2023年9月改訂（第14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
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

剤形	経口液剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1.5mL中に弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414株）6.0$\log_{10}$CCID$_{50}$以上を含有する。
一般名	和名：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） 洋名：Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Oral
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：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2011年11月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　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） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2023年1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
(1) 承認条件 …… 2
(2) 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
(1) 和名 …… 3
(2) 洋名 …… 3
(3) 名称の由来 …… 3
2. 一般名 …… 3
(1) 和名（命名法） …… 3
(2) 洋名（命名法） …… 3
(3) ステム（stem） …… 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
(1) 外観・性状 …… 4
(2) 溶解性 …… 4
(3) 吸湿性 …… 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 4
(5) 酸塩基解離定数 …… 4
(6) 分配係数 …… 4
(7) その他の主な示性値 …… 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
(1) 剤形の区別 …… 5
(2) 製剤の外観及び性状 …… 5
(3) 識別コード …… 5
(4) 製剤の物性 …… 5
(5) その他 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 5
(2) 電解質等の濃度 …… 5
(3) 熱量 …… 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 …… 7
(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 …… 7
(2) 包装 …… 7
(3) 予備容量 …… 7
(4) 容器の材質 …… 7
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
(1) 用法及び用量の解説 …… 8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 8
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 8
5. 臨床成績 …… 10
(1) 臨床データパッケージ …… 10
(2) 臨床薬理試験 …… 11
(3) 用量反応探索試験 …… 11
(4) 検証的試験 …… 12
(5) 患者・病態別試験 …… 23
(6) 治療的使用 …… 24
(7) その他 …… 24

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 25
2. 薬理作用 …… 25
(1) 作用部位・作用機序 …… 25
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 25
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 28
1. 血中濃度の推移 …… 28
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 28
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 28
(3) 中毒域 …… 28
(4) 食事・併用薬の影響 …… 28
2. 薬物速度論的パラメータ …… 28
(1) 解析方法 …… 28
(2) 吸収速度定数 …… 28
(3) 消失速度定数 …… 28
(4) クリアランス …… 28
(5) 分布容積 …… 28
(6) その他 …… 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 28
(1) 解析方法 …… 28
(2) パラメータ変動要因 …… 28
4. 吸収 …… 28
5. 分布 …… 29

(1) 血液－脳関門通過性 …… 29
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 29
(3) 乳汁への移行性 …… 29
(4) 髄液への移行性 …… 29
(5) その他の組織への移行性 …… 29
(6) 血漿蛋白結合率 …… 29
6. 代謝 …… 29
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 …… 29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 29
7. 排泄 …… 29
8. トランスポーターに関する情報 …… 29
9. 透析等による除去率 …… 29
10. 特定の背景を有する患者 …… 30
11. その他 …… 30

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 31
1. 警告内容とその理由 …… 31
2. 禁忌内容とその理由 …… 31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 32
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 33
(1) 合併症・既往歴等のある患者 …… 33
(2) 腎機能障害患者 …… 34
(3) 肝機能障害患者 …… 34
(4) 生殖能を有する者 …… 34
(5) 妊婦 …… 34
(6) 授乳婦 …… 34
(7) 小児等 …… 34
(8) 高齢者 …… 35
7. 相互作用 …… 35
(1) 併用禁忌とその理由 …… 35
(2) 併用注意とその理由 …… 35
8. 副作用 …… 35
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 35
(2) その他の副作用 …… 36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 38
10. 過量投与 …… 38
11. 適用上の注意 …… 38
12. その他の注意 …… 38
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 38
(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 39

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 40
1. 薬理試験 …… 40
(1) 薬効薬理試験 …… 40
(2) 安全性薬理試験 …… 40
(3) その他の薬理試験 …… 40
2. 毒性試験 …… 40
(1) 単回投与毒性試験 …… 40
(2) 反復投与毒性試験 …… 40
(3) 遺伝毒性試験 …… 40
(4) がん原性試験 …… 40
(5) 生殖発生毒性試験 …… 40
(6) 局所刺激性試験 …… 40
(7) その他の特殊毒性 …… 41

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 42
1. 規制区分 …… 42
2. 有効期間 …… 42
3. 包装状態での貯法 …… 42
4. 取扱い上の注意 …… 42
5. 患者向け資材 …… 42
6. 同一成分・同効薬 …… 42
7. 国際誕生年月日 …… 42
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 …… 43
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 …… 43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 43
11. 再審査期間 …… 43
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 43
13. 各種コード …… 43
14. 保険給付上の注意 …… 43

ⅩⅠ. 文献 …… 44
1. 引用文献 …… 44
2. その他の参考文献 …… 44

ⅩⅡ. 参考資料 …… 45
1. 主な外国での発売状況 …… 45
2. 海外における臨床支援情報 …… 46

ⅩⅢ. 備考 …… 47
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 …… 47
(1) 粉砕 …… 47
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 47
2. その他の関連資料 …… 47

略語一覧

ATP：According to protocol　プロトコール遵守
$CCID_{50}$※：median Cell Culture Infective Dose　細胞培養感染量中央値の略、培養細胞の 50%に感染を引き起こすウイルス量を意味し HRV 力価を表す。この方法（単位）は現在、多くの生ウイルスワクチンで通常の出荷時に使用されている。
ffu※：focus-forming unit　フォーカス形成単位の略、ウイルス感染 18 時間後にあらわれる蛍光フォーカス（ウイルスに感染した場所に多数の細胞が凝集するスポット）数を意味し HRV 力価を表す。
ELISA：Enzyme-linked immunosorbent assay　酵素免疫吸着測定法
GMC：Geometric Mean Concentration　幾何平均抗体濃度
GMT：Geometric Mean Titer　幾何平均抗体価
HIV：Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
HRV：Human rotavirus　ヒトロタウイルス
RV：Rotavirus　ロタウイルス
SCID：Severe Combined Immunodeficiency Disease　重症複合型免疫不全
TVC：Total Vaccinated Cohort　総ワクチン接種群

※HRV ワクチンの有効成分は弱毒化生ロタウイルスであり、HRV ワクチンの開発の早期段階で接種した臨床ロットは、2 種類の測定法で力価を側定した。第Ⅲ相試験用及び現行の市販用ロットの通常出荷時には、力価を $CCID_{50}$ で示す方法を採用している。

早期の試験で使用した HRV ワクチンの力価表記

Study no.	Titer（log_{10} ffu/dose）	Titer（log_{10} $CCID_{50}$/dose）
Rota-005	5.2	5.6
	6.4	6.8
Rota-006	4.7	5.3
	5.2	5.6
	5.8	6.6

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロタウイルス（RV）は、世界中で乳幼児の急性重症胃腸炎のおもな原因となっており、衛生状態の良い先進国においても、生後 5 歳未満の乳幼児下痢症の原因の約 4 割が RV によるものとの報告がある [1)]。本邦でも 6 歳未満の小児のうち年間約 80 万人（100 人年あたり 11 人）が RV 胃腸炎により外来受診していると推計されている [2)]。また、5 歳未満の 78000 人（最大 15 人に 1 人）が RV 胃腸炎により入院し、その年齢分布のピークは生後 12 か月から 24 か月未満であり、入院患者の大部分（70%）が生後 24 か月までに入院しているとの報告もある [3)]。

このような状況のもと、グラクソ・スミスクライン社は、1989 年オハイオ州シンシナティで RV に感染した小児から分離された野生型ヒト RV 株を弱毒化した RIX4414 株で、ロタリックスを開発した。

ロタリックスは当初、用時調製する凍結乾燥製剤として開発されたが、接種時の利便性等の理由から経口液剤が開発され、凍結乾燥製剤との比較試験（Rota-061 試験）の結果、免疫原性及び安全性の経口液剤の凍結乾燥製剤に対する非劣性が報告されている。

ロタリックスは 2004 年 7 月にメキシコで初めて承認されて以来、世界では 130 ヵ国以上で承認・発売されている。

本邦においては健康乳児を対象に実施した第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検試験（Rota-056 試験）が実施され、2009 年 11 月に経口液剤として承認申請を行い、「ロタウイルスによる胃腸炎の予防」を効能又は効果として 2011 年 7 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

①ロタウイルス胃腸炎を予防する本邦初の経口生ワクチンである。

「1．開発の経緯」の項参照

②生後 6 週から接種でき、最短生後 10 週で接種が完了する。

「Ⅴ．治療に関する項目　3．用法及び用量」の項参照

③2 回の接種で、生後 2 歳時までのロタウイルス胃腸炎の発症を 79.3%予防し、重症ロタウイルス胃腸炎の発症を 91.6%予防した。

国内外で実施された臨床試験において、ロタウイルス胃腸炎及び重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が報告されている。また、G1 型のロタウイルス株だけでなく、非 G1 型（G2、G3、G4、G9）の株に起因するロタウイルス胃腸炎に対しても予防効果が報告されている。

「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照

④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）。

※易刺激性、鼻漏：臨床試験で使用した用語は、それぞれ「ぐずり」、「鼻水」。

海外臨床試験において、接種後に報告された主な副反応は、易刺激性、下痢（1～10%未満）、鼓腸、腹痛、皮膚炎（0.1～1%未満）であった。

海外の市販後において、接種後に報告された主な副反応は腸重積症、血便排泄、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であった。

・重大な副反応

アナフィラキシー（頻度不明）

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　2．禁忌内容とその理由、8．副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

接種時の利便性を考慮し、ポリエチレンチューブ入りの経口液剤製剤として製剤設計されている。

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
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	有	本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。 （「X．管理的事項に関する項目　14．保険給付上の注意」の項参照）

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

ロタリックス内用液

（2）洋名

Rotarix

（3）名称の由来

本剤の対象ウイルスである「Rotavirus」とグラクソ・スミスクライン社のワクチン製造の拠点であるベルギーの地名「Rixensart」との組み合わせによる。

2．一般名

（1）和名（命名法）

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）

（2）洋名（命名法）

Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Oral

（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

該当しない

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

該当しない

（2）溶解性

該当しない

（3）吸湿性

該当しない

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5）酸塩基解離定数

該当しない

（6）分配係数

該当しない

（7）その他の主な示性値

該当しない

2．有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ．製剤に関する項目　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：感染価測定法による。
定　量　法：感染価測定法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

経口液剤

（2）製剤の外観及び性状

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。
外観は「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：6.3～7.3

（5）その他

該当資料なし

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、1.5mL 中に下記の有効成分を含有する。
弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株）6.0$\log_{10}$CCID$_{50}$以上

また、添加剤として下記の成分を含有する。

成分		分量
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	ダルベッコ変法イーグル培地	2.033mg
その他添加剤として pH 調節剤を含有する。		

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株）6.0$\log_{10}$CCID$_{50}$以上

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	ポリエチレンチューブ	36 か月	36 か月まで規格に適合した。

試験項目：力価、力価減少、性状、確認試験（ロタウイルス、アジピン酸二ナトリウム及び精製白糖）、無菌試験、採取容量、pH、緩衝能、アジピン酸二ナトリウム含量、精製白糖含量及び異常毒性否定試験

	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	37℃	ポリエチレンチューブ	7 日間	7 日間まで規格に適合した。

試験項目：力価

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）

他の薬剤とは混合しないこと。

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項 14.1.1（3）参照

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

「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照

(2) 包装

チューブ　1.5mL　1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当資料なし

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）

5.1 ロタウイルス胃腸炎の原因となる主な G 型のウイルスは 5 種類（G1、G2、G3、G4、G9）あるが、本剤はロタウイルスの中でも起因ウイルスとして最も多いとされている G1 型をもとに作られている。
本邦で行われた臨床試験においては、G1 型ならびに非 G1 型に対する予防効果が、また海外で行われた大規模臨床試験においては、G1 型に加え G1 型以外のそれぞれの G 型のロタウイルスに対する予防効果も認められている。

・「5．臨床成績　（4）検証的試験　1）有効性検証試験」の項＜国内第Ⅲ相臨床試験＞Rota-056 試験：2）副次評価項目参照

・「5．臨床成績　（4）検証的試験　1）有効性検証試験」の項＜外国人のデータ＞Rota-036 試験：表「ロタウイルス型別の予防効果（TVC）」参照

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」であり、ロタウイルス以外による胃腸炎に対する本剤の予防効果は認められていない。

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 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「5．臨床成績　（3）用量反応探索試験」の項参照

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

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。[4)]

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］

（解説）

7.1 ロタリックスでは、国内外の臨床試験ならびに過去に発売されていたロタウイルスワクチン接種後の腸重積症発現状況（初回接種時の年齢が高いほど腸重積症の発生率が高いこと、また初回接種時の月齢が 6 か月の乳幼児で腸重積症発生率のピークが報告された[5)]）に基づき接種時期を「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。」と設定した。

国内では予防接種に関する勧告などを行う第三者機関はないものの、米国では Centers for Disease Control and Prevention（CDC : 米国疾病予防管理センター）における the Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）により推奨事項（recommendation）が 2009 年に公表されている。その中でロタウイルスワクチンの接種を実施する上で注意すべき事項（例えば、接種時期、接種上の注意）として、初回接種時期を「生後 6 週～14 週＋6 日」に行うことが推奨されている[4)]。

一方、国内においては本剤接種後に腸重積症を発症した症例が認められ、それらの症例の中に初回接種時の週齢が高い症例も含まれていた。これらの症例も含め、現時点で得られている情報からは、本剤の初回接種時期と腸重積症発症との因果関係を示す根拠は認められていない。しかしながら、前述のように海外では推奨される接種時期が定められていること、及び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を考慮し、国内においても海外と同様に「用法及び用量に関連する注意」の項に初回接種時期の内容を設定した。

また、早期産児を対象とした海外臨床試験[6)]において、本剤群とプラセボ群で安全性プロファイルを検討し、「早期産児においても同様に接種することができる」と設定した。

・「5．臨床成績　（5）患者・病態別試験」の項 1）早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験（海外第Ⅲ相試験）：Rota-054 試験参照

7.2 追加接種した場合には、任意接種扱いになる。

7.3 定期接種実施要領の第 1（総論）「19　他の予防接種との関係」に基づき設定した。

＜参考＞

海外臨床試験において本剤は海外で使用されている他のワクチンと同時に接種した場合、他のワクチンの免疫応答及び安全性に影響を与えないとの報告がある。また、本剤の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果ならびにポリオの中和抗体価に影響は与えなかったものの、本剤と経口生ポリオワクチン（OPV）を同時に接種した場合に、干渉の可能性があることが考えられた（Rota-024 試験[7)]）。

以下に海外臨床試験で同時に接種したワクチンを示す。

・沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン*（DTPa）
・百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTPw）
・乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）*（Hib）
・経口生ポリオワクチン（OPV）
・不活化ポリオワクチン*（IPV）
・組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）*（HBV）
・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-7）
・沈降 13 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-13）
・結合型 C 群髄膜炎菌ワクチン
・沈降精製百日せきジフテリア破傷風組換え沈降 B 型肝炎乾燥ヘモフィルス b 型混合ワクチン（DTPa-HBV-IPV/Hib）

＊：国内で販売されているワクチン

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ものの、海外臨床試験において本剤と経皮 BCG ワクチンの同時接種を行った経験がある（国内臨床試験における経験はない）。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料　○：参考資料

	試験名	試験概要	対象	同時接種ワクチン
海外第Ⅱ相試験				
◎	Rota-004	本剤の凍結乾燥製剤の有効性･安全性及び免疫原性をプラセボと比較	正期産出生児 初回接種時に生後 6～12 週の乳児	－
◎	Rota-005	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性をプラセボと比較	正期産出生児 初回接種時に生後 6～12 週の乳児	DTPa，IPV，PCV，Hib，HBV
◎	Rota-006	本剤の凍結乾燥製剤を 3 種類の異なるウイルス量にて接種した際の有効性･安全性及び免疫原性をプラセボと比較	正期産出生児 出生時体重 2000g 超 初回接種時に生後 6～12 週の乳児	DTPw-HBV/Hib（OPV 延期）
◎	Rota-048	本剤の液剤製剤の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤及びプラセボと比較	在胎 36–42 週で出生し初回接種時に生後 6～12 週の乳児	－
○	Rota-022	HIV 感染児における本剤の安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後 6～10 週の HIV 感染児	DTPw-HBV/Hib, OPV
○	Rota-051	本剤の液剤製剤の有効性･安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後 6～10 週の乳児	定期接種ワクチン（OPV 含む）
海外第Ⅲ相試験				
◎	Rota-023	本剤の凍結乾燥製剤を接種した際の腸重積症に対する安全性についてプラセボと比較	初回接種時に生後 6～12 週（チリでは 6～13 週）の乳児	実施国推奨の定期接種ワクチン（OPV, BCG 含む）
○	Rota-024	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の有効性･安全性及び免疫原性をプラセボと比較	初回接種時に生後 6～12 週の乳児	OPV を含む定期接種ワクチン
○	Rota-028/029/030	香港、シンガポール及び台湾で行われた 3 年間までの有効性を検討した臨床試験（本剤の凍結乾燥製剤の有効性･安全性をプラセボと比較）	初回接種時に生後 6～12 週（シンガポールでは 11～17 週）の乳児	DTPa-IPV/Hib（OPV 除く）
◎	Rota-036	本剤の凍結乾燥製剤の有効性･安全性及び免疫原性をプラセボと比較	出生時体重 2000g 超 初回接種時に生後 6～14 週の乳児	DTPa-（HBV）-IPV/Hib（参加国により MCV 又は PCV）
○	Rota-052	双生児を対象として本剤の凍結乾燥製剤を接種した際の水平伝播についてプラセボと比較	在胎 32 週以上で出生した健康な双生児（同一家庭で養育） 初回接種時に生後 6～13 週の乳児	DTPa-IPV-HBV-Hib
○	Rota-054	早期産児を対象として本剤の凍結乾燥製剤を早期産児に接種した際の安全性についてプラセボと比較	初回接種時に生後 6～14 週（スペインでは生後 6～12 週） 在胎 27～36 週で出生し、医学的に安定した早期産児	治験実施国の規制に従った定期予防接種ワクチン

	試験名	試験概要	対象	同時接種ワクチン
○	Rota-057	本剤の液剤製剤の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤と比較	在胎 36～42 週で出生 初回接種時に生後 6～12 週	DTPw-HBV/Hib, OPV
○	Rota-060	本剤の凍結乾燥製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性を検討	初回接種時に生後 6～12 週	DTPa-IPV-HBV/Hib ， PCV（Flu 併用可）
◎	Rota-061	本剤の液剤製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性を凍結乾燥製剤と比較	出生時体重 2000g 超 初回接種時に生後 10～17 週	DTPa-HBV-IPV/Hib
○	Rota-063	本剤の液剤製剤を定期予防接種ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び安全性をプラセボと比較	初回接種時に生後 5～10 週	実施国推奨の定期接種ワクチン
国内第Ⅲ相試験				
◎	Rota-056	本剤の凍結乾燥製剤の国内における有効性・安全性及び免疫原性につき、プラセボを対照に検討	在胎 36～42 週で出生初回接種時に生後 6～14 週	DTPa，HBV

同時接種ワクチンの略号は以下のとおり
DTPa：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
DTPw：百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、Hib：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン
OPV：経口生ポリオワクチン、IPV：不活化ポリオワクチン、HBV：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン
PCV：沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン、MCV：結合型 C 群髄膜炎菌ワクチン
DTPa-HBV-IPV/Hib : 沈降精製百日せきジフテリア破傷風組換え沈降 B 型肝炎乾燥ヘモフィルス b 型混合ワクチン

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

＜外国人のデータ＞

Rota-005 試験[8]：

海外第Ⅱ相試験では、異なるウイルス量（$10^{5.6}$CCID$_{50}$ 又は $10^{6.8}$CCID$_{50}$）を 2 か月間隔で 2 回接種した際のヒトロタウイルスワクチンの免疫獲得及び安全性について評価した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、3 群並行試験（アメリカ、カナダ）
対象	ロタウイルス感染の既往がない健康乳児 ・組入れ被験者数：529 例（ヒトロタウイルスワクチン $10^{5.6}$CCID$_{50}$ 群（HRV5.6 群）212 例、$10^{6.8}$CCID$_{50}$ 群（HRV6.8 群）209 例及びプラセボ群 108 例）
主な登録基準	・在胎 36～42 週後に出生の乳児 ・初回接種時に生後 6～12 週
主な除外基準	・免疫不全又は免疫抑制薬を使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：生後 2 及び 4 か月（2 回）　　評価期間：10～12 か月
主要評価項目	・2 回目接種後 2 か月で免疫を獲得した（ワクチン接種後の血清抗 RVIgA 抗体が 20U/mL 以上の抗体価を示した、又はワクチン接種後に採取した糞便検体にワクチンウイルスの排出が検出された）被験者の割合 ・各回接種後 15 日以内の観察期間中のグレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢の発現

<table>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価
・血清抗体陽性の状態及び血清抗 RVIgA 抗体の幾何平均抗体価（GMT）に関して、母乳で育てられた乳児と乳児用人工乳で育てられた乳児とで比較
・全治験期間を通しての重篤な有害事象の発現</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>主要評価項目
免疫を獲得した被験者の割合について、HRV5.6 群と HRV6.8 群との間で統計学的に有意差はなかった（p=0.153、Fisher の両側正確検定）。

免疫を獲得した被験者の割合（ATP 免疫原性評価対象集団）
<table><tr><th rowspan="2">群</th><th colspan="3">免疫獲得</th></tr><tr><th>n/N</th><th>%（95%信頼区間）</th><th>p 値</th></tr><tr><td>HRV 5.6 群</td><td>128/157</td><td>81.5（74.6-87.3）</td><td rowspan="2">0.153</td></tr><tr><td>HRV 6.8 群</td><td>132/150</td><td>88.0（81.7-92.7）</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>4/63</td><td>6.3（1.8-15.5）</td><td>－</td></tr></table>N=検査可能例数、n=検査陽性例数

各回のワクチン接種後 15 日間に、重症度がグレード 2 又は 3 と判定された発熱、嘔吐又は下痢が発現した被験者の割合は、各ヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群間で統計学的に有意差はなかった（p＞0.10、Fisher の両側正確検定）。

接種後 15 日間にグレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢が発現した被験者の割合（TVC）
<table><tr><th rowspan="2">群</th><th colspan="3">グレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢[注1)] の発現</th></tr><tr><th>n/N</th><th>%（95%信頼区間）</th><th>p 値</th></tr><tr><td>HRV 5.6 群</td><td>41/212</td><td>19.3（14.3-25.3）</td><td>0.383</td></tr><tr><td>HRV 6.8 群</td><td>45/209</td><td>21.5（16.2-27.7）</td><td>0.670</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>26/108</td><td>24.1（16.4-33.3）</td><td>－</td></tr></table>N=検査可能例数、n=検査陽性例数、p 値=プラセボ群との比較
注 1）グレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢：腋窩、口腔内検温にて＞38.0℃、2 回/日以上の嘔吐、通常より緩い便が 4 回/日以上。

副次評価項目
・同時接種した定期予防接種ワクチンに対する血清抗体保有率／血清抗体陽性率及び幾何平均抗体濃度（GMC）は、HRV5.6 群、HRV6.8 群及びプラセボ群で有意差はなかった。
・ATP 免疫原性評価対象集団での探索的ロジスティック回帰分析の結果から、母乳による授乳は免疫獲得に影響を与えることが示唆された（p=0.0331）。
・総ワクチン接種群（TVC）で各回接種後、15 日間の観察期間中に各特定有害事象を報告した被験者の割合は、両ヒトロタウイルス群間及び HRV5.6 群とプラセボ群間で統計学的に有意差はなかった（P＞0.10、Fisher の両側正確検定）。</td></tr>
</table>

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 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

＜国内第Ⅲ相臨床試験＞

Rota-056 試験[9)]：有効性（予防効果）を検討した二重盲検比較試験

在胎 36～42 週で出生し、初回接種時に生後 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、ヒトロタウイルス（HRV）ワクチンもしくはプラセボを 1 か月間隔で合計 2 回経口接種を行った。

1）主要評価項目

主要評価項目は、有効性観察期間に流行したロタウイルス野生株に起因し、医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎とされ、2 回目接種 2 週間後以降に発症し、糞便検体から ELISA 法によりロタウイルスが検出された胃腸炎が本試験におけるロタウイルス胃腸炎と定義された。

解析はロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積した場合又は全被験者が生後 2 歳児になるまでのいずれか早い時期で行うとし、2 回目接種 2 週間後から 34 件の集積が確認されたデータベース固定日までを有効性観察期間とした。

有効性観察期間内に認められた各群のロタウイルス胃腸炎の発現状況は、ヒトロタウイルスワクチン投与群 9/498 例（1.8%）、プラセボ群 25/250 例（10.0%）であった。また、ワクチンの予防効果は下記のとおりであった。

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	HRV ワクチン （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	HRV ワクチン （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－（HRV ワクチン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 score*，[10] が 11 点以上）に対する予防効果は下記のとおりであった。

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	HRV ワクチン （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	HRV ワクチン （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－（HRV ワクチン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）

有効性観察期間における、G1 型及び非 G1 型（G2、G3、G4 及び G9）に起因する、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ヒトロタウイルスワクチンの予防効果〔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）〕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〕であり、生後 2 歳時まででは、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。
また、有効性観察期間における G1 型及び非 G1 型に起因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に対する予防効果〔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)〕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〕であり、生後 2 歳時まででは、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。

＊Vesikari score（評点）：各胃腸炎エピソードで、下痢及び嘔吐の持続及び程度、発熱の程度、脱水の重症度又は入院の必要性に基づいてポイントを定めた合計スコアが 7 点未満の場合を軽症、7～10 点の場合を中等症、11 点以上の場合を重症と定義。

治験中に発現した胃腸炎の重症度判定のための 20 点評価法（Vesikari score[10]）

症状	評点
通常よりも軟らかい便の継続日数	
1-4	1
5	2
≥6	3
通常よりも軟らかい便の 1 日の排便回数（最高）	
1-3	1
4-5	2
≥6	3
嘔吐の継続日数	
1	1
2	2
≥3	3
1 日の嘔吐回数（最高）	
1	1
2-4	2
≥5	3
発熱＊ 腋窩体温	
36.6－37.9℃	1
38.0－38.4℃	2
≥38.5℃	3
脱水	
1-5%	2
≥6%	3
処置	
輸液	1
入院	2

＊最高体温　　（一部改訂）

＜外国人のデータ＞

Rota-006 試験[11)]：

海外後期第Ⅱ相臨床試験では、異なるウイルス量（$10^{5.3}$、$10^{5.6}$ 及び $10^{6.6}$CCID$_{50}$）のヒトロタウイルスワクチンを 2 か月間隔で 2 回接種した場合（DTPw-HBV 及び Hib ワクチンを同時接種）の有効性、免疫原性、副反応及び安全性を評価した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行 4 群間均等割付け試験（ブラジル、メキシコ、ベネズエラ）</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>ロタウイルス感染の既往のない健康乳児
・ヒトロタウイルスワクチン又はプラセボの 2 回接種を受ける部分集団：
組入れ被験者数：2155 例（ヒトロタウイルスワクチン $10^{5.3}$CCID$_{50}$ 群（HRV5.3 群）538 例、$10^{5.6}$CCID$_{50}$ 群（HRV5.6 群）540 例、$10^{6.6}$CCID$_{50}$ 群（HRV6.6 群）540 例、プラセボ群 537 例）
・ヒトロタウイルスワクチン又はプラセボの 3 回接種を受ける部分集団：
被験者数：121 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・在胎 36～42 週の正期産で出生又は出生時体重が 2000g を超える者
・初回接種時に生後 6～12 週</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・免疫不全又は免疫抑制薬の使用
・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する
・慢性的な消化器疾患を有する</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>接種期間：生後 2 及び 4 か月（2 回）
（ブラジルでは、一部の被験者が治験ワクチンを 3 回接種した。）
評価期間：約 10 か月（最長 22 か月）</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>第 1 期有効性観察期間（2 回目接種 2 週間後から生後 1 年までの期間）に発現した全てのロタウイルス胃腸炎（ロタウイルス胃腸炎の定義は、2 回目接種 2 週間後以降に発症し、糞便検体から ELISA 法によりロタウイルスが検出された胃腸炎）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・第 1 期有効性観察期間終了時までに発現した重症ロタウイルス胃腸炎
・第 1 期有効性観察期間終了時までのワクチン株とは異なったウイルス型のロタウイルス胃腸炎
・各回接種後 15 日間に発現した特定有害事象*（咳嗽／鼻水、下痢、発熱、ぐずり、食欲のなさ、嘔吐）の発現
＊治験ワクチン接種後に発現することが予測される有害事象
・各回接種後 43 日間での特定外有害事象の発現
・母乳栄養児と人工栄養児における免疫獲得及び血清抗 RVIgA 抗体の幾何平均濃度（GMC）
・同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>主要評価項目
第 1 期有効性観察期間中の全てのロタウイルス胃腸炎に対するワクチンの有効性（ATP 有効性評価対象集団）は以下のとおりであった。

第 1 期有効性観察期間のロタウイルス胃腸炎の発症率及び予防効果
（ATP 有効性評価対象集団）
<table>
<tr><td></td><td>HRV 5.3 群
N=468</td><td>HRV 5.6 群
N=460</td><td>HRV 6.6 群
N=464</td><td>HRV 併合群
N=1392</td><td>プラセボ群
N=454</td></tr>
<tr><td>発症例数（%）</td><td>21（4.5）</td><td>22（4.8）</td><td>15（3.2）</td><td>58（4.2）</td><td>49（10.8）</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td>＜0.001</td><td>＜0.001</td><td>＜0.001</td><td>＜0.001</td><td>－</td></tr>
<tr><td>予防効果%
(95%信頼区間)</td><td>58.4
（29.4-76.3）</td><td>55.7
（25.3-74.5）</td><td>70.0
（45.7-84.4）</td><td>61.4
（42.3-74.1）</td><td>－</td></tr>
</table>
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</td></tr>
</table>

結果 （つづき）	副次評価項目 有効性： ・第 1 期有効性観察期間中、重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合及びロタウイルス胃腸炎のため入院した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群及び各ヒトロタウイルス群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なかった（$p<0.05$、Fisher の両側正確検定）。 ・G1 型に起因する全て及び重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なかった（$p<0.05$、Fisher の両側正確検定）。 ・非 G1 型（G2、G3、G4 又は G9 型のいずれか）に起因する全て及び重症のロタウイルス胃腸炎を発現した乳児の割合は、ヒトロタウイルスワクチン併合群でプラセボ群と比較し統計学的に有意に少なく（$p<0.05$、Fisher の両側正確検定）、ヒトロタウイルスワクチンによる交差防御を示した。 安全性： ・いずれの群でも、咳嗽／鼻水、発熱及びぐずりの発現率が高く、下痢の発現率がもっとも低かった。重症度グレード 2 及び 3 の嘔吐が HRV5.3 群は 8.4%、HRV5.6 群は 12.4%であった（$p=0.036$、Fisher の両側正確検定）ことを除いて、特定有害事象の発現率は全ての群で有意差はなかった。 ・HRV5.3 群の 350 例（65.1%）、HRV5.6 群の 354 例（65.6%）、HRV6.6 群の 328 例（60.7%）及びプラセボ群の 342 例（63.7%）に 1 件以上の特定外有害事象が発現した。特定外有害事象の発現率は、ヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群とで有意差はなかった。 免疫原性： ・ヒトロタウイルスワクチン接種では、完全人工乳、部分母乳、ワクチン接種前 1 時間以内の授乳及びワクチン接種後 30 分以内の授乳という分類で検討したところ、授乳方法及び授乳タイミングのいずれも免疫獲得への影響はなかった。 ・第 1 期有効性観察期間終了時の全ての定期予防接種抗原に対する抗体価のデータは、ヒトロタウイルスワクチン 3 群とプラセボ（対照）群で有意差はなかった。 ・3 種類のウイルス量（$10^{5.3}$、$10^{5.6}$ 及び $10^{6.6}$ $CCID_{50}$）のワクチンを用いて免疫原性を評価したところ、血清抗体陽転率及び免疫獲得率はともにウイルス量依存的に上昇し、ウイルス量 $10^{5.6}$ $CCID_{50}$ 以上では血清抗体陽転率は飽和する傾向であった。これらの結果から、$10^{5.6}$ $CCID_{50}$ 以上のウイルス量を用いることでワクチンの免疫原性が十分に得られた。

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 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。」である。

＜外国人のデータ＞

Rota-036 試験 [12]：有効性（予防効果）を検討した大規模臨床試験（海外第Ⅲ相試験）

海外後期第Ⅲ相試験では、定期予防接種ワクチンとヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}$ $CCID_{50}$ の 2 回の同時接種における有効性、安全性及び免疫原性を評価した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験（チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、スペインの 6 ヵ国の多施設）
対象	健康乳児 ワクチン接種被験者数：3994 例（ヒトロタウイルスワクチン群（HRV ワクチン群）2646 例及びプラセボ群 1348 例）
主な登録基準	初回接種時に生後 6～14 週かつ出生時体重 2000g 超の健康乳児
主な除外基準	・免疫不全又は免疫抑制薬の使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>接種期間：1～2 か月間隔で 2 回経口接種（各国の定期予防接種と同時接種）
評価期間：約 20 か月</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>第 1 期有効性観察期間（2 回目接種の 2 週間後から最初のロタウイルス流行シーズン終了までの間）に流行している野生型ロタウイルス株による全てのロタウイルス胃腸炎に対する予防効果</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>第 1 期有効性観察期間（2 回目接種の 2 週間後から最初のロタウイルス流行シーズン終了までの間）
・流行している野生型ロタウイルス株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果
・分離された各型別ロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果
第 2 期有効性観察期間（2 回目接種の 2 週間後から翌年のロタウイルス流行シーズン終了までの間）
・流行している野生型ロタウイルス株による全てのロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果
・分離された各型別ロタウイルス胃腸炎、重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果

安全性：
・全被験者での全試験期間中の重篤な有害事象の発現

免疫原性：
・ヒトロタウイルスワクチンの 2 回接種後の血清抗ヒトロタウイルス IgA 抗体陽転率及び抗体価
・同時接種した定期予防接種ワクチンの抗体価</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>主要評価項目及び副次評価項目
有効性評価集団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。

ロタウイルス型別の予防効果（TVC）
<table>
<tr><td>HRV ワクチン群（N=2572）
プラセボ群（N=1302）</td><td>ロタウイルス胃腸炎
予防効果（%）注 1)
〔95%信頼区間：p 値〕注 2)</td><td>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)</td></tr>
<tr><td colspan="3">主要評価項目：生後 1 年目までの有効性</td></tr>
<tr><td>全ての型</td><td>87.1
〔79.6，92.1：p＜0.001〕</td><td>95.8
〔89.6，98.7：p＜0.001〕</td></tr>
<tr><td colspan="3">探索的評価項目：生後 2 年目までの有効性</td></tr>
<tr><td>全ての型</td><td>78.9
〔72.7，83.8：p＜0.001〕</td><td>90.4
〔85.1，94.1：p＜0.001〕</td></tr>
<tr><td>G1P［8］</td><td>89.5
〔82.5，94.1：p＜0.001〕</td><td>96.4
〔90.4，99.1：p＜0.001〕</td></tr>
<tr><td>G2P［4］</td><td>58.3
〔10.1，81.0：p=0.02〕</td><td>85.5
〔24.0，98.5：p=0.009〕</td></tr>
<tr><td>G3P［8］</td><td>84.8
〔41.0，97.3：p=0.002〕</td><td>93.7
〔52.8，99.9：p=0.001〕</td></tr>
<tr><td>G4P［8］</td><td>83.1
〔55.6，94.5：p＜0.001〕</td><td>95.4
〔68.3，99.9：p＜0.001〕</td></tr>
<tr><td>G9P［8］</td><td>72.5
〔58.6，82.0：p＜0.001〕</td><td>84.7
〔71.0，92.4：p＜0.001〕</td></tr>
</table>
注 1）予防効果=〔1－（HRV ワクチン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（Fisher の正確検定　有意水準 α=0.05）</td></tr>
</table>

結果 （つづき）	副次評価項目 安全性： ヒトロタウイルスワクチン群で 5.5%（145/2646 例）、プラセボ群で 7.0%（95/1348 例）の重篤な有害事象が認められた。ワクチン接種と因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が 2 例（腸重積症、胃腸炎）に認められたが、その後回復した。 免疫原性： ・2 回目接種 1～2 か月後のヒトロタウイルスワクチン群の血清抗ロタウイルス IgA 抗体陽転率は 86.5%（95%信頼区間：83.9～88.8%）であり、プラセボ群では 6.7%（95%信頼区間：4.5～9.5%）であった。 ・ヒトロタウイルスワクチンは、定期予防接種ワクチンと同時接種した場合に、定期予防接種ワクチンに含まれるいずれの抗原の免疫原性にも影響を及ぼさないと考えられた。

＊主要な海外有効性確認試験では実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（$10^{6.0}$CCID$_{50}$／回）を保持するために、$10^{6.5}$CCID$_{50}$／回のワクチンを用いて有効性及び安全性を確認した。

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。

＜外国人のデータ＞

Rota-028/029/030 試験[13, 14]：3 年までの有効性を検討した臨床試験（海外第Ⅲ相試験）

海外第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}$CCID$_{50}$ の 2 回接種を定期予防接種ワクチンと同時接種した場合の、2 回目接種後 2 週目から 2 歳時までの期間における、流行しているロタウイルス野生株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果及び安全性について検討した。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験（香港、シンガポール、台湾の 3 ヵ国 21 施設）
対象	健康乳児 ワクチン接種被験者数：10708 例（ヒトロタウイルスワクチン群 5359 例及びプラセボ群 5349 例）
主な登録基準	・初回接種時に生後 6～12 週（シンガポールでは生後 11～17 週）の健康乳児
主な除外基準	・免疫不全又は免疫抑制薬を使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：1～2 か月間隔で 2 回経口接種（各国の定期予防接種と同時接種） 評価期間：22 か月、追跡 34 か月
主要評価項目	・2 回目接種後 2 週目から 2 歳時までの期間中、RV 野生株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 ・ワクチンの各回接種後 31 日以内（0～30 日目）の確定診断された腸重積症の発現
副次評価項目	・全被験者での初回接種から 2 歳時までの期間中の確定診断された腸重積症の発現 ・追加試験で 3 歳時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 ・ヒトロタウイルスワクチンの 2 回接種後の血清抗ロタウイルス IgA 抗体価

結果	主要評価項目 ・有効性評価集団 10519 例（ヒトロタウイルスワクチン群 5263 例、プラセボ群 5256 例）において、2 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 96.1%（85.1，99.5：p＜0.001、Fisher の両側正確検定）であった。 ・ワクチンの各回接種後 31 日以内（0～30 日目）に確定診断された腸重積症の発現はなかった。 副次評価項目 ・ワクチンの各回接種後 2 年の間にヒトロタウイルスワクチン群で 8 例、プラセボ群で 4 例の腸重積症が報告されたが、プラセボ群と比較してヒトロタウイルスワクチン群で腸重積症発症のリスクは増加しなかった。 ・ヒトロタウイルスワクチン 2 回接種後 1～2 か月で、血清抗ロタウイルス IgA 抗体陽転率は 93.9%（95%信頼区間：87.9-97.5%）、プラセボ群では 0.8%（95%信頼区間：0.0-4.4%）であった。 ・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、Fisher の両側正確検定）であった。

＊主要な海外有効性確認試験は実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（$10^{6.0}CCID_{50}$／回）を保持するために、$10^{6.5}CCID_{50}$／回のワクチンを用いて有効性及び安全性を確認した。

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。

＜外国人のデータ＞

Rota-061 試験：

海外後期第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルス（HRV）ワクチン液剤の免疫原性及び副反応を、凍結乾燥製剤と比較した。

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、並行 4 群間比較試験（フィンランドの多施設）
対象	ロタウイルス感染の既往のない健康乳児 ワクチン接種被験者数：1200 例（HRV ワクチン液剤ロット A 群 298 例、液剤ロット B 群 302 例、液剤ロット C 群 300 例及び凍結乾燥製剤群 300 例）
主な登録基準	初回接種時に生後 10～17 週かつ出生時体重 2000g 超の健康乳児
主な除外基準	・免疫不全又は免疫抑制薬を使用 ・HRV ワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：生後 3 か月時及び 4 か月時に経口接種（各国の定期予防接種と同時接種） 評価期間：約 7 か月
主要評価項目	・2 回目接種 1 か月後の血清抗 RVIgA 抗体陽転率 ・各 HRV ワクチン液剤群の 2 回目接種 1 か月後の血清抗 RVIgA 抗体価
副次評価項目	安全性 ・各回接種後 8 日間の観察期間中（0～7 日）での各特定有害事象の発現 ・各回接種後 31 日間（0～30 日）での特定外有害事象の発現 ・初回接種から最終接種 6 か月後までの重篤な有害事象の発現

結果

主要評価項目

・2 回接種後の血清抗 RVIgA 抗体陽転率は、凍結乾燥製剤群で 90.5%（228/252 例）及び液剤併合群で 88.6%（661/746 例）であり、その差及び差の 95%信頼区間は 1.87［-2.85，5.83］と、液剤併合群の凍結乾燥製剤群に対する非劣性が示された。

・血清抗 RVIgA 抗体の幾何平均抗体濃度（GMC）は下表のとおりであり、ロット A 群、B 群、C 群の全ての組み合わせについて、GMC 比の 95%信頼区間は［0.5，2］の範囲内にあった。

ワクチン液剤の 3 ロット中 2 ロットずつの全ての組み合わせ群間での血清抗 RV 抗体 GMC 比（ATP 免疫原性評価対象集団）

群	N	GMC	群	N	GMC	GMC 比	95%信頼区間
A 群	242	384.4	B 群	260	418.8	0.92	［0.67，1.26］
A 群	242	384.4	C 群	244	324.4	1.19	［0.86，1.64］
B 群	260	418.8	C 群	244	324.4	1.29	［0.94，1.77］

副次評価項目

安全性：

有害事象は、いずれかの接種回後 8 日間に、液剤ロット A 群 95.0%（283/298 例）、液剤ロット B 群 95.0%（287/302 例）、液剤ロット C 群 91.7%（275/300 例）、液剤併合群 93.9%（845/900 例）、凍結乾燥製剤群 93.0%（279/300 例）に認められた。液剤併合群及び凍結乾燥製剤群に接種後 8 日間に発現した有害事象を表に示す。

いずれかの接種回後に発現した特定有害事象（TVC）

	液剤併合群 N=900				凍結乾燥製剤群 N=299			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
咳嗽/鼻水　Cough/runny nose	413	45.9	351	39	149	49.8	127	42.5
下痢　Diarrhoea	45	5	45	5	11	3.7	10	3.3
発熱　Fever	337	37.4	327	36.3	110	36.8	107	35.8
ぐずり　Fussiness/ irritability	761	84.6	755	83.9	249	83.3	247	82.6
食欲のなさ　Loss of appetite	335	37.2	323	35.9	101	33.8	96	32.1
嘔吐　Vomiting	190	21.1	185	20.6	73	24.4	68	22.7

いずれかの接種後、31 日間に発現した特定外有害事象は、液剤ロット A 群 47.7%（142/298 例）、液剤ロット B 群 48.0%（145/302 例）、液剤ロット C 群 47.3%（142/300 例）、液剤併合群 47.7%（429/900 例）、凍結乾燥製剤群 53.0%（159/300 例）に認められた。副反応は液剤ロット A 群 19.1%（57/298 例）、液剤ロット B 群 17.5%（53/302 例）、液剤ロット C 群 18.7%（56/300 例）、液剤併合群 18.4%（166/900 例）、凍結乾燥製剤群 20.3%（61/300 例）に認められた。

2 回目接種後 6 か月までに認められた重篤な有害事象は 18 例で、全て治験薬接種との因果関係は否定された。

＊主要な海外有効性確認試験では実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（$10^{6.0}$CCID$_{50}$／回）を保持するために、$10^{6.5}$CCID$_{50}$／回のワクチンを用いて有効性及び安全性を確認した。

2）安全性試験

＜外国人のデータ＞

Rota-023 試験[15、16]：腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験（海外第Ⅲ相試験）

海外後期第Ⅲ相試験では、ヒトロタウイルスワクチン $10^{6.5}CCID_{50}$ を 2 回接種した時の主として腸重積症に対する安全性の評価を行った。

試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設国際共同試験（アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ドミニカ、ホンジュラス、メキシコ、ニカラグア、パナマ、ペルー、ベネズエラ、フィンランド計 12 ヵ国）
対象	健康乳児 ・ワクチン接種被験者数：63225 例（ヒトロタウイルスワクチン群 31673 例、プラセボ群 31552 例）
主な登録基準	初回接種時に生後 6～12 週（チリでは生後 6～13 週）の健康乳児
主な除外基準	・免疫不全又は免疫抑制薬を使用 ・ヒトロタウイルスワクチンの成分に対するアレルギーを有する ・慢性的な消化器疾患を有する
試験方法	接種期間：1～2 か月間隔で 2 回経口接種 評価期間：初回接種から 22 か月
主要評価項目	・各ヒトロタウイルスワクチン接種後 31 日以内（0～30 日目）に確定診断された腸重積症の発現 ・有効性評価部分集団で、2 回接種後 2 週目から 1 歳時までの野生型ロタウイルス株が原因の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果
副次評価項目	・有効性評価部分集団を対象とした初回接種から 1 歳時までの確定診断された腸重積症の発現
結果	主要評価項目 ・初回接種から 2 回目接種の 30～90 日後までに確定診断された腸重積症 25 件（ヒトロタウイルスワクチン群 9 件及びプラセボ群 16 件）のうち、13 例が各接種後 31 日以内（0～30 日目）の症例であった。 ・ワクチン接種後 31 日以内におけるヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群での腸重積症発症のリスク差及び相対リスクは下記のとおりであり、プラセボ群と比較しヒトロタウイルスワクチン群で腸重積症発症リスクは増加しなかった。

結果
（つづき）

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	相対リスク	p 値[注2)]
	HRV ワクチン		プラセボ		/10000〔95%信頼区間〕[注1)]	値〔95%信頼区間〕[注1)]	
	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：両群の発現率が等しい　有意水準 α=0.05）

・ワクチン接種から腸重積症発現までの期間にヒトロタウイルスワクチン群とプラセボ群において有意差はなかった。腸重積症診断時の年齢（中央値）は両群で同等であった。もっとも多く認められた症状は両群とも、嘔吐、血便及び腹部膨満であった。また、ラテンアメリカ諸国 10 ヵ国の被験者 15183 例（ヒトロタウイルスワクチン群 7669 例及びプラセボ群 7514 例）を部分集団として、初回接種から生後 24 か月に達するまでに発現し確定診断された全ての腸重積症を検討した結果、ヒトロタウイルスワクチン群（4 件）においてプラセボ群（11 件）と比較して、確定診断される腸重積症の発現リスクは増加しなかった。
・有効性の評価部分集団 17867 例（ヒトロタウイルスワクチン群 9009 例、プラセボ群 8858 例）において、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、Fisher の両側正確検定）であった。

副次評価項目
初回接種時から 1 歳時までに確定診断された腸重積症の発症は、プラセボ群と比べヒトロタウイルスワクチン群で相対リスク 0.28（95%信頼区間：0.10，0.81）であった。

＊主要な海外有効性確認試験では実施国の輸送・保管環境下での有効なウイルス量、有効期限内のウイルス量（$10^{6.0}$CCID$_{50}$／回）を保持するために、$10^{6.5}$CCID$_{50}$／回のワクチンを用いて有効性及び安全性を確認した。

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。

(5) 患者・病態別試験

1) 早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験（海外第Ⅲ相試験）：Rota-054 試験[6)]

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比較試験において、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。

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。

2) HIV 感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験（海外第Ⅱ相試験）：Rota-022 試験[17)]

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 2.0%（1/50 例）であり、腹痛 1 例であった。

3) 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（海外第Ⅲ相試験）：Rota-052 試験[18)]

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。

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。

4) 母乳の影響

Rota-005 試験では、人工乳哺育児と比べて母乳哺育児では HRV5.6 群、HRV6.8 群ともに免疫獲得率が低かったが、Rota-006 試験では完全人工乳、部分母乳、ワクチン接種前 1 時間以内の授乳及びワクチン接種後 30 分以内の授乳という分類で検討したところ、授乳方法及び授乳タイミングのいずれも免疫獲得への影響はなかった。また、Rota-036 試験では、母乳哺育児でロタウイルス胃腸炎予防効果の低下はなかったこと、また、母乳哺育とロタウイルス免疫獲得率低下の関連性はないとの報告（Acta Paediatrica．1993；82（3）：223-227.）もあることから、本剤接種前後に母乳の制限をする必要はないと考える。

(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[19]

・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。

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) 腸重積症発症リスクを検討した疫学研究[20]

ロタウイルスワクチン接種と腸重積症の関連性を評価するため、海外の市販後安全性調査における最新データを含めた研究論文をもとに、メタアナリシスが実施された。6 試験でのメタアナリシスの結果（1 試験は感度分析にのみ用いた）、本剤の初回接種後 7 日間での腸重積症の相対リスク（RR : Relative Risk）は、固定効果モデルで 5.39（95%信頼区間（CI）: 3.92 ; 7.41）、また変量効果モデルで 4.68（95%CI : 2.62 ; 8.35）であった。また、本剤 2 回目接種後の腸重積症の RR は、固定効果モデルで 1.81（95%CI：1.31；2.49）、変量効果モデルで 1.83（95%CI：1.31；2.56）であった。［Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5．重要な基本的注意とその理由」の項 8.5 及び「12．その他の注意　（1）臨床使用に基づく情報」の項 15.1.3 参照］

2) 他のワクチンとの相互作用

海外臨床試験において本剤は海外で使用されている他のワクチンと同時に接種した場合、他のワクチンの免疫応答及び安全性に影響を与えないとの報告がある。また、本剤の重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果ならびにポリオの中和抗体価に影響は与えなかったものの、本剤と経口生ポリオワクチン（OPV）を同時に接種した場合に、干渉の可能性があることが考えられた（Rota-024 試験[7]）（海外臨床試験において同時接種されたワクチンは「(1) 臨床データパッケージ」の項参照）。

尚、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ものの、海外臨床試験において本剤と経皮 BCG ワクチンの同時接種を行った経験がある（国内臨床試験における経験はない）。

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

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

乳幼児におけるロタウイルスの自然感染は、その後のロタウイルス再感染時の重症ロタウイルス胃腸炎発症を予防又は軽減することが認められている。

乳幼児（生後 0～24 か月）を対象に実施した長期の疫学調査では、生後 1 年以内にロタウイルスに初感染すると、生後 2 年目までにロタウイルス疾患（重度の再感染症）から有意に防御されることが示されている。このとき、2 回目の感染が 1 回目とは異なる G 型によるものであっても、2 回目以降の感染が初感染よりも重症度が有意に低い。また、生後 1 年以内の不顕性感染であっても顕性感染と同程度の防御効果を誘導することが示されている[21)]。

ロタウイルスに感染すると、血清中にはまず IgM 抗体が産生され、続いて特異的な抗ロタウイルス IgA 抗体及び IgG 抗体が産生される。感染部位の小腸粘膜面で産生される抗体の大部分は IgA である。これらの抗体は腸粘膜から腸管内腔に分泌され局所的に作用するが、防御効果を発揮するのが局所抗体あるいは血清抗体なのか、又はその両方なのかは、現在のところ明らかではない。

本剤は、G1P［8］に属するヒトロタウイルスのクローンである弱毒性ヒトロタウイルスを精製し、添加物を加えた経口液剤ワクチンであり、ロタウイルスに感染の既往のない乳児に接種することにより特異的免疫を誘導し、以降のロタウイルスによる胃腸炎の発症を予防する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

該当資料なし

2) In vitro における成績

現在、ヒトロタウイルス疾患に対するヒトワクチンの予防効果を評価するための適切な動物モデルが無いことから、ロタウイルスに対する予防効果を目的とした効力を裏付ける試験は実施しなかった。しかしながら、ヒトロタウイルスに対する反応性の確認及び毒性試験に使用する適切な動物種を選定する目的で、ラットの感受性を検討した。

3) 動物における成績

5 及び 21 日齢 F344 ラットにヒトロタウイルス（RIX4414 株）又は RIX4414 株と同じ G1P［8］に分類されるヒトロタウイルスである Wa 株を 2 週間間隔で 2 回経口投与し、日齢によるヒトロタウイルスに対する感受性の違いを検討した結果、動物の日齢及びロタウイルス株にかかわらず、下痢及びウイルス排出は認められなかった。5 日齢ではいずれのヒトロタウイルス株においても抗ウイルス抗体（ELISA 法）は検出されなかったが、21 日齢では投与 14 及び 28 日後のいずれにおいても Wa 株では投与前の 2 倍未満、RIX4414 株では投与前の 2 倍超の抗ウイルス抗体が検出され、抗体が陽転した。以上より、21 日齢 F344 ラットの RIX4414 株に対する感受性は、5 日齢より高いことが示された。

F344 ラットに 2 週間間隔で 2 回経口投与した時の免疫原性に対する日齢及びヒトロタウイルス株の影響

投与開始時日齢	Wa 株		RIX4414 株	
	抗 RV 血清抗体		抗 RV 血清抗体	
	14 日後	28 日後	14 日後	28 日後
5 日齢	－	ND	－	－
21 日齢	＋	＋	+++	+++

ND：実施せず、－：陰性、＋：弱陽性（2 倍未満）、+++：陽性（2 倍超）
RV：ロタウイルス

雌雄 21 日齢 F344 ラットにヒトロタウイルス（RIX4414 株）を単独あるいは緩衝剤として粒径の異なる炭酸カルシウムとともに 2 週間間隔で 2 回経口投与し、免疫原性及び免疫獲得に対する緩衝剤の影響を検討した結果、初回投与後 14 日後では投与群に関わらず抗体陽転（抗体価が 2 倍以上上昇）は認められなかった。一方、2 回目投与 28 日後では 10^6ffu を投与した RIX4414 株単独群、小粒径及び大粒径 $CaCO_3$ 添加群で抗体陽転が認められ、抗体陽転率はそれぞれ 80、20 及び 80%であった。以上より、ウイルス量 10^6ffu でのみ免疫獲得が認められ、免疫獲得に緩衝剤の関与はなかった。

F344 ラットに 2 週間間隔で 2 回経口投与した時の抗体陽転率

群	初回投与 14 日後 抗体陽転例数		2 回投与 28 日後 抗体陽転例数		抗体陽転率
	♂	♀	♂	♀	
HRV10^4ffu＋小粒径 $CaCO_3$	0/1	0/4	0/1	0/4	0%
HRV10^5ffu＋小粒径 $CaCO_3$	0/3	0/2	0/3	0/2	0%
HRV10^6ffu＋小粒径 $CaCO_3$	0/2	0/3	1/2	0/3	20%
HRV10^4ffu＋大粒径 $CaCO_3$	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV10^5ffu＋大粒径 $CaCO_3$	0/2	0/3	0/2	0/3	0%
HRV10^6ffu＋大粒径 $CaCO_3$	0/2	0/3	1/2	3/3	80%
HRV10^6ffu	0/1	0/4	0/1	4/4	80%
小粒径 $CaCO_3$	0/2	0/3	0/2	0/3	0%

HRV：ヒトロタウイルス

雌雄 20～21 日齢 F344 ラットに生理食塩液、炭酸カルシウム、ヒトロタウイルス単独（RIX4414 株：$10^{6.1}$ffu）又はヒトロタウイルスワクチン（HRV：$10^{6.7}$ffu＋炭酸カルシウム）を 2 週間間隔で 4 回経口投与し、免疫原性及び糞中のウイルス排出を検討した結果、ヒトロタウイルス単独群及びヒトロタウイルスワクチン群の抗体陽転率（10 匹の 21 日齢無処置ラットの抗ウイルス抗体の平均値と標準偏差の 3 倍の和を超えた場合に抗体陽転）はそれぞれ 20 及び 10%、ウイルス排出率はそれぞれ 20 及び 80%であり、免疫獲得が認められた。

F344 ラットに 2 週間間隔で 4 回投与した時の抗体陽転率及びウイルス排出率

群		抗体陽転例数		抗体陽転率	ウイルス排出例数	ウイルス排出率
		27 日目	70 日目			
生理食塩液	♂	0/5	0/5	0%	0/5	0%
	♀	0/5	0/5		0/5	
$CaCO_3$	♂	0/5	0/5	0%	0/5	0%
	♀	0/5	0/5		0/5	
HRV（$10^{6.7}$ffu＋$CaCO_3$）	♂	0/5	1/5	10%	3/5	80%
	♀	0/5	0/5		5/5	
HRV（$10^{6.1}$ffu）	♂	0/5	0/5	20%	1/5	20%
	♀	0/5	2/5		1/5	

HRV：ヒトロタウイルス

(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) 作用持続時間

ヒトでの臨床試験（Rota-004、006、023、036 試験）で 2 回接種後ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果は、生後 2 年間持続した。さらに、Rota-028/029/030 試験では、ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果が生後 3 年間持続した。

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

(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

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

（解説）

予防接種法第 7 条（予防接種を行ってはならない場合）及び予防接種法施行規則の第 2 条（予防接種を受けることが適当でない者）に定められた者を参考に設定した。

2.1 「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に発熱は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種の中止を原則とする。

2.2 一般に、発熱を呈している者（前述）や急性疾患にかかっている者は、回復するまで接種を延期する。その理由は、もとの病気がどう進展するかをみる必要があり、ワクチンの副反応と、もとの疾患の症状が重くなることを懸念し、さらにもとの疾患の症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。

2.3 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、本剤の接種を行わない。

＜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	弱毒生ヒトロタウイルス（RIX4414 株）
添加剤	精製白糖（安定剤）、アジピン酸（緩衝剤）、水酸化ナトリウム（緩衝剤）、ダルベッコ変法イーグル培地（希釈剤）、pH 調節剤

2.4、2.5 海外市販後において、本剤接種後に腸重積症を再発した症例が報告されている。健康乳児を対象とした本剤の海外大規模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［「12. その他の注意　（1）臨床使用に基づく情報」の項 15.1.2 参照］ものの、腸重積症の発症を高める可能性のある疾患を有している乳児や腸重積症の既往のある乳児に対しては、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、本剤の接種を行わない。

2.6 海外市販後において、重症複合型免疫不全（SCID）の乳児にロタウイルスワクチン（本剤及び類薬）を接種したことにより、重度のロタウイルス胃腸炎の発症が報告されている。本剤接種時に SCID と診断されている場合は、本剤の接種を行わない。

また、本剤の推奨接種時期では SCID の症状があらわれていないことがあるため、近親者に先天性免疫不全症の方などがいる場合には、免疫不全症を疑わせる症状[注)] の有無に十分注意する。

注）SCID の可能性がある乳幼児では、生後数か月以内の遷延又は反復する下痢、肺炎、中耳炎、敗血症及び皮膚感染症などがみられることがある。

2.7 予診の結果、前述の 2.1～2.6 以外で接種が不適当と考えられるときは、接種医により判断する。

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。

（解説）

8.1 平成 25 年 3 月 30 日付健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」にて「定期の予防接種実施要領」の名称が「定期接種実施要領」に変更された際、当局より日本ワクチン産業協会を通じて自主改訂による改訂連絡がなされたことに従い、今回ロタリックス内用液についても記載整備することとした。

＜参考＞

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則（https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027）

定期接種実施要領（https://www.mhlw.go.jp/content/001083451.pdf）

8.2 本剤の接種前には、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）又は接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。

なお、予診については定期接種実施要領の第 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」にも規定されている。

8.3 定期接種実施要領の第 1（総論）「12　接種時の注意」の規定に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。

8.4 本剤は弱毒生ワクチンのため免疫不全状態の乳児に接種した場合、ワクチン株による胃腸炎を引き起こす可能性が考えられる。海外臨床試験では HIV 感染乳児において本剤の安全性及び免疫原性が報告されているが、その他の免疫機能を障害する疾患を有した乳児における安全性及び免疫原性は報告されていない。また、本剤の初回接種を開始する生後 6 週時点では、免疫不全の診断が困難である場合があるため、免疫不全症を疑わせる症状の発現に対する注意事項を設定した。

なお、無症候性又は軽症の HIV 感染乳児を対象とした海外臨床試験[17]では、本剤群とプラセボ群の安全性プロファイルは同様との結果が得られている。

［「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　（5）患者・病態別試験」の項 2）参照］

8.5 ロタウイルスワクチン接種と腸重積症の関連性を評価するため、海外の市販後安全性調査における最新データを含めた研究論文をもとに、メタアナリシスが実施された。6 試験でのメタアナリシスの結果（1 試験は感度分析にのみ用いた）、本剤の初回接種後 7 日間での腸重積症の相対リスク（RR : Relative Risk）は、固定効果モデルで 5.39（95%信頼区間（CI）: 3.92 ; 7.41）、また変量効果モデルで 4.68（95%CI : 2.62 ; 8.35）であった。また、本剤 2 回目接種後の腸重積症の RR は、固定効果モデルで 1.81（95%CI：1.31；2.49）、変量効果モデルで 1.83（95%CI：1.31；2.56）であった[20]。これらの結果から、本剤の 2 回目接種後においても、初回接種後のものと比較して腸重積症発症リスクの増加が示唆されたことから、添付文書「8. 重要な基本的注意」及び「15. その他の注意」の項に「初回及び 2 回接種後における腸重積症発現のリスク」について追記した。

8.6 本剤と他のロタウイルスワクチンを交互に接種した場合の安全性、免疫原性や有効性のデータはないことから、本剤と他のロタウイルスワクチンの互換性に関する注意事項を設定した。

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。

（解説）

定期接種実施要領の第 1（総論）「7　予防接種の実施計画」の「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を参考に設定した。

9.1.1 主として慢性の疾患を対象とした規定。これらの患者は感染症の罹患によって原疾患が重篤になることがあり、予防接種が必要となるが、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

9.1.2 繰り返し接種を行わなければならないワクチンについての注意。
以前と同じ種類のワクチン接種によって、高熱などの全身症状を呈したことがある者に対しては、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。また、種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、その様子をよく問診する必要がある。

9.1.3 接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となる。そのため、けいれんの既往のある者に対しては特に慎重に接種する必要がある。

9.1.4 免疫不全をきたす恐れのある疾患を有する者（HIV 感染など）、免疫機能異常をきたす恐れのある治療を受けている患者、先天性免疫不全症が判明している患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。また、放射線治療を受けている者、副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤、抗リンパ球血清などを使用中の者及びこれらの治療中止後 6 か月以内の者には接種を行わない。
［「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.4 参照］

9.1.5 「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」や「腸重積症の既往のある者」は接種不適当者と設定している。しかし、これら以外の胃腸障害を有する乳児に対しては、本剤の臨床試験で胃腸障害を有している乳幼児を除外していたため、本剤の接種を支持する臨床的有効性及び安全性データはない。
「本剤の有効性及び安全性が確立していない胃腸障害」として以下の様な疾患が考えられる。
・感染因子（ウイルス性もしくは細菌性）によらない感染性胃腸炎を含む下痢又は嘔吐を呈する合併症
・臨床的に重要な慢性胃腸疾患として、腸重積症の有無を問わない腸閉塞の既往
・まれではあるが、その他の重度な胃腸障害として、肥厚性幽門狭窄症、胎便性イレウス、壊死性腸炎、新生児胆汁うっ滞、腸回転異常症、慢性下痢及び Hirschsprung 病など
このような疾患を有する乳児に対しては、個々のリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤の接種を行う。

(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］

(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］

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されてない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

「Ⅴ．治療に関する項目　3. 用法及び用量、4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

（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

アナフィラキシー（頻度不明）

（解説）

本剤とアナフィラキシーとの因果関係が否定できない国内症例が報告されている。

【症例の概要】

<table>
<tr><th colspan="2">被接種者</th><th rowspan="2">1 日接種量
接種期間</th><th>副反応</th></tr>
<tr><th>性・
年齢</th><th>使用理由
（合併症）</th><th>経過及び処置</th></tr>
<tr><td>女
1 歳未満</td><td>ロタウイルスによる胃腸炎の予防
（なし）</td><td>1.5mL
（4 週間以上の間隔をおいて 2 回経口接種）</td><td>アナフィラキシー反応

接種前の体温：37 度 3 分
予診票での留意点（基礎疾患、アレルギー、最近 1 ヶ月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等）はなし
接種日　併用被疑ワクチンを接種後、本ワクチン（1 回目）接種中に、身体の発疹、喘鳴が始まった。やや元気が無くなり、聴診上喘鳴を聴取。SpO2 は 94～97%と不安定だった。アナフィラキシーと考え病院に搬送した。
病院の救急外来受診。来院時診察では、症状はピークを越え、皮疹もほぼ消失してきていた。2 時間ほど経過を見て再燃がないことを確認して帰宅とした。</td></tr>
<tr><td colspan="4">臨床検査値
<table><tr><th></th><th>接種後</th></tr><tr><td>酸素飽和度（%）</td><td>94～97</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="4">併用被疑ワクチン：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）、沈降 13 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）、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）
併用薬：なし</td></tr>
</table>

（2）その他の副作用

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］

（解説）

本剤における国内臨床試験及び海外でみられた主な副反応について記載した。また、その他の副反応については、国内臨床試験にて認められた副反応、及び海外の添付文書を参考に記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

接種後 30 日間に報告された主な副反応

器官別大分類	基本語	例数 （N=508）	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽/鼻漏	17	3.35
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	7	1.38
	易刺激性	37	7.28
代謝および栄養障害	食欲減退	9	1.77
胃腸障害	下痢	18	3.54
	嘔吐	8	1.57
	胃腸障害	2	0.39
	血便排泄	2	0.39

◆使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧（特定有害事象及び特定外有害事象）

時期	承認時までの状況	使用成績調査
		累計
調査施設数	20	108
調査症例数	508	1,582
副作用等の発現症例数	63	308
副作用等の発現件数	115	603
副作用等の発現症例率	12.40%	19.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症		1 （0.06%）
*尿路感染		1 （0.06%）
代謝および栄養障害	9 （1.77%）	34 （2.15%）
食欲減退	10 （1.97%）	39 （2.47%）
精神障害		190 （12.01%）
気分変化		248 （15.68%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 （3.35%）	43 （2.72%）
咳嗽	20 （3.94%）	30 （1.90%）
鼻漏		27 （1.71%）
胃腸障害	26 （5.12%）	105 （6.64%）
*便秘		1 （0.06%）
下痢	20 （3.94%）	96 （6.07%）
*胃腸障害	3 （0.59%）	
血便排泄	4 （0.79%）	7 （0.44%）
嘔吐	8 （1.57%）	29 （1.83%）
皮膚および皮下組織障害		1 （0.06%）
*多形紅斑		1 （0.06%）
一般・全身障害および投与部位の状態	43 （8.46%）	106 （6.70%）
発熱	7 （1.38%）	124 （7.84%）
ワクチン接種後の易刺激性	43 （8.46%）	

*使用上の注意から予測できない副作用　（MedDRA/J Version 21.1J にて集計）

「承認時までの状況」は、MedDRA/12.1 の LLT でコード化され、MedDRA/J/21.1J で集計した。

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。

（解説）
14.1.1 接種時
（1）「明らかな発熱を呈している者」は接種不適当者に設定している。本剤の接種前には必ず問診、検温等によって健康状態を調べ、本剤接種の有無を判断する。
（2）本剤の臨床試験において副反応として下痢及び嘔吐が認められている。下痢あるいは嘔吐をしている乳児に本剤を接種すると、それら症状が長引いたり、より重症となる可能性が考えられることから設定した。
（3）本剤は単独で経口接種するワクチンである。本剤を他の薬剤やワクチンと混合したデータや混合して接種した際の検討はしていないので、他の薬剤あるいはワクチンと混合しない。
（4）海外臨床試験において、本剤の有効性に及ぼす母乳摂取の影響を検討したところ、授乳方法（母乳又は人工乳）及び授乳のタイミング（本剤接種の前あるいは後）、授乳の有無により本剤の免疫獲得に影響はなかった。
14.1.2 本剤は甘いシロップ状の製剤で経口接種する生ワクチンである。決して注射による接種は、行わない。

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 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[15, 16]。［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[20]。［8.5、17.1.6 参照］

（解説）

15.1.1 本剤接種後、ワクチン由来ウイルスの糞便中への排泄が認められている。また、海外臨床試験において、糞便中に排泄されたワクチン由来ウイルスが近親者の糞便中に認められているため、水平伝播に関する注意を設定した。しかしながら、健康双生児を対象とした海外臨床試験において、ワクチン非接種者にワクチン由来ウイルスが水平伝播しても胃腸炎などの発症はなかった。［「Ⅴ．治療に関する項目 5．臨床成績　(5) 患者・病態別試験」の項 3）参照］

15.1.2「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」や「腸重積症の既往のある者」は接種不適当者に、「胃腸障害を有する乳児」は接種要注意者と設定している。また、海外市販後では腸重積症が報告されている。

健康乳児を対象とした海外大規模臨床試験において、腸重積症の発現状況について評価したところ、本剤接種により乳児の腸重積症発症リスクに影響はなかった。[「Ⅴ. 治療に関する項目　5. 臨床成績　(4) 検証的試験　2）安全性試験」の項参照]

15.1.3 ロタウイルスワクチン接種と腸重積症の関連性を評価するため、海外の市販後安全性調査における最新データを含めた研究論文をもとに、メタアナリシスが実施された。6 試験でのメタアナリシスの結果（1 試験は感度分析にのみ用いた）、本剤の初回接種後 7 日間での腸重積症の相対リスク（RR：Relative Risk）は、固定効果モデルで 5.39（95%信頼区間（CI）：3.92；7.41）、また変量効果モデルで 4.68（95%CI：2.62；8.35）であった。また、本剤 2 回目接種後の腸重積症の RR は、固定効果モデルで 1.81（95%CI：1.31；2.49）、変量効果モデルで 1.83（95%CI：1.31；2.56）であった[20]。これらの結果から、本剤の 2 回目接種後においても、初回接種後のものと比較して腸重積症発症リスクの増加が示唆された。[Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(7) その他」の項 1）参照]

(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

反復経口投与毒性試験の中で急性毒性を評価した。

20～21 日齢 F344 ラットの雌雄各 5 匹に生理食塩液 0.5mL（対照群）、緩衝剤単独（$CaCO_3$）、ヒトロタウイルス単独（RIX4414 株：$10^{6.1}$ffu）、ヒトロタウイルスワクチン（HRV：$10^{6.7}$ffu＋$CaCO_3$）を単回経口投与した結果、ワクチン投与に関連する死亡はみられず、一般状態、血液・血液生化学的検査、凝固系検査、剖検及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。ヒトロタウイルスワクチン（RIX4414 株）の概略の致死量は $10^{6.7}$ffu 超であった。

(2) 反復投与毒性試験

20～21 日齢 F344 ラットの 1 群雌雄各 10 匹に生理食塩液 0.5mL（対照群）、緩衝剤単独（$CaCO_3$）、ヒトロタウイルス単独（RIX4414 株：$10^{6.1}$ffu）、ヒトロタウイルスワクチン（HRV：$10^{6.7}$ffu＋$CaCO_3$）を 2 週間間隔で 4 回経口投与した結果、試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態観察、眼科学的検査、体重・摂餌量・体温測定、血液学的検査、凝固及び血液生化学的検査、器官重量ならびに剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連すると考えられる異常はなかった。病理組織学的検査において腸絨毛に変化はみられず、回腸においてもロタウイルス感染時に通常みられる特徴的な上皮合胞体や細胞質内好酸性封入体は認められなかった。また、リンパ器官の変化はみられず、雌雄生殖器にも投与による異常はなかった。ヒトロタウイルスワクチンの無毒性量は $10^{6.7}$ffu と推定され、1 回臨床推奨用量（$10^{5.5}$ffu）と比較して約 16 倍に相当する。

(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

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：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）
有効成分：生物由来製品、劇薬

2．有効期間

有効期間：36 ヵ月

3．包装状態での貯法

凍結を避けて、2～8℃で保存

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。

（1）薬局での取扱い上の留意点について
接種前
1）本剤は無色澄明の液である。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。

（2）調剤時の留意点について
「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項 14.1.1 接種時（3）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

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない
同　効　薬：5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン

7．国際誕生年月日

2004 年 7 月 12 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
ロタリックス内用液	2011 年 7 月 1 日	22300AMX00591000	薬価基準未収載	2011 年 11 月 21 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

再審査結果公表年月日：2021 年 6 月 9 日

11. 再審査期間

8 年（2011 年 7 月 1 日～2019 年 6 月 30 日）（満了）

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	GS1 コード (販売包装単位)
ロタリックス 内用液	薬価基準 未収載	－	182084301	－	14987246759028

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）　Parashar UD，et al．：Emerg Infect Dis．2006；12（2）：304-306．（PMID：16494759）
2）　Yokoo M，et al：Jpn J Infect Dis．2004；57（4）：166-171．（PMID：15329449）
3）　Nakagomi T，et al．：J Infect Dis．2005；192（Suppl.1）：S106-S110．（PMID：16088792）
4）　Cortese MM，et al．：MMWR Recomm Rep．2009；58（RR-2）：1-25．（PMID：19194371）
5）　Simonsen L，et al．：J Infect Dis．2005；192（Suppl.1）：S36-S43．（PMID：16088803）
6）　Omenaca F，et al．：Pediatr Infect Dis J．2012；31（5）：487-493．（PMID：22228231）
7）　Tregnaghi MW，et al．：Pediatr Infect Dis J．2011；30（6）：e103-e108．（PMID：21378594）
8）　Dennehy PH，et al．：Pediatr Infect Dis J．2005；24（6）：481-488．（PMID：15933555）
9）　Kawamura N，et al．：Vaccine．2011；29（37）：6335-6341．（PMID：21640780）
10）　Vesikari T，et al．：Scand J Infect Dis．1990；22（3）：259-267．（PMID：2371542）
11）　Salinas B，et al．：Pediatr Infect Dis J．2005；24（9）：807-816．（PMID：16148848）
12）　Vesikari T，et al．：Lancet．2007；370（9601）：1757-1763．（PMID：18037080）
13）　Phua KB，et al．：Vaccine．2009；27（43）：5936-5941．（PMID：19679216）
14）　Phua KB，et al．：Vaccine．2012；30（30）：4552-4557．（PMID：2497874）
15）　Ruiz-Palacios GM，et al．：N Engl J Med．2006；354（1）：11-22．（PMID：16394298）
16）　Linhares AC，et al．：Lancet．2008；371（9619）：1181-1189．（PMID：18395579）
17）　Steele AD，et al．：Pediatr Infect Dis J．2011；30（2）：125-130．（PMID：20842070）
18）　Rivera L，et al．：Vaccine．2011；29（51）：9508-9513．（PMID：22008819）
19）　Gillard P，et al．：Hum Vaccin Immunother．2019；15（4）：800-808．（PMID：30785851）
20）　Rosillon D，et al．：Pediatr Infect Dis J．2015；34（7）：763-768．（PMID：26069948）
21）　Velazquez FR，et al．：N Engl J Med．1996；335（14）：1022-1028．（PMID：8793926）

2．その他の参考文献

Ceyhan M，et al．：Acta Paediatr．1993；82（3）：223-227．（PMID：8388275）

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国で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 2 回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals
販売名	ROTARIX (Rotavirus Vaccine, Live, Oral) Oral Suspension
剤形・規格	経口液剤　1 回用量 1.0mL（弱毒生ヒトロタウイルス $10^{6.0}$ $CCID_{50}$ 以上含有）
効能・効果	ROTARIX は 2 回接種により G1 型及び G1 型以外（G3、G4 及び G9）のロタウイルスによる胃腸炎の予防を適応とする。本剤は 6～24 週齢の乳児への使用が承認されている。
用法・用量	1 回に 1mL ずつの経口接種を 2 回実施する。初回接種は 6 週齢から開始する。1 回目から 2 回目まで 4 週間以上の間隔をあける。24 週齢までに 2 回接種を完了する。 初回に本剤を接種し、2 回目に別のロタウイルスワクチンを接種した場合、又はその逆の場合の安全性及び有効性は評価していない。 接種したワクチンの大部分を吐出又は逆流した場合、その場で 1 回分の追加接種を検討してもよい。

（2022 年 11 月）

国名	英国
会社名	GlaxoSmithKline UK Ltd.
販売名	Rotarix oral suspension　Rotavirus vaccine, live
剤形・規格	経口液剤　1 回用量 1.5mL（弱毒生ヒトロタウイルス $10^{6.0}$ $CCID_{50}$ 以上含有）
効能・効果	Rotarix は、ロタウイルス感染による胃腸炎の予防を目的とした 6～24 週齢の乳児の能動免疫化を適応とする。
用法・用量	ワクチン接種コースは 2 回接種で構成される。初回接種は 6 週齢から実施可能である。接種間隔は 4 週間以上空けること。ワクチン接種コースは 16 週齢前に実施することが望ましく、24 週齢までには完了していなければならない。 Rotarix は、妊娠 27 週以降に出生した早産児においても、同様の用法で接種可能である。 臨床試験ではワクチンの吐出や逆流は稀であったが、そのような場合に追加接種は行わなかった。しかし、万一乳児が接種したワクチンの大部分を吐出あるいは逆流した場合、その場で 1 回分を追加接種することが可能である。 Rotarix の初回接種を受けた乳児は 2 回目も Rotarix 接種することが望ましい。初回に Rotarix を接種し、2 回目に別のロタウイルスワクチンを接種した場合、又はその逆の場合の安全性、免疫原性及び有効性に関するデータはない。 投与法　Rotarix は経口接種に限る。

（2022 年 8 月）

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦の添付文書において、「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項に注意事項の設定は無いが、オーストラリア分類は、以下のとおりである。

	分類
オーストラリア分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	B2（2021 年 4 月）

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

本邦の添付文書において、「9.7 小児等」の項に注意事項の設定は無いが、米国の添付文書及び英国の SmPC には、以下の記載がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022 年 11 月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of ROTARIX in infants younger than 6 weeks or older than 24 weeks of age have not been evaluated. The effectiveness of ROTARIX in pre-term infants has not been established. Safety data are available in pre-term infants (ROTARIX = 134, placebo = 120) with a reported gestational age ≤ 36 weeks. These pre-term infants were followed for serious adverse events up to 30 to 90 days after Dose 2. Serious adverse events were observed in 5.2% of recipients of ROTARIX as compared with 5.0% of placebo recipients. No deaths or cases of intussusception were reported in this population.
英国の SmPC （2022 年 8 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* Rotarix should not be used in children over 24 weeks of age.

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

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987246759028

（ロタリックス内用液）

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂 1－8－1

NP-JP-ROT-INTF-230001-D2309D
改訂年月2023年9月