

審議結果報告書

平成 24 年 7 月 23 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] テトラビック皮下注シリンジ
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
混合ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成23年12月27日

[審 議 結 果]

平成 24 年 7 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

また、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、本剤の有効期間は、申請者から提出された資料を踏まえ、18 か月とされた。

審査報告書

平成 24 年 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	テトラビック皮下注シリンジ
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株） 混合ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 27 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中に有効成分として百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、 ジフテリアトキソイドを 15Lf 以下、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以 下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）を 1.5DU、不活化ポリ オウイルス 2 型（Sabin 株）を 50DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を 50DU 含有する薬液 0.5mL（1 回接種量）が充て んされた注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査（平成 23 年 12 月 27 日付薬食審査発 1227 第 1 号 厚生 労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	生物系審査第二部

審査結果

平成 24 年 7 月 12 日

[販 売 名] テトラビック皮下注シリンジ
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
 混合ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤接種後の痙攣及び熱性痙攣の発現については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
[用法・用量] 初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL 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：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔において、
 0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] テトラビック皮下注シリンジ
- [一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
混合ワクチン
- [申 請 者 名] 一般財団法人阪大微生物病研究会
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 12 月 27 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 シリンジ中に有効成分として百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 15Lf 以下、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）を 1.5DU、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）を 50DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を 50DU 含有する薬液 0.5mL（1 回接種量）が充てんされた注射剤
- [申請時効能・効果] 本剤は、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に使用する。
- [申請時用法・用量] 初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。
追加免疫：通常、初回免疫後 6 カ月以上の間隔をおいて、（標準として初回免疫終了後 12 カ月から 18 カ月までの間に）0.5mL を 1 回皮下に注射する。
- [特 記 事 項] 迅速審査（平成 23 年 12 月 27 日付薬食審査発 1227 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

テトラビック皮下注シリンジ（以下、本剤）は、申請者である一般財団法人阪大微生物病研究会が 2006 年に承認を取得したトリビック[®]（生物学的製剤基準名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン）の百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドと同一の原薬 3 種類と、一般財団法人日本ポリオ研究所が開発した 1 型、2 型及び 3 型の弱毒株（Sabin 株）ポリオウイルスを不活化したウイルスを混合したワクチン

ンである。本剤の 1 回接種量 0.5mL 中には、有効成分として百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 15Lf 以下、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) を 1.5D 抗原単位 (以下、DU)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) を 50DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) を 50DU 含有し、免疫補助剤として水酸化アルミニウム及び██████アルミニウムが添加されている。

百日せき、ジフテリア及び破傷風に対して、米国では 1940 年代から、それぞれ百日せき死菌体、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの単独ワクチンによって対象疾病に対する予防接種が行われ、1960 年代後半に 3 種の混合ワクチンが世界的に導入され、本邦でも 1968 年に導入された。また、百日せき死菌体は接種後の局所反応や発熱等の副反応が強く、脳症などの重篤な副反応の原因とされたことも踏まえ、百日せき菌から精製した防御抗原を用いる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) が開発され (ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学会編, p59-70, 1994)、本邦では申請者等が開発した DPT が 1981 年に導入されている。なお、国立感染症研究所感染症情報センターによると、DPT 導入以降、乳幼児における百日せきの流行はわずかとなり (IASR, 29:65-66, 2008)、ジフテリア及び破傷風の発症は極めて稀となっている (IASR, 27:331-332, 2006、IASR, 30:65-66, 2009、)。

ポリオウイルス感染による急性弛緩性麻痺、すなわち急性灰白髄炎 (poliomyelitis、以下、ポリオ) の流行は、本邦では、弱毒株ポリオウイルスを用いた経口生ポリオワクチン (以下、OPV) の導入により、1960 年代中頃までにほぼ終息し、1980 年の 1 例を最後に、野生株ポリオウイルスによるポリオは報告されていない (平成 20 年度 (2008 年度) 感染症流行予測調査報告書, ポリオ: 8-15, 2011)。OPV は生ワクチンであることから、OPV 中の弱毒株ポリオウイルスがごく稀に病原性復帰し、ワクチン関連麻痺 (vaccine-associated paralytic poliomyelitis、以下、VAPP) を引き起こす (Annu Rev Microbiol, 59:587-635, 2005) ことが知られている。予防接種後副反応報告書 集計報告書 (平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 31 日 (予防接種後副反応・健康状況調査検討会 厚生労働省健康局結核感染症課)) では、1994 年 10 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日までに本邦の VAPP は 38 例、うち OPV 被接種者からの二次感染例が 1 例とされている。また、二次感染による VAPP は、OPV 未接種児 1 例 (日児誌, 115:800-803, 2011) や家族内感染による成人 2 例 (Intern Med, 45:373-375, 2006、Jpn J Infect Dis, 59:277, 2006) の報告もなされている。野生株によるポリオが稀となった国・地域では、OPV 接種による VAPP を回避するため、不活化ポリオワクチン (以下、IPV) が導入され、2011 年 2 月時点で、米国、欧州、カナダ、韓国を含む 40 か国以上で IPV のみが使用されている。本邦においても、「OPV の継続使用による VAPP 発生を阻止するため、IPV の早期導入は必至」との旨の提言 (2003 年 3 月 31 日 第 7 回厚生科学審議会感染症分科会感染症部会ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会、以下、2003 年検討小委員会) もあり、国内での IPV 開発・導入に向けた取り組みが行われ、2012 年 4 月 27 日に IPV であるイモバックスポリオTM皮下注 (サノフィパスツール株式会社) が承認されている。

本剤に含まれる不活化ポリオウイルス成分は、イモバックスポリオTM皮下注等で広く用いられる強毒株ポリオウイルスを不活化した IPV と異なり、OPV に用いられている弱毒株（Sabin 株）ポリオウイルスを不活化したものであり、弱毒株由来の IPV は世界的に例がない。

本剤の承認申請に伴って、厚生労働省より、機構宛に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 23 年 12 月 27 日付薬食審査発 1227 第 1 号「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」）が発出されており、迅速な処理が求められている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、有効成分として、既承認の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）に含まれる百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに、Vero 細胞で増殖させた 1 型、2 型及び 3 型のポリオウイルス（Sabin 株）粒子を精製し、ホルマリンで不活化した抗原（以下、不活化ポリオウイルス）を含む混合ワクチンであり、免疫補助剤として■■■■アルミニウム及び水酸化アルミニウムが添加されている。

(1) 原薬

本剤の原薬は、精製百日せきワクチン原液、ジフテリアトキソイド原液、破傷風トキソイド原液、1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルス単価バルク原液（以下、単価バルク原液）である。

なお、各型の単価バルク原液は、(財) 日本ポリオ研究所により原薬等登録原簿（以下、MF）（原薬等登録番号 221MF10287、221MF10288 及び 221MF10289）に登録された。また、1 型、2 型及び 3 型の単価バルク原液を混合した 3 価混合不活化ポリオワクチン原液（以下、3 価バルク原液、原薬等登録番号 222MF10002）も MF 登録された。

1 型、2 型及び 3 型の単価バルク原液並びに 3 価バルク原液に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添 1 のとおりである。精製百日せきワクチン原液、ジフテリアトキソイド原液、破傷風トキソイド原液の 3 原薬について、資料の概略を以下に示す。

(2) 百日せき原薬（精製百日せきワクチン原液）

本原薬は、ホルマリンで減毒した、百日せき毒素（Pertussis toxin : PT）及び線維状赤血球凝集素（Filamentous hemagglutinin : FHA）を主な防御抗原として含有する精製抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

国立感染症研究所（以下、感染研）から分与された百日せき菌東浜株 I 相菌を ■ 継代し、小分け後、凍結乾燥したものが 19 ■ 年にマスターシード（以下、MS）とされ、MS を ■ 継代したものがワーキングシード（以下、WS）とされた。MS 及び WS は表 2-1 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-1 百日せき菌 MS 及び WS の管理試験

試験	MS ^{a)}	WS
生菌数測定試験	○	○
凝集反応試験（抗百日せき菌抗体との凝集反応）	○	○
顕微鏡観察試験（グラム染色）	○	○
夾雑菌否定試験（■ 培地及び ■ 添加 ■ 培地における雑菌増殖）	○	○
培養試験（培養時 OD ₆₅₀ 測定を指標とした培養時の増殖能）	○	○
抗原産生量測定試験（抗原（FHA 及び PT）による赤血球凝集反応）	○	○
抗原産生率測定試験（ELISA 法）	○	○
抗原遺伝子塩基配列確認試験	○	○

○：実施、－：実施せず

a) 19 ■ 年の MS 調製時には無菌試験（選択培地等による夾雑菌否定試験）も実施された。

MS は ■ °C、WS は ■ °C 以下で保存されており、保存中の安定性は、WS は培養試験を除く表 2-1 の試験を定期的の実施することで確認される。加えて、MS 及び WS 使用時には、生菌数測定試験が実施される。MS 及び WS は在庫が一定数まで減少した時点で、MS は 19 ■ 年に調製された MS から、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-1 の試験への適合が確認される。

②製造方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

精製百日せきワクチン原液の製造工程は表 2-2 のとおりである。

表 2-2 精製百日せきワクチン原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体/原薬	工程内管理試験
培養	種培養 (シード調製 1~シード培養 4) WS 白金耳分を接種 ↓ mL、 \pm °C、時間静置 ↓ mL、 \pm °C、時間静置 ↓ L、 \pm °C、時間振とう ↓ L、 \pm °C、時間攪拌 生産培養 (本培養) ~ L、 \pm °C、時間攪拌	培養液	顕微鏡観察 (グラム染色)
a) 粗精製	清澄化-1 (による圧搾ろ過)	清澄化-1 液	
	濃縮	濃縮液	
	清澄化-2 (による圧搾ろ過)	清澄化-2 液	
	透析	透析液	
	ろ過 (孔径 μm 以下)	ろ過液	
	吸脱着・塩析		
	低速遠心		
	遠心上清 (I 系: 画分)	遠心沈渣 (II 系: 画分)	I
	塩析	沈渣洗浄・抽出	I II
	上清除去・沈渣回収・溶解	低速遠心上清 (I 系、II 系)	(I 系) II (II 系)
a) 高度精製	ゾーナル超遠心	超遠心上清 (I 系、II 系)	
	塩析	塩析 UP 液 (I 系、II 系)	
	透析	(I 系、II 系)	
	遠心	透析遠心上清 (I 系、II 系)	
	無菌ろ過 (孔径 μm)	高度精製原液 (I 系、II 系)	エンドトキシン FHA 純度 ^{b)} (FHA-HA) PT 純度 ^{b)} (PT-HA)
減毒	原液混合希釈 (FHA/PT 比: , タンパク窒素含量 $\mu\text{g/mL}$)	減毒前原液	タンパク窒素含量 酸性 PAGE (FHA/PT 比)
	減毒: ~ v/w%ホルマリン溶液、 \pm °C、日間	減毒終了原液	
	透析	減毒透析液	
	無菌ろ過 (孔径 μm)	原薬 (精製百日せきワクチン原液)	フィルター完全性

網掛け: 重要工程 又は 重要中間体

a) I 系と II 系は個別に精製

b) タンパク窒素 1 μg 当たりの FHA 又は PT による赤血球凝集能 (HA 価)

原薬の各製造工程の中間体又は原薬について、表 2-3 に示した項目を指標とした検討が行われ、各工程が適切に管理され恒常的な製造が可能であることが確認された。

表 2-3 百日せき原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション/プロセス評価

工程	評価項目
培養 ^{a)}	培養液 (菌数測定 (OD ₆₅₀)、HA 試験 (FHA-HA 及び PT-HA))
粗精製 ^{b)}	ろ過液 (SDS-PAGE)、 (SDS-PAGE)、低速遠心上清 (SDS-PAGE 及び HPLC 分析)
高度精製 ^{b)}	超遠心上清 (SDS-PAGE、HPLC 分析)、 (SDS-PAGE、HPLC 分析)、高度精製原液 (SDS-PAGE 及び HPLC 分析、純度試験 (FHA-HA 及び PT-HA))
減毒 ^{b)}	減毒前原液 (SDS-PAGE、HPLC 分析、N 末端アミノ酸配列解析 ^{c)} 、内部アミノ酸配列解析 ^{c)})、減毒条件検証 (マウスヒスタミン増感試験、力価試験)
最終ろ過 ^{b)}	精製百日せきワクチン原液 (SDS-PAGE、HPLC 分析、マウスヒスタミン増感試験、力価試験、タンパク窒素含量試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験)

a) 3 ロット b) 6 ロット c) 1 ロット

③外来性感染物質の安全性評価

精製百日せきワクチン原液の製造に用いられる動物由来原料は表 2-4 のとおりである。

表 2-4 精製百日せきワクチン原液製造工程で使用する動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS	スキムミルク	ウシ	乳	確認中 ^{a)} (米国、オーストラリア、ニュージーランド) ^{b)}
	ポリペプトン	ウシ	乳	中国、ポーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	脱繊維牛血液	ウシ	血液	日本
	カザミノ酸	ウシ	乳	確認中
WS 及び種培養	ポリペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	脱繊維牛血液	ウシ	血液	オーストラリア、ニュージーランド
種培養 及び生産培養	カザミノ酸	ウシ	乳	オーストラリア、ニュージーランド

a) MS 調製時の保存液に使用された。

b) 今後調製する MS の保存液に使用する。

全ての原料は培地成分として使用され、脱繊維牛血液以外は使用前に高圧蒸気滅菌処理される。また、製造工程の減毒工程におけるウイルスクリアランス指数は、表 2-5 のとおりであった。

表 2-5 減毒工程 (50 日間) のウイルスクリアランス指数 (log₁₀)

ウイルス	インフルエンザウイルス (H3N2)	単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)	ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)
ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)	>5.28	>4.29	>6.125

④製造工程の開発の経緯

長期間恒常的な原薬製造を可能とするため、シードの管理方法として MS と WS による 2 段階シードロットシステムが開発段階で導入された。その際、新たに調製した WS を用いて、今後の原薬製造が行われることとなった。変更前後の原薬について、規格試験成績及び工程内管理試験成績を比較した結果、同等／同質が確認された。さらに、原薬及び減毒前原液について、SDS-PAGE、ウエスタンブロット及び HPLC 分析が実施され、変更前後の試験成績から同等／同質が確認された。

2) 特性

精製百日せきワクチン原液について SDS-PAGE 及びウエスタンブロット、HPLC 分析並びに分光学的分析が実施された。

SDS-PAGE から、FHA (220kDa) 及び PT サブユニット (24kDa 及び 13kDa) と考えられるバンドが検出され、ウエスタンブロットから、抗 FHA モノクローナル抗体によって 220kDa のタンパク質が、抗 PT モノクローナル抗体によって 24kDa のタンパク質が検出され FHA 又は PT であることが確認された。また、HPLC 分析から、減毒前原液と精製百日せきワクチン原液のクロマトグラムパターンに差はなく、波長 240nm～340nm のスペクトルにロット間差がないことが確認された。

3) 不純物

精製百日せきワクチン原液3ロットにおける菌体由来DNA残存率は、高度精製工程後にI系で■■■■%~■■■■%、II系で■■■■%~■■■■%、I系とII系を含む原薬においては■■■■%未満に低下することが確認された。

他に製造工程由来不純物として培地由来成分、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、及び不純物E*の除去状況が精製百日せきワクチン原液を用いて検討された。ウシ血清を指標とした培地由来成分は■■■■μg/mL未満に、粗精製工程添加量に対する不純物A*の残存率は■■■■%未満に、不純物B*は■■■■μg/mL以下に、不純物C*の残存量は■■■■~■■■■μg/mLに、不純物D*の残存量は■■■■~■■■■μg/mLに不純物E*の残存量は■■■■~■■■■μg/mLに、それぞれ低下することが確認された。

また、エンドトキシンは■■■■EU/mL未満まで除去されることが確認された。

4) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、無菌試験、不活化試験、易熱性毒素否定試験、エンドトキシン試験、マウスヒスタミン増感試験、pH試験、ホルムアルデヒド含量試験、異常毒性否定試験、タンパク窒素含量試験及び力価試験が設定されている。

5) 標準品

標準品として、感染研から配布される標準百日せきワクチンが力価試験に、また、参照百日せきワクチン（毒性試験用）がマウスヒスタミン増感試験及びマウス白血球数増加試験に用いられる。各標準品は、2~8℃で保存される。エンドトキシン標準品は（財）医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団より入手し、8℃以下で保存される。

6) 安定性

原薬の安定性試験は表2-6のとおりである。

表2-6 原薬の安定性試験

試験名	ロット数 ^{a)}	温度	保存期間
長期保存試験 ^{b)}	3ロット	■■■■±■■℃	■■■■か月
加速試験 ^{b)}	3ロット	25±2℃/60±5%RH	■■■■か月
苛酷試験 ^{c)}	1ロット	37±2℃/75±5%RH	■■■■日
光安定性試験 ^{d)}		25±2℃/60±5%RH、1500±200lx	■■■■時間

a) 実製造スケール、1段階シードロットシステムで製造された原薬

b) 原薬の規格試験の他、マウス体重減少試験、特性試験（性状）、染色試験及びマウス白血球数増加試験を実施

c) 無菌試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験、タンパク窒素含量試験、力価試験、特性試験、SDS-PAGE及びHPLC

d) 無菌試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験、力価試験、タンパク窒素含量試験、特性試験、SDS-PAGE及びHPLC

長期保存試験の保存期間中全ての規格に適合することが確認された。また、加速試験の■■■■か月時点で力価試験への不適合が、光安定性試験で力価試験成績の変動がそれぞれ認められたものの、その他の項目については、不適合や保存に伴う明確な変化は認められなかつ

た。以上の結果から、原薬の有効期間は、 $\blacksquare \pm \blacksquare^{\circ}\text{C}$ に保存するとき、 \blacksquare 年と設定された。

(3) ジフテリア原薬（ジフテリアトキソイド原液）

本原薬は、ジフテリア毒素をホルマリンで無毒化して得られるジフテリアトキソイドを含む抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

感染研から分与されたジフテリア菌 Park-Williams No.8 株を \blacksquare 継代したものが 20 \blacksquare 年に MS とされ、MS を \blacksquare 継代したものが WS とされた。MS 及び WS は表 2-7 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-7 ジフテリア菌 MS 及び WS の管理試験

試験	MS	WS
生菌数測定試験	○	○
確認試験（生化学的性状（酵素活性、糖質代謝）による同定）	○	○
染色試験（グラム染色）	○	○
夾雑菌否定試験（ \blacksquare 培地及び \blacksquare 添加 \blacksquare 培地における雑菌増殖）	○	○
培養試験（培養時 OD ₅₉₀ 測定による増殖性）	○	○
抗原産生量測定試験（トキソイド濃度（Lf/mL） ^{a)} ）	○	○
抗原産生率測定試験（ELISA 法、ジフテリアトキソイド産生菌割合）	○	○
抗原遺伝子塩基配列確認試験	○	○

○：実施、－：実施せず

a) 参照ジフテリア抗毒素との試験管内沈降反応（抗体変量法）によるジフテリアトキソイド定量試験

MS は $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ 以下、WS は $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ 以下で保存されており、保存中の安定性は培養試験を除く表 2-7 の試験を定期的の実施することにより確認される。加えて、MS 及び WS 使用時には生菌数測定試験が実施される。MS 及び WS は在庫が一定数まで減少した時点で、MS は 20 \blacksquare 年に調製された MS から、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-7 の試験への適合が確認される。

②製造工程並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

ジフテリアトキソイド原液の製造工程は表 2-8 のとおりである。

表 2-8 ジフテリアトキソイド原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体	工程内管理試験
培養	種培養 WS 白金耳 ↓ mL、 \pm ℃、時間静置		
	↓ mL、 \pm ℃、時間振とう		
生産培養（本培養） 〜 L、 \pm ℃、時間攪拌		培養液	染色
粗精製	ろ過（孔径 μm ）	毒素液	Lf 測定
	濃縮（分画分子量 \sim ）		
	ろ過（孔径 μm ）	粗精製毒素液	
精製	塩析-1 %（ \sim ）沈殿回収	塩析-1 液	
	塩析-2 %（ \sim ）上清回収	塩析-2 液	
	透析-1	透析-1 液	
	カラム精製	カラム精製画分	純度 ^{a)}
	クロマトグラフィー	画分プール液	
	透析-2	透析-2 液	
	無菌ろ過（孔径 μm ）	精製毒素液	Lf 測定、純度 ^{a)}
無毒化	無毒化： \sim vol%ホルマリン	無毒化終了原液	
	透析（分画分子量 \sim ）	無毒化透析液	Lf 測定
	無菌ろ過（孔径 μm ）	原薬（ジフテリアトキソイド原液）	ジフテリア毒素無毒化（モルモット、ウサギ）、フィルター完全性

網掛け：重要工程又は重要中間体

a) タンパク窒素 1mg あたりのジフテリア毒素量（Lf）

原薬の各製造工程の中間体又は原薬について、表 2-9 に示した項目を指標とした検討が行われ、各工程が適切に管理され恒常的な製造が可能であることが確認された。

表 2-9 ジフテリアトキソイド原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション／プロセス評価

工程	評価項目
培養 ^{a)}	培養液（濁度（OD ₅₉₀ ）、毒素量（Lf 測定試験））
粗精製 ^{b)}	毒素液（Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 及び HPLC 分析 ^{b)} ）、粗精製毒素液（Lf 測定試験 ^{a)} 及びタンパク窒素含量試験 ^{a)} ）
精製 ^{b)}	（Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 及び HPLC 分析 ^{b)} ）、塩析-1 液及び塩析-2 液（Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} ）、透析-1（Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE 及び HPLC 分析 ^{b)} ）、カラム精製画分（純度試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 及び HPLC 分析 ^{b)} ）、精製毒素液（Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 、HPLC 分析 ^{b)} 、N 末端アミノ酸配列解析 ^{c)} ）
無毒化	無毒化条件検証 ^{c)} （ジフテリア毒素無毒化試験（ウサギ））
原薬 ^{d)}	ジフテリアトキソイド原液（純度試験、力価試験（液状、沈降）、浸透圧試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験）

a) 3 ロット b) 6 ロット c) 1 ロット d) 9 ロット

③ 外来性感染物質の安全性評価

ジフテリアトキソイド原液の製造に用いられる動物由来原料は表 2-10 のとおりである。

表 2-10 ジフテリアトキソイド原液製造工程で使用する動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS	スキムミルク	ウシ	乳	米国、オーストラリア、ニュージーランド a)
	ウマ血清	ウマ	血液	
	ペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓・十二指腸	
WS 及び種培養	ウマ血清	ウマ	血液	
	ペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓・十二指腸	
種培養 及び生産培養	牛肉消化液	ウシ	筋肉	オーストラリア

a) 調製した MS を保存するための保存液に使用する。

全ての原材料は培地成分として使用され、ウマ血清及び牛肉消化液以外は使用前に高圧蒸気滅菌処理される。また、製造工程の無毒化工程におけるウイルスクリアランス指数は、表 2-11 のとおりであった。

表 2-11 無毒化工程 (31 日間) のウイルスクリアランス指数 (\log_{10})

ウイルス	インフルエンザウイルス (H3N2)	単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)	ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)
ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})	>5.8	>4.19	>6.25

④製造工程の開発の経緯

長期間恒常的な原薬製造を可能とするため、シードの管理方法として MS と WS による 2 段階シードロットシステムが開発段階で導入された。その際、新たに調製した WS を用いて、今後の原薬製造が行われることとなった。変更前後の原薬について、規格試験成績及び工程内管理試験成績を比較した結果、同等／同質が確認された。さらに、原薬及び精製毒素液について、SDS-PAGE、ウエスタンブロット及び HPLC 分析が実施され、変更前後の成績から同等／同質が確認された。

2) 特性

ジフテリアトキソイド原液について SDS-PAGE 及びウエスタンブロット、HPLC 分析並びに分光学的分析が実施された。

SDS-PAGE から、ジフテリア毒素由来タンパク質 (58kDa) と考えられるバンドが検出され、ウエスタンブロットから抗ジフテリア毒素モノクローナル抗体によって 58kDa のタンパク質が検出され、ジフテリア毒素であることが確認された。また、HPLC 分析では主要な本物のピークが確認され、波長 240nm～340nm のスペクトルにロット間差がないことが確認された。

3) 不純物

ジフテリアトキソイド原液 3 ロットにおける菌体由来 DNA 残存率は、精製工程の後、 $\blacksquare\%$ ～ $\blacksquare\%$ 、原薬の時点では $\blacksquare\%$ 未満にそれぞれ低下することが確認された。

他に製造工程由来不純物として培地由来成分、不純物A*、及び不純物E*

の除去状況がジフテリアトキソイド原液を用いて検討された。ウシ血清を指標とした培地由来成分は $\mu\text{g/mL}$ 未満に、精製工程添加量に対する 不純物A* の残存率は %未満に、 不純物E* の残存量は $\mu\text{g/mL}$ に、それぞれ低下することが確認された。

また、エンドトキシンは EU/mL 未満まで除去されることが確認された。

4) 規格及び試験方法

ジフテリアトキソイド原液の規格試験として、無菌試験、純度試験、ジフテリア毒素無毒化試験（モルモット）、ジフテリア毒素無毒化試験（ウサギ）、ホルムアルデヒド含量試験、異常毒性否定試験、力価試験及びエンドトキシン試験が設定されている。

5) 標準品及び標準物質

標準品として、感染研から配布される参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）が純度試験に、標準ジフテリアトキソイド及び標準ジフテリア抗毒素が力価試験に用いられ、2～8℃で保存される。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-12 のとおりである。

表 2-12 原薬の安定性試験

試験名	ロット数 ^{a)}	温度	保存期間
長期保存試験 ^{b)}	3 ロット	\pm °C	か月
加速試験 ^{b)}	3 ロット	25±2°C/60±5%RH	か月
苛酷試験 ^{c)}	1 ロット	37±2°C/75±5%RH	日
光安定性試験 ^{c)}		25±2°C/60±5%RH、1500±200lx	時間

a) 実製造スケール、1 段階シードロットシステムで製造された原薬

b) 原薬の規格試験（エンドトキシン除く）、pH 試験及び特性試験（目視による性状確認）を実施

c) 純度試験、無菌試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験、力価試験、特性試験、SDS-PAGE 及び HPLC を実施

長期保存試験において、ホルムアルデヒド含量に低下傾向が認められたものの、保存期間中全ての規格に適合することが確認された。また、加速試験の か月時点で、1 ロットの力価試験への不適合（同ロットの か月及び か月時点は適合）が、苛酷試験でホルムアルデヒド含量の低下傾向が認められたものの、その他の項目については、不適合や保存に伴う明確な変化は認められなかった。以上の結果から、原薬の有効期間は \pm °C に保存するとき、 年と設定された。

(4) 破傷風原薬（破傷風トキソイド原液）

本原薬は、破傷風毒素をホルマリンで無毒化して得られる破傷風トキソイドを含む抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

感染研から交付された破傷風菌 Harvard 株を継代した後、抗原産生量を指標にコロニーを選定し更に 継代したものが 20 年に MS とされ、MS を 継代したものが WS とされた。MS 及び WS は表 2-13 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-13 破傷風菌 MS 及び WS の管理試験

試験	MS	WS
生菌数測定試験	○	○
確認試験（生化学的性状（酵素活性、糖質代謝）による同定）	○	○
染色試験（グラム染色）	○	○
夾雑菌否定試験（ 培地及び 培地における雑菌増殖）	○	○
培養試験（培養時 OD ₅₉₀ 測定による増殖性）	○	○
抗原産生量測定試験（破傷風抗原濃度（Lf/mL） ^{a)} ）	○	○
抗原産生率測定試験（ELISA 法、破傷風抗原産生菌割合）	○	○
抗原遺伝子塩基配列確認試験	○	○
L ₄ 試験（マウスを用いた破傷風毒素活性測定）	○	○

○：実施、－：実施せず

a) 参照破傷風抗毒素との試験管内沈降反応（抗体変量法）

MS 及び WS は℃以下で保存されており、保存中の安定性は、培養試験を除く表 2-13 の試験を定期的実施することにより確認される。加えて、MS 及び WS 使用時には、生菌数測定試験が実施される。MS 及び WS は在庫が一定数まで減少した時点で、MS は 20 年に調製された MS から、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-13 の試験への適合が確認される。

②製造工程並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

破傷風トキシイド原液の製造工程は表 2-14 のとおりである。

表 2-14 破傷風トキソイド原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体	工程内管理試験
培養	種培養 WS mL		
	↓ mL、 \pm °C、時間静置		
	↓ mL、 \pm °C、時間静置		
生産培養 (本培養)	L、 \pm °C、 \sim 日間攪拌培養	培養液	染色
粗精製	無菌ろ過 (孔径 \sim μ m)	毒素液	Lf 測定
	濃縮 (分画分子量)		
	無菌ろ過 (孔径 μ m)	精製毒素液	
精製	↓		
	塩析-1 (%) 沈殿回収	塩析-1 液	
	↓		
	塩析-2 (%) 上清回収	塩析-2 液	
	透析-1 (分画分子量)	透析-1 液	
	無菌ろ過 (孔径 μ m)	MF ろ過液	
	カラム精製	カラム精製画分	純度 ^{a)}
	↓ クロマトグラフィー	画分プール液	
無毒化	透析-2 (分画分子量)	透析-2 液	
	無菌ろ過 (孔径 μ m)	精製毒素液	Lf 測定、純度 ^{a)}
	↓		
	無毒化: %ホルマリン溶液	無毒化前原液	
無毒化	\sim °C 日間、 \pm °C 日間	無毒化終了原液	
	透析 (分画分子量)	無毒化透析液	Lf 測定
	無菌ろ過 (孔径 μ m)	原薬 (破傷風トキソイド原液)	破傷風毒素無毒化 フィルター完全性

網掛け：重要工程 又は 重要中間体

a) タンパク質窒素 1mg あたりの破傷風毒素 (Lf) 量

原薬の各製造工程の中間体又は原薬について、表 2-15 に示した項目を指標とした検討が行われ、各工程が適切に管理され恒常的な製造が可能であることが確認された。

表 2-15 破傷風トキソイド原薬製造工程におけるプロセス・バリデーション／プロセス評価

工程	評価項目
培養 ^{a)}	培養液 (毒素量 (Lf 測定試験))
粗精製 ^{b)}	粗精製毒素液 (Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 及び HPLC 分析 ^{b)})
精製 ^{b)}	MF ろ過液 (Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 及び HPLC 分析 ^{b)})、カラム精製画分 (Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)})、精製毒素液 (Lf 測定試験 ^{a)} 、タンパク窒素含量試験 ^{a)} 、SDS-PAGE ^{b)} 、HPLC 分析 ^{b)} 及び N 末端アミノ酸配列解析 ^{c)})
無毒化	無毒化条件検証 ^{c)} (無毒化試験)
原薬 ^{d)}	破傷風トキソイド原液 (純度試験、力価試験 (液状、沈降)、浸透圧試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験)

a) 3 ロット b) 6 ロット c) 1 ロット d) 10 ロット

③ 外来性感染物質の安全性評価

破傷風トキソイド原液の製造に用いられる動物由来原料は表 2-16 のとおりである。

表 2-16 破傷風トキソイド原液製造工程で使用する動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS	牛肉	ウシ	筋肉	オーストラリア、ニュージーランド
	ポリペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓、十二指腸	
	牛肝臓	ウシ	肝臓	オーストラリア、ニュージーランド
WS 及び 種培養	牛肉	ウシ	筋肉	オーストラリア、ニュージーランド
	ポリペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	牛肝臓	ウシ	肝臓	オーストラリア、ニュージーランド
	パンクレアチン	ブタ	膵臓、十二指腸	
種培養 及び 生産培養	ポリペプトン	ウシ	乳	ニュージーランド
	ビーフハート	ウシ	心臓	オーストラリア、ニュージーランド
	インフュージョン			
	パンクレアチン	ブタ	膵臓、十二指腸	

全ての原料は培地成分として使用され、使用前に高圧蒸気滅菌処理される。また、製造工程の無毒化工程におけるウイルスクリアランス指数は、表 2-17 のとおりである。

表 2-17 無毒化工程（17 日間）のウイルスクリアランス指数（log₁₀）

ウイルス	インフルエンザウイルス（H3N2）	単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）	ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）
ウイルスクリアランス指数（log ₁₀ ）	>5.61	>4.29	>6.167

④製造工程の開発の経緯

長期間恒常的な原薬製造を可能とするため、シードの管理方法として MS と WS による 2 段階シードロットシステムが開発段階で導入された。その際、新たに調製した WS を用いて、今後の原薬製造が行われることとなった。変更前後の原薬について規格試験成績及び工程内管理試験成績を比較した結果、同等／同質が確認された。さらに、原液及び精製毒素液について、SDS-PAGE、ウエスタンブロット及び HPLC 分析が実施され、変更前後の成績から同等／同質が確認された。

2) 特性

破傷風トキソイド原液について SDS-PAGE 及びウエスタンブロット、HPLC 分析並びに分光学的分析が実施された。

SDS-PAGE から破傷風毒素由来タンパク質（150kDa）と考えられるバンドが検出され、ウエスタンブロットから抗破傷風毒素モノクローナル抗体によって 150kDa のタンパク質が検出され、破傷風毒素であることが確認された。また、HPLC 分析では破傷風毒素由来の本のピークが確認され、波長 240nm～340nm のスペクトルにロット間差がないことが確認された。

3) 不純物

破傷風トキソイド原液 3 ロットにおける菌体由来 DNA 残存率は、精製工程後に 〇%～

■%、原薬の時点で■%未満に低下することが確認された。

他に製造工程由来不純物として培地由来成分、不純物A*、及び不純物E*の除去状況が破傷風トキソイド原液を用いて検討された。ウシ血清を指標とした培地由来成分は■μg/mL未満に、精製工程添加量に対する不純物A*の残存率は■%未満に、不純物E*の残存量は■～■μg/mLに、それぞれ低下することが確認された。

また、エンドトキシンは■EU/mL以下まで除去されることが確認された。

4) 規格及び試験方法

破傷風トキソイド原液の規格及び試験方法として、純度試験、無菌試験、破傷風毒素無毒化試験、ホルムアルデヒド含量試験、異常毒性否定試験、力価試験及びエンドトキシン試験が設定されている。

5) 標準品及び標準物質

参照品として、感染研から配布される参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）がLf測定試験に用いられ、標準品として感染研から配布される標準破傷風トキソイドが力価試験に用いられる。共に2～8℃で保存される。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-18 のとおりである。

表 2-18 原薬の安定性試験

試験名	ロット数 ^{a)}	温度	保存期間
長期保存試験 ^{b)}	3 ロット	■±℃	■ か月
加速試験 ^{b)}	3 ロット	25±2℃/60±5%RH	■ か月
苛酷試験 ^{c)}	1 ロット	37±2℃/75±5%RH	■ 日
光安定性試験 ^{c)}		25±2℃/60±5%RH、1500±200lx	■ 時間

a) 実製造スケール、1段階シードロットシステムで製造された原薬

b) 原薬の規格試験（エンドトキシン試験除く）の他、pH及び特性試験（目視による性状確認）を実施

c) 純度試験、無菌試験、pH、ホルムアルデヒド含量試験、力価試験、特性試験、SDS-PAGE及びHPLC分析を実施

長期保存試験の保存期間中全ての規格に適合することが確認された。なお、力価試験にばらつきはみられたものの、その他の項目については、不適合や保存に伴う明確な変化は認められなかった。以上より、原薬の有効期間は■±℃に保存するとき、■年と設定された。

(5) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1回接種量0.5mL中に、有効成分として、百日せき菌の防御抗原4単位以上、ジフテリアトキソイド15Lf以下、破傷風トキソイド2.5Lf以下、並びに1型、2型及び3型不活化ポリオウイルス（Sabin株）をD抗原量として1型1.5D抗原量単位（以下、DU）、2

型 50DU 及び 3 型 50DU を含有している。また、免疫補助剤として、XXXXXXXXXX アルミニウム 0.08mg 及び水酸化アルミニウム 0.02mg を含む。本剤は、これらの成分の他、添加剤としてホルマリン 0.025mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.0175mg、M199、緩衝剤、等張化剤及び pH 調節剤を含むプレフィルドシリンジ製剤で、ガラス製シリンジに充てんされている。

2) 製造方法

①製造方法

製剤の製造方法は表 2-19 のとおりである。

表 2-19 製剤の製造工程及び管理の概略

工程		中間体	工程内管理試験
百日せき	混合 (XXXXXXXXXX の作製) : 精製百日せきワクチン原液 (タンパク窒素含量 XXXXXX µg/mL) + 添加剤		
	pH 調整、上清除去		タンパク窒素含量 (上清の測定)
	再浮遊及び安定剤添加	濃厚沈降精製百日せきワクチン原液	タンパク窒素含量、アルミニウム含量、無菌、pH、ホルムアルデヒド含量、浸透圧試験
→最終バルク調製工程へ			
ジフテリア破傷風	混合 (XXXXXXXXXX の作製) : ジフテリアトキソイド原液 (XXXXXX Lf/mL) + 破傷風トキソイド原液 (XXXXXX Lf/mL) + 添加剤		
	pH 調整、上清除去		タンパク窒素含量 (上清の測定)
	再浮遊及び安定剤添加	濃厚沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド原液	タンパク窒素含量、アルミニウム含量、無菌、pH、ホルムアルデヒド含量、浸透圧
→最終バルク調製工程へ			
不活化ポリオ	混合 : 1 型、2 型及び 3 型単価バルク原液 + 希釈液 (M199) 無菌ろ過 (XXXXXX µm)	3 価混合バルク原液	無菌、pH、性状確認、D 抗原量、異常毒性否定、タンパク質含量、ホルムアルデヒド含量、免疫原性、ウイルス生残否定、表示事項確認
	混合 : 3 価バルク原液 (1 型 : XXXXXX DU/mL、2 型 : XXXXXX DU/mL、3 型 : XXXXXX DU/mL) + XXXXXXXXXX アルミニウム	濃厚沈降不活化ポリオワクチン原液	D 抗原量 (上清の測定)、アルミニウム含量、無菌、pH、ホルムアルデヒド含量、・浸透圧
	最終バルク調製 各濃厚沈降原液の混合 (百日せき : ジフテリア破傷風 : 不活化ポリオ = XXXXXX : XXXXXX : XXXXXX) 充てん (XXXXXX ~ XXXXXX mL)	最終バルク	充てん量確認
検査・表示包装・試験			

XXXXXX : 重要工程 又は 重要中間体

②開発の経緯

本剤の開発過程では、不活化ポリオウイルスの D 抗原量が異なる 3 製剤 (H 剤、M 剤及び L 剤) が使用され、臨床試験成績から M 剤が申請用量とされた (表 2-20)。

表 2-20 開発中の本剤及び既承認 DPT 0.5mL 中の有効成分量

成分名	DPT	H 剤	M 剤	L 剤
百日せき菌の防御抗原	≥4 単位	≥4 単位		
ジフテリアトキソイド	≤15Lf	≤15Lf		
破傷風トキソイド	≤2.5Lf	≤2.5Lf		
不活化ポリオウイルス 1 型	—	3 DU	1.5 DU	0.75 DU
不活化ポリオウイルス 2 型	—	100 DU	50 DU	25 DU
不活化ポリオウイルス 3 型	—	100 DU	50 DU	25 DU

—：含有せず

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、pH 試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、無菌試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験、マウス体重減少試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、力価試験（百日せき）、力価試験（ジフテリア）、力価試験（破傷風）、ラット免疫原性試験、性状確認試験、浸透圧試験、含量均一性試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、D 抗原量測定試験及び表示確認試験が設定されている。

4) 標準物質

製剤の規格試験には原薬で用いた標準品の他、力価試験（ジフテリア、破傷風）には、感染研から配布される参照沈降ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）、参照沈降破傷風トキソイド（混合ワクチン用）が使用され 2～8℃又は－80℃以下で保存される。標準物質として、ラット免疫原性試験では、感染研から供与される IPV 力価試験用参照品が、D 抗原量測定試験では、（財）日本ポリオ研究所より配布される標準ウイルスが使用され、IPV 力価試験用参照品は－70℃以下に、標準ウイルスは－60℃以下にそれぞれ保存される。

5) 安定性

製剤の安定性試験は表 2-21 のとおりである。

表 2-21 製剤の安定性試験

試験名	ロット数 ^{a)}	温度	保存期間
長期保存試験 ^{b)}	3 ロット	10±2℃	12 か月
加速試験 ^{b)}	3 ロット	25±2℃/60±5%RH	6 か月
苛酷試験（H 剤） ^{c)}	1 ロット	37±2℃/75±5%RH	21 日
光安定性試験（H 剤） ^{c)}		25±2℃/60±5%RH、7000±200lx	21 時間
光安定性試験（H 剤） ^{d)}		25±2℃/60±5%RH、1500±200lx	48 時間

a) パイロットスケール、1 段階シードロットシステムで製造された製剤

b) 製剤の規格試験（表示確認試験を除く）及びタンパク窒素含量試験及び容器の気密性試験を実施

c) pH、ホルムアルデヒド含量試験、無菌試験、力価試験（百日せき、ジフテリア及び破傷風）、D 抗原含量測定試験、ラット免疫原性試験、性状確認試験、タンパク含量試験を実施

d) D 抗原量試験及びラット免疫原性試験を実施

申請時点で、12 か月までの長期保存試験成績（3 ロット中 1 ロットは 18 か月まで）が提出され、規格に適合することが確認されている。加速試験において D 抗原含量の低下傾向が、また、光安定性試験において H 剤のラット免疫原性に低下傾向が認められたものの、

その他の項目に不適合や保存に伴う明確な変化は認められなかった。以上の結果から、申請製剤（M 剤）の有効期間は遮光して 10℃以下に凍結を避けて保存するとき 12 か月と設定されている。

＜審査の概略＞

機構は、申請者に本剤の製造方法、管理方法、生物由来原料等の詳細について説明を求めている部分もあるものの、提出された資料から、非臨床試験及び臨床試験の評価に影響を及ぼす重大な品質上の問題はないと考える。得られた説明を含め、審査における判断の概略は審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤の効力を裏付ける試験として、H 剤、M 剤又は L 剤（「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（5）製剤 2）製造方法 ②開発の経緯」の項参照）を用いて、力価試験及び免疫原性試験が実施された。また、安全性薬理試験として、H 剤を用いて中枢神経系に及ぼす影響及び呼吸器系に及ぼす影響に関する試験が実施された。

（1）効力を裏付ける試験

1) 百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの力価試験 （4.2.1.1.4：P-12 試験他 21 試験、PT34A-05 試験）

本邦で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）の有効成分（以下、DPT 成分）の力価測定に用いられている生物学的製剤基準「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の「沈降精製百日せきワクチンの力価試験」、「沈降ジフテリアトキソイドの力価試験」及び「沈降破傷風トキソイドの力価試験」を準用し、力価を測定した結果、本剤の DPT 成分と DPT の力価は同様であり、不活化ポリオウイルスは DPT 成分の力価へ影響しないと考察されている。

2) ラットを用いた不活化ポリオウイルス免疫原性試験（4.2.1.1.5：PN-01 試験）

ラット（雌）に、H 剤、M 剤又は L 剤 0.5mL（検体を 4 段階希釈し、各希釈に対して 10 匹/群、計 12 群 120 匹）が、後肢大腿部に単回筋肉内投与され、投与 21 日後に弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価が測定された。国立感染症研究所が配布する IPV 力価試験用参照品¹（「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（4）製剤 4）

¹ WHO 参照品や海外市販強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチン（vIPV）と同等の免疫原性が得られるように調製されている。

標準物質」の項参照) に対する中和抗体価の比が相対力価として算出された。結果は表 3-1 のとおりであり、相対力価は 1 より高かった。したがって、いずれもIPV力価試験用参照品と同等以上の力価を示すと考察されている。

表 3-1 IPV 力価試験用参照品に対する相対力価

	H 剤	M 剤	L 剤
弱毒株ポリオウイルス 1 型			
弱毒株ポリオウイルス 2 型			
弱毒株ポリオウイルス 3 型			

3) カニクイザルを用いた不活化ポリオウイルス免疫原性試験(4.2.1.1.6:PT34A-02 試験、PT34A-01 試験)

カニクイザル(雌 5~6 匹/群)に、H 剤、IPV 力価試験用参照品、強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチン(以下、vIPV、被験薬:海外市販品A*)又はDPTとvIPVの混合ワクチン(以下、DPT-vIPV、被験薬:海外市販品B*) 0.5mL(計 4 群 21 匹)が、0、3、6 及び 33 週に上腕部皮下投与された。0、3、6、9、33 及び 36 週に、弱毒株及び強毒株ポリオウイルスの 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価がそれぞれ測定された。H 剤によって誘導される中和抗体価は、9 週(3 回投与後 3 週)及び 36 週(4 回投与後 3 週)の時点で、全ての型に対して、 2^9 倍以上に上昇した。また、H 剤投与群の 6 週及び 36 週における強毒株ポリオウイルス 1 型に対する中和抗体価は、vIPV 及び DPT-vIPV に比べ低値であったものの、その他の測定時点での中和抗体価は同様であった。本試験の最終測定時における中和抗体価の幾何平均は、表 3-2 のとおりであり、H 剤、vIPV 及び DPT-vIPV のいずれも 2^{10} 倍以上であった。以上より、H 剤、vIPV 及び DPT-vIPV は同程度の免疫原性を示したと考察されている。

表 3-2 36 週における中和抗体価 (\log_2) の幾何平均

	弱毒株ポリオウイルス			強毒株ポリオウイルス		
	1 型	2 型	3 型	1 型	2 型	3 型
H 剤	12.1	14.7	13.1	10.8	12.7	12.7
IPV 力価試験用参照品	9.8	10.6	10.8	8.6	9.3	10.3
DPT-vIPV	12.8	13.7	13.2	13.2 ^{a)}	13.5	12.7
vIPV	12.4	12.5	13.6	12.5 ^{a)}	12.6	13.1

a) $p < 0.05$ (本剤 (H 剤) の試験成績に対し、有意水準を 5%として t 検定を実施)

なお、本試験で、1 回投与後 20 日目に vIPV 投与群、3 回投与 10 週後に H 剤投与群で各 1 匹死亡したものの、いずれも剖検結果に異常は認められず、被験薬投与に起因するものではないと考えられた。

(2) 安全性薬理試験

イヌ反復投与毒性試験において、H 剤投与後の心電図及び脈拍数に異常が認められなかったことから、本剤が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、安全性薬理試験のうち、心血管系に対する試験は実施されなかった。

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1 : FBM-2322 試験)

ラット (雄 8 匹/群) に H 剤又は生理食塩液 0.8mL/kg (計 2 群 16 匹、予定臨床用量の 10 倍以上) が単回皮下投与された。投与前並びに投与 0.25、2 及び 6 時間後に、機能観察総合評価法 (FOB) により一般症状及び行動が評価され、中枢神経系への影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.3 : FBM-2323 試験)

ラット (雄 8 匹/群) に H 剤又は生理食塩液 0.8mL/kg (計 2 群 16 匹、予定臨床用量の 10 倍以上) が単回皮下投与された。投与前並びに投与 0.25、1、2、4 及び 6 時間後に 1 回換気量、呼吸数及び分時換気量が測定され、呼吸器系への影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、申請者が実施した効力を裏付ける試験から、本剤のポリオウイルスに対する中和抗体誘導能が認められたこと、また、提出された参考文献で、ポリオウイルスに感受性のあるトランスジェニックマウスに対して、本剤と同様に Sabin 株から調製された不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型はポリオ発症防御効果を示し、ポリオウイルスに対する中和抗体とポリオ発症防御効果との関連が示唆されていること (*J Infect Dis*, 175:441-444, 1997、*J Infect Dis*, 190:1404-1412, 2004、*J Infect Dis*, 194:804-807, 2006) から、本剤のポリオ発症防御効果は期待できるものと判断した。ただし、機構は、検証試験を M 剤で実施することが決定された時点で、M 剤を用いてカニクイザルを用いた免疫原性試験を行い、M 剤の中和抗体誘導能について海外で実績のある vIPV 及び DPT-vIPV と比較、考察することが望ましかったと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、不活化ポリオウイルスの D 抗原量が異なる 2 製剤 (H 剤及び M 剤、「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (5) 製剤 2) 製造方法 ②開発の経緯」の項参照) を用いて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : FBM-2317 試験、4.2.3.1.2 : FBM-4318 試験)

ラット (雌雄各 5 匹/群) 及びビーグル犬 (雄 2 頭/群) に生理食塩液又は H 剤 0.8 mL/kg 若しくは 4 mL/kg が皮下投与された (ラット計 3 群 30 匹及びビーグル犬計 3 群 6 頭)。その

結果、いずれの群においても死亡例はなく、概略の致死量はラット及びビーグル犬のいずれも 4 mL/kg 超であると考えられた。なお、H 剤 0.8 mL/kg の投与条件の場合、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの用量については、予定臨床用量の約 10 倍に、また、不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の用量については、予定臨床用量の約 20 倍に相当する。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : FBM ■-2319 試験、4.2.3.2.2 : P ■0336 試験、4.2.3.2.3 : FBM ■-4320 試験、4.2.3.2.4 : B ■1122 試験)

ラット（雌雄各 10 匹/群）に生理食塩液又は H 剤 0.8 mL/kg が 1 週間隔で 4 回皮下投与された（計 2 群 40 匹）。その結果、死亡例及び全身性の毒性兆候は認められなかったが、病理所見から H 剤投与群全例の投与部皮下組織に異物性肉芽腫に対応する淡黄白色結節が認められた。また、ラット（雌雄各 10 匹/群）に M 剤 0.8 mL/kg 又は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）0.8 mL/kg が 1 週間隔で同一部位に 5 回皮下投与され（計 2 群 40 匹）、局所刺激性が検討された。その結果、両投与群の全例において投与部位に中等度の異物性肉芽腫が認められたが、回復期間において漸次軽減していることが観察され、M 剤の局所累積刺激性及びその回復性は、DPT と同程度と考えられた。

ビーグル犬（雌雄各 3 頭/群）に生理食塩液又は H 剤 0.8 mL/kg が 1 週間隔で 4 回皮下投与された（計 2 群 12 匹）。その結果、H 剤投与群全例の投与部皮下組織に好酸性物質沈着を伴った異物性肉芽腫が観察されたが、回復傾向が認められた。血液生化学検査では、H 剤投与群の血清たん白質分画中のアルブミン比率が、雄で有意な低値を、雌で低値傾向を、γグロブリン比率が雌雄で高値傾向を示した。また、H 剤投与群全例の脾臓に軽度の胚中心発達が認められた。さらに、単発性変化として、H 剤投与群の雌 1 例で胸部に多発性動脈炎が認められた。当該所見の再現性を検討するため、ビーグル犬（雌 3 頭/群）に生理食塩液又は H 剤 0.08、0.8 若しくは 4.0 mL/kg が 1 週間隔で 4 回皮下投与された（計 4 群 12 匹）。その結果、いずれの群でも胸部に多発性動脈炎は確認されず、また、ビーグル犬では多発性動脈炎の自然発生例が散見されとの報告があることから（*毒性試験講座*, 5 *毒性病理学*, 63-64, 1991、*Veterinary Pathology*, 24:537-544, 1987、*Journal of Comparative Pathology*, 97:121-128, 1987）、H 剤投与群の雌 1 例で認められた多発性動脈炎は本剤投与に因果関係のない偶発的所見と考察されている。

以上、本剤投与では投与部位の変化を除き、全身状態に影響を及ぼす毒性変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1 : FBM ■-8324 試験、4.2.3.3.1.2 : FBM ■-8585 試験、4.2.3.3.1.3 : FBM ■-8325 試験、4.2.3.3.1.4 : FBM ■-8586 試験)

細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において、H 剤で遺伝毒性が認められたが、製剤化工程でホルマリンを添加しなかった H 剤では遺伝毒性は認めら

れなかったことから、本剤の有効成分に遺伝毒性はないと考察されている。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。なお、反復投与毒性試験において、がん原性を示唆するような所見は認められていない。

(5) 生殖発生毒性試験

該当する試験は実施されていない。なお、反復投与毒性試験において、生殖器に異常は認められていない。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6 : FBM-3321 試験)

ウサギ(雄、6匹/群)の左右の外側広筋に、それぞれH剤0.5 mL及び生理食塩液0.5 mL、0.425 w/v%及び1.7 w/v%酢酸溶液1 mL又は右のみにDPT 0.5 mL(計3群18匹)が単回筋肉内投与された。その結果、H剤の局所刺激性はDPTと同様に生理食塩液より強く、0.425 w/v%酢酸溶液より弱いと考えられ、不活化ポリオウイルスの添加により本剤の局所刺激性は増強されないことが確認された。

<審査の概略>

(1) 全身毒性の評価について

本剤の反復投与における全身毒性は、H剤を4回投与されたラット及びイヌの反復投与毒性試験で評価されている。機構は、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン(平成22年5月27日付薬食審査発0527第1号)のとおり、臨床試験の接種回数である4回を超える回数で全身毒性を評価することが望ましいと考えるものの、当該反復投与毒性試験では予定臨床用量の10~50倍量のH剤が投与されており、本剤の全身毒性の評価は可能とする申請者の説明は受入れ可能と考える。

(2) 局所累積刺激性について

機構は、本剤の局所累積刺激性評価は、投与部位あたりの投与量が臨床予定投与量(0.5mL)を下回っていたことから、評価の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

M剤が同一部位に5回投与されたラット反復投与毒性試験において、投与部位あたりの投与量は0.109~0.346 mL/siteであったものの、同程度量を投与されたDPT投与群(0.107~0.354 mL/site)で認められた局所反応と同様であった。また、同一部位への反復投与は実施されていないものの、ビーグル犬の反復投与毒性試験では投与部位あたりH剤0.5~10 mL/siteが投与された。その結果、異物性肉芽腫を含む局所反応の頻度と程度に投与量と関連が認められたが、10 mL/site投与群においても組織変性や壊死はなく、新しい事象の局所

反応は認められなかった。

以上から、本剤を 0.5mL/site で同一部位に複数回投与した場合であっても、新しい事象の局所反応が認められる可能性は低く、本剤の局所累積刺激性は DPT と同程度と考える。しかしながら、本剤の局所累積刺激性を 0.5mL/site で確認しておくことは、製造販売業者として重要と考え、2012 年 11 月中旬迄に追加試験結果を報告する予定である。

機構は、申請者の説明を了承し、また、専門委員より申請者の説明は理解可能との意見が出された。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4-1 に示す 3 つの臨床試験成績が提出された。

表 4-1 臨床試験の概略

相	試験名	デザイン	対象	登録例数	用量・接種経路	接種スケジュール
I	BK-4SP /001	単盲検	健康成人男性 (20～35 歳)	本剤群： 17 例 プラセボ群： 3 例	0.5mL・皮下	単回
II	BK-4SP /002	無作為化二重盲検	健康小児 (3～90 か月未満)	H 剤群： 39 例 M 剤群： 41 例 L 剤群： 39 例	0.5mL・皮下	初回免疫：3～8 週間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6～12 か月後に 1 回
III	BK-4SP /003 ^{a)}	無作為化二重盲検	健康小児 (3～74 か月未満)	本剤群： 247 例 (本剤 ^{a)} +OPV プラセボ) 対照薬群： 125 例 (DPT ^{a)} +OPV)	0.5mL・皮下	・本剤又は DPT 初回免疫：3～8 週間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6～12 か月後に 1 回 ・OPV 又は OPV プラセボ 本剤又は DPT の初回免疫 4～7 週間後の受診日以降、追加免疫 5 週間前までに 6 週間以上の間隔で 2 回

DPT：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、OPV：経口生ポリオワクチン

a) 同時接種ワクチンとして乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (Hib) のみ接種可とされた

表 4-2 本剤又は DPT 0.5mL 中の有効成分量

成分名	DPT	H 剤	M 剤	L 剤
百日せき菌の防御抗原	≧4 単位	≧4 単位		
ジフテリアトキソイド	≦15Lf	≦15Lf		
破傷風トキソイド	≦2.5Lf	≦2.5Lf		
不活化ポリオウイルス 1 型	—	3 DU	1.5 DU	0.75 DU
不活化ポリオウイルス 2 型	—	100 DU	50 DU	25 DU
不活化ポリオウイルス 3 型	—	100 DU	50 DU	25 DU

—：含有せず

(1) 国内第 I 相臨床試験 (5.3.5.1-1：BK-4SP/001 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

20～35 歳の健康成人男性を対象（目標被験者数 20 例：H 剤群 17 例、プラセボ群 3 例）に、プラセボ群には生理食塩液を、本剤群には H 剤（表 4-2）を投与し、H 剤の安全性検討を目的としたプラセボ対照単盲検試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、H 剤又は生理食塩液 0.5mL を 1 回、皮下接種することとされた。

本試験では、組み入れられた 20 例（H 剤群 17 例、プラセボ群 3 例）について、ジフテリ

アに対する抗体価が高い成人では接種後に強いアレルギー反応を起こす可能性があるため、治験薬接種 2 日前に DPT 接種による皮内反応検査が実施され、硬結 15mm 以上の局所反応を呈しないことが確認された。その後、治験薬が接種され、全例が安全性データ解析対象とされた。

治験薬接種後 27～29 日目（接種翌日から起算。以下、「●日目」の起算は全て同様。）までに少なくとも 1 回以上の有害事象が発現した被験者は、H 剤群で 88.2%（15/17 例）、プラセボ群で 66.7%（2/3 例）であり、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。また、白血球、血小板及び肝機能を含む臨床検査値に安全性上問題となるような異常変動は認められなかった。副反応は、プラセボ群では認められなかったが、H 剤群では 82.4%（14/17 例）に少なくとも 1 回以上の副反応が発現した。H 剤群で 2 例以上に認められた副反応は、表 4-3 のとおりであった。他に、H 剤群では心室性期外収縮が 1 例発現し、治験薬との因果関係は否定されなかったものの被験者固有の事象と考えられたことから、追跡不要と判断された。

表 4-3 H 剤群で 2 例以上に認められた副反応（安全性データ解析対象）

副反応名	H 剤群 (N=17)	
	n	%
注射部位紅斑	12	70.6
注射部位疼痛	7	41.2
注射部位腫脹	5	29.4
好中球数増加	4	23.5
好中球百分率増加	4	23.5
注射部位硬結	2	11.8
注射部位そう痒感	2	11.8

N：解析対象例数、n：発現例数

(2) 国内第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1-2：BK-4SP/002 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

生後 3 か月以上 90 か月未満の健康小児を対象（目標被験者数 105 例：各群 35 例）とし、H 剤、M 剤及び L 剤の 3 用量（表 4-2）を接種した際の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、H 剤、M 剤又は L 剤を 0.5mL、3～8 週間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～12 か月後に 1 回（追加免疫）、計 4 回皮下接種することとされた。

本試験には 119 例（H 剤群 39 例、M 剤群 41 例、L 剤群 39 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされ、M 剤群の 1 例（同意撤回により、治験薬接種後の免疫原性結果なし）を除く 118 例（H 剤群 39 例、M 剤群 40 例、L 剤群 39 例）が最大の解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

本試験では、3 回接種後（BK-4SP/002 試験では、3 回接種後 28～49 日目）時点の免疫原性及び安全性データを固定した後に開鍵することとされ、それ以降の評価は非盲検で行うこととされた。第Ⅲ相臨床試験で用いる不活化ポリオウイルス抗原量を検討するため、免疫原性は、H 剤、M 剤又は L 剤 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対

する①中和抗体陽性率（中和抗体価が 8 倍以上の被験者の割合）、②中和抗体陽転率（1 回接種前の抗体価が陰性（8 倍未満）かつ接種後に陽性となった被験者及び接種前より 4 倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合）及び③中和抗体価（log₂）の平均値がそれぞれ測定された。FAS における 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率は、いずれの群においても 100%（39/39 例）であり、中和抗体陽転率は、1 型に対して M 剤群で 94.9%（37/39 例）及び L 剤群で 89.7%（35/39 例）であったのを除き、いずれも 100%（39/39 例）であった。また、3 回接種後における中和抗体価（log₂）の平均値を表 4-4 に示す。

表 4-4 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価（log₂）^{a)}の平均値（FAS）

	H 剤群 (N=39)	M 剤群 (N=39)	L 剤群 (N=39)
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
1 型	10.76 (1.56)	10.04 (1.69)	9.35 (1.85)
2 型	10.90 (1.12)	10.19 (1.58)	9.45 (1.53)
3 型	10.72 (1.31)	10.13 (1.47)	9.54 (1.26)

N：解析対象例数

a) 中和抗体価（log₂）が 3.0 未満であった場合は 1.5 として取り扱うこととされた

安全性について、1 回接種から 3 回接種後まで又は 4 回接種から 4 回接種後（BK-4SP/002 試験では、4 回接種後 28～49 日目）までのいずれかの期間（観察期間）における有害事象の発現頻度は、H 剤群で 100%（39/39 例）、M 剤群で 100%（41/41 例）、L 剤群で 100%（39/39 例）であり、このうち副反応は、H 剤群 94.9%（37/39 例）、M 剤群 80.5%（33/41 例）、L 剤群 89.7%（35/39 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-5 に示す。

表 4-5 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		H 剤群 (N=39)				M 剤群 (N=41)				L 剤群 (N=39)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位反応	ワクチン接種部位紅斑	27	69.2	27	69.2	29	70.7	29	70.7	32	82.1	32	82.1
	ワクチン接種部位腫脹	16	41.0	16	41.0	20	48.8	20	48.8	18	46.2	18	46.2
	ワクチン接種部位硬結	9	23.1	9	23.1	14	34.1	14	34.1	8	20.5	8	20.5
	ワクチン接種部位血腫	4	10.3	2	5.1	3	7.3	3	7.3	1	2.6	0	0
全身性反応	鼻咽頭炎	22	56.4	0	0	23	56.1	0	0	21	53.8	0	0
	発熱	26	66.7	21	53.8	19	46.3	11	26.8	20	51.3	15	38.5
	上気道の炎症	19	48.7	3	7.7	18	43.9	1	2.4	22	56.4	4	10.3
	鼻漏	12	30.8	7	17.9	16	39.0	2	4.9	8	20.5	1	2.6
	発疹	9	23.1	2	5.1	12	29.3	3	7.3	16	41.0	3	7.7
	下痢	10	25.6	1	2.6	10	24.4	2	4.9	11	28.2	2	5.1
	咳嗽	8	20.5	3	7.7	7	17.1	2	4.9	8	20.5	1	2.6
	胃腸炎	10	25.6	0	0	7	17.1	1	2.4	4	10.3	0	0
	湿疹	3	7.7	1	2.6	6	14.6	1	2.4	6	15.4	1	2.6
	咽頭炎	7	17.9	0	0	6	14.6	0	0	1	2.6	0	0
	おむつ皮膚炎	6	15.4	0	0	6	14.6	0	0	8	20.5	0	0
	嘔吐	7	17.9	2	5.1	5	12.2	2	4.9	5	12.8	2	5.1
	突発性発疹	5	12.8	0	0	5	12.2	0	0	8	20.5	0	0
	皮膚乾燥	2	5.1	0	0	5	12.2	0	0	4	10.3	0	0
	中耳炎	6	15.4	0	0	4	9.8	0	0	4	10.3	0	0
	接触性皮膚炎	4	10.3	0	0	1	2.4	0	0	4	10.3	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中の重篤な有害事象は、H 剤群で 4 例 4 件（マイコプラズマ性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、気管支炎各 1 件）、M 剤群で 2 例 2 件（仮性クループ、突発性発疹各 1 件）、L 剤群で 4 例 5 件（気管支肺炎、中耳炎、細菌性関節炎、アナフィラキシー反応、川崎病各 1 件）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-3：BK-4SP/003 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

生後 3 か月以上 74 か月未満の健康小児を対象（目標被験者数 326 例：本剤群 217 例、対照薬群 109 例）に、対照薬群に DPT 及び経口生ポリオワクチン（以下、OPV）を、本剤群に M 剤（表 4-2）及び弱毒株ポリオウイルスを含まない経口用液剤（以下、OPV プラセボ）を接種した際の免疫原性及び安全性の評価を目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 32 施設にて実施された。

用法・用量は、本剤又は DPT を 0.5mL、3～8 週間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～12 か月後に 1 回（追加免疫）、計 4 回皮下接種することとされた。また、本剤又は DPT 3 回接種後 4～7 週から 4 回接種 5 週間までに、OPV プラセボ又は OPV 0.05mL を 6 週以上の間隔で 2 回経口投与することとされた。なお、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib）と本剤又は DPT との同時接種は任意で可能とされた。

本試験には 372 例（本剤群 247 例、対照薬群 125 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬接種後の免疫原性結果が得られなかった 4 例（同意撤回 1 例、転居 2 例、血液検体の室温放置 1 例）を除く 368 例（本剤群 246 例、対照薬群 122 例）が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、本剤又は DPT の 1 回接種前、3 回接種後（BK-4SP/003 試験では、3 回接種後 4～7 週）、4 回接種前及び 4 回接種後（BK-4SP/003 試験では、4 回接種後 4～7 週）に、抗体価が測定された。

主要評価項目は、本剤 3 回接種後における弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率とされた。本剤群における 3 回接種後の中和抗体陽性率及び 95%信頼区間（FAS）は、弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型のいずれにおいても 100%（246/246 例）[98.5, 100] であり、3 つの型すべてで 95%信頼区間の下限値は、事前に規定された基準値である 90（%）を上回っていた。

一方、対照薬群における 4 回接種後（OPV 2 回接種 9 週目以降に相当）の弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率及び 95%信頼区間（FAS）は、1 型及び 2 型で 100%（121/121 例）[97.0, 100] 並びに 3 型で 87.6%（106/121 例）[80.4, 92.9] であった。

また、本剤群及び対照薬群における弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価（log₂）の平均値の推移を表 4-6 に示す。

表 4-6 弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価 (\log_2)^{a)}の平均値 (FAS)

	1 回接種前 ^{b)}	3 回接種後 ^{b)}	4 回接種前 ^{c)}	4 回接種後 ^{c)}
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
本剤群	N=246	N=246	N=243	N=243
1 型	2.72 (1.73)	10.76 (1.83)	9.73 (2.33)	12.53 (1.42)
2 型	2.96 (1.70)	10.95 (1.25)	9.93 (1.56)	13.39 (1.27)
3 型	1.66 (0.82)	10.76 (1.52)	8.89 (1.86)	12.89 (1.33)
対照薬群	N=121	N=121	N=120	N=121
1 型	2.76 (1.90)	2.13 (1.86)	12.27 (1.36)	12.03 (1.42)
2 型	3.01 (1.88)	1.94 (1.55)	11.15 (1.39)	10.83 (1.38)
3 型	1.66 (0.66)	1.51 (0.14)	7.80 (2.98)	7.55 (2.91)

N : 解析対象例数

a) 中和抗体価 (\log_2) が 3.0 未満であった場合は 1.5 として取り扱うこととされた

b) 対照薬群では、OPV 接種前に相当する

c) 対照薬群では、OPV2 回接種後に相当する

本剤又は DPT 3 回接種後における百日せき菌（百日せき毒素（以下、PT）及び百日せき線維状赤血球凝集素（以下、FHA））、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性率（抗体価が陽性であった被験者の割合）及び 95%信頼区間（FAS）は、本剤群における破傷風毒素に対する抗体陽性率 99.6%（245/246 例）[97.8, 100] を除き、本剤群及び対照薬群ともにいずれも 100%（本剤群：246/246 例、対照薬群：122/122 例）であった。なお、抗体陽性の基準は、PT：10 U/mL 以上、FHA：10 U/mL 以上、ジフテリア毒素：0.1 国際単位（以下、IU）/mL 以上及び破傷風毒素：0.01 U/mL（国際単位で値付けされた陽性対照の抗体価をもとに算出するため、0.01 IU/mL と同義。）以上とされた。

また、本剤群及び対照薬群における各抗原の抗体価幾何平均値の推移を表 4-7 に示す。

表 4-7 百日せき菌（PT、FHA；U/mL）、ジフテリア毒素（IU/mL）及び破傷風毒素（U/mL）に対する抗体価幾何平均値^{a)} (FAS)

	1 回接種前	3 回接種後	4 回接種前	4 回接種後
	幾何平均値 (幾何標準偏差)	幾何平均値 (幾何標準偏差)	幾何平均値 (幾何標準偏差)	幾何平均値 (幾何標準偏差)
本剤群	N=246	N=246	N=244	N=244
PT	0.79 (2.51)	203.56 (1.61)	83.36 (2.04)	212.50 (1.82)
FHA	2.62 (2.23)	92.29 (1.76)	44.75 (2.13)	179.35 (2.01)
ジフテリア	0.008 (2.561)	1.302 (2.394)	1.610 (3.392)	8.418 (2.041)
破傷風	0.017 (4.007)	0.905 (2.947)	1.055 (6.151)	3.097 (3.136)
対照薬群	N=121	N=122	N=120	N=121
PT	0.91 (2.91)	187.65 (1.82)	78.08 (1.78)	185.54 (1.72)
FHA	3.02 (2.53)	120.21 (1.83)	54.24 (1.86)	208.32 (1.89)
ジフテリア	0.008 (2.563)	0.866 (2.459)	1.144 (3.151)	5.449 (2.131)
破傷風	0.017 (3.747)	1.117 (2.510)	1.147 (4.306)	3.528 (3.102)

N : 解析対象例数

a) 抗体価測定値が次の値未満であった場合はそれぞれ以下の値として取り扱うこととされた

PT 及び FHA: 0.1 U/mL 未満であった場合は 0.05 U/mL、ジフテリア毒素: 0.01 IU/mL 未満であった場合は 0.005 IU/mL、破傷風毒素: 0.01 U/mL 未満であった場合は 0.005 U/mL

安全性について、本剤及び DPT 1 回接種から 3 回接種後まで若しくは 4 回接種から 4 回接種後まで又は OPV プラセボ及び OPV 各回接種後 5 週までのいずれかの期間が観察期間とされた。有害事象の発現頻度は、本剤群 99.6%（246/247 例）及び対照薬群 100%（125/125 例）であった。このうち副反応は、本剤群 89.5%（221/247 例）及び対照薬群 94.4%（118/125 例）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-8 に示す。

表 4-8 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=247)				対照薬群 (N=125)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位 ^{a)}	ワクチン接種部位紅斑	184	74.5	184	74.5	108	86.4	108	86.4
	ワクチン接種部位硬結	148	59.9	148	59.9	89	71.2	89	71.2
	ワクチン接種部位腫脹	99	40.1	99	40.1	75	60.0	75	60.0
接種部位以外	発熱	235	95.1	112	45.3	110	88.0	58	46.4
	鼻咽頭炎	138	55.9	6	2.4	64	51.2	3	2.4
	下痢	113	45.7	55	22.3	50	40.0	28	22.4
	鼻漏	98	39.7	18	7.3	56	44.8	10	8.0
	上気道の炎症	97	39.3	3	1.2	50	40.0	3	2.4
	おむつ皮膚炎	75	30.4	0	0	31	24.8	0	0
	発疹	71	28.7	20	8.1	31	24.8	14	11.2
	胃腸炎	66	26.7	6	2.4	27	21.6	3	2.4
	咳嗽	63	25.5	14	5.7	28	22.4	8	6.4
	突発性発疹	58	23.5	0	0	24	19.2	0	0
	嘔吐	41	16.6	14	5.7	20	16.0	9	7.2
	上気道感染	36	14.6	0	0	10	8.0	0	0
	中耳炎	29	11.7	0	0	17	13.6	0	0
	紅色汗疹	28	11.3	0	0	13	10.4	0	0
	接触性皮膚炎	28	11.3	0	0	9	7.2	0	0
	気管支炎	25	10.1	1	0.4	12	9.6	0	0
	結膜炎	25	10.1	0	0	6	4.8	0	0
	手足口病	23	9.3	0	0	5	4.0	0	0
	湿疹	21	8.5	1	0.4	10	8.0	1	0.8
	節足動物刺傷	17	6.9	0	0	9	7.2	0	0
	乳児湿疹	15	6.1	0	0	2	1.6	1	0.8
	皮膚乾燥	14	5.7	0	0	6	4.8	0	0
	蕁麻疹	13	5.3	3	1.2	11	8.8	3	2.4
	水痘	13	5.3	0	0	4	3.2	0	0
	インフルエンザ	4	1.6	0	0	8	6.4	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) Hib 接種部位の事象は含まない

観察期間中の重篤な有害事象は、本剤群で 15 例 17 件（気管支炎 3 件、肺炎 2 件、RS ウイルス細気管支炎 2 件、気管支肺炎、胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、中耳炎、RS ウイルス肺炎、川崎病、上気道の炎症、鼠径ヘルニア、膀胱尿管逆流各 1 件）、対照薬群で 6 例 6 件（ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス気管支炎、熱性痙攣、喘息、腸重積症、発熱各 1 件）認められ、そのうち 2 回接種後 4 日目に発現した対照薬群の発熱は治験薬との因果関係が否定されず、重篤な副反応とされた。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明している。

本剤は、既承認 DPT の原薬に、不活化ポリオウイルスを混合した 4 種混合ワクチンである。本剤の申請効能・効果である百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対する有効性及び安全性は、BK-4SP/001 試験、BK-4SP/002 試験及び BK-4SP/003 試験の 3 臨床試験で評価することとした。

本剤の有効成分のうち、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの含量は、既に国内で広く小児に接種され、有効性及び安全性が確認されている既承認 DPT に準じて設定することが可能と考えた。一方、不活化ポリオウイルス抗原量は、非臨床試験で海外既承認の複数の強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチン（以下、vIPV）と同等の免疫原性を示した H 剤、不活化ポリオウイルス抗原量のみ 1/2 量の M 剤及び 1/4 量の L 剤（表 4-2）から検討した（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」提出された資料の概略）（1）効力を裏付ける試験 3）カニクイザルを用いた不活化ポリオウイルス免疫原性試験」の項参照）。BK-4SP/001 試験から H 剤の忍容性を確認した後に、用量設定試験（BK-4SP/002 試験）によって、M 剤を選択した。M 剤を用いて検証試験（BK-4SP/003 試験）を実施し、ポリオウイルスに対する中和抗体を指標として免疫原性を評価することとした。中和抗体を免疫原性指標とする点に関しては、野生株由来ポリオが根絶されている本邦ではポリオ発症予防効果の検討は困難であること、血中中和抗体がポリオ発症予防と関連するとされていることから適切な指標と判断した（厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ポリオワクチンに関するファクトシート、国立感染症研究所、平成 22 年 7 月 7 日版、Plotkin Vaccines 5th ed, p605-629, Saunders, 2008）。また、BK-4SP/003 試験では、本剤の安全性及び DPT 成分の免疫原性についても、対照薬群と比較した。なお、BK-4SP/003 試験における対照薬 OPV と本剤の免疫原性比較は、接種スケジュールの違いに加え、製剤の特徴及び投与方法の違いによる免疫応答の違いを考慮し、血中中和抗体のみを直接比較する臨床的意義は低いと考え、実施しなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤が既承認の DPT 及び OPV に置き換わる製剤であることを考慮すると、本来であれば、各有効成分に対する本剤の免疫原性が、DPT 及び OPV が投与された対照薬群に劣らないことを検証すべきであったと考える。しかしながら、スケジュールや作用機序の異なる IPV と OPV の血中中和抗体を単純比較する意義が低いとする申請者の考え方は理解できること、また、既承認 DPT と同量の本剤中 DPT 成分の免疫原性についても、非劣性検証は実施されていないものの、結果として本剤の DPT 成分に対する抗体陽性率及び抗体価幾何平均値に関しては既承認 DPT と大きく異ならなかったこと（「(2) 有効性について 3）百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について」の項参照）から、申請者が提案する臨床データパッケージで本剤の免疫原性及び安全性を評価することは可能と判断した。

（2）有効性について

1) 主要評価項目の設定について

申請者は、BK-4SP/003 試験における主要評価項目の設定理由について、以下の旨の説明をしている。

新規の不活化ポリオウイルス成分の有効性は、本剤の初回免疫後（3 回接種後）に臨床的に意義のある中和抗体価を保有する被験者の割合により評価することが適切と考えた。ま

た、臨床的に意義のある中和抗体価として、以下の 2 つの理由から 8 倍以上を基準とすることが妥当と考えた。

- vIPV を用いた米国の大規模研究から、ポリオ発症予防に有効な中和抗体価は 4 倍以上との報告があること (*Evaluation of the 1954 field trial of poliomyelitis vaccine: final report*, 1957)
- 海外既承認 vIPV や当該 vIPV を含む混合ワクチンの臨床開発では、より厳しい 8 倍以上が広く採用されていること (*Bull World Health Organ*, 74:253-268, 1996、Plotkin *Vaccines 5th ed*, p605-629, Saunders, 2008)

以上から、BK-4SP/003 試験における主要評価項目は、本剤 3 回接種後における弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価 8 倍以上の被験者の割合である中和抗体陽性率とした。

機構は、以下のように考える。

機構は、申請者の説明に加えて、その他公表文献（ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学友会編, p120-129, 1994、*J Infect Dis*, 205:237-243, 2012、*N Engl J Med*, 356:1536-1544, 2007、*Manual for the virological investigation of polio*, WHO/EPI/GEN/97.01, WHO, 1997）も検討し、本剤 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率を主要評価項目に設定することは妥当と考える。

2) ポリオに対する有効性について

本剤は世界初の弱毒株ポリオウイルスに由来する不活化ポリオウイルス成分を有効成分とすることから、機構は、弱毒株ポリオウイルスに対する免疫原性に加えて、ポリオ発症予防の観点から、野生株又は強毒株ポリオウイルスに対する本剤の免疫原性についても併せて考察するよう申請者に求め、申請者は、以下の旨の回答をしている。

ヒト→ヒト感染する病原体の感染力の指標とされる基本再生産数 (R_0 : 1 人の感染者から感染して発症する二次感染者数の平均値) が 5~7 のポリオウイルスでは、ポリオの流行阻止に必要な集団の免疫率 (基本再生産数を R_0 とした時、 $(1-1/R_0) \times 100$ 、以下、集団免疫率) は、80~86%となる (*Epidemiol Rev*, 15:265-302, 1993)。また、ポリオの流行がほとんど認められない先進国で必要な集団免疫率は 66~80%との報告もある (Plotkin *Vaccines 5th ed*, p631-685, Saunders, 2008)。以上の情報を保守的に捉え、BK-4SP/003 試験では、主要評価項目である本剤 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率が 90%以上であることを検証することとした。

BK-4SP/003 試験において、本剤 3 回接種後の中和抗体陽性率及び 95%信頼区間は、いずれの型も 100% [98.5, 100] であった（「<提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅲ相臨床試験」の項参照）。全ての型の中和抗体陽性率の 95%信頼区間下限値が、設定した基準値 90%を上回っていたことから、本剤のポリオに対する有効性は検証できたと判断した。また、弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価平均値の推移（表 4-6）から、本剤 4 回接種後の

ブースター効果（4 回接種前に比べて、1 型約 7 倍、2 型約 11 倍、3 型約 16 倍）が認められた。なお、作用機序及び抗体価測定時期が異なるため単純比較はできないものの、本剤 4 回接種後の中和抗体価の平均値は、OPV 2 回接種後（対照薬 4 回接種前及び 4 回接種後）の平均値よりも高値であった（表 4-6）。

さらに、一部で流行している野生株ポリオウイルスとは異なるものの、海外で既承認の vIPV 製造に用いられている強毒株ポリオウイルス（1 型：Mahoney 株、2 型：MEF-1 株、3 型：Saukett 株）に対する交叉反応性を BK-4SP/003 試験において検討した（表 4-9）。

表 4-9 本剤接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する
中和抗体価（log₂）^{a)}の平均値（BK-4SP/003 試験）

	弱毒株（本剤製造株）		強毒株（海外 vIPV 製造株）	
	3 回接種後 N=246	4 回接種後 N=243	3 回接種後 N=246	4 回接種後 N=54 ^{b)}
	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）
1 型	10.76 (1.83)	12.53 (1.42)	6.65 (1.63)	8.72 (1.60)
2 型	10.95 (1.25)	13.39 (1.27)	9.66 (1.48)	12.62 (1.37)
3 型	10.76 (1.52)	12.89 (1.33)	9.37 (1.65)	12.08 (1.51)

N：解析対象例数

a) 中和抗体価（log₂）が 3.0 未満であった場合は 1.5 として取り扱うこととされた

b) 被験者の血清から 50 検体を目標に無作為抽出し、中和抗体価を測定した

強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価の平均値は、弱毒株ポリオウイルスのそれと比較して全般的に低い傾向を示し、特に 1 型で低かったが、いずれも中和抗体価 8 倍に相当する 3 より大きな値であった。本剤 3 回接種後の強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率及び 95%信頼区間は、1 型が 98.8%（243/246 例）[96.5, 99.7]、2 型及び 3 型は 100%（246/246 例）[98.5, 100] であり、1 型では 3 回接種後に 246 例中 3 例が陰性であった。陰性 3 例の 4 回接種後中和抗体価（log₂）は、それぞれ 8.0、8.5 及び 6.5 となり、全例で陽性（3 以上）が確認された。

以上より、強毒株ポリオウイルスに対する本剤の交叉反応性は確認され、本剤のポリオに対する有効性は期待できるものと考ええる。

機構は、申請者の説明から、本剤の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する免疫原性及び 4 回接種後のブースター効果は期待できるものと考ええる。また、野生株由来ポリオ流行地域において、vIPV を含む混合ワクチン接種によるポリオの発症予防効果が検討され、ワクチン 2 回接種後 6 か月の強毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価がいずれも 4 以上の被験者の割合は 80～90%程度であり（*Rev Infect Dis*, 6:S463-S466, 1984）、ワクチン 2 回接種後の発症予防効果及びその 95%信頼区間は 89% [62, 97]（*Lancet*, 331:897-899, 1988）であったとされる報告等も踏まえると、本剤のポリオに対する有効性は期待できるものと判断した。

3) 百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について

申請者は、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について、以下の旨の説明をしている。

BK-4SP/003 試験において、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性基準は、国立感染症研究所が発症防御レベルとする 0.1 IU/mL 及び 0.01 U/mL（国際単位で値付けされた陽性対照の抗体価をもとに算出するため、0.01 IU/mL と同義。）とし（平成 15 年度感染症流行予測調査報告書、厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター、平成 16 年 12 月）、PT 及び FHA に対する抗体陽性基準は百日せき罹患児の回復期抗体価から発症防御レベルと推定される 10 U/mL（文献中の 10ELISA 単位/mL と同義、小児科診療、53:2275-2281, 1990）とした。本剤又は DPT 3 回接種後の PT、FHA、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性率を表 4-10 に示す。本剤群と対照薬群との各抗体陽性率の差及び 95%信頼区間は、破傷風毒素では -0.4 [-2.3, 2.7]、それ以外では 0.0 [-1.5, 3.1] であり、両接種群間で抗体陽性率に大きな差は認められなかった。加えて、各抗原に対する抗体価幾何平均値にばらつきはあるものの、両接種群間で同様の推移を示した（表 4-7）。

以上より、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は既承認 DPT と同等であり、本剤の各抗原に対する免疫原性は期待できるものとする。

表 4-10 本剤 3 回接種後の百日せき菌、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性率
(BK-4SP/003 試験、FAS)

	本剤群		対照薬群	
	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
PT	246/246	100 [98.5, 100]	122/122	100 [97.0, 100]
FHA	246/246	100 [98.5, 100]	122/122	100 [97.0, 100]
ジフテリア	246/246	100 [98.5, 100]	122/122	100 [97.0, 100]
破傷風	245/246	99.6 [97.8, 100]	122/122	100 [97.0, 100]

N：解析対象例数、n：陽性者数

機構は、以下のように考える。

ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性基準は WHO も同値 (*Wkly Epidemiol Rec*, 81:21-32, 2006、*Wkly Epidemiol Rec*, 81:197-208, 2006) を示している。一方、PT 及び FHA 抗体陽性基準による臨床的意義は不明確な部分はあるもの、既に実績のある DPT とジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体陽性率が両接種群間で大きな差がなく、各抗原に対する抗体価幾何平均値も両接種群間で大きな差は認められていないことから、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は既承認の DPT と同等とする申請者の考えを受け入れ可能と判断した。

以上より、機構は、本剤のポリオ、百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できると考える。また、米国及び欧州等の IPV 又は IPV を含む混合ワクチン導入国では、4～6 歳の学童期前に IPV が追加接種されており、本邦においても本剤被接種者に対する IPV の追加接種の必要性について、継続して検討することが望ましいと考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の安全性は既承認 DPT と大きく異なるものでは

なく、忍容可能であると判断した。ただし、提出された評価資料で検討された被験者数は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き慎重に安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

1) 安全性の比較について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨の説明をしている。

本剤接種後と DPT 接種後の安全性を比較するため、BK-4SP/003 試験において、OPV プラセボ及び OPV 接種後に発現した事象を除き、本剤及び DPT1 回接種から 3 回接種後までの期間又は 4 回接種から 4 回接種後までの期間に発現した事象を検討した。対照薬群より本剤群で 5%以上発現頻度が高い有害事象（発熱、下痢及び上気道感染）及び対照薬群より本剤群で発現頻度が高い副反応（下痢、鼻漏及び咳嗽）の最高重症度別発現頻度は表 4-11 のとおりである。重度（Grade 3 又は 4）の発熱及び下痢の有害事象及び副反応発現頻度に本剤群と対照薬群で大きな違いはなく、重度の上気道感染、鼻漏及び咳嗽はいずれの群でも認められなかった。したがって、本剤の忍容性は、既承認 DPT と同程度であると考ええる。

表 4-11 最高重症度別発現頻度^{a)} (BK-4SP/003 試験、安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=247)				対照薬群 (N=125)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
発熱 ^{b)}	計	220	89.1	96	38.9	103	82.4	51	40.8
	Grade 3	95	38.5	9	3.6	46	36.8	5	4.0
	Grade 4	2	0.8	0	0	1	0.8	0	0
下痢 ^{c)}	計	82	33.2	24	9.7	28	22.4	9	7.2
	Grade 3	4	1.6	0	0	1	0.8	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染 ^{d)}	計	31	12.6	0	0	6	4.8	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏 ^{e)}	計	71	28.7	14	5.7	40	32.0	7	5.6
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽 ^{f)}	計	56	22.7	13	5.3	23	18.4	6	4.8
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 同一被験者に重症度の異なる事象が発現した場合は、最も重症度の高いもののみをカウント

b) Grade 3：39.0℃以上、持続 3 日以内、Grade 4：39.0℃以上、持続 4 日以上

c) Grade 3：9 回以上/日の排便回数増加、Grade 4：生命を脅かす

d) Grade 3：入院や侵襲的治療等を要する、Grade 4：集中治療や緊急処置等を要する

e) Grade 3：ほぼ 1 日中鼻汁がみられ、日常生活がほとんどできない、Grade 4：定義なし

f) Grade 3：激しい咳のために日常生活がほとんどできず、入院等が必要、Grade 4：生命を脅かす

機構は、以下のように考える。

本剤の忍容性は既承認 DPT と同程度とする申請者の説明は了承できる。

また、評価資料とされた全臨床試験を通じて死亡はなく、接種対象者である乳幼児に対する BK-4SP/002 試験及び BK-4SP/003 試験での重篤な有害事象は、乳幼児によくみられる疾患であり、全ての重篤な有害事象と本剤との因果関係は否定されている。なお、

BK-4SP/002 試験で観察期間外（3 回接種後の受診時から 4 回接種までの期間）の重篤な有害事象として、H 剤群で熱性痙攣及び痙攣が各 1 例、L 剤群で熱性痙攣が 1 例認められたものの、因果関係は否定されている。

以上から、臨床試験において特に問題となるような重篤な有害事象も認められず、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

2) 重大な副反応について

申請者は、発現頻度は不明なものの、既承認 DPT で自発報告のある「ショック、アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症及びけいれん」について、本剤でも発現する可能性が高いと考え、添付文書において注意喚起するとしている。

機構は、当該事象の発現頻度が非常にまれであり、正確な発現頻度を把握することが困難であることは理解するが、本剤接種後の安全性情報が限られていることもあり、製造販売後に引き続き情報を収集する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下の旨の説明をしている。

現在、野生株ポリオウイルスによるポリオ発症の報告がない本邦では、OPV 接種によるワクチン関連麻痺（以下、VAPP）が問題とされている（*臨床とウイルス*, 24:162-169, 1996）。また、広く用いられている強毒株ポリオウイルスを由来とする vIPV では、製造強毒株ポリオウイルスによる小規模のポリオ流行がインドで認められ（*Wkly Epidemiol Rec*, 78:284, 2003）、vIPV 製造時のウイルス封じ込めが重要な課題と考えられる。このような状況に対して、WHO も弱毒株ポリオウイルス由来 IPV の開発・導入を推奨しており（*New polio vaccines for the post-eradication era*, WHO/V&B/00.20, WHO, 2000、*Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008*, WHO, 2003）、本剤に含まれる弱毒株ポリオウイルス由来 IPV は、その先駆けとなると考える。さらに、2003 年の第 7 回厚生科学審議会感染症分科会感染症部会ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会において、ワクチン接種率向上のため DPT と IPV の混合ワクチン導入が望ましい旨の提言もなされている。DPT と弱毒株ポリオウイルス由来 IPV を有効成分とする本剤は、VAPP の理論的なリスクがなく、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する基礎免疫を同時に賦与できると考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

本剤の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する免疫原性結果から本剤のポリオ発症予防効果は期待できると考える。また、本剤による百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する発症予防効果も期待でき、安全性も忍容可能と考えられることから、臨床的に本剤は DPT 及び OPV の代替となり得ると考える。

以上、「(2) 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」とすることが適切であると判断した。

(5) 用法・用量について

1) 接種用量について

申請者は、本剤の用量の妥当性について、以下の旨の説明をしている。

(1) 臨床データパッケージに記載したように、本剤 DPT 成分の用量は既承認 DPT に準じて設定し、不活化ポリオウイルス成分の用量は、非臨床試験で免疫原性が海外既承認 vIPV と同程度の H 剤、不活化ポリオウイルス抗原量のみ 1/2 量の M 剤及び 1/4 量の L 剤(表 4-2) から検討することとした。

免疫原性に関しては、用量設定を目的とした BK-4SP/002 試験において、初回免疫後、すなわち 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率（中和抗体価が 8 倍以上の被験者の割合）はいずれの群も 100%であった（「＜提出された資料の概略＞（2）国内第Ⅱ相臨床試験」の項参照）。また、中和抗体陽転率（1 回接種前の抗体価が陰性（8 倍未満）かつ接種後に陽性となった被験者及び接種前より 4 倍以上の抗体価上昇が認められた被験者の割合）は、H 剤群は全ての型で 100%（39/39 例）、M 剤群は 1 型 94.9%（37/39 例）、2 及び 3 型は 100%（39/39 例）、L 剤群は 1 型 89.7%（35/39 例）、2 及び 3 型は 100%（39/39 例）であり、中和抗体価の平均値には用量依存的な傾向が認められた（表 4-4）。なお、4 回接種前の L 剤群で、1 型、2 型及び 3 型に対し各 1 例が中和抗体価 8 倍以上の陽性基準を下回った。

安全性に関しては、BK-4SP/002 試験における 3 回接種後までの有害事象及び副反応の発現頻度は、用量群間で大きな差はなかった（表 4-12）ものの、L 剤群及び M 剤群と比較し、H 剤群で発熱の副反応発現頻度が高かった（表 4-13）。また、4 回接種後までを含めた検討では、H 剤群の副反応発現頻度が高く、発熱に関する有害事象及び副反応の発現頻度も H 剤群が M 剤群及び L 剤群より高く、Grade3 以上の発現頻度も高かった。一方、H 剤群又は L 剤群より M 剤群で発現頻度の高かったワクチン接種部位硬結、ワクチン接種部位腫脹、鼻漏等の有害事象（表 4-5）の重症度は、軽度（Grade1 又は 2）であった。

表 4-12 有害事象及び副反応の発現頻度（BK-4SP/002 試験、安全性解析対象集団）

	有害事象						副反応					
	H 剤群		M 剤群		L 剤群		H 剤群		M 剤群		L 剤群	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
3 回接種後まで	38/39	97.4	41/41	100	39/39	100	33/39	84.6	33/41	80.5	34/39	87.2
4 回接種後まで	39/39	100	41/41	100	39/39	100	37/39	94.9	33/41	80.5	35/39	89.7

N：解析対象例数、n：発現例数

表 4-13 発熱の最高重症度別発現頻度^{a)} (BK-4SP/002 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象						副反応					
	H 剤群		M 剤群		L 剤群		H 剤群		M 剤群		L 剤群	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3 回接種後まで	N=39		N=41		N=39		N=39		N=41		N=39	
計	19	48.7	16	39.0	14	35.9	15	38.5	7	17.1	9	23.1
Grade 3 ^{b)}	2	5.1	1	2.4	2	5.1	2	5.1	0	0	1	2.6
Grade 4 ^{c)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 回接種後まで	N=39		N=41		N=39		N=39		N=41		N=39	
計	26	66.7	19	46.3	20	51.3	21	53.8	11	26.8	15	38.5
Grade 3 ^{b)}	7	17.9	1	2.4	2	5.1	7	17.9	0	0	1	2.6
Grade 4 ^{c)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 同一被験者に重症度の異なる発熱が発現した場合は、最も重症度の高いもののみをカウント

b) 39.0℃以上、持続 3 日以内、c) 39.0℃以上、持続 4 日以上

BK-4SP/002 試験成績の免疫原性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、M 剤を用いて検証試験 (BK-4SP/003 試験) を実施し、不活化ポリオウイルス及び DPT 成分の免疫原性及び安全性が確認された (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照)。

以上から、本剤の 1 回接種量 (0.5mL) あたりの有効成分量は、ジフテリアトキソイド：15Lf 以下、破傷風トキソイド：2.5Lf 以下、百日せき防御抗原：4 単位以上、不活化ポリオウイルス 1 型：1.5DU、不活化ポリオウイルス 2 型：50DU、不活化ポリオウイルス 3 型：50DU とすることが適当と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 接種スケジュール

申請者は、本剤申請時の接種スケジュールの設定理由について、以下の旨の説明をした。

本剤が既承認 DPT に置き換わるものであること、また、欧米の DPT-IPV の接種スケジュールも参考に、本剤の初回免疫 (1～3 回接種) の接種間隔を 3～8 週、初回免疫から追加免疫までの接種間隔を 6～12 か月と設定して、BK-4SP/002 試験及び BK-4SP/003 試験を実施した。BK-4SP/003 試験の初回免疫接種間隔別接種例数は表 4-14 に示した。本試験における初回免疫後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率は 100%であり、接種間隔による中和抗体価平均値に変化は認められなかった。また、初回免疫から追加免疫までの接種間隔 (6～12 か月) の違いによるブースター効果への影響も認められなかった。

以上の検討結果に加えて、本剤が既承認の DPT に置き換わることも考慮し、本剤の接種スケジュールを、初回免疫は 3～8 週間隔、追加免疫は初回免疫終了後 6 か月以上 (標準として初回免疫終了後 12 か月～18 か月) と設定することが可能と考える。

表 4-14 BK-4SP/003 試験の初回免疫接種間隔別接種例数

接種間隔	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
1～2 回	72 例	122 例	44 例	3 例	5 例	—
2～3 回	85 例	109 例	39 例	8 例	1 例	4 例

機構は、以下のように考える。

vIPV が導入されている米国で、IPV 初回免疫 (2 回接種) は少なくとも 4 週間隔で接種し、接種間隔が短い場合には免疫応答が低くなる可能性があるとされている (*The Pinkbook 12th ed*, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011)。弱毒株由来不活化ポリオウイルス成分の免疫原性に関する情報は乏しいものの、BK-4SP/003 試験の結果から、初回免疫の間隔を 3 週以上とすることで、本剤のいずれの有効成分に対しても期待される免疫応答が得られると判断した。

初回免疫から追加免疫までの間隔について、BK-4SP/003 試験の結果から、6 か月間隔以上であればブースター効果が認められていること、vIPV についても 6 か月以上の間隔をあげることが有効性に重要とされていること (*The Pinkbook 12th ed*, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011)、既承認 DPT も 6 か月以上とされていることを踏まえると、機構は本剤の初回免疫から追加免疫までの間隔は 6 か月以上とすることが適切と考える。

3) 接種対象者について

機構は、以下のように考える。

本剤は、予防接種法施行令によって生後 3～90 か月に接種される DPT に置き換わる製剤として開発されたため、3～90 か月未満の小児対象で BK-4SP/002 試験、3～74 か月未満の小児対象で BK-4SP/003 試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されている。加えて、乳幼児期に DPT による基礎免疫がなされた者において、ジフテリアトキソイドの追加接種がアレルギー反応を引き起こす場合がある (ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学友会編) とされていることから、本剤の接種は小児の初回免疫及び追加免疫に限定すべきと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を次のとおり設定し、接種間隔については、用法・用量に関連する接種上の注意等にも記載することが妥当と判断し、専門協議において議論することとする。

【用法・用量】

初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL 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：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

(6) 他のワクチンとの同時接種

申請者は、本剤と他のワクチンとの同時接種について、以下の旨の説明をしている。

ワクチン接種緊急促進事業の対象であり、初回免疫として 3 回の接種が設定され、標準的には生後 2 か月以上 7 か月未満で接種を開始する乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(以下、Hib) 及び 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(以下、PCV7) と本剤の同時接種の可能性は高いと考える。BK-4SP/003 試験では Hib との同時接種を許容していたことから、本剤単独又は本剤と Hib が同時接種された被験者の免疫原性と安全性を検討した。表 4-15 及び表 4-16 に示すとおり、Hib を同時接種することによって、本剤の免疫原性及び安全性に大きな影響はないと考えられた。

なお、本邦既承認 Hib の製造販売後臨床試験では、DPT との同時接種における免疫原性及び安全性に問題は認められず、本邦既承認 PCV7 の特定使用成績調査では、Hib、DPT 等との同時接種における安全性に特記すべき問題はないとの学会報告もある(第 14 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集: 57, 2010、第 15 回日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集: 96, 2011)。

表 4-15 本剤群における Hib 同時接種有無別の弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価 (\log_2)^{a)} の平均値 (BK-4SP/003 試験、FAS)

	1 回接種前 平均値 (標準偏差)	3 回接種後 平均値 (標準偏差)	4 回接種前 平均値 (標準偏差)	4 回接種後 平均値 (標準偏差)
本剤	N=136	N=136	N=235	N=235
1 型	2.70 (1.81)	10.82 (1.79)	9.73 (2.34)	12.52 (1.43)
2 型	2.85 (1.77)	10.97 (1.33)	9.97 (1.56)	13.39 (1.29)
3 型	1.65 (0.81)	10.84 (1.40)	8.94 (1.85)	12.88 (1.34)
本剤+Hib	N=110 ^{b)}	N=110 ^{b)}	N=8 ^{c)}	N=8 ^{c)}
1 型	2.75 (1.64)	10.69 (1.88)	9.75 (2.46)	12.75 (1.07)
2 型	3.10 (1.60)	10.92 (1.15)	9.00 (1.04)	13.38 (0.79)
3 型	1.68 (0.83)	10.65 (1.66)	7.56 (1.95)	13.25 (1.10)

N: 解析対象例数

a) 中和抗体価 (\log_2) が 3.0 未満であった場合は 1.5 として取り扱うこととされた

b) 1~3 回接種のいずれかで少なくとも 1 回 Hib と同時接種した被験者

c) 4 回目の接種で Hib と同時接種した被験者

表 4-16 本剤群における Hib 同時接種有無別の有害事象及び副反応 (BK-4SP/003 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 (N=134)				本剤+Hib ^{a)} (N=113)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
本剤接種部位	98	73.1	98	73.1	92	81.4	92	81.4
本剤及び Hib 接種部位	98	73.1	98	73.1	96	85.0	92	81.4
接種部位以外	130	97.0	77	57.5	110	97.3	53	46.9
発熱	120	89.6	62	46.3	100	88.5	34	30.1

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 1~4 回接種のいずれかで少なくとも 1 回 Hib と同時接種した被験者

機構は、本剤と Hib を同時接種した場合に、本剤の免疫原性及び安全性が著しく変化する可能性は低いと考えるものの、同時接種実績は限られていることから、製造販売後において同時接種時の安全性情報を積極的に収集し、同時接種による影響についても検討する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項

申請者より、以下の製造販売後調査計画案が提出されている。

生後 3～90 か月の間に、発現頻度 0.1%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能となるよう 3,000 回接種分に相当する初回免疫として 3～8 週間隔で本剤を 3 回接種した者 750 例及び追加免疫として初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて本剤を 1 回接種した者 750 例を調査予定例数として使用成績調査を実施する。当該調査により、本剤の使用実態下における副反応の発生状況、未知の副反応及び安全性に影響を与えられと考える要因を把握することが可能と考える。

機構は、調査予定例数の設定根拠及び被接種者の観察期間について、現在申請者に説明を求めており、回答内容及びこれまでの審査結果を踏まえ、製造販売後に検討すべき事項等を審査報告 (2) に記載する。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守 (誤った薬剤番号の治験薬の交付及び投与) 及び治験実施計画書からの逸脱 (採血済み被験者に再度採血を実施) が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、本剤について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で述べたとおり、本剤の効能・効果に対する有効性は示され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 24 年 7 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	テトラビック皮下注シリンジ
〔一 般 名〕	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株） 混合ワクチン
〔申 請 者 名〕	一般財団法人 阪大微生物病研究会
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 有効性及び効能・効果

BK-4SP/003 試験における、弱毒株及び強毒株ポリオウイルス、百日せき菌の防御抗原、ジフテリア毒素並びに破傷風毒素に対する免疫原性の結果から本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」とすることが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

また、専門委員より、ポリオ流行国から野生株ポリオウイルスが流入した際に、本剤がポリオの流行蔓延を阻止できるという直接的データがないことを認識すべきであり、本邦でのポリオ発生動向調査を継続することが必要との意見が出された。

2. 安全性

提出された全ての臨床試験成績を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 臨床的位置付け

本剤が既承認の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）及び経口生ポリオワクチン（以下、OPV）に置き換わる医薬品となり得るとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、議論の中で専門委員より次の意見が出された。審査報告（1）にあるように、本剤が既承認の OPV に置き換わる医薬品であることを考慮すると、本剤の免疫原性が OPV に劣らないことを検証していくという開発姿勢は重要である（「審査報告（1）Ⅱ．4．臨床に関する資料＜審査の概略＞（1）臨床データパッケージについて」の項参照）。本剤と OPV の接種スケジュールや作用機序の違いを考慮し、血中中和抗体を単純比較する意義が純粋な科学的観点からは低かったとしても、OPV の置き換えとして開発を進めているのであれば、臨床的観点からは、本剤と OPV を直接比較した結果を得ておくことの意義はあった。実施困難な面があった可能性はあるが、可能な範囲で血中中和抗体価を比較する等、既存ワクチンに対する本剤の臨床的位置付けを説明する工夫をした臨床試験計画とする必要があった。

機構は、本剤は結果的に十分な血中中和抗体が得られ、臨床的位置付けは明確であると考えられるものの、新規ワクチン開発についての専門委員の指摘は重要と考えるため、その旨申請者に伝達し、申請者は今後の臨床開発において参考とする旨回答した。

4. 用法・用量

BK-4SP/003 試験結果及び強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチンが導入されている諸外国の状況を踏まえ（「審査報告（1）Ⅱ．4．臨床に関する資料＜審査の概略＞（5）用法・用量について 2）接種スケジュール」の項参照）、用法・用量を以下のように規定することが適切とする機構の判断は、専門委員から支持された。

【用法・用量】

初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL 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：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

また、議論の中で、用法・用量に関連する接種上の注意には、DPT の設定に準じた標準的な接種間隔、すなわち初回免疫においては「3～8 週間隔」、追加免疫においては「初回免疫終了後 12 か月から 18 か月」との内容を記載することが適切との意見が出され、さらに、本剤の適切な接種スケジュールに関して、医療従事者に周知されるよう情報提供の方法を工夫する必要があるとの意見も出された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する接種上の注意を変更するよう申請者に求め、適切に対応された。また、機構は、本剤の適切な接種スケジュールの情報提供について検討を求め、申請者は、情報提供資材等を活用して適切に情報提供する旨回答した。

5. 製造販売後の検討事項

本剤の使用成績調査計画について、以下の点が議論され、専門委員より支持された。

本剤接種対象者は熱性痙攣の好発時期とも重なり、BK-4SP/003 試験で重篤な有害事象ではないものの、本剤接種後に熱性痙攣及び痙攣が各 1 例（0.4%）に認められたことを踏まえ、発熱、熱性痙攣及び痙攣の発現状況が把握可能な使用成績調査計画とする必要があること等から、初回免疫及び追加免疫でそれぞれ 750 例、計 1,500 例を調査予定例数（発現頻度 0.4%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能）とすることは妥当とされた。また、既承認 DPT で注意喚起されているショックやアナフィラキシー様症状等の重大な副反応の発現状況、及び本剤と同時接種されたワクチン（乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン等）の接種状況についても情報収集する必要があるとされた。

機構は、以上の点について申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

6. 品質

機構は、申請者に説明を求めている事項を含めて検討を行った結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、審査過程で機構は、精製百日せきワクチン原液の減毒工程（審査報告（1）表 2-2）、ジフテリアトキソイド原液の無毒化工程（同表 2-8）、破傷風トキソイド原液の無毒化工程（同表 2-14）及び不活化ポリオウイルスの 3 価混合バルク原液調製工程（同表 2-19）における無菌ろ過で実施するフィルター完全性試験を、工程内管理試験として設定するよう求め、申請者は適切に対応した。

（1）生物由来原料

精製百日せきワクチン原液のマスターシード（以下、MS）調製に用いられたスキムミルク及びカザミノ酸について（審査報告（1）表 2-4）、原産国を確認する追加調査の結果、スキムミルクは米国産ウシ由来が確認され、また、カザミノ酸は原産国の特定はできなかったが、供給元の調査報告等から、アイルランド、ポーランド、フランス、オーストラリア又はニュージーランド産いずれかのウシ由来の可能性があるとされた。

申請者は、当該カザミノ酸を使用することの妥当性について以下のように回答した。カザミノ酸の原産国は特定されていないものの、牛海綿状脳症高発生率国とされる英国及びポルトガルではないとの蓋然性から、「発生国+リスク不明国（発生国等）」として、平成 15 年 8 月 1 日付第 0801001 号審査管理課長及び安全対策課長通知別添に基づくリスク評価を行った。その結果、伝達性海綿状脳症（以下、TSE）に係るリスク値は、一定の安全性を確保する目安とされる－3 を下回る－21 となったことから、本剤による TSE 感染のリスクは極めて低いと考える。また、MS 更新時には適切な原料へ切替えを予定している。

機構は、申請者のリスク評価結果に加えて、平成 21 年 3 月 27 日付医薬食品局審査管理課事務連絡「生物由来原料基準を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品の取扱いについて」への適合性を検討した結果、カザミノ酸の使用は可能と判断した。以上の判断について、専門委員からも支持された。

また、原料製造時の外来性ウイルス不活化・除去処理が不明確とされた精製百日せきワクチン原液の WS 及び種培養工程に使用する脱繊維牛血液（審査報告（1）表 2-4）、並びにジフテリアトキソイド原液の WS、種培養及び生産培養工程に使用するウマ血清及び牛肉消化液（同表 2-10）について、早急に更なる安全性を確保する方策（不活化・除去等の処理がされた原料への切替え）の実施を検討する旨、申請者より回答され、機構はこれを了承した。

（2）新添加剤

本剤には、医薬品の添加剤として使用前例のない M199（Ca, Mg, phosphate, phenol red フリー）（以下、M199）及び皮下接種における使用前例のないエデト酸ナトリウム水和物（日局）が含有されている。

M199 の規格及び試験方法として、確認試験、外観、溶状、pH、浸透圧、重金属、ヒ素、エンドトキシン及び細胞毒性試験が設定され、M199 を含む不活化ポリオウイルス単価バルク原液の安定性試験成績から、■～■℃で■年安定とされている。

機構は、提出された資料から、M199 及びエデト酸ナトリウム水和物の今回の使用量において安全性に問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	4	MS を ■ 継代したものがワーキングシード（以下、WS）とされた。	MS を ■ 継代したものがワーキングシード（以下、WS）とされた。
9	20	標準品として、感染研から配布される標準百日せきワクチンが力価試験に、また、参照百日せきワクチン（毒性試験用）がマウスヒスタミン増感試験及びマウス白血球数増加試験に用いられる。	標準品として、感染研から配布される標準百日せきワクチンが力価試験に、また、参照百日せきワクチン（毒性試験用）がマウスヒスタミン増感試験に用いられる。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

〔効能・効果〕 百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

[用法・用量] 初回免疫：小児に通常、1回 0.5mL 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：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。