

**2023年1月改訂（第2版）
*2022年1月改訂（第1版、再審査結果）

貯法：凍結を避けて、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

日本標準商品分類番号
876313

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

ロタリックス内用液

Rotarix

GSK

規制区分：

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

承認番号 22300AMX00591
販売開始 2011年11月

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
- 2.4 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
- 2.5 腸重積症の既往のある者
- 2.6 重症複合型免疫不全（SCID）を有する者 [8.4、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

3. 製法の概要及び組成・性状

*3.1 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（無水乳糖及びガザミノ酸）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）を使用している。

3.2 組成

本剤は、1.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ロタリックス内用液
有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株） $6.0 \log_{10}$ CCID ₅₀ 以上
添加剤	精製白糖（1.073g）、アジピン酸（100.75mg）、水酸化ナトリウム（54.76mg）、ダルベッコ変法イーグル培地（2.033mg）、pH調節剤

3.3 製剤の性状

販売名	ロタリックス内用液
剤形・性状	無色澄明の液で、肉眼観察では粒子を認めない無菌製剤

4. 効能又は効果

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

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。

6. 用法及び用量

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。

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

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⁾。

7.2 接種方法

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。

7.3 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]

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。
- 8.4 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。[2.6、9.1.4、17.1.5参照]
- 8.5 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。[11.2、15.1.3参照]
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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。

- 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 過去にけいれんの既往がある者
- 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、8.4、17.1.5参照]
- 9.1.5 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
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。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）を有する乳児を対象とした本剤の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 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]

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]

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。

* * 11.1 重大な副反応

アナフィラキシー(頻度不明)

11.2 その他の副反応

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
全身症状	易刺激性 ^{注1)}	発熱	
消化器		下痢 ^{注1)} 、食欲不振、嘔吐、血便	鼓腸 ^{注2)} 、腹痛 ^{注2)} 、腸重積症 ^{注3)} 、胃腸炎
呼吸器		咳嗽/鼻漏	
皮膚			皮膚炎 ^{注2)}

注1) 海外臨床試験での頻度：1~10%未満

注2) 海外臨床試験での頻度：0.1~1%未満

注3) 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。[8.5参照]

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。[7.3参照]

(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。

14.1.2 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[17.1.7参照]

15.1.2 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²⁾、³⁾。[17.1.6参照]

15.1.3 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⁴⁾。[8.5、17.1.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤にブタサーコウイルス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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(有効性(予防効果)を検討した二重盲検比較試験：Rota-056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) 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⁵⁾。

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 (498例)	1.8 (0.8,3.4)	81.9 (60.0,92.6) (p<0.001)
	プラセボ (250例)	10.0 (6.6,14.4)	
生後2歳時まで	本剤 (498例)	2.8 (1.5,4.7)	79.3 (60.5,89.8) (p<0.001)
	プラセボ (250例)	13.6 (9.6,18.5)	

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群の胃腸炎発現頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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 score⁶⁾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⁵⁾。

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 (498例)	0.2 (0.0,1.1)	95.4 (68.6,99.9) (p<0.001)
	プラセボ (250例)	4.4 (2.2,7.7)	
生後2歳時まで	本剤 (498例)	0.4 (0.0,1.4)	91.6 (62.4,99.1) (p<0.001)
	プラセボ (250例)	4.8 (2.5,8.2)	

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群の胃腸炎発現頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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。本剤接種症例508例中、接種後8日間(接種当日を含む)における副反応の発現頻度は12.2%(62/508例)であった。主なものは、易刺激性/ぐずり7.3%(37/508例)、下痢3.5%(18/508例)、咳嗽/鼻漏3.3%(17/508例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(有効性(予防効果)を検討した大規模臨床試験：Rota-036試験)

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 score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⁷⁾。本剤接種後8日間(接種当日を含む)の安全性調査を行った914例における副反応の発現頻度は57.8%(528/914例)であった。主なものは、易刺激性/ぐずり43.2%(395/914例)、発熱25.6%(234/914例)、食欲不振22.1%(202/914例)であった。

表3 ロタウイルス型別の予防効果

本剤(2572例) プラセボ(1302例)	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)

本剤 (2572例) プラセボ (1302例)	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)	
	例	/10000	例	/10000
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頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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 $\alpha=0.05$)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験: Rota-054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頻度には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。

本剤接種後31日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は8.5% (57/670例) であった。主なものは、発熱3.4% (23/670例)、易刺激性/ぐずり1.0% (7/670例)、胃腸炎1.0% (7/670例) であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (3年までの有効性を検討した臨床試験: Rota-028/029/030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。

本剤群における重篤な有害事象の発現頻度1868/10000 (1001/5359例) であり、主なものは細気管支炎319.1/10000 (171/5359例)、胃腸炎253.8/10000 (136/5359例)、上気道感染235.1/10000 (126/5359例) であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 (HIV感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験: Rota-022試験)

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接種後の有害事象 (グレード2又は3の発熱、嘔吐又は下痢) の発現頻度は、本剤群52.0% (26/50例) とプラセボ群56.0% (28/50例) で同様であった⁸⁾。

本剤接種後31日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は2.0% (1/50例) であり、腹痛1例であった。[8.4, 9.1.4参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験: Rota-023試験)

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 score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)^{2), 3)}。[15.1.2, 15.1.3参照] 本剤接種後の重篤な有害事象の発現頻度は506.9/10000 (468/9233例) であり、主なものは胃腸炎126.7/10000 (117/9233例)、肺炎110.5/10000 (102/9233例)、細気管支炎67.2/10000 (62/9233例) であった。

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1)	相対リスク 値 (95%CI) 注1)	p値 ^{注2)}
	本剤		プラセボ				
	例	/10000	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1) 漸近標準化95%信頼区間

注2) 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: 両群の発現頻度が等しい 有意水準 $\alpha=0.05$)

17.1.7 海外第Ⅲ相試験 (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: Rota-052試験)

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⁹⁾ (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。

副反応の発現頻度は本剤接種群2.0% (2/100例) であり、発熱1例、鼻づまり1例であった。[15.1.1参照]

* 17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験 (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 (DPT-IPVワクチン) との同時接種を検討した製造販売後臨床試験: Rota-079試験)

生後6~12週健康乳児 (同時接種群147例、交互接種群145例) に対する非盲検比較試験において、本剤を生後2及び3ヵ月時に、DPT-IPVワクチンを生後3、4及び6ヵ月時に接種する同時接種群と、本剤を生後2及び3ヵ月時に、DPT-IPVワクチンを生後3、4.5及び6ヵ月時に接種する交互接種群で、DPT-IPVワクチンの免疫原性及び安全性を評価した。本剤との同時接種によりDPT-IPVワクチンの各抗原の免疫原性 (主要評価項目) への影響は認められなかった。

同時接種群147例中、接種後8日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は、50.3% (74/147例) であった。主なものは、易刺激性/ぐずり34.7% (51/147例)、発熱19.0% (28/147例)、下痢12.9% (19/147例) であった。交互接種群145例の副反応の発現状況は、同時接種群と同様であった¹⁰⁾。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

チューブ 1.5mL 1本

* 23. 主要文献

- 1) CDC : MMWR Recomm Rep. 2009 ; 58 (RR-2) : 1-25
- 2) Ruiz-Palacios GM, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 : 11-22
- 3) Linhares AC, et al. : Lancet. 2008 ; 371 : 1181-1189
- 4) Rosillon D, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2015 ; 34 : 763-768
- 5) Kawamura N, et al. : Vaccine. 2011 ; 29 : 6335-6341
- 6) Vesikari T, et al. : Scand J Infect Dis. 1990 ; 22 : 259-267
- 7) Vesikari T, et al. : Lancet. 2007 ; 370 : 1757-1763
- 8) Steele AD, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2011 ; 30 : 125-130
- 9) Rivera L, et al. : Vaccine. 2011 ; 29 : 9508-9513
- 10) Gillard P, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2019 ; 15 (4) : 800-808

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

25. 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)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

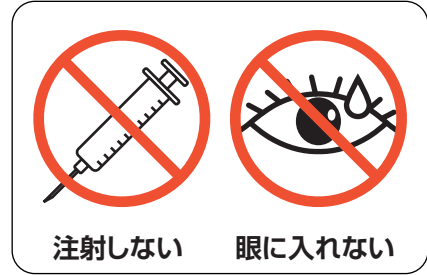
グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com

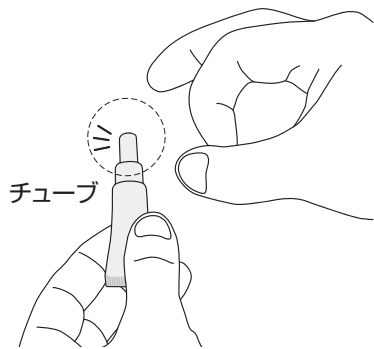
ロタリックス内用液の使用方法

- 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。

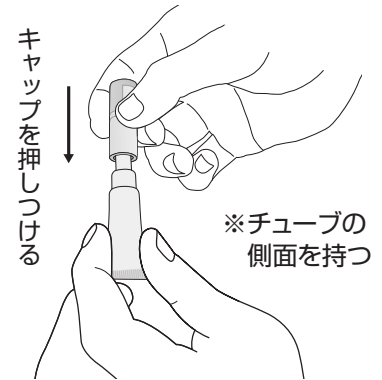


2 キャップの突起でチューブを開封します

キャップ上部中央の突起をチューブに押しつけ、開封します。



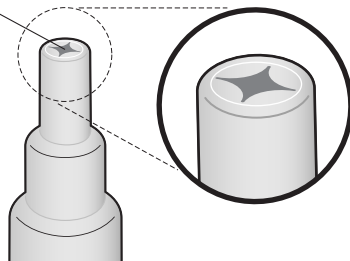
※チューブを立てて操作すること



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



**このワクチンは
経口接種限定です**

接種後チューブの中に滴が残ることがありますが、特に問題ありません。

※本剤接種後は手洗いをしてください。

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

**2023年1月改訂（第2版）
*2022年1月改訂（第1版、再審査結果）

貯法：凍結を避けて、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

ウイルスワクチン類

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

日本標準商品分類番号

876313

GSK

ロタリックス内用液

Rotarix

規制区分：

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

承認番号	22300AMX00591
販売開始	2011年11月

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
- 2.4 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
- 2.5 腸重積症の既往のある者
- 2.6 重症複合型免疫不全（SCID）を有する者 [8.4、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

3. 製法の概要及び組成・性状

*3.1 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（カザミノ酸）を使用している。

3.2 組成

本剤は、1.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ロタリックス内用液
有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株）6.0log ₁₀ CCID ₅₀ 以上
添加剤	精製白糖（1.073g）、アジピン酸（100.75mg）、水酸化ナトリウム（54.76mg）、ダルベッコ変法イーグル培地（2.033mg）、pH調節剤

3.3 製剤の性状

販売名	ロタリックス内用液
剤形・性状	無色澄明の液で、肉眼観察では粒子を認めない無菌製剤

4. 効能又は効果

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

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。

6. 用法及び用量

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

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

生後6週から初回接種を開始し、少なくとも4週間の間隔を置いて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日までにすることが推奨されている¹⁾。

7.2 接種方法

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。

7.3 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]

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。
- 8.4 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。[2.6、9.1.4、17.1.5参照]
- 8.5 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。[11.2、15.1.3参照]
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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。

- 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 過去にけいれんの既往がある者
- 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、8.4、17.1.5参照]
- 9.1.5 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
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。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）を有する乳児を対象とした本剤の有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 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]
- 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]

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。

* 11.1 重大な副反応

アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副反応

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
全身症状	易刺激性 ^{注1)}	発熱	
消化器		下痢 ^{注1)} 、食欲不振、嘔吐、血便排泄	鼓腸 ^{注2)} 、腹痛 ^{注2)} 、腸重積症 ^{注3)} 、胃腸炎
呼吸器		咳嗽/鼻漏	
皮膚			皮膚炎 ^{注2)}

注1) 海外臨床試験での頻度：1~10%未満

注2) 海外臨床試験での頻度：0.1~1%未満

注3) 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。[8.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 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。
- 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。
- 他の薬剤とは混合しないこと。[7.3参照]
- 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。

14.1.2 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。

* 15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[17.1.7参照]

15.1.2 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²⁾。[17.1.6参照]

15.1.3 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⁴⁾。[8.5、17.1.6参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（有効性（予防効果）を検討した二重盲検比較試験：Rota-056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) 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⁵⁾。

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 （498例）	1.8（0.8,3.4）	81.9 （60.0,92.6） （p<0.001）
	プラセボ （250例）	10.0（6.6,14.4）	
生後2歳時まで	本剤 （498例）	2.8（1.5,4.7）	79.3 （60.5,89.8） （p<0.001）
	プラセボ （250例）	13.6（9.6,18.5）	

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群の胃腸炎発現頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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 score⁶⁾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⁵⁾。

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 （498例）	0.2（0.0,1.1）	95.4 （68.6,99.9） （p<0.001）
	プラセボ （250例）	4.4（2.2,7.7）	
生後2歳時まで	本剤 （498例）	0.4（0.0,1.4）	91.6 （62.4,99.1） （p<0.001）
	プラセボ （250例）	4.8（2.5,8.2）	

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群の胃腸炎発現頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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。本剤接種症例508例中、接種後8日間（接種当日を含む）における副反応の発現頻度は12.2%（62/508例）であった。主なものは、易刺激性/ぐずり7.3%（37/508例）、下痢3.5%（18/508例）、咳嗽/鼻漏3.3%（17/508例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（有効性（予防効果）を検討した大規模臨床試験：Rota-036試験）

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 score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⁷⁾。本剤接種後8日間（接種当日を含む）の安全性調査を行った914例における副反応の発現頻度は57.8%（528/914例）であった。主なものは、易刺激性/ぐずり43.2%（395/914例）、発熱25.6%（234/914例）、食欲不振22.1%（202/914例）であった。

表3 ロタウイルス型別の予防効果

本剤（2572例） プラセボ（1302例）	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）

本剤 (2572例) プラセボ (1302例)	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)}
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頻度/プラセボ群の胃腸炎発現頻度)) × 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 $\alpha=0.05$)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験: Rota-054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頻度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。本剤接種後31日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は8.5% (57/670例) であった。主なものは、発熱3.4% (23/670例)、易刺激性/ぐずり1.0% (7/670例)、胃腸炎1.0% (7/670例) であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (3年までの有効性を検討した臨床試験: Rota-028/029/030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。本剤群における重篤な有害事象の発現頻度1868/10000 (1001/5359例) であり、主なものは細気管支炎319.1/10000 (171/5359例)、胃腸炎253.8/10000 (136/5359例)、上気道感染235.1/10000 (126/5359例) であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 (HIV感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験: Rota-022試験)

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接種後の有害事象 (グレード2又は3の発熱、嘔吐又は下痢) の発現頻度は、本剤群52.0% (26/50例) とプラセボ群56.0% (28/50例) で同様であった⁹⁾。本剤接種後31日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は2.0% (1/50例) であり、腹痛1例であった。[8.4, 9.1.4参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験: Rota-023試験)

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 score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)^{2), 3)}。[15.1.2, 15.1.3参照] 本剤接種後の重篤な有害事象の発現頻度は506.9/10000 (468/9233例) であり、主なものは胃腸炎126.7/10000 (117/9233例)、肺炎110.5/10000 (102/9233例)、細気管支炎67.2/10000 (62/9233例) であった。

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1)}	相対リスク 値 (95%CI) ^{注1)}	p値 ^{注2)}		
	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1) 漸近標準化95%信頼区間

注2) 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: 両群の発現頻度が等しい 有意水準 $\alpha=0.05$)

17.1.7 海外第Ⅲ相試験 (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: Rota-052試験)

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⁹⁾ (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。

副反応の発現頻度は本剤接種群2.0% (2/100例) であり、発熱1例、鼻づまり1例であった。[15.1.1参照]

* 17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験 (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 (DPT-IPVワクチン) との同時接種を検討した製造販売後臨床試験: Rota-079試験)

生後6~12週の健康乳児 (同時接種群147例、交互接種群145例) に対する非盲検比較試験において、本剤を生後2及び3ヵ月時に、DPT-IPVワクチンを生後3、4及び6ヵ月時に接種する同時接種群と、本剤を生後2及び3.5ヵ月時に、DPT-IPVワクチンを生後3、4.5及び6ヵ月時に接種する交互接種群で、DPT-IPVワクチンの免疫原性及び安全性を評価した。本剤との同時接種によりDPT-IPVワクチンの各抗原の免疫原性 (主要評価項目) への影響は認められなかった。

同時接種群147例中、接種後8日間 (接種当日を含む) における副反応の発現頻度は、50.3% (74/147例) であった。主なものは、易刺激性/ぐずり34.7% (51/147例)、発熱19.0% (28/147例)、下痢12.9% (19/147例) であった。交互接種群145例の副反応の発現状況は、同時接種群と同様であった¹⁰⁾。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

チューブ 1.5mL 1本

* 23. 主要文献

- 1) CDC : MMWR Recomm Rep. 2009 ; 58 (RR-2) : 1-25
- 2) Ruiz-Palacios GM, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 : 11-22
- 3) Linhares AC, et al. : Lancet. 2008 ; 371 : 1181-1189
- 4) Rosillon D, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2015 ; 34 : 763-768
- 5) Kawamura N, et al. : Vaccine. 2011 ; 29 : 6335-6341
- 6) Vesikari T, et al. : Scand J Infect Dis. 1990 ; 22 : 259-267
- 7) Vesikari T, et al. : Lancet. 2007 ; 370 : 1757-1763
- 8) Steele AD, et al. : Pediatr Infect Dis J. 2011 ; 30 : 125-130
- 9) Rivera L, et al. : Vaccine. 2011 ; 29 : 9508-9513
- 10) Gillard P, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2019 ; 15 (4) : 800-808

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未記載)。

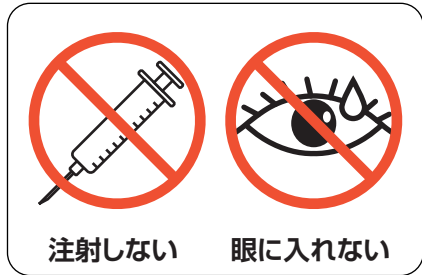
26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

ロタリックス内用液の 使用方法

- 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



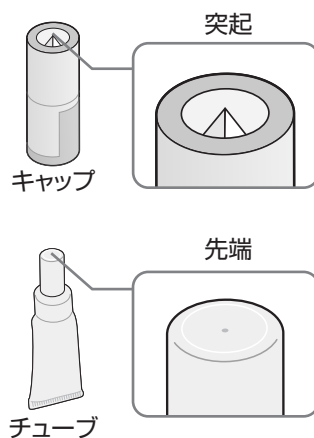
1 準備します

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つけ、開封します。



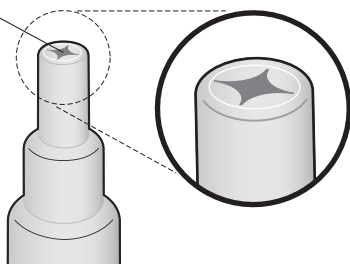
※チューブを立てて操作すること



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



※穴が開いていない場合は1からやり直してください。



**このワクチンは
経口接種限定です**

接種後チューブの中に滴が残ることがありますが、特に問題ありません。

※本剤接種後は手洗いをしてください。

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