

## 審査報告書

平成 28 年 11 月 2 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] ヴァクセムヒブ水性懸濁注  
[一般名] 沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 9 日  
[剤形・含量] 1 回接種量 0.5 mL 中に、インフルエンザ菌 b 型由来オリゴ糖と CRM197 の結合体をオリゴ糖量として 10 µg 含有する懸濁性注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

#### [用法及び用量]

初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で筋肉内又は皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回筋肉内又は皮下に注射する。

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ヴァクセムヒブ水性懸濁注
[一般名]	沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 2 月 9 日
[剤型・含量]	1 回接種量 0.5 mL 中に、インフルエンザ菌 b 型由来オリゴ糖と CRM197 の結合体をオリゴ糖量として 10 µg 含有する懸濁性注射剤
[申請時の効能又は効果]	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

(変更なし)

[申請時の用法及び用量] 初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で筋肉内又は皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔において、0.5 mL を 1 回筋肉内又は皮下に注射する。

(下線部追加)

## [目次]

1. <u>起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等</u> .....	3
2. <u>品質に関する資料及び機構における審査の概略</u> .....	3
3. <u>非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略</u> .....	3
4. <u>非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略</u> .....	3
5. <u>毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略</u> .....	3
6. <u>生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略</u> .....	3
7. <u>臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略</u> .....	4
8. <u>機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断</u> .....	8
9. <u>審査報告 (1) 作成時における総合評価</u> .....	8

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CI	Confidence Interval	信頼区間
CRM197	Cross Reacting Material 197	無毒性変異ジフテリア毒素
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMT	Geometric Mean Titer	幾何平均抗体価
Hib	<i>Haemophilus Influenzae</i> Type b	インフルエンザ菌 b 型
PBRER/PSUR	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告
PRP	Polyribosylribitol Phosphate	Hib 由来のポリリボシルリビトールリン酸
WHO	World Health Organization	世界保健機関
アクトヒブ®	ActHIB™	本邦既承認の Hib ワクチン
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請者		武田薬品工業株式会社
本剤		CRM197 を結合した Hib 由来 PRP 抗原を有効成分とし、免疫補助剤としてリン酸アルミニウムを含有する結合型 Hib ワクチン
本剤 (旧製剤)		免疫補助剤として水酸化アルミニウムを含有する本剤 (平成 26 年 8 月 20 日付 審査報告書 ヴァクセムヒブ水性懸濁注)
DPT ワクチン		沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (本邦既承認)
Hib-CRM197 製剤		CRM197 を結合した Hib 由来 PRP 抗原を有効成分とする結合型 Hib ワクチン (本邦未承認)
Hib ワクチン		Hib 感染症の予防を目的とするワクチン
PRP 製剤		キャリアタンパク質非結合の Hib 由来 PRP 抗原を有効成分とする非結合型 Hib ワクチン (本邦未承認)
MMR	Measles Mumps Rubella	弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン (本邦未承認)

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、PRP 由来オリゴ糖と CRM197 の結合体を有効成分とする Hib ワクチンであり、「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」の効能又は効果で、皮下を接種経路として、2016 年 1 月に製造販売承認されている。本邦における Hib ワクチンは、本剤の他に、「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）」（販売名：アクトヒブ<sup>®</sup>）が皮下を接種経路として、2007 年 1 月に製造販売承認されている。

本邦では、2010 年 11 月から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の一環として、Hib ワクチン接種に対する公費助成が行われ、その後、2013 年 4 月の予防接種法改正において Hib 感染症が A 類疾病に指定され、Hib ワクチンは定期の予防接種の対象とされている。本邦のワクチン接種の多くは、皮下接種で行われてきたが、筋肉内接種も選択可能とすることが望ましい旨の要望（「予防接種の接種方法等の指針作成要望」（平成 26 年 1 月 14 日）公益社団法人日本小児科学会）があり、それを踏まえ、本剤では皮下接種及び筋肉内接種の両方が可能となるよう開発が行われている。今般、本剤の初回の製造販売承認時に実施中とされていた本剤の筋肉内接種による国内臨床試験（TAK-816/OCT-002 試験、以下、「国内第Ⅲ相臨床試験」）の結果が提出され、本剤の用法及び用量に筋肉内接種を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に係る新たな資料は提出されていない。

本剤の添加剤であるリン酸アルミニウムは、筋肉内接種での使用前例（用量）を超えることから、新添加剤に該当する。

本添加剤の筋肉内接種での臨床使用量は、本剤の初回の製造販売承認時に提出された資料から既に安全性上問題のないことが確認されている（平成 26 年 8 月 20 日付 審査報告書 ヴァクセムヒブ水性懸濁注）。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に係る新たな資料は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に係る新たな資料は提出されていない。

本剤の筋肉内接種時の局所刺激性については、初回の製造販売承認時に提出された資料から既に評価され、問題のないことが確認されている（平成 26 年 8 月 20 日付 審査報告書 ヴァクセムヒブ水性懸濁注）。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、1つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、3つの海外臨床試験成績が提出された。提出された資料の概要を表1に示す。

表1 臨床試験の概略

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	試験目的
評価資料								
III	TAK-816/OCT-002	日本	非対照	2カ月齢以上7カ月齢未満の健康小児	本剤群：31例	筋肉内 0.5 mL	3～8週間隔で3回接種、3回接種26～56週後に4回接種	安全性・免疫原性
参考資料								
II	V37P1	トルコ	無作為化 評価者盲検	6週齢以上12週齢以下の健康小児	本剤群：208例 本剤（旧製剤）群：208例 Hib-CRM197群：104例	筋肉内 0.5 mL	2カ月間隔で3回接種	初回免疫の 安全性・免疫原性
III	V37P5	トルコ	無作為化 <sup>a)</sup> 非盲検	V37P1試験で3回接種を受けた16カ月齢以上20カ月齢以下の健康小児	(V37P1で本剤を接種) 本剤群：53例 PRP製剤群：51例 (V37P1でHib-CRM197を接種) 本剤群：56例	筋肉内 0.5 mL	1回接種	追加免疫の 安全性・免疫原性
II	V37P4	イタリア	無作為化 非盲検	12カ月齢以上15カ月齢以下の健康小児	本剤+MMR同時接種群：66例 本剤群：66例 MMR群：66例	本剤：筋肉内0.5 mL MMR：皮下0.5 mL	本剤：1回接種 MMR：1回接種	初回免疫の 安全性・免疫原性

a) V37P1で本剤を接種された被験者は、本剤群及びPRP製剤群に無作為に割り付けられた

### 7.1 第III相試験

#### 国内第III相臨床試験（CTD 5.3.5.2-1：TAK-816/OCT-002試験、実施期間■■■■年■■月～■■■■年■■月）

2カ月齢以上7カ月齢未満の健康小児を対象（目標被験者数：30例）に、本剤の筋肉内接種時の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、非対照試験が国内4施設で実施された。

用法・用量は、本剤0.5 mLを3～8週間隔で計3回（初回免疫）筋肉内接種し、その26～56週後に1回（追加免疫）筋肉内接種することとされた。

組み入れられた31例全例に少なくとも1回本剤が接種され、全例がFASとされ、FASが安全性及び免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性について、治験薬1回接種前、初回免疫後（3回接種4週後）、4回接種前及び追加免疫後（4回接種4週後）に、血中の抗PRP抗体価が測定された。

抗PRP抗体価が1.0 µg/mL以上となった被験者の割合（以下、「抗PRP抗体保有率（1.0）」）、0.15 µg/mL以上となった被験者の割合（以下、「抗PRP抗体保有率（0.15）」）及び抗PRP抗体価のGMTを表2に示す。初回免疫後及び追加免疫後において、抗PRP抗体保有率（1.0）及び抗PRP抗体保有率（0.15）はいずれも100%であった。

表2 初回免疫後及び追加免疫後における抗PRP抗体保有率及びGMT（FAS）

評価時期	N	抗PRP抗体保有率（1.0）		抗PRP抗体保有率（0.15）		GMT（µg/mL） [95%CI]
		n	% [95%CI]	n	% [95%CI]	
初回免疫後	30 <sup>a)</sup>	30	100 [88.430, 100.000]	30	100 [88.430, 100.000]	19.682 [11.3094, 34.2544]
追加免疫後	31	31	100 [88.781, 100.000]	31	100 [88.781, 100.000]	51.334 [31.0689, 84.8159]

N：規定された期間内に抗体価が測定された例数、n：抗PRP抗体価が1.0又は0.15 µg/mL以上となった例数

a) 欠測値（1例）の補完は行われなかった。

安全性について、治験薬1回接種後から4回接種4週後までの期間（以下、「全観察期間」）における有害事象の発現割合は100%（31/31例）であり、このうち副反応は58.1%（18/31例）に認められた。10%以上に認められた有害事象及びその副反応の発現割合を表3に示す。

表3 10%以上に認められた有害事象及びその副反応 (FAS)

	事象名	本剤群 (N=31)			
		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
局所反応	注射部位紅斑	5	16.1	5	16.1
全身反応	鼻咽頭炎	15	48.4	0	0
	発熱	14	45.2	6	19.4
	下痢	11	35.5	5	16.1
	湿疹	6	19.4	1	3.2
	上気道の炎症	5	16.1	0	0
	泣き	4	12.9	3	9.7
	胃腸炎	4	12.9	0	0
	不眠症	4	12.9	2	6.5

N: 解析対象例数、n: 発現例数

全観察期間において、重篤な有害事象は4例6件（肺炎2件、単径ヘルニア、細菌性肺炎、RSウイルス細気管支炎、RSウイルス感染各1件）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本申請における本剤の臨床データパッケージについて、以下の旨を説明している。

本剤は、「インフルエンザ菌b型による感染症の予防」の効能又は効果で、皮下のみを接種経路として製造販売承認されている。本剤の用法及び用量に筋肉内接種を追加することを目的として、筋肉内接種時の免疫原性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相臨床試験を実施した。

一般に、ワクチンを筋肉内接種した場合、皮下接種の場合と比べて、ワクチン接種後の主な副反応である局所反応の発現は少なく、免疫原性は同程度とされている（「予防接種の接種方法等の指針作成要望」（平成26年1月14日）公益社団法人日本小児科学会、Vaccine 2008; 26: 6299-304）。当該知見を踏まえ、国内第Ⅲ相臨床試験では、皮下接種と同じ接種量、接種回数及び接種間隔で、本剤を日本人小児に筋肉内接種した際の免疫原性及び安全性を検討することとした。なお、海外における本剤の接種経路は筋肉内接種であり、本邦の皮下接種と同じ接種量及び接種回数とされているが、推奨される接種間隔は国・地域ごとに異なる。

機構は、以下のように考える。

提出された国内第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤の筋肉内接種時の免疫原性を評価することは受入れ可能である。また、安全性については、国内第Ⅲ相臨床試験の結果を主に評価し、参考として、筋肉内接種が実施されている海外の安全性情報を併せて評価することとした。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤を筋肉接種した際の有効性について、以下の旨を説明している。

Hib ワクチンの有効性については、短期的な発症予防に関連する抗 PRP 抗体保有率 (0.15) 及び長期的な発症予防に関連する抗 PRP 抗体保有率 (1.0) の評価が WHO により推奨されている (*WHO Technical Report Series, No.897, Annex 1, 2000, WHO Position Paper on Hib conjugate vaccines, No. 39, 88,413-28, 2013*)。当該評価は、本剤の初回申請で皮下接種時の免疫原性評価にも用いたものである。国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤の筋肉内接種時の抗 PRP 抗体保有率 (0.15) 及び抗 PRP 抗体保有率 (1.0) は、初回免疫

後及び追加免疫後のいずれにおいても 100%であった（表 2）。

以上から、本剤の筋肉内接種においても、Hib 感染症に対する有効性は期待できると考える。

機構は、本剤の筋肉内接種時の有効性は期待できるとする申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

申請者は、本剤を筋肉内接種した際の安全性について、以下の旨を説明している。

皮下接種で実施された国内臨床試験である CCT-001 試験（以下、「国内皮下接種試験」）において、本剤接種後に 10%以上に認められた局所反応は、注射部位紅斑 83.8%（233/278 例）、注射部位硬結 74.8%（208/278 例）及び注射部位腫脹 59.0%（164/278 例）であった（平成 26 年 8 月 20 日付 審査報告書 ヴァクセムヒブ水性懸濁注）。一方、筋肉内接種で実施された国内第Ⅲ相臨床試験の本剤接種後に 10%以上に認められた局所反応は、注射部位紅斑 16.1%（5/31 例）のみであった（表 3）。試験の実施時期や規模に違いがあり、比較することには限界があるものの、当該結果は、皮下接種と比較して筋肉内接種では局所反応の発現が少ないとされるワクチン一般の状況にあてはまる結果と考えている（「予防接種の接種方法等の指針作成要望」（平成 26 年 1 月 14 日）公益社団法人日本小児科学会、Vaccine 2008; 26: 6299-304 等）。

国内第Ⅲ相臨床試験で認められた全身反応のうち、発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎、発熱及び下痢であった（表 3）。当該事象の有害事象及び副反応の発現割合は、鼻咽頭炎で 48.4%（15/31 例）及び 0%（0/31 例）、発熱で 45.2%（14/31 例）及び 19.4%（6/31 例）並びに下痢で 35.5%（11/31 例）及び 16.1%（5/31 例）であった。これらの事象の国内皮下接種試験における有害事象及び副反応の発現割合は、鼻咽頭炎で 37.4%（104/278 例）及び 0%（0/278 例）、発熱で 16.2%（45/278 例）及び 5.8%（16/278 例）並びに下痢で 26.6%（74/278 例）及び 4.7%（13/278 例）であった。筋肉内又は皮下の接種経路の違いが全身反応の発現に影響を及ぼすことは考えにくく、国内第Ⅲ相臨床試験において鼻咽頭炎、発熱及び下痢の発現割合が高かった要因としては、感染症の併発や同時接種されたワクチン等の影響によるものと考えている。

局所反応及び全身反応のいずれについても、筋肉内接種で実施された国内第Ⅲ相臨床試験において高度（通常の活動を不可能にする程度のもの）の有害事象は認められず、転帰は全て回復であった。

筋肉内接種で実施され、参考資料とされた海外臨床試験（V37P1 試験、V37P4 試験及び V37P5 試験）における局所反応の発現割合は、いずれも国内皮下接種試験より低かった。また、海外臨床試験において、死亡及び重篤な副反応は認められず、本剤に特有な有害事象は認められなかった。

#### 7.R.3.2 海外における製造販売後の安全性情報について

最新の PBRER/PSUR 第 8.2 版の報告期間（2015 年 2 月 7 日～2016 年 2 月 6 日）に、約 [ ] ドーズの本剤が供給され、約 18.5～74 万例に接種されたと推定されている。当該期間は、本邦における本剤の製造販売前にあたることから、いずれの接種も筋肉内接種によるものと推定される。当該期間中に自発報告として収集された重篤な有害事象は 74 件であり、非重篤な有害事象は 111 件であった。重篤な有害事象のうち、2 件以上認められた事象は、発熱 6 件、全身性皮疹 4 件、肺炎及び紅斑性皮疹が各 3 件、並びに熱性痙攣、川崎病、ワクチン接種部位紅斑、ワクチン接種部位腫脹及び予防接種の効果不良が各 2 件であった。また、当該期間中に自発報告により 3 例の死亡例（喉頭浮腫による窒息、気管支肺炎）

ペルギルス症、原因不明各1例)が報告されたが、各例について、背景情報及び死亡に至った経緯が検討され、本剤の安全性評価に影響するような情報はないと評価された。

本剤の添付文書において、「重大な副反応」とされるショック・アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）及び血小板減少性紫斑病について、以下の検討・評価が行われている。

#### 1. ショック・アナフィラキシーについて

PBRER/PSUR 第 8.2 版の報告期間において、ショック・アナフィラキシーに関連する症例が 2 例（アナフィラキシー反応・紅斑性皮疹、全身性皮疹・呼吸困難各 1 例）報告された。転帰死亡の症例はなく、PBRER/PSUR 第 8.1 版以前と比較して、ショック・アナフィラキシーの発現状況に変化はないと評価されている。なお、CCDS には、アナフィラキシーに備え、直ちに適切な医学的処置が行われるよう被接種者の状態を観察すべきである旨、及び本剤接種後の有害事象として、アレルギー反応（例：アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹）が記載されている。

#### 2. 痙攣（熱性痙攣を含む）について

PBRER/PSUR 第 8.2 版の報告期間において、熱性痙攣が 2 例報告された。そのうち、1 例は、本剤との関連は否定できないとされた。もう 1 例は、情報不足であることから、本剤接種との関連は不明とされた。転帰死亡の症例はなく、PBRER/PSUR 第 8.1 版以前と比較して、痙攣の発現状況に変化はないと評価されている。なお、CCDS には、本剤接種後の有害事象として、熱性痙攣（痙攣）が記載されている。

#### 3. 血小板減少性紫斑病について

PBRER/PSUR 第 8.2 版の報告期間において、血小板減少性紫斑病関連症例（血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病）の報告はなかった。PBRER/PSUR 第 8.1 版以前と比較して、血小板減少性紫斑病関連症例の発現状況に変化はないと評価されている。

機構は、本剤を筋肉内接種した際の忍容性について、以下のよう考える。

国内第Ⅲ相臨床試験において、高度（通常の活動を不可能にする程度のもの）の有害事象及び重篤な副反応は認められず、転帰は全て回復であったことから、本剤を筋肉内接種した際の忍容性は認められると考える。なお、参考資料の海外臨床試験において、重篤な副反応は認められていない。また、海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかったアナフィラキシー等の頻度の稀な有害事象が報告されているものの、本剤に特有な事象は認められていない。

以上、「臨床試験における安全性成績について（7.R.3.1 参照）」及び「製造販売後の安全性情報について（7.R.3.2 参照）」の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤を筋肉内接種した際の安全性は忍容可能と判断した。

#### 7.R.4 用法及び用量について

既承認の皮下接種と同じ接種量、接種回数及び接種間隔で実施された国内第Ⅲ相臨床試験の結果を踏まえ、機構は、申請のとおり、以下の用法及び用量を設定することが適切と判断した。



### 【用法及び用量】

初回免疫：通常、1回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で筋肉内又は皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回筋肉内又は皮下に注射する。

(下線部追加)

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性の検討を目的として、初回の製造販売承認時に設定された皮下接種 2,000 例に加えて、筋肉内接種 1,000 例を追加設定した、目標例数 3,000 例の使用成績調査を実施する予定である。なお、2016 年 9 月現在、本邦において本剤は未発売であり、皮下接種に係る使用成績調査は開始されていない。機構は、調査計画の詳細を確認中であり、検討結果等を含めた調査計画について、審査報告 (2) に記載する。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を筋肉内接種した際の Hib 感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 1 日

### 申請品目

[販 売 名]            ヴァクセムヒブ水性懸濁注  
[一 般 名]            沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)  
[申 請 者]            武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]        平成 28 年 2 月 9 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.3 用法及び用量について

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討から、本剤の用法及び用量に筋肉内接種を追加し、以下のとおり設定することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

##### 【用法及び用量】

初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で筋肉内又は皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回筋肉内又は皮下に注射する。

(下線部追加)

#### 1.4 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 4 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 5 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

使用成績調査の調査対象例数は、皮下接種 2,000 例及び筋肉内接種 1,000 例とされている (製造販売後の検討事項 (審査報告 (1) 7.R.5 参照))。専門委員から、当該調査対象例数の設定について、現時点

で実臨床における皮下又は筋肉内接種の接種状況は不明であることから、実臨床の接種状況が反映されるよう柔軟な例数設定が必要であるとの意見が出された。機構は、当該事項について申請者に指示した。

申請者は、接種経路ごとに一定の情報を収集するため、皮下接種、筋肉内接種ともに少なくとも1,000例程度の収集を目指すものの、実臨床の接種状況を反映するため、目標例数3,000例における接種経路ごとの内訳はあらかじめ規定しない旨を回答した。

機構は、当該回答を踏まえ、表6の使用成績調査計画の骨子(案)を適切と判断した。

表4 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・けいれん(熱性けいれんを含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板減少性紫斑病</li> <li>・川崎病</li> <li>・突然死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基礎疾患を有する小児における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		

表5 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・情報提供資料(医療従事者向け及び被接種者向け)の作成と提供</li> </ul>

表6 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における安全性プロファイルの検討
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤を接種された小児(基礎疾患を有する小児を含む)
観察期間	初回免疫時:本剤初回接種日から最終接種日の27日後まで 追加免疫時:本剤接種日から27日後まで
予定例数	3,000例
主な調査項目	各回接種後の有害事象発現状況(局所及び全身)、被験者背景、併用薬剤、同時接種ワクチン

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間(平成36年1月21日まで)と設定する。

### [効能又は効果]

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

### [用法及び用量]

初回免疫:通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で筋肉内又は皮下に注射する。

追加免疫:通常、初回免疫後、約1年の間隔をおいて、0.5mLを1回筋肉内又は皮下に注射する。

(下線部追加)

以上