2026年7月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号
876313

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

ロタテック® 内用液

RotaTeq® Oral Solution

剤形	内用液剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	2 mL中に下記の成分を含有する。 G1型ロタウイルス（WI79-9株）：2.2×10^6感染単位以上 G2型ロタウイルス（SC2-9株）：2.8×10^6感染単位以上 G3型ロタウイルス（WI78-8株）：2.2×10^6感染単位以上 G4型ロタウイルス（BrB-9株）：2.0×10^6感染単位以上 P1A［8］型ロタウイルス（WI79-4株）：2.3×10^6感染単位以上
一般名	和名：5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン 洋名：Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：適用外 販売開始年月日：2012月7月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目 5

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
9. 溶出性 6
10. 容器・包装 6
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

Ⅴ．治療に関する項目 8

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 28

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 . 28
2. 薬理作用 28

Ⅶ．薬物動態に関する項目 29

1. 血中濃度の推移 29
2. 薬物速度論的パラメータ 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析 30
4. 吸収 30
5. 分布 30
6. 代謝 30
7. 排泄 30
8. トランスポーターに関する情報 31
9. 透析等による除去率 31
10. 特定の背景を有する患者 31
11. その他 31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . 32

1. 警告内容とその理由 32
2. 禁忌内容とその理由 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 . 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 . 33
5. 重要な基本的注意とその理由 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 34
7. 相互作用 35
8. 副作用 35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 36
10. 過量投与 37

11. 適用上の注意 37
12. その他の注意 38
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 39
1. 薬理試験 39
2. 毒性試験 39
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 40
1. 規制区分 40
2. 有効期間 40
3. 包装状態での貯法 40
4. 取扱い上の注意 40
5. 患者向け資材 40
6. 同一成分・同効薬 40
7. 国際誕生年月日 40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 40
11. 再審査期間 41
12. 投薬期間制限に関する情報 41
13. 各種コード 41
14. 保険給付上の注意 41
Ⅺ. 文献 42
1. 引用文献 42
2. その他の参考文献 42
Ⅻ. 参考資料 43
1. 主な外国での発売状況 43
2. 海外における臨床支援情報 45
XIII. 備考 46
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 46
2. その他の関連資料 46

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロタウイルスは、5 歳未満の乳幼児にみられる重度の下痢の主な原因であり、社会・経済的状態や衛生状態にかかわらず、世界中のほぼすべての小児が感染する [1)]。

ロタウイルスによる胃腸炎は、主に糞口経路で伝播すると考えられており [2)]、感染すると糞便中に多量のウイルスが排出される。さらに、ロタウイルスの感染力は強く、衛生状態の改善や社会基盤の整備のみによって感染伝播を制御することは難しいと考えられている [3)]。そのため、死亡率及び罹患率は発展途上国において非常に高いだけでなく、本邦を含む先進国においても罹患率及び入院率は高く、医療資源に大きな影響を与えている。また、ロタウイルス胃腸炎に対する特異的な抗ウイルス療法は開発されておらず、対症療法が中心であることから [4)]、安全で予防効果の高いロタウイルスワクチンの開発が求められた。

このような背景に加え、ロタウイルスによる最初の感染は主に血清型特異的な反応を誘発すること、また、異なる型に複数回感染を繰り返すことが示されており [5)]、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA は、高頻度にみられる G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］型の再集合体ロタウイルス株を含有する 5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン、ロタテック®を開発した。

海外においては、第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験、そして大規模臨床試験（006 試験）を含む第Ⅲ相臨床試験により、安全性、免疫原性、有効性が確認され、世界 120 以上の国と地域で製造販売承認を取得している（2020 年 7 月現在）。また 2006 年には、米国の予防接種諮問委員会により、米国内の乳児に対する定期予防接種にロタテック®を含めることが推奨された [6)]。

本邦においては、外国臨床試験の結果から設定した用法及び用量を用いて第Ⅲ相臨床試験（029 試験）が実施され、日本人健康乳児に対する有効性及び安全性が確認された。これらの試験結果と外国臨床試験結果を基に承認申請を行い、2012 年 1 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

ロタテック®は、A 群に属する 5 種類のヒト-ウシ再集合体ロタウイルス株（G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］型）からなる多価経口生ワクチンである。

①ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

a) 5 つの血清型に対し、予防効果が示されている。

・ロタテック®は、5 つの血清型 G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含むワクチンである。国内第Ⅲ相臨床試験（029 試験）において、血清型 G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因するロタウイルス胃腸炎の予防効果が示された。（「Ⅴ．5．(4)1)①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞」の項参照）

b) 重度のロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が示されている。

・国内第Ⅲ相臨床試験（029 試験）にて、G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因する重度のロタウイルス胃腸炎の発症を 100%（95%信頼区間：55.4, 100）予防した。また、海外の第Ⅲ相臨床試験（006 試験）にて、血清型 G1、G2、G3 及び G4 に起因する重度のロタウイルス胃腸炎の発症を 98.0%（95%信頼区間：88.3, 100）予防した。（「Ⅴ．5．(4)1)①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞」及び「Ⅴ．5．(4)1)②外国第Ⅲ相臨床試験＜006 試験/Rotavirus Efficacy and Safety Trial（REST）＞」の項参照）

c) ロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診数の抑制効果が示されている。

・海外の臨床試験（006 試験及び FES（Finnish Extension Study））にて、ロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診を最長 3.1 年まで 94.0%（95%信頼区間：91.4, 95.9）抑制することが示された。（「Ⅵ．2．(3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）

②安全性（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

・国内第Ⅲ相臨床試験（029 試験）：生後 6～32 週の乳児において本剤接種後 14 日間に認められた主な副反応は、下痢、嘔吐、胃腸炎、発熱であった。（承認時）（「Ⅴ．5．(4)1)①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞」の項参照）

・外国第Ⅲ相臨床試験（006 試験）：生後 6～32 週の乳児において本剤接種後 42 日間に認められた主な副反応は、発熱、下痢、易刺激性、嘔吐であった。（承認時）（「Ⅴ．5．(4)1)②外国第Ⅲ相臨床試験＜006 試験/Rotavirus Efficacy and Safety Trial（REST）＞」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

・本剤は、経口接種を行うための即時使用が可能な剤形である。（「ⅩⅢ．その他の関連資料」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1.　販売名

(1) 和名

ロタテック®内用液

(2) 洋名

RotaTeq® Oral Solution

(3) 名称の由来

本剤の対象ウイルスである「Rotavirus」から守る（Protect）ことの意味に由来する。

2.　一般名

(1) 和名（命名法）

5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

(2) 洋名（命名法）

Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent

(3) ステム（stem）

該当しない

3.　構造式又は示性式

該当しない

4.　分子式及び分子量

該当しない

5.　化学名（命名法）又は本質

該当しない

6.　慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：V260

Ⅲ．有効成分に関する項目

1.　物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2.　有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3.　有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

定量 PCR に基づいた多価ウイルス力価試験

定量法

定量 PCR に基づいた多価ウイルス力価試験

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

内用液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロタテック®内用液
性状	微黄色～微帯赤黄色の澄明な液剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ロタテック®内用液
pH	6.0～6.7

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、2 mL 中に下記の成分を含有する。

販売名		ロタテック®内用液
有効成分	G1 型ロタウイルス（WI79-9 株）	2.2×10^6 感染単位以上
	G2 型ロタウイルス（SC2-9 株）	2.8×10^6 感染単位以上
	G3 型ロタウイルス（WI78-8 株）	2.2×10^6 感染単位以上
	G4 型ロタウイルス（BrB-9 株）	2.0×10^6 感染単位以上
	P1A［8］型ロタウイルス（WI79-4 株）	2.3×10^6 感染単位以上
添加剤	精製白糖（安定剤）	1,080 mg
	水酸化ナトリウム（pH 調節剤）	2.75 mg
	クエン酸ナトリウム水和物（緩衝剤）	127 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物（安定剤）	29.8 mg
	ポリソルベート 80（安定剤）	0.17～0.86 mg
	ロタウイルス希釈液（希釈剤）*	適量*

* ロタウイルス希釈液は、Ham's F12 と Medium 199 を混合した組成の溶液である。5 種類の原薬とロタウイルス希釈液の合計量は、製剤全体量の 15 vol%となる。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

1 チューブ（2 mL）中に次の弱毒生ロタウイルス株を含有する。

G1 型ロタウイルス（WI79-9 株）　：2.2×10^6 感染単位以上
G2 型ロタウイルス（SC2-9 株）　：2.8×10^6 感染単位以上
G3 型ロタウイルス（WI78-8 株）　：2.2×10^6 感染単位以上
G4 型ロタウイルス（BrB-9 株）　：2.0×10^6 感染単位以上
P1A［8］型ロタウイルス（WI79-4 株）：2.3×10^6 感染単位以上

5. 混入する可能性のある夾雑物

原液製造時の細胞基材（Vero 細胞）に由来する DNA
培地成分に由来するウシ血清、トリプシン及びキモトリプシン

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	光	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	暗所	経口接種用チューブ（LDPE） アルミニウムパウチ包装	24 ヵ月まで安定
			経口接種用チューブ（LDPE）	
苛酷試験（温度）	13～17℃	暗所	経口接種用チューブ（LDPE）	15 日まで安定
	23～27℃	暗所	経口接種用チューブ（LDPE）	65 時間まで安定

LDPE：低密度ポリエチレン
測定項目
　長期保存試験：性状、pH 試験、無菌試験、力価試験
　苛酷試験（13～17℃）：性状、pH 試験、無菌試験、力価試験
　苛酷試験（23～27℃）：性状、pH 試験、力価試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

チューブ　2 mL　1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

経口接種用チューブ：低密度ポリエチレン
保存袋：アルミニウム
箱：紙

11. 別途提供される資材類

「Ⅹ．5．患者向け資材」の項参照

12. その他

製法の概要

本剤は、弱毒生ロタウイルス株（WI79-9 株、SC2-9 株、WI78-8 株、BrB-9 株、WI79-4 株）を、個別に Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来）で培養して製造した単価ワクチン原液を希釈混合し、5 価ワクチンとして調製した液剤である。これらのウイルス株は、2 種類のウイルスが感染した細胞中でそれぞれに由来する遺伝子が再集合するというロタウイルスの性質を用いることにより、ヒト及びウシロタウイルスの親株から生成されたヒト-ウシロタウイルス再集合体である。なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（ウシ胎児血清）、ヒツジの毛由来成分（コレステロール）及びトリプシンを使用している。なお、トリプシンはブタの膵臓由来成分（トリプシン）及びウシの乳由来成分（乳糖）を含む。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤はロタウイルス G1P［8］、G2P［4］、G3P［8］、G4P［8］、G9P［8］に対する予防効果が示唆されている。
5.2 他のウイルスに起因する胃腸炎を予防することはできない。

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 国内及び外国臨床試験の結果から、G1、G2、G3、G4 又は P1A［8］を含む G 血清型（G9 等）に起因したロタウイルス胃腸炎に対する本剤の有効性が確認されている。なお、型の表示は、G 血清型と P 血清型［遺伝子型］を記載した。

5.2 本剤の効能又は効果は、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」である。小児期の胃腸炎の原因となるウイルスは他にも多数存在することから、ロタウイルス以外に起因する胃腸炎に対する本剤の予防効果は認められていないことを記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

（解説）

経口接種すること。注射による接種は行ってはならない。

「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人乳児における用法・用量は、日本人及び外国人健康乳児を対象とした臨床試験成績に基づいて設定した。

外国第Ⅱ相試験（005 試験）において、3 つの異なる力価（高力価：約 5×10^6、中間力価：約 1.6×10^6、及び低力価：約 5×10^5 PFU／再集合体／用量）の 5 価ワクチンの有効性及び安全性を比較検討した。その結果、3 力価ともに 5 価ワクチンの忍容性は全般に良好で、ロタウイルス胃腸炎に対する有効性も確認された。3 つの異なる力価のワクチン予防効果は、高力価が 68.0%（95%信頼区間：31.1%, 86.4%）、中間力価が 74.3%（95%信頼区間：37.9%, 91.0%）及び低力価が 57.6%（95%信頼区間：11.8%, 80.9%）を示し、3 つの力価の 95%信頼区間はそれぞれ重複していることから、力価間のワクチン予防効果に有意差は認められなかった。しかし、低力価におけるワクチン予防効果は、中間力価及び高力価と比べ数値的に低かった。以上の結果から、使用期限を設定する力価は、中間力価を目標とするように選択した。

外国第Ⅲ相試験（007 試験）において、第Ⅱ相試験結果を参考に選択した使用期限を設定する力価（総力価：約 1.1×10^7 感染単位／用量、各再集合体の力価：約 2.0×10^6 感染単位／再集合体／用量）を有する本剤の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤の忍容性は全般的に良好であり、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果が確認された。

さらに、外国第Ⅲ相試験［006 試験（REST）］において、出荷時力価範囲（総力価：67.2×10^6～124×10^6 感染単位／用量）を有する本剤の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤の忍容性は全般的に良好であり、ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果が確認された。

以上の結果から、外国における本剤の力価範囲は、007 試験で接種された使用期限を設定した力価（各再集合体の力価）以上を有し、006 試験で接種された製剤の力価（総力価）を超えない範囲で

設定した。なお，最終的な力価下限値（2.0×10^6～2.8×10^6感染単位／再集合体以上）は 007 試験用製剤の保存後の力価も考慮し決定された。
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（W179-9）を用いた臨床試験において、3 回接種した大部分の乳児で 2 回接種した乳児よりも有意に高い免疫反応（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を参考とし、その後実施した臨床試験では 3 回接種法を用いた [7]。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 接種対象者・接種時期
本剤は生後 6～32 週の間にある乳児に経口接種する。初回接種は 6 週齢以上とし、4 週以上の間隔をおいて 32 週齢までに 3 回経口接種を行う。また早産児においても同様に接種することができる。
なお、初回接種は生後 14 週 6 日までに行うことが推奨されている [1]。
7.2 同時接種
医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。［14.1.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 接種対象者・接種時期
ヒトロタウイルス胃腸炎は主に生後 6 ヵ月以降に発症し、その後、生後 24 ヵ月までの罹患率が高くなっている。また、入院を必要とする重篤なロタウイルス胃腸炎もこの年齢の児に多くなっている。したがって、重篤なロタウイルス胃腸炎の予防には、生後数ヵ月の間に免疫を獲得する必要があることから、国内及び海外の第Ⅲ相試験では、生後 6～12 週目に初回接種が可能な健康乳児において本剤の有効性及び安全性を確認した。また、これらの臨床試験では 32 週齢以上の乳児に対して本剤を接種した経験がないことから、生後 32 週目までに 3 回接種を終了させるよう設定している。
早産児に関しては、国内臨床試験において少数例（本剤群 20 例、プラセボ群 11 例）ではあるものの、在胎 36 週以下で出生した乳児における有害事象の発現率は、本剤群とプラセボ群でおおむね同程度であった。外国臨床試験では、在胎 36 週以下で出生した乳児での本剤の有効性は、在胎 36 週超で出生した乳児と同程度であることが示された。安全性に関しても、在胎 32 週未満を含む、在胎 36 週以下で出生した乳児での本剤の安全性プロファイルは全般的に良好であった。以上の結果から、在胎 36 週以下で出生した健康な乳児への本剤の接種が安全かつ有効であることから、非早産児（在胎 36 週超）と早産児（在胎 36 週以下）に関わらず同一のスケジュールによる予防接種が可能であると考え、「また早産児においても同様に接種することができる。」と記載した。
ロタウイルスワクチンの初回接種時期について、2009 年に公表された米国の予防接種諮問委員会のガイドラインでは、生後 14 週 6 日までに行うことが推奨されており、生後 15 週 0 日以降の初回接種は安全性データが十分ではないことから開始すべきではないとの考えが示されている。また、週齢が高くなるにつれ自然発症による腸重積症が増えることも考慮し、「なお、初回接種は生後 14 週 6 日までに行うことが推奨されている。」を記載した。

＜参考＞
早産児がロタウイルスワクチン接種年齢要件を満たし、臨床的に安定していれば、新生児専用の集中治療室（NICU）や新生児室からの退院時、又は NICU や新生児室から退院後にワクチンは接種可能である [1),8)]。

7.2 同時接種

「定期接種実施要領」の第 1 総論、19　他の予防接種との関係「（2）2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1 つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行う事ができること。」に準拠し記載した。

＜参考＞[9),10)]

外国臨床試験において本剤は沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）（PCV）と同時に接種した場合、ワクチンの免疫応答及び安全性に影響を与えないことが報告されている。

また、国内臨床試験において本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DTaP-sIPV）を同時に接種した場合、DTaP-sIPV の免疫応答及び安全性に影響を与えないことが報告されている。
なお、Bacille Calmette-Guérin（BCG）ワクチンと本剤の同時接種時の免疫原性及び安全性への影響は検討されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料、-：非検討もしくは評価の対象とせず

地域	試験番号	対象	有効性	安全性	免疫原性	試験の概要
国内	029 試験	生後 6～12 週の健康乳児（本剤：380 例、プラセボ：381 例	◎	◎	-	無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
外国	005 試験	生後 2～8 ヵ月の健康乳児（高力価：375 例、中間力価：328 例、低力価：324 例、4 価：270 例、1 価：327 例、プラセボ：322 例）	◎	◎	◎	3 種類の力価の異なる 5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］）ワクチン、4 価（G1、G2、G3 及び G4）ワクチン及び 1 価（P1A［8］）ワクチンに関する無作為化単一施設二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相力価範囲設定試験
	006 試験（REST*）	生後 6～12 週の健康乳児（有効性コホート）本剤：2,834 例、プラセボ：2,839 例（安全性コホート）本剤：34,035 例、プラセボ：34,003 例	◎	◎	◎	5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］）ワクチンに関する無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
	007 試験	生後 6～12 週の健康乳児（本剤：651 例、プラセボ：661 例）	◎	◎	◎	5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］）ワクチンに関する無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
	009 試験	生後 6～12 週の健康乳児（ロット 1：226 例、ロット 2：225 例、ロット 3：229 例、プラセボ：113 例）	-	◎	◎	5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］）ワクチンに関するロットの一貫性を確認するための無作為化多施設共同二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
	014 試験	生後 6～12 週の健康乳児（同時接種：372 例、交互接種：363 例）	-	◎	◎	ロタテックと経口生ポリオウイルスワクチンの同時又は交互接種に関する無作為化多施設共同非盲検第Ⅳ相試験

*REST: Rotavirus Efficacy and Safety Trial

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

外国第Ⅱ相臨床試験＜005 試験＞[11)]

目的：第Ⅲ相試験で使用するヒト-ウシ再集合体ロタウイルスワクチンの力価範囲を設定する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、単一施設、二重盲検、プラセボ対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>フィンランドの健康な乳児（1,946 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>生後 2～8 ヵ月の健康乳児</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td><table><tr><td>群</td><td>血清型</td></tr><tr><td>高力価群</td><td>G1, G2, G3, G4, P1</td></tr><tr><td>中間力価群</td><td>G1, G2, G3, G4, P1</td></tr><tr><td>低力価群</td><td>G1, G2, G3, G4, P1</td></tr><tr><td>4 価群</td><td>G1, G2, G3, G4</td></tr><tr><td>1 価群</td><td>P1</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>-</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>5 種類のワクチン（高力価、中間力価、又は低力価の 5 価、4 価もしくは 1 価）又はプラセボ（以下、治験薬）を 4～8 週間隔で 3 回経口接種（各回 1.0 mL）した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>1) 3 種類の異なる力価の 5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1 血清型）ワクチン及び 1 種類の力価の 1 価（P1 血清型）ワクチンの有効性の評価
2) 全般的に安全で忍容性が良好な少なくとも 1 種類の力価のヒト-ウシ再集合体ロタウイルスワクチンの特定</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>免疫原性：G1 血清型に対する血清中和抗体反応</td></tr>
<tr><td>評価方法</td><td>有効性：以下の 2 つの基準をともに満たす場合をロタウイルス胃腸炎と定義して有効性を評価した。
1) 水様便又は通常より緩い便が 24 時間内に 3 回以上又は強い嘔吐がある場合（急性胃腸炎）
2) 症状発現後 14 日以内に採取した糞便検体中から野性型のロタウイルスが検出される場合

免疫原性：抗体反応は以下の方法で評価した。
ワクチンに含まれる血清型に対する血清中和抗体：血清検体を中和酵素免疫吸着測定法により測定（初回接種前、3 回接種前及び 3 回接種後）</td></tr>
</table>

結果

【主要評価項目】

有効性

5 価ワクチンは、いずれの力価においても G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対して統計学的に有意な予防効果が示された。1 価ワクチンでは、有意な効果は認められなかった。

G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する 5 価、4 価（P1 なし）及び 1 価（P1）ロタウイルスワクチンの主要有効性解析（PP 解析対象集団*）

群	解析対象者数	ロタウイルス胃腸炎陽性者と判定された被験者数	有効性（%［95%信頼区間］）
高力価群	276	12	68.0［31.1, 86.4］
中間力価群	237	8	74.3［37.9, 91.0］
低力価群	252	14	57.6［11.8, 80.9］
4 価群	201	7	74.0［40.3, 90.3］
1 価群	268	20	43.4［-1.7, 69.2］
プラセボ群	262	33	

* 治験実施計画書から逸脱した被験者、評価不能と判断された被験者及び追跡データのない被験者を除外した集団

安全性

いずれかの接種後 42 日目までに発現した安全性のプロファイル及び忍容性は、5 種類のワクチン群及びプラセボ群間でおおむね同様であった。

【副次評価項目】

3 回接種後の G1 血清型に対する血清中和抗体反応は、高力価の 5 価ワクチンほど大きく、1 価ワクチンはプラセボと同様であった。

G1 血清型に対する血清中和抗体の抗体価が 3 倍以上に増加した被験者の割合

群	抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合（%［95%信頼区間］）
高力価群	86.1%［79.5, 91.2］
中間力価群	73.2%［65.3, 80.1］
低力価群	62.0%［54.2, 69.5］
4 価群	84.8%［78.3, 89.9］
1 価群	3.6%［1.3, 7.7］
プラセボ群	1.1%［0.1, 4.0］

以上の結果から、第Ⅲ相試験で使用するヒト-ウシ再集合体ワクチンは、5 価（G1、G2、G3、G4 及び P1 血清型）ロタウイルスワクチンを選択することとした。また、3 種類の力価の 5 価ワクチンの中で、ワクチン予防効果が数値的に高値であり、十分な免疫反応を示し、良好な忍容性が認められた中間力価（1.6×10^6 PFU/再集合体）を参考に用いることとした。

社内資料：外国第Ⅱ相試験［005 試験］（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.3）

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞[12)]

目的：日本人健康乳児における本剤の有効性及び安全性を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人健康乳児 761 例*
*在胎 32～36 週で出生した早産児 31 例（本剤群：20 例、プラセボ群：11 例）を含む</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>初回接種時の年齢が生後 6～12 週目の健康な日本人乳児</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・先天性腹部障害、腸重積症又は腹部手術の既往
・免疫機能障害又はその疑いがある
・経口生ポリオワクチン又は BCG を接種してから 28 日を経過していない</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤又はプラセボ（以下、治験薬）を 28～70 日間隔で 3 回経口接種（各回 2.0 mL）した。3 回目の接種は生後 32 週目までに行った。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性：3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）
安全性：有害事象</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因したロタウイルス胃腸炎（中等度～重度又は重度）</td></tr>
<tr><td>評価方法</td><td>有効性：以下の 2 つの基準をともに満たす場合をロタウイルス胃腸炎と定義して有効性を評価した。
1) 水様便又は通常より緩い便が 24 時間内に 3 回以上又は強い嘔吐がある場合（急性胃腸炎）
2) 症状発現後 7 日以内に採取した糞便検体中から野生型のロタウイルスが検出される場合
ロタウイルス胃腸炎の重症度の判定：Ⅴ．5．(4)1)①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞の＜参考＞クリニカルスコアシステムを参照</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【主要評価項目】
<u>有効性</u>
G1、G2、G3、G4 又は P1A［8］を含む G 血清型（G9 型）に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する予防効果[注1)]は、74.5%（95%信頼区間：39.9, 90.6）であった。

3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する有効性（PP 解析対象集団*）
<table>
<tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>治験薬を接種された被験者数</td><td>380</td><td>381</td></tr>
<tr><td>有効性解析の評価対象例数</td><td>355</td><td>356</td></tr>
<tr><td>有効性の追跡期間の総日数</td><td>64,823</td><td>63,839</td></tr>
<tr><td>ロタウイルス胃腸炎と判定された被験者数</td><td>7</td><td>27</td></tr>
<tr><td>ワクチン予防効果（%）及び 95%信頼区間</td><td>74.5（39.9, 90.6）</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P 値（対立仮説：ワクチン予防効果＞0%）</td><td>＜0.001</td><td>-</td></tr>
</table>
*PP 解析対象集団：治験実施計画書から重大な逸脱をした被験者を除外した集団</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>結果（続き）</td><td>

安全性

本剤の接種後 14 日間に 14.5%（55/380 例）の副反応が認められた。その主なものは下痢 5.5%（21/380 例）、嘔吐 4.2%（16/380 例）、胃腸炎 3.4%（13/380 例）、発熱 1.3%（5/380 例）であった。

副作用の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、本剤群で発現した副作用は、いずれの事象も軽度又は中等度で治験中止に至ることなく、回復又は軽快した。重篤な有害事象は、16 例 18 件（本剤群：7 例 8 件、プラセボ群：9 例 10 件）報告されたが、いずれも治験責任医師等により因果関係は否定された。

有害事象の要約（いずれかの接種後 14 日間）（安全性解析対象集団*）

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">本剤</td><td colspan="2">プラセボ</td></tr>
<tr><td></td><td>n</td><td>（%）</td><td>n</td><td>（%）</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団の被験者数</td><td>380</td><td></td><td>381</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象あり</td><td>189</td><td>（49.7）</td><td>191</td><td>（50.1）</td></tr>
<tr><td>有害事象なし</td><td>191</td><td>（50.3）</td><td>190</td><td>（49.9）</td></tr>
<tr><td>副作用†あり</td><td>55</td><td>（14.5）</td><td>34</td><td>（8.9）</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象あり</td><td>7</td><td>（1.8）</td><td>9</td><td>（2.4）</td></tr>
<tr><td>重篤な副作用あり</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>0</td><td>（0.0）</td></tr>
<tr><td>死亡‡</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>0</td><td>（0.0）</td></tr>
<tr><td>有害事象による中止§</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>3</td><td>（0.8）</td></tr>
<tr><td>副作用による中止</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>0</td><td>（0.0）</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象による中止</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>3</td><td>（0.8）</td></tr>
<tr><td>重篤な副作用による中止</td><td>0</td><td>（0.0）</td><td>0</td><td>（0.0）</td></tr>
</table>

* 治験薬を 1 回以上接種された被験者（761 例）
† 治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」、「確実にあり」と治験責任医師等によって判定された有害事象
‡ 2 回接種後 36 日目に死亡した被験者 1 例が報告されたが、治験責任医師等により因果関係は否定された。
§ 中止＝治験薬接種を中止した被験者

本試験ではフォローアップ期間を含む全試験期間中において重篤な副作用の報告はなく、腸重積の報告もなかった。

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>結果（続き）</td><td>

【副次評価項目】
G1、G2、G3、G4 又は P1A［8］を含む G 血清型（G9 型）に起因した中等度以上のロタウイルス胃腸炎[注 2)] に対する予防効果[注 1)] は 80.2%（95%信頼区間：47.4, 94.1）、重度のロタウイルス胃腸炎[注 2)] に対する予防効果[注 1)] は 100%（95%信頼区間：55.4, 100）であった。

3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因した中等度～重度のロタウイルス胃腸炎（クリニカルスコア：8 点超）に対する有効性（PP 解析対象集団*）

<table>
<tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>有効性解析の評価対象例数
有効性の追跡期間の総日数
ロタウイルス胃腸炎と判定された被験者数</td><td>354
64,793
5</td><td>356
64,022
25</td></tr>
<tr><td>ワクチン予防効果（%）及び 95%信頼区間</td><td>80.2（47.4, 94.1）</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P 値（対立仮説：ワクチン予防効果＞0%）</td><td>＜0.001</td><td>-</td></tr>
</table>

* PP 解析対象集団：治験実施計画書から重大な逸脱をした被験者を除外した集団

3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］を含む G 型（G9 など）に起因した重度のロタウイルス胃腸炎（クリニカルスコア：16 点超）に対する有効性（PP 解析対象集団*）

<table>
<tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>有効性解析の評価対象例数
有効性の追跡期間の総日数
ロタウイルス胃腸炎と判定された被験者数</td><td>354
65,348
0</td><td>355
65,384
10</td></tr>
<tr><td>ワクチン予防効果（%）及び 95%信頼区間</td><td>100.0（55.4, 100.0）</td><td>-</td></tr>
<tr><td>P 値（対立仮説：ワクチン予防効果＞0%）</td><td>＜0.001</td><td>-</td></tr>
</table>

* PP 解析対象集団：治験実施計画書から重大な逸脱をした被験者を除外した集団

</td></tr>
</table>

社内資料：国内第Ⅲ相試験［029 試験］（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.2）

注 1）予防効果＝（1 -（本剤群のロタウイルス胃腸炎発症例数/本剤群の総追跡期間）/（プラセボ群のロタウイルス胃腸炎発症例数/プラセボ群の総追跡期間））× 100（%）

注 2）下痢、嘔吐、発熱及び行動変化の急性胃腸炎症状の程度とその持続期間に基づいて重症度を判定するシステム（クリニカルスコアシステム[13),14)]）により、8 点超を中等度以上、16 点超を重度のロタウイルス胃腸炎と判定。

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

＜参考＞

クリニカルスコアシステム

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

* 症状発現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。
** 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。
*** 症状発現期間中における嘔吐の 1 日あたりの最大回数とする。
\# 直腸温換算し、38.1℃以上の最高値とする。
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。

.社内資料：ロタウイルス胃腸炎の重症度の判定（クリニカルスコアシステム）（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.3E.1.6.2）

②外国第Ⅲ相臨床試験＜006 試験/Rotavirus Efficacy and Safety Trial（REST）＞[15)]

目的：(1) 本剤の 3 回接種後 14 日目以降に発症する G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果を示す。(2) 本剤接種による腸重積症の発症リスクがプラセボと比較して増加しないことを示す。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設・国際共同試験 （米国他 11 ヵ国、356 施設）
対象	健康乳児（69,837 例）
主な登録基準	初回接種時の年齢が生後 6～12 週目の健康乳児
主な除外基準	・免疫機能障害（疑いも含む）あるいは、本剤又はプラセボ（以下、治験薬）接種前 2 週間以内のコルチコステロイドの投与 ・本剤の成分に対する過敏症 ・先天性腹部障害、腸重積症又は腹部手術の既往 ・治験薬初回接種開始前 42 日以内又は試験期間中の経口生ポリオワクチン（OPV）の接種
力価	出荷時力価（67.2×10^6～124×10^6 感染単位/用量）
試験方法	治験薬を、計 3 回、4～10 週（28～70 日）の間隔で経口接種（各回 2.0 mL）した。
主要評価項目	有効性：G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない） 安全性：治験薬各接種後 42 日間に発症した腸重積症

<table>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性： (1) ロタウイルス胃腸炎による医療機関利用の有無
(2) G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因した中等度～重度又は重度のロタウイルス胃腸炎
(3) G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因した血清型別のロタウイルス胃腸炎
安全性： いずれかの接種後 7 日間、14 日間及び 60 日間並びに初回接種後 365 日以内に発症した腸重積症
免疫原性：血清中和抗体反応</td></tr>
<tr><td>評価方法</td><td>有効性：以下の 2 つの基準をともに満たす場合をロタウイルス胃腸炎と定義して有効性を評価した（per-protocol Case 基準）。
(1) 水様便又は通常より緩い便が 24 時間内に 3 回以上又は強い嘔吐がある場合（急性胃腸炎）
(2) 症状発現後 14 日以内に採取した糞便検体中から野生型のロタウイルスが検出される場合
ロタウイルス胃腸炎の重症度の判定：Ⅴ．5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞の＜参考＞クリニカルスコアシステムを参照

免疫原性
本剤に含まれる血清型に対する血清中和抗体を酵素免疫吸着測定法（ELISA）により測定した（初回接種前及び 3 回目接種後）。

安全性：腸重積症の定義は以下のいずれかの基準を満たすこととした。
(1) レントゲン写真又は手術により腸重積症が確認された場合
(2) 剖検時に腸重積症が確認された場合</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【主要評価項目】
<u>有効性</u>
G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎に対するプラセボと比較した本剤の予防効果は 74.0%（95%信頼区間：66.8%, 79.9%）であった。

3 回接種後 14 日目以降に始まった初回ロタウイルス感染シーズンにおける G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する有効性（PP 解析対象集団†）
<table>
<tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>有効性コホート‡で治験薬を接種された被験者数</td><td>2,834</td><td>2,839</td></tr>
<tr><td>有効性解析に含まれた被験者数</td><td>2,207</td><td>2,305</td></tr>
<tr><td>有効性の追跡を実施した日数</td><td>623,880</td><td>622,399</td></tr>
<tr><td>per-protocol Case 基準でロタウイルス胃腸炎と判定された被験者数</td><td>82</td><td>315</td></tr>
<tr><td>ワクチン予防効果（%）及び 95%信頼区間</td><td>74.0
（66.8,79.9）</td><td>---</td></tr>
<tr><td>ワクチン予防効果＞35%の検定に対応する P 値</td><td>＜0.001</td><td>---</td></tr>
<tr><td>結論§</td><td>有効</td><td>---</td></tr>
</table>
† 有効性コホートに組入れられ治験薬の 3 回接種を受けた、試験実施計画書からの逸脱のない被験者
‡ 無作為化された有効性コホート被験者数 5,686 例；本剤群 2,841 例、プラセボ群 2,845 例
§ 信頼区間の下限値が＞35%の場合、有効性に関する統計学的基準を満たすとした。
注：ロタウイルス胃腸炎症例は、陽性イベントが 1 回以上認められた全被験者とした。陽性イベントが同一被験者で複数回認められた場合は 1 回のみカウントし、最初の陽性イベントが発症した日を発症日とした。</td></tr>
</table>

結果（続き）

安全性

本試験では、接種後 42 日間に本剤群で 6 例、プラセボ群で 5 例［相対リスク（95%信頼区間）：1.6（0.4, 6.4）］の腸重積症が発現し、本剤による腸重積症のリスクはプラセボと比較して増加しないことが示された。

腸重積症の確定症例の主要解析（安全性コホート*）
（いずれかの接種後 42 日間）

	本剤	プラセボ
治験薬を接種された被験者†	34,002	33,969
フォローアップを行った被験者	34,002	33,969
腸重積症が確定した被験者：		
1 回接種後	0	1
2 回接種後	4	1
3 回接種後	2	3
調整後の相対リスク及び 95%信頼区間‡	1.6（0.4,6.4）	---
調整後の相対リスク≦10.0 に対応する P 値‡	0.006	---
結論§	プラセボと同様	---

* 無作為割付けされた被験者（カットオフ日までに収集した 69,274 例）
† 治験薬の取り違えにより本剤とプラセボを接種された被験者を除く。治験薬の取り違えにより本剤とプラセボを接種された被験者で腸重積症の確定例はなかった。
‡ 本試験では、2 つの観察期において組入れ中止基準を評価した。腸重積症の症例は、第 1 期では本剤群 6 例、プラセボ群 3 例であり、第 2 期では本剤群 0 例、プラセボ群 2 例であった。
§ 「プラセボと同様」との結論は、安全性に関する基準が満たされた、すなわち腸重積症の相対リスクについて群逐次デザインに関する調整後の 95%信頼区間の上限が 10.0 を超えなかったことを意味する。

【副次評価項目】

有効性

1) 医療機関利用の有無への影響

3 回接種後 14 日目から 2 年間で G1-G4 に起因したロタウイルス胃腸炎による医療機関を利用（救急外来受診及び入院）した被験者は、本剤群が 20 例、プラセボ群が 369 例で、本剤のプラセボと比較した抑制効果は 94.5%（95%信頼区間：91.2, 96.6）であった。〔安全性コホートのうち治験薬接種を受けた全被験者 68,038 例（本剤群 34,035 例、プラセボ群 34,003 例）を対象とした。〕

接種後最大 2 年間のロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する抑制効果‡［%（95%信頼区間）］

G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94.5% (91.2, 96.6)†	95.1% (91.6, 97.1)†	87.6% (-5.3, 98.5)	93.4% (49.4, 99.1)†	89.1% (52.0, 97.5)†	100% (69.6, 100)†

† 有意差あり
‡ 副次評価項目

結果（続き）

2) 3 回接種後 14 日目以降の最初のロタウイルス感染シーズンに発症した G1-G4 血清型に起因した中等度～重度又は重度のロタウイルス胃腸炎に対する有効性

・中等度～重度のロタウイルス胃腸炎に対する本剤の予防効果 : 81.5～81.7%となり、有意に予防することが示された。

・重度のロタウイルス胃腸炎に対する本剤の予防効果 : 98.0%となり、有意なワクチン予防効果が示された。

3) 3 回接種後 14 日目以降に発症した G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎に対する本剤の血清型別の有効性

・G1、G2、G3 又は G4 血清型に起因した血清型別のロタウイルス胃腸炎に対する本剤の予防効果 : G1 血清型が 74.9%（95%信頼区間 : 67.3%, 80.9%）、G2 血清型が 63.4%（95%信頼区間 : 2.6%, 88.2%）、G3 血清型が 82.7%（95%信頼区間 : -42.6%, 99.6%）、G4 血清型が 48.1%（-143.2%, 91.6%）であった。

接種完了後初めてのロタウイルス感染シーズンにおける予防効果注 1)
［%（95%信頼区間）］

		重症度を問わない血清型別の予防効果注 1) §				
重症度を問わない G1-G4 型‡	重度 G1-G4 型注 2) §	G1	G2	G3	G4	G9
74.0% (66.8, 79.9)†	98.0% (88.3, 100)†	74.9% (67.3, 80.9)†	63.4% (2.6, 88.2)†	82.7% (-42.6, 99.6)	48.1% (-143.2, 91.6)	65.4% (-331.1, 99.3)

† 有意差あり
‡ 主要評価項目
§ 副次評価項目

また、翌シーズンまでに発現した G 血清型（G1～G4 型）に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する本剤の予防効果注 1) は 71.3%であった。

安全性

いずれかの接種後 7 日間、14 日間及び 60 日間並びに初回接種後 365 日間において本剤と関連した腸重積症の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。重篤な副作用は 117 例（本剤群 46 例、プラセボ群 71 例）報告された。

本剤接種を受けた生後 6～32 週の乳児において、本剤の接種後 42 日間に 43.2%（2,071/4,803 例）の副反応が認められた。主な副反応は、発熱 18.9%（907/4,803 例）、下痢 13.5%（645/4,803 例）、易刺激性 9.4%（450/4,803 例）、嘔吐 7.8%（374/4,803 例）であった。

<table>
<tr><td>結果（続き）</td><td>
免疫原性
・3 回接種後の G1 血清型に対する血清中和抗体価が 3 倍以上に増加した被験者の割合
本剤群において、G1 血清型に対する血清中和抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合は、81.2%（95%信頼区間：72.9, 87.8）となり、95%信頼区間の下限は事前に規定した 42%を上回り、本剤の免疫原性が確認された。（フィンランドで組み入れられた最初の 300 例の被験者を本試験の免疫原性の解析対象集団（以下、PPI 解析対象集団）として用いた。）

フィンランドで組み入れられた被験者集団における
G1 血清型に対する血清中和抗体反応の要約
（PPI 解析対象集団）
<table>
<tr><td></td><td>本剤</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>初回接種前</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>解析対象被験者数†</td><td>139</td><td>133</td></tr>
<tr><td>GMT（dilution units）及び 95%信頼区間</td><td>17.3（14.2, 21.1）</td><td>19.9（16.4, 24.3）</td></tr>
<tr><td>3 回接種後</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>解析対象被験者数‡</td><td>119</td><td>90</td></tr>
<tr><td>GMT（dilution units）及び 95%信頼区間</td><td>272.7（220.1, 337.8）</td><td>10.7（8.3, 13.8）</td></tr>
<tr><td>3 倍増加（初回接種前から 3 回接種後での比較）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>初回接種前かつ 3 回接種後の解析対象被験者数‡</td><td>117</td><td>89</td></tr>
<tr><td>抗体価が 3 倍以上増加した被験者数（%）</td><td>95（81.2）</td><td>8（9.0）</td></tr>
<tr><td>95%信頼区間</td><td>（72.9, 87.8）</td><td>（4.0, 16.9）</td></tr>
<tr><td>42%以上の検定に対応する P 値</td><td>＜0.001</td><td>---</td></tr>
<tr><td>結論§</td><td>免疫原性あり</td><td>---</td></tr>
</table>
† 治験実施計画書から逸脱した被験者及び臨床検査データに不備のある被験者を除く。
‡ 治験実施計画書から逸脱した被験者、臨床検査データに不備のある被験者、3 回接種後 14 日未満にロタウイルス陽性となった被験者、ロタウイルス陽性となった後に検体が採取された被験者、及び 3 回接種後許容期間（9～33 日）外で検体が採取された被験者を除く。
§「免疫原性あり」との結論は、免疫原性に関する基準が満たされた、すなわち本剤群で G1 血清中和抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合の 95%信頼区間の下限が 42%を上回ったことを意味する。
注：検出限界未満のデータ若しくは「＜」又は「＞」が付記されたデータは、GMT の算出に含めた（統計解析計画書に記載した規則に則り解析）。
GMT = 抗体価の幾何平均
</td></tr>
</table>

社内資料：外国第Ⅲ相試験［006 試験］（2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.4）

注 1）予防効果＝（1 -（本剤群のロタウイルス胃腸炎発症例数/本剤群の総追跡期間）/（プラセボ群のロタウイルス胃腸炎発症例数/プラセボ群の総追跡期間））× 100（%）

注 2）下痢、嘔吐、発熱及び行動変化の急性胃腸炎症状の程度とその持続期間に基づいて重症度を判定するシステム（クリニカルスコアシステム [13),14)]）により、8 点超を中等度以上、16 点超を重度のロタウイルス胃腸炎と判定。

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

③外国第Ⅲ相臨床試験＜007 試験＞[16)]

目的：本剤の 24 ヵ月の有効期間終了時の有効性、安全性及び免疫原性を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康乳児 1,312 例（米国 27 施設、フィンランド 3 施設）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>生後 6～12 週の健康乳児</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>経口生ポリオワクチンを、初回接種前 42 日以内に、又は試験期間中に接種</td></tr>
<tr><td>力価</td><td>総力価は約 1.1×10^7 感染単位/用量</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤群又はプラセボ群に被験者を無作為に 1：1 に割り付け、28～70 日間隔で 3 回経口接種（各回 2.0 mL）した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性：ワクチンを接種後、最初のロタウイル感染スシーズンを通して本剤に含まれる G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：中等度～重度及び重度のロタウイルス胃腸炎
免疫原性：本剤に含まれる血清型に対する血清中和抗体及び血清抗ロタウイルス免疫グロブリン A（IgA）の抗体価
安全性：腸重積を含む臨床上の有害事象</td></tr>
<tr><td>評価方法</td><td>有効性：以下の 2 つの基準をともに満たす場合をロタウイルス胃腸炎と定義して有効性を評価した。
1) 水様便又は通常より緩い便が 24 時間内に 3 回以上又は強い嘔吐がある場合（急性胃腸炎）。
2) 症状発現後 14 日以内に採取した糞便検体中から野生型のロタウイルスが検出される場合。
ロタウイルス胃腸炎の重症度の判定：Ⅴ．5．(4) 1) ①国内第Ⅲ相臨床試験＜029 試験＞の＜参考＞クリニカルスコアシステムを参照

免疫原性：抗体陽転率（3 回接種後約 42 日目の抗体価が初回接種前から 3 倍以上増加した被験者の割合）で評価した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【主要評価項目】
<u>有効性</u>
3 回接種後 14 日以降の最初のロタウイルス感染シーズンにおける、G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎に対する有効性
（PP 解析対象集団*）
<table>
<tr><td rowspan="2">ロタウイルス胃腸炎の重症度</td><td colspan="2">本剤</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>有効性（%）
［95%信頼区間］</td></tr>
<tr><td>発症者数</td><td>追跡期間日数</td><td>発症者数</td><td>追跡期間日数</td><td></td></tr>
<tr><td>重症度を問わない</td><td>15</td><td>77,929</td><td>54</td><td>77,037</td><td>72.5
［50.6, 85.6］</td></tr>
</table>
*プロトコル違反がなかった被験者</td></tr>
</table>

結果（続き）

【副次評価項目】

有効性

3 回接種後 14 日以降の最初のロタウイルス感染シーズンにおける、G1、G2、G3 及び G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎に対する有効性

（PP 解析対象集団*）

ロタウイルス胃腸炎の重症度	本剤		プラセボ		有効性（%）［95%信頼区間］
	発症者数	追跡期間日数	発症者数	追跡期間日数	
中等度～重度	10	78352	42	77,923	76.3［52.0, 89.4］
重度	0	78750	6	80,685	100［13.0, 100］

*プロトコル違反がなかった被験者

免疫原性

3 回接種後の G1 血清型に対する血清中和抗体価の陽転率（抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合）は、本剤群で 56.7%、プラセボ群で 2.7%であった。

3 回接種後の抗ロタウイルス IgA 抗体の陽転率（抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合）は、本剤群では 95.5%、プラセボ群で 12.3%であった。

安全性

各接種後 42 日目までに有害事象を 1 件でも報告した被験者の割合は、本剤群で 88.3%、プラセボ群で 89.8%であった。安全性のプロファイル及び忍容性は両群でおおむね同様であり、高頻度にみられた有害事象は発熱、易刺激性、上気道感染であった。重篤な副作用が 5 例（本剤群 1 例、プラセボ群 4 例）報告された。

腸重積症の発症例の報告はなかった。本剤群で 1 例の死亡が報告されたが、死因は乳幼児突然死症候群とされており、ワクチン接種との因果関係は否定されている。

（安全性解析対象集団：本剤又はプラセボを少なくとも 1 回接種された被験者）

Block SL, et al. Pediatrics. 2007; 119(1): 11-8.

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

④外国第Ⅲ相臨床試験＜009 試験＞ロットの一貫性確認試験 [17)]

目的：本剤の最終製造工程で製造されたロットの一貫性を確認する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験（米国の 10 施設）
対象	健康乳児（793 例）
主な登録基準	初回接種時の年齢が生後 6～12 週の健康乳児
主な除外基準	・免疫機能障害（疑いも含む）あるいは、本剤又はプラセボ（以下、治験薬）接種前 2 週間以内のコルチコステロイドの投与。 ・本剤の成分に対する過敏症。 ・先天性腹部障害、腸重積症又は腹部手術の既往。 ・治験薬接種開始前 42 日以内又は試験期間中の経口生ポリオワクチン（OPV）の接種。
試験方法	本剤であるロット 1 群、ロット 2 群、ロット 3 群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：2：1 で無作為に割り付け、28～70 日間隔で 3 回経口接種（各回 2.0 mL）し、各接種後、42 日間まで追跡。

主要評価項目	1) 免疫原性 抗体反応の一貫性：3 回接種後の G1、G2、G3、G4 及び P1 血清型に対する血清中和抗体の GMT（抗体価の幾何平均）を用いた抗体反応の一貫性 2) 安全性 すべての有害事象
副次評価項目	〔免疫原性〕 1) 抗体反応の一貫性：3 回接種後の血清抗ロタウイルス IgA の GMT 2) 血清中和抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合：G1、G2、G3、G4 及び P1 型に対する血清中和抗体価
評価方法	免疫原性：3 回接種後 42 日目に採取した血清検体について評価 安全性：治験薬各接種後 42 日間のすべての有害事象を評価
結果	【主要評価項目】 1) 抗体反応の一貫性（血清中和抗体 GMT） 本剤 3 回接種後の G1、G2、G3、G4 及び P1 血清型に対する血清中和抗体の GMT に関して、いずれの血清型についても、2 つのロット群間の GMT 比の 90%信頼区間が（0.5, 2.0）に含まれ、すべての検定で P 値＜0.001 であることから、免疫原性の同等性基準が満たされた。また、GMT 比の 90%信頼区間の下限はいずれも 0.7 以上で上限は 1.5 以下であった。（PP 解析対象集団） 以上の結果より、本剤の 3 つのロットは、ロット間で一貫した血清中和抗体反応を示すことが確認された。 2)安全性 安全性のプロファイル及び忍容性は、本剤の 3 つのロット群及びプラセボ群でおおむね同様であり、本剤ロット群間においてもおおむね同様であった。本剤群で高頻度にみられた有害事象は、発熱、下痢、嘔吐及び上気道感染であり、プラセボ群では、発熱、下痢及び上気道感染が高頻度にみられた。有害事象の発現率は、各ロット群及びプラセボ群間でおおむね同様であった。 【副次評価項目】 1)抗体反応の一貫性（血清抗ロタウイルス IgA の GMT） 本剤 3 回接種後の血清抗ロタウイルス IgA の GMT に関して、いずれか 2 つのロット群間の GMT 比の 90%信頼区間の下限はいずれも 0.8 以上、上限は 1.4 以下であったことから、3 つのロットは、一貫した血清抗ロタウイルス IgA の反応を示すものと考えられた。（PP 解析対象集団） 2)血清中和抗体価が増加した被験者の割合 初回接種前値から本剤 3 回接種後に抗体価が 3 倍以上増加した被験者の割合は、G1、G2、G3、G4 及び P1 血清型において、3 つのロット群間でおおむね同様であった。〔事前に設定した施設の約 140 例（本剤各ロット群約 40 例、プラセボ群約 20 例）を対象とした〕

社内資料：外国第Ⅲ相試験［009 試験］（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.6）

注意：本剤のロタウイルスによる胃腸炎の予防に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

早産児における有効性及び安全性

「Ⅴ．5．(7) 3) 早産児における有効性及び安全性」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査[18)]

本剤を接種した乳児における腸重積症の発現状況を把握することを目的とし、初回接種日から12ヵ月齢（満1歳）を超える日までを観察期間とした特定使用成績調査が実施された。

2013年2月～2016年11月において、436施設より登録された10,877例（解析対象例10,770例）中13例（0.1%）で腸重積症（疑診を含む）が報告され、発現率は159.1/10万人年（95%信頼区間：84.7～272.0）であった。いずれも調査担当医師により重篤と判断されたが、すべて回復又は軽快した。また、13例中6例は調査担当医師により本剤接種との因果関係ありと判断された。各回接種後1週間以内の発現はなく、13例中11例は接種後1ヵ月以上が経過してからの発現であり、うち10例は3回目接種後の発現であった。

腸重積症発症リスクに関する外国製造販売後調査及び疫学研究

2つの米国の大規模製造販売後安全性調査（019試験及びVaccine Safety Datalink：VSDプロジェクト）において、本剤接種後 7 日間又は 30 日間に腸重積症のリスクの増加は認められなかった[19),20)]。オーストラリアでの製造販売後調査において、1～3 ヵ月齢の乳児で、本剤の初回接種後、主に 7 日間又は 21 日間に腸重積症の発症リスクの増加が報告されている[21)]。米国で Self-Controlled Risk Interval（SCRI）デザインを用いて実施された疫学研究にて本剤接種後の腸重積症発症リスクが検討され、初回接種後 22 日から 42 日の期間に対し、初回接種後 7 日間又は 21 日間のリスク比（95%信頼区間）は、それぞれ 9.1（2.2, 39）、4.2（1.1, 16）であった。また、初回接種後 7 日間又は 21 日間の 10 万接種あたりの腸重積症の発症は、それぞれ 1.12 例（95%信頼区間：0.33, 2.70）、1.54 例（95%信頼区間：0.19, 3.22）の増加を認めた[22)]。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」8.4 の項参照）

本剤と DPT-IPV の同時接種に関する製造販売後臨床試験

生後 6 週以上 11 週未満の健康乳児に本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（DPT-IPV）を同時接種した際の安全性及び免疫原性を交互接種と比較する製造販売後臨床試験を実施した。同時接種群では本剤と DPT-IPV を同時に 3 回接種した。交互接種群では本剤と DPT-IPV を、DPT-IPV は本剤接種後 4 週以上、本剤は DPT-IPV 接種後 2 週以上の間隔をあけて交互に 3 回接種した。各規定来院後 14 日間において、同時接種群では乳児 19.1%（18/94 例）で副反応が認められた。主な副反応は下痢 10.6%（10/94 例）、発熱 4.3%（4/94 例）及び嘔吐 3.2%（3/94 例）であった。交互接種群では乳児 45.8%（44/96 例）で副反応が認められた。主な副反応は下痢 30.2%（29/96 例）、発熱 6.3%（6/96 例）及び嘔吐 11.5%（11/96 例）であった。同時接種群における DPT-IPV3 回接種後 4～6 週時点の百日せき毒素（PT）、百日せき繊維状赤血球凝集素（FHA）、ジフテリア毒素、破傷風毒素及びポリオウイルス（セービン株：1 型、2 型、3 型）の抗体陽性率はいずれも 100%であり、交互接種群に対する非劣性が示された[10)]。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

1) 第Ⅲ相試験［006 試験（REST）］のフィンランドにおける追跡調査延長試験（FES）

すべての血清型に起因したロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する本剤の抑制効果を、006 試験及びフィンランドにおける 006 試験の延長試験（以下、FES）の健康乳児を対象に評価した。なお、006 試験の被験者は接種後最大 2 年間、FES の被験者は接種後最大 3 年間の追跡調査を行った。その結果、per-protocol（PP）解析対象集団及び intention-to-treat（ITT）解析対象集団において、すべての血清型に起因したロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する本剤の抑制効果が示された。

すべての血清型に起因したロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する追跡期間別の本剤の抑制効果

		PP†		ITT‡	
		本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
1 年目	評価対象被験者数 入院及び救急外来受診者数	28,625 27	28,429 447	33,151 57	32,960 507
	抑制効果（%） （95%信頼区間）	94.0% （91.0, 96.0）		88.8% （85.1, 91.6）	
2 年目	評価対象被験者数 入院及び救急外来受診者数	8,490 6	8,551 98	18,699 12	18,499 151
	抑制効果（%） （95%信頼区間）	93.9% （86.1, 97.8）		92.1% （85.6, 96.0）	
3 年目	評価対象被験者数 入院及び救急外来受診者数	3,063 0	3,036 1	4,348 0	4,306 7
	抑制効果（%） （95%信頼区間）	100% （-3,850.4, 100）		100% （29.8, 100）	

† PP 解析では、本剤 3 回接種後 14 日目以降に報告された入院及び救急外来受診を解析に含めた。
‡ ITT 解析では、治験薬を 1 度でも接種した被験者を対象に、本剤初回接種後に報告された入院及び救急外来受診を解析に含めた。

2) ワクチン 3 回接種完了前の有効性

（初回接種 14 日目～2 回接種前、2 回接種 14 日目～3 回接種前）

G1～G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する 3 回接種完了前の本剤の予防効果[注 1)] は、いずれの期間においてもプラセボと比較して統計学的に有意ではなかった（5,673 例の乳児を対象とした 006 試験の有効性コホートにおける追加解析結果）。

G1～G4 血清型に起因したロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する 3 回接種完了前の本剤の抑制効果は、プラセボと比較して統計学的に有意であった。つまり、本剤初回接種 14 日目以降 2 回接種までの期間の抑制効果が 100%（95%信頼区間：72.2, 100）、本剤 2 回接種 14 日目以降 3 回接種までの期間の抑制効果が 90.9%（95%信頼区間：62.9, 99.0）となった（68,038 例の乳児を対象とした 006 試験の追加解析結果）。

3) 早産児における有効性及び安全性

006 試験において、2,070 例（本剤：1,007 例）の在胎 25～36 週で出生した早産児が、本剤又はプラセボ接種を受けた。

このうち有効性コホートの早産児 204 例（本剤：99 例）で、ワクチン接種完了後初めてのロタウイルス感染シーズンにおいて G 血清型（G1～G4 型）に起因したロタウイルス胃腸炎（重症度を問わない）に対する予防効果[注 1)] は 70.3%（95%信頼区間：-15.4, 94.7）であった。また、早産児 2,070 例（本剤：1,007 例）でロタウイルス胃腸炎による入院及び救急外来受診に対する抑制効果は、G1

～G4 血清型で 100%（95%信頼区間：74.2, 100）、すべての血清型で 100%（95%信頼区間：82.2, 100）であった。
安全性については、すべての有害事象の評価を行った早産児（308 例）において、本剤群とプラセボ群で安全性プロファイルは同様であった。また、発熱、嘔吐、下痢及び易刺激性の発現率は、本剤群とプラセボ群でおおむね類似していた。

4) HIV 感染乳児に対する安全性

HIV 感染乳児に対する本剤の安全性に関して十分な臨床データはない。また、HIV 感染乳児に対する水平伝播に関する臨床データはない。

注 1）予防効果＝（1 -（本剤群のロタウイルス胃腸炎発症例数/本剤群の総追跡期間）/（プラセボ群のロタウイルス胃腸炎発症例数/プラセボ群の総追跡期間））× 100（%）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当物質なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロタウイルスの自然感染は、その後のロタウイルス感染に対する防御免疫となり、反復感染によりこの防御免疫が増強される。ロタウイルス自然感染後の、この防御免疫の機序は十分に解明できていないものの、外層カプシドたん白質の VP7（G 型）及び VP4（P 型）に対する血清型特異的な中和抗体が、重要な予防因子の 1 つと考えられている。

自然感染したロタウイルスに関する免疫原性試験では、2 回目以降の感染で異種免疫がみられたものの、初回感染では血清型特異的な血清中和抗体が誘起された。さらに、自然感染したロタウイルス及びロタウイルスワクチンに関する有効性試験では、初回感染後の下痢に対する予防効果は、血清型特異的であった。また、メキシコシティの小児 200 例を 2 年間追跡した研究でも、一度感染した血清型のウイルスに再度感染する可能性は低い。さらに、G3 血清型に起因したロタウイルス感染シーズン中の 4 価（G1、G2、G3 及び G4 血清型）ワクチンの予防効果は、1 価（G1）ワクチンよりも有意に優れていた。しかし、原理は不明であるものの異種防御（heterotypic protection）には一貫性がないことから、同種防御（homotypic protection）及び異種防御の両方を有するロタテック®内用液のようなワクチンは、より一貫性のある効果が期待できる。

これらの点を総合すると、ロタウイルスの血清型に対する多価ワクチン接種が、ロタウイルス胃腸炎に対する最も効果的なワクチン予防効果を有するものと考えられる。

なお、本剤は、乳児において G1、G2、G3、G4 及び P1A［8］ヒト血清型ロタウイルスの中和抗体を誘導するが、ロタウイルス胃腸炎に対して防御作用を示す免疫学的機序は明らかではない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

親株のウシロタウイルス WC3 株が複製できる動物種に制限があり、実験動物モデルに対して免疫原性及び複製能をほとんど示さない。したがって、再集合体ロタウイルス株の薬理作用を実験動物モデルで適切に評価できないため、本項目に該当する試験は行っていない。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続期間 [23)]

健康乳児を対象とした 006 試験（REST）及びフィンランドにおける 006 試験の延長試験（Finnish Extension Study［FES］）では、3 回接種後から最長 3.1 年間の追跡調査が行われた。その結果、ロタウイルス胃腸炎による医療機関利用（入院及び救急外来受診）をワクチン接種完了後最長 3.1 年まで 94.0%（95%信頼区間：91.4, 95.9）抑制した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

EMEA の「Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines」によれば、通常、ワクチンの非臨床薬物動態試験は必要とされないことから、ロタテック®では非臨床薬物動態試験を実施しなかった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」14.1 の項参照

006 試験の事後解析において、授乳の影響が解析された。プロトコル遵守集団の乳児 5,098 例を対象として、母乳授乳なし、時々母乳授乳、母乳授乳のみの 3 群で検討した結果、3 群いずれの乳児においても G1～G4 型に起因するロタウイルス胃腸炎に対して同等の予防効果を示した[24)]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者。また、本剤接種後に過敏症が疑われる症状が発現した者には、その後の本剤接種を行ってはならない。
2.4 腸重積症の既往のある者
2.5 腸重積症の発症を高める可能性のある未治療の先天性消化管障害（メッケル憩室等）を有する者
2.6 重症複合型免疫不全（SCID）を有する者［外国の市販後において、本剤の接種後に SCID と診断された乳児で、重度の下痢及び持続的なワクチンウイルス株の排出を伴う胃腸炎が報告されている。］［8.5、9.1.4 参照］
2.7 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 明らかな発熱とは、通常、37.5 度以上を指す。一般に、明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である場合も考えられるため、原則予防接種を中止することとしている。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。明らかな発熱を呈している乳児に本剤を接種しないこと。

2.2 一般に、発熱を呈している場合（前述）や急性疾患にかかっている場合は、回復するまで接種を延期することとなっている。これはもとの疾患がどう進展するかを観察する必要があること、さらに、もとの疾患の病状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな乳児に本剤を接種しないこと。

2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の接種によりさらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の接種に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を接種しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	G1 型ロタウイルス（WI79-9 株） G2 型ロタウイルス（SC2-9 株） G3 型ロタウイルス（WI78-8 株） G4 型ロタウイルス（BrB-9 株） P1A［8］型ロタウイルス（WI79-4 株）
添加剤	精製白糖（安定剤）、水酸化ナトリウム（pH 調節剤）、クエン酸ナトリウム水和物（緩衝剤）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（安定剤）、ポリソルベート 80（安定剤）、ロタウイルス希釈液（希釈剤）*

* ロタウイルス希釈液は、Ham's F12 と Medium 199 を混合した組成の溶液である。

2.4、2.5 外国臨床試験では本剤接種による腸重積症の発症リスクの増加は認められなかったものの、腸重積症の既往のある乳児や腸重積症の発症を高める可能性のある未治療の先天性消化管障害（メッケル憩室等）を有する乳児に対しては、本剤を接種した場合に腸重積症の発症リスクを増加させる可能性があるため、本剤を接種しないこと。

2.6 外国の市販後の自発報告において、重症複合性免疫不全（SCID）と診断された乳児に本剤を接種した場合、ワクチンウイルス株の排出を伴う胃腸炎が報告されている。SCID と診断されている乳児には本剤を接種しないこと。

2.7 予診の結果、接種が不適当と考えられるときは、医師の判断で、接種しない場合がありうることを想定している。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。予防接種を行うことが不適当な状態にある乳児に本剤を接種しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

8.3 被接種者の保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 被接種者の保護者に、本剤の接種後に腸重積症を示唆する症状（腹痛、反復性の嘔吐、血便排泄、腹部膨満感、高熱）を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。2 つの外国の大規模製造販売後調査では、本剤接種後 7 日間又は 30 日間に本剤と腸重積症の関連は認められなかったが、他の外国の製造販売後調査において、本剤の初回接種後、主に 7 日間又は 21 日間に腸重積症の発現リスクのわずかな増加が報告されている。［11.2、17.2.1 参照］

8.5 本剤の接種が開始される生後 6 週時点においては免疫不全症の診断は困難であり、免疫不全者に対する本剤の有効性及び安全性の臨床データはない。免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者に本剤を接種する場合は、免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意し、慎重に接種すること。［2.6、9.1.4 参照］

8.6 本剤と他のロタウイルスワクチンとの互換性に関する安全性、有効性、免疫原性のデータはない。

（解説）　　＊（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため、記載した。

8.2 予診については、「定期接種実施要領」第 1 総論「10 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者」に準じて記載した。

8.3 「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」に準じて記載した。

8.4 2 つの外国の大規模製造販売後調査では、本剤と腸重積症との関連は認められなかったが、他の外国の製造販売後調査において、本剤の初回接種後、腸重積症の発現リスクのわずかな増加が報告された。このような症状が見られた場合には速やかに医師の診断を受けるよう注意事項を記載した。

8.5 本剤の接種が開始される生後 6 週時点での乳児における免疫不全症の診断は困難であり、さらに免疫不全者に対する本剤の有効性及び安全性の臨床データがないことから注意事項を記載した。免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意すること。

8.6 本剤と他のロタウイルスワクチンとの互換性に関する臨床試験は実施していないことから記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
［9.2、9.3 参照］
9.1.2 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
9.1.3 過去に痙攣の既往のある者
9.1.4 免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
［2.6、8.5 参照］
9.1.5 胃腸障害（活動性胃腸疾患、慢性下痢）のある乳児
胃腸障害（活動性胃腸疾患、慢性下痢）のある乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）　　＊（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1～9.1.4 の接種要注意者は、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定したワクチン類共通の記述である。これらの乳児に対しては接種適否の判定を慎重に行うこと。

9.1.5 活動性胃腸疾患及び慢性下痢などの胃腸障害を有する乳児を対象とした臨床試験は実施していないことから注意事項を記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.1 参照］

（解説）

9.2 「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.1 参照］

（解説）

9.3 「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等
9.7 小児等
生後 6 週未満又は生後 32 週を超える乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
生後 6 週未満又は生後 32 週を超える乳児を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

(8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用
(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用
11. 副反応
次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状
11.1 重大な副反応
11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）
発疹、舌の腫脹等があらわれることがある。

（解説）
海外の副反応に基づいて記載した。

(2) その他の副作用
11.2 その他の副反応

	5%以上	0.5～5%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢	嘔吐、便秘	腸重積症[注1)]
全身障害及び投与局所様態		発熱	
感染症及び寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	中耳炎
代謝及び栄養障害		ラクトース不耐性	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			気管支痙攣
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹、血管浮腫

注 1）［8.4 参照］

（解説）
国内臨床試験成績に基づいて記載した。外国臨床試験成績又は市販後自発報告でのみ報告されている副反応は、頻度不明欄の項に記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験（029 試験）において副作用（いずれかの接種群で発現率 0%超）が認められた被験者数（%）

器官別大分類別（いずれかの接種後 14 日間）（安全性解析対象集団）

	本剤		プラセボ	
	n	(%)	n	(%)
安全性解析対象集団の被験者数	380		381	
副作用あり	55	(14.5)	34	(8.9)
副作用なし	325	(85.5)	347	(91.1)
胃腸障害	**38**	**(10.0)**	**27**	**(7.1)**
便秘	2	(0.5)	1	(0.3)
下痢	21	(5.5)	15	(3.9)
小腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
鼓腸	1	(0.3)	0	(0.0)
排便回数増加	1	(0.3)	0	(0.0)
粘液便	1	(0.3)	0	(0.0)
嘔吐	16	(4.2)	13	(3.4)
全身障害および投与局所様態	**7**	**(1.8)**	**4**	**(1.0)**
易刺激性	1	(0.3)	1	(0.3)
発熱	5	(1.3)	3	(0.8)
不活発	1	(0.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**15**	**(3.9)**	**6**	**(1.6)**
胃腸炎	13	(3.4)	4	(1.0)
鼻咽頭炎	2	(0.5)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	2	(0.5)
代謝および栄養障害	**2**	**(0.5)**	**1**	**(0.3)**
乳児および小児期早期の哺育障害	0	(0.0)	1	(0.3)
ラクトース不耐性	2	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
泣き	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**
上気道の炎症	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(0.5)**	**1**	**(0.3)**
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)
乳児湿疹	1	(0.3)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(0.3)

同一被験者が同一のカテゴリーで複数の副作用を発現した場合、1 つのカテゴリー内で 1 回としてカウントした。また、別々のカテゴリーで複数の副作用を発現した場合は、それぞれのカテゴリーでカウントした。
有害事象用語は MedDRA Version 12.0 による。
副作用＝治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」、「確実にあり」と治験責任医師等によって判定された有害事象。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤接種時の注意
14.1.1 接種時
(1) 重度の急性発熱性疾患を有する者は接種を延期すること。ただし、軽度の発熱及び軽度の上気道感染の場合には接種を延期する必要はない。
(2) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。
(3) 本剤の開封は接種直前に行い、一度開封したものは、直ちに使用すること。また開封後、本剤が使用されなかった場合は、これを再び貯蔵して次回の接種に用いることなく、感染性の廃棄物と同様に適切に廃棄すること。
(4) 本剤を他のワクチンや溶液と混合して接種しないこと。再調製又は希釈して接種しないこと。［7.2 参照］
(5) 接種直後に本剤を吐き出した場合は、その回の追加接種は行わないこと。臨床試験において検討が行われていない。
(6) 使い終わったチューブとキャップは感染性の廃棄物と同様に適切に廃棄すること。
(7) 母乳を含む固形食及び流動食に関する制限はない。
14.1.2 接種経路
容器（ラテックスフリーチューブ）から直接経口接種すること。注射による接種はしないこと。

（解説）

14.1.1

「定期接種実施要領」第 1 総論「6 接種液」及び「12 接種時の注意」に準じて設定した。

(1) 本剤の接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べ、本剤接種の適否を判断すること。重度の急性発熱性疾患を有している場合は接種を延期すること。ただし、軽度の発熱及び軽度の上気道感染の場合には接種を延期する必要はない。

(2) 温度や光等の影響を排除するため、冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。

(3), (6) 生のウイルスが封入されているため、感染性廃棄物として廃棄すること。

(4) 本剤を他のワクチンや溶液と混合した場合の安定性データや混合して接種した際の検討は行われていないので、他のワクチンや溶液と混合して接種しないこと。

(5) 国内及び外国の臨床試験において、追加接種に関する検討が行われていないことから注意事項を記載した。2009 年に公表された米国の予防接種諮問委員会のガイドラインでは、追加接種に関するデータがないことから、接種中又は接種後にロタウイルスワクチンを吐き戻した場合は追加接種すべきでないとの考えが示されている [1)]。接種直後に本剤を吐き出した場合は、その回の追加接種は行わず、接種スケジュールに従い、接種を行うこと。

(7) 本剤は授乳の有無により接種しても力価に影響を与えないように緩衝剤を含有している。また、食事に関する制限を設けずに実施した国内及び外国の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されている。

14.1.2 本剤は、直接チューブから経口接種するワクチンである。注射による接種は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国の市販後において、ワクチンウイルスのワクチン非接種者への感染が報告されている。したがって、以下に示した免疫不全を有する者と、密接な接触がある者に本剤を接種する際には注意すること：

・悪性腫瘍又は免疫障害のある者

・免疫抑制療法を受けている者

なお、臨床試験において、免疫不全を有する者と一緒に住む乳児に対して本剤を接種した経験はない。

15.1.2 ワクチン接種を受けた者と接触した際には手洗い等を実施し注意すること（例：おむつ交換後の手洗い等）。外国臨床試験では、初回接種後に本剤接種者の 8.9%で糞便中へのワクチンウイルスの排出が認められた。これらは、ほとんどが接種 1 週間以内に認められた。1 例（0.3%）のみ 3 回接種後にワクチンウイルスの排出が認められた。初回接種後 1 週間以内にワクチンウイルスの排出を伴う軽度の胃腸炎症状が認められる可能性がある。

15.1.3 本剤の腸重積症のリスクが外国で実施された大規模臨床試験（006 試験：本剤群 34,837 例、プラセボ群 34,788 例）において検討されたが、プラセボ群と比較して腸重積症のリスクの増加は認められなかった。本試験では、接種後 42 日間に本剤群で 6 例、プラセボ群で 5 例［相対リスク（95%信頼区間）：1.6（0.4, 6.4）］の腸重積症が発現した。初回接種後 365 日間では、本剤群で 13 例、プラセボ群で 15 例［相対リスク（95%信頼区間）：0.9（0.4, 1.9）］の腸重積症が発現した。本剤接種後のいずれの期間においても、腸重積症の発現が著しく増加することはなかった。また、外国の大規模な医療費請求データベースを用いた本剤のプロスペクティブ市販後安全性観察研究においても、統計学的に有意な腸重積症の発症リスクの増加はなかった。本試験では、接種後 30 日間に本剤群で 6 例、他の既承認小児用ワクチン（DTaP：ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び沈降精製百日せきワクチン）群で 5 例［相対リスク（95%信頼区間）：0.8（0.22, 3.52）］の腸重積症が発現した。

（解説）

15.1.1 外国の市販後報告において、本剤被接種者の弟から非接種者の兄へワクチンウイルスが伝播し、ロタウイルス胃腸炎を発症したとの報告があった。また、本剤はロタウイルス再集合体を含む生ワクチンであるため、ワクチン接種者から、非接種者に感染する可能性が否定できないことから、同様の症例は少ないものの注意喚起が必要と考え、注意事項を記載した。

15.1.2 外国臨床試験で、初回接種後に本剤接種者の 8.9%で糞便中へのワクチンウイルスの排出が認められたことからワクチン接種を受けた乳児と接触した際の手洗い実施について注意事項を記載した。特に、ワクチン接種を受けた乳児のおむつを交換した後は手洗い等を実施すること。

15.1.3 外国で過去に市販されていたロタウイルスワクチン（RotaShield）において、ワクチン接種による腸重積症のリスクの増加が認められた。しかしながら、本剤では、外国の臨床試験及びプロスペクティブ市販後安全性観察研究において、接種後の腸重積症発症リスクの有意な増加は認められなかった。本剤と腸重積症との因果関係は示されていないものの、重要な情報であるため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

次項の反復投与毒性試験にて単回投与毒性試験もあわせて評価した。

(2) 反復投与毒性試験

マウスを用いた 10 週間の反復経口投与毒性試験を実施し、単回投与時及び反復投与時の毒性を評価した。マウスに 5 価ロタウイルスワクチンを単回又は約 4 週間間隔で 3 回経口投与したところ、良好な忍容性が認められた。本試験では、マウスに 1 回あたり 6.98×10^6 感染単位（Infectious Unit : IU）（力価実測値）の 5 価ロタウイルスワクチンを投与したが、これは体重換算で想定臨床用量の約 14 倍に相当した。投与に関連した死亡は認められず、生前所見及び病理所見も認められなかった。
これらの結果より、5 価ロタウイルスワクチンを約 4 週間間隔で 3 回投与した時の無毒性量は、$\geqq 6.98 \times 10^6$ IU/dose であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

本剤は乳幼児用ワクチンであり、成人は適応外であるため、本剤では生殖発生毒性試験を実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

Vero 細胞 DNA 取込み試験
ラットを用いた Vero 細胞 DNA 取込み試験を実施し、5 価ロタウイルスワクチン中に残存する Vero 細胞由来 DNA の安全性を裏付けるため検討した。本試験により、5 価ロタウイルスワクチン中の Vero 細胞由来残存 DNA 量が容認されるレベルであることが示された。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ロタテック®内用液　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：G1 型ロタウイルス（WI79-9 株）、G2 型ロタウイルス（SC2-9 株）、G3 型ロタウイルス（WI78-8 株）、G4 型ロタウイルス（BrB-9 株）、P1A［8］型ロタウイルス（WI79-4 株）劇薬、生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：製造日から 2 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
MSD Connect ロタテック®　接種の注意
https://www.msdconnect.jp/reference/rotateq-caution-leaflet/　(2026 年 7 月アクセス)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（生物学的製剤基準）

7. 国際誕生年月日

2005 年 11 月 28 日（メキシコ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロタテック®内用液	2012 年 1 月 18 日	22400AMX00024000	適用外	2012 月 7 月 20 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：令和 3 年 9 月 22 日
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。

11. 再審査期間

8 年間：2012 年 1 月 18 日～2020 年 1 月 17 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ロタテック®内用液	―	―	182086701	―

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI．文献

1. 引用文献

1） CDC: MMWR. 2009; 58(RR-2).
2） Fischer TK, et al. Vaccine. 2004; 22(S): S49-54.(PMID: 15576202)
3） 谷口孝喜. 小児科診療. 2007; 70(12): 2283-7.
4） 佐藤吉壮. 化学療法の領域. 2007; 23(S1): 17-24.
5） Velázquez FR, et al. N Engl J Med. 1996; 335(14): 1022-8.(PMID: 8793926)
6） CDC: MMWR. 2006; 55(RR-12).
7） H Fred Clark, et al. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23(3): 206-11.(PMID: 15014293)
8） 日本新生児成育医学会 感染対策予防接種委員会：NICU・GCUにおけるロタウイルスワクチンの定期接種化に伴う考え方（2020年6月25日）（http://jsnhd.or.jp/pdf/Rotavirus20200625.pdf）
9） Rodriguez ZM, et al. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26(3): 221-7.(PMID: 17484218)
10） Tanaka Y, et al. Hum Vaccin Immunother. 2017; 13(6): 1352-8.
11） 社内資料：外国第Ⅱ相臨床試験［005試験］（2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.3）
12） 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験［029試験］（2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.2）
13） Duffy LC, et al. Am J Public Health. 1986; 76(3): 259-63.(PMID: 3004238)
14） 社内資料：ロタウイルス胃腸炎の重症度の判定（クリニカルスコアシステム）（2012年1月18日承認、CTD 2.7.3E.1.6.2）
15） 社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験［006試験］（2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.4）
16） Block SL, et al. Pediatrics. 2007;119(1):11-8(PMID: 17200266)
17） 社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験［009試験］（2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.6）
18） 竹内紀子 他. Prog Med. 2017; 37(12): 1493-500.
19） Loughlin J, et al. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(3): 292-6.(PMID: 22173146)
20） Shui IM, et al. JAMA. 2012; 307(6): 598-604.(PMID: 22318281)
21） Buttery JP, et al. Vaccine. 2011; 29(16): 3061-6. (PMID: 21316503)
22） Yih WK, et al. N Engl J Med. 2014; 370(6): 503-12. (PMID: 24422676)
23） Vesikari T, et al. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29(10): 957-63.(PMID: 20442684)
24） Goveia MG, et al. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27(7): 656-8.(PMID: 18520448)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

6. 用法及び用量

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。

2020 年 7 月現在 120 以上の国と地域で製造販売承認を取得している。

米国における効能又は効果、用法及び用量など（2026 年 7 月時点）

国名	米国
販売名	RotaTeq®
承認年月日	2006 年 2 月 3 日
剤形・含量	経口液剤 1 回用量（2 mL）中に含まれるヒト-ウシ生ロタウイルス再集合体*及び力価の下限を以下に示す。 G1 2.2×10^6 感染単位 G2 2.8×10^6 感染単位 G3 2.2×10^6 感染単位 G4 2.0×10^6 感染単位 P1A［8］2.3×10^6 感染単位 なお、総力価は 116×10^6 感染単位以下である。 * Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞）を用いて作成
効能又は効果	本剤は、乳幼児の G1、G2、G3、G4 及び G9 血清型に起因するロタウイルス胃腸炎の予防に使用する。初回接種は生後 6 週から 12 週までの間に行い、生後 6 週から 32 週までの間に 3 回の接種を完了する。
用法及び用量	本剤は経口接種のみに使用し、注射してはならない。本剤はそのまま接種可能な液剤であり、3 回経口接種する。初回接種は生後 6 週から 12 週までの間に行い、次の接種まで 4 週間から 10 週間の間隔をあける。3 回目の接種は生後 32 週を超えてはならない。本剤接種前後の母乳を含む飲食物の摂取に関して制限はない。

EU における効能又は効果、用法及び用量など（2026 年 7 月時点）

国名	EU
販売名	RotaTeq®
承認年月日	2006 年 6 月 27 日
剤形・含量	経口液剤 1 回用量（2 mL）中に含まれるヒト-ウシ生ロタウイルス再集合体*及び力価の下限を以下に示す。 G1 2.2×10^6 感染単位 G2 2.8×10^6 感染単位 G3 2.2×10^6 感染単位 G4 2.0×10^6 感染単位 P1A［8］2.3×10^6 感染単位 * Vero 細胞（アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞）を用いて作製
効能又は効果	本剤は、生後 6 週以降の乳児におけるロタウイルス感染による胃腸炎を予防するための能動免疫に使用する。臨床試験において、本剤の G1P［8］、G2P［4］、G3P［8］、G4P［8］及び G9P［8］血清型のロタウイルスによる胃腸炎に対するワクチン予防効果が認められた。本剤の使用に当たっては、公的な指針に従うこと。
用法及び用量	本剤は経口接種のみに使用する。いかなる場合においても、本剤を注射してはならない。本剤は 3 回接種を行う。初回接種は生後 6 週以降、生後 12 週までに行う。投与間隔は 4 週間以上あける。生後 20～22 週未満で 3 回の接種を完了することが望ましい。生後 32 週までに 3 回の接種を完了する。本剤は飲食物や母乳に関係なく接種可能である。

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦の添付文書に、「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載はない。米国の添付文書とオーストラリア分類は、以下の通りである。

米国の添付文書 （2026 年 7 月）	8.1 Pregnancy RotaTeq is not approved for individuals 32 weeks of age and older. No human or animal data are available to assess vaccine-associated risks in pregnancy. 8.2 Lactation No human or animal data are available to assess the impact of RotaTeq on milk production, its presence in breast milk, or its effect on the breastfed infant.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

生後 6 週未満又は生後 32 週を超える乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2026 年 7 月）	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of RotaTeq have not been established in infants less than 6 weeks of age or greater than 32 weeks of age. Data are available from clinical studies to support the use of RotaTeq in pre-term infants according to their age in weeks since birth [see Adverse Reactions (6.1)]. Data are available from clinical studies to support the use of RotaTeq in infants with controlled gastroesophageal reflux disease.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

【ロタテック®内用液の使用方法】

保存袋を開封し、チューブを取り出す。

チューブを垂直に持ち、キャップを軽くたたき、接種口の先端部分の液体を除く。

以下の 2 つのステップでチューブを開封する：
1. きつくなるまで時計回りにキャップをねじり、接種口を開ける。

2. 反対方向にねじり、キャップを取り外す。

乳児の口のほおの内側に向かって、チューブの中身がなくなるまで、ゆっくりと液体を接種する。（滴がチューブの先端に残っていてもよい。）

使い終わったチューブとキャップは感染性の廃棄物と同様に適切に廃棄すること。

本剤接種後は手洗いをすること。

MSD Connect ロタテック®内用液 製品資料ダウンロード
https://www.msdconnect.jp/products/rotateq/download/ （2026 年 7 月アクセス）

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂