

イモバックスポリオ皮下注 (不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィパスツール株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィパスツール株式会社

イモバックスポリオ皮下注

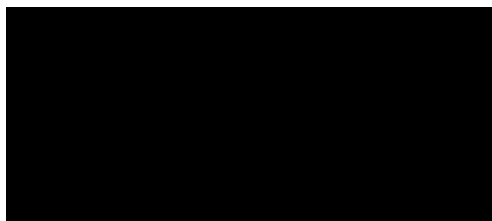
1.4 特許状況

Total number of pages: 2

1.4 特許状況

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

1 特許状況



イモバックスポリオ皮下注

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
目 次	2
表 目 次	3
略号と用語の定義	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.1 起原又は発見の経緯	5
1.2 開発の経緯	6
1.2.1 品質試験	6
1.2.2 非臨床試験	7
1.2.3 臨床試験	7

表 目 次

表 1 不活化ポリオワクチンに係る開発の経緯図.....	9
------------------------------	---

略号と用語の定義

eIPV:	enhanced potency IPV／有効性強化不活化ポリオワクチン
GLP:	Good Laboratory Practice／医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
IPV:	Inactivated Poliomyelitis Vaccine／不活化ポリオワクチン
OPV:	Oral poliovirus vaccine／経口生ポリオワクチン
VAPP:	Vaccine associated paralytic poliomyelitis／ワクチン関連麻痺

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 起原又は発見の経緯

急性灰白髄炎（ポリオ）はポリオウイルスが引き起こす疾患で、主な症状は運動神経麻痺である。1型、2型、3型の3つの血清型に分類されるが、症状が同じであるため、臨床的に見分けることはできない。ポリオの感染を避けるには、これらの血清型のそれぞれに対する中和抗体が必要である。

ポリオウイルスに感染しても、多くは無症候性の潜伏感染、感冒様の頓挫性感染又は非麻痺性の無菌性髄膜炎で治まることが多く、100感染例中1例程度の割合で運動神経麻痺が発現する。運動神経麻痺に対する根治療法はなく、ワクチン接種による免疫増強が臨床上で利用可能な唯一の対策である。

ポリオに対するワクチンは、経口弱毒化ポリオ生ワクチン（OPV）と注射用不活化ポリオワクチン（IPV）に分けられる。OPVは弱毒化された生きたポリオウイルスを免疫原としている。OPVは経口で接種されるために、特別な接種手技を必要としない。また、咽頭及び腸管で弱毒化ポリオウイルスが増殖することで、宿主は強力な局所免疫を得ることができる。そのため、ポリオウイルスが新たに腸管に侵入したときに、ウイルスの増殖を抑制できるという利点もある。しかし、OPVは、接種された人からの二次感染（VCC：接種者周囲における感染）のリスクやワクチン関連麻痺性ポリオ（VAPP）のリスクなど、OPV接種に関連した問題が存在する。

一方、IPVはホルムアルデヒドで不活化したポリオウイルスを免疫原としている。このワクチンは、ポリオウイルスと同じ免疫原性を残しながら感染力を持つウイルスを除くことによって作られるため、VAPPやVCCを生じるリスクがない。IPVは非感染性であるため、かつては防御のための免疫を十分に誘導できず、免疫原性及び抗体持続率の点でOPVに及ばないと考えられた。しかし現在では、IPVはOPVと同じかそれ以上の免疫原性及び抗体持続率を有するだけでなく、局所免疫も誘導すると報告されている。

最初のIPVは、J. Salkがサル腎臓細胞を用いて野生型ポリオウイルスを増殖させホルマリンで不活化し製造したものであり、大規模な臨床試験を経て数社のIPVが1955年にアメリカで認可された。

1959年に、[REDACTED]の[REDACTED]は、より力価の高いIPV（第二世代のIPV）を製造するため、マイクロキャリアを用いて細胞培養を行う方法を開発した。Mérieux研究所（サノフィパスツール社の前身会社の一つ）のCharles Mérieuxは、全世界すべてのIPVで現在用いられている用量、すなわちポリオウイルス1型、2型及び3型D抗原をそれぞれ40、8及び32単位含有する用量をいくつ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

かの臨床試験で検証することにより導き出した。この力価の高い IPV は歴史的に enhanced potency IPV (eIPV) と呼ばれている。

上記の複数の試験結果をもとに、1981 年 8 月に開催された 18th Symposium of the European Association Against Virus Disease Meeting において IPV の臨床推奨用量が議論され、十分な免疫効果が得られる最も適切な D 抗原量としてポリオウイルス 1 型 40 単位、ポリオウイルス 2 型 8 単位、ポリオウイルス 3 型 32 単位が提案された。更に WHO においても、1981 年の生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会で、IPV の D 抗原量の基準として 1 型 40 単位、2 型 8 単位、3 型 32 単位が保証され、Technical Report Series に現在の IPV 標準用量が明記された。

本剤（開発コード：SP059）は、サノフィパスツール社（フランス）によって開発された 3 価（ポリオウイルス 1 型、ポリオウイルス 2 型、ポリオウイルス 3 型）不活化ポリオワクチン（IPV）である。

この IPV は Vero 細胞を用いて生産され、不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）40 D 抗原単位、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）8 D 抗原単位、及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）32 D 抗原単位が含まれている。

1.2 開発の経緯

1.2.1 品質試験

原薬は、Mahoney 株（1 型）、MEF-1 株（2 型）及び Saukett 株（3 型）をそれぞれ Vero 細胞内で増殖し、精製後、ホルムアルデヒドで不活化処理を行って製造される溶液である。原薬は 3 価の血清型を含有し、これらを臨床的な感染防御能に最適な比率で混合する。

Ph.Eur.0214 (Poliomyelitis vaccine (inactivated)) 及び WHO TRS No. 910 (2002) Annex 2 (Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated)) 及び WHO TRS No. 926 (2004) Annex 2 “Guidelines for the safe production and quality control of inactivated poliomyelitis vaccine manufactured from wild polioviruses (Addendum 2003, to the Recommendations for the Production and Quality Control of Poliomyelitis Vaccine (Inactivated))”の勧告に準拠し、本原薬の規格を設定した。

原薬は 2 種類の保存容器（ガラス製容器、ステンレス製容器）に保存されるため、容器ごとに以下の 2 種類の長期保存試験を行った。なお、両試験に用いた容器は、材質は実生産スケールの容器と同じであるがサイズを縮小したものを使用した。また、加速試験として 40℃における安定性試験及び 25℃における安定性試験を行った。

1.2.2 非臨床試験

薬理試験については、効力を裏付ける試験として、ニワトリを用いた本剤の免疫原性試験を海外における承認申請前（1991年）に実施した。この試験データは非常に古かったので、2001年に実施した、本剤を含む4種混合ワクチンである ジフテリア・破傷風・百日せきワクチンとIPVとの4種混合ワクチン：DTaP-IPV^{*} のラット免疫原性試験におけるポリオウイルスに対する中和抗体価の測定結果も評価資料として加えた。安全性薬理試験については、独立した試験は実施しなかったが、本剤やDTaP-IPV^{*}の毒性試験の一部として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系に対する本剤の作用を検討した。

本剤の毒性試験については、4つの単回投与毒性試験（マウス、モルモット）、12週間反復皮下投与毒性試験（マウス）及び8週間反復皮下投与毒性試験（イヌ）を海外における承認申請前に実施した。これらの試験は、1991年以前に実施された試験であり、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）施行前であったため、GLPに準拠していない。そのため、本剤の毒性評価の一部として、本剤を含むDTaP-IPV^{*}の毒性試験成績を評価資料として加えた。DTaP-IPV^{*}の毒性試験として、単回投与毒性試験（ラット）、8週間反復皮下投与毒性試験（ラット）及び局所刺激性試験（ウサギ）をGLPに準拠して実施した。独立した生殖発生毒性試験は、本剤の接種対象者が小児であることから実施しなかったが、雌雄生殖器に対する影響は反復投与毒性試験で検討した。遺伝毒性試験は通常、ワクチンでは必要とされないので実施しなかった。がん原性試験は、通常、ワクチンでは投与回数が限定されているため実施しなかった。

1.2.3 臨床試験

1980年代初期以来、サノフィパスツール社により、さまざまなIPV含有のワクチン（10種類以上のワクチン製剤、すなわち、IPV単独ワクチンから全菌体又は無細胞性百日せきIPV含有六種混合まで）を用いた200件以上の臨床試験が、小児における基礎免疫を対象に実施されてきた。

本剤は1982年7月にフランスで承認され、その後現在までに86ヵ国以上において使用され、その効果と安全性が認められている。また、世界的に見受けられる混合ワクチン（例えば、DTaP-IPV又はDTaP-IPVとHibの混合接種）のように、DTaPとの混合ワクチン用としても開発され、いくつかの国で承認されている。このように本剤の高い免疫原性と安全性プロファイルは、これまでさまざまな臨床試験において立証されてきた。

日本では1981～2000年の間に15名のポリオ様麻痺患者が報告され、2008年にも1名が報告されている。いずれも分離されたポリオウイルスはワクチン株由来のものであり、ワクチン関連麻痺（VAPP）であることが確認された。また、ポリオウイルス感染源調査ではポリオ様麻痺患者ではないが、患者からポリオウイルスが分離され（1997年に38名、2001年に12名）、無症状の不顕感染

* 新薬承認情報提供時に置き換え

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

者も存在している。さらに、OPV 由来ポリオウイルスの家族内感染が静岡県で報告され、ワクチン由来ポリオウイルスの神経毒性及び長期間ウイルスを排泄する免疫不全患者も報告されている。これらのことから、二次感染の制御も必要である。

この様に、OPV を使用する現状では数百万人に一人の割合で発生する VAPP を回避することはできない。この重大な問題である VAPP をなくし、かつ社会的に免疫水準を保ちポリオ根絶を達成するためには、IPV の導入は必須である。

IPV の導入に関する厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会（2011 年 5 月 26 日開催）での検討結果を踏まえ、サノフィパスツール社は、20 年 月 日より日本人小児を対象として本剤の安全性及び免疫原性を検討するための国内第Ⅲ相試験（表 1）を開始した。

現在までに本剤を 3 回接種した初回接種期間までが終了しており、初回接種によるデータが利用可能である。3 回目接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル（8 倍）以上の抗体保有率は、いずれも 100%であった。また、3 回目接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する GMT は、1 回目接種前に比べて大きく上昇していた。したがって、日本人小児における本剤の高い免疫原性が確認できた。また、日本人小児に本剤を初回接種として 3 回皮下接種したときの忍容性は良好であった。

以上のことから、日本人小児において、本剤はポリオに対する発症予防効果が期待できること、かつ VAPP のリスクのない唯一のワクチンとして貢献できると考え本申請に至った。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

表 1 不活化ポリオワクチンに係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	20 年 平成 年	20 年 平成 年	20 年 平成 年	20 年 平成 年	20 年 平成 年
第五部	国内第Ⅲ相 臨床試験					

試験期間（初回接種期間）、数字は開始及び終了月を示す。

試験期間（追加接種期間）、数字は開始月を示す。

イモバックスポリオ皮下注

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 25

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	1
目 次	2
表 目 次	2
1 外国での承認(許可)及び使用状況.....	3

表 目 次

表 1 海外における申請・承認状況 (2012 年 2 月調査)	3
--	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）は、1982年7月2日にフランスで、1990年12月21日に米国で承認された。2012年1月現在、86カ国で承認されている。

海外における申請・承認状況を表1に示す。

表1 海外における申請・承認状況（2012年2月調査）

国名	販売名	承認日
アルゼンチン	IMOVAX POLIO	1983年3月8日
オーストラリア	I POL	1994年6月29日
オーストリア	POLIO SALK "MERIEUX" - FERTIGSPRITZE	1991年10月31日
バングラデシュ	IMOVAX POLIO	2005年1月27日
ベラルーシ	IMOVAX POLIO	1999年10月29日
ベルギー	IMOVAX POLIO	1986年3月7日
ベナン	IMOVAX POLIO	1991年4月30日
ボリビア	IMOVAX POLIO	1993年6月2日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	IMOVAX POLIO	2000年5月18日
ブラジル	VACINA CONTRA POLIOMIELITE (VIRUS INATIVADOS)	1998年5月27日
ブルネイ・ダルサラーム国	Imovax Polio Vaccine (Inactivated Poliomyelitis Vaccine)	2009年11月18日
ブルガリア	IMOVAX POLIO	1998年1月28日
ブルキナファソ	IMOVAX POLIO	1991年3月25日
カンボジア	IMOVAX POLIO	2003年10月10日
カナダ	IMOVAX® Polio	1995年2月16日
チリ	VACUNA ANTIPOLIOMIELITICA INACTIVADA	1995年2月1日
中国	IMOVAX POLIO, POLIOMYELITIS VACCINE(INACTIVATED)	2009年4月9日, 2009年6 月23日, 2009年6月25日
コロンビア	IMOVAX POLIO	1986年12月30日
コスタリカ	IMOVAX POLIO	2005年11月8日
クロアチア	IMOVAX POLIO	1996年4月19日

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

国名	販売名	承認日
キプロス	Imovax Polio	2007 年 3 月 7 日
チェコ共和国	IMOVAX POLIO, inj.sus.	1992 年 12 月 23 日
デンマーク	IMOVAX POLIO	1996 年 12 月 9 日
ドミニカ共和国	IMOVAX POLIO MONODOSIS, IMOVAX POLIO MULTIDOSIS	2004 年 8 月 2 日
エクアドル	IMOVAX POLIO VACUNA, POLIOMIELITICA INACTIVADA	1991 年 11 月 20 日
エジプト	IMOVAX POLIO	2003 年 4 月 15 日
エストニア	IMOVAX POLIO	2000 年 2 月 25 日
フィンランド	IMOVAX POLIO	1990 年 10 月 31 日
フランス	IMOVAX POLIO	1982 年 7 月 2 日
ガボン	IMOVAX POLIO Sol inj 0,5ml B/1dose	1998 年 5 月 11 日
グルジア	IMOVAX POLIO	2004 年 8 月 10 日
ドイツ	IPV MERIEUX	1996 年 9 月 25 日
ハイチ	IMOVAX POLIO	2000 年 12 月 14 日
香港	IMOVAX POLIO VACCINE INJECTION	1979 年 5 月 18 日
ハンガリー	IMOVAX POLIO szuszpenziós injekció eloretöltött fecskendőben	1992 年 8 月 13 日
アイスランド	IMOVAX POLIO	1995 年 4 月 1 日
インド	INACTIVATED POLIOMYELITIS VACCINE (Imovax Polio)	2006 年 7 月 12 日
インドネシア	IMOVAX POLIO	2004 年 9 月 1 日
イラン・イスラム共和国	Imovax Polio	2010 年 12 月 29 日
アイルランド	Poliomyelitis Vaccine (Inactivated)	2004 年 4 月 30 日
イスラエル	IMOVAX POLIO	1991 年 8 月 1 日
イタリア	IMOVAX POLIO	1995 年 4 月 21 日
コートジボアール	IMOVAX POLIO	1998 年 8 月 11 日
ヨルダン	IMOVAX POLIO	2000 年 6 月 27 日
カザフスタン	IMOVAX POLIO	2006 年 9 月 18 日
ケニア	IMOVAX POLIO VACCINE	2009 年 4 月 7 日
韓国	IMOVAX POLIO Inj.	2001 年 4 月 6 日
クウェート	IMOVAX POLIO	承認日不明
ラオス人民民主共和国	IMOVAX POLIO	2003 年 10 月 9 日
ラトビア	IMOVAX POLIO	1998 年 4 月 22 日

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

国名	販売名	承認日
リトアニア	IMOVAX POLIO	1995 年 2 月 15 日
ルクセンブルク	IMOVAX POLIO	1985 年 5 月 17 日
マケドニア	IMOVAX POLIO	2004 年 8 月 20 日
マレーシア	IMOVAX POLIO VACCINE	2004 年 9 月 9 日
マルタ	IMOVAX POLIO	2007 年 2 月 13 日
モーリシャス	IMOVAX POLIO	承認日不明
メキシコ	IMOVAX POLIO	2004 年 2 月 9 日
ニュージーランド	IPOL, Imovax Polio	1997 年 7 月 17 日, 2004 年 7 月 22 日
ノルウエー	IMOVAX POLIO	1996 年 2 月 22 日
パキスタン	Imovax Polio	2007 年 7 月 10 日
パラグアイ	IMOVAX POLIO	2005 年 3 月 22 日
ペルー	IMOVAX POLIO	1992 年 11 月 25 日
フィリピン	IMOVAX POLIO	2002 年 5 月 21 日
ポーランド	IMOVAX POLIO	1992 年 8 月 10 日
ポルトガル	IMOVAX POLIO	2000 年 6 月 12 日
スルブスカ共和国	IMOVAX POLIO	2000 年 12 月 1 日
ルーマニア	IMOVAX POLIO	1993 年 1 月 11 日
ロシア連邦	IMOVAX POLIO	1996 年 7 月 5 日
サウジアラビア	IMOVAX POLIO	2010 年 8 月 14 日
セネガル	IMOVAX POLIO	1988 年 3 月 31 日
セルビア	IMOVAX POLIO	2004 年 1 月 15 日
シンガポール	IMOVAX POLIO	1999 年 1 月 13 日
スロバキア	IMOVAX POLIO	1992 年 12 月 23 日
南アフリカ	IMOVAX POLIO	2006 年 10 月 6 日
スリランカ	IMOVAX POLIO	2003 年 10 月 2 日
スウェーデン	IMOVAX POLIO	1994 年 9 月 23 日
シリアアラブ共和国	IMOVAX POLIO	2007 年 8 月 29 日
台湾	IMOVAX POLIO	1997 年 2 月 13 日
タイ	IMOVAX POLIO	1997 年 3 月 18 日, 2010 年 11 月 24 日
トルコ	IMOVAX POLIO	1999 年 11 月 2 日
ウクライナ	IMOVAX POLIO	1999 年 12 月 20 日

国名	販売名	承認日
アラブ首長国連邦	IMOVAX POLIO	2011 年 5 月 25 日
英国	Poliomyelitis Vaccine (Inactivated)	2004 年 4 月 14 日
米国	I POL ®	1990 年 12 月 21 日
ウルグアイ	IMOVAX POLIO (VACUNA POLIOMIELITICA INACTIVADA)	2002 年 7 月 17 日
ベトナム	IMOVAX POLIO	2004 年 1 月 27 日

本剤の米国及びフランスの添付文書の概要、添付文書原文、並びに企業中核安全性情報を以下に添付する。

米国及びフランスの添付文書の概要

米国添付文書（2005 年 12 月版）

製法の概要及び組成・性状

不活化ポリオワクチン IPOL®は、ポリオウイルスの 3 種類の型である I 型 (Mahoney 株)、II 型 (MEF-1 株) 及び III 型 (Saukett 株) の無菌懸濁液であり、仏サノフィパスツール社が製造している。IPOL ワクチンは、高力価の高度精製不活化ポリオウイルスワクチンである。ポリオウイルス株 3 種類をそれぞれ、マイクロキャリアに付着させたサル腎細胞の継代株である Vero 細胞内で増殖させる。Vero 細胞の培養には新生仔ウシ血清を添加した変法イーグル最小必須培地 (EMEM) を用い、仔ウシ血清はウシ海綿状脳症非汚染国から入手して外来性混入物否定試験後に使用する。ウイルス増殖は、仔ウシ血清を含有しない M-199 に培地を変更して行う。本培養技術の採用とポリオウイルス抗原の精製、濃縮、標準化の改良により、1988 年以前に米国で使用されていた不活化ポリオワクチン (IPV) と比べて、ワクチンの力価増強と免疫原性の均一化が得られるようになった。

浄化及びろ過後のウイルス浮遊液を限外ろ過により濃縮し、3 段階液体クロマトグラフィーによる精製を陰イオン交換カラム 1 本、ゲルろ過カラム 1 本、再度陰イオン交換カラム 1 本の順で行う。M-199 培地を用いて精製後のウイルス浮遊液を再平衡化させ、抗原力価を調整した後に、得られた 1 価ウイルス浮遊液を 37°C で少なくとも 12 日間、濃度 1 : 4000 のホルマリンで不活化処理する。

3 価ワクチンの 1 回接種量 (0.5 mL) は、ポリオウイルス I 型を 40D 抗原単位、II 型を 8D 抗原単位、及び III 型を 32D 抗原単位含有する。IPOL ワクチンの各ロットについて、含有される D 抗原量の測定は D 抗原 ELISA 法を用いて *in vitro* で行い、免疫原性の測定は動物試験により *in vivo* で行う。IPOL

1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

ワクチンの製剤工程では、濃縮ワクチン液を M-199 培地で希釈する。保存剤として 0.5% の 2-フェノキシエタノール及び 0.02% 以下のホルムアルデヒドも含有する。ワクチン製造工程でネオマイシン、ストレプトマイシン、及びポリミキシン B を使用しており、精製により検出可能量は除去されるが、1 回接種量あたりネオマイシン 5 ng 未満、ストレプトマイシン 200 ng 未満、及びポリミキシン B 25 ng 未満が残留する可能性がある。仔ウシ血清タンパクの残留量は、製剤中 1 ppm 未満である。

本ワクチンは無色澄明であり、筋肉内注射又は皮下注射により接種すること。

臨床薬理

急性灰白髄炎は、ポリオウイルス I、II、又は III 型により発症し、ウイルスの伝播は主として糞便-経口経路によるが、咽頭分泌物からも伝播する。

ポリオウイルス感染者のうち約 90～95% は無症状であり、4～8% に微熱及び咽喉痛を伴う非特異的な病態（軽症疾患）がみられる。軽症疾患の回復から数日後、1～5% の患者に無菌性髄膜炎が生じる。感染者の 0.1～2% に非対称性の急性弛緩麻痺が突然発症し、感染者 1,000 人に約 1 人の割合で運動ニューロンの麻痺性疾患（麻痺性灰白髄炎）が残る。

米国では、1955 年に不活化ポリオワクチンが導入されるまで、急性灰白髄炎の大規模流行が毎年みられていた。麻痺性疾患の年間発生率は人口 10 万人中 11.4 例であったが、経口ポリオワクチン (OPV) が導入された 1961 年までには 0.5 例に減少した。その後も発生率の減少が続き、人口 10 万人あたり 0.002～0.005 例となった。1980 年から 1994 年までに米国で報告された麻痺性灰白髄炎 127 例のうち、6 例は（野生型ポリオウイルスによる）輸入症例であり、2 例は「由来不明」であり、119 例は弱毒化経口ポリオ生ワクチン (OPV) 接種に伴うワクチン関連麻痺性灰白髄炎 (VAPP) であった。1999 年、VAPP 症例をなくすため、IPV のみを使用する接種スケジュールが導入された。

不活化ポリオワクチンは、各型のウイルスに対する中和抗体の産生を誘発し、それらの抗体によって予防効果が得られる。1988 年以前に米国で販売されていたワクチンと比べて、IPV ワクチンの方が、少ない接種回数で抗体産生応答が得られた小児が多かった。

初代サル腎細胞を用いて IPOL ワクチンと同じ方法で製造した同様の高力価 IPV の試験を先進国⁽⁸⁾ 及び発展途上国で実施した結果、ワクチンの抗原含量、血清抗体陽転率、及び抗体価の間に直接的な関連性が存在することが示されている。米国の小児における免疫原性及び安全性が示されたことに基づき、米国での承認となった。

米国で、IPV の細胞基質に初代サル腎細胞を用いた以外は IPOL ワクチンと同じ方法で製造した同様の高力価 IPV を、219 例の乳児に生後 2、4、及び 18 月の時期に 3 回接種した。このうち 99% の乳児で、生後 2 及び 4 月の 2 回接種後に、全 3 種類のポリオウイルスに対する血清抗体陽転化が認めら

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

れた。生後 18 月の 3 回目接種後、抗体価 10 倍以上の中和抗体が存在した小児の割合は、ポリオウイルス I 型に対しては 99.1%、II 型及び III 型に対しては 100%であった。

IPV のみの接種スケジュールと IPV-OPV 逐次接種スケジュールを用いて実施した米国の臨床試験 3 試験で、700 例を超える乳児に対し、生後 2～18 月の間に IPOL ワクチンを接種した^(12,13)。IPOL ワクチンを 2 回接種後に、血清中の中和抗体価が 4 倍以上の抗体陽性（DA）であった乳児の割合は、試験によって 95～100%（I 型）、97～100%（II 型）、及び 96～100%（III 型）であった。

IPV のみの接種スケジュールと IPV-OPV 逐次接種スケジュールを用いて実施した米国の IPOL ワクチン試験

月 齢				2 回接種後				3 回接種後				追加免疫前				追加免疫後			
2	4	6	12～18		I 型	II 型	III 型		I 型	II 型	III 型		I 型	II 型	III 型		I 型	II 型	III 型
1 回目	2 回目	3 回目	追加	N*	%DA**	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA
試験 1 ¶																			
I(s)	I(s)	NA	I(s)	56	97	100	97	—	—	—		53	91	97	93	53	97	100	100
O	O	NA	O	22	100	100	100	—	—	—		22	78	91	78	20	100	100	100
I(s)	O	NA	O	17	95	100	95	—	—	—		17	95	100	95	17	100	100	100
I(s)	I(s)	NA	O	17	100	100	100	—	—	—		16	100	100	94	16	100	100	100
試験 2§																			
I(c)	I(c)	NA	I(s)	94	98	97	96	—	—	—		100	92	95	88	97	100	100	100
I(s)	I(s)	NA	I(s)	68	99	100	99	—	—	—		72	100	100	94	75	100	100	100
I(c)	I(c)	NA	O	75	95	99	96	—	—	—		77	86	97	82	78	100	100	97
I(s)	I(s)	NA	O	101	99	99	95	—	—	—		103	99	97	89	107	100	100	100
試験 3§																			
I(c)	I(c)	I(c)	O	91	98	99	100	91	100	100	100	41	100	100	100	40	100	100	100
I(c)	I(c)	O	O	96	100	98	99	94	100	100	99	47	100	100	100	45	100	100	100
I(c)	I(c)	I(c) + O	O	91	96	97	100	85	100	100	100	47	100	100	100	46	100	100	100

* N : 血清採取した小児の数

** : 抗体陽性（中和抗体価 4 倍以上）

† : NA : ポリオワクチン接種せず

¶ : IPOL ワクチンを皮下に注射

§ : IPOL ワクチンを筋肉内に注射

I : IPOL ワクチンと同時に DTP を別部位に並行接種（s）、又はダブルチャンバーシリンジを用いて DTP を混合接種（c）

O : OPV（経口ポリオワクチン）

ある試験では、乳児に対し IPOL ワクチンの 2 回接種を生後 2 及び 4 月に実施し、生後 12 月時点の抗体持続率は、91～100%（I 型）、97～100%（II 型）、及び 93～94%（III 型）であった。別の試験における生後 18 月時点の抗体持続率は、86～100%（I 型）、95～100%（II 型）、及び 82～94%（III 型）であった。

米国以外で実施した治験及び野外研究において、3,000 例を超える乳児に IPV のみの接種スケジュールを用いて IPOL ワクチン単独又は IPOL ワクチンと DTP の混合ワクチンを生後 2～18 月の間に接種し、1,485 例から免疫原性データが得られた。生後 1 年間に 2 回接種後、血清中の中和抗体陽性（中和抗体価 4 倍以上）率は、試験によって 88～100%（I 型）、84～100%（II 型）、及び 94～100%（III 型）であった。生後 1 年間に 3 回接種した場合、3 回接種後の抗体陽性率は 93～100%（I 型）、89～100%（II 型）、97～100%（III 型）であり、生後 2 年目（生後 12～18 月）に 4 回目接種を行った後の抗体陽性率は I 型、II 型、及び III 型とも 100%に達した。

IPOL ワクチンと DTP を含有する未承認の混合ワクチンを生後 1 年間に 3 回接種し、生後 2 年目に 4 回目接種を行った乳児で、6 歳時におけるポリオウイルス I、II、及び III 型に対する中和抗体の持続率はそれぞれ、96%、96%、及び 97%であった。DTP ワクチンと併用して IPOL ワクチンの追加免疫を接種後、抗体陽性率は I 型、II 型、及び III 型とも 100%に達した。スウェーデンで IPV のみの接種スケジュールを受けたスウェーデン人の小児及び若年成人の調査により、ポリオウイルス 3 種類すべてに対する血清中の中和抗体が少なくとも 10 年間持続することが示された。

IPV は咽頭内及び腸管内で分泌型抗体（IgA）の産生を誘導する。そのため、ポリオウイルス I 型の咽頭部排出率は、抗体価が 8 倍を下回る中和抗体陽性小児では 75%であるが、抗体価 64 倍を超える中和抗体陽性小児では 25%に減少する。また、IPV によって集団免疫が誘導され、こうした集団免疫が IPV のみのワクチン接種を受けた集団で十分に持続することが確認されている。

IPOL ワクチン接種に関連した VAPP は報告されていない⁽²⁷⁾。IPV のみの接種スケジュールにより、OPV を含むスケジュールと比較して、被接種者及び接触者のいずれにおいても VAPP のリスクを排除できると考えられる。

効能・効果及び接種方法

IPOL ワクチンは、ポリオウイルス I、II 及び III 型による急性灰白髄炎の予防を目的とした、乳児（生後 6 週以上）、小児及び成人の能動免疫に使用する。

乳児、小児及び青少年

一般的な推奨事項

すべての乳児（生後 6 週以上）、及び予防接種歴がない小児と青少年は、麻痺性灰白髄炎に対するワクチンの定期予防接種を受けることが推奨される。野生型ポリオウイルスによる急性灰白髄炎が西洋諸国（北米と南米を含む）から根絶された後、VAPP をなくすため IPV のみを用いた接種スケジュールが推奨されるようになった。

すべての小児は、生後 2、4、6～18 月齢、及び 4～6 歳の各時点で 4 回の IPV 接種を受けること。OPV はすでに米国では販売されておらず、定期予防接種に用いることは勧められない。OPV が推奨されるのは、大規模流行のコントロールなど特別な状況に限定される。

過去に急性灰白髄炎の臨床症状（通常、単一型のポリオウイルスによる）を認めた者又は OPV 接種未完者も、IPOL ワクチンを用いて初回シリーズを完了することについて、禁忌に該当しない。

接種が未完の小児

全年齢層の小児において、予防接種状況を確認し、以下の成人の項にしたがって追加免疫を考慮すること。基礎免疫用の定期接種で推奨される接種間隔を超えても、全 4 回の接種を完了すれば、追加接種の必要はない（用法・用量の項を参照）。

成人

一般的な推奨事項

基礎免疫用のポリオワクチン定期接種は、米国に居住する成人（概して 18 歳以上）では推奨されない。接種歴がなく、野生型ポリオウイルスに曝露するおそれがあり、十分な免疫がない成人の場合は、用法・用量の項に示すスケジュールでポリオワクチンを接種すること。

過去に野生型ポリオウイルスによる罹患の既往があり、ワクチン接種が未完又は接種歴がなく、以下の分類の 1 つ以上に該当する場合は、IPOL ワクチンを追加接種すること。

以下の分類に該当する成人は、野生型ポリオウイルスに曝露するリスクが高い。

- ・ 急性灰白髄炎の流行地である地域や国へ旅行する者。
- ・ ポリオウイルスを排出している可能性のある患者と近距離で接触する医療従事者。
- ・ ポリオウイルスを含有する可能性のある標本を扱う臨床検査室に勤務する者。
- ・ 野生型ポリオウイルスによる罹患が集団発生している地域又は特定の社会集団に属する者。

免疫不全及び免疫変容状態

IPOL ワクチンは、接種が必要な免疫不全症患者及びその家族のすべてに接種する。これには、無症候性 HIV 感染、エイズ又はエイズ関連症候群、重度複合免疫不全、低ガンマグロブリン血症又は無ガンマグロブリン血症；白血病、リンパ腫、又は全身性悪性腫瘍に伴う免疫変容状態；又は、副腎皮質ステロイド、アルキル化剤、抗代謝剤、又は放射線を用いた治療に伴う免疫低下状態を有する患者が挙げられる。免疫グロブリンを投与中の患者では、IPOL ワクチンの免疫原性が減弱される可能性がある。免疫変容状態にある患者では、IPV 接種後に麻痺性灰白髄炎に対する保護免疫応答が得られる場合もあるが、得られない場合もある。

他のワクチンと同様、IPOL ワクチン接種は全被接種者の予防を保証するものではない。

他のワクチンとの併用：この情報については、**用法・用量**の項を参照のこと。

禁忌

IPOL ワクチンは、2-フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、ネオマイシン、ストレプトマイシン、及びポリミキシン B を含め、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者には禁忌である。

1回のワクチン接種後24時間以内にアナフィラキシー又はアナフィラキシーショックを認めた場合、その後の接種を中止すること。

急性発熱性疾患を呈している場合は、その回復後まで接種を延期すること。しかし、軽度上気道炎などの軽微な疾患であれば、微熱の有無にかかわらず、ワクチン接種を延期する必要はない。

警告

本ワクチンの製造工程で、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ポリミキシン B、2-フェノキシエタノール、及びホルムアルデヒドを使用している。精製により検出可能量は除去されるが、微量が残留している可能性があるため（**製法の概要及び組成・性状**の項を参照）、これらの物質に対し過敏症のある者ではアレルギー反応が生じることがある（**禁忌**の項を参照）。

IPV を DTP と別部位に同時接種又は混合接種した乳児で報告された全身性副反応は、DTP 単独接種に伴う副反応と同様であった⁽¹¹⁾。局所反応は通常、軽度かつ一過性である。

IPOL ワクチンとギラン・バレー症候群（GBS）の因果関係は確立されていないが⁽²⁸⁾、別の不活化ポリオワクチン接種と GBS の間に時間的関連性がみられている。IPV 接種と時間的関連性のある死亡が報告されている（**副反応**の項を参照）。

使用上の注意

全般的事項

1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

ワクチンの種類にかかわらず、接種前には、副反応を予防することが知られているあらゆる方策を講じること。これには、本ワクチン又は同様のワクチンに対する過敏症の有無について既往歴を確認することも含まれる。

医療専門家は、被接種者、親、又は保護者に、本剤又は同様の製剤を過去に接種した際の反応について問診すること。

即時型アレルギー反応の対処に備えて、エピネフリン注射（1：1000）その他の適切な薬剤を用意しておくこと。

医療専門家は、被接種者の接種歴を入手するとともに、現在の健康状態について問診すること。

免疫不全患者又は免疫抑制療法中の患者では、IPV 接種後に麻痺性灰白髄炎に対する保護免疫応答が得られないこともある。

HIV 感染者への IPOL ワクチン接種は禁忌ではない。

注射液が血管に入らないよう十分に注意すること。

被接種者への説明事項

被接種者、両親、又は保護者に対し、重篤な副反応がみられた場合は医療専門家に連絡するよう指示すること。

医療専門家は、被接種者、親、又は保護者に対し、ワクチンの有益性と危険性を説明すること。

医療専門家は、被接種者、親、又は保護者に対し、一連の接種を完了することの重要性を説明すること。

医療専門家は、各接種時に配布すべき「ワクチンについて（Vaccine Information Statement ; VIS）」を渡すこと。

相互作用

IPOL ワクチンと薬物又は食物との相互作用はみられていない。他の非経口ワクチンとの同時接種を、別の注射器を用いて離れた部位に実施することは禁忌ではない。IPOL ワクチン接種の最初の 2 回は、DTaP、無細胞性百日咳、ヘモフィルスインフルエンザ b 型（Hib）、及び B 型肝炎ワクチンと、別の注射器を用いて離れた部位に同時接種してよい。IPOL ワクチンをジフテリア、破傷風、無菌体百日咳、Hib、又は B 型肝炎ワクチンと同時接種又は混合接種したときの抗体反応に関する過去のデータから、

1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

臨床的予防の指標として認められている免疫学的評価項目への影響は観察されていない**用法・用量**の項を参照）。

免疫抑制療法中の患者に IPOL ワクチンを接種した場合、十分な免疫応答が得られないこともある（**使用上の注意**—全般的事項の項を参照）。

がん原性、変異原性、受胎能低下

がん原性又は受胎能低下を評価する長期動物試験は実施していない。

妊娠カテゴリーC

動物を用いた IPOL ワクチンの生殖発生毒性試験は実施していない。IPOL ワクチンを妊婦に接種した場合の胎児への影響や、生殖能への影響の有無も不明である。妊婦に対する IPOL ワクチンの接種は、明らかに必要な場合に限るものとする。

授乳婦

IPOL ワクチンがヒト乳汁中へ移行するか否かは不明である。多くの薬物がヒト乳汁中に移行するため、授乳中の婦人へ IPOL ワクチンを接種する場合は注意が必要である。

小児への接種

生後 6 週未満の乳児における IPOL ワクチンの安全性及び有効性は確立されていない（**用法・用量**の項を参照）。

米国で、乳児に対し IPV の 2 回接種を生後 2 及び 4 月に実施したところ、全 3 種類のポリオウイルスに対する血清抗体陽性率は、2 回接種後に 95～100%であった。

副反応

全身

初代サル腎細胞を用いて培養したワクチンの初期臨床試験で、一過性の注射部位局所反応がみられた。ワクチン接種後 48 時間以内に、紅斑、硬結、及び疼痛がそれぞれ 3.2%、1%、及び 13%の被接種者に認められた。体温 39°C（102°F）以上の発熱が 38%で報告された。他の症状は易刺激性、眠気、不機嫌、及び啼泣などであった。IPV と別の部位ではあったが、ジフテリア・破傷風トキソイド・百日咳三種混合ワクチン（DTP）も同時に接種したため、これらの全身性反応がいずれのワクチンによるものか特定できなかった。しかし、これら全身性反応の頻度及び重症度は、IPV を併用せず DTP を

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

単独接種した場合に報告されたものと同様であった。また、因果関係は確立されていないが、接種後の乳児に、IPV 接種と時間的関連性のある死亡がみられている。

米国で 1,300 例を超える乳児を対象に実施した別の 4 試験で、生後 2～18 月の間に IPOL ワクチンを DTP と同時に別部位に接種又は混合接種したところ、認められた局所及び全身性反応は、DTP 単独接種の場合と同様であった。

生後 2 及び 4 月にサノフィ社[¶]の全菌体 DTP ワクチンを、生後 18 月にサノフィ社の無菌体百日咳ワクチン（TRIPEDIA®）を別部位に同時接種した乳児のうち、IPOL ワクチン筋肉内接種 6、24、及び 48 時間後に局所又は全身性反応を呈した乳児の割合

副反応	接種時期								
	生後 2 月 (n=211)			生後 4 月 (n=206)			生後 18 月 [†] (n=74)		
	6 時間	24 時間	48 時間	6 時間	24 時間	48 時間	6 時間	24 時間	48 時間
局所、IPOL ワクチンのみ[§]									
紅斑>1"	0.5%	0.5%	0.5%	1.0%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%
腫脹	11.4%	5.7%	0.9%	11.2%	4.9%	1.9%	2.7%	0.0%	0.0%
圧痛	29.4%	8.5%	2.8%	22.8%	4.4%	1.0%	13.5%	4.1%	0.0%
全身性*									
発熱 >102.2° F	1.0%	0.5%	0.5%	2.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	4.2%
易刺激性	64.5%	24.6%	17.5%	49.5%	25.7%	11.7%	14.7%	6.7%	8.0%
疲労	60.7%	31.8%	7.1%	38.8%	18.4%	6.3%	9.3%	5.3%	4.0%
食欲不振	16.6%	8.1%	4.3%	6.3%	4.4%	2.4%	2.7%	1.3%	2.7%
嘔吐	1.9%	2.8%	2.8%	1.9%	1.5%	1.0%	1.3%	1.3%	0.0%
啼泣持続	接種後 72 時間以内に反応を認めた乳児の割合は、1 回目接種後 0.0%、2 回目接種後 1.4%、3 回目接種後 0.0%であった。								

¶ サノフィパスツール社（前アベンティスパスツール社）

§ IPOL ワクチン筋肉内注射部位のデータ。

* 副反応プロファイルには、IPOL ワクチンとサノフィ社の全菌体 DTP ワクチン又は TRIPEDIA ワクチンの同時接種例を含む。全身性反応の頻度及び重症度は、全菌体 DTP ワクチンを単独接種した場合と同様である。

† TRIPEDIA ワクチン接種を受けた乳児

消化器系

食欲不振及び嘔吐の報告頻度は、IPV 又は OPV を併用せずに DTP を単独接種した場合と比べて有意差がない。

神経系

IPOL ワクチンとギラン・バレー症候群（GBS）の因果関係は確立されていないが、別の不活化ポリオワクチン接種と GBS の間に時間的関連性がみられている。

有害事象の報告

1986 年の National Childhood Vaccine Injury Act によって設立された National Vaccine Injury Compensation Program により、ワクチン接種を行った医師及びその他の医療専門家には、ワクチン接種に関する記録を永久に保存し、特定の有害事象の発現を米国保健社会福祉省に報告することが義務づけられている。報告義務のある事象は、同法によりワクチン別一覧表に記載されている事象と、各ワクチンの添付文書に発現後の接種は禁忌であると記載されている事象である^(38,39,40)。

両親又は保護者には、ワクチン接種後の全有害事象を報告することが奨励される。医療専門家は、ワクチン接種後の有害事象を、米国保健社会福祉省（DHHS）の Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) に報告する。報告書式と、報告要件又は記入要領に関する情報は、フリーダイヤル 1-800-822-7967 で VAERS から入手できる。

また、医療専門家は、それらの事象をサノフィパスツール社ファーマコビジランス部へ郵送 (Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370) 又は電話 (1-800-822-2463) にて報告するものとする。

用法・用量

接種前に、非経口製剤を目視点検し、正常な外観から逸脱していないか、容器の破損を含めて確認する。シリンジ又はバイアル及びその包装を使用前に点検し、液漏れ、プランジャーの事前作動、又は先端部の密閉不良がないか確認する。これらの欠陥が観察されたシリンジは使用してはならない。

注射部位を準備した後、直ちに IPOL ワクチンを筋肉内又は皮下に注射する。乳児及び幼児では、大腿部中央外側への接種が望ましい。小児及び成人では、IPOL ワクチンを三角筋部への筋肉内注射又は皮下注射により接種する。

シリンジは単回使用のみとし、再使用してはならない。使用後は速やかに、適切な方法で廃棄しなければならない。

針刺し事故による HIV（エイズ）、HBV（肝炎）、その他の感染症を回避するため、使用後の針のリキャップや取り外し操作は、それ以外に選択肢がないか特定の医療手技に必要でない限り行わないこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

血管及び神経の付近に接種しないよう注意すること。注射器内に血液又は血液を疑う変色を認めた場合は接種を行わずに内容液を廃棄し、手順を最初から繰り返して別部位に新しいワクチン液を接種する。

ワクチンを静脈内注射しないこと。

小児

IPOL ワクチンの初回シリーズでは、0.5 mL を 3 回、筋肉内又は皮下に注射する。8 週以上間隔を置くことが望ましく、通常、生後 2、4、及び 6～18 月に接種する。いかなる事情があっても、4 週未満の間隔ではワクチン接種しないこと。1 回目接種は生後 6 週から可能である。この初回シリーズ後、追加免疫の IPOL ワクチン接種を 4～6 歳時に行う。

他のワクチンとの併用

IPOL ワクチンをジフテリア、破傷風、全菌体及び無菌体百日咳、Hib、又は B 型肝炎ワクチンと並行接種したときの抗体反応に関する過去のデータから、臨床的な予防の指標として認められている免疫学的評価項目への影響は観察されていない（相互作用の項を参照）。

IPOL ワクチンの 3 回目接種を生後 12～18 月の間に行う場合、麻疹・流行性耳下腺炎・風疹（MMR）ワクチンや他のワクチンとの同時投与は、別の注射器を用いて離れた部位に行うことが望ましい可能性があるが、IPOL ワクチンとこれらのワクチンとの免疫学的干渉に関するデータはない。

接種歴のある小児への使用

過去のポリオワクチン定期接種が未完の小児及び青少年では、必要な回数の IPOL ワクチンを追加接種して全回数を完了すること。OPV を定期予防接種に用いることは現在では推奨されず、特別な状況でのみ推奨される（一般的な推奨事項の項を参照）。

推奨される接種スケジュールが中断して接種間隔に遅延が生じた場合も、最終的な免疫には影響がない。接種間隔にかかわらず、一連の接種を最初から繰り返す必要はない。

追加免疫を定期接種とする必要性は、現時点で不明である。

成人

接種歴のない成人

接種歴がなく、ポリオウイルスに曝露するリスクが高い成人の場合は、初回シリーズの IPOL ワクチン接種を行うことが推奨される。初回シリーズに対する成人の免疫反応を検討する試験は実施され

1.6 外国における使用状況等に関する資料

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

ていないが、成人の推奨スケジュールでは、最初の2回を1～2月間隔で接種し、その6～12月後に3回目を接種する。予防を要する時点までの期間が3月未満かつ2月超の場合、3回のIPOL ワクチン接種を少なくとも1月の間隔で行う。同様に、予防を要するまでの期間が1～2月の場合、2回のIPOL ワクチン接種を少なくとも1月の間隔で行う。期間が1月未満の場合、IPOL ワクチンを単回接種することが推奨される。

予防接種が未完の成人

ポリオウイルスに曝露するリスクが高い成人で、OPV の接種を少なくとも1回受け、通常のIPV 接種回数が3回に満たないか、通常IPV 又はOPV を組み合わせて計3回に満たない場合は、IPOL ワクチンを少なくとも1回接種する。時間が許せば、必要な回数を追加接種して初回シリーズを完了すること。

予防接種が完了した成人

ポリオウイルスに曝露するリスクが高い成人で、ポリオワクチンの単独又は混合接種による初回シリーズを完了している場合、IPOL ワクチンを1回接種することができる。

成人に推奨されるIPOL ワクチンの注射部位は、三角筋部である。

包装

針なしシリンジ 0.5 mL（1箱 10本）

製品番号：49281-860-55

バイアル 10回接種分—製品番号：49281-860-10

CPT®コード：90713

CPT は米国医師会の登録商標である。

貯法

2～8°C（35～46°F）で冷蔵保存した場合、本ワクチンは安定である。凍結を避けること。

仏国添付文書（2009年4月16日）

医薬品名

IMOVAX POLIO、プレフィルドシリンジ入り懸濁注射液

不活化ポリオワクチン

組成（成分及び含量）

1 シリンジ（0.5 mL）中に以下を含有する：

ポリオウイルス #I 型、Mahoney 株（不活化）	40 DU ^{*†}
ポリオウイルス #II 型、MEF-1 株（不活化）	8 DU ^{*†}
ポリオウイルス #III 型、Saukett 株（不活化）	32 DU ^{*†}

本ワクチンは、欧州薬局方の要件及び WHO の推奨に準拠している。

[#] VERO 細胞上で培養した。

^{*} DU：D 抗原単位

[†] 又は、適切な免疫化学的方法で算出した同等の抗原量

添加物の一覧は 6.1 章を参照のこと。

剤型

プレフィルドシリンジ入り懸濁注射液

臨床的特性

- 効能・効果

本ワクチンは、灰白髄炎の予防を目的とした、乳児、小児および成人の初回免疫用接種及び追加免疫用接種に使用する。

- 用法・用量

用量

初回免疫：

生後 2 月から接種を開始し、1 月又は 2 月間隔で 0.5 mL を連続 3 回接種する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

世界保健機関の拡大予防接種計画の推奨に従い、生後 6 週から接種を開始し、6 週、10 週、14 週の計画で本ワクチンを接種することが可能である。

予防接種歴のない成人に対しては、1 月、望ましくは 2 月の間隔で 0.5 mL を連続 2 回接種する。

追加免疫：

生後 2 年の小児では、3 回目の接種の 1 年後に 4 回目の接種（初回の追加免疫）を行う。

成人では、2 回目の接種の 8～12 月後に 3 回目の接種（初回の追加免疫）を行う。

小児及び青少年では 5 年ごと、成人では 10 年ごとに追加免疫用の接種を行う。

用法

望ましい投与経路は筋肉内投与であるが、皮下投与してもよい。

筋肉内投与に適した部位は、乳児及び幼児では大腿部の中央外側であり、小児、青少年及び成人では三角筋である。

- 禁忌

本ワクチンや同じ物質を含むワクチンのあらゆる成分、又は添加物のうちの 1 つ、あるいはネオマイシン、ストレプトマイシンやポリミキシン B に対する重度の過敏症の既往歴がある者。

あらゆるワクチン接種に対する一般的な一過性の禁忌：発熱性疾患や急性疾患が認められる場合は、ワクチン接種を延期することが望ましい。

- 特別な警告及び使用上の注意

静脈内に投与しないこと。注射針が血管を貫通しないように十分に注意すること。

血小板減少症や出血性疾患を有する患者では、筋肉内投与後に出血が生じる可能性があるため、これらの患者に本ワクチンを投与する際は、他の注射用ワクチンと同じように注意して投与すること。

すべての注射用ワクチンと同じように、（まれではあるが）アナフィラキシー反応が生じる可能性がある。こうした理由から、適切な治療を速やかに行えるようにし、接種後は被接種者を観察下に置くこと。

免疫不全症を有する患者や免疫抑制療法を受けている患者では、本ワクチンに対する免疫反応が減弱される可能性がある。そのような場合は、治療が終了するか、患者が十分な免疫を確保したことが確認されるまで、ワクチン接種を延期することが推奨される。それでもなお、HIV 感染などの慢性の

1.6 外国における使用状況等に関する資料

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

免疫不全疾患を有する患者では、既存疾患によって免疫反応が制限されうる場合でも、ワクチン接種が推奨される。

経口ワクチン接種が禁忌である者に対して、あるいは過去に経口ワクチン接種を受けた者への追加免疫として、本ワクチンを接種してもよい。

超早産児（妊娠の 28 週以内に出産）で、そのなかでも呼吸器発達不全の既往があった超早産児に対して一連の初回免疫接種を行う際は、無呼吸のリスクを伴いうること、及び 48～72 時間は呼吸器系のモニタリングが必要であることを考慮すること。これらの乳児ではワクチン接種の利益が大きいいため、ワクチン接種を中止したり延期したりはしないこと。

- 相互作用（薬剤、その他）

他の一般的なワクチンによる単回のワクチン接種時の、本ワクチンの併用投与を推奨しないエビデンスはない。併用接種する場合は、異なるシリンジを用い、別の投与部位を選択すること。

- 妊婦及び授乳婦への投与

臨床データから、必要な場合にのみ、本ワクチンを妊婦に処方してもよいことが示されている。

授乳中に本ワクチンを使用してもよい。

- 運転及び機械の操作を行う能力への影響

運転及び機械の操作を行う能力に及ぼす影響を検討するための試験は実施されていない。

- 副反応

臨床試験における知見

合計 395 例の被験者を対象とした 2 件の多施設共同無作為臨床試験において局所反応原性が検討された。発赤（各試験において被験者の 0.7 %～2.4 %）、疼痛（0.7 %～34 %）及び硬結（0.4 %）などの注射部位の局所反応が、高頻度（commonly）から極めて高頻度（very commonly）で報告された。

局所反応の発現率及び重症度は、接種部位、投与経路や投与方法、及び過去のワクチン接種の回数の影響を受ける可能性がある。

205 例の小児を対象とした多施設共同無作為第 III 相試験において、38.1°C を超える発熱が報告された（10 %の小児で初回接種後、18 %の小児で 2 回目の接種後、7 %の小児で 3 回目の接種後）。

市販後調査からのデータ

自発報告のデータから、以下の市販後有害事象が極めてまれ（very rarely）（< 0.01 %）に報告されていることが示された。しかし、厳密な頻度は算出できなかった。

小児の予防接種計画を考慮すると、本ワクチンが単独で投与されることはほとんどない。

一般・全身障害及び投与部位の状態：

浮腫などの注射部位局所反応は、ワクチン接種後 48 時間以内に発現し、1 日又は 2 日持続することがある。

リンパ節症。

免疫系障害：

蕁麻疹、血管浮腫、アナフィラキシー反応又はアナフィラキシーショックなどの、本ワクチンの成分の 1 つに対する 1 型過敏症反応。

筋骨格系および結合組織障害：

筋肉痛及び中等度で一過性の関節痛がワクチン接種後の数日間に報告されている。

神経系障害：

ワクチン接種後の数日間に発現する痙攣（無熱性または熱性）、頭痛、ワクチン接種後 2 週間で発現する中等度で一過性の錯感覚（主に下肢）。

精神障害：

ワクチン接種後数時間又は数日以内に発現し、急速に消失する激越、傾眠及び易刺激性。

皮膚および皮下組織障害：

発疹。

超早産児（妊娠の 28 週以内に出産）に生じる無呼吸（4.4 章を参照）。

- 過量投与

該当なし。

薬理学的特性

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

ポリオワクチン

（J：抗感染症薬）

ATC コード：J07 BF

- 薬力学的特性

本ワクチンは Vero 細胞で培養されたポリオウイルス I 型、II 型及び III 型から調製され、精製された後、ホルムアルデヒドによって不活化されている。

初回免疫用接種（3 回接種）の 1 月後、血清抗体保有率は、ポリオウイルス I 型及び III 型に対して 100 %、II 型に対して 99 %～100 %であった。

乳児では、追加免疫用接種（4 回目の接種）により、抗体価が著しく上昇し、3 種類のポリオウイルスに対する血清抗体保有率は 97.5 %～100 %であった。

追加免疫用接種の 4～5 年後、被接種者の 94 %～99 %が有効な抗体価を有していた。

すでに感作された成人では、追加免疫用接種の後に既往反応が認められた。

大部分において、これらのデータは、ポリオワクチンを含有する混合ワクチンに関する試験から得られている。

免疫は、4 回目の接種後最低 5 年間は持続する。

- 薬物動態学的特性

該当なし。

- 非臨床安全性データ

該当なし。

製剤学的特性

- 添加物一覧

2-フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、199 Hanks 培地、pH 調整のための塩酸又は水酸化ナトリウム。

2-フェノキシエタノールは、50 % エタノール溶液中に含まれる。

199 Hanks 培地（フェノールレッドを含まない）は、アミノ酸（フェニルアラニンを含む）、無機塩、ビタミン類及びその他の構成要素（グルコースを含む）の混合物であり、ポリソルベート 80 が添加され、注射用水で希釈されている。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

- 配合禁忌

配合禁忌に関する試験が行われていないため、本ワクチンと他の医薬品を混合してはならない。

- 使用期限

3年

- 貯法

冷蔵庫（+2℃～+8℃）で保存し、遮光すること。凍結を避けること。

- 包装

プランジャーストッパー（エラストマー）が付属したプレフィルドシリンジ（I型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1箱 1本又は 20本。

プランジャーストッパー（エラストマー）、先端キャップ（エラストマー）、及び別個の注射針 1～2本が付属したプレフィルドシリンジ（I型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1箱 1本。

- 取り扱い上の注意

ワクチンが無色透明であることを確認すること。外観が混濁している場合はワクチンを使用しないこと。注射針が取り付けられていない注射器では、注射針を 90 度回転させることで注射器に確実に取り付けること。

製造販売元

サノフィパスツール社

2, avenue du Pont Pasteur

69007 LYON

製造販売承認番号

- 325 755.0 : プランジャーストッパー（エラストマー）が付属したプレフィルドシリンジ（I型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1箱 1本
- 369 926.5 : プランジャーストッパー（エラストマー）、先端キャップ（エラストマー）、及び別個の注射針 1本が付属したプレフィルドシリンジ（I型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1箱 1本

1.6 外国における使用状況等に関する資料
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

- 369 927.1：プランジャーストッパー（エラストマー）、先端キャップ（エラストマー）、及び別個の注射針 2 本が付属したプレフィルドシリンジ（I 型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1 箱 1 本
- 325 756.7：プランジャーストッパー（エラストマー）が付属したプレフィルドシリンジ（I 型ガラス）に入った懸濁注射液 0.5 mL — 1 箱 20 本

初回承認日／承認更新日

- 初回承認日：1982 年 7 月 2 日
- 承認更新日：2007 年 3 月 1 日

製品特性概要書更新日

2009 年 4 月 16 日

059 94242-0 AHFS Category 80:12

Poliovirus Vaccine Inactivated

IPOL[®]

IPV

R_x only

DESCRIPTION

IPOL[®], Poliovirus Vaccine Inactivated, produced by Sanofi Pasteur SA, is a sterile suspension of three types of poliovirus: Type 1 (Mahoney), Type 2 (MEF-1), and Type 3 (Saukett). IPOL vaccine is a highly purified, inactivated poliovirus vaccine with enhanced potency. Each of the three strains of poliovirus is individually grown in vero cells, a continuous line of monkey kidney cells cultivated on microcarriers.^{1,2} The cells are grown in Eagle MEM modified medium, supplemented with newborn calf serum tested for adventitious agents prior to use, originated from countries free of bovine spongiform encephalopathy. For viral growth the culture medium is replaced by M-199, without calf serum. This culture technique and improvements in purification, concentration and standardization of poliovirus antigen produce a more potent and consistent immunogenic vaccine than the inactivated poliovirus vaccine (IPV) available in the US prior to 1988.^{3,4}

After clarification and filtration, viral suspensions are concentrated by ultrafiltration, and purified by three liquid chromatography steps; one column of anion exchanger, one column of gel filtration and again one column of anion exchanger. After re-equilibration of the purified viral suspension, with Medium M-199 and adjustment of the antigen titer, the monovalent viral suspensions are inactivated at +37°C for at least 12 days with 1:4000 formalin.

Each dose (0.5 mL) of trivalent vaccine is formulated to contain 40 D antigen units of Type 1, 8 D antigen units of Type 2, and 32 D antigen units of Type 3 poliovirus. For each lot of IPOL vaccine, D-antigen content is determined *in vitro* using the D-antigen ELISA assay and immunogenicity is determined by *in vivo* testing in animals. IPOL vaccine is produced from vaccine concentrates diluted with M-199 medium. Also present are 0.5% of 2-phenoxyethanol and a maximum of 0.02% of formaldehyde per dose as preservatives. Neomycin, streptomycin and polymyxin B are used in vaccine production, and although purification procedures eliminate measurable amounts, less than 5 ng neomycin, 200 ng streptomycin and 25 ng polymyxin B per dose may still be present. The residual calf serum protein is less than 1 ppm in the final vaccine.

The vaccine is clear and colorless and should be administered intramuscularly or subcutaneously.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Poliomyelitis is caused by poliovirus Types 1, 2, or 3. It is primarily spread by the fecal-oral route of transmission but may also be spread by the pharyngeal route.

Approximately 90% to 95% of poliovirus infections are asymptomatic. Nonspecific illness with low-grade fever and sore throat (minor illness) occurs in 4% to 8% of infections. Aseptic meningitis occurs in 1% to 5% of patients a few days after the minor illness has resolved. Rapid onset of asymmetric acute flaccid paralysis occurs in 0.1% to 2% of infections, and residual paralytic disease involving motor neurons (paralytic poliomyelitis) occurs in approximately 1 per 1,000 infections.⁵

Prior to the introduction of inactivated poliovirus vaccines in 1955, large outbreaks of poliomyelitis occurred each year in the United States (US). The annual incidence of paralytic disease of 11.4 cases/100,000 population declined to 0.5 cases by the time oral poliovirus vaccine (OPV) was introduced in 1961. Incidence continued to decline thereafter to a rate of 0.002 to 0.005 cases per 100,000 population. Of the 127 cases of paralytic poliomyelitis reported in the US between 1980 and 1994, six were imported cases (caused by wild polioviruses), two were "indeterminate" cases, and 119 were vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP) cases associated with the use of live, attenuated oral poliovirus vaccine (OPV).⁶ An all IPV schedule was adopted in 1999, to eliminate VAPP cases.⁷

Poliovirus Vaccine Inactivated induces the production of neutralizing antibodies against each type of virus which are related to protective efficacy. Antibody response in most children were induced after receiving fewer doses⁸ of IPV vaccine than the vaccine available in the United States prior to 1988.

Studies in developed⁸ and developing^{9,10} countries with a similar enhanced IPV manufactured by the same process as IPOL vaccine in primary monkey kidney cells have shown a direct relationship exists between the antigenic content of the vaccine, the frequency of seroconversion, and resulting antibody titer. Approval in the US was based upon demonstration of immunogenicity and safety in US children.¹¹

In the US, 219 infants received three doses of a similar enhanced IPV at two, four and eighteen months of age manufactured by the same process as IPOL vaccine except the cell substrate for IPV was using primary monkey kidney cells. Seroconversion to all three types of poliovirus was demonstrated in 99% of these infants after two doses of vaccine given at 2 and 4 months of age. Following the third dose of vaccine at 18 months of age, neutralizing antibodies were present at a level of $\geq 1:10$ in 99.1% of children to Type 1 and 100% of children to Types 2 and 3 polioviruses.³

IPOL vaccine was administered to more than 700 infants between 2 to 18 months of age during three clinical studies conducted in the US using IPV only schedules and sequential IPV-OPV schedules.^{12,13} Seroprevalence rates for detectable serum neutralizing antibody (DA) at a $\geq 1:4$ dilution were 95% to 100% (Type 1); 97% to 100% (Type 2) and 96% to 100% (Type 3) after two doses of IPOL vaccine depending on studies.

TABLE 1 US STUDIES WITH IPOL VACCINE ADMINISTERED USING IPV ONLY OR SEQUENTIAL IPV-OPV SCHEDULES

Age (months) for				Post Dose 2				Post Dose 3				Pre Booster				Post Booster			
2	4	6	12 to 18	Type 1	Type 2	Type 3		Type 1	Type 2	Type 3		Type 1	Type 2	Type 3		Type 1	Type 2	Type 3	
Dose 1	Dose 2	Dose 3	Booster	N*	%DA**	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA	N*	%DA	%DA	%DA
STUDY 1^{11¶}																			
I(s)	I(s)	NA†	I(s)	56	97	100	97	—	—	—		53	91	97	93	53	97	100	100
O	O	NA	O	22	100	100	100	—	—	—		22	78	91	78	20	100	100	100
I(s)	O	NA	O	17	95	100	95	—	—	—		17	95	100	95	17	100	100	100
I(s)	I(s)	NA	O	17	100	100	100	—	—	—		16	100	100	94	16	100	100	100
STUDY 2^{10§}																			
I(c)	I(c)	NA	I(s)	94	98	97	96	—	—	—		100	92	95	88	97	100	100	100
I(s)	I(s)	NA	I(s)	68	99	100	99	—	—	—		72	100	100	94	75	100	100	100
I(c)	I(c)	NA	O	75	95	99	96	—	—	—		77	86	97	82	78	100	100	97
I(s)	I(s)	NA	O	101	99	99	95	—	—	—		103	99	97	89	107	100	100	100
STUDY 3^{10§}																			
I(c)	I(c)	I(c)	O	91	98	99	100	91	100	100	100	41	100	100	100	40	100	100	100
I(c)	I(c)	O	O	96	100	98	99	94	100	100	99	47	100	100	100	45	100	100	100
I(c)	I(c)	I(c) + O	O	91	96	97	100	85	100	100	100	47	100	100	100	46	100	100	100

* N = Number of children from whom serum was available

** Detectable antibody (neutralizing titer ≥1:4)

† NA – No poliovirus vaccine administered

¶ IPOL vaccine given subcutaneously

§ IPOL vaccine given intramuscularly

I IPOL vaccine given either separately in association with DTP in two sites (s) or combined (c) with DTP in a dual chambered syringe

O OPV

In one study,¹³ the persistence of DA in infants receiving two doses of IPOL vaccine at 2 and 4 months of age was 91% to 100% (Type 1), 97% to 100% (Type 2), and 93% to 94% (Type 3) at twelve months of age. In another study,¹² 86% to 100% (Type 1), 95% to 100% (Type 2), and 82% to 94% (Type 3) of infants still had DA at 18 months of age.

In trials and field studies conducted outside the US, IPOL vaccine, or a combination vaccine containing IPOL vaccine and DTP, was administered to more than 3,000 infants between 2 to 18 months of age using IPV only schedules and immunogenicity data are available from 1,485 infants. After two doses of vaccine given during the first year of life, seroprevalence rates for detectable serum neutralizing antibody (neutralizing titer ≥1:4) were 88% to 100% (Type 1); 84% to 100% (Type 2) and 94% to 100% (Type 3) of infants, depending on studies. When three doses were given during the first year of life, post-dose 3 DA ranged between 93% to 100% (Type 1); 89% to 100% (Type 2) and 97% to 100% (Type 3) and reached 100% for Types 1, 2, and 3 after the fourth dose given during the second year of life (12 to 18 months of age).¹⁴

In infants immunized with three doses of an unlicensed combination vaccine containing IPOL vaccine and DTP given during the first year of life, and a fourth dose given during the second year of life, the persistence of detectable neutralizing antibodies was 96%, 96% and 97% against poliovirus Types 1, 2, and 3, respectively, at six years of age. DA reached 100% for all types after a booster dose of IPOL vaccine combined with DTP vaccine.¹¹ A survey of Swedish children and young adults given a Swedish IPV only schedule demonstrated persistence of detectable serum neutralizing antibody for at least 10 years to all three types of poliovirus.¹⁵

IPV is able to induce secretory antibody (IgA) produced in the pharynx and gut and reduces pharyngeal excretion of poliovirus Type 1 from 75% in children with neutralizing antibodies at levels less than 1:8 to 25% in children with neutralizing antibodies at levels more than 1:64.^{4,14,16-22} There is also evidence of induction of herd immunity with IPV,^{15,23-26} and that this herd immunity is sufficiently maintained in a population vaccinated only with IPV.²⁶

VAPP has not been reported in association with administration of IPOL vaccine.²⁷ It is expected that an IPV only schedule will eliminate the risk of VAPP in both recipients and contacts compared to a schedule that included OPV.⁷

INDICATIONS AND USAGE

IPOL vaccine is indicated for active immunization of infants (as young as 6 weeks of age), children and adults for the prevention of poliomyelitis caused by poliovirus Types 1, 2, and 3.²⁸

INFANTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS

General Recommendations

It is recommended that all infants (as young as 6 weeks of age), unimmunized children and adolescents not previously immunized be vaccinated routinely against paralytic poliomyelitis.²⁹ Following the eradication of poliomyelitis caused by wild poliovirus from the Western Hemisphere (including North and South America).³⁰ An IPV-only schedule was recommended to eliminate VAPP.⁷

All children should receive four doses of IPV at ages 2, 4, 6 to 18 months and 4 to 6 years. OPV is no longer available in the US and is not recommended for routine immunization.⁷ OPV is only recommended for special circumstances including the control of outbreaks.

Previous clinical poliomyelitis (usually due to only a single poliovirus type) or incomplete immunization with OPV are not contraindications to completing the primary series of immunization with IPOL vaccine.

Children Incompletely Immunized

Children of all ages should have their immunization status reviewed and be considered for supplemental immunization as follows for adults. Time intervals between doses longer than those recommended for routine primary immunization do not necessitate additional doses as long as a final total of four doses is reached (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section).

ADULTS

General Recommendations

Routine primary poliovirus vaccination of adults (generally those 18 years of age or older) residing in the US is not recommended. Unimmunized adults who are potentially exposed to wild poliovirus and have not been adequately immunized should receive polio vaccination in accordance with the schedule given in the **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section.²⁸

Persons with previous wild poliovirus disease who are incompletely immunized or unimmunized should be given additional doses of IPOL vaccine if they fall into one or more categories listed previously.

The following categories of adults are at an increased risk of exposure to wild polioviruses:^{28,31}

- Travelers to regions or countries where poliomyelitis is endemic or epidemic.
- Health-care workers in close contact with patients who may be excreting polioviruses.
- Laboratory workers handling specimens that may contain polioviruses.
- Members of communities or specific population groups with disease caused by wild polioviruses.

IMMUNODEFICIENCY AND ALTERED IMMUNE STATUS

IPOL vaccine should be used in all patients with immunodeficiency diseases and members of such patients' households when vaccination of such persons is indicated. This includes patients with asymptomatic HIV infection, AIDS or AIDS-Related Complex, severe combined immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, or agammaglobulinemia; altered immune states due to diseases such as leukemia, lymphoma, or generalized malignancy; or an immune system compromised by treatment with corticosteroids, alkylating drugs, antimetabolites or radiation. Immunogenicity of IPOL vaccine in individuals receiving immunoglobulin could be impaired and patients with an altered immune state may or may not develop a protective response against paralytic poliomyelitis after administration of IPV.³²

As with any vaccine, vaccination with IPOL vaccine may not protect 100% of individuals.

Use with other vaccines: refer to **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section for this information.

CONTRAINDICATIONS

IPOL vaccine is contraindicated in persons with a history of hypersensitivity to any component of the vaccine, including 2-phenoxyethanol, formaldehyde, neomycin, streptomycin and polymyxin B.

No further doses should be given if anaphylaxis or anaphylactic shock occurs within 24 hours of administration of one dose of vaccine.

Vaccination of persons with an acute, febrile illness should be deferred until after recovery; however, minor illness, such as mild upper respiratory infection, with or without low grade fever, are not reasons for postponing vaccine administration.

WARNINGS

Neomycin, streptomycin, polymyxin B, 2-phenoxyethanol, and formaldehyde are used in the production of this vaccine. Although purification procedures eliminate measurable amounts of these substances, traces may be present (see **DESCRIPTION** section) and allergic reactions may occur in persons sensitive to these substances (see **CONTRAINDICATIONS** section).

Systemic adverse reactions reported in infants receiving IPV concomitantly at separate sites or combined with DTP have been similar to those associated with administration of DTP alone.¹¹ Local reactions are usually mild and transient in nature.

Although no causal relationship between IPOL vaccine and Guillain-Barré Syndrome (GBS) has been established,²⁸ GBS has been temporally related to administration of another inactivated poliovirus vaccine. Deaths have been reported in temporal association with the administration of IPV (see **ADVERSE REACTIONS** section).

PRECAUTIONS

GENERAL

Prior to an injection of any vaccine, all known precautions should be taken to prevent adverse reactions. This includes a review of the patient's history with respect to possible sensitivity to the vaccine or similar vaccines.

Health-care providers should question the patient, parent or guardian about reactions to a previous dose of this product, or similar product.

Epinephrine Injection (1:1000) and other appropriate agents should be available to control immediate allergic reactions.

Health-care providers should obtain the previous immunization history of the vaccinee, and inquire about the current health status of the vaccinee.

Immunodeficient patients or patients under immunosuppressive therapy may not develop a protective immune response against paralytic poliomyelitis after administration of IPV.

Administration of IPOL vaccine is not contraindicated in individuals infected with HIV.^{33,34,35}

Special care should be taken to ensure that the injection does not enter a blood vessel.

INFORMATION FOR PATIENTS

Patients, parents, or guardians should be instructed to report any serious adverse reactions to their health-care provider.

The health-care provider should inform the patient, parent, or guardian of the benefits and risks of the vaccine.

The health-care provider should inform the patient, parent, or guardian of the importance of completing the immunization series.

The health-care provider should provide the Vaccine Information Statements (VISs) which are required to be given with each immunization.

DRUG INTERACTIONS

There are no known interactions of IPOL vaccine with drugs or foods. Concomitant administration, of other parenteral vaccines, with separate syringes at separate sites, is not contraindicated. The first two doses of IPOL vaccine may be administered at separate sites using separate syringes concomitantly with DTaP, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (Hib), and hepatitis B vaccines. From historical data on the antibody responses to diphtheria, tetanus, acellular pertussis, Hib, or hepatitis B vaccines used concomitantly or in combination with IPOL vaccine, no interferences have been observed on the immunological end points accepted for clinical protection.^{11,16,36} (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section.)

If IPOL vaccine has been administered to persons receiving immunosuppressive therapy, an adequate immunologic response may not be obtained. (See **PRECAUTIONS** – GENERAL section.)

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, IMPAIRMENT OF FERTILITY

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or impairment of fertility have not been conducted.

PREGNANCY CATEGORY C

Animal reproduction studies have not been conducted with IPOL vaccine. It is also not known whether IPOL vaccine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. IPOL vaccine should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

NURSING MOTHERS

It is not known whether IPOL vaccine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when IPOL vaccine is administered to a nursing woman.

PEDIATRIC USE

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF IPOL VACCINE IN INFANTS BELOW SIX WEEKS OF AGE HAVE NOT BEEN ESTABLISHED.^{12,20} (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section.)

In the US, infants receiving two doses of IPV at 2 and 4 months of age, the seroprevalence to all three types of poliovirus was demonstrated in 95% to 100% of these infants after two doses of vaccine.^{12,13}

ADVERSE REACTIONS

BODY SYSTEM AS A WHOLE

In earlier studies with the vaccine grown in primary monkey kidney cells, transient local reactions at the site of injection were observed.³ Erythema, induration and pain occurred in 3.2%, 1% and 13%, respectively, of vaccinees within 48 hours post-vaccination. Temperatures of $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) were reported in 38% of vaccinees. Other symptoms included irritability, sleepiness, fussiness, and crying. Because IPV was given in a different site but concurrently with Diphtheria and Tetanus Toxoids and Pertussis Vaccine Adsorbed (DTP), these systemic reactions could not be attributed to a specific vaccine. However, these systemic reactions were comparable in frequency and severity to that reported for DTP given alone without IPV.¹² Although no causal relationship has been established, deaths have occurred in temporal association after vaccination of infants with IPV.³⁷

Four additional US studies using IPOL vaccine in more than 1,300 infants,¹² between 2 to 18 months of age administered with DTP at the same time at separate sites or combined have demonstrated that local and systemic reactions were similar when DTP was given alone.

TABLE 2¹² PERCENTAGE OF INFANTS PRESENTING WITH LOCAL OR SYSTEMIC REACTIONS AT 6, 24, AND 48 HOURS OF IMMUNIZATION WITH IPOL VACCINE ADMINISTERED INTRAMUSCULARLY CONCOMITANTLY AT SEPARATE SITES WITH SANOFI[¶] WHOLE-CELL DTP VACCINE AT 2 AND 4 MONTHS OF AGE AND WITH SANOFI ACCELLULAR PERTUSSIS VACCINE (TRIPEDIA[®]) AT 18 MONTHS OF AGE

REACTION	AGE AT IMMUNIZATION								
	2 Months (n=211)			4 Months (n=206)			18 Months [†] (n=74)		
	6 Hrs.	24 Hrs.	48 Hrs.	6 Hrs.	24 Hrs.	48 Hrs.	6 Hrs.	24 Hrs.	48 Hrs.
Local, IPOL vaccine alone[§]									
Erythema >1"	0.5%	0.5%	0.5%	1.0%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%
Swelling	11.4%	5.7%	0.9%	11.2%	4.9%	1.9%	2.7%	0.0%	0.0%
Tenderness	29.4%	8.5%	2.8%	22.8%	4.4%	1.0%	13.5%	4.1%	0.0%
Systemic*									
Fever >102.2°F	1.0%	0.5%	0.5%	2.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	4.2%
Irritability	64.5%	24.6%	17.5%	49.5%	25.7%	11.7%	14.7%	6.7%	8.0%
Tiredness	60.7%	31.8%	7.1%	38.8%	18.4%	6.3%	9.3%	5.3%	4.0%
Anorexia	16.6%	8.1%	4.3%	6.3%	4.4%	2.4%	2.7%	1.3%	2.7%
Vomiting	1.9%	2.8%	2.8%	1.9%	1.5%	1.0%	1.3%	1.3%	0.0%
Persistent Crying	Percentage of infants within 72 hours after immunization was 0.0% after dose one, 1.4% after dose two, and 0.0% after dose three.								

¶ Sanofi Pasteur Inc. formerly known as Aventis Pasteur Inc.

§ Data are from the IPOL vaccine administration site, given intramuscularly.

* The adverse reaction profile includes the concomitant use of Sanofi whole-cell DTP vaccine or Tripedia vaccine with IPOL vaccine. Rates are comparable in frequency and severity to that reported for whole-cell DTP given alone.

† Children who have been vaccinated with Tripedia vaccine.

DIGESTIVE SYSTEM

Anorexia and vomiting occurred with frequencies not significantly different as reported when DTP was given alone without IPV or OPV.¹²

NERVOUS SYSTEM

Although no causal relationship between IPOL vaccine and GBS has been established,²⁸ GBS has been temporally related to administration of another inactivated poliovirus vaccine.

Reporting of Adverse Events

The National Vaccine Injury Compensation Program, established by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986, requires physicians and other health-care providers who administer vaccines to maintain permanent vaccination records and to report occurrences of certain adverse events to the US Department of Health and Human Services. Reportable events include those listed in the Act for each vaccine and events specified in the package insert as contraindications to further doses of that vaccine.^{38,39,40}

Reporting by parents or guardians of all adverse events after vaccine administration should be encouraged. Adverse events following immunization with vaccine should be reported by health-care providers to the US Department of Health and Human Services (DHHS) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Reporting forms and information about reporting requirements or completion of the form can be obtained from VAERS through a toll-free number 1-800-822-7967.^{38,39,40}

Health-care providers also should report these events to the Pharmacovigilance Department, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 or call 1-800-822-2463.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Before administration, parenteral drug products should be checked visually for any deviation from normal appearance including container integrity. The syringe or vial and its packaging should be inspected prior to use for evidence of leakage, premature activation of the plunger, or a faulty tip seal. If evidence of such defects are observed, the syringe should not be used.

After preparation of the injection site, immediately administer IPOL vaccine intramuscularly or subcutaneously. In infants and small children, the mid-lateral aspect of the thigh is the preferred site. In older children and adults IPOL vaccine should be administered intramuscularly or subcutaneously in the deltoid area.

The syringe is intended for single use only, must not be reused, and must be disposed of properly and promptly following its use.

To help avoid HIV (AIDS), HBV (Hepatitis), and other infectious diseases due to accidental needlesticks, contaminated needles should not be recapped or removed, unless there is no alternative or that such action is required by a specific medical procedure.

Care should be taken to avoid administering the injection into or near blood vessels and nerves. If blood or any suspicious discoloration appears in the syringe, do not inject but discard contents and repeat procedures using a new dose of vaccine administered at a different site.

DO NOT ADMINISTER VACCINE INTRAVENOUSLY.

Children

The primary series of IPOL vaccine consists of three 0.5 mL doses administered intramuscularly or subcutaneously, preferably eight or more weeks apart and usually at ages 2, 4, and 6 to 18 months. Under no circumstances should the vaccine be given more frequently than four weeks apart. The first immunization may be administered as early as six weeks of age. For this series, a booster dose of IPOL vaccine is administered at 4 to 6 years of age.⁴¹

Use with Other Vaccines

From historical data on the antibody responses to diphtheria, tetanus, whole-cell or acellular pertussis, Hib, or hepatitis B vaccines used concomitantly with IPOL vaccine, no interferences have been observed on the immunological end points accepted for clinical protection.^{11,16,36} (See DRUG INTERACTIONS section.)

If the third dose of IPOL vaccine is given between 12 to 18 months of age, it may be desirable to administer this dose with Measles, Mumps, and Rubella (MMR) vaccine and/or other vaccines using separate syringes at separate sites,²⁸ but no data on the immunological interference between IPOL vaccine and these vaccines exist.

Use in Previously Vaccinated Children

Children and adolescents with a previously incomplete series of polio vaccine should receive sufficient additional doses of IPOL vaccine to complete the series. OPV is no longer recommended for routine immunization and is recommended only in special circumstances⁷ (see **General Recommendations** section).

Interruption of the recommended schedule with a delay between doses does not interfere with the final immunity. There is no need to start the series over again, regardless of the time elapsed between doses.

The need to routinely administer additional doses is unknown at this time.²⁸

Adults

Unvaccinated Adults

A primary series of IPOL vaccine is recommended for unvaccinated adults at increased risk of exposure to poliovirus. While the responses of adults to primary series have not been studied, the recommended schedule for adults is two doses given at a 1 to 2 month interval and a third dose given 6 to 12 months later. If less than 3 months but more than 2 months are available before protection is needed, three doses of IPOL vaccine should be given at least 1 month apart. Likewise, if only 1 or 2 months are available, two doses of IPOL vaccine should be given at least 1 month apart. If less than 1 month is available, a single dose of IPOL vaccine is recommended.²⁸

Incompletely Vaccinated Adults

Adults who are at an increased risk of exposure to poliovirus and who have had at least one dose of OPV, fewer than three doses of conventional IPV or a combination of conventional IPV or OPV totaling fewer than three doses should receive at least one dose of IPOL vaccine. Additional doses needed to complete a primary series should be given if time permits.²⁸

Completely Vaccinated Adults

Adults who are at an increased risk of exposure to poliovirus and who have previously completed a primary series with one or a combination of polio vaccines can be given a dose of IPOL vaccine.

The preferred injection site of IPOL vaccine for adults is in the deltoid area.

HOW SUPPLIED

Syringe, without needle, 0.5 mL (10 per package).

Product No. 49281-860-55

Vial, 10 Dose – Product No. 49281-860-10

CPT® Code: 90713

CPT is a registered trademark of the American Medical Association.

STORAGE

The vaccine is stable if stored in the refrigerator at 2°C to 8°C (35°F to 46°F). The vaccine must not be frozen.

REFERENCES

1. van Wezel AL, et al. Inactivated poliovirus vaccine: Current production methods and new developments. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S335-S340, 1984
2. Montagnon BJ, et al. Industrial scale production of inactivated poliovirus vaccine prepared by culture of Vero cells on microcarrier. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S341-S344, 1984
3. McBean AM, et al. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 128: 615-628, 1988
4. Murdin AD, et al. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine* 8: 735-746, 1996
5. Sabin AB. Poliomyelitis. In Brande AL, Davis CE, Fierer J (eds) *International Textbook of Medicine, Vol II. Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2nd ed. Philadelphia, WBSaunders, 1986
6. Prevots DR, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the United States, 1980-1994: current risk and potential impact of a proposed sequential schedule of IPV followed by OPV (Abstract #H90). In: *Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, DC. American Society for Microbiology, 179, 1996
7. ACIP. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Poliomyelitis Prevention in the United States*. MMWR 49: No. RR-5, 2000

8. Salk J, et al. Antigen content of inactivated poliovirus vaccine for use in a one- or two-dose regimen. *Ann Clin Res* 14: 204-212, 1982
9. Salk J, et al. Killed poliovirus antigen titration in humans. *Develop Biol Standard* 41: 119-132, 1978
10. Salk J, et al. Theoretical and practical considerations in the application of killed poliovirus vaccine for the control of paralytic poliomyelitis. *Develop Biol Standard* 47: 181-198, 1981
11. Unpublished data available from Sanofi Pasteur SA
12. Unpublished data available from Sanofi Pasteur Inc.
13. Faden H, et al. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: Systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 162: 1291-1297, 1990
14. Vidor E, et al. The place of DTP/eIPV vaccine in routine paediatric vaccination. *Rev Med Virol* 4: 261-277, 1994
15. Bottiger M. Long-term immunity following vaccination with killed poliovirus vaccine in Sweden, a country with no circulating poliovirus. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S548-S551, 1984
16. Plotkin SA, et al. Inactivated polio vaccine for the United States: a missed vaccination opportunity. *Pediatr Infect Dis J* 14: 835-839, 1995
17. Marine WM, et al. Limitation of fecal and pharyngeal poliovirus excretion in Salk-vaccinated children. A family study during a Type 1 poliomyelitis epidemic. *Amer J Hyg* 76: 173-195, 1962
18. Bottiger M, et al. Vaccination with attenuated Type 1 poliovirus, the Chat strain. II. Transmission of virus in relation to age. *Acta Paed Scand* 55: 416-421, 1966
19. Dick GWA, et al. Vaccination against poliomyelitis with live virus vaccines. Effect of previous Salk vaccination on virus excretion. *Brit Med J* 2: 266-269, 1961
20. Wehrle PF, et al. Transmission of poliovirus; III. Prevalence of polioviruses in pharyngeal secretions of infected household contacts of patients with clinical disease. *Pediatrics* 27: 762-764, 1961
21. Adeniyi-Jones SC, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr* 120: No 5, 686-689, 1992
22. Chin TDY. Immunity induced by inactivated poliovirus vaccine and excretion of virus. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S369-S370, 1984
23. Salk D. Herd effect and virus eradication with use of killed poliovirus vaccine. *Develop Biol Standard* 47: 247-255, 1981
24. Bijerk H. Surveillance and control of poliomyelitis in the Netherlands. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S451-S456, 1984
25. Lapinleimu K. Elimination of poliomyelitis in Finland. *Rev Infect Dis* 6 (Suppl 2): S457-S460, 1984
26. Conyn van Spaendonck M, et al. Circulation of Poliovirus during the poliomyelitis outbreak in the Netherlands in 1992-1993. *Amer J Epidemiology* 143: 929-935, 1996
27. Strebel PM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus associated disease. *Clin Infect Dis* 14: 568-579, 1992
28. ACIP. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of Inactivated Poliovirus Vaccine followed by Oral Poliovirus Vaccine. *MMWR* 46: No. RR-3, 1997
29. WHO. *Weekly Epidemiology Record* 54: 82-83, 1979
30. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994. *MMWR* 43: 720-722, 1994
31. Institute of Medicine. An evaluation of poliomyelitis vaccine poliomyelitis vaccine policy options. Washington, DC. National Academy of Sciences, 1988
32. ACIP. Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR* 35: 595-606, 1986
33. ACIP. General recommendations on immunization. *MMWR* 43: No. RR-1, 1994
34. Barbi M, et al. Antibody response to inactivated polio vaccine (eIPV) in children born to HIV positive mothers. *Eur J Epidemiol* 8: 211-216, 1992
35. Varon D, et al. Response to hemophilic patients to poliovirus vaccination: Correlation with HIV serology and with immunological parameters. *J Med Virol* 40: 91-95, 1993
36. Vidor E, et al. Fifteen-years experience with vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine (eIPV). *Ped Infect Dis J*, 312-322, 1997
37. Stratton, R. et al. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. *Polio Vaccines*. National Academy Press, 295-299, 1994
38. CDC. Vaccine Adverse Event Reporting System – United States. *MMWR* 39: 730-733, 1990
39. CDC. National Childhood Vaccine Injury Act. Requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR* 37: 197-200, 1988
40. Food & Drug Administration. New Reporting Requirements for Vaccine Adverse Events. *FDA Drug Bull* 18 (2), 16-18, 1988
41. Recommended childhood immunization schedule – United States, 1999. *MMWR* 48: 12-16, 1999

Product information
as of December 2005

Manufactured by:
Sanofi Pasteur SA
Lyon France
US Govt License #1724

Distributed by:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 USA
1-800-VACCINE (1-800-822-2463)

sanofi pasteur

Summary of Product Characteristics

Product Name	059UN_IPV
INN	Poliomyelitis vaccine (inactivated)
Date of last French license (current)	16 April 2009
Document ID:	RA_0049544
Language	English
Document Tracking	Updated sections : • 4.4 : addition of paragraph “Apnoea in very premature infants” • 4.8 : addition of paragraph “Apnoea in very premature infants” <i>Anne Dubost-Eyraud</i>

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMOVAX POLIO, suspension for injection in a prefilled syringe

Poliomyelitis vaccine (inactivated)

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.5 ml) contains:

Poliovirus[#] type 1, Mahoney strain (inactivated) 40 DU^{*†}

Poliovirus[#] type 2, MEF-1 strain (inactivated)..... 8 DU^{*†}

Poliovirus[#] type 3, Saukett strain (inactivated) 32 DU^{*†}

This vaccine is in compliance with European Pharmacopoeia requirements and WHO recommendations.

[#] cultured on VERO cells

^{*} DU: D-antigen Unit

[†] Or the equivalent antigenic quantity, determined by suitable immunochemical method.

For a full list of excipients, see section 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection in a prefilled syringe

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

This vaccine is indicated for the prevention of poliomyelitis in infants, children and adults, for primary and booster vaccinations.

4.2 Posology and Method of Administration

Posology

Primary vaccination:

From 2 months of age, 3 successive injections of 0.5 ml should be administered at intervals of one or two months.

From 6 weeks of age, IMOVAX POLIO may be administered following the 6-, 10-, 14-week schedule, as per the recommendations of the Expanded Programme on Immunisation of the World Health Organisation.

For nonvaccinated adults, 2 successive injections of 0.5 ml should be given at intervals of one or, preferably, two months.

Booster

In children in the second year of life, a 4th dose (1st booster) is administered one year after the 3rd injection.

For adults, a 3rd dose (1st booster) is administered 8 to 12 months after the 2nd injection.

A booster is given every 5 years in children and adolescents and every 10 years in adults.

Method of Administration

The preferred route of administration is intramuscular, although the vaccine may also be given subcutaneously.

The preferred site of intramuscular injection is the mid-lateral aspect of the thigh in infants and toddlers and the deltoid muscle in children, adolescents and adults.

4.3 Contraindications

Known severe hypersensitivity to any component of the vaccine or a vaccine containing the same substances, or to one of the excipients, or to neomycin, streptomycin or polymyxine B.

Common transient contraindications to any vaccination: in case of fever or acute illness, it is best to postpone vaccination.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Do not inject by the intravascular route: make sure the needle does not penetrate a blood vessel.

Like any injectable vaccine, IMOVAX POLIO should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder, because bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

As with all injectable vaccines, there is a possibility (though rare) of an anaphylactic event. For this reason, appropriate medical treatment should be readily available, and the subject should be kept under surveillance following administration.

The immune response to the vaccine may be reduced in subjects who are immunodeficient or who are taking an immunosuppressive treatment. In such cases it is recommended to postpone vaccination until the end of the treatment or to make sure that the subject is well protected. Vaccination of subjects with chronic immunodeficiency, such as HIV infection, is nevertheless recommended even if the immune response might be limited by the underlying illness.

IMOVAX POLIO may also be indicated for subjects for whom oral vaccination is contraindicated and as a booster for subjects previously vaccinated with the oral vaccine.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72 h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born $\leq$ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

There is no documented evidence against administration of IMOVAX POLIO during a single vaccination session with other usual vaccines. Different syringes and separate injection sites should be used in case of concomitant administration.

4.6 Pregnancy and Lactation

Clinical data indicate that this vaccine may be prescribed during pregnancy, only if required. This vaccine may be used during breast feeding.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable Effects

Clinical Trial Experience

Local reactogenicity was evaluated in two multicenter, randomised clinical trials involving a total of 395 patients. Local reactions at the injection site were commonly to very commonly reported: redness (in 0.7% to 2.4% of subjects in each trial), pain (0.7% to 34%) and induration (0.4%).

The incidence and severity of local reactions may be affected by the site, route and method of injection and by the number of previous injections.

In a multicenter, randomised, phase III study involving 205 children, cases of fever $>38.1^{\circ}\text{C}$ were reported (in 10% of children after the first dose, in 18% after the second dose and in 7% after the third dose.)

Data from Post-Marketing Surveillance

Data from spontaneous reporting shows that the following post-marketing events have been reported very rarely ($<0.01\%$). However, the exact frequency cannot be precisely calculated.

Given the childhood immunisation schedule, IMOVAX POLIO is rarely injected alone.

General Disorders and Local Reactions:

Local reactions at the injection site, such as oedema, can occur in the 48 hours following vaccination and persist for one or two days.

Lymphadenopathy.

Immune System Disorders:

Type I hypersensitivity reaction to one of the components of the vaccine, such as urticaria, angioedema, anaphylactic reaction or anaphylactic shock.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

Myalgia and moderate and transient arthralgia have been reported in the days following vaccination.

Nervous System Disorders:

Convulsions (isolated or associated with fever) in the days following vaccination, headache, moderate and transient paresthesia (mainly in the lower limbs) in the two weeks following vaccination.

Psychiatric Disorders:

Agitation, somnolence and irritability in the first hours or days following vaccination and disappearing rapidly.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

Rash.

Apnoea in very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) (see section 4.4)

4.9 Overdose

Not applicable.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

POLIOMYELITIS VACCINE

(J: Anti-infectious)

ATC code: J07 BF

5.1 Pharmacodynamic Properties

The vaccine is prepared from poliovirus types 1, 2 and 3 cultured on Vero cells, purified and inactivated by formaldehyde.

One month after primary vaccination (3 doses), seroprotection rates were at 100% for types 1 and 3 poliovirus vaccines and at 99% to 100% for type 2.

In infants, the booster dose (4th dose) led to a large increase in titres with seroprotection rates of 97.5% to 100% for the three types of poliovirus vaccine.

Four to five years after the booster dose, 94 to 99% of subjects had protective titres.

In primed adults, a booster injection is followed by an anamnestic response.

For the most part, these data comes from studies done with combined vaccines containing poliomyelitis vaccine.

Immunity lasts for at least 5 years after the 4th injection.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Not applicable.

5.3 Preclinical Safety Data

Not applicable.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

2-phenoxyethanol, formaldehyde, medium 199 Hanks, hydrochloric acid or sodium hydroxide for pH adjustment.

The 2-phenoxyethanol is contained in a solution of 2-phenoxyethanol at 50% in ethanol.

The medium 199 Hanks (without phenol red) is a complex mixture of amino acids (including phenylalanine), mineral salts, vitamins, and other components (such as glucose), supplemented with polysorbate 80 and diluted in water for injections.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf Life

3 years

6.4 Special Precautions for Storage

Store in the refrigerator (between +2°C and +8°C), protected from light. Do not freeze.

6.5 Nature and Contents of Container

0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer) – box of 1 or of 20

0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer), a tip-cap (elastomer), and with 1 to 2 separate needles – box of 1

6.6 Instructions for Use and Handling

Verify that the vaccine is clear and colourless. Do not use the vaccine if it has a cloudy appearance. For syringes without an attached needle, the needle should be mounted firmly on the syringe by rotating it 90°.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SANOFI PASTEUR
2, avenue du Pont Pasteur
69007 LYON

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- 325 755.0: 0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer) – box of 1
- 369 926.5: 0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer), a tip-cap (elastomer) and a separate needle – box of 1
- 369 927.1: 0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer), a tip-cap (elastomer) and 2 separate needles – box of 1
- 325 756.7: 0.5 ml of suspension for injection in a prefilled syringe (type I glass) with a plunger stopper (elastomer) – box of 20

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

- Date of first authorization: 02 July 1982
- Date of renewal of the authorization: 01 March 2007

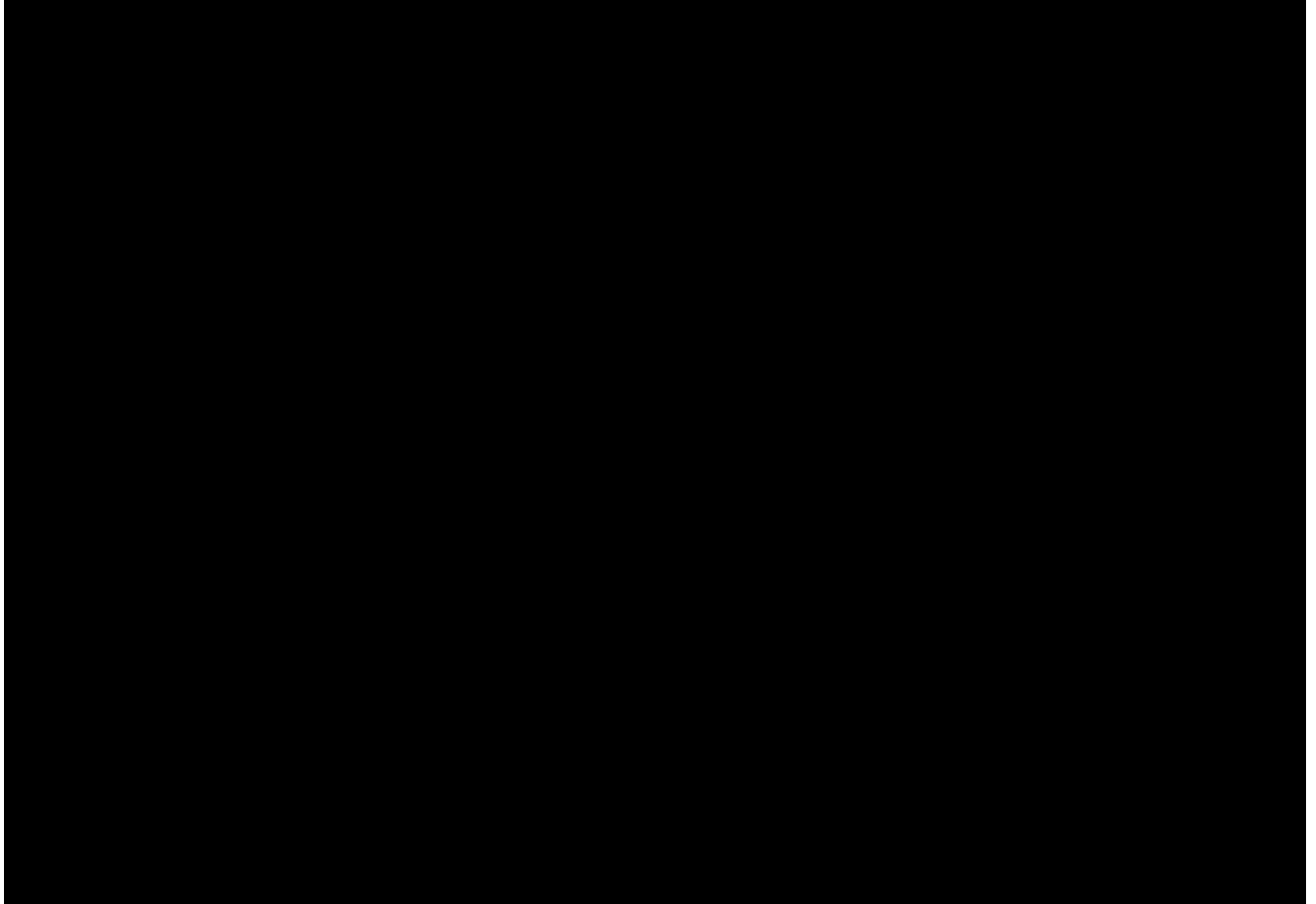
10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

16 April 2009

Regulatory Affairs – Global Labeling

CCDS

Company Core Data Sheet (Vaccines)



イモバックスポリオ皮下注

1.7 同種同効品一覧

Total number of pages: 10

1.7 同種同効品一覧
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
販売名	イモバックスポリオ皮下注	経口生ポリオワクチン(セービン) I・II・III型混合
会社名	サノフィパスツール株式会社	日本ポリオ研究所
承認年月日	—	1964 年 1 月 (発売開始年月)
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品
構造式	なし	なし
剤形・含量	1. 製法の概要 本剤は、3 種類の血清型のポリオウイルス (1 型 : Mahoney 株、2 型 : MEF-1 株及び 3 型 : Saukett 株) を型別に Vero 細胞 (サル腎細胞由来) で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を 199 ハンクス培地と混合し、希釈した 3 価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤として M-199 ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシの血液成分 (血清) 及びヒツジの毛由来成分 (コレステロール) を含む培地及びブタ膵臓由来成分 (トリプシン) を使用している。 2. 組成 不活化ポリオウイルス 1 型 : 40DU 不活化ポリオウイルス 2 型 : 8DU 不活化ポリオウイルス 3 型 : 32DU DU : D 抗原単位	1. 製法の概要 本剤は、ミドリザル腎臓細胞培養に、Albert B.Sabin により樹立された弱毒ポリオウイルスセービン株由来のたねウイルスを、各型別に培養して製造した単価ワクチン原液を希釈混合し、3 価ワクチンとして無菌的に調製した液剤である。 2. 組成 I 型 : $10^{5.5} \sim 10^{6.5} \text{CCID}_{50}$ II 型 : $10^{4.5} \sim 10^{5.5} \text{CCID}_{50}$ III 型 : $10^{5.0} \sim 10^{6.0} \text{CCID}_{50}$

1.7 同種同効品一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
効能・効果	急性灰白髄炎の予防	本剤は、急性灰白髄炎の予防に使用する。
用法・用量	通常、1回 0.5mL ずつを3回以上、皮下に注射する。	本剤は、6週間以上の間隔をおいて2回経口接種し、接種量は毎回 0.05mL とする。
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 初回免疫については、生後3か月から初回接種を開始し、3週間以上の間隔をおいて3回接種する。なお、国内臨床試験を実施中のため、4回接種（追加免疫）後の有効性及び安全性は現時点では確立していない（【臨床成績】の項参照）。 (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、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。	1. 接種対象者・接種時期 定期接種の接種対象年齢は生後3月から90月に至るまでの間であるが、生後3月から18月までの間に2回の接種を完了することが望ましい。 2. 任意接種 定期接種もれ者や成人の接種する場合も、接種量は0.05mLである。 3. 他のワクチン製剤との接種間隔 他の生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹風しんワクチン（MR）、麻疹ワクチン、風しんワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、BCGワクチン、黄熱ワクチン等）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。

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
接種不適当者	【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 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	【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者) 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 免疫機能に異常がある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者 (5) 重度の下痢症患者 (6) 妊娠していることが明らかな者 (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

1.7 同種同効品一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン		
相互作用	なし	併用禁忌（併用しないこと）		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミューン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチンの接種により、右記機序でポリオ様症状があらわれるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用をもつ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6か月以内の者。

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
接種上の注意	1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を有する者) 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、健康状態および体質を勘案し、診察およ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。 (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者および全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去にけいれんの既往のある者 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。 (3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、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。	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、説明に基づく同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 (1) 心臓疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 (2) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (3) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全の者がいる者 (4) 過去にけいれんの既往のある者 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 2. 重大な基本的注意 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「予防接種実施要領」に準拠して使用すること。 (2) 接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適切でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べること。

1.7 同種同効品一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
接種上の注意	(4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。 (5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。	

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
接種上の注意	3. 副反応 国内臨床試験¹⁾において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）^{注1)}は、初回接種（3回）では74名中64名に見られた。初回接種（3回）後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（37.5℃以上）14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。 海外臨床試験（フィリピン^{2),3)}において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）は、初回接種（3回）では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種（3回）後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（38.0℃以上）10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。 (1) 重大な副反応 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注2)}）…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2) けいれん（1.4%^{注2)}）…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。	【副反応】 (1) 重大な副反応 ワクチン接種後に極めてまれに弛緩性麻痺例の認められることが報告されている。しかし、これがワクチンだけの原因によると確定することは難しい。 わが国での経口生ポリオワクチン被接種者に対するワクチン関連麻痺例の出現頻度は1981～2006年の間に免疫異常のない被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万回接種当たり1人、接触者の場合は約789万回接種当たり1人である。

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	不活化ポリオワクチン				経口生ポリオワクチン	
接種上の注意	(2) その他の副反応					2. その他の副反応 (1) 下痢：接種後 2 日までに 1 回目では約 4.9%、2 回目では約 4.1%の下痢がみられるとの報告がある（「健康状況調査報告」）。 (2) 発熱：接種後の 37.5℃以上 38.5℃未満の発熱は、接種後 1～3 日目に発現のピークがあり、接種後 3 日までに 1 回目では約 1.7%、2 回目では約 2.0%の発現率であるとの報告がある（「健康状況調査報」）。 (3) 嘔吐：接種後 2 日までに 1 回目では約 1.3%、2 回目では約 1.0%に嘔吐がみられるとの報告がある（「健康状況調査報告」）。 【高齢者への接種】 本剤をポリオ中和抗体のない高齢者に組織的に接種した経験はない。 【妊婦、産婦、授乳婦等への接種】 妊娠していることが明らかな者には接種してはならない。産婦、授乳婦に限って組織的に接種した経験はないが、本剤の本質として、ワクチン接種した乳児から接触者にワクチンウイルスが高率に感染することから考慮しても、必要があれば本ワクチンを接種することができる。
	種類	副反応発現頻度				
		20%以上 注 3)	10～20%未満 注 3)	1～10%未満 注 3)	頻度不明 注 2)	
	過敏症				過敏症反応、発疹、じん麻疹	
	局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結	
	精神神経系	易刺激性、傾眠	異常号泣		激越、頭痛、錯感覚	
	消化器		嘔吐、食欲不振	下痢		
	血液				リンパ節症	
	その他		発熱		関節痛、筋肉痛	
注 1) 国内臨床試験 ¹⁾ において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性) 注 2) 海外で報告が認められている。 注 3) 承認時の国内臨床試験 ¹⁾ の成績(74 例における発現頻度)に基づく。						

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	不活化ポリオワクチン	経口生ポリオワクチン
接種時の注意	4. 接種時の注意 (1) 接種時 1) 本剤は約 0.5mL の 1 用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。 (2) 接種部位 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。 5. その他の注意 本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。	【接種時の注意】 (1) 本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。 (2) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。 (3) 本剤は、室温で融解後よく振って十分混和させた後、瓶の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、栓を取り外し、ワクチンを直接瓶から 1 人分ずつ滅菌済みの経口接種器具に取り、口腔内に注入して服用させること。 (4) 接種直後に、ワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて 0.05mL 服用させること。 (5) 下痢患者には治癒してから接種すること。 (6) 本剤の接種後およそ 1 か月間は、抜歯、扁桃摘出、ヘルニアの手術等で緊急性のない場合は、原則として避けることが望ましい。 (7) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動を避け、接種後の健康監視に留意し、発熱、風邪症状の後に上下肢等の弛緩性麻痺が見られた場合には、速やかに専門の医療機関で治療を受けるよう知らせること。 【その他の注意】 本剤の接種後およそ 1 か月間は、頻回の筋肉注射(抗生物質等)を行うと、ワクチン関連麻痺例の出現頻度が高くなるという報告があるので、筋肉注射は控えるのが望ましい。この報告によると、原因は筋肉注射を行う薬剤にあるのではなく、筋肉注射という強い刺激と、ワクチンウイルスの中樞神経への侵入の関連を推測している。
添付文書の作成年月		2009 年 9 月改訂(第 6 版)

イモバックスポリオ皮下注

1.8 添付文書（案）

※ 最新の添付文書を参照して下さい。

Total number of pages: 11

1. イモバックスポリオ皮下注添付文書（案）

1.1.1 作成又は改訂年月日

1.1.2 日本標準商品分類番号

1.1.3 承認番号

1.1.4 薬価基準収載年月日

1.1.5 販売開始年月

1.1.6 貯法

凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

1.1.7 使用期限又は有効期間

製造日から3年（有効期限は外箱等に表示）

1.2 薬効分類名

ウイルスワクチン類

1.3 規制区分

生物由来製品

劇薬

処方せん医薬品

1.8 添付文書（案）
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

1.4 名称

1.4.1 販売名

イモバックスポリオ皮下注

1.4.2 基準名／一般的名称

不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

1.4.3 欧文文字で表した販売名

IMOVAX POLIO[®] subcutaneous

◆本文冒頭

本剤は、ウシ成分(米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要および組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、3種類の血清型のポリオウイルス(1型：Mahoney株、2型：MEF-1株及び3型：Saukett株)を型別にVero細胞(サル腎細胞由来)で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後、不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤としてM-199ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシの血液成分(血清)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を含む培地及びブタ膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 組成

本剤は、1 シリンジ中に下記の成分・分量を含有する。

成 分		1 シリンジ(0.5mL)中の分量
有効成分	不活化ポリオウイルス 1 型	40 DU ¹⁾
	不活化ポリオウイルス 2 型	8 DU ¹⁾
	不活化ポリオウイルス 3 型	32 DU ¹⁾
添 加 物	フェノキシエタノール	2.5 µL
	無水エタノール	2.5 µL
	ホルマリン	12.5 µg ²⁾
	M-199 ハンクス	0.40 mL 以下 ³⁾
	ポリソルベート 80	21 µg 以下 ⁴⁾
	pH 調節剤	適量

1) DU : D 抗原単位

2) ホルムアルデヒド換算量

3) 本剤は M-199 ハンクスを用いて 0.5 mL に合わせる。0.40 mL は M-199 ハンクス溶液として理論上の最大値。

4) 理論上の最大量

3. 性状

無色澄明の液

pH : 6.8～7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比) : 1.5～1.6

【効能・効果】

急性灰白髄炎の予防

【用法・用量】

通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回以上、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

初回免疫については、生後3か月から初回接種を開始し、3週間以上の間隔をおいて3回接種する。
なお、国内臨床試験を実施中のため、4回接種(追加免疫)後の有効性及び安全性は現時点では確立していない(【臨床成績】の項参照)。

(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、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、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。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者[2.重要な基本的注意(5)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、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。
- (4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)

がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。

- (5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

3. 副反応

国内臨床試験¹⁾において、本剤接種後 7 日間の特定反応（注射部位及び全身）^{注1)}は、初回接種（3 回）では 74 名中 64 名に見られた。初回接種（3 回）後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛 8.1%、紅斑 66.2%、腫脹 37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（37.5℃以上）14.9%、傾眠状態 29.7%、易刺激性 32.4%であった。

海外臨床試験（フィリピン^{2),3)}）において、本剤接種後 7 日間の特定反応（注射部位及び全身）は、初回接種（3 回）では 117 名中 91 名、追加接種では 113 名中 48 名に見られた。初回接種（3 回）後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛 50.4%及び 21.2%、紅斑 29.1%及び 11.5%、腫脹 9.4%及び 1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（38.0℃以上）10.3%及び 15.0%、傾眠状態 35.0%及び 8.0%、易刺激性 43.6%及び 9.7%であった。

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明^{注2)})・・・ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **けいれん**(1.4%^{注3)})・・・けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注3)}	10～20%未満 ^{注3)}	1～10%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症				過敏症反応、発疹、じん麻疹
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結
精神神経系	易刺激性、傾眠	異常号泣		激越、頭痛、錯感覚
消化器		嘔吐、食欲不振	下痢	
血液				リンパ節症
その他		発熱		関節痛、筋肉痛

注 1) 国内臨床試験¹⁾において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性)

注 2) 海外で報告が認められている。

注 3) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績(74 例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は 0.5mL の 1 用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

国内臨床試験¹⁾において、生後 3～68 か月齢(生後 3～8 か月齢を推奨)の日本人小児 74 名を対象に、本剤 0.5mL を皮下接種した。接種スケジュールは、初回接種として 3～8 週間隔で 3 回、追加接種として初回接種終了後 6～18 か月に 1 回接種とした。なお、追加接種については現在実施中のため、初回接種の結果を示した。

初回接種の 3 回目接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル(8 倍)以上の抗体保有率は、いずれも 100%であり、いずれの抗原に対しても高かった。ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する GMT は、1 回目接種前ではそれぞれ 2.2、3.3、2.1 であったが、3 回目接種後ではそれぞれ 291.9、559.6、432.6 であり、いずれの抗原に対しても 1 回目接種前と比較して 3 回目接種後には大きく上昇した。

免疫原性結果(国内臨床試験、初回接種)

ポリオウイルス血清型	初回接種後 1 か月の 8 倍以上 の抗体保有率 ^{注 1)} (%) (95%信頼区間)	GMT ^{注 2)} (95%信頼区間)
	N=74	N=74
Anti-polio 1 $\geq$ 8 (1/dil)	100(95.1; 100.0)	291.9 (242.1; 351.8)
Anti-polio 2 $\geq$ 8 (1/dil)	100(95.1; 100.0)	559.6 (463.5; 675.7)
Anti-polio 3 $\geq$ 8 (1/dil)	100(95.1; 100.0)	432.6 (348.4; 537.1)

注 1)ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する中和抗体が 8 倍以上を有する被験者の割合

注 2)幾何平均抗体価

なお、初回接種(3 回)の間に、27 名が他の小児用ワクチン(DTaP、7vPnC、Hib)と同時接種されたが、安全性に対する影響は認められなかった。

2. 海外臨床試験

フィリピン無作為化非盲検比較試験^{2),3)}

フィリピン人小児 118 名を対象に、初回接種として生後 6、10、14 週齢に 3 回 (IPV25 試験²⁾)、追加接種として生後 15～18 か月齢に 1 回 (IPV26 試験³⁾) の計 4 回筋肉内接種した。

ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル(8 倍)以上の抗体保有率は、初回接種の 3 回目接種後ではいずれも 100%であった (114 名)。

追加接種前のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル(8 倍)以上の抗体保有率はそれぞれ 100.0%、98.2%、96.4%であったが、追加接種後(3 回目接種後 12～15 か月)ではいずれも 100%であった (111 名)。

追加接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する GMT は、追加接種前に比べて大きく上昇した。

【薬効薬理】

本剤を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続時間は長期にわたることが報告されている⁴⁾。また、本剤を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている^{4)~11)}。

【取り扱い上の注意】

使用前には、混濁、着色、異物の混入がないことを確認すること。

【包装】

0.5mL×1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)
- 2) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(初回接種))
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(追加接種))
- 4) Plotkin S., Vidor E. Polio Vaccine – Inactivated. In Vaccines, Fifth Edition. Edited by Stanley A. Plotkin, Walter A Orenstein and Paul Offit. WB Saunders Company, Orlando. 2007, 605-630.
- 5) Ogra PL, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. N Engl J Med 279:893–900, 1968.
- 6) Zhaori G, Sun M, Faden HS, Ogra PL. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. J Infect Dis 159:1018–1024, 1989.
- 7) Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. Amer J Dis Child 146:1320–1323, 1992.
- 8) Faden H, Modlin J, Thoms ML, McBeath AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291-1297, 1990.
- 9) Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 163:1–6, 1991.
- 10) Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, et al. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. J Infect Dis 192:2092–2098, 2005.

- 11) Adeniyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr 120:686–689, 1992.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

製造販売：

サノフィパスツール株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

【販売業者の氏名又は名称及び住所】

販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

急性灰白髄炎の予防

[設定根拠]

IPV の有効性評価のための真の臨床的エンドポイントは急性灰白髄炎の感染予防効果であるが、感染予防効果の評価には、ワクチン非接種群との比較が可能な試験で少なくとも数千例規模の被験者と複数年にわたる観察が必要であることから、本申請の臨床データパッケージには含んでいない。しかし、公表文献として IPV の感染予防効果を評価した大規模臨床研究から IPV の有効性について示されている（[\[Module 2.5.4.4\]](#)）。

IPV の感染予防効果のサロゲートエンドポイント（免疫原性）として、ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル（8 倍）以上の抗体保有率が広く使用されており、国内第Ⅲ相試験（IPV35 試験）を含む本 CTD で用いた全臨床試験においても同様に当該サロゲートエンドポイントを使用している。すなわち、本剤初回接種（3 回）又は追加接種後 1 ヶ月のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル（8 倍）以上の抗体保有率を主要な評価項目として用いた。また、免疫反応を検討するためにポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する幾何平均抗体価（GMT）及び幾何平均抗体価比（GMTR）についても副次評価項目として算出した（[\[Module 2.5.4.1.3\]](#)）。

IPV35 試験において、本剤を初回接種として 3～8 週間隔で 3 回皮下接種後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する発症防御レベル（8 倍）以上の抗体保有率は、すべて 100%であった。初回接種（3 回）後のポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する GMT は、接種前に比べて大きく上昇しており、ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する GMTR は、それぞれ 130.4、171.9 及び 208.3 であった（[\[Module 2.5.4.3.1\]](#)）。したがって、日本人小児において、本剤初回接種（3 回皮下单独接種）により高い免疫応答が確認された。また、IPV35 試験における免疫原性結果は、本剤を単独筋肉内接種及び本剤と DTap をそれぞれ別部位に同時に筋肉内併用接種した海外試験成績（IPV25 試験（B 群）及び E2I28 試験（B 群））とよく一致していた。

追加接種後の免疫原性については、IPV35 試験を実施中であるため当該試験では確認されていないが、本剤を単独筋肉内接種した海外試験（IPV26 試験）成績から（[\[Module 2.5.4.3.2.1\]](#)）、日本人小児においても高い免疫応答が期待できるものと考えられた。

1.8 添付文書案

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

本剤は、1982年7月にフランスで承認されて以降、IPV単価ワクチンのみならず多くの混合ワクチンの構成成分として世界中で使用されており、高くかつ首尾一貫した免疫原性と良好な安全性プロファイルが数多くの臨床試験で確認されている。

以上より、効能又は効果を「急性灰白髄炎の予防」と設定した。

2.2 「用法及び用量」（案）

通常、1回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。

[設定根拠]

IPV の D 抗原量について

[Module 2.5.3.2]項で述べたように、WHO において、1981 年の生物学的製剤の標準化に関する専門委員会、IPV の D 抗原量の新基準として 1 型 40 単位、2 型 8 単位、3 型 32 単位が検討され、Technical Report Series に現在の IPV 標準用量が明記されている。この抗原量は、IPV 単味でも DTaP との混合でも小児への 3 回の初回免疫により高い免疫原性を付与することが示されている。この IPV 標準用量の適切性は、IPV の単味及び IPV 混合ワクチンが導入された各国において野生型ポリオの発生が制御されている状況からも十分に検証できていると考える。

日本人小児に対する IPV 標準用量の適切性は、国内で実施された第Ⅲ相試験（IPV35 試験）において初回接種後（3 回）における高い免疫原性が確認されたことから示されている（[Module 2.5.4.5.1]）。

接種スケジュールについて

国内第Ⅲ相試験（IPV35 試験）では、生後 3～68 ヶ月（生後 3～8 ヶ月を推奨）の日本人小児を対象に、本剤を初回接種として 3～8 週間隔で 3 回皮下接種、及び追加接種として初回接種の 3 回接種を完了した 6～18 ヶ月後に皮下接種した。その結果、本剤初回接種（3 回皮下単独接種）により高い免疫応答が確認された。追加接種後の免疫原性については、IPV35 試験を実施中であるため当該試験では確認されていないが、初回接種を完了した生後 15～18 ヶ月時に本剤を筋肉内接種した海外試験（IPV26 試験）成績から（[Module 2.5.4.3.2.1]）、日本人小児においても高い免疫応答が期待できるものと考えられた。

なお、海外では筋肉内接種が広く実施されており、殆どの海外試験で用いられている接種経路である。しかし、国内では海外と異なり皮下接種が日常的に実施されており、国内試験（IPV35 試験 [Module 2.5.4.5.1]）においても皮下接種で行われた。このため、本剤単独接種後の免疫原性について接種経路の比較検討を国内 IPV35 試験（皮下接種）と海外 IPV25/26 試験（筋肉内接種）で行った。この結果、疼痛以外の皮下接種時の注射部位反応の発現率が筋肉内接種より高かったものの、免疫原性について、臨床的に意味のある相違は認められなかった（[Module 2.5.4.5.2]及び [Module 2.5.5.3.2.3]）。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、1回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。」と設定した。

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 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

[設定根拠]

企業中核データシート（CCDS）、「予防接種実施規則」および「予防接種施行規則」に基づき、本剤の接種上の注意を設定した。

【接種上の注意の設定根拠】

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。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者[2. 重要な基本的注意(5)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期の予防接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、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。
- (4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。
- (5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

3. 副反応

国内臨床試験において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）^{注1)}は、初回接種（3回）では74名中64名に見られた。初回接種（3回）後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（37.5℃以上）14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。

海外臨床試験（フィリピン^{2),3)}において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）は、初回接種（3回）では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種（3回）後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（38.0℃以上）10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。

(1) 重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (頻度不明^{注2)}) ……ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **けいれん** (1.4%^{注3)}) ……けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注3)}	10～20%未満 ^{注3)}	1～10%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症				過敏症反応、発疹、じん麻疹
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結
精神神経系	易刺激性、傾眠	異常号泣		激越、頭痛、錯感覚
消化器		嘔吐、食欲不振	下痢	
血液				リンパ節症
その他		発熱		関節痛、筋肉痛

注1) 国内臨床試験¹⁾において定義された特定反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性）

注2) 海外で報告が認められている。

注3) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績(74例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 本剤は 0.5mL の 1 用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

[設定根拠]

本剤の臨床試験で得られた安全性の成績、企業中核データシート（CCDS）、「予防接種実施規則」および「予防接種施行規則」に基づき、本剤の接種上の注意を設定した。

IMOVAX POLIO[®] subcutaneousウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
不活化ポリオワクチン
(ソークワクチン)生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品※

日本標準商品分類番号	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

イモバックスポリオ™皮下注

貯 法：凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

使用期限又は有効期間：製造日から3年(有効期限は外箱等に表示)

※ 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

〔接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)〕
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

〔製法の概要および組成・性状〕

1. 製法の概要

本剤は、3種類の血清型のポリオウイルス(1型：Mahoney株、2型：MEF-1株及び3型：Saukett株)を型別にVero細胞(サル腎細胞由来)で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤としてM-199ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシの血液成分(血清)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を含む培地及びブタ脾臓由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 組 成

本剤は、1シリンジ中に下記の成分・分量を含有する。

成 分	1シリンジ(0.5mL)中の分量
有効成分	
不活化ポリオウイルス1型	40DU ¹⁾
不活化ポリオウイルス2型	8DU ¹⁾
不活化ポリオウイルス3型	32DU ¹⁾
添加物	
フェノキシエタノール	2.5 μL
無水エタノール	2.5 μL
ホルマリン	12.5 μg ²⁾
M-199ハンクス	0.40mL以下 ³⁾
ポリソルベート80	21 μg以下 ⁴⁾
pH調節剤	適量

1) DU：D抗原単位

2) ホルムアルデヒド換算量

3) 本剤はM-199ハンクスを用いて0.5mLに合わせる。0.40mLはM-199ハンクス溶液として理論上の最大値。

4) 理論上の最大量

3. 性 状

無色澄明の液

pH：6.8～7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.5～1.6

〔効 能・効 果〕

急性灰白髄炎の予防

〔用 法・用 量〕

通常、1回0.5mLずつを3回以上、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

初回免疫については、生後3か月から初回接種を開始し、3週間以上の間隔をおいて3回接種する。なお、国内臨床試験を実施中のため、4回接種(追加免疫)後の有効性及び安全性は現時点では確立していない(【臨床成績】の項参照)。

(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、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

〔接種上の注意〕

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、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。

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者[2. 重要な基本的注意(5)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べる。
- (3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、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。
- (4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシ由来、本剤の製造工程で希釈、除去工程(精製及びろ過)を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。
- (5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。

3. 副反応

国内臨床試験¹⁾において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)²⁾は、初回接種(3回)では74名中64名に見られた。初回接種(3回)後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(37.5℃以上)14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。

海外臨床試験(フィリピン^{2),3)})において、本剤接種後7日間の特定反応(注射部位及び全身)は、初回接種(3回)では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種(3回)後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱(38.0℃以上)10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明²⁾)・・・ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) けいれん(1.4%^{注3)})…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
(2) その他の副反応

種 類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注3)}	10～20%未満 ^{注3)}	1～10%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症				過敏症反応、 発疹、じん麻疹
局所症状 (注射部位)	紅斑、腫脹		疼痛、発疹	硬結
精神神経系	易刺激性、 傾眠	異常号泣		激越、頭痛、 錯感覚
消化器		嘔吐、食欲 不振	下痢	
血 液				リンパ節症
その他		発熱		関節痛、筋 肉痛

注1) 国内臨床試験¹⁾において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性)

注2) 海外で報告が認められている。

注3) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績(74例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 本剤は0.5mLの1用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

〔臨 床 成 績〕

1. 国内臨床試験

国内臨床試験¹⁾において、生後3～68か月齢(生後3～8か月齢を推奨)の日本人小児74名を対象に、本剤0.5mLを皮下接種した。接種スケジュールは、初回接種として3～8週間隔で3回、追加接種として初回接種終了後6～18か月に1回接種とした。なお、追加接種については現在実施中のため、初回接種の結果を示した。

初回接種の3回目接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、いずれも100%であり、いずれの抗原に対しても高かった。ポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、1回目接種前ではそれぞれ2.2、3.3、2.1であったが、3回目接種後ではそれぞれ291.9、559.6、432.6であり、いずれの抗原に対しても1回目接種前と比較して3回目接種後には大きく上昇した。

免疫原性結果(国内臨床試験、初回接種)

ポリオウイルス血清型	初回接種後1か月の8倍 以上の抗体保有率 ^{注1)} (%) (95%信頼区間)	GMT ^{注2)} (95%信頼区間)
	N = 74	N = 74
Anti-polio 1 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	291.9(242.1;351.8)
Anti-polio 2 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	559.6(463.5;675.7)
Anti-polio 3 $\geq$ 8(1/dil)	100(95.1;100.0)	432.6(348.4;537.1)

注1) ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体が8倍以上を有する被験者の割合

注2) 幾何平均抗体価

なお、初回接種(3回)の間に、27名が他の小児用ワクチン(DTaP、7vPnC、Hib)と同時に接種されたが、安全性に対する影響は認められなかった。

2. 海外臨床試験

フィリピン無作為化非盲検比較試験^{2),3)}

フィリピン人小児118名を対象に、初回接種として生後6、10、14週齢に3回(IPV25試験²⁾)、追加接種として生後15～18か月齢に1回(IPV26試験³⁾)の計4回筋肉内接種した。

ポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、初回接種の3回目接種後ではいずれも100%であった(114名)。

追加接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、追加接種前に比べて大きく上昇した。

〔薬 効 薬 理〕

本剤を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続時間は長期にわたることが報告されている⁴⁾。また、本剤を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている^{4)～11)}。

〔取扱い上の注意〕

使用前には、混濁、着色、異物の混入がないことを確認すること。

〔包 装〕

0.5mL×1シリンジ

〔主 要 文 献〕

- 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(初回接種))
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(追加接種))
- Plotkin S, Vidor E. Polio Vaccine – Inactivated. In Vaccines, Fifth Edition. Edited by Stanley A. Plotkin, Walter A Orenstein and Paul Offit. WB Saunders Company, Orlando. 2007, 605-630.
- Ogra PL, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. N Engl J Med 279:893-900, 1968.
- Zhaori G, Sun M, Faden HS, Ogra PL. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. J Infect Dis 159:1018-1024, 1989.
- Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. Amer J Dis Child 146:1320-1323, 1992.
- Faden H, Modlin J, Thoms ML, McBeath AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291-1297, 1990.
- Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 163:1-6, 1991.
- Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, et al. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. J Infect Dis 192:2092-2098, 2005.
- Adenyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr 120:686-689, 1992.

〔文 献 請 求 先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ・アベンティス株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売元(輸入)

サノフィパスツール株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR



販売元

サノフィ・アベンティス株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

イモバックスポリオ皮下注

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

生物学的製剤基準案における「基準名」を「不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）」とする。

イモバックスポリオ皮下注

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	記載できない
構造式	記載できない
効能・効果	急性灰白髄炎の予防
用法・用量	通常、1回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：不活化ポリオワクチン（ソークワクチン） 製剤：イモバックスポリオ皮下注 有効成分・分量：1 シリンジ（0.5 mL）中 不活化ポリオウイルス 1 型：40 DU 不活化ポリオウイルス 2 型：8 DU 不活化ポリオウイルス 3 型：32 DU

毒性

単回投与試験

動物種	投与経路	概略の致死量 (mL/kg)*	主な所見
マウス	腹腔内	♂ : > 25	特記すべき所見なし
	皮下	♀ : > 25	特記すべき所見なし
モルモット	腹腔内	♂ : > 16.7	特記すべき所見なし
	皮下	♀ : > 16.7	特記すべき所見なし

*マウスは 0.02kg、モルモットは 0.3kg として計算した。

反復投与試験

動物種	投与期間	投与経路	投与用量 (mL/kg/回)#	無毒性量 (mL/kg)	主な所見
マウス	12 週間(週 1 回)	皮下	0、5、10	♂ : 10 ♀ : 10	特記すべき所見なし
イヌ	8 週 間 (5 日に 1 回 投与)	皮下	0、0.07、0.7	♂ : 0.7 ♀ : 0.7	特記すべき所見なし

#マウスは 0.02kg、イヌは 7 kg として計算した。

副作用

国内臨床試験において、特定注射部位反応（各接種後 7 日までに見られた注射部位の副反応）が見られた被験者の割合は 71.6%（53/74 名）であった。最も多く見られた事象は紅斑で 66.2%（49/74 名）に見られた。続いて腫脹及び疼痛がそれぞれ 37.8%（28/74 名）及び 8.1%（6/74 名）であった。特定全身反応（各接種後 7 日までに見られた全身の副反応）が見られた被験者の割合は、58.1%（43/74 名）であった。発熱（腋窩体温 37.5℃以上）、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性の発現率は、それぞれ、14.9%、18.9%、17.6%、29.7%、12.2% 及び 32.4%であった。

上記以外で、各接種後 20 日までに見られた副反応は注射部位発疹及び下痢で、それぞれ 1.4%（1/74 名）及び 2.7%（2/74 名）だった。また初回接種終了後に見られた副反応は痙攣 1.4%（1/74 名）のみだった。

会社

サノフィパスツール株式会社 製剤：輸入

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)
販売名：	イモバックスポリオ皮下注
申請者：	サノフィパスツール株式会社
効能・効果：	本剤は、急性灰白髄炎の予防に使用する。
用法・用量：	初回接種：通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に接種する。 追加接種：通常、初回接種後 6 ヶ月以上の間隔をおいて(標準として初回接種終了後 12 ヶ月から 18 ヶ月までの間に)、0.5mL を皮下に接種する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 ^{注1)}	☒ 使用 ^{注2)} ☐ 不使用
指定の案*	☐ 該当せず・ ☐ 生物由来製品・ ☐ 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準(1)において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準(1)に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

* 事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	Vero 細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	食用に供する動物又は臨床検査により正常であると判定された動物から製造されている。セルバンクで必要とされる試験を実施する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ウイルス等の不活化及び除去を目的とした工程は無いが、製造工程においてウイルスは不活化される。
製造工程の概要(フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	[原料の製造工程での結果] 実施していない [製品の製造工程での結果] 別添 2 参照

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

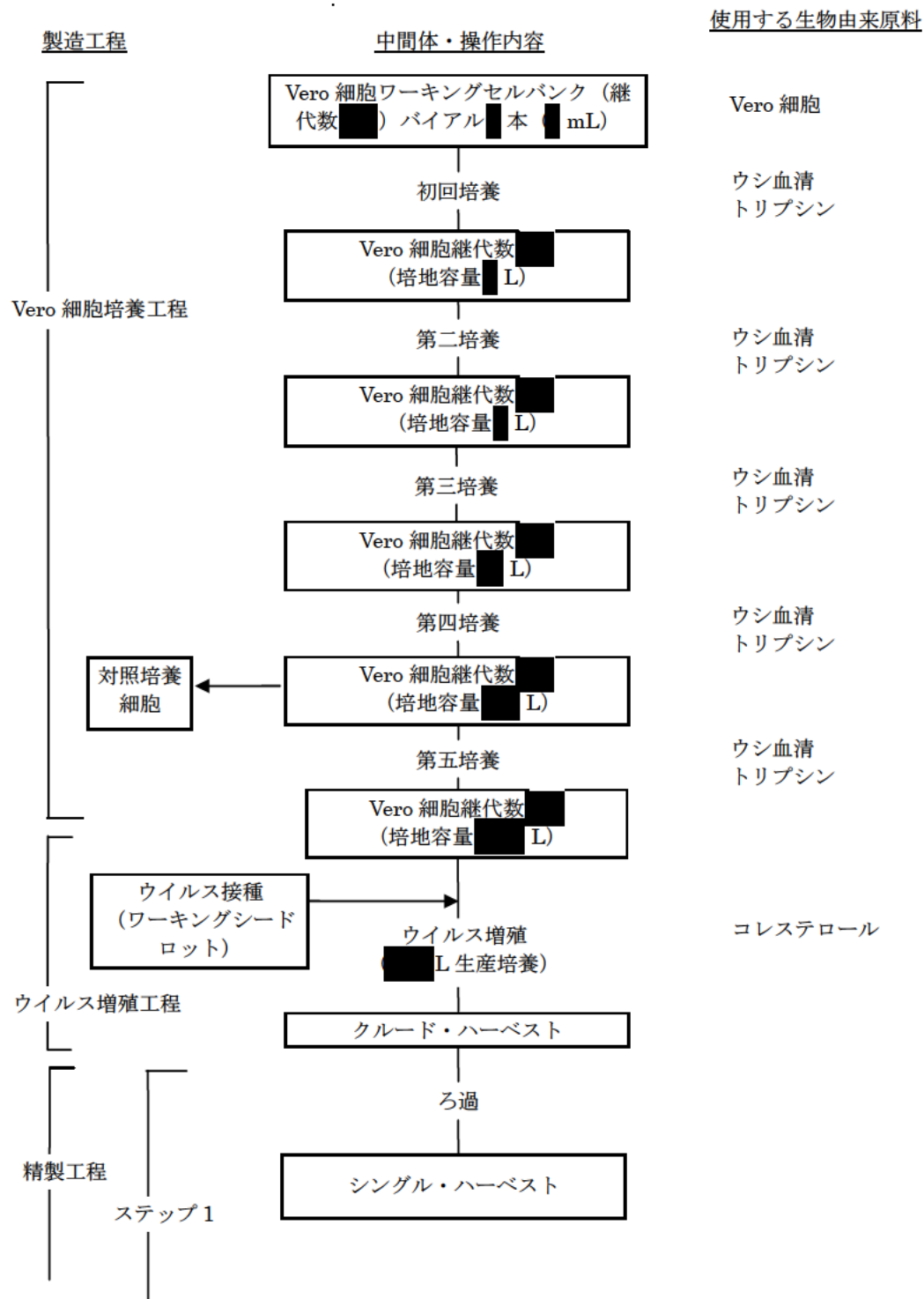
使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	ウシ血清 (ウシ、血液)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	食用に供する動物又は臨床検査により正常であると判定された動物から製造されている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	25 kGy の γ 線処理。また、製造工程においてウイルスは不活化される。
製造工程の概要 (フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	【原料の製造工程での結果】 ウイルス混入否定試験により、ウシウイルス (ウシウイルス性下痢症ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス及びウシ伝染性鼻気管支炎ウイルス) フリーの確認、オーストラリア産血清については、アカバネウイルスフリーであることを確認している。ウイルスクリアランス試験により、γ 線処理前後におけるウシ血清に対してウシウイルスフリーであることを確認している。 【製品の製造工程での結果】 別添 2 参照

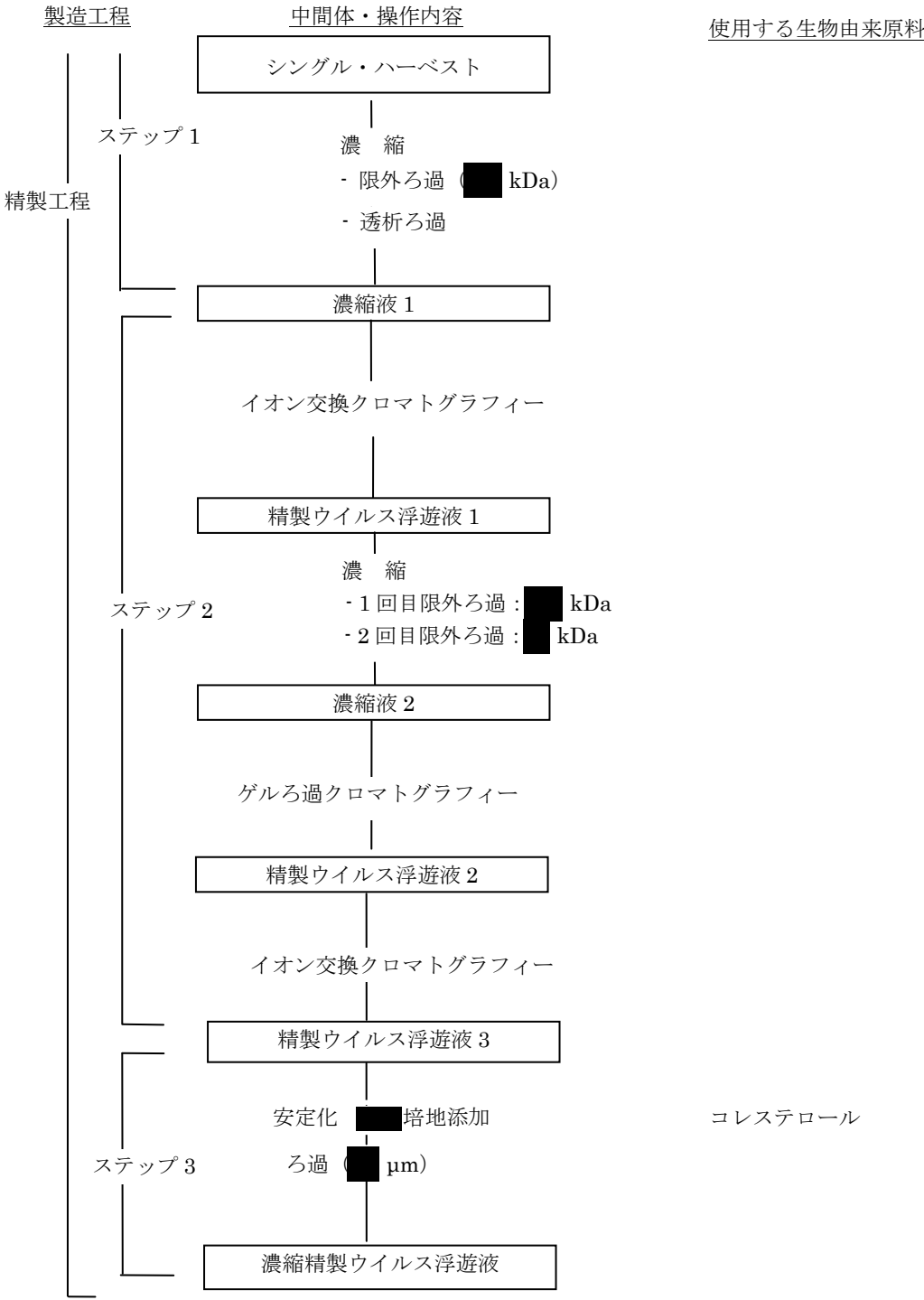
別紙様式2

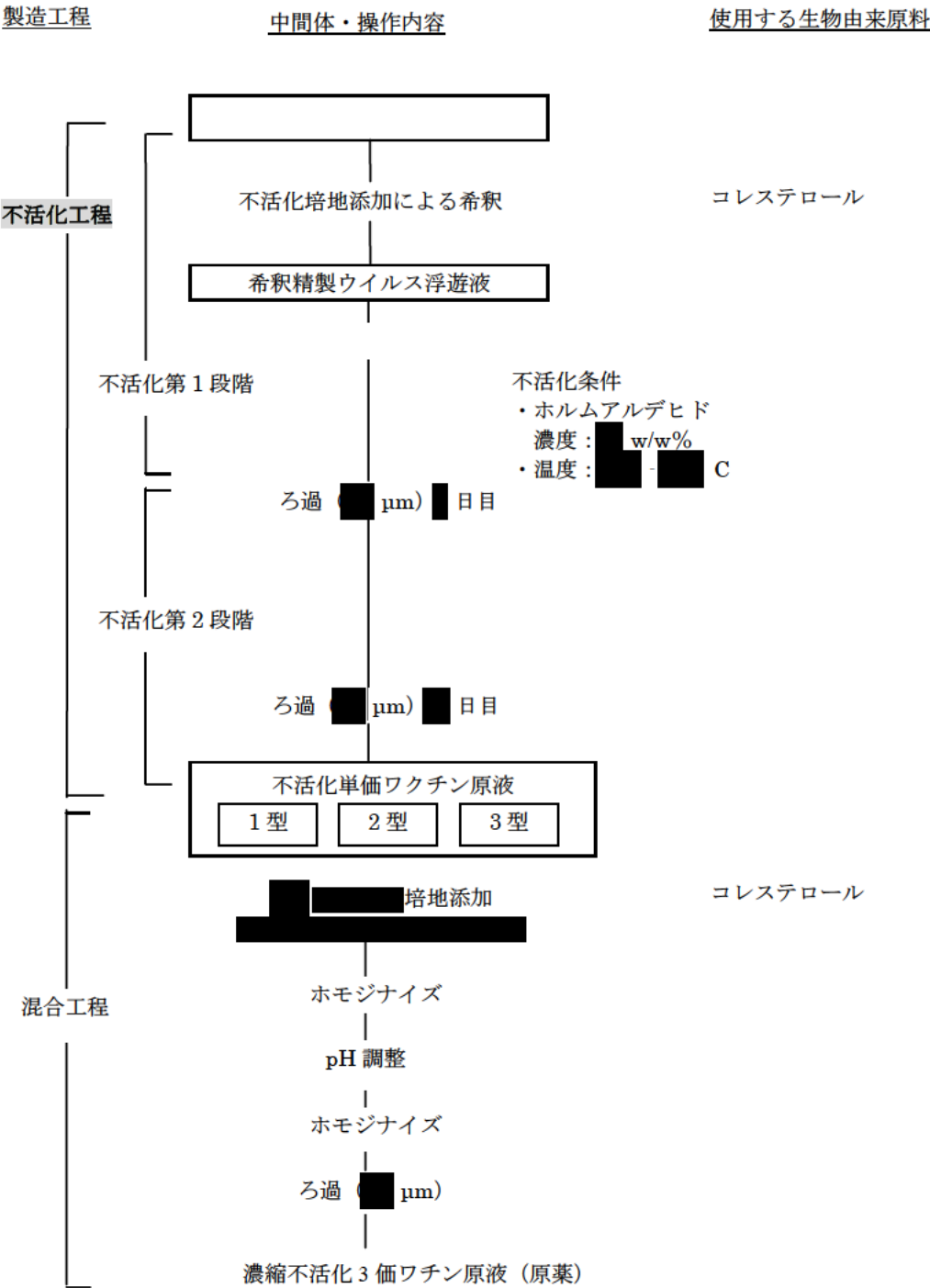
使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	コレステロール(羊毛)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☒ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	食用に供する動物又は臨床検査により正常であると判定された動物から製造されている。生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	破壊的なアルカリ処理、蒸気及び有機溶媒処理を含む過度な条件で処理。
製造工程の概要(フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	[原料の製造工程での結果] 実施していない [製品の製造工程での結果] 別添 2 参照

別紙様式2

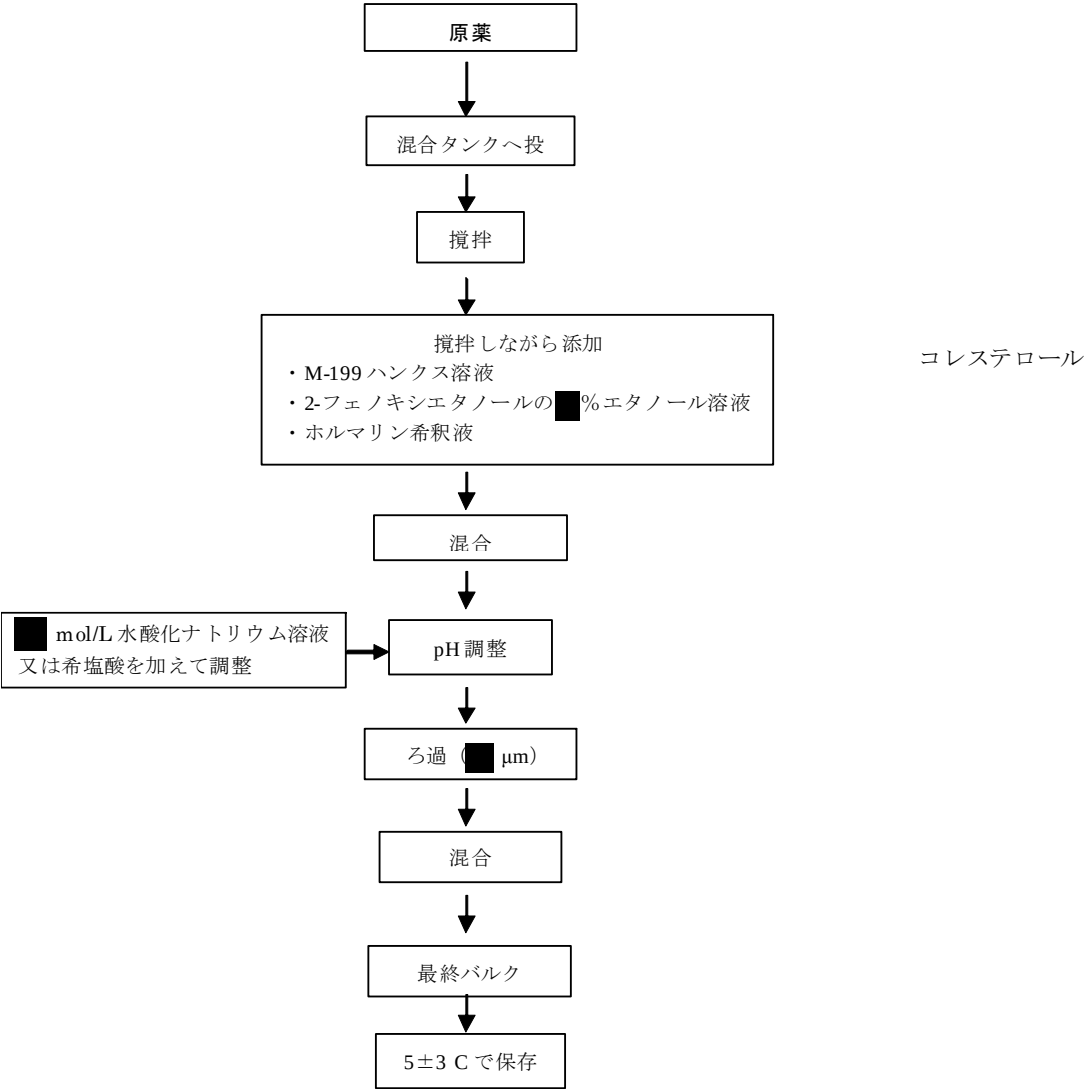
使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	トリプシン(ブタ膵臓)
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	食用に供する動物又は臨床検査により正常であると判定された動物から製造されている。生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	35 kGy 以上の γ 線処理。また、製造工程においてウイルスは不活化される。
製造工程の概要(フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	[原料の製造工程での結果] ブタウイルス(ペスチウイルス及びパルボウイルス)を用い、ウイルスクリアランス試験を実施している。 [製品の製造工程での結果] 別添 2 参照







使用する生物由来原料



製品の製造工程でのウイルスクリアランス試験

モデルウイルスを使用したウイルスクリアランス試験を実施し、精製工程及び不活化工程において外来性ウイルスが除去できることを確認した。以下に結果を記載する。

(1) 不活化工程におけるホルムアルデヒド処理の妥当性

縮小スケールにおいて、不活化前の3型ポリオウイルス浮遊液及び不活化後の3型ポリオウイルス浮遊液に3型ポリオウイルスを添加した液につき、 $\blacksquare$ 倍希釈のホルマリンを加え、 $\blacksquare \pm \blacksquare$ ℃で $\blacksquare$ 日間不活化処理した。このときの結果表1に示す。この結果より、不活化前のウイルス浮遊液、不活化後のウイルス浮遊液にウイルスを添加した液のいずれも同様の不活化効果が認められることが確認できた。

表 1 - 3 型ポリオウイルス浮遊液のウイルスクリアランス試験の結果

	不活化前のウイルス浮遊液 ¹⁾	不活化後のウイルス浮遊液にポリオウイルスを添加した液 ²⁾
試験スケール	$\blacksquare$ mL	$\blacksquare$ mL
ホルムアルデヒド添加後のウイルスカ価 (PFU/mL)		
添加時	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$
$\blacksquare$ 時間後	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$
$\blacksquare$ 時間後	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$
$\blacksquare$ 時間後	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$	$\blacksquare \pm \blacksquare \times \blacksquare$
$\blacksquare$ 日後	$< \blacksquare$	$< \blacksquare$
$\blacksquare$ 日後	$< \blacksquare$	$< \blacksquare$
Reduction Factor (log 値)		
平均値	> 7.65	> 6.24
95%信頼区間の下限	$\blacksquare$	$\blacksquare$
95%信頼区間の上限	$\blacksquare$	$\blacksquare$

1) 実生産ロットの濃縮精製ウイルス浮遊液 (3 型) を採取した

2) 実生産ロットの不活化単価ワクチン原液 (3 型) に、実生産ロットの 3 型ウイルスを添加した

次に、不活化後の3型ポリオウイルス浮遊液にウシウイルス性下痢症ウイルス（BVDV）、シミアンウイルス40（SV40）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びヒトライノウイルス14（HRV）をそれぞれ添加し、■■■■倍希釈のホルマリンを加え、■■±■℃で■■日間不活化処理した。その結果、表2に示すように不活化は効果的に行われていた。

表2 - 各種ウイルスを添加したときのウイルスクリアランス試験の結果

	添加したウイルス			
	BVDV	SV40	PRV	HRV
試験スケール	■■■■ mL	■■■■ mL	■■■■ mL	■■■■ mL
ホルムアルデヒド添加後のウイルスカ価（PFU/mL）				
添加時	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■
■ 分後	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	—	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	—
■ 時間後	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■
■ 時間後	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	—	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	—
■ 時間後	< ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■
■ 時間後	< ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	< ■■■■	< ■■■■
■ 日後	—	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	< ■■■■	< ■■■■
■ 日後	< ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	< ■■■■	< ■■■■
■ 日後	< ■■■■	■■■■ ± ■■■■ × ■■■■	< ■■■■	< ■■■■
Reduction Factor（log 値）				
平均値	> 5.50	4.15	> 4.45	> 5.07
95%信頼区間の下限	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
95%信頼区間の上限	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

実生産ロットの濃縮精製ウイルス浮遊液（3型）に各種ウイルスを添加した

—：測定せず

(2) ウイルス減少率

ヒトレトロウイルスのモデルウイルスとして HIV-1 (株) 及び HIV-2 (株) を用い、不活化工程での経時的なウイルス減少率を検討した。3 型ポリオウイルス浮遊液とホルマリンの混合液に、それぞれモデルウイルスを添加し、℃ で不活化処理を行い、kill curve によりウイルスの力価を測定した。その結果を表 3 及び表 4 に示す。HIV-1、HIV-2 いずれのウイルスも加温 (℃) とホルマリンを合わせた不活化処理は効果的であり、処理 日 後ではウイルスが検出されず、添加した全てのウイルスが不活化された。Reduction Factor は、HIV-1 が 4.50 以上、HIV-2 が 4.35 以上であった。

表 3 - HIV-1 を添加したときの Infectivity Reduction (log 値)

不活化処理時間	対照液 (ホルマリンなし)		ホルマリン ± ℃
	± ℃	± ℃	
開始時			
分	—	—	
時間	—	—	
時間	—	—	
時間	—	—	
日			≤ ≤ (NDV)
日			≤ ≤ (NDV)
日	—	—	≤ ≤ (NDV)
日		≤ (NDV)	≤ ≤ (NDV)
日		≤ (NDV)	≤ ≤ (NDV)

— : 測定せず NDV : ウイルスを検出せず

表 4 - HIV-2 を添加したときの Infectivity Reduction (log 値)

不活化処理時間	対照液（ホルマリンなし）		ホルマリン ■ ± ■ °C
	■ ± ■ °C	■ ± ■ °C	
開始時	■		■
■ 分	—	—	■
■ 時間	—	—	■
■ 時間	—	—	■
■ 時間	—	—	■
■ 日	■	■	≤ ■ ≤ ■ (NDV)
■ 日	■	■	≤ ■ ≤ ■ (NDV)
■ 日	—	—	≤ ■ ≤ ■ (NDV)
■ 日	■	≤ ■ (NDV)	≤ ■ ≤ ■ (NDV)
■ 日	■	≤ ■ (NDV)	≤ ■ ≤ ■ (NDV)

—：測定せず NDV：ウイルスを検出せず

(3) 精製工程における逆転写酵素のクリアランス

シングル・ハーベストから濃縮精製ウイルス浮遊液を得るまでの工程における中間体の逆転写酵素活性を高感度逆転写酵素活性試験法（PERT）法により半定量し、工程中のどのステップが逆転写酵素活性の除去に効果的であるかを検討した。3 型の濃縮精製ウイルス浮遊液を得るまでの各中間体における逆転写酵素活性の有無を表 5 に示す。濃縮液 2 では ■ 倍希釈まで逆転写酵素活性は陽性であったが、精製ウイルス浮遊液 2 では陰性となった。この結果より、ゲルろ過クロマトグラフィーが逆転写酵素及び逆転写酵素様分子の除去に有効であると考えられた。

以上の結果から、不活化処理を含む製造工程において、効果的にウイルスが除去/減少できることが示された。

表 5 - 精製工程における逆転写酵素活性の除去

工程	濃縮工程	精製工程							不 活 化 工 程 へ
		ステップ 1 （ イオン交換クロマトグラフィー）	ステップ 2 （限外ろ過）	ステップ 3 （ゲルろ過クロマトグラフィー）	ステップ 4 （ イオン交換クロマトグラフィー）		ステップ 5 （ 培地添加、ろ過）		
中間体 （検体）	ろ過後の シングル・ ハーベスト	濃縮液 1	精製ウイルス浮遊液 1	濃縮液 2	Peak A 	精製ウイルス浮遊液 2	Peak B 	精製ウイルス浮遊液 3	濃縮精製ウイルス浮遊液
 	－	＋ （ ）	－	＋ （≥ ）	－	－	＋ （ ）	－	－
 	＋ （ ）	＋ （ ）	－	＋ （ ）	－	－	＋ （ ）	－	－
 	－	＋ （ ）	－	＋ （ ）	－	－	＋ （ ）	－	－
 	－	＋ （ ）	－	＋ （ ）	＋ （ ）	－	＋ （ ）	－	－
 	－	－	－	＋ （ ）	－	－	＋ （ ）	－	－
容量（L）	 	 	 	 	 	 	 	 	
結果	＋ （ ）	＋ （ ）	－	＋ （ ）	＋	－	＋	－	－

—：陰性 +：陽性 () 内の数字は陽性を示した検体の最大希釈。例えば、 10^{-1} は検体を 10 倍まで希釈しても陽性を認めるという意味である。

1.12 添付資料一覧
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

サノフィパスツール株式会社

イモバックスポリオ皮下注

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2.S 原薬

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S Drug Substance		-	Marcy l'Etoile	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-1	3.2.P Drug Product		-	Marcy l'Etoile	社内資料	評価資料
3.2.P-2	3.2.P.5.6 不溶性異物の規格及び試験方法の妥当性		2000 ~ 2000	サノフィ・アベンティス 株式会社 川越工場	社内資料	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A-1	3.2.A Appendices		-	-	社内資料	評価資料

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.3-1	Salk J, van Wezel AL, Stoeckel P, van Steenis G, Schlumberger M, Meyran M et al. Theoretical and practical considerations in the application of killed poliovirus vaccine for the control of paralytic poliomyelitis. Dev Biol Stand 1981;47:181-198.
3.3-2	Yasumura Y, Kawakita Y. Studies on SV40 virus by tissue culture. Nippon Rinsho Jpn J Clin Med 1963;21:1201-1215.
3.3-3	Terasima T and Yasukawa M. Biological properties of Vero cells derived from the present stock. In: Simizu B and Terasima T, Editors, Vero cells: origin, properties and biomedical applications, Department of Microbiology, School of Medicine, Chiba University 1988:32-35.
3.3-4	Cell substrates for biologicals production: factors affecting acceptability. J.C. Petriciani (Lake Placid). Advances in experimental medicine and biology, 118: 9-22.
3.3-5	Present state and developments in the production of inactivated poliomyelitis vaccine. A.L. van Wezel. Dev. Biol. Standard., 47: 7-13.
3.3-6	Reassessment of inactivated poliomyelitis vaccine. S. Karger, 1981, Dev. Biol. Standard.,47.
3.3-7	The large scale cultivation of Vero cells in microcarrier culture for virus vaccine production preliminary results for killed poliovirus vaccine. B.J. Montagnon et al. Dev. Biol. Standard., 47: 55-64.
3.3-8	Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. J.E. Salk et al. American J. Public Health, 1954; 44: 563-570.
3.3-9	Residual Vero cell DNA and inactivated polio vaccine: detection by DNA-DNA molecular hybridisation. B.J. Montagnon. In vitro Cellular and Developmental biology, 6.
3.3-10	Theoretical practical considerations in the application of killed poliovirus vaccine for the control of paralytic poliomyelitis. Salk et al. Dev. Biol. Standard., 47: 181-198, (S. Karger, Basel - 1981).
3.3-11	Test of residual formaldehyde content. Nash T., Biochem. J., The Colorimetric Estimation of Formaldehyde by means of the Hantzsch Reaction, 1953, 55 (416-421).
3.3-12	Test of protein content. Lowry O.M., Rosebrough N.J., Randall R., Protein measurement with the Folin Phenol reagent, J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275.

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1.1-1	Injectable, inactivated poliomyelitis vaccine vero cell line toxico-pharmacological expertise		Report finalized at 19		社内資料	参考資料
4.2.1.1-2	Special Rat Immunogenicity Study		20 ~ 20	Sanofi Pasteur QC laboratory	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.1-1	DTaP-IPV* のラットにおける単回皮下投与毒性試験 (試験番号 IF 325)		20 ~ 20		社内資料	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.2-1	DTaP-IPV* のラットにおける8週間間歇皮下投与毒性試験 (試験番号 IF 326)		20 ~ 20		社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.6-1	DTaP-IPV* のウサギにおける皮下投与局所刺激性試験 (試験番号 IF 327)		20 ~ 20		社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Goto N, Akama K. Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-absorbed tetanus toxoid. Microbiol Immunol 1982; 26(12): 1121-32.
4.3-2	Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E. Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey. Vaccine 2005; 23(11): 1359-67.
4.3-3	Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Steinhoff MC et al. Lack of consistent relationship between quality of aluminum in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. Vaccine 2002; 20(Suppl 3): S44-7.
4.3-4	Eickhoff TC, Myers M. Workshop summary. Aluminum in vaccines. Vaccine 2002; 20(Suppl 3): S1-4.
4.3-5	Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma)-clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. Histopathology 2006; 48(2): 182-88.

* 新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

4.3-6	Modlin JF. Mucosal immunity following oral poliovirus vaccine and enhanced potency inactivated poliovirus vaccine immunization. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1991;10(12):976-8.
4.3-7	Vidor E, Caudrelier P, Plotkin S. The place of DTP/eIPV vaccine in routine pediatric vaccination. <i>Rev Med Virol</i> 1994;4:261-77.
4.3-8	Muridin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. <i>Vaccine</i> 1996;14(8): 735-46.
4.3-9	Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen years experience with vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1997;16(3):312-22.
4.3-10	European Pharmacopoeia 7.0. Chapter 2.7.20. In vivo assay of poliomyelitis vaccine (inactivated) 2008; 225-6.
4.3-11	Gard S. Immuno-inactivation of poliovirus. <i>Arch Virol</i> 1957; 7(5): 449-60.

第5部の添付資料

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.1-1	Immunogenicity and Safety of Fractional Doses of sanofi pasteur's Inactivated Poliomyelitis Vaccine (IMOVAX Polio™) Administered Intradermally versus Full Doses of Inactivated Poliomyelitis Vaccine (IMOVAX Polio™) Administered Intramuscularly in Healthy Infants in The Philippines		2010～2011	フィリピン	社内資料	参考資料
5.3.5.1-2	Immunogenicity and Safety of Fractional Booster Dose of sanofi pasteur's Inactivated Poliomyelitis Vaccine (IMOVAX Polio) Administered Intradermally versus Full Booster Dose of Inactivated Poliomyelitis Vaccine (IMOVAX Polio) Administered Intramuscularly at 15 to 18 Months of Age in Healthy Toddlers in The Philippines		2010～2011	フィリピン	社内資料	参考資料
5.3.5.1-3	Immunogenicity and safety of Sanofi Pasteur's DTaP-IPV combined vaccine (TETRAXIM™) given as a three-dose primary vaccination in South Korean healthy infants, as compared to commercially available DTaP and IPV monovalent vaccines		2010～2011	韓国	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.3.5.1-4	Assessment of the Immunogenicity and Safety of the Sanofi Pasteur DTacP-IPV//PRP~T Combined Vaccine (PENTAXIM™), Administered at 6, 10, and 14 Weeks of Age and Followed by a Booster Dose at 18-19 Months of Age in Healthy Infants Included in Two Study Groups Receiving the Hepatitis B Monovalent Vaccine Either at 0, 6, and 14 Weeks of Age or at 6, 10, and 14 Weeks of Age		20~ 20	フィリピン	社内資料	参考資料
-----------	---	--	-----------	-------	------	------

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.2-1	Immunogenicity and Safety of the SP059 given subcutaneously as a three-dose primary and booster vaccination in Infants in Japan		20~ 実施中	日本	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2					社内資料	参考資料
5.3.5.2-3	Immunogenicity and Safety of the sanofi pasteur DTacPIPv//PRP~T Combined Vaccine (PENTAXIM™) Given as a Three-Dose Primary Vaccination at 2, 4, and 6 Months of Age and Followed by a Booster Dose at 18 to 19 Months of Age in Healthy Infants in Thailand. All Infants Receiving Recombinant Hepatitis B Vaccine at 0, 2, and 6 Months of Age.		20~ 20	タイ	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.4-1	Expert report on the clinical documentation		-	-	社内資料	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.6-1	Summary bridging report IPV (VERO)		2000～2000	フランス	社内資料	-
5.3.6-2	Periodic safety update report (1 year) IPV (VERO)		2000～2000	フランス	社内資料	-
5.3.6-3	Periodic safety update report (5 years) Inactivated Poliomyelitis Vaccine		1999～2000	フランス	社内資料	-
5.3.6-4	Rationale for modifying after safety profile review the Company Core Data Sheet of Inactivated Poliomyelitis Vaccine		-	-	社内資料	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7.1	試験症例一覧表
5.3.7.2	副作用症例一覧表
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Sabin AB: Poliomyelitis. In: Braude AI, Davis CE, Fiere J, editors. Infectious Diseases and medical Microbiology, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 1147-61.
5.4-2	Modlin JF. Mucosal immunity following oral poliovirus vaccine and enhanced potency inactivated poliovirus vaccine immunization. Pediatr Infect Dis J. 1991;Dec;10(12):976-8.
5.4-3	Vidor E, Caudrelier P, Plotkin S. The place of DTP/eIPV vaccine in routine pediatric vaccination. Rev Med Virol. 1994;4(4):261-77.
5.4-4	Muridin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. Vaccine. 1996;Jun;14(8): 735-46.
5.4-5	Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen years experience with vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1997;Mar;16(3):312-22.
5.4-6	Global Polio Eradication Initiative. Global Polio Eradication Initiative : strategic plan 2004-2008. 2003.
5.4-7	Update on vaccine-derived polioviruses. MMWR Weekly. 2006;Oct 13;55(40):1093-7.
5.4-8	Vaccine-derived polioviruses--update. Wkly Epidemiol Rec. 2006;Oct 20; 81(42):398-404.
5.4-9	Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol. 2005;59:587-635.

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソーワクチン）

5.4-10	Combiescu M, Guillot S, Persu A, Baicus A, Pitigoi D, Balanant J, et al. Circulation of a type 1 recombinant vaccine-derived poliovirus strain in a limited area in Romania. Arch Virol. 2007;152(4): 727-38.
5.4-11	Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Handsher R, Swartz T, Delpeyroux F, et al. Neurovirulent vaccine-derived polioviruses in sewage from highly immune populations. PLoS One. 2006;Dec 20;1:e69.
5.4-12	Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. Wkly Epidemiol Rec. 2003;Jul 11; 78(28):241-50.
5.4-13	WHO. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010;Jun 4;85(23):213-28.
5.4-14	Inactivated poliovirus vaccine following oral poliovirus vaccine cessation. Wkly Epidemiol Rec. 2006;Apr 14;81(15):137-44.
5.4-15	Nakano T. Japanese vaccinations and practices, with particular attention to polio and pertussis. Travel Med Infect Dis. 2011;Jul;9(4):169-75.
5.4-16	Kimura M, Hirayama M, Sakai H. Polio. In: Yobou Seshu-no Tebiki, 13th ed. Tokyo: Kindai Shuppan; 2011. p. 199-211.
5.4-17	Report of Japanese Polio Eradication Committee. 2002;July 30. Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1213-5b.html
5.4-18	Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, et al. A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan. Jpn J Infect Dis. 2010;May;63(3):216-7.
5.4-19	National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases - Annual Report 1997. Available from: http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Annual-E/1997/97-2E.html
5.4-20	Hao L, Toyokawa S, Kobayashi Y. Poisson-Model Analysis of the Risk of Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis in Japan between 1971 and 2000. Jpn J Infect Dis. 2008;Mar;61(2):100-3. Available from: http://www.nih.go.jp/JJID/61/100.pdf
5.4-21	Iwai M, Takizawa T, Nakayama T, Matsuura K, Yoshida H, Hasegawa S, et al. Evaluation of a two-dose administration of live oral poliovirus vaccine for wild and virulent vaccine-derived poliovirus type 1, 2, 3 strains in Japan. Scand J Infect Dis. 2008;40(3):247-53.
5.4-22	Sugieda M, Adachi S, Inayoshi M, Masuda T, Tsubota M, Mano H, et al. Intrafamilial Transmission of a Sabin 1-Related Poliovirus in Shizuoka Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis. 2006;Aug;59(4):277-8.
5.4-23	Shimizu H, Yoshida H, Utama A, Nakayama T, Saito T, Watanabe K, et al. Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 2002. Jpn J Infect Dis. 2003;Oct-Dec;56(5-6):218-9.
5.4-24	Horie H, Yoshida H, Matsuura K, Miyazawa M, Wakabayashi K, Nomoto A, et al. Isolation of vaccine-derived type 1 polioviruses displaying similar properties to virulent wild strain Mahoney from sewage in Japan. J Med Virol. 2002;Nov;68(3):445-51.
5.4-25	Yoneyama T, Sasagawa A, Kikuchi M, Noda N, Shinkawa N, Yoshida K, et al. Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 2001. Jpn J Infect Dis. 2002;Apr;55(2):57-8. Available from: http://www.nih.go.jp/JJID/LEC-138.html
5.4-26	Horie H, Yoshida H, Matsuura K, Miyazawa M, Ota Y, Nakayama T, et al. Neurovirulence of type 1 polioviruses isolated from sewage in Japan. Appl Environ Microbiol. 2002;Jan;68(1):138-42.
5.4-27	Yoneyama T, Yoshida H, Shimizu H, Yoshii K, Nagata N, Kew O, et al. Neurovirulence of Sabin 1-derived polioviruses isolated from an immunodeficient patient with prolonged viral excretion. Dev Biol (Basel). 2001;105:93-8.
5.4-28	Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine-inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2008. p. 605-29.
5.4-29	Minor PD. Antigenic structure of picornaviruses. Curr Top Microbiol Immunol 1990;161:121-54
5.4-30	Albrecht P, Enterline JC, Boone EJ, Klutch MJ. Poliovirus and polio antibody assay in HEp-2 and Vero cell cultures. J Biol Stand. 1983;Apr;11(2):91-7.
5.4-31	Boone EJ, Albrecht P. Conventional and enhanced plaque neutralization assay for polio antibody. J Virol Methods. 1983;Apr;6(4):193-202.

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.4-32	Wood DJ, Heath AB. Comparability of poliovirus neutralizing antibody tests. <i>Biologicals</i> . 1992;Dec;20(4):293-300.
5.4-33	Rezapkin G, Martin J, Chumakov K. Analysis of antigenic profiles of inactivated poliovirus vaccine and vaccine-derived polioviruses by block-ELISA method. <i>Biologicals</i> . 2005;Mar;33(1):29-39.
5.4-34	Ferguson M, Wood DJ, Minor PD. Antigenic structure of poliovirus in inactivated vaccines. <i>J Gen Virol</i> . 1993;Apr;74 (Pt 4):685-90.
5.4-35	Martin J, Crossland G, Wood DJ, Minor PD. Characterization of formaldehyde-inactivated poliovirus preparations made from live-attenuated strains. <i>J Gen Virol</i> . 2003;Jul;84(Pt 7):1781-8.
5.4-36	Kersten G, Hazendonk T, Beuvery C. Antigenic and immunogenic properties of inactivated polio vaccine made from Sabin strains. <i>Vaccine</i> . 1999;17(15-16):2059-66.
5.4-37	Herremans T, Reimerink JH, Kimman TG, van Der Avoort HG, Koopmans MP. Antibody responses to antigenic sites 1 and 3 of serotype 3 poliovirus after vaccination with oral live attenuated or inactivated poliovirus vaccine and after natural exposure. <i>Clin Diagn Lab Immunol</i> . 2000 Jan;7(1):40-4.
5.4-38	Rezapkin G, Neverov A, Cherkasova E, Vidor E, Sarafanov A, Kouliavskaya D, et al. Repertoire of antibodies against type 1 poliovirus in human sera. <i>J Virol Methods</i> . 2010;Nov;169(2):322-31.
5.4-39	Dragunsky EM, Ivanov AP, Wells VR, Ivshina AV, Rezapkin GV, Abe S, et al. Evaluation of immunogenicity and protective properties of inactivated poliovirus vaccines: a new surrogate method for predicting vaccine efficacy. <i>J Infect Dis</i> . 2004;Oct 15;190(8):1404-12.
5.4-40	Wood DJ, Heath AB, Sawyer LA. A WHO Collaborative study on assays of the antigenic content of inactivated poliovirus vaccines. <i>Biologicals</i> . 1995;Mar;23(1):83-94.
5.4-41	WHO The Immunological basis for immunization Series - Module 6: Poliomyelitis. WHO/EPI/GEN/93.16: 24. Available at: http://www.who.int/ihp/polio1993en.pdf
5.4-42	Lambert SM, Markel H. Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> . 2000;154:512-7.
5.4-43	Salk J, Cohen H, Fillastre C, Stoeckel P, Rey JL, Schlumberger M, et al. Killed poliovirus antigen titration in humans. <i>Dev Biol. Stand</i> . 1978;41:119-32.
5.4-44	Salk J, van Wezel AL, Stoeckel P, van Steenis G, Schlumberger M, Meyran M, et al. Theoretical and practical considerations in the application of killed poliovirus vaccine for the control of paralytic poliomyelitis. <i>Dev. Biol. Stand</i> . 1981;47:181-98.
5.4-45	Salk J, Stoeckel P, van Wezel AL, Lapinleimu K, van Steenis G. Antigen content of inactivated poliovirus vaccine for use in a one- or two-dose regimen. <i>Ann Clin Res</i> . 1982;Dec;14(5-6):204-12.
5.4-46	WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-second report. <i>World Health Organ Tech Rep Ser</i> . 1982;673:1-180.
5.4-47	Duchêne M. Production, testing and perspectives of IPV and IPV combination vaccines: GSK biologicals' view. <i>Biologicals</i> . 2006;Jun;34(2):163-6.
5.4-48	Van Wezel AL, van Steenis G, van der Marel P, Osterhaus AD. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. <i>Rev Infect Dis</i> . 1984;May-Jun;6 Suppl 2:S335-40.
5.4-49	Furesz J. Developements in the production and quality control of poliovirus vaccines -- Historical perspectives. <i>Biologicals</i> . 2006;Jun;34(2):87-90.
5.4-50	WHO Introduction of Inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. <i>Wkly Epidemiol Rec</i> . 2003;Jul 11;78(28): 241-50. Available at: http://www.who.int/immunization/wer7828polio_Jul03_position_paper.pdf
5.4-51	Sutter RW, Pallansch MA, Sawyer LA, Cochi SL, Hadler SC. Defining surrogate serologic tests with respect to predicting protective vaccine efficacy: poliovirus vaccination. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 1995;May 31;754:289-99.
5.4-52	Glezen WP. Effect of maternal antibodies on the infant immune response. <i>Vaccine</i> . 2003;Jul 28;21(24):3389-92.

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.4-53	Halperin SA, Davies HD, Baretto L, Guasparini R, Meekison W, Humphreys G, et al. Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen-month-old infants. <i>J Pediatr</i> . 1997;Apr;130(4):525-31.
5.4-54	Francis T Jr, Korns RF, Voight RB, Boisen M, Hemphill FM, Napier JA, et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. <i>Am J Public Health Nations Health</i> . 1955;May;45(5 Pt 2):1-51.
5.4-55	Melnick JL, Benyesh-Melnick M, Pena R, Yow M. Effectiveness of Salk vaccine. Analysis of virologically confirmed cases of paralytic and nonparalytic poliomyelitis. <i>JAMA</i> . 1961;Apr 1;175:1159-62.
5.4-56	Stoeckel P, Schlumberger M, Parent G, Maire B, van Wezel A, van Steenis G, et al. Use of killed poliovirus vaccine in a routine immunization program in West Africa. <i>Rev Infect Dis</i> . 1984;May-Jun;6 Suppl 2:S463-6.
5.4-57	Varughese PV, Carter AO, Acres SE, Furesz J. Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: impact of immunization strategies. <i>Can J Public Health</i> . 1989 Sep-Oct;80(5):363-8.
5.4-58	McBean AM, Thoms ML., Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. <i>Am J Epidemiol</i> . 1988;Sep;128(3): 615-28.
5.4-59	Langue J, Matisse N, Pacoret P, Undreiner F, Boissard F, Soubeyrand B; Pentavac study group. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. <i>Vaccine</i> . 2004;Mar 29;22(11-12):1406-14.
5.4-60	Mallet E, Matisse N, Mathieu N, Langue J, Boissard F, Soubeyrand B; Pentavac Study Group. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. <i>Vaccine</i> . 2004;Mar 29;22(11-12):1415-22.
5.4-61	Carlsson RM, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2002;Jun;21(6):535-41.
5.4-62	Gajdos V, Soubeyrand B, Vidor E, Richard P, Boyer J, Sadorge C, et al. Immunogenicity and safety of combined adsorbed low-dose diphtheria, tetanus and inactivated poliovirus vaccine (REVAXIS®) versus combined diphtheria, tetanus and inactivated poliovirus vaccine (DT Polio®) given as a booster dose at 6 years of age. <i>Hum Vaccin</i> . 2011;May;7(5):549-56.
5.4-63	Sanofi Pasteur, Study A3R22, data in file.
5.4-64	Sanofi Pasteur, Study TD517, data in file.
5.4-65	Guerra FA, Blatter MM, Greenberg DP, Pichichero M, Noriega FR;Pentacel Study Group.Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a pre-school booster dose: a randomized, clinical trial. <i>Pediatrics</i> . 2009;Jan;123(1):301-12.
5.4-66	Zinke M, Disselhoff J, the DTPa-HBV-IPV-110 and -111 study groups, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. <i>Human Vaccines</i> . 2010;6(2):189-93.
5.4-67	Bottiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. <i>Vaccine</i> . 1990;8(5):419-20.
5.4-68	Taranger J, Trollfors B, Knutsson N, Sundh V, Lagergard T, Ostergaard E. Vaccination of infants with a four-dose and a three-dose vaccination schedule. <i>Vaccine</i> . 1999;18(9-10):884-91.
5.4-69	Salk J. Persistence of immunity after administration of formalin-treated poliovirus vaccine. <i>Lancet</i> . 1960;2(7153):715-23.
5.4-70	Salk J. Are booster doses of poliovirus vaccine necessary? <i>Vaccine</i> . 1990;8(5):419-20.
5.4-71	Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines. <i>J Infect Dis</i> . 1993;168(2):452-4.

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.4-72	Black S, Friedland LR, Ensor K, Weston WM, Howe B, Klein NP. Diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccines given separately or combined for booster dosing at 4-6 years of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2008;27(4):341-6.
5.4-73	Rothstein EP, Kamiya H, Nii R, Matsuda T, Bernstein HH, Long SS, et al. Comparison of diphtheria-tetanus-two component acellular pertussis vaccines in United States and Japanese infants at 2, 4, and 6 months of age. <i>Pediatrics</i> . 1996;97(2):236-42.
5.4-74	Adenyi-Jones SC, Faden H, Ferdon MB, Kwong MS, Ogra PL. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. <i>J Pediatr</i> . 1992;120(5):686-9.
5.4-75	Linder N, Yaron M, Handsheer R, Kuint J, Birenbaum E, Mazkereth R et al. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. <i>J Pediatr</i> . 1995;127(1):128-30.
5.4-76	Sikora JP, Chlebna-Sokól D. Seroconversion after vaccination against pertussis, <i>Haemophilus influenzae</i> type b and poliomyelitis in preterm infants. <i>Przegl Lek</i> . 2003;60(11):699-703.
5.4-77	Klein NP, Gans HA, Sung P, Yasukawa LL, Johnson J, Sarafanov A, et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. <i>J Infect Dis</i> . 2010;201(2):214-22.
5.4-78	Vasquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination on low-birth-weight premature infants. <i>Acta Paediatr</i> . 2008;97(9):1243-9.
5.4-79	Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' responses to accelerated immunization. <i>Arch Dis Child</i> . 2005;90(4):338-41.
5.4-80	O'Shea TM, Dillard RG, Gillis DC, Abramson JS. Low rate of response to enhanced inactivated polio vaccine in preterm infants with chronic illness. <i>Clin Res Reg Aff</i> . 1993;10(1):49-57.
5.4-81	Barbi M, Bardare M, Luraschi C, Zehender G, Clerici Schoeller M, Ferraris G. Antibody response to inactivated polio vaccine (E-IPV) in children born to HIV positive mothers. <i>Eur J Epidemiol</i> . 1992;8(2):211-6.
5.4-82	Varon D, Handsheer R, Dardik R, Gitel S, Ra'anani P, Heim M, et al. Response of hemophilic patients to poliovirus vaccination: correlation with HIV serology and with immunological parameters. <i>J Med Virol</i> . 1993;40(2):91-5.
5.4-83	Sipila R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 1990;5(5):352-5.
5.4-84	Engelhard D, Handsheer R, Naparstek E, Hardan I, Strauss N, Aker M, et al. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 1991;8(4):295-300.
5.4-85	Ljungman P, Duraj V, Magnus L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 1991;7(2):89-93.
5.4-86	Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringdén O. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2004;34(12):1067-9.
5.4-87	Ihara T. General aspects of infectious diseases in children. <i>J Pediatr. Dermatol</i> . 2006;25(2):93-6.
5.4-88	Paul E. M. Fine. Herd Immunity: History, Theory, Practice. <i>Epidemiologic Reviews</i> . 1993;15(2): 265-302.
5.4-89	Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, MD, Bajanowski T, Corey T et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. <i>Pediatrics</i> . 2004;114:234-8.
5.4-90	Jorch G, Tapiainen T, Bonhoeffer J, Fischer TK, Heininger U, Hoet B, et al. Unexplained sudden death, including sudden infant death syndrome (SIDS), in the first and second years of life: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. <i>Vaccine</i> . 2007;25(31):5707-16.
5.4-91	Moon RY, Fu LY. Sudden infant death syndrome. <i>Pediatr Rev</i> . 2007;28(6):209-14.

1.12 添付資料一覧

SP059 - 不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

5.4-92	Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. Vaccine. 2007;25(2):336-40.
5.4-93	Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris-Llado J. : French Reference Centers for SIDS Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status: a case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2001;51(3):271-6.
5.4-94	CDC Poliomyelitis, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases P253, The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition (April 2011)
5.4-95	MC Bonnet, A Dutta, World wide experience with inactivated poliovirus vaccine Vaccine 26 (2008) 4978–4983
5.4-96	D. Antona, N. Leveque, J. J. Chomel, S. Dubrou, D. Levy-Bruhl, B. Lina. Surveillance of enteroviruses in France, 2000–2004. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007) 26:403–412

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.R	各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7.5	臨床検査値変動図