

表5：本剤接種時の抗 PRP 抗体価

測定時期	評価例数	抗体保有率 (%) (95%信頼区間)		GMT (μg/mL) (95%信頼区間)
		≥0.15μg/mL* ¹	≥1μg/mL* ²	
接種前	119	13.4 (7.3, 19.6)	2.5 (0.0, 9.7)	0.058(0.049, 0.068)
3回目接種4週後	119	99.2 (97.5, 100.0)	92.4 (85.3, 99.6)	9.68(7.33, 12.8)
追加接種前	116	90.5 (85.2, 95.8)	61.2 (53.9, 68.5)	1.84(1.29, 2.62)
追加接種4週後	116	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (92.7, 100.0)	117(90.3, 151)

*1：正規近似による95%信頼区間 *2：検定ベースによる95%信頼区間

主要評価項目である1μg/mL以上の抗体保有率は、接種前には2.5% (3/119例)であったが、3回目接種4週後には92.4% (110/119例)に達した。95%信頼区間 (85.3%、99.6%) の下限値は閾値抗体保有率80%を上回り、一標本の二項検定の結果、帰無仮説 (抗体保有率=80%) が棄却された (P<0.001)。

安全性は、安全性解析対象集団122例、総接種回数482回が評価対象とされた。482回の接種に対して計365回 (発現率 (95%信頼区間) は75.7% (71.9%、79.6%)) の接種時に有害事象が発現した。局所反応及び全身反応の発現率は、それぞれ49.8% (240回) 及び53.9% (260回)であった。また、4回の接種を通じて何らかの有害事象が発現した被験者は99.2% (97.6%、100.0%) (121例)であり、総発現件数は1131件であった。接種回数別の有害事象発現率は、1、2、3及び4回目接種時でそれぞれ86.9% (106/122例)、75.2% (91/121例)、71.1% (86/121例) 及び69.5% (82/118例)であった。

局所反応の発現率は、1、2、3及び4回目接種時でそれぞれ50.8% (62/122例)、51.2% (62/121例)、47.9% (58/121例) 及び49.2% (58/118例)であった。症状ごとの発現率を表6に示す。4回の接種を通じて、発現率が最も高かったのは注射部発赤であり、次いで注射部腫脹、注射部硬結、注射部疼痛の順であった。注射部発赤、注射部腫脹、注射部硬結は、発現件数の92.3% (359/389件) が直径5cm未満であり、直径が10cm以上のものは認められなかった。局所反応417件のうち、発現時期では接種当日の発現が85.4% (356/417件)であり、4日後以降の発現は認められなかった。また、84.9% (354/417件) が3日以内に消失した。

表6：有害事象 (局所反応) 発現率

有害事象	発現率* ¹ (%)				総接種回数に対する発現率* ² (%)
	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種 (追加接種)	
注射部発赤	45.9 (56/122)	45.5 (55/121)	43.0 (52/121)	42.4 (50/118)	44.2 (213/482)
注射部腫脹	20.5 (25/122)	9.9 (12/121)	23.1 (28/121)	21.2 (25/118)	18.7 (90/482)
注射部硬結	13.9 (17/122)	16.5 (20/121)	21.5 (26/121)	19.5 (23/118)	17.8 (86/482)
注射部疼痛	7.4 (9/122)	9.1 (11/121)	3.3 (4/121)	2.5 (3/118)	5.6 (27/482)
皮下出血	0.0 (0/482)	0.0 (0/482)	0.0 (0/482)	0.8 (1/118)	0.2 (1/482)

*1：()内は発現例数/評価例数

*2：()内は発現回数/接種回数

全身反応の発現率は、1、2、3及び4回目接種時でそれぞれ68.9% (84/122例)、56.2% (68/121例)、46.3% (56/121例) 及び44.1% (52/118例)であった。4回の接種を通じて、総接種回数に対する発現率が最も高かったのは不機嫌24.1% (116/482回)であり、その他、主なものは下痢21.6% (104/482回)、食欲不振18.3% (88/482回)、不眠 (症) 16.8% (81/482回)、嘔吐14.1% (68/482回)、発熱12.2% (59/482回)、鼻炎9.1% (44/482回)、傾眠8.5% (41/482回)、咳7.1% (34/482回)であった。全身反応714件のうち、発現時期では接種当日の発現が37.7% (269件)を占め、接種1日後が14.7% (105件)、2日後が11.3% (81件)、3日後が9.2% (66件)、4~7日後が27.0%

(193 件)であった。また、71.0% (507 件) が 3 日以内に消失した。

有害事象と治験薬接種との因果関係が「関連あり」と判定された事象 (以下、副反応) は、合計 482 回の接種に対して 294 回の接種時に発現し、発現率 (95%信頼区間) は 61.0% (56.6%、65.4%)、局所反応及び全身反応の発現率はそれぞれ 49.8% (240 回) 及び 28.2% (136 回) であった。また、4 回の接種を通じて何らかの副反応が発現した被験者は 86.9% (80.9%、92.9%) (106/122 例) で、総発現件数は 693 件であった。副反応発現率は、1、2、3 及び 4 回目接種時でそれぞれ 70.5% (86/122 例)、61.2% (74/121 例)、57.0% (69/121 例) 及び 55.1% (65/118 例) であった。局所反応においては、417 件の有害事象のうち追加接種時に認められた皮下出血の 1 件 (0.2%) は治験薬との因果関係が否定され、残り 416 件は副反応とされた。全身反応においては、714 件の有害事象のうち 277 件 (38.8%) が副反応とされ、発現率は、1、2、3 及び 4 回目接種時でそれぞれ 38.5% (47/122 例)、33.9% (41/121 例)、22.3% (27/121 例) 及び 17.8% (21/118 例) であった。4 回の接種を通じて、総接種回数に対する発現率が最も高かった副反応は不機嫌 14.7% (71/482 回) であり、その他、主なものは不眠 (症) 9.8% (47/482 回)、食欲不振 8.7% (42/482 回)、下痢 7.9% (38/482 回)、嘔吐 5.6% (27/482 回)、傾眠 4.1% (20/482 回) であった。全身反応 277 件のうち、発現時期では接種当日の発現が 63.9% (177 件) を占め、接種 1 日後が 18.4% (51 件)、2 日後が 6.5% (18 件)、3 日後が 3.6% (10 件)、4~7 日後が 7.6% (21 件) であった。また、78.3% (217 件) が 3 日以内に消失した。

治験期間中の死亡例はなく、接種後 30 分以内に重篤な有害事象 (即時反応) の発現は認められなかった。4 回の接種を通じて、122 例の被験者のうち 31.1% (38 例) に 98 件の重篤な有害事象が報告され、気管支炎が 15 例 (12.3%)、胃腸炎が 9 例 (7.4%)、咳及び肺炎が各 6 例 (4.9%)、発熱及び中耳炎が各 5 例 (4.1%)、熱性痙攣が 4 例 (3.3%)、嘔吐及び喘鳴が各 3 例 (2.5%)、発疹、口内炎、食欲不振、喉頭炎、上気道感染、尿路感染、咽頭炎及び麻疹が各 2 例 (1.6%)、下垂、痙攣、下痢、腸炎、肝細胞性障害、アルカリフォスファターゼ上昇、脱水 (症)、呼吸困難、腎盂腎炎、膀胱尿管逆流、インフルエンザ様症候群、ヘルパンギーナ及び百日咳が各 1 例 (0.8%) であった。重篤な有害事象発現率は、1 回目接種後 4 週間で 3.3% (4/122 例)、2 回目接種後 4 週間で 2.5% (3/121 例)、3 回目接種後から追加接種までの 1 年間で 28.1% (34/121 例)、4 回目接種後 4 週間で 1.7% (2/118 例) であった。

接種 7 日後までに 1 例に重篤な有害事象が発現した。この被験者は 5 ヶ月齢の男児で、接種前から軽度のかぜ症状 (咳嗽、くしゃみ、鼻汁) が認められており、1 回目接種 3 日後に嘔吐が発現し、哺乳困難となったため入院となったが、入院 22 日後には改善し、24 日後に退院した。接種前のかぜ症状が増悪したものと考えられ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の転帰は、すべての被験者で「回復」又は「軽快」であり、いずれも偶発症と判断され、治験薬接種との関連性は否定された。治験薬接種の中止につながるような他の重要な有害事象は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) フランス免疫原性試験 No.5 (添付資料 5.3.5.2-2、<19■■年■■月~19■■年■■月>、公表論文なし)

本剤単独接種の安全性及び免疫原性を検討するため、3 ヶ月齢の健康乳児を対象とした多施設共同

非盲検非対照試験が実施された。目標登録例数 34 例に対し 39 例が登録され、36 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。

用法・用量は本剤を筋肉内又は皮下に接種し、本剤接種の 1 週間以上後にジフテリア・破傷風・百日咳・不活化ポリオ四種混合ワクチン (DTwP-IPV) を身体の対側に接種するものとされた。接種回数は 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。本試験における抗 PRP 抗体価の結果は表 7 の通りであった。

表 7：本剤接種時の抗 PRP 抗体価

測定時期	評価例数	抗体保有率 (%)		GMT (µg/mL)
		≥0.15µg/mL	≥1µg/mL	
接種前	36	33.3	5.6	0.09
1 回目接種後	31	48.4	9.7	0.18
2 回目接種後	35	100.0	85.7	4.67
3 回目接種後	36	100.0	91.7	9.16

有害事象として報告された局所反応（注射部発赤、注射部硬結、注射部疼痛）の発現率は、1、2 及び 3 回目接種時でそれぞれ 19.4% (7/36 例)、14.3% (5/35 例) 及び 19.4% (7/36 例) であった。症状ごとの発現率は、それぞれ 1、2 及び 3 回目接種時の順に注射部発赤 13.9% (5/36 例)、14.3% (5/35 例)、16.7% (6/36 例)、注射部硬結 2.8% (1/36 例)、5.7% (2/35 例)、2.8% (1/36 例)、注射部疼痛 11.1% (4/36 例)、5.7% (2/35 例)、8.3% (3/36 例) であった。

有害事象として報告された全身反応（直腸温 ≥38℃ の発熱、刺激性、異常号泣、食欲不振、嘔吐、下痢、不眠、その他）の発現率は、1、2 及び 3 回目接種時でそれぞれ 61.1% (22/36 例)、20.0% (7/35 例) 及び 25.0% (9/36 例) であり、1 回目接種時の発現率が高い値を示した。症状ごとの発現率で 5% 以上に認められた事象はそれぞれ 1、2 及び 3 回目接種時の順に発熱（直腸温 ≥38℃）11.1% (4/36 例)、8.6% (3/35 例)、5.6% (2/36 例)、刺激性 38.9% (14/36 例)、11.4% (4/35 例)、13.9% (5/36 例)、異常号泣 38.9% (14/36 例)、11.4% (4/35 例)、8.3% (3/36 例)、食欲不振 13.9% (5/36 例)、0.0% (0/35 例)、2.8% (1/36 例)、不眠 8.3% (3/36 例)、2.9% (1/35 例)、8.3% (3/36 例) であった。発熱（直腸温 ≥38℃）は、1 回目接種時に 39℃ 以上の例が 1 例に認められたが、2 回目以降はすべて 39℃ 未満であった。また、本試験では、治験期間中の死亡例として間質性肺炎が 1 例報告されたが、本剤接種との因果関係は否定された。

2) フランス免疫原性試験 No.6 (添付資料 5.3.5.2-3、<19■■年■■月~19■■年■■月>、公表論文なし)

本剤と DTwP-IPV を併用接種又は混合接種した場合の安全性、免疫原性及び免疫応答への干渉を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。合計 230 例（併用群 137 例、混合群 93 例）が登録され、全ての登録症例が免疫原性・安全性解析対象例となった。なお、試験実施の途中で免疫原性の評価に十分な被験者が登録されたことから、その時点でプロトコルを、追加接種を行わず初回接種の安全性のみを評価するように変更して引き続き被験者の登録を行ったため、追加接種が実施された例数は 156 例となり、追加接種後の抗体価の評価例数は 98 例（併用群 13 例、混合群 85 例）となった。

接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢（初回接種）、及び 18 ヶ月齢（追加接種）の計 4 回であり、

本剤と DTwP-IPV を、併用群は身体の異なる部位の皮下又は筋肉内に接種され、混合群は本剤と DTwP-IPV を接種直前に混合して 1 カ所の皮下又は筋肉内に接種された。本試験における抗 PRP 抗体価の結果は表 8 の通りである。

表 8：本剤及び DTwP-IPV 同時接種時の抗 PRP 抗体価

月齢（接種時期）	接種群	評価例数	抗体保有率（％）		GMT（ $\mu\text{g/mL}$ ）
			$\geq 0.15\mu\text{g/mL}$	$\geq 1\mu\text{g/mL}$	
3 （接種前）	併用群	111	6.3	0.0	0.027
	混合群	37	16.2	0.0	0.036
6 （3 回目接種後）	併用群	126	98.4	89.7	4.71
	混合群	43	100.0	83.7	3.33
18 （追加接種前）	併用群	105	88.6	50.5	1.28
	混合群	36	88.9	63.9	1.06
19 （追加接種後）	併用群	13	100.0	100.0	92.4
	混合群	85	100.0	100.0	63.3

また、有害事象として報告された局所反応の発現率は表 9 の通りである。

表 9：局所反応発現率

有害事象	接種時	発現率（％）		
		併用群		混合群 本剤/DTwP-IPV
		本剤	DTwP-IPV	
注射部発赤	1 回目接種	30.3 (27/89)	56.2 (54/96) ^{*1}	47.5 (38/80)
	2 回目接種	25.3 (24/95)	52.0 (51/98) ^{*2}	46.1 (36/78)
	3 回目接種	26.2 (22/84)	45.0 (41/91) ^{*3}	41.3 (31/75)
	4 回目接種（追加接種） ^{*7}	66.7 (6/9)	40.0 (2/5)	67.4 (48/71)
注射部疼痛	1 回目接種	32.5 (39/120)	43.0 (49/114) ^{*4}	31.0 (27/87)
	2 回目接種	18.8 (22/117)	34.8 (40/115) ^{*5}	34.1 (30/88)
	3 回目接種	21.7 (25/115)	30.2 (35/116) ^{*6}	19.5 (16/82)
	4 回目接種（追加接種） ^{*7}	33.3 (5/15)	35.9 (5/14)	58.2 (53/91)

（ ）：発現例数／評価例数

本剤接種部位と DTwP-IV 接種部位の比較： *1：P=0.006、*2：P=0.0001、*3：P=0.0495

(*1～6：McNemar 検定)

*4：P=0.0008、*5：P=0.0007、*6：P=0.0077

*7：4 回目接種（追加接種）では有意差検定は行われていない。

有害事象として報告された全身反応の発現率については、発熱（直腸温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）の発現率は両群間に有意差は認められなかった。その他の全身反応として、異常号泣、不眠、刺激性が認められたが、併用群と混合群の発現率に関して、2 回目接種時の異常号泣の発現率が併用群 40.0%（50/125 例）に対し混合群 54.0%（48/89 例）と高かった以外、両群間に差は認められなかった。

3) フランス免疫原性試験 No.8（添付資料 5.3.5.2-5、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし）

本剤と DTwP-IPV を混合接種した場合の安全性、免疫原性を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。本試験には 32 例が登録され、28 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。接種経路は筋肉内又は皮下とされ、接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。本試験における抗 PRP 抗体価の結果は表 10 の通りである。

表 10：本剤接種前後の抗 PRP 抗体価

測定時期	評価例数	抗体保有率 (%)		GMT (µg/mL) (95%信頼区間) *1
		≥0.15µg/mL	≥1µg/mL	
接種前	27	25.9	3.7	0.07(0.04, 0.11)
1回目接種後	12	50.0	8.3	0.17(0.06, 0.38)
2回目接種後	12	100.0	91.7	2.90(1.31, 6.38)
3回目接種後	28	100.0	96.4	6.89(4.69, 10.20)

*1：検定ベースによる 95%信頼区間

安全性については、接種後 2 日間の有害事象が調査され、1 回目から 3 回目接種を通じて約 7 割の被験者で局所反応（発赤（57.1～67.9%）、硬結（46.4～57.1%）、疼痛（39.3～60.7%））が発現した。また、約 8 割の被験者で全身反応が発現し、その主なものは発熱（直腸温≥38℃）（39.3～50.0%）、刺激性（32.1～42.9%）、異常号泣（53.6～60.7%）であった。

4) フランス免疫原性試験 No.9（添付資料 5.3.5.2-6、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし）

本剤とDTwP-IPVを併用接種した場合の安全性、免疫原性を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。接種経路は筋肉内又は皮下とされ、接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。目標登録例数 34 例に対し 44 例が登録され、42 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。

有効性について、抗 PRP 抗体価が 1µg/mL 以上の抗体保有率は接種前では 0.0%であったが、3 回目接種後には 88.1%となった。

安全性については、接種後 2 日間の有害事象が調査され、3 回の接種における局所反応の発現率は、注射部の発赤（本剤：4.8～16.7%、DTwP-IPV：23.8～33.3%）、硬結（0.0～7.1%、23.8～35.7%）、疼痛（0.0～19.0%、7.1～19.0%）であり、本剤接種部位に比べ DTwP-IPV 接種部位で高かった。

本試験で認められた全身反応のうち、主なものは発熱（直腸温≥38℃）（33.3～38.1%）、食欲不振（4.8～38.1%）、異常号泣（19.0～31.0%）であった。なお、被験者のうち 66.7～71.4%は接種時に解熱剤を使用していた。

5) フランス免疫原性試験 No.10（添付資料 5.3.5.2-7、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし）

本剤とDTwP-IPVを混合接種した場合の安全性、免疫原性を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。本試験には 39 例が登録され、35 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。接種経路は筋肉内又は皮下とされ、接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。本試験における抗PRP抗体価は表 11 の通りである。

表 11：本剤接種時の抗 PRP 抗体価

測定時期	抗体保有率 (%) (例数/評価例数)		GMT (µg/mL) (95%信頼区間) *1
	≥0.15µg/mL	≥1µg/mL	
接種前	31.0 (9/29)	0.0 (0/29)	0.08 (0.053, 0.11)
1回目接種後	60.0 (3/5)	0.0 (0/5)	0.20 (0.053, 0.76)
2回目接種後	91.7 (11/12)	66.7 (8/12)	1.51 (0.62, 3.7)
3回目接種後	100.0 (25/25)	80.0 (20/25)	3.49 (2.07, 5.86)

*1：検定ベースによる 95%信頼区間

安全性については、接種後 2 日間の有害事象が調査され、1 回目から 3 回目接種を通じて 37.1～68.6%の被験者で局所反応（発赤（31.4～42.9%）、硬結（25.7～45.7%）、疼痛（14.3～25.7%）が発現した。また、51.4～80.0%の被験者で全身反応が発現し、その主なものは発熱（31.4～51.4%）、異常号泣（11.4～25.7%）、刺激性（11.4～25.7%）であった。

6) フランス免疫原性試験 No.11（添付資料 5.3.5.2-8、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし）

2 年間保存した本剤と DTwP-IPV を併用接種した場合の安全性、免疫原性を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。目標登録例数 34 例に対し 67 例が登録され、61 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。

接種経路は筋肉内又は皮下とされ、接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。

本試験における抗 PRP 抗体価の結果は下表の通りである。この試験結果を、1 年前に同一ロットの本剤を DTwP-IPV と併用接種した被験者での成績（No.6：添付資料番号 5.3.5.2-3）と比較したところ、抗体保有率はほぼ同様の結果を示した（表 12）。

表 12：本剤接種時の抗 PRP 抗体価

測定時期	抗体保有率 (%) (例数)		GMT (μg/mL) (95%信頼区間) *1
	≥0.15μg/mL	≥1μg/mL	
接種前	21.3 (13)	3.3 (2)	0.07 (0.05, 0.09)
3 回目接種後	100.0 (61)	93.4 (57)	7.13 (5.48, 9.27)

評価例数は 61 例中、*1：検定ベースによる 95%信頼区間

安全性については、接種後 2 日間の有害事象が調査され、3 回の接種における局所反応の発現率は、注射部の発赤（本剤：8.2～11.5%、DTwP-IPV：41.0～49.2%）、硬結（3.3～9.8%、39.3～49.2%）、疼痛（4.9～9.8%、24.6～37.7%）であり、本剤接種部位に比べ DTwP-IPV 接種部位で高かった。

7) フランス免疫原性試験 No.12（添付資料 5.3.5.2-9、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし）

2 年間保存した本剤と DTwP-IPV を併用接種した場合の安全性、免疫原性を検討する多施設共同非盲検非対照試験が実施された。目標登録例数 34 例に対し 46 例が登録され、41 例が免疫原性・安全性解析対象例となった。

接種経路は筋肉内又は皮下とされ、接種スケジュールは 3、4、5 ヶ月齢の計 3 回接種とされた。

本試験における抗 PRP 抗体価の結果は表 13 の通りである。

表 13：本剤接種時の抗 PRP 抗体価

測定時期	抗体保有率 (%) (例数/評価例数)		GMT (μg/mL) (95%信頼区間) *1
	≥0.15μg/mL	≥1μg/mL	
接種前	30.8 (12/39)	5.1 (2/39)	0.08 (0.05, 0.12)
3 回目接種後	97.6 (40/41)	92.7 (38/41)	6.10 (4.1, 9.07)

*1：検定ベースによる 95%信頼区間

安全性については、接種後 2 日間の有害事象が調査され、3 回の接種における局所反応の発現率は、注射部の発赤（本剤：9.8～26.8%、DTwP-IPV：42.5～60.0%）、硬結（4.9～17.1%、47.5～55.0%）、疼痛（4.9～14.6%、41.5～47.5%）であり、本剤接種部位に比べ DTwP-IPV 接種部位で高かった。

本試験で認められた全身反応のうち、主なものは発熱（直腸温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）（29.3～34.1%）、異常号泣（25.0～51.2%）、刺激性（15.0～19.5%）であった。

8) フランス大規模安全性試験 No.17: E2I02394 (添付資料 5.3.5.2-13、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし)

ジフテリア・破傷風・無菌体百日咳・不活化ポリオ四種混合ワクチン (DTaP-IPV) の初回接種及び追加接種において、本剤を混合接種又は併用接種した場合の安全性を検討する多施設共同非対照ランダム化試験が実施された。目標登録例数 1,500 例に対し、初回接種群として 2,195 例 (混合群 1,105 例、併用群 1,090 例) が登録され、全ての登録症例が安全性解析対象例となった。追加接種群としては 1,153 例 (混合群 593 例、併用群 560 例) が登録され、1,144 例 (混合群 589 例、併用群 555 例) が安全性解析対象例となった。

接種経路は筋肉内とされ、接種スケジュールは、初回接種群は 2、3、4 ヶ月齢時に計 3 回接種し 4 週間追跡調査、追加接種群は 16～24 ヶ月齢時に 1 回接種し 4 週間追跡調査するものとされた。安全性の主要評価項目は接種後 8 日間に接種と関連して受診を必要とした有害事象の発現率 (発現件数/接種回数) とされた。

①初回接種群

有害事象による各接種後 8 日間の受診頻度について、混合群 7.7% (250 件/3,254 回) と併用群 8.0% (256 件/3,211 回) の間で有意差はなく、全受診頻度は 7.8% (506 件/6,465 回) であった。そのうち、接種との因果関係が否定できなかった有害事象による受診の頻度は混合群 0.6% (21 件/3,254 回)、併用群 0.8% (25 件/3,211 回) と、両群間に有意差はなく、全体の受診頻度は 0.7% (46 件/6,465 回) であった。また、試験期間を通じて接種との因果関係を否定できない重篤な有害事象は肺炎 (3 例 4 件)、呼吸不全、中耳炎及び胃腸炎 (各 1 例 1 件) の 7 件であった。なお、混合群の 1 例の乳児が 1 回目接種の 37 日後に乳幼児突然死症候群 (SIDS) により死亡したが、本剤接種との因果関係は否定されている。

②追加接種群

有害事象による追加接種後 8 日間の受診頻度について、混合群 8.15% (48 件/589 回) と併用群 10.63% (59 件/555 回) の間で有意差はなく、全受診頻度は 9.35% (107 件/1,144) であった。そのうち、接種との因果関係が否定できなかった有害事象による受診頻度は、混合群 1.70% (10 件/589 回)、併用群 2.70% (15 件/555 回) と、両群間に同程度であり、全体の受診頻度は 2.19% (25 件/1,144 回) であった。また、試験期間を通じて接種との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 1 件、血小板減少による紫斑であった。

【参考資料】

9) フィンランド感染予防試験【機構注：国家主導で実施された介入研究であり臨床試験ではない】

No.15: 参考資料 (添付資料 5.3.5.2-12、<19■■年■■月～19■■年■■月>、公表論文なし)

本剤の Hib 感染症予防効果の評価を目的に、フィンランドの乳幼児を対象とした介入研究が国家主導の試験として実施された。用法・用量及び接種スケジュールは本剤を 4 ヶ月齢時に DTP、6 ヶ月齢時に IPV と混合又は併用して筋肉内接種し、追加接種として、14 又は 18 ヶ月齢時に MMR と併用して 1 回接種するものとされた。

本試験では対象年齢に該当する全国の乳児数にその接種率（97％）を乗じることで試験期間中に1回目の接種を受けた乳児数は107,000例、2回目接種を受けた乳児数は97,000例、3回目接種を受けた幼児数は47,000例と推定された。試験期間中に発現したHib全身感染症は2例であり、いずれも本剤が1回目のみ接種された乳児であった。19■年から19■年にかけてフィンランドで行われたHibワクチン未接種児のHib全身感染症の罹患に関する疫学調査より、本試験期間中のHib全身感染症の予測発現例数は4～6ヵ月齢（不完全免疫状態）で14例、7～14ヵ月齢（完全免疫状態）で26例、15ヵ月齢以上（追加免疫状態）で2例（計42例）であるのに対し、本試験で2回の初回接種を完了した約97,000例では発症例はなく、Hib感染防御率は100％であった。本試験では、本剤のロット毎の免疫原性も比較検討され、2回目接種後の抗PRP抗体価が1 μ g/mL以上の抗体保有率は89％（41/46例）～100％（5/5例、3/3例）で、ロット間に差は認められなかった。また、初回接種から追加接種後までの抗PRP抗体価の推移について検討したところ、初回接種完了から8ヵ月後の抗体保有率（ \geq 1 μ g/mL）は67％（29/43例）を維持し、追加接種によって100％（38/38例）となり、GMTは1.97 μ g/mLから29.3 μ g/mLへと上昇した。

10) アメリカ感染予防試験 No.16：参考資料（添付資料 5.3.5.1-5～7、＜1989年8月～1990年10月＞）

公表論文

① *Pediatrics* 1993, 92:272-279

② *J Infect Dis* 1994, 170:76-81

本剤のHib全身感染症予防効果を評価することを目的として、多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量・接種スケジュールは2、4及び6ヵ月齢時に本剤又はプラセボ（B型肝炎ワクチン）とDTwPを筋肉内に併用接種することとされ、さらに2及び4ヵ月齢時には全例に経口ポリオワクチンを併用投与（6ヵ月齢時は任意）することとされた。有効性の評価は、臨床所見がHib感染症と一致し、体液（血液、脳脊髄液、滑液等）の培養によりHibが検出された例をHib全身感染症例と定義し、その発症頻度が比較された。本試験の目標登録例数は両群で24,000例であったが、他のHib結合体ワクチンが1990年4月に認可され、10月から勧奨接種が開始されたため、被験者の登録は中止され、最終的な登録例数は本剤群5211例、プラセボ群5106例であった。プラセボ群ではHib全身感染症が5,106例中3例に認められたが、本剤群5,211例にはHib全身感染症は発生しなかった。また、本試験では、一部の被験者において接種前（2ヵ月齢）、1回目接種後（4ヵ月齢）、2回目接種後（6ヵ月齢）、3回目接種後（7ヵ月齢）及び12、15ヵ月齢時の抗PRP抗体価も測定された。接種前の抗PRP抗体価が1 μ g/mL以上の抗体保有率は3％であったが、本剤の3回目接種後には93％となった。3回目接種後の追跡結果では、1 μ g/mL以上の抗体保有率は6ヵ月後に54％、9ヵ月後に43％と漸減した。なお、試験期間中の死亡例として、本剤群で9例（SIDS 4例、喉頭気管支炎、潰瘍性喉頭炎、進行性筋障害による筋炎、ミエリン形成不全症各1例）、プラセボ群で10例（SIDS 4例、間質性肺炎2例、突然死（麻しん）、心不全、呼吸器感染症、窒息各1例）が報告された。本剤群で発現した死亡は本剤接種との因果関係は否定された。

【その他の参考資料】

その他、参考資料として以下の臨床試験成績が提出された（表 14）。

表 14：その他の参考資料

試験名	接種方法	接種スケジュール	登録例数	主な結果 (抗 PRP 抗体価が 1 μ g/mL 以上の抗体保有率)
チリ免疫原性試験 (No.1)	本剤と DTP を併用又は混合、皮下	2、4 及び 6 ヶ月齢 計 3 回	280 例 (併用群：93 例、混合群：94 例、プラセボ群：93 例)	併用群；接種前 6.2%、1 回目接種後 17.7%、2 回目接種後 76.5%、3 回目接種後 97.5%、混合群；接種前 5.3%、1 回目接種後 24.3%、2 回目接種後 68.0%、3 回目接種後 89.3%
イスラエル免疫原性試験 (No.2)	本剤と DTP を混合、筋肉内	2、4 及び 6 ヶ月齢 計 3 回	112 例 (混合群：56 例、プラセボ群：56 例)	混合群；接種前 4.1%、1 回目接種後 3.9%、2 回目接種後 65.3%、3 回目接種後 94.0%
イギリス免疫原性試験 (No.3)	本剤と DTP 又は DT を併用、深部皮下又は筋肉内、OPV を同時投与	2、3 及び 4 ヶ月齢 計 3 回	107 例	接種前 3.1%、3 回目接種後 90.6%
アメリカ免疫原性試験 (No.4)	本剤と DTP を併用、筋肉内、OPV を同時投与	2、4 及び 6 ヶ月齢 計 3 回	220 例 (本剤接種群：74 例)	接種前 10.0%、2 回目接種後 25.0%、3 回目接種後 81.7%
フィンランド免疫原性試験 (No.7)	4 ヶ月齢時に本剤と DTP を併用、筋肉内 6 ヶ月齢時に本剤と IPV を併用、筋肉内 14 ヶ月齢時に PRP 非結合体ワクチンと MMR を併用、筋肉内	4、6 (本剤) 及び 14 ヶ月齢 (PRP) 計 3 回	26 例	接種前 0%、1 回目接種後 48.0%、2 回目接種後 88.0%、PRP 追加接種前 66.7%、PRP 追加接種後 95.7%
アメリカ免疫原性試験 (No.13)	本剤と DTP を併用、筋肉内、OPV を同時投与 (HB [*] 1 を本剤の 1、3 回目接種時に併用、筋肉内)	2、4 及び 6 ヶ月齢 計 3 回	45 例	接種前 11.1%、3 回目接種後 76.9%
アメリカ免疫原性試験 (No.14)	本剤単独、筋肉内	12~15、14~17 ヶ月齢計 2 回	205 例	接種前 1.6%、1 回目接種後 87.7%、2 回目接種後 98.9%

*1：B 型肝炎ワクチン

<機構における審査の概要>

(1) 臨床データパッケージについて

本剤の国内開発は、当初、フィンランド感染予防試験及びアメリカ感染予防試験成績の外挿を目的として、日本人小児における本剤の免疫原性をフランス免疫原性試験と比較する計画であった。しかし、開発の過程でフィンランド感染予防試験及びアメリカ感染予防試験を含め、申請に利用することを検討した臨床試験 16 試験のうち 9 試験について、評価資料としての信頼性担保に必要な資料（症例報告書原本、抗体価報告書等、被験者個別データの根拠となる資料：以下「根拠資料」とする）の保管状況が不十分であることが明らかとなった。これについて申請者は、以下のように説明し、フィンランド感染予防試験及びアメリカ感染予防試験成績を評価資料として提出した。

フィンランド感染予防試験は、一般的な臨床試験とは異なり、国家主導で実施された全国規模の介入研究であった。本試験の総括医師側にも根拠資料は保管されていなかったが、欧米での申請に用いられた試験であること、ヘルシンキ宣言に従って実施されたこと、総括医師による信頼性に関する陳述書を得ていること、国家機関が実施した試験であること、根拠資料以外の資料は保管されていることから信頼性の担保が可能と判断した。アメリカ感染予防試験は、申請者自身で根拠資料を保管していなかったが、調査の結果、治験総括医師側にそれらの資料が保管されていることを確

認した。また、欧米での申請に用いられた試験であること、45 CFR 46 : Protection of Human Subjects (Department of Health and Human Services regulation) に従って実施されたこと、治験総括医師による信頼性に関する陳述書を得ていること、根拠資料以外は申請者において保管されていることから信頼性の担保が可能と考えた。

機構は、試験成績の根拠資料が適切に管理されていない以上、信頼性が担保されているとは判断できず、フィンランド感染予防試験及びアメリカ感染予防試験は評価資料として評価することは不可能であると考えた。また、アメリカ感染予防試験は、試験期間中に他の Hib 結合体ワクチンが承認されたために試験が途中で中止されており、当初計画された通りに試験が実施されていないことから、十分な評価を行うことが困難であると考えた。ただし、ピボタル試験である国内第Ⅲ相試験成績を中心に評価を行い、これら 2 つの試験を参考資料として、日本人小児における Hib 感染症の感染予防効果を論じる際の参考とすることは可能と判断した。

(2) 有効性について

免疫原性の評価基準として、抗 PRP 抗体価 0.15 μ g/mL 及び 1.0 μ g/mL という値を用いた根拠について、申請者は以下のように説明している。

Hib 感染症は成人では非常に稀な疾患であることから、成人での血中抗体価が感染防御に必要な抗体価の参考になると考えられる。Robbins らは、成人の血清及び市販免疫グロブリン製剤の抗 PRP 抗体価からこれを 0.06~0.1 μ g/mL であると推定し (*Pediatr. Res.*, 1973; 7: 103-110)、Mäkelä らは、成人の血清中抗 PRP 抗体価を 0.15 μ g/mL 以上と報告している (*J. Infect. Dis.*, 1977; 136: S43-50)。Ambrosino ら (*J. Infect. Dis.*, 1986; 153: 1-7) 及び Santosham ら (*N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 923-929) は、Hib 感染症のハイリスク集団への免疫グロブリン製剤による受動免疫の際、抗 PRP 抗体価が 0.05~0.15 μ g/mL である期間は Hib 感染症が予防されたことから、これを感染予防効果に必要な抗体価と推定した。また、フィンランドでの PRP ワクチンの感染予防試験 (*J. Infect. Dis.*, 1983; 147: 1100) において、0.15 μ g/mL 以上の抗 PRP 抗体価を保持していた割合と感染予防効果の有効率との相関を示唆する結果が得られている。以上の報告に基づき、Hib ワクチンに関して、Hib 感染症の予防に必要な抗 PRP 抗体価 (感染予防レベル) は 0.15 μ g/mL であると認識されるに至った。また、上記のフィンランドでの試験では、抗 PRP 抗体価が 1.0 μ g/mL 以上の被験者の割合が、接種翌年の感染予防有効率と相関することから、抗 PRP 抗体価の長期感染予防レベルは 1 μ g/mL であると考えられている。

機構は、さらに世界保健機構 (WHO) においても、Hib 結合体ワクチンの有効性の評価指標として、初回接種 1 ヶ月後の血中抗体価 1 μ g/mL 以上の抗体保有率 (抗 PRP 抗体価が 1 μ g/mL 以上の被験者の百分率) が 70%以上であることを推奨している (WHO Technical Report Series, 2000; 897: 27-60) ことを確認し、これまでの上記論文報告等からも、申請者の説明は妥当と判断した。その上で、国内第Ⅲ相試験における初回接種 (3 回) 4 週後の 0.15 μ g/mL 以上の抗体保有率 (95%信頼区間) は 99.2% (97.5~100.0%)、1 μ g/mL 以上の抗体保有率は 92.4% (85.3~99.6%) であり、本剤は本邦の小児において感染防御に必要な免疫原性を示すものと機構は判断した。また、機構は、同試験での追加接種 4 週後の 1 μ g/mL 以上の抗体保有率は 100%に達しており、追加接種によって顕著なブースター効果が得られることも確認した。

表 15 に示すように、国内第Ⅲ相試験において確認された本剤の免疫原性は、海外臨床試験成績と比べて特段の違いは認められない。参考資料であるフィンランド感染予防試験及びアメリカ感染予防試験においても国内第Ⅲ相試験と同様の抗体価の上昇が認められていること、また、本剤を定期接種に導入した世界各国において Hib 感染症の発症抑制が得られていることも踏まえ、国内においても本剤による Hib 感染症の予防効果が期待できると機構は判断した。

表 15：国内第Ⅲ相試験（DF098-01）及びフランス免疫原性試験（No.5、No.6、No.8～12）、フィンランド感染予防試験（No.15）、アメリカ感染予防試験（No.16）における初回接種の成績

試験 No.	接種方法	例数	初回接種後		
			抗体保有率 (%)		GMT ($\mu\text{g/mL}$)
			$\geq 0.15\mu\text{g/mL}$	$\geq 1\mu\text{g/mL}$	
DF098-01	単独	119	99.2	92.4	9.68
No.5	単独	36	100.0	91.7	9.16
No.6	併用	126	98.4	89.7	4.71
	混合	43	100.0	83.7	3.33
No.8	混合	28	100.0	96.4	6.89
No.9	併用	42	100.0	88.1	5.84
No.10	混合	25	100.0	80.0	3.49
No.11	併用	61	100.0	93.4	7.13
No.12	併用	41	97.6	92.7	6.10
No.15	混合/併用	116	99.1*	93.1*	8.97*
No.16	併用	157	99	93	5.29

*：複数ロット接種の平均値

(3) 安全性について

1) 局所反応

国内第Ⅲ相試験における局所反応発現率は海外臨床試験に比べて高かったことから、機構は、このような結果が得られたことについて申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験の局所反応発現率は、国内第Ⅲ相試験と同様に本剤が単独接種されたフランス免疫原性試験（No.5）と局所反応の調査期間を揃えた比較（表 16）でも注射部発赤、注射部硬結の発現率に差が認められ、国内第Ⅲ相試験での発現率は高率であった。健康調査日誌の記載方法が、国内第Ⅲ相試験では 1 日ごとに記載する方法、フランス免疫原性試験（No.5）では接種後 2 日間を通じての発現の有無を記載する方法と、国内第Ⅲ相試験での調査がより詳細であったこと、また、注射部腫脹については、国内第Ⅲ相試験では調査必須項目として設定していたのに対し、フランス免疫原性試験（No.5）においては調査必須項目ではなかったことが両試験における発現率の違いに影響を与えた可能性も考えられるが、当該事象は数値で客観的に評価し得ることから、国内第Ⅲ相試験における注射部発赤及び注射部硬結の発現率はフランス免疫原性試験（No.5）に比べて高いことは否定できないと考えている。

機構は、接種経路の違いが局所反応発現率に影響を与えた可能性について検討するよう申請者に求めた。しかしながら、各被験者における接種経路の情報が得られていたフランス免疫原性試験（No.5、No.9 及び No.12）の個別データを用いて、注射部発赤の発現率を接種経路別に部分集団解析したところ、一定の傾向は認められなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験で観察された局所反応は忍容可能であり、本剤の承認を不可とするものではないと判断する。しかし、国内第Ⅲ相試験の限られた症例数における検討にもかかわらず、海

外臨床試験に比べて局所反応が強いことが示唆され、その原因も不明であることから、日本人小児における局所反応については、市販後に更なる情報を収集する必要があると考える。

表 16：国内第Ⅲ相試験（DF098-01）及びフランス免疫原性試験（No.5、No.6、No.9、No.11、No.12）における局所反応発現率（接種後 2 日間の発現率*1）

有害事象	総接種回数に対する発現率（%）					
	DF098-01	No.5	No.6	No.9	No.11	No.12
注射部発赤	44.2 (213/482)	15.0 (16/107)	28.5 (79/277)	9.5 (12/126)	9.8 (18/183)	16.4 (20/122)
注射部腫脹	18.7 (90/482)	—	—	—	—	—
注射部硬結	17.8 (86/482)	3.7 (4/107)	—	3.2 (4/126)	6.0 (11/183)	9.8 (12/122)
注射部疼痛	5.6 (27/482)	8.4 (9/107)	24.8 (91/367)	7.1 (9/126)	7.7 (14/183)	9.0 (11/122)
皮下出血	0.2 (1/482)	—	—	—	—	—

—：調査必須項目に設定されていない

*1：国内第Ⅲ相試験における局所反応調査期間は接種後 7 日間であったが、海外臨床試験における調査期間（2 日間）と比較するため、接種後 2 日間の発現率を集計した

2) 全身反応

機構は、国内第Ⅲ相試験と同様に本剤が単独接種されたフランス免疫原性試験（No.5）と比較して、国内第Ⅲ相試験において、下痢、不眠（症）、嘔吐等の発現率（有害事象として報告された全身反応の発現率）が高いことについて、説明を求めた。

表 17：国内第Ⅲ相試験（DF098-01）及びフランス免疫原性試験（No.5）における全身反応発現率

有害事象	総接種回数に対する発現率（%）（発現接種回数/総接種回数）		
	国内第Ⅲ相試験（DF098-01）		フランス免疫原性試験（No.5）
	調査期間：接種後 7 日間	調査期間：接種後 2 日間	調査期間：接種後 2 日間
発熱*1	12.2 (59/482)	6.6 (32/482)	8.4 (9/107)
不機嫌/刺激性*2	24.1 (116/482)	18.0 (87/482)	21.5 (23/107)
異常号泣	1.0 (5/482)	0.8 (4/482)	19.6 (21/107)
食欲不振	18.3 (88/482)	13.9 (67/482)	5.6 (6/107)
嘔吐	14.1 (68/482)	7.9 (38/482)	0.0 (0/107)
下痢	21.6 (104/482)	14.9 (72/482)	0.0 (0/107)
不眠（症）	16.8 (81/482)	13.3 (64/482)	6.5 (7/107)
傾眠*3	8.5 (41/482)	6.8 (33/482)	0.9 (1/107)

*1：「発熱」の定義は国内第Ⅲ相試験（DF098-01）：腋窩温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、フランス免疫原性試験（No.5）：直腸温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

*2：国内第Ⅲ相試験では「不機嫌」、No.5 では「刺激性」として調査された。

*3：No.5 では「傾眠」は調査必須項目とされなかった。

申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験における下痢、不眠、嘔吐の発現率は調査期間を接種後 2 日間に揃えた場合でもそれぞれ 14.9%（72/482 回）、13.3%（64/482 回）、7.9%（38/482 回）であり、フランス免疫原性試験（No.5）における下痢 0%（0/107 回）、不眠 6.5%（7/107 回）、嘔吐 0%（0/107 回）に比べて高率であった。しかし、国内第Ⅲ相試験での有害事象の調査がフランス免疫原性試験（No.5）より詳細であった（「1）局所反応」の項参照）ことに加え、報告対象とする嘔吐、下痢の程度が明確でなかったこと、異常号泣の定義は国内試験のみで規定されていたこと、不眠（症）は観察者の主観による部分が大きいこと、等が発現率の違いに影響した可能性が推察され、両試験における発現率の差が本質的な差であるか否かは明らかではない。

機構は、国内第Ⅲ相試験で認められたこれらの全身反応は、現在、国内で使用されている種々のワクチンの全身反応（「予防接種後健康状況調査集計報告書」より）を勘案して、忍容可能であると判断した。また、全身反応に関する調査必須項目のうち最も客観的と考えられる発熱の発現率が、

国内外で定義が異なる（国内第Ⅲ相試験は腋窩温、フランス免疫原性試験（No.5）は直腸温）ことを差し引いても同程度であると考えられることから、申請者の主張は概ね理解できる。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象が詳細に評価された試験は、国内第Ⅲ相試験及びフランス大規模安全性試験である。国内第Ⅲ相試験では、初回接種から追加接種後4週間まで、1年間を超える期間について、医学的な重症度に関わらず機動的な入院を伴った有害事象はすべて重篤として報告されたため、122例中38例に98件の重篤な有害事象が発現した。これらはすべて治験責任医師により被験薬との「関連無し」と判定されている。DTaP-IPVとの併用又は混合接種が行われたフランス大規模安全性試験では、初回接種群2,195例中53例に59件、追加接種群1,153例中6例に7件の重篤な有害事象が発現し、そのうち被験薬接種との因果関係を否定できないとされた重篤な有害事象は、初回接種群の肺炎（3例4件）、呼吸不全、中耳炎及び胃腸炎（各1例1件）の7件、追加接種群の血小板減少による紫斑を生じた1例である。また、提出された全ての臨床試験を含めて、本剤を接種した被験者における死亡例は11例報告されているが、いずれも本剤接種との因果関係は否定されている。

本剤の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report；PSUR）では、申請時点での最新5年間分（1997年2月1日～2002年1月31日）のPSURにおいて、約5500万doseの販売数（本剤のみの販売数であり混合ワクチンは含まない）に対して報告されている有害事象は1325例（2331件）であり、本剤を接種された乳幼児延べ10万人に対して2.4人であった。そのうち、重篤な有害事象は286例（607件）であり、主なものは発熱（58件）、痙攣（35件）、注射部位反応（31件）、異常号泣、熱性痙攣（共に24件）、髄膜炎（22件）、乳幼児突然死症候群（21件）である。機構は、2002年2月1日から2006年1月31日までのPSURについても確認し、本剤の安全性プロファイルに関して特段の変化は観られないことを確認した。

以上から、機構は、本剤の承認を不可とするほどの安全性上の問題はないと判断した。

4) 接種無効例

申請時点での最新5年間分（1997年2月1日～2002年1月31日）のPSURにおいて、本剤接種後にHibによる感染症を発症した患者（接種無効例）が31例報告されている。その内訳は髄膜炎19例、咽頭蓋炎3例、菌血症2例、蜂巣炎2例、関節炎2例、中耳炎1例、骨炎1例、細気管支炎1例であり、このうち髄膜炎を発症した2例が死亡し、2例に続発性難聴が認められている。機構は、これらの接種無効例を踏まえて本剤のHib感染症予防効果に対する申請者の見解を説明するよう求めた。申請者の以下のように回答した。

欧州における新規ワクチンの評価ガイドライン（Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on Clinical evaluation of new vaccines. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products(EMEA);1999.）には、「製造会社によって推奨された適切な予防接種スケジュールの完了により免疫原性が得られていると考えられる者における、生物学的に確認された感染症の発現をVaccine Failureと定義する」とされており、これは一般に言うTrue Vaccine Failureに該当する。申請者の企業中核データシート（CCDS）では、本剤の標準推奨用法・用量は「接種開始年齢：2ヵ月齢以上6ヵ月齢未満、用法・用量：1～2ヵ月の間隔で0.5mLを3回連続して接種することが望ましい。追加接種（4回目接種）は3回目接種の1年後に行う。」と定められていることから、本

剤における True Vaccine Failure は、「初回接種（3 回接種）を終えた者における Hib 感染症の発現」と定義され、これに従うと、接種無効例 31 例のうち 17 例が Vaccine Failure であった。接種無効例はいかなるワクチンにおいても起こり得るものであり、この調査期間中に世界各国で約 5,500 万 dose の本剤が販売されていることから考えると、本剤の接種無効例の頻度は非常に低く、Hib 感染症の予防効果は非常に高いと判断している。

機構は、以上について了承した。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤を国内に導入する医療上の意義について以下のように説明している。

日本では、小児におけるインフルエンザ菌による全身感染症のうち約 90%が髄膜炎であり、喉頭蓋炎や肺炎の報告は少ない（日本小児科学会雑誌 1996; 100: 1693-1696）。また、髄膜炎患者から分離されたインフルエンザ菌のうち 97.1%が b 型と報告されている（日本小児科学会雑誌 1989; 93: 890-897）としている。Hib 感染症はワクチンで予防可能な疾患であり、以下の理由により本剤は日本において必要性が高いと考える。①Hib 髄膜炎は重篤な小児の感染症である。抗菌薬による治療を行っても、発症後の治療では死亡や後遺症を防ぎきることはできない（小児感染免疫 1998; 10: 209-214）。②日本では推定年間約 600 人の小児が Hib 髄膜炎に罹患している【機構注：5 歳未満人口 10 万人対 8.8 人/年（「1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）】。日本における罹患率はワクチン導入後の外国での罹患率に比べて高い【機構注：ワクチン導入前の米国では 5 歳未満人口 10 万人対 40~60 人/年、欧州では同 8~27 人/年の発症率であったが、両地域ともにワクチン導入後には導入前の数%程度まで低下している（JAMA, 1993; 269: 221-226, MMWR, 1996; 45: 901-906, MMWR, 2002; 51: 234-237）】。③抗菌薬に対する Hib の耐性化が急速に進展しており、 β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性株（BLNAR: β -lactamase negative ampicillin resistant）の増加により Hib 髄膜炎はさらに難治化すると予想される（病原微生物検出情報月報, 2002; 23: 36-37）。④集団保育の増加により Hib 髄膜炎に罹患する危険性が高くなる。⑤WHO は世界的に Hib 結合体ワクチンが定期予防接種プログラムに組込まれるよう推奨している。（The WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Weekly Epidemiological Record 1998; 73: 64-68）

機構は、Hib 感染症の予防は、多剤耐性菌の増加とともに重要な位置を占めることを鑑みると、本剤を国内に導入する医療上の意義は十分にあると考える。先進国においては髄膜炎以外の重篤な Hib 感染症は少ないが、チリ（*Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1996; 15: 216-222）及びガンビア（*Lancet*, 1997; 349: 1191-1197）で実施された試験において本剤の Hib による肺炎に対する予防効果が報告され、本剤は髄膜炎以外の Hib 感染症の予防にも効果があると考えられている（The WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Weekly Epidemiological Record 1998; 73: 64-68）。国内試験において予防に有効な抗体価が獲得できることを確認したことは、本剤が国内においても Hib 感染症の予防効果が期待できるものであると機構は判断する。安全性に関しては、承認を不可とするような大きな問題はないと考える。

以上の臨床的位置付けを踏まえ、機構は、Hib 感染症の中でも、Hib 髄膜炎が特に臨床的に重要であるものと判断しており、Hib 感染症の予防により Hib 髄膜炎の発症率を低下させることができると考えられることから、本剤の効能・効果を「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とすること

は妥当であると判断した。なお、本剤の接種を広く積極的に推奨するためには、国内においてより多くの症例で安全性が確認されると共に、Hib 感染症の予防効果に関する調査が実施され、Hib 感染症の中でも、特に臨床的に重要な Hib 髄膜炎の発症率の低下を国内において確認する必要があると考える。

以上の機構の判断に関しては、専門委員の意見を伺った上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、申請用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

不活化ワクチンの接種スケジュールについては、歴史的なワクチン研究における経験から、一定の間隔で2~3回接種して基礎免疫を与えた後、さらに約1年後に追加接種を行うことが重要と考えられている。それに加え、海外における本剤の開発の際には、DTwP ワクチンとの同時接種を行うことを想定したことから、接種スケジュールを「2ヵ月齢以上6ヵ月未満に対し初回接種を3~8週間隔で3回、初回接種の約1年後に追加接種を1回」と設定して開発が行われた。この接種スケジュールにおいて感染予防効果が確認されたことをもとに、企業中核データシート (CCDS) での推奨用法・用量が決められている。一方、各国におけるワクチンの用法・用量は、その国の状況（規制、他ワクチンの接種スケジュールとの関連など）が勘案されて決められている。国内第Ⅲ相試験では CCDS での推奨用法・用量を基に、国内では一般的に小児用ワクチン（注射剤）は皮下接種であることから皮下接種とし、接種スケジュールは、本剤との併用接種の可能性が考えられる DTaP の接種スケジュール（3~8週間隔で3回）を参考とした。申請用法・用量は、基本的に国内第Ⅲ相試験における用法・用量を基に設定したが、接種間隔については CCDS に基づき4~8週とした。さらに、本剤の免疫原性が日本と外国で類似していることから海外の接種スケジュールを外挿することが可能であると判断し、標準の接種開始齢で接種を始められなかった者、即ち7ヵ月齢以上の接種もれ者に対する用法・用量を、CCDS に従って設定した。

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

申請者の主張のように、本剤が DTaP ワクチンと併用接種される可能性は十分に考えられる。その際、本剤の接種間隔が4~8週では、DTaP を3週間隔で接種する場合に不都合が生じるため、国内第Ⅲ相試験での接種スケジュールと同様に3~8週間隔に設定する必要があると考える。また、接種もれ者（2~6ヵ月齢時に初回免疫が実施されなかった乳児）に対する用法・用量に関しては、それらの年齢層において、投与回数を減じた用法・用量を承認用法・用量に設定できるほどのエビデンスは示されていないことから、承認用法・用量として規定するのではなく、用法及び用量に関連する接種上の注意として情報提供することが好ましいと考える。

(6) DTP ワクチンとの相互作用について

機構は、DTP ワクチンが本剤の免疫原性に与える影響について申請者の見解を求めた。これについて申請者は、本剤は単独接種、DTwP との併用接種及び DTwP との混合接種のいずれの接種方法においても優れた免疫原性を示しており（「(2) 有効性について」の表を参照）、混合および併用接種は本剤の有効性に影響しないと判断しているとの見解を述べた。

機構は、申請者の見解について概ね理解するものの、本剤が単独接種された国内第Ⅲ相試験及び

フランス免疫原性試験における抗 PRP 抗体価 (GMT) に比べ、本剤と DTwP が併用又は混合接種された際の抗 PRP 抗体価 (GMT) は概して低い。また、それらの試験では、併用又は混合接種した DTP ワクチンとして DTwP が使用されたが、現在、国内では DTaP が使用されていることに加え、国内で承認されている DTaP ワクチンは海外で使用されている DTaP ワクチンと品質が大きく異なっていることから、国内 DTaP が本剤接種による抗 PRP 抗体価の上昇を減弱する可能性は否定できないと考える。

一方、本剤と DTwP を混合又は併用接種した際の DTwP に対する血清抗体反応については、参考資料として提出されたチリ免疫原性試験 (No.1) において検討されている。

表 18：接種前及び 3 回目接種後の DTwP に対する抗体価 (GMT)

	測定時期	併用群 (n=81)	混合群 (n=75)	DTwP 単独群 (n=77)
抗ジフテリア毒素抗体価 (IU/mL)	接種前	0.018	0.017	0.016
	3 回目接種後	0.184	0.188	0.262
抗破傷風毒素抗体価 (IU/mL)	接種前	0.014	0.014	0.014
	3 回目接種後	5.577	4.603	5.539
百日せき凝集素価 (倍)	接種前	6.3	7.6	7.5
	3 回目接種後	1930.2	1353.0	3023.3
抗百日せき毒素抗体価 (ELISA units/mL)	接種前	2.6	2.8	1.8
	3 回目接種後	39.9	40.4	70.8
抗線維状赤血球凝集素抗体価 (ELISA units/mL)	接種前	7.4	7.6	6.4
	3 回目接種後	12.7	13.3	16.8

DTwP を単独接種した場合に比べ、本剤を併用又は混合接種した場合には、DTwP に対する血清抗体反応が低値を示していることについて申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

混合及び併用接種群における抗ジフテリア毒素抗体価、抗線維状赤血球凝集素抗体価は、単独群に対して有意差は認められていない。DTwP 単独接種群に比べて混合群および併用群では、百日せき凝集素価の GMT が低かったものの、その値は感染予防レベルとされている 320 倍 (全菌体百日せきワクチンでは、百日せき凝集素価 320 倍が感染予防レベルとされていた) を大きく超えており、また 93% 以上 (混合群 93.2%、併用群 96.3%) の被験者が百日せき凝集素価の 4 倍以上の上昇を示していた。また、抗百日せき毒素抗体価の GMT についても、プラセボ群に比べて混合群および併用群で低かったものの接種前後で有意な上昇が認められており、さらに全菌体百日せきワクチンの主要評価項目である百日せき凝集素価は、上述のように感染予防レベルとされている 320 倍を大きく超えている。従って、混合および併用接種は DTwP の有効性に影響しないと判断している。

また、破傷風毒素に対する抗体価については、DTwP 単独接種に比べ、DTwP と本剤との併用接種では、接種される TT の抗原量は倍近くになっているにもかかわらず抗体価レベルは同等であった (表 18 参照)。また、別のイスラエル免疫原性試験 (No.2) においても、抗破傷風抗体誘導について検討されているが、DTwP 単独群と、DTwP、本剤混合群とを比較して抗体保有率に変化は認められなかった。また、Parke らは、本剤と破傷風トキソイドが単独で交互に接種された被験者における抗破傷風トキソイド抗体価は、本剤が接種されず破傷風トキソイド単独が接種された場合と有意な差がないことを報告している (*J. Pediatr.*, 1991; 118: 184-190)。以上のことから、本剤が破傷風トキソイドと別の時期もしくは同時に接種されても、破傷風に対して過剰免疫にはならず、本剤の破傷風に対する免疫原性が安全性の面で問題になる可能性は低いと説明した。

機構は、以下のように考える。本剤が DTwP の有効性に大きく影響しないという主張については理解するものの、本剤と DTwP とを併用又は混合接種した際には、ジフテリアトキソイド及び百日

せきワクチンに対する抗体応答が減弱している可能性がある。また、前述したように現在では DTaP が使用されており、国内外で使用されている DTaP は品質が異なっている。従って、提出された資料及び申請者の説明からは、本剤を国内既承認 DTaP ワクチンと併用又は混合接種した場合の影響を的確に類推することは困難である。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に関する接種上の注意として、「本剤を DTaP 等の他のワクチンと併用又は混合接種した際の有効性は確認されていない」と注意喚起した上で、本剤と国内 DTaP ワクチンとの相互作用の影響を市販後に早急に検討する必要があると判断している。この判断の妥当性については専門協議において議論したい。

Ⅲ. 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判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、重篤な有害事象発生時の処置について、治験実施計画書に規定された処置が実施されていない症例が認められたが、被験者の安全性は確保されており試験の信頼性あるいは結果の評価に大きな影響を及ぼすものではなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（DF098-01 試験：5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備（以上治験依頼者）、治験実施体制の不備、個別症例における治験実施計画書からの逸脱（以上治験実施医療機関）等が認められたが、被験者の安全性は確保されていたことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料を基に審査を行った結果、本剤は国内において Hib 感染症の予防効果が期待できると判断する。安全性については承認を不可とする大きな問題はないと判断するものの、市販後には更なる情報収集を行い、局所反応及び全身反応プロファイルを再度確認することが必要と考える。また、本剤は DTaP ワクチンと併用接種される可能性が高いと考えられ、申請者も DTaP ワクチンと併用接種を想定していることから、DTaP ワクチンとの併用接種時の安全性に関して情報収集するとともに、DTaP ワクチンとの併用接種時の免疫原性を検討するために市販後臨床試験を実施する必要があると考える。

審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アクトヒブ
[一 般 名]	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)
[申 請 者]	アベンティスパスツール第一ワクチン株式会社 (現サノフィパスツール第一ワクチン株式会社)
[申請年月日]	平成 15 年 3 月 20 日 (輸入承認申請)

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は審査報告 (1) をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 品質について

1) 生物由来原料について

専門協議においては、非動物由来原料に早期に切り替えるよう求めるべきとの意見が出された。機構は、この意見を申請者に伝え、動物由来原料を全て非動物由来原料切り替えるとの計画 (20■に製剤学的データパッケージの完成) (審査報告(1)「II-2-＜機構における審査の概略＞-(1)-1) ウシ由来原料について」参照) について進捗状況を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

インフルエンザ菌 b 型については、非動物由来原料を用いて調整したシードロットから、非動物由来原料を用いて小規模スケール及び生産培養スケール製造したところ、現行の原料を用いた場合と同等の品質の PRP が得られている。破傷風菌については、非動物由来原料を用いた培地を選定し、小規模スケールでの培養を実施済である。今後は、パイロットスケール、実生産スケールにおけるバリデーション及び、安定性試験の実施等を計画している。今後もタイムスケジュールに沿って 20■年までに必要な成績を取得する予定である。

機構は、承認後も進捗状況を定期的に報告するよう求め、申請者から 1 年毎に報告する旨の念書が提出された。さらに機構は、反芻動物由来原料基準の (5) に従い、破傷風菌マスターシードの原料の切り替え予定及び当該基準に適合しない原材料をやむなく使用することの妥当性について承認申請書に明記するよう申請者に求め、適切に対応された。

なお、平成 13 年 10 月 2 日付医薬発第 1069 号医薬局長通知に記載されている「原料のウシ等に BSE の疑いがないことを証明する当該国又は当該国を含む地域の政府等公的機関の発行する文書」として、米国产ウシ由来原料の EDQM (欧州薬局方委員会) の証明書が提出されていたが、米国の GBR の変更が反映された 2005 年以降の証明書が提出されていなかったヘミンについて、最新の証明書を求めたところ、以下のように説明された。2004 年 10 月以前に証明書を取得した原料については 2005 年以降に証明書が改訂されたが、既に提出した 20■年 ■月発行の EDQM の証明書は、2004 年 8 月 20 日の米国の GBR 変更を考慮して審査されたものである。機構は以上の説明を了承した。

2) 製剤の規格及び試験方法について

製剤の規格試験としては、申請時には、凍結溶解品の外観、再溶解後の外観、含湿度、浸透圧、pH、無菌試験、多糖含量、インフルエンザ菌同定試験、破傷風トキソイド同定試験、遊離多糖含量が設定されていたが、日局及び生物学的製剤基準に準じて、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、重量偏差試験が追加され、安全性に関わる試験として、エンドトキシン試験、異常毒性否定試験が追加された（審査報告(1)「Ⅱ-2-＜機構における審査の概略＞- (6) 製剤の規格及び試験方法について」参照）。審査報告(1)確定後の審査経過は以下の通りである。

機構は、安全性を確認する試験として発熱試験も規格試験として実施をするよう求めていたが、これが規格試験に追加された。また、生物学的製剤基準あるいは日局に試験法が記載されているエンドトキシン試験、発熱試験等については、海外局方に準じた試験方法から生物学的製剤基準あるいは日局の試験方法への変更を求め、適切に対応された。見直しを求めていたエンドトキシン試験の規格値について、申請者は、日本の臨床試験に用いられたロットのエンドトキシン値を考慮して100EU/dose 未満にすると回答し、機構はこれを了承した。以上により、製剤の規格試験項目に設定された試験に関しては、いずれも海外の規格値と同等以上の規格値に修正された。

なお、海外での規格試験として設定され、日本での規格試験に設定されていないリン含量及び精製白糖量については、リン含量は多糖含量の試験の成績で担保できること、精製白糖については有効性安全性に直接関係しないため、工程内管理試験として設定すると申請者は回答し、機構はこれを了承した。

また、申請時の規格試験を実施する際には、製剤を別途調整された溶剤に溶解してこれを試験試料とするとされていたが、機構は、添付溶剤で溶解した試料を用いるよう申請者に求め、適切に対応された。これに伴い申請者から、添付溶剤の規格及び試験方法として設定されていた、性状、確認試験、pH、無菌試験、発熱試験、実容量、塩化ナトリウム含量の各試験のうち、製剤の規格試験に含まれている無菌試験、発熱試験を削除したいとの申し出があった。機構は、投与される薬液の評価が実施されるので、添付溶剤での試験は省略可能と考えられることから、この申し出を了承した。

(2) 本剤のインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 感染症に対する予防効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験における初回接種(3回)4週後の1µg/mL以上の抗PRP抗体保有率(95%信頼区間)は92.4%(85.3~99.6%)であることから、本剤は、本邦においてもHib感染症の予防に必要な免疫原性を示しており、Hib感染症の予防効果が期待できると判断した。この判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より効能・効果を「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とした場合、適応症として中耳炎や副鼻腔炎等も含まれること、企業中核データシート(CCDS)では“prevention of *Haemophilus influenzae* type b invasive infections (such as meningitis, septicaemia, cellulitis, arthritis, epiglottitis, pneumopathy, osteomyelitis)”とされていること等から、「インフルエンザ菌 b 型による侵襲性感染症の予防」とする必要はないかとの意見が出された。協議の結果、本剤は健康な状態の乳幼児に接種するワクチンであり、効能・効果において使用対象を設定する必要がある治療薬ではなく、従来ワクチンの効能・効果は同様な記載とされていることから、効能・効果は「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とした上で、添付文書の「効能・効果に関連する接種上の注意」の項に、上記のHibによる侵襲性感染症の具体的な説明を示すことで差し支えない

との結論に達した。

(3) BSE 発生国原産のウシに由来する原料が使用されていることについて

機構は、ウシ由来原料使用に関するリスク評価に関しては、ウシ成分を製造工程に使用している以上、本剤による TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定することはできないものの、実際に本剤に異常プリオンが混入する可能性は非常に低く（審査報告（1）「II-2-＜機構における審査の概略＞-（1）-1）ウシ由来原料について」）、TSE 伝播のリスクは極めて低いと判断した。

また、反芻動物由来原料基準に適合しないウシ由来原料を使用した医薬品については、厚生労働省の指導のもと、患者（被接種者）に対して TSE 伝播のリスクに関する情報を書面で提供し、同意を得ることとされている（平成 18 年 3 月 31 日付薬食安発第 0331001 号通知及び平成 18 年 10 月 20 日付薬食安発第 102001 号通知。また、この厚生労働省による指導に関しては次のホームページ上で情報提供がなされている（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/03/tp0328-1.html> 及び <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1020-1.html>。））ため、本剤を接種する際の、書面による情報提供及び同意取得の方法を検討するよう申請者に求め、申請者は、ワクチンの予診票及びワクチン説明書を用いて情報提供及び同意取得を行う方法を提示した。機構は、予診票及びワクチン説明書を用いて情報提供及び同意取得を行う方法は、現実的な実行上の問題もなく妥当であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。さらに、予診票及びワクチン説明書を用いた情報提供の具体的な内容について協議され、本剤は予防薬であり、各個人の受けるベネフィットは治療薬の場合と異なることから、適切に医療現場及び被接種者（保護者）に情報提供することが重要であるとの意見が出された。また、被接種者（保護者）に対してウシ由来原料の使用に関する不正確な情報を提供し、過度の不安を与えることは避けるべきであるとの意見も出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、予診票及びワクチン説明書を用いた情報提供及び同意取得について具体的な案を提示するよう申請者に求め、提出された案について了承した。

(4) 用法・用量について

初回接種の用法・用量は、国内第Ⅲ相試験では市販後に DTaP ワクチンと併用接種されることを想定して DTaP の接種スケジュールと同様に 3～8 週の間隔で 3 回接種とされたが、申請に際しては CCDS に基づき 4～8 週間隔の接種間隔とされていた。機構は、国内第Ⅲ相試験において約 16%（1～2 回目接種間：17/119 例、2～3 回目接種間：21/119 例）の被験者は 4 週未満の接種間隔で初回接種されており、市販後にも 4 週未満の接種間隔で初回接種を行うことは十分に想定されると考える。また、それらの被験者においても大きな安全性の問題なく十分な抗体価が獲得できている。これについて、専門委員からは、以下のような意見が出された。

臨床現場では DTaP は接種間隔 4 週以上で接種されていることが多いが、何らかの事情により 4 週未満の接種間隔で接種している場合もあり、そのような実際の臨床使用の状況を勘案して初回接種の接種間隔は 3～8 週とされていると考えられる。市販後に DTaP と同時接種される場合が多いと予想される本剤の接種間隔についても、同様の考え方で 3～8 週とすることが望ましいと考えられる。また、将来的に本剤が定期予防接種として組み込まれた場合の、重篤な副反応に対する予防接種後健康被害救済制度の対象範囲の観点からも、本剤の初回接種の接種間隔は、臨床現場の実情に即して 3～8 週としておくことが望ましい。

機構は、以上の専門協議での議論も踏まえ、申請者に対して本剤の接種間隔を3～8週とするよう指示した。また、接種もれ者（2～6ヵ月齢時に初回免疫が開始されなかった乳児）に対する用法・用量に関しては、それらの年齢層において、投与回数を減じた用法・用量を承認用法・用量に設定できるほどのエビデンスは示されていないことから、用法・用量として承認するのではなく、添付文書における「用法及び用量に関連する接種上の注意」として情報提供することとした。さらに、専門委員より、2種類以上のワクチンを接種直前に混合して接種する混合接種は本邦では一般的ではないものの、本剤とDTaPの混合接種は抗原性が減弱する可能性があることについて注意喚起が必要であるとの意見が出されたことを受け、「用法・用量に関する接種上の注意」欄に、混合接種に関する注意喚起を記載することとした。

以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する接種上の注意は以下のように修正された。

【用法・用量】

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。

また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

○ 接種開始齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2回、4～8週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。

○ 接種開始齢が1歳以上5歳未満の場合

通常、1回皮下に注射する。

なお、被接種者が、保育所、幼稚園等の集団生活に入る場合には、その前に接種を完了することが望ましい。

(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、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を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、同時に接種を行うことができる（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）。

(5) 市販後臨床試験及び市販後調査について

1) DTP ワクチンとの併用接種の市販後臨床試験について

予防接種実施要領（平成17年1月27日付健発第0127005号健康局長通知）では、2種類以上の予

防接種を同時に行う同時接種は、医師が必要と認めた場合に限り行うことができるとされている。前述のように、本剤は DTP と併用接種される可能性が高いが、審査の過程で、本剤と DTP ワクチンを併用接種した際に、各抗原に対する抗体価の上昇に影響を及ぼす可能性が示唆された（審査報告（1）「Ⅱ-4-〈機構における審査の概要〉-（6）DTP ワクチンとの相互作用について」参照）ことから、機構は、本剤の承認後早期に、DTaP ワクチンと本剤を併用接種した際の両ワクチンの免疫原性を検討するための市販後臨床試験を実施する必要があると判断し、この判断は専門委員より支持された。これを踏まえ、市販後臨床試験計画について申請者との協議を行い、試験開始時期予定を 2007 年 10 月頃とした、本剤と DTaP の併用接種群及び DTaP 単独接種群の無作為化非盲検比較試験が実施されることとなった。市販後臨床試験計画の骨子は以下の通りである。

＜申請者が計画した市販後臨床試験計画案の骨子＞

試験デザイン：多施設無作為化非盲検 2 群比較試験

目的：健康乳幼児に対する併用接種時における本剤と国産 DTaP ワクチンの免疫原性及び安全性を確認する。

対象被験者：3 ヶ月齢以上 7 ヶ月齢未満の健康乳児

接種群：本剤と DTaP の併用接種群、DTaP 単独接種群

被験者数：各群 155 例×2 群の合計 310 例

試験期間：2 年間

2) 市販後の安全性情報収集のための調査計画について

申請時には市販後調査計画が示されていないことから、機構はこれを提出するよう申請者に求めた。申請者から示された市販後調査計画は、0.1%の頻度で発現する副反応を 95%の確率で検出できる回数を根拠に、総接種回数として 3000 回接種（750 例以上登録）の情報を収集することとされていた。機構は、この計画では追加接種まで含めた安全性情報の収集が担保されないこと、また、副反応の発現頻度の評価は接種回数ではなく接種例数を母数とする必要があると考え、市販後に検討すべき安全性情報の内容を整理した上で、調査例数を再度検討するよう申請者に求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本剤の安全性については、多数の海外臨床試験データ、PSUR 及び国内臨床試験の結果からは、特段の問題は認められていないが、市販後では国内 DTaP との併用接種が予想されること、また、国内臨床試験では接種部位の局所反応が約 50%の被験者に発現しており、海外臨床試験に比べて高率であることから、小児を対象とした特定使用成績調査により国内での使用経験を集積し、各接種時の副反応について種類、重症度、発現時期、重篤性等を詳細に調査し、国内の使用実態下での安全性を確認することとした。調査例数については、本剤接種による主な副反応である局所反応に関して、DTaP との併用接種の有無による層別解析を考慮して 750 例以上を登録し、可能な限り 4 回の接種をフォローすることとした。接種毎に発現した副反応を調査することにより、同一症例で複数回接種した場合の安全性を評価することが可能である。一方、稀な事象を含めた重篤な副反応については、市販直後調査の一環として、市販後一定の期間における各医療機関での接種数、接種例数等の使用実績を早期に把握するとともに、自発報告の収集を強化し、重篤な副反応の発現について詳細調査を実施することで、母集団の規模を把握した安全性情報を収集する計画である。

機構は、以上の安全性情報収集のための調査計画について了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] インフルエンザ菌b型による感染症の予防

[用法・用量] 本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

Ⅳ. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。

	訂正前	訂正後																
p.3, 下から1行目	咽頭蓋炎	喉頭蓋炎																
p.4, 2行目	約半数を占める髄膜炎は	約90%を占める髄膜炎は																
p7, 2行目	■mg/mL	■mg/mL																
p8, 下から15行目	(■pg/dose 未満相当)	(■µg/dose 未満相当)																
p9, 9行目	■ロット中の■ロットが■ヵ月、■ヵ月	■ロット中の■ロットが■ヵ月、■ヵ月																
p10, 表1	<table border="1"> <tr> <td>Hib 第■種培養、生産培養</td> <td>液体培地1</td> <td>L-シスチン</td> <td>羽毛</td> </tr> <tr> <td>破傷風菌■作製～■種培養</td> <td>■培地</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Hib 第■種培養、生産培養	液体培地1	L-シスチン	羽毛	破傷風菌■作製～■種培養	■培地			<table border="1"> <tr> <td>Hib 第■種培養、生産培養</td> <td>液体培地1</td> <td>L-シスチン</td> <td>羽毛</td> </tr> <tr> <td>破傷風菌■作製～生産培養</td> <td>■培地及び■培地</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Hib 第■種培養、生産培養	液体培地1	L-シスチン	羽毛	破傷風菌■作製～生産培養	■培地及び■培地		
Hib 第■種培養、生産培養	液体培地1	L-シスチン	羽毛															
破傷風菌■作製～■種培養	■培地																	
Hib 第■種培養、生産培養	液体培地1	L-シスチン	羽毛															
破傷風菌■作製～生産培養	■培地及び■培地																	
p11, 1行目	製造工程の変更を計画しており	製造工程の変更の製剤学的データパッケージの完成を計画しており																
p11, 下から12行目	ウシ心臓浸出液■g/Lが含まれて	ウシ心臓浸出液(■g/L)が■mL/L含まれて																
p13, 下から8行目	シード作成培地に添加されていたオランダ産ウシ血液由来ヘミンを米国産に、ウシ乳	シード作成培地に添加されていたウシ乳																
p14, 下から3行目	■年間の■ロット以上で不適となった例はなく、	■年間不適となった例はなく、																
p16, 13行目	異常毒性否定試験及びマウスを用いた免疫原性試験については、連続■ロット以上不適合が出なかった実績により削除した。	マウスを用いた免疫原性試験については、連続■ロット以上不適合が出なかった実績により削除した。同じ年に、異常毒性否定試験についてもこれまでの実績により、削除した。																

p17, 表4	1.7±0.2【DF-098 群、0 日接種の 7 日目の抗 TT 抗体価】	1.7±0.7
p17, 2 行目	抗 PRP 抗体価は本剤単回接種時と比較し	抗 PRP 抗体価は PRP-AH+TT 同時接種群と比較し
p28, 3 行目	発熱 (31.4~51.4%)、異常号泣 (11.4~25.7%)、	発熱 (34.3~51.4%)、異常号泣 (20.0~48.6%)、
p30, 1 行目	対象年齢	対象月齢
p30, 下から 4 行目	本剤群で 9 例 (SIDS 4 例、喉頭気管支炎、潰瘍性喉頭炎、進行性筋障害による筋炎、ミエリン形成不全症各 1 例)、	本剤群で 9 例 (SIDS 4 例、喉頭気管支炎、潰瘍性喉頭炎、進行性筋障害による筋炎、ミエリン形成不全症、メッケル憩室穿孔後の腹膜炎各 1 例)、
p34, 表 16	【皮下出血の行】	<削除>
p35, 下から 12 行目	咽頭蓋炎	喉頭蓋炎
p37, 13 行目	初回接種を 3~8 週間隔	初回接種を 4~8 週間隔