

再審査報告書

令和3年3月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロタリックス内用液
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ロタウイルスによる胃腸炎の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	乳児に通常、4週間以上の間隔をおいて2回経口接種し、接種量は毎回1.5 mLとする。
承 認 年 月 日	平成23年7月1日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロタリックス内用液（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下での本剤の安全性に関する問題点や疑問点の有無を把握する。
重点調査項目	腸重積症に伴う典型症状（腸重積症疑いも含める）、血便
調査方法	中央登録方式
対象者	ロタウイルス胃腸炎の予防を目的とし、本剤が初めて接種された乳児
実施期間	平成 24 年 6 月～平成 27 年 5 月
目標例数	1,500 例
観察期間	本剤各回接種後 31 日間
実施施設数	109 施設
収集例数	1,599 例
安全性解析対象症例数	1,582 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	使用実態下での本剤被接種者の腸重積症発現率を把握する（腸重積症疑いも含める）。
調査方法	中央登録方式
対象者	ロタウイルス胃腸炎の予防を目的とし、本剤が初めて接種された乳児
実施期間	平成 24 年 7 月～平成 28 年 6 月
目標例数	10,000 例
観察期間	本剤各回接種後 31 日間及び 1 歳時点まで
実施施設数	545 施設
収集例数	10,894 例
安全性解析対象症例数	10,815 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 3 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験							
目的	生後 6～12 週の日本人健康乳児において、本剤を同時接種した場合としなかった場合の、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン（以下、「DPT-IPV」）の免疫原性及び安全性を評価する。						
試験デザイン	ランダム化、非盲検、2 群並行比較試験						
対象者	生後 6～12 週の日本人健康乳児						
実施期間	平成 28 年 9 月～平成 29 年 5 月						
用法・用量	本剤は 1.5 mL 経口接種、DPT-IPV は 0.5 mL を皮下接種						
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
	生後	2 カ月	3 カ月	3.5 カ月	4 カ月	4.5 カ月	7 カ月
	同時接種群	本剤	本剤	-	-	-	-
		-	DPT-IPV	-	DPT-IPV	-	DPT-IPV
交互接種群	本剤	-	本剤	-	-	-	
	-	DPT-IPV	-	-	DPT-IPV	DPT-IPV	
観察期間	本剤初回接種後 7 カ月間						
予定例数	292 例（各群 146 例）						
主要評価項目	本剤の同時接種によって、DPT-IPV ワクチンの各抗原の免疫原性に影響が生じないことを確認する。						
接種例数	292 例（各群 146 例）						
安全性解析対象例数	292 例（各群 146 例）						
有効性解析対象例数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ジフテリアトキソイド抗体：278 例 ・ 抗破傷風トキソイド抗体：279 例 ・ 抗百日せき菌毒素（以下「PT」）抗体：279 例 ・ 抗線維状赤血球凝集素（以下、「FHA」）抗体：279 例 ・ 抗ポリオウイルス 1 型抗体：277 例 ・ 抗ポリオウイルス 2 型抗体：255 例 ・ 抗ポリオウイルス 3 型抗体：255 例 						
備考							

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副反応状況

本調査の安全性解析対象症例における副反応発現割合は、19.5%（308/1,582 例）であり、承認時までの試験の副反応発現割合 12.4%（63/508 例）と比較して高かったものの、副反応の種類別では承認時までの試験と比較して発現割合が著しく上昇した副反応はなく、臨床上問題となる所見は認められなかった。また、重篤な副反応の発現割合は、0.5%（8/1,582 例）（血便排泄 6 例、尿路感染 1 例及び多形紅斑 1 例）であったが、転帰はすべて回復であった。本調査におけるいずれかの基本語で 1.0%以上の副反応発現状況は、表 4 のとおりである。

表4 使用成績調査における副反応の発現状況（いずれかの基本語で1.0%以上）

副反応名	発現例数（発現割合%）
胃腸障害	105 (6.6)
下痢	85 (5.4)
嘔吐	25 (1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	106 (6.7)
発熱	106 (6.7)
代謝及び栄養障害	34 (2.1)
食欲減退	34 (2.1)
精神障害	190 (12.0)
気分変化	190 (12.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	43 (2.7)
咳嗽	28 (1.8)
鼻漏	24 (1.5)

MedDRA/J version (21.1)

4.1.2 重点調査項目

本剤の承認審査時に、製造販売後調査において情報収集することが必要である旨が指示された「腸重積症に伴う典型症状（間欠啼泣、粘血便及び多重丸サイン）」並びに「血便」を重点調査項目として収集した。血便排泄が18例21件収集され、そのうち副反応は、6例7件であり、すべて重篤として取り扱われたが、転帰はすべて回復であった。腸重積症に伴う典型症状の報告はなかった。

以上の結果から、本調査において新たな懸念は確認されなかった。

4.2 特定使用成績調査

本剤の承認審査時に、本剤接種後の腸重積症の発現について、製造販売後調査に情報収集することが必要である旨が指示されたことから、本調査において腸重積症（疑いを含む）の発現割合を算出した結果、安全性解析対象症例における腸重積症（疑いを含む）の発現割合は、0.05%（5/10,815例）（腸重積症3例及び腸重積症疑い2例）であった。5例中3例は本剤との関連性が否定されており、5例中2例は本剤との関連性があると判断された。5例とも重篤として取り扱われたが、転帰はすべて回復であった。本調査の腸重積症の発現率は10万人あたり47.5人/年であり、国内における1歳までの自然発症の腸重積症の発症率（10万人あたり143.5～185.1/年）（*Open Journal of Pediatrics* 2013; 3: 311-6、*Epidemiol. Infect* 2006; 134: 57-61等）を考慮して本調査において新たな懸念は確認されなかった。

4.3 製造販売後臨床試験

本試験の安全性解析対象症例における副反応発現割合は52.7%（154/292例）であり、いずれも非重篤の症例であった。

本剤の承認審査時に、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、「DPT ワクチン」）との相互作用について、製造販売後に情報収集することが必要である旨が指示されたことから、表3の用法・用量により接種し、本剤とDPT-IPVの同時接種群及び交互相接種群について、安全性を検討した。その結果、DPT-IPVの初回接種後8日間の局所性特定有害事象*（発赤、疼痛及び腫脹）及びDPT-IPVの初回接種後8日間の全身性特定有害事象の発現割合に臨床的に問題とな

る群間差は認められなかった。DPT-IPV の初回接種後 8 日間における局所性特定有害事象の発現状況は、表 5 のとおりである。

*：本剤は経口接種のため、本剤の初回接種後の局所性特定有害事象は収集していない。

表 5 DPT-IPV の初回接種後 8 日間における局所性特定有害事象の発現状況

有害事象名	発現例数（発現割合%）	
	同時接種群	交互相接種群
発赤	85/147 (57.8)	84/144* ¹ (58.3)
疼痛	32/147 (21.8)	24/144* ¹ (16.7)
腫脹	50/147 (34.0)	44/144* ¹ (30.6)

MedDRA/version (20.1)

*1：安全性解析対象例のうち、1 例において DPT-IPV 未接種

また、本剤の各回接種後 8 日間及び DPT-IPV の初回接種後 8 日間における全身性特定有害事象の発現状況は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりである。

表 6 本剤の各回接種後 8 日間における全身性特定有害事象の発現状況

有害事象名	発現例数（発現割合%）	
	同時接種群	交互相接種群
咳嗽	68/147 (46.3)	72/145 (49.7)
下痢	41/147 (27.9)	49/145 (33.8)
易刺激性／ぐずり	93/147 (63.3)	79/145 (54.5)
食欲低下	27/147 (18.4)	18/145 (12.4)
発熱	54/147 (36.7)	39/145 (26.9)
嘔吐	24/147 (16.3)	30/145 (20.7)

MedDRA/version (20.1)

表 7 DPT-IPV の初回接種後 8 日間における全身性特定有害事象の発現状況

有害事象名	発現例数（発現割合%）	
	同時接種群	交互相接種群
傾眠状態	37/147 (25.2)	39/144* ¹ (27.1)
易刺激性／ぐずり	61/147 (41.5)	59/144* ¹ (41.0)
食欲低下	17/147 (11.6)	18/144* ¹ (12.5)
発熱	31/147 (21.1)	32/144* ¹ (22.2)

MedDRA/version (20.1)

*1：安全性解析対象例のうち、1 例において DPT-IPV 未接種

腸重積症はいずれの群でも認められず、血便は同時接種群 0.3% (1/147 例) 及び交互相接種群 0% (0/145 例) であり、非重篤、転帰は回復であった。

重篤な有害事象は、同時接種群 2.7% (4/147 例) 及び交互相接種群 3.4% (5/145 例) であり、いずれもワクチン接種との因果関係はないと考えられ、転帰はすべて回復又は消失であった。本試験において新たな懸念は確認されなかった。

4.4 副反応及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副反応は 653 例 1,323 件であり、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できる重篤な副

反応は 477 例 752 件、「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応は 315 例 571 件であった。重篤な副反応のうち、200 件以上の副反応は、血便排泄 316 例 333 件及び腸重積症 212 例 215 件であったが、いずれも初回承認時から添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副反応」に記載し注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副反応のうち、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない副反応は 10,839 例 12,199 件であり、重篤な副反応が 15 件以上の副反応は表 8 のとおりであった。

いずれも他の要因も考えられ本剤接種との因果関係が明確ではないことから、現時点では特段の対応は不要と考えるが、今後も同様の事象の発現等について情報収集に努めることとした。

表 8 「接種上の注意」から予測できない主な副反応（重篤な副反応が 15 件以上の副反応）

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
ロタウイルス胃腸炎	76	84	76	84	0	0
腹部腫瘍	65	66	21	22	44	44
痙攣発作	16	18	16	18	0	0

MedDRA/J Version (22.0)

再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない死亡は 10 例 20 件であり、そのうち 2 例以上認められた事象は、心肺停止 5 例、乳児突然死症候群 4 例及び死亡*2 例であった。いずれも原疾患の影響等が疑われ、本剤接種との関連性が明確な死亡例はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討することとした。

*：死因等の詳細が得られていない症例

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 製造販売後臨床試験¹

本剤と DPT-IPV の同時接種群及び交互相接種群において、DPT-IPV ワクチンの 3 回目接種 1 カ月後の血清抗体保有率の群間差（同時接種群－交互相接種群）の結果は、表 9 のとおりであり、表 9 に示すすべての抗原に対する血清抗体保有率の群間差（同時接種群－交互相接種群）の 95%CI の下限は、本試験の達成基準である -10%を上回った。

¹ 本剤の初回承認時に提出された国内第Ⅲ相試験（Rota-056 試験）において、DPT-IPV 及び B 型肝炎ワクチンは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。機構は、国内 DPT 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、本剤との同時接種ワクチンの免疫原性を海外試験成績から説明しようとする申請者の方針に対し、日本人小児において確認することが必要との考えを示した。本試験は、本剤と DPT-IPV ワクチンの同時接種により、DPT-IPV ワクチンの各抗原の免疫原性に影響が生じないことを確認するため計画された。

表 9 同時接種群と交互接種群の血清抗体保有率の比較

抗体	基準濃度	同時接種群			交互接種群			群間差% (同時接種群 - 交互接種群)	
		N	n	%	N	n	%	%	両側 95%CI
抗ジフテリアトキソイド抗体	0.1 IU/mL 以上	141	141	100	137	137	100	0.00	-2.66, 2.74
抗破傷風トキソイド抗体	0.1 IU/mL 以上	141	139	98.6	138	137	99.3	-0.69	-4.39, 2.71
抗 PT 抗体	10 IU/mL 以上	141	135	95.7	138	128	92.8	2.99	-2.70, 9.12
抗 FHA 抗体	10 IU/mL 以上	141	141	100	138	138	100	0.00	-2.66, 2.72
抗ポリオウイルス 1 型抗体	8 ED ₅₀ 以上	140	140	100	137	137	100	0.00	-2.68, 2.74
抗ポリオウイルス 2 型抗体	8 ED ₅₀ 以上	128	128	100	127	127	100	0.00	-2.92, 2.95
抗ポリオウイルス 3 型抗体	8 ED ₅₀ 以上	132	132	100	123	122	99.2	0.81	-2.04, 4.47

N : 抗体濃度の結果が得られた例数

n : 抗体濃度が基準濃度以上であった例数

CI : 信頼区間

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 6 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 10 に示すとおりである。腸重積症について、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副反応」に記載済みであり、現時点では特段の措置を行う必要はないと考えるが、今後も同様の措置等について情報収集に努め、新たな情報を入手した場合は必要に応じて適切に対処する。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① オーストラリアにおけるロタウイルスワクチンによる腸重積症のリスクの増加についての報告 (平成 26 年 5 月) ② フランスにおけるロタウイルスワクチンによる腸重積症に関する報告 (平成 27 年 12 月)
研究報告	① メキシコにおける本剤による腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 23 年 10 月)。 ② オーストラリアにおけるロタウイルスワクチンによる腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 25 年 9 月)。 ③ 米国における食品医薬品局 (FDA) によるロタウイルスワクチンによる腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 25 年 10 月)。 ④ 米国における疾病予防管理センター (CDC) 等によるロタウイルスワクチンによる腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 26 年 2 月)。 ⑤ 米国におけるハーバード大学医学大学院等によるロタウイルスワクチンの腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 26 年 2 月)。 ⑥ データベース解析によるロタウイルスワクチンによる腸重積症のリスク増加についての報告 (平成 29 年 8 月)。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上