

※2014年1月改訂(第5版)
 ※2012年10月改訂

日本標準商品分類番号	876313
------------	--------

ウイルスワクチン類

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

ロタテック® 内用液

承認番号	22400AMX00024000
薬価収載	適用外
販売開始	2012年7月
国際誕生	2005年11月

貯法：遮光、2～8℃
 (「取扱い上の注意」の項参照)
 有効期間：製造日から2年
 最終有効年月日：外箱に表示

RotaTeq® Oral Solution
 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



【接種不相当者(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。
- (4) 腸重積症の既往のある者
- (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
- (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。〕
- (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、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。

2. 組成

本剤は、2mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
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
添加物	精製白糖(安定剤)	1,080mg
	水酸化ナトリウム(pH調節剤)	2.75mg
	クエン酸ナトリウム水和物(緩衝剤)	127mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物(安定剤)	29.8mg
	ポリソルベート80(安定剤)	0.17～0.86mg
	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15vol%となる。

3. 性状

微黄色～微帯赤黄色の澄明な液である。
 pH：6.0～6.7

【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週間以上の間隔を置いて3回経口接種し、接種量は毎回2mLとする。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

経口接種すること。注射による接種は行ってはならない。

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週以上の間隔を置いて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⁾。

2. 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日以上間隔を置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。
- (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) 過去に痙攣の既往のある者
 - (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」の項参照〕
 - (5) 胃腸障害(活動性胃腸疾患、慢性下痢)のある者〔使用経験がない。〕

※※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」に準拠して使用すること。
- (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) 被接種者の保護者に、被接種者に関する次の注意点を事前に知らせること。
 - 1) 接種当日は過激な運動は避けること。
 - 2) 接種後は被接種者の健康状態を十分に観察し、体調の変化や異常な症状が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けること。
- (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。〔「副反応」「臨床成績」の項参照〕

- (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。
- (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。

3. 副反応

国内臨床試験（治験）

国内臨床試験において、本剤接種を受けた生後6～32週の乳児380例中55例（14.5%）で、本剤の接種後14日間に副反応が認められた。その主なものは下痢（5.5%）、嘔吐（4.2%）、胃腸炎（3.4%）、発熱（1.3%）であった。

外国臨床試験（治験）

経口生ポリオワクチンを除く、他の既承認小児用ワクチンとの併用接種を可能とした外国第Ⅲ相試験において、本剤接種を受けた生後6～32週の乳児6,138例中2,883例で、本剤の接種後42日間に副反応が認められた。このうち、プラセボと比べ高頻度（プラセボ群との発現率の差が0.3%以上）に発現した副反応は、発熱、下痢、嘔吐、鼻咽頭炎であった。

※(1) 重大な副反応

- 1) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（発疹、舌の腫脹等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※※(2) その他の副反応

種類/頻度	頻度不明 ^{注1)}	5%以上 ^{注2)}	0.5～5%未満 ^{注2)}
胃腸障害	腸重積症	下痢	嘔吐、便秘
全身障害及び投与局所様態			発熱
感染症及び寄生虫症	中耳炎		胃腸炎、鼻咽頭炎
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) 外国の臨床試験又は市販後自発報告で認められた副反応

注2) 承認時の国内臨床試験で認められた副反応

4. 小児等への接種

生後6週未満又は生後32週を超える乳児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

5. 接種時の注意

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。注射による接種は行ってはならない。【ロタテック®内用液の使用法】に従い本剤の接種を行うこと。

- (1) 接種前及び接種後に母乳を含む固形食及び流動食に関する制限はない。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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. その他の注意

(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。

(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

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。〕

- (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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

国内臨床試験において、初回接種時の週齢が生後6～12週の健康乳児761例（本剤群：380例、プラセボ群：381例）を対象に、28～70日の間隔をあけて3回経口接種した。また、本試験には在胎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）が含まれた。

有効性

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3)}は、74.5%（95%信頼区間：39.9, 90.6）であった。また、中等度以上のロタウイルス胃腸炎^{注4)}に対する予防効果^{注3)}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4)}に対する予防効果^{注3)}は100%（95%信頼区間：55.4, 100）であった。

注3) 予防効果 = $(1 - (\text{本剤群のロタウイルス胃腸炎発症例数} / \text{本剤群の総追跡期間}) / (\text{プラセボ群のロタウイルス胃腸炎発症例数} / \text{プラセボ群の総追跡期間})) \times 100 (\%)$

注4) 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^{2), 3)}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。

2. 外国臨床試験

有効性

1) ロタウイルス胃腸炎に対する本剤の予防効果^{注3)}を、006試験の健康乳児5,673例（本剤群：2,834例、プラセボ群：2,839例）を対象に評価した。その結果、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3)}は以下のとおりであった（表1）。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3)}は71.3%であった。

表1 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3)} [% (95%信頼区間)]

重症度を問わないG1-G4型 ^{注4)}	重度G1-G4型 ^{注4)}	重症度を問わない血清型別の予防効果 ^{注3)} %				
		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

2) 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試験の安全性コホートの健康乳児68,038例（本剤群：34,035例、プラセボ群：34,003例）を対象に、接種後最大2年間評価した。その結果、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以下のとおりであった（表2）。

表2 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

3)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（表3）。

表3 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	28,625	28,429	33,151	32,960
	入院及び救急外来受診者数	27	447	57	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	8,490	8,551	18,699	18,499
	入院及び救急外来受診者数	6	98	12	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	3,063	3,036	4,348	4,306
	入院及び救急外来受診者数	0	1	0	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、治療薬を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。

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¹³⁾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）。

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¹³⁾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。

※※腸重積症発症リスク

006試験において、接種後42日間に本剤群はプラセボ群と比較して、腸重積症のリスクの増加はなかった。さらに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^{4), 5)}。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⁶⁾。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⁷⁾。

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。

【薬効薬理】

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。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。

2. 接種時

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。

3. 接種後

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。

【包装】

ロタテック[®]内用液（2mL）：1チューブ

※※【主要文献】

- 1) CDC：Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children, MMWR, 58(RR-2)：1, Feb 6, 2009
- 2) Duffy LC et al.：Am J Public Health, 76(3)：259, 1986
- 3) 急性胃腸炎調査票検証報告書（社内資料）
- 4) Loughlin J et al.：Pediatr Infect Dis J, 31(3)：292, 2012
- 5) Shui IM et al.：JAMA, 307(6)：598, 2012
- 6) Buttery JP et al.：Vaccine, 29(16)：3061, 2011
- 7) Yih WK et al.：Mini-Sentinel Final Report, Intussusception Risk After Rotavirus Vaccination In U.S. Infants：June 12, 2013

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

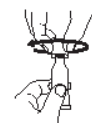
※【ロタテック[®]内用液の使用法】



保存袋を開封し、チューブを取り出す。

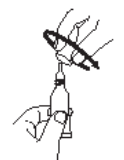


チューブを垂直に持ち、キャップを軽くたたき、接種口の先端部分の液体を除く。



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。

※※製造販売元(輸入)

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7557-6