

 Daiichi Sankyo


アクトヒブ発売の経緯

予防接種に関する検討会 資料

サノフィパスツール第一三共ワクチン
 平成20年12月26日



The vaccines business of sanofi-aventis Group


1


 Daiichi Sankyo

1. インフルエンザ菌b型感染症：病態

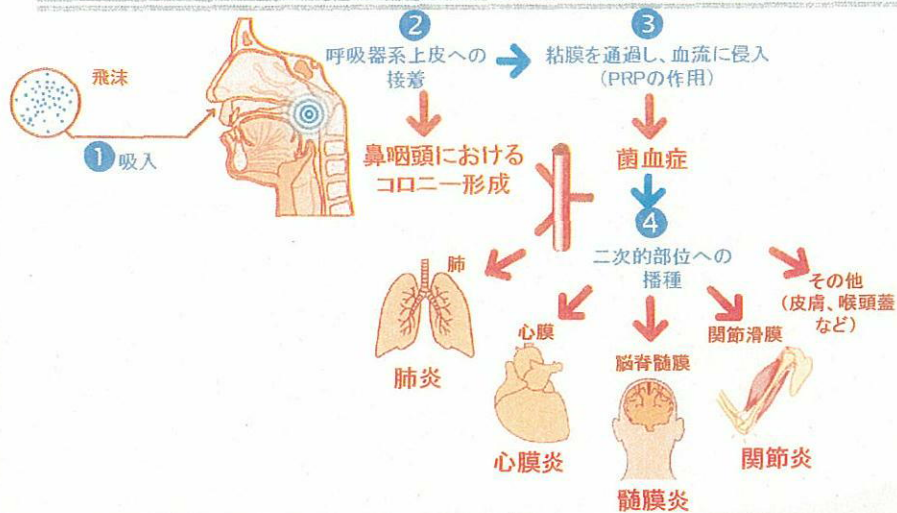
- 1892年、Robert Pfeifferにより発見
- 通性嫌気性、非運動性、無芽胞性、グラム陰性桿菌
- 6種類の血清型に分類され、小児の侵襲性疾患症例の95%にb型が関与する
- 他の感染症との区別が難しく、早期診断は非常に困難
- 適切な治療を早期に行っても、2～5%の患者が亡くなり、15～30%に永続的な神経学的後遺症が残る：てんかん、聴力障害等
- 発症のピーク年齢は6～11ヶ月齢
- わが国における罹患率は5歳未満人口10万人あたり8.6-8.9人、年間約600人が罹患し約25人が死亡、約125人に後遺症が残ると推測されている




The vaccines business of sanofi-aventis Group

2

2. インフルエンザ菌b型感染症: 感染経路



Adapted from text in Wenger and Ward, In: *Vaccines*, 4th ed. 2004

sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi-sintabo Group

3

3. アクトヒブ



本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	破傷風たん白に結合したインフルエンザ菌b型多糖	多糖の量として10 μ g
添加物	トロメタモール	0.6 mg
	精製白糖	42.5 mg
	塩酸	適量



添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5 mL

sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi-sintabo Group

4

4. アクトヒブ: 開発の経緯



- 1980年代 NIHで創製、欧米で開発開始
- 1990年代 欧米各国で有効性が確認され承認
フランス 1992年
米国 1993年
- 1994-98 日本での疫学研究
- 1997 パスツールメリューコンノート(現サノフィパスツール)と第一製薬(現第一三共)で合弁会社設立、日本で開発開始
- 2000/1 国内臨床試験 P3エントリー開始
- 2003/3 承認申請
- 2006/11 部会
- 2006/12 薬事分科会
- 2007/1 承認
- 2008/12 上市

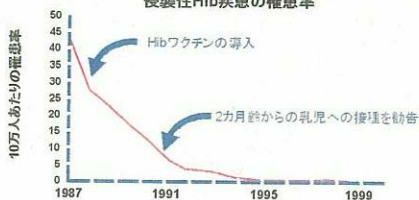
sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi-santabo Group

5

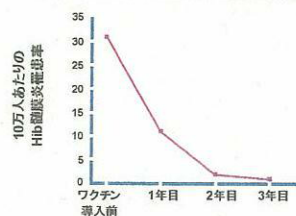
5. Hibワクチン: 海外の実績



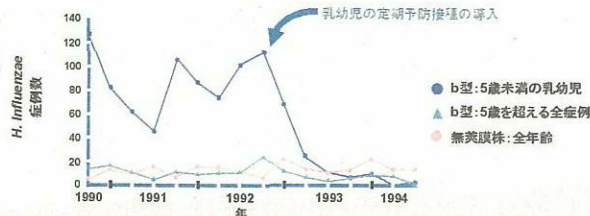
1987~2000年、米国の5歳未満の乳幼児における
侵襲性Hib疾患の罹患率



5歳未満の乳幼児へのワクチン接種導入前と導入後の
スウェーデンにおけるHib髄膜炎罹患率



ワクチン導入前と導入後のイングランド地方およびウェールズ地方におけるH. influenzae感染症数 (1990~1996年)



sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi-santabo Group

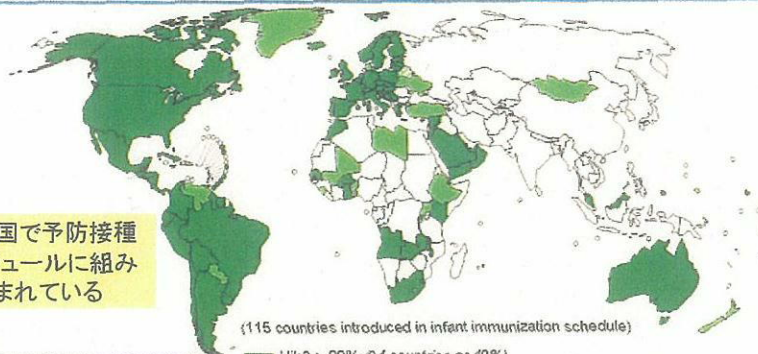
6

6. Hibワクチン:世界における使用状況



Countries having introduced Hib vaccine and infant Hib coverage, 2007

115カ国で予防接種スケジュールに組み込まれている



(115 countries introduced in infant immunization schedule)

- Hib3 ≥ 80% (94 countries or 49%)
- Hib3 < 80% (19 countries or 10%)
- Hib vaccine introduced but no coverage data reported (2 countries or 1%)
- Hib vaccine not introduced (78 countries or 40%)

The vaccine coverage data are preliminary and are for the most part not official. They are subject to change. World Health Organization coverage data are based on reports from countries. Countries in categories 1 and 2 are those for which data were not reported.

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1998-2007, August 2008

Date of slide: 4 September 2008

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

7

7. アクトヒブ:国内臨床試験



日本の健康乳児におけるアクトヒブの免疫原性および安全性を確認するために、2～6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に治験を実施した。

接種方法: 初回接種-4週間隔で3回皮下投与、追加接種-初回接種1年後に1回皮下投与

来院日	《 治験前期 》 初回接種: 3回				《 治験後期 》 追加接種: 1回	
	来院1	来院2	来院3	来院4	来院5	来院6
DF-098 の接種	1	2	3		4	
採血 (抗体価)	前			後	前	後
有害事象の調査 (接種7日後まで)		日誌 回収	日誌 回収	日誌 回収		日誌 回収
来院間隔	← 4週		← 4週		← 4週	
				← 4週		← 1年
					← 4週	

sanofi pasteur

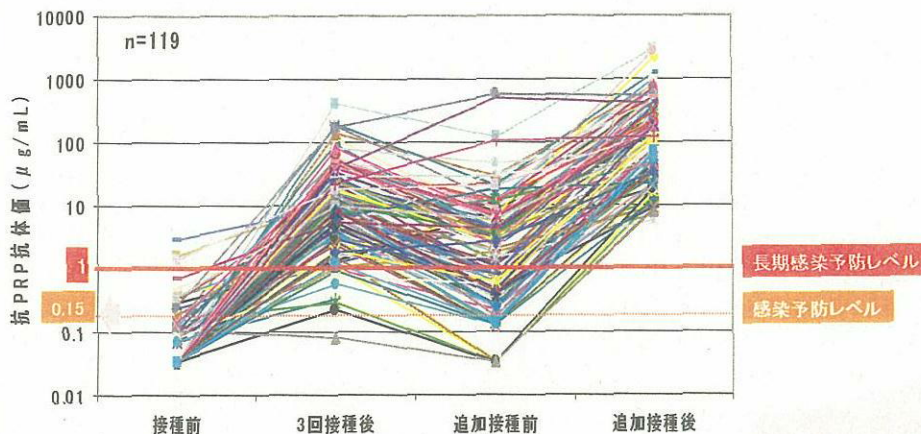
The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

8

8. アクトヒブ: 国内臨床試験成績(免疫原性)



DF-098の初回接種(3回)により良好な抗体価上昇が得られ、さらに1年後の追加接種により、全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られた



sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi aventis group

9. アクトヒブ: 国内臨床試験成績(安全性)



接種7日後までに発現した副反応は主に局所反応であり、一過性で程度は軽く、重篤なものは認められなかった。

接種時	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種	
評価例数	122	121	121	118	
発現率(%)	70.5	61.2	57.0	55.1	
症状	症状別発現率(%)				
局所	発赤(≥0.5cm)	45.9	45.5	43.0	42.4
	腫脹(≥0.5cm)	20.5	9.9	23.1	21.2
	硬結(≥0.5cm)	13.9	16.5	21.5	19.5
	疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5
	小計	50.8	51.2	47.9	49.2
全身	発熱(≥37.5°C)	1.6	2.5	4.1	1.7
	煩眠	8.2	4.1	2.5	1.7
	不気味	23.0	16.5	10.7	8.5
	不眠	14.8	15.7	4.1	4.2
	嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8
	下痢	7.4	10.7	6.6	6.8
	食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8
	異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8
	その他	4.1	0.8	3.3	1.7
	小計	38.5	33.9	22.3	17.8

sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi aventis group

10. アクトヒブ：国内試験成績と海外試験成績の比較(免疫原性)



初回接種後の免疫原性は国内試験と海外試験で特段の違いは認められなかった

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

試験No.	接種 方法	例数	初回接種後		
			抗体保有率 (%)		GMT ($\mu\text{g/mL}$)
			$\geq 0.15\mu\text{g/mL}$	$\geq 1\mu\text{g/mL}$	
DF098-01	単独	119	99.2	92.4	9.68
No.5	単独	36	100.0	91.7	9.16
No.6	併用	126	98.4	89.7	4.71
	混合	43	100.0	83.7	3.33
No.8	混合	28	100.0	96.4	6.89
No.9	併用	42	100.0	88.1	3.84
No.10	混合	25	100.0	80.0	3.49
No.11	併用	61	100.0	93.4	7.13
No.12	併用	41	97.6	92.7	6.10
No.15	混合併用	116	99.1	93.1	8.97
No.16	併用	157	99	93	3.29

*：複数ロット接種の平均値

11. アクトヒブ：国内試験成績と海外試験成績の比較(安全性)



調査方法が同一ではないが、国内試験における局所反応発現率は海外試験の値より高かった。全身反応のうち発熱については、発現率は国内試験と海外試験と同程度であった。これらの副反応は認容可能と考えられた。

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

有害事象	総接種回数に対する発現率 (%)					
	DF098-01	No.5	No.6	No.9	No.11	No.12
注射部位赤	44.2 (213/482)	15.0 (16/107)	26.5 (79/277)	9.5 (12/126)	9.8 (15/183)	16.4 (20/122)
注射部位腫	18.7 (90/482)	-	-	-	-	-
注射部位痛	17.8 (86/482)	3.7 (4/107)	-	3.2 (4/126)	6.0 (11/183)	9.8 (12/122)
注射部位痒	3.6 (17/482)	8.4 (9/107)	14.8 (91/267)	7.1 (9/126)	7.7 (14/183)	9.0 (11/122)
皮下出血	0.2 (1/482)	-	-	-	-	-

* 調査の頻度により設定されている。

*1：国内第Ⅲ相試験における局所反応発現率は接種後 7 日間であったが、海外臨床試験における調査期間（2 日
間）と比較するため、接種後 2 日間の発現率を算出した。

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

有害事象	総接種回数に対する発現率 (%)（発熱接種回数/総接種回数）		
	国内第Ⅲ相試験（DF098-01）		フランス免疫原性試験（No.5）
	調査期間：接種後 7 日間	調査期間：接種後 2 日間	調査期間：接種後 2 日間
発熱**	12.2 (59/482)	6.6 (32/482)	8.4 (9/107)
頭痛 - 軽微性**	24.1 (116/482)	16.0 (87/482)	21.5 (28/107)
頭痛 - 中等性	1.0 (5/482)	0.6 (3/482)	19.6 (21/107)
悪寒 - 軽微	10.3 (50/482)	13.9 (67/482)	3.6 (6/107)
嘔吐	14.1 (68/482)	7.9 (38/482)	0.0 (0/107)
下痢	21.6 (104/482)	14.9 (72/482)	0.0 (0/107)
不眠 (夜)	16.8 (81/482)	13.3 (64/482)	6.5 (7/107)
結核**	8.9 (41/482)	0.8 (39/482)	0.9 (1/107)

** 発熱の定義は国内第Ⅲ相試験（DF098-01）：発熱温度 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、フランス免疫原性試験（No.5）：直前温度 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

*1：国内第Ⅲ相試験は「接種後 7 日間」、No.5 は「接種後 2 日間」にて調査された。

*2：No.5 では「結核」は調査の範囲外とされた。

12. アクトヒブ: 効能・効果及び用法・用量



〔効能・効果〕
インフルエンザ菌b型による感染症の予防

〔用法・用量〕
本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。
初回免疫: 通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。
追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

13. アクトヒブ: 用法・用量に関する接種上の注意



(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2か月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

○接種開始年齢が7か月齢以上12か月齢未満の場合

初回免疫: 通常、2回、4～8週間の間隔で皮下に注射する。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。

○接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合

通常、1回皮下に注射する。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

14. アクトヒブ: 接種上の注意



2. 重要な基本的注意

(1)～(3) 略 (添付文書をご覧ください)

(4) 本剤は、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国産ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国産ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシに由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。

以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明することを考慮すること。

15. アクトヒブ: 接種上の注意の解説



本剤は、製造の初期段階に、ウシの成分(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分)が使用され、その後の精製工程を経て、製品化されています。また、本剤は、すでに海外100カ国以上で使用されており、発売開始からの14年間に約1億5000万回接種されていますが、本剤の接種が原因でTSE(伝達性海綿状脳症)にかかったという報告は1例もありません。したがって、リスクは否定できないものの、本剤の接種によりTSEにかかる危険性は理論上ほとんどないものと考えられています。

しかしながら、接種にあたっては、そのリスクに関して被接種者の保護者に十分に説明し、「Hibワクチン接種申込書・予診票」などを用いて同意の確認を行ったうえで実施してください。

17-1 アクトヒブ: 製造販売後臨床試験



アクトヒブは接種時期やスケジュールがDPTと重なるため、両ワクチンを同日に異なる部位に接種することが想定される。併用接種した際の免疫原性、安全性を確認する目的で、製造販売後臨床試験を実施中。

【DPT単独接種試験】

症例数: 155例、実施期間: 2年間

DPT単独接種群	初回接種/追加接種の区分	初回接種					追加接種		
	接種スケジュール	0か月	+1か月	+2か月	+3か月	+4か月	+5か月	+14か月	+15か月
	DPT接種	①	②	③				④	
	採血(抗体価測定)	●			●			●	●

【アクトヒブ・DPT併用接種試験】

症例数: 155例、実施期間: 2年間

併用接種群	初回接種/追加接種の区分	初回接種					追加接種		
	接種スケジュール	0か月	+1か月	+2か月	+3か月	+4か月	+5か月	+14か月	+15か月
	DPT接種	①	②	③				④	
	アクトヒブ接種	①	②	③				④	
	採血(抗体価測定)	●			●			●	●

The vaccines business of sanofi pasteur Group

19

17-2 アクトヒブ: 特定使用成績調査(案)



目的	本剤の安全性について、使用実態下における未知の副反応の把握ならびに既知の副反応の発生状況および安全性に影響を与えと考えられる要因を把握する。
目標症例数	登録750例以上、3000接種回数以上
対象	2か月齢以上5歳未満の乳幼児 ・本剤接種後の健康状況調査に保護者等の協力がいただける被接種者 ・本剤接種が初めての被接種者
調査期間(予定)	発売6ヶ月後から調査開始(2009年7月予定)し、3年間実施 ・登録期間(1回目接種症例の登録期間): 1.5年
調査項目	・被接種者の背景 ・有害事象、副反応の発現状況
実施体制	第一三共

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi pasteur Group

20

17-3 アクトヒブ:市販直後調査・使用実績調査



目的	販売開始直後に、医療現場に対し適切な情報提供、注意喚起等を行ない、安全管理情報に関する理解を促す。 重篤な副反応情報を迅速に収集し、必要な安全確保措置を実施し、副作用等の被害を最小限にする。
実施内容	①医療機関への適正使用情報の提供、協力依頼及び注意喚起する。 ②副反応情報を入手した場合は、手順に従い収集する。
実施期間	販売開始から6か月間(2008年12月～2009年6月)
訪問頻度	注意喚起等を実施する頻度 ①原則として納入前または納入開始後遅くとも2週間以内に、MRが使用する医療機関を訪問し、依頼する。 ②その後、納入開始後2か月間は概ね2週間に1度、その後の実施期間中は概ね1か月に1度、MRがその医療機関を訪問・依頼する。
使用実績調査	市販直後調査期間中、接種者数及び総接種回数聞き取り調査を行う。
実施体制	第一三共



18. アクトヒブ:認知度調査



母親の認知度調査

時期	Hib髄膜炎	Hibワクチン
2002	3%	-
2005	3%	-

接種率は発売してしばらくは低く、数年間かけて他の任意接種ワクチンと同様の30%程度となると予想し、それに対応できる能力をもつ包装設備を建設した

ところが

2006	20%	1%
2008	60%	30%

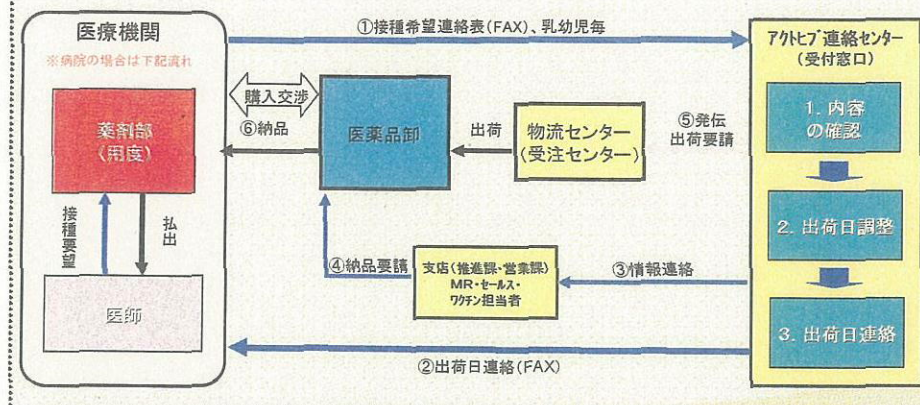
認知度が急激に上昇し、初期包装能力の限度に近い需要となる可能性が考えられた



19. アクトヒブ:FAX送信を活用した一括数量調整方式 (イメージ図)



流通在庫をゼロに近づけ、ユーザーに一本でも多く渡すことを目的とする



sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi aventis Group

23

予約数にたい供給量の算出図

20. 日本への導入が遅れた理由



- 当初、日本では乳幼児のHib髄膜炎はほとんど発生しないという声があり、なかなか開発に踏み切れなかった
- 認知度の低い疾患、乳幼児への接種という二つのハードルのため、治験が進まなかった
- ワクチン新製品の申請経験がなく、申請資料作成に時間がかかった
- 輸入製品であり生産リードタイムが長い
- 日本の基準に合う製品の製造に予想以上の時間を要した

sanofi pasteur
The vaccines business of sanofi aventis Group

24