

ヒブワクチンの接種状況及び同時接種について  
(サノフィ・パスツール株式会社提出資料)



2011年3月22日

平成22年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会  
及び第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会 資料

サノフィパスツール株式会社

資料目次

<ワクチンの接種状況について>

- ①海外での承認状況及び定期接種への採用状況
- ②接種スケジュール
- ③国際誕生～本年2月末までにおける累積出荷数量及び推定接種者数の合計と年別推移
- ④日本国内における昨年7月以降の月別出荷数量の推移
- ⑤日本国内における昨年10月以降の月別副反応報告状況
- ⑥日本国内におけるロット毎の副反応頻度分析

<同時接種について>

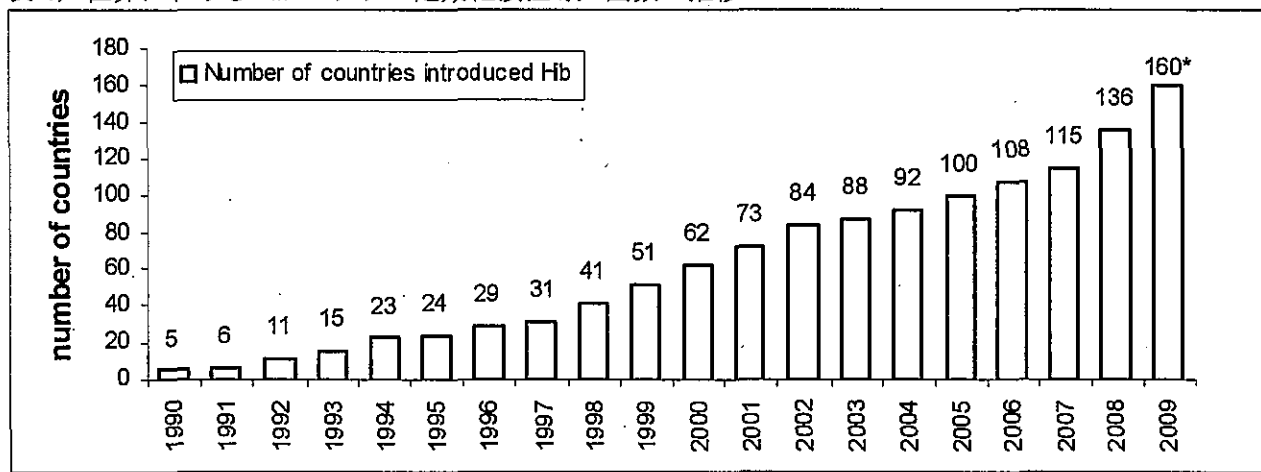
- ①特定使用成績調査の集計
  1. 全接種における、同時接種組み合わせ別集計
  2. 同時接種組み合わせ別の副反応発生報告集計
- ②製造販売後臨床試験結果（DTPとの同時接種）
- ③海外での同時接種実施状況及び接種数における同時接種の割合
- ④海外有害事象報告における同時接種種類別報告状況
- ⑤海外有害事象報告での死亡報告状況及びその同時接種種類別集計
- ⑥上記①～⑤を踏まえた企業見解

## <ワクチンの接種状況について>

### ①海外での承認状況及び定期接種への採用状況

1992年にフランスで最初の承認、続いて1993年に米国での承認以降、現在108か国以上の国でアクトヒブ単味ワクチンの承認を得て発売されています。また、2009年末において、単味ヒブワクチン、及びヒブワクチンを含有した混合ワクチンが導入された195か国のうち、160か国でアクトヒブが定期予防接種スケジュールに組み入れています。

表1) 世界におけるHibワクチン定期化接種導入国数の推移



\* Including the countries with Hib introduction in parts of the country

Source: WHI/IVB Database & WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2009, July 2010. 193 WHO Member States. Date of slide: 20 October 2010

### ②接種スケジュール

WHOの予防接種スケジュールによると、単味アクトヒブ、DTP、及びプレベナーの同時接種は、定期予防接種スケジュールとして、11か国において推奨されています。

([http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm))

この11か国の中で、米国は2008年7月に5価混合ワクチン(DTP、不活化ポリオワクチン(IPV)、及びアクトヒブ)を採用するようになりましたが、現時点では、DTP、及び単味アクトヒブをまだ完全には5価混合ワクチンに置き換えられていません。

また、プレベナーとの同時接種をアクトヒブ含有混合ワクチンとの同時接種まで含めて広げて見ると、プレベナー(PCV)およびアクトヒブ含有混合ワクチンとの同時接種を定期予防接種スケジュールとして実施している国は、27か国あります。カナダ、フランス、ドイツ、英国、オーストラリアなどがこれらの国に含まれています。

表2) 主要各国のアクトヒブ (Hib)、DTP、PCV、他ワクチンの定期接種スケジュール

年齢	フランス							ドイツ					英国					
	DT	aP	Hib	PCV	IPV	HepB	BCG	DTP	Hib	PCV	IPV	HepB	DTP	Hib	PCV	IPV	HepB	MenC
出生時						○	○					○						○
1ヶ月																		○
2ヶ月	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
3ヶ月	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
4ヶ月	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
6ヶ月																		
11ヶ月								⇕	⇕	⇕	⇕	⇕						
12ヶ月				○									⇕	⇕			○	⇕
13ヶ月																		
14ヶ月																		
15ヶ月																		
16ヶ月	⇕	⇕	⇕		⇕	⇕												
18ヶ月																		
24ヶ月																		
3, 4ヶ月													⇕			⇕		
4歳																		
5歳																		
6歳	○				○													
10歳																		
11歳	⇕	⇕			⇕													
12歳																		
13歳																		

年齢	米国						オーストラリア						カナダ					
	DTP	Hib	PCV	IPV	HepB	Rotavirus	DTP	Hib	PCV	IPV	HepB	Rotavirus	DTP	Hib	PCV	IPV	HepB	MenC
出生時					○						○							
1ヶ月					⇕													
2ヶ月	○	○	○	○	⇕	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
3ヶ月																		
4ヶ月	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
6ヶ月	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
11ヶ月																		
12ヶ月																		
13ヶ月																		
14ヶ月		⇕	⇕		⇕													
15ヶ月																		
18ヶ月	⇕	⇕	⇕		⇕													
24ヶ月													○	○		○	3回	⇕
3, 4ヶ月																		
4歳							○		○									
5歳																		
6歳	⇕				⇕													
10歳											⇕							
11歳																		
12歳																		
13歳																		

③国際誕生～本年2月末までにおける累積出荷数量及び推定接種者数の合計と年別推移

全世界におけるアクトヒブ単味ワクチンの出荷数量及び推定接種者数の年別推移は下表のとおりです。

表3) 全世界における出荷数量及び推定接種者数の年別推移

年	出荷数量	推定接種者数
1993	8,727,442	4,848,578
1994	6,723,016	3,735,008
1995	7,569,454	4,205,252
1996	7,172,367	3,984,648
1997	9,484,216	5,269,008
1998	9,055,453	5,030,807
1999	9,279,963	5,155,535
2000	10,393,902	5,774,390
2001	11,900,828	6,611,571
2002	14,024,980	7,791,655
2003	12,742,387	7,079,103
2004	11,985,737	6,658,742
2005	11,443,122	6,357,290
2006	16,110,910	8,950,505
2007	17,829,798	9,905,443
2008	18,610,297	10,339,053
2009	14,846,467	8,248,037
2010	15,115,690	8,397,605
2011 (1月)	1,523,408	846,337
合計	214,739,437	119,299,687

④日本国内における昨年7月以降の月別出荷数量の推移

国内における2010年7月以降、サノフィパスツール株式会社から第一三共株式会社に出荷した月別数量は以下のとおりです。

表4) 国内における出荷数量月別推移

出荷月	出荷数量
2010年 7月	192,609
2010年 8月	203,008
2010年 9月	408,992
2010年10月	105,611
2010年11月	618,031
2010年12月	409,410
2011年 1月	415,101
2011年 2月	419,059

⑤日本国内における昨年10月以降の月別副反応報告状況

国内における2010年10月以降に報告された重篤な副反応症例数、及び副反応の種類は以下のとおりです。

表5) 国内における月毎の重篤な副反応報告例数、件数

報告年月 (初回入手日)	副反応報告例数	副反応報告件数
2010年10月	4例	4件
2010年11月	3例	4件
2010年12月	5例	6件
2011年1月	1例	1件
2011年2月	10例	13件
2011年3月	4例	4件
総計	27例	32件

注) 2010年10月1日～2011年3月10日までのPMDAへの報告症例。尚、調査実施中の症例を含む。副反応名はMedDRA PTで記載。

表6) 国内における重篤な副反応報告の副反応名、報告件数

副反応名	件数
特発性血小板減少性紫斑病	5件
熱性痙攣	4件
発熱	4件
アナフィラキシー反応	3件
痙攣	3件
死亡	2件
心肺停止	2件
蕁麻疹	1件
好中球減少症	1件
多形紅斑	1件
アナフィラキシーショック	1件
白血球数増加	1件
炎症	1件
注射部位紅斑	1件
注射部位腫脹	1件
突然死	1件
総計	32件

注) 2010年10月1日～2011年3月10日までのPMDAへの報告症例。尚、調査実施中の症例を含む。副反応名はMedDRA PTで記載。

なお、2011年3月16日時点の死亡症例数は、7例である。



⑥日本国内におけるロット毎の副反応頻度分析

国内における製品ロット毎の出荷数量、推定接種者数、重篤な副反応報告例数、及び副反応報告頻度は以下のとおりです。なお、国内で使用されたロットはいずれも海外では使用されていません。

表 7) 国内における製品ロット毎の出荷数量、推定接種者数、副反応報告例数

出荷月	ロット番号	出荷数量	推定接種者数	副反応例数	頻度 (対出荷数量10万本)
2008年12月	B0409	58,781	31,946	2	3.40
2008年12月	B0585	57,239	31,108	1	1.75
2008年12月	B0625	65,925	35,829	9	13.65
2009年2月	D0102	68,266	37,101	0	0.00
2009年3月	D0103	66,840	36,326	3	4.49
2009年4月	D0902	74,029	40,233	3	4.05
2009年5月	D1074	72,580	39,446	3	4.13
2009年6月	D1102	73,465	39,927	1	1.36
2009年7月	D1112	74,998	40,760	2	2.67
2009年8月	E0014	95,860	52,098	4	4.17
2009年9月	E0089	79,722	43,327	1	1.25
2009年10月	E0111	94,570	51,397	2	2.11
2009年11月	E0232	96,039	52,195	0	0.00
2009年12月	E0299	93,375	50,747	0	0.00
2010年1月	E0320	96,304	52,339	1	1.04
2010年2月	E0375	94,692	51,463	1	1.06
2010年3月	E0394	92,894	50,486	3	3.23
2010年4月	E0447	94,065	51,122	0	0.00
2010年4月	E0478	87,084	47,328	1	1.15
2010年6月	E0558	101,864	55,361	1	0.98
2010年6月	E0591	96,274	52,323	3	3.12
2010年7月	E0716	101,941	55,403	2	1.96
2010年7月	E0733	90,668	49,276	1	1.10
2010年8月	E0758	100,568	54,657	3	2.98
2010年8月	E0760	102,440	55,674	0	0.00
2010年9月	E0770	101,505	55,166	2	1.97
2010年9月	E0771	104,649	56,874	0	0.00
2010年9月	E0897	102,209	55,548	1	0.98
2010年9月	E0920	100,629	54,690	0	0.00
2010年10月	E0962	105,611	57,397	2	1.89
2010年11月	E1033	104,809	56,961	2	1.91
2010年11月	E1065	101,589	55,211	2	1.97
2010年11月	E1160	103,829	56,429	0	0.00
2010年11月	E1174	100,794	54,779	2	1.98
2010年11月	E1200	105,604	57,393	0	0.00
2010年11月	E1201	101,406	55,112	1	0.99
2010年12月	E1234	104,463	56,773	2	1.91
2010年12月	E1235	104,349	56,711	2	1.92
2010年12月	E1236	100,539	54,641	0	0.00
2010年12月	G1006	100,059	54,380	0	0.00
2011年1月	G1007	104,263	56,665	0	0.00
2011年1月	G1018	104,919	57,021	0	0.00
2011年1月	G1030	102,196	55,541	0	0.00
2011年1月	G1031	103,723	56,371	0	0.00
2011年2月	G1054	104,611	56,854	0	0.00
2011年2月	G1154	105,760	57,478	0	0.00
2011年2月	G1198	104,457	56,770	0	0.00
2011年2月	G1110	104,231	56,647	0	0.00
	不明			11	
	総計	4,506,687	2,449,286	74	1.64

注) 副反応例数は、発売から2011年3月10日までのPMDAへの報告症例数。尚、調査実施中の症例を含む。

<同時接種について>

①特定使用成績調査の集計

1. 全接種における、同時接種組み合わせ別集計
2. 同時接種組み合わせ別の副反応発生報告集計

小児を対象とした特定使用成績調査を2009年8月1日から開始し、2011年2月5日時点、661例、総接種回数1723回分の調査票を回収しています。総接種回数1723件におけるアクトヒブを単独接種した割合、同時に接種した他ワクチンの割合、副反応発現率を全調査期間、及びプレベナー発売（2010年2月）前後の期間に分けて下表に示します。  
なお、特定使用成績調査において、アクトヒブとの因果関係がある重篤な副反応は報告されていません。

表8) 特定使用成績調査におけるアクトヒブ単独接種の割合・副反応発現率（全調査期間）

		接種回数	割合 (全体接種回数 に対する割合)	副反応発現接 種回数	副反応発現率
全体接種回数	全年齢	1723	-	533	30.9%
	1歳未満	1641	-	496	30.2%
	1歳以上4歳未満	81	-	36	44.4%
	4歳以上	1	-	1	100.0%
アクトヒブ単独接種回数	全年齢	764	44.3%	247	32.3%
	1歳未満	704	42.9%	217	30.8%
	1歳以上4歳未満	59	72.8%	29	49.2%
	4歳以上	1	100.0%	1	100.0%

表9) 特定使用成績調査における同時接種の割合・副反応発現率（全調査期間）

		接種回数	割合 (全体接種回数 に対する割合)	副反応発現接 種回数	副反応発現率
全体接種回数	全年齢	1723	-	533	30.9%
	1歳未満	1641	-	496	30.2%
	1歳以上4歳未満	81	-	36	44.4%
	4歳以上	1	-	1	100.0%
DTPとの同時接種回数	全年齢	772	44.8%	213	27.6%
	1歳未満	765	46.6%	211	27.6%
	1歳以上4歳未満	7	8.6%	2	28.6%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
DTP,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	50	2.9%	21	42.0%
	1歳未満	50	3.0%	21	42.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	88	5.1%	35	39.8%
	1歳未満	85	5.2%	33	38.8%
	1歳以上4歳未満	3	3.7%	2	66.7%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
BCGとの同時接種回数	全年齢	8	0.5%	4	50.0%
	1歳未満	8	0.5%	4	50.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
MRとの同時接種回数	全年齢	9	0.5%	3	33.3%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	9	11.1%	3	33.3%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
B型肝炎 <sup>b)</sup> との同時接種回数	全年齢	4	0.2%	0	0.0%
	1歳未満	4	0.2%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
DPT-IPVとの同時接種回数	全年齢	6	0.3%	1	16.7%
	1歳未満	6	0.4%	1	16.7%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
インフルエンザ <sup>c)</sup> との同時接種回数	全年齢	9	0.5%	4	44.4%
	1歳未満	8	0.5%	4	50.0%
	1歳以上4歳未満	1	1.2%	0	0.0%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
おたふくかぜとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	1	1.2%	0	0.0%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
ポリオとの同時接種回数	全年齢	3	0.2%	1	33.3%
	1歳未満	3	0.2%	1	33.3%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
日本脳炎との同時接種回数	全年齢	6	0.3%	4	66.7%
	1歳未満	6	0.4%	4	66.7%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
水痘,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	1	1.2%	0	0.0%
	4歳以上	0	0.0%	-	-
DPT,BCGとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	1	0.1%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-
DPT,ポリオとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	1	0.1%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	0.0%	-	-

a) : 調査票に肺炎球菌ワクチンと記載されているものも含む

b) : 調査票にヒームゲンと記載されているものも含む

c) : 新型インフルエンザを含む

表 10) 特定使用成績調査における同時接種の割合・副反応発現率 (プレベナー発売以降)

		接種回数	割合 (全体接種回数 に対する割合)	副反応発現接 種回数	副反応発現率
全体接種回数	全年齢	952	-	294	30.9%
	1歳未満	905	-	271	29.9%
	1歳以上4歳未満	47	-	23	48.9%
	4歳以上	0	-	-	-
DTPとの同時接種回数	全年齢	401	42.1%	111	27.7%
	1歳未満	400	44.2%	110	27.5%
	1歳以上4歳未満	1	2.1%	1	100.0%
	4歳以上	0	-	-	-
DTP,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	50	5.3%	21	42.0%
	1歳未満	50	5.5%	21	42.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	88	9.2%	35	39.8%
	1歳未満	85	9.4%	33	38.8%
	1歳以上4歳未満	3	6.4%	2	66.7%
	4歳以上	0	-	-	-
BCGとの同時接種回数	全年齢	2	0.2%	1	50.0%
	1歳未満	2	0.2%	1	50.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
MRとの同時接種回数	全年齢	5	0.5%	3	60.0%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	5	10.6%	3	60.0%
	4歳以上	0	-	-	-
B型肝炎 <sup>b)</sup> との同時接種回数	全年齢	4	0.4%	0	0.0%
	1歳未満	4	0.4%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
DPT-IPVとの同時接種回数	全年齢	6	0.6%	1	16.7%
	1歳未満	6	0.7%	1	16.7%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
インフルエンザ <sup>c)</sup> との同時接種回数	全年齢	0	0.0%	-	-
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
おたふくかぜとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	1	2.1%	0	0.0%
	4歳以上	0	-	-	-
ポリオとの同時接種回数	全年齢	2	0.2%	1	50.0%
	1歳未満	2	0.2%	1	50.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
日本脳炎との同時接種回数	全年齢	4	0.4%	4	100.0%
	1歳未満	4	0.4%	4	100.0%
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
水痘,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	1	2.1%	0	0.0%
	4歳以上	0	-	-	-
DPT,BCGとの同時接種回数	全年齢	0	0.0%	-	-
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
DPT,ポリオとの同時接種回数	全年齢	0	0.0%	-	-
	1歳未満	0	0.0%	-	-
	1歳以上4歳未満	0	0.0%	-	-
	4歳以上	0	-	-	-

a) : 調査票に肺炎球菌ワクチンと記載されているものも含む

b) : 調査票にビームゲンと記載されているものも含む

c) : 新型インフルエンザを含む

表 11) 特定使用成績調査における同時接種の割合・副反応発現率（プレベナー発売前）

		接種回数	割合 (全体接種回数 に対する割合)	副反応発現接 種回数	副反応発現率
全体接種回数	全年齢	771	-	239	31.0%
	1歳未満	736	-	225	30.6%
	1歳以上4歳未満	34	-	13	38.2%
	4歳以上	1	-	1	100.0%
DTPとの同時接種回数	全年齢	371	48.1%	102	27.5%
	1歳未満	365	49.6%	101	27.7%
	1歳以上4歳未満	6	17.6%	1	16.7%
	4歳以上	0	-	-	-
DTP,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
BCGとの同時接種回数	全年齢	6	0.8%	3	50.0%
	1歳未満	6	0.8%	3	50.0%
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
MRとの同時接種回数	全年齢	4	0.5%	0	0.0%
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	4	11.8%	0	0.0%
	4歳以上	0	-	-	-
B型肝炎 <sup>b)</sup> との同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
DPT-IPVとの同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
インフルエンザ <sup>c)</sup> との同時接種回数	全年齢	9	1.2%	4	44.4%
	1歳未満	8	1.1%	4	50.0%
	1歳以上4歳未満	1	2.9%	0	0.0%
	4歳以上	0	-	-	-
おたふくかぜとの同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
ポリオとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	1	0.1%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
日本脳炎との同時接種回数	全年齢	2	0.3%	0	0.0%
	1歳未満	2	0.3%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
水痘,プレベナー <sup>a)</sup> との同時接種回数	全年齢	0	-	-	-
	1歳未満	0	-	-	-
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
DPT,BCGとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	1	0.1%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-
DPT,ポリオとの同時接種回数	全年齢	1	0.1%	0	0.0%
	1歳未満	1	0.1%	0	0.0%
	1歳以上4歳未満	0	-	-	-
	4歳以上	0	-	-	-

a) : 調査票に肺炎球菌ワクチンと記載されているものも含む

b) : 調査票にビームゲンと記載されているものも含む

c) : 新型インフルエンザを含む

②製造販売後臨床試験結果 (DTP との同時接種)

アクトヒブと DTP 併用接種時における免疫原性及び安全性を確認する目的で、製造販売後臨床試験として以下の 2 試験を実施しています。

- ①「アクトヒブ非併用時の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの免疫原性の検討 (試験計画書番号: AHB 007-021)」(試験期間:2008 年 7 月 10 日～2010 年 8 月 31 日)
- ②「アクトヒブと沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンの併用接種時における免疫原性および安全性の検討(試験計画書番号: AHB 007-022)」(試験期間:2008 年 8 月 10 日～2010 年 9 月 30 日)

表 12) 製造販売後臨床試験方法の概略

項目	DTP 単独試験 (AHB 007-021)	ActHIB・DTP 併用試験 (AHB 007-022)
目的	本剤非併用接種時における国産 DTP の免疫原性および安全性を確認し、免疫原性について併用接種時との記述的な比較検討を行う。	本剤と国産 DTP 併用接種時における免疫原性および安全性を確認し、免疫原性について、本剤非併用接種時(国産 DTP 単独接種時)、本剤単独接種時との記述的な比較検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、単一用量、非盲検、非対照試験	
目標被験者数	155 名	155 名
選択基準	3 ヶ月齢以上 7 ヶ月齢未満の健康幼児、代諾者の文書による同意が得られている者 アクトヒブの接種を予定していないもの	
接種方法	初回免疫: DTP を 4 週間隔で 3 回単独接種 追加免疫: 初回免疫終了後 1 年経過後に DTP1 回接種	初回免疫: アクトヒブと DTP を 4 週間隔で 3 回、同時接種 追加免疫: 初回免疫終了後 1 年経過後にアクトヒブと DTP 1 回同時接種
観察期間	初回免疫接種前～追加免疫接種 4 週後	
有効性評価	【主要評価項目】: 初回免疫終了後 4 週の各抗体の感染防御レベル以上の抗体保有率 【副次評価項目】: 初回免疫終了後 52 週、追加免疫終了後 4 週の各抗体の感染防御レベル以上の抗体保有率、初回免疫終了後 4 週及び 52 週、追加免疫終了後 4 週の各抗体の幾何平均抗体価 (GMT) 抗 D, 抗 T, 抗 PT, 抗 FHA 抗体	
安全性評価	有害事象、副反応	

安全性の評価としては、各接種 7 日後までに発現した有害事象及び副反応、発現時期を問わない有害事象及び副反応、重篤な有害事象または副反応について検討した。評価対象は、初回免疫第 1 回接種後から第 3 回接種後 4 週間と追加免疫の第 4 回目接種後 4 週間の診療時まで発現した事象とした。

DTP 単独試験及びアクトヒブ・DTP 併用試験における有害事象発現状況については、各接種 7 日後までに発現した有害事象及び発現時期を問わない有害事象において、両試験ともに同様の成績であった。一方、副反応発現状況においては、各接種 7 日後までに発現した副反応、発現時期を問わない副反応において、全身性反応の発現率がアクトヒブ・DTP 併用試験において高い傾向がみられた。なお、重篤な副反応として、アクトヒブ・DTP 併用試験において、追加免疫接種後にアナフィラキシーが 1 例報告されており、転帰は回復となっています。

表 13) 各接種 7 日後までに発現した副反応の発現状況

	接種時期	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種	合計	
						被験者数	接種回数
DTP 単独試験	被験者数/接種回数	173 例	172 例	171 例	157 例	173 例	673 回
		例 %	例 %	例 %	例 %	例 %	回 %
	局所反応 (%)	68 (39.3)	91 (52.9)	93 (54.4)	96 (61.2)	143 (82.7)	348 (51.7)
	全身性反応 (%)	54 (31.2)	41 (23.8)	41 (24.0)	32 (20.4)	100 (57.8)	168 (25.0)
	全身性+局所 (%)	97 (56.1)	105 (61.0)	109 (63.7)	107 (68.2)	159 (91.9)	418 (62.1)
ActHIB DTP 併用試験	被験者数/接種回数	191 例	190 例	189 例	186 例	191 例	756 回
	局所反応 (%)	90 (47.1)	134 (70.5)	117 (61.9)	130 (69.9)	165 (86.4)	471 (62.3)
	ActHIB (%) <sup>a)</sup>	62 (32.5)	78 (41.1)	90 (47.6)	86 (46.2)	140 (73.3)	316 (41.8)
	DTP (%) <sup>b)</sup>	78 (40.8)	122 (64.2)	103 (54.5)	121 (65.1)	161 (84.3)	424 (56.1)
	全身性反応 (%)	70 (36.6)	73 (38.4)	66 (34.9)	51 (27.4)	134 (70.2)	260 (34.4)
	全身性+局所 (%)	124 (64.9)	160 (84.2)	137 (72.5)	145 (78.0)	179 (93.7)	566 (74.9)
	全身+ActHIB (%)	103 (53.9)	120 (63.2)	122 (64.6)	110 (59.1)	173 (90.6)	455 (60.2)
全身+DTP (%)	119 (62.3)	152 (80.0)	128 (67.7)	137 (73.7)	178 (93.2)	536 (70.9)	

a) アクトヒブ接種部位に発現した局所反応

b) DTP 接種部位に発現した局所反応

表 14) 発現時期を問わない副反応の発現状況

	接種時期	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種	合計	
						被験者数	接種回数
DTP 単独試験	被験者数/接種回数	173 例	172 例	171 例	157 例	173 例	673 回
		例 %	例 %	例 %	例 %	例 %	回 %
	局所反応 (%)	68 (39.3)	91 (52.9)	93 (54.4)	96 (61.1)	143 (82.7)	348 (51.7)
	全身性反応 (%)	54 (31.2)	41 (23.8)	41 (24.0)	32 (20.4)	100 (57.8)	168 (25.0)
	全身性+局所 (%)	97 (56.1)	105 (61.0)	109 (63.7)	107 (68.2)	159 (91.9)	418 (62.1)
ActHIB DTP 併用試験	被験者数/接種回数	191 例	190 例	189 例	186 例	191 例	756 回
	局所反応 (%)	92 (48.2)	134 (70.5)	117 (61.9)	130 (69.9)	165 (86.4)	473 (62.6)
	ActHIB (%) <sup>a)</sup>	62 (32.5)	78 (41.1)	90 (47.6)	86 (46.2)	140 (73.3)	316 (41.8)
	DTP (%) <sup>b)</sup>	80 (41.9)	122 (64.2)	103 (54.5)	121 (65.1)	161 (84.3)	426 (56.3)
	全身性反応 (%)	70 (36.6)	73 (38.4)	66 (34.9)	51 (27.4)	134 (70.2)	260 (34.4)
	全身性+局所 (%)	125 (65.4)	160 (84.2)	137 (72.5)	145 (78.0)	179 (93.7)	567 (75.0)
	全身+ActHIB (%)	103 (53.9)	120 (63.2)	122 (64.6)	110 (59.1)	173 (90.6)	455 (60.2)
全身+DTP (%)	120 (62.8)	152 (80.0)	128 (67.7)	137 (73.7)	178 (93.2)	537 (71.0)	

a) アクトヒブ接種部位に発現した局所反応

b) DTP 接種部位に発現した局所反応

③海外での同時接種実施状況及び接種数における同時接種の割合

アクトヒブは1992年に承認（米国では1993年）されて以来、世界108カ国以上で承認および販売されています。1993年以来、2億1千4百万接種回数分のこの単味ヒブワクチンが世界へ供給されています。肺炎球菌結合体ワクチン（PCV）は2000年に米国、英国など多くの欧米諸国で承認されています。海外でのこれらのワクチンにおける同時接種回数情報は、現状では把握が困難であり、限られた範囲の情報からの推定になりますが、主だった国において以下のように推測いたしました。

米国の場合

19～35月令の子供に関する2009年National Immunization Surveyの結果を使用すると（CDCに年毎に調査）、全国の接種率は、以下のようになります。

DTP	4 <sup>th</sup> dose / 83.9%	3 <sup>rd</sup> dose / 95.0%
Hib	4 <sup>th</sup> dose / 92.1%*	3 <sup>rd</sup> dose / 83.6%
	*Sanofi Pasteur interpretation of CDC data	
PCV	4 <sup>th</sup> dose / 80.4%	3 <sup>rd</sup> dose / 92.6%

コホートの大部分が3回目の接種、4回目の接種の時点でカバーされているので、大部分のワクチンの接種者が同じ患者であると考えるのが妥当であろうと推測されます。結果として、コホートの70%ないし80%がこれらの3ワクチンによる同時接種を受けたという控えめな推定ができます。2009年小児者数のデータ（440万人）を元にとすると、年間300～350万人の子供が同時接種を受けていると推定されます。

（Source :

<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/0-6yrs-schedule-pr.pdf>)

EU諸国の場合

下記の4カ国では、DTPとアクトヒブを含む混合ワクチンが使用されています。コホートの大部分は、PCV（プレベナー）の3回目投与を受けています（最低83%、最高96%）。つまり、これらのワクチン接種のタイミングが、大部分の場合、同時接種であると推測することができます。

表15) EU諸国における3回目接種を受けている割合

	英国	ベルギー	オランダ	デンマーク
DTP 3 <sup>rd</sup> dose	93%	99%	97%	89%
Hib 3 <sup>rd</sup> dose	93%	97%	97%	89%
PCV 3 <sup>rd</sup> dose	83%	84%	96%	86%
(Source : <a href="http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm">http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm</a> )				
Not all countries report VC rates for all 3 antigens.				



④海外有害事象報告における同時接種種類別報告状況

2010年2月6日から2011年2月5日の1年間（直近のPSUR調査期間）にサノフィパスツールが全世界で因果関係の有無を問わずに有害事象として収集した重篤症例は159例で、そのうちアクトヒブ単独接種は42例、DTPとの同時接種は90例、PCV（プレベナー）との同時接種は20例、DTP及びプレベナーとの同時接種は5例、DTP及びBCGとの同時接種は1例、その他のワクチンとの同時接種は12例でありました。また、報告された主な有害事象の種類は、泣き22件、熱性痙攣15件、発熱11件、痙攣11件、特発性血小板減少性紫斑病7件、アナフィラキシー反応6件でした（添付資料参照）。なお、この期間の出荷数量は、約1,540万接種回数分です。

⑤海外有害事象報告での死亡報告状況及びその同時接種種類別集計

過去5年間（2006年1月1日～2011年3月9日）に初回情報、追加情報を含め、サノフィパスツールが因果関係の有無を問わずに有害事象として、収集した海外での死亡報告数は21例であり、報告された死亡原因は下表のとおりです。

表 16) 海外死亡症例における死亡原因

死亡原因	例数
死亡（死亡原因不明）	6例
乳児突然死症候群	4例
突然死	1例
下痢、脱水	1例
胃腸炎、脱水、中毒性脳症	1例
ヘモフィルス性髄膜炎	1例
呼吸停止	1例
ウイルス性上気道感染、敗血症状態	1例
アナフィラキシーショック	1例
発熱、痙攣、心停止	1例
心不全	1例
リンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症	1例
ウイルス性下痢、中耳炎	1例
合計	21例

注) サノフィパスツールグローバル安全性データベースより集計。（調査期間2006年1月1日～2011年3月9日）

また、年毎の死亡報告例数の推移は下表のとおりです。

表 17) 年毎の海外での死亡報告数推移

年（初回報告日でカウント）	報告例数	推定接種者数
2005年	1例	6,357,290
2006年	3例	8,950,505
2007年	4例	9,905,443
2008年	4例	10,339,05
2009年	2例	8,248,037
2010年	6例	8,397,605
2011年	1例	846,337
合計	21例	53,044,270

注) サノフィパスツールグローバル安全性データベースより集計。(調査期間 2006年1月1日～2011年3月9日)

死亡例において同時接種されたワクチンの種類は下表のとおりです。

表 18) 死亡例において同時接種されたワクチンの種類

接種されたワクチンの種類	症例数
アクトヒブ単独	3例
アクトヒブ+DTP	3例
アクトヒブ+DTP+プレベナー	3例
アクトヒブ+DTP+プレベナー+ロタウイルス	4例
アクトヒブ+DTP+プレベナー+ロタウイルス+インフルエンザ	1例
アクトヒブ+DTP+B型肝炎	3例
アクトヒブ+ポリオ	4例
合計	21例

注) サノフィパスツールグローバル安全性データベースより集計。(調査期間 2006年1月1日～2011年3月9日)

また、有害事象として収集した海外における死亡症例の報告頻度を 1993 年 1 月 1 日から 2011 年 3 月 4 日の調査期間で、国別に集計すると下表のとおりとなります。

表 19) 国別の死亡症例報告頻度

国名 <sup>1)</sup>	死亡報告例数	出荷数量	報告頻度 (10 万接種回数あたり)
米国	39 例	92,949,391	0.042
カナダ	6 例	599,440	1.001
中国	6 例	20,930,996	0.029
ベルギー	4 例	3,354,236	0.119
デンマーク	3 例	4,525,307	0.066
フランス	3 例	3,563,620	0.084
ポーランド	3 例	2,561,072	0.117
スウェーデン	3 例	1,035,813	0.290

1) 死亡報告例数が 3 例以上の国

注) サノフィパスツールグローバル安全性データベースより集計。(調査期間 1993 年 1 月 1 日から 2011 年 3 月 4 日)

#### ⑥上記①～⑤を踏まえた企業見解

国内においては、発売以降小児を対象とした特定使用成績調査、及びアクトヒブと DTP 併用接種時における免疫原性及び安全性を確認する目的とした製造販売後臨床試験を実施していますが、これらの結果からアクトヒブと他ワクチン同時接種による临床上問題となる事項は認められておりません。

また、海外においては、1992 年のフランスでの承認以降、120 か国以上で発売され、推定で約 1 億人に接種されており、単味アクトヒブ、及びアクトヒブ含有混合ワクチンが導入されている米国、カナダ、フランス、ドイツ、英国等で、プレベナーとの同時接種が定期予防接種スケジュールに組み込まれています。海外において収集された有害事象報告からも同時接種が問題となる新たな安全性シグナルは認められていません。

(添付資料) 海外有害事象報告における同時接種種類別報告状況

副反応の種類 (MedDRA Primary SOC / PT)	ActHIB™ alone	ActHIB™ + DTP	ActHIB™ + PCV	ActHIB™ + DTP + PCV* *Included also in ActHIB + DTP and ActHIB+PCV	ActHIB™ + DTP + BCG* *Included also in ActHIB + DTP	ActHIB™ + other vaccines	Total
症例数	42	90	20	5	1	12	159
<b>Primary SOC: 血液およびリンパ系障害</b>							
播種性血管内凝固		1					1
溶血						1	1
特発性血小板減少性紫斑病	4	1	1			1	7
好中球減少症			1				1
血小板減少症	1						1
血小板増加症		1					1
小計	5	3	2	0	0	2	12
<b>Primary SOC: 心臓障害</b>							
心停止		1					1
心不全	1						1
心臓停止	1						1
頻脈		1					1
小計	2	2	0	0	0	0	4
<b>Primary SOC: 耳および迷路障害</b>							
耳介腫脹		1					1
小計	0	1	0	0	0	0	1
<b>Primary SOC: 眼障害</b>							
網膜症	1						1
斜視		1					1
小計	1	1	0	0	0	0	2
<b>Primary SOC: 胃腸障害</b>							
下痢	1						1
口腔内潰瘍形成	1						1
小計	2	0	0	0	0	0	2
<b>Primary SOC: 一般全身障害および投与部位の状態</b>							
死亡		1					1
ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹		1					1
高熱						1	1
注射部位無菌性膿瘍			1				1
注射部位血管外漏出		1					1
易刺激性		1	1	1			1
限局性浮腫	2	2					4
末梢性浮腫	1	2					3
発熱	1	8	3	2		1	11
乳児突然死症候群		1					1
ワクチン接種部位紅斑		1					1
ワクチン接種部位浮腫	1						1
小計	5	18	5	3	0	2	27
<b>Primary SOC: 免疫系障害</b>							
アナフィラキシー反応	3	1	2				6
アナフィラキシーショック	1						1
過敏症		1					1
小計	4	2	2	0	0	0	8

副反応の種類 (MedDRA Primary SOC / PT)	ActHIB™ alone	ActHIB™ + DTP	ActHIB™ + PCV	ActHIB™ + DTP + PCV* *included also in ActHIB + DTP and ActHIB+PCV	ActHIB™ + DTP + BCG* *Included also in ActHIB + DTP	ActHIB™ + other vaccines	Total
<b>Primary SOC: 感染症および寄生虫症</b>							
細菌性関節炎	1						1
細菌感染			1				1
気管支肺炎	1						1
注射部位蜂巣炎	1						1
大葉性肺炎	1						1
咽頭炎	1						1
肺炎		1				1	2
RSウイルス感染		1			1		1
ブドウ球菌性敗血症						1	1
上気道感染	3	1					3
尿路感染							1
ウイルス性咽頭炎		1					1
小計	8	4	1	0	1	2	15
<b>Primary SOC: 臨床検査</b>							
視力低下						1	1
小計	0	0	0	0	0	1	1
<b>Primary SOC: 筋骨格系および結合組織障害</b>							
運動性低下		1					1
筋痙攣		1					1
小計	0	2	0	0	0	0	2
<b>Primary SOC: 真性、悪性および詳細不明の新生物(悪性および良性腫瘍を含む)</b>							
ランゲルハンス細胞組織球症		1					1
小計	0	1	0	0	0	0	1
<b>Primary SOC: 神経系障害</b>							
脱力発作	1						1
自閉症		1					1
痙攣	4	5	3	1			11
泣き	1	21					22
脳炎	1						1
てんかん		1				1	2
熱性痙攣	2	8	3	1		3	15
運動低下		1					1
筋緊張低下			1				1
筋緊張低下-反応性低下発作		4					4
意識消失		1					1
運動障害		1					1
弛緩性麻痺		1					1
強直性痙攣	1						1
刺激無反応		1					1
第7脳神経麻痺		2					2
小計	10	47	7	2	0	4	66

副反応の種類 (MedDRA Primary SOC / PT)	ActHIB™ alone	ActHIB™ + DTP	ActHIB™ + PCV	ActHIB™ + DTP + PCV* *Included also in ActHIB + DTP and ActHIB+PCV	ActHIB™ + DTP + BCG* *Included also in ActHIB + DTP	ActHIB™ + other vaccines	Total
<b>Primary SOC: 精神障害</b>							
悪夢		1					1
落ち着きのなさ		1					1
小計	0	2	0	0	0	0	2
<b>Primary SOC: 呼吸器、胸郭および喉頭障害</b>							
喘息						1	1
小計	0	0	0	0	0	1	1
<b>Primary SOC: 皮膚および皮下組織障害</b>							
血管浮腫	1						1
皮膚炎	1						1
斑状出血		1					1
多形紅斑	1	1	1				3
全身紅斑	1						1
紫斑		1					1
斑状皮疹		2					2
顔面腫脹			1				1
蕁麻疹	1	1	1				3
小計	5	6	3	0	0	0	14
<b>Primary SOC: 血管障害</b>							
循環虚脱		1					1
小計	0	1	0	0	0	0	1

要因別症例数	ActHIB™ alone	ActHIB™ + DTP	ActHIB™ + PCV	ActHIB™ + DTP + PCV* *included also in ActHIB + DTP and ActHIB+PCV	ActHIB™ + DTP + BCG* *included also in ActHIB + DTP	ActHIB™ + other vaccines	Total
合計	42	90	20	5	1	12	159
<b>国名</b>							
オーストリア	1	0	0	0	0	0	1
ボスニア・ヘルツェゴビナ	0	2	0	0	0	1	3
カナダ	0	0	0	0	0	1	1
中国	17	8	0	0	0	1	26
フランス	0	0	0	0	0	1	1
ドイツ	0	0	0	0	0	1	1
インド	0	1	0	0	0	0	1
アイルランド	0	0	0	0	0	1	1
日本	15	8	12	1	1	1	35
韓国	1	1	1	1	0	0	2
ポーランド	6	63	1	1	0	0	69
セルビア	0	2	0	0	0	0	2
米国	2	5	6	2	0	5	16
<b>年齢</b>							
乳児	23	71	13	3	1	2	106
小児	18	17	7	2	0	7	47
成人	1	0	0	0	0	3	4
不明	0	2	0	0	0	0	2
<b>性別</b>							
女性	17	19	9	3	0	4	46
男性	20	17	10	1	1	7	53
不明	5	54	1	1	0	1	60
<b>発症までの日数</b>							
<1 day	21	53	10	2	0	2	86
1 day	8	14	3	0	0	1	26
2-3 days	7	8	1	1	0	1	16
4-7 days	1	2	0	0	0	0	5
>8 days	2	4	2	1	1	1	12
不明	3	9	4	1	0	7	14
合計	42	90	20	5	1	12	159