

再審査報告書

令和 3 年 8 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロタテック内用液
有 効 成 分 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
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 3 回経口接種し、接種量は毎回 2 mL とする。
承 認 年 月 日	平成 24 年 1 月 18 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

ロタテック内用液（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情報の検出又は確認を行う。
調査方法	中央登録方式
対象者	ロタウイルスによる胃腸炎の予防を目的として、用法・用量に従って、本剤の接種を新規に開始する乳児
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 28 年 2 月
目標例数	1,000 例
観察期間	1 回目接種日から 3 回目接種後 14 日まで
実施施設数	95 施設
収集例数	1,067 例（目標例数：1,000 例）
安全性解析対象例数	1,055 例
有効性解析対象例数	該当なし

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤を接種した乳児における腸重積症の発症率を把握する。
調査方法	連続調査方式
対象者	ロタウイルスによる胃腸炎の予防を目的として、用法・用量に従って、本剤の接種を新規に開始する乳児
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 28 年 11 月
目標例数	10,000 例
観察期間	1 回目接種日から乳児が 12 カ月齢を超える日まで
実施施設数	432 施設
収集例数	10,877 例（目標例数：10,000 例）
安全性解析対象例数	10,770 例
有効性解析対象例数	該当なし

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	日本人健康乳児を対象に、本剤及び百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（以下、「DPT-IPV」）を同時接種した際の免疫原性及び安全性を評価する。						
試験デザイン	無作為化、多施設共同、非盲検						
対象者	生後 6 週以上 11 週未満の日本人健康乳児						
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 26 年 6 月						
用法・用量	本剤は 2 mL を経口接種、DPT-IPV は 0.5 mL を皮下接種						
	＜各群の接種スケジュール＞						
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
	接種推奨月齢	1.5～2	3～3.5	3.5～5	4.5～6	5～6.5	6～7.5
	同時接種群	-	本剤	-	本剤	-	本剤
		-	DPT-IPV	-	DPT-IPV	-	DPT-IPV
	交互接種群	本剤	-	本剤	-	本剤	-
-		DPT-IPV	-	DPT-IPV	-	DPT-IPV	
観察期間	初回来院（Visit 1）から DTP-IPV の 3 回目接種 4～6 週間後（Visit 7）まで						
予定例数	約 190 例						
主要評価項目	DTP-IPV を 3 回目接種 4～6 週間後のジフテリア毒素、破傷風毒素、百日せき毒素（以下、「PT」）及び繊維状赤血球凝集素（以下、「FHA」）、並びに弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する抗体反応陽性の基準を達成した被験者の割合（以下、「抗体陽性率」）。						
接種例数	190 例（同時接種群：94 例、交互接種群：96 例）						
安全性解析対象例数	190 例（同時接種群：94 例、交互接種群：96 例）						
有効性解析対象例数	187 例（同時接種群：93 例、交互接種群：94 例）						

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

本調査の安全性解析対象における副反応¹発現割合は、15.8%（167/1,055 例）であり、承認時までの試験の副反応発現割合 14.5%（55/380 例）と同程度であった。また、重篤な副反応の発現割合は、0.2%（2/1,055 例）（腸重積症 1 例及び発熱 1 例）であり、転帰はいずれも回復であった。本調査における主な副反応（いずれかの基本語で発現割合 0.5%以上）の副反応発現状況は、表 4 のとおりである。

¹ 調査担当医師又は治験担当医師により本剤との因果関係ありと判断された有害事象。

表 4 使用成績調査における主な副反応の発現状況

副反応名	発現例数（発現割合（%））
感染症および寄生虫症	20（1.9）
気管支炎	6（0.6）
胃腸炎	6（0.6）
上咽頭炎	6（0.6）
精神障害	17（1.6）
気分変化	16（1.5）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16（1.5）
上気道の炎症	8（0.8）
胃腸障害	70（6.6）
下痢	50（4.7）
血便排泄	7（0.7）
嘔吐	11（1.0）
皮膚および皮下組織障害	16（1.5）
湿疹	8（0.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	75（7.1）
発熱	70（6.6）

MedDRA/J version (22.1)

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）の発現状況を検討した。その結果、安全性解析対象における腸重積症（疑いを含む）の発現割合は 0.12%（13/10,770 例）（腸重積症 12 例及び腸重積症疑い 1 例）であり、いずれの症例も重篤であったが、当該 13 例の転帰は軽快（1 例）又は回復（12 例）であった。各回接種後 1 週間以内の腸重積症の発現はなく、13 例中 11 例は本剤の最終接種 1 カ月以上が経過していたこと、また、腸重積症の発症リスクが高いとされる 0 歳後半に発現した症例がほとんどであったことから、本剤との関連は明確でないと考える。

4.3 製造販売後臨床試験

本剤の承認時に、本剤と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。平成 24 年 11 月より、DPT ワクチンに不活化ポリオワクチン（以下、「IPV」）を混合した DPT-IPV が定期予防接種に用いられることとなったことから、本試験では、本剤と DPT-IPV を同時接種又は交接種した際の安全性を検討することとした。各 Visit 1～6 後 14 日間における主な有害事象（いずれかの基本語で発現割合 5.0%以上）の発現状況は、表 5 のとおりである。安全性解析対象における有害事象発現割合は、同時接種群 68.1%（64/94 例）、交接種群 86.5%（83/96 例）であった。

表 5 各 Visit 1～6 後 14 日間における主な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（94 例）	交互接種群（96 例）
胃腸障害	30 (31.9)	53 (55.2)
下痢	24 (25.5)	45 (46.9)
乳児吐出	0 (0.0)	6 (6.3)
嘔吐	8 (8.5)	16 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (12.8)	29 (30.2)
注射部位紅斑	2 (2.1)	5 (5.2)
発熱	10 (10.6)	22 (22.9)
感染症および寄生虫症	30 (31.9)	49 (51.0)
気管支炎	5 (5.3)	4 (4.2)
結膜炎	2 (2.1)	6 (6.3)
鼻咽頭炎	7 (7.4)	20 (20.8)
上気道感染	9 (9.6)	12 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (17.0)	21 (21.9)
鼻漏	7 (7.4)	7 (7.3)
上気道の炎症	9 (9.6)	13 (13.5)
皮膚および皮下組織障害	19 (20.2)	24 (25.0)
おむつ皮膚炎	6 (6.4)	9 (9.4)
乳児湿疹	7 (7.4)	7 (7.3)

MedDRA/J version (17.0)

重篤な有害事象は、同時接種群 0 例、交互接種群 2 例（上気道の炎症 1 例及び RS ウイルス肺炎 1 例）であり、いずれも転帰は回復であり、ワクチン接種との因果関係は否定された。本試験において、死亡例は認められなかった。

4.4 副反応及び感染症

再審査期間中に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 382 例 542 件であった。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 229 例 252 件で、5 例以上収集した主な重篤な副反応は、腸重積症 158 例 163 件、発熱 34 例 34 件、下痢 18 例 18 件、嘔吐 13 例 13 件、アナフィラキシー反応 9 例 9 件及び胃腸炎 6 例 6 件であった。いずれも添付文書の「接種上の注意」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 645 例 937 件であり、そのうち重篤な副反応は 196 例 290 件で、6 例以上の重篤な副反応は表 6 のとおりであった。血便排泄 49 例の転帰は、転帰の情報が得られなかった 6 例及び未回復の 1 例を除き、すべて回復又は軽快した。血便排泄については、初回承認時から添付文書の「重要な基本的注意」に腸重積症に関わる血便排泄について記載し、一定の注意喚起をしていることから、現時点で新たな対応は行わず、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。また、ロタウイルス胃腸炎については野生株による感染の可能性、痙攣発作については同時接種ワクチンとの関連も考えられ、血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病及び川崎病は、いずれも収集例数が少なく情報が不十分であることから、現時点では本剤接種との因果関係が明確ではないと考え、今後も情報収集に努めることとした。

表 6 「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 6 例以上の副反応）

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
血便排泄	83	97	49	56	36	41
ロタウイルス胃腸炎	40	41	26	27	14	14
痙攣発作	15	15	15	15	0	0
血小板減少性紫斑病	6	6	6	6	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	8	8	8	8	0	0
川崎病	6	6	6	6	0	0

MedDRA/J Version (22.1)

再審査期間中に転帰が死亡の副反応は 6 例 10 件であり、そのうち 2 例以上認められた事象は、乳児突然死症候群 3 例、心肺停止及び突然死各 2 例であった。いずれも収集例数が少なく死亡に至る経過や死因についての詳細が不明であり、現時点では本剤接種との関連性が明確でないと考えることから、今後も情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤を用いた製造販売後臨床試験の試験結果について、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

本剤と DPT-IPV の同時接種群及び交互接種群における 3 回目接種 4～6 週間後の抗体陽性率は、表 7 のとおりである。ジフテリア毒素、破傷風毒素、百日せき PT 及び FHA、並びに弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する各抗体陽性率は、いずれも、同時接種群と交互接種群の群間差の両側 95%信頼区間（以下、「CI」）の下限が非劣性マージン²－10%²を上回り、同時接種群の交互接種群に対する非劣性が示された。この結果から、本剤と DPT-IPV を同時接種しても、DPT-IPV の各抗原に対する抗体陽性率に影響はないと考えた。

表 7 同時接種群及び交互接種群の抗体陽性率

	抗体反応陽性の基準	同時接種群 (N=96)		交互接種群 (N=96)		群間差 (%) ^{a)} [両側 95%CI]
		n	抗体陽性率 (%)	n	抗体陽性率 (%)	
ジフテリア毒素	≥0.1 IU/mL	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
破傷風毒素	≥0.01 IU/mL	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
百日せき PT	≥10 EU/mL	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
百日せき FHA	≥10 EU/mL	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
弱毒株ポリオウイルス 1 型	NA ≥ 1:8	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
弱毒株ポリオウイルス 2 型	NA ≥ 1:8	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]
弱毒株ポリオウイルス 3 型	NA ≥ 1:8	93	100	94	100	0 [-3.99, 3.95]

N：無作為化された被験者数、n：Per-Protocol 解析対象集団の被験者数、NA：中和抗体価

a) 群間差：同時接種群－交互接種群

² 非劣性マージンは、World Health Organization Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines, Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 800.、及び DPT-IPV の国内第Ⅲ相試験における各抗原の抗体陽性率の結果を参考に、臨床的な観点を考慮して－10%を設定した。

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、回収、出荷停止等の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7件、研究報告は4件であった。措置報告及び研究報告の概要は表8に示すとおりであり、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8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① ポルトガルにおいて本剤接種後の死亡報告を受けて該当ロット番号の使用を一時中止したが、司法解剖の結果等から死亡との因果関係がないと判断され、一時使用中止が解除された報告（平成24年8月） ② 米国において本剤接種後の時間経過と腸重積症の関連性が検討され、その試験結果が本剤の米国添付文書の「警告/接種上の注意」及び「市販後の臨床経験」の項に記載された旨の報告（平成25年6月） ③ 上記②の報告を受け、ドイツ連邦医薬品医療機器庁（以下、「BfArM」）により、ロタウイルスワクチンによる腸重積症に関する安全性情報が発行された報告（平成25年7月） ④ オーストラリアにおいて本剤の添付文書が改訂され、禁忌の項に「腸重積症の既往のある者」が記載され、腸重積症に関する製造販売後調査の結果が記載された旨の報告（平成25年12月） ⑤ ドイツにおけるロタウイルスワクチン接種後の症例分析の結果を受け、BfArMにより腸重積症に関する安全性情報が発行された報告（平成26年4月） ⑥ フランスにおけるロタウイルスワクチン接種後の死亡等の報告を受け、予防接種プログラム導入への提言を一時中止した報告（平成27年5月） ⑦ 英国において妊娠中に免疫抑制療法を受けた母親から生まれた乳児へのロタウイルスワクチン接種に関する注意喚起がなされた旨の報告（平成29年12月）
研究報告	① 米国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26年1月） ② 米国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7月） ③ ドイツ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26年4月） ④ 米国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27年4月）

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