

再審査報告書

平成 28 年 8 月 23 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アクトヒブ
有 効 成 分 名	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とする。 初回免疫： 通常、3 回、いずれも 4～8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。 追加免疫： 通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下に注射する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 1 月 26 日
再 審 査 期 間 *	8 年
備 考	*：「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、アクトヒブ®（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性を把握することを目的とし、乳幼児を対象に目標例数を 750 例以上として中央登録方式にて実施された。調査期間を平成 21 年 8 月から平成 24 年 6 月として、国内 172 施設から 1,103 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、「DPT」）の同時接種時における本剤及び DPT の有効性（免疫原性）に関する情報を収集することを主な目的とした試験（以下、「同時接種試験」）及び DPT の単独接種時における有効性（免疫原性）に関する情報を収集することを主な目的とした試験（以下、「DPT 単独接種試験」）の 2 試験が実施された。各試験は、いずれも目標例数を 155 例とし、非対照試験として実施された。同時接種試験は、試験期間を平成 20 年 10 月から平成 22 年 9 月として、国内 26 施設から 192 例が登録された。DPT 単独接種試験は、試験期間を平成 20 年 8 月から平成 22 年 8 月として、国内 25 施設から 173 例が登録された。

なお、使用成績調査は実施されていないが、本剤の接種対象である乳幼児に関する情報は特定使用成績調査において収集されている。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,103 例から計 10 例（登録期間外の登録 9 例、有害事象の有無が不明 1 例）を除外した 1,093 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 49.8%（544/1,093 例）であり、承認審査で提出された試験における副反応発現割合 61.0%（294/482 例）を上回らなかった。

主な器官別大分類別の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 45.5%（497/1,093

例)、「精神障害」が7.7% (84/1,093 例)、「代謝および栄養障害」が4.9% (54/1,093 例)、「胃腸障害」が4.5% (49/1,093 例) 及び「神経系障害」が2.4% (26/1,093 例) であった。また、主な副反応は、注射部位紅斑 419 件、注射部位腫脹 180 件、注射部位硬結 144 件、発熱 114 件及び気分変化 75 件であった。重篤な副反応及び死亡例は認められなかった。なお、調査計画上の設定ではあったものの、本来であれば安全性解析対象に含むことが適当と考えられる登録期間外の登録 9 例では、5 例に 10 件の副反応 (注射部位紅斑 6 件、注射部位硬結 3 件、注射部位腫脹 1 件) が認められたが、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、出生時体重、在胎週数、接種日直近の体重、接種時月齢、基礎疾患の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、添付文書の「接種要注意者」への該当の有無、発熱 (37.5℃以上) の有無、併用薬の有無及び同時接種ワクチンの有無について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、併用薬の有無及び同時接種ワクチンの有無において有意差 ($p<0.05$) が認められた (フィッシャーの直接確率検定及びロジスティック回帰モデルに基づく解析 (結果変数: 副反応発現の有無、説明変数: 各因子))。当該結果について、申請者は以下の旨を説明した。

併用薬有りの副反応発現割合 69.2% (45/65 例) は、併用薬無しの 47.9% (482/1,025 例) に比べて有意に高かった。また、同時接種ワクチン有りの副反応発現割合 52.5% (299/570 例) は、同時接種ワクチン無しの 45.5% (228/501 例) に比べて有意に高かった。併用薬の有無及び同時接種ワクチンの有無にかかわらず、認められた主な副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱及び気分変化であり、いずれも非重篤であった。併用薬や同時接種ワクチンの有無にかかわらず、副反応の種類及び重篤性に特定の傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4. 副反応及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

実施された特定使用成績調査の目的は、使用実態下における安全性の把握であり、有効性に関する検討は行われなかった。なお、本剤の有効性の評価は、製造販売後臨床試験において行われた (「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照)。

2-3 特別な背景を有する者

特定使用成績調査にて収集された接種例中の腎機能障害を有する者 3 例、肝機能障害を有する者 2 例及び心疾患を有する者 7 例について、特別な背景を有する者として安全性の検討が行われた。特別な背景を有する者のうち 2 例以上で認められた副反応は、注射部位紅斑及び発熱であった。また、収集された副反応は、いずれも非重篤であり、転帰は軽快又は回復であった。なお、本調査において乳幼児を除く小児、高齢者及び妊産婦の接種例は収集されず、検討されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、検討された特別な背景を有する者の安全性について、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

本剤は乳幼児期に接種されるワクチンであり、DPT と同時接種される可能性が高い。本剤の承認時において、本剤と DPT の同時接種時の情報が収集されていなかったことから、同時接種時における安全性並びに本剤及び DPT の有効性（免疫原性）に関する情報を収集することを目的として、同時接種試験が実施された。

同時接種試験では、登録された 192 例から本剤の接種を受けていない 1 例を除く 191 例が安全性解析対象とされた。このうち、抗体価の測定結果がない例及び接種スケジュール・採血時期の逸脱があった例の 4 例を除く 187 例が Full Analysis Set (FAS) とされ、本試験における有効性解析対象とされた。

安全性について、本剤と DPT の同時接種後に発現した有害事象の発現割合は 96.3% (184/191 例) であり、そのうち、本剤の接種部位の局所反応（以下、「接種部位反応」）及び全身反応の発現割合は、それぞれ 73.3% (140/191 例) 及び 90.1% (172/191 例) であった。主な接種部位反応は、注射部位紅斑 70.7% (135/191 例)、注射部位腫脹 40.3% (77/191 例) 及び注射部位硬結 35.6% (68/191 例) であった。主な全身反応は、発熱 55.0% (105/191 例)、気分変化 46.6% (89/191 例) 及び下痢 37.7% (72/191 例) であった。

副反応の発現割合は 93.7% (179/191 例) であり、有害事象のうち接種部位反応はすべて因果関係を否定できず副反応とされた。全身反応のうち副反応は 70.2% (134/191 例) であり、主な副反応は、発熱 39.8% (76/191 例)、気分変化 34.0% (65/191 例)、下痢 22.5% (43/191 例) であった。

重篤な有害事象として接種部位反応は認められず、全身反応として喘息が 2 例、RS ウイルス肺炎及びアナフィラキシー反応が各 1 例で認められ、そのうち、アナフィラキシー反応の 1 例を除き本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象の転帰は、いずれも軽快又は回復であった。また、死亡例はなかった。

有効性について、本剤と DPT の 3 回同時接種後におけるインフルエンザ菌 b 型（以下、「Hib」）及び DPT の各抗原に対する抗体保有率（事前に設定された閾値以上の抗体を保有する者の割合）が検討され、結果は下表のとおりであった。

表 本剤と DPT の 3 回同時接種後における各抗原に対する抗体保有率 (FAS)

抗原	抗体保有の閾値	n/N	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]
Hib	1.0 µg/mL	178/186	95.7 [91.7- 97.8]
ジフテリア	0.1 IU/mL	183/187	97.9 [94.6- 99.2]
破傷風トキソイド	0.01 IU/mL	187/187	100.0 [98.0-100.0]
百日せき毒素	10 EU/mL	187/187	100.0 [98.0-100.0]
百日せき繊維状赤血球凝集素	10 EU/mL	186/187	99.5 [97.0- 99.9]

N：解析対象のうち測定値のある例数、n：閾値以上の抗体を保有した例数

申請者は、同時接種試験の結果について、以下の旨を説明した。

安全性について、本剤と DPT 同時接種後の接種部位反応及び全身反応の発現割合は、承認審査で提出された試験における本剤単独接種後と大きく異ならなかった。また、有効性（免疫原性）について、本剤と DPT 同時接種後の抗体保有率は、承認審査で提出された試験における本剤単独接種後（92.4%）及び DPT 単独接種試験における DPT 単独接種後（ジフテリア、破傷風トキソイ

ド、百日せき毒素、百日せき繊維状赤血球凝集素のいずれも 100%)と同様であり、本剤と DPT の同時接種により、有効性(免疫原性)は大きな影響を受けないと考えられた。

機構は、製造販売後臨床試験で得られた情報から、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

4. 副反応及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副反応は、製造販売後臨床試験から 1 例 1 件、自発報告から 181 例 236 件、文献学会情報から 11 例 20 件、その他(予防接種後副反応報告書、医薬品安全性情報報告書等の情報を厚生労働省又は機構を介して入手し、報告した症例等)から 191 例 263 件の計 384 例 520 件であった。なお、感染症報告はなかった。

報告された重篤な副反応の転帰は、回復 325 件、軽快 121 件、後遺症有り 4 件、未回復 9 件、死亡 31 件及び不明 30 件(死亡に至った症例 1 例における 1 件を含む)であった。そのうち、主な副反応は、発熱 86 件、熱性痙攣 43 件、痙攣 40 件、免疫性血小板減少性紫斑病 25 件、アナフィラキシー反応 23 件、血小板減少性紫斑病 22 件、多形紅斑 16 件、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 9 件、並びに川崎病、蕁麻疹及び乳児突然死症候群各 8 件であった。また、「接種上の注意」から予測できない(以下、「未知の」)重篤な副反応は 159 例 192 件であり、そのうち、主な副反応は、多形紅斑 16 件、川崎病及び乳児突然死症候群各 8 件、死亡 7 件、並びに第 7 脳神経麻痺及び心肺停止各 6 件であった。

未知の重篤な副反応(死亡に至った症例 28 例における 32 件を除く 131 例 160 件)について、申請者は以下の旨を説明した。

十分な情報が得られず評価が困難な副反応を除き、いずれも併発した感染症、併用薬等による影響が考えられることから、本剤との関連性は明確ではないと考える。したがって、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

一方、死亡に至った症例 28 例で報告された 32 件の副反応について、申請者は以下の旨を説明した。

死亡に至った症例で報告された 32 件の副反応のうち、2 件以上認められた副反応は、乳児突然死症候群 8 件、死亡 7 件、心肺停止 6 件、並びに呼吸停止及び肺炎各 2 件であった。報告医により死亡原因が不明とされた 9 例を除く 19 例のうち、13 例は乳児突然死症候群又はその疑いによる死亡とされた症例であった。また、急性循環不全とされた 1 例は、基礎疾患による影響が考えられる症例であった。残りの 5 例については、臨床経過及び臨床所見等の情報が不足していた。本剤との関連性が明確な死亡例はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、再審査期間終了後に報告された副反応及び感染症の発現状況、並びに新たな対応の必要性について、申請者は以下の旨を説明した。

再審査期間終了日から平成 28 年 6 月 10 日までに機構に報告された重篤な副反応は 135 例 271 件であった。報告された重篤な副反応の転帰は、回復 170 件、軽快 44 件、後遺症有り 5 件、未回復 9 件、死亡 9 件及び不明 34 件であった。当該期間に報告された未知の重篤な副反応は 84 例 139 件であり、そのうち、主な副反応は、肺炎球菌性菌血症 12 件、並びに無呼吸及び腸重積症各 5 件

であった。これらの副反応について、本剤との関連性が明確な症例はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。なお、再審査期間終了日から平成 28 年 6 月 10 日までに感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 28 年 6 月 10 日までに、相互作用の疑われる副反応発現例や相互作用に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内では、再審査期間中の平成 23 年に 2 件の措置がとられた。

1 件目は、DPT、本剤及び沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）（以下、「小児用肺炎球菌ワクチン」）のうち、複数のワクチンが同時接種された乳幼児において死亡例が 4 例報告されたことから、本剤及び小児用肺炎球菌ワクチンの接種が一時的に見合わせられた。薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会の合同会議において、接種の一時見合わせ以降に報告された死亡例 3 例を加えた 7 例（うち 6 例に本剤の接種あり）の死亡要因が検討された。その結果、ワクチン接種と死亡との因果関係は明らかでない旨の検討結果が示され、本剤及び小児用肺炎球菌ワクチンの接種は再開された。申請者は、本剤の接種が再開されたこと、及び本剤の添付文書の「重要な基本的注意」に本剤と他のワクチンの同時接種は慎重に行う旨が追記されていることから、新たな対応の必要はないと説明した。

2 件目は、一部の製剤にシリンジ由来の異物（ナイロン類似の化学物質及びガラス繊維の混合物）の混入が認められたことから、対象ロットの自主回収（クラスⅡ）が行われた。申請者は、自主回収以降に新たな異物混入は確認されず、再審査期間中に本件に起因すると考えられる健康被害の報告は認められていないと説明した。

本剤は、平成 28 年 2 月時点で米国、フランスを含む 76 の国又は地域で承認、販売されている。海外では、再審査期間中の平成 20 年に、本剤に関連する一時的な接種中止に関する措置情報が 1 報報告された。当該報告は、ポーランドにおいて本剤を含む複数のワクチンの同時接種後に乳児の死亡が報告され、本剤について、当該接種に使用された製剤ロットの販売及び使用が一時中止された旨の報告であった。販売及び使用の一時中止は、当該製剤ロットに品質上の問題がないことが確認された後に解除された。申請者は、ポーランド当局の検査において品質上の問題がないことが確認され、措置は解除されていることから、新たな対応の必要はないと説明した。

なお、再審査期間終了日から平成 28 年 6 月 10 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 28 年 6 月 10 日までに、本剤に関連する研究報告が 3 報報告された。

1 報目は、フランスにおいて、本剤を含む Hib ワクチン導入後の Hib 性髄膜炎発症者を調査した結果、Hib ワクチンの未接種又は接種を完了していない者が Hib 性髄膜炎を発症している旨の報告であった (*Arch Pediatr.* 2008; 15: S148-53)。申請者は、本剤の接種方法については添付文書に記載されており、新たな対応の必要はないと説明した。

2 報目は、ワクチン全般とギラン・バレー症候群（以下、「GBS」）の関連に関する総説であった (*Drug Safety* 2009; 32: 309-23)。申請者は、本報告中で Hib ワクチンと GBS との関連について明確な結論は得られていないと述べられていることから新たな対応は必要ないと考える。また、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明した。

3 報目は、米国において、ワクチン未接種の早産児に複数のワクチンを同時接種した場合、単独接種時と比較して心肺関連事象（一過性の呼吸停止、心拍数低下、酸素飽和度の低下）及び C-反応性蛋白の増加を発現するリスクが高かった旨の報告であった (*J Pediatr.* 2010; 151: 167-72)。申請者は、本報告中の同時接種例において本剤が用いられたか不明であること、及び本剤の添付文書の「重要な基本的注意」に本剤と他のワクチンの同時接種は被接種者の状態を確認して慎重に行う旨が既に注意喚起されていることから、現時点で新たな対応の必要はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上