

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロタテック内用液
[一 般 名] 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成22年3月30日

[審 議 結 果]

平成 23 年 10 月 31 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。

審査報告書

平成 23 年 10 月 21 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]	ロタテック内用液
[一 般 名]	5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 3 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 容器 (2mL) 中に有効成分として G1、G2、G3、G4 及び P1A[8] 型のヒト - ウシ再集合体ロタウイルス (WI79-9 株、SC2-9 株、WI78-8 株、BrB-9 株及び WI79-4 株) をそれぞれ 2.2×10^6 、 2.8×10^6 、 2.2×10^6 、 2.0×10^6 及び 2.3×10^6 感染単位以上 (総力価 1.16×10^8 感染単位以下) 含有する内用液剤
[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

審査報告 (1)

平成 23 年 8 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ロタテック内用液
[一 般 名]	5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 3 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 容器 (2mL) 中に有効成分として、G1、G2、G3、G4 及び P1A[8] 型のヒト-ウシ再集合体ロタウイルス (WI79-9 株、SC2-9 株、WI78-8 株、BrB-9 株及び WI79-4 株) をそれぞれ 2.2×10^6 、 2.8×10^6 、 2.2×10^6 、 2.0×10^6 及び 2.3×10^6 感染単位以上 (総力価 1.16×10^8 感染単位以下) 含有する内用液剤
[申請時効能・効果]	血清型 G1、G2、G3、G4 及び P1A[8] を含む G 型 (G9 型等) によるロタウイルス胃腸炎の予防
[申請時用法・用量]	本剤は、4 週以上の間隔をおいて 3 回経口接種し、接種量は毎回 1 チューブ (2mL) 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タンパク質カプシドを有し、内殻を構成する VP6 タンパク質の抗原性により 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 種類のタンパク質 (VP4 及び VP7) の塩基配列又は抗原性に基づき、P 遺伝子型 (VP4 塩基配列) 及び G 血清型 (VP7 抗原性) 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.gov/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、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（*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（*Lancet Infect Dis*, 4:91-99, 2004）。

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ます。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感染を防ぐことは難しい。したがって、効果的にヒトロタウイルス（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、乳児の糞便検体から分離された血清型G1P1A[8]、G2P2A[6]、G3P1A[8]及びG4P2A[6]（[]内は遺伝子型）のHRV株と、G6P7[5]型のウシロタウイルス（BRV）から作製した5種類のヒトウシ再集合体RVをワクチン株として含有する経口弱毒生ワクチンである。本剤は、2005年11月にメキシコで初めて承認された後、2006年には米国及び欧州で承認され、2011年8月現在、世界102の国又は地域で承認を取得している。

本邦では、2008年8月より健康乳児を対象に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。

なお、日本小児科学会からロタウイルス胃腸炎予防ワクチンの早期導入に関する要望書（平成23年3月1日付）が提出されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、5種類の血清型（G1P7[5]、G2P7[5]、G3P7[5]、G4P7[5]及びG6P1A[8]型）のヒト-ウシ再集合体ロタウイルスを含有する経口弱毒生ワクチンである。

(1) 原薬

1) 製造方法

① ウイルスシードの起源及び管理

ワクチン製造に用いられる各再集合体は、BRVにHRVの防御抗原（ウイルス粒子の最外層を構成するVP7又はVP4タンパク質）を導入したウイルスであり、親株を組み合わせることで重感染を繰り返すことにより作製され、シードウイルスとされた（表2-1）。再集合体の親株として用いられたBRV株WC3は、1981年に米国において下痢を自然発症した新生仔ウシの糞便検体から分離された。また、HRV株WI79、SC2及びWI78は1983年から1984年にかけて米国において、BrBは1984年にフランスにおいて、乳児の糞便検体から分離された。

表2-1 各再集合体の親株と血清型

再集合体 株名 (略称)	BRV 親株 ^a (血清型)	HRV 親株 (血清型)	再集合体の血清型 ^b
WI79-9 (G1型)	WC3 (G6P7[5])	WI79 (G1P1A[8])	G1P7[5]
SC2-9 (G2型)		SC2 (G2P2A[6])	G2P7[5]
WI78-8 (G3型)		WI78 (G3P1A[8])	G3P7[5]
BrB-9 (G4型)		BrB (G4P2A[6])	G4P7[5]
WI79-4 (P1型)		WI79 (G1P1A[8])	G6P1A[8]

a: []内はVP4タンパク質の遺伝子型を示す

b: **太字**はヒトロタウイルス由来

G1、G2、G3、G4及びP1型のそれぞれについて、シードウイルスにエンベロープウイルスが混入している可能性を考慮し、安全性を担保するために（**■**、**■**、**■**及び**■**型）又は（**■**型）を用いて、エンベロープウイルスの除去処理（EVCP処理）された後、Vero細胞に接種し、培養してプレプレマスターシードが調製された。プレプレマスターシードをVero細胞に接種し、培養してプレマスターシードが調製された。プレマスターシードでは、レトロウイルス否定試験（逆転写酵素活性測定試験（PERT法）及び感染性試験¹）への適合が確認された。プレマスターシードを再度EVCP処理し、Vero細胞に接種し、**■**継代培養してウイルス浮遊液を回収した。このウイルス浮遊液を、凍結・融解後、精密ろ過し、さらに凍結・融解後に分注したものがマスターシード（MS）とされた。原薬の製造に用いるストックシード（SS）は、MSから、培養スケールや培養に用いる細胞の継代数等が異なるが基本的にはMSと同一の方法で調製された。MS及びSS調製時に、表2-2の管理試験が実施された。

1 指示細胞（ヒト横紋筋肉腫細胞（RD細胞）、ヒト肺癌細胞（A549細胞）、ヒト皮膚T細胞リンパ腫細胞（HUT 78細胞）、ヒトパーキットリンパ腫細胞（Raji細胞））との共培養下での細胞変性又は細胞死を認めないとき適合とされた。

MS 及び SS は 〇℃以下で凍結保存され、MS 保存中の定期的な試験は設定されていないが、現在までに SS の 〇 年間の安定性（力価試験及び無菌試験）が確認されており、今後、 〇 年毎に SS の安定性を確認する計画とされている。MS を更新する予定はない。SS の更新時には、管理試験として表 2-2 に示す SS の管理試験に適合することが確認される。

表 2-2 MS 及び SS の管理試験項目

試験項目	MS	SS
細胞株確認試験（アイソザイムパターンの評価）	○ ^b	○ ^b
血球吸着試験	○ ^b	○ ^b
確認試験（各再集合体ロタウイルスに特異的なプライマー及びプローブを用いた PCR 法）	○ ^d	○ ^a
力価試験（ブランクアッセイ法によるウイルス含量試験）	○ ^{a, e}	—
力価試験（定量 PCR によるウイルス含量試験）	—	○ ^{a, e, f}
無菌試験（欧州薬局方 2.6.1）	○ ^{a, c, d, e, f}	○ ^{a, c, e, f}
マイコプラズマ否定試験（培養法）	○ ^{c, d}	○ ^{a, c}
マイコプラズマ否定試験（DNA 染色法）	○ ^d	○ ^a
結核菌培養否定試験（培養法）	○ ^d	○ ^a
結核菌否定試験（モルモットに接種し結核菌感染の有無を観察）	○ ^d	—
培養細胞接種試験（Vero、MRC-5、HeLa に接種し細胞変性を観察）	○ ^{c, d}	○ ^{a, c}
成熟マウス接種試験（成熟マウスに接種し健康状態を観察）	○ ^d	○ ^a
乳のみマウス接種試験（乳のみマウスに接種し健康状態を観察）	○ ^d	○ ^a
発育鶏卵接種試験（卵黄嚢、尿膜腔）	○ ^d	○ ^a
ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス及びブタパルボウイルス否定試験（PCR 法）	○	—
ウシ下痢症ウイルス否定試験（定量 RT-PCR 法）	○	—

○：実施、—：実施せず

a：ウイルス浮遊液で実施される試験

b：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

c：対照細胞の培養上清を用いて実施される試験

d：精密ろ過前に実施される試験

e：精密ろ過後に実施される試験

f：分注後に実施される試験

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（ 〇 継代）に由来する。マスターセルバンク（MCB： 〇 継代）及びワーキングセルバンク（WCB： 〇 継代）については、表 2-3 の管理試験に適合することが確認されている。なお、申請者は、表 2-3 の動物又は培養細胞を用いた試験により、18 のウイルス科²が検出可能であると説明している。

MCB 及び WCB は 〇 中に凍結保存されている。MCB の更新予定はなく、一方、WCB は生細胞率が低下した場合や在庫量に応じて更新され、表 2-3 に示す WCB の管理試験への適合を確認することとされている。MCB 及び WCB の保存中の安定性は、WCB 及び原薬製造時の拡大培養における細胞収量により確認することとされ、これまでに MCB は 〇 年、WCB は約 〇 年までの安定性が確認されている。なお、申請者は現時点での WCB の保存期間を 〇 年と設定している。

2 ポックスウイルス、ヘルペスウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ピコルナウイルス、アデノウイルス、レオウイルス、トガウイルス、アレナウイルス、ブニヤウイルス、ラブドウイルス、フラビウイルス、フィロウイルス、コロナウイルス、パルボウイルス、ポリオーマウイルス、レトロウイルス、サーコウイルス

表 2-3 MCB 及び WCB の管理試験項目

試験項目		MCB	WCB
細胞株の確認試験	核型分析	○ ^c	—
	アイソザイム分析	○ ^c	○ ^d
無菌試験		○ ^{d, f}	○ ^{a, g}
マイコプラズマ否定試験	培養法	○ ^{d, f}	○ ^{d, g}
	DNA 染色法	—	○ ^d
結核菌培養否定試験 (培養法)		—	○ ^d
レトロウイルス否定試験	逆転写酵素試験 (指示細胞 (HUT 78、Raji、RD、A549) 共培養下 PERT 法)	○ ^c	—
	感染性試験 (指示細胞 (HUT 78、Raji、RD、A549) 共培養下の細胞変性・細胞死)	○ ^c	—
	透過型電子顕微鏡観察	○ ^c	—
成熟マウス接種試験		○ ^d	○ ^d
乳のみマウス接種試験		○ ^d	○ ^d
ウサギ接種試験		○ ^d	○ ^d
モルモット接種試験		○ ^d	○ ^d
発育鶏卵接種試験 (卵黄嚢、尿膜腔)		○ ^b	○ ^d
培養細胞接種試験 (指示細胞 (Vero、MRC-5、HeLa、RK-13) 共培養下の細胞変性)		—	○ ^{d, g}
造腫瘍性試験 (ヌードマウスに接種し腫瘍形成を観察)		○ ^d	○ ^{d, e}

○：実施、—：実施せず

a：継代数 [] の検体において実施

b：継代数 [] の検体において実施

c：継代数 [] の検体において実施

d：継代数 [] の検体において実施：製造条件より [] 代多く拡大培養した細胞 (EPC)

e：WCB はパイロットスケールで製造された検体を用いた。今後更新される WCB では実施されない。

f：細胞の培養上清を検体として実施

g：細胞及びその培養上清を検体として実施

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の概略は表 2-4 のとおりである。

表 2-4 原薬の製造工程の概略

工程 ^a	中間体又は原薬 ^a	工程内管理試験
<p>拡大培養工程^b</p> <p>WCB 本を拡大培養 (●～●℃)</p> <p>1. 組織培養フラスコ (約 ● cm²)、●～● 時間</p> <p>2. ● 培養器 (● 段、● 台: ● L)、播種時細胞密度 ● × ● × ● 個/cm²、●～● 時間</p> <p>3. ● 培養器 (● 段、● 台: ● L)、播種時細胞密度 ● × ● × ● 個/cm²、●～● 時間</p> <p>4. ● 培養器 (● 段、最大 ● 台: ● L)、播種時細胞密度 ● × ● × ● 個/cm²、●～● 時間</p>		
<p>接種及び回収工程^b</p> <p>ステップ1 拡大培養 (●～●℃)</p> <p>● 培養器 (● 段、最大 ● 台: ● L)</p> <p>播種時細胞密度 ● × ● × ● 個/cm²、●～● 時間 (G1、G2、G3 又は G4 型)</p> <p>播種時細胞密度 ● × ● × ● 個/cm²、●～● 時間 (P1 型)</p> <p>ステップ2 SS 接種、ウイルス増殖 (●～●℃)、対照細胞^c 採取</p> <p>● 培養器 (● 段、最大 ● 台: ● L)</p> <p>● 時間 (G1、G2、G3 又は G4 型)、● 時間 (P1 型)</p> <p>回収凍結保存</p>	<p>回収ウイルス浮遊液 (HVF) (保存条件: ●℃以下、最大 ● 年間)</p>	<p>4.を終了した● 継代の培養細胞を対象とする工程内管理試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・累積細胞集団倍加数 ・累積グルコース消費量 <p>表 2-7 対照細胞及び対照細胞培養上清の試験項目を実施^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ・力価試験 <p>表 2-7 HVF の試験を実施^d</p>
<p>ろ過、濃縮及び保管工程</p> <p>精密ろ過 (フィルター径: ● μm)</p> <p>限外ろ過 (分画分子量 ●、約 ● 倍に濃縮)</p> <p>最終ろ過 (フィルター径: ● μm)</p> <p>凍結保存</p>	<p>ろ過後ウイルス浮遊液 (FVF) (●℃以下; 最大 ● 年間)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルター完全性 ・残留 Vero 細胞由来 DNA 含量試験 ・無菌試験^d、力価試験^d
<p>解凍・分注</p>	<p>再分注ウイルス浮遊液: RVF (原薬)</p> <p>凍結保存 (●℃以下; 最大 ● 年間)</p>	<p>無菌試験^d</p>

a: 重要工程、重要中間体及び原薬は [網掛] で示した。

b: 完全培地 (● 培地 (●%FBS 及び ● mmol L-グルタミン含有) ● 培地は、● 培地と ● 培地を ● 混合し、細胞増殖因子等を添加した培地)

c: 培養細胞の一部を分取し、ウイルス接種せず同様に培養した細胞を対照細胞とする。

d: 規格及び試験方法として位置づけられている。

申請者は、原薬の製造工程において、実生産スケールで製造された拡大培養工程終了後 Vero 細胞、HVF、FVF 及び RVF の重要品質特性 (CQA) の評価を行い、重要工程パラメーター (CPP) を設定している。CQA として、拡大培養工程終了後 Vero 細胞については累積グルコース消費量及び集団倍加回数が、HVF 及びその対照細胞については表 2-7 の試験が、FVF については残留 Vero 細胞由来 DNA 含量、力価及び無菌性が、RVF については力価及び無菌性が、それぞれ評価された。拡大培養工程では培養温度、細胞回収までの時間及び細胞密度 (播種時) が、接種及び回収工程では、接種温度、接種用培地中酵素活性 (トリプシン及びキモトリプシン)、ウイルス回収までの時間及び精密ろ過時の圧力が、それぞれ CPP とされている。

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 2-5 に示す生物由来原料が使用されており、申請者によ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 2-5 原材料及び本剤の製造に使用された生物由来原料

生物由来原料	動物・部位	工程	原産国
ウシ胎児血清	ウシ・血液	MCB 調製	米国
		MS 調製	米国及びカナダ
		WCB 及び SS 調製	米国、カナダ及びニュージーランド
		拡大培養工程、 接種及び回収工程	ニュージーランド
コレステロール	ヒツジ・毛	拡大培養工程 接種及び回収工程（ステップ 1 及び 2）、 ろ過、濃縮及び保管工程	アルゼンチン、ウルグアイ、オーストラリア、チリ及びニュージーランド
トリプシン	ブタ・膵臓	MCB、WCB、MS 及び SS 調製、拡大培養工程、 接種及び回収工程（ステップ 1 及び 2）	米国及びカナダ
乳糖	ウシ・乳	MCB・WCB、MS 及び SS 調製、拡大培養工程、 接種及び回収工程（ステップ 1 及び 2）	米国

原薬の製造に使用されるトリプシンは、その製造工程において、孔径 0.22 μ m フィルターろ過、ウイルス不活化のための γ 線照射処理（25～40kGy）、強酸性処理（pH 約 1.7、12 時間以上）が行われ、製造元においてモデルウイルス（ γ 線照射処理：ブタパルボウイルス、強酸性処理：異種指向性マウス白血球ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、マウス微小ウイルス、ブタパルボウイルス、レオウイルス 3 型及び仮性狂犬病ウイルス）に対する不活化能が確認されている。さらに申請者が実施する受け入れ試験としてエンドトキシン、サルモネラ属菌、微生物限度試験、マイコプラズマ、細胞変性因子、バクテリオファージ、ブタパルボウイルス、ブタサーコウイルス（1 型及び 2 型）及びブタトルクテノウイルスに対する否定試験が実施されている。

また、原薬製造に使用されるウシ胎児血清は、ろ過処理（孔径 0.1 μ m 及び 0.22 μ m）、ガンマ線照射処理（25～40kGy）が行われ、マイコプラズマ、ウシブルータングウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ウシ RS ウイルス、ウシウイルス性下痢症ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、細胞変性因子及び血球吸着因子に対する否定試験並びに無菌試験が実施されている。

⑤製造工程変更の経緯

原薬の開発段階における主な変更点を表 2-6 に示す。現行の製造方法で調製した原薬を用いて臨床第Ⅲ相試験が実施されており、変更前後の規格試験（力価試験を除く、HVF 及び FVF 等に対する無菌試験と外来性感感染性物質否定試験）の結果には異常が無く、安全性及び各臨床試験用製剤を調製可能な力価を有するという点では同等／同質であったと申請者は説明している。

4) 規格及び試験方法

原薬（RVF）の規格及び試験方法として、FVF を検体とする力価試験（M-QPA 法）が設定されており、承認審査中に FVF 及び RVF を検体とする無菌試験が追加された。なお、FVF 及び RVF のプロセス・バリデーション結果から、小分分注前後で力価に特定の減少傾向はないことが示されている。また、接種工程から得られる対照細胞及び対照細胞上清を、回収工程から得られる HVF を、それぞれ検体として、外来性感染性物質の否定試験等が実施され、原薬の規格及び試験方法に設定されている（表 2-7）。

表 2-7 対照細胞、対照細胞培養上清及びハーベストで実施される原薬の規格及び試験方法

試験対象	試験項目
対照細胞 ^a	血球吸着試験
	細胞株の確認試験（アイソザイム分析）
対照細胞培養上清	培養細胞接種試験（Vero 細胞、MRC-5 細胞、HeLa 細胞）
	マイコプラズマ否定試験（培養法）
HVF	確認試験（力価試験における蛍光シグナルを検出）
	マイコプラズマ否定試験（培養法、DNA 染色法）
	成熟マウス接種試験
	乳のみマウス接種試験
	培養細胞接種試験（Vero 細胞、MRC-5 細胞、HeLa 細胞）
	結核菌培養否定試験

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

5) 標準品又は標準物質

力価試験では、申請製剤と同様の製造方法で調製された製剤である自家一次標準物質及び自家用標準物質が用いられる。自家一次標準物質及び自家用標準物質の力価は、検体中の RNA の増幅量を測定する M-QPA 法にて感染単位が決定されている。自家一次標準物質の力価決定には、海外第Ⅲ相試験である 007 試験の製剤力価決定に用いた標準物質を標準曲線に用い、自家用標準物質の力価決定には、自家一次標準物質を標準曲線に用いるとされている。

自家一次標準物質は██████████中で凍結保存されており、更新は予定されていない。また、自家用標準物質は製造後██████℃以下で保存されており、実製造における力価試験実施時の自家用標準物質の████値の経時的な傾向分析結果及び初期の標準物質の使用実績から、有効期間は████年間とされている。なお、自家用標準物質について性状、力価試験、pH、無菌試験を評価項目として████年間までの安定性試験が計画されている。自家用標準物質の実際の使用量及び推定使用量及び在庫数に基づき更新時期が決定され、更新時には、製剤の規格及び試験方法を実施し、適格性を判断する。

なお、力価を示す感染単位は、厳密な換算ではないが、1～2 感染単位が 1 プラーク形成単位（PFU）に相当する。

6) 安定性

FVF 及び RVF の安定性試験として、5 種類の型に対して、実生産スケールで製造した 3 ロットを用いて長期保存試験（████～████℃）が実施された。長期保存試験では力価試験

(M-QPA 法) が実施され、現在までに得られた ■ 年 (FVF) 、 ■ 年 (RVF) の試験結果では、いずれも経時変化は認められていないことから、有効期間は ■ 年 (FVF) 、 ■ 年 (RVF) と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤処方

本剤は、1 回接種量 2mL あたり、有効成分として G1 型、G2 型、G3 型、G4 型及び P1 型の各再集合体ロタウイルスを、それぞれ 2.2×10^6 感染単位以上、 2.8×10^6 感染単位以上、 2.2×10^6 感染単位、 2.0×10^6 感染単位以上及び 2.3×10^6 感染単位以上含有する内用液剤である。制酸剤としてクエン酸ナトリウム水和物を 127mg、安定剤として精製白糖を 1080mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物を 29.8mg 及びポリソルベート 80 を 0.17~0.86mg、pH 調節剤として水酸化ナトリウムを 2.75mg、希釈液 (■ 培地の組成を模した溶液) を含む。本剤は単回接種用の低密度ポリエチレン製経口接種用チューブに充てんされる。

2) 製造方法

①製剤化

精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウム、精製水及びポリソルベート 80 を混合した安定剤溶液に希釈液が加えられ、無菌ろ過された後、FVF の力価値 (M-QPA 法) に基づいて各再集合体の原薬 (RVF) 必要量を混合され、最終バルクとされる。最終バルクは単回接種用の低密度ポリエチレン製経口接種用チューブに無菌的に充てんされ、5°C で保存される。5 種の原薬 (RVF) と希釈液の合計容量は、製剤の 15% である。充てん工程が重要工程とされている。

製剤化工程中の工程内管理試験として、無菌ろ過フィルターの完全性試験、経口接種用チューブの完全性試験及び残留 Vero 細胞由来 DNA が設定されている。なお、残留 Vero 細胞由来 DNA は、各再集合体の FVF における残留濃度と各再集合体 RV の仕込み量から算出し、1 用量あたり DNA 残量が ■ µg 以下と規定されている。

②開発の経緯

初期の海外臨床試験 (用量が検討された 005 試験) に用いた製剤処方は、凍結保存及び経口接種前の食事による胃酸中和が必要であったが、制酸剤が添加され、2~8°C で保存可能な処方に変更された。005 試験結果は第 III 相試験用製剤の力価設定の参考に用いているのみであり、処方変更後の製剤を用いて品質試験、非臨床試験及び第 III 相以降の臨床試験 (006、007、009、014 及び 029 試験) が実施されていることから、処方変更前後の製剤について同等性・同質性の評価は実施されていない。

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(力価試験における蛍光シグナルの検出)、pH、力価試験(M-QPA法)、製剤均一性試験、実容量試験及び無菌試験が設定されている。

4) 標準品及び標準物質

製剤の力価試験では原薬の力価試験と同一の常用標準物質が用いられる。

5) 安定性

実生産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、pH、無菌試験及び力価試験が実施された。24ヶ月の保存期間中、性状、pH及び無菌性に経時変化は認められなかったが、G1型以外のすべての型において力価のわずかな減損傾向(1ヶ月当たりG2、G3、G4及びP1型でそれぞれ■%、■%、■%及び■%)が認められた。保存中の減損も踏まえ、有効期間中規格が担保されるよう出荷時の力価が工程内管理試験として設定することで、本剤の有効期間は2~8℃で保存するとき24ヶ月間と設定された。

<審査の概略>

(1) ブタサーコウウイルス

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からブタサーコウウイルス1型(PCV-1)及び2型(PCV-2)のDNA断片が検出されたことが報告されている(*J Virol*, 84: 6033-6040, 2010)。機構は、PCV-1及びPCV-2混入並びに本剤の安全性への影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PCV-2特異的定量PCRにおいて、66塩基対のPCV-2DNA断片が検出されたFVF5ロットを用いて完全長PCVゲノム(1768塩基対)の存在の予備検討のため、842塩基対のゲノム領域に対するPCRを実施し、5ロット中2ロットで陽性と判定された。一方、PCV-1はPCV-1特異的定量PCRにて77塩基対のDNA断片が検出されなかったため、より長いゲノム断片の確認は実施しなかった。さらに、PCV-1及び2が感染・増殖可能であるPK-15細胞を用いた*in vitro*試験を実施したが、前述のFVF5ロットいずれにおいても、結果は陰性であり、原薬中にゲノム断片は混入しているものの、PCV-1及びPCV-2感染性粒子は混入していないことが確認された。

現在までに、原薬又はFVF(臨床試験用又は製造販売用)合計31ロットにおいて、PCV-1及びPCV-2に対する定量PCR試験が実施され、PCV-1DNA断片(77塩基対)については、31ロット全てにおいて検出限界(10コピー/mL)以下であった。PCV-2DNA断片(66塩基対)は、■社製トリプシンが使用された原薬又はFVFでは、2010年に製造されたロットも含め一貫してDNA断片が検出(10³~10⁴コピー/mL)された。一方、■社製トリプシンが使用された006試験に用いたFVFでは、PCV-2DNA断片は検出されなかった。

さらに、本剤のセルバンク及びウイルスシード並びに現行の █████ 社製トリプシンを対象とした定量 PCR 試験において、PCV-1 及び PCV-2 DNA 断片は検出限界以下であったことから、PCV-2 DNA 断片の混入は █████ 社製トリプシンに起因すると考えられた。

また、申請者は、トリプシン製造業者に対し 2005 年以降、製造工程における γ 線照射処理及び γ 線照射前にブタ精巣細胞を用いた PCV 否定試験（蛍光抗体法）の実施を求め、適切に実施されたことを確認している。さらに、今後、PCV を用いた γ 線照射処理におけるウイルスクリアランス試験の実施を、申請者とトリプシン製造業者で共同して実施する予定である。

なお、ゲノムの一部が検出された PCV-2 がヒトに対して病原性を示すという科学的知見は現時点では得られておらず (*J Virol*, 84:1674-82, 2010, *J Am Vet Med Assoc*, 217:1645-6, 2000, *Xenotransplantation*, 11:547-550, 2004, *J Clin Microbiol*, 42:5353-6, 2004, *J Virol*, 84:6033-40, 2010, *Xenotransplantation*, 11:284-94, 2004)、本剤は香港、マカオで一時的に出荷停止措置が取られたものの、米国及び欧州においては、極微量の PCV-2 DNA 断片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、出荷停止措置はとられず、香港、マカオの出荷停止措置も解除されている (EMA press release on 23 September 2010, EMA/CHMP/588332/2010, FDA Update on Recommendations for the Use of Rotavirus Vaccines, May 14, 2010)。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 熱安定性試験

機構は、WHO ガイドライン「Guidelines to Assess the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Rotavirus Vaccine (Oral) (WHO Technical Report Series No.941, 2007)」および欧州薬局方において、製剤に含まれる RV の熱安定性試験の実施が求められていることから、本剤の規格試験として設定しない理由を説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

実生産ロット (10 ロット) について、23~27°C で 7 日間保存した加温サンプルの力価と 2~8°C で 7 日間保存した非加温サンプルの力価の差の自然対数値を熱安定性として評価した。10 ロットの熱安定性についてロット内の各再集合体間で分散分析を行った結果、3 ロットで再集合体間の熱安定性に有意差が認められたが、特定の再集合体の熱安定性が低下する傾向は認められなかった。また、長期保存試験及び臨床試験 (006 及び 009 試験) に使用した実生産 3 ロットを用いた苛酷試験 (23~27°C、14 日間) 成績から熱安定性 (25°C、7 日間保存後の力価減損) の分散を推定し、分析法の測定誤差の分散から標準誤差を算出して、熱安定性の許容基準 (下限値 = 回帰直線の傾きから推定した熱安定性 - 2 × 標準誤差) を設定した。実生産 10 ロットの熱安定性試験結果は、それぞれの再集合体並びに総ウイルスのいずれも許容基準を満たしていたことから、ロット間で熱安定性の恒常性が確認された。以上より、製剤の規格試験として熱安定性を設定する必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

熱安定性試験は、保存期間中に力価が減少することが比較的多い生ウイルスワクチンについて、ロット毎の出荷時のウイルスの一貫性を担保するために実施される試験であり、原則として実施することが望ましいと考える。本剤については、製剤の長期保存試験成績において力価の僅かな減少傾向は認められるが、製剤 3 ロットの長期保存試験において安定性に差異は認められていない。また、有効性及び安全性が確認された臨床試験ロットの熱安定性から設定した許容基準値に対して、製剤 10 ロットで熱安定性に変化は認められていないことを考慮すると、規格及び試験方法に熱安定性試験を設定しないことは受け入れ可能と考える。なお、製造工程に変更があった場合等には、特性解析試験として実施することが必要であると考えられる。

(3) 新規添加物

本剤には新添加物として、製剤の希釈液（原薬製造に用いる ████████ 培地組成を模倣したもの）が含まれている。希釈液の安全性等については審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

該当する非臨床薬理試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

RV の感染動物モデルとしては、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、ラット及びマウスが知られている。RV は一般的に種特異性が高く、同じ動物種から分離された株のみを効率良く複製することが知られている。本剤は、HRV 及び BRV (WC3 株) の再集合 RV であり、本剤に含まれるヒト-ウシ再集合 RV を効率よく複製し、ヒトの感染又は病態を反映する適切な動物モデルは存在せず、本剤の薬効薬理作用を動物モデルで評価することは困難であるとして該当する試験は実施されていない。

(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、本剤の薬理作用を評価可能な適切な動物種が存在しないこと、マウス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特に懸念される影響は認められなかったとして実施されていない。

<審査の概略>

機構は、RV は種特異性が高く、本剤及び HRV を効率よく複製し、HRV のヒトにおける感染・疾病を反映した動物モデルが確立していないことに加え、本剤の動物への経口投与による免疫応答をもってヒトへの薬理作用を適切に評価することには限界があることについては理解可能と考える。そのため機構は、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ものの、本剤の性質を理解する上で様々な角度から薬理的な考察が可能となるように非臨床試験を開発者として積極的に実施していく必要があると考える。

(ii) 薬物動態に関する試験

本申請にあたり、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>

本剤の毒性試験として、親株である BRV 株 WC3 の経口投与時に抗 RV IgA 産生が認められ (*Virology*, 204: 642-650, 1994)、本剤の投与によっても免疫応答を示すことが期待される BALB/c マウスを用いた反復投与毒性試験が実施された。その他、ラットを用いた Vero 細胞由来 DNA 取り込み試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として単独で実施されていないが、本剤の急性毒性はマウスにおける反復毒性試験の中で単回投与群を検討された。マウス雌雄各 15 匹の投与 8 日後の剖検、病理組織学的検査及び臓器重量について投与に関連した変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : TT #■■■-134-0)

マウス (雌雄各 15 匹/群) に本剤総力価 6.98×10^6 感染単位又は溶媒 0.2 mL が、4 週間隔で計 3 回経口投与された。試験期間中 (3 回目投与 8 日後迄) に投与に関連した死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学検査について変化は認められなかった。また、最終解剖時 (3 回目投与 8 日後) において、臓器重量、肉眼的検査及び病理組織学的検査で投与に関連した変化は認められなかった。本剤の無毒性量は、総力価 6.98×10^6 感染単位 (体重換算で 1 回臨床推奨用量 (総力価 1.16×10^8 感染単位以下) の約 14 倍) と判断されている。

(3) 生殖発生毒性試験

本剤は乳幼児用ワクチンで、成人は適用外であることから、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、本剤投与による雌

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

本剤は経口投与であるため、皮膚や眼に曝露する可能性は極めて低いことから、局所刺激性試験は実施されていない。

(5) その他の毒性試験 (TT #■■-2500、TT #■■-2518、TT #■■-2528、TT #■■-2538、TT #■■-2569、TT #■■-2573)

ラットを用いて本剤の経口投与における残留 Vero 細胞由来 DNA の上限値が検討され、筋肉内投与と経口投与での DNA 取り込み比 1.0×10^6 、WHO ガイドラインにおける非経口投与される医薬品の連続継代細胞由来残存 DNA 量の上限値 10ng/dose (WHO Technical Report Series, No.878, 1998) 及び安全域 (1/100) を考慮し、上限値は 100 µg/dose と設定された。なお、ロタウイルスワクチンの WHO ガイドライン (WHO Technical Report Series, No.941, Annex3, 2007) にも、経口ロタウイルスワクチンにおける残留 Vero 細胞由来 DNA 量上限値は、100µg/dose との設定がなされている。

<審査の概略>

機構は、本剤の反復投与毒性が、臨床投与回数と同じ 3 回で評価されている点について、その適切性を説明するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

本剤の反復投与毒性試験を開始した時 (20■■年■■月) には、既に Clarkらによって WC3 株や、G1 型再集合体 (WI79-9) 等を用いた複数の臨床試験により、ヒトーウシ再集合 RV の良好な忍容性が示されており (AJDC, 140:350-356, 1986, Arch Virol, Suppl 12:187-198, 1996)、海外において 2,470 人の乳児が本剤の接種を受け、臨床上問題となる有害事象は認められていなかった。反復投与毒性試験は、この臨床における安全性情報を補足するために実施したため、臨床投与回数に合わせて、3 回の投与回数を選択した。また、マウスへの投与量は体重換算で約 14 倍に相当し、安全域を確保する上で適切な動物種であると考えられる。さらに、マウス反復投与毒性試験において、3 回投与後に投与に関連した変化は認められなかったことから、新たな毒性が発現する可能性は低いものと推測した。

機構は以下のように考える。

ワクチンの反復投与毒性試験においては、原則として臨床での投与回数を超える回数の投与 (本剤の場合は 4 回) が行われることが必要とされている (平成 22 年 5 月 27 日薬食審査発 0527 第 1 号「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」)。また、毒性評価においては、臨床評価では得られない潜在的な毒性を解明することも重要であることから、ヒトにおける検討が先行していたことのみを以て投与回数の適切性を説明することには限界があると考えられる。しかしながら、申請者の回答内容及び反復投与毒性試験成績に鑑み、本剤の反復投与毒性試験の投与回数について受け入れ可能と考える。

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（1試験）、海外第Ⅲ相試験（3試験）及び海外第Ⅳ相試験（1試験）の計6試験の成績が提出された。概要を表に示す。

表 4-1 臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	評価項目	組入れ年齢 ^a	割付例数	用法・用量	同時接種ワクチン ^b
国内第Ⅲ相臨床試験						
029	無作為化二重盲検比較試験	有効性 安全性	生後6～12週目	本剤群：381例 プラセボ群：381例 計762例	1回接種量・株あたり $2.0 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 感染単位以上、総力価 116×10^6 感染単位以下の製剤を4～10週間隔で計3回	DTaP 及び HBV (希望者/該当者)
海外第Ⅱ相臨床試験						
005	無作為化二重盲検比較試験	有効性 免疫原性 安全性	生後2～8ヶ月	第1群：5価（高力価）375例 第2群：5価（中力価）328例 第3群：5価（低力価）324例 第4群：4価270例 第5群：1価327例 プラセボ群：322例 計1,946例	1回接種量・株あたり以下の力価の製剤を4～8週間隔で計3回 第1群：約 5×10^6 PFU 第2群：約 1.6×10^6 PFU 第3群：約 5×10^5 PFU 第4群：約 5×10^6 PFU 第5群：約 5×10^6 PFU	OPV 以外接種制限なし
海外第Ⅲ相臨床試験						
006 (RE ST)	無作為化二重盲検比較試験	有効性 免疫原性 安全性	生後6～12週目	本剤群：34,644例 プラセボ群：34,630例 計69,274例	1回接種量あたり総力価が約 $67.2 \times 10^6 \sim 124 \times 10^6$ 感染単位の製剤を4～10週間隔で計3回	Hib-HB、DTaP、IPV、PCV7 又は DTaP-IPV-HB-Hib
007	無作為化二重盲検比較試験	有効性 免疫原性 安全性	生後6～12週目	本剤群：651例 プラセボ群：661例 計1,312例	1回接種量・株あたり 1.1×10^7 感染単位（使用期限時力価）の製剤を4～10週間隔で計3回	OPV 以外接種制限なし
009	無作為化二重盲検比較試験	免疫原性 安全性	生後6～12週目	ロット1群：226例 ロット2群：225例 ロット3群：229例 プラセボ群：113例 計793例	1回接種量あたり以下の5価総力価の製剤を4～10週間隔で計3回接種 ロット1： 8.81×10^7 感染単位 ロット2： 8.01×10^7 感染単位 ロット3： 6.91×10^7 感染単位	OPV 以外接種制限なし
海外第Ⅳ相臨床試験						
014	非盲検	免疫原性 安全性	生後6～12週目	同時接種群：372例 交互接種群：363例 計735例	同時接種群：本剤及びOPVを8～12週間隔で計3回 交互接種群：本剤接種後2～4週間隔でOPVを接種、次の本剤接種は6週以上の間隔をあげ計3回 本剤接種間隔は8～12週	IPV 以外接種制限なし

PFU：プラーク形成単位。ブランクアッセイ法で測定された力価（ウイルス含量）。

1PFUは約1～2感染単位に相当。

感染単位：定量PCRに基づく測定法（M-QPA法）で測定された力価（ウイルス含量）。

a：申請者は、生後6～12週目は生後42日以上84日以下と定義した。

b：同時接種ワクチンの略語は以下のとおり。なお、「A-B-C」はA、B及びCの混合ワクチンを示す。

DTaP：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

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、HB：B型肝炎ワクチン、PCV7：7価肺炎球菌結合型ワクチン

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<029試験、実施期間：2008年8月■日～20■年■月■日>

初回接種時に生後6週以上12週目の日本人健康乳児を対象（目標例数744例：本剤群372例、プラセボ群372例）に、本剤の有効性及び安全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 32 施設で実施された。

本剤（RV 総力価 116×10^6 感染単位以下、RV 各型の力価として G1/G2/G3/G4/P1 型をそれぞれ $2.2 \times 10^6/2.8 \times 10^6/2.2 \times 10^6/2.0 \times 10^6/2.3 \times 10^6$ 感染単位以上）又はプラセボ（RV のみ含まない製剤、以下、第Ⅲ相試験では同じ）が、28～70 日の間隔において 3 回経口接種され、3 回目接種は生後 32 週目までに行うこととされた。OPV、BCG 以外の定期予防接種ワクチン接種は同時接種の制限をされなかった。

本試験には 762 例（本剤群 381 例、プラセボ群 381 例）が組み入れられ、そのうち 761 例（本剤群 380 例、プラセボ群 381 例）に少なくとも治験薬が 1 回接種され、安全性解析対象及び FAS（Full Analysis Set）とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱（治験薬接種 3 回未満等）及び 3 回目接種後 14 日未満に野生型 RV 陽性等の 50 例を除いた 711 例（本剤群 355 例、プラセボ群 356 例）が有効性の主要解析対象集団である Per Protocol 解析対象集団（PP 解析対象集団）とされた。

有効性の主要評価項目は、3 回接種後 14 日以降に発症した G1、G2、G3、G4 又は G9 など P1A[8]を含む G 型（ワクチン関連血清型）に起因した重症度を問わない RVGE に対する予防効果とされ、予防効果は、「 $(1 - (\text{本剤群の RVGE 発症例数} / \text{本剤群の総追跡期間}) / (\text{プラセボ群の RVGE 発症例数} / \text{プラセボ群の総追跡期間})) \times 100 (\%)^3$ 」とされた。また RVGE は、以下の臨床症状の基準及び臨床検査の基準を共に満たすものと定義された。

【臨床症状の基準】水様便又は通常より緩い便が 24 時間以内に 3 回以上及び/又は強い嘔吐（急性胃腸炎に相当）が認められた場合。

【臨床検査の基準】発症後 7 日以内に採取した糞便検体から野生型のワクチン関連血清型 RV が検出された場合。

なお、糞便検体から検出された RV がワクチン株である場合には RVGE の症例定義を満たさないものとした。

主要評価に必要な RVGE 発症例数が目標例数（30 例）以上に達した時点で、全ての被験者に対して最終来院を求め、診断・検査等を実施後、開鍵することとされ、追跡は被験者組み入れから少なくとも最初の RV 流行シーズン終了まで継続することとされた。有効性の主要評価項目の結果を表 4-2 に示す。

表 4-2 3 回接種後 14 日以降に発症したワクチン関連血清型に起因した重症度を問わない RVGE に対する予防効果（PP 解析対象集団）

群	被験者数	総追跡期間(日)	RVGE 発症例数	予防効果	
				%	95%信頼区間
本剤群	355	64,823	7	74.5	[39.9, 90.6]
プラセボ群	356	63,839	27		

その結果、予防効果の 95%信頼区間の下限は 0 を上回っていたことから、申請者は、本剤は、3 回接種後 14 日目以降に発症した、ワクチン関連血清型に起因する重症度を問わな

3 以下、本審査報告書におけるワクチン予防効果の計算式は全て同じ。

い RVGE に対し予防効果を示したと説明している。なお、FAS における予防効果及びその 95%信頼区間は 74.3%[39.5, 90.6]であった。

また、有効性の副次評価項目として、ワクチン関連血清型に起因した重度 RVGE に対する予防効果が検討されている (表 4-4)。RVGE の重症度については、Duffy らの方法 (AJPH, 76:259-263, 1986) を改良したクリニカルスコアシステム (表 4-3) を用い、8 点以下を軽度、9~16 点を中等度、16 点超を重度の RVGE に分類しており、申請者は、本剤はワクチン関連血清型に起因する重度 RVGE に対し有効であった説明している。

表 4-3 クリニカルスコアシステムの要約

点数	症状及び期間をもとに評価し点数を合計する	1点	2点	3点
下痢	1日あたりの回数 ^a	2~4回	5~7回	7回超
	発現日数 ^b	1~4日	5~7日	7日超
嘔吐	1日あたりの回数 ^c	1~3回	4~6回	6回超
	発現日数 ^b	2日	3~5日	5日超
直腸温	直腸温 ^d	38.1~38.2℃	38.3~38.7℃	38.8℃以上
	発現日数 ^b	1~2日	3~4日	5日以上
行動に関する症状	具体的な症状 ^e	むずかる/元気がない	よく眠る/だるそう	発作・痙攣
	発現日数 ^b	1~2日	3~4日	5日以上

- a: 発症期間中における水様便又は通常より緩い便の1日あたりの最大回数とする。
b: いずれかの点数に該当する症状を有する日数。連続した日数でなくてもよい。保護者 (代諾者) からの報告を基に評価する。
c: 発症期間中における嘔吐の1日あたりの最大回数とする。
d: 直腸温換算し、38.1℃以上の最高値とする。
e: 症状が複数記録されていた場合は、最も点数の高い症状を用いて評価する。

表 4-4 3回接種後14日以降に発症したワクチン関連血清型に起因した重度 RVGE に対する予防効果 (PP 解析対象集団)

群	被験者数	総追跡期間 (日)	重度 RVGE 発症例数	予防効果	
				%	95%信頼区間
本剤群	354	65,348	0	100	[55.4, 100]
プラセボ群	355	65,384	10		

安全性について、3回接種のうち、いずれかの接種の後で14日間 (接種当日含む) 以内に認められた有害事象は、本剤群で 49.7% (189/380 例) 及びプラセボ群で 50.1% (191/381 例) であった。特に注目すべき有害事象と定義された事象 (3回接種のうち、いずれかの接種回後7日間に認められた下痢、嘔吐、体温上昇 (直腸温で 38.1℃以上、腋窩温の場合 1.1℃を加算) 及び易刺激性) を表 4-5 に示す。

表 4-5 いずれかの接種回後7日間に発現した特に注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群 N=380		プラセボ群 N=381	
	例数	%	例数	%
下痢	41	10.8	38	10.0
嘔吐	30	7.9	28	7.3
体温上昇 ^a	95	25.1	105	27.6
行動の変化 (易刺激性)	1	0.3	3	0.8

a: 試験期間中に体温測定を実施していない被験者を除いたため、本剤群は 379 例、プラセボ群は 380 例である。

3回接種のうち、いずれかの接種回後14日間の有害事象は、本剤群で49.7% (189/380例) 及びプラセボ群で50.1% (191/381例) であり、副反応は本剤群で14.5% (55/380例) 及びプラセボ群で8.9% (34/381例) であった。本剤群又はプラセボ群のいずれかの群において、1%以上に認められた有害事象を表4-6に示す。

表4-6 いずれかの接種回後14日間に本剤群又はプラセボ群で1%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 N=380				プラセボ群 N=381			
	有害事象		副反応 ^a		有害事象		副反応 ^a	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
下痢	46	12.1	21	5.5	47	12.3	15	3.9
鼻咽頭炎	37	9.7	2	0.5	37	9.7	0	0
嘔吐	31	8.2	16	4.2	29	7.6	13	3.4
発熱	30	7.9	5	1.3	31	8.1	3	0.8
胃腸炎	27	7.1	13	3.4	15	3.9	4	1.0
上気道の炎症	27	7.1	1	0.3	17	4.5	0	0
湿疹	14	3.7	0	0	12	3.1	0	0
便秘	11	2.9	2	0.5	7	1.8	1	0.3
おむつ皮膚炎	9	2.4	0	0	6	1.6	0	0
気管支炎	8	2.1	0	0	8	2.1	0	0
結膜炎	7	1.8	0	0	3	0.8	0	0
乳児湿疹	7	1.8	1	0.3	10	2.6	0	0
乳児吐出	6	1.6	0	0	2	0.5	0	0
鼻漏	5	1.3	0	0	6	1.6	0	0
RSウイルス感染	4	1.1	0	0	2	0.5	0	0
上気道感染	4	1.1	0	0	9	2.4	2	0.5
発疹	2	0.5	0	0	4	1	1	0.3
喘息	1	0.3	0	0	4	1	0	0
咳嗽	1	0.3	0	0	8	2.1	0	0
鼻炎	0	0	0	0	8	2.1	0	0

N：解析対象例数

a：本剤群又はプラセボ群のいずれかに1%以上認められた有害事象について、各症状の副反応を記載した。

重篤な有害事象は、本剤群で7例8件（気管支炎、窒息、肺炎、ウイルス性気管支炎、コクサッキーウイルス性髄膜炎・発熱各1例、RSウイルス細気管支炎2例）及びプラセボ群で9例10件（上気道の炎症、先天性胆管欠損、精神運動制止遅滞、発熱・尿路感染、點頭てんかん、胃腸炎、インフルエンザ、アトピー性皮膚炎、リンパ節炎各1例）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/軽快が確認された。

有害事象による試験中止はプラセボ群に3例（先天性胆管欠損、點頭てんかん、胃腸炎各1例）認められたが、いずれも因果関係を否定された。死亡例が本剤群に1例（RSウイルス細気管支炎）認められたが、治験薬接種との因果関係は否定された。

(2) 海外第II相臨床試験<005試験、実施期間：19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日>

初回接種時に生後2～8ヶ月の健康乳児を対象（目標例数1,890例：第1群365例、第2群、第3群、第5群各315例、第4群265例、プラセボ群315例）に、5価ワクチン（3群）、4価ワクチン（1群）、1価ワクチン（1群）の有効性、免疫原性及び安全性の検討を目的とした、無作為化二重盲検プラセボ対照試験がフィンランドの1施設で実施された。

ヒト-ウシ再集合体 RV の 5 価（第 1 群：G1/G2/G3/G4/P1 型をそれぞれ約 5×10^6 PFU、第 2 群：同じくそれぞれ約 1.6×10^6 PFU、第 3 群：同じくそれぞれ約 5×10^5 PFU）、4 価（第 4 群：G1/G2/G3/G4 型をそれぞれ約 5×10^6 PFU）、1 価（第 5 群：P1 型を約 5×10^6 PFU/再集合体）又はプラセボが、4～8 週間隔で 3 回経口接種され、OPV を除く小児ワクチンの接種制限はされなかった。

本試験には 1,946 例（第 1 群 375 例、第 2 群 328 例、第 3 群 324 例、第 4 群 270 例、第 5 群 327 例、プラセボ群 322 例）が組み入れられ、全例に少なくとも 1 回の接種がされ、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、治験実施計画書からの逸脱等の 450 例を除いた 1,496 例（第 1 群 276 例、第 2 群 237 例、第 3 群 252 例、第 4 群 201 例、第 5 群 268 例、プラセボ群 262 例）が PP 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、初回 RV 流行シーズンにおいてワクチン 3 回接種後 14 日以降に発症した、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した重症度を問わない RVGE に対する予防効果とされた。予防効果は「 $(1 - (\text{本剤群の RVGE 発症例数} / \text{本剤群の総追跡期間}) / (\text{プラセボ群の RVGE 発症例数} / \text{プラセボ群の総追跡期間})) \times 100 (\%)$ 」とされ、結果は表 4-7 のとおりである。第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 5 群の予防効果については、全体としての有意水準を片側 2.5% とするために多重性を考慮して Dunnett & Tamhane の Step-up 法 (*J Amer Stat Assoc*, 87:162-170, 1992) を用いて解析が行われた。即ち 4 つの群の予防効果の p 値について、最大 p 値が 0.025 よりも小さい場合は 4 つの群のすべてで有意差ありと判断することとされ、0.025 以上であった場合には、次 p 値を 0.013 と比較する。さらに 0.009 及び 0.007 を用いて p 値が各値よりも小さくなるまでこの手順を繰り返すこととされた。

表 4-7 3 回接種後 14 日以降に発症した G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する重症度を問わない RVGE に対する予防効果 (PP 解析対象集団)

	5 価			4 価	1 価	プラセボ群
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	第 5 群	
被験者数	276	237	252	201	268	262
RVGE 発症例数	12	8	14	7	20	33
予防効果 (%)	68.0	74.3	57.6	74.0	43.4	-
予防効果の 95%信頼区間	[31.1, 86.4]	[37.9, 91.0]	[11.8, 80.9]	[40.3, 90.3]	[-1.7, 69.2]	-
p 値 ^a	<0.001	<0.001	0.004	-	0.029	-

a: 二項検定 (帰無仮説: 予防効果 ≤ 0 (%))

その結果、第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 5 群のうち最も大きい p 値である 0.029 は 0.025 よりも大きかった。次に、二番目に大きかった p 値である 0.004 は 0.013 よりも小さかった。従って、第 1 群、第 2 群、第 3 群のいずれの群においても予防効果に有意差が認められた。

なお、有効性の副次評価項目として、血清型を問わない RVGE に対する予防効果や、重度 RVGE に対する予防効果（「<審査の概略> (8) 用法・用量、表 4-21」参照）も検討されている。

安全性について、いずれかの接種回後 42 日間の有害事象の要約を表 4-8 に示す。

表 4-8 いずれかの接種回後 42 日間の有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

	5 価			4 価	1 価	プラセボ群 N=322
	第 1 群 N=375	第 2 群 N=327	第 3 群 N=324	第 4 群 N=268 ^a	第 5 群 N=327	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
有害事象	363 (96.8)	317 (96.9)	311 (96.0)	255 (95.1)	316 (96.6)	313 (97.2)
副反応	326 (86.9)	289 (88.4)	281 (86.7)	229 (85.4)	281 (85.9)	279 (86.6)
重篤な有害事象	7 (1.9)	6 (1.8)	7 (2.2)	8 (3.0)	12 (3.7)	5 (1.6)
中止例						
有害事象	14 (3.7)	16 (4.9)	5 (1.5)	12 (4.5)	12 (3.7)	22 (6.8)
副作用	8 (2.1)	9 (2.8)	2 (0.6)	7 (2.6)	11 (3.4)	11 (3.4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)

N: 解析対象者数 n: 該当する有害事象、副反応の認められた被験者数

a: 初回及び 2 回目接種時に 4 価ワクチン、3 回目接種時に 5 価ワクチンを接種された被験者 1 例を除く。当該例に重篤な有害事象は認められず、有害事象による試験中止はされていない

特に注目すべき有害事象と定義された事象 (いずれかの接種回後 7 日間に認められた下痢、嘔吐及び体温上昇: 直腸温相当 38.1°C 以上) を表 4-9 に示す。

表 4-9 いずれかの接種回後 7 日間に発現した特に注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	5 価						4 価 第 4 群 ^a		1 価 第 5 群		プラセボ群	
	第 1 群		第 2 群		第 3 群		n/N	%	n/N	%	n/N	%
	n/N	%	n/N	%	n/N	%						
下痢	216/370	58.4	178/325	54.8	189/321	58.9	150/265	56.6	163/320	50.9	180/316	57.0
嘔吐	56/370	15.1	42/325	12.9	54/321	16.8	46/265	17.4	41/320	12.8	56/316	17.7
体温上昇	181/371	48.8	147/324	45.4	170/324	52.5	115/260	44.2	149/327	45.6	148/320	46.3

N: 少なくとも 1 回の治験薬が接種され追跡が行われた被験者数 (事象毎にいずれかの接種回後 7 日間の安全性情報が得られた被験者数)

n: 該当する有害事象の認められた被験者

a: 初回及び 2 回目接種時に 4 価ワクチン、3 回目接種時に 5 価ワクチンを接種された被験者 1 例を除く。

重篤な有害事象は、いずれの事象も因果関係は否定され、第 2 群の湿疹 2 例 (いずれも転帰は継続) を除いて回復が確認された。

重篤な有害事象による試験の中止は第 4 群で 2 例 (胃腸炎、中耳炎・気道感染・細気管支炎) 認められた。死亡例は認められなかった。

試験期間中、第 3 群に腸重積症が 1 例認められた。本症例は 1 回目接種後 9 日目に腸重積症を発症し、糞便検体からワクチン株は検出されず、外科手術によりその後回復し、治験薬接種との因果関係は否定された。

以上より、5 価ワクチンの忍容性は良好であったため、有効性 (予防効果) の観点で、第 2 群 (5 価ワクチン、各約 1.6×10^6 PFU) の力価を参考に使用期限時の力価が設定された (< 審査の概略 > 「(8) 用法・用量」参照)。

(3) 海外第Ⅲ相臨床試験<006 試験、実施期間: 2001 年 1 月 日~20 年 月 日>

初回接種時に生後 6~12 週目の健康乳児を対象 (目標例数 60,000 例: 各群 30,000 例) に、本剤の有効性及び安全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海外 12 ヶ国 356 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 (RV 総力価 $67.2 \times 10^6 \sim 124 \times 10^6$ 感染単位、G1/G2/G3/G4/P1 各 10^6 感染単位以上) 又はプラセボを、28~70 日の間隔をあげ、3 回経口接種することとさ

れ、3回目接種は生後32週までに行うこととされた。米国併用コホートにおいて、Hib-HB、DTaP、IPV、PCV7が同時接種可とされた。

本試験では、当初に組み入れた60,000例の3回目接種後42日の安全性追跡調査が終了した時点で、効果安全性評価委員会（DSMB：Data and Safety Monitoring Board）により腸重積症に関する事前に規定された主要な仮説に関する統計学的な基準（腸重積症の発症についての相対リスクの95%信頼区間の上限が10未満であること）が満たされているかどうか及び各群の腸重積症を発症した症例数が事前に規定された安全性の閾値を超えないこと（閾値を超えた場合には安全性上の懸念から試験が中止される）の2つが検討され、安全性の閾値を超えていない状況で統計学的な基準が満たされていない場合にはさらに10,000例を組み入れることとされ、腸重積症に関する事前に規定された主要な仮説が満たされるか、または組み入れが100,000例になるまで続けられることとされた。

20██年██月██日に、当初組み入れた60,000例の3回目接種後42日の安全性追跡調査が終了したが、主要な仮説に関する統計学的な基準は満たされておらず、腸重積症に関する事前に規定された安全性の閾値を超えていないことから、DSMBから被験者の組み入れを70,000例まで継続することが勧告され、最終的に69,274例が組み入れられた。本試験は5つのコホート（安全性コホート、詳細な安全性コホート、有効性コホート、台湾コホート、米国での併用コホート）から構成された。安全性コホートには69,274例（本剤群34,644例、プラセボ群34,630例）が無作為化され、そのうち治験薬未接種又は追跡不能であった被験者1,339例を除く67,935例（本剤群33,987例、プラセボ群33,948例）が解析対象とされた。

なお、「安全性コホート」において、治験薬接種後42日間の腸重積症を含めた重篤な有害事象及び副反応、死亡ならびに1回目の来院日から365日以内または治験実施期間の試験終了日の早い方までに認められた腸重積症がそれぞれ検討されている。

また、接種後42日間の非重篤な有害事象、接種後7日間の特に注目すべき有害事象等の詳細な安全性情報を収集するための「詳細な安全性コホート」には9,647例（本剤群4,826例、プラセボ群4,821例）が無作為化され、そのうち治験薬未接種又は追跡不能であった被験者71例を除く9,576例（本剤群4,795例、プラセボ群4,781例）が解析対象とされた。有効性コホートには5,686例（本剤群2,841例、プラセボ群2,845例）が無作為化され、そのうち追跡不能等による1,149例を除く4,537例（本剤群2,220例、プラセボ群2,317例）がModified Intention-to-Treat集団（MITT集団）とされ、さらに治験実施計画書からの逸脱等による1,161例（本剤群627例、プラセボ群534例）を除く4,512例（本剤群2,207例、プラセボ群2,305例）がPP解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、「台湾コホート」には189例、「米国での併用コホート」には1,358例が無作為化された。

有効性の主要評価項目は、3回接種後14日以降最初のRVGE流行シーズン終了までに発症したG1、G2、G3又はG4血清型に起因した重症度を問わないRVGEに対する本剤の予防効果とされた。予防効果は「 $(1 - (\text{本剤群のRVGE発症例数} / \text{本剤群の総追跡期間})) /$

(プラセボ群の RVGE 発症例数/プラセボ群の総追跡期間) ×100 (%)」 とされた。結果を表 4-10 に示す。

表 4-10 3 回接種後 14 日以降に発症した G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した RVGE に対する予防効果 (PP 解析対象集団)

	被験者数	総追跡期間 (日)	RVGE 発症例数	予防効果	
				%	95%信頼区間
本剤群	2,207	623,880	82	74.0	[66.8, 79.9]
プラセボ群	2,305	622,399	315		

RVGE 発症イベントが同一被験者で複数回認められた場合は最初のイベントのみカウントされた。

その結果、予防効果の 95%信頼区間の下限は事前に設定した 35%を上回っていたことから、申請者は、本剤は、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した重症度を問わない RVGE に対して有効であったと説明している。なお、MITT 集団における予防効果及びその 95%信頼区間は、74.2%[67.0, 80.0]であった。

また、有効性の副次評価項目として、重度 RVGE や、医療機関の利用 (入院及び救急受診) を要する RVGE に対する予防効果等が検討されている。

初回の RV 流行シーズンにおける、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する重度 RVGE に対する予防効果 (PP 解析対象集団) 及びその 95%信頼区間は、98.0%[88.3, 100]であり、申請者は、本剤は重度 RVGE に対して有効であったと説明している。

さらに、本剤の医療機関の利用状況への影響を検討するため、医療機関利用の抑制効果を「 $(1 - (\text{本剤群の RVGE による医療機関の利用例数} / \text{本剤群の総追跡期間}) / (\text{プラセボ群の RVGE による医療機関の利用例数} / \text{プラセボ群の総追跡期間})) \times 100 (\%)$ 」と定義し、最大 2 年間の追跡調査を実施した結果、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する RVGE により医療機関を利用した被験者は、本剤群 20/34,035 例、プラセボ群 369/34,003 例であり、医療機関利用の抑制効果とその 95%信頼区間は 94.5% [91.2, 96.6]であった。医療機関利用の抑制効果の 95%信頼区間の下限は 0 を上回っていた。以上の検討から申請者は、本剤が RVGE による医療機関の利用 (入院又は救急受診) に対する抑制効果を示したことから、医療経済的な有用性が期待されると説明している。

安全性の主要評価項目は、「安全性コホート」におけるいずれかの接種回後 42 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、「放射線医学的、外科的、又は剖検所見に基づく確定」に加え、自然整復例を見逃さないため、「超音波診断のみに基づく確定」も含まれた (以下、007、009 試験も同様)。いずれかの接種回後 42 日間に腸重積症を発症した被験者は、本剤群 6/34,002 例及びプラセボ群 5/33,969 例であり、DSMB による複数回の評価に伴う多重性を調整した (Group sequential methods with applications to clinical trials (Chapman and Hall/CRC, 2000)) 相対リスク及び 95%信頼区間は、1.6 [0.4, 6.4]であった。95%信頼区間の上限は事前に設定した 10 を下回っており、プラセボと比較して本剤による腸重積症の発症リスクの上昇は認められなかった。同様にいずれかの接種回後 7、14、60 及び 365 日間についても腸重積の発症リスクの上昇は認められなかった。

また、全体的な安全性は副次評価項目として検討され、「詳細な安全性コホート」及び「安全性コホート」における検討内容を申請者は以下のように説明している。

「詳細な安全性コホート」における、特に注目すべき有害事象と定義された事象（いずれかの接種回後 7 日間に認められた、下痢、体温上昇：直腸温換算で 38.1℃以上、易刺激性及び嘔吐）を表 4-11 に示す。

表 4-11 いずれかの接種回後 7 日間に認められた特に注目すべき有害事象（詳細な安全性コホート）

	本剤群		プラセボ群	
	n/N	%	n/N	%
下痢	666/4,795	13.9	646/4,781	13.5
嘔吐	451/4,795	9.4	465/4,781	9.7
体温上昇（直腸温換算 ^a 38.1℃以上）	1,527/4,474	34.1	1,572/4,470	35.2
易刺激性	575/4,795	12.0	591/4,781	12.4

N：治験薬が接種され追跡が行われた被験者数、n：該当する有害事象の認められた被験者

a：本試験では直腸温 38.1℃以上または腋高温 37.5℃以上が有害事象とされ、体温のデータが得られなかった被験者は体温上昇の解析対象から除外された。

「詳細な安全性コホート」におけるいずれかの接種後 42 日間に有害事象が認められた被験者は、本剤群 84.8%（4,068/4,795 例）、プラセボ群 86.0%（4,113/4,781 例）で、副反応は本剤群 43.2%（2,071/4,795 例）、プラセボ群 44.9%（2,146/4,781 例）であった。本剤群又はプラセボ群のいずれかの群において、5%以上に認められた有害事象を表 4-12 に示す。

表 4-12 いずれかの接種回後 42 日間に本剤群又はプラセボ群で 5%以上に認められた有害事象（詳細な安全性コホート）

	本剤群 N=4,795				プラセボ群 N=4,781			
	有害事象		副反応 ^a		有害事象		副反応 ^a	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
発熱	1,963	40.9	907	18.9	2,058	43.0	908	19.0
上気道感染	1,219	25.4	48	1.0	1,269	26.5	39	0.8
下痢	945	19.7	645	13.5	915	19.1	631	13.2
易刺激性	878	18.3	450	9.4	860	18.0	478	10.0
中耳炎	616	12.8	14	0.3	587	12.3	18	0.4
嘔吐	612	12.8	374	7.8	641	13.4	384	8.0
咳嗽	466	9.7	23	0.5	455	9.5	24	0.5
胃腸炎	457	9.5	228	4.8	466	9.7	235	4.9
鼻炎	299	6.2	2	0.04	286	6.0	3	0.1
鼻閉	291	6.1	11	0.2	292	6.1	14	0.3
鼓腸	272	5.7	112	2.3	280	5.9	130	2.7
鼻咽頭炎	272	5.7	11	0.2	274	5.7	10	0.2
細気管支炎	243	5.1	2	0.04	235	4.9	2	0.04
鼻漏	220	4.6	39	0.8	254	5.3	49	1.0

N：治験薬が接種され追跡が行われた被験者数

a：本剤群又はプラセボ群のいずれかに 5%以上認められた有害事象について、各症状の副反応を記載した。

一方、「安全性コホート」において、いずれかの接種回後 42 日間に重篤な有害事象は、本剤群 2.4%（803/33,987 例）及びプラセボ群 2.5%（859/33,948 例）に認められた。このうち、本剤群又はプラセボ群のいずれかで 0.1%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱（本剤群 0.1%（40 例）及びプラセボ群 0.1%（49 例））、細気管支炎（本剤群 0.6%（212 例）及びプラセボ群 0.7%（241 例））、胃腸炎（本剤群 0.2%（71 例）及びプラセボ群 0.3%（112

例))、肺炎(本剤群 0.1% (45 例) 及びプラセボ群 0.2% (53 例))、尿路感染症(本剤群 0.1% (36 例) 及びプラセボ群 0.1% (28 例)) であった。

重篤な副反応は本剤群 0.1% (46/33,987 例) 及びプラセボ群 0.2% (71/33,948 例) に認められ、プラセボ群よりも本剤群で発現頻度の高かった重篤な副反応は、易刺激性(本剤群 4 例、プラセボ群 2 例)、リンパ節炎、血小板減少症、嘔吐、食物アレルギー、中耳炎、耳下腺炎、ウイルス性呼吸器感染、ウイルス感染、血便排泄、痙攣(以上、本剤群のみで各 1 例) であった。これらの重篤な副反応は、プラセボ群の 1 例(胃腸炎、未回復)を除いて全てその後回復/軽快が確認された。

重篤な有害事象による試験中止は、本剤群 0.2% (78/33,987 例) 及びプラセボ群 0.2% (63/33,948 例) に認められ、うち重篤な副反応による試験中止は、本剤群 13/33,987 例(うち腸重積症 3 例)、プラセボ群 15/33,948 例(うち腸重積症 3 例) に認められた。

全試験期間中に死亡例は 44 例(本剤群 24 例、プラセボ群 20 例)、いずれかの接種回後 42 日間に 25 例(本剤群 14 例、プラセボ群 11 例) に認められた。死因で最も多かったのは乳児突然死症候群 15 例(本剤群 7 例、プラセボ群 8 例) であった。腸重積症・敗血症による死亡例が 1 例認められたが、治験薬接種との因果関係は否定された。本症例は、3 回接種後 96 日目に胃腸炎症状で発症し、98 日目に外科的処置により腸重積症の治療が行われ、99 日目に敗血症による呼吸停止を来し死亡した。

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験<007 試験、実施期間：2002 年 9 月 ■ 日～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日>

初回接種時に生後 6～12 週目の健康乳児を対象(目標例数 1400 例：本剤群 700 例、プラセボ群 700 例) に、使用期限が設定された力価における本剤の有効性、免疫原性及び安全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米国 27 施設及びフィンランド 3 施設で実施された。

本剤(RV 力価約 1.1×10^7 感染単位以下、G1/G2/G3/G4/P1 型各約 2.0×10^6 感染単位以上) 又はプラセボを、28～70 日の間隔をあげ、3 回経口接種することとされ、3 回目接種は生後 32 週目までに行うこととされ、OPV を除いた小児定期接種ワクチンの制限はされなかった。

本試験に組み入れられ、少なくとも 1 回治験薬が接種された 1,310 例(本剤群 650 例、プラセボ群 660 例) が MITT 集団とされた。1,310 例のうち、追跡不能及び治験実施計画書からの逸脱による 3 例を除く 1,307 例(本剤群 649 例、プラセボ群 658 例) が安全性解析対象集団とされ、さらに治験実施計画書からの逸脱等による 192 例を除いた 1,115 例(本剤群 551 例、プラセボ群 564 例) が PP 解析対象集団とされた。PP 解析対象集団が、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、3 回目接種後 14 日以降に発症した G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する重症度を問わない RVGE に対する予防効果とされた。予防効果は「(1 - (本剤群の RVGE 発症例数 / 本剤群の総追跡期間) / (プラセボ群の RVGE 発症例数 / プラセボ群の総追跡期間)) × 100 (%)」 とされた。結果を表 4-13 に示す。

表 4-13 3回接種後 14 日以降に発症した G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した RVGE に対する予防効果 (PP 解析対象集団)

	被験者数	総追跡期間 (日)	RVGE 発症例数	予防効果	
				%	95%信頼区間
本剤群	551	77,929	15	72.5	[50.6, 85.6]
プラセボ群	564	77,037	54		

RVGE 発症イベントが同一被験者で複数回認められた場合は最初のイベントのみカウントされた。

予防効果の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回っていたことから、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した RVGE (重症度を問わない) に対し、有効であったと申請者は説明している。なお、MITT 集団における予防効果及びその 95%信頼区間は、72.5%[50.5, 85.6]であった。

また、有効性の副次評価項目として、重度 RVGE に対する有効性が検討されており、PP 解析対象集団における予防効果及びその 95%信頼区間は 100%[13.0, 100]であったことから、本剤は G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した重度の RVGE に対し、有効であったと申請者は説明している。

安全性について、特に注目すべき有害事象 (いずれかの接種回後 7 日間に認められた、下痢、嘔吐、体温上昇：直腸温換算で 38.1°C 以上、及び易刺激性) を表 4-14 に示す。

表 4-14 いずれかの接種回後 7 日間に認められた特に注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	本剤群 N=649		プラセボ群 N=658	
	発現例数	%	発現例数	%
下痢	67	10.3	71	10.8
嘔吐	57	8.8	52	7.9
体温上昇 (直腸温換算 38.1°C 以上) ^a	186	30.0	151	23.9
易刺激性	105	16.2	112	17.0

a : 体温のデータが得られなかった被験者は解析対象から除外され、本剤群は 621 例、プラセボ群は 631 例とされた。
N : 治験薬が接種され、追跡が行われた被験者数 (本剤群では治験薬が 4 回接種された 1 例を除く)

いずれかの接種回後 42 日間に認められた有害事象は、本剤群 88.3% (573/649 例) 及びプラセボ群 89.8% (591/658 例)、うち副反応は本剤群 45.9% (298/649 例) 及びプラセボ群 49.5% (326/658 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 4-15 に示す。

表 4-15 いずれかの接種回後 42 日間にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 N=649				プラセボ群 N=658			
	有害事象		副反応 ^a		有害事象		副反応 ^a	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
発熱	283	43.6	102	15.7	263	40.0	87	13.2
易刺激性	155	23.9	83	12.8	172	26.1	93	14.1
上気道感染	148	22.8	3	0.5	143	21.7	2	0.3
中耳炎	118	18.2	1	0.2	111	16.9	0	0
下痢	103	15.9	71	10.9	110	16.7	75	11.4
激越	102	15.7	2	0.3	99	15.0	3	0.5
咳嗽	95	14.6	1	0.2	90	13.7	0	0
胃腸炎	90	13.9	44	6.8	106	16.1	53	8.1
嘔吐	80	12.3	52	8.0	77	11.7	43	6.5
鼻炎	69	10.6	0	0	81	12.3	0	0
注射部位疼痛	61	9.4	0	0	62	9.4	0	0
鼻漏	59	9.1	3	0.5	42	6.4	0	0
泣き	53	8.2	26	4.0	52	7.9	23	3.5
鼓腸	51	7.9	34	5.2	49	7.4	25	3.8
結膜炎	49	7.6	1	0.2	46	7.0	0	0
食物の逆流	44	6.8	28	4.3	41	6.2	31	4.7
気道感染	41	6.3	0	0	28	4.3	0	0
鼻閉	39	6.0	0	0	53	8.1	0	0
便秘	35	5.4	5	0.8	35	5.3	5	0.8
インフルエンザ	30	4.6	1	0.2	33	5.0	1	0.2

N: 治験薬が接種され、追跡が行われた被験者数 (本剤群では治験薬が 4 回接種された 1 例を除く)

a: 本剤群又はプラセボ群のいずれかに 5%以上認められた有害事象について、各症状の副反応を記載した。

いずれかの接種回後 42 日間に重篤な有害事象は本剤群 21 例 23 件及びプラセボ群 27 例 30 件に認められ、重篤な副反応は本剤群 1 例 (大葉性肺炎)、プラセボ群 4 例 (便秘、ロタウイルス胃腸炎、胃腸炎・脱水症、腹痛) に認められたが、全てその後回復が確認された。

有害事象による試験中止は 21 例 (本剤群 9 例、プラセボ群 12 例) に認められた。副反応による試験中止は 12 例 (本剤群 7 例: 易刺激性 2 例、鼓腸、下痢、血性下痢、発熱、絶叫各 1 例、プラセボ群 5 例: 易刺激性、下痢各 2 例、食物の逆流) に認められたが、全例でその後回復/改善が確認された。

死亡例が本剤群に 1 例 (乳児突然死症候群) 認められた。

<審査の概略>

(1) 臨床試験データパッケージ

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 029 試験成績から評価されているが、用法・用量の設定、血清型別の予防効果及び発現率の低い有害事象等に関する安全性の説明に海外臨床試験が利用されている。機構は、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することについて、考察するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

1) 医療及び衛生環境について

国内外の医療環境及び衛生環境の差異について、申請者は以下のように説明した。

RV は、先進国・開発途上国の別を問わず、多くの小児が 5 歳までに初感染を経験する。特異的な抗ウイルス療法はなく、臨床試験が実施されたいずれの国においても対症療法としての補液療法が実施される。また、本邦と同様の医療水準及び衛生環境と考えられる (*World Health Statistics*, p47-57, WHO, 2010) 米国、フィンランドの被験者は、主要な海外臨床試験である 006 試験では 85.2% (59,825/70,219 例)、007 試験では 100% (1312/1312 例) を占める。本邦と米国、フィンランドにおいては、RVGE の好発年齢 (米国: 1 歳未満、本邦及びフィンランド: 1 歳代) 及び、RVGE 発症頻度 (臨床試験のプラセボ群における 1,000 人年あたりの発症頻度 029 試験: 159.8、006 試験: 195.7、007 試験: 274.8) は同様であった。また、RV 流行血清型は地域や年度によって異なるものの、国内外で高頻度にみられる血清型は G1、G2、G3 又は G4 型であり (*Fields Virology 4th ed*, 1787-1833, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2001)、029、006 及び 007 試験期間中では、いずれの試験においても G1 型が過半数を占めていた。

以上から、029 試験と海外 006 及び 007 試験が実施された主要な地域において、医療及び衛生環境、試験実施期間中の RVGE 流行血清型及びその治療法に大きな差はないと考えられる。

2) 国内外の臨床試験実施方法の違いについて

国内外の臨床試験実施方法の差異について、申請者は以下のように説明した。

評価資料としたすべての臨床試験において、RVGE の定義 (Per-protocol Case 基準) は、臨床症状及び臨床検査の 2 つの基準を満たした症例とした (「<提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅲ相臨床試験<029 試験>【臨床症状の基準】及び【臨床検査の基準】」参照)。

国内外の臨床試験で、臨床検査の基準として発症後に糞便検体を採取する日数が、海外 005 試験、006 試験及び 007 試験では「14 日以内 (2 回検体を採取し 1 回目は 24 時間以内、2 回目は 24 時間後以降の採取が望ましい)」、国内 029 試験では「7 日以内 (可能な限り 3 日以内に 1 回採取)」と異なるが、RVGE 発症後の RV の排出は通常 1 週間程度とされる (*Lancet*, 351:1844-1848, 1998, *Emerg Infect Dis*, 4:561-570, 1998) ことから、どちらの基準においても RV の糞便中からの消失前に糞便検体を採取することは可能である。糞便検体の回収率は 029 試験: 93.8% (258/275 例)、006 試験: 92.5% (1,735/1,876 例) であり、両試験で同様に RVGE を特定可能であったと考える。

また、海外臨床試験 (005、006 及び 007 試験) 実施時には P 遺伝子型同定法が未確立であったため、G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する RVGE に対する予防効果を主要評価項目としたが、029 試験の主要評価項目は、P 遺伝子型の同定も含めたワクチン関連血清型 (G1、G2、G3、G4 又は G9 など P1A[8]を含む G 型) に起因する RVGE 予防効果とした。この P 遺伝子型同定の有無が本剤の有効性評価に及ぼす影響については、006 試験の血清型を問わ

ないRVGE 予防効果とその95%信頼区間は71.8%[64.5, 77.8]、007 試験では72.7%[51.9, 85.4]と、029 試験のワクチン関連血清型に起因する RVGE 予防効果 74.5%[39.9, 90.6]と同様であり、大きな影響は与えないと考える。

機構は、国内外の臨床試験実施国で疫学的な観点から RVGE 流行状況は同様であり、主要な実施国の医療環境には大きな違いはないとする申請者の説明を了承した。なお、主要評価項目に含まれる血清型は国内外臨床試験で異なるが、血清型及び重症度を問わないRVGE の予防効果は029 試験（75.3%[42.2, 90.9]）であり、006 及び007 試験と同様であった。

以上から、機構は、RVGE に対する予防効果を主に029 試験に基づき評価し、各血清型に対する予防効果及び安全性は海外臨床試験も参考に検討し、評価することは可能と判断した。

(2) 有効性

1) 本剤接種後2回目のRVGE 流行シーズンにおける有効性

RVGE は冬季に流行することが知られており（IASR, 32:61-62, 2011）、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、生後2回目に迎えるRVGE の流行時期における予防効果の持続は重要と考えられる。029 試験においては初回のRV シーズン以降の有効性は検討されていないため、機構は、2回目のRV 流行シーズンにおける本剤の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験（005 試験及び006 試験）では、本剤接種後2回目のRVGE 流行シーズンにおける有効性が検討された。006 試験の2回目RV 流行シーズンにおける、G1、G2、G3又はG4血清型に起因するRVGE に対する本剤の予防効果とその95%信頼区間は以下のとおりであった。

表 4-16 2回目RV 流行シーズンにおけるRVGE 予防効果（PP 解析対象集団）（006 試験）

RV 流行シーズン	RVGE 重症度	群	例数	RVGE 発症例数	総追跡期間 (日)	予防効果	
						%	95%信頼区間
2回目のみ	重症度を問わないRVGE	本剤群	813	36	226,270	62.6	[44.3, 75.4]
		プラセボ群	756	88	206,858		
	重度 ^a RVGE	本剤群	835	2	233,455	88.0	[49.4, 98.7]
		プラセボ群	858	17	238,154		

a：クリニカルスコア16点超

また、005 試験でその後の第Ⅲ相試験における本剤接種量に類似する第2群（G1/G2/G3/G4/P1型を各約 1.6×10^6 PFU含む製剤。1PFUは1～2感染単位に相当）では、G1、G2、G3又はG4血清型に起因するRVGE の予防効果とその95%信頼区間は、本剤接種完了後2回目のRVGE 流行シーズン終了までで、65.4%[41.0, 80.6]であった。

なお、本邦と同様に1歳代にRVGE罹患が多いフィンランドにおける006試験の延長試験において最大3年間医療機関の利用（入院及び救急受診）に対する抑制効果が認められている。

以上から、029試験では本剤接種後2回目のRVGE流行シーズンまでの追跡はされていないものの、本邦においても2回目のRVGE流行シーズンにおいても有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本邦においても、本剤接種完了後2年目のRVGE流行シーズンには、本剤によるRVGE予防効果が期待できると考える。

2) 各血清型のRVGEに対する有効性

機構は、血清型別の有効性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験において、初回RV流行シーズン中にRVGEの発症が認められたG血清型別の有効性は表4-17のとおりであった。

表4-17 本剤3回接種後14日以降の初回RV流行シーズンにおける血清型別RVGE予防効果
(029試験、006試験、007試験) (PP解析対象集団)

血清型	群	重症度を問わないRVGE					重度 ^a RVGE				
		被験者数	総追跡期間(日)	症例数	予防効果		被験者数	総追跡期間(日)	症例数	予防効果	
					%	95%信頼区間				%	95%信頼区間
029試験 ^{b,c}											
G1	本剤	356	65,432	3	81.4	[35.1, 96.5]	356	65,739	0	100	[30.9, 100]
	プラセボ	355	64,782	16			354	65,508	7		
G3	本剤	357	65,521	4	20.0	[-272, 84.1]	356	65,739	0	100	[-3815, 100]
	プラセボ	354	65,548	5			354	65,987	1		
G9	本剤	356	65,739	0	100	[-9.0, 100]	356	65,739	0	100	[-434, 100]
	プラセボ	354	65,632	5			354	65,888	2		
006試験											
G1	本剤	2,206	625,506	72	74.9	[67.3, 80.9]	2,200	631,187	1	97.7	[86.3, 99.9]
	プラセボ	2,296	624,615	286			2,270	646,549	44		
G2	本剤	2,204	632,009	6	63.4	[2.6, 88.2]	2,202	632,372	0	100	[-57.5, 100]
	プラセボ	2,294	656,263	17			2,289	657,347	4		
G3	本剤	2,203	632,662	1	82.7	[-42.6, 99.6]	2,203	632,840	0	100	[-452.8, 100]
	プラセボ	2,288	656,888	6			2,287	657,034	2		
G4	本剤	2,203	632,223	3	48.1	[-143.2, 91.6]	2,202	632,589	0	100	[-3948.0, 100]
	プラセボ	2,288	656,656	6			2,286	656,588	1		
G9	本剤	2,203	632,707	1	65.4	[-331.1, 99.3]	2,203	632,840	0	—	—
	プラセボ	2,287	657,052	3			2,287	657,341	0		
007試験 ^c											
G1	本剤	551	78,125	13	75.8	[55.0, 87.9]	549	78,750	0	100	[13.0, 100]
	プラセボ	564	77,127	53			563	80,685	6		
G3	本剤	551	78,855	2	-105.3	[-12009.3, 89.3]	551	79,051	0	—	—
	プラセボ	562	80,926	1			562	81,016	0		
G9	本剤	551	79,051	0	100	[-3895.1, 100]	551	79,051	0	—	—
	プラセボ	562	80,979	1			561	80,845	0		

a: クリニカルスコア16点超

b: プラセボ群でPIA[8]型の野生型RVが検出されたRVGE症例でG型が特定不能であった1検体は重症度を問わないRVGEの解析から除外した

c: 029試験及び007試験では、G2型及びG4型に起因するRVGEの発症は認められなかった。

全ての試験において、G1型に起因するRVGE（重度及び重症度を問わない）については一貫して有意な予防効果が示された。G1型以外については、RVGE発症例数が少なかったため、有意な予防効果は認められなかった。

一方で、006試験における2回目のRV流行シーズンも含む成績では、G3型に起因する重症度を問わないRVGEは本剤群1/2,167例、プラセボ群11/2,249例に認められ、予防効果は90.6%[95%信頼区間：35.1, 99.8]であった。

また、006試験において、RVGEによる医療機関利用（入院及び救急外来の受診）に対しては、G2型を除き抑制効果が示唆され、RVGEの発症例数が少なかったG2型では抑制効果は示されなかったが、本剤群よりもプラセボ群で医療機関利用が多く認められた（表4-18）。特に、本剤には含まれないG9型でも抑制効果が示唆されており、これはP1A[8]との関連による可能性が高い。以上のことから、すべての血清型において重篤なRVGEに対する本剤の予防効果が示されたと考える。

表 4-18 3回接種後14日以降最大2年間の追跡調査による血清型別のRVGEによる医療機関利用（入院及び救急外来の受診）に対する抑制効果（006試験）（安全性コホート）

血清型	群	被験者数	総追跡期間 (日)	症例数	抑制効果 ^a	
					%	95%信頼区間
G1	本剤	28,645	6,558,640	16	95.1	[91.6, 97.1]
	プラセボ	28,479	6,534,684	328		
G2	本剤	28,641	6,556,176	1	87.6	[-5.3, 98.5]
	プラセボ	28,466	6,523,316	8		
G3	本剤	28,640	6,556,857	1	93.4	[49.4, 99.1]
	プラセボ	28,460	6,526,000	15		
G4	本剤	28,640	6,556,176	2	89.1	[52.0, 97.5]
	プラセボ	28,460	6,523,470	18		
G9	本剤	28,464	6,522,632	0	100	[69.6, 100]
	プラセボ	28,256	6,471,614	14		

a：医療機関利用の抑制効果（%）= $(1 - R_v / R_p) \times 100$

R_v=本剤群におけるRVGEによる医療機関利用率（利用例数/総追跡期間）

R_p=プラセボ群におけるRVGEによる医療機関利用率（利用例数/総追跡期間）

機構は、029試験、006試験及び007試験の結果から、G1型及びG2型に起因する重症度を問わないRVGEに対する本剤の予防効果は示唆されたと考える。また、006及び007試験において流行しておらず発症数が極めて少なかったG4及びG9型に起因するRVGE予防効果の結果は明確ではないものの、本剤3回接種後2年間までの血清型別の医療機関利用に対する抑制効果が示唆されている点も考慮して、G4及びG9血清型についての有効性を現時点で否定するものではないと考える。

(3) 母体から母乳中への移行抗体の本剤接種後の免疫原性及び有効性への影響

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）。機構は、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及び母乳保育の制限の必要性について説明を求め、申請者は以下のよう
に回答した。

本剤の第Ⅲ相臨床試験では、食餌制限（母乳、固形食及び流動食）は実施されなかった。
029 試験では、母乳、人工乳栄養の違いによる本剤の有効性及び免疫原性について検討され
ていないが、006 試験において、母乳栄養のみ、混合栄養、人工乳栄養の別に予防効果が検
討された。本剤 3 回接種完了後 14 日以降の初回 RV 流行シーズンに発症した、G1、G2、
G3 又は G4 血清型に起因した重症度を問わない RVGE の発症頻度、予防効果とその 95%信
頼区間は、母乳のみが 68.0%[53.8, 78.3]（本剤群 19/815 例、プラセボ群 60/817 例）、混合
栄養は 82.2%[72.3, 89.0]（本剤群 24/953 例、プラセボ群 133/947 例）、人工乳栄養は 68.3%
[46.1, 82.1]（本剤群 39/767 例、プラセボ群 122/799 例）であった。006 試験の結果からは母
乳が本剤の有効性に影響するとは考えにくく、特に制限をする必要はないと考える。

機構は、接種時の授乳状況の情報が得られた被験者のみを対象とした結果であり慎重な
評価が必要であると考え、少なくとも、人工乳栄養に比し母乳栄養の有効性に著明な
低下は認められていないことから申請者の回答を了承可能と考える。

(4) 安全性

029 試験においては、接種後 7 日間に認められた特に注目すべき有害事象（下痢、嘔吐、
体温上昇（直腸温で 38.1℃以上）及び易刺激性）及び接種後 14 日間に認められた有害事象
の発現率はプラセボ群と本剤群で同様であり、RS ウイルス細気管支炎による死亡例が 1 例
認められたものの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ける本
剤の安全性については、プラセボ群に比べ注目すべき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) ワクチン株の排出について

①本剤接種後のワクチン株排出と胃腸炎の発症

029 試験では 2 例（初回接種 4 日目、11 日目に各 1 例）に、本剤接種後の糞便へのワク
チン株排出が認められ、006 試験の詳細な安全性コホートの各回接種後 4～6 日間又は有効
性評価目的で糞便検体を採取した被験者のうち、初回接種後は 9.1%（31/341 例）、3 回接
種後は 0.3%（1/364 例）にワクチン株の排出が認められている。機構は、申請者に本剤の
ワクチン株の病原性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

006 試験の詳細な安全性コホートにおいて、本剤接種後の糞便中ワクチン株排出が評価さ
れ、初回接種後の糞便中排出あり（17 例）及びなし（117 例）の被験者において、下痢は
11.8%（2/17 例）及び 6.8%（8/117 例）、嘔吐は 5.9%（1/17 例）及び 6.0%（7/117 例）で、
急性胃腸炎（以下、AGE）の発現とワクチン株の糞便中排出の関連性は認められなかった。

006 試験及び 007 試験においては、本剤初回接種から 3 回接種後 14 日未満の糞便検体の
EIA 検査で RV 抗原陽性の被験者（本剤群 140 例、プラセボ群 76 例）のうち、PCR 検査に

より、本剤群の 62 例はワクチン株、本剤群の 24 例とプラセボ群の 66 例は野生株であることが同定された（残りは PCR 検査陰性又は同定不能）。ワクチン株が同定された被験者 62 例のうち急性胃腸炎（AGE）を発現した 51 例の重症度は、軽度（クリニカルスコア 8 以下）47 例（75.8%）、中等度（同 9 以上 16 以下）4 例（6.5%）及び重度（同 16 超）0 例（0.0%）（重症度基準は「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞」参照、以下、同様）であった。一方、野生株が認められた被験者（90 例：本剤群 24 例、プラセボ群 66 例）のうち AGE を発現した 72 例の重症度は、軽度 34 例（37.8%）、中等度 34 例（37.8%）及び重度 4 例（4.4%）であった。

RVGE の発症機序は主として腸管内でのウイルス複製によるものであるが、本剤は野生株に比しヒト腸管内での複製は減弱しており、野生型 RV による RVGE ほどの強い胃腸炎症状や糞便排出はない。本剤接種後 14 日未満の EIA 検査による RV 抗原陽性の AGE の多くは、感染性のワクチン株が原因である可能性も否定できないが、国内外の臨床試験における下痢、嘔吐等の AGE 症状の発現頻度に本剤群とプラセボ群で大きな違いが認められなかった（＜提出された資料の概略＞表 4-5、表 4-6、表 4-9、表 4-11、表 4-12、表 4-14 及び表 4-15 参照）。

機構は、ワクチン接種後に軽度な AGE が認められる場合があるが、プラセボ群に比べ 3 回接種後 14 日未満の中等度及び重度の胃腸炎は少ないことが示唆されており、忍容可能と考える。

②ワクチン株の排出による水平感染

本剤では、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）。機構は、本剤の水平感染について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記水平感染の報告は、海外で実施した 141,000 例超の 5 歳未満乳幼児を対象とした調査にて認められた本剤被接種者からの報告である。臨床試験では、005 試験においてプラセボ群の 2 回目接種後の糞便検体 1/268 例にワクチン株（P1、G1）排出が認められた。本症例は組み入れられた双生児の一方がプラセボ群、他方が実薬群（第 4 群）に割り付けられたことから、ワクチン株伝播の可能性は否定されなかった。また、006 試験では、伝播の原因は不明であるが、プラセボ群の 1 回目接種後の糞便検体 2/282 例（0.7%）にワクチン株（P1、G3）排出が認められた。006 試験の 1 例で鼓腸が発現したが、胃腸炎及びその他の胃腸障害は認められていない。

以上から、水平感染による RVGE 発症例の頻度は高くないと考えるが、ワクチン株の水平感染は否定できないことから、添付文書にて、「海外の市販後において、ワクチン株のワクチン非接種者への感染が報告されている」旨の注意喚起を行う。

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が、本剤は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、申請者提案の添付文書に加え、情報提供資材でワクチン株ウイルス排出や水平感染に関し、注意喚起することが必要と考える（「(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新たな再集合体の排泄の有無

本剤に含有される各型のヒト-ウシ再集合体 RV が、ヒト体内で HRV と遺伝子再集合を起こし新たな HRV 再集合体を生じたとの報告 (*J Pediatr*, 144:184-190, 2004) や、被接種者の兄弟（非接種者）が RVGE を発症し、糞便検体から本剤に含有される再集合体間の再集合により生じた G1P1A[8]型の再集合体が検出されたとの報告がある (*Pediatrics*, 125:e438-441, 2010)。機構は、本剤接種後の再集合体形成により安全性上の懸念が生じる可能性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

海外臨床試験では、糞便中に複数のワクチン株由来ゲノムがブランクアッセイ又は電気泳動法により検出される事例があり、例えば 006 試験で、本剤接種後の糞便へワクチン株排出が認められ、中等度の胃腸炎を発現した 1 例では、G3 型再集合体のゲノム分節 3 を有する G1 型再集合体の排出が初回接種後 7 日に認められた。しかし、生体内で増殖する間にワクチン株間で再集合体が生じたのか、複数のワクチン株が同時に排出されたのか明確ではない。ワクチン株間の新たな再集合体の生成の有無は、全遺伝子配列の解析のみにより技術的には確認可能であるが、RV の遺伝子再集合は一般的かつ自然な性質であること (*Vaccines 5th ed*, p715, Saunders, Philadelphia, 2008) 等から、確認は行っていない。

なお、再集合体間での再集合であると報告された 1 例 (G1P1A[8]型) は、141,000 人超の 5 歳未満乳幼児を対象とした調査にて検出されたものであり、本剤接種後に AGE が認められているが（「①本剤接種後のワクチン株排出と胃腸炎の発症」参照）、ワクチン株排出期間は初回接種後 1 週間程度に限られていること、ワクチン株と野生株間の再集合体生成の機会は限定的であること、11 のゲノム分節のうち 9~10 の分節がウシ由来である本剤のヒト-ウシ再集合体 RV がヒトへ病原性を示す HRV になるためには再集合にてゲノム分節の多くを HRV と交換することが必要となることから、新たな再集合体により AGE が生じる可能性は極めて低いと考える。

機構は、以下のように考える。

体内で新たな再集合体が生成し、排出される可能性はあるが、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 AGE の増加や重症例の出現等臨床的な問題となった事例は集積されていないことを踏まえると、本剤の忍容性に影響する可能性は低いと考える。しかしながら、初回接種 1 週間後までにワクチンウイルス排出が認められ、ワクチンウイルス排出に伴い軽度の胃腸炎症状を呈する可能性があることから、手洗い等の衛生管理について注意喚起する必要があると考える。製造販売後には、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の必要性について検討することが必要と考える。

2) 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)。機構は、本剤接種後の腸重積症発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①臨床試験における検討

国内 029 試験では腸重積症の発症は認められなかった。006 試験では計 32 例 (本剤群 13 例、プラセボ群 19 例) の腸重積症の確定症例が報告された。いずれかの接種回後 7、14、42、60 及び 365 日間における腸重積症の発症について、接種後 7 日間では本剤群で 1 例、プラセボ群で 0 例、接種後 14 日間では本剤群 1 例、プラセボ群 1 例、接種後 42 日間では本剤群 6 例、プラセボ群 5 例、接種後 60 日間では本剤群 8 例、プラセボ群 6 例、接種後 365 日間では本剤群 12 例、プラセボ群 15 例であった。いずれの期間においても、本剤と関連した腸重積症のリスク増加を示唆するような結果は認められなかった。

いずれの期間においても、本剤と関連した腸重積症発症リスク増加を示唆する臨床的エビデンスは認められなかった。

なお、006 試験では、血便排泄を含む腸重積症様の症状と Rotashield[®]との関連性が示唆された (Pediatrics, 113: e353-359, 2004) ため、詳細な安全性コホートにおいて、「血便排泄」が特に注目すべき有害事象に含められ検討され、本剤のいずれかの接種回後 42 日間における血便の発現率は本剤群 0.6% (28/4,802 例)、プラセボ群 0.6% (30/4,791 例) であり、本剤接種による血便排泄のリスク増加は示唆されなかった。

②製造販売後調査

製造販売後の使用実態下における本剤接種後の腸重積症等、救急外来受診又は入院を要する有害事象のリスクを検討するための安全性観察研究 (019 試験、20 年 月～20 年 月) が米国で実施された。大規模な被保険者集団から得られた保険請求データを用いて、本剤の各回接種後に 30 日間の追跡が実施され、本剤承認前のヒストリカルコホートにおける DTaP 接種後 30 日間を対照とした本剤接種後 30 日間の腸重積症の相対リスクが推定された。

表 4-19 本剤接種後 30 日間における腸重積症の相対リスク

コホート	追跡例数	追跡人年	腸重積症		各々の DTaP コホートに対する本剤コホートの相対リスク及び 95%信頼区間
			発生数	頻度/1,000 人年	
本剤	85,150	17,433	6	0.3	—
DTaP ^a	62,617	12,339	5	0.4	0.8 [0.22, 3.52]
DTaP ^b	100,000	20,938	5	0.2	1.4 [0.37, 5.97]
DTaP ^c	40,000	7,807	3	0.4	0.9 [0.19, 5.54]

a : 本剤コホートの誕生日と接種回数をマッチングさせた 2006 年の DTaP 接種例

b : 2001～2005 年の DTaP 接種例

c : 2004～2005 年の DTaP 接種例

腸重積症の背景罹患率を 0.5/1,000 人年と仮定すると (*J Infect Dis*, 200 Suppl 1:S264-70, 2009、*Pediatr Infect Dis J*, 29:1-5, 2010)、本剤のいずれかの接種回後 30 日間の追跡期間中の腸重積症の予測症例数は 8~9 例となるが、モニタリングの境界値 18 例に対して、実測症例数は 6 例であったことから、本剤と腸重積症には関連性はみられないと結論付けられた。

また、米国疾病予防センター (CDC) が実施する、ワクチン安全性データリンク⁴ (Vaccine Safety Datalink: VSD) プロジェクトにおいて、本剤 650,990 回接種後の最新データによれば、本剤接種例の本剤未接種例に対する腸重積症発症の相対リスクは、接種後 7 日間で 1.15 [0.24, 7.28]、接種後 30 日間で 0.94 [0.49, 1.87]で、リスクの増大は認められていない (Advisory Committee on Immunization Practices Meeting、以下 *ACIP Meeting*; 2009 Oct 22; Atlanta, Georgia, USA)。

以上の①及び②の検討から、臨床試験において腸重積症発症リスクの増加は認められず、製造販売後の検討においても、本剤と腸重積症発現との因果関係は認められないと考える。

③製造販売後安全性情報 (PSUR、2005 年 11 月 28 日～2009 年 11 月 27 日)

2009 年 11 月 27 日までに約 [] ドーズが販売され、NWAES データベース (申請者米国本社社内データベース) への腸重積症の報告は 590 例、うち 515 例が Brighton 症例定義による診断の確実性レベル 1 (*Vaccine*, 22: 569-574, 2004) の腸重積症確定例であった。接種回数情報が得られた 510 例のうち、1 回目接種後に 154 例、2 回目接種後に 202 例、3 回目接種後に 152 例、4 回目接種後に 2 例が発症した。直近の接種から発症までの期間が判明した 552 例のうち、接種後 7 日以内に 137 例、21 日以内に 259 例が発症した。598 件の転帰情報が得られ、5 例が死亡、2 例に後遺症が残った。当該期間における腸重積症の累積報告率は、出荷 100 万接種あたり 16 件であった。

機構は以下のように考える。

海外臨床試験や米国の製造販売後調査結果では明らかな腸重積症リスクの増加は認められていない。また、オーストラリアで実施された本剤接種後の腸重積症発症に関する調査

4 CDC の予防接種安全局と米国の 8 つの大規模管理医療施設 (Managed Care Organizations: MCOs) 及び米国健康保険計画が共同で行っている積極的な予防接種の安全性監視。

においても、本剤 3 回目接種後までの情報を加味すると腸重積症リスクの増加は認められていないが、生後 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満乳児における、本剤 1 回目接種後 7 日間の腸重積症発症例数は 3 例であったのに対して、月齢別の入院データから予測される腸重積症の背景症例数は 0.57 であり、相対リスクとその 95%信頼区間は 5.26 [1.1, 15.4]、同じく 1 回目接種後 21 日間では 3.5 [1.3, 7.6] であり、「ロタリックス®内用液」と同様に 1 回目接種後に一過性の腸重積症リスクの増加が認められるとの報告もあり（ACIP Meeting, Atlanta GA, October 28, 2010、Vaccine, 29:3061-3066, 2011）、現時点で本剤接種と腸重積症発現との因果関係はないと結論づけるまでには至っていないと考える。

また、本邦の腸重積症罹患率は 185/100,000 人年と米国等よりも高い可能性が報告されており（Epidemiol Infect, 143 : 57-61, 2006）、本剤接種後の腸重積症の発現率を海外の情報のみを基に判断することには限界がある。したがって、製造販売時には、オーストラリアで実施された調査結果を添付文書等にて情報提供するとともに、本邦においても、製造販売後調査を実施して本剤接種後の腸重積症の発現を可能な限り把握する等積極的に情報収集を行い、本邦においてこれまでに得られている本剤非接種者の腸重積症発症率との比較検討等により考察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) 早期産児

機構は、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説明を求め、申請者は以下のように回答した。

006 試験の詳細な安全性コホートにおいて、本剤接種後 14 日以降の 1 回目 RV 流行シーズンにおける G1、G2、G3 又は G4 型に起因する RVGE の発症率は、在胎 25～36 週（在胎 36 週以下）の被験者で本剤群 3/75 例、プラセボ群 10/78 例、予防効果は 70.3% [95%信頼区間：-15.4, 94.7] であり、在胎 36 週超の被験者では本剤群 79/2,132 例、プラセボ群 305/2,227 例、予防効果は 74.2% [66.8, 80.1] であった。また、在胎 36 週以下の被験者における本剤接種完了後 2 年間の G1、G2、G3 又は G4 型に起因する RVGE による医療機関の利用に対する抑制効果は、100% [74.2, 100] であった。安全性について、特に注目すべき有害事象の発現頻度は在胎 36 週超と在胎 36 週以下で同様であり（表 4-20）、いずれかの接種回後 42 日間に全身性の重篤な有害事象は在胎 36 週以下の本剤群 55/998 例（5.5%）、プラセボ群 62/1,057 例（5.8%）に認められた。また、死亡例は 36 週以下の本剤群 2/998 例（乳幼児突然死症候群、交通事故）、プラセボ群 2/1,057 例（乳幼児突然死症候群、死因不明）に認められた。

表 4-20 006 試験の早期産児（在胎 36 週以下）におけるいずれかの接種回後 7 日間の特に注目すべき有害事象（詳細な安全性コホート）

	36 週超				36 週以下			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
下痢	726/4636	15.7	715/4623	15.5	20/154	13.0	21/154	13.6
体温上昇 ^a	1479/4329	34.2	1520/4324	35.2	52/137	38.0	54/136	39.7
易刺激性	563/4636	12.1	575/4623	12.4	16/154	10.4	18/154	11.7
嘔吐	436/4636	9.4	450/4623	9.7	16/154	10.4	17/154	11.0

N：治験薬が接種され追跡が行われた被験者数、n：該当する有害事象の認められた被験者

a： $\geq 100.5F(\geq 38.1^{\circ}\text{C})$ 、直腸換算

029 試験において、在胎 36 週以下の被験者に RVGE は認められず、有効性は検討できなかった。接種後 14 日間の有害事象発現率は在胎 36 週以下（本剤群 65.0%（13/20 例）、プラセボ群 63.6%（7/11 例））と在胎 36 週超（本剤群 48.9%（176/360 例）、プラセボ群 49.7%（184/370 例））で在胎 36 週以下の被験者で在胎 36 週超の被験者より有害事象発現率が高かったが、プラセボ群と同程度であり、副反応発現率では在胎週齢群間で同程度であった。また在胎 36 週以下の被験者に特有な有害事象は認められなかった。本剤群の在胎 36 週以下で、死亡例 1 例（RS ウイルス細気管支炎）及び重篤な有害事象 1 例（ウイルス性気管支炎）が報告されたが、いずれも本剤接種との因果関係は否定され、重篤な有害事象の 1 例はその後回復が確認された。

以上から、早期産児への本剤接種における有効性は在胎 36 週超の被験者集団と比較して同程度であり、また安全性プロファイルについても特に問題とされるようなものはなかった。接種時期については、正期産児と同一のプロトコルで実施された上記の試験において、特に安全性上の問題が認められなかったこと、早期産児は RV 感染時に重症化のリスクが高く（*Pediatr Infect Dis J*, 21: 1099-1105, 2002、*Pediatr Infect Dis J*, 27: S11-S19, 2008）、可能な範囲で早期に本剤を接種することが有用であることから、正期産児と同一のスケジュールで接種することが適切であると考えられる。

機構は、006 試験の結果から、本剤の早期産児における RVGE 予防効果は期待でき、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は重要と考える。安全性については、プラセボ群と比較して高い頻度で発現した有害事象は認められなかったことから、早期産児に対しても正期産児と同じ用法・用量で接種すること、また接種時期については、他のワクチン同様に出生後の暦年齢を適用することは可能と考える。

2) 免疫不全

①免疫不全状態の乳児への接種

機構は、免疫不全状態の乳児への本剤接種について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

免疫不全乳児の RV 感染リスクの情報は限られているが、HIV 感染乳児における RVGE の発症頻度及び重篤度は HIV 非感染乳児に比べ悪化しないとの報告がある。また、HIV 感染乳児に Rotarix を接種した試験では、Rotarix は良好な忍容性及び免疫反応であった

(*Pediatric Infect Dis*, 30:125-130, 2011)。免疫機能が低下したものに対する本剤接種については、アジア及びアフリカの乳児を対象に実施した臨床試験（015 試験）において、ケニアで 1,308 例の被験者が組み入れられ、検査を受けた 1,167 例中本剤群 19 例、プラセボ群 11 例が HIV 陽性乳児であった。このうちいずれかの接種回後 14 日間に死亡した被験者は、本剤群 2 例（HIV 感染）、プラセボ群 1 例（HIV 感染）で、治験薬接種との因果関係は否定されている。また、試験の中止に至った重篤な有害事象は本剤群 2 例（熱性感染症：転帰死亡、結核（担当医推定）：転帰死亡）プラセボ群 0 例で、本剤との因果関係は否定されている。現在、HIV 感染者より出生した乳児における本剤の安全性及び免疫原性を検討するための試験（011 試験）がアフリカにおいて実施されており、2013 年に総括報告書が完成予定である。

また、海外製造販売後の使用経験において後述の重症複合型免疫不全症（SCID）の乳児に発症した RVGE 以外に、具体的な懸念となる事象は検出しておらず、免疫不全者への接種により二次感染が生じたという報告はない。

機構は、以下のように考える。

接種時の免疫不全状態に関する情報もなく、015 試験 HIV 感染乳児症例の情報のみから、免疫不全状態の乳児へ接種した場合の有効性及び安全性を評価することは困難であると考えられる。しかしながら、免疫不全状態は病因や重症度が多様であること、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、野生株 RV 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ことは適切ではないと考える。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はあると考えることから、添付文書等でワクチン株ウイルス排出に関して情報提供が必要と考える。また、現在、アフリカで実施中の 011 試験成績が得られ次第、情報提供する必要がある。

②重症複合型免疫不全症（SCID）への接種

海外の製造販売後自発報告において、本剤接種後に SCID と診断された乳児において、ワクチン株の排出を伴う胃腸炎が報告された (*J Allergy Clin Immunol*, 125: 270-271, 2010)。機構は、SCID 乳児への注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦においても、SCID の診断がされる前に本剤が投与される可能性は否定できないが、現在までの海外における製造販売後の使用経験において、本剤接種後に SCID が判明した例で RVGE 以外の懸念される事象は検出されていない (*MMWR*, 59: 687-688, 2010)。また、RVGE による入院率が生後 6 ヶ月から上昇すること及び本邦における SCID の推定発症率は出生 5 万～7 万 5,000 人に 1 人と低い (*小児感染免疫*, 18: 415-419, 2006) ことから、生後 6 ヶ月頃までに本剤の接種を完了しておくことのベネフィットは大きいと考える。また、可能な限り SCID の乳児に接種が行われないう、免疫不全症のおそれがある乳児（近親者に

先天性免疫不全症の者がいる者等) については、添付文書上において接種要注意者として注意喚起を行い、SCID の乳児は接種不相当者とする。

機構は、申請者の判断は適切と考え、SCID の乳児への本剤接種を極力避けるために、免疫不全症のおそれがある者を接種要注意者とすることは必要と考える。また、本剤接種後に SCID が判明した症例の集積報告 (*Vaccine*, 28: 6609-6612, 2010) より、添付文書において、SCID を有する者への本剤接種後にワクチン株に起因する胃腸炎が認められ、ワクチン株が長期間排出される可能性があることも記載するとともに、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必要があると考える。

(6) 臨床的位置づけ

申請者は本邦における本剤の必要性について、以下のように説明した。

RV は感染力が強く、衛生状態を改善しても感染を予防することは困難である (*小児科診療*, 12:2283-2287, 2007)。RVGE に対する特異的な抗ウイルス療法は開発されておらず、脱水症を予防するための補液又は輸液などの対症療法が主な治療法となっている。本邦における RV 感染は年間のべ 120 万回、外来受診は 25 万人、救急外来受診は 10~14 万人、入院は 3 万人、死亡が 10~20 人と推定され (*日本臨床*, 66: 1977-1983, 2008)、死亡例は稀であるが、発症頻度及び入院率が高い疾患である。米国では、本剤が定期接種に組み込まれた 2006 年以降 RVGE 流行開始時期が遅延、流行時期が短縮するとともに、RV 検査をした糞便検体からの RV 検出率も顕著に低下している (*Pediatrics*, 124:465-471, 2009)。

本邦において過去に流行がみられた RV の型は、地域や年によって異なる可能性があるが、G1~G4 及び G9 血清型と多種類にわたっていたとの報告もあり (*化学療法の領域*, 24: 1488-1497, 2008)、G1、G2、G3 及び G4 血清型並びに G9 血清型と関連する P 血清型を含む 5 価ワクチンである本剤は本邦においても有用であると考え。

機構は以下のように考える。

本剤での臨床試験成績では高い予防効果が示されており、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報告がされている (*Vaccine*, 28: 7501-7506, 2010、*Vaccine*, 28: 7507-7513, 2010)。本邦においては RVGE に対して補液等の対症療法が現時点での主たる治療法であり、予防手段としてワクチンは一般に普及はしていないため、本邦においても疾病負担の軽減が期待されると考え、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、国内外の臨床試験の結果より、本剤に含まれる G 血清型に対する有効性が確認されたことに加え、本剤に含まれない G 血清型 (G9 型) に対する有効性も示唆されたこと

して、本剤の効能・効果を「血清型 G1、G2、G3、G4 及び P1A[8]を含む G 型（G9 型等）によるロタウイルス胃腸炎の予防」としている。

機構は、「(2) 有効性について 2) 各血清型の RVGE に対する有効性」のとおり、現在主に流行している血清型に起因する RVGE に対する有効性は認められていることから、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について G 型と P 型を併せて記載することが適切と考える。

(8) 用法・用量

機構は、本剤の用法・用量として、本剤（各血清型 $2.0 \sim 2.8 \times 10^6$ 感染単位以上）を 4 週以上の間隔をおいて 3 回経口接種することとした根拠について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

005 試験において、3 用量の 5 価ワクチンの予防効果の 95%信頼区間は重複していたが、第 3 群の予防効果は他の 2 群と比較して数値的に低かった（表 4-21）。安全性については、プラセボ群と比較して 5 価ワクチンの 3 用量はいずれも有害事象及び副反応の発現頻度及び事象に大きな違いは認められず、忍容性は全般的に良好と考えられ、有効性の結果から使用期限時の力価は第 2 群（各血清型 1.6×10^6 PFU 以上）を目標とすることとされた。005 試験に用いた製剤と以降の試験で使用した製剤は、処方、製造方法及び力価測定原理（005 試験：プラーク法（単位：PFU）、以降の試験：PCR 法（M-QPA 法、単位：感染単位））が異なるが、以降の第Ⅲ相試験で使用した製剤の力価を決定するための有益な情報として 005 試験成績から選択された用量の力価を参考にした。なお、1 PFU は約 1～2 感染単位に相当する。

最終的な力価下限値（ $2.0 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 感染単位/再集合体）は、有効性、安全性を確認した 007 試験に用いた製剤の経時的な力価測定の結果から推測した接種時の力価を踏まえ決定された。なお、総力価の上限値（ 1.16×10^8 感染単位以下）は、006 試験にて安全性が確認された製剤の力価に基づき設定された。

表 4-21 005 試験における本剤接種後の血清中和抗体応答（PP 解析対象集団）

		N	第 1 群 $\geq 5 \times 10^6$ PFU/再集合体	N	第 2 群 $\geq 1.6 \times 10^6$ PFU/再集合体	N	第 3 群 $\geq 5 \times 10^5$ PFU/再集合体
予防効果 [95%信頼区間]	血清型及び重症度を問わない RVGE ^a	276	61.2% [31.9, 78.6]	237	70.5% [43.1, 85.8]	253	53.8% [19.7, 74.2]
	重症度を問わない RVGE	276	68.0% [31.1, 86.4]	237	74.3% [37.9, 91.0]	252	57.6% [11.8, 80.9]
	重症 RVGE	275	100% [46.6, 100]	237	100% [35.6, 100]	251	100% [39.6, 100]

a : G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する RVGE

接種回数については、G1 血清型ヒト-ウシ再集合体ロタウイルスワクチン（WI79-9 株）を用いた Clark らによる臨床試験において、3 回接種した大部分の乳児で 2 回接種した乳児

よりも高い免疫反応（初回接種前と3回接種後の比較でG1血清型に対する血清中和抗体価が3倍以上増加）が認められたとの報告（*Pediatr Infect Dis J*, 23: 206-211, 2004）を参考とし、その後申請者が実施した臨床試験では3回接種法が用いられた。

接種時期については、一般にRVは生後6ヶ月以降24ヶ月までに感染することが多く、生後6ヶ月以降では入院患者数が増加すること（*J Infect Dis*, 177:13-17, 1998、*J Infect Dis*, 192 Suppl 1:106-110, 2005）に加え、生後32週までを対象とした臨床試験における3回目接種後の結果も踏まえ、自然感染による重篤なRVGEの予防のために、生後32週までに本剤3回接種を完了し、RVGE好発年齢の早い段階で免疫を獲得することが重要と考えた。また、臨床試験では、本剤初回接種を生後早い時期（生後6週）に行うことにより、生後3～9ヶ月に自然発症の多い腸重積症の影響を抑えてワクチンの安全性を評価した（「提出された資料の概略」〈3〉海外第Ⅲ相試験〈006試験〉参照）。

以上より、第Ⅲ相臨床試験においては、生後6～12週目に初回接種を開始し、32週齢までに3回接種を完了することとし、006試験及び007試験から本剤の有効性及び安全性が検討され、いずれも忍容性は良好で、RVGEに対する有効性が認められた。日本人乳児に対する029試験においても、海外臨床試験で設定された用法・用量により、同様の有効性及び安全性が確認されたことから、本邦においても上記用法・用量が適切と考えられる。

機構は、申請者の提示した用法・用量を設定することは可能と考える。

（9）他のワクチンとの同時接種等

1) 生ワクチン（OPV及びBCG）

機構は、本剤とOPVを同時接種した際の影響について説明をもとめ、申請者は以下のよう回答した。

海外臨床試験（014試験）において、OPVと本剤の同時接種又は交接種時の免疫原性が評価され、本剤とOPVを3回同時接種してもOPVの免疫原性に影響しなかった。本剤の免疫原性（血清抗RVIgA抗体価（units/mL）同時接種群：156.2、交接種群：290.0）は交接種と比較して若干低下が認められたものの、007試験とほぼ同等の抗体反応（3回接種後の血清抗RVIgA抗体価とその95%信頼区間：200.0[131.9, 303.0]）が得られており、RVGEに対する有効性は十分であると考ええる。また、014試験で使用されたOPVと本邦既承認のOPVはワクチン株及びウイルス量に大きな差はなく、014試験から本剤が本邦既承認のOPV同時接種時に、OPVの免疫原性に干渉しないことを類推可能と考える。

機構は、以下のように考える。

029試験で本剤とOPVの同時接種は評価されていないことに加えて、本邦ではOPVは通常2回接種である。014試験では2回接種後の抗体価は測定されていないこと及び014試験で接種されたOPV及び接種に制限がされなかった小児ワクチン（DTaP、HB等）についても国内既承認ワクチンとは別製剤であることから、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える。したがって、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（DTaP、Hib、PCV7 等）

機構は、本剤と不活化ワクチンを同時接種した際の影響について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

029 試験において、本剤を接種された 761 例のうち、193 例（本剤群 100 例、プラセボ群 93 例）がいずれかの接種回に既承認 DTaP ワクチンを同時接種され（B 型肝炎ワクチンが接種された各群 1 例を除く）、本剤のワクチン関連血清型に起因する RVGE に対する予防効果とその 95%信頼区間は 75.9%[-143, 99.5]であった。また、非同時接種集団と比較して特に頻度の高い有害事象は認められず、DTaP との同時接種における本剤の忍容性に特段の問題はないと考える。006 試験では、同時接種ワクチン（Hib-HB、DTaP、IPV 及び PCV7）に対する免疫原性が検討され、大きな影響は認められず、同時接種された被験者集団における G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因する RVGE の予防効果とその 95%信頼区間は、89.5% [26.5, 99.8]であった。

機構は、現時点で定期接種されている DTaP は本剤と同時接種される可能性が高いと考えること、国内 DTaP 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並びに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本剤との同時接種が考えられる DTaP 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）。

3) 既承認類薬との互換性

機構は、本邦において 2011 年 7 月に同種同効薬（ロタリックス[®]内用液）が承認されているが、本剤とは有効成分、用法・用量が異なることから、添付文書の重要な基本的注意にて、本剤と他のロタウイルスワクチンとの安全性、有効性及び免疫原性に関して互換性を示す情報はないことを注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(10) 製造販売後の検討事項

機構は、(4) 安全性 2) 腸重積症に記載のとおり、本邦においても本剤接種後の腸重積症の発症率を検討するための製造販売後調査の実施が必要であると考え、申請者に検討を求め、申請者は、以下のように回答した。

使用成績調査においては、発現頻度 0.3%の未知の副反応を少なくとも 1 件、95%以上の確率で検出可能となるよう 1,000 例（3,000 回接種）を調査予定例数とした、1 回目接種から 3 回接種後 14 日目までに発現する有害事象を収集する。また、本剤接種後の腸重積症の

発症率を把握する目的で、1回目接種から1歳時までの腸重積症発症の有無及び詳細情報を調査項目とし、10,000例を調査予定例数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、本邦での1歳未満の腸重積症の発症率をNakagomiらの報告(185/100,000人年)から算定した場合は12例程度の症例が確認可能な例数である。なお、本邦の腸重積症の背景発症率についても疫学データの収集が可能か検討を開始した。

機構は、腸重積症に関する特定使用成績調査について申請者の回答を了承した。使用成績調査においては、腸重積症との関連も考慮し、血便排泄に関する発現率を把握することも重要と考える。海外006試験では血便排泄のリスク増加は示唆されていないものの、本剤群の血便排泄が0.6%であったことから(「(4)安全性 2)腸重積症 ①臨床試験における検討」参照)、1,000例を対象とした使用成績調査計画は了承できるものと判断した。なお、これらの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。

また、機構は(9)他のワクチンとの同時接種等の項における議論を踏まえ、現時点で本剤との同時接種が想定される定期接種ワクチンであるDTaPとの同時接種時の本剤とDTaPについて、その免疫原性及び同時接種時の安全性を確認する製造販売後臨床試験の実施を申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

健康乳児を対象に、DTaPと本剤の同時接種及び本剤とDTaPの交接種時のDTaPに含まれる抗原に対する免疫原性について非劣性を評価することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施する。被験者数は計254例(同時接種群:127例、交接種群:127例)とし、本剤接種後は4週間以上、DTaP接種後は2週間以上の間隔をあけて次のワクチンを接種する。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、具体的な同時接種に関する有効性及び安全性の情報(本邦の製造販売後臨床試験成績及びBCGをはじめとするその他のワクチンとの国内外の同時接種実績等)については、情報提供資材等により適切に医療現場へ情報提供がなされるべきと考える。

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、問題となる事項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ものと機構は判断した。

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(5.3.5.1 029 試験)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、問題となる事項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ものと機構は判断した。

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。

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 10 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ロタテック内用液
[一 般 名]	5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 30 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. 有効性及び効能・効果

国内外の臨床試験において、ロタウイルス胃腸炎に対する本剤接種後の予防効果が示されたことから、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」に臨床試験で効果が示唆された血清型を明確にするため「(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」と記載することが適切であるとした機構の判断は専門委員から支持された。

2. 安全性

機構は、提出された国内外の臨床試験において、本剤とプラセボの安全性に差異は認められず、海外製造販売後安全性情報からも、水平感染や新たな再集合体の出現等が問題となる可能性は低いと判断した。また、本剤接種と腸重積症の因果関係の有無については、現時点で明確な結論は出ていないものの、本剤接種によるベネフィットは腸重積症のリスクを上回ると判断した。ただし、本邦において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することが必要であると考え（「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）。さらに、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には、速やかに医療機関を受診するよう注意喚起すること、また、水平感染に関して、添付文書でワクチン株ウイルス排出期間等についての注意喚起が必要であると考え。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

また、免疫不全状態にある者への接種に関して、一律に接種不相当者とする必要はない

との機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員から、接種不相当者として、SCID 同様、本剤接種により重症かつ遷延性の下痢を誘発する可能性のある原発性免疫不全症（抗体欠損症等）者を対象とすることも考慮する必要性について指摘があった。

機構は以下のように考える。

専門委員からの指摘のとおり、免疫不全者への本剤接種に際しては、SCID と同様のリスクが生じる可能性は否定できないものの、製造販売後の海外安全性情報等において SCID 以外の免疫不全症の報告は現時点で報告されておらず、SCID 以外の原発性免疫不全症（抗体欠損症等）を一律に接種不相当者として明記する強い根拠はないと考える。したがって、SCID 以外の原発性免疫不全患者への接種の可否は、ロタウイルス自然感染による胃腸炎の遷延化又は重症化の可能性と、免疫不全の重症度等を考慮し、症例毎に個別の判断をする必要があり、接種要注意者として添付文書にて注意喚起することが適切と考える。

その他、安全性に関する事項として、専門協議において、本邦既承認類薬である「ロタリックス®内用液」と本剤の互換性は確認されておらず、交互相種されないよう注意喚起する必要があるとの指摘があり、機構は、医療従事者ならびに被接種者の保護者に対して、互換性は確認されていないことの情報提供及び交互相種しないことの注意喚起を申請者に求め、申請者は了承した。また、機構は、被接種者の保護者に対して腸重積症を疑う症状出現時には速やかに医療機関を受診するよう情報提供資材等による注意喚起が必要である旨の意見も踏まえ申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

3. 用法・用量

機構は、本剤の用法・用量として、乳児に毎回 2.0mL ($2.0 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 感染単位以上) を 4 週間以上の間隔をおいて 3 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た。この機構の判断は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

本邦における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確認する特定使用成績調査計画案（「審査報告（1）Ⅱ、4. 臨床に関する資料、＜審査の概略＞（10）製造販売後の検討事項」参照）については、専門委員から概ね支持されたものの、以下の意見も出された。

- 本邦における腸重積症発症頻度に関するデータが極めて限られていることから、本剤接種者のみを対象とした調査によって、本剤接種による腸重積症の発症リスクの増減を判断することは困難である。
- 本剤非接種に対する本剤接種による腸重積症発症リスクを評価することが可能となるケースコントロール研究等を国内で実施することが必要である。

- オーストラリアにおいて本剤の相対危険度（Relative Risk）が「ロタリックス[®]内用液」に比し高い傾向が認められている（*Vaccine*, 29:3061-3066, 2011）。

以上の意見を踏まえ、機構は、現在提案されている使用成績調査及び特定使用成績調査に加え、本邦における腸重積症発症リスクを適切に評価することが可能となる調査の必要性も含め検討するよう求め、申請者は以下のように説明した。

オーストラリアの調査結果は、腸重積症発症例数が少なく推定の精度に限界があり、「ロタリックス[®]内用液」と本剤の腸重積症発症リスクを比較し得るデータではないと著者も考察で述べている。また、006 試験、019 試験及びワクチン安全性データリンク（VSD）プロジェクトにおいて得られている情報等、総合的に判断すると、本剤接種後の腸重積症発症リスクが「ロタリックス[®]内用液」より高いという根拠が示されてはいないと考える。さらに、「ロタリックス[®]内用液」の本邦における製造販売後調査に関する公表情報も考慮し、今後、実施を予定している製造販売後調査により、本剤接種後の腸重積症発症の程度は確認可能であり、本剤の忍容性についても一定の評価は可能と考えている。

しかしながら、製造販売業者として、本邦における腸重積症発症率に関するデータは、本剤を含めたロタウイルスワクチンにとって重要な情報であることは認識しており、行政機関、関係学会等により本邦の腸重積症発症率等の調査が実施される場合には協力することを検討する。

機構は、現時点では、特定使用成績調査計画によって腸重積症発症の程度を確認していくとの申請者の考えは一定の理解はできるが、本邦における腸重積症発症率に関して引き続き新たな知見を得るよう積極的に努力すべきと考える。また、機構は、得られた知見等も踏まえ、本剤接種後の腸重積症発症リスクの評価を適切に実施する方策を引き続き検討するよう、申請者に指示し申請者は了承した。

(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 DTaP の同時接種時において、本剤が DTaP の免疫原性及び安全性に与える影響を検討する目的の製造販売後臨床試験が申請者により提示され、当該内容の適切性については、専門委員から支持された。また、本剤と OPV の同時接種の有効性及び安全性は確立していないこと及び BCG に関しては、通常、本剤とは 27 日以上接種間隔をおくことは情報提供資材等により情報提供することとなっており、その適切性については専門委員より支持された。

5. 品質

機構は、新添加物である希釈液（XXXXXXXXXX 培地組成を模倣した溶液）について、安全性確保に必要な規格及び試験方法の設定を求め、申請者より無菌試験、重金属試験、ヒ素試験及び強熱残分試験（又は灰分等の代替法）を希釈液の規格項目として設定すると回答し、機構は了承した。また、希釈液について提出された新添加物の審査資料から、規格及び安

定性については問題が無く、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機構は判断した。

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 週間以上の間隔において 3 回経口接種し、接種量は毎回 2mL とする。