

ウイルスワクチン類

ロタリックス®内用液

Rotarix®

生物学的製剤基準

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

規制区分：

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋

により使用すること)

貯 法：遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存

有効期間：3年

最終有効年月日：外箱に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22300AMX00591
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2011年11月
国際誕生	2004年7月

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の接種後に本剤又は本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者
- (4) 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
- (5) 腸重積症の既往のある者
- (6) 重症複合型免疫不全(SCID)を有する者
- (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

【製法の概要及び組成・性状】

※1. 製法の概要

本剤は、G1P[8]に属するヒトロタウイルス(89-12株)のクローンである弱毒生ヒトロタウイルス(RIX4414株)をアフリカミドリザル腎臓由来のVero細胞で培養増殖させ、得たウイルス液を精製し、添加剤を加えた内用液剤である。

本剤は、製造工程で健康なブタ由来成分(トリプシン)及びウシの乳由来成分(無水乳糖)を使用している。また、製造工程の極めて初期の段階(Vero細胞のセルバンク作製時)において、仔ウシの血液由来成分(血清)、ウシとブタの骨抽出成分(アミノ酸類)及びウシの乳由来成分(ラクトアルブミン加水分解物及びカザミノ酸)を使用している。

2. 組成

本剤は、1.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス(RIX4414株)	6.0log ₁₀ CCID ₅₀ 以上
安定剤	精製白糖	1.073g
緩衝剤	アジピン酸	100.75mg
緩衝剤	水酸化ナトリウム	54.76mg
希釈剤	ダルバッコ変法イーグル培地	2.033mg

3. 性状

本剤は無色澄明の液で、肉眼観察では粒子を認めない無菌製剤である。

【効能・効果】

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (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。
- (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。

【用法・用量】

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

用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 接種対象者・接種時期
生後6週から初回接種を開始し、少なくとも4週間の間隔をおいて2回目の接種を完了する。遅くとも生後24週までには接種を完了させること。また、早期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⁾
- (2) 接種方法
1) 本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。
2) 接種直後にワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて本剤1.5mLを接種させることができる。
- (3) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注者(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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (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
- (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
- (3) 過去にけいれんの既往がある者
- (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〔「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照〕
- (5) 胃腸障害(重度又は慢性の胃腸疾患、感染原因を問わない感染性胃腸炎等)を有する乳児における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照して使用すること。
- (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。
- (3) 被接種者及びその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、また接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱、けいれん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。
- (4) 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、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症以外の免疫不全者に対して、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。〔「接種要注者」及び「臨床成績」の項参照〕
- (5) 被接種者の保護者に、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。〔海外の市販後安全性調査では、本剤接種後に生じた腸重積症例のほとんどが初回接種から7日間以内に報告されている。また、海外の疫学研究では、初回及び2回目接種後7日間における腸重積症発現のリスクが報告されている。〔「副反応」、「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照〕〕
- (6) 本剤と他のロタウイルスワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 副反応

国内臨床試験において、接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副反応は、易刺激性37例(7.3%)、下痢18例(3.5%)、咳嗽/鼻漏17例(3.3%)であった(承認時)。

その他の副反応

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身症状	易刺激性 ^{注2)}	発熱	
消化器		下痢 ^{注2)} 、食欲不振、嘔吐、血便排泄	鼓腸 ^{注3)} 、腹痛 ^{注3)} 、腸重積症 ^{注4)} 、重症複合型免疫不全(SCID)を有する患者におけるワクチンのウイルス排泄を伴う胃腸炎
呼吸器		咳嗽/鼻漏	
皮膚			皮膚炎 ^{注3)}

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 海外臨床試験での頻度：1~10%未満

注3) 海外臨床試験での頻度：0.1~1%未満

注4) メキシコでの大規模市販後安全性調査では、本剤の初回接種から31日間における腸重積症の発症頻度の増加が示唆されており、そのほとんどが初回接種後7日以内に認められている。

4. 接種時の注意

- (1) 接種経路
本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。
- (2) 接種時
 - 1) 重度な急性発熱性疾患にかかっている者は接種を延期すること。ただし、軽微な感染症(感冒等)の場合は接種を延期する必要はない。
 - 2) 下痢又は嘔吐の症状を呈している者は接種を延期すること。
 - 3) 他の薬剤とは混合しないこと。
 - 4) 本剤の接種前後において、母乳を含めた食物や飲料の摂取に制限はない。

5. その他の注意

- (1) 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)。〔ワクチン由来ウイルスの糞便中への排泄が、本剤接種後約7日をピークに平均で10日間認められている。また、本剤の水平伝播を検討した海外臨床試験で、本剤未接種者の糞便中にワクチン由来株が検出されている(「臨床成績」の項参照)。〕
- (2) ラテンアメリカ及びフィンランドにおける大規模臨床試験^{2,3)}では、腸重積症の発現状況を評価することを主要目的として、63225例(本剤31673例、プラセボ31552例)の乳児に投与したところ、各回のワクチン接種後31日間の腸重積症についての相対リスクは0.85(95%信頼区間：0.30, 2.42)で、本ワクチン接種による腸重積症の発現リスクの増大は認められなかった。
- (3) 本剤にプタサーコウイルス1型(PCV-1)のDNA断片及びウイルス粒子の混入が認められているが、PCV-1が動物の病気の原因となること及びヒトへの感染や病気の原因となることは知られていない。なお、本剤の接種によりPCV-1の存在が安全性上問題となるとの報告はない。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

生後6～14週の健康乳児765例に対する二重盲検比較試験において、本剤もしくはプラセボを1ヵ月間隔で合計2回経口接種を行った。

(1) 有効性(予防効果)⁴⁾

1) 主要評価項目

主要な解析時点であるロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点、及び全被験者が生後2歳児になるまでの時点における医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎に対する予防効果は下記のとおりであった。

表-1 ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	ロタウイルス胃腸炎発現頻度(%) [95%信頼区間]	予防効果(%) ^{注1)} [95%信頼区間] (p値) ^{注2)}
28件以上集積時点	本剤(N=498)	1.8[0.8, 3.4]	81.9 [60.0, 92.6] (p<0.001)
	プラセボ(N=250)	10.0[6.6, 14.4]	
生後2歳時まで	本剤(N=498)	2.8[1.5, 4.7]	79.3 [60.5, 89.8] (p<0.001)
	プラセボ(N=250)	13.6[9.6, 18.5]	

注1) 予防効果 = [1 - (本剤群の胃腸炎発現率/プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 100

注2) 条件付正確検定によるp値(両側検定、症例数の条件下)

2) 副次評価項目

医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎(Vesikari score³⁾が11点以上)に対するロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点、及び全被験者が生後2歳児になるまでの時点における予防効果は下記のとおりであった。

表-2 重症ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	重症ロタウイルス胃腸炎発現頻度(%) [95%信頼区間]	予防効果(%) ^{注1)} [95%信頼区間] (p値) ^{注2)}
28件以上集積時点	本剤(N=498)	0.2[0.0, 1.1]	95.4 [68.6, 99.9] (p<0.001)
	プラセボ(N=250)	4.4[2.2, 7.7]	
生後2歳時まで	本剤(N=498)	0.4[0.0, 1.4]	91.6 [62.4, 99.1] (p<0.001)
	プラセボ(N=250)	4.8[2.5, 8.2]	

注1) 予防効果 = [1 - (本剤群の胃腸炎発現率/プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 100

注2) 条件付正確検定によるp値(両側検定、症例数の条件下)

G1型及び非G1型に対する医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎の予防効果[95%信頼区間: p値, 条件付正確検定によるp値(両側検定、症例数の条件下)]については、ロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点において、それぞれ91.6% [31.0, 99.8: p=0.014] 及び78.9% [49.4, 92.0: p<0.001] であった。同様に、生後2歳時までは、それぞれ84.6% [50.0, 96.3: p<0.001] 及び76.1% [47.0, 89.9: p<0.001] であった。

G1型及び非G1型に対する医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果[95%信頼区間: p値, 条件付正確検定によるp値(両側検定、症例数の条件下)]については、ロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点において、それぞれ100% [24.0, 100.0: p=0.025] 及び92.8% [44.2, 99.8: p=0.005] であった。同様に、生後2歳時までは、それぞれ91.6% [31.0, 99.8: p=0.014] 及び91.6% [31.0, 99.8: p=0.014] であった。

2. 海外臨床試験

(1) 有効性(予防効果)を検討した大規模臨床試験⁴⁾

健康乳児3874例(本剤群2572例、プラセボ群1302例)を対象とした二重盲検比較試験におけるロタウイルス胃腸炎及び重症ロタウイルス胃腸炎(Vesikari score³⁾が11点以上)に対する型別の予防効果は下記のとおりであった。

表-3 ロタウイルス型別の予防効果

本剤(N=2572) プラセボ(N=1302)	ロタウイルス胃腸炎 予防効果(%) ^{注1)} [95%信頼区間: p値] ^{注2)}	重症ロタウイルス 胃腸炎予防効果(%) ^{注1)} [95%信頼区間: p値] ^{注2)}
主要評価項目: 生後1年目までの有効性		
全ての型	87.1 [79.6, 92.1: p<0.001]	95.8 [89.6, 98.7: p<0.001]
探索的評価項目: 生後2年目までの有効性		
全ての型	78.9 [72.7, 83.8: p<0.001]	90.4 [85.1, 94.1: p<0.001]
G1P[8]	89.5 [82.5, 94.1: p<0.001]	96.4 [90.4, 99.1: p<0.001]
G2P[4]	58.3 [10.1, 81.0: p=0.02]	85.5 [24.0, 98.5: p=0.009]
G3P[8]	84.8 [41.0, 97.3: p=0.002]	93.7 [52.8, 99.9: p=0.001]
G4P[8]	83.1 [55.6, 94.5: p<0.001]	95.4 [68.3, 99.9: p<0.001]
G9P[8]	72.5 [58.6, 82.0: p<0.001]	84.7 [71.0, 92.4: p<0.001]

注1) 予防効果 = [1 - (本剤群の胃腸炎発現率/プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 100

注2) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側p値(フィッシャーの正確検定 有意水準α=0.05)

(2) 早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験

在胎27～36週で出生した早期産児(1009例)を対象とした二重盲検試験において、主要評価項目である重篤な有害事象の発現率に本剤群とプラセボ群で違いは認められず、また安全性プロファイルも同様であった。

(3) 3年までの有効性を検討した臨床試験

健康乳児10519例(本剤群5263例、プラセボ群5256例)を対象とした二重盲検比較試験において、副次評価項目である3歳になるまでの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果[95%信頼区間: p値]は96.9% [88.3, 99.6: p<0.001]であった。

(4) HIV感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験⁷⁾

無症候性又は軽症のHIV感染乳児(100例)を対象とした二重盲検試験において、主要評価項目である各接種後の副反応(グレード2又は3の発熱、嘔吐又は下痢)の発現は、本剤群とプラセボ群で同様であった。

(5) 腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験^{2,3)}

健康乳児63225例(本剤群31673例、プラセボ群31552例)を対象に、各接種後31日以内での腸重積症発症を安全性主要評価項目とした二重盲検試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して腸重積症発症リスクの増加は認められず(表-4参照)、また、1歳時までの相対リスクは0.28[95%信頼区間: 0.10, 0.81]であった。有効性の主要評価項目である1歳になるまでの重症ロタウイルス胃腸炎(Vesikari score³⁾が11点以上)に対する予防効果は84.7% [95%信頼区間: 71.7, 92.4: p<0.001]であった(有効性評価部分集団17867例: 本剤群9009例、プラセボ群8858例)。

表-4 接種後31日以内における腸重積症発症リスク増加に関する安全性の要約

	腸重積症発症例数及び率		リスク差 /10000 [95%CI] ^{注3)}	相対リスク 値 [95%CI] ^{注3)}	p値 ^{注4)}		
	本剤 例 /10000	プラセボ 例 /10000					
いずれかの接種回	6	1.9	7	2.2	-0.32 [-2.91, 2.18]	0.85 [0.30, 2.42]	0.776
1回目接種後	1	0.3	2	0.6	-0.32 [-2.03, 1.20]	0.50 [0.07, 3.80]	0.561
2回目接種後	5	1.7	5	1.7	-0.01 [-2.48, 2.45]	0.99 [0.31, 3.21]	0.994

注3) 漸近標準化95%信頼区間

注4) 腸重積症が報告された被験者数(%)の群間比較結果(漸近スコアテストによる 帰無仮説: 両群の発現率が等しい 有意水準α=0.05)

(6) 双生児を対象にワクチン株の水平伝播を検討した臨床試験⁸⁾

健康双生児(100組、計200例)を対象とした二重盲検試験(双生児の一方に本剤、他方にプラセボを接種)において、プラセボ接種者18.8% [95%信頼区間: 10.9, 29.0]の糞便検体にワクチン由来株が認められた(主要評価項目)。また、安全性プロファイルは本剤接種群とプラセボ群において同様であり、ワクチン株の水平伝播と胃腸症状などに関連性は認められなかった。

3. 疫学研究

海外で行われた観察研究のメタアナリシスにおいて、本剤接種後7日間の腸重積症の相対リスクは、初回接種後は4.68〔95%信頼区間：2.62, 8.35〕、2回目接種後は1.83〔95%信頼区間：1.31, 2.56〕であった⁹⁾。

【取扱い上の注意】

接種前

- (1) 本剤は無色透明の液である。接種前に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- (2) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用せず、廃棄すること。

【包装】

1 チューブ1回分1.5mL：1本

※【主要文献】

- 1) CDC：MMWR Recomm Rep, **58**(RR-2), 1-25 (2009)
- 2) Ruiz-Palacios GM, et al.：N Engl J Med, **354**, 11-22 (2006)
- 3) Linhares AC, et al.：Lancet, **371**, 1181-1189 (2008)
- 4) Kawamura N, et al.：Vaccine, **29**, 6335-6341 (2011)
- 5) Vesikari T, et al.：Scand J Infect Dis, **22**, 259-267 (1990)
- 6) Vesikari T, et al.：Lancet, **370**, 1757-1763 (2007)
- 7) Steele AD, et al.：Pediatr Infect Dis J, **30**, 125-130 (2011)
- 8) Rivera L, et al.：Vaccine, **29**, 9508-9513 (2011)
- 9) Rosillon D, et al.：Pediatr Infect Dis J, **34**, 763-768 (2015)

※【資料請求先】

ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室
〒102-0081 東京都千代田区四番町6
TEL：0120-289-373

※※製造販売元(輸入)



グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
<http://jp.gsk.com>



販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

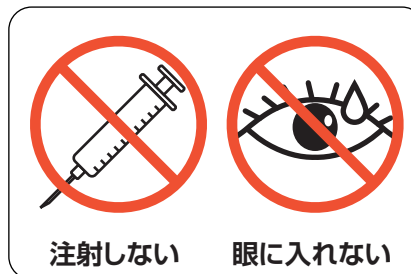


販売提携
ジャパンワクチン株式会社
東京都千代田区四番町6

®登録商標

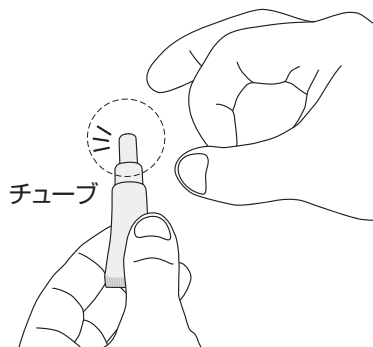
ロタリックス®内用液の 使用方法 (チューブ開封方法変更品)

- 本剤は経口接種の弱毒生ワクチンです
- 本剤を注射しないでください
- 眼に入れないでください



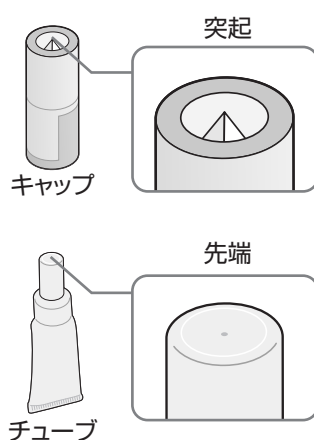
1 準備します

チューブからキャップを外し
(キャップは箱の中に置く)、
チューブを指ではじいて先端
部の接種液を除きます。



2 キャップの突起でチューブを開封します

キャップ上部中央の突起をチューブに押し付け、
開封します。



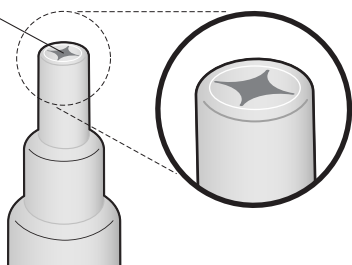
※チューブを立てて操作すること



3 接種します

チューブの先端に穴が開いていること、接種液の中に異物がないことを確認し、
子どもの上体を起こして接種液を数回に分けて全量口の中に入れます。

☑ 穴が開いている



使用済みのチューブおよびキャップは、医療廃棄物として廃棄してください

