

DD-687

製造販売承認申請書 添付資料

第 2 部 (モジュール 2)

CTD の概要 (サマリー)

2.7.4 臨床的安全性

北里第一三共ワクチン株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性	1
目 次	2
表 目 次	5
略号と用語の定義	10
1 医薬品への曝露	11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	11
1.1.1 背景及び概観	11
1.1.2 安全性評価に使用した試験.....	11
1.1.3 評価方法.....	13
1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義.....	13
1.1.3.2 安全性データの収集方法	14
1.1.3.3 データ解析	18
1.2 全般的な曝露状況	20
1.2.1 被験者の内訳	20
1.2.1.1 小児.....	20
1.2.1.2 成人.....	22
1.2.2 曝露状況.....	22
1.2.2.1 小児.....	22
1.2.2.2 成人.....	26
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	26
1.3.1 小児.....	26
1.3.2 成人.....	28
2 有害事象	30
2.1 有害事象の解析.....	30
2.1.1 比較的によく見られる有害事象.....	34

2.1.1.1	即時性有害事象／即時性副反応	34
2.1.1.2	特定有害事象／特定副反応	34
2.1.1.3	非特定有害事象／非特定副反応	53
2.1.2	死亡	76
2.1.3	その他の重篤な有害事象	76
2.1.4	その他の重要な有害事象	92
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	94
2.2	個別有害事象の文章による説明	94
3	臨床検査値の評価	95
3.1	小児	95
3.2	成人	95
4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	96
4.1	小児	96
4.2	成人	96
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	97
5.1	薬物相互作用	97
5.1.1	Hib との同時接種	97
5.1.1.1	特定全身性有害事象	101
5.1.1.2	特定全身性副反応	105
5.2	妊娠及び授乳時の使用	110
5.3	過量接種	110
5.4	薬物乱用	110
5.5	離脱症状及び反跳現象	110
5.6	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	110
6	市販後データ	111
6.1	本剤の製造販売後データ	111
6.2	IPV の製造販売後データ	111

6.2.1	曝露数	112
6.2.2	製造販売後の安全性プロファイル.....	112
6.2.3	注目すべき有害事象	115
6.2.3.1	痙攣で発熱を伴うもの・伴わないもの	115
6.2.3.2	アナフィラキシー反応・過敏症反応	115
6.2.4	他の注目すべき事象	116
6.2.4.1	致死的症例	116
6.2.4.2	妊娠中あるいは授乳中の曝露	118
6.2.4.3	誤使用及び過量接種	118
6.2.4.4	ワクチン接種の効果不良	120
6.2.5	結論	121
6.3	DTaP の製造販売後データ	121
6.3.1	曝露数	121
6.3.2	製造販売後の安全性プロファイル.....	121
参 考 文 献		124
7	付 録	125

表 目 次

表 1 - 臨床的安全性を評価した試験及び進行状況の一覧	11
表 2 - 有害事象の評価項目、定義及び観察期間（A-J201 試験、A-J301 試験）	13
表 3 - 特定注射部位有害事象の用語及び重症度基準（A-J201 試験、A-J301 試験）	15
表 4 - 特定全身性有害事象の用語及び重症度基準（A-J201 試験、A-J301 試験）	15
表 5 - 非特定有害事象の重症度基準（A-J201 試験、A-J301 試験）	17
表 6 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）	20
表 7 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）	21
表 8 - DTaP-IPV の接種回別での曝露被験者数 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）	22
表 9 - 各治験ワクチンの接種回別での曝露被験者数 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）	23
表 10 - 接種間隔 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）	24
表 11 - 接種間隔 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）	25
表 12 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験）	28
表 13 - ベースライン時の人口統計学的特性（定量値） - 安全性解析対象集団（A-J101 試験）	29
表 14 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）	30
表 15 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）	31
表 16 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（A-J101 試験）	33
表 17 - 重症度、発現時期及び持続期間別での有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（A-J101 試験）	33
表 18 - 特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群]）	35
表 19 - 特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J301）	37
表 20 - 特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群]）	39
表 21 - 特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群]）	41
表 22 - 特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）	44

表 23 - 特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	46
表 24 - 特定全身性有害事象発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	49
表 25 - 特定全身性副反応発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	51
表 26 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定有害事象の一覧 (各回接種後 30 日以内 [A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301]) - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群]) ..	55
表 27 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定副反応の一覧 (各回接種後 30 日以内 [A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301]) - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群]) ..	60
表 28 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定有害事象の一覧 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	62
表 29 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定副反応の一覧 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	68
表 30 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時に発現した非特定有害事象の一覧 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	71
表 31 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時に発現した非特定副反応の一覧 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	74
表 32 - 治験期間中に発現した重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)	77
表 33 - 治験期間中に発現した重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	79
表 34 - 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)	82
表 35 - 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	84
表 36 - 治験中止に至る有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	93
表 37 - Act-HIB 同時接種の被験者数 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	97
表 38 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 (3 回同時接種) - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	100
表 39 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	100
表 40 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 (3 回同時接種) - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	102
表 41 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	104
表 42 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 (3 回同時接種) - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	106

表 43 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	108
表 44 - 製造販売後データ：IPV 接種後に報告された (70 件以上) 有害事象 (器官別大分類及び基本語)	113
表 45 - 製造販売後データ：IPV 接種後に報告された有害事象のうち IPV のみが疑われた有害事象 (30 件以上) (器官別大分類及び基本語)	114
表 46 - 誤使用 (頻度順)	119
表 47 - DTaP (北里第一三共ワクチン株式会社製) の市販後における重篤な副反応	121
表 48 - DTaP-IPV の接種回別での特定注射部位副反応発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	126
表 49 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の接種回別での特定注射部位副反応発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	127
表 50 - DTaP-IPV の接種回別での特定全身性有害事象発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	128
表 51 - DTaP-IPV の接種回別での特定全身性副反応発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	131
表 52 - 各治験ワクチンの接種回別での特定全身性有害事象発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	134
表 53 - 各治験ワクチンの接種回別での特定全身性副反応発現率 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	137
表 54 - 発現時期別での特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	139
表 55 - 発現時期別での特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	141
表 56 - 発現時期別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	142
表 57 - 発現時期別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	144
表 58 - 発現時期別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	146
表 59 - 発現時期別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	148
表 60 - 発現時期別での特定全身性有害事象発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	150
表 61 - 発現時期別での特定全身性副反応発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	152
表 62 - 持続期間別での特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	154

表 63 - 持続期間別での特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	155
表 64 - 持続期間別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	156
表 65 - 持続期間別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	159
表 66 - 持続期間別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	162
表 67 - 持続期間別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	165
表 68 - 持続期間別での特定全身性有害事象発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	168
表 69 - 持続期間別での特定全身性副反応発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	171
表 70 - 重症度別での非特定有害事象の一覧 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 (各回接種後 30 日以内 [A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301]) - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	174
表 71 - 重症度別での非特定副反応の一覧 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 (各回接種後 30 日以内 [A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301]) - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])	182
表 72 - 重症度別での非特定有害事象の一覧 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	184
表 73 - 重症度別での非特定副反応の一覧 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	192
表 74 - 重症度別での非特定有害事象の一覧 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	195
表 75 - 重症度別での非特定副反応の一覧 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 (各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	199
表 76 - 初回免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 8 まで - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)	201
表 77 - 追加免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 8 から Visit 10 まで - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)	205
表 78 - 治験期間中に発現した全ての有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)	208
表 79 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 4 まで - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	212
表 80 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 4 から Visit 6 まで - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	217

表 81 - 初回免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 7 まで - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	222
表 82 - 追加免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 7 から Visit 8 まで - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	229
表 83 - 治験期間中に発現した全ての有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	233
表 84 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した全ての有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 4 まで及び Visit 7 から Visit 8 までの合計 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験) ..	240
表 85 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した注射部位有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 4 まで及び Visit 7 から Visit 8 までの合計 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験) ..	246
表 86 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した全身性有害事象の一覧 - Visit 1 から Visit 4 まで及び Visit 7 から Visit 8 までの合計 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験) ..	247
表 87 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 1 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	253
表 88 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 2 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	254
表 89 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 3 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	255
表 90 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の全期間 (4 回同時接種) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	256
表 91 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 1 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	257
表 92 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 2 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	259
表 93 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 3 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	261
表 94 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の全期間 (4 回同時接種) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	263
表 95 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 1 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	265
表 96 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 2 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	267
表 97 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の 3 回目接種時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	269
表 98 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の全期間 (4 回同時接種) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)	271

略号と用語の定義

略号	略していない表現及び説明	
AE	Adverse Event	有害事象
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CRF	Case Report Form	症例報告書
DTaP	Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis Vaccine	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
DTaP-IPV	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccine	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン
DTaP+OPV	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis と Oral Poliomyelitis Vaccine	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後に経口生ポリオワクチンを接種する A-J301 試験での対照ワクチングループ
Hib	Haemophilus influenzae type b Vaccine	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン
IPV	Inactivated Poliomyelitis Vaccine	不活化ポリオワクチン
KDSV 社	-	北里第一三共ワクチン株式会社
LMP	Last Menstrual Period	最終月経
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OPV	Oral Poliomyelitis Vaccine	経口生ポリオワクチン
PSUR	Periodic Safety Update Reports	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome	乳幼児突然死症候群
SMQ	Standardized Medical Query	標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景及び概観

本剤は、北里第一三共ワクチン株式会社（KDSV 社）製の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP）の原液とサノフィパスツール社製の不活化ポリオワクチン（IPV）の原液を混合し、製造した新規の4種混合ワクチン（DTaP-IPV）であり、1回接種量は0.5 mLである。

第Ⅱ相試験（A-J201 試験）及び第Ⅲ相試験（A-J301 試験）において本剤を皮下接種したときの安全性データに基づき、小児での安全性を評価した。また、小児を対象とした臨床試験に先立ち実施した健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（A-J101 試験）で本剤を単回皮下接種したときの安全性データを提示する。

1.1.2 安全性評価に使用した試験

本剤の臨床的安全性を評価した試験及び進行状況の一覧を表1に示す。臨床的安全性のデータは、小児（A-J201 試験、A-J301 試験）及び成人（A-J101 試験）のカテゴリーに分けて示した。

表1 - 臨床的安全性を評価した試験及び進行状況の一覧

試験のカテゴリー／試験番号 (治験実施計画書識別コード)	主な試験情報の要約	試験の進行状況
小児		
A-J201 (DD687-A-J201)	有害事象	完了
A-J301 (DD687-A-J301)	有害事象	完了
成人		
A-J101 (DD687-A-J101)	有害事象、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）及び体重	完了

試験デザインを以下に要約する。

小児を対象とした第Ⅱ相試験（A-J201 試験）：

A-J201 試験は、3～8 ヶ月齢の日本人健康乳幼児を対象とした多施設共同、単一用量、非盲検、非対照試験（目標被験者数：110 例）で、国内の計 8 施設で実施した。DTaP-IPV の接種量・接種経路は、1 回 0.5 mL を上腕伸側部に皮下接種とした。接種回・接種時期は、初回免疫として DTaP-IPV を 30～56 日間隔で 3 回皮下接種、追加免疫として DTaP-IPV を初回免疫の 3 回目接種 6～18 ヶ月後に 1 回皮下接種とした。

小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（A-J301 試験）：

A-J301 試験は、3～68 ヶ月齢の日本人小児（3～8 ヶ月齢を推奨）を対象とした多施設共同、不均等割り付け、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験で、対照には DTaP（KDSV 社製）及び経口生ポリオワクチン（OPV）（一般財団法人日本ポリオ研究所製）を用いた。本試験は、国内の計 23 施設で実施した。割り付けは、DTaP-IPV 及びポリオウイルスを含まない経口用液剤（以下、OPV プラセボ）を接種する DTaP-IPV+OPV プラセボ群（以下、A 群）と DTaP+OPV 群（以下、B 群）に 2:1 の比で実施した（目標被験者数：A 群 249 例、B 群 125 例の計 374 例）。各試験ワクチンの接種量・接種経路は、DTaP-IPV 又は DTaP では 1 回 0.5 mL を上腕伸側部に皮下接種、OPV プラセボ又は OPV では 1 回 0.05 mL を経口接種（口腔に直接投与）とした。

各群における試験ワクチンの接種回・接種時期は、以下のとおりである。

A 群：初回免疫として DTaP-IPV を 21～57 日間隔で 3 回皮下接種する。DTaP-IPV の初回免疫（3 回目接種）後に OPV プラセボを 2 回経口接種する。1 回目は DTaP-IPV の 3 回目接種 28～42 日後、2 回目は 1 回目接種 42～71 日後に接種する。追加免疫として DTaP-IPV を初回免疫の 3 回目接種 6～18 ヶ月後に 1 回皮下接種する。

B 群：初回免疫として DTaP を 21～57 日間隔で 3 回皮下接種する。DTaP の初回免疫（3 回目接種）後に OPV を 2 回経口接種する。1 回目は DTaP の 3 回目接種 28～42 日後、2 回目は 1 回目接種 42～71 日後に接種する。追加免疫として DTaP を初回免疫の 3 回目接種 6～18 ヶ月後に 1 回皮下接種する。

なお、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib）を DTaP-IPV 又は DTaP と同時接種する場合には、DTaP-IPV 又は DTaP 接種部位の反対側の上腕伸側部に皮下接種することとした。

成人を対象とした第Ⅰ相試験（A-J101 試験）：

A-J101 試験は、20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性を対象とした単一施設、単一用量、非盲検、非対照試験（目標被験者数：10 例）で、国内の 1 施設で実施した。DTaP-IPV の接種量・接種経路は、1 回 0.5 mL を上腕伸側部に皮下接種とした。

1.1.3 評価方法

1.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

A-J201 試験及び A-J301 試験では、各試験で規定した事象の種類及び評価項目ごとの観察期間に基づき、治験ワクチン接種後に発現した有害事象を「即時性有害事象」、「特定有害事象」、「非特定有害事象」及び「重篤な有害事象」の項目に分類して評価した。

治験ワクチン接種との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連なし」又は「関連あり」で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を「副反応」と定義した。各評価項目における「副反応」についても評価した。

有害事象の評価項目、定義及び観察期間を表 2 に示す。

表 2 - 有害事象の評価項目、定義及び観察期間 (A-J201 試験、A-J301 試験)

評価項目	定義	各評価項目の観察期間	
		A-J201	A-J301
即時性有害事象	治験ワクチン接種後 30 分以内に発現した非特定全身性有害事象	各回接種後 30 分以内	各回接種後 30 分以内 ^a
特定有害事象 (注射部位、全身性)	症例報告書及び被験者日誌にあらかじめ事象名が記載されている事象であり、かつ治験ワクチン接種当日から接種 7 日後までに発現した有害事象 特定注射部位有害事象 (MedDRA 基本語) : 注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結 特定全身性有害事象 (MedDRA 基本語) : 発熱、嘔吐、泣き、傾眠、食欲減退、易刺激性、下痢、全身性皮疹 ^b 、全身性そう痒症 ^b 、発疹 ^c 、そう痒症 ^c 、蕁麻疹 ^c 、咳嗽、鼻漏	各回接種後 7 日以内	各回接種後 7 日以内 ^a
非特定有害事象	特定有害事象以外の事象として、治験ワクチン接種当日から各試験で規定した日までに発現した有害事象	各回接種後 30 日以内	各回接種後 20 日以内
重篤な有害事象	治験期間中に発現したあらゆる有害事象のうち、「死に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」、又は「重要な医学的事象」に該当した有害事象	治験期間中	治験期間中

a 即時性有害事象及び特定注射部位有害事象は、A-J301 試験では DTaP-IPV 又は DTaP 接種時のみを対象とした。

b 全身性皮疹及び全身性そう痒症は、A-J201 試験でのみ特定有害事象の項目とした。

c 発疹、そう痒症及び蕁麻疹は、A-J301 試験でのみ特定有害事象の項目とした。

A-J201 試験及び A-J301 試験では、ワクチン接種の特定反応として知られている事象を CRF 及び被験者日誌にあらかじめ記載し、治験ワクチン接種当日から接種 7 日後まで収集した。これらの規定した事象のうち、治験責任医師又は治験分担医師により有害事象として報告された事象を特定有害事象と定義した。特定有害事象は注射部位及び全身性の特定有害事象に分類し、そのうち特定注射部位有害事象については治験ワクチン接種部位に発現した事象を評価対象とした。なお、CRF 及び被験者日誌にあらかじめ記載された事象のうち、治験ワクチン接種 8 日後から各試験で規定した日（A-J201 試験では接種 30 日後、A-J301 試験では接種 20 日後）までに発現した事象は、CRF 及び被験者日誌にあらかじめ記載しなかった事象と合わせて非特定有害事象として集計した。

A-J201 試験及び A-J301 試験では、特定有害事象の種類及び非特定有害事象の観察期間に試験間で一部異なる点があることを除き、同様の評価方法で実施した。なお、A-J301 試験では、即時性有害事象及び特定注射部位有害事象は DTaP-IPV 又は DTaP 接種時のみを対象とした。

A-J101 試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）及び体重を評価項目とした。有害事象は、局所反応（注射部位）及び全身性反応に分類して評価した。

1.1.3.2 安全性データの収集方法

A-J201 試験及び A-J301 試験では、同様の方法で有害事象を収集した。有害事象について、事象の種類、重症度、治験ワクチン接種との因果関係、処置、治験中止との関連性を収集した。

即時性有害事象：

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者を治験ワクチン接種後 30 分間観察し、即時性有害事象の有無を CRF に記録した。なお、A-J301 試験では、DTaP-IPV 又は DTaP 接種時のみ即時性有害事象を収集した。

特定有害事象：

各治験ワクチン接種後、親又は代諾者は、接種当日から接種 7 日後まで、その日の最高体温と体温測定部位、注射部位及び全身性の事象の最大長径又は重症度及び各事象に対する処置（使用した治療薬等）について、毎日被験者日誌に記録した。各来院時に、治験責任医師又は治験分担医師は被験者を診察し、親又は代諾者によって被験者日誌に記載された有害事象について確認し、データを CRF に記録した。

各試験で規定した特定注射部位有害事象及び特定全身性有害事象の用語及び重症度基準を、それぞれ表 3 及び表 4 に示す。

表 3 - 特定注射部位有害事象の用語及び重症度基準 (A-J201 試験、A-J301 試験)

MedDRA 基本語	重症度基準 の用語 ^a (A-J201/A-J301)	重症度の分類及び定義 ^b			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
注射部位疼痛 (Injection site pain)	疼痛／注射部位 圧痛	注射部位を触った ときに軽微な反応 がある	注射部位を触っ たときに泣いた り、怒ったりする	注射した腕を動 かす(動いている のを止める)と泣 く	重症又は持続性 の潰瘍、又は壊 死、又は手術を要 する
注射部位紅斑 (Injection site erythema)	発赤／注射部位 紅斑	長径が 0 から <20 mm	長径が 20 から <50 mm	長径が≥50 mm	重症又は持続性 の潰瘍、又は壊 死、又は手術を要 する
注射部位腫脹 (Injection site swelling)	腫脹／注射部位 腫脹	長径が 0 から <20 mm	長径が 20 から <50 mm	長径が≥50 mm	重症又は持続性 の潰瘍、又は壊 死、又は手術を要 する
注射部位硬結 (Injection site induration)	硬結／注射部位 硬結	長径が 0 から <20 mm	長径が 20 から <50 mm	長径が≥50 mm	重症又は持続性 の潰瘍、又は壊 死、又は手術を要 する

a 重症度基準の用語は A-J201 試験と A-J301 試験で表現が異なるが、両試験での重症度の分類及び定義は同一である。

b A-J201 試験では Grade A, B, C, D を用いた (定義は A-J301 試験と共通)。

表 4 - 特定全身性有害事象の用語及び重症度基準 (A-J201 試験、A-J301 試験)

MedDRA 基本語	重症度基準 の用語 (A-J201/A-J301)	重症度の分類及び定義			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱 (Pyrexia)	体温／発熱	37.5°C 以上 38.0°C 未満	38.0°C 以上 39.0°C 未満	39.0°C 以上の体 温が 1 日以下の 持続	39.0°C 以上の体 温が 2 日以上 の持続
嘔吐 (Vomiting)	嘔吐／嘔吐	24 時間に 1 エピ ソード	24 時間に 2-5 エ ピソードの嘔 吐；24 時間以内 の静脈内輸液を 要する	24 時間に 6 エピ ソード以上の嘔 吐；24 時間以上 の静脈内輸液又 は高カロリー輸 液を要する	生命を脅かす
泣き (Crying)	異常号泣／異常 号泣	1 時間以内	1～3 時間	3 時間を超える	—
傾眠 (Somnolence)	傾眠／傾眠	通常より睡眠時間 が長い、周囲への 関心が少ない	食事の時間も睡 眠している、周囲 へ無関心	常に睡眠してい る、起床させるこ とが困難	—

MedDRA 基本語	重症度基準 の用語 (A-J201/A-J301)	重症度の分類及び定義			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
食欲減退 (Decreased appetite)	食欲不振／食欲 不振	食事量が少し落ち ている	通常の半分の食 事量	ほとんど食事し ない	—
易刺激性 (Irritability)	不機嫌／易刺激 性	すぐに慰められる	さらに注意が必 要である	慰められない	—
下痢 (Diarrhoea)	下痢／下痢	5 回以下／日の排 便回数増加	6-8 回／日の排便 回数増加	9 回以上／日の 排便回数増加	生命を脅かす
全身性皮疹 (Rash generalised) ^a ／ 発疹 (Rash) ^b	発疹／発疹	治療を要さない	治療を要する	疼痛/潰瘍/落屑 を伴う	—
蕁麻疹 (Urticaria) ^b	蕁麻疹／蕁麻疹	治療を要さない	1 日以下の治療 を要する	2 日以上の治療 を要する	—
全身性そう痒症 (Pruritus generalised) ^a ／ そう痒症 (Pruritus) ^b	そう痒感(注射部 位以外)／そう痒 症	軽度又は限局性の そう痒	激しい又は広範 囲のそう痒	激しい又は広範 囲のそう痒であ り日常生活に支 障あり	—
咳嗽 (Cough)	咳／咳嗽	軽度又は治療を要 さない	最低限の治療を 要する	侵襲的治療を要 する	—
鼻漏 (Rhinorrhoea)	鼻水／鼻漏	軽度又は治療を要 さない	最低限の治療を 要する	侵襲的治療を要 する	—

^a 全身性皮疹及び全身性そう痒症は、A-J201 試験でのみ特定有害事象の項目とした。

^b 発疹、そう痒症、及び蕁麻疹は、A-J301 試験でのみ特定有害事象の項目とした。

非特定有害事象：

親又は代諾者は、CRF 及び被験者日誌にあらかじめ記載された事象以外で各ワクチン接種当日から各試験で規定した日（A-J201 試験では接種 30 日後、A-J301 試験では接種 20 日後）までに発現した有害事象を被験者日誌に記録した。

各来院時に、治験責任医師又は治験分担医師は被験者を診察し、親又は代諾者によって被験者日誌に記載された有害事象について確認し、データを CRF に記録した。

各試験で規定した非特定有害事象の重症度基準を表 5 に示す。

表 5 - 非特定有害事象の重症度基準（A-J201 試験、A-J301 試験）

種類	重症度の分類及び定義			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
A-J201 試験				
特定有害事象の重症度基準に記載がある局所反応（接種部位）の有害事象	特定注射部位有害事象の重症度基準（表 3）に準じる			
上記以外の局所反応（接種部位）の有害事象	軽度の局所反応（接種部位）の有害事象	中等度の局所反応（接種部位）の有害事象	高度の局所反応（接種部位）の有害事象	重症又は持続性の潰瘍、又は壊死、又は手術を要する
全身性反応の有害事象（特定有害事象を除く）	軽度の有害事象 軽度又は治療を要さない又は症状がない画像所見異常／検査値異常	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する	高度の有害事象 入院や侵襲的治療／Interventional radiology（IVR）／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する	生命を脅かす、又は活動不能／動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かすもの代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する
A-J301 試験				
病変の大きさや症状の程度が測定可能な有害事象	特定有害事象の重症度基準（表 3、表 4）に準じる			
上記以外の有害事象	軽度の有害事象 画像／臨床検査の軽度な異常所見で、治療の必要がないもの、又は無症候性のもの	中等度の有害事象 最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療が必要	重度の有害事象 入院又は侵襲的治療／誘導電圧調整器／輸血／内視鏡治療／手術が必要な重度の症状	生命を脅かす可能性又は障害を起こす可能性がある有害事象 代謝／心血管事象など、集中治療又は緊急治療（例、緊急誘導電圧調整器、内視鏡治療及び手術）が必要な急性かつ生命を脅かす事象

重篤な有害事象：

登録から最終来院まで、治験期間全体を通して重篤な有害事象に関する情報を収集し、評価した。

A-J101 試験では、DTaP-IPV 接種後から事後検査終了時までの有害事象について、診察・問診、計測・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び体重）、臨床検査、並びに健康調査日誌により調査した。DTaP-IPV 接種日の退院時に被験者に健康調査日誌を交付し、被験者は退院後から事後検査（接種 14～17 日後）の前日までの局所反応、全身性反応及び体温の各項目について健康調査日誌に結果を記載した。治験責任医師又は治験分担医師は、健康調査日誌を参考に問診を行い、有害事象の有無を確認した。また、局所反応の項目のうち注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結については、最大長径を CRF に記載した。体温については、1 日に複数回記載されている場合、最高体温を CRF に記載した。

診察・問診、血圧、脈拍数及び体温の測定は、接種日前日、接種日の接種前及び接種 30 分後（接種 30 分後から接種 60 分後）、接種 2 日後（接種 2 日後から接種 3 日後）及び事後検査時（接種 14～17 日後）の各時点に実施した。体重の測定及び臨床検査は、接種日前日、接種 2 日後及び事後検査時に実施した。

1.1.3.3 データ解析

解析対象集団

各試験での安全性解析対象集団の定義を以下に示す。

- A-J201 試験
治験に登録された被験者のうち、治験ワクチンを 1 回も接種されなかった被験者及び有害事象の調査・観察をまったく行うことができなかった被験者を除いた被験者の全体
- A-J301 試験
無作為化された被験者のうち、治験ワクチンを 1 回でも接種された被験者の全体
- A-J101 試験
治験に登録された被験者のうち、治験ワクチンを接種された被験者の全体

一般的な統計手法

全ての試験の安全性解析は、安全性解析対象集団について記述統計的に行った。

被験者の内訳

A-J201 試験及び A-J301 試験では、初回免疫を完了した被験者、治験を中止した被験者並びに中止理由、初回免疫と追加免疫の間の期間に治験を中止した被験者並びに中止理由及び追加免疫を完了した被験者の割合を算出した。初回接種で実際に接種された治験ワクチンを含む群に基づいて解析した。

曝露状況

A-J201 試験及び A-J301 試験では、各治験ワクチンの接種回ごとに曝露された被験者の頻度を算出した。また A-J201 試験では DTaP-IPV の 1 回目接種と 2 回目接種、2 回目接種と 3 回目接種、3 回目接種と 4 回目接種の間の接種間隔（日数）、A-J301 試験では DTaP-IPV 又は DTaP の 1 回目接種と 2 回目接種、2 回目接種と 3 回目接種、3 回目接種と 4 回目接種の間の接種間隔（日数）並びに OPV プラセボ又は OPV の 1 回目接種と 2 回目接種の間の接種間隔（日数）について記述統計量を算出した。

人口統計学的及び基準値特性

A-J201 試験及び A-J301 試験では、ベースライン時の人口統計学的特性（性別、年齢及び体重）について記述統計量を算出した。また A-J301 試験では、DTaP-IPV 又は DTaP と Hib ワクチンの同時接種を受けた被験者の割合を、同時接種の時期及び回数ごとに 1 回目接種時、2 回目接種時、3 回目接種時、初回免疫（3 回同時接種）時、4 回目接種（追加免疫）時及び全期間（4 回同時接種）で算出した。

安全性評価

A-J201 試験及び A-J301 試験では、各回接種後 7 日以内に発現した特定有害事象及び特定副反応について、初回免疫時及び追加免疫時の発現率並びに接種回別での発現率を算出した。また、発現時期別、持続期間別並びに重症度別での発現率も算出した。非特定有害事象及び非特定副反応については、A-J201 試験では各回接種後 30 日以内に発現した非重篤な有害事象、A-J301 試験では各回接種後 20 日以内に発現した非重篤及び重篤な有害事象を集計対象とし、初回免疫時及び追加免疫時の発現率並びに重症度別での発現率を算出した。A-J301 試験では、群ごとの結果に加えて DTaP-IPV 又は DTaP 接種時の結果並びに OPV プラセボ又は OPV の 2 回接種時の結果を示した。

治験期間中に発現した重篤な有害事象について、発現率及び被験者の一覧を示した。また、治験中止に至る有害事象についても発現率及び被験者の一覧を示した。

上述に示した解析結果に加えて、重篤な有害事象を含む全ての有害事象の一覧を示した。

A-J201 試験及び A-J301 試験では、有害事象の読み替えにはそれぞれ MedDRA version 14.0 及び MedDRA version 13.0 を用いた。本臨床的安全性評価では、試験間で用語を統一するため、MedDRA(/J) version 15.0 を用いて再コーディングした結果を示した。

A-J101 試験では、被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的及び基準値特性及び安全性評価の各項目について記述統計量を示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 小児

A-J201 試験では、登録された全ての被験者が DTaP-IPV を少なくとも 1 回接種された。DTaP-IPV を接種された全ての被験者 115 例を安全性解析対象集団とした[Module 2.7.6 図 8]。期間別での安全性評価被験者数は、初回免疫では 115 例、追加免疫では 111 例であった（表 76、表 77）。

安全性解析対象集団の被験者の内訳は表 6のとおりであり、115 例中 114 例（99.1%）が初回免疫を完了し、111 例（96.5%）が追加免疫を完了した。

治験を中止した被験者数は 4 例であり、中止時期別の内訳は、初回免疫 1 例、初回免疫と追加免疫の間の期間 3 例であった。全期間を通して有害事象の発現による中止はなかった。

表 6 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）

	A-J201 (N=115)
Subjects completed primary series	114 (99.1%)
Subjects discontinued during primary series	1 (0.9%)
Subject's/Legal representative's decision	0
Reason for permanent discontinuation	
Adverse event	0
Poor compliance to protocol	0
Lost to follow-up	0
Other	1 (0.9%)
Subject discontinued between the end of primary series and booster vaccination	3 (2.6%)
Subject's/Legal representative's decision	2 (1.7%)
Reason for permanent discontinuation	
Adverse event	0
Poor compliance to protocol	1 (0.9%)
Lost to follow-up	0
Other	2 (1.7%)
Subjects completed booster series	111 (96.5%)

Primary series: Visit 1 to Visit 7, Booster series: Visit8 to Visit10

Visit1: 1 回目接種, Visit7:3 回目接種の 1 ヶ月後, Visit8: 4 回目接種, Visit10: Visit 8 の 1 ヶ月後

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_dis_dispo_j201_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_dis_dispo_j201_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 19:00)

A-J301 試験では、無作為化された被験者 377 例（A 群 248 例、B 群 129 例）より B 群の未接種 1 例を除いた A 群 248 例、B 群 128 例を安全性解析対象集団とした[Module 2.7.6 表 5]。期間別での安全性評価被験者数は、初回免疫では A 群 248 例、B 群 128 例、追加免疫では A 群 244 例、B 群 125 例であった（表 81、表 82）。

安全性解析対象集団の被験者の内訳は表 7 のとおりであり、A 群では 248 例中 245 例（98.8%）、B 群では 128 例中 125 例（97.7%）が初回免疫を完了し、A 群では 242 例（97.6%）、B 群では 125 例（97.7%）が追加免疫を完了した。

治験を中止した被験者数は、A 群 6 例、B 群 3 例であり、中止時期別の内訳は、A 群では初回免疫 3 例、初回免疫と追加免疫の間の期間 1 例、追加免疫（接種後）2 例、B 群では初回免疫 3 例であった。全期間を通して有害事象の発現による中止は、A 群 2 例、B 群 1 例であった。

表 7 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Subjects completed primary series	245 (98.8%)	125 (97.7%)
Subjects discontinued during primary series	3 (1.2%)	3 (2.3%)
Subject's/Legal representative's decision	1 (0.4%)	1 (0.8%)
Reason for permanent discontinuation		
Adverse event	1 (0.4%)	1 (0.8%)
Poor compliance to protocol	1 (0.4%)	1 (0.8%)
Lost to follow-up	0	0
Other	1 (0.4%)	1 (0.8%)
Subject discontinued between the end of primary series and booster vaccination	1 (0.4%)	0
Subject's/Legal representative's decision	0	0
Reason for permanent discontinuation		
Adverse event	1 (0.4%)	0
Poor compliance to protocol	0	0
Lost to follow-up	0	0
Other	0	0
Subject discontinued after booster vaccination	2 (0.8%)	0
Subject's/Legal representative's decision	1 (0.4%)	0
Reason for permanent discontinuation		
Adverse event	0	0
Poor compliance to protocol	0	0
Lost to follow-up	1 (0.4%)	0
Other	1 (0.4%)	0

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Subjects completed booster series	242 (97.6%)	125 (97.7%)
Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV		
Primary series: Visit 1 to Visit 6, Booster series: Visit 7 to Visit 8		
Visit 1: DTaP-IPV または DTaP の 1 回目接種, Visit 6: OPV または OPV プラセボの 2 回目経口接種の 1 ヶ月後,		
Visit 7: DTaP-IPV または DTaP の 4 回目接種, Visit 8: Visit 7 の 1 ヶ月後		
PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_dis_dispo_j301_s_t.sas		
OUT=REPORT/OUTPUT/274_dis_dispo_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 19:00)		

1.2.1.2 成人

A-J101 試験では、登録された全ての被験者が DTaP-IPV を単回皮下接種され治験を完了した。

DTaP-IPV を接種された全ての被験者 10 例を安全性解析対象集団とした[Module 2.7.6 図 6]。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 小児

A-J201 試験での DTaP-IPV の曝露被験者数は表 8 のとおりであり、1 回目接種 115 例 (100%)、2 回目接種 114 例 (99.1%)、3 回目接種 114 例 (99.1%)、4 回目接種 111 例 (96.5%) であった。DTaP-IPV の接種経路は全て皮下接種であった。

表 8 - DTaP-IPV の接種回別での曝露被験者数 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)

	A-J201 (N=115)
Primary series	
1 st vaccination	115 (100%)
2 nd vaccination	114 (99.1%)
3 rd vaccination	114 (99.1%)
Booster series	
4 th vaccination	111 (96.5%)
PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_cdc_exposure_j201_s_t.sas	
OUT=REPORT/OUTPUT/274_cdc_exposure_j201_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:13)	

A-J301 試験での各治験ワクチンの曝露被験者数を表 9 に示す。

A 群で DTaP-IPV の接種を受けた被験者数は、1 回目接種 248 例 (100%)、2 回目接種 247 例 (99.6%)、3 回目接種 246 例 (99.2%)、4 回目接種 244 例 (98.4%)、B 群で DTaP の接種を受けた被験者数は、1 回目接種 128 例 (100%)、2 回目接種 126 例 (98.4%)、3 回目接種 126 例 (98.4%)、4 回目接種 125

例（97.7%）で、DTaP-IPV 又は DTaP の接種を受けた被験者の割合に群間で大きな違いはなかった。DTaP-IPV 又は DTaP の接種経路は、全て皮下接種であった。

A 群で OPV プラセボの接種を受けた被験者数は、1 回目接種 245 例（98.8%）、2 回目接種 245 例（98.8%）、B 群で OPV の接種を受けた被験者数は、1 回目接種 125 例（97.7%）、2 回目接種 125 例（97.7%）で、OPV プラセボ又は OPV の接種を受けた被験者の割合に群間で大きな違いはなかった。なお、B 群では 1 回目接種時に OPV プラセボが 1 例に誤投与された。

表 9 - 各治験ワクチンの接種回別での曝露被験者数 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Primary series		
1 st vaccination		
DTaP-IPV	248 (100%)	0
DTaP	0	128 (100%)
Not injected	0	0
2 nd vaccination		
DTaP-IPV	247 (99.6%)	0
DTaP	0	126 (98.4%)
Not injected	1 (0.4%)	2 (1.6%)
3 rd vaccination		
DTaP-IPV	246 (99.2%)	0
DTaP	0	126 (98.4%)
Not injected	2 (0.8%)	2 (1.6%)
1 st administration		
OPV Placebo	245 (98.8%)	1 (0.8%)
OPV	0	125 (97.7%)
Not administered	3 (1.2%)	2 (1.6%)
2 nd administration		
OPV Placebo	245 (98.8%)	0
OPV	0	125 (97.7%)
Not administered	3 (1.2%)	3 (2.3%)

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Booster series		
4 th vaccination		
DTaP-IPV	244 (98.4%)	0
DTaP	0	125 (97.7%)
Not injected	4 (1.6%)	3 (2.3%)

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_cdc_exposure_j301_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/274_cdc_exposure_j301_s_t_i.rtf(16OCT2012 - 18:14)

A-J201 試験及び A-J301 試験における接種間隔を、それぞれ表 10 及び表 11 に示す。

A-J201 試験での DTaP-IPV の接種間隔（日数）の平均値（最小-最大）は、1 回目接種と 2 回目接種間 39.60（30.0-56.0）日、2 回目接種と 3 回目接種間 37.65（30.0-53.0）日、3 回目接種と 4 回目接種間 231.79（181.0-396.0）日であった。

A-J301 試験での DTaP-IPV（A 群）又は DTaP（B 群）の接種間隔（日数）の平均値（最小-最大）は、A 群では 1 回目接種と 2 回目接種間 34.95（21.0-94.0）日、2 回目接種と 3 回目接種間 32.34（21.0-56.0）日、3 回目接種と 4 回目接種間 234.26（181.0-376.0）日、B 群では 1 回目接種と 2 回目接種間 34.34（21.0-60.0）日、2 回目接種と 3 回目接種間 32.96（21.0-52.0）日、3 回目接種と 4 回目接種間 225.53（181.0-371.0）日で、DTaP-IPV 又は DTaP の接種間隔に群間で大きな違いはなかった。

また、OPV プラセボ（A 群）又は OPV（B 群）の接種間隔（日数）の平均値（最小-最大）は、A 群では 1 回目接種と 2 回目接種間 49.16（42.0-71.0）日、B 群では 1 回目接種と 2 回目接種間 48.56（42.0-69.0）日で、OPV プラセボ又は OPV の接種間隔に群間で大きな違いはなかった。

表 10 - 接種間隔 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）

	A-J201 (N=115)
1st vaccination - 2nd vaccination (Days)	
Number	114
Mean (SD)	39.60 (5.86)
Median	38.00
Min : Max	30.0 : 56.0
Q1 : Q3	35.00 : 42.00

A-J201 (N=115)	
2nd vaccination - 3rd vaccination (Days)	
Number	114
Mean (SD)	37.65 (5.26)
Median	35.00
Min : Max	30.0 : 53.0
Q1 : Q3	35.00 : 40.00
3rd vaccination - 4th vaccination (Days)	
Number	111
Mean (SD)	231.79 (54.50)
Median	217.00
Min : Max	181.0 : 396.0
Q1 : Q3	195.00 : 245.00

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_cdc_interval_j201_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_cdc_interval_j201_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:13)

表 11 - 接種間隔 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
1st vaccination - 2nd vaccination (Days)		
Number	247	126
Mean (SD)	34.95 (11.43)	34.34 (10.65)
Median	30.00	31.00
Min : Max	21.0 : 94.0	21.0 : 60.0
Q1 : Q3	27.00 : 42.00	26.00 : 42.00
2nd vaccination - 3rd vaccination (Days)		
Number	246	126
Mean (SD)	32.34 (10.15)	32.96 (9.78)
Median	28.00	28.00
Min : Max	21.0 : 56.0	21.0 : 52.0
Q1 : Q3	24.00 : 40.00	26.00 : 42.00
1st administration - 2nd administration (Days)		
Number	245	125
Mean (SD)	49.16 (7.24)	48.56 (7.09)
Median	49.00	48.00
Min : Max	42.0 : 71.0	42.0 : 69.0
Q1 : Q3	42.00 : 55.00	42.00 : 53.00

	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
3rd vaccination - 4th vaccination (Days)		
Number	244	125
Mean (SD)	234.26 (47.12)	225.53 (39.54)
Median	219.00	214.00
Min : Max	181.0 : 376.0	181.0 : 371.0
Q1 : Q3	196.50 : 263.00	194.00 : 245.00
Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV		
PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_cdc_interval_j301_s_t.sas		
OUT=REPORT/OUTPUT/274_cdc_interval_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:15)		

1.2.2.2 成人

A-J101 試験では、登録された全ての被験者 10 例に DTaP-IPV が単回皮下接種された。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 小児

A-J201 試験及び A-J301 試験の安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性を表 12 に示す。

A-J201 試験

被験者の性別での割合は男児 57.4% (66 例)、女児 42.6% (49 例) であった。ベースライン時の年齢 (月齢) の平均値 (最小-最大) は 4.05 (3.0-8.0) ヲ月、体重の平均値 (最小-最大) は 6.99 (5.2-9.2) kg であった。

A-J301 試験

被験者の性別での割合は、A 群では男児 56.0% (139 例)、女児 44.0% (109 例)、B 群では男児 46.9% (60 例)、女児 53.1% (68 例) であった。ベースライン時の年齢 (月齢) の平均値 (最小-最大) は A 群 4.30 (3.1-7.6) ヲ月、B 群 4.18 (3.0-7.7) ヲ月、体重の平均値 (最小-最大) は A 群 6.81 (4.6-10.2) kg、B 群 6.65 (4.9-8.5) kg であり、年齢及び体重に群間で大きな違いはなかった。

DTaP-IPV の接種を受けた被験者の人口統計学的特性において、A-J201 試験と A-J301 試験の試験間で大きな違いはなかった。

表 12 - ベースライン時の人口統計学的特性 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験)

	A-J201	A-J301		
	(N=115)	Group A (N=248)	Group B (N=128)	All (N=376)
Gender [n (%)]				
Number	115	248	128	376
Male	66 (57.4%)	139 (56.0%)	60 (46.9%)	199 (52.9%)
Female	49 (42.6%)	109 (44.0%)	68 (53.1%)	177 (47.1%)
Age (Months)				
Number	115	248	128	376
Mean (SD)	4.05 (0.98)	4.30 (1.05)	4.18 (0.92)	4.26 (1.01)
Median	4.00	4.10	4.00	4.10
Min : Max	3.0 : 8.0	3.1 : 7.6	3.0 : 7.7	3.0 : 7.7
Q1 : Q3	3.00 : 5.00	3.50 : 4.90	3.40 : 4.70	3.40 : 4.80
Weight (kg)				
Number	115	248	128	376
Mean (SD)	6.99 (0.80)	6.81 (0.94)	6.65 (0.78)	6.76 (0.89)
Median	7.10	6.70	6.60	6.70
Min : Max	5.2 : 9.2	4.6 : 10.2	4.9 : 8.5	4.6 : 10.2
Q1 : Q3	6.40 : 7.50	6.20 : 7.40	6.10 : 7.20	6.15 : 7.30

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

Q1 and Q3 are the first and third quartiles

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_dem_demo_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_dem_demo_s_t_i.rtf(17OCT2012 - 10:06)

1.3.2 成人

A-J101 試験の安全性解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性を表 13 に示す。

年齢は 27.0 (5.7) 歳 (算術平均値 (標準偏差)、以下同様)、身長は 174.86 (4.49) cm、体重は 70.07 (6.58) kg、BMI は 22.87 (1.47) であった。

表 13 - ベースライン時の人口統計学的特性（定量値） - 安全性解析対象集団（A-J101 試験）

項目	例数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢 (歳)	10	27.0	5.7	25.0	21	38
身長 (cm)	10	174.86	4.49	174.75	167.8	182.0
体重 (kg)	10	70.07	6.58	72.00	56.9	77.6
BMI (kg/m ²)	10	22.87	1.47	23.25	19.7	24.3

A-J101 総括報告書 表 11.2-1 (Module 5.3.5.2-1) より引用

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

小児：

A-J201 試験及び A-J301 試験での有害事象の概要を、それぞれ表 14 及び表 15 に示す。

A-J201 試験では、115 例中 113 例（98.3%）に少なくとも 1 件の有害事象、104 例（90.4%）に少なくとも 1 件の副反応が認められた。即時性有害事象は認められなかった。

特定有害事象は 105 例（91.3%）、特定副反応は 104 例（90.4%）に認められた。分類別の内訳は、特定注射部位有害事象が 94 例（81.7%）、特定全身性有害事象が 95 例（82.6%）、特定注射部位副反応が 94 例（81.7%）及び特定全身性副反応が 86 例（74.8%）であった。

特定注射部位有害事象に該当する事象は、いずれも治験責任医師又は治験分担医師により治験ワクチン接種との因果関係が関連ありと判定されたため、特定注射部位有害事象と特定注射部位副反応の結果は同じであった。

非特定有害事象は 99 例（86.1%）、非特定副反応は 14 例（12.2%）に認められた。重篤な有害事象は 13 例（11.3%）に認められたが、いずれも因果関係は関連なしと判定された。本治験では、治験中止に至る有害事象及び死亡は認められなかった。

表 14 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（A-J201 試験）

Subject with at least one event n/M (%)	A-J201 (N=115)
Adverse event	113/115 (98.3%)
Adverse reaction	104/115 (90.4%)
Immediate unsolicited systemic adverse event	0/115
Immediate unsolicited systemic adverse reaction	0/115
Solicited adverse event	105/115 (91.3%)
Solicited injection site adverse event	94/115 (81.7%)
Solicited systemic adverse event	95/115 (82.6%)
Solicited adverse reaction	104/115 (90.4%)
Solicited injection site adverse reaction	94/115 (81.7%)
Solicited systemic adverse reaction	86/115 (74.8%)
Unsolicited adverse event	99/115 (86.1%)
Unsolicited adverse reaction	14/115 (12.2%)

Subject with at least one event n/M (%)	A-J201 (N=115)
Adverse event leading to study discontinuation	0/115
SAE	13/115 (11.3%)
Related SAE	0/115
Death	0/115

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_overview_j201_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_overview_j201_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:05)

A-J301 試験では、A 群で 248 例中 248 例（100%）、B 群で 128 例中 127 例（99.2%）に少なくとも 1 件の有害事象、A 群 242 例（97.6%）、B 群 125 例（97.7%）に少なくとも 1 件の副反応が認められた。即時性有害事象が A 群で 1 例（0.4%）に認められたが、治験ワクチン接種との因果関係はなかった。B 群では即時性有害事象は認められなかった。

特定有害事象は A 群 243 例（98.0%）、B 群 127 例（99.2%）、特定副反応は A 群 242 例（97.6%）、B 群 125 例（97.7%）に認められた。分類別の内訳は、特定注射部位有害事象が A 群 230 例（92.7%）、B 群 119 例（93.0%）、特定全身性有害事象が A 群 222 例（89.5%）、B 群 114 例（89.1%）、特定注射部位副反応が A 群 230 例（92.7%）、B 群 119 例（93.0%）及び特定全身性副反応が A 群 189 例（76.2%）、B 群 93 例（72.7%）であった。

両群で認められた特定注射部位有害事象に該当する事象は、いずれも治験責任医師又は治験分担医師により治験ワクチン接種との因果関係が関連ありと判定されたため、特定注射部位有害事象と特定注射部位副反応の結果は同じであった。

非特定有害事象は A 群 225 例（90.7%）、B 群 109 例（85.2%）、非特定副反応は A 群 36 例（14.5%）、B 群 13 例（10.2%）に認められた。治験中止に至る有害事象は A 群 2 例（0.8%）、B 群 1 例（0.8%）であった。重篤な有害事象は A 群 37 例（14.9%）、B 群 12 例（9.4%）に認められ、そのうち治験ワクチン接種との因果関係が否定できない重篤な有害事象は A 群 1 例（0.4%）、B 群 1 例（0.8%）であった。

本治験では、死亡は認められなかった。

表 15 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Subject with at least one event n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Adverse event	248/248 (100%)	127/128 (99.2%)
Adverse reaction	242/248 (97.6%)	125/128 (97.7%)
Immediate unsolicited systemic adverse event	1/248 (0.4%)	0/128

Subject with at least one event n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Immediate unsolicited systemic adverse reaction	0/248	0/128
Solicited adverse event	243/248 (98.0%)	127/128 (99.2%)
Solicited injection site adverse event	230/248 (92.7%)	119/128 (93.0%)
Solicited systemic adverse event	222/248 (89.5%)	114/128 (89.1%)
Solicited adverse reaction	242/248 (97.6%)	125/128 (97.7%)
Solicited injection site adverse reaction	230/248 (92.7%)	119/128 (93.0%)
Solicited systemic adverse reaction	189/248 (76.2%)	93/128 (72.7%)
Unsolicited adverse event	225/248 (90.7%)	109/128 (85.2%)
Unsolicited adverse reaction	36/248 (14.5%)	13/128 (10.2%)
Adverse event leading to study discontinuation	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)
SAE	37/248 (14.9%)	12/128 (9.4%)
Related SAE	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)
Death	0/248	0/128

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_overview_j301_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_overview_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:04)

成人：

A-J101 試験での有害事象の概要を表 16に示す。

有害事象は、10 例中 7 例に 14 件発現し、全て局所反応（接種部位）であった。全身性反応及び臨床検査異常による有害事象は認められなかった。また、死亡、重篤な有害事象及び有害事象の発現による治験中止は認められなかった。

表 16 - 有害事象の概要 - 安全性解析対象集団 (A-J101 試験)

	例数	%	件数	局所反応			全身反応		
				例数	%	件数	例数	%	件数
評価例数	10	-	-	-	-	-	-	-	-
有害事象 (全体)	7	70.0	14	7	70.0	14	0	0.0	0
有害事象 (関連あり)	7	70.0	14	7	70.0	14	0	0.0	0
重篤な有害事象 (全体)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤な有害事象 (関連あり)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
有害事象の発現による中止 (全体)	0	0.0	-	-	-	-	-	-	-

A-J101 総括報告書 表 14.3.1-2 (Module 5.3.5.2-1) より引用

有害事象の内訳は表 17のとおりであり、注射部位紅斑 7 例、注射部位硬結 2 例、注射部位疼痛 3 例及び注射部位腫脹 2 例であった。有害事象の重症度は、注射部位紅斑が Grade A で 3 例、Grade B で 4 例、注射部位硬結が Grade A で 2 例、注射部位疼痛が Grade A で 3 例、注射部位腫脹が Grade A で 1 例及び Grade B で 1 例であった。有害事象の発現時期は、いずれも接種後 2 日以内であった。全ての有害事象は、処置を必要とせずに発現日を含めて 4 日以内に消失した。注射部位紅斑及び注射部位疼痛は 4 日以内、注射部位硬結及び注射部位腫脹は 2 日以内に消失した。いずれの有害事象も、治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係が関連ありと判定された。

表 17 - 重症度、発現時期及び持続期間別での有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J101 試験)

(例)

基本語 (PT)	発現 被験者数	程度		発現日			消失までの日数				処置		因果関係	
		Grade A ¹⁾	Grade B ²⁾	接種日	1 日後	2 日後	1 日	2 日	3 日	4 日	なし	あり	関連 なし	関連 あり
注射部位紅斑	7	3	4	2	2	3	3	2	0	2	7	0	0	7
注射部位硬結	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2
注射部位疼痛	3	3	0	0	3	0	0	1	1	1	3	0	0	3
注射部位腫脹	2	1	1	0	1	1	1	1	0	0	2	0	0	2

1) Grade A

注射部位紅斑・注射部位硬結・注射部位腫脹：長径 < 2 cm

注射部位疼痛：痛みを感じるが特に気にならない。

2) Grade B

注射部位紅斑・注射部位腫脹：長径 2～5 cm

A-J101 総括報告書 表 12.2.3-1 (Module 5.3.5.2-1) より引用

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

DTaP-IPV を日本人小児に皮下接種したときの即時性有害事象／即時性副反応を2.1.1.1項、特定有害事象／特定副反応を2.1.1.2項、非特定有害事象／非特定副反応を2.1.1.3項で述べる。なお、重篤な有害事象を含む全ての有害事象の一覧を、表 76 から表 86 に示した。

2.1.1.1 即時性有害事象／即時性副反応

A-J201 試験では、即時性有害事象は認められなかった。

A-J301 試験では、A 群で DTaP-IPV の 1 回目接種後 30 分以内に Grade 1 の血管穿刺部位出血（PT）が 1 例に認められたが、本事象と治験ワクチン接種との因果関係は関連なしと判定された。

2.1.1.2 特定有害事象／特定副反応

2.1.1.2.1 DTaP-IPV接種時の特定注射部位有害事象／特定注射部位副反応

A-J201 試験及び A-J301 試験での DTaP-IPV の初回免疫（3 回目皮下接種）時及び追加免疫（4 回目皮下接種）時（各回接種後 7 日以内）の特定注射部位副反応発現率を表 18 に示す。また、接種回別での結果を表 48 に示す。なお、いずれの試験でも DTaP-IPV 接種時の特定注射部位有害事象は、因果関係ありと判定されたため、本項では特定注射部位副反応の結果のみ提示した。

DTaP-IPV 接種時の特定注射部位副反応は、初回免疫時では A-J201 試験で 77.4% (89/115 例)、A-J301 試験で 92.3% (229/248 例)、追加免疫時では A-J201 試験で 68.5% (76/111 例)、A-J301 試験で 67.1% (163/243 例) に認められた。初回免疫時では A-J201 試験に比べて A-J301 試験で特定注射部位副反応発現率が若干高かったが、追加免疫時では試験間で大きな違いはなかった。

初回免疫時では、A-J201 試験又は A-J301 試験のいずれの試験でも注射部位紅斑（A-J201 試験: 75.7%、A-J301 試験: 90.3%、以下同順）が最も多く、次いで注射部位硬結（60.0%、69.8%）、注射部位腫脹（48.7%、52.8%）及び注射部位疼痛（12.2%、15.7%）の順で認められた。

追加免疫時では、初回免疫時と同様に注射部位紅斑（A-J201 試験: 61.3%、A-J301 試験: 56.4%、以下同順）が最も多く、次いで注射部位硬結（45.9%、43.2%）、注射部位腫脹（37.8%、33.7%）及び注射部位疼痛（15.3%、13.2%）の順で認められた。

Grade 3 以上の特定注射部位副反応は、初回免疫時では A-J301 試験で 248 例中 5 例（2.0%）に認められ、A-J201 試験では認められなかった。追加免疫時では A-J201 試験で 111 例中 3 例（2.7%）、A-J301 試験で 243 例中 8 例（3.3%）に認められた。A-J201 試験又は A-J301 試験のいずれかの試験で 2% 以上に認められた主な Grade 3 以上の事象（PT）は、初回免疫時では注射部位紅斑（A-J301 試験: 2.0%）、追加免疫時では注射部位紅斑（同 2.5%）及び注射部位腫脹（同 2.5%）であった。

発現時期別の結果を表 54 に、持続期間別の結果を表 62 に示す。

A-J201 試験及び A-J301 試験共に DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定注射部位副反応の多くは、接種後 3 日以内に発現し、発現日を含めて 7 日間以内に消失した。なお、8 日間以上持続した特定注射部位副反応として注射部位硬結がみられた。

表 18 - 特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 -
安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])

Subject with at least one solicited injection site adverse reaction n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Injection site adverse reactions				
Any	89/115 (77.4%)	229/248 (92.3%)	76/111 (68.5%)	163/243 (67.1%)
≥ Grade 3	0/115	5/248 (2.0%)	3/111 (2.7%)	8/243 (3.3%)
Injection site pain				
Any	14/115 (12.2%)	39/248 (15.7%)	17/111 (15.3%)	32/243 (13.2%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	1/243 (0.4%)
Injection site erythema				
Any	87/115 (75.7%)	224/248 (90.3%)	68/111 (61.3%)	137/243 (56.4%)
≥ Grade 3	0/115	5/248 (2.0%)	2/111 (1.8%)	6/243 (2.5%)
Injection site swelling				
Any	56/115 (48.7%)	131/248 (52.8%)	42/111 (37.8%)	82/243 (33.7%)
≥ Grade 3	0/115	3/248 (1.2%)	2/111 (1.8%)	6/243 (2.5%)
Injection site induration				
Any	69/115 (60.0%)	173/248 (69.8%)	51/111 (45.9%)	105/243 (43.2%)
≥ Grade 3	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	2/243 (0.8%)

Group A: DTaP-IPV injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solinj_ar_dd687_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solinj_ar_dd687_s_t_i.rtf(16OCT2012 - 18:12)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

2.1.1.2.2 DTaP-IPV又はDTaP接種時の特定注射部位有害事象／特定注射部位副反応

A-J301 試験での DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫（3 回皮下接種）時及び追加免疫（4 回目皮下接種）時（各回接種後 7 日以内）の特定注射部位副反応発現率を表 19 に示す。また、接種回別での結果を表 49 に示す。なお、DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも特定注射部位有害事象は、因果関係ありと判定されたため、本項では特定注射部位副反応の結果のみ提示した。

特定注射部位副反応は、初回免疫（3 回接種）時では DTaP-IPV で 92.3%（229/248 例）、DTaP で 91.4%（117/128 例）、追加免疫時では DTaP-IPV で 67.1%（163/243 例）、DTaP で 76.8%（96/125 例）に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の特定注射部位副反応発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

初回免疫時では、DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも注射部位紅斑（DTaP-IPV: 90.3%、DTaP: 89.1%、以下同順）が最も多く、次いで注射部位硬結（69.8%、78.9%）、注射部位腫脹（52.8%、57.0%）、注射部位疼痛（15.7%、18.0%）の順で認められた。

追加免疫時では、初回免疫時と同様に注射部位紅斑（DTaP-IPV: 56.4%、DTaP: 69.6%、以下同順）が最も多く、次いで注射部位硬結（43.2%、56.8%）、注射部位腫脹（33.7%、48.0%）、注射部位疼痛（13.2%、12.8%）の順で認められた。

Grade 3 以上の特定注射部位副反応は、初回免疫時では DTaP-IPV で 248 例中 5 例（2.0%）、DTaP で 128 例中 8 例（6.3%）、追加免疫時では DTaP-IPV で 243 例中 8 例（3.3%）、DTaP で 125 例中 8 例（6.4%）に認められた。DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 2%以上に認められた主な Grade 3 以上の事象（PT）は、初回免疫時では注射部位紅斑（DTaP-IPV: 2.0%、DTaP: 6.3%、以下同順）、追加免疫時では注射部位紅斑（2.5%、5.6%）及び注射部位腫脹（2.5%、4.8%）であった。

発現時期別の結果を表 55 に、持続期間別の結果を表 63 に示す。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定注射部位副反応の多くは、接種後 3 日以内に発現し、発現日を含めて 7 日間以内に消失した。なお、いずれの接種でも 8 日間以上持続した特定注射部位副反応として注射部位硬結がみられた。

表 19 - 特定注射部位副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301)

Subject with at least one solicited injection site adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Injection site adverse reactions				
Any	229/248 (92.3%)	117/128 (91.4%)	163/243 (67.1%)	96/125 (76.8%)
≥ Grade 3	5/248 (2.0%)	8/128 (6.3%)	8/243 (3.3%)	8/125 (6.4%)
Injection site pain				
Any	39/248 (15.7%)	23/128 (18.0%)	32/243 (13.2%)	16/125 (12.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	1/243 (0.4%)	0/125
Injection site erythema				
Any	224/248 (90.3%)	114/128 (89.1%)	137/243 (56.4%)	87/125 (69.6%)
≥ Grade 3	5/248 (2.0%)	8/128 (6.3%)	6/243 (2.5%)	7/125 (5.6%)
Injection site swelling				
Any	131/248 (52.8%)	73/128 (57.0%)	82/243 (33.7%)	60/125 (48.0%)
≥ Grade 3	3/248 (1.2%)	2/128 (1.6%)	6/243 (2.5%)	6/125 (4.8%)
Injection site induration				
Any	173/248 (69.8%)	101/128 (78.9%)	105/243 (43.2%)	71/125 (56.8%)
≥ Grade 3	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	2/243 (0.8%)	1/125 (0.8%)

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solinj_ar_dtap_j301_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solinj_ar_dtap_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:08)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

結論：

DTaP-IPVを日本人小児に皮下接種したときの初回免疫時及び追加免疫時の特定注射部位有害事象及び特定注射部位副反応の発現率並びに事象の種類は、DTaPを皮下接種したときの結果と類似しており、特定注射部位有害事象及び特定注射部位副反応についての安全性プロファイルにDTaP-IPVとDTaPで臨床的に大きな違いはなかった。また、DTaP-IPV接種時の結果にA-J201試験とA-J301試験で大きな違いはなかった。

以上より、特定注射部位有害事象及び特定注射部位副反応についてのDTaP-IPVの安全性プロファイルについて、特記すべき事項はなかった。

2.1.1.2.3 DTaP-IPV接種時の特定全身性有害事象／特定全身性副反応

A-J201試験及びA-J301試験でのDTaP-IPVの初回免疫（3回皮下接種）時及び追加免疫（4回目皮下接種）時（各回接種後7日以内）の特定全身性有害事象発現率を表20に、特定全身性副反応発現率を表21に示す。また接種回別での特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の結果をそれぞれ表50及び表51に示す。

DTaP-IPV接種時の特定全身性有害事象：

DTaP-IPV接種時の特定全身性有害事象は、初回免疫時ではA-J201試験で75.7%（87/115例）、A-J301試験で75.0%（186/248例）、追加免疫時ではA-J201試験で42.3%（47/111例）、A-J301試験で40.3%（98/243例）に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性有害事象発現率に試験間で大きな違いはなかった。

A-J201試験又はA-J301試験のいずれかの試験で10%以上に認められた主な特定全身性有害事象(PT)は、初回免疫時では発熱（A-J201試験: 38.3%、A-J301試験: 21.8%、以下同順）、易刺激性（33.9%、33.1%）、傾眠（25.2%、22.6%）、下痢（22.6%、25.0%）、泣き（20.0%、17.7%）、鼻漏（15.7%、25.4%）、咳嗽（13.9%、13.7%）、食欲減退（13.9%、13.3%）、嘔吐（12.2%、11.3%）及び発疹（A-J301試験のみ11.7%）であり、追加免疫時では食欲減退（16.2%、6.6%）、下痢（14.4%、6.6%）、発熱（12.6%、13.6%）及び易刺激性（8.1%、14.0%）であった。初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性有害事象の主な事象の種類及び発現率に試験間で大きな違いはなかった。

Grade 3以上の特定全身性有害事象は、初回免疫時ではA-J201試験で115例中2例（1.7%）、A-J301試験で248例中2例（0.8%）、追加免疫時ではA-J201試験で111例中2例（1.8%）、A-J301試験で243例中4例（1.6%）に認められた。いずれの試験でもGrade 3以上の事象の発現は少なかった。事象別の内訳（PT）は、初回免疫時ではA-J201試験で発熱2例、A-J301試験で発熱2例、追加免疫時ではA-J201試験で発熱2例、A-J301試験で発熱3例及び食欲減退1例であった。

発現時期別での結果を表56に、持続期間別での結果を表64に示す。

A-J201試験及びA-J301試験共にDTaP-IPVの初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定全身性有害事象の多くは、接種後3日以内に発現し、発現日を含めて7日間以内に消失した。

表 20 - 特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 -
安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Systemic adverse events				
Any	87/115 (75.7%)	186/248 (75.0%)	47/111 (42.3%)	98/243 (40.3%)
≥ Grade 3	2/115 (1.7%)	2/248 (0.8%)	2/111 (1.8%)	4/243 (1.6%)
Pyrexia				
Any	44/115 (38.3%)	54/248 (21.8%)	14/111 (12.6%)	33/243 (13.6%)
≥ Grade 3	2/115 (1.7%)	2/248 (0.8%)	2/111 (1.8%)	3/243 (1.2%)
Vomiting				
Any	14/115 (12.2%)	28/248 (11.3%)	6/111 (5.4%)	7/243 (2.9%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Crying				
Any	23/115 (20.0%)	44/248 (17.7%)	6/111 (5.4%)	14/243 (5.8%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Somnolence				
Any	29/115 (25.2%)	56/248 (22.6%)	9/111 (8.1%)	16/243 (6.6%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Decreased appetite				
Any	16/115 (13.9%)	33/248 (13.3%)	18/111 (16.2%)	16/243 (6.6%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	1/243 (0.4%)
Irritability				
Any	39/115 (33.9%)	82/248 (33.1%)	9/111 (8.1%)	34/243 (14.0%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Diarrhoea				
Any	26/115 (22.6%)	62/248 (25.0%)	16/111 (14.4%)	16/243 (6.6%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Rash				
Any	NA	29/248 (11.7%)	NA	4/243 (1.6%)
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Rash generalised				
Any	4/115 (3.5%)	NA	7/111 (6.3%)	NA
≥ Grade 3	0/115	NA	0/111	NA
Urticaria				
Any	NA	7/248 (2.8%)	NA	0/243
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243
Pruritus				
Any	NA	12/248 (4.8%)	NA	2/243 (0.8%)
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243
Pruritus generalised				
Any	4/115 (3.5%)	NA	3/111 (2.7%)	NA
≥ Grade 3	0/115	NA	0/111	NA
Cough				
Any	16/115 (13.9%)	34/248 (13.7%)	3/111 (2.7%)	3/243 (1.2%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Rhinorrhoea				
Any	18/115 (15.7%)	63/248 (25.4%)	6/111 (5.4%)	14/243 (5.8%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243

Group A: DTaP-IPV injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

In A-J201 study, rash generalised or pruritus generalised (widespread rash or pruritus) was collected as solicited systemic AE, but rash or pruritus (localized rash or pruritus) was not collected as solicited systemic AE.

In A-J301 study, rash or pruritus (localized rash or pruritus) was collected as solicited systemic AE, but rash generalised or pruritus generalised (widespread rash or pruritus) was not collected as solicited systemic AE.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ae_dd687_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ae_dd687_s_t_i.rtf(16OCT2012 - 18:21)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

DTaP-IPV 接種時の特定全身性副反応：

DTaP-IPV 接種時の特定全身性副反応は、初回免疫時では A-J201 試験で 66.1% (76/115 例)、A-J301 試験で 61.3% (152/248 例)、追加免疫時では A-J201 試験で 31.5% (35/111 例)、A-J301 試験で 27.2%

(66/243 例) に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性副反応発現率に試験間で大きな違いはなかった。

A-J201 試験又は A-J301 試験のいずれかの試験で 10%以上に認められた主な特定全身性副反応 (PT) は、初回免疫時では発熱 (A-J201 試験: 35.7%、A-J301 試験: 18.5%、以下同順)、易刺激性 (26.1%、24.2%)、傾眠 (23.5%、17.3%)、泣き (18.3%、12.5%)、下痢 (14.8%、12.9%)、鼻漏 (12.2%、14.9%)、食欲減退 (12.2%、8.1%)、咳嗽 (11.3%、7.7%) 及び嘔吐 (10.4%、8.5%) であり、追加免疫時では発熱 (11.7%、11.9%) であった。初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性副反応の主な事象の種類及び発現率に試験間で大きな違いはなかった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、初回免疫時では A-J201 試験で 115 例中 1 例 (0.9%)、A-J301 試験で 248 例中 1 例 (0.4%)、追加免疫時では A-J201 試験で 111 例中 2 例 (1.8%)、A-J301 試験で 243 例中 4 例 (1.6%) に認められた。いずれの試験でも Grade 3 以上の事象の発現は少なかった。事象別の内訳 (PT) は、初回免疫時では A-J201 試験で発熱 1 例、A-J301 試験で発熱 1 例、追加免疫時では A-J201 試験で発熱 2 例、A-J301 試験で発熱 3 例及び食欲減退 1 例であった。

発現時期別での結果を表 57 に、持続期間別での結果を表 65 に示す。

A-J201 試験及び A-J301 試験共に DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定全身性副反応の多くは、接種後 3 日以内に発現し、発現日を含めて 7 日間以内に消失した。

表 21 - 特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時 -
安全性解析対象集団 (A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群])

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Systemic adverse reactions				
Any	76/115 (66.1%)	152/248 (61.3%)	35/111 (31.5%)	66/243 (27.2%)
≥ Grade 3	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	2/111 (1.8%)	4/243 (1.6%)
Pyrexia				
Any	41/115 (35.7%)	46/248 (18.5%)	13/111 (11.7%)	29/243 (11.9%)
≥ Grade 3	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	2/111 (1.8%)	3/243 (1.2%)
Vomiting				
Any	12/115 (10.4%)	21/248 (8.5%)	3/111 (2.7%)	4/243 (1.6%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Crying				
Any	21/115 (18.3%)	31/248 (12.5%)	5/111 (4.5%)	9/243 (3.7%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Somnolence				
Any	27/115 (23.5%)	43/248 (17.3%)	7/111 (6.3%)	11/243 (4.5%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Decreased appetite				
Any	14/115 (12.2%)	20/248 (8.1%)	9/111 (8.1%)	6/243 (2.5%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	1/243 (0.4%)
Irritability				
Any	30/115 (26.1%)	60/248 (24.2%)	6/111 (5.4%)	21/243 (8.6%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Diarrhoea				
Any	17/115 (14.8%)	32/248 (12.9%)	9/111 (8.1%)	11/243 (4.5%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Rash				
Any	NA	21/248 (8.5%)	NA	3/243 (1.2%)
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243
Rash generalised				
Any	2/115 (1.7%)	NA	5/111 (4.5%)	NA
≥ Grade 3	0/115	NA	0/111	NA
Urticaria				
Any	NA	6/248 (2.4%)	NA	0/243
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243
Pruritus				
Any	NA	4/248 (1.6%)	NA	2/243 (0.8%)
≥ Grade 3	NA	0/248	NA	0/243
Pruritus generalised				
Any	3/115 (2.6%)	NA	1/111 (0.9%)	NA
≥ Grade 3	0/115	NA	0/111	NA

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Cough				
Any	13/115 (11.3%)	19/248 (7.7%)	3/111 (2.7%)	2/243 (0.8%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243
Rhinorrhoea				
Any	14/115 (12.2%)	37/248 (14.9%)	4/111 (3.6%)	3/243 (1.2%)
≥ Grade 3	0/115	0/248	0/111	0/243

Group A: DTaP-IPV injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

In A-J201 study, rash generalised or pruritus generalised (widespread rash or pruritus) was collected as solicited systemic AE, but rash or pruritus (localized rash or pruritus) was not collected as solicited systemic AE.

In A-J301 study, rash or pruritus (localized rash or pruritus) was collected as solicited systemic AE, but rash generalised or pruritus generalised (widespread rash or pruritus) was not collected as solicited systemic AE.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ar_dd687_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ar_dd687_s_t.i.rtf (16OCT2012 - 18:22)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

2.1.1.2.4 DTaP-IPV又はDTaP接種時の特定全身性有害事象／特定全身性副反応

A-J301 試験での DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫（3 回皮下接種）時及び追加免疫（4 回目皮下接種）時（各回接種後 7 日以内）の特定全身性有害事象発現率を表 22 に、特定全身性副反応発現率を表 23 に示す。また、接種回別での特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の結果を、それぞれ表 52 及び表 53 に示す。

DTaP-IPV 又は DTaP 接種時の特定全身性有害事象：

特定全身性有害事象は、初回免疫時では DTaP-IPV で 75.0%（186/248 例）、DTaP で 75.0%（96/128 例）、追加免疫時では DTaP-IPV で 40.3%（98/243 例）、DTaP で 35.2%（44/125 例）に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性有害事象発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 10%以上に認められた主な特定全身性有害事象（PT）は、初回免疫時では易刺激性（DTaP-IPV: 33.1%、DTaP: 32.8%、以下同順）、鼻漏（25.4%、16.4%）、下痢（25.0%、25.8%）、傾眠（22.6%、28.1%）、発熱（21.8%、19.5%）、泣き（17.7%、21.9%）、咳嗽（13.7%、17.2%）、食欲減退（13.3%、16.4%）、発疹（11.7%、11.7%）及び嘔吐（11.3%、17.2%）であり、追加免疫時では易刺激性（14.0%、15.2%）及び発熱（13.6%、8.8%）であった。初回免疫時

及び追加免疫時の特定全身性有害事象の主な事象の種類及び発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

Grade 3 以上の特定全身性有害事象は、初回免疫時では DTaP-IPV で 248 例中 2 例 (0.8%)、DTaP で 128 例中 2 例 (1.6%)、追加免疫時では DTaP-IPV で 243 例中 4 例 (1.6%)、DTaP で 125 例中 2 例 (1.6%) に認められた。DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも Grade 3 以上の事象の発現は少なかった。事象別の内訳 (PT) は、初回免疫時では DTaP-IPV で発熱 2 例、DTaP で易刺激性 1 例及び下痢 1 例、追加免疫時では DTaP-IPV で発熱 3 例及び食欲減退 1 例、DTaP で食欲減退 1 例及び蕁麻疹 1 例であった。

発現時期別での結果を表 58 に、持続期間別での結果を表 66 に示す。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定全身性有害事象の多くは、接種後 3 日以内に発現し、発現日を含めて 7 日間以内に消失した。

表 22 - 特定全身性有害事象発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Systemic adverse events				
Any	186/248 (75.0%)	96/128 (75.0%)	98/243 (40.3%)	44/125 (35.2%)
≥ Grade 3	2/248 (0.8%)	2/128 (1.6%)	4/243 (1.6%)	2/125 (1.6%)
Pyrexia				
Any	54/248 (21.8%)	25/128 (19.5%)	33/243 (13.6%)	11/125 (8.8%)
≥ Grade 3	2/248 (0.8%)	0/128	3/243 (1.2%)	0/125
Vomiting				
Any	28/248 (11.3%)	22/128 (17.2%)	7/243 (2.9%)	2/125 (1.6%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Crying				
Any	44/248 (17.7%)	28/128 (21.9%)	14/243 (5.8%)	7/125 (5.6%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Somnolence				
Any	56/248 (22.6%)	36/128 (28.1%)	16/243 (6.6%)	7/125 (5.6%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Decreased appetite				
Any	33/248 (13.3%)	21/128 (16.4%)	16/243 (6.6%)	11/125 (8.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	1/243 (0.4%)	1/125 (0.8%)
Irritability				
Any	82/248 (33.1%)	42/128 (32.8%)	34/243 (14.0%)	19/125 (15.2%)
≥ Grade 3	0/248	1/128 (0.8%)	0/243	0/125
Diarrhoea				
Any	62/248 (25.0%)	33/128 (25.8%)	16/243 (6.6%)	2/125 (1.6%)
≥ Grade 3	0/248	1/128 (0.8%)	0/243	0/125
Rash				
Any	29/248 (11.7%)	15/128 (11.7%)	4/243 (1.6%)	5/125 (4.0%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Urticaria				
Any	7/248 (2.8%)	3/128 (2.3%)	0/243	1/125 (0.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	1/125 (0.8%)
Pruritus				
Any	12/248 (4.8%)	8/128 (6.3%)	2/243 (0.8%)	4/125 (3.2%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Cough				
Any	34/248 (13.7%)	22/128 (17.2%)	3/243 (1.2%)	6/125 (4.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Rhinorrhoea				
Any	63/248 (25.4%)	21/128 (16.4%)	14/243 (5.8%)	11/125 (8.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ae_dtap_j301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ae_dtap_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:13)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

DTaP-IPV 又は DTaP 接種時の特定全身性副反応：

特定全身性副反応は、初回免疫時では DTaP-IPV で 61.3% (152/248 例)、DTaP で 59.4% (76/128 例)、追加免疫時に DTaP-IPV で 27.2% (66/243 例)、DTaP で 25.6% (32/125 例) に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性副反応発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 10%以上に認められた主な特定全身性副反応 (PT) は、初回免疫時では易刺激性 (DTaP-IPV: 24.2%、DTaP: 29.7%、以下同順)、発熱 (18.5%、14.8%)、傾眠 (17.3%、25.8%)、鼻漏 (14.9%、7.8%)、下痢 (12.9%、21.1%)、泣き (12.5%、18.0%)、嘔吐 (8.5%、11.7%)、食欲減退 (8.1%、10.2%)、及び咳嗽 (7.7%、11.7%) であり、追加免疫時では発熱 (11.9%、6.4%) 及び易刺激性 (8.6%、11.2%) であった。初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性副反応の主な事象の種類及び発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、初回免疫時では DTaP-IPV で 248 例中 1 例 (0.4%)、DTaP で 128 例中 2 例 (1.6%)、追加免疫時では DTaP-IPV で 243 例中 4 例 (1.6%)、DTaP で 125 例中 1 例 (0.8%) に認められた。DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種においても、Grade 3 以上の事象の発現は少なかった。事象別の内訳 (PT) は、初回免疫時では DTaP-IPV で発熱 1 例、DTaP で易刺激性 1 例及び下痢 1 例、追加免疫時では DTaP-IPV で発熱 3 例及び食欲減退 1 例、DTaP で蕁麻疹 1 例であった。

発現時期別での結果を表 59 に、持続期間別での結果を表 67 に示す。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれの接種でも初回免疫時及び追加免疫時に認められた特定全身性副反応の多くは、接種後 3 日以内に発現し、発現日を含めて 7 日間以内に消失した。

表 23 - 特定全身性副反応発現率 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Systemic adverse reactions				
Any	152/248 (61.3%)	76/128 (59.4%)	66/243 (27.2%)	32/125 (25.6%)
≥ Grade 3	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	4/243 (1.6%)	1/125 (0.8%)
Pyrexia				
Any	46/248 (18.5%)	19/128 (14.8%)	29/243 (11.9%)	8/125 (6.4%)
≥ Grade 3	1/248 (0.4%)	0/128	3/243 (1.2%)	0/125
Vomiting				
Any	21/248 (8.5%)	15/128 (11.7%)	4/243 (1.6%)	0/125
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Crying				
Any	31/248 (12.5%)	23/128 (18.0%)	9/243 (3.7%)	6/125 (4.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Somnolence				
Any	43/248 (17.3%)	33/128 (25.8%)	11/243 (4.5%)	6/125 (4.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Decreased appetite				
Any	20/248 (8.1%)	13/128 (10.2%)	6/243 (2.5%)	5/125 (4.0%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	1/243 (0.4%)	0/125
Irritability				
Any	60/248 (24.2%)	38/128 (29.7%)	21/243 (8.6%)	14/125 (11.2%)
≥ Grade 3	0/248	1/128 (0.8%)	0/243	0/125
Diarrhoea				
Any	32/248 (12.9%)	27/128 (21.1%)	11/243 (4.5%)	0/125
≥ Grade 3	0/248	1/128 (0.8%)	0/243	0/125
Rash				
Any	21/248 (8.5%)	11/128 (8.6%)	3/243 (1.2%)	4/125 (3.2%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Urticaria				
Any	6/248 (2.4%)	3/128 (2.3%)	0/243	1/125 (0.8%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	1/125 (0.8%)
Pruritus				
Any	4/248 (1.6%)	6/128 (4.7%)	2/243 (0.8%)	4/125 (3.2%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125
Cough				
Any	19/248 (7.7%)	15/128 (11.7%)	2/243 (0.8%)	4/125 (3.2%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Rhinorrhoea				
Any	37/248 (14.9%)	10/128 (7.8%)	3/243 (1.2%)	9/125 (7.2%)
≥ Grade 3	0/248	0/128	0/243	0/125

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ar_dtap_j301_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ar_dtap_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:18)

脚注：A-J301 試験の A 群では、追加免疫時の安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、追加免疫時の特定有害事象の評価対象とした。

結論：

DTaP-IPV を日本人小児に皮下接種したときの初回免疫時及び追加免疫時の特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の発現率並びに主な事象の種類は、DTaP を皮下接種したときの結果と類似しており、特定全身性有害事象及び特定全身性副反応についての安全性プロファイルに DTaP-IPV と DTaP で臨床的に大きな違いはなかった。また、DTaP-IPV 接種時の結果に A-J201 試験と A-J301 試験で大きな違いはなかった。

以上より、特定全身性有害事象及び特定全身性副反応についての DTaP-IPV の安全性プロファイルにおいて、特記すべき事項はなかった。

2.1.1.2.5 OPV プラセボ又は OPV 接種時の特定全身性有害事象／特定全身性副反応

A-J301 試験での OPV プラセボ又は OPV の 2 回接種時（各回経口接種後 7 日以内）の特定全身性有害事象発現率を表 24 に、特定全身性副反応発現率を表 25 に示す。また、発現時期別での特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の結果をそれぞれ表 60 及び表 61 に、持続期間別での結果をそれぞれ表 68 及び表 69 に示す。

OPV プラセボ又は OPV 接種時の特定全身性有害事象：

特定全身性有害事象は、OPV プラセボで 54.9%（135/246 例）、OPV で 60.8%（76/125 例）に認められ、特定全身性有害事象発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

OPV プラセボ又は OPV のいずれかの接種で 10% 以上に認められた主な特定全身性有害事象（PT）は、易刺激性（OPV プラセボ: 17.9%、OPV: 24.0%、以下同順）、下痢（19.1%、20.8%）、発熱（13.0%、16.8%）、泣き（12.2%、12.8%）、嘔吐（11.4%、12.8%）、傾眠（12.6%、15.2%）、食欲減退（12.6%、

14.4%) 及び鼻漏 (11.4%、13.6%) であり、主な事象の種類及び発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

Grade 3 以上の特定全身性有害事象は、OPV プラセボで 246 例中 3 例 (1.2%)、OPV で 125 例中 5 例 (4.0%) に認められ、OPV プラセボに比べて OPV で Grade 3 以上の事象の発現率が若干高く認められた。事象別の内訳 (PT) は、OPV プラセボでは発熱 2 例及び蕁麻疹 1 例、OPV では発熱 4 例、傾眠 1 例及び食欲減退 1 例であり、Grade 3 以上の発熱が OPV 接種後に多く認められた。

OPV プラセボ又は OPV 接種時の特定全身性副反応：

特定全身性副反応は、OPV プラセボで 43.5% (107/246 例)、OPV で 51.2% (64/125 例) に認められ、特定全身性副反応発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

OPV プラセボ又は OPV のいずれかの接種で 10%以上に認められた主な特定全身性副反応 (PT) は、易刺激性 (OPV プラセボ: 13.0%、OPV: 20.0%、以下同順)、下痢 (14.6%、16.8%)、発熱 (10.2%、16.8%)、泣き (10.2%、12.0%)、鼻漏 (7.7%、12.0%) 及び傾眠 (8.9%、10.4%) であり、主な事象の種類及び発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、OPV プラセボで 246 例中 1 例 (0.4%)、OPV で 125 例中 4 例 (3.2%) に認められ、OPV プラセボに比べて OPV で Grade 3 以上の事象の発現率が若干高く認められた。事象別の内訳 (PT) は、OPV プラセボでは発熱 1 例、OPV では発熱 4 例及び傾眠 1 例であり、Grade 3 以上の発熱が OPV 接種後に多く認められた。

結論：

DTaP-IPV の初回免疫後に OPV プラセボを 2 回経口接種したときの特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の発現率並びに主な事象の種類は、DTaP の初回免疫後に OPV を 2 回経口接種したときの結果と類似していたものの Grade 3 以上の事象 (主に発熱) が OPV 接種後に多く認められた。

以上より、DTaP-IPV 単独接種は、DTaP+OPV 接種に比べて Grade 3 以上の特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の発現リスクが低いと考えられた。

表 24 - 特定全身性有害事象発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 -
安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Systemic adverse events		
Any	135/246 (54.9%)	76/125 (60.8%)
≥ Grade 3	3/246 (1.2%)	5/125 (4.0%)

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Pyrexia		
Any	32/246 (13.0%)	21/125 (16.8%)
≥ Grade 3	2/246 (0.8%)	4/125 (3.2%)
Vomiting		
Any	28/246 (11.4%)	16/125 (12.8%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Crying		
Any	30/246 (12.2%)	16/125 (12.8%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Somnolence		
Any	31/246 (12.6%)	19/125 (15.2%)
≥ Grade 3	0/246	1/125 (0.8%)
Decreased appetite		
Any	31/246 (12.6%)	18/125 (14.4%)
≥ Grade 3	0/246	1/125 (0.8%)
Irritability		
Any	44/246 (17.9%)	30/125 (24.0%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Diarrhoea		
Any	47/246 (19.1%)	26/125 (20.8%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Rash		
Any	13/246 (5.3%)	7/125 (5.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Urticaria		
Any	2/246 (0.8%)	2/125 (1.6%)
≥ Grade 3	1/246 (0.4%)	0/125
Pruritus		
Any	4/246 (1.6%)	7/125 (5.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Cough		
Any	20/246 (8.1%)	9/125 (7.2%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Rhinorrhoea		
Any	28/246 (11.4%)	17/125 (13.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125

Group A: OPV Placebo administration part, Group B: OPV administration part
n: number of subjects experiencing the endpoint.
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.
PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ae_plaopv_j301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ae_plaopv_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:08)

表 25 - 特定全身性副反応発現率 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時 -
安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Systemic adverse reactions		
Any	107/246 (43.5%)	64/125 (51.2%)
≥ Grade 3	1/246 (0.4%)	4/125 (3.2%)
Pyrexia		
Any	25/246 (10.2%)	21/125 (16.8%)
≥ Grade 3	1/246 (0.4%)	4/125 (3.2%)
Vomiting		
Any	19/246 (7.7%)	12/125 (9.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Crying		
Any	25/246 (10.2%)	15/125 (12.0%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Somnolence		
Any	22/246 (8.9%)	13/125 (10.4%)
≥ Grade 3	0/246	1/125 (0.8%)
Decreased appetite		
Any	16/246 (6.5%)	12/125 (9.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Irritability		
Any	32/246 (13.0%)	25/125 (20.0%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Diarrhoea		
Any	36/246 (14.6%)	21/125 (16.8%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Rash		
Any	7/246 (2.8%)	6/125 (4.8%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Urticaria		
Any	1/246 (0.4%)	2/125 (1.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Pruritus		
Any	2/246 (0.8%)	5/125 (4.0%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Cough		
Any	16/246 (6.5%)	7/125 (5.6%)
≥ Grade 3	0/246	0/125
Rhinorrhoea		
Any	19/246 (7.7%)	15/125 (12.0%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
≥ Grade 3	0/246	0/125

Group A: OPV Placebo administration part, Group B: OPV administration part
n: number of subjects experiencing the endpoint.
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.
PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_sol
sys_ar_plaopv_j301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ar_plaopv_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 -
18:13)

2.1.1.3 非特定有害事象／非特定副反応

非特定有害事象及び非特定副反応は、A-J201 試験では各回接種後 30 日以内に発現した非重篤な有害事象、A-J301 試験では各回接種後 20 日以内に発現した非重篤及び重篤な有害事象を集計対象とした。

2.1.1.3.1 DTaP-IPV接種時の非特定有害事象／非特定副反応

A-J201 試験及び A-J301 試験での DTaP-IPV の初回免疫（3 回皮下接種）時及び追加免疫（4 回目皮下接種）時に発現した非特定有害事象の一覧を表 26 に、非特定副反応の一覧を表 27 に示す。

DTaP-IPV 接種時の非特定有害事象：

非特定有害事象は、A-J201 試験では初回免疫時に 81.7%（94/115 例）、追加免疫時に 50.5%（56/111 例）、A-J301 試験では初回免疫時に 72.6%（180/248 例）、追加免疫時に 45.5%（111/244 例）に認められた。

各試験で DTaP-IPV 接種時に 5%以上に認められた主な器官別大分類（SOC）は、以下のとおりであった。

A-J201 試験（各回接種後 30 日以内）

- 初回免疫時：「感染症および寄生虫症」（66.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（28.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（24.3%）、「眼障害」（7.8%）、「胃腸障害」（6.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.2%）
- 追加免疫時：「感染症および寄生虫症」（36.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（15.3%）

A-J301 試験（各回接種後 20 日以内）

- 初回免疫時：「感染症および寄生虫症」（47.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（25.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.9%）、「眼障害」（9.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8.9%）、「胃腸障害」（6.9%）
- 追加免疫時：「感染症および寄生虫症」（34.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（7.0%）

各試験で DTaP-IPV 接種時に 5%以上に認められた主な非特定有害事象（PT）は、以下のとおりであった。

A-J201 試験（各回接種後 30 日以内）

- 初回免疫時：鼻咽頭炎（28.7%）、上気道の炎症（16.5%）、気管支炎（13.0%）、おむつ皮膚炎（11.3%）、突発性発疹（11.3%）、咽頭炎（8.7%）、ウイルス性胃腸炎（8.7%）、湿疹（7.0%）、RS ウイルス感染（6.1%）、結膜炎（5.2%）
- 追加免疫時：鼻咽頭炎（11.7%）、上気道の炎症（8.1%）、気管支炎（7.2%）、咽頭炎（6.3%）、鼻漏（6.3%）

A-J301 試験（各回接種後 20 日以内）

- 初回免疫時：鼻咽頭炎（32.7%）、上気道の炎症（10.5%）、湿疹（6.9%）、おむつ皮膚炎（6.5%）、乳児湿疹（5.6%）
- 追加免疫時：鼻咽頭炎（21.3%）、上気道の炎症（7.0%）

重症度別での非特定有害事象の結果を表 70 に示す。

Grade 3 以上の非特定有害事象は、A-J201 試験では初回免疫時に突発性発疹、中耳炎、ウイルス性胃腸炎、肺炎及び発熱が各 1 例、追加免疫時に RS ウイルス気管支炎が 1 例に認められた。A-J301 試験では、Grade 3 以上の非特定有害事象は認められなかった。

DTaP-IPV を日本人小児に皮下接種したときに認められた非特定有害事象の多くは、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象であり、一般に幼小児期によくみられる事象であった。

表 26 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定有害事象の一覧（各回接種後 30 日以内
[A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301] ） - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群] ）

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Any class	94/115 (81.7%)	180/248 (72.6%)	56/111 (50.5%)	111/244 (45.5%)
感染症および寄生虫				
症	76/115 (66.1%)	117/248 (47.2%)	41/111 (36.9%)	84/244 (34.4%)
鼻咽頭炎	33/115 (28.7%)	81/248 (32.7%)	13/111 (11.7%)	52/244 (21.3%)
気管支炎	15/115 (13.0%)	11/248 (4.4%)	8/111 (7.2%)	6/244 (2.5%)
突発性発疹	13/115 (11.3%)	7/248 (2.8%)	4/111 (3.6%)	2/244 (0.8%)
胃腸炎	5/115 (4.3%)	10/248 (4.0%)	1/111 (0.9%)	7/244 (2.9%)
中耳炎	5/115 (4.3%)	6/248 (2.4%)	3/111 (2.7%)	7/244 (2.9%)
咽頭炎	10/115 (8.7%)	2/248 (0.8%)	7/111 (6.3%)	1/244 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	10/115 (8.7%)	2/248 (0.8%)	0/111	3/244 (1.2%)
インフルエンザ	3/115 (2.6%)	8/248 (3.2%)	1/111 (0.9%)	2/244 (0.8%)
RSウイルス感染	7/115 (6.1%)	1/248 (0.4%)	1/111 (0.9%)	3/244 (1.2%)
急性中耳炎	3/115 (2.6%)	4/248 (1.6%)	3/111 (2.7%)	1/244 (0.4%)
膿痂疹	4/115 (3.5%)	2/248 (0.8%)	1/111 (0.9%)	2/244 (0.8%)
水痘	2/115 (1.7%)	1/248 (0.4%)	1/111 (0.9%)	3/244 (1.2%)
上気道感染	5/115 (4.3%)	1/248 (0.4%)	1/111 (0.9%)	0/244
鼻炎	5/115 (4.3%)	0/248	2/111 (1.8%)	0/244
アデノウイルス感				
染	1/115 (0.9%)	3/248 (1.2%)	0/111	1/244 (0.4%)
麦粒腫	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	1/244 (0.4%)
ロタウイルス胃腸				
炎	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
気管支肺炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	1/244 (0.4%)
細菌性胃腸炎	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
カンジダ症	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
外耳炎	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
細気管支炎	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
尿路感染	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
喉頭炎	2/115 (1.7%)	0/248	0/111	0/244
皮膚真菌感染	1/115 (0.9%)	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
手足口病	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
ウイルス性腸炎	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
ノロウイルス性胃腸炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
ヘルペスウイルス感染	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
レンサ球菌感染	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
ロタウイルス感染	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
咽頭扁桃炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
髄膜炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
爪囲炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
蜂巣炎	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
RSウイルス気管支炎	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
アデノウイルス結膜炎	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
アデノウイルス性胃腸炎	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
ウイルス性発疹	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
ヘルパンギーナ	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
感染性下痢	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
肺炎	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
皮膚カンジダ	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
肛門膿瘍	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
アクロコルドン	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
血液およびリンパ系障害	0/115	0/248	0/111	2/244 (0.8%)
リンパ節炎	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
鉄欠乏性貧血	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
免疫系障害	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
食物アレルギー	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	0/244

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
神経系障害	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
筋緊張亢進	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
ミオクロヌス	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
眼障害	9/115 (7.8%)	24/248 (9.7%)	3/111 (2.7%)	7/244 (2.9%)
結膜炎	6/115 (5.2%)	11/248 (4.4%)	3/111 (2.7%)	3/244 (1.2%)
眼脂	3/115 (2.6%)	12/248 (4.8%)	0/111	4/244 (1.6%)
眼充血	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
眼瞼炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
眼瞼内反	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
耳および迷路障害	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
耳そう痒症	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28/115 (24.3%)	42/248 (16.9%)	17/111 (15.3%)	18/244 (7.4%)
上気道の炎症	19/115 (16.5%)	26/248 (10.5%)	9/111 (8.1%)	17/244 (7.0%)
鼻漏	4/115 (3.5%)	11/248 (4.4%)	7/111 (6.3%)	0/244
咳嗽	1/115 (0.9%)	5/248 (2.0%)	0/111	0/244
喘息	2/115 (1.7%)	1/248 (0.4%)	2/111 (1.8%)	1/244 (0.4%)
発声障害	2/115 (1.7%)	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
鼻出血	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
くしゃみ	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
アレルギー性鼻炎	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
胃腸障害	7/115 (6.1%)	17/248 (6.9%)	4/111 (3.6%)	2/244 (0.8%)
便秘	3/115 (2.6%)	8/248 (3.2%)	3/111 (2.7%)	2/244 (0.8%)
下痢	2/115 (1.7%)	6/248 (2.4%)	1/111 (0.9%)	0/244
嘔吐	2/115 (1.7%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
血便排泄	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
排便回数増加	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
裂肛	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
皮膚および皮下組織 障害	33/115 (28.7%)	63/248 (25.4%)	4/111 (3.6%)	17/244 (7.0%)
おむつ皮膚炎	13/115 (11.3%)	16/248 (6.5%)	0/111	5/244 (2.0%)
湿疹	8/115 (7.0%)	17/248 (6.9%)	2/111 (1.8%)	5/244 (2.0%)
乳児湿疹	3/115 (2.6%)	14/248 (5.6%)	0/111	0/244
接触性皮膚炎	5/115 (4.3%)	4/248 (1.6%)	0/111	1/244 (0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	3/244 (1.2%)
紅斑	1/115 (0.9%)	4/248 (1.6%)	0/111	0/244
紅色汗疹	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	1/111 (0.9%)	1/244 (0.4%)
発疹	3/115 (2.6%)	1/248 (0.4%)	0/111	1/244 (0.4%)
アトピー性皮膚炎	3/115 (2.6%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
皮膚炎	0/115	3/248 (1.2%)	0/111	0/244
皮膚乾燥	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	2/244 (0.8%)
蕁麻疹	0/115	3/248 (1.2%)	0/111	0/244
脂漏性皮膚炎	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
そう痒症	2/115 (1.7%)	0/248	0/111	0/244
点状出血	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
アレルギー性皮膚 炎	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
過角化	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
皮脂欠乏症	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
生殖系および乳房障 害	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
亀頭包皮炎	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
先天性、家族性および 遺伝性障害	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	1/244 (0.4%)
先天性耳瘻	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
先天性涙道狭窄	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
一般・全身障害および 投与部位の状態	6/115 (5.2%)	22/248 (8.9%)	2/111 (1.8%)	4/244 (1.6%)
発熱	1/115 (0.9%)	5/248 (2.0%)	2/111 (1.8%)	2/244 (0.8%)
注射部位出血	0/115	7/248 (2.8%)	0/111	0/244
末梢性浮腫	2/115 (1.7%)	2/248 (0.8%)	0/111	1/244 (0.4%)
注射部位熱感	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	1/244 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
血管穿刺部位出血	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
易刺激性	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
泣き	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
局所腫脹	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
硬結	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
注射部位硬結	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
ワクチン接種部位 発疹	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
注射部位血腫	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
傷害、中毒および処置				
合併症	3/115 (2.6%)	7/248 (2.8%)	1/111 (0.9%)	4/244 (1.6%)
挫傷	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	3/244 (1.2%)
熱傷	0/115	2/248 (0.8%)	0/111	0/244
関節脱臼	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
処置による出血	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
処置後腫脹	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
大腿骨骨折	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
表在性異物	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
擦過傷	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
節足動物刺傷	0/115	0/248	1/111 (0.9%)	0/244
爪損傷	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
頭部損傷	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244

Group A: DTaP-IPV injection part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

In A-J201 study, SAEs occurred within the first 30 days were not included as unsolicited adverse events, however in A-J301 study, SAEs occurred within the first 20 days were included as unsolicited adverse events.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_unsol_ae_dd687_s_t_j.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_unsol_ae_dd687_s_t_j_i.rtf (13DEC2012 - 20:03)

DTaP-IPV 接種時の非特定副反応：

非特定副反応は、A-J201 試験では初回免疫時にのみ 12.2% (14/115 例) に認められ、A-J301 試験では初回免疫時に 8.5% (21/248 例) 及び追加免疫時に 2.0% (5/244 例) に認められた。

初回免疫時に2%以上に認められた主なSOCは、A-J201試験では「皮膚および皮下組織障害」（4.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.5%）及び「感染症および寄生虫症」（2.6%）、A-J301試験では「一般・全身障害および投与部位の状態」（4.0%）であった。追加免疫時では、いずれの試験でも2%以上に認められたSOCはなかった。

初回免疫時に2%以上に認められた主な非特定副反応（PT）は、A-J201試験では発疹（2.6%）、A-J301試験では注射部位出血（2.8%）であった。追加免疫時では、いずれの試験でも2%以上に認められた事象（PT）はなかった。

重症度別での非特定副反応の結果を表 71 に示す。

Grade 3 以上の非特定副反応は、いずれの試験でも認められなかった。

表 27 - DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定副反応の一覧（各回接種後 30 日以内 [A-J201] 又は 20 日以内 [A-J301] ） - 安全性解析対象集団（A-J201 試験、A-J301 試験 [A 群] ）

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
Any class	14/115 (12.2%)	21/248 (8.5%)	0/111	5/244 (2.0%)
感染症および寄生虫 症	3/115 (2.6%)	3/248 (1.2%)	0/111	1/244 (0.4%)
鼻咽頭炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	1/244 (0.4%)
気管支炎	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
咽頭炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
ウイルス性胃腸炎	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
急性中耳炎	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
眼障害	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
眼脂	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	1/115 (0.9%)	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
発声障害	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
鼻出血	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244
胃腸障害	1/115 (0.9%)	4/248 (1.6%)	0/111	0/244
便秘	1/115 (0.9%)	4/248 (1.6%)	0/111	0/244

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	Primary series		Booster series	
	A-J201 (N=115)	A-J301 Group A (N=248)	A-J201 (N=111)	A-J301 Group A (N=244)
皮膚および皮下組織				
障害	5/115 (4.3%)	2/248 (0.8%)	0/111	2/244 (0.8%)
湿疹	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	2/244 (0.8%)
発疹	3/115 (2.6%)	0/248	0/111	0/244
そう痒症	2/115 (1.7%)	0/248	0/111	0/244
接触性皮膚炎	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
一般・全身障害および				
投与部位の状態	4/115 (3.5%)	10/248 (4.0%)	0/111	2/244 (0.8%)
注射部位出血	0/115	7/248 (2.8%)	0/111	0/244
注射部位熱感	1/115 (0.9%)	2/248 (0.8%)	0/111	1/244 (0.4%)
末梢性浮腫	2/115 (1.7%)	0/248	0/111	0/244
泣き	0/115	1/248 (0.4%)	0/111	0/244
発熱	0/115	0/248	0/111	1/244 (0.4%)
注射部位血腫	1/115 (0.9%)	0/248	0/111	0/244

Group A: DTaP-IPV injection part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

In A-J201 study, SAEs occurred within the first 30 days were not included as unsolicited adverse events, however in A-J301 study, SAEs occurred within the first 20 days were included as unsolicited adverse events.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_unsol_ar_dd687_s_t_j.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_unsol_ar_dd687_s_t_j_i.rtf (17OCT2012 - 10:37)

2.1.1.3.2 DTaP-IPV又はDTaP接種時の非特定有害事象／非特定副反応

A-J301 試験での DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫（3 回皮下接種）時及び追加免疫（4 回目皮下接種）時（各回接種後 20 日以内）に発現した非特定有害事象の一覧を表 28に、非特定副反応の一覧を表 29 に示す。

DTaP-IPV 又は DTaP 接種時の非特定有害事象：

非特定有害事象は、初回免疫時では DTaP-IPV で 72.6%（180/248 例）、DTaP で 68.8%（88/128 例）、追加免疫時では DTaP-IPV で 45.5%（111/244 例）、DTaP で 51.2%（64/125 例）に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の非特定有害事象発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種（以下、同順）で 5%以上に認められた主な SOC は以下のとおりであり、初回免疫時及び追加免疫時のいずれの時期でも主な SOC の種類及び発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

- 初回免疫時：「感染症および寄生虫症」（47.2%、50.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（25.4%、21.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.9%、14.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8.9%、7.8%）、「眼障害」（9.7%、8.6%）、「胃腸障害」（6.9%、4.7%）
- 追加免疫時：「感染症および寄生虫症」（34.4%、36.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7.4%、11.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（7.0%、4.0%）

DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 5%以上に認められた主な非特定有害事象（PT）は以下のとおりであり、初回免疫時及び追加免疫時のいずれの時期でも主な事象の種類及び発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

- 初回免疫時：鼻咽頭炎（DTaP-IPV: 32.7%、DTaP: 29.7%、以下同順）、上気道の炎症（10.5%、8.6%）、湿疹（6.9%、7.8%）、おむつ皮膚炎（6.5%、3.1%）及び乳児湿疹（5.6%、2.3%）
- 追加免疫時：鼻咽頭炎（21.3%、20.0%）及び上気道の炎症（7.0%、6.4%）

A-J301 試験の重症度別での非特定有害事象の結果を表 72 に示す。

Grade 3 以上の非特定有害事象は、DTaP では初回免疫時に発熱が 2 例、追加免疫時に発熱及び注射部位熱感が各 1 例に認められ、DTaP-IPV では初回免疫時及び追加免疫時のいずれの時期でも認められなかった。

表 28 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定有害事象の一覧（各回接種後 20 日以内） - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Any class	180/248 (72.6%)	88/128 (68.8%)	111/244 (45.5%)	64/125 (51.2%)
感染症および寄生虫症	117/248 (47.2%)	64/128 (50.0%)	84/244 (34.4%)	45/125 (36.0%)
鼻咽頭炎	81/248 (32.7%)	38/128 (29.7%)	52/244 (21.3%)	25/125 (20.0%)
胃腸炎	10/248 (4.0%)	4/128 (3.1%)	7/244 (2.9%)	4/125 (3.2%)
気管支炎	11/248 (4.4%)	6/128 (4.7%)	6/244 (2.5%)	0/125
中耳炎	6/248 (2.4%)	2/128 (1.6%)	7/244 (2.9%)	1/125 (0.8%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
インフルエンザ	8/248 (3.2%)	6/128 (4.7%)	2/244 (0.8%)	3/125 (2.4%)
突発性発疹	7/248 (2.8%)	4/128 (3.1%)	2/244 (0.8%)	6/125 (4.8%)
急性中耳炎	4/248 (1.6%)	3/128 (2.3%)	1/244 (0.4%)	2/125 (1.6%)
ウイルス性胃腸炎	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	3/244 (1.2%)	0/125
R Sウイルス感染	1/248 (0.4%)	3/128 (2.3%)	3/244 (1.2%)	0/125
アデノウイルス感 染	3/248 (1.2%)	0/128	1/244 (0.4%)	2/125 (1.6%)
水痘	1/248 (0.4%)	0/128	3/244 (1.2%)	2/125 (1.6%)
膿痂疹	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	2/244 (0.8%)	0/125
咽頭炎	2/248 (0.8%)	0/128	1/244 (0.4%)	1/125 (0.8%)
麦粒腫	2/248 (0.8%)	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
ロタウイルス胃腸 炎	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
気管支肺炎	1/248 (0.4%)	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
細菌性胃腸炎	2/248 (0.8%)	0/128	0/244	0/125
外耳炎	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
手足口病	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	1/125 (0.8%)
細気管支炎	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
上気道感染	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
ウイルス性腸炎	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
カンジダ症	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
ノロウイルス性胃 腸炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
ヘルペスウイルス感 染	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
レンサ球菌感染	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
ロタウイルス感染	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
咽頭扁桃炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
髄膜炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
爪囲炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
尿路感染	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
蜂巣炎	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
ウイルス感染	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	1/125 (0.8%)
鼻炎	0/248	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
ウイルス性発疹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
感染性腸炎	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
急性扁桃炎	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
喉頭炎	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
伝染性紅斑	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
肺炎	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
皮膚真菌感染	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
血液およびリンパ系障 害	0/248	1/128 (0.8%)	2/244 (0.8%)	0/125
リンパ節炎	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
鉄欠乏性貧血	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
リンパ節症	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
免疫系障害	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
食物アレルギー	2/248 (0.8%)	0/128	0/244	0/125
乳アレルギー	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
精神障害	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
短時間睡眠	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
神経系障害	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
筋緊張亢進	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
眼障害	24/248 (9.7%)	11/128 (8.6%)	7/244 (2.9%)	3/125 (2.4%)
眼脂	12/248 (4.8%)	5/128 (3.9%)	4/244 (1.6%)	0/125
結膜炎	11/248 (4.4%)	4/128 (3.1%)	3/244 (1.2%)	3/125 (2.4%)
眼充血	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
眼瞼炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
眼瞼内反	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
眼瞼浮腫	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
霰粒腫	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
耳および迷路障害	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
耳垢栓塞	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42/248 (16.9%)	18/128 (14.1%)	18/244 (7.4%)	14/125 (11.2%)
上気道の炎症	26/248 (10.5%)	11/128 (8.6%)	17/244 (7.0%)	8/125 (6.4%)
鼻漏	11/248 (4.4%)	3/128 (2.3%)	0/244	3/125 (2.4%)
咳嗽	5/248 (2.0%)	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
喘息	1/248 (0.4%)	0/128	1/244 (0.4%)	3/125 (2.4%)
発声障害	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
鼻出血	2/248 (0.8%)	0/128	0/244	0/125
くしゃみ	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
アレルギー性鼻炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
鼻閉	0/248	3/128 (2.3%)	0/244	0/125
胃腸障害	17/248 (6.9%)	6/128 (4.7%)	2/244 (0.8%)	1/125 (0.8%)
便秘	8/248 (3.2%)	4/128 (3.1%)	2/244 (0.8%)	0/125
下痢	6/248 (2.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	1/125 (0.8%)
嘔吐	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
血便排泄	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
排便回数増加	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
裂肛	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
皮膚および皮下組織障害	63/248 (25.4%)	27/128 (21.1%)	17/244 (7.0%)	5/125 (4.0%)
湿疹	17/248 (6.9%)	10/128 (7.8%)	5/244 (2.0%)	1/125 (0.8%)
おむつ皮膚炎	16/248 (6.5%)	4/128 (3.1%)	5/244 (2.0%)	0/125
乳児湿疹	14/248 (5.6%)	3/128 (2.3%)	0/244	1/125 (0.8%)
接触性皮膚炎	4/248 (1.6%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	0/125
皮脂欠乏性湿疹	2/248 (0.8%)	0/128	3/244 (1.2%)	0/125
紅斑	4/248 (1.6%)	0/128	0/244	0/125
皮膚炎	3/248 (1.2%)	3/128 (2.3%)	0/244	0/125
皮膚乾燥	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	2/244 (0.8%)	1/125 (0.8%)
紅色汗疹	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	0/125
蕁麻疹	3/248 (1.2%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
発疹	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	1/244 (0.4%)	0/125
アトピー性皮膚炎	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	1/125 (0.8%)
点状出血	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
脂漏性皮膚炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
皮脂欠乏症	0/248	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
顔面腫脹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
全身性皮疹	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
生殖系および乳房障 害	0/248	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	0/125
亀頭包皮炎	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
包皮炎	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
先天性、家族性および 遺伝性障害	1/248 (0.4%)	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
先天性耳瘻	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
先天性涙道狭窄	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
一般・全身障害および 投与部位の状態	22/248 (8.9%)	10/128 (7.8%)	4/244 (1.6%)	6/125 (4.8%)
発熱	5/248 (2.0%)	5/128 (3.9%)	2/244 (0.8%)	3/125 (2.4%)
注射部位出血	7/248 (2.8%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位熱感	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	2/125 (1.6%)
末梢性浮腫	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	0/125
血管穿刺部位出血	2/248 (0.8%)	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
注射部位硬結	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
易刺激性	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
泣き	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
局所腫脹	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
硬結	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
注射部位紅斑	0/248	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
注射部位湿疹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位腫脹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位発疹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
傷害、中毒および処置 合併症	7/248 (2.8%)	3/128 (2.3%)	4/244 (1.6%)	4/125 (3.2%)
挫傷	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	3/244 (1.2%)	1/125 (0.8%)
熱傷	2/248 (0.8%)	0/128	0/244	0/125

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
関節脱臼	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
処置による出血	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
処置後腫脹	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
大腿骨骨折	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
表在性異物	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
凍瘡	0/248	0/128	0/244	2/125 (1.6%)
耳擦過傷	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
角膜損傷	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
眼外傷	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
舌損傷	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_unsol_ae_dtap_j301_s_t_j.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_unsol_ae_dtap_j301_s_t_j.i.rtf (13DEC2012 - 20:04)

DTaP-IPV 又は DTaP 接種時の非特定副反応：

非特定副反応は、初回免疫時では DTaP-IPV で 8.5% (21/248 例)、DTaP で 7.0% (9/128 例)、追加免疫時では DTaP-IPV で 2.0% (5/244 例)、DTaP で 3.2% (4/125 例) に認められ、初回免疫時及び追加免疫時の非特定副反応発現率に DTaP-IPV と DTaP で大きな違いはなかった。

初回免疫時に DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 2%以上に認められた主な SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」(DTaP-IPV: 4.0%、DTaP: 3.9%) であり、追加免疫時ではいずれの接種でも 2%以上に認められた SOC はなかった。

初回免疫時に DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 2%以上に認められた主な非特定副反応 (PT) は、注射部位出血 (DTaP-IPV: 2.8%、DTaP: 0.8%) であり、追加免疫時ではいずれの接種でも 2%以上に認められた非特定副反応はなかった。

A-J301 試験の重症度別での非特定副反応の結果を表 73 に示す。

Grade 3 以上の非特定副反応は、DTaP では追加免疫時に注射部位熱感が 1 例に認められ、DTaP-IPV では初回免疫時及び追加免疫時のいずれの時期でも認められなかった。

表 29 - DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時及び追加免疫時に発現した非特定副反応の一覧
(各回接種後 20 日以内) - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
Any class	21/248 (8.5%)	9/128 (7.0%)	5/244 (2.0%)	4/125 (3.2%)
感染症および寄生虫				
症	3/248 (1.2%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	1/125 (0.8%)
鼻咽頭炎	1/248 (0.4%)	0/128	1/244 (0.4%)	1/125 (0.8%)
咽頭炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
気管支炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
急性扁桃炎	0/248	0/128	0/244	1/125 (0.8%)
上気道感染	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
眼障害	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)	0/244	0/125
眼脂	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
眼瞼浮腫	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
結膜炎	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
呼吸器、胸郭および縦				
隔障害	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
発声障害	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
鼻閉	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
胃腸障害	4/248 (1.6%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
便秘	4/248 (1.6%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
皮膚および皮下組織				
障害	2/248 (0.8%)	2/128 (1.6%)	2/244 (0.8%)	1/125 (0.8%)
湿疹	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)	2/244 (0.8%)	1/125 (0.8%)
接触性皮膚炎	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
顔面腫脹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
一般・全身障害および				
投与部位の状態	10/248 (4.0%)	5/128 (3.9%)	2/244 (0.8%)	2/125 (1.6%)
注射部位出血	7/248 (2.8%)	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位熱感	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)	1/244 (0.4%)	2/125 (1.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301			
	Primary series		Booster series	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	Group A (N=244)	Group B (N=125)
泣き	1/248 (0.4%)	0/128	0/244	0/125
発熱	0/248	0/128	1/244 (0.4%)	0/125
注射部位湿疹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位紅斑	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125
注射部位発疹	0/248	1/128 (0.8%)	0/244	0/125

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_unsol_ar_dtap_j301_s_t_j.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_unsol_ar_dtap_j301_s_t_j.i.rtf (17OCT2012 - 10:40)

結論：

DTaP-IPVを日本人小児に皮下接種したときの初回免疫時及び追加免疫時の非特定有害事象及び非特定副反応の発現率並びに主な事象の種類は、DTaPを皮下接種したときの結果と類似しており、非特定有害事象及び非特定副反応についての安全性プロファイルにDTaP-IPVとDTaPで臨床的に大きな違いはなかった。また、DTaP-IPV接種時の結果に関して、A-J201試験とA-J301試験で大きな違いはなかった。

以上より、非特定有害事象及び非特定副反応についてのDTaP-IPVの安全性プロファイルに特記すべき事項はなかった。

2.1.1.3.3 OPVプラセボ又はOPV接種時の非特定有害事象／非特定副反応

A-J301試験でのOPVプラセボ又はOPVの2回経口接種時（各回経口接種後20日以内）に発現した非特定有害事象の一覧を表30に、非特定副反応の一覧を表31に示す。

OPVプラセボ又はOPV接種時の非特定有害事象：

非特定有害事象は、OPVプラセボで67.5%（166/246例）、OPVで60.8%（76/125例）に認められ、非特定有害事象発現率にOPVプラセボとOPVで大きな違いはなかった。

OPVプラセボ又はOPVのいずれかの接種で5%以上に認められた主なSOCは、「感染症および寄生虫症」（OPVプラセボ: 54.1%、OPV: 43.2%、以下同順）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（14.2%、12.8%）、「皮膚および皮下組織障害」（13.4%、12.0%）及び「胃腸障害」（6.5%、2.4%）であり、主なSOCの種類及び発現率にOPVプラセボとOPVで大きな違いはなかった。

OPV プラセボ又は OPV のいずれかの接種で 5%以上に認められた主な事象 (PT) は、鼻咽頭炎 (OPV プラセボ: 30.9%、OPV: 25.6%、以下同順)、上気道の炎症 (10.2%、10.4%)、突発性発疹 (8.5%、8.8%)、胃腸炎 (8.5%、2.4%) 及び気管支炎 (5.3%、2.4%) であり、主な事象の種類及び発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

重症度別での非特定有害事象の結果を表 74 に示す。

Grade 3 以上の非特定有害事象は、OPV プラセボで発熱が 1 例に認められ、OPV では認められなかった。

OPV プラセボ又は OPV 接種時の非特定副反応：

非特定副反応は、OPV プラセボで 5.7% (14/246 例)、OPV で 2.4% (3/125 例) に認められ、非特定副反応発現率に OPV プラセボと OPV で大きな違いはなかった。

OPV プラセボ又は OPV のいずれかの接種で 2%以上に認められた主な事象 (PT) は、鼻咽頭炎 (OPV プラセボ: 2.0%、OPV: 0%) であった。

重症度別での非特定副反応の結果を表 75 に示す。

Grade 3 以上の非特定副反応は、OPV プラセボで発熱が 1 例に認められ、OPV では認められなかった。

結論：

DTaP-IPV の初回免疫後に OPV プラセボを 2 回経口接種したときの非特定有害事象及び非特定副反応の発現率並びに主な事象の種類は、DTaP の初回免疫後に OPV を 2 回経口接種したときの結果と類似していた。以上より、単独接種後の非特定有害事象及び非特定副反応の発現リスクは、DTaP-IPV 単独接種後と DTaP+OPV 接種後において大きな違いはないと考えられた。

表 30 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時に発現した非特定有害事象の一覧（各回接種後 20 日以内） - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Any class	166/246 (67.5%)	76/125 (60.8%)
感染症および寄生虫		
症	133/246 (54.1%)	54/125 (43.2%)
鼻咽頭炎	76/246 (30.9%)	32/125 (25.6%)
突発性発疹	21/246 (8.5%)	11/125 (8.8%)
胃腸炎	21/246 (8.5%)	3/125 (2.4%)
気管支炎	13/246 (5.3%)	3/125 (2.4%)
手足口病	12/246 (4.9%)	4/125 (3.2%)
中耳炎	10/246 (4.1%)	3/125 (2.4%)
急性中耳炎	7/246 (2.8%)	2/125 (1.6%)
水痘	6/246 (2.4%)	0/125
ヘルパンギーナ	4/246 (1.6%)	1/125 (0.8%)
アデノウイルス感染	3/246 (1.2%)	1/125 (0.8%)
RSウイルス感染	3/246 (1.2%)	0/125
ウイルス性胃腸炎	3/246 (1.2%)	0/125
ロタウイルス胃腸炎	2/246 (0.8%)	2/125 (1.6%)
咽頭炎	2/246 (0.8%)	1/125 (0.8%)
膿痂疹	2/246 (0.8%)	1/125 (0.8%)
口腔カンジダ症	2/246 (0.8%)	0/125
皮膚カンジダ	2/246 (0.8%)	0/125
伝染性軟属腫	1/246 (0.4%)	1/125 (0.8%)
麦粒腫	1/246 (0.4%)	1/125 (0.8%)
RSウイルス気管支炎	1/246 (0.4%)	0/125
インフルエンザ	1/246 (0.4%)	0/125
エンテロウイルス感染	1/246 (0.4%)	0/125
仮性クレープ	1/246 (0.4%)	0/125
外耳炎	1/246 (0.4%)	0/125
気道感染	1/246 (0.4%)	0/125

Primary System Organ Class	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Preferred Term n/M(%)		
口腔ヘルペス	1/246 (0.4%)	0/125
上気道感染	1/246 (0.4%)	0/125
肺炎	1/246 (0.4%)	0/125
鼻炎	1/246 (0.4%)	0/125
扁桃炎	1/246 (0.4%)	0/125
猩紅熱	1/246 (0.4%)	0/125
肛門膿瘍	1/246 (0.4%)	0/125
臍炎	1/246 (0.4%)	0/125
ウイルス性発疹	0/246	1/125 (0.8%)
感染性クローン	0/246	1/125 (0.8%)
喉頭炎	0/246	1/125 (0.8%)
尿路感染	0/246	1/125 (0.8%)
副鼻腔炎	0/246	1/125 (0.8%)
血液およびリンパ系障 害	1/246 (0.4%)	0/125
鉄欠乏性貧血	1/246 (0.4%)	0/125
免疫系障害	3/246 (1.2%)	1/125 (0.8%)
食物アレルギー	3/246 (1.2%)	1/125 (0.8%)
精神障害	0/246	1/125 (0.8%)
睡眠障害	0/246	1/125 (0.8%)
神経系障害	4/246 (1.6%)	0/125
熱性痙攣	4/246 (1.6%)	0/125
眼障害	6/246 (2.4%)	5/125 (4.0%)
結膜炎	4/246 (1.6%)	4/125 (3.2%)
眼脂	2/246 (0.8%)	1/125 (0.8%)
耳および迷路障害	1/246 (0.4%)	0/125
耳出血	1/246 (0.4%)	0/125
血管障害	0/246	1/125 (0.8%)
川崎病	0/246	1/125 (0.8%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
呼吸器、胸郭および縦		
隔障害	35/246 (14.2%)	16/125 (12.8%)
上気道の炎症	25/246 (10.2%)	13/125 (10.4%)
喘息	3/246 (1.2%)	2/125 (1.6%)
鼻漏	3/246 (1.2%)	0/125
アレルギー性鼻炎	2/246 (0.8%)	0/125
咳嗽	1/246 (0.4%)	0/125
鼻閉	1/246 (0.4%)	0/125
発声障害	0/246	1/125 (0.8%)
胃腸障害	16/246 (6.5%)	3/125 (2.4%)
下痢	7/246 (2.8%)	1/125 (0.8%)
便秘	5/246 (2.0%)	2/125 (1.6%)
嘔吐	2/246 (0.8%)	0/125
小腸炎	1/246 (0.4%)	0/125
腸炎	1/246 (0.4%)	0/125
裂肛	1/246 (0.4%)	0/125
皮膚および皮下組織		
障害	33/246 (13.4%)	15/125 (12.0%)
おむつ皮膚炎	9/246 (3.7%)	6/125 (4.8%)
紅色汗疹	9/246 (3.7%)	1/125 (0.8%)
湿疹	6/246 (2.4%)	0/125
乳児湿疹	3/246 (1.2%)	2/125 (1.6%)
接触性皮膚炎	2/246 (0.8%)	0/125
蕁麻疹	2/246 (0.8%)	0/125
脂漏性皮膚炎	1/246 (0.4%)	0/125
丘疹性皮膚炎	1/246 (0.4%)	0/125
紅斑	1/246 (0.4%)	0/125
全身性皮膚疹	1/246 (0.4%)	0/125
皮脂欠乏症	1/246 (0.4%)	0/125
皮膚炎	0/246	4/125 (3.2%)
アトピー性皮膚炎	0/246	1/125 (0.8%)
皮膚亀裂	0/246	1/125 (0.8%)

Primary System Organ Class	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
一般・全身障害および 投与部位の状態	6/246 (2.4%)	2/125 (1.6%)
発熱	6/246 (2.4%)	0/125
カテーテル留置部 位腫脹	0/246	1/125 (0.8%)
血管穿刺部位出血	0/246	1/125 (0.8%)
傷害、中毒および処置 合併症	6/246 (2.4%)	1/125 (0.8%)
節足動物刺傷	3/246 (1.2%)	0/125
擦過傷	1/246 (0.4%)	0/125
引っかき傷	1/246 (0.4%)	0/125
関節脱臼	1/246 (0.4%)	0/125
挫傷	0/246	1/125 (0.8%)

Group A: OPV Placebo administration part, Group B: OPV administration part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM274_ae_unsol_ae_plaopv_j301_s_t_j.sas

OUT=REPORT\OUTPUT274_ae_unsol_ae_plaopv_j301_s_t_j.i.rtf (13DEC2012 - 20:04)

表 31 - OPV プラセボ [A 群] 又は OPV [B 群] の 2 回接種時に発現した非特定副反応の一覧（各回接種後 20 日以内） - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Primary System Organ Class	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
Any class	14/246 (5.7%)	3/125 (2.4%)
感染症および寄生虫 症	8/246 (3.3%)	1/125 (0.8%)
鼻咽喉炎	5/246 (2.0%)	0/125
胃腸炎	2/246 (0.8%)	1/125 (0.8%)

Primary System Organ Class	A-J301	
	Group A (N=246)	Group B (N=125)
仮性クループ	1/246 (0.4%)	0/125
気管支炎	1/246 (0.4%)	0/125
精神障害	0/246	1/125 (0.8%)
睡眠障害	0/246	1/125 (0.8%)
眼障害	0/246	1/125 (0.8%)
結膜炎	0/246	1/125 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	1/246 (0.4%)	0/125
上気道の炎症	1/246 (0.4%)	0/125
胃腸障害	1/246 (0.4%)	1/125 (0.8%)
下痢	1/246 (0.4%)	0/125
便秘	0/246	1/125 (0.8%)
皮膚および皮下組織 障害	2/246 (0.8%)	0/125
湿疹	1/246 (0.4%)	0/125
蕁麻疹	1/246 (0.4%)	0/125
一般・全身障害および 投与部位の状態	2/246 (0.8%)	0/125
発熱	2/246 (0.8%)	0/125

Group A: OPV Placebo administration part, Group B: OPV administration part

MedDRA/J version 15.0

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_unsol_ar_plaopv_j301_s_t_j.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_unsol_ar_plaopv_j301_s_t_j_i.rtf (17OCT2012 - 10:42)

2.1.2 死亡

成人：

A-J101 試験では、治験期間中の死亡は認められなかった。

小児：

A-J201 試験及び A-J301 試験では、治験期間中の死亡は認められなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

成人：

A-J101 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

小児：

A-J201 試験では、重篤な有害事象は 115 例中 13 例（11.3%）に 14 件認められた。

重篤な有害事象の内訳は表 32のとおりであり、肺炎が 2 例（1.7%）、そのほかに手足口病、R S ウイルス気管支炎、R S ウイルス肺炎、ウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス感染、気管支炎、細菌性上気道感染、中耳炎、突発性発疹、尿路感染、熱性痙攣及び単径ヘルニアが各 1 例（0.9%）であった。SOC 別では「感染症および寄生虫症」が 11 例（9.6%）と最も多く認められた。

A-J201 試験での治験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 34に示す。

期間別での重篤な有害事象を発現した被験者数及び発現件数の内訳は、初回免疫に 6 例 7 件、初回免疫と追加免疫の間の期間に 6 例 6 件、追加免疫（4 回目皮下接種後）に 1 例 1 件であった。

期間別での事象の内訳（14 件）は、以下のとおりであった。

- 初回免疫時（7 件）：R S ウイルス肺炎、尿路感染、ウイルス性胃腸炎、突発性発疹、中耳炎、肺炎及び熱性痙攣が各 1 件であった。
- 初回免疫と追加免疫の間の期間（6 件）：手足口病、気管支炎、細菌性上気道感染、単径ヘルニア、肺炎及びサイトメガロウイルス感染が各 1 件であった。
- 追加免疫時（1 件）：R S ウイルス気管支炎が 1 件であった。

報告された 14 件の重篤な有害事象のうち、治験責任医師及び治験依頼者により治験ワクチン接種との因果関係が関連ありと判定された事象はなかった。重篤な有害事象を発現した全ての被験者は後遺症なしに回復した。

表 32 - 治験期間中に発現した重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J201 (N=115)
Any class	13/115 (11.3%)
感染症および寄生虫症	11/115 (9.6%)
肺炎	2/115 (1.7%)
手足口病	1/115 (0.9%)
R Sウイルス気管支炎	1/115 (0.9%)
R Sウイルス肺炎	1/115 (0.9%)
ウイルス性胃腸炎	1/115 (0.9%)
サイトメガロウイルス感染	1/115 (0.9%)
気管支炎	1/115 (0.9%)
細菌性上気道感染	1/115 (0.9%)
中耳炎	1/115 (0.9%)
突発性発疹	1/115 (0.9%)
尿路感染	1/115 (0.9%)
神経系障害	1/115 (0.9%)
熱性痙攣	1/115 (0.9%)
胃腸障害	1/115 (0.9%)
兎径ヘルニア	1/115 (0.9%)

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

MedDRA/J version 15.0

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORTPG
M274_ae_sae_j201_s_t_j.sas
OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_sae_j201_s_t_j.i.rtf (17OCT2012 -
10:43)

A-J301 試験では、重篤な有害事象は A 群 (DTaP-IPV+OPV プラセボ) で 248 例中 37 例 (14.9%) に 53 件、B 群 (DTaP+OPV) で 128 例中 12 例 (9.4%) に 15 件認められた。

重篤な有害事象の内訳は表 33 のとおりであり、2 例以上に認められた事象は、A 群では気管支炎が 6 例 (2.4%)、肺炎が 5 例 (2.0%)、熱性痙攣が 4 例 (1.6%)、そのほかに気管支肺炎、川崎病、喘息及び発熱が各 3 例 (1.2%)、インフルエンザ、手足口病及び上気道の炎症が各 2 例 (0.8%)、B 群では尿路感染が 2 例 (1.6%) であった。

SOC 別では「感染症および寄生虫症」が A 群で 23 例 (9.3%)、B 群で 9 例 (7.0%) と両群共に最も多く認められた。

A-J301 試験での治験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 35 に示す。

期間別での重篤な有害事象を発現した被験者数及び発現件数の内訳は、A 群では初回免疫の DTaP-IPV 接種後に 13 例 15 件、OPV プラセボ接種後に 12 例 14 件、初回免疫と追加免疫の間の期間に 16 例 18 件、追加免疫（DTaP-IPV の 4 回目接種後）に 5 例 6 件であった。B 群では初回免疫の DTaP 接種後に 6 例 7 件、OPV 接種後に 2 例 3 件、初回免疫と追加免疫の間の期間に 2 例 3 件、追加免疫（DTaP の 4 回目接種後）に 2 例 2 件であった。

初回免疫の DTaP-IPV 又は DTaP 接種後の期間に限った場合、解析対象被験者数当たりの重篤な有害事象を発現した被験者数及び発現件数は DTaP-IPV と DTaP で大きな違いは認められなかった（DTaP-IPV 接種後 248 例中 13 例 15 件、DTaP 接種後 128 例中 6 例 7 件）。

A 群の期間別での事象の内訳（53 件）は、以下のとおりであった。

- 初回免疫時（DTaP-IPV 接種後、15 件）：インフルエンザ、上気道の炎症及び気管支肺炎が各 2 件、ロタウイルス感染、髄膜炎、尿路感染、大腿骨骨折、川崎病、RS ウイルス肺炎、咽頭扁桃炎、発熱及び気管支炎が各 1 件であった。
- 初回免疫時（OPV プラセボ接種後、14 件）：熱性痙攣が 3 件、肺炎及び発熱が各 2 件、アナフィラキシー反応、中耳炎、突発性発疹、マイコプラズマ性肺炎、食物アレルギー、喘息及び気管支炎が各 1 件であった。
- 初回免疫及び追加免疫の間の期間（18 件）：気管支炎が 5 件、肺炎が 3 件、手足口病及び喘息が各 2 件、乳様突起炎、熱性痙攣、細菌性関節炎、アデノイド肥大、気管支肺炎及び川崎病が各 1 件であった。
- 追加免疫時（6 件）：川崎病、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、リンパ節炎、蜂巣炎、卵黄嚢腫瘍（部位不明）及び気管支肺炎が各 1 件であった。

B 群の期間別での事象の内訳（15 件）は、以下のとおりであった。

- 初回免疫時（DTaP 接種後、7 件）：尿路感染、菌血症、心不全、心タンポナーデ、気管支炎、突発性発疹及びインフルエンザが各 1 件であった。
- 初回免疫時（OPV 接種後、3 件）：尿路感染、上気道の炎症及び川崎病が各 1 件であった。
- 初回免疫及び追加免疫の間の期間（3 件）：関節周囲炎、アデノウイルス性肺炎及び RS ウイルス肺炎が各 1 件であった。
- 追加免疫時（2 件）：喉頭炎及び肺炎が各 1 件であった。

報告された重篤な有害事象（A 群 53 件、B 群 15 件）のうち、治験責任医師及び治験依頼者により治験ワクチンとの因果関係が関連ありと判定された事象は、A 群では OPV プラセボの 1 回目接種後に認められた発熱が 1 例 1 件、B 群では DTaP の 1 回目接種後（発現時期不明）に同一被験者 1 例に認められた心不全及び心タンポナーデが各 1 件であった。そのうち B 群での心不全 1 件の転帰が継続であったことを除き、いずれの事象も被験者は後遺症なしに回復した。

他の重篤な有害事象については、A 群で OPV プラセボの 1 回目接種後に認められた中耳炎 1 件及び追加免疫（DTaP-IPV の 4 回目接種後）に認められた卵黄嚢腫瘍（部位不明）1 件の転帰が継続であることを除き、いずれの事象も被験者は後遺症なしに回復した。

表 33 - 治験期間中に発現した重篤な有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
Any class	37/248 (14.9%)	12/128 (9.4%)
感染症および寄生虫症	23/248 (9.3%)	9/128 (7.0%)
気管支炎	6/248 (2.4%)	1/128 (0.8%)
肺炎	5/248 (2.0%)	1/128 (0.8%)
気管支肺炎	3/248 (1.2%)	0/128
インフルエンザ	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)
手足口病	2/248 (0.8%)	0/128
尿路感染	1/248 (0.4%)	2/128 (1.6%)
RSウイルス肺炎	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)
突発性発疹	1/248 (0.4%)	1/128 (0.8%)
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	1/248 (0.4%)	0/128
マイコプラズマ性肺炎	1/248 (0.4%)	0/128
ロタウイルス感染	1/248 (0.4%)	0/128
咽頭扁桃炎	1/248 (0.4%)	0/128
細菌性関節炎	1/248 (0.4%)	0/128
髄膜炎	1/248 (0.4%)	0/128
中耳炎	1/248 (0.4%)	0/128
乳様突起炎	1/248 (0.4%)	0/128
蜂巣炎	1/248 (0.4%)	0/128
アデノウイルス性肺炎	0/248	1/128 (0.8%)
菌血症	0/248	1/128 (0.8%)
喉頭炎	0/248	1/128 (0.8%)

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1/248 (0.4%)	0/128
卵黄嚢腫瘍、部位不明	1/248 (0.4%)	0/128
血液およびリンパ系障害	1/248 (0.4%)	0/128
リンパ節炎	1/248 (0.4%)	0/128
免疫系障害	2/248 (0.8%)	0/128
アナフィラキシー反応	1/248 (0.4%)	0/128
食物アレルギー	1/248 (0.4%)	0/128
神経系障害	4/248 (1.6%)	0/128
熱性痙攣	4/248 (1.6%)	0/128
心臓障害	0/248	1/128 (0.8%)
心タンポナーデ	0/248	1/128 (0.8%)
心不全	0/248	1/128 (0.8%)
血管障害	3/248 (1.2%)	1/128 (0.8%)
川崎病	3/248 (1.2%)	1/128 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6/248 (2.4%)	1/128 (0.8%)
喘息	3/248 (1.2%)	0/128
上気道の炎症	2/248 (0.8%)	1/128 (0.8%)
アデノイド肥大	1/248 (0.4%)	0/128
筋骨格系および結合組織障害	0/248	1/128 (0.8%)
関節周囲炎	0/248	1/128 (0.8%)
一般・全身障害および投与部 位の状態	3/248 (1.2%)	0/128
発熱	3/248 (1.2%)	0/128

Primary System Organ Class Preferred Term n/M(%)	A-J301	
	Group A (N=248)	Group B (N=128)
傷害、中毒および処置合併症	1/248 (0.4%)	0/128
大腿骨骨折	1/248 (0.4%)	0/128

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

n: number of subjects experiencing the endpoint.

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint.

MedDRA/J version 15.0

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM\274_ae_sae_j301_s_t_j.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_sae_j301_s_t_j_i.rtf(13DEC2012 - 20:05)

表 34 - 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J201 試験)

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race		Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)		Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
A-J201	392001001	DTaP-IPV	3/ Male/ Asian/Oriental		2009-11-27	1st vaccination	R S ウイルス肺炎	2010-01-02/ 36/ 12	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-01-13	
	392001003	DTaP-IPV	3/ Male/ Asian/Oriental		2010-02-17	Before booster vaccination	手足口病	2010-09-09/ 204/ 11	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-09-19	
	392002004	DTaP-IPV	3/ Male/ Asian/Oriental		2009-11-25	1st vaccination	尿路感染	2010-01-12/ 48/ 37	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-02-12	
	392002005	DTaP-IPV	4/ Male/ Asian/Oriental		2009-11-25	1st vaccination	ウイルス性胃腸炎	2009-11-27/ 2/ 3	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2009-11-28	
	392002013	DTaP-IPV	3/ Male/ Asian/Oriental		2010-02-05	2nd vaccination	突発性発疹	2010-03-08/ 31/ 7	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-03-12	
	392002015	DTaP-IPV	3/ Male/ Asian/Oriental		2010-11-19	Booster vaccination	R S ウイルス気管支炎	2010-11-26/ 7/ 10	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-12-01	
	392003003	DTaP-IPV	4/ Male/ Asian/Oriental		2010-03-16	Before booster vaccination	気管支炎	2011-03-14/ 363/ 12	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2011-03-22	
	392004020	DTaP-IPV	4/ Female/ Asian/Oriental		2010-02-19	Before booster vaccination	細菌性上気道感染	2010-08-03/ 165/ 6	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-08-05	
	392005008	DTaP-IPV	4/ Male/ Asian/Oriental		2010-01-13	2nd vaccination	中耳炎	2010-01-22/ 9/ 18	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-02-06	

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
				2010-01-13	2nd vaccination	肺炎	2010-01-22/ 9/ 18	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-02-06
	392006002	DTaP-IPV	5/ Male/ Asian/Oriental	2009-12-28	Before booster vaccination	単径ヘルニア	2010-05-11/ 134/ 28	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-05-13
	392006013	DTaP-IPV	5/ Male/ Asian/Oriental	2010-03-23	3rd vaccination	熱性痙攣	2010-04-17/ 25/ 4	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-04-20
	392007004	DTaP-IPV	5/ Male/ Asian/Oriental	2010-01-13	Before booster vaccination	肺炎	2010-05-17/ 124/ 10	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-05-24
	392007013	DTaP-IPV	4/ Female/ Asian/Oriental	2010-03-03	Before booster vaccination	サイトメガロウイルス感 染	2010-05-06/ 64/ 188	Yes/ GRADE 3/ No	Recovered/ 2010-10-27

MedDRA/J version 15.0

Time to onset = Onset date - Latest vaccination date.

Duration = Resolution date - Onset date + 1.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM274_ae_sae_j201_s_l_j_sas OUT=REPORT\OUTPUT274_ae_sae_j201_s_l_j_i.rtf(17OCT2012 - 10:44)

表 35 - 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
A-J301/ Group A	002-00001	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.7/ Male/ Asian/Oriental	2011-04-07	3rd vaccination	ロタウイルス感染	2011-04-17/ 10/ 3	Yes/ / No	Recovered/ 2011-04-19
				2011-07-28	2nd administration	肺炎	2011-08-21/ 24/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-30
				2011-07-28	Before booster vaccination	気管支炎	2011-12-24/ 149/ 31	Yes/ / No	Recovered/ 2012-01-23
	002-00010	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.1/ Female/ Asian/Oriental	2011-02-24	1st vaccination	インフルエンザ	2011-03-01/ 5/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-10
				2011-06-16	1st administration	発熱	2011-07-05/ 19/ 6	Yes/ / Yes	Recovered/ 2011-07-10
	005-00007	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.3/ Male/ Asian/Oriental	2011-11-21	Booster vaccination	川崎病	2011-12-16/ 25/ 9	Yes/ / No	Recovered/ 2011-12-24
	005-00016	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.3/ Male/ Asian/Oriental	2011-07-04	Before booster vaccination	乳様突起炎	2011-08-12/ 39/ 14	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-25
	005-00022	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.1/ Male/ Asian/Oriental	2011-07-20	Before booster vaccination	熱性痙攣	2011-12-10/ 143/ 1	Yes/ / No	Recovered/ 2011-12-10
	006-00008	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.6/ Male/ Asian/Oriental	2011-03-01	3rd vaccination	髄膜炎	2011-03-06/ 5/ 11	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-16

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
				2011-03-01	3rd vaccination	尿路感染	2011-03-06/ 5/ 11	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-16
				2011-05-24	2nd administration	熱性痙攣	2011-06-17/ 24/ 1	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-17
	006-00014	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.3/ Female/ Asian/Oriental	2011-05-31	Before booster vaccination	細菌性関節炎	2012-01-02/ 216/ 22	Yes/ / No	Recovered/ 2012-01-23
	006-00017	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.5/ Male/ Asian/Oriental	2011-06-15	Before booster vaccination	気管支炎	2011-11-13/ 151/ 16	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-28
	006-00018	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.5/ Female/ Asian/Oriental	2010-12-15	1st vaccination	大腿骨折	2011-01-04/ 20/ 98	Yes/ / No	Recovered/ 2011-04-11
	007-00005	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.8/ Male/ Asian/Oriental	2011-05-02	1st administration	発熱	2011-05-09/ 7/ 5	Yes/ / No	Recovered/ 2011-05-13
				2011-05-02	1st administration	アナフィラキシー反応	2011-06-13/ 42/ 2	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-14
	009-00006	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.8/ Male/ Asian/Oriental	2011-05-13	1st administration	肺炎	2011-05-30/ 17/ 14	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-12
	010-00007	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.5/ Male/ Asian/Oriental	2011-04-18	1st administration	熱性痙攣	2011-06-09/ 52/ 5	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-13
				2011-06-27	Before booster vaccination	手足口病	2011-08-14/ 48/ 4	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-17

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/		Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)		Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
			Sex/ Race								
010-00018		DTaP-IPV+OPV Placebo	4.3/ Male/ Asian/Oriental	2011-04-25	1st administration	中耳炎	2011-05-31/ 36/ .	Yes/ / No	Ongoing/		
				2011-06-20	Before booster vaccination	アデノイド肥大	2011-11-01/ 134/ 45	Yes/ / No	Recovered/ 2011-12-15		
				2011-05-10	Before booster vaccination	喘息	2011-09-23/ 136/ 166	Yes/ / No	Recovered/ 2012-03-06		
012-00003		DTaP-IPV+OPV Placebo	3.6/ Male/ Asian/Oriental	2011-06-01	Before booster vaccination	肺炎	2011-11-05/ 157/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-14		
				2011-12-08	Booster vaccination	ブドウ球菌性熱傷様皮膚 症候群	2011-12-31/ 23/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2012-01-09		
017-00025		DTaP-IPV+OPV Placebo	4.1/ Male/ Asian/Oriental	2011-07-01	Before booster vaccination	肺炎	2011-12-24/ 176/ 21	Yes/ / No	Recovered/ 2012-01-13		
				2011-03-22	2nd vaccination	気管支肺炎	2011-04-11/ 20/ 27	Yes/ / No	Recovered/ 2011-05-07		
018-00001		DTaP-IPV+OPV Placebo	3.1/ Female/ Asian/Oriental	2011-08-23	Booster vaccination	リンパ節炎	2011-09-05/ 13/ 17	Yes/ / No	Recovered/ 2011-09-21		
				2011-08-23	Booster vaccination	蜂巣炎	2011-09-05/ 13/ 17	Yes/ / No	Recovered/ 2011-09-21		
018-00004		DTaP-IPV+OPV Placebo	3.9/ Male/ Asian/Oriental	2011-05-27	2nd administration	熱性痙攣	2011-06-07/ 11/ 5	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-11		

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
	018-00016	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.6/ Female/ Asian/Oriental	2011-05-17	3rd vaccination	川崎病	2011-06-10/ 24/ 48	Yes/ / No	Recovered/ 2011-07-27
	019-00004	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.6/ Female/ Asian/Oriental	2011-10-24	Booster vaccination	卵黄囊腫瘍、部位不明	2011-11-17/ 24/	Yes/ / No	Ongoing/
	019-00009	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.9/ Female/ Asian/Oriental	2011-07-12	Before booster vaccination	気管支炎	2011-10-28/ 108/	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-13
	019-00012	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.7/ Male/ Asian/Oriental	2011-04-12	3rd vaccination	気管支肺炎	2011-05-07/ 25/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-05-16
				2011-04-12	3rd vaccination	R S ウイルス肺炎	2011-05-20/ 38/ 8	Yes/ / No	Recovered/ 2011-05-27
				2011-07-12	1st administration	突発性発疹	2011-07-27/ 15/ 6	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-01
				2011-08-25	2nd administration	マイコプラズマ性肺炎	2011-09-25/ 31/ 21	Yes/ / No	Recovered/ 2011-10-15
				2011-08-25	Before booster vaccination	気管支肺炎	2011-10-28/ 64/ 9	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-05
	019-00014	DTaP-IPV+OPV Placebo	4/ Female/ Asian/Oriental	2011-05-09	1st administration	食物アレルギー	2011-06-06/ 28/ 1	Yes/ / No	Recovered/ 2011-06-06
	019-00030	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.3/ Female/ Asian/Oriental	2011-11-17	Booster vaccination	気管支肺炎	2011-12-02/ 15/ 6	Yes/ / No	Recovered/ 2011-12-07

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
	020-00004	DTaP-IPV+OPV Placebo	6.8/ Male/ Asian/Oriental	2011-05-27	Before booster vaccination	肺炎	2011-09-06/ 102/ 19	Yes/ / No	Recovered/ 2011-09-24
	020-00015	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.9/ Male/ Asian/Oriental	2011-02-04	3rd vaccination	インフルエンザ	2011-02-22/ 18/ 9	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-02
	020-00023	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.8/ Male/ Asian/Oriental	2011-05-02	2nd administration	喘息	2011-05-03/ 1/ 20	Yes/ / No	Recovered/ 2011-05-22
	020-00034	DTaP-IPV+OPV Placebo	5.8/ Female/ Asian/Oriental	2011-05-17	Before booster vaccination	気管支炎	2011-07-23/ 67/ 36	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-27
	020-00038	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.3/ Male/ Asian/Oriental	2011-06-04	Before booster vaccination	手足口病	2011-07-31/ 75/ 9	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-08
	020-00041	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.6/ Female/ Asian/Oriental	2011-02-23	2nd vaccination	喘息	2011-07-25/ 51/ 24	Yes/ / No	Recovered/ 2011-08-17
	020-00042	DTaP-IPV+OPV Placebo	6.1/ Male/ Asian/Oriental	2011-01-26	1st vaccination	川崎病	2011-08-30/ 87/ 64	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-01
	020-00048	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.3/ Male/ Asian/Oriental	2011-02-02	1st vaccination	咽頭扁桃炎	2011-02-27/ 4/ 12	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-10
						上気道の炎症	2011-02-05/ 10/ 9	Yes/ / No	Recovered/ 2011-02-13
						発熱	2011-02-16/ 14/ 4	Yes/ / No	Recovered/ 2011-02-19

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/ Sex/ Race	Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
A-1301/ Group B	020-00053	DTaP-IPV+OPV Placebo	5/ Female/ Asian/Oriental	2011-03-11	2nd vaccination	気管支炎	2011-03-17/ 6/ 40	Yes/ / No	Recovered/ 2011-04-25
				2011-07-05	Before booster vaccination	気管支炎	2011-09-05/ 62/ 23	Yes/ / No	Recovered/ 2011-09-27
	020-00054	DTaP-IPV+OPV Placebo	4.3/ Female/ Asian/Oriental	2011-02-09	1st vaccination	上気道の炎症	2011-02-18/ 9/ 16	Yes/ / No	Recovered/ 2011-03-05
	021-00003	DTaP-IPV+OPV Placebo	5.4/ Male/ Asian/Oriental	2011-06-01	2nd administration	気管支炎	2011-06-26/ 25/ 17	Yes/ / No	Recovered/ 2011-07-12
	002-00002	DTaP+OPV	3.9/ Female/ Asian/Oriental	2011-06-30	Before booster vaccination	関節周囲炎	2011-11-20/ 143/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-29
	003-00003	DTaP+OPV	3.2/ Male/ Asian/Oriental	2011-10-18	Booster vaccination	喉頭炎	2011-10-27/ 9/ 17	Yes/ / No	Recovered/ 2011-11-12
	005-00002	DTaP+OPV	3.1/ Female/ Asian/Oriental	2011-03-04	3rd vaccination	尿路感染	2011-03-29/ 25/ 10	Yes/ / No	Recovered/ 2011-04-07
	006-00010	DTaP+OPV	3.3/ Female/ Asian/Oriental	2010-12-08	1st vaccination	菌血症	2011-01-16/ 39/ 7	Yes/ / No	Recovered/ 2011-01-22
	008-00004	DTaP+OPV	3.4/ Male/ Asian/Oriental	2011-01-25	1st vaccination	心不全	/	Yes/ / Yes	Ongoing/ / .

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/		Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)		Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date
			Sex/ Race								
					2011-01-25	1st vaccination	心タンポナーデ	/	/	Yes/ /	Recovered/ 2011-03-23
	019-00011	DTaP+OPV	4/ Male/ Asian/Oriental		2011-06-20	Before booster vaccination	アデノウイルス性肺炎	2011-10-29/ 131/ 11	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-11-08
	020-00016	DTaP+OPV	4.8/ Male/ Asian/Oriental		2011-06-20	Before booster vaccination	R Sウイルス肺炎	2011-10-29/ 131/ 11	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-11-08
	020-00043	DTaP+OPV	4.5/ Male/ Asian/Oriental		2011-02-28	3rd vaccination	気管支炎	2011-03-06/ 6/ 13	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-03-18
	020-00057	DTaP+OPV	4.5/ Male/ Asian/Oriental		2011-04-20	1st administration	尿路感染	2011-04-29/ 9/ 12	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-05-10
					2011-05-16	1st administration	上気道の炎症	2011-05-17/ 1/ 12	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-05-28
	021-00006	DTaP+OPV	4.7/ Male/ Asian/Oriental		2011-05-16	1st administration	川崎病	2011-05-17/ 1/ 12	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-05-28
	022-00008	DTaP+OPV	3.9/ Male/ Asian/Oriental		2011-05-11	3rd vaccination	突発性発疹	2011-05-31/ 20/ 10	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2011-06-09
					2012-01-20	Booster vaccination	肺炎	2012-01-21/ 1/ 20	Yes/ /	Yes/ /	Recovered/ 2012-02-09

2.7.4 臨床的安全性

DD-687

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/		Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)		Seriousness/ Intensity/ Relation ship		Outcome/ Resolution date
			Sex/ Race									
	022-00009	DTaP+OPV	4.1/ Female/ Asian/Oriental		2011-02-21	1st vaccination	インフルエンザ	2011-03-06/ 13/ 18		Yes/ / No		Recovered/ 2011-03-23

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

MedDRA/J version 15.0

Time to onset = Onset date - Latest vaccination date.

Duration = Resolution date - Onset date + 1.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM274_ae_sae_j301_s_l_j.sas OUT=REPORT\OUTPUT\274_ae_sae_j301_s_l_j.i.rtf(13DEC2012 - 20:05)

2.1.4 その他の重要な有害事象

成人：

A-J101 試験では、治験中止に至る有害事象は認められなかった。

小児：

A-J201 試験では、治験中止に至る有害事象は認められなかった。

A-J301 試験では、治験中止に至る有害事象は A 群で 248 例中 2 例に 2 件、B 群で 128 例中 1 例に 2 件認められた。事象の内訳は表 36のとおりであり、A 群では DTaP-IPV の 3 回目接種後に川崎病が 1 件、初回免疫と追加免疫の間の期間に川崎病が 1 件、B 群では DTaP の 1 回目接種後（発現時期不明）に同一被験者 1 例に認められた心不全及び心タンポナーデが各 1 件であった。治験中止に至る有害事象は、いずれも重篤な有害事象として報告された事象であった。

表 36 - 治験中止に至る有害事象を発現した被験者の一覧 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Study ID/ Group	Subject ID	Study vaccine	Age (months)/		Latest vaccination date	Vaccination period	Preferred term	Onset date/ Time to onset (days)/ Duration (days)	Seriousness/ Intensity/ Relation ship	Outcome/ Resolution date	
			Sex/ Race								
A-J301/ Group A	018-00016	DTaP-IPV+OPV Placebo	3.6/ Female/ Asian/Oriental		2011-05-17	3rd vaccination	川崎病	2011-06-10/ 24/ 48	Yes/ / No	Recovered/ 2011-07-27	
			4.3/ Male/ Asian/Oriental					2011-08-30/ 87/ 64	Yes/ / No		
	020-00038	DTaP-IPV+OPV Placebo			2011-06-04	Before booster vaccination	川崎病			Recovered/ 2011-11-01	
A-J301/ Group B	008-00004	DTaP+OPV	3.4/ Male/ Asian/Oriental		2011-01-25	1st vaccination	心不全	/	Yes/ / Yes	Ongoing/ 	
								/	Yes/ / Yes		
						2011-01-25	1st vaccination	心タンポナーデ	/	Yes/ / Yes	Recovered/ 2011-03-23
									/	Yes/ / Yes	

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

MedDRA/J version 15.0

Time to onset = Onset date - Latest vaccination date.

Duration = Resolution date - Onset date + 1.

PGM=PRODOPS\SAR245688\OVERALL\CTD_2012_01\REPORT\PGM274_ae_disc_j301_s_l_j_sas OUT=REPORT\OUTPUT274_ae_disc_j301_s_l_j_irrf(17OCT2012 - 10:45)

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

A-J201 試験及び A-J301 試験で DTaP-IPV の初回免疫時に認められた非特定有害事象の主な SOC の多くは、A-J301 試験での OPV プラセボ接種時にも高い発現率で認められており、一般に幼小児期にみられる事象であると考えられる。また、A-J301 試験で DTaP-IPV の初回免疫時及び追加免疫時に認められた非特定有害事象の主な SOC の種類及び発現率は、DTaP 接種時のものと大きな違いはなかった。

A-J201 試験で DTaP-IPV 接種時に 5%以上に認められた主な SOC は、以下のとおりであった（各回接種後 30 日以内、表 26）。

- ・ 初回免疫時：「感染症および寄生虫症」（66.1%）、「皮膚および皮下組織障害」（28.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（24.3%）、「眼障害」（7.8%）、「胃腸障害」（6.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.2%）
- ・ 追加免疫時：「感染症および寄生虫症」（36.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（15.3%）

A-J301 試験で DTaP-IPV 又は DTaP のいずれかの接種で 5%以上に認められた主な SOC は、以下のとおりであった（各回接種後 20 日以内、表 28）。

- ・ 初回免疫時：「感染症および寄生虫症」（DTaP-IPV: 47.2%、DTaP: 50.0%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（25.4%、21.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.9%、14.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（8.9%、7.8%）、「眼障害」（9.7%、8.6%）、「胃腸障害」（6.9%、4.7%）
- ・ 追加免疫時：「感染症および寄生虫症」（34.4%、36.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7.4%、11.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（7.0%、4.0%）

A-J301 試験で DTaP-IPV の初回免疫（3 回目接種）後に OPV プラセボを 2 回接種したときに 5%以上に認められた主な SOC は、以下のとおりであった（各回接種後 20 日以内、表 30）。

- ・ 「感染症および寄生虫症」（54.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（14.2%）、「皮膚および皮下組織障害」（13.4%）、「胃腸障害」（6.5%）

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の個別症例の詳細は、A-J201 総括報告書 6.4.2 項 [Module 5.3.5.2-2] と、A-J301 総括報告書 6.3.2 項、6.3.3 項及び Appendix 19 [Module 5.3.5.1-1] に記載した。

3 臨床検査値の評価

3.1 小児

A-J201 試験及び A-J301 試験では、安全性の評価項目に臨床検査を設定していない。

3.2 成人

A-J101 試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を接種前（スクリーニング時）、接種 2 日後（接種 2～3 日後）及び事後検査（接種 14～17 日後）の来院時に実施した。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の項目は、以下のとおりである。

検査項目	内訳
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
血液生化学検査	総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、総ビリルビン、GOT（AST）、GPT（ALT）、ALP、 γ -GTP、LDH、CPK（CK）、BUN、クレアチニン、Na、K
尿検査	定性（糖、蛋白、潜血）

被験者全体での評価では、接種前から接種 2 日後及び事後検査時までの血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の項目に、特記すべき変動はなかった。個々の被験者での評価では、いくつかの項目で事後検査時に施設基準値を超える、あるいは接種 2 日後及び事後検査時に施設基準値を下回る臨床検査値を示した被験者が散見されたが、いずれの臨床検査値も治験責任医師により臨床的に問題はなと判断された（A-J101 総括報告書 12.4 項 [Module 5.3.5.2-1]）。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 小児

A-J201 試験及び A-J301 試験では、安全性の評価項目にバイタルサイン及び身体的所見を含む他の観察項目を設定していない。なお、特定有害事象の発現状況を評価するため、各治験ワクチン接種後 7 日以内の体温を被験者日誌により収集した。

4.2 成人

A-J101 試験では、以下の時期に体温、脈拍数、血圧（収縮期、拡張期）及び体重を測定した。

- 体温、脈拍数、血圧：
接種前（接種日）、接種 30 分後（接種 30～60 分後）、接種 2 日後（接種 2～3 日後）、事後検査（接種 14～17 日後）
- 体重：
接種前（スクリーニング検査時）、接種 2 日後（接種 2～3 日後）、事後検査（接種 14～17 日後）

体重、体温、脈拍数及び血圧（収縮期、拡張期）の項目に特記すべき変動はなかった（A-J101 総括報告書 12.5 項 [Module 5.3.5.2-1] ）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 薬物相互作用

5.1.1 Hibとの同時接種

Hib の接種時期は DTaP-IPV の接種時期と重なることから、本剤市販後において Hib との同時接種が予想される。そこで、A-J301 試験での Hib と同時接種を受けた被験者集団の安全性データを用いて、Hib との同時接種における安全性を評価した。

Hib は国内で承認されているアクトヒブ（以下、Act-HIB）を対象とした。被験者を Act-HIB との同時接種の有無で層別し、同時接種を受けた被験者集団と同時接種を受けなかった被験者集団で即時性有害事象、特定全身性有害事象、非特定有害事象、並びに各項目の副反応についての安全性プロファイルと比較した。

A-J301 試験で Act-HIB との同時接種を受けた被験者数を表 37 に示す。

DTaP-IPV と Act-HIB との同時接種を受けた被験者数は、初回免疫の 1 回目接種時では 248 例中 67 例（27.0%）、2 回目接種時では 37 例（14.9%）、3 回目接種時では 35 例（14.1%）、追加免疫の 4 回目接種時では 16 例（6.5%）であった。

初回免疫時に 3 回同時接種を受けた被験者数は 248 例中 15 例（6.0%）、いずれの接種回も同時接種を受けなかった被験者数は 170 例（68.5%）であり、少なくとも 1 回同時接種（3 回同時接種を除く）を受けた被験者数は 63 例（25.4%）であった。また、全期間に 4 回同時接種を受けた被験者数は 248 例中 9 例（3.6%）、いずれの接種回も同時接種を受けなかった被験者数は 168 例（67.7%）であり、少なくとも 1 回同時接種（4 回同時接種を除く）を受けた被験者数は 71 例（28.6%）であった。

表 37 - Act-HIB 同時接種の被験者数 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

	A-J301		
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	All (N=376)
Simultaneous Act-HIB administration			
1 st vaccination (V01)			
Vaccinated	67 (27.0%)	37 (28.9%)	104 (27.7%)
Not vaccinated	181 (73.0%)	91 (71.1%)	272 (72.3%)
Investigational product was not vaccinated	0	0	0
2 nd vaccination (V02)			
Vaccinated	37 (14.9%)	21 (16.4%)	58 (15.4%)
Not vaccinated	210 (84.7%)	105 (82.0%)	315 (83.8%)
Investigational product was not vaccinated	1 (0.4%)	2 (1.6%)	3 (0.8%)

Simultaneous Act-HIB administration	A-J301		
	Group A (N=248)	Group B (N=128)	All (N=376)
3 rd vaccination (V03)			
Vaccinated	35 (14.1%)	18 (14.1%)	53 (14.1%)
Not vaccinated	211 (85.1%)	108 (84.4%)	319 (84.8%)
Investigational product was not vaccinated	2 (0.8%)	2 (1.6%)	4 (1.1%)
Primary series			
Vaccinated all three Act-HIB vaccination	15 (6.0%)	6 (4.7%)	21 (5.6%)
Not vaccinated all three Act-HIB vaccination	170 (68.5%)	82 (64.1%)	252 (67.0%)
Vaccinated at least one Act-HIB vaccination	63 (25.4%)	40 (31.3%)	103 (27.4%)
4 th vaccination (V07)			
Vaccinated	16 (6.5%)	4 (3.1%)	20 (5.3%)
Not vaccinated	228 (91.9%)	121 (94.5%)	349 (92.8%)
Investigational product was not vaccinated	4 (1.6%)	3 (2.3%)	7 (1.9%)
Overall			
Vaccinated all four Act-HIB vaccination	9 (3.6%)	3 (2.3%)	12 (3.2%)
Not vaccinated all four Act-HIB vaccination	168 (67.7%)	82 (64.1%)	250 (66.5%)
Vaccinated at least one Act-HIB vaccination	71 (28.6%)	43 (33.6%)	114 (30.3%)

Group A: DTaP-IPV + OPV Placebo, Group B: DTaP + OPV

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_dem_concmed_hib_j301_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_dem_concmed_hib_j301_s_t_i.rtf (17OCT2012 - 10:05)

A-J301 試験での Act-HIB との同時接種における安全性データを以下に示す。なお、本層別集計は、Act-HIB との同時接種を受けた被験者数が少なかったため、探索的な結果である。

DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫時における Act-HIB 3 回同時接種及び追加免疫時における Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要を、それぞれ表 38 及び表 39 に示す。また、1 回目接種時、2 回目接種時及び 3 回目接種時の接種回別での結果をそれぞれ表 87、表 88 及び表 89 に、全期間（4 回同時接種）での結果を表 90 に示す。各解析結果は、Act-HIB との同時接種を受けた被験者集団（以下、同時接種群）と同時接種を受けなかった被験者集団（以下、非同時接種群）で示した。

初回免疫時：

DTaP-IPV の初回免疫時では、即時性有害事象は、非同時接種群で 0.6%（1/170 例）に認められ、3 回同時接種群では認められなかった。

特定全身性有害事象は、3 回同時接種群で 73.3%（11/15 例）、非同時接種群で 73.5%（125/170 例）に認められ、特定全身性有害事象発現率に 3 回同時接種群と非同時接種群で大きな違いはなかった。

特定全身性副反応は、3回同時接種群で66.7%（10/15例）、非同時接種群で55.3%（94/170例）に認められ、3回同時接種群で特定全身性副反応発現率が若干高い傾向であった。接種回別での結果では、1回目及び2回目接種時に同時接種群で発現率が高い傾向であった（1回目接種時：同時接種群52.2%、非同時接種群29.3%、2回目接種時：同時接種群40.5%、非同時接種群29.0%、3回目接種時：同時接種群28.6%、非同時接種群28.0%）。DTaPの初回免疫時の結果でも3回同時接種群で特定全身性副反応発現率が高い傾向が示唆されており（3回同時接種群83.3%、非同時接種群53.7%）、DTaP-IPVに特有な傾向ではないと考えられた。

非特定有害事象は、3回同時接種群で73.3%（11/15例）、非同時接種群で72.9%（124/170例）に認められ、非特定有害事象発現率に3回同時接種群と非同時接種群で大きな違いはなかった。

非特定副反応は、3回同時接種群で20.0%（3/15例）、非同時接種群で7.6%（13/170例）に認められ、3回同時接種群で非特定副反応発現率が若干高い傾向であった。接種回別での結果では、1回目接種時に同時接種群で発現率が高い傾向であった（1回目接種時：同時接種群6.0% [4/67例]、非同時接種群1.7% [3/181例]、2回目接種時：同時接種群5.4% [2/37例]、非同時接種群2.9% [6/210例]、3回目接種時：同時接種群0% [0/35例]、非同時接種群2.8% [6/211例]）。同時接種群での非特定副反応はいずれの接種回も低い発現率であり、Act-HIB同時接種が非特定副反応の発現に及ぼす影響は軽微であると考えられた。

追加免疫時：

DTaP-IPVの追加免疫時では、同時接種群と非同時接種群のいずれの群でも即時性有害事象は認められなかった。

特定全身性有害事象は、同時接種群で73.3%（11/15例）、非同時接種群で38.2%（87/228例）、特定全身性副反応は、同時接種群で53.3%（8/15例）、非同時接種群で25.4%（58/228例）に認められ、特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の各発現率は、いずれも同時接種群で高い傾向であった。DTaPの追加免疫時の結果でも特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の各発現率が同時接種群で高い傾向が示唆されており（特定有害事象：同時接種群50.0%、非同時接種群34.7%、特定副反応：同時接種群50.0%、非同時接種群24.8%）、DTaP-IPVに特有な傾向ではないと考えられた。

非特定有害事象は、同時接種群で43.8%（7/16例）、非同時接種群で45.6%（104/228例）に認められ、非特定有害事象発現率に同時接種群と非同時接種群で大きな違いはなかった。また、非特定副反応は、非同時接種群にのみ2.2%（5/228例）認められ、同時接種群では認められなかった。

以上より、DTaP-IPVとAct-HIBとの同時接種を受けた被験者集団では初回免疫時の特定全身性副反応発現率、追加免疫時の特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の各発現率が同時接種を受けなかった被験者集団に比べて高い傾向がみられたものの、DTaPの結果でも同様の傾向が示唆されており、DTaP-IPVに特有なものではないと考えられた。また、同時接種を受けた被験者集団では、同時接種を

受けなかった被験者集団に比べて発現率が高い傾向がみられた特定全身性有害事象及び特定全身性副反応の事象があったが、Grade 3以上の事象は認められなかった（後述、5.1.1.1項及び5.1.1.2項）。

表 38 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要（3回同時接種） -
DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Subject with at least one event n/M (%)	A-J301			
	GroupA		GroupB	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
Immediate unsolicited systemic adverse event	0/15	1/170 (0.6%)	0/6	0/82
Immediate unsolicited systemic adverse reaction	0/15	0/170	0/6	0/82
Solicited systemic adverse event	11/15 (73.3%)	125/170 (73.5%)	5/6 (83.3%)	60/82 (73.2%)
Solicited systemic adverse reaction	10/15 (66.7%)	94/170 (55.3%)	5/6 (83.3%)	44/82 (53.7%)
Unsolicited adverse event	11/15 (73.3%)	124/170 (72.9%)	5/6 (83.3%)	55/82 (67.1%)
Unsolicited adverse reaction	3/15 (20.0%)	13/170 (7.6%)	1/6 (16.7%)	5/82 (6.1%)

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_overview_hib_prm_j301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_overview_hib_prm_j301_s_t.i.rtf (16OCT2012 - 18:18)

表 39 - Act-HIB 同時接種の有無別での有害事象の概要 -
DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団（A-J301 試験）

Subject with at least one event n/M (%)	A-J301			
	GroupA		GroupB	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
Immediate unsolicited systemic adverse event	0/16	0/228	0/4	0/121

Subject with at least one event n/M (%)	A-J301			
	GroupA		GroupB	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
Immediate unsolicited systemic adverse reaction	0/16	0/228	0/4	0/121
Solicited systemic adverse event	11/15 (73.3%)	87/228 (38.2%)	2/4 (50.0%)	42/121 (34.7%)
Solicited systemic adverse reaction	8/15 (53.3%)	58/228 (25.4%)	2/4 (50.0%)	30/121 (24.8%)
Unsolicited adverse event	7/16 (43.8%)	104/228 (45.6%)	3/4 (75.0%)	61/121 (50.4%)
Unsolicited adverse reaction	0/16	5/228 (2.2%)	0/4	4/121 (3.3%)

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_overview_hib_bst_j301_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_overview_hib_bst_j301_s_t.i.rtf (16OCT2012 - 18:14)

5.1.1.1 特定全身性有害事象

DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫時における Act-HIB 3 回同時接種及び追加免疫時における Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率を、それぞれ表 40 及び表 41 に示す。また、1 回目接種時、2 回目接種時及び 3 回目接種時の接種回別での結果をそれぞれ表 91、表 92 及び表 93 に、全期間（4 回同時接種）での結果を表 94 に示す。

初回免疫時：

DTaP-IPV の初回免疫時の特定全身性有害事象発現率は、3 回同時接種群で 73.3%（11/15 例）、非同時接種群で 73.5%（125/170 例）であり、3 回同時接種群と非同時接種群で同程度であった。

Grade 3 以上の特定全身性有害事象は、非同時接種群にのみ 1.2%（2/170 例）認められ、3 回同時接種群では認められなかった。

非同時接種群に比べて 3 回同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性有害事象（PT）は、易刺激性、下痢、泣き、傾眠、食欲減退及び嘔吐であった。

接種回別での結果は、以下のとおりであり、3 回同時接種時の結果と同様の傾向がみられた。

特定全身性有害事象発現率は、1 回目接種時では同時接種群で 56.7%（38/67 例）、非同時接種群で 43.6%（79/181 例）、2 回目接種時では同時接種群で 43.2%（16/37 例）、非同時接種群で 45.7%（96/210

例)、3回目接種時には同時接種群で40.0% (14/35例)、非同時接種群で38.4% (81/211例)であり、1回目接種時には同時接種群で若干高い傾向であったが、2回目及び3回目接種時には同時接種群と非同時接種群で同程度であった。

Grade 3以上の特定全身性有害事象は、非同時接種群では2回目接種時にのみ1.0% (2/210例)認められ、同時接種群ではいずれの接種回でも認められなかった。

いずれの接種回でも非同時接種群に比べて同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性有害事象 (PT) は、易刺激性、下痢及び泣きであった。

表 40 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 (3回同時接種) -
DTaP-IPV [A群] 又は DTaP [B群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
Systemic adverse events				
Any	11/15 (73.3%)	125/170 (73.5%)	5/6 (83.3%)	60/82 (73.2%)
≥ Grade 3	0/15	2/170 (1.2%)	0/6	1/82 (1.2%)
Pyrexia				
Any	2/15 (13.3%)	36/170 (21.2%)	2/6 (33.3%)	18/82 (22.0%)
≥ Grade 3	0/15	2/170 (1.2%)	0/6	0/82
Vomiting				
Any	3/15 (20.0%)	14/170 (8.2%)	0/6	10/82 (12.2%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Crying				
Any	5/15 (33.3%)	24/170 (14.1%)	3/6 (50.0%)	17/82 (20.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Somnolence				
Any	5/15 (33.3%)	33/170 (19.4%)	2/6 (33.3%)	20/82 (24.4%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Decreased appetite				
Any	4/15 (26.7%)	16/170 (9.4%)	1/6 (16.7%)	14/82 (17.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
Irritability				
Any	8/15 (53.3%)	50/170 (29.4%)	3/6 (50.0%)	22/82 (26.8%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	1/82 (1.2%)
Diarrhoea				
Any	6/15 (40.0%)	43/170 (25.3%)	3/6 (50.0%)	17/82 (20.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Rash				
Any	0/15	19/170 (11.2%)	1/6 (16.7%)	9/82 (11.0%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Urticaria				
Any	0/15	3/170 (1.8%)	0/6	3/82 (3.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Pruritus				
Any	0/15	9/170 (5.3%)	0/6	4/82 (4.9%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Cough				
Any	2/15 (13.3%)	20/170 (11.8%)	2/6 (33.3%)	10/82 (12.2%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Rhinorrhoea				
Any	2/15 (13.3%)	43/170 (25.3%)	1/6 (16.7%)	14/82 (17.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ae_hib_prm_j301_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ae_hib_prm_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:22)

追加免疫時：

DTaP-IPV の追加免疫時の特定全身性有害事象発現率は、同時接種群で 73.3%（11/15 例）、非同時接種群で 38.2%（87/228 例）であり、同時接種群で高い傾向であった。

Grade 3 以上の特定全身性有害事象は、非同時接種群にのみ 1.8% (4/228 例) 認められ、同時接種群では認められなかった。

非同時接種群に比べて同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性有害事象 (PT) は、易刺激性、傾眠及び食欲減退であった。

表 41 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性有害事象発現率 -
DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
Systemic adverse events				
Any	11/15 (73.3%)	87/228 (38.2%)	2/4 (50.0%)	42/121 (34.7%)
≥ Grade 3	0/15	4/228 (1.8%)	0/4	2/121 (1.7%)
Pyrexia				
Any	2/15 (13.3%)	31/228 (13.6%)	0/4	11/121 (9.1%)
≥ Grade 3	0/15	3/228 (1.3%)	0/4	0/121
Vomiting				
Any	2/15 (13.3%)	5/228 (2.2%)	0/4	2/121 (1.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Crying				
Any	2/15 (13.3%)	12/228 (5.3%)	2/4 (50.0%)	5/121 (4.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Somnolence				
Any	3/15 (20.0%)	13/228 (5.7%)	1/4 (25.0%)	6/121 (5.0%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Decreased appetite				
Any	3/15 (20.0%)	13/228 (5.7%)	1/4 (25.0%)	10/121 (8.3%)
≥ Grade 3	0/15	1/228 (0.4%)	0/4	1/121 (0.8%)
Irritability				
Any	7/15 (46.7%)	27/228 (11.8%)	2/4 (50.0%)	17/121 (14.0%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121

Subject with at least one solicited systemic adverse event n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
Diarrhoea				
Any	1/15 (6.7%)	15/228 (6.6%)	0/4	2/121 (1.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Rash				
Any	0/15	4/228 (1.8%)	0/4	5/121 (4.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Urticaria				
Any	0/15	0/228	0/4	1/121 (0.8%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	1/121 (0.8%)
Pruritus				
Any	0/15	2/228 (0.9%)	0/4	4/121 (3.3%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Cough				
Any	0/15	3/228 (1.3%)	0/4	6/121 (5.0%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Rhinorrhoea				
Any	0/15	14/228 (6.1%)	0/4	11/121 (9.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ae_hib_bst_j301_s_t.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ae_hib_bst_j301_s_t.i.rtf (16OCT2012 - 18:09)

5.1.1.2 特定全身性副反応

DTaP-IPV 又は DTaP の初回免疫時における Act-HIB 3 回同時接種及び追加免疫時における Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率を、それぞれ表 42 及び表 43 に示す。また、1 回目接種時、2 回目接種時及び 3 回目接種時の接種回別での結果をそれぞれ表 95、表 96 及び表 97 に、全期間 (4 回同時接種) での結果を表 98 に示す。

初回免疫時：

DTaP-IPV の初回免疫時の特定全身性副反応発現率は、3 回同時接種群で 66.7% (10/15 例)、非同時接種群で 55.3% (94/170 例) であり、3 回同時接種群で高い傾向であった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、非同時接種群にのみ 0.6% (1/170 例) 認められ、3 回同時接種群では認められなかった。

非同時接種群に比べて 3 回同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性副反応 (PT) は、易刺激性、下痢、傾眠及び食欲減退であった。

接種回別での結果は、以下のとおりであり、3 回同時接種時と同様の傾向がみられた。

特定全身性副反応発現率は、1 回目接種時では同時接種群で 52.2% (35/67 例)、非同時接種群で 29.3% (53/181 例)、2 回目接種時では同時接種群で 40.5% (15/37 例)、非同時接種群で 29.0% (61/210 例)、3 回目接種時では同時接種群で 28.6% (10/35 例)、非同時接種群で 28.0% (59/211 例) であり、1 回目及び 2 回目接種時に同時接種群で高い傾向であった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、非同時接種群では 2 回目接種時にのみ 0.5% (1/210 例) 認められ、同時接種群ではいずれの接種回でも認められなかった。

いずれの接種回でも非同時接種群に比べて同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性副反応 (PT) は、易刺激性、泣き、下痢及び鼻漏であった。

表 42 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 (3 回同時接種) -
DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の初回免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
systemic adverse reactions				
Any	10/15 (66.7%)	94/170 (55.3%)	5/6 (83.3%)	44/82 (53.7%)
≥ Grade 3	0/15	1/170 (0.6%)	0/6	1/82 (1.2%)
Pyrexia				
Any	2/15 (13.3%)	28/170 (16.5%)	2/6 (33.3%)	13/82 (15.9%)
≥ Grade 3	0/15	1/170 (0.6%)	0/6	0/82
Vomiting				
Any	1/15 (6.7%)	10/170 (5.9%)	0/6	6/82 (7.3%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Crying				
Any	2/15 (13.3%)	14/170 (8.2%)	3/6 (50.0%)	12/82 (14.6%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Somnolence				
Any	3/15 (20.0%)	23/170 (13.5%)	2/6 (33.3%)	17/82 (20.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Decreased appetite				
Any	3/15 (20.0%)	5/170 (2.9%)	1/6 (16.7%)	8/82 (9.8%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Irritability				
Any	7/15 (46.7%)	30/170 (17.6%)	3/6 (50.0%)	19/82 (23.2%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	1/82 (1.2%)
Diarrhoea				
Any	4/15 (26.7%)	18/170 (10.6%)	3/6 (50.0%)	13/82 (15.9%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Rash				
Any	0/15	11/170 (6.5%)	1/6 (16.7%)	6/82 (7.3%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Urticaria				
Any	0/15	2/170 (1.2%)	0/6	3/82 (3.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Pruritus				
Any	0/15	3/170 (1.8%)	0/6	3/82 (3.7%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Cough				
Any	1/15 (6.7%)	8/170 (4.7%)	2/6 (33.3%)	5/82 (6.1%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=15)	No (N=170)	Yes (N=6)	No (N=82)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82
Rhinorrhoea				
Any	1/15 (6.7%)	19/170 (11.2%)	1/6 (16.7%)	5/82 (6.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/170	0/6	0/82

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ar_hib_prm_j301_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ar_hib_prm_j301_s_t.i.rtf (16OCT2012 - 18:20)

追加免疫時：

DTaP-IPV の追加免疫時の特定全身性副反応発現率は、同時接種群で 53.3% (8/15 例)、非同時接種群で 25.4% (58/228 例) であり、同時接種群で高い傾向であった。

Grade 3 以上の特定全身性副反応は、非同時接種群にのみ 1.8% (4/228 例) 認められ、同時接種群では認められなかった。

非同時接種群に比べて同時接種群で発現率が高かった主な特定全身性副反応 (PT) は、易刺激性であった。

表 43 - Act-HIB 同時接種の有無別での特定全身性副反応発現率 -
DTaP-IPV [A 群] 又は DTaP [B 群] の追加免疫時 - 安全性解析対象集団 (A-J301 試験)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
systemic adverse reactions				
Any	8/15 (53.3%)	58/228 (25.4%)	2/4 (50.0%)	30/121 (24.8%)
≥ Grade 3	0/15	4/228 (1.8%)	0/4	1/121 (0.8%)
Pyrexia				
Any	2/15 (13.3%)	27/228 (11.8%)	0/4	8/121 (6.6%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
≥ Grade 3	0/15	3/228 (1.3%)	0/4	0/121
Vomiting				
Any	1/15 (6.7%)	3/228 (1.3%)	0/4	0/121
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Crying				
Any	0/15	9/228 (3.9%)	2/4 (50.0%)	4/121 (3.3%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Somnolence				
Any	2/15 (13.3%)	9/228 (3.9%)	1/4 (25.0%)	5/121 (4.1%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Decreased appetite				
Any	1/15 (6.7%)	5/228 (2.2%)	1/4 (25.0%)	4/121 (3.3%)
≥ Grade 3	0/15	1/228 (0.4%)	0/4	0/121
Irritability				
Any	4/15 (26.7%)	17/228 (7.5%)	2/4 (50.0%)	12/121 (9.9%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Diarrhoea				
Any	1/15 (6.7%)	10/228 (4.4%)	0/4	0/121
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Rash				
Any	0/15	3/228 (1.3%)	0/4	4/121 (3.3%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Urticaria				
Any	0/15	0/228	0/4	1/121 (0.8%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	1/121 (0.8%)
Pruritus				
Any	0/15	2/228 (0.9%)	0/4	4/121 (3.3%)

Subject with at least one solicited systemic adverse reaction n/M (%)	A-J301			
	Group A		Group B	
	Simultaneous Act-HIB administration		Simultaneous Act-HIB administration	
	Yes (N=16)	No (N=228)	Yes (N=4)	No (N=121)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Cough				
Any	0/15	2/228 (0.9%)	0/4	4/121 (3.3%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121
Rhinorrhoea				
Any	0/15	3/228 (1.3%)	0/4	9/121 (7.4%)
≥ Grade 3	0/15	0/228	0/4	0/121

Group A: DTaP-IPV injection part, Group B: DTaP injection part

PGM=PRODOPS/SAR245688/OVERALL/CTD_2012_01/REPORT/PGM/274_ae_solsys_ar_hib_bst_j301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/274_ae_solsys_ar_hib_bst_j301_s_t_i.rtf (16OCT2012 - 18:16)

5.2 妊娠及び授乳時の使用

本剤の適応対象は乳幼児に限定されているので、妊婦及び授乳中の女性に対する使用データはない。

5.3 過量接種

臨床試験（A-J101 試験、A-J201 試験及び A-J301 試験）では、本剤の過量接種は報告されていない。

5.4 薬物乱用

本剤は自己投与製剤ではないため、薬物乱用の可能性はないと考えられる。さらに、ワクチンによる薬物乱用の可能性は報告されていない。

5.5 離脱症状及び反跳現象

該当しない。

5.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

他のワクチンと同様に、本剤接種による自動車運転及び機械操作に対する影響、又は精神機能の障害は臨床試験で検討されていない。本剤の薬理学的特性から、本剤接種後の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の可能性はないと考えられる。

6 市販後データ

6.1 本剤の製造販売後データ

本剤は新規のワクチン製剤であるため、製造販売後データはない。

参考データとして、サノフィパスツール社製 IPV の製造販売後データを6.2項に、北里第一三共ワクチン株式会社製 DTaP の製造販売後データを6.3項に示す。

6.2 IPVの製造販売後データ

IPV は最初にフランスで 1982 年 7 月 2 日に、米国では 1990 年 12 月 21 日に承認され、現在までに欧州経済地域 25 カ国を含む 87 カ国以上で承認されている。定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Reports : PSUR）に使用した国際誕生日は 1982 年 7 月 2 日である。世界中で、IPV は小児及び成人における急性灰白髄炎に対する予防を適応として取得している。IPV はまた、免疫低下状態にある患者やその家族、OPV に対して禁忌の者、OPV を過去に接種された者に対する追加接種としても適応を取得している。

本項では、サノフィパスツール社の Global pharmacovigilance データベースが導入された 1993 年 1 月 1 日から 2012 年 7 月 1 日まで（19.5 年間）の製造販売後調査に基づき、IPV の安全性プロファイルを要約した。本要約に用いたデータロックポイント（Data-lock point : DLP）は、直近の PSUR の DLP と同一である（PSUR_059_16）。

より最近の製造販売後の安全性報告に関する更なる詳細は、20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までの 10 年間をまとめた Summary bridging report（BR_059_06、[Module 5.3.6-1]）、20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までの 1 年間をまとめた PSUR（PSUR_059_15、[Module 5.3.6-2]）、及び 20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までの 1 年間をまとめた PSUR（PSUR_059_16、[Module 5.3.6-3]）に示した。

データの提示について：

IPV の全体的な安全性プロファイルを6.2.2項に示す。PSUR の集計表と同様に、診断及び事象は集計に含めたが、これらの診断や事象の兆候及び症状は含まれていない。しかし、6.2.2項の有害事象の解析のために行われた医学的なクエリーや6.2.3項及び6.2.4項のその他の注目すべき事象は、これらの事象について完全な医学的評価を行えるように診断、事象に加え症状も含めた。2つの異なる注目すべき事象を含む症例は、それぞれを該当する項に複数回記述した。したがって、データの提示の方針（すなわち、一般的な評価については診断のみ、注目すべき事象の特定の医学的評価については診断及び症状を示した）によって、6.2.2項（有害事象）と6.2.3項及び6.2.4項（注目すべき事象）で示した表を直接比較することはできない。

有害事象は、サノフィパスツール社の Global pharmacovigilance データベースでコード化された MedDRA 基本語に基づいており、本解析で用いた MedDRA は version 15.0 を使用した。

6.2.1 曝露数

製造販売後の評価期間中（1993 年 1 月 1 日から 2012 年 6 月 30 日）に世界中で接種された回数は、SAP システムのモジュールである社内の Business Warehouse によって提供された情報に基づいて計算した。1993 年から 2012 年 6 月末までに約 2 億 9000 万* 回接種分が販売された。そのうち [REDACTED] 回接種分（全体の [REDACTED] %）が主要な販売国である米国であった。企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の推奨接種スケジュールに従い 1 例あたり 1～4 回接種されたとすると、IPV はこの評価期間中に 7300 万～2 億 9300 万人に接種されたと推定できる。

CCDS は、PSUR_059_16 の Appendix 2 に添付した。CCDS には、サノフィパスツール社の Global PharmacoVigilance department（GPV）にて IPV の事象の予測性判断に用いられる Company Core Safety Information が安全性情報として含まれている。

6.2.2 製造販売後の安全性プロファイル

サノフィパスツール社では、自発報告、公表される文献、保健医療当局による報告、治験による被験者から医薬品安全監視データを収集している。そこから得た情報の医学的評価を継続的に行い、定められた間隔で累積的に PSUR により報告している。フランスで PSUR 制度が施行された 1995 年以来、まとめられた PSUR は総計 16 である。

本項では、1993 年 1 月 1 日～2012 年 7 月 1 日の間に収集した累積安全性データを要約する。この安全性データには、製造販売後の自発報告、保健医療当局を通じて受領した報告、文献データが含まれる。さらに、治験で発生した致死性 SAE 及び関連 SAE も考慮に入れる。

この間、サノフィパスツール社の GPV は、IPV 接種後の症例報告として 3,166 例から 7,001 件の有害事象を受領した。これらはすべて医学的に確認され、ICH の判定基準に合致して PSUR に含まれた。このうち 1,848 例は医療従事者から、1,183 例は保健医療当局から、48 例は販売者その他の企業から、12 例は情報サービス・企業代理から、7 例は文献から、13 例は治験及び製造販売後試験から、54 例は被接種者・消費者から初回報告された後、医療従事者によって確認されたもので、残り 1 例は不特定の情報源からであった。全 3,166 例の症例のうち、1,223 例（38.6%）が重篤であった。さらに同時期、GPV は医学的に未確認の症例報告を 100 例受領している。

IPV は通常他のワクチンと併用して接種されるため、認められた安全性プロファイルはその併用を考慮したものであることに注意しなければならない。今回の検討では、報告された 3,166 例のうち、IPV のみが疑われた報告は少数（616 例、19%）であった。

全体的な安全性プロファイルでは、多くの有害事象が MedDRA 器官別大分類の一般・全身障害および投与部位の状態（1,947 例 2,880 件）、神経系障害（729 例 960 件）、皮膚及び皮下組織障害（667 例 782 件）に該当した。

多く報告された（70 件以上）診断及び有害事象を、器官別大分類及び基本語別に表 44 に示す。IPV 接種後に多く報告された有害事象は、注射部位反応、発熱／異常高熱、蕁麻疹／そう痒症／全身性そう痒症、泣き及び発疹であった。CCDS に記載された泣きを除き、このような事象は一般的にワクチン接種に伴う共通の反応である。

表 44 - 製造販売後データ：IPV 接種後に報告された（70 件以上）有害事象（器官別大分類及び基本語）

Primary MedDRA System Organ Class	AE Preferred Term[s]	Number of AEs
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		
	Vomiting（嘔吐）	141
	Diarrhoea（下痢）	95
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		
	Injection site/vaccination site reaction (all forms) ¹ （注射部位反応／ワクチン接種部位反応）	1125
	Pyrexia / hyperpyrexia（発熱／異常高熱）	792
	Crying（泣き）	257
	Edema peripheral / extensive swelling of vaccinated limb ² （末梢性浮腫／ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹）	130
	Localized edema / local swelling / local reaction / swelling / edema / inflammation ³ （限局性浮腫／局所腫脹／局所反応／腫脹／浮腫／炎症）	97
Immune system disorders（免疫系障害）		
	Hypersensitivity / anaphylactic reaction / anaphylactic shock / drug hypersensitivity（過敏症／アナフィラキシー反応／アナフィラキシーショック／薬物過敏症）	73
Nervous system disorders（神経系障害）		
	Convulsion / febrile convulsion（痙攣／熱性痙攣）	169
	Headache（頭痛）	90
	Somnolence / lethargy（傾眠／嗜眠）	84
	Hypotonic-hyporesponsive episode（筋緊張低下－反応性低下発作）	72
Psychiatric disorders（精神障害）		
	Agitation / nervousness / restlessness（激越／神経過敏／落ち着きのなさ）	175
	Screaming（絶叫）	73
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）		
	Urticaria / pruritus / pruritus generalized（蕁麻疹／そう痒症／全身性そう痒症）	260
	All rashes ⁵ （発疹）	249
	Erythema / generalized erythema ⁴ （紅斑／全身紅斑）	99

Includes diagnoses and events only (symptoms are excluded)

¹ The AE "Injection site reaction" includes the following PTs: all terms starting with injection site/vaccination site/application site + coldness, discolouration, erythema, fibrosis, haematoma, haemorrhage, hypersensitivity, induration, inflammation, mass, movement impairment, nodule, edema, pain, papule, pruritus, rash, reaction, swelling, urticaria, vesicles, warmth

² Upon internal rules of coding, the PT edema peripheral was historically used to code events reported in cases of extensive limb swelling. These events are now coded with the PT extensive swelling of vaccinated limb.

³ Upon internal rules of coding, the PTs Localized edema, swelling, edema, local swelling, local reaction, inflammation and their combinations may be used to code events reported in cases of severe local reactions.

⁴ Erythema is frequently reported in association with severe injection site reaction.

⁵ All rashes include the following PTs: terms including rash + erythematous, generalized, macular, maculo-papular, morbilliform, papular, pruritic, rubelliform, scarlatiniform.

報告された有害事象 3,166 例のうち、IPV のみが疑われた事象（全症例中 19%、616 例）を表 45 に示す。これらの報告のうち多く報告された有害事象は、注射部位反応、発熱／異常高熱、蕁麻疹／そう痒症／全身性そう痒症（すべて CCDS に記載済み）であり、他のワクチンと併用接種された症例で見られたものと同様であった。

表 45 - 製造販売後データ：IPV 接種後に報告された有害事象のうち IPV のみが疑われた有害事象（30 件以上）（器官別大分類及び基本語）

Primary MedDRA System Organ Class	AE Preferred Term	Number of AEs Diagnosis and events, symptoms excluded
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		
	Diarrhoea（下痢）	35
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		
	Injection site/vaccination site reaction (all forms) ¹ （注射部位反応／ワクチン接種部位反応）	169
	Pyrexia / hyperpyrexia（発熱／異常高熱）	143
Nervous system disorders（神経系障害）		
	Headache（頭痛）	33
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）		
	Urticaria / pruritus/pruritus generalized（蕁麻疹／そう痒症／全身性そう痒症）	83
	All rashes ² （発疹）	58

¹ The AE "Injection site reaction" includes the following PTs: all terms starting with injection site/vaccination site/application site + coldness, discolouration, erythema, fibrosis, haematoma, haemorrhage, hypersensitivity, induration, inflammation, mass, movement impairment, nodule, edema, pain, papule, pruritus, rash, reaction, swelling, urticaria, vesicles, warmth

² All rashes include the following PTs: terms including rash + erythematous, generalized, macular, maculo-papular, morbilliform, papular, pruritic, rubelliform, scarlatiniform.

6.2.3 注目すべき有害事象

製造販売後の使用経験に基づき、IPV 接種後の重要なリスクとして同定されたものを以下に示す。

- 痙攣で発熱を伴うもの・伴わないもの
- アナフィラキシー・過敏症反応

これらの事象は現行の CCDS に記載されている。

6.2.3.1 痙攣で発熱を伴うもの・伴わないもの

標準検索式（Standardized Medical Query：SMQ）「痙攣（広義及び狭義）」により GPV データベースの検索を行った結果、195 例の症例報告が引き出された。このうち 183 例が重篤で、12 例が非重篤であった。

これら 195 例の評価により、以下の事項が明らかになった。

- 男女比は均衡であった（女性 81 例、男性 75 例、不明 35 例）
- 年齢は幼児及び小児が多く、新生児及び乳児（106 例、54%）、小児（75 例、38%）、青年（1 例）、成人（7 例）、不明（6 例）であった。
- 発症時期はワクチン接種後 1 日以内が多く（96 例、49%）で、2～3 日が 12 例、4～7 日が 8 例、7 日を超えるものが 19 例、報告されていないものが 60 例であった。
- 痙攣エピソードの出現時間については、報告されていない症例が大多数（162 例、83%）であった。
- 痙攣を伴う発熱が報告された症例は 51%であった。

注目すべきものとして、IPV の臨床開発時にワクチン接種と関連ありとして痙攣 1 例が報告された。この症例は、無熱性痙攣がワクチン接種後 35 日目に報告され、治験責任医師により関連ありと評価された。しかし発現までの潜伏期が長いことから、治験依頼者は関連なしと評価した。

販売された 2 億 9300 万回接種分に対して、痙攣性障害が 195 例報告されたことを考えると、痙攣の報告率は百万回接種分につき 0.7 件となる。すなわち、IPV ワクチン接種に続いて痙攣が報告されることは極めてまれであり、発熱との関連が明らかであるが、重要な事象であるため CCDS に記載されている。

6.2.3.2 アナフィラキシー反応・過敏症反応

アルゴリズム SMQ「アナフィラキシー反応」により GPV データベースの検索を行った結果、80 例の症例報告が引き出された。このうち 70 例が重篤で、10 例が非重篤であった。

これらの症例を評価することで、以下の事項が明らかになった。

- 性別は男性が多数であった（女性 24 例、男性 47 例、不明 9 例）

- 年齢は小児が多数で、幼児（13 例、16%）、小児（44 例、56%）、青年（3 例）、成人（14 例、16%）、不明（6 例）であった。
- 発症までの時間はワクチン接種の当日が多数（50 例、63%）で、ワクチン接種後 1 日目（6 例、8%）、2～3 日目が 6 例、4 日を超えるものが 3 例で、報告されていないものが 15 例であった。
- 転帰は、回復（64 例、80%）、回復したが後遺症のあったもの（1 例）、回復しなかったもの（1 例）、報告されなかった又は不明のもの（14 例）であった。致死性転帰の症例は報告されなかった。
- 大部分の症例で、アレルギーエピソードの発現時間は報告されなかった（65 例、81%）。
- 多く見られた過敏症反応は、蕁麻疹（30 例）、呼吸困難（29 例）、アナフィラキシー反応（20 例）、咳嗽（20 例）、喘鳴（17 例）、過敏症（16 例）、そう痒症・全身性そう痒症（15 例）、嘔吐（12 例）、顔面腫脹（7 例）、アナフィラキシーショック（7 例）であった。

注目すべき点として、IPV の臨床開発中にワクチン接種と関連ありと評価されたアナフィラキシー反応はなかった。

販売された 2 億 9300 万回接種分に対して、アナフィラキシー反応が 80 例報告されたことを考えると、アナフィラキシー反応・過敏症反応の報告率は百万回接種分につき 0.3 件となる。すなわち、IPV ワクチン接種に続いてアナフィラキシー反応・過敏症反応が報告されることは極めてまれであり、そのように CCDS にも記載されている。

6.2.4 他の注目すべき事象

6.2.4.1 致死性症例

1993 年 1 月 1 日から 2012 年 7 月 1 日までの 19 年半の評価期間中、サノフィパスツール社の GPV に報告された IPV 接種後の致死性症例は 80 例である。これら 80 例のうち 76 例（95%）は幼児で、その半数以上（67.5%）が男性であった。

致死性症例の概要を以下に記載する。

Outcome	<i>Fatal (Total 80)</i>
Gender	Female: 24; Male: 55; Not reported: 1
Age category as applicable	Infants: 76 ≤2 months: 35; >2 months - ≤4 months: 27; >4 months - ≤6 months: 10; >6 months - ≤12 months: 4; Child: 0 Adult: 3 Not reported: 1

Latency	< 24 hours: 15 1 day: 15 2-3 days: 10 4-7 days: 6 8-14 days: 4 ≥ 15 days: 6 Not reported: 24
Associated vaccines	Number of cases with associated vaccines: 77 (DTwP, DTaP, Hib, pneumococcal vaccine, rotavirus vaccine, typhoid vaccine, yellow-fever vaccine, hepatitis A vaccine, hepatitis B vaccine, influenza vaccine)

症例の医学的評価により、死因に従って以下のように分類された。

- 乳幼児突然死症候群（Sudden infant death syndrome : SIDS）剖検又は検死医・保健医療当局によって報告されたもので、80 例中 27 例（34%）が報告されている。
 SIDS は、年齢 1 歳未満の乳児が予期せず突然死亡するもので、致死のエピソードの発症が明らかに睡眠中に起こっているが、完全剖検を実施し、死亡を取り巻く状況や病歴を精査してもなお説明が不可能であるものと定義されている(1)。報告されている SIDS の発生率には各国の研究間でばらつきがあり、生児出産 1,000 人当たり 0.2 人未満～6.0 人となっている(2)。SIDS の疫学的危険因子は数多く同定されており、これには性別（男女比 3 : 2）(3)、年齢（早期乳児期をピークとする）、社会経済的地位の低さ、母親の低年齢、多産歴、早産又は低出生体重、腹臥位睡眠、母親の喫煙、家庭での喫煙、無呼吸あるいは明らかに生命にかかわる事象のエピソードが以前にあったことなどがある。
- SIDS として報告された 27 例の人口統計学的特性は、医学文献で報告されている典型的な SIDS 症例と一致している。この事象の報告率は、世界中で販売された IPV の 100 万回接種量につき 0.1 未満であった。公表されている多数の研究において、予防接種による SIDS のリスク上昇を証明できていない(4)(5)。
- 不特定の死因が 80 例中 35 例（44%）に見られた。これは主に、情報が非常に不十分な症例であった。
- 別の医学的状態が明確に特定されたものが 80 例中 18 例（22%）認められた。これらの死因の大部分は、感染性病因であった。IPV は生ウイルスやバクテリアを含有しないため、このような感染症はワクチン接種と偶然に一致した可能性が高いと考えられた。

利用可能なデータに基づき、この症例検討では死亡の発生とワクチン接種の間に因果関係は立証されなかった。また、安全性に関する新たな懸念は同定されなかった。致死性転帰の報告率は長期間低く維持されており（販売された百万回接種分につき平均 0.27 件が報告）、同定された死因は幼児・小児集団に共通して見られるものと一致している。

6.2.4.2 妊娠中あるいは授乳中の曝露

妊娠中の曝露については、1993年1月1日から2012年7月1日までにサノフィパスツール社 GPV データベースから合計13例が引き出された。全症例が同社に対してプロスペクティブに、すなわち妊娠の転帰が明らかになる前に報告されている。

母親の年齢は17歳から39歳の範囲であった。多くの症例は、受胎又は妊娠初期に意図せずワクチンに曝露した後に報告された。3例が最終月経（LMP）後0週から2週までの間に曝露し、2例が LMP 後2週から4週の間に曝露し、8例が LMP 後4週から8週の間に曝露した（うち1例は妊娠27週時に曝露したと報告されたが、出産時に報告された期間から計算すると妊娠6週又は7週時であった）。

妊娠の転帰は以下のように報告されている。

- 正常な新生児・新生児病理学的所見なし：3例
- 正常な新生児・新生児病理学的所見あり：1例（分娩後有熱性感染症）
- 自然流産：3例
 - 3例の流産が、17歳、26歳、31歳の女性に報告された。31歳の女性は、JE-Vax、狂犬病ワクチン、MMRを含む8種類の異なったワクチンをLMP後10日目ないし17日目に接種していた。流産はLMP後5週に発生した。残りの2例も、他のワクチン（1例がMMR、DT、B型肝炎、髄膜細菌性ワクチン、もう1例がB型肝炎）を接種しており、LMP後10週と11週に流産を経験した。
- 妊娠合併症（陣痛中）：1例（胎盤剥離）
- 妊娠継続中：0例
- 報告者によるフォローアップ不可能：2例
- サノフィパスツール社によるフォローアップの試みに対する報告者の返答なし：4例

先天性異常及び母乳を介した曝露による有害事象は報告されていない。限られた製造販売後の使用経験による妊娠中又は授乳中の曝露について、安全性シグナルはない。

6.2.4.3 誤使用及び過量接種

1993年1月1日から2012年7月1日までの期間に報告された、誤使用及び過量接種の症例における有害事象の発現の有無について、SMQ「薬物乱用（広義及び狭義）」、SMQ「自殺・自傷（狭義）」、高位グループ用語「投薬過誤」の全基本語、基本語「適応外使用」の組合せで累積的評価を行った。

全193例が同定され、そのうち13例はIPVワクチンではなく併用接種されたワクチンに関連した誤使用・過量接種であった。また、2例は重複した報告であることが評価中に確認された。17例は複数の患者及び複数のワクチン（低温流通体系の問題により生じた品質不良薬剤の接種）に関連した誤使

用として分析から外された。さらに、5例は症例詳細において過量接種・誤使用が確認されなかったため分析から外された。

残りの156例のうち、121例（78%）は誤使用・過量接種による有害事象は発現しなかった。

対象の人口統計学的特性データ：

- 性別：女性 53 例、男性 44 例、不明 59 例
- 年齢：新生児（9 例）、幼児（12 例）、小児（26 例）、青年（8 例）、成人（48 例）、不明（53 例）

誤使用の156例の内容を、表 46 に示す。

表 46 - 誤使用（頻度順）

Type of misuse	Number of events reported	Serious cases	Non-serious cases	Comment
Expired drug administered	72	2	70	No associated AE in 59 cases; 8 cases with AEs status unknown. Reported AEs: thrombosis 2 hrs after vaccination; idiopathic thrombocytopenia purpura 10 mo post vaccination; polyneuritis report without complete clinical details; mild joint pain lasting a few days; mild injection site pain. <i>No pattern of safety concern identified from these cases of expired drug administration.</i>
Overdose / accidental overdose	33	0	33	1 case with administration of 10 doses 32 involved doubling of IPV dose (25 given IPV + IPV-containing combo, 7 administered 2 doses of IPV). Among them, 2 cases associated with non serious AEs (crying and rhinorrhea). <i>Overdose cases well tolerated.</i>
Inappropriate schedule of administration	17	1	16	Two doses of IPV or IPV combo vaccine given a few days apart (10 cases); administration to 5 year old instead of infancy (1 case) with complaint of local inflammation, 2 primary doses given in a short interval period (1 case), 2 booster doses given in a short interval period (6 months to 3 yrs; 4 cases); IPV given 3.5 yrs after OPV booster (1 case) <i>Errors well tolerated with no new safety concerns seen</i>
Wrong drug administered	10	0	10	<i>Described with above cases</i>

Incorrect route of drug administration	9	1	8	<i>Described with above cases</i>
Incorrect storage of a drug / Poor quality drug administered	8	0	8	<i>Described with above cases</i>
Medication error	5	1	4	<i>Described with above cases</i>
Incorrect dose administered	3	1	2	<i>Described with above cases</i>
Wrong technique in drug usage process	3	0	3	<i>Described with above cases</i>
Accidental exposure	2	0	2	<i>Described with above cases</i>
Drug administered at inappropriate site	2	1	1	<i>Described with above cases</i>
Drug administered to patient of inappropriate age	1	0	1	<i>Described with above cases</i>
TOTAL^a	165	7	158	

^a More than one type misuse can be retrieved in a single case report, thus the total number of AEs and the total number of cases are different.

6.2.4.4 ワクチン接種の効果不良

1993年1月1日から2012年7月1日までの期間に報告されたワクチン接種の効果不良の重篤及び非重篤な症例の累積的評価を行った。以下の基本語から適切な選択による組合せを使用して、GPV データベースにおいて検索式を実行した：延髄灰白髄炎、灰白脳炎、灰白髄炎、ワクチン接種後の灰白髄炎、ポリオ後症候群、予防接種の効果不良、薬物欠如及び薬効低下。

合計 10 例が該当した。そのうち 8 例は、IPV ではなく併用接種された別のワクチン接種の効果不良であり、7 例がワクチン接種後の百日せき感染、1 例がワクチン接種後の腸チフス感染であった。残る 2 例のうち、1 例はポリオ感染、もう 1 例は IPV ワクチン接種後の薬効欠如であった。

- 1 例は 44 歳女性でポリオ後症候群の既往歴があり、20 年 6 月に IPV の追加接種 1 回の接種を受けた。ワクチン接種後約 2 週間で、入院による抗生剤治療を要する重篤な注射部位感染を発現したが、完全に回復した。この患者はほぼ同時期に、自身のポリオ後症候群の増悪の兆候も示している（特定されていない）。彼女は神経内科医に紹介されたが、専門医の所見は報告されなかった。
- もう 1 例は 28 歳の男性で、20 年 6 月 2 日に左三角筋内筋肉に IPV の初回接種、20 年 7 月 7 日に左三角筋内筋肉に IPV の 2 回目接種を受けた。20 年 6 月 30 日、20 年 7 月 7 日、20 年 8 月 28 日に抗体測定を行ったが、いずれも陰性であった。2008 年 6 月 2 日以前については、子供の頃 19 年 11 月 7 日、19 年 3 月 23 日、19 年 6 月 3 日に IPV 接種、更に 19 年 3 月

27日、19■■年10月15日に適用量のOPV接種を受けていた。報告時点で、有害事象を発現していなかった。

この累積的評価の結果、IPVのワクチン接種の効果不良が同定された症例はいない。1例目のポリオ後症候群は、OPVの弱毒化生ウイルスによる前回のワクチン接種を原因とする麻痺性ポリオ、又は以前の疾病によるポリオ後症候群の可能性がある。2例目については、ワクチン接種の効果不良に伴う臨床疾患は報告されていない。

6.2.5 結論

1993年1月1日から2012年7月1日までの19年半にわたる製造販売後調査及び販売数が2億9300万回接種分を超えることから、IPVの安全性プロファイルは全体的に良好である。

製造販売後情報の総括的評価により明らかになった新しい懸念はなかった。

処方情報の適応に従った使用においては、IPVのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好である。

6.3 DTaPの製造販売後データ

6.3.1 曝露数

KDSV社製のDTaPは、日本で1981年から定期の予防接種に採用され、広く使用されている。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」および沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」シリンジは過去7年3ヵ月間（2005年4月1日～2012年7月1日）において約709万本出荷されている。

6.3.2 製造販売後の安全性プロファイル

過去7年3ヵ月間（2005年4月1日～2012年7月1日）の市販後の安全性情報として、当該期間の約709万本のDTaP出荷量に対し、37例（47件）の重篤な副反応が報告されている。報告された重篤な副反応の一覧を表47に示す。

表 47 - DTaP（北里第一三共ワクチン株式会社製）の市販後における重篤な副反応

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	報告件数
感染症および寄生虫症	注射部位膿瘍	1
	喉頭炎	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少性紫斑病	2
	特発性血小板減少性紫斑病*	2
免疫系障害	アナフィラキシーショック	2

	アナフィラキシー反応	2
	アナフィラキシー様反応	1
神経系障害	第6脳神経障害	1
	熱性痙攣	2
	痙攣	4
眼障害	眼球クローヌスミオクローヌス*	1
	眼瞼浮腫	1
心臓障害	心筋炎	1
	チアノーゼ	1
	心停止	1
	心肺停止	4
血管障害	ショック	1
	川崎病*	3
皮膚および皮下組織障害	ヘノーホ・シェーンライン紫斑病	1
	全身紅斑	2
	多形紅斑	1
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹	1
	発熱	3
	死亡	1
	注射部位紅斑*	2
	注射部位腫脹*	4
臨床検査	血小板数減少*	1

*国内文献（製造メーカー不明）からの情報を含む

MedDRA/J Ver15.0

注釈：本表は、2005年4月1日から2012年7月1日の期間に収集されたDTaP接種後の重篤な副反応を網羅的に記載したものであり、ごくまれに報告された事象を含んでいる。なお、当該期間に国内で約709万本が出荷されている。

KDSV社製の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」シリンジ添付文書（2012年7月：第2版）の臨床成績の項の「2. 安全性」の記載内容を以下に示す。なお、本調査は、1983年～1992年の10年間にわたる国内他社DTaP製品を含めた主な副反応のアンケート調査の結果(6)である。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後24時間以内の発熱については、初回接種後では37.5～38.9℃の者が0.8%で2回目接種以降は増加傾向がみられた。また、39℃以上の発熱がみられた者は0.06%で、これも2回目接種以降は増加傾向がみられた。（調査例数8,529例）

発赤については、初回接種後には5%前後にみられ、2回目接種以降には30%～40%に認められた。
(調査例数 8,529 例)

硬結については、初回接種後の20%前後にみられ、2回目接種以降には30%～40%に認められた。
肘を越える程度の腫脹については、第1期追加接種時に0.2%前後認められた。(調査例数 15,531 例)

KDSV 社製の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」シリンジ添付文書
(2012年7月：第2版)の接種上の注意の項の「3. 副反応」での記載内容を以下に示す。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性血小板減少性紫斑病：まれに（1,000万人接種あたり1人程度）急性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 3) 脳症：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：まれに接種直後から数日中に発疹、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、瘙痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、不機嫌等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：局所の発赤、腫脹、水疱、疼痛、硬結等を認めることがあるが、いずれも一過性で2～3日中に消失する。ときに接種後数日を経過してから局所の発赤、腫脹を認めることもある。また、本剤はアルミニウムを含む沈降ワクチンであるので、小さい硬結が1箇月くらい残存することがある。

なお、2回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

参考文献

1. 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. *Pediatrics*. 2004; 114:234-8.
2. 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. *Vaccine*. 2007;25(31):5707-16.
3. Moon RY, Fu LY. Sudden infant death syndrome. *Pediatr Rev*. 2007;28(6):209-14.
4. 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. 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.
6. 手嶋 力男, 井原 二郎, 瀬端 忠之, 権田 隆明, 阿部 恒保. 浦和市における DPT ワクチン接種後の副反応調査. *小児感染免疫*. 1995;7(1):3-8.