

再審査報告書

令和 4 年 4 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イモバックスポリオ皮下注
有 効 成 分 名	不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
申 請 者 名	サノフィ株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	急性灰白髄炎の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	○初回免疫 通常、1回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 ○追加免疫 通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、1回 0.5 mL を皮下に注射する。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 4 月 27 日 ② 平成 25 年 5 月 24 日（用法・用量の変更）**
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（令和 2 年 4 月 26 日まで）
承 認 条 件	なし
備 考	*本剤の製造販売承認は、平成 25 年 2 月 20 日付けでサノフィパスツール株式会社からサノフィ株式会社へ承継された。 **初回承認時の用法・用量「通常、1回 0.5 mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。」を、現行の用法・用量に変更。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イモバックスポリオ皮下注（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における、未知の副反応、既知の副反応の発現状況及び安全性に影響を及ぼす要因の把握
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定反応：注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失、易刺激性 ・ 痙攣
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤を初めて接種する生後 3～90 カ月齢の者
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 28 年 3 月
目標例数	1,200 例（本剤単独接種例及び本剤と他のワクチン同時接種例各 600 例）（安全性解析対象例数として）
観察期間	本剤最終接種後 30 日まで
実施施設数	98 施設
収集例数	1,396 例
安全性解析対象例数	1,314 例
有効性解析対象例数	該当なし
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

2 回目の追加免疫として本剤接種したときの免疫原性及び安全性の検討を目的とした製造販売後臨床試験	
目的	不活化ポリオワクチン（以下、「IPV」）含有ワクチンを 4 回（初回免疫（3 回）及び 1 回目の追加免疫（以下、「追加免疫①」））接種済みの 4～6 歳の者に、2 回目の追加免疫（以下、「追加免疫②」）として本剤を接種した際の免疫原性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同非盲検単群試験
対象者	IPV 含有ワクチンを 4 回（生後 1 年目に初回免疫（3 回）及び生後 2 年目に追加免疫①）接種済みの 4～6 歳の者
実施期間	平成 25 年 12 月～平成 26 年 6 月
用法・用量	本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種
観察期間	本剤接種後 28 日まで
予定例数	60 例
評価項目	主要評価項目： 追加免疫②接種 1 カ月後のポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する各中和抗体価が接種前よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合（追加免疫反応率）
接種例数	60 例
安全性解析対象例数	60 例
免疫原性解析対象例数	59 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副反応発現状況

安全性解析対象 1,314 例において、観察期間中に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副反応」）の発現割合は 6.4%（84/1,314 例）（初回免疫 1～3 回目の接種時：5.6%（73/1,308 例）、追加免疫①の接種時：1.3%（12/902 例））であった。副反応の発現状況は表 3 のとおりであり、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない副反応（以下、「未知の副反応」）は認められなかった。重篤な副反応は認められなかった。製造販売承認時までの本剤の臨床試験における、各回接種後 7 日目までの特定反応¹⁾の発現割合は初回免疫 86.5%（64/74 例）及び追加免疫①74.0%（54/73 例）、各回接種後 20 日目までの特定反応以外の副反応の発現割合は初回免疫 4.1%（3/74 例）及び追加免疫①4.1%（3/73 例）であり、本調査で認められた副反応の種類や発現頻度を製造販売承認時の臨床試験の結果と比較した結果、特に異なる傾向は認められず、「接種上の注意」等の改訂が必要な事象は認められなかった。

表 3 副反応の発現状況

事象名 (基本語) (*は重点調査項目)	発現例数 (発現割合 (%))		
	全体 (1,314 例)	初回免疫 (1～3 回目) 接種時 (1,308 例)	追加免疫① 接種時 (902 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	79 (6.0)	68 (5.2)	12 (1.3)
発熱*	46 (3.5)	41 (3.1)	5 (0.6)
注射部位紅斑*	21 (1.6)	16 (1.2)	5 (0.6)
注射部位腫脹*	16 (1.2)	14 (1.1)	2 (0.2)
高熱	7 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.1)
泣き*	3 (0.2)	3 (0.2)	0
注射部位疼痛*	2 (0.2)	2 (0.2)	0
胃腸障害	6 (0.5)	6 (0.5)	0
嘔吐*	5 (0.4)	5 (0.4)	0
下痢	1 (0.1)	1 (0.1)	0
神経系障害	3 (0.2)	3 (0.2)	0
傾眠*	3 (0.2)	3 (0.2)	0
代謝および栄養障害	2 (0.2)	2 (0.2)	0
食欲減退*	2 (0.2)	2 (0.2)	0
精神障害	2 (0.2)	2 (0.2)	0
易刺激性*	1 (0.1)	1 (0.1)	0
気分変化	1 (0.1)	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0

MedDRA/J version 22.0

本剤は他のワクチンと同時接種される可能性が高いこと、及び接種対象者は熱性痙攣の好発時期と重なることを踏まえ、本調査において、痙攣及び発熱の発現、並びに本剤と他のワクチンを同時接種された者における安全性について検討した。発熱及び高熱の発現割合はそれぞれ表 3 の

¹⁾ 国内臨床試験では、被験者日誌により接種日から 7 日目までの局所反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）及び全身反応（発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失、易刺激性）が特定反応として収集された。

とおりであり、本調査では痙攣及び熱性痙攣の副反応は認められなかった。また、他のワクチンとの同時接種²⁾ 状況別の主な副反応（発現割合 0.5%以上）の発現状況は表 4 のとおりであった。本剤単独接種よりも他のワクチンとの同時接種で副反応の発現割合が高かったが、副反応の種類に明らかな違いは認められなかった。なお、「本剤単独接種」と「他のワクチンとの同時接種」に含まれない、「本剤を複数回接種され、本剤単独接種の場合と、本剤と他のワクチンとの同時接種の場合があった者」における副反応の発現割合は、6.3%（38/602 例）であった。

表 4 他のワクチンとの同時接種状況別の発現割合 0.5%以上の副反応

事象名 (基本語)	発現例数 (発現割合 (%))	
	本剤単独接種 (408 例)	他のワクチンとの同時接種 (304 例)
全体	15 (3.7)	31 (10.2)
発熱	6 (1.5)	23 (7.6)
注射部位紅斑	3 (0.7)	7 (2.3)
注射部位腫脹	3 (0.7)	6 (2.0)
高熱	2 (0.5)	0

MedDRA/J version 22.0

本剤単独接種：すべての接種回で本剤単独接種

他のワクチンとの同時接種：すべての接種回で本剤と他のワクチンを同時接種

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目は、特定反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失、易刺激性）及び痙攣を設定し、収集した。本調査における発現状況は表 3 のとおりであり、製造販売承認時の臨床試験よりも発現割合が高い事象は認められなかった。

4.2 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 60 例において、接種後 7 日目までの特定反応（局所反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）及び全身反応（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛）³⁾ は 78.3%（47/60 例）に認められ、内訳は、局所反応 71.7%（43/60 例）（注射部位紅斑 68.3%（41/60 例）、注射部位腫脹 35.0%（21/60 例）及び注射部位疼痛 21.7%（13/60 例））、並びに全身反応 35.0%（21/60 例）（倦怠感 30.0%（18/60 例）、発熱（37.5°C以上）13.3%（8/60 例）、頭痛 6.7%（4/60 例）及び筋肉痛 1.7%（1/60 例））であり、グレード 3 の事象は注射部位紅斑 1 例及び発熱 2 例に認められたが、いずれも転帰は回復であった。また、接種後 28 日目までの非特定有害事象（接種後 7 日目までの特定反応以外の有害事象）の発現割合は 46.7%（28/60 例）であったが、このうち因果関係が否定できない事象は認められなかった。

死亡、重篤及び中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、本試験の結果は添付文書に反映済みである（2016 年 2 月添付文書改訂）。

4.3 副反応及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副反応は 49 例 55 件であった。

²⁾ 同時接種ワクチンの内訳：1 回目接種 1093 例中 DTP ワクチン 471 例、肺炎球菌ワクチン 298 例、ヒブワクチン 280 例、BCG ワクチン 32 例、2 回目接種 1,233 例中 DTP ワクチン 368 例、肺炎球菌ワクチン 238 例、ヒブワクチン 219 例、BCG ワクチン 11 例、3 回目接種 1,220 例中 DTP ワクチン 262 例、肺炎球菌ワクチン 96 例、ヒブワクチン 101 例、BCG ワクチン 16 例、追加免疫①902 例中 DTP ワクチン 237 例、肺炎球菌ワクチン 37 例、ヒブワクチン 63 例、BCG ワクチン 0 例

³⁾ 被験者日誌により収集

再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できる重篤な副反応は29例30件であり、このうち3件以上報告された副反応は熱性痙攣11例11件、痙攣発作7例7件、発熱3例3件であったが、これまでに報告されている事象と発現傾向の変化は認められなかった。

未知の副反応は49例59件であり、このうち重篤な副反応は22例25件であった。3件以上報告された未知の副反応は、表5のとおりであった。

表5 3件以上報告された未知の副反応

副反応等の種類 (基本語)	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
免疫性血小板減少症	5	5	5	5	0	0
紅斑 ^{a)}	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J Version 23.0

a) 紅斑は局所症状としてその他の副反応に記載済みであるが、注射部位以外に発現した紅斑は未知の副反応として報告された

免疫性血小板減少症として集積された症例は、感染症や他のワクチンによるものと考えられる症例等であり、本剤との因果関係が明確な症例の集積はないことから、副反応の項等で追加の注意喚起を行う必要はないと判断した。

紅斑について、表5に示す報告の他、多形紅斑1例1件（重篤）も報告された。集積された症例は、本剤の添付文書で既に注意喚起済みの過敏症反応と考えられる症例の他、感染症や他のワクチンによるものと考えられる症例等であり、本剤との因果関係が明確な症例の集積はないことから、現時点で副反応の項等で追加の注意喚起を行う必要はないと判断した。

急性散在性脳脊髄炎については、再審査期間中に国内での副反応が1例2件報告されたが、他のワクチンによるものと考えられる症例であり、添付文書の副反応の項等で追加の注意喚起を行う必要はないと判断したが、その他の注意の項「本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。」との記載については、国内においても報告例があることがわかるよう改訂した（2022年4月添付文書改訂）。

再審査期間中に収集した副反応のうち、転帰が死亡の報告は3例3件（死因不明、乳児突然死症候群及び出血性ショック脳症症候群各1例）であった。各症例は「第1回不活化ポリオワクチン予防接種後副反応検討会（平成24年10月29日）」、「平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会（平成25年6月14日）」、「平成27年度第16回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会（平成27年11月27日）」において検討され、死亡と本剤との明確な因果関係は認められず、本剤について重大な懸念は認められないと結論付けられていることから、現時点で「接種上の注意」の改訂等を行う必要はないと判断した。

なお、再審査期間中、感染症報告はなかった。

以上、4.1～4.3より、本剤の安全性について、現時点で新たな安全確保措置を行う必要はないと判断した。今後も情報収集に努めることとする。

5. 有効性

本剤の製造販売後臨床試験の結果について、申請者は以下のように説明した。

5.1 製造販売後臨床試験

追加免疫②として本剤を接種した免疫原性解析対象 59 例において、本剤接種 1 カ月後のポリオウイルス 1～3 型に対する中和抗体価が追加免疫②接種前と比較して 4 倍以上上昇した被験者の割合（以下、「追加免疫反応率」）、発症防御レベル（中和抗体価 8 倍）以上の被験者の割合（以下、「中和抗体保有率」）⁴⁾ 及び幾何平均抗体価（以下、「GMT」）は表 6 のとおりであり、追加免疫②としての本剤接種後のポリオウイルス 1～3 型に対する免疫応答が確認された。

表 6 追加免疫反応率、中和抗体保有率及び中和抗体価の GMT（免疫原性解析対象集団）

	追加免疫反応率 (%) [95%信頼区間]	中和抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	GMT [95%信頼区間]	
			接種前	接種 1 カ月後
ポリオウイルス 1 型	78.0 [65.3, 87.7] (46/59 例)	100 [93.9, 100] (59/59 例)	312.6 [241.8, 404.1]	3794.9 [3011.5, 4782.1]
ポリオウイルス 2 型	78.0 [65.3, 87.7] (46/59 例)	100 [93.9, 100] (59/59 例)	795.4 [591.8, 1068.1]	9213.2 [6754.5, 12567.0]
ポリオウイルス 3 型	79.7 [67.2, 89.0] (47/59 例)	100 [93.9, 100] (59/59 例)	314.5 [219.5, 450.4]	5242.1 [3912.9, 7022.9]

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。また、再審査期間中に外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

医薬品医療機器総合機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

⁴⁾ 初回承認申請時に提出された臨床試験で主要評価項目に設定された評価項目。