接種個体で死亡及び顕著な体重減少は認められなかった。組織学的観察において WS 接種部位周辺に限局した軽度の炎症所見が認められ、前述の一般状態の変化の要因と考えられたが、他の中枢神経系に伸展は認められなかった。その他、全ゲノム又は特定の遺伝子に対する塩基配列解析により MS 及び WS の遺伝的安定性が評価されている（「2）特性解析②遺伝学的特性」参照）。

MS 及び WS は[redacted]℃で凍結保存される。WS は、調製後 7 年間、ウイルス含量（$CCID_{50}$）が低下していないことが確認されており、今後も 2 年毎にウイルス含量を測定し安定性を確認する計画である。現時点で約[redacted]年分の WS があるが、残存量が不足した場合又は WS が原因と考えられるハーベスト 2 液（表 2-3 参照）のウイルス含量の大きなばらつきがあった場合に MS から更新され、表 2-1 に示す WS の試験により新規 WS の適格性が確認される。MS の更新の予定はない（「＜審査の概略＞（3）ブタサーコウイルス」参照）。

表 2-1　MS 及び WS の管理試験項目

試験項目			MS	WS
Vero 細胞確認試験（アイソザイム分析又は DNA フィンガープリント法）[a]			○[c]	○[c]
RV 確認試験（抗 RV 特異的抗体による中和反応により確認）			○	○
RV 含量試験（Ward 法による蛍光フォーカス形成単位（FFU）測定）			○	○
RV 含量試験（Reed and Muench 法による 50%細胞培養感染量（$CCID_{50}$）測定）			－	○
サル神経毒力試験（欧州薬局方 2.6.19）			－	○[d]
純度試験	無菌試験（FTM 培地及び TSB 培地、メンブランフィルター法）		○	○
	マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）[b]		○	○
	結核菌培養否定試験		－	○
	培養観察（培養期間中の細胞変性の有無の確認）[a]		○	○
	血球吸着ウイルス否定試験[a, b]		○	○
	外来性ウイルス等否定試験	Vero 細胞、MRC-5 細胞接種試験[b]	○	○
		BSC-1 細胞、ウサギ腎初代培養細胞接種試験	－	○
		成熟マウス、乳のみマウス、モルモット接種試験	－	○
	ウシ由来ウイルス否定試験（ウシ腎細胞株（NLBK3 細胞）接種試験）		－	○
	レトロウイルス否定試験（PERT 法による逆転写酵素 RT 活性測定）		－	○
	ウシ下痢症ウイルス否定試験（免疫蛍光法）		－	○
	ブタパルボウイルス否定試験（免疫蛍光法）		－	○
	マールブルグウイルス否定試験（モルモット接種試験）		－	○
	ウイルス特異的 PCR 法によるウイルス否定試験 シミアンウイルス 40（SV40）、サル免疫不全ウイルス、サルレトロウイルス（SRV 及び SMRV）、サルスプマウイルス（泡沫状ウイルス）、サルサイトメガロウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトポリオーマウイルス、ヒトアデノウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、ヒトヘルペスウイルス 7 型、ヒトヘルペスウイルス 8 型、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型及び 2 型、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び 2 型）		－	○

○：実施、－：実施せず
a：シードの製造に用いる Vero 細胞に RV を接種せずに培養した対照細胞を検体とする試験
b：対照細胞の培養上清を検体とした試験も実施
c：MS はアイソザイム分析のみ、現行 WS は両試験法が実施されたが、今後は DNA フィンガープリント法のみを実施
d：特性解析として実施（新規 WS については実施されない）

②セルバンクの起源及び管理

本剤の製造に使用するアフリカミドリザル腎由来 Vero 細胞は、American Type Culture Collection（ATCC）Vero 細胞株（[redacted]継代）に由来し、マスターセルバンク（MCB、[redacted]継代）、ワーキングセルバンク（WCB、[redacted]継代）及び製造条件（[redacted]継代）を超えて培養された細胞（EPC：[redacted]継代）は、表 2-2 の管理試験に適合することが確認されている。WCB は、保存開始から約[redacted]年後まで生細胞数及び生存率に変化がないことが確認され、今後もハーベスト 2 液製造時の RV 含量により安定性が確認される。現時点では約[redacted]年分の WCB があるが、残存量が不足した場合又は WCB が原因と考えられるハーベスト 2 液の RV 含量の大きなばらつきがあった場合に MCB から更新され、表 2-2 に示す WCB の管理試験により新規 WCB の適格性が確認される。MCB の更新の予定はない（「＜審査の概略＞（3）ブタサーコウイルス」参照）。

表 2-2　MCB、WCB 及び EPC の管理試験項目

試験項目			MCB	WCB	EPC
形態学的観察（透過電子顕微鏡）			○	―	○
形態学的観察（光学顕微鏡）			○	○	○
確認試験（アイソザイム分析又は DNA フィンガープリント法）[a]			○	○	○
核型分析			○	―	―
純度試験（DNA フィンガープリント法）			○	○	○
無菌試験（FTM 及び TSB 培地、メンブランフィルター法）			○	○	○
マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）			○	○	○
結核菌培養否定試験			○	○	○
外来性ウイルス等否定試験	MRC-5 細胞、BSC-1 細胞、Vero 細胞、ウサギ腎細胞接種試験		○[b]	○[c]	○[d]
	成熟マウス、乳のみマウス、モルモット、発育鶏卵（卵黄嚢及び尿膜）接種試験		○	○	○
	ウシ由来ウイルスに対する試験（ウシ腎細胞株（NLBK3）接種）		○	―	―
	ブタ由来ウイルスに対する試験（蛍光抗体法）		○	―	―
	レトロウイルス否定試験	透過電子顕微鏡による観察	○	―	○
		逆転写酵素を用いた試験	○	―	○
		逆転写酵素を用いた PCR による PBRT 法による試験	―	―	○
		サル免疫不全ウイルス（SIV）、サル D 型レトロウイルス否定試験（DNA ハイブリダイゼーション）	○	―	○
		シミアンウイルス 40（SV40）否定試験（PCR 法）	○	―	―
		サル T 細胞リンパ指向性ウイルス否定試験（PCR 法）	―	―	○
		サルスプマウイルス（泡沫状ウイルス）否定試験（PCR 法）	―	―	○
造腫瘍性試験	*In vivo* 試験	胸腺欠損ヌードマウス接種	―	―	○
		Wistar 系免疫抑制新生仔ラット接種	○[e]	―	○[e]
	In vitro 試験（カンテン培地培養におけるコロニー形成）		―	―	○

○：実施、―：実施せず

a：MCB はアイソザイム分析のみ、WCB 及び EPC は両試験を実施したが、今後は DNA フィンガープリント法のみを実施

b：MCB から[redacted]継代した細胞の培養上清を検体として実施

c：WCB から[redacted]継代し、さらに 36±1℃で[redacted]日間以上培養した細胞の培養上清及び細胞破砕液を検体として実施

d：EPC の破砕細胞及び非破砕細胞を検体として実施

e：MCB 樹立時に[redacted]継代及び[redacted]継代（EPC 以降の高齢細胞）まで継代した細胞を検体として実施

③製造方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

原薬の製造工程、重要工程、重要中間体及び工程管理は表 2-3 のとおりである。

表 2-3　原薬の製造工程の概略

工程[a]		工程内管理試験
細胞培養 1[b]	WCB [redacted]本（[redacted]mL）を拡大培養（[redacted]±[redacted]℃） 約[redacted]mL、[redacted]日間 約[redacted]mL、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間	各培養スケールで実施する試験： 培養液（肉眼）及び細胞状態（顕微鏡）の観察 培地の pH
ウイルス接種及び増殖 1[c]	WS（P[redacted]）の接種（MOI=[redacted]） ウイルス増殖 （約[redacted]L、[redacted]±[redacted]℃、[redacted]～[redacted]日間）	接種前のウイルス希釈用培地の pH ハーベスト時の培養液及び細胞状態の観察
ハーベスト 1	回収 凍結保存（[redacted]℃；最大[redacted]ヶ月間）	

↓

接種原（中間体）	表 2-5 の試験項目と同一

↓

工程[a]		工程内管理試験
細胞培養 2[b]	WCB [redacted]本（[redacted]mL）を拡大培養（[redacted]±[redacted]℃） 約[redacted]mL、[redacted]日間 約[redacted]mL、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間 約[redacted]L、[redacted]日間	各培養スケールで実施する試験： 培養液及び細胞状態の観察、培地の pH
ウイルス接種及び増殖 2[c]	接種原（P[redacted]）の接種（MOI=[redacted]） ウイルス増殖 （約[redacted]L、[redacted]±[redacted]℃、[redacted]～[redacted]日間）	ウイルス希釈時の培地の pH、ハーベスト時の培養液及び細胞状態の観察 ならびに、 ウイルス非接種細胞を用いて、表 2-5　対照細胞及び対照細胞培養上清の試験項目を実施[e]
ハーベスト 2	回収 凍結保存（[redacted]℃；最大[redacted]ヶ月間）	表 2-5　ハーベスト 2 液の試験項目を実施[e]
清澄化	解凍、ろ過（[redacted]～[redacted]μm）	
高分子 DNA 除去	DNase 処理（[redacted]unit/mL、[redacted]分以上）	
	限外ろ過/濃縮（[redacted]kDa/[redacted]～[redacted]倍濃縮）[d] 滅菌ろ過（[redacted]μm） 凍結保存（[redacted]℃；最大[redacted]ヶ月間）	限外ろ過：未使用の膜の完全性、ろ過後濃縮液の pH、ろ液の pH、ろ液容量 滅菌ろ過：使用後のフィルターの完全性

↓

精製バルク：原薬（P[redacted]）

a：重要工程は網掛け　　で示した。
b：[redacted]培地（[redacted]及び[redacted]含有）
c：[redacted]（[redacted]）培地（[redacted]及びトリプシン含有）
d：[redacted]培地（[redacted]非含有）
e：規格及び試験方法として位置づけられている（「4）規格及び試験方法、表 2-5」参照）

原液の製造工程において、パイロットスケール及び実生産スケールで製造されたハーベスト 2 液及び原薬について、RV 含量による製造の恒常性並びに工程内管理試験及び規格試験への適合性が評価された。また、両スケールの清澄化後、限外ろ過後及び原薬の各段階における不純物の除去効率が評価された。さらに、ろ過能（前後の HRV バルクの RV 含量比較）、限外ろ過膜完全性（拡散試験、圧力減少試験）、バイオバーデン及びエンドトキシン量測定及び限外ろ過膜の耐用期間が評価された。以上から、各工程が適切に管理されていること及び恒常的な製造が可能であることが確認された。

④ヒト又は動物由来の原材料の管理

MCB 及び WCB 作製並びに原薬の製造において、表 2-4 に示す生物由来原料が使用されており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

表 2-4　原材料及び本剤の製造に使用された生物由来原料

工程	生物由来原料	由来	動物（原産国）
MCB[a] の作製	アミノ酸類	骨由来ゼラチン	ブタ及びウシ（ベルギー、オランダ及びドイツ）
	仔ウシ血清	血液	ウシ（米国）
	ラクトアルブミン加水分解物	乳	ウシ（原産国不明）
WCB の作製	仔ウシ血清	血液	ウシ（オーストラリア）
原薬の製造	トリプシン[b]	膵臓	ブタ（米国）
	無水乳糖[c]	乳	ウシ（米国）

a：1983 年製造（英国における BSE 発生初発報告より 3 年前）
b：セルバンク及びウイルスシードの作製でも使用される。
c：トリプシンの希釈剤に含まれる。

現在製造に使用されているトリプシンは、ウイルス不活化能が確認されたガンマ線照射処理（25～35kGy）、強酸性（pH2 未満、12 時間以上）処理が行われ、製造元においてウイルス否定試験（ウシ下痢症ウイルス、ブタパルボウイルス、ブタアデノウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス及びレオウイルス）及び特定微生物試験（マイコプラズマ、サルモネラ、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び大腸菌）が実施されている。さらに受け入れ試験として特定微生物試験（マイコプラズマ、サルモネラ及び大腸菌）及びブタパルボウイルス否定試験（免疫蛍光法）が実施されている。WCB 調製時に用いた仔ウシ血清は、ガンマ線照射処理（25kGy）され、製造元において Vero 細胞やウシ由来細胞等を指示細胞に用いた外来性ウイルス否定試験（*In vitro* 試験）、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験が実施され、受け入れ試験としてウシ腎細胞株及び Vero 細胞を用いたウシ由来ウイルス否定試験、ウシ下痢症ウイルス否定試験（免疫蛍光法）、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験が実施されている。

⑤製造工程開発の経緯

非臨床試験及び第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験に用いた製剤の原薬製造工程から、第Ⅲ相臨床試験に用いた製剤及び実生産用製剤の原薬製造工程への主な変更点は、細胞基材の培養条件の無血清化（無血清 WCB の確立）、それに伴う MS 及び WS の更新並びに製造スケールの拡大である。更新後 MS は、RIX4414 株に特徴的な VP4 及び VP7 遺伝子の変異部位が保持されていること、WS については、更新前後で全ゲノム翻訳領域の塩基配列が同一であることが確認されている。製造スケールの拡大については、製造スケール変更前後のハーベスト 2 液及び原薬の RV 含量及び特性解析等により、品質の同等性／同質性が確認された（「③製造方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション」参照）。

2）特性解析

RIX4414 株に対して以下の特性解析が実施された。

①形態学的特性

電子顕微鏡観察（ネガティブ染色）により、ロタウイルスに特徴的な車輪状構造の完全なウイルス粒子の存在が確認された。

②遺伝学的特性

クローニング実施前の P[redacted] 及び P[redacted] のウイルスのスロットブロット解析では、それぞれ VP4 及び VP7、並びに VP7 遺伝子配列に不均一性が認められたが、クローニング後の P[redacted] から原薬製造に必要な継代数よりさらに [redacted] 継代した P[redacted] までの間に、不均一性は認められなかった。

実生産原液（P[redacted]）と臨床分離株（P[redacted]）の翻訳領域には 10 アミノ酸の置換が認められ、同じ変異は P[redacted]、P[redacted] 及び P[redacted] にも確認された。そのうち 7 個は、他のロタウイルス株には認められない RIX4414 株に特有の変異であった。非翻訳領域の塩基配列に変異は認められなかった。

3）不純物

製造工程由来不純物として、Vero 細胞に由来するたん白質、脂質及び DNA 並びに精製工程で添加される DNase の原薬での残留量及び除去率が評価された。100 塩基対以上の高分子量 DNA の除去率は 99.9%以上、製剤中の残留 DNA 量は 0.1ng/dose 未満であった。さらに、ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、PAGE）により 5、15 及び 30 分間 DNase 処理した清澄化後バルクの残留 DNA のサイズ分布が評価され、30 分間処理後にはバンドが認められなかった。また、原薬の PAGE 解析ではバンドは認められず、残留 DNA が断片化・除去されることが確認された。Vero 細胞由来のたん白質及び脂質の除去率は、それぞれ約 70%、81～96%であり、DNase の除去率は約 82～93%であった。なお、培地中の成分（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の残留量は評価されていないが、推定される製剤 1 回接種量中の最大残存量は [redacted] ng、[redacted] μg、[redacted] μg と微量で、生理学的効果を示すレベル以下であるとされている。

4）規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、無菌試験、RV 確認試験（抗 RV 特異的抗体への陽性反応の確認）、RV 含量試験（Reed and Muench 法による 50%細胞培養感染量（$CCID_{50}$）測定）が設定されている。また、ウイルス接種及び増殖 2 におけるウイルス非接種対照細胞及び対照細胞培養上清、並びにハーベスト 2 液を検体として、下表に示す外来性ウイルス等否定試験等が実施され、規格及び試験方法に設定されている。

表 2-5　対照細胞又はハーベストで実施される規格及び試験方法

試験対象	試験項目
対照細胞 [a]	培養観察及び血球吸着ウイルス否定試験
	Vero 細胞の確認試験（アイソザイム分析又は DNA フィンガープリント法）
対照細胞培養上清	外来性ウイルス等否定試験（Vero 細胞及び MRC 細胞への接種）
	マイコプラズマ否定試験（培養法及び DNA 染色法）
ハーベスト 2 液	無菌試験（メンブランフィルター法；FTM 培地及び TSB 培地）
	マイコプラズマ否定試験（培養法）
	外来性ウイルス等否定試験（Vero 細胞及び MRC 細胞への接種）[b]
	RV 含量試験（$CCID_{50}$）

a：原薬製造時に一部の培養細胞を分取し、ウイルスを接種せずに原薬の製造と同様に培養した細胞
b：特異的抗血清により HRV を中和したハーベスト 2 液を培養細胞に接種

5）標準品又は標準物質

原薬の規格及び試験方法で使用される標準品又は標準物質はない。RV 含量試験において、試験成立を確認するために自家参照品が使用され、自家参照品作製時の規定値（現行自家参照品は [redacted] $CCID_{50}$）と実測値の差が [redacted] $CCID_{50}$ 以下であることをもって試験成立とされる。自家参照品は、[redacted]℃で凍結保存されており、在庫が [redacted] 本となった場合に更新する。新規自家参照品については、pH、性状、水分含量、無菌、RV 確認試験、力価（RV 含量（$CCID_{50}$））、力価の減少（37℃で 7 日間保存した際の力価と出荷時力価の比）が規格を満たし、[redacted] 回以上の RV 含量試験を実施したとき、その全てが前述の RV 含量試験の試験成立基準を満たし、RV 含量試験の併行精度及び室内再現精度が現行の自家参照品において測定された精度と著しく違わないものが用いられる。なお、自家参照品の有効期間は [redacted] 年間であるが、1 年毎のモニタリングデータ等を踏まえ延長される可能性がある。

6）安定性

パイロットスケールで製造した原薬 3 ロットを用いた長期保存試験（[redacted]℃）が実施された。長期保存試験では、無菌試験及び RV 含量試験が実施され、[redacted]℃で [redacted] ヶ月間安定であったことから、原薬の保存条件は [redacted]℃、有効期間は [redacted] ヶ月と設定された。なお、実製造スケールで製造された原薬 3 ロットを用いた長期保存試験が現在実施中であり、申請時点においては 36 ヶ月まで安定であることが確認されている。

（2）製剤

1）製剤処方

本剤は、1 回接種量 1.5mL あたり、有効成分として RIX4414 株を $10^{6.0}CCID_{50}$ 以上含有する内用液剤である。緩衝剤（制酸剤）としてアジピン酸二ナトリウム（アジピン酸 100.75mg＋水酸化ナトリウム 54.76mg）、希釈剤としてダルベッコ変法イーグル培地（DME 培地）を固体成分量として 2.033mg、安定剤として精製白糖 1.073g、溶剤として注射用水を含む。本剤は単回接種用のポリエチレンチューブに充てんされる。

2）製造方法

①製剤化

最終バルクの精製白糖濃度が [redacted]%となるようにアジピン酸二ナトリウム及び精製白糖を含む緩衝液が調製され、原薬と DME 培地の合計が最終バルクの[redacted]w/w%となるよう DME 培地を、また、最終バルクの目標 RV 含量となるよう原薬を添加し、室温にて攪拌して最終バルクとされる。充てんまでの間、最大 30 日間、[redacted]～[redacted]℃にて無菌タンクに保存される。最終バルクを[redacted]～[redacted]℃にて[redacted]分間撹拌後、無菌的に滅菌ポリエチレンチューブに充てんされ、[redacted]～[redacted]℃で保存される。

製剤化工程中の工程管理として、最終バルク調製後の pH 確認、培地の滅菌に使用するフィルターの完全性試験、環境モニタリング（気圧、湿度、気温、微粒子数及び微生物数）が設定されている。また、充てん工程時の工程管理として、充てん量、チューブ完全性試験、環境モニタリング（気圧、湿度、気温、微粒子数及び微生物数）が設定されている。

②開発の経緯

開発初期の海外臨床試験及び国内臨床試験では、経口接種前に緩衝剤（炭酸カルシウム）含有の溶液で溶解する凍結乾燥製剤が使用されていた。しかし、接種時の取扱いが容易、輸送・保管コスト低減等の理由から内用液剤が開発され、本邦においては内用液剤が申請された。内用液剤と第III相臨床試験用凍結乾燥製剤の原薬の製造方法及び製剤中のウイルス含量（$10^{6.0}$CCID$_{50}$ 以上）は同一だが、制酸剤として凍結乾燥製剤では炭酸カルシウム、内用液剤ではアジピン酸二ナトリウムが用いられる等、添加剤の処方が異なっている。両製剤の制酸能は、乳児ロゼットーライス滴定試験（検体に塩酸を一定の速度で添加し、pH が[redacted]未満となるまでの時間（分）を測定）によって同等であることが確認されている。また、内用液剤の安定性試験にて同試験が実施され、保存期間 36 ヶ月間制酸能力が維持されることが確認されている（「6）安定性」参照）。また、両製剤のロット分析結果、長期保存試験成績、加速（37℃、7 日間）条件下での力価の減少が評価され、両製剤が品質的に同等／同質であることが確認されている。さらに、両製剤を用いた臨床試験において、免疫原性及び安全性が同等であることが示されている（「4. 臨床に関する資料＜提出された資料の概略＞（3）海外第III相試験（Rota-061 試験）」参照）。

3）規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（抗 RV 特異的抗体への陽性反応の確認、精製白糖（HPLC）、アジピン酸二ナトリウム（HPLC））、pH、力価（Reed and Muench 法による CCID$_{50}$ 測定）、力価の減少（37℃で 7 日間保存した際の力価と出荷時力価の比）、採取容量、無菌試験（最終バルク及び小分製剤で実施）、精製白糖含量（HPLC）及びアジピン酸二ナトリウム含量試験（HPLC）が設定されている。また、審査の過程で表示確認試験が追加されている。

4）標準品及び標準物質

力価試験における試験成立の確認のため、原薬の RV 含量試験と同じ自家参照品が使用される。

5）安定性

パイロットスケールで製造された製剤 3 ロットを用いた長期保存試験（2～8℃）において、性状、無菌試験、採取容量、pH、力価試験、乳児ロゼットーライス滴定試験が実施され、36 ヶ月の保存期間中に変化は認められなかった。また、パイロットスケールで製造された別の 3 ロットの製剤を用いた長期保存試験において、上記試験項目に加え、RV 確認試験、精製白糖及びアジピン酸二ナトリウム確認試験、精製白糖及びアジピン酸二ナトリウム含量試験、異常毒性否定試験が実施され、36 ヶ月まで変化は認められなかった。なお、実生産スケールで製造された製剤 3 ロットの長期保存試験が継続中であり、申請時点において 12 ヶ月までの成績が提示され、特段の変化は認められていない。

以上の申請製剤であるポリエチレンチューブ充填製剤を用いた試験の他に、ガラスシリンジ充填製剤を用いた長期保存試験において 2～8℃で 36 ヶ月間安定であることが確認されている。

以上の結果から、本剤の有効期間は、2～8℃で保存するとき 36 ヶ月と設定された。

＜審査の概略＞

（1）弱毒性確認試験の必要性

機構は、本剤の弱毒性を担保する規格試験を設定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

特性解析において、プレマスターシード（P[redacted]）、新旧 WS から製造された精製バルク（P[redacted]）及び新 WS から製造された過継代ウイルス（P[redacted]）で VP4 及び VP7 の塩基配列は同一であった。また、新旧 WS の全塩基配列及び新規 WS から製造したハーベスト 2 液の全塩基配列も同一であること、VP4 及び P[redacted] では不均一性が認められた VP7 について [redacted] ロットのハーベスト 2 液、[redacted] ロットの原薬及び原薬から更に [redacted] 代継代したウイルスで塩基配列が同一であることが確認されており、ワクチン株の遺伝的安定性が示されている。

また、F344 ラットや Lewis ラットは A 群ロタウイルスに感受性を示すが、ヒトでの RIX4414 株の弱毒性担保を確認できる動物モデルではない。ノトバイオート新生ブタモデルは、モデルの開発に HRV 株を新生ブタに順化させる必要があり、順化させた HRV 株の投与によりヒトでの弱毒性の検討は出来ないと考える。したがって、RIX4414 株の弱毒性を担保可能な動物モデルは存在せず、弱毒性はヒトで確認する必要がある。

臨床試験では、本剤は良好な安全性プロファイルを示しており、ワクチン株ウイルスが変異し病原性を示す（以下、病原性復帰）は認められていない。また、ワクチン接種児と

ワクチン株ウイルスが水平感染した児でアミノ酸置換部位は類似しており、両者における接種後の胃腸炎発症とワクチン株ウイルスにおけるアミノ酸置換に相関関係は認められなかった。(「4. 臨床に関する資料＜審査の概略＞（4）安全性 1）病原性復帰の可能性、2）ワクチン株ウイルスの排出による水平感染」参照)。

以上のように、本剤の製造工程以降及びヒトでの接種後において、弱毒化 RIX4414 株の遺伝的安定性及び安全性は高いことが担保されていることから、弱毒性を担保するための規格試験を設定する必要性は低く、弱毒性を担保可能な適切な動物モデルがないことから実施も困難であると考える。

機構は以下のように考える。RNA ウイルスは塩基配列の変異が比較的起きやすいことが一般的に知られており、本剤中に病原性復帰変異体が混入する可能性を完全に否定することはできない。しかし、本剤の製造工程において WS から過継代したウイルスの全塩基配列並びに複数ロットの中間体及び原薬の VP7、VP4 遺伝子において塩基配列の変化は確認されておらず、塩基配列解析法が検体中の主要な塩基配列を検出する方法であることを考慮しても、製造においては遺伝的に安定と考えられる。また、臨床試験及びこれまでの臨床使用実績（2010 年 7 月時点で約 7500 万ドーズ）を含め、複数ロットが使用される中で、接種時点でのワクチン株の変異に起因した RVGE 事例は報告されていない。また、現時点において、弱毒マーカーや適切な RVGE 動物モデルはなく、弱毒性の変化を感度よく検出可能な試験の設定は困難であることも考慮し、本剤を臨床使用する上で、弱毒を担保する規格試験の設定が必須とまでは言えないと考えるが、今後、弱毒マーカーが明らかになった場合は、弱毒性担保のための試験設定について改めて検討する必要があると考える。

（2）新添加物

本剤には新添加物として、アジピン酸（使用前例量超過)、ピルビン酸ナトリウム（医薬品添加物として使用実績なし)、及び硝酸鉄（Ⅲ）九水和物（経口投与での使用実績なし）が含まれている。機構は、提出された資料より規格及び安定性に問題なく、今回の使用量において安全性に問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。なお、ピルビン酸ナトリウム及び硝酸鉄（Ⅲ）九水和物は製剤の希釈に用いる DME 培地中の成分である。

（3）ブタサーコウイルス

弱毒生ワクチンを材料としたメタゲノム解析により、海外で市販されている本剤 2 ロットからブタサーコウイルス 1 型（PCV-1）DNA が検出されたことが報告された（*J. Virol.* 84: 6033-6040, 2010)。これを受けて一部の海外規制当局では一時的に本剤の回収・出荷停止措置が講じられ、申請者は PCV-1 の混入に関する検討を行い、以下のように説明した。

①PCV-1 の混入状況及び混入経路

多数の市販ロット及び臨床試験用[redacted]ロット、さらに WS において、Q-PCR により PCV-1 DNA が検出された。PCV-1 の混入経路は、1980 年代に MCB 樹立の際に細胞培養に使用し

た放射線未照射のブタトリプシンや、動物由来アミノ酸が原因であった可能性が高いが、MCB 製造に使用した原材料は入手不可能であり、これ以上の遡及調査はできなかった。また、[redacted]ロットの小分製品では、1 回接種量あたり最大 126 $CCID_{50}$ の感染性を有するウイルス粒子が混入していることが培養細胞を用いた試験により確認された。

②PCV-1 が人体に影響を与える可能性

哺乳類に感染するサーコウイルスとして、PCV-1 及びブタサーコウイルス 2 型（PCV-2）というブタに感染する 2 種類の近縁種のみが知られている（*Vet Microbiol*, 98:81-88, 2004）。PCV-1 は、豚肉摂取や養豚場でのブタ糞粒子の吸入を通じ、ヒトに日常的に暴露されている（*J Virol*, 84:1674-1682, 2010）が、PCV-1 は人への感染は知られておらず、さらに PCV-1 に病原性はなく、ブタを含むその他の種及び人における疾患との関連性は報告されていない。本剤の海外プラセボ対照臨床試験（Rota-022、Rota-033、Rota-039 及び Rota-048 試験[1]）で検体が利用可能であった 40 例の本剤接種者からは抗 PCV-1 抗体が検出されず、接種後 3 又は 7 日目の早い時点においてのみ、4 名の糞便検体に PCV-1 DNA が検出されたことから、PCV-1 は感染しておらず、消化管を一過性に通過していると考えられる。また、糞便検体から PCV-1 DNA が検出された乳児の有害事象プロファイルはプラセボ接種乳児と同様であった。さらに、ヒト細胞（Hep2 細胞等）に本剤又は精製バルクを接種した場合、Hep2 細胞内での PCV-1 DNA の複製は確認されたが、PCV-1 感染 Hep2 細胞培養液上清を PK-15 細胞に播種しても PCV-1 の感染は確認できず、Hatterman らの報告（*Xenotransplantation*, 11:284-294, 2004）と同様に、ヒト細胞に PCV-1 が感染しても PCV-1 粒子が増殖しないことが示された。

以上、これまでに PCV-1 のヒトに対する病原性は知られておらず、本剤に PCV-1 が存在することがヒトに与える影響はないと考えている。また、本剤の有効性及び安全性プロファイルは、多くの臨床試験及び広範な海外の市販後の使用経験から確立されており、本剤のベネフィットは PCV-1 が存在するリスクを上回ると判断している。将来的には、PCV-1 を含まないワクチン製剤を開発し、現行製剤から切り替えることを検討している。また、海外規制当局においても極微量の PCV-1 粒子の存在による公衆衛生上の危険性はないと結論づけられ、現行製剤が継続して使用されている（EMA press release on 23 July 2010, EMA/CHMP/310263/2010、FDA, Update on Recommendations for the Use of Rotavirus Vaccines, May 14, 2010）。

機構は、PCV-1 はヒトにおいて病原性を示さないことから、本剤中の感染性 PCV-1 粒子が安全性に影響する可能性は非常に低く、これまでの臨床試験成績及び使用実績から示されている本剤接種により得られるベネフィットを考慮し、申請者の回答を了承した。

[1] 本申請資料中には Rota033 及び 039 の臨床試験成績は含まれていない。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞-

薬理試験では、本剤（内用液剤）とは制酸剤（炭酸カルシウム）等の組成（添加剤）が異なる懸濁液又は凍結乾燥製剤（「2.品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（2）製剤 2）製造方法 ②開発の経緯」参照）が用いられた。なお、ウイルス含量はフォーカス形成単位（ffu）で測定され、$10^{4.1}$～$10^{6.4}$ ffu の範囲において $CCID_{50}$ 換算では約 $10^{0.5}$ 高い値となることが確認されている。

（1）効力を裏付ける試験

RV に起因する下痢の病態生理学については、マウス、ウサギ、イヌ、サル、ブタ、ヒツジ及びウシ等様々な動物で研究が行われているが、HRV は種特異性が高く、ヒトにおける感染・疾病を反映した適切な動物モデルが確立されていないことから、発症予防効果の検討を目的とした効力を裏付ける試験は実施されなかった。

しかし、数種のラットでは A 群 Simian RV 及び A 群 HRV に対する感受性を示したという報告がなされている（*J.Virol*, 72:9298-9302, 1998、*J.Virol*, 76:41-57, 2002）ことから、毒性試験に使用する動物種としての適切性を確認するため、5 及び 21 日齢 Fisher（F344）ラットの RIX4414 株に対する感受性（下痢及びウイルス排出等の感染状態を起こす可能性）が検討された。

1）F344 ラットの HRV（RIX4414 株及び Wa 株）に対する感受性試験（4.2.1.1.1：200[redacted]595 試験及び 4.2.1.1.2：200[redacted]404 試験）

F344 ラットを用い 2 試験が実施された。5 あるいは 21 日齢ラット（雌 5 匹/群）に RIX4414 株 10^6ffu 又は RIX4414 株と同じ G1P[8]に分類される HRV の Wa 株 2×10^5ffu を 2 週間隔で 2 回経口投与した結果、下痢は認められなかった。群毎のプール血清中抗 HRV 抗体は、5 日齢ラットでは検出されず、21 日齢ラットでは RIX4414 株投与群において接種前の 2 倍以上、Wa 株投与群では 2 倍未満であったが上昇が認められた。また、21 日齢ラット（雌雄各 5 匹/群）に、制酸剤として炭酸カルシウム（$CaCO_3$）を添加した RIX4414 株（$CaCO_3$ [redacted]mg＋RIX4414 株 10^4、10^5 又は 10^6ffu）又は RIX4414 株単独（10^6ffu）が、2 週間隔で 2 回経口投与された結果、10^6ffu 投与群（RIX4414 株単独群及び $CaCO_3$ 添加群）で個別血清中の抗 HRV 抗体が接種前から 2 倍以上上昇した。両試験において、糞便中のウイルス排出については、手技的な問題もあり明確に判断できなかった。

2）反復投与毒性試験より採取した血清及び糞を用いた抗体陽転及びウイルス排出の検討（4.2.3.2.1：802/534 試験）

F344 ラットを用いた反復経口投与毒性試験において、免疫原性及びウイルス排出が検討

された（「（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験（4.2.3.2.1：802/504 試験）」参照）。

F344 ラット（20～21 日齢、雌雄各 5 匹/群）に、凍結乾燥製剤（$CaCO_3$ [redacted]mg＋RIX4414 株 $10^{6.7}$ffu）、RIX4414 株単独（$10^{6.1}$ffu）、$CaCO_3$ 単独（[redacted]mg）の懸濁液又は生理食塩水 0.5mL が、2 週間隔で 4 回経口投与された。2 回目投与 13 日後及び最終投与 28 日後に、個別血清を用いて血清中抗 HRV 抗体が ELISA 法により測定され、「10 匹の 21 日齢無処置ラット（雌雄）の血清中抗 RV 抗体の平均値と標準偏差の 3 倍の和を上回った場合」が抗体陽転と定義された。2 回目投与 13 日後では、投与群に関わらず抗体陽転は認められず、最終投与 28 日後では、RIX4414 株単独投与群及び凍結乾燥製剤投与群の抗体陽転率はそれぞれ 20 及び 10%であった。

初回投与並びに 2 回目投与 4、5 及び 6 日後に個体毎に採取された糞を検体として、糞中へのウイルス排出が RT-PCR 法により測定された。全測定時点を通して、糞中へのウイルス排出が一回以上確認された個体の割合は、RIX4414 株単独投与群及び凍結乾燥製剤投与群において、それぞれ 20 及び 80%であった。

免疫獲得率（抗体陽転又は糞中へのウイルス排出の少なくとも一方が陽性であった個体の割合）は、RIX4414 株単独投与群及び凍結乾燥製剤投与群において、それぞれ 40 及び 80%であった。

以上の試験結果から、21 日齢の F344 ラットは RIX4414 株に対して感受性があると判断された。

（2）副次的薬理試験

該当する試験は実施されていない。

（3）安全性薬理試験

安全性薬理試験は、予防効果に加え免疫原性を評価可能な適切な動物種も存在しないこと、ラット反復投与毒性試験成績、臨床試験及び海外製造販売後の安全性データにおいて、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対して懸念される影響は認められなかったことから実施されなかった。

＜審査の概略＞

機構は、HRV についてはヒトでの感染・疾病を反映した動物モデルが確立されていないこと、種特異性が高いことを考慮すると動物への経口投与による免疫応答をもって薬理作用を適切に評価可能とは限らないことから、薬理試験に位置づけられる試験が実施されていないことはやむを得ないと考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤（内用液剤）の毒性試験として、ヒトロタウイルス（HRV）に感受性を示すことが確認された F344 ラット（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」参照）における反復投与毒性試験が、凍結乾燥製剤を用いて実施されている。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の急性毒性は F344 ラットにおける反復経口投与毒性試験の中で評価され、RIX4414 株単独（$10^{6.1}$ ffu）及び凍結乾燥製剤（$CaCO_3$ [redacted]mg＋RIX4414 株 $10^{6.7}$ffu）の投与後に急性毒性の徴候は認められなかった。概略の致死量は、$10^{6.7}$ ffu 超と判断されている。

（2）反復投与毒性試験（4.2.3.2.1：802/504 試験）

20～21 日齢 F344 ラット（雌雄各 5 匹/群）に生理食塩液、制酸剤単独（$CaCO_3$ [redacted]mg/dose）、RIX4414 株単独（$10^{6.1}$ffu/dose）又は凍結乾燥製剤（$CaCO_3$ [redacted]mg＋RIX4414 株 $10^{6.7}$ffu/dose）0.5mL が、2 週間隔で計 4 回経口投与された。いずれの試験においても死亡はみられず、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査等において、本薬投与による影響は認められなかった。本薬の無毒性量は $10^{6.7}$ ffu と判断され、1 回臨床推奨用量（$10^{5.5}$ ffu）と比較して約 16 倍に相当する。

（3）生殖発生毒性試験

本剤の接種対象集団が新生児及び乳幼児であり、妊婦及び妊娠可能な女性が含まれないことから生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、反復投与毒性試験における病理組織学的検査では、凍結乾燥製剤投与により雌雄生殖器への影響は認められていない。

（4）局所刺激性試験

本剤は経口投与されるため、本申請において、局所刺激性試験は実施されていない。

＜審査の概略＞

機構は、非臨床毒性試験が本剤と剤型の異なる凍結乾燥製剤を用いて実施されたことが、本剤の安全性評価に与える影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

HRV は pH [redacted]未満で速やかに不活化されることから、凍結乾燥製剤には $CaCO_3$、本剤に

はアジピン酸二ナトリウムと異なる制酸剤が含有されているが、乳児ロゼットーライス滴定法により、両製剤の緩衝能力は同様であることが確認されており、両製剤の酸性条件下における HRV の不活化及び免疫原性への影響に大きな差異はないと考える。また、本剤は凍結乾燥製剤と同一の有効成分（RIX4414 株：$10^{6.0}$CCID$_{50}$ 以上）を含有していること、両剤で添加物は異なるものの添加物としての安全性に懸念はないと考えられることから、非臨床毒性試験での剤型の違いが本剤の安全性評価に影響を与える可能性はないと考える。

機構は、以上の回答について了承し、本剤については毒性学的観点から特段の問題はないものと考える。ただし、本剤の臨床使用時の安全性については、臨床試験成績等における確認も必要と考える（「4. 臨床に関する資料＜提出された試料の概略＞（3）海外第Ⅲ相試験（Rota-061 試験）」及び「＜審査の概略＞（1）申請データパッケージ」参照）。

4. 臨床に関する資料

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験（1 試験）、海外第Ⅱ相試験（4 試験）、海外第Ⅲ相試験（3 試験）の計 8 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験（1 試験）、海外第Ⅲ相試験（7 試験）の計 8 試験の成績が提出された。評価資料及び参考資料の概要を表に示す。

表 4-1　臨床試験の概要

試験名	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	同時接種ワクチン[b]
評価資料					
国内第Ⅲ相臨床試験					
Rota-056	無作為化二重盲検比較試験	在胎 36～42 週で出生の児 初回接種時生後 6～14 週	HRV_Lyo 群： 508 例 プラセボ群： 257 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a] を 1 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa 及び HBV（希望者/該当者）
海外第Ⅱ相臨床試験					
Rota-004	無作為化二重盲検比較試験	正期産児 初回接種時生後 6～12 週	HRV_Lyo 群： 270 例 プラセボ群： 135 例	$10^{5.3}$CCID$_{50}$/回を 2 ヶ月間隔で計 2 回	なし（14 日間空けて接種）
Rota-005	無作為化二重盲検比較試験	正期産児 初回接種時生後 6～12 週	HRV_Lyo $10^{5.6}$群：212 例 HRV_Lyo $10^{6.8}$群：209 例 プラセボ群： 108 例	$10^{5.6}$ 又は $10^{6.8}$CCID$_{50}$/回を 2 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa、IPV、PCV7、Hib、HBV
Rota-006	無作為化二重盲検比較試験	正期産児 出生時体重 2,000g 超 初回接種時生後 6～12 週	HRV_Lyo $10^{5.3}$群：538 例 HRV_Lyo $10^{5.6}$群：540 例 HRV_Lyo $10^{6.6}$群：540 例 プラセボ群： 537 例	$10^{5.3}$ 、 $10^{5.6}$ 又は $10^{6.6}$CCID$_{50}$/回を 2 ヶ月間隔で計 2 又は 3 回	DTPw-HBV/Hib（OPV は延期）
Rota-048	無作為化二重盲検比較試験	在胎 36～42 週で出生の児 初回接種時生後 6～12 週	HRV_Liq 群： 100 例 HRV_Lyo 群： 100 例 プラセボ群（Liq）：25 例 プラセボ群（Lyo）：25 例	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回を 1 ヶ月間隔で計 2 回	なし
海外第Ⅲ相臨床試験					
Rota-061	無作為化比較試験[c]	出生時体重 2,000g 超 初回接種時生後 10～17 週	HRV_Liq_A 群：298 例 HRV_Liq_B 群：302 例 HRV_Liq_C 群：300 例 HRV_Lyo 群： 300 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a] を 1 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa-HBV-IPV/Hib
Rota-023	無作為化二重盲検比較試験	初回接種時生後 6～12（または 13）週	HRV_Lyo 群： 31,673 例 プラセボ群： 31,552 例	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回[a]を 1～2 ヶ月間隔で計 2 回	実施国推奨の定期接種ワクチン（OPV、BCG を含む）

試験名	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	同時接種ワクチン[b]
Rota-036	無作為化二重盲検比較試験	出生時体重 2000g 超 初回接種時生後 6～14 週	HRV_Lyo 群： 2,646 例 プラセボ群： 1,348 例	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回[a]を 1～2 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa-(HBV)-IPV/Hib（参加国により、Meningitec®又は PCV7）
参考資料					
海外第Ⅱ相臨床試験					
Rota-051	無作為化二重盲検比較試験	初回接種時生後 6～10 週	V-V-PL 群： 150 例 V-PL-V 群： 147 例 PL-PL-PL 群： 78 例 （PL：プラセボ、V：HRV_Liq）	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回[a]を 1 ヶ月または 2 ヶ月間隔で計 2 回。本剤接種群では 3 回のうち 1 回はプラセボを接種	定期接種ワクチン（OPV を含む）
海外第Ⅲ相臨床試験					
Rota-024	無作為化二重盲検比較試験	初回接種時生後 6～12 週	HRV_Lyo 群： 4,376 例 プラセボ群： 2,192 例	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回[a]を 1～2 ヶ月間隔で計 2 回	OPV を含む定期接種ワクチン
Rota-028/029/030	無作為化二重盲検比較試験	初回接種時生後 6～12（または 11～17）週	HRV_Lyo 群： 5,359 例 プラセボ群： 5,349 例	$10^{6.5}$CCID$_{50}$/回[a]を 1～2 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa-IPV/Hib（OPV を除く）
Rota-052	無作為化二重盲検比較試験	在胎 32 週以上で出生し、同一家庭で養育されている健康双生児 初回接種時生後 6～14 週	HRV_Lyo 群： 100 例 プラセボ群： 100 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a]を 7 週月間隔で計 2 回	DTPa-IPV-Hib-HBV
Rota-054	無作為化二重盲検比較試験	在胎 27～36 週で出生し、医学的に安定した早産児 初回接種時生後 6～14 週（または 6～12 週）	HRV_Lyo 群：670 例 プラセボ群：339 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a]を 1～2 ヶ月間隔で計 2 回	治験実施国の規制に従った定期予防接種ワクチン
Rota-057	無作為化非盲検比較試験	在胎 36～42 週で出生の児 初回接種時生後 6～12 週	HRV_Liq 群： 636 例 HRV_Lyo 群： 638 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a]を 2 ヶ月間隔で計 2 回	DTPw-HBV/Hib, OPV
Rota-060	無作為化非盲検比較試験	初回接種時生後 6～12 週	HRV_Lyo＋3 種ワクチン同時接種群： 249 例 HRV_Lyo＋3 種ワクチン個別接種群： 235 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a]を 2 ヶ月間隔で計 2 回	DTPa-IPV-HBV/Hib、PCV7（Flu 併用可）
Rota-063	無作為化二重盲検比較試験	健康乳児 初回接種時生後 5～10 週	PL-V-V 群： 150 例 V-PL-V 群： 150 例 PL-PL-PL 群： 75 例	$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回[a]を 1 ヶ月または 2 ヶ月間隔で計 2 回	実施国推奨の定期予防接種ワクチン

HRV_Liq：液剤、HRV_Lyo：凍結乾燥製剤
a：有効期限終了時に最低限保証されるウイルス濃度。出荷時の濃度は $10^{6.4}$ CCID$_{50}$
b：同時接種ワクチンの略語は以下のとおり。
また、「A-B-C」は A、B 及び C の混合ワクチン、「A/B」は接種時に混合して接種した場合を示す。
DTP：百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（百日せきの全菌体抗原は Pw、精製抗原は Pa と表記する）
OPV：経口生ポリオワクチン（弱毒株である Sabin 株（血清型：1,2 及び 3 型）を含有するワクチン）
IPV：不活化ポリオワクチン（ポリオウイルス強毒株を不活化した抗原を含有するワクチン）
Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン、 HBV：B 型肝炎ワクチン、 PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン
Flu：インフルエンザワクチン
c：HRV 液剤の HRV_Liq_A 群、HRV_Liq_B 群、HRV_Liq_C 群のみ二重盲検とし、Liq 群と Lyo 群は非盲検とした。

以下に、主要な臨床試験（評価資料）の概要を示す。

（1）国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.1.1：Rota-056 試験＜2007 年 6 月 19 日～2009 年 11 月 21 日＞）

在胎 36～42 週で出生し、初回接種時に生後 6～14 週の日本人健康乳児を対象（目標例数 765 例：HRV ワクチン群 510 例、プラセボ群 255 例）に、HRV ワクチン凍結乾燥製剤（以下、HRV_Lyo）の有効性、安全性及び免疫原性の検討を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 20 施設で実施された。

HRV_Lyo（$10^{6.0}$CCID$_{50}$/回）又はプラセボ（HRV のみ含まない製剤、以下同じ）が 1 ヶ月の間隔をおいて 2 回経口接種され、定期予防接種ワクチンは同時接種可能とされた。

本試験に組み入れられた 765 例（HRV_Lyo 群 508 例、プラセボ群 257 例）全例が TVC（Total

Vaccinated Cohort）として有効性及び安全性の解析対象とされ、接種スケジュール不遵守等の 17 例を除く 748 例（HRV_Lyo 群 498 例、プラセボ群 250 例）が治験実施計画書に遵守した（Accroding-To-Protocol：以下 ATP）有効性評価対象集団として有効性の主要な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、有効性観察期間に流行した RV 野生株に起因し、医療機関への受診が必要な RVGE とされ、2 回目接種 2 週間後以降に発症し、糞便検体から ELISA 法により RV が検出された胃腸炎が本試験における RVGE と定義された。RVGE 28 件の集積又は全被験者が 2 歳になるまでのいずれか早い時点で解析を行う計画とされ、34 件の RVGE の集積が確認された 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータベース固定日、有効性観察期間を 2 回目接種 2 週間後から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで（2 回目接種 2 週間後から平均[redacted]ヶ月）として解析が行われた。有効性の主要評価項目の結果を下表に示す。

表 4-2　有効性観察期間に認められた医療機関への受診が必要な流行野生株による RV GE（ATP 有効性評価対象集団）

群	RV GE の発症			予防効果	
	n/N	%	95%CI	%	95%CI
HRV_Lyo 群	9/498	1.8	[0.8, 3.4]	81.9	[60.0, 92.6]
プラセボ群	25/250	10.0	[6.6, 14.4]		

n：RV GE を 1 件以上報告した例数、N：解析対象例数
予防効果：[1－(n1/N1)/(n2/N2)]×100
n1 及び n2：HRV_Lyo 群及びプラセボ群で RVGE を 1 件以上報告した例数
N1 及び N2：HRV_Lyo 群及びプラセボ群の解析対象例数

ワクチン予防効果（以下、予防効果）の 95%信頼区間の下限は 0 を上回り、有意差が認められた。なお、TVC についても ATP 有効性評価対象集団と同様の結果が得られた。

有害事象は、いずれかの接種回後 8 日間（接種当日含む。以下同じ）に、HRV_Lyo 群 75.8%（385/508 例）、プラセボ群 73.5%（189/257 例）に認められ、そのうち特定有害事象（咳嗽／鼻汁、下痢、発熱、不機嫌、食欲低下及び嘔吐）の発現率を表に示す。

表 4-3　いずれかの接種回後に発現した特定有害事象（TVC）

	HRV ワクチン群 N=508				プラセボ群 N=257			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
咳嗽／鼻汁	184	36.2	17	3.3	92	35.8	2	0.8
下痢	43	8.5	18	3.5	14	5.4	7	2.7
発熱 [a]	62	12.2	7	1.4	22	8.6	0	0.0
不機嫌	261	51.4	37	7.3	125	48.6	17	6.6
食欲不振	81	15.9	9	1.8	33	12.8	2	0.8
嘔吐	74	14.6	7	1.4	36	14.0	2	0.8

a：腋窩温で 37.5℃以上

いずれかの接種回後 31 日間に特定外有害事象（特定有害事象以外の有害事象及び規定された収集期間（本試験では接種後 8 日間）以降に発現した特定有害事象。以下同じ）は HRV_Lyo 群 279/508 例（54.9%）、プラセボ群 144/257 例（56.0%）に認められた。副反応は HRV_Lyo 群 5/508 例（1.0%：胃腸障害 2 例、血便排泄 2 例、嘔吐 1 例）、プラセボ群 2/257

例（0.8%：便秘 2 例）に認められた。

表 4-4　いずれかの接種回後 31 日間にいずれかの群で 1%以上に認められた特定外有害事象（TVC）

	HRV ワクチン群 N=508		プラセボ群 N=257			HRV ワクチン群 N=508		プラセボ群 N=257	
	例数	%	例数	%		例数	%	例数	%
湿疹	72	14.2	29	11.3	気管支炎	10	2	9	3.5
上気道感染	50	9.8	25	9.7	嘔吐	8	1.6	3	1.2
上気道の炎症	33	6.5	16	6.2	血便排泄	7	1.4	2	0.8
鼻咽頭炎	31	6.1	13	5.1	発疹	7	1.4	3	1.2
鼻汁	19	3.7	21	8.2	脂漏性皮膚炎	7	1.4	2	0.8
結膜炎	18	3.5	5	1.9	RS ウイルス感染	6	1.2	1	0.4
紅色汗疹	18	3.5	0	0.0	鼻閉	6	1.2	3	1.2
便秘	16	3.1	11	4.3	発熱	5	1.0	7	2.7
おむつ皮膚炎	16	3.1	11	4.3	突発性発疹	5	1.0	0	0.0
咳嗽	13	2.6	10	3.9	皮脂欠乏症	5	1.0	2	0.8
乾燥肌	12	2.4	5	1.9	胃腸障害	3	0.6	4	1.6
眼脂	11	2.2	6	2.3	節足動物咬傷	3	0.6	3	1.2
乳児湿疹	11	2.2	3	1.2	皮膚炎	0	0.0	3	1.2

重篤な有害事象は、HRV_Lyo 群 72/508 例（14.2%）、プラセボ群 44/257 例（17.1%）に認められ、主な事象は気管支炎（HRV_Lyo 群 14/508 例（2.8%）、プラセボ群 0/257 例（0.0%））、胃腸炎（HRV_Lyo 群 11/508 例（2.2%）、プラセボ群 2/257 例（0.8%））、肺炎（HRV_Lyo 群 12/508 例（2.4%）、プラセボ群 4/257 例（1.6%））であったが、全て治験薬接種との因果関係は否定され、HRV_Lyo 群の 1 例（急性硬膜下血腫、転帰：後遺症残存）及びプラセボ群の 1 例（赤芽球癆・伝染性紅斑・鉄欠乏性貧血、転帰：いずれも未回復）を除いて回復／改善が確認された。死亡例は認められなかった。

有害事象による試験中止例は 2 例（HRV_Lyo 群 1 例：肝機能不全、プラセボ群 1 例：アナフィラキシー反応）であり、HRV_Lyo 群 1 例は後日シトリン欠乏による新生児肝内胆汁うっ滞であることが判明し、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。

（2）海外第Ⅱb 相臨床試験（5.3.5.1.5、5.3.5.1.6：Rota-006 試験＜2001 年 5 月 25 日～2003 年 11 月 8 日＞）

在胎 36 週～42 週で出生し、初回接種時に生後 6～12 週の健康乳児を対象（目標例数 2,640 例[2]：HRV_5.3 群、HRV_5.6 群、HRV_6.6 群、プラセボ群各 660 例）に、HRV_Lyo　3 用量の検討を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験がブラジル、メキシコ及びベネズエラ 3 施設で実施された。

用法・用量は HRV_Lyo（$10^{4.7}$ ffu/回（$10^{5.3}$ $CCID_{50}$/回に相当。以下、HRV_5.3 群）、$10^{5.2}$ ffu/回 ffu/回（$10^{5.6}$ $CCID_{50}$/回に相当。以下、HRV_5.6 群）、$10^{5.8}$ ffu/回（$10^{6.6}$$CCID_{50}$/回に相当。以下、HRV_6.6 群））又はプラセボを 2 ヶ月の間隔をおいて 2 回経口接種することとされ、一部の被験者には生後 6 ヶ月で HRV_Lyo 又はプラセボの 3 回目の接種を行うこととされた。

[2] 2002 年 5 月 3 日付の改訂第 3 版にて、被験者の組み入れ困難を理由に目標例数が 2,276 例に修正され、同時に 2,276 例中の 200 例に対し 3 回目の HRV ワクチン又はプラセボを接種することが計画された。

本試験では定期予防接種として DTPw－HBV／Hib 混合ワクチンが、2 回接種例には生後 2 及び 4 ヶ月、3 回接種例には生後 2、4 及び 6 ヶ月に治験薬と同時接種することとされた。OPV は治験薬の各回接種 2 週間前から接種 2 週間後までの期間には接種しないこととされた。

2 回接種に組み入れられた 2,155 例（HRV_5.3 群 538 例、HRV_5.6 群 540 例、HRV_6.6 群 540 例、プラセボ群 537 例）全例が TVC とされ、安全性の解析対象とされた。そのうち、プロトコル違反等の 309 例を除いた 1,846 例（HRV_5.3 群 468 例、HRV_5.6 群 460 例、HRV_6.6 群 464 例、プラセボ群 454 例）が ATP 有効性評価対象集団とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、ワクチン 2 回目接種後 2 週間から 1 歳の受診日までの期間に発症し ELISA 法で便検体に RV が検出された胃腸炎（下痢）として定義された全 RVGE とされた。初めに、HRV 接種群を併合した群とプラセボ群の比較により有意差が示された場合は、HRV_6.6 群とプラセボ群との比較を行うこととされた。有意差が示された場合には、さらに HRV_5.6 群とプラセボ群とを比較し、有意差が示されれば、HRV_5.3 群とプラセボ群の比較を行うとされた。

下表に示すように、いずれの比較においてもプラセボに対する有意差が認められた。

表 4-5　第 1 期有効性追跡期間における RV 胃腸炎の発症率及び予防効果（ATP 有効性評価対象集団）

	HRV_5.3 群 N=468	HRV_5.6 群 N=460	HRV_6.6 群 N=464	HRV 併合群 N=1,392	プラセボ群 N=454
RVGE 発症例数（発症率%）	21（4.5）	22（4.8）	15（3.2）	58（4.2）	49（10.8）
p 値 [a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
予防効果（%） [95%信頼区間]	58.4 [29.4, 76.3]	55.7 [25.3, 74.5]	70.0 [45.7, 84.4]	61.4 [42.3, 74.1]	-

a：Fisher の正確検定（プラセボ群との比較）
予防効果=[1–(n1/N1)/(n2/N2)]×100
n1：HRV 群で RVGE を 1 件以上報告した例数、　N1：HRV 群の解析対象例数
n2：プラセボ群で RVGE を 1 件以上報告した例数、　N2：プラセボ群の解析対象例数

有害事象は、いずれかの接種回後 15 日間に、HRV_5.3 群 514/538 例（95.5%）、HRV_5.6 群 516/540 例（95.6%）、HRV_6.6 群 515/540 例（95.4%）に認められた。

重篤な有害事象はワクチン 2 回目接種後 2 週間から 1 歳の受診日までの期間に 220 例（HRV_5.3 群 52 例、HRV_5.6 群 55 例、HRV_6.6 群 49 例、プラセボ群 64 例）に発現し、2 回目接種後 6 ヶ月で発症した腸重積が 1 例（HRV_5.3 群）認められたが、本剤及びプラセボ接種との因果関係は否定され、HRV_5.3 群 2 例（脳性麻痺/転帰不明、尿路感染/転帰未回復）、HRV_6.6 群 2 例（精神発達遅滞/未回復）及びプラセボ群 1 例（貧血/転帰未回復）を除いて回復が確認された。HRV_5.3 群 1 例（気管支炎）は、同時接種された DTPw－HBV 及び Hib ワクチンと因果関係ありとされたが、回復が確認された。

死亡例は 3 例（HRV_5.3 群 1 例：敗血症、HRV_6.6 群 1 例：交通事故、プラセボ群 1 例：充血）に認められたが、全ての死亡例で治験薬接種との因果関係は否定された。

有害事象による試験中止は、上記死亡 3 例の他、6 例（HRV_5.6 群 2 例：甲状腺機能低下

症、頚部リンパ管腫、HRV_6.6 群 2 例：胃食道逆流、重症貧血、プラセボ群 2 例：ワクチン接種後アレルギー反応、BCG 反応）に認められたが、後日回復が確認されたプラセボ群のワクチン接種後アレルギー反応 1 例（プラセボあるいは同時接種されたワクチンのいずれに起因するかは未特定）を除いて治験薬接種との因果関係が否定された。

（3）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9、5.3.5.1.10：Rota-061 試験＜2006 年 11 月 10 日～2007 年 9 月 13 日＞）

出生時体重が 2000g 超で、初回接種時に生後 10～17 週の健康乳児を対象に HRV 液剤（以下、HRV_Liq）の実生産 3 ロット（以下、HRV_Liq_A、同_B、同_C）及び HRV_Lyo を用いて、ロット間の免疫原性の一貫性評価及び HRV_Liq と HRV_Lyo の免疫原性及び安全性の比較を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験がフィンランド 12 施設で実施された（目標例数 1,200 例： HRV_Liq_A 群 300 例、HRV_Liq_B 群 300 例、HRV_Liq_C 群 300 例、Lyo 群 300 例）。

用法・用量は HRV_Liq_A、B、C 群又は HRV_Lyo 群（いずれも $10^{6.5}$ $CCID_{50}$/回）を 1 ヶ月の間隔をおいて 2 回経口接種することとされた。本試験では定期予防接種として DTPa－IPV－HBV／Hib の 6 種混合ワクチンが同時接種された。

本試験では、組み入れられた 1,200 例（HRV_Liq_A 群 298 例、HRV_Liq_B 群 302 例、HRV_Liq_C 群 300 例、HRV_Lyo 群 300 例）全例が TVC とされ、安全性の解析対象とされた。そのうちプロトコル違反、血清データ欠損等の 202 例を除いた 998 例（HRV_Liq_A 群 242 例、HRV_Liq_B 群 260 例、HRV_Liq_C 群 244 例、HRV_Lyo 群 252 例）が ATP 免疫原性評価対象集団とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性の主要評価項目である 2 回接種 1 ヶ月後の血清抗 RV IgA 抗体濃度及び血清抗 RV IgA 抗体陽転（≧20 U/mL）について、ロットの一貫性及び液剤と凍結乾燥製剤の比較が検討された。

HRV_Liq_A 群、HRV_Liq_B 群、HRV_Liq_C 群のうちの 2 つのロットのすべての組み合わせについて、2 回接種後の幾何平均抗体濃度（以下、GMC）の比の 95%信頼区間が事前に規定された[0.5, 2]の範囲内となった場合に、ロット間の一貫性が示されるとされ、下表のとおり、ロット間の一貫性が示された。

表4-6　HRVワクチン液剤の3ロット中2ロットずつのすべての組合わせ群間での3回目来院日の血清抗RV IgA抗体GMC比（ATP免疫原性評価対象集団）

群	N	GMC	群	N	GMC	GMC 比	95%信頼区間
HRV_Liq_A 群	242	384.4	HRV_Liq_B 群	260	418.8	0.92	[0.67, 1.26]
HRV_Liq_A 群	242	384.4	HRV_Liq_C 群	244	324.4	1.19	[0.86, 1.64]
HRV_Liq_B 群	260	418.8	HRV_Liq_C 群	244	324.4	1.29	[0.94, 1.77]

また、液剤の凍結乾燥製剤に対する非劣性は、液剤 3 群を併合した併合液剤群と HRV_Lyo 群との間の抗体陽転率の差（HRV_Lyo 群－併合液剤群）の 95%信頼区間の上限が 10%を下

回ることとされた。2 回接種後の血清抗 RV IgA 抗体陽転率は、HRV_Lyo 群：90.5%（228/252 例）及び併合液剤群：88.6%（661/746 例）であり、その差及び 95%信頼区間は 1.87 [-2.85, 5.83] と、併合液剤群の HRV_Lyo 群に対する非劣性が示された。

なお、血清抗 RV IgA 抗体の GMC（U/mL）とその 95%信頼区間は HRV_Lyo 群で 331.8[265.0, 415.4]、併合液剤群で 374.7[328.8, 426.9]であり、両群で差は認められなかった。

有害事象は、いずれかの接種回後 8 日間に、HRV_Liq_A 群 283/298 例（95.0%）、HRV_Liq_B 群 287/302 例（95.0%）、HRV_Liq_C 群 275/300 例（91.7%）、併合液剤群 845/900 例（93.9%）、HRV_Lyo 群 279/300 例（93.0%）に認められた。併合液剤群及び HRV_Lyo 群に接種後 8 日間に発現した有害事象を表に示す。

表 4-7　いずれかの接種回後に認められた特定有害事象（TVC）

	併合液剤群 N=900				HRV_Lyo 群 N=299			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
咳嗽／鼻汁	413	45.9	351	39.0	149	49.8	127	42.5
下痢	45	5.0	45	5.0	11	3.7	10	3.3
発熱	337	37.4	327	36.3	110	36.8	107	35.8
不機嫌	761	84.6	755	83.9	249	83.3	247	82.6
食欲不振	335	37.2	323	35.9	101	33.8	96	32.1
嘔吐	190	21.1	185	20.6	73	24.4	68	22.7

いずれかの接種回後 31 日間に 1 件以上の特定外有害事象は、HRV_Liq_A 群 142/298 例（47.7%）、HRV_Liq_B 群 145/302 例（48.0%）、HRV_Liq_C 群 142/300 例（47.3%）、併合液剤群 429/900 例（47.7%）、HRV_Lyo 群 159/300 例（53.0%）に認められた。副反応は、HRV_Liq_A 群 57/298 例（19.1%）、HRV_Liq_B 群 53/302 例（17.5%）、HRV_Liq_C 群 56/300 例（18.7%）、併合液剤群 166/900 例（18.4%）、HRV_Lyo 群 61/300 例（20.3%）に認められた。併合液剤群及び HRV_Lyo 群に発現した特定外有害事象を表に示す。

表 4-8　いずれかの群で 3%以上に認められた特定外有害事象（TVC）

	併合液剤群 N=900				HRV_Lyo 群 N=300			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
上気道感染	69	7.7	4	0.4	26	8.7	0	0.0
鼻炎	65	7.2	2	0.2	23	7.7	1	0.3
発熱	50	5.6	0	0.0	12	4.0	0	0.0
傾眠	47	5.2	43	4.8	18	6.0	18	6.0
鼓腸	46	5.1	43	4.8	20	6.7	19	6.3
中耳炎	42	4.7	0	0.0	18	6.0	0	0.0
咳嗽	38	4.2	1	0.1	12	4.0	0	0.0
結膜炎	27	3.0	0	0.0	13	4.3	0	0.0
発疹	21	2.3	7	0.8	9	3.0	2	0.7
便秘	17	1.9	12	1.3	11	3.7	6	2.0

2 回目接種後 1 ヶ月までに認められた重篤な有害事象は、18 例（HRV_Liq_A 群 2 例：肺炎・中耳感染、喉頭炎、HRV_Liq_B 群 7 例：インフルエンザ、中耳炎、中耳炎・肺炎、リ

ンパ節炎、急性腎盂腎炎、細気管支炎、喉頭炎、HRV_Liq_C 群 3 例：胃腸炎 2 例、RS ウイルス細気管支炎、HRV_Lyo 群 6 例：川崎病、乳児痙攣、ウイルス性肺炎、喉頭炎、気管支炎）で、全て治験薬接種との因果関係は否定され、1 例（HRV_Lyo 群、乳児痙攣）を除いてその後回復が確認された。

なお、本試験では安全性が 2 回目接種後 6 ヶ月まで延長して追跡され、重篤な有害事象が 18 例（HRV_Liq_A 群 3 例：RS ウイルス感染、咽頭炎、熱性痙攣、HRV_Liq_B 群 2 例：上気道炎、細気管支炎、HRV_Liq_C 群 11 例：痙攣、RS ウイルス感染各 2 例、腎盂腎炎、気管支閉塞、鼠径ヘルニア、喉頭炎、尿路感染、胃腸炎、涙嚢炎、HRV_Lyo 群 2 例：腎盂腎炎、気管支閉塞・中耳炎）に認められたが、全て治験薬接種との因果関係は否定され、その後回復が確認された。死亡例は認められなかった。

有害事象による試験中止は 1 例（Lyo 群：乳児痙攣）に認められたが、治験薬接種との因果関係は否定された。

（4）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.13、5.3.5.1.14、5.3.5.1.15：Rota-023 試験＜2003 年 8 月 5 日～2005 年 10 月 20 日＞）

初回接種時に生後 6～12 週（チリでは 6～13 週）の健康乳児を対象（目標例数 60,000 例：HRV ワクチン群 30,000 例、プラセボ群 30,000 例）に、HRV_Lyo 接種後の安全性、有効性及び免疫原性の検討を目的にした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験がラテンアメリカ 12 ヶ国で実施された。

用法・用量は HRV_Lyo（$10^{6.5}$ $CCID_{50}$/回）又はプラセボを 1～2 ヶ月の間隔をおいて 2 回経口接種することとされた。

本試験には 63,225 例（HRV_Lyo 群 31,673 例、プラセボ群 31,552 例）が組み入れられ、全例に治験薬が接種されて TVC とされ、安全性の解析対象とされた。

有効性の部分解析集団は 20,170 例（HRV ワクチン群 10,160 例、プラセボ群 10,010 例）とされ、プロトコル違反等を除いた 17,867 例（HRV ワクチン群 9,009 例、プラセボ群 8,858 例）が有効性の評価対象集団である ATP 有効性評価対象集団とされた。

安全性の主要評価項目は、いずれかの接種回後 31 日間の腸重積症確定診断例の発現とされ、腸重積症の診断は、Brighton 分類（Guidelines from the Brighton Collaboration Intussusception Working group version dated 30 January 2002）により、「手術、放射線（ガス/液体造影注腸または腹部超音波検査）または剖検所見に基づき確定する」とされた。腸重積症症例の割合について、HRV_Lyo 群とプラセボ群のリスク差の両側 95%信頼区間の上限が、腸重積症の予測発症率（5/10,000）[3]及び腸重積症発症リスク増加により米国市場から撤退したロタウイルスワクチン（RotaShield®）による腸重積発症リスク増加の推定値（1/10,000）より規定された限界の 6/10,000 以下であり、かつリスク差の両側 95%信頼区間の下限が 0 以下であっ

[3] Rota-023 試験に参加した 11 の南米諸国における 1 歳未満小児の腸重積症の背景頻度が 51/100000 と推定された（*International Congress of Pediatrics*, 655: 2004）。

た場合に、主要安全性目的達成とされた。

第 3 来院日（1 回目接種から約 100 日）までの腸重積症確定診断例は 26 例で、このうち 13 例がいずれかの接種回後 31 日以内の発症例であった。主な安全性の結果を表に示す。

表 4-9　いずれかの接種回後 31 日間に発現した腸重積症確定診断例（TVC）

	HRV_Lyo 群		プラセボ群		リスク差 （HRV_Lyo 群－プラセボ群） 95%信頼区間
	n/N	10,000 人あたりの発症数	n/N	10,000 人あたりの発症数	
いずれかの接種回	6/31673	1.9	7/31552	2.2	-0.32 [-2.91, 2.18]
1 回目接種後	1/31673	0.3	2/31552	0.6	-0.32 [-2.03, 1.20]
2 回目接種後	5/29616	1.7	5/29465	1.7	-0.01 [-2.48, 2.45]

n：確定診断がなされた被験者数、　N：被験者数

いずれかの接種回について、腸重積症と確定診断された症例の割合についての HRV_Lyo 群とプラセボ群のリスク差の両側 95%信頼区間の上限は 6/10,000 以下であり、リスク差の両側 95%信頼区間の下限は 0 以下で、主要安全性目的の条件を満たした。

腸重積症症例は全例完治し、合併症は認められなかった。治験薬接種から腸重積症発症までの期間は両群間で大きな違いは認められなかった。

第 3 来院日までの重篤な有害事象は、HRV_Lyo 群 928/31,673 例、プラセボ群 1,047/31,552 例に認められた。

プラセボ群よりも HRV_Lyo 群で多く認められた重篤な有害事象は、痙攣（HRV_Lyo 群 16/31,673 例、プラセボ群 6/31,552 例）及び蕁麻疹（HRV_Lyo 群 5/31,673 例、プラセボ群 0/31,552 例）であった。痙攣性疾患に関連する MedDRA 基本語「痙攣」「てんかん」「大発作痙攣」「てんかん重積状態」「強直性痙攣」（熱性痙攣は含まれない）に該当する重篤な有害事象は、HRV ワクチン群 20/31,673 例、プラセボ群 12/31,552 例で、全ての症例で治験薬接種との因果関係が否定され、5 例の転帰が「未回復」または「後遺症を残して回復」であった。HRV_Lyo 群の蕁麻疹は全例治験薬接種との因果関係を否定され、その後回復が確認された。

因果関係が否定されない重篤な有害事象は、HRV_Lyo 群 21/31,673 例（胃腸炎 9 例、腸重積症 5 例、発熱 2 例、脱水症、麻痺性イレウス、発熱・ウイルス性発疹、筋緊張低下反応性低下発作、特発性血小板減少性紫斑病各 1 例）、プラセボ群 14/31,552 例（胃腸炎 6 例、腸重積症 4 例、嘔吐、気管支炎、胃腸炎・発熱、RVGE 各 1 例）に認められたが、全例回復が確認された。

有害事象による試験中止は 222 例（HRV_Lyo 群 118 例、プラセボ群 104 例）に認められ、うち 109 例（HRV_Lyo 群 61 例、プラセボ群 48 例）は重篤な有害事象による試験中止であったが、器官別事象数について両群間に大きな差は認められなかった。

死亡例は HRV_Lyo 群 56 例、プラセボ群 43 例に認められた。肺炎による死亡が HRV_Lyo 群 14 例、プラセボ群 5 例と本剤群に多い傾向が認められたが、肺炎による入院及び重篤な

有害事象に差は認められなかった。そのうち第 3 来院日までの死亡例は HRV_Lyo 群 51 例、プラセボ群 33 例に認められたが、全て治験薬接種との因果関係が否定された。

有効性の主要評価項目は、2 回目接種後 2 週間目から 1 歳時までの野生型 RV 株が原因の重症 RVGE の発現とされた（重症 GE を、入院または医療機関での補液療法またはその両方が必要な嘔吐の有無を問わない下痢症と定義）。各群の重症 RVGE 発症例数（発症率%）は、HRV_Lyo 群 12/9009 例（0.1%）、プラセボ群 77/8858 例（0.9%）であり、予防効果（1 – (n1/N1)/(n2/N2)（n1 及び n2：HRV_Lyo 群及びプラセボ群で重症 RVGE を 1 件以上報告した例数、N1 及び N2：HRV_Lyo 群及びプラセボ群の解析対象例数））及びその 95%信頼区間は、84.7%[71.7, 92.4]であった。

（5）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.18、5.3.5.1.19：Rota-036 試験＜2004 年 9 月 8 日～2006 年 8 月 10 日＞）

出生時体重が 2000g 超で、初回接種時に生後 6～14 週の健康乳児を対象（目標例数 3,990 例：HRV_Lyo 群 2,660 例、プラセボ群 1,330 例）、HRV_Lyo の有効性、免疫原性及び安全性の比較を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が欧州 6 ヶ国で実施された。

用法・用量は HRV_Lyo（$10^{6.5}$ $CCID_{50}$/回）又はプラセボを 1～2 ヶ月の間隔をおいて 2 回経口接種することとされた。

本試験には 3,994 例（HRV_Lyo 群 2,646 例、プラセボ群 1,348 例）が組み入れられ、全例に HRV_Lyo 又はプラセボが接種されて TVC とされ、安全性の解析対象とされた。そのうち、プロトコル違反等 120 例を除いた 3,874 例（HRV_Lyo 群 2,572 例、プラセボ群 1,302 例）が ATP 有効性評価対象集団とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は全 RVGE の発症とされ、本試験における RVGE は、第 1 期有効性観察期間（2 回目接種 2 週間後から第 5 回来院日までの 8 ヶ月間）中の流行している野生型 RV によるすべての RVGE と定義とされた。

主要評価項目の結果を、以下の表に示す。

表 4-10　第 1 期有効性追跡期間における野生型 RV 株による RVGE 発症及び予防効果（ATP 有効性評価対象集団）

群	RVGE の発症			予防効果	
	n/N	%	p 値 [a]	%	95%CI
HRV_Lyo 群	24/2572	0.9	<0.001	87.1	[79.6, 92.1]
プラセボ群	94/1302	7.2			

n：RVGE を 1 件以上報告した例数、N：解析対象例数
a：Fisher の両側正確検定
予防効果=[1–(n1/N1)/(n2/N2)]×100
n1：HRV_Lyo 群で RVGE を 1 件以上報告した例数、N1：HRV_Lyo 群の解析対象例数
n2：プラセボ群で RVGE を 1 件以上報告した例数、N2：プラセボ群の解析対象例数

RVGE の発症について、HRV_Lyo 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

安全性について、いずれかの接種回後 7 日間に、何らかの有害事象が HRV_Lyo 群 736/914

例（80.5%）、プラセボ群 410/490 例（83.7%）に認められた。
接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現率を表に示す。

表 4-11　いずれかの接種回後に発現した特定有害事象（免疫原性・副反応 TVC[a]）

	HRV_Lyo 群 N=914				プラセボ群 N=490			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
咳嗽／鼻汁	366	40.0	99	10.8	205	41.8	52	10.6
下痢	38	4.2	24	2.6	20	4.1	15	3.1
発熱[b]	310	33.9	234	25.6	192	39.2	137	28.0
不機嫌	567	62.0	395	43.2	308	62.9	218	44.5
食欲不振	310	33.9	202	22.1	161	32.9	107	21.8
嘔吐	131	14.3	56	6.1	80	16.3	40	8.2

a：TVC より特定有害事象の情報及び血液検体採取した免疫原性及び副反応の評価対象集団
b：直腸温で 38.0℃以上または腋窩温で 37.5℃以上

いずれかの接種後 31 日間に発現した有害事象が特定外有害事象とされ、いずれかの接種回後 31 日間に 1 件以上の特定外有害事象が、HRV_Lyo 群 1,686/2,646 例（63.7%）、プラセボ群 828/1,348 例（61.4%）に認められ、このうち副反応は HRV_Lyo 群 772/2,646 例（29.2%）、プラセボ群 373/1348 例（27.7%）に認められた。

表 4-12　いずれかの接種回後 31 日間にいずれかの群で 3%以上に認められた特定外有害事象（TVC）

	HRV_Lyo 群 N=2646		プラセボ群 N=1348			HRV_Lyo 群 N=2646		プラセボ群 N=1348	
	例数	%	例数	%		例数	%	例数	%
発熱	612	23.1	316	23.4	咳嗽	136	5.1	76	5.6
易刺激性	555	21.0	229	17.0	中耳炎	126	4.8	69	5.1
鼻炎	308	11.6	163	12.1	注射部位疼痛	106	4.0	40	3.0
泣き	219	8.3	111	8.2	鼓腸	100	3.8	33	2.4
上気道感染	193	7.3	94	7.0	結膜炎	85	3.2	41	3.0

1 回目接種時から第 5 来院日までに認められた重篤な有害事象は、HRV_Lyo 群 145/2,646 例（5.5%）、プラセボ群 95/1,348 例（7.0%）で、治験薬接種との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が HRV_Lyo 群 2 例（腸重積症、胃腸炎）に認められたが、その後回復が確認された。有害事象による試験中止は 15 例で、このうち第 5 受診日までの試験中止は 13 例であった。試験期間中に腸重積症は上記 1 例を含め 3 例（HRV_Lyo 群 2 例、プラセボ群 1 例）に認められたが、第 5 来院日以降の 2 例は治験薬接種との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）臨床データパッケージ

当初、本剤は凍結乾燥製剤として開発されたが、医療現場での利便性等から新たに液剤を開発し、本申請では液剤が申請された。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（Rota-056 試験）計画時点では、液剤の選択が未決定であったこと及び液剤の安定性データが不十分であっ

たことから、Rota-056 試験では凍結乾燥製剤が使用された。本申請の臨床データパッケージにおいて、本剤の予防効果及び安全性は主に Rota-056 試験成績から評価されているが、用法・用量の設定、液剤と凍結乾燥製剤の類似性は海外臨床試験で検討され（「＜提出された資料の概略＞（3）海外第Ⅲ相試験：Rota-061 試験」参照）、血清型別の予防効果及び発現率の低い有害事象に関する安全性の説明に凍結乾燥製剤を用いた海外臨床試験が利用されている。

本剤の予防効果及び安全性の検討に海外臨床試験を利用可能と考えた根拠を、申請者は、以下のように説明した。欧州の高所得国 7 ヶ国（スウェーデン、イギリス、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア及びスペイン）を対象にした研究で、RVGE の発症率等に社会経済水準、衛生状態、気候等が与える影響は少ないとの報告がある（*J Infect Dis,* 195 Suppl 1:S4-S16, 2007）。また、RVGE の重症化や死亡のリスク等環境的な要因は、一般的に欧州及び米国と本邦でほぼ同様であると考える。臨床試験終了までのプラセボ群における全 RVGE 及び Vesikari 評点法（下痢及び嘔吐の最高回数と持続期間、発熱及び脱水の重症度並びに処置の種類を点数化（*Scand J Infec. Dis,* 22:259-267, 1990））で重症とされる RVGE 罹患率は、本邦 Rota-056 試験で 13.6%（34/250 例）及び 4.8%（12/250 例）、欧州 Rota-036 試験で 15.7%（204/1302 例）及び 9.8%（127/1302 例）であった。ラテンアメリカと日米欧の間では、環境的な要因、社会経済レベル、医療を受ける機会や生後 5 歳までの RV 胃腸炎による死亡リスクには差があると考えられるが、Rota-023 試験では重症 RVGE 罹患率 2.2%（154/7081 例）は Rota-056 試験と Rota-036 試験と同様であった。また、国内外の臨床試験では RVGE が共通の方法で収集及び評価され、全 RVGE 及び重症 RVGE に対する予防効果は Rota-056 試験と海外臨床試験で同様であった（「(2) 有効性 1) RVGE 予防効果に関する評価項目」参照）。

表 4-13　第 1 期有効性観察期間における RVGE 予防効果（評価資料）

試験	RVGE重症度	群	RVGEの発症			予防効果		実施国
			N	n	%	%	95% CI	
Rota-056	全RVGE	HRV $10^{6.0}$ $CCID_{50}$ [a]	498	9	1.8	81.9	[60.0, 92.6]	日本
		プラセボ	250	25	10.0			
	重症RVGE	HRV $10^{6.0}$ $CCID_{50}$ [a]	498	1	0.2	95.4	[68.6, 99.9]	
		プラセボ	250	11	4.4			
Rota-036	全RVGE	HRV $10^{6.5}$ $CCID_{50}$	2572	24	0.9	87.1	[79.6, 92.1]	欧州6ヶ国
		プラセボ	1302	94	7.2			
	重症RVGE	HRV $10^{6.5}$ $CCID_{50}$	2572	5	0.2	95.8	[89.6, 98.7]	
		プラセボ	1302	60	4.6			
Rota-023	重症RVGE	HRV $10^{6.5}$ $CCID_{50}$	9009	11	0.1	84.8	[71.1, 92.7]	ラテンアメリカ 11ヶ国
		プラセボ	8858	71	0.8			

a：有効期限終了時に最低限保障されるウイルス濃度。出荷時の濃度は $10^{6.4}$ $CCID_{50}$

なお、Rota-056 試験において RVGE による入院が認められたのは本剤群 1/498 例、プラセボ群 2/250 例のみであり、試験間で入院を要する RVGE 発症率の比較はできないが、5 歳未満の RVGE による入院例は日本で 7.9-17.6/1000 人年（*J Infect Dis.* 192 Suppl 1:S106-110,2005）、欧州 0.3-11.9/1000 人年（*Epidemiol Infect.* 134:908-16, 2006）との報告がある。このように、

プラセボ群における全 RVGE 罹患率は国、地域によらず同様であり、重症 RVGE 罹患率は若干の違いが認められたが、本剤の予防効果は同様であった。以上から、海外臨床試験と Rota-056 試験結果は比較可能と考える。

また、申請者は、凍結乾燥製剤と液剤の類似性について以下のように説明した。

Rota-048 試験及び Rota-061 試験では、両製剤で本剤接種後の血清抗 RV IgA 抗体陽転率及び GMC は同程度であり、血清抗 RV IgA 抗体陽転率を指標とした Rota-061 試験において、凍結乾燥製剤に対する液剤の非劣性が検証された。また、Rota-048 試験では、糞便検体中の RV 抗原排出率も両製剤に違いは認められず、ワクチン株ウイルスの腸内での増殖は両製剤で同程度と考えられた。有害事象の種類及びその発現率は Rota-048 試験及び Rota-061 試験ともに両製剤で類似していた。以上から、凍結乾燥製剤の有効性及び安全性データは、液剤の有効性及び安全性データとしても利用可能と考える。

機構は、以下のように考える。液剤と凍結乾燥製剤の類似性及び各血清型に対する予防効果の検討について、RVGE の重症化や死亡のリスク等環境的な要因に大きな違いはないこと、Rota-056 試験と Rota-036 試験において全血清型、本剤に含有される G1 型、本剤に含有されない非 G1 型及び G3 型の全 RVGE 並びに重症 RVGE 予防効果が同様の結果であったこと（「(2) 有効性 2）各血清型の RV 胃腸炎に対する予防効果」参照）を踏まえ、欧米で実施された臨床試験成績を利用することは可能と判断した。また、凍結乾燥製剤と液剤の類似性について、血清抗 RV IgA 抗体陽転率は予防効果との関連性が確立されていないが、腸管免疫誘導の指標として利用可能と考えられる血清抗 RV IgA 抗体の GMC、また、腸内での増殖の指標となると考えられるワクチン株ウイルス排出プロファイル（「(4) 安全性 2）ワクチン株ウイルスの排出による水平感染」、表 4-17 参照）も両製剤で同様であり、両製剤で免疫応答を同様に誘導すると考えられることから、凍結乾燥製剤を用いて実施された臨床試験成績に基づき、液剤の有効性及び安全性評価が可能と判断した。

以上から、機構は、RVGE に対する予防効果を主に Rota-056 試験成績に基づき評価し、各血清型に対する予防効果は凍結乾燥製剤が使用された海外臨床試験も参考に検討し、安全性は Rota-056 試験に加え海外臨床試験成績もあわせて評価することとした。

（2）有効性

1）RVGE 予防効果に関する評価項目

機構は、有効性の主要評価項目を、Rota-036 試験等の海外臨床試験では「全 RVGE」、Rota-056 試験では「医療機関への受診が必要な RVGE」と設定したことの適切性について、両者の相違点を踏まえ、RVGE の網羅的な捕捉可能性も含め説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内外の臨床試験とも可能な限りあらゆる胃腸炎を収集するため、各国の事情に合わせて評価項目を設定した。本邦の医療環境では、保護者の判断で最寄りの医療機関への受診

が可能であることから、Rota-056 試験では、主要評価項目を「医療機関への受診が必要な RVGE」と設定した。胃腸炎は、嘔吐の有無を問わず、通常よりもやわらかい便を 1 日 3 回以上排便した場合と定義され、被験者の保護者によって胃腸炎日誌に記録された全胃腸炎について、被験者は医療機関を受診していた。一方、Rota-036 試験等が実施された海外では、医療専門家に受診の必要性等を事前に相談することが一般的であり、発症した全 RVGE 収集のために、主要評価項目は受診の必要性を特に記載せず「全 RVGE」とした。なお、国内外の臨床試験における胃腸炎、下痢及び RVGE の定義、試験データ収集方法並びに治験中の胃腸炎の状況を保護者に治験スタッフが確認する手順に、特段違いはない。以上から、Rota-056 試験と海外臨床試験で RVGE は同様に捕捉されていると考える。

機構は、Rota-056 試験における主要評価項目は適切に設定され、重症度を問わない全 RVGE の予防効果を評価可能であったと判断した。

2）各血清型の RVGE に対する予防効果の結果

機構は、Rota-056 試験において、全 RVGE 予防効果とその 95%信頼区間は、81.9%[60.0, 92.6]、同じく重症 RVGE 予防効果は 95.4%[68.6, 99.9]であったことから、RVGE に対する本剤の有効性は認められると判断した。一方、血清型別の全 RVGE 及び重症 RVGE に対する予防効果は、G1 野生型及び G3 型で示唆されたが、他の血清型は検出例が少なく、予防効果は示されていない。機構は、Rota-056 試験で G1 野生型及び G3 型以外の血清型に対する予防効果について説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験成績から以下のように説明した。

Rota-056 試験及び Rota-036 試験において、第 1 期有効性観察期間での血清型別 RVGE 予防効果は以下のとおりであった。

表 4-14　第 1 期有効性観察期間における血清型別 RVGE 予防効果

血清型[a]	群	Rota-036 N	Rota-036 n	Rota-036 予防効果 %	Rota-036 予防効果 95%信頼区間	Rota-056 N	Rota-056 n	Rota-056 予防効果 %	Rota-056 予防効果 95%信頼区間
全 RVGE									
G1P[8] 野生型	HRV	2572	4	95.6	[87.9, 98.8]	498	1	91.6	[31.0, 99.8]
	プラセボ	1302	46			250	6		
非 G1 型	HRV	2572	20	79.3	[64.6, 88.4]	498	8	78.9	[49.4, 92.0]
	プラセボ	1302	49			250	19		
G2P[4]	HRV	2572	3	62.0	[-124.4, 94.4]	498	1	49.8	[-3840.6, 99.4]
	プラセボ	1302	4			250	1		
G3P[8]	HRV	2572	1	89.9	[9.5, 99.8]	498	3	87.4	[53.5, 97.7]
	プラセボ	1302	5			250	12		
G4P[8]	HRV	2572	3	88.3	[57.5, 97.9]	498	1	49.8	[-3840.6, 99.4]
	プラセボ	1302	13			250	1		
G9P[8]	HRV	2572	13	75.6	[51.1, 88.5]	498	3	69.9	[-54.8, 95.3]
	プラセボ	1302	27			250	5		
重症 RVGE									
G1P[8] 野生型	HRV	2572	2	96.4	[85.7, 99.6]	498	0	100	[24.0, 100]
	プラセボ	1302	28			250	4		
非 G1 型	HRV	2572	3	95.4	[85.3, 99.1]	498	1	92.8	[44.2, 99.8]
	プラセボ	1302	33			250	7		
G2P[4]	HRV	2572	1	74.7	[-386.2, 99.6]	498	0	―	―
	プラセボ	1302	2			250	0		
G3P[8]	HRV	2572	0	100	[44.8, 100]	498	0	100	[45.2, 100]
	プラセボ	1302	5			250	5		
G4P[8]	HRV	2572	0	100	[64.9, 100]	498	0	―	―
	プラセボ	1302	7			250	0		
G9P[8]	HRV	2572	2	94.7	[77.9, 99.4]	498	1	74.9	[-382.2, 99.6]
	プラセボ	1302	19			250	2		

N：解析対象例数、n：RVGE 発症例数、－：該当する血清型の RVGE 発症例が検出されなかったため算出せず
a：P 型は[ ]内に塩基配列の違いによる遺伝子型を記載

Rota-056 試験では G2、G4 及び G9 型の検出例が少なく、予防効果の評価は困難であったが、Rota-036 試験では、G1、G3、G4、G9 型の全 RVGE 及び重症 RVGE に対して予防効果が認められた。G2 型は、第 1 期有効性観察期間で予防効果は示唆されなかったが、全 RVGE（第 1 期及び第 2 期を併せた全有効性観察期間：58.3[10.1, 81.0]）及び重症 RVGE（第 2 期有効性観察期間：89.9%[9.4, 99.8]、全有効性観察期間：85.5%[24.0, 98.5]）に対して予防効果が認められた。また、海外臨床試験（Rota-004、Rota-006、Rota-023 及び Rota-036 試験）を併合解析した結果、第 1 期有効性観察期間において本剤群 6/13218 例、プラセボ群 15/10737 例に重症 RVGE が認められ、予防効果は 71.4%[20.1, 91.1]であった。以上、海外臨床試験で RV 型別の有効性データが蓄積されていること、Rota-056 試験では全 RVGE 及び重症 RVGE に対し高い予防効果が示されていることから、本邦で非 G1 型の G2、G4 及び G9 型の RV 型が流行した場合でも本剤による予防効果を十分に期待できると考える。

機構は、以下のように考える。血清型別の予防効果は副次的又は探索的な解析による検討であるものの、G1 及び G3 型は Rota-056 試験及び Rota-036 試験、G4 及び G9 型は Rota-036 試験成績で全 RVGE 及び重症 RVGE に対する予防効果が示唆されている。一方、G2 型については、検出例が少なかった第 1 期観察期間では全 RVGE 及び重症 RVGE に対する予防効果は示されていないが、全有効性観察期間及び第 2 期観察期間では RVGE 予防効果が示唆

されていることから、本邦において、G1、G2、G3、G4、G9 型の各血清型に対する予防効果は期待できると考える。

3）本剤接種後 2 回目以降の RVGE 流行シーズンにおける予防効果

RVGE 発症率及び重症化率は生後 2 年間が高く、本邦における RVGE の発症ピークが 12～23 ヶ月齢にあること（*J Infect Dis*, 192 Suppl 1:S106-110, 2005）から、予防効果の持続は重要と考えられる。

Rota-056 試験では生後 2 年目における 2 回目の RVGE 流行シーズンに限定した検討は行われていない。しかし、副次的な評価であるが、Rota-056 試験の 2 回目接種 2 週間後から最終来院日（2 歳時）まで、また、Rota-036 試験における第 2 期有効性観察期間（5 回目の来院日から本剤接種後 2 回目の RV シーズン終息まで）において、全 RVGE 及び重症の RVGE に対する予防効果が認められていることから、機構は、生後 2 年目の RV 流行シーズンにおいても本剤の RVGE 予防効果は持続すると判断した。

表 4-15　2 回目接種後 2 歳まで（Rota-056 試験）又は第 2 期有効性観察期間（Rota-036 試験）における RVGE 予防効果（ATP 有効性評価対象集団）

試験	群	N	全 RVGE			重症 RVGE		
			発症者数	予防効果		発症者数	予防効果	
				%	95%信頼区間		%	95%信頼区間
Rota-056	HRV	498	14	79.3	[60.5, 89.8]	2	91.6	[62.4, 99.1]
	プラセボ	250	34			12		
Rota-036	HRV	2554	61	71.9	[61.2, 79.8]	19	85.6	[75.8, 91.9]
	プラセボ	1294	110			67		

4）入院を要する RVGE の予防効果

Rota-056 試験において、2 回目接種 2 週間後から最終来院日（2 歳時）までの RVGE による入院数は本剤群 1/498 例、プラセボ群 2/250 例と少なく、入院を要する RVGE 予防効果は示唆されていない。しかし、Rota-036 試験では、第 1 期有効性観察期間において RVGE による入院数は本剤群 0/2572 例、プラセボ群 12/1302 例であり、入院を要する RVGE 予防効果と 95%信頼区間は 100%[81.8, 100]であった。また、第 2 期有効性観察期間の RVGE による入院数は、本剤群 2/2554 例、プラセボ群 13/1294 例であり、入院を要する RVGE 予防効果と 95%信頼区間は 92.2%[65.6, 99.1]であった。

機構は、Rota-056 試験における RVGE による入院率等の状況は不明であるが、Rota-056 試験と Rota-036 試験で全 RVGE 及び重症 RVGE 発症率に大きな違いは認められておらず、重症 RVGE に対しては Rota-056 試験及び Rota-036 試験で同様の結果が得られていること（「(1) 臨床データパッケージ」参照）も考慮し、本邦においても入院を要する RVGE に対し一定の予防効果は期待できると考える。

以上、有効性に関する機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

（3）本剤の免疫原性及び有効性に影響を及ぼす可能性のある要因

1）母体からの血清及び母乳中への移行抗体

一般に粘膜免疫により効果を発揮する生ワクチンについては、母体由来の血清移行抗体のレベルが高いとワクチンによる免疫応答が干渉されることが知られており（*Vaccine*, 21: 3406-3412, 2003）、また、母乳哺育児は RV ワクチン接種後の血清抗体陽転率が低いことが報告されている（*J Infect Dis*, 162: 753-755, 1990, *Immunology of Milk and the Neonate*, Plenum Press, New York, 249-254, 1991）ことから、母乳哺育が本剤の免疫原性及び RVGE 予防効果に与える影響について、申請者は、以下のように説明した。

Rota-005 試験では、人工乳哺育児と比べて母乳哺育児では HRV_5.6 群、HRV_6.8 群ともに免疫獲得率が低かったが、Rota-006 試験では完全人工乳、部分母乳、ワクチン接種前 1 時間以内の授乳及びワクチン接種後 30 分以内の授乳という分類で検討したところ、授乳方法及び授乳タイミングのいずれも免疫獲得への影響は認められなかった。また、Rota-036 試験では、いずれかの本剤接種時に母乳哺育がされていた児と全ての本剤接種時に母乳哺育がされていない児で 2 回接種後の血清抗 RV IgA 抗体陽転率及び抗体価に差異は認められず、第 1 期有効性観察期間における全 RVGE 及び重症 RVGE に対する予防効果は、母乳哺育児で 86.0%及び 95.7%、非母乳哺育児で 90.8%及び 96.2%と同様であった。さらに Rota-056 試験において、血清抗 RV IgA 抗体陽転率は、2 回の本剤接種時に母乳のみ、人工乳のみ、その他の 3 つに分けた事後的な検討では、それぞれ 76.2%（16/21 例）、100.0%（2/2 例）、100.0%（11/11 例）であり、また、本剤接種前授乳から接種までの時間別検討（1 時間未満、1-2 時間、2 時間超）でも大きな違いは認められなかったが、被験者数が少なく授乳方法の違いが血清抗 RV IgA 抗体陽転率への影響の有無を判断することは難しいと考える。

以上の結果から、Rota-036 試験では母乳哺育児で RVGE 予防効果の低下は確認されなかったこと、また、母乳哺育と RV 免疫獲得率低下の関連性は確認されていないとの報告（*Acta Paediatr*, 82: 223-227, 1993）もあることから、本剤接種前後に母乳の制限をする必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で得られている臨床試験成績等からは、母乳哺育による RVGE 予防効果への影響は示唆されていないと考えられ、添付文書等で本剤接種前後の母乳制限を行う必要はないと考える。

2）解熱剤の使用

解熱剤がワクチン接種後の抗体価に影響する可能性（*Lancet*, 374: 1339-1350, 2009）を踏まえ、機構は、Rota-056 試験及び解熱剤の使用割合が多かった海外臨床試験から、解熱剤投与が本剤の免疫原性及び有効性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Rota-056 試験では、いずれかの接種回後 7 日間に解熱剤を使用した被験者は、本剤群 14/508 例（2.8%）、プラセボ群 11/257 例（4.3%）に認められたが、免疫原性評価対象集団

に含まれたのは本剤群の 1 例で、血清抗 RV IgA 抗体 GMC は接種前：10.0 U/mL、接種後 1 ヶ月時点：41.0 U/mL であった。また、Rota-005 試験及び Rota-061 試験では、解熱剤の予防投与か予防投与でないかに関わらず、解熱剤の使用により、抗体陽転率及び GMC に一定の低下傾向は認められなかった。

機構は、解熱剤の使用方法や使用量との関係が検討されておらず、事後解析ではあるが、臨床試験において解熱剤使用により本剤接種後の血清抗 RV IgA 抗体 GMC 等に大きな影響が認められていないことから、本剤接種後に解熱剤の使用を制限する必要はないと判断した。

（4）安全性

Rota-056 試験においては、接種後 8 日間の特定有害事象及び特定外有害事象の発現率はプラセボ群と本剤群で同様であり、特定有害事象のうち、副反応とされた発熱は本剤群のみで 1.4%認められたが、重篤な副反応は認められなかった。重篤な有害事象は、気管支炎が本剤群のみに 14/508 例（2.8%）で 2 回目接種 52 日後以降に認められ、胃腸炎はプラセボ群 2/257 例（0.8%）に対して、本剤群 11/508 例（2.2%）と多い傾向であったが、本剤群での発現日は、1 回目接種後 10 日に発現した 1 例を除き 2 回目接種 182 日後以降であった。他に発現したものも含め、いずれの重篤な有害事象も因果関係は否定されている。また、提出された海外臨床試験においても、本剤の安全性プロファイルはプラセボ群と大きな違いは認められなかった。機構は、以下の点についても検討を行い、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

1）病原性復帰の可能性

本剤接種後の塩基配列の変異について、申請者は以下のように説明している。

Rota-005、Rota-006 及び Rota-007 試験において、糞便検体より単離した RIX4414 株の全塩基配列の解析結果、アミノ酸置換は主に VP4、VP7 又は NSP4 に認められた。98 検体における VP4、VP7 又は NSP4 のアミノ酸置換と胃腸炎発症のまとめは以下のとおりであり、胃腸炎の症状とアミノ酸置換に関係は認められなかった。胃腸炎検体でのみ認められたアミノ酸置換のうち、NSP4 の[redacted]位の置換が認められた症例の胃腸炎は軽症であり、また、VP4 の[redacted]位のアミノ酸置換が認められた症例には重症の胃腸炎も含まれていたが、追加解析の結果、無症候であった検体でも同一の置換が認められた。

表 4-16　胃腸炎を発症した症例又は無症候の症例（ワクチン接種後規定された時点で糞便検体採取）におけるアミノ酸置換

	NSP4											VP4						VP7	
アミノ酸位置	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted]
臨床分離株（P0）	F	P	A	S	F	T	L	K	P	T	I	G	P	L	S	M	D	Y	T
ワクチン株	F	S	A	S	F	I	L	K	P	T	I	D	P	F	F	M	Y	Y	M
認められた置換	S	S	S/G	P	L	M/T	S	E	P/S	L/P	M	D	T	L	F	I	Y	D	M
胃腸炎症例数	0	0	0	1	2	4	0	2	0	0	0	0	0	15	0	3	0	0	0
無症候の例数	2	0	1	1	5	16	1	0	1	2	1	0	7	16	0	0	0	1	0
計	2	0	1	2	7	20[b]	1	2	1	2	1	0	7	31[b]	0	3	0	1	0

表中アルファベット：IUPAC アミノ酸一文字標記

a:VP4 の全配列が検討された 12 検体の結果。他の検体は N 末端から 285 アミノ酸が検討された

b: NSP4 45 位の 8/20 検体、VP4 167 位の 31 検体全てが RIX4414 株の起源である臨床分離株のアミノ酸に置換。他に臨床分離株のアミノ酸への置換は認められなかった

機構は、以下のように考える。上記の検討は限られた例数での検討であるが、臨床試験及び海外製造販売後の使用実績において本剤接種後の病原性復帰が問題となった事例は報告されていないことも踏まえると、臨床上問題となる病原性復帰が起こる可能性は低く、現時点では特段の注意喚起の必要性は低いと考える。しかし、接種後の病原性復帰の可能性が否定されたわけではないため、病原性復帰例の有無について、製造販売後の自発報告も含め、収集された情報から継続的に検討し、注意すべき事象が認められた場合は情報提供等の必要性について検討することが必要と考える。

2）ワクチン株ウイルスの排出による水平感染

本剤接種後、糞便中にワクチン株ウイルスが排出されることが確認されており、ワクチン株ウイルスの排出により、接種者から非接種者に伝播する可能性が考えられる。5 価 RV ワクチン（RotaTeq®）では、被接種者から非接種者へのワクチン株ウイルスの水平感染による RVGE 発症が報告されている（*Pediatrics*, 125: e438-441, 2010）ことも踏まえ、申請者にワクチン株ウイルスの排出による水平感染の有無及び RVGE 発症のリスクについて、説明を求めた。

表 4-17　液剤又は凍結乾燥製剤接種後の糞便検体中の RV の検出頻度（Rota-048 試験、ATP 免疫原性解析対象集団）

群	接種日		接種後 7 日		接種後 15 日		接種後 30 日	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
1 回目接種後								
HRV_Lyo 群	0/87	0.0	48/82	58.5	23/90	25.6	-	-
HRV_Liq 群	0/87	0.0	50/87	57.5	29/90	32.2	-	-
併合プラセボ群	0/45	0.0	0/43	0.0	0/42	0.0	-	-
2 回目接種後								
HRV_Lyo 群	8/91	8.8	11/85	12.9	6/78	7.7	1/84	1.2
HRV_Liq 群	10/88	11.4	9/81	11.1	4/85	4.7	2/83	2.4
併合プラセボ群	0/43	0.0	0/40	0.0	0/42	0.0	0/43	0.0

n/N：排泄者数/被験者数

申請者は、本剤の水平感染について以下のように説明した。

Rota-005、Rota-006 及び Rota-048 試験に組み入れられた一部の被験者を対象に水平感染に関する検討が行われ、プラセボ接種者 3/287 例の糞便検体でワクチン株 RV 抗原陽性となったが、いずれの被験者も陽性糞便の採取近接時期に胃腸炎症状は報告されなかった。3 例中 2 例は、ともに双生児で被験者に組み入れられ、他方の 1 名は本剤群に組み入れられていた。

Rota-052 試験では、生後 6～14 週の健康な双生児 100 組が本剤群及びプラセボ群に 1 名ずつ割付けられ、各回接種後 6 週間まで週 3 回、さらに 2 回目接種 6 週後の来院日に糞便検体が採取された。プラセボ群 15/80 例（18.8%）の糞便検体中に RV 抗原が検出され、内 3 例に感染力を有する生存ワクチン株ウイルスが検出されたが、1 回目接種から 2 回目接種 6 週後までに、プラセボ群の被験者にワクチン株ウイルスに起因する RVGE は認められなかった。プラセボに割り当てられた児の糞便検体中に RV 抗原が認められた 15 組におけるワクチン株ウイルス排出期間は、本剤群で平均 11 日、プラセボ群で平均 6 日であった。

ワクチン株ウイルスの遺伝学的安定性については、水平感染が確認された被験者と本剤接種被験者において、糞便検体から単離されたワクチン株ウイルスのアミノ酸置換は同様であったことから、水平感染した場合でも遺伝的変異に及ぼす影響は限定的と考えられる。

以上から、ワクチン株ウイルスが水平感染しても医学的に重要な事象は発現しないと考える。

機構は、現時点で得られている情報からは、水平感染が本剤接種の支障となるような安全性の問題とまでは言えないと考える。しかし、水平感染による RVGE が発症する可能性が否定されたわけではなく、免疫機能が低下した近親者のいる乳児に接種される可能性もあることから、添付文書でワクチン株ウイルス排出や水平感染に関し注意喚起する必要があると考える（「(5) 特別な集団における有効性及び安全性 2）免疫不全」参照）。

3）腸重積症

本剤と同様に RV の経口生ワクチンであり、1998 年に米国で承認された経口 4 価アカゲザルーヒト遺伝子再集合体ロタウイルスワクチン（RotaShield®）は、ワクチン接種後の副反応として腸重積症発症が増加したことにより市場から撤退した（*MMWR*, 48;RR-12, 1999）。

申請者は、本剤接種後の腸重積症発症リスクについて以下のように説明した。

①臨床試験における検討

腸重積症の発症リスクの評価を主要目的として実施された Rota-023 試験の結果（「＜資料の概略＞（4）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.13、5.3.5.1.14、5.3.5.1.15：Rota-023 試験）」参照）から、本剤接種が腸重積症のリスクを増大させることはないと判断した。Rota-023 試験を含む海外プラセボ対照試験 20 試験を併合したところ、ワクチン接種後 31 日間に報告された腸重積症は、本剤接種群で 11/51,620 例、プラセボ投与群で 7/42,933 例であり、相対リスクは 1.39[0.49, 4.27]であった。

②製造販売後安全性情報（PSUR）

2010 年 7 月 11 日までに約 7,600 万ドーズが販売され、419 例の腸重積症例が自発報告されており、うち Brighton 分類（*Vaccine*, 22: 569-574, 2004）の確定例は 310 症例、疑い例は 4 症例、情報不十分が 105 例であった。確定例 310 例のうち、191 例は本剤接種後 30 日以内、102 例は 30 日以降に発症し、17 例は不明であった。本剤接種後 30 日以降の腸重積発症例を除く 208 例のうち、1 回目接種後に 116 例、2 回目接種後に 55 例、3 回目接種後に 2 例が発症し、35 例は不明であった。また、死亡の自発報告 37 例のうち 9 例が腸重積症関連死であり、内 8 例はブラジルからの報告であり、情報が非常に限られていたものの、腸重積症の術後合併症又は敗血症の発現が死亡に大きく関与したと考えられる。

③製造販売後調査

メキシコでは、製造販売後安全性サーベイランス（PASS）として、本剤接種後の 1 歳未満の腸重積症例の前向き調査を実施し、2011 年に最終解析が行われる予定である。2008 年 1 月から 2009 年 12 月までに調査に参加した約 108 万人の被接種児コホートを対象とした中間報告では、1 回目接種後 31 日以降 1 歳までを対照期間とした 1 回目接種後 31 日間の腸重積の RI（Relative Incidence）推定値とその 99%信頼区間は 1.752 [0.997, 3.080]であった。メキシコにおける生後 1 年間の腸重積の自然発症率（60.9～87.8 例/100,000 人年）に対して、本剤接種により、本剤 1 回目接種後 31 日間における腸重積症発症例が、接種 100,000 例につき 2.6～3.8 症例増加する可能性があるが、2 回目接種後 31 日間の腸重積の RI 推定値とその 99%信頼区間は 1.076 [0.618, 1.873]であった。これらの RI 推定値の信頼区間上限は、Rota-023 のプラセボ群における腸重積症発症率及び中間解析における本剤接種後腸重積発症リスク増加の推定値の 2/10,000 から設定した RI 推定値の 4.33（1 回目接種後）、2.18（2 回目接種後）を下回っていた。推定値については、最終解析時点における予定症例数の約 50%が中間報告されていたことから、RotaShield®の腸重積発症リスク増加の推定値 1/10,000 を 2 倍した値を利用した。なお、1 回目接種後 31 日間の腸重積発症は、7 日以内の集積が認められ、発症ピークは接種後 3～5 日であった。2 回目接種後 31 日間には特定の集積時期は認められなかった。

以上から、Rota-023 等の臨床試験において、腸重積症のリスク上昇は認められておらず、本剤とプラセボの安全性プロファイルは同様であり、本剤の安全性は忍容可能と考える。製造販売後の使用経験及びサーベイランスにおいて、1 回目接種後 31 日間で腸重積発症リスクがわずかに高くなる可能性が示唆され、本剤接種に起因する可能性は否定されていないが、1 回目接種後 7 日間に腸重積症報告が集中していることの明確な理由は不明であり、Rota-023 試験では 1 回目接種後から約 1 歳までの腸重積症発症数は本剤群 4/10,159 例、プラセボ群 14/10,010 例、相対リスクと 95%信頼区間は 0.28[0.10, 0.81]であり、本剤接種は腸重積症リスクを全般的には低下させることが示唆されている。この現象は RotaShield®にお

いても認められ、接種 3 週後までの腸重積症発症リスクは増加したが、接種 3 週目以降では低下することが報告されている（*J Infec Dis*, 187: 1301-1308, 2003）。さらに、本剤接種により、RVGE による入院や外来又は受診を減らすことが可能と考えられることを考慮すると、本剤接種のベネフィットはリスクを上回ると考える。添付文書には、1 回目接種 7 日以内に腸重積症が多く報告されていることを情報提供している。

なお、一般的に乳幼児の腸重積症の多くは特発性であると考えられ、ウイルス感染が原因と思われる腸リンパ組織過形成は腸重積症の病因となり得る（*Pediatr Infect Dis J*, 17: 893-898, 1998）ものの、現時点で HRV 自然感染によりリンパ組織過形成が生じるとの証拠はなく、RV ワクチンによる腸重積症発症機序は明らかになっていない。

機構は以下のように考える。

メキシコで実施中の製造販売後調査は、症例数が十分に集積されない段階での暫定的な報告であり、最終解析の結果を持って再度検討する必要があるものの、1 回目接種後 31 日間では、被接種者 100,000 人あたり 2.6～3.8 例の腸重積症リスク上昇が示唆されている。また、報告バイアスの可能性も否定できないが、製造販売後の調査研究では、本剤接種後 7 日間の腸重積症発症リスク増加の可能性が示唆されている。しかしながら、プラセボ群を対照に実施された海外大規模臨床試験（Rota-023 試験）において 1 回目接種後 7 日間に腸重積症は認められておらず、本剤接種後 31 日間及び接種後 1 歳までの腸重積症の発症リスクは上昇しないことが確認されていること、メキシコ製造販売後調査で示唆された腸重積症の発症リスク上昇の程度は小さいこと及び重症 RVGE 発症や RVGE による入院の予防という本剤接種の有用性を総合的に勘案し、現時点で得られている情報からは、腸重積症のリスクよりも本剤接種のベネフィットが上回ると判断する。ただし、製造販売後調査では、本邦における腸重積症発症率も考慮し適切に調査対象症例数を設定し、腸重積症を重点調査項目として、発症が認められた場合は因果関係も含め検討する必要があると考える。また、万一腸重積症を発症した場合は速やかに治療することが重要であるため、本剤接種後に腸重積症を示唆する症状が認められた場合は、速やかに医療機関に受診するよう添付文書に記載し、注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

4）血便

Rota-056 試験では、血便が本剤群 1.4%（7/508 例）、プラセボ群 0.8%（2/257 例）に認められ、そのうち本剤群の 2 例については本剤接種との因果関係は否定されなかった。また、海外上市以降、自発報告で 200 例（報告頻度：0.26/100,000 ドーズ）の血便が報告され、このうち 33.5%は接種後 2 日間に血便が認められ、再投与による再発例が 16 例あったことから、申請者は、本剤接種との因果関係は否定できないとしている。これらの血便例のうち、Brighton 分類で腸重積疑い例とされた症例は認められなかった。

機構は以下のように考える。

乳幼児期には母乳哺育児等に一過性に軽度の血液が便に混在することがあることが知られており、臨床試験成績では本剤接種による血便の明確な発現率上昇は示されていないこと、Rota-056 試験及び海外臨床試験において観察された血便は、いずれも回復が確認されており、本剤接種のベネフィットを踏まえると忍容可能と考える。しかし、血便が本剤接種に起因して生じる可能性は否定できない。また、血便は腸重積症の自然整復例である可能性が否定できず、さらに、RVGE に腸内細菌等による敗血症を伴う症例の報告が散見されること（*Pediatrics*, 117: 224-226, 2006、*Pediatr Infect Dis J*, 25: 571-572, 2006、*Pediatr Infect Dis J*, 28: 555-556, 2009）や敗血症が疑われる死亡例もあること（*日小医会報*, 38: 93-96, 2009）を考えると、腸管粘膜の傷害を示唆する症状である血便は注目すべき有害事象と考える。したがって、製造販売後調査において血便を重点調査項目とし、血便の頻度及び程度、随伴症状等をさらに収集する必要があると考える。なお、海外製造販売後の有害事象自発報告の中で、ミルクアレルギーの既往歴があった 18 例中 5 例（28%）に血便が報告され、申請者はミルクアレルギーの症状の 1 つと説明したが、ミルクアレルギー等消化管に関連した基礎疾患と本剤接種後の血便排泄の関係は明確ではないため、製造販売後調査では、血便排泄例における消化管に関連した基礎疾患の有無についても情報収集する必要があると考える。

（5）特別な集団における有効性及び安全性

1）早産児

申請者は、早期産児に対する本剤の免疫原性、有効性及び安全性について、以下のように説明した。

早期産児（在胎 27～37 週未満）を対象に実施された Rota-054 試験では、本剤 2 回接種後の抗 RV IgA 抗体の抗体陽転率は 85.7%（126/147 例）、GMC は 202.2U/mL であり、正期産児を対象に、欧州で実施された Rota-036 試験（抗体陽転率 86.5%（681/787 例）、幾何平均抗体価 197.2 U/mL）及び国内で実施された Rota-056 試験（抗体陽転率 85.3%（29/34 例）、幾何平均抗体価 217.0 U/mL）の結果と同程度であったことから、Rota-036 試験及び Rota-056 試験と同様の予防効果を示すと推察される。安全性については、Rota-054 試験で、いずれかの接種回後 15 日間の有害事象は本剤群 78.8%（160/203 例）、プラセボ群 78.0%（78/100 例）、いずれかの接種回後 31 日間の特定外有害事象は本剤群 29.3%（196/670 例）、プラセボ群 40.7%（138/339 例）、重篤な有害事象は本剤群 5.1%（34/670 例）、プラセボ群 6.8%（23/339 例）と、両群で類似しており、腸重積症例は認められなかった。以上から、早期産児においても本剤接種のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、早期産児に対しても正期産児と同じ用量・用法で接種することが適切であると判断する。

機構は、以下のように考える。早期産児での予防効果は確認されていないが、早期産児でも正期産児と同程度の免疫応答は惹起されていることから、一定の予防効果は期待でき

るものと考える。また、早期産児が RV に感染するリスクは高く、可能な範囲で早期から免疫を獲得することも重要と考える。また、安全性については、Rota-054 試験では早期産児に特有な問題等は認められていない。以上から、早期産児に対しても正期産児と同じ用量・用法で接種すること、また本剤接種時期については、他のワクチン同様に出生後の歴年齢を適用することで特段の問題はないと考える。

2）免疫不全

申請者は、免疫不全状態にある者での本剤の予防効果及び安全性について、以下のように説明した。

南アフリカでヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）感染児を対象として実施された臨床試験（Rota-022 試験）の結果、3 回接種後の血清抗 RV IgG 抗体陽転率は 57.1%であり、南アフリカの健康乳幼児に対する抗体陽転率（58.4%）と同様であったことから、ある程度の予防効果は期待される。また、安全性プロファイルは本剤群とプラセボ群で同様であり、本剤群で糞便中にワクチン株ウイルスの排泄が認められた 14 例のうち、胃腸炎（Grade 1）は 1 例に認められたのみであったことより、中等度の免疫抑制状態[4]にある HIV 感染児に対しても本剤接種の有用性はあると判断した。また、免疫不全者は RV に感染しやすくかつ長期化、重症化しやすい等の報告がある（*Bone Marrow Transplant*, 36: 691-694, 2005、*Scandinavian J Gastroenterol*, 42: 81-87, 2007、*J Pediatr*, 97: 61-65, 1980）。したがって、免疫不全の乳幼児を一律に接種不適当者とするべきではないと考える。

機構は、免疫不全状態は病因や重症度が多様であること及び免疫不全状態にある者は生ワクチン接種によりワクチン株ウイルスの持続感染等のリスクを負う一方で、自然感染が遷延あるいは重症化する可能性があることを考慮し、免疫不全の乳幼児を一律に接種不適当者とするべきではないとの申請者の回答を了承した。なお、免疫機能が低下した近親者のいる乳児に接種される可能性が考えられることから、添付文書でワクチン株ウイルス排出に関し注意喚起が必要と考える。

重症複合免疫不全症（SCID）については、5 価 RV ワクチン（RotaTeq®）接種後に胃腸炎症状を呈し、糞便検体よりワクチン由来ロタウイルスが検出され、その後 SCID の診断がなされた症例が報告されたこと（*N Engl J Med*, 362: 314-319, 2010、*Vaccine*, 28: 6609-6612, 2010）を受け、本剤でも接種不適当者とされている。申請者は、SCID の確定診断前に本剤が投与される可能性について、以下のように説明した。

本剤の接種時期は生後 6 週からであり、臨床徴候が顕在化していない確定診断前の SCID 症例に本剤が接種される可能性は否定できない。しかし、SCID は非常に稀な疾患であること、RV 感染症は発症率が高いこと及び通常最も重症化する初回感染（生後 3 か月以降、*Pink Book* 11th edition, CDC, 2009）前の HRV ワクチン接種が重要と考えられることを考慮すると、

[4] 明らかな免疫不全状態にない： CD4+T リンパ球が 1500/μL 以上（全リンパ球の 25%以上）、中等度の免疫不全状態：CD4+T リンパ球が 750～1499/μL 以上（全リンパ球の 15～24%）（*MMWR*, 43: RR-12, 1994）。

本剤を生後 6 週から接種することのベネフィットはリスクを上回ると考える。なお、海外において、本剤接種後に SCID と診断された症例が治験薬外国副作用報告で 1 例認められており、2 回目接種後に中等度の持続的な下痢が発現し、糞便よりワクチン株ウイルスが検出されたが、その後ウイルス消失が確認されている。

機構は、本剤接種が開始される生後 6 週前後の時期に確定診断されている SCID 症例は少ないと推測され、確定診断前に本剤が接種される可能性が否定できないと考えられることから、SCID 症例への本剤投与によりウイルス排泄遅延したとの報告例があること及び生後数ヶ月以内の遷延又は反復する下痢、肺炎、中耳炎、敗血症及び皮膚感染症（*Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition*, Saunders, 2007 ）といった SCID の可能性がある症状の有無を接種前に十分に確認するよう、情報提供資材等で注意喚起することが必要と考える。

（6）臨床的位置づけ

本邦における本剤の臨床的位置づけについて、申請者は以下のように説明した。

国内では 6 歳未満小児のうち年間 80 万人が RVGE によって医療機関に受診し（*Jpn J Infect Dis*, 57: 166-171, 2004）、別の報告では 5 歳未満において最大 15 例/1000 人・年、このうち 0～11 か月に最大 25 例/1000 人・年、12 か月～23 か月に最大 38 例/1000 人・年が RVGE に関連した疾患によって入院したと推計されている（*J Infect Dis*, 192 Suppl 1: S106-110, 2005）。また、RVGE による死亡は毎年 10 人弱と報告されている（平成 18 年度厚生労働省人口動態統計）。RV に対する抗ウイルス治療はなく、脱水症に対する補液又は輸液などの対症療法が行われる。RV は環境内である程度安定で、また感染力が強いことから医療機関や保育施設等での施設内感染の原因となることがあり、RV 感染拡大を阻止するためには手洗い、消毒等を厳重に実施しなければならない（*Modern Physician*, 22: 901-903, 2002）が、予防策を講じても RV 感染予防は困難な状況にある。以上から、RVGE は本邦においても疾病負担が大きいと推測され、ワクチンは RV 感染に対する重要な予防策であると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤での臨床試験成績では、全 RVGE、重症 RVGE 及び RVGE による入院に対し高い予防効果が示された。また、米国やベルギーにおいて本剤を含む RV ワクチン導入後に入院患者が減少したとの報告がされており（*Vaccine*, 28: 7501-7506, 2010、*Vaccine*, 28: 7507-7513, 2010）、ブラジルでは本剤導入後に下痢症による入院患者が減少したことも報告されていることから（*Gastroenterology*, 137: 1970-1975, 2009）、本邦においても疾病負担の軽減が期待される。

また、RV 感染症には中枢神経症状や筋炎等の多様な合併症の存在が知られている（*モダンメディア*, 52: 371-376, 2006、*日小医会報*, 37: 88-92, 2009）。中でも、RV 感染症患者の最大 4%が中枢神経系症状を呈するとの報告（*Clin Infect Dis*, 33: 932-938）や、RV 脳症は小児の急性脳炎・脳症全体の 4%を占め、後遺症はインフルエンザ脳症と比較して予後不良であるとの報告（*ウイルス*, 59: 59-66, 2009）があり、RV 脳炎・脳症は軽視できない合併症と言え

る。加えて、RVGE に伴う急性腎不全の報告が近年増えているとされ（*小児内科*, 40: 592-594, 2008）、日本人に多く合併する可能性も示唆されている（*日児誌*, 114: 1542-1549, 2010）。以上のように、RV 感染は乳幼児における頻度が高いうえに、胃腸炎にとどまらない感染症とも考えられる。これまでに、本剤接種により RV による急性脳炎・脳症等の合併症が減少することは確認されていないが、本剤接種による RVGE の予防及び RV 感染症患者が減少に伴い、急性脳炎・脳症等の合併症が減少する可能性も期待され、本剤を本邦に導入する意義はあると判断した。

（7）効能・効果

申請者は、本剤の効能・効果を「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」とし、効能・効果に関連する接種上の注意として、「(1) 本剤はロタウイルス G1 型だけでなく非 G1 型（例えば G2、G3、G4、G9）に対する予防効果も認められている」とした。

申請者は、効能・効果の接種上の注意で P 型を記載しなかった理由について、G 型は通常 1 つの P 型との特異的な組み合わせで外殻カプシドを構成し、G 型が特定されれば P 型も容易に推定できること及び G 型はウイルス毎に最も異なることから、G 型による分類に重点をおいたと説明した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においても、申請者が説明するように一定の G 型と P 型の組み合わせの RV が検出されている。しかし、P 型（VP4）も G 型（VP7）と同様又はそれ以上に免疫応答を誘導し（*J Clin Microbiol*. 31:377-385, 1993、*J Infec Dis*, 189:1833-1845, 2004）、異型よりも同型の P 型に対する免疫応答が大きいこと（*J Med Virol*, 57:204-211, 1999、*J Infec Dis*, 189:1833-1845, 2004）が報告されていることから、臨床試験で予防効果が示唆された株の G 及び P 型の組み合わせを添付文書に記載する必要があると考える。したがって、「(2) 有効性について②各血清型の RV 胃腸炎に対する予防効果について」における議論も踏まえ、効能・効果は「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」とし、効能・効果に関連する接種上の注意として、臨床試験で予防効果が示唆された血清型である G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8] 及び G9P[8]を P 型も含めて記載することが適切と考える。

以上の機構の判断については、「(2) 有効性」の議論と合わせて、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

（8）用法・用量

申請者は、本剤の用法・用量として、本剤（有効期間終了時に最低限保証されるウイルス量：$10^{6.0}$CCID$_{50}$ 以上、出荷時のウイルス量：[redacted]CCID$_{50}$ 以上）を 4 週間以上の間隔をおいて 2 回経口接種することとした根拠を以下のように説明した。

Rota-006 試験において、ウイルス量 $10^{5.6}$CCID$_{50}$ 以上で 2 回目接種後の抗体陽転率の増加が少なくなる傾向にあること、ウイルス量 $10^{5.3}$CCID$_{50}$ であってもの 2 回接種で全 RVGE 及

び重症 RVGE に対する予防効果が認められた。

表 4-18　Rota-006 試験における本剤接種後の抗 RVIgA 抗体応答（ATP 免疫原性評価対象集団）

		N	HRV_5.3 群 [b]	N	HRV_5.6 群 [b]	N	HRV_6.6 群 [b]
抗体陽転率（陽転者数）	1 回目接種後	146	39.0%（57）	127	37.8%（48）	132	43.2%（57）
	2 回目接種後	142	60.6%（86）	125	62.4%（78）	124	65.3%（81）
GMC[a]	1 回目接種後	146	127.1	127	100.6	132	150.4
	2 回目接種後	142	161.7	125	140.7	124	199.6
予防効果 [95%CI]	全 RVGE	468	58.4% [29.4, 76.3]	460	55.7% [25.3, 74.5]	464	70.0% [45.7, 84.4]
	重症 RVGE		65.8% [32.2, 83.9]		71.0% [39.9, 87.2]		85.6% [63.0, 95.6]

95%CI：95%信頼区間
a：2 回接種後に抗体陽性（≥20U/mL）であった被験者における幾何平均抗体濃度
b：出荷時のウイルス量

安全性については、プラセボ群を設定した Rota-005 試験では、下表のとおり、$10^{5.6}$CCID$_{50}$ 群、$10^{6.8}$CCID$_{50}$ 群及びプラセボ群間でいずれかの接種回後 15 日間に発現した特定有害事象の発現率に差異は認められなかった。また、安全性の主要評価項目とした Grade2 又は 3 の発熱、嘔吐、下痢は、HRV_5.6 群 212 例中下痢 10 例（4.7%）、発熱 26 例（12.3%）、嘔吐 10 例（4.7%）、HRV_6.8 群 209 例中下痢 14 例（6.7%）、発熱 23 例（11.0%）、嘔吐 14 例（6.7%）、プラセボ群 108 例中下痢 9 例（8.3%）、発熱 14 例（13.0%）、嘔吐 10 例（9.3%）であった。以上から、$10^{6.8}$CCID$_{50}$ を接種しても有害事象の発現率は増加しないと考えられた。

表 4-19　いずれかの接種回後に発現した特定有害事象（TVC）

	HRV_5.6 群 [b] N=212				HRV_6.8 群 [b] N=209				プラセボ群 N=108			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
不機嫌	168	79.2	103	48.6	157	75.1	85	40.7	85	78.7	54	50.0
食欲不振	112	52.8	63	29.7	105	50.2	59	28.2	50	46.3	32	29.6
咳嗽／鼻汁	109	51.4	40	18.9	108	51.7	32	15.3	60	55.6	20	18.5
発熱 [a]	71	33.5	40	18.9	65	31.1	44	21.1	38	35.2	20	18.5
嘔吐	45	21.2	25	11.8	34	16.3	21	10.0	27	25.0	14	13.0
下痢	18	8.5	14	6.6	23	11.0	19	9.1	14	13.0	10	9.3

a：発熱の定義は、直腸又は鼓膜直腸温で 38.0 ℃以上もしくは口腔、腋窩又は鼓膜口腔温で 37.5℃以上。本試験では HRV_5.6 群 78/212 例（36.8%）、HRV_6.8 群 71/209 例（34.0%）、プラセボ群 40/108 例（37.0%）でいずれかの接種回に解熱剤が予防投与された。
b：出荷時のウイルス量

接種回数については、Rota-006 試験において、$10^{5.6}$CCID$_{50}$ 接種時の抗 RV IgA 抗体陽転率は、2 回目接種後 62.1%（18/29 例）、3 回目接種後 72.4%（21/29 例）となり、3 回目接種後の方が大きい傾向があった。$10^{5.3}$CCID$_{50}$ 及び $10^{6.6}$CCID$_{50}$ の群でも同様の傾向であったが、いずれの用量も大きな差異はなかったことから、2 回接種とした。

本剤の接種開始時期については、有効性の観点からは、RV 感染が最も重症化する初回感染（生後 3 か月以降）前の接種が重要であると考えられることから、生後 6 週に設定した。生後 24 週までに 2 回接種を完了することは、Rotashield®において、初回接種時に 6 ヶ月齢の乳幼児に接種後、腸重積発現率のピークが認められた（*J Infect Dis*, 192:S36-43, 2005）ことを踏まえて設定した。

機構は、Rota-006 試験では用量が増えるに伴い予防効果が高くなる傾向があり、また、3 回接種の免疫原性が 2 回接種より高い傾向はあるものの、有効期間終了までに担保されるウイルス量として $10^{6.0}$CCID$_{50}$／回、2 回接種とした Rota-056 及び Rota-036 試験で全 RVGE 又は重症 RVGE に高い予防効果が確認され（Rota-056：全 RVGE 81.9%[95%信頼区間：60.0, 92.6]、重症 RVGE 95.4%[68.6, 99.9]、Rota-036：全 RVGE 87.1%[79.6, 92.1]、重症 RVGE 95.8%[89.6, 98.7]）、プラセボと比較した際の安全性は忍容可能と考えられることから、申請用量、回数及び時期に特段の問題はないと考える。

（9）他のワクチンとの同時接種

1）生ワクチン（OPV 及び BCG）

申請者は本剤と OPV の同時接種の影響について以下のように説明している。

中南米の 6 カ国で実施された Rota-024 試験では、本剤（凍結乾燥製剤、2 回接種）又はプラセボと小児定期接種ワクチン（OPV、DTPw、HBV、Hib）を同時接種された。OPV を 2 及び 3 回接種された後 1～2 ヶ月における 1 型、2 型及び 3 型ポリオウイルスに対する血清抗体保有率は十分に高く、重症 RVGE に対する予防効果は 81.6%（95%信頼区間[54.4, 93.5]）であった。また、有害事象は重篤な有害事象のみが収集されたが、HRV_Lyo 群 11.5%（505/4376 例）、プラセボ群 12.1%（265/2192 群）と両群に差は認められなかった。海外臨床試験で使用された OPV は国内 OPV と株及びウイルス含量が同じであり基本的に違いがないことから、本剤と国内既承認の OPV の同時接種が各々の免疫原性に影響を及ぼすことはないと考える。

機構は、以下のように考える。Rota-024 試験からは、OPV と本剤を同時接種しても本剤の予防効果は大きく低下しないと推測されるが、本剤と OPV 2 回同時接種後には、OPV 各型の GMT が低下傾向にあり、干渉の可能性が考えられる。また、同時接種した場合のワクチン株ポリオウイルス及び RV の排出状況は確認されていない。

表 4-20　OPV 2 回後の抗ポリオウイルス抗体（1 型、2 型及び 3 型）の血清抗体保有率ならびに幾何平均抗体価

抗原	群	N	抗体陽転率（≥ 8 ED$_{50}$）		GMT
			n	%	
ポリオウイルス 1 型	HRV_Lyo	182	177	97.3	749.2
	プラセボ	85	85	100	1093.2
ポリオウイルス 2 型	HRV_Lyo	179	174	97.2	855.3
	プラセボ	88	87	98.9	1281.7
ポリオウイルス 3 型	HRV_Lyo	178	149	83.7	118.5
	プラセボ	86	74	86.0	158.5

以上に加え、国内で OPV が同時接種された経験はないこと、また、Rota-024 試験で接種された OPV は国内既承認 OPV とは別製剤であること、他の同時接種ワクチン（DTPw）が国内と異なるといった違いもあることから、海外臨床試験成績を元に免疫原性及び安全性を判断するには限界があると考え、添付文書においては、本邦において本剤と OPV 同時接

種時の両製剤の有効性及び安全性は確立していないことの情報提供が必要と考える。

なお、BCG については、海外臨床試験においても本剤との同時接種例は少ないため、定期（一類疾病）の予防接種実施要領にしたがい、通常、27 日間以上の接種間隔をおくことの情報提供が必要と考える。

2）不活化ワクチン（DTP、Hib、PCV7 等）

Rota-056 試験では、DTP 及び HBV ワクチンの同時接種可とされたが、同時接種ワクチンに対する免疫原性は評価されなかった。申請者は、複数の海外臨床試験において、同時接種されたワクチン（DTPa、DTPw、HBV、Hib、IPV、OPV、PCV7、C 群髄膜炎菌結合型ワクチン）の免疫原性が評価され、いずれの試験においても本剤との同時接種による免疫原性の低下は認められなかったと説明した。

機構は、現時点で定期接種されている DTP は本剤と同時接種される可能性が高いと考えられること、国内 DTP 製剤は抗原量及びアジュバント量が海外で使用される製剤とは異なること、接種経路が国内外で異なることから、日本人小児においても海外臨床試験と同様に同時接種した際の DTP の免疫原性を確認することが必要と考える（「（10）製造販売後の検討事項」参照）。

（10）製造販売後の検討事項

申請者は、製造販売後調査として以下の計画をしている。

発現頻度 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で検出できるよう、総接種回数として 3,000 回接種（1,500 例）の情報を収集する使用成績調査を実施する。調査は、医師による被接種者の保護者からの聞き取り及びアンケート調査により、主に各接種回後 30 日間の有害事象を収集する予定であり、重点調査項目は腸重積症に伴う典型症状とする。腸重積症に特徴的な間欠啼泣、粘血便、エコーなどによる多重丸サインなどの事象から腸重積症を発現した可能性がある接種者を積極的に抽出し、再調査を実施して発現事象の精査を行うことにより、個々に本剤接種と腸重積症発症の関連性を検討することが可能と考える。調査対象症例数については、海外臨床試験における本剤接種後の腸重積症頻度は、0.04%（1/2,646 例：Rota-036 試験）～0.2%（1/484 例：Rota-060 試験）であったこと及び本邦における 1 歳未満の腸重積症に関連した入院発生率は約 185 例/10 万人年であった（*Epidemiol Infect*, 134:57-61, 2006）ことから、95%以上の確率で 0.185%の有害事象を 1 例検出するのに必要な症例数は 1,622 例であることを考慮すると、使用成績調査で延べ 3,000 例を調査することにより、腸重積症の発現の有無を確認することは十分可能と考える。なお、文献調査結果から見出された本邦での腸重積症発現率と考えられている約 185 例/10 万人年と比較して、顕著な変動が見られるか否かについても、必要に応じて検討を行う予定である。

機構は、海外の製造販売後調査等で腸重積症発症リスク増加の可能性が示唆されていることから、腸重積症発症率が本剤接種により大きく増加しないことを検討可能な調査計画

とする必要があると考える。また、申請者は接種回（3,000 回接種）も考慮して調査例数を説明しているが、海外の製造販売後サーベイランス等では 1 回目接種後の腸重積症発症リスク増加が指摘されていることから、1 回目接種後における検討が重要と考える。また、腸重積症発症率は約 185 例/10 万人年との報告はあるが、日本において利用可能な背景データは非常に限られており、欧州で実施された Rota-036 試験での発現率は 0.04%であったことや先進国での 1 歳未満の腸重積症発症率は 100,000 例あたり 100 例未満との報告（*J Infec Dis*, 200, Suppl 1:282-290, 2009）もある。したがって、調査の症例数についても再検討が必要であると考える。また、重点調査項目として血便（「（4）安全性 4）血便」参照）も設定すること及び本剤と同時接種したワクチンを把握し同時接種した際の安全性について検討可能としておくことが必要と考える。

機構はまた、定期接種ワクチンの DTP との同時接種時の本剤及び DTP の免疫原性及び安全性を確認するため、製造販売後臨床試験を実施する必要があると考え、申請者に製造販売後臨床試験の実施を求めた（「(9) 他のワクチンとの同時接種　2) 不活化ワクチン（DTP、Hib、PCV7 等）」参照）。

申請者は以下のように回答した。

本剤と本邦既承認 DTP を同時接種した場合の免疫原性に対する影響を検討するために、非盲検群間比較試験を実施する。被験者数は各群 150 例の 2 群（同時接種群、DTP 群）計 300 例とする。両群ともに DTP を生後 3、4 及び 6 ヵ月に接種し、同時接種群のみ本剤を生後 3 及び 4 ヶ月に DTP と同時接種する。DTP 群では、本剤の接種機会を逸しないよう、DTP 接種から 6 日以上間隔をおけば本剤接種可能とする。なお、両群において任意接種既承認ワクチンは、同時接種又は予防接種実施要領（不活化ワクチン接種後は 6 日以上、生ワクチン接種後は 27 日以上間隔をおいて接種）に基づく交互接種が、BCG は同実施要領に基づく交互接種のみが可能とされている。試験では、同時接種した際の副反応及び安全性についても検討する。

機構は、申請者の回答を了承し、当該試験については製造販売後速やかに実施し、試験成績が得られ次第適切に医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

製造販売後の検討事項に関する以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.1.1：Rota-056 試験）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において原資料と症例報告書の不整合が認められ、また、モニタリング時に適切に確認しなかった事例があったものの、調査においても特に大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、現時点では経口補液療法等の対症療法に限られている RVGE に対し、新たに発症を予防する手段を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、機構は、血清型別の予防効果、腸重積症発症リスク及び製造販売後調査等については、さらに検討が必要と考える。なお、血便及び腸重積症については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 5 月 13 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　ロタリックス内用液
［一　般　名］　経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 21 年 11 月 27 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）安全性

国内外の臨床試験成績より、本剤群とプラセボ群で安全性プロファイルに大きな差異は認められず、本剤接種後に臨床上問題となる水平感染や病原性復帰が起こる可能性は低いと考えられた。また、メキシコ製造販売後調査では 1 回目接種後の腸重積症発症リスク増加が示唆されているが、本剤接種のベネフィットがリスクを上回ると考えられることから、機構は、本邦でも本剤接種後の腸重積症発症に関する製造販売後調査を実施し、その程度を確認することで、本剤の安全性は忍容可能と判断した（「（4）製造販売後の検討事項 1）腸重積症に関する製造販売後調査」参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。なお、小児科学会より、要望書「ロタウイルス胃腸炎予防ワクチンの早期導入に向けて」（平成 23 年 3 月 1 日）が厚生労働大臣宛に提出されている。

軽度から重度までの免疫不全者を一律に接種不適当者とする必要はないとの機構の判断についても専門委員から支持されたが、以下の意見も出された。

- 本剤接種開始時期（生後 6 週）には SCID を含めた免疫不全症の診断は困難であり、接種開始時に、易感染性や慢性の下痢等の免疫不全が疑われる症状を有する者に対しても慎重に接種の適否を判断することが必要である。
- HIV 感染者を対象とした海外臨床試験成績（「審査報告（1）4.臨床に関する資料＜審査の概略＞（5）特別な集団における有効性及び安全性 2）免疫不全」参照）のみから、免疫不全者全般に対する有効性及び安全性が期待されるとの判断には疑問がある。また、原発性免疫不全症と後天性免疫不全症は区別して考える必要があり、免疫不全者に対する本剤接種の有効性及び安全性は評価されていないことの情報提供が必要であ

る。

- SCID 同様、本剤接種に起因する重症かつ遅延性の下痢を発症する可能性のある重度の原発性免疫不全症（抗体欠損症等）も接種不適当者に該当する可能性がある。

機構は、本剤製造販売後の海外安全性情報等において、多様な原発性免疫不全症のうち、本剤に起因する下痢症の発現が報告された免疫不全症は SCID のみであること、免疫機能低下者への本剤接種の適否は、RV 自然感染による胃腸炎の遷延化又は重症化の可能性を考慮し、個々の症例において、本剤接種の有用性、免疫不全の重症度や免疫機能障害の機序等から慎重に判断する必要があると考え、重度の免疫不全症を一律に接種不適当者とする必要はないと考える。

機構は、専門協議における意見も踏まえ、添付文書において、免疫機能に異常がある疾患を有する者に加え「おそれがある者」も接種要注意者に追加し、本剤接種にあたっては免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意すること、腸重積症を示唆する症状が認められた場合は速やかに医療機関に受診することを被接種者の保護者に伝えること、ワクチン株ウイルス排出及び水平感染が認められることを情報提供するよう申請者に指示し、適切に対応することを確認した。また、被接種者の保護者に対して腸重積症が疑われる症状の出現時には速やかに医療機関に受診することを情報提供資材等により注意喚起することを申請者に求めたところ、添付文書の他、保護者向け事前説明用資料及び接種後の注意資料により、適切に情報提供を行うと回答され、機構は了承した。

（2）有効性及び効能・効果

国内外の臨床試験成績より、本邦における 2 歳までの全 RVGE、重症 RVGE 及び入院を要する RVGE に対する本剤の予防効果が示されており、効能・効果を「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」とすること、RV 型別の有効性については、添付文書の効能・効果に関連する接種上の注意として G 血清型と併せ P 遺伝子型を追記することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する接種上の注意を「（1）本剤はロタウイルス G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]及び G9P[8]に対する予防効果が示唆されている」とすることを申請者に指示し、適切に変更された。

（3）用法・用量

機構は、本剤の用法・用量として、乳児に毎回 1.5mL（$10^{6.0}CCID_{50}$ 以上）を 4 週間以上の間隔をおいて 2 回経口接種することとし、接種対象週齢は用法・用量に関連する接種上の注意に記載することで差し支えないと判断し、専門委員から支持された。

（4）製造販売後の検討事項

1）腸重積症に関する製造販売後調査

機構は、メキシコの製造販売後調査で、本剤 1 回目接種後の腸重積症発症リスク増加が示唆されているが、乳幼児の重症急性胃腸炎の大半を占める RVGE に関し、重症 RVGE 発症や RVGE による入院の予防という本剤接種の有用性を総合的に勘案し、現段階で得られている知見では本剤接種のベネフィットはリスクを上回っていると考える。ただし、製造販売後には本邦においても腸重積症発症リスクが本剤接種により大きく増加しないことを検討可能な調査を実施する必要があると判断した。以上の機構の判断は、専門委員に支持され、以下の意見が出された。

- 本邦において、腸重積症の自然発症率に関する知見は一報の文献（*Epidemiol Infect*, 134:57-61, 2006）のみと非常に限られていることから、本剤非接種者に対しても腸重積症発症率の調査を行い、本剤接種者と非接種者での発症率を比較することが重要であるが、保健衛生上の基礎的情報でもあることから、実施主体も含め調査研究手段を検討する必要がある。
- 製造販売後に腸重積症が自発報告された際には、本剤接種との因果関係の有無等について十分に調査する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者として、使用成績調査又はその他の方法により、可能な限り精度良く本剤接種後の腸重積症発症の程度を把握し、これまでに得られている本剤非接種者の腸重積症発症リスクとの差異について考察を行うことが必要であると考え、製造販売後の対応について申請者の見解を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

接種回で評価した場合の発現頻度が 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能な例数として 1,500 例（3,000 回接種）を調査予定例数、重点調査項目を腸重積症に伴う典型症状及び血便とした、各回接種後 30 日間に発現する有害事象を収集する使用成績調査を実施する。加えて、本剤被接種者における腸重積症の発現状況を把握するため、本剤接種後及び 1 歳時の腸重積症発症の有無と被接種者の背景因子を調査項目とし、10,000 例を調査対象とした特定使用成績調査を実施する。特定使用成績調査では、接種例ごとに評価することとし、発現頻度が 0.03%以上の事象を 95%の確率で少なくとも 1 例確認可能であり、本邦での 1 歳未満の発症率を Nakagomi らの報告（185/100,000 人年）から算定した場合は 11 例の症例が確認可能な例数である。また、補足的に、腸重積症の自発報告件数と、自然発症率から推定されたワクチン接種後に偶然の発現が予測される件数を比較することも含めた臨床的知見の様々な要素を考慮し、本剤接種後の腸重積症のリスクを総合的に判断する。

なお、本邦で行政機関、関係学会又は専門家等により腸重積発症リスク増加の検討が計画される場合には協力することを検討する。

機構は、申請者の回答を了承し、当該調査で得られた情報は医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2）同時接種に関する製造販売後臨床試験

現時点で、本剤との同時接種が考えられる定期接種ワクチンである DTP の同時接種時において、本剤が DTP の免疫原性及び安全性に与える影響を検討するための製造販売後臨床試験が必要との機構の判断は、専門協議において本剤のような経口生ワクチンと DTP のような不活化ワクチンの同時接種時の免疫干渉は考えにくいとの意見も出されたが、専門委員から概ね支持された。なお、BCG を含む他のワクチンとの同時接種の実績並びに有効性及び安全性への影響について、情報提供用資材を用いて情報提供するよう申請者に指示し、適切に対応することを確認した。

（5）品質（PCV-1 混入）

ブタサーコウイルス 1 型（PCV-1）の混入について、専門協議では、原則として外来性ウイルスの混入は許容されるものではなく、PCV 混入の無い製剤の早急な開発、ブタ由来原料トリプシンの PCV 否定試験実施及びブタにおいて病原性を示す PCV-2 混入状況確認が必要との意見が出された。

申請者に現在の対応状況等を確認した結果、PCV 未混入の製剤開発に着手しており、本邦を含め切り替える計画を検討予定であること、また、ブタ由来トリプシンの受け入れ試験として、PCV-1 及び PCV-2 の両方が検出可能な Q-PCR 試験を導入するとの説明がなされた。また、PCV-2 については、英国国立生物学的製剤研究所（NIBSC）にて PCV-2 特異的 Q-PCR により小分製剤は汚染されていないことが確認されており、申請者も同じ方法で小分製品及びハーベスト 2 液で PCV-2 が陰性であることを確認していると説明がなされ、専門委員に報告し、本邦に現行製剤を導入することに理解が得られた。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

［効能・効果］　ロタウイルスによる胃腸炎の予防

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