審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プレベナー13 水性懸濁注

[一般名] 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリ

ア毒素結合体)

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成24年7月24日

[審議結果]

平成25年5月27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。

なお、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された。

審查報告書

平成 25 年 5 月 10 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] プレベナー13 水性懸濁注

[一般名] 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素

結合体)

[申 請 者]ファイザー株式会社「申請年月日]平成24年7月24日

[剤型・含量] 1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、

3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球 菌莢膜ポリサッカライド- CRM_{197} 結合体をそれぞれ $2.2\mu g$ 、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド- CRM_{197} 結合体を $4.4\mu g$

含有する懸濁性注射剤

[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] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

審査結果

平成 25 年 5 月 10 日

[販売名] プレベナー13水性懸濁注

[一般名] 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素

結合体)

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成24年7月24日

「審査結果]

提出された資料から、本剤の「肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防」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] 肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、

19F及び23F) による侵襲性感染症の予防

[用法・用量] 初回免疫:通常、1回0.5mL ずつを3回、いずれも27日間以上

の間隔で皮下に注射する。

追加免疫:通常、1回 0.5mL を1回、皮下に注射する。ただし、

3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

審査報告(1)

平成 25 年 4 月 8 日

I. 申請品目

[販売名] プレベナー13 水性懸濁注

「一般名」 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素

結合体)

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成24年7月24日

[剤型・含量] 1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、

3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球 菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体をそれぞれ 2.2μg、血清 型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体を 4.4μg

含有する懸濁性注射剤

[申請時効能・効果] 肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、

19F 及び 23F) による侵襲性感染症の予防

[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27日間以上

の間隔で皮下に注射する。

追加免疫:通常、1回 0.5mL を1回、皮下に注射する。ただし、

3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

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要

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

肺炎球菌は、本邦において、小児における中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、敗血症及び化膿性髄膜炎の主要な起炎菌であり、化膿性髄膜炎においてインフルエンザ菌に次いで報告例が多い菌種である¹⁾²⁾。

肺炎球菌は、莢膜多糖体の抗原性により 90 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性菌であり 3)、飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着する。定着時期及び定着率は衛生環境により異なり、本邦では、0~6 歳児において肺炎球菌の定着率は約 40%で年齢毎の定着率に大きな偏りは見られなかったとの報告がある 4)。

鼻咽頭に定着した肺炎球菌は、気管支を通って肺又は耳管から中耳に到達し、ヒトの免疫の低下により肺炎や中耳炎といった局所感染を引き起こす。また、局所感染を起こした肺炎球菌の一部が血行性に全身に拡散し、さらに血液脳関門を越えて中枢神経に侵入し、髄膜炎等の侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive Pneumococcal Disease: IPD)を引き起こすこともある。本邦の5歳未満の小児において、IPDのうち、髄膜炎の罹患率は年間10万人あたり2.1人、髄膜炎以外の罹患率は年間10万人あたり18.1人との報告がある50。IPDは症状の進行が早く、重症度が高いことから、適切な治療を施しても死亡する、あるいは重症後遺症が残る場合がある。また、本邦において、肺炎球菌による髄膜炎の致死率及び後遺症発生率は、インフルエンザ菌による髄膜炎よりも高いとの報告がある670。

肺炎球菌性疾患に対する治療法として抗菌剤の投与が行われてきたが、近年、ペニシリン非感受性肺炎球菌(ペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP))が急速に増加しており、本邦における疫学調査の結果では、肺炎球菌による化膿性髄膜炎において PISP 及び PRSP の占める割合はそれぞれ 46.1%及び 44.3%であった 8)。 PISP 及び PRSP により、肺炎球菌性疾患の臨床症状は遷延化又は難治化しており、肺炎球菌性疾患を予防する手段としてワクチン接種の必要性が高まっている。

肺炎球菌性疾患に対する本邦の既承認ワクチンは、「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)」 (販売名:プレベナー®水性懸濁皮下注、以下 7vPnC) があり、「肺炎球菌(血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F)による侵襲性感染症の予防」の効能・効果で承認されている(2009 年 10 月承認)。7vPnC が本邦で導入されて以降、IPD 罹患率の減少傾向が見られるものの $^{5)}$ 、IPD 症例から 7vPnC に含まれていない血清型の肺炎球菌が検出される割合は増加する傾向にあり $^{9)}$ 、より広範囲の血清型に対応可能なワクチンの導入が求められている $^{10)}$ 。

プレベナー13 水性懸濁注(以下、本剤)は、7vPnC に含まれる 7 種類の血清型(4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F) 及び 6 種類の新たな血清型(1、3、5、6A、7F 及び 19A)の 肺炎球菌莢膜多糖体に、キャリアたん白質として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM_{197})を 結合したものを有効成分とする肺炎球菌結合型ワクチンである。本剤は、2009 年 12 月に欧州で承認されて以来、2012 年 2 月時点において、乳幼児及び小児を対象に 109 か国で承認を取得している。

本邦においては、開発の過程で本剤の 7vPnC に対する免疫原性の非劣性検証並びに本剤及び DPT を同時接種したときの免疫原性の検討を目的とした国内第Ⅲ相臨床試験(試験 6096A1-3024) 成績が臨床データパッケージに追加され、本製造販売承認申請がなされた。なお、試験 6096A1-3024 (資料 5.3.5.1-1) において、安全性解析結果を修正する必要が生じ (「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」の項参照)、修正された治験総括報告書改訂版が 2013 年 4 月に提出された。

- 1) 化学療法の領域, 16(11): 1903-1909, 2000
- 2) 感染症学雑誌, 80(1): 27-38, 2006
- 3) 平成 23 年 3 月 11 日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 肺炎球菌コンジュゲートワクチン (小児用) 作業チーム報告書
- 4) 日本耳鼻咽喉科学会会報, 109: 821-829, 2006
- 5) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金:医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究 事業「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並 びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の分担研究報告書「「小児細菌性髄膜炎および全 身性感染症調査」に関する研究」
- 6) 小児感染免疫, 10(3): 209-214, 1998
- 7) 感染症学雑誌, 79(9): 680-687, 2005
- 8) J Infect Chemother, 17: 334-340, 2011
- 9) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金:医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究 事業「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並 びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の分担研究報告書「小児侵襲性感染症由来肺炎球 菌の疫学的解析」
- 10) 平成23年3月11日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会報告書

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、13 種類の莢膜血清型(デンマーク式命名法 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F)の肺炎球菌に由来する莢膜ポリサッカライドそれぞれが無毒性変異ジフテリア毒素(以下、 CRM_{197})と結合した、13 種類のポリサッカライド- CRM_{197} 結合体を有効成分とするワクチンである。1 回接種量 0.5mL あたり、ポリサッカライド量として血清型 6B を $4.4\mu g$ 、それ以外の血清型を $2.2\mu g$ 含有している。また、免疫補助剤としてリン酸アルミニウムが添加されている。

(1) 原薬

1) 製造方法

原薬の製造工程の概略を図 2-1 に示す。②で得られる肺炎球菌ポリサッカライドを、③-1 で部分的な酸化により活性化させ、③-2 において、①で得られる CRM₁₉₇ と還元的アミノ化により共有結合させて、各血清型の原薬を製造する。

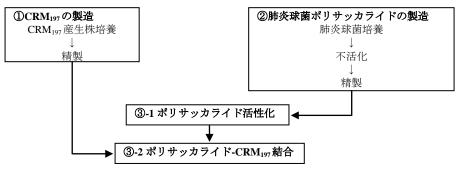


図 2-1 原薬の製造工程(概略)

①CRM₁₉₇の製造

i) CRM₁₉₇ シードの調製及び管理

本剤の CRM_{197} 産生株は、Dr. J. Murphy(ボストン大学)より入手した CRM_{197} 産生性一溶原化株 C. diphtheriae C7(β 197)(ATCC No.53281)に、C. diphtheriae C7(β 197)由来の CRM_{197} 遺伝子を含むプラスミド pPX3520 を導入し、作製された。プラスミドの保持及び CRM_{197} 産生に基づき単離した株からマスターシード(以下、MS)が調製され、MS から順に一次 ワーキングシード(以下、WS)、二次 WS 及び三次 WS が調製された。本剤の製造には三次 WS が使用される。

MS、各WS、生産培養終了時及びそれを超えて培養したCRM₁₉₇産生株(以下、CAL)について、表 2-1 の管理試験及び特性解析が実施され、シードの適格性及び培養期間中の安定性が確認された。

MS、一次 WS 及び二次 WS の更新予定はないが、三次 WS は在庫数に応じて更新される。

試験項目 CAL \bigcirc 確認試験(基質利用及び酵素活性) 表現型解析 (クロラムフェニコール選択性) 0 遺伝子型解析(16S rRNA) たん白質産生能 (CRM₁₉₇濃度) 純度試験(非選択平板培地におけるコロニー形態) 0 純度試験(選択平板培地における発育) 0 \bigcirc 純度試験(液体培地における成長培地培養試験) プラスミド保持(クロラムフェニコール耐性株の比率) 0 プラスミド保持 (定量的 PCR) 塩基配列解析 (プラスミド上の CRM₁₉₇遺伝子) 0 サザンブロット解析

表 2-1 CRM₁₉₇ シードの管理試験及び特性解析

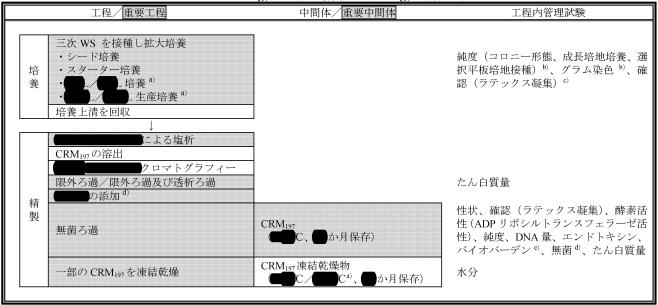
ii) CRM₁₉₇の製造工程

CRM₁₉₇ 産生株の培養及び **CRM**₁₉₇ の精製工程は表 2-2 のとおりである。

^{○:} 実施、-: 実施せず

a) 一次 WS 及び二次 WS でのみ実施

表 2-2 CRM₁₉₇ 産生株の培養及び CRM₁₉₇ の精製工程



- a) 製造所により異なる、b) 各培養終了時の培養液を用いて実施、c) 生産培養終了時の培養液を用いて実施
- d) 限外ろ過のみを行う場合に実施、e) **含有緩衝液を用いて透析ろ過を行う場合に実施**

CRM₁₉₇の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、 各工程は適切に管理されていることが示されている。

②肺炎球菌ポリサッカライドの製造

i) 肺炎球菌シードの調製及び管理

血清型 1 及び 14 の肺炎球菌シードは American Type Culture Collection(以下、ATCC)(それぞれ ATCC No.6301 及び ATCC No.6314)から、血清型 3 の肺炎球菌シードは Dr. Robert Austrian(ペンシルバニア大学)から、血清型 4、5、6A、6B、9V、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球菌シードは Dr. Gerald Schiffman(ニューヨーク州立大学)から、それぞれ入手した菌株に由来する。また、血清型 7F の肺炎球菌シードは、ATCC 又は Dr. Gerald Schiffman から入手した菌株に由来し、本菌株から得られたポリサッカライドの構造が核磁気共鳴スペクトル法により確認されている。これらの菌株をそれぞれ 4 代継代して MS が調製され、さらに 1 代継代して WS が調製された。

MS 及び WS について、表 2-3 の管理試験及び特性解析が実施され、シードの適格性が確認された。

MS の更新予定はないが、WS は在庫数に応じて更新される。

表 2-3 肺炎球菌シードの管理試験及び特性解析

	M	1S	WS	
試験項目	血清型 1、3、5、6A、 7F 及び 19A	血清型 4、6B、9V、14、 18C、19F 及び 23F	全血清型	
グラム染色	0	0	0	
純度試験(選択培地における発育及びコロニー形態)	0	_	0	
純度試験(非選択培地における発育)	_	0	_	
確認試験(凝集法)	0	_	0	
確認試験(クエラング法)	_	0	_	
生菌数	0	0	0	
遺伝子型解析/表現型解析	0	_	0	
発育能	0	_	0	

○:実施、-:実施せず

ii) 肺炎球菌ポリサッカライドの製造工程

肺炎球菌の培養及び肺炎球菌ポリサッカライドの精製工程は表 2-4 のとおりである。

表 2-4 肺炎球菌の培養及び肺炎球菌ポリサッカライドの精製工程 工程/重要工程 中間体/重要中間体 工程内管理試験 WS を接種し拡大培養 ・ボトル培養 純度(平板培地接種)、グラム レシード培養 染色、確認 (クエラング法、凝 L中間培養 集法、リアルタイム PCR 法) b) 培 養 生產培養 不活化 (デオキシコール酸ナトリウム処理)酸性化、熱処理 ^{a)} 不活化確認 培養上清を回収 ハーベスト工程液 製法A 製法B 製法C こよる析出 溶出 除去 ろ過 精 クロマトグラフィー 製 性状、確認(スロットブロット 肺炎球菌ポリサッカライ 法)、pH、核磁気共鳴スペクト ル^{d)}、核酸量、たん白質量、分 無菌ろ過 か月/ 子量、エンドトキシン、無菌、 か月保存)の ポリサッカライド含量

製法B:血清型 及び 製法 C: 血清型 製法 A:血清型 及び

- a) 血清型 のみ実施、b) 製造所により異なる、c) 血清型により異なる
- d) C-ポリナッカライド(全血清型)、メチルグリコサミン(血清型1及び5)、N-アセチルグリコサミン(血清型1、4 及び 5)、O-アセチル基(血清型 1、7F、9V 及び 18C)、N-アセチルフコサミン(血清型 4)、メチルペントース(血 清型 6A、6B、7F、18C、19A、19F 及び 23F)、ピルビン酸(血清型 4)、N-アセチルヘキソサミン(血清型 7F、9V、 14、19A 及び19F) の含量を測定

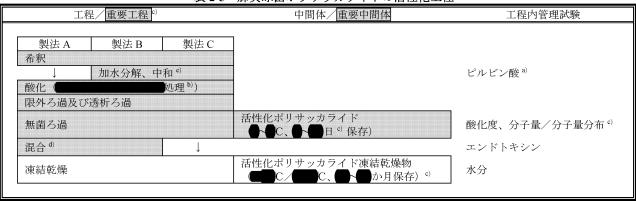
肺炎球菌ポリサッカライドの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデー ションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

③ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体の製造

③-1 ポリサッカライド活性化

肺炎球菌ポリサッカライドの活性化工程は表 2-5 のとおりである。

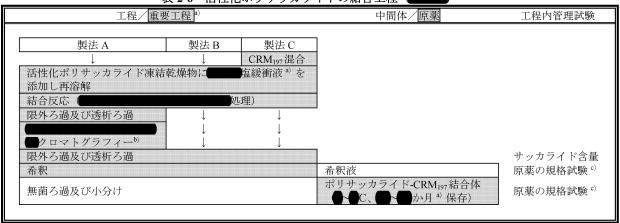
表 2-5 肺炎球菌ポリサッカライドの活性化工程



- a) 血清型のみ実施、b) 血清型(は 処理、c) 血清型により異なる

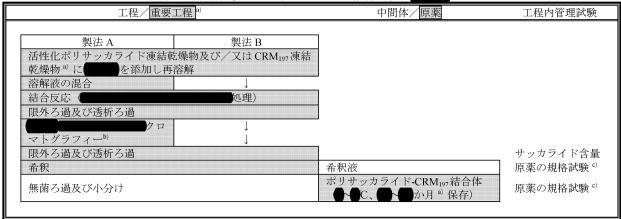
③-2 ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合

表 2-6 活性化ポリサッカライドの結合工程



製法 A:血清型 及び 製法 B:血清型 及び 製法 C:血清型 a)血清型により異なる、b)血清型 のみ実施、c) 「6)原薬の管理」の項参照

表 2-7 活性化ポリサッカライドの結合工程 (



製法 A:血清型 人 人 人 及び 人 製法 B:血清型

a) 血清型により異なる、b) 血清型 のみ実施、c) 「6) 原薬の管理」の項参照

ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

2) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する生物由来原料(表 2-8)は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。トリプトンは、培地使用前に高圧蒸気滅菌処理が行われており、カザミノ酸、デオキシコール酸ナトリウム及び骨炭は、その製造工程において、酸加水分解処理(カザミノ酸:pH 以下、 C、 時間以上)又は加熱処理(デオキシコール酸ナトリウム: %以上の水酸化ナトリウム溶液中、 C以上、 時間以上、骨炭: C以上、約時間)が行われている。

原材料名 動物 部位 用途 原産国 オーストラリア、ニュージ ウシ ーランド、米国 トリプトン CRM₁₉₇の MS 調製時の培地成分 カナダ、米国 膵臓 オーストラリア、ニュージ CRM₁₉₇の MS 及び WS 調製時並び カザミノ酸 ウシ に CRM₁₉₇培養工程の培地成分 アルゼンチン、パラグアイ、 ウルグアイ、オーストラリア、ニュージーランド ウシ デオキシコール酸ナトリ 培養後の肺炎球菌の不活化 胆汁 ウム ニュージーランド ヒツジ CRM₁₉₇ 及び<u>活</u>性化ポ<u>リ</u>サ<u>ッカライ</u> ウシ アルゼンチン、インド、パ キスタン、ナイジェリア ヒツジ 骨 a) (脱色時に骨炭を使用) ヤギ

表 2-8 原薬の製造工程で使用する生物由来原料

3) 製造工程の開発の経緯

本剤の製造方法は、CRM₁₉₇、肺炎球菌ポリサッカライド、活性化ポリサッカライド及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体のそれぞれについて、海外における開発初期から多くの変更がなされており、それぞれの変更の際に同等性/同質性が確認されている。国内第Ⅲ相臨床試験(6096A1-3024 試験)で使用されたロットからの主な変更点を表 2-9 に示す。

a) 頭骨、せき髄及びせき柱骨を含まない

表 2-9 原薬の製造方法の変更点(抜粋)

X = 2 MXC & XZ Y IZ & X M (XX II)							
製造工程	変更点						
CRM ₁₉₇	・透析ろ過用緩衝液の・透析を過度変更						
肺炎球菌ポリサッカライド	・製造施設追加 ^{a)} ・WS 更新 ^{a)} ・培地への 添加中止 ^{a)} ・光学密度測定装置変更に伴う判定基準の変更 ^{a)} ・透析ろ過における透析液量の目標値変更 ^{a)} ・小分け工程変更 ^{a)}						
活性化ポリサッカライド及び ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体	・製造施設追加 ^{a)} ・結合反応濃度変更 ^{b)}						

a) 血清型により異なる、b) 血清型 のみ実施

これらの製法変更について、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変 更前後の重要中間体又は原薬は同等/同質であるとされた。

4) 特性

原薬について、以下の特性解析が実施された。

スロットブロット法において、原薬は各血清型肺炎球菌の抗ポリサッカライド抗体及び抗 CRM₁₉₇ 抗体に対し陽性反応が認められた。定量的速度比濁法により測定された各血清型の平均ポリサッカライド含量は 「」」。 により測定された各血清型の平均サッカライド含量は 「」」。 により測定された各血清型の平均サッカライド含量は 「」」。 により測定された各血清型の平均サッカライド含量は 「」」。 により測定された各血清型の平均サッカライド含量は 「」」。 により測定された各血清型の平均サッカライド含量は 「」」。 であった。ポリサッカライドと結合する CRM₁₉₇ のリジン残基の数について、原薬を酸加水分解した検体及び CRM₁₉₇ のアミノ酸分析により検討した結果、原薬における CRM₁₉₇ の修飾リジン残基数は 「」 個であった。また、セファロース CL4B カラム溶出画分について分子量分布を測定した結果、Kd 値が 「以下の溶出画分中に 「」 後を超えるポリサッカライド及び CRM₁₉₇ の溶出が認められた。原薬中の遊離 CRM₁₉₇ 及び遊離サッカライドはそれぞれ 「必未満及び 「一」 %であり、 「一」 %を超えるポリサッカライドが CRM₁₉₇ に結合していることが示された。

重要中間体(表2-2、表2-4、表2-5)については、以下の特性解析が実施された。

SDS-PAGE により CRM_{197} の分子量は $57\sim58$ kDa と推定された。トリプシンペプチドマップの結果、 CRM_{197} の一次構造にロット間の差異は認められなかった。 CRM_{197} の N-末端アミノ酸配列分析では推定される配列と一致し、アミノ酸組成分析(ポストカラム誘導体化法)及び質量分析(MALDI-TOF MS)では、それぞれ理論値と一致することが確認された。 CRM_{197} にジフテリア毒素活性(ADP リボシルトランスフェラーゼ活性)は認められなかった。

肺炎球菌ポリサッカライドについて、各血清型の核磁気共鳴スペクトルが確認された。 多角度レーザー光散乱分析により測定された各血清型の平均分子量は **Da** であった。

活性化ポリサッカライドについて、セファロース CL-4B カラム溶出画分の比色定量分析

が実施され、各血清型の分子量分布 %Kd)が確認された。各血清型の平均酸化度は であった。

5) 不純物

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(CRM₁₉₇ 及びポリサッカライド:スロットブロット法)、pH、遊離サッカライド、遊離たん白質、シアン化物、(血清型) 人は、アンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量(血清型) 及び(こ):フェノール硫酸法、血清型(及び(こ))以外:アントロン法)、サッカライド/たん白質比及び溶解たん白質含量が設定されている。

なお、サッカライド含量及びサッカライド/たん白質比の両試験は、希釈液(表 2-6、表 2-7)を用いて実施されるが、プロセス・バリデーションにおいて、サッカライド含量及びサッカライド/たん白質比に、無菌ろ過及び小分け操作による変動がないことが確認されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-10 のとおりである。

試験名 ロット数 保存条件 保存形態 実施期間 24~36 か月 ^{a)、b)} 長期保存試験 $4\sim6^{a)}$ 2∼8°C 25℃、60<u>%RH</u> 加速試験 $3\sim 4^{a)}$ 6か月 ポリエチレ 苛酷試験 日 a)) 及び ン製フレキ 18~48 か月 ^{a)、b)} 1 (温度サイクル) 日 ^{a)}) を サイクル実施後に 2~8℃ シブル容器 2~8℃、総照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射 5~20 目 a) 光安定性試験 1 エネルギー200W・hr/m²

表 2-10 原薬の主要な安定性試験

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製フレキシブル容器で $2\sim8^{\circ}$ に保存するとき、血清型 は 12 か月、血清型 及び は 18 か月、その他の血清型は 24 か月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ (0.5mL) あたり、13種類の血清型の肺炎球菌由来ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体を、ポリサッカライドとしてそれぞれ 2.2μg (血清型 6B 以外) 及び 4.4μg (血清型 6B) 含有する注射剤である。製剤には、リン酸アルミニウム、塩化ナトリウム、コハク酸及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。本剤は、イソプレン配合ですが、カールゴム製のチップキャップ付ガラス製シリンジに充てんされている。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は表 2-11 のとおりである。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各 工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-11 製剤の製造工程

	工程/重要工程	中間体/製剤	工程内管理試験
リン酸ア	容液及び 容液の調製 混合		
ルミニ	沈殿形成 上澄液除去 滅菌		バイオバーデン
ーウム	pH 調整		性状、pH、無菌、粒子径分布 含量
調製	充てん (→①へ)		無菌、含量
最終バ	コハク酸・塩化ナトリウム緩衝液の 調製及び投入 ポリソルベート 80・コハク酸・塩化 ナトリウム緩衝液の調製及び投入 13 種類の原薬を投入		コハク酸含量、塩化ナトリウ 含量
ルク	無菌ろ過		フィルター完全性 (ろ過前後) バイオバーデン
調製	①リン酸アルミニウムの攪拌		確認 (リン酸アルミニウム) [®] 容器完全性
	リン酸アルミニウムの投入	最終バルク ● C、 ● 日/ ● 日 ^{a)} 保存)	無菌
充て	充てん及び打栓		プランジャーゴム栓の打栓 置/栓ヘッドスペース ^{a)} 、充 ん質量、濁度
l h	検査試験、検査及び包装	製剤 (2~8℃、36か月保存)	外観検査外観検査、製剤の規格試験^{b)}

a) 製造所により異なる、b) 「4) 製剤の管理」の項参照

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の処方変更(ポリソルベート 80 追加)、製造施設の追加、製造工程(製造スケール、最終バルク調製用タンク、シリンジ充てん機等)の変更が行われた。品質に係る試験及び新旧処方製剤を用いた海外第Ⅲ相臨床試験(6096A1-009 試験、「4. 臨床に関する資料<提出された資料の概略>」表 4-1 参照)の結果より、変更前後の製剤は同等/同質であるとされた。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(CRM₁₉₇ 及びポリサッカライド:スロットブロット法)、pH、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、無菌、製剤均一性、総たん白質、結合たん白質、アルミニウム含量(誘導結合プラズマ発光分光法)ポリソルベート 80 含量及びポリサッカライド含量(定量的速度比濁法)が設定されている。なお、ポリソルベート 80 含量は、審査の過程で設定されたものである。また、ポリサッカライド含量試験において、各血清型の結合ポリサッカライドの量(リン酸アルミニウムに結合しているポリサッカライドの割合)が規格として追加された(「<審査の概略> (1)

製剤の管理|の項参照)。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 2-12 のとおりである。

我 2-12 — 我用 50 工 安 3									
試験名	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間					
長期保存試験	6	2~8℃、正立及び倒立		36 か月					
加速試験	6	25℃/60%RH、倒立		6 か月					
苛酷試験 (温度サイクル)	3	2~8℃ (4 日) 及び 25℃ / 60%RH (4 日) を 3 サイクル実施後に 2~8℃、倒立	ガラス製	24 か月 ^{a)}					
苛酷試験 (温度)	1	40℃、ランダム	シリンジ	28 日					
光安定性試験	1	2~8℃、総照度 153.6 万 lux·hr 及び総近紫外 放射エネルギー528W·hr/m²、水平		5 日					

表 2-12 製剤の主要な安定性試験

a) 試験継続中

製剤は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験(温度サイクル)において、経時的な変化は認められなかった。 苛酷試験(温度)では、血清型 のポリサッカライド含量が 日保存時に規格を逸脱し、 日まで減少傾向を示した。 製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製シリンジに充てんし、2~8 $^{\circ}$ で保存するとき、36 か月とされた。

(3) 標準物質

各血清型の原薬を、ポリサッカライド含量として ug/mL (血清型 以外)及びug/mL (血清型 となるよう希釈して調製され、C以下で保存される。リテスト期間及び更新基準が定められており、更新時の規格及び試験方法として、性状、pH、総たん白質量、ショ糖含量、コハク酸含量及びポリサッカライド含量が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び現在までの検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと考えている。なお、原薬及び重要中間体の管理方法については、一部確認中の事項があるため、審査報告(2)にまとめて記載する。

(1) 製剤の管理

本剤の免疫原性は、13 種類の原薬がそれぞれリン酸アルミニウムに吸着することにより補強されるとする旨の申請者の説明から、機構は、各血清型の「結合ポリサッカライドの量」(ポリサッカライド含量に対するリン酸アルミニウムに結合したポリサッカライド含量の割合(%))について、製剤の規格試験として管理することを検討するよう求めた。

申請者は以下の旨の回答をした。

原薬のリン酸アルミニウムへの結合は、原薬及びリン酸アルミニウムの表面電荷に基づく静電相互作用による吸着と考えられ、その程度は薬液の pH により変動する。本剤では、

pH の変動を少なくするためにコハク酸緩衝液を使用しており、さらに製剤の規格試験項目として pH 試験を設定している。ロット間の pH 変動が一定の範囲内に管理されていることから、原薬のリン酸アルミニウムへの吸着にも恒常性があると考え、「結合ポリサッカライドの量」を製剤の規格試験として設定しなかった。しかしながら、本剤の開発過程において、製剤の pH が規格に適合する場合であっても、「結合ポリサッカライドの量」が臨床試験に用いたロットの最小値の 50%に満たない事例が認められたことから、「結合ポリサッカライドの量」を製剤の規格試験であるポリサッカライド含量試験の規格に追加する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 新添加剤

製剤には、皮下注射において使用前例のない新添加剤であるコハク酸が使用されている。 コハク酸は医薬品添加物規格に適合しており、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、提出された資料より、今回の投与経路下での当該使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

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>

本剤の効力を裏付ける試験として、本剤、本剤と同量の抗原を含みポリソルベート 80 非添加の製剤(以下、13vPnC(-P80))、又は本剤と同量の抗原を含みポリソルベート 80 及びリン酸アルミニウム非添加の製剤(以下、13vPnC(-P80-Alum))を用いて免疫原性試験が実施された。また、安全性薬理試験として、13vPnC(-P80)を用いて中枢神経系、心血管系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) アルミニウムアジュバント添加による免疫原性への影響 (4.2.1.1.1: HT01-0021 試験)

ウサギ(雌 12 匹/群)に 13vPnC(-P80)、13vPnC(-P80-Alum)又は本剤と同量のリン酸アルミニウムを含むコハク酸塩緩衝液 0.5 mL が、筋肉内投与(2 週間隔、計 2 回)された(計 3 群 36 匹)。1 回目投与前及び 2 回目投与 2 週後に、各個体血清中の各血清型特異的 IgG 抗体価及び各個体からの一定量の血清を群ごとにプールしたもの(以下、プール血清)のオプソニン化貪食能による抗体価(以下、OPA 力価)が測定された。2 回目投与 2 週後の各血清型特異的 IgG の幾何平均抗体価(以下、IgG GMT)は、13vPnC(-P80)群が13vPnC(-P80-Alum)群に比べて、血清型 9V では有意に高く(p=0.022)、2.7 倍であった。その他の血清型では、13vPnC(-P80-Alum)群に比べ 13vPnC(-P80)群で高い傾

向($1.6\sim2.9$ 倍)が示された。また、2 回目投与 2 週後の OPA 力価は、血清型 1、14 及び 18C では 13vPnC(-P80)群と 13vPnC(-P80—Alum)群で同値であったが、その他の血清型では 13vPnC(-P80—Alum)群に比べ 13vPnC(-P80)群で高い傾向($2\sim4$ 倍)が示された。以上の結果から、申請者は、13vPnC に Alum を添加することで高い抗体産生誘導が期待できると説明している。

2) CRM₁₉₇ 結合の有無による免疫原性への影響 (4.2.1.1.2: HT01-0036 試験)

ウサギ (雌 10 匹/群) に、本剤と同様に各血清型肺炎球菌ポリサッカライド (以下、PS) とジフテリア変異毒素 (以下、CRM₁₉₇) の結合体を抗原として含む 13vPnC (-P80)、13vPnC (-P80) の PS と同量の遊離 PS を抗原として含む 13vPnPS (-P80) 又は 13vPnC (-P80) の PS と同量の遊離 PS と CRM₁₉₇ の混合物を抗原として含む 13vPnPS+CRM₁₉₇ (-P80) 0.5 mL が筋肉内投与 (2 週間隔、計 2 回) された (計 3 群 30 匹)。1 回目投与前及び 2 回目投与 2 週後に各個体血清中の各血清型特異的 IgG 抗体価及びプール血清の OPA 力価が測定された。2 回目投与 2 週後の IgG GMT は、全ての血清型で 13vPnPS (-P80) 群及び 13vPnPS+CRM₁₉₇ (-P80) 群に比べ、13vPnC (-P80) 群で高い傾向(14.2~1115.5 倍)が示された。1 回目投与前に対する 2 回目投与 2 週後の OPA 力価の比は、全ての血清型で 13vPnPS (-P80) 群及び 13vPnPS+CRM₁₉₇ (-P80) 群に比べ、13vPnC (-P80) 群に比べ、13vPnC (-P80) 群で高い傾向(2~64 倍)が示された。以上の結果から、申請者は、ポリサッカライドは CRM₁₉₇ と結合することで、高い抗体産生誘導が期待できると説明している。

3) ラット及びカニクイザルを用いた免疫原性の検討

本剤の免疫原性は、ラット、幼若ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験の一部として評価された。

①ラット 13 週間反復皮下投与試験(4.2.1.1.3:RPT-67933 試験)

ラット(雌雄各 18~20 匹/群)に本剤、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(以下、7vPnC)、生理食塩液、又はポリソルベート 80 及び本剤と同量のリン酸アルミニウムを含むコハク酸塩緩衝液 0.5 mL がそれぞれ皮下投与(2 週間隔、計 7 回)された(計 4 群 152 匹)。1 回目投与前、7 回目投与 2 日後及び 7 回目投与 4 週後に、本剤群では本剤に含まれる 13 血清型の各血清型特異的 IgG 抗体価が、それ以外の群では 7vPnC に含まれる 7 血清型の各血清型特異的 IgG 抗体価が、過定された。本剤群及び 7vPnC 群では、7 回目投与 2 日後及び 7 回目投与 4 週後の IgG GMT は全ての血清型で 1 回目投与前に比べ高い傾向(本剤群: 2.9~217.5倍、7vPnC 群: 41.0~1055.5 倍)が示された。

②幼若ラット 8 週間反復皮下投与試験(4.2.1.1.4:RPT-67917 試験)

出生後7日の幼若ラット(雌雄各40匹/群)に13vPnC(-P80)又は生理食塩液0.5 mL

(13vPnC (-P80) 及び生理食塩液ともに 1 回目のみ 0.15 mL) が皮下投与 (2 週間隔、計 5 回) された (計 2 群 160 匹)。そのうち、雌雄各 20 匹/群 (計 2 群 80 匹) について、2 回目 投与 2 日後及び 5 回目投与 2 日後に、各血清型特異的 IgG 抗体価が測定され、いずれの時点の IgG GMT も全ての血清型で、生理食塩液群より 13vPnC (-P80) 群で高い傾向 (1.3~134.2 倍) が示された。また、13vPnC (-P80) 群の IgG GMT は、全ての血清型で 2 回目 投与 2 日後に比べ 5 回目投与 2 日後で高い傾向 (1.3~29.0 倍) が示された。

③カニクイザル 13 週間反復皮下投与試験(4.2.1.1.5: RPT-67935 試験)

カニクイザル(雌雄各 6 匹/群)に 13vPnC(-P80)又は生理食塩液 0.5 mL が皮下投与(2 週間隔、計 7 回)された(計 2 群 24 匹)。1 回目投与前、7 回目投与 2 日後及び 7 回目投与 4 週後に各血清型特異的 IgG 抗体価が測定され、いずれの時点の 1 回目投与前に対する IgG GMT 比も全ての血清型で、生理食塩液群に比べ 13vPnC (-P80) 群で高い傾向($15.2\sim643.1$ 倍)が示された。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1: RPT-64576 試験)

ラット(雄8匹/群)に13vPnC(-P80)1.0 mL(体重換算で予定臨床用量の28.5倍以上) 又は生理食塩液1.0 mLが単回皮下投与された(計2群16匹)。投与前並びに投与1、4、25、49及び73時間後に、中枢神経系に及ぼす影響が機能観察総合評価法により評価された。試験期間を通じて13vPnC(-P80)投与に起因する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 (4.2.1.3.2: RPT-64577 試験)

ラット(雄8匹/群)に13vPnC(-P80)1.0 mL(体重換算で予定臨床用量の28.5 倍以上) 又は生理食塩液1.0 mLが単回皮下投与された(計2群16匹)。投与前並びに投与1、4、25、49及び73時間後に、呼吸数、1回換気量及び毎分換気量がプレスチモグラフィー法により測定された。試験期間を通じて13vPnC(-P80)投与に起因する呼吸数、1回換気量及び毎分換気量に及ぼす影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響(4.2.1.3.3: RPT-64578 試験)

カニクイザル(雌雄各 4 匹/群)に 13vPnC (-P80) 1.0 mL (体重換算で予定臨床用量の 2 倍以上) 又は生理食塩液 1.0 mL が単回皮下投与された (計 2 群 16 匹)。投与前 9 時点 (71、68、64、60、48、36、24、12 及び 0.25 時間前) 及び投与後 9 時点 (1、4、8、12、24、36、48、60 及び 71.75 時間後) において、動脈圧 (平均血圧、拡張期血圧、収縮期血圧及び脈圧)、心拍数及び心電図 (PR、RR、QRS、QT 及び QTc) がテレメトリー法により測定された。試験期間を通じて 13vPnC (-P80) 投与に起因する動脈圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床試験成績及び公表文献から、肺炎球菌に特異的な抗体の産生 誘導と肺炎球菌感染症に対する発症予防効果の関係につい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た。

脾摘ラットに血清型 6A の肺炎球菌ワクチン(以下、血清型 6A ワクチン)又は肺炎球菌 死菌を投与したところ、血清型 6A 特異的 IgG 抗体の産生が誘導された。当該ラットに、血 清型 6A の肺炎球菌を静脈内投与したところ、血清型 6A ワクチン又は肺炎球菌死菌を投与したラットの生存率はそれぞれ 67 又は 100%であった。一方、血清型 6A ワクチン又は肺炎球菌死菌をあらかじめ投与しなかったラットの生存率は 33%であった(J Infect Dis,160:66-75, 1989)。また、本剤を投与して各血清型特異的 IgG 抗体価の上昇が認められたアカゲザルの血清を新生仔ラットに投与し、血清型 1、3 又は 5 の肺炎球菌を腹腔内投与したところ、ほとんどのラットで血清中の肺炎球菌感染価は検出限界未満であった(Human Vaccines, 7:Suppl. 75-84, 2011)。以上の報告から、肺炎球菌に特異的な IgG 抗体が体内に存在する場合には、肺炎球菌の感染を抑制でき、肺炎球菌感染症に対する予防効果が期待できるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(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、本剤又は 13vPnC (-P80) を用いて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験(4.2.3.2.1: RPT-66951 試験、4.2.3.2.2: RPT-59901 試験、4.2.3.2.3: RPT-59900 試験)

本剤の急性毒性は、ラット、カニクイザル及び幼若ラットにおける反復皮下投与毒性試験の中で、初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。いずれの試験においても、初回投与後に本剤に起因した死亡及び一般状態の変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

①ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2.1:RPT-66951 試験)

ラット(雌雄各 20 匹/群)に本剤、7vPnC、本剤と同量のリン酸アルミニウムを含むコハ

ク酸塩緩衝液又は生理食塩液 0.5mL が背部の同一領域に皮下投与(2 週間隔、計 7 回)された(計 4 群 160 匹)。生理食塩液群以外の群の投与部位において、アルミニウムアジュバントに起因すると考えられる結節、肥厚及び硬化(Arch Dermatol, 120: 1318-1322, 1984)が認められ、病理組織学的検査による炎症像(皮下における急性から慢性の炎症)と矛盾はなかった。血液及び血液生化学的検査では、局所の炎症又は免疫応答に関連した検査値の変化が認められた。投与部位の炎症性変化には回復性が認められた。また、全身状態への影響はみられなかった。

本邦の2か月齢乳幼児(平均体重5.7kg)における予定臨床用量との体重換算による安全域は、10.2 倍(雄)以上及び19.2 倍(雌)以上と算出された。

②幼若ラット 8 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.2: RPT-59901 試験)

出生後7日の幼若ラット(雌雄各40匹/群)に13vPnC(-P80)又は生理食塩液0.5mL(13vPnC(-P80)及び生理食塩液ともに1回目のみ0.15mL)が皮下投与(2週間隔、計5回)された(計2群160匹)。13vPnC(-P80)群の投与部位において、アルミニウムアジュバントに起因すると考えられる結節、浮腫、紅斑等が認められ、病理組織学的検査による炎症像(皮下における炎症及び変性・壊死)と矛盾はなかった。血液及び血液生化学的検査では、13vPnC(-P80)投与に関連した変化は認められなかった。また、全身状態への影響はみられなかった。なお、本試験では回復期間は設けられていない。

本邦の2か月齢乳幼児における予定臨床用量との体重換算による安全域は、14.5倍(雄)以上及び24.2倍(雌)以上と算出された。

③カニクイザル 13 週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2.3: RPT-59900 試験)

カニクイザル(雌雄各 6 匹/群)に 13vPnC (-P80) 又は生理食塩液 0.5mL が皮下投与 (2 週間隔、計 7 回) された (計 2 群 24 匹)。13vPnC (-P80) 群の投与部位において、アルミニウムアジュバントに起因すると考えられる暗色化、腫脹、結節及び肥厚が認められ、病理組織学検査による炎症像(皮下における血管内皮細胞、好酸球及びマクロファージによる亜急性から慢性の炎症並びに筋層における当該細胞の浸潤)と矛盾はなかった。病理組織学検査では、腋窩リンパ節に片側性のマクロファージの集簇がみられた。血液及び血液生化学的検査では、13vPnC (-P80) 投与に関連した変化は認められなかった。投与部位の炎症性変化には回復性が認められた。また、全身状態への影響はみられなかった。

本邦の2か月齢乳幼児における予定臨床用量との体重換算による安全域は、2.0倍(雄)以上及び2.7倍(雌)以上と算出された。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験(4.2.3.5.1: RPT-72513 試験)

ウサギ(雌 50 匹/群)に本剤、本剤と同量のリン酸アルミニウムを含むコハク酸塩緩衝液又は生理食塩液 0.5 mL が筋肉内投与(交配 17 日前、交配 3 日前、妊娠 10 日目及び妊娠 24 日目、計 4 回)された(計 3 群 150 匹)。いずれの投与群においても投与に関連した母動物の死亡はみられず、一般症状および剖検所見にも異常は認められなかった。また体重、体重増加量、摂餌量、交尾率、妊娠率及び妊娠子宮重量にも投与の影響は認められなかった。各群半数の帝王切開例では、いずれの群とも黄体数、子宮着床数、同腹児数、胚・胎児死亡、生存胎児の性比、体重、外表、内臓、骨格検査結果及び胎盤の外観に異常は認められなかった。また各群半数の自然分娩例では、いずれの群とも妊娠期間、子宮着床痕数、分娩・哺育状況、同腹児数(出生時及び生後 21 日目)、出生児の死亡の有無、発育及び脾臓・胸腺重量に異常は認められなかった。なお、本剤投与群においては、母動物および次世代動物の両方で、本剤に含まれる各血清型に対する抗体価の上昇が確認されている。

<審査の概略>

(1) ポリソルベート80の有無が毒性評価に与える影響について

幼若ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験(RPT-59901 試験、RPT-59900 試験)においては、製造販売予定製剤である本剤とは異なるポリソルベート 80 非添加の 13vPnC(-P80)が用いられている。機構は、13vPnC(-P80)を用いたことによる毒性評価への影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

ラット又はマウスに、ポリソルベート 80 を 1,000 mg/kg まで 13 週間以上混餌投与した場合でも標的臓器毒性は認められていない (J Nutr, 61: 149-166, 1957、J Nutr, 60: 367-390, 1956、J Nutr, 60: 489-505, 1956、Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 415: 1-225, 1992)。また、本剤のポリソルベート 80 含量は本邦における皮下接種での使用前例量を大きく下回っており、当該含量によって毒性変化が引き起こされる可能性は極めて低いと考える。実際に、本剤を用いたラット反復皮下投与毒性試験(RPT-66951 試験)においても、全身状態への影響はみられておらず、投与部位の炎症変化もアルミニウムアジュバントによるものと考えられる(Arch Dermatol, 120: 1318-1322, 1984)。以上より、13vPnC(-P80)を用いたことによる毒性評価への影響を考慮する必要はなく、13vPnC(-P80)を用いた試験成績から、本剤の毒性を評価することは可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 局所刺激累積性評価について

機構は、ラット反復皮下投与毒性試験(RPT-66951 試験)において、背部の同一領域に2週間隔で計7回皮下投与した際の所見から、本剤の局所刺激累積性について問題はないものと判断した。

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、8つの臨床試験成績が提出された。また、参 考資料として、13の臨床試験成績が提出された。概要を表 4-1 に示す。

表 4-1 臨床試験の概略

	A=14.E	++ + 1 +					<u> </u>	口叶块径户。
相	試験 名	実施 国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	同時接種ワク チン
評価	資料							
Ш	6096A 1- 3024	日本	無作為化 二重盲検	健康乳幼児	本剤+DPT 群:183 例 7vPnC+DPT 群: 184 例 DPT 群:184 例	皮下 0.5mL	本剤+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群:本剤又は 7vPnC 並びに DPT を生後 3~6 か月時に 1 回目、各 4~8 週の間隔で 2 回目及び 3 回目接種(初回免疫) 本剤又は 7vPnC 並びに DPT を生後 12~15 か月時に 4 回目接種(追加免疫) DPT 単独群: DPT を生後 3~6 か月時に 1 回目、各 4~8 週の間隔で 2 回目及び 3 回目接種し、7vPnC を DPT3 回目接種後 28~42 日の間隔を空けて 1 回目及び 2 回目接種(初回免疫) DPT を生後 12~15 か月時に 4回目接種し、7vPnCを DPT4回目接種後 28~42 日の間隔を空けて 3 回目接種(追加免疫)	場合 Hib の同時接種が可能
Ш	6096A 1- 004	米国	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC (-P80) 群:334 例 7vPnC 群:332 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各42~70日の間隔で2回目及び3回目接種(初回免疫) 生後12~15か月(生後365~455日)時に4回目接種(追加免疫)	Hib、MMR-水
Ш	6096A 1- 008	フランス	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC(-P80) 群:304例 7vPnC群:309例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各28~42日の間隔で2回目及び3回目接種(初回免疫) 生後12か月(生後335~395日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-IPV
Ш	6096A 1- 009	ポー ラン ド	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	本剤群: 250 例 13vPnC(-P80) 群: 250 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各28~42日の間隔で2回目及び3回目接種(初回免疫) 生後12か月(生後366~425日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-IPV、 HBV、MMR
Ш	6096A 1- 3005	米国	無作為化二重盲検	健康乳 幼児	本剤 (パイロット スケールロット1) 群: 489 例 本剤 (パイロット スケールロット2) 群: 488 例 本剤 (製造スケー ルロット) 群: 489 例 7vPnC 群: 246 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、42~70日の間隔で2回目、42~70日の間隔かつ生後24週以降で3回目接種(初回免疫) 生後12か月(生後335~395日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-IPV、 Hib、MMR 又は MMR-水痘、 HAV
Ш	6096A 1- 3003	日本	非盲検	健康乳 幼児	本剤群: 193 例	皮下 0.5mL	生後 2~6 か月時に 1 回目、各 28 日以上の間隔で 2 回目及び 3 回目接種(初回免疫) 生後 12~15 か月(3 回目接種から 60 日以上の間隔を空ける)時に 4 回目接種(追加免疫)	
Ш	6096A 1- 3002	ポーランド	非盲検	肺菌型チ接健水合ク未の小り	13vPnC(-P80) 第 1 群: 90 例 第 2 群: 112 例 第 3 群: 153 例	筋肉内 0.5mL	第1群(3回接種):生後7~12か月時に1回目、28~42日の間隔で2回目、生後12~16か月(2回目接種から28日以上の間隔を空ける)時に3回目接種第2群(2回接種):生後12~24か月時に1回目、56~70日の間隔で2回目接種第3群(1回接種):生後24~72か月時に1回目接種	なし
Ш	6096A 1- 3011	米国	非盲検	肺菌型チ接健 球合ク既の小	本剤 第1群:302例 第2群:300例	筋肉内 0.5mL	第1群(2回接種):生後15か月~2歳時に1回目、56日~70日の間隔を空けて2回目接種第2群(1回接種):2~5歳時に1回目接種	希望する定期 接種ワクチン の同時接種が 可能

相	試験 名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	同時接種ワク チン
参考	資料							
I / II	6096A 1- 003	米国	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC(-P80) 群:146 例 7vPnC 群:151 例	筋肉内 0.5mL	Stage 1: 生後 2 か月 (生後 42~98 日) 時に 1 回目、各42~70 日の間隔を空けて 2 回目及び 3 回目接種 (初回免疫) Stage 2: 生後 12~15 か月時に 4 回目接種 (追加免疫)	DPT-HBV-IPV、 Hib
Ш	6096A 1- 006	ドイツ	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC(-P80) 群:301 例 7vPnC 群:303 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後56~112日)時に1回目、各2856~8442日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫) 生後11~12か月(生後335~395日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-HBV-I PV
Ш	6096A 1- 007	英国	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC(-P80) 群:139 例 7vPnC 群:139 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、56~84日の間隔を空けて2回目接種(初回免疫) 生後12か月(生後335~395日)時に3回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-IPV、 髄膜炎菌 C 群、 Hib-髄膜炎菌 C 群
П	6096A 1- 010	韓国	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	本剤群:91 例 7vPnC 群:89 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日) 時に1回目、各42~70日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫) 生後12か月(生後365~395日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT、IPV、Hib、 HBV
Ш	6096A 1- 011	インド	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC (-P80) 群:354 例 7vPnC 群:355 例	筋肉内 0.5mL	生後6週(生後42~72日)時に1回目、各28~42日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後12か月(生後365~455日)時に4回目接種(追加免疫)	DTP-Hib-HBV、 OPV
Ш	6096A 1- 500	イタ リア	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	13vPnC (-P80) 群:303 例 7vPnC 群:303 例	筋肉内 0.5mL	生後3か月(生後75~105日)時に1回目、42~70日の間隔を空けて2回目接種(初回免疫) 生後11か月(生後335~380日)時に3回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-HBV-I PV
Ш	6096A 1- 501	スペイン	無作為化二重盲検	健康乳幼児	13vPnC(-P80) 群:315 例 7vPnC 群:304 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各42~70日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後15か月(生後425~485日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-HBV-I PV 、髄膜炎菌 C 群、 MMR、 DPT-IPV-Hib、 Hib
Ш	6096A 1- 3000	ポーランド	無作為化二重盲検	健康乳幼児	本剤(製造スケー ルロット)群:135 例 本剤(パイロット スケールロット) 群:134例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各28~42日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後12か月(生後366~425日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-IPV、 HBV、MMR
Ш	6096A 1- 3004	台湾	無作為化 二重盲検	健康乳 幼児	本剤群: 84 例 7vPnC 群: 84 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各42~70日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後15か月(生後425~485日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT、IPV、Hib、 DPT-IPV-Hib-H BV
Ш	6096A 1- 3007	スペイン	無作為化二重盲検	健康乳幼児	13vPnC(-P80) 群:218 例 7vPnC 群:226 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各42~70日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後15か月(生後425~485日)時に4回目接種(追加免疫)	DPT-Hib-HBV-I PV、髄膜炎菌 C 群、 DPT-IPV-Hib、 MMR
Ш	6096A 1- 3008	カナダ	無作為化二重盲検	健康乳幼児	本剤群:300 例 7vPnC 群:303 例	筋肉内 0.5mL	生後2か月(生後42~98日)時に1回目、各42~70日の間隔を空けて2回目及び3回目接種(初回免疫)生後12か月(生後365~395日)時に4回目接種(追加免疫)	髄膜炎菌 C 群、 DPT-Hib-IPV、 MMR、水痘
Ι	6096A 1- 002	米国	無作為化 非盲検	18~50 歳の健 康成人	13vPnC(-P80) 群:15例 23vPS 群:15例	筋肉内 0.5mL	単回	なし
Ι	6117K 1-001	米国	無作為化 非盲検	20~50 歳の健 康日本 人成人	13vPnC(-P80) 群:16 例 23vPS 群:15 例	皮下 0.5mL	単回	なし

なお、試験 6096A1-●●は、●●試験と表記する。

表 4-2 ワクチン名の略号一覧

7vPnC	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
本剤(13vPnC)	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
13vPnC (-P80)	処方にポリソルベート 80 を含まない 13vPnC
23vPS	肺炎球菌ワクチン
DPT	百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
HAV	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン
HBV	沈降B型肝炎ワクチン
Hib	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)
IPV	不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)
OPV	経口生ポリオワクチン
MMR	乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験(5.3.5.2-1:3003試験、実施期間2007年9月~2009年3月)

生後 2~6 か月の健康乳幼児を対象(目標被験者数:165 例)に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、国内の25 施設で実施された。用法・用量は、本剤0.5mLを、28 日以上の間隔で3回(初回免疫)皮下接種し、3回目の接種から60日以上の間隔をあけて生後12~15 か月に1回(追加免疫)皮下接種することとされた。

本試験には193 例が組み入れられ、全例が「初回免疫の安全性集団」に、4回目の接種を受けた185 例が「追加免疫の安全性集団」に設定された。また、組み入れられた193 例のうち、初回免疫時に規定の採血時期を逸脱した例等の17 例を除く176 例が「初回免疫の評価可能免疫原性集団」に、4回目の接種を受けた185 例のうち、追加免疫時に規定の採血時期を逸脱した例等の7 例を除く178 例が「追加免疫の評価可能免疫原性集団」に設定された。なお、いずれも免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、本剤の1回接種前、3回接種後(初回免疫後)、4回接種前及び4回接種後(追加免疫後)に、13 肺炎球菌血清型(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)に対するIgG 抗体濃度(以下、各血清型IgG 抗体濃度)が測定された。

主要評価項目は、本剤 3 回接種後の各血清型 IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上に達した被験者の割合(以下、IgG 抗体保有率) とされた。本剤 3 回接種後及び 4 回接種後における IgG 抗体保有率及び各血清型の IgG 幾何平均抗体濃度(以下、IgG GMC)は、表 4-3 のとおりであった。なお、以降、本剤及び 7νPnC いずれにも含まれる血清型を 7 共通血清型、本剤のみに含まれる血清型を 6 追加血清型とする。

表 4-3 IgG 抗体保有率及び IgG GMC (評価可能免疫原性集団 a))

		IgG 抗	体保有率		IgG GMC		
		· ·			GMC		
		n/N (%)	[95%信頼区間]	N	[95%信頼区間]		
	7 共通	通血清型					
	4	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	6.76[6.02, 7.59]		
	6B	173/176 (98.3)	[95.1, 99.6]	176	4.77[4.07, 5.59]		
	9V	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	3.39[3.03, 3.78]		
	14	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	14.69[13.26, 16.26]		
	18C	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	3.68[3.27, 4.14]		
	19F	171/176 (97.2)	[93.5, 99. 1]	176	5.71[4.90, 6.65]		
3回接種後	23F	171/175 (97.7)	[94.3, 99.4]	175	2.57[2.21, 3.00]		
	6 追力	1血清型					
	1	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	5.11[4.48, 5.82]		
	3	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	2.87[2.55, 3.24]		
	5	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	3.85[3.42, 4.33]		
	6A	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	3.77[3.35, 4.25]		
	7F	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	5.78[5.19, 6.45]		
	19A	176/176 (100)	[97.9, 100.0]	176	6.97[6.25, 7.77]		
	7 共通	通血清型					
	4	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	9.70[8.43, 11.17]		
	6B	177/177 (100)	[97.9, 100.0]	177	14.61[12.52, 17.05]		
	9V	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	4.49[4.00, 5.06]		
	14	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	16.33[14.49, 18.41]		
	18C	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	6.09[5.34, 6.95]		
	19F	176/178 (98.9)	[96.0, 99.9]	178	12.20[10.37, 14.35]		
4 回接種後	23F	176/178 (98.9)	[96.0, 99.9]	178	6.55[5.53, 7.75]		
	6 追力	1血清型					
	1	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	9.85[8.62, 11.27]		
	3	177/178 (99.4)	[96.9, 100.0]	178	2.06[1.83, 2.32]		
	5	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	7.31[6.52, 8.20]		
	6A	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	11.03[9.69, 12.55]		
	7F	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	8.31[7.39, 9.35]		
	19A	178/178 (100)	[97.9, 100.0]	178	15.97[14.07, 18.13]		

N:解析対象例数、n: IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上であった被験者数

網掛け:主要評価項目の結果

表 4-4 各回接種後 7 日間に発現した局所及び全身反応 a) (安全性集団 b)

				- 二八八四 /
		初回免疫		追加免疫
	1 回接種後	2回接種後	3 回接種後	4 回接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	139/186 (74.7)	136/180 (75.6)	123/174 (70.7)	122/170 (71.8)
圧痛	22/165 (13.3)	31/156 (19.9)	21/147 (14.3)	26/143 (18.2)
腫脹	83/176 (47.2)	93/173 (53.8)	89/165 (53.9)	93/163 (57.1)
発赤	138/186 (74.2)	134/180 (74.4)	116/171 (67.8)	113/166 (68.1)
全身反応	119/182 (65.4)	114/177 (64.4)	93/162 (57.4)	106/160 (66.3)
発熱 °)	56/170 (32.9)	54/163 (33.1)	62/154 (40.3)	76/150 (50.7)
食欲減退	19/163 (11.7)	26/158 (16.5)	14/144 (9.7)	25/138 (18.1)
易刺激性	52/170 (30.6)	60/166 (36.1)	35/149 (23.5)	37/140 (26.4)
睡眠増加	71/175 (40.6)	47/160 (29.4)	34/153 (22.2)	34/139 (24.5)
睡眠減少	36/169 (21.3)	37/160 (23.1)	23/145 (15.9)	17/138 (12.3)
蕁麻疹	2/160 (1.3)	2/152 (1.3)	1/143 (0.7)	0/132 (0)

N:局所又は全身反応が、少なくとも 1 日「あり」と報告された被験者数及び全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される

n:発現例数

- a) 局所及び全身反応は全て副反応として収集された b) 1~3 回接種後は過加免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた
- c) 腋窩温で 37.5℃以上の発熱

a) 3 回接種後は初回免疫の評価可能免疫原性集団、4 回接種後は追加免疫の評価可能免疫原性 集団が解析対象とされた

安全性について、本剤各回接種後 7 日目までに発現した局所反応(圧痛、腫脹、発赤) 及び全身反応(発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少、蕁麻疹)は全て副反応 として収集された(表 4-4)。また、治療又は予防のための解熱剤使用を表 4-5 に示す。

表 4-5 治療又は予防のための解熱剤使用 (安全性集団 a)

		追加免疫		
	1回接種後	2 回接種後	3 回接種後	4 回接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
治療のための解熱剤使用	3/160 (1.9)	10/153 (6.5)	8/145 (5.5)	11/135 (8.1)
予防のための解熱剤使用	1/160 (0.6)	5/153 (3.3)	3/144 (2.1)	4/134 (3.0)

N:解熱剤使用が、少なくとも1日「あり」と報告された被験者数及び全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される

表 4-4 に示した局所反応及び全身反応を除き、同意取得日から 3 回接種後(初回免疫後) 28~42 日目までの期間又は 4 回接種日から 4 回接種後(追加免疫後) 28~42 日目までの期間に発現した全有害事象の発現割合は、初回免疫で 92.2%(178/193 例)、追加免疫で 71.4%(132/185 例)であった。そのうち、5%以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-6 に示す。

表 4-6 5%以上に認められた有害事象及びその副反応 (安全性集団 a)

<u> </u>		/ 24010	20/// 0	ての副及心(女主任来団)					
	初]回免疫	(N=193))	追加免疫(N=185)				
	有害	事象	副反	反応	有害	事象	副反応		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
上気道感染	77	39.9	2	1.0	42	22.7	3	1.6	
鼻咽頭炎	41	21.2	3	1.6	15	8.1	0	0	
下痢	32	16.6	10	5.2	12	6.5	1	0.5	
おむつ皮膚炎	27	14.0	0	0	4	2.2	0	0	
突発性発疹	25	13.0	1	0.5	7	3.8	0	0	
気管支炎	24	12.4	1	0.5	12	6.5	0	0	
湿疹	24	12.4	2	1.0	10	5.4	1	0.5	
注射部位紅斑	21	10.9	21	10.9	18	9.7	18	9.7	
胃腸炎	19	9.8	3	1.6	5	2.7	0	0	
結膜炎	16	8.3	0	0	8	4.3	0	0	
注射部位硬結	16	8.3	16	8.3	2	1.1	2	1.1	
発疹	14	7.3	2	1.0	1	0.5	0	0	
鼻漏	13	6.7	0	0	8	4.3	1	0.5	
喘息	11	5.7	1	0.5	7	3.8	0	0	
中耳炎	5	2.6	0	0	10	5.4	0	0	

N:解析対象例数、n:発現例数

同意取得日から4回接種後28~42日目までの期間に、重篤な有害事象は22例30件(RS ウイルス肺炎3件、細気管支炎、突発性発疹、胃腸炎、熱性痙攣、百日咳、喘息、肺炎各2件、尿路感染、ブドウ球菌性蜂巣炎、ブドウ球菌性敗血症、アデノウイルス感染、上気道感染、RS ウイルス細気管支炎、感染性腸炎、ロタウイルス感染、蕁麻疹、気管支炎、硬膜下血腫、嘔吐、RS ウイルス感染各1件)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は3例(熱性痙攣2例、注射部位腫脹1例)認めら

n:使用例数

a) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

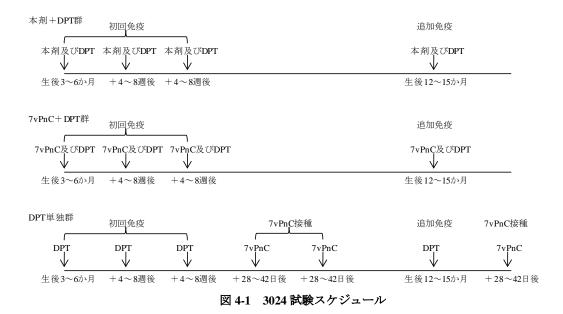
a) 初回免疫後は初回免疫の安全性集団、追加免疫後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

れたが、死亡例は認められなかった。

(2) 国内第Ⅲ相臨床試験(5.3.5.1-1:3024試験、実施期間2010年9月~2011年11月)

生後 3~6 か月の健康乳幼児を対象(目標被験者数:本剤+DPT 群 178 例、7vPnC+DPT 群 178 例、DPT 単独群 178 例、合計 534 例)に、本剤と DPT を同時接種した際の 13 肺炎球菌血清型に対する免疫原性が、7vPnC と DPT を同時接種した際の免疫原性に対して劣らないことを検証することを目的として、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 施設で実施された。なお、本試験では、本剤と DPT を同時接種した際の DPT 抗原に対する免疫原性と DPT 単独群における免疫原性との類似性についても検討がなされ、DPT 単独群については非盲検とされた。

用法・用量(図 4-1) は、本剤+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群では、本剤又は 7vPnC 0.5mL (左腕) と DPT 0.5mL (右腕) を、4~8 週間隔で 3 回(初回免疫) 皮下接種し、生後 12~15 か月に 1 回(追加免疫) 皮下接種することとされた。DPT 単独群では、DPT 0.5mL を、4~8 週間隔で 3 回(初回免疫) 皮下接種し、DPT の 3 回目接種から 28~42 日後に 7vPnC を 28~42 日間隔で 2 回皮下接種後、生後 12~15 か月に DPT の 4 回目(追加免疫)の皮下接種を行い、DPT4 回目接種から 28~42 日後に 7vPnC の 3 回目を皮下接種することとされた。



本試験には 551 例(本剤+DPT 群 183 例、7vPnC+DPT 群 184 例、DPT 単独群 184 例)が組み入れられ、治験薬接種を受けなかった 2 例を除く 549 例(本剤+DPT 群 183 例、7vPnC+DPT 群 183 例、DPT 単独群 183 例)が「初回免疫の安全性集団」に、4 回目の接種を受けた 493 例(本剤+DPT 群 162 例、7vPnC+DPT 群 162 例、DPT 単独群 169 例)が「追加免疫の安全性集団」に設定された。また、組み入れられた 551 例のうち、初回免疫時の抗体価測定結果がない例等の 23 例を除く 528 例(本剤+DPT 群 177 例、7vPnC+DPT 群 176

例、DPT 単独群 175 例)が「初回免疫の評価可能免疫原性集団」に、4 回目の接種を受けた 493 例のうち、追加免疫時に規定の採血時期を逸脱した例等の 17 例を除く 476 例(本剤+DPT 群 158 例、7vPnC+DPT 群 155 例、DPT 単独群 163 例)が「追加免疫の評価可能免疫原性集団」に設定された。なお、「初回免疫の評価可能免疫原性集団」が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+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群では、1 回接種前、3 回接種後(初回免疫後)、4 回接種前及び 4 回接種後(追加免疫後)に各血清型 IgG 抗体濃度並びにジフテリア、破傷風毒素、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)抗体濃度が測定された。また、DPT 単独群では、DPT1 回接種前、DPT3 回接種後(初回免疫後)、DPT4 回接種前及び DPT4 回接種後(追加免疫後)にジフテリア、破傷風毒素、PT 及び FHA 抗体濃度が測定された。

主要評価項目は、治験薬3回接種後における7共通血清型のIgG 抗体保有率及びIgG GMC 比並びに6追加血清型のIgG 抗体保有率とされた。なお、IgG 抗体保有率の差についての非 劣性の許容限界値は-10%、IgG GMC 比についての非劣性の許容限界値は0.5 とされた。また、6追加血清型については、7共通血清型における7vPnC+DPT 群のうち最も低いIgG 抗体保有率であった血清型の結果と本剤+DPT 群の結果を比較することとされた。加えて、DPT3回接種後におけるジフテリア毒素、破傷風毒素、PT及びFHAに対する抗体保有率(抗体濃度が事前に規定した値(ジフテリア毒素:0.1 IU/mL、破傷風毒素:0.01 IU/mL、PT:5 EU/mL、FHA:5 EU/mL)に達した被験者の割合)も主要評価項目とされた。

本剤の免疫原性に係る検討結果は、表 4-7 のとおりであった。なお、6 追加血清型の IgG 抗体保有率の検討は、7vPnC+DPT 群で7 共通血清型のうち最も低い IgG 抗体保有率であった血清型 19F との比較が行われた。検討結果から、3 回接種後の IgG 抗体保有率の差及び IgG GMC 比の95%信頼区間の下限値は、いずれの血清型も事前に規定された非劣性限界値である-10%及び0.5 を上回っていた。

表 4-7 IgG 抗体保有率及び IgG GMC (評価可能免疫原性集団 a))

			IgG 抗体保有率		IgG GMC				
		本剤+DPT 群 7vPnC+DPT		差		本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群		以「050/ / / / / / / / / / / / / / / / / / /
		n/N (%)	n/N (%)	[95%信頼区	N	GMC[95%信頼区	N	GMC[95%信頼区	比 [95%信頼区 間]
		II/IN (70)	II/IN (70)	間]	IN	間]	IN	間]	[F]]
	7 共ì	通血清型							
	4	174/174 (100)	176/176 (100)	0 [-2.2, 2.1]	174	9.40[8.48, 10.41]	176	11.54[10.51, 12.67]	0.81 [0.71, 0.94]
	6B	173/177 (97.7)	175/176 (99.4)	-1.7 [-5.2, 1.1]	177	4.50[3.90, 5.21]	176	5.71[4.93, 6.63]	0.79 [0.64, 0.97]
	9V	175/175 (100)	176/176 (100)	0 [-2.1, 2.1]	175	5.04[4.52, 5.62]	176	6.80[6.15, 7.52]	0.74 [0.64, 0.86]
	14	176/176 (100)	176/176 (100)	0 [-2.1, 2.1]	176	13.86[12.16, 15.80]	176		0.83 [0.70, 0.98]
	18C	176/176 (100)	174/174 (100)	0 [-2.1, 2.2]	176	5.30[4.75, 5.91]	174	7.26[6.53, 8.08]	0.73 [0.63, 0.85]
3 回接	19F	175/177 (98.9)	169/175 (96.6)	2.3 [-1.1, 6.3]	177	7.37[6.43, 8.46]	175	8.38[7.17, 9.80]	0.88 [0.72, 1.08]
種後	23F	172/176 (97.7)	172/175 (98.3)	-0.6 [-4.2, 2.9]	176	3.64[3.16, 4.19]	175	4.53[3.96, 5.18]	0.80 [0.66, 0.98]
1里1久	6 追加	加血清型 ^{b)}							
	1	176/176 (100)		3.4 [0.9, 7.3]	176	8.14[7.23, 9.18]			1.80 [1.50, 2.15]
	3	176/177 (99.4)		2.9 [-0.2, 6.7]	177	4.90[4.43, 5.42]		<23F> 4.53[3.96, 5.18]	1.08 [0.92, 1.28]
	5	176/177 (99.4)	<19F>	2.9 [-0.2, 6.7]	177	4.64[4.14, 5.20]	175		1.03 [0.86, 1.22]
	6A	174/177 (98.3)	169/175 (96.6)	1.7 [-1.9, 5.8]	177	4.71[4.15, 5.34]			1.04 [0.87, 1.25]
	7F	176/176 (100)		3.4 [0.9, 7.3]	176	8.26[7.45, 9.17]			1.83 [1.54, 2.16]
	19A	177/177 (100)		3.4 [1.0, 7.3]	177	8.56[7.67, 9.56]			1.89 [1.59, 2.25]
	7 共社	通血清型							
	4	158/158 (100)	154/154 (100)	0 [-2.4, 2.4]	158	15.34[13.23, 17.79]	154	16.35[14.19, 18.83]	0.94 [0.77, 1.15]
	6B	157/157 (100)	153/153 (100)	0 [-2.4, 2.4]	157	17.05[14.47, 20.08]	153	13.91[11.93, 16.21]	1.23 [0.98, 1.53]
	9V	158/158 (100)	153/153 (100)	0 [-2.4, 2.4]	158	7.00[6.11, 8.03]	153	8.64[7.54, 9.89]	0.81 [0.67, 0.98]
	14	157/157 (100)	152/152 (100)	0 [-2.4, 2.4]	157	19.70[17.69, 21.93]	152	20.69[18.25, 23.47]	0.95 [0.81, 1.12]
	18C	158/158 (100)	151/151 (100)	0 [-2.4, 2.4]	158	8.10[6.94, 9.47]	151	9.88[8.64, 11.30]	0.82 [0.67, 1.01]
4 回接		156/158 (98.7)	153/154 (99.4)	-0.6 [-3.9, 2.4]	158	16.73[14.20, 19.71]	154	9.55[8.11, 11.26]	1.75 [1.39, 2.21]
種後	23F	157/157 (100)	153/153 (100)	0 [-2.4, 2.4]	157	8.64[7.46, 10.01]	153	10.00[8.61, 11.62]	0.86 [0.70, 1.07]
1里1久	6 追加	加血清型 ^{b)}							
	1	155/156 (99.4)		0 [-2.9, 3.0]	156	13.96[11.94, 16.31]			1.62 [1.31, 1.99]
1	3	157/158 (99.4)		0 [-2.9, 3.0]	158	2.48[2.17, 2.85]			0.29 [0.24, 0.35]
	5	158/158 (100)	<19F>	0.6 [-1.7, 3.6]	158	11.10[9.83, 12.53]	153	<9V>	1.28 [1.07, 1.54]
	6A	157/157 (100)	153/154 (99.4)	0.6 [-1.7, 3.6]	157	15.17[13.31, 17.30]	133	8.64[7.54, 9.89]	1.76 [1.46, 2.12]
	7F	158/158 (100)		0.6 [-1.7, 3.6]	158	10.90[9.54, 12.45]			1.26 [1.04, 1.52]
	19A	158/158 (100)		0.6 [-1.7, 3.6]	158	16.02[14.07, 18.25]			1.85 [1.54, 2.24]

- N:解析対象例数、n:IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上であった被験者数 a) 3 回接種後は初回免疫の評価可能免疫原性集団、4 回接種後は追加免疫の評価可能免疫原性集団が解析対象とされた b) 7γPnC+DPT 群の値は、7 共通血清型の値のうち最も低い値を用いることとされた

網掛け:主要評価項目の結果

DPT の免疫原性に係る検討結果は、表 4-8 のとおりであった。

表 4-8 DPT 抗原に対する抗体保有率及び IgG GMC (評価可能初回免疫原性集団 a)

	DPT 抗原		抗体保有率		IgG GMC									
		本剤+DPT群	DPT 単独群	差[95%信頼区		本剤+DPT 群		DPT 単独群	比					
		n/N (%)	n/N (%)	間]	N	GMC [95%信頼区間]	N	GMC [95%信頼区間]	[95%信頼区間]					
	ジフテリア	176/177 (99.4)	175/175 (100)	-0.6 [-3.1, 1.6]	177	1.03 [0.94, 1.12]	175	0.93 [0.86, 1.02]	1.10 [0.97, 1.24]					
3回接	破傷風	177/177 (100)	175/175 (100)	0 [-2.1, 2.2]	177	1.50 [1.31, 1.70]	175	1.66 [1.50, 1.83]	0.90 [0.77, 1.06]					
種後	PT	176/177 (99.4)	175/175 (100)	-0.6 [-3.1, 1.6]	177	66.12 [60.45, 72.32]	175	67.64 [62.87, 72.78]	0.98 [0.87, 1.10]					
	FHA	176/177 (99.4)	175/175 (100)	-0.6 [-3.1, 1.6]	177	62.30 [56.59, 68.59]	175	67.48 [61.64, 73.86]	0.92 [0.81, 1.05]					
	ジフテリア	157/157 (100)	163/163 (100)	0 [-2.4, 2.3]	157	2.65 [2.43, 2.90]	163	2.63 [2.39, 2.91]	1.01 [0.88, 1.15]					
4 回接	破傷風	157/157 (100)	163/163 (100)	0 [-2.4, 2.3]	157	2.90 [2.56, 3.28]	163	2.89 [2.58, 3.25]	1.00 [0.85, 1.19]					
種後	PT	157/157 (100)	163/163 (100)	0 [-2.4, 2.3]	157	144.46 [130.68, 159.68]	163	150.21 [136.20, 165.65]	0.96 [0.84, 1.11]					
	FHA	157/157 (100)	163/163 (100)	0 [-2.4, 2.3]	157	143.68 [130.94, 157.66]	163	180.31[163.12, 199.32]	0.80 [0.70, 0.91]					

N:解析対象例数、n:事前に規定した抗体濃度に達した被験者数

a) 3 回接種後は初回免疫の評価可能免疫原性集団、4 回接種後は追加免疫の評価可能免疫原性集団が解析対象とされた

網掛け:主要評価項目の結果

表 4-9 各回接種後 7 日間に発現した局所及び全身反応 a) (安全性集団 b)

			±0 1012		T 77 // // // /	(女王正来国				
			初回	免疫	追加免疫					
	1 回报	接種後	2 回报	接種後	3 回想	 接種後	4 回接種後			
	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)						
局所反応	119/175 (68.0)	106/174 (60.9)	119/167 (71.3)	116/173 (67.1)	106/171 (62.0)	91/163 (55.8)	105/153 (68.6)	94/152 (61.8)		
圧痛	22/163 (13.5)	10/164 (6.1)	23/159 (14.5)	7/154 (4.5)	12/153 (7.8)	11/155 (7.1)	20/142 (14.1)	14/140 (10.0)		
腫脹	69/168 (41.1)	60/168 (35.7)	77/160 (48.1)	87/171 (50.9)	72/164 (43.9)	59/157 (37.6)	73/149 (49.0)	66/144 (45.8)		
発赤	100/171 (58.5)	96/172 (55.8)	104/166 (62.7)	104/168 (61.9)	90/168 (53.6)	83/162 (51.2)	92/148 (62.2)	87/152 (57.2)		
全身反応	108/177 (61.0)	104/174 (59.8)	104/170 (61.2)	97/169 (57.4)	97/168 (57.7)	82/164 (50.0)	93/148 (62.8)	97/152 (63.8)		
発熱 c)	61/168 (36.3)	58/169 (34.3)	61/166 (36.7)	60/162 (37.0)	57/163 (35.0)	50/161 (31.1)	71/145 (49.0)	76/146 (52.1)		
食欲減退	21/163 (12.9)	15/163 (9.2)	18/158 (11.4)	23/159 (14.5)	15/152 (9.9)	15/155 (9.7)	28/143 (19.6)	28/141 (19.9)		
易刺激性	31/165 (18.8)	27/164 (16.5)	29/162 (17.9)	29/155 (18.7)	27/154 (17.5)	23/156 (14.7)	26/143 (18.2)	30/141 (21.3)		
睡眠増加	49/170 (28.8)	44/165 (26.7)	37/163 (22.7)	35/158 (22.2)	31/151 (20.5)	32/157 (20.4)	27/145 (18.6)	25/142 (17.6)		
睡眠減少	30/164 (18.3)	36/169 (21.3)	30/161 (18.6)	19/157 (12.1)	28/154 (18.2)	20/156 (12.8)	18/142 (12.7)	13/137 (9.5)		
蕁麻疹	5/161 (3.1)	2/162 (1.2)	4/157 (2.5)	2/154 (1.3)	2/149 (1.3)	0/152 (0)	5/140 (3.6)	3/136 (2.2)		

- N:局所又は全身反応が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、n:発現例数
- a) 局所及び全身反応は全て副反応として収集された
- b) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた
- c) 腋窩温で 37.5℃以上の発熱

本剤+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群の安全性について、治験薬各回接種後 7 日目までに発現した局所反応(圧痛、腫脹、発赤)及び全身反応(発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少、蕁麻疹)は全て副反応として収集された(表 4-9)。また、治療のための解熱剤使用を表 4-10 に示す。

表 4-10 治療のための解熱剤使用(安全性集団 a))

		追加免疫								
	1 回想	接種後	2 回	接種後	3 旦	接種後	4 回接種後			
	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT 群	本剤+DPT 群	7vPnC+DPT群		
	n/N (%)	n/N (%)								
治療のための 解熱剤使用	6/161 (3.7)	4/162 (2.5)	5/160 (3.1)	7/155 (4.5)	3/150 (2.0)	5/153 (3.3)	10/141 (7.1)	13/138 (9.4)		

- N: 解熱剤使用が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、n: 使用例数
- a) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

表 4-9 に示した局所反応及び全身反応を除き、同意取得日から 3 回接種後 28~42 日目までの期間及び 4 回接種日から 4 回接種後 28~42 日目までの期間に発現した全有害事象の発現割合は、本剤+DPT 群の初回免疫で 80.9% (148/183 例)、追加免疫で 64.2% (104/162 例)、 7vPnC+DPT 群の初回免疫で 87.4% (160/183 例)、追加免疫で 61.1% (99/162 例) であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-11 に示す。

表 4-11 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副反応 (安全性集団 "))

女・H ▼ 7 400 ○研で5700大工に配めら400に行台事家次0 での副次心(女主は未団 /																		
	初回免疫									追加免疫								
	-	本剤+D	详	7vPnC+DPT 群			本剤+DPT 群				7vPnC+DPT 群							
	(N=183)				(N=183)			(N=162)				(N=162)						
	有害事象 副反応		反応	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	%	n	%	n	%		
上気道感染	54	29.5	0	0	67	36.6	0	0	20	12.3	0	0	19	11.7	0	0		
鼻咽頭炎	48	26.2	0	0	58	31.7	0	0	32	19.8	0	0	21	13.0	0	0		
胃腸炎	29	15.8	0	0	24	13.1	0	0	3	1.9	0	0	7	4.3	0	0		
気管支炎	25	13.7	0	0	28	15.3	0	0	8	4.9	0	0	9	5.6	0	0		
湿疹	24	13.1	1	0.5	26	14.2	0	0	3	1.9	0	0	5	3.1	1	0.6		
おむつ皮膚炎	16	8.7	0	0	19	10.4	0	0	5	3.1	0	0	6	3.7	0	0		
乳児湿疹	12	6.6	0	0	7	3.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
突発性発疹	10	5.5	0	0	17	9.3	0	0	6	3.7	0	0	3	1.9	0	0		
下痢	10	5.5	0	0	9	4.9	0	0	3	1.9	0	0	3	1.9	0	0		
RS ウイルス感染	9	4.9	0	0	14	7.7	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0	0		
結膜炎	7	3.8	0	0	11	6.0	0	0	2	1.2	0	0	3	1.9	0	0		
手足口病	0	0	0	0	0	0	0	0	21	13.0	0	0	27	16.7	0	0		

N:解析対象例数、n:発現例数

同意取得日から 4 回接種後 28~42 日目までの期間に、重篤な有害事象は本剤+DPT 群で 17 例 22 件(熱性痙攣 7 件、気管支炎 2 件、RS ウイルス細気管支炎 2 件、胃腸炎、尿路感染、肺炎、川崎病、細気管支炎、突発性発疹、咽頭炎、耳下腺炎、喘息、筋力低下、ロタウイルス感染各 1 件)、7vPnC+DPT 群で 26 例 33 件(熱性痙攣 10 件、胃腸炎 4 件、気管支炎 3 件、尿路感染 2 件、ロタウイルス胃腸炎 2 件、喉頭炎、ノロウイルス性胃腸炎、脳神経炎、ウイルス性胃腸炎、中耳炎、マイコプラズマ感染、川崎病、突発性発疹、気管支肺炎、両耳難聴、肺炎、喘息各 1 件)、DPT 単独群で 21 例 24 件(熱性痙攣 7 件、RS ウイルス細気管支炎 3 件、肺炎 3 件、RS ウイルス肺炎 2 件、川崎病 2 件、細気管支炎、先天性涙道狭窄、ヘルパンギーナ、喘息、熱傷、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス感染各 1 件)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は、本剤+DPT 群で 8 例(熱性痙攣 6 例、肺炎球菌性菌血症、川崎病各 1 例)、7vPnC+DPT群で 11 例(熱性痙攣 9 例、脳神経炎、川崎病各 1 例)、DPT 単独群で 9 例(熱性痙攣 7 例、川崎病 2 例)認められたが、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、本邦における本剤の臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明をしている。

参考資料として提出した日本人成人を対象に米国で実施された海外第Ⅰ相臨床試験 (6117K1-001 試験)及び外国人乳幼児を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (003 試験)の 結果を踏まえ、日本人乳幼児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (3003 試験)において、本剤の安全性及び免疫原性を検討した。

侵襲性肺炎球菌感染症(以下、IPD)の発症予防と IgG 抗体濃度の関連は認められており

a) 初回免疫後は初回免疫の安全性集団、追加免疫後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

(*平成 21 年 8 月 11 日付 審査報告書 プレベナー水性懸濁皮下注*)、改訂版 TRS 927 (*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of TRS927, Annex 2*, WHO, 2009) においては、IgG 抗体濃度に係る免疫原性を既承認の肺炎球菌結合型ワクチンと比較する臨床試験の実施が推奨されている。したがって、本剤の有効性評価については、日本人乳幼児を対象として、免疫原性について本剤の既承認 7vPnC に対する非劣性を検証する国内第Ⅲ相臨床試験(3024 試験)を実施した。

なお、米国において、本剤の 7vPnC に対する非劣性を評価した主要な試験である海外第 Ⅲ相臨床試験(004 試験)と国内 3024 試験における本剤の免疫原性が類似していたことから、標準的な接種年齢より本剤の接種が遅れた乳幼児における免疫原性を検討した海外第 Ⅲ相臨床試験(3002 試験)等の成績を本剤の承認申請において補足的に利用する。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性についての主要な臨床試験は、本邦で行われた 3024 試験及び 3003 試験であり、当該試験の成績を中心に評価することとした。また、国内臨床試験と海外臨床試験では、表 4-1 に示したとおり、製剤の組成(本剤又は 13vPnC (-P80))、接種経路、接種スケジュール、同時接種ワクチンの種類等の試験条件が異なることから、海外臨床試験成績については、安全性データから本剤の忍容性を考察する、あるいは、国内臨床試験とは異なる接種スケジュールにおける免疫原性及び安全性を考察する等、限定的に用いることとした。したがって、評価資料として提出された海外臨床試験 004 試験、008 試験、009 試験、3005 試験、3002 試験及び 3011 試験の成績は、必要に応じて、以降の「審査の概略」の項に記載することとする。

本剤の有効性の評価方法については、申請者の説明に加え、本剤が本邦既承認の 7vPnC に置き換わる製剤であることを踏まえると、国内 3024 試験において、免疫原性について本剤の 7vPnC に対する非劣性を評価することは適切であると考える。一方、本剤は 7vPnC に含まれている 7 共通血清型に加え、新たに 6 血清型を追加した製剤であることから、6 追加血清型の有効性評価の方法は、別途議論する必要があると考える(「(2) 有効性について 2) 本剤の有効性について」の項参照)。

(2) 有効性について

1) 本剤の有効性に係る主要評価項目の設定について

申請者は、3024 試験において、改訂版 TRS 927 の推奨に基づき、初回免疫後(3 回接種後)の7 共通血清型における IgG 抗体保有率及び IgG GMC 比、並びに初回免疫後の6 追加血清型における IgG 抗体保有率を本剤の有効性に係る主要評価項目に設定している。機構は、IgG 抗体保有率の閾値とされた IgG 抗体濃度が 0.35µg/mL 以上に達することの臨床的意義について申請者に説明を求め、以下の旨の回答がなされた。

7vPnC を用いて米国で実施された Northern California Kaiser Permanente 試験(以下、NCKP

試験)及びネイティブアメリカンを対象とした米国試験、並びに沈降 9 価肺炎球菌結合型ワクチン(以下、9vPnC)を用いて実施された南アフリカ試験の3 試験を併合した結果(以下、3 試験併合結果)から、7 共通血清型に起因する IPD に対する予防効果は93.0%(95%信頼区間 [81.0, 98.2])と推定された(Vaccine, 25: 3816-3826, 2007)。当該結果から、予防効果が期待できる IgG 抗体濃度はいずれの血清型でも同じであるという仮定のもと、初回免疫後の IgG 抗体濃度 0.35μg/mL が IPD に対する予防効果に関係する値として算出された。改訂版 TRS 927では、血清の前処理方法が異なる IgG 抗体濃度測定法(以下、新測定法)が推奨されていることから、新測定法で測定した IgG 抗体濃度についても検討した。その結果、測定方法による IgG 抗体濃度へのわずかな影響が確認され、3 試験併合結果をもとに算出された IPD に対する予防効果に関係する値は、0.35μg/mL から 0.32μg/mL へ下方修正された。しかしながら、この違いはわずかであることから、本剤の臨床試験では 0.35μg/mLを IgG 抗体保有率の関値として用いた。なお、米国で実施された NCKP 試験で示された IPD に対する予防効果に関係する値としては、元の測定法では 0.20μg/mL、新測定法では 0.142μg/mL が算出されており、米国と類似した社会状況を持つ集団においては、0.35μg/mLより低い関値においても IPD の予防効果が期待できる可能性がある。

機構は、申請者の説明から、IgG 抗体保有率の閾値を IgG 抗体濃度 0.35μg/mL と設定することは妥当と考える。

2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

3024 試験の主要評価項目のうち、3 回接種後(初回免疫後)の7 共通血清型に関する本剤+DPT 群と7vPnC+DPT 群の IgG 抗体保有率の差の95%信頼区間の下限値は、いずれの血清型においても非劣性の許容限界値として事前に設定された-10%を上回った(表 4-7)。6 追加血清型については、改訂版 TRS 927 に基づき、7vPnC+DPT 群で最も IgG 抗体保有率の低かった血清型 19F と比較した結果、各血清型の本剤+DPT 群と血清型 19F の 7vPnC+DPT 群の IgG 抗体保有率の差の95%信頼区間の下限値は、いずれの血清型においても非劣性の許容限界値として事前に設定された-10%を上回った(表 4-7)。同じく3024 試験の主要評価項目である3回接種後の7共通血清型に関する IgG GMC 比について、本剤+DPT 群と7vPnC+DPT 群の IgG GMC 比の95%信頼区間の下限値は、いずれの血清型においても、非劣性の許容限界値として事前に設定された0.5 を上回った(表 4-7)。以上より、本剤は、7共通血清型については、7vPnC に相当する IPD 予防効果が期待でき、加えて6追加血清型についても IPD 予防効果が期待できるものと考える。

機構は、6 追加血清型の IgG 抗体保有率について、7vPnC+DPT 群で最も値の低かった血清型 19F の値と本剤 +DPT 群を比較することにより、本剤の 7vPnC に対する非劣性を評価

したことの臨床的意義を説明するよう求め、申請者は以下の旨の回答をした。

既に 7vPnC が上市されている現状において、プラセボを対照として本剤の IPD 予防効果を評価する臨床試験の実施には倫理的な問題があり、また IPD の発症率を考慮すると 7vPnC を対照として 6 追加血清型に関する本剤の IPD 予防効果を検討することも困難と考えた。 7vPnC の製造販売後のケースコントロール試験の結果から、7vPnC の接種は、7 共通血清型全てに起因する IPD に対して有効であることが示されていることから(Lancet, 368: 1495-1502, 2006)、7vPnC 接種後の7 共通血清型のうち、いずれかの型の IgG 抗体保有率に対して本剤の非劣性が示されれば、6 追加血清型についても有効性が説明できると考えた。したがって、改訂版 TRS 927 に基づき、6 追加血清型の IgG 抗体保有率については、7vPnC +DPT 群で最も値の低かった血清型の値と本剤+DPT 群を比較することにより、本剤の7vPnC に対する非劣性を評価することとした。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

3024 試験において、IPD の予防効果との関係が示されている IgG 抗体濃度 $0.35\mu g/mL$ を 関値とした IgG 抗体保有率について、3 回接種後の 7 共通血清型における本剤+DPT 群の 7vPnC+DPT 群に対する非劣性が示されており、本剤+DPT 群と 7vPnC+DPT 群の IgG 抗体保有率は同程度であると考えられる(表 4-7)。また、7 共通血清型に対する IgG GMC については、3 回接種後では 7vPnC+DPT 群よりも本剤+DPT 群の値が低い傾向にあったものの、事前に規定された基準における非劣性は示されており、加えて、4 回接種後の IgG GMC は本剤+DPT 群と 7vPnC+DPT 群で同程度であった。以上から、本剤は 7vPnC と同等の有効性が期待できるものと考える。

一方、6 追加血清型については、本来であれば、本剤の IPD 予防効果を検証すべきものと考える。しかしながら、本剤の予防効果を検証するための臨床試験の実施は困難であるとする申請者の説明は理解できること、及び本剤の 6 追加血清型に対する初回免疫後の IgG 抗体保有率は、3003 試験で全て 100%であり、3024 試験においても 98.3~100%であったことから、6 追加血清型に起因する IPD についても有効性は期待できるものと考える。

以上から、本剤の 13 血清型に起因する IPD に対する有効性は、期待できるものと判断した。

3) 同時接種ワクチン (DPT) の有効性について

申請者は、3024 試験において、同時接種ワクチンである DPT の有効性について、DPT 3 回接種後におけるジフテリア毒素、破傷風毒素、PT 及び FHA に対する抗体保有率を評価し、以下の旨の説明をしている。

3024 試験における抗体保有の基準は、感染症流行予測調査報告書(国立感染症研究所、1996、1998、2003 年度報告書)等を踏まえ、ジフテリア毒素で 0.1 IU/mL、破傷風毒素で 0.01 IU/mL、PT で 5 EU/mL、FHA で 5 EU/mL を設定した。DPT 3 回接種後における本剤+DPT

群と DPT 単独群の各抗体保有率の差及び 95%信頼区間は、ジフテリア毒素、PT 及び FHA では-0.6 [-3.1, 1.6]、破傷風毒素では 0 [-2.1, 2.2] であり、両接種群間で抗体保有率 に大きな差は認められず、IgG GMC もほぼ同様の結果を示した(表 4-8)。以上より、本剤 と DPT を同時接種した場合にも DPT の免疫原性に大きな影響は認められないものと考える。

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保有の基準と疾病予防との関係については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 の抗体保有基準と疾病予防との関係は、現時点で不明確な部分があると考える。ただし、DPT 単独群と比較して、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体保有率に大きな差はなく、PT 及び FHA を含めて各抗原に対する IgG GMC も両接種群間で大きな差は認められていないことから、本剤と DPT を同時接種した場合にも、DPT の免疫原性に大きな影響はないと判断した。

4) 免疫原性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について以下の旨の説明をしている。

海外 008 試験(表 4-1) に組み入れられた被験者を対象としたフォローアップ試験である 3021 試験において、本剤の免疫原性の持続期間を評価した。3021 試験では、13vPnC(-P80) を 4 回接種した 008 試験の被験者について、接種後少なくとも 2 年経過した後に本剤を 1 回追加接種した。本剤の追加接種前後の IgG 抗体保有率及び IgG GMC を表 4-12 に示す。

表 4-12 IgG 抗体保有率及び IgG GMC (3021 試験、評価可能免疫原性集団 a))

X 4-12 1gG :	V = TTP VN	F T C Ig Un	10 (3021 時代の火、)	н і Інпі. Лі	
		IgG 抗作	本保有率		IgG GMC
		n/N (%)	[95%信頼区	N	GMC
	1		間]	11	[95%信頼区間]
	7 共证	通血清型		ar.	
	4	21/120 (17.5)	[11.2, 25.5]	120	0.17[0.15, 0.21]
	6B	115/120 (95.8)	[90.5, 98.6]	120	2.86[2.35, 3.48]
	9V	93/120 (77.5)	[69.0, 84.6]	120	0.72[0.60, 0.85]
	14	92/120 (76.7)	[68.1, 83.9]	120	0.77[0.61, 0.98]
	18C	34/120 (28.3)	[20.5, 37.3]	120	0.21[0.17, 0.25]
追加接種前	19F	106/120 (88.3)	[81.2, 93.5]	120	2.22[1.67, 2.95]
	23F	102/120 (85.0)	[77.3, 90.9]	120	1.26[1.00, 1.58]
	6 追力	1血清型			
	1	60/120 (50.0)	[40.7, 59.3]	120	0.35[0.29, 0.43]
	3	54/117 (46.2)	[36.9, 55.6]	117	0.50[0.35, 0.71]
	5	110/120 (91.7)	[85.2, 95.9]	120	1.28[1.07, 1.53]
	6A	117/120 (97.5)	[92.9, 99.5]	120	4.05[3.25, 5.04]
	7F	90/120 (75.0)	[66.3, 82.5]	120	0.65[0.55, 0.78]
	19A	119/120 (99.2)	[95.4, 100.0]	120	6.16[4.88, 7.79]
	7共通	通血清型			
	4	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	10.34[8.94, 11.97]
	6B	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	31.62[27.02, 37.01]
	9V	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	6.76[5.90, 7.73]
	14	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	21.55[18.41, 25.24]
	18C	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	4.56[3.93, 5.29]
	19F	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	16.59[13.57, 20.28]
追加接種後	23F	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	8.68[7.50, 10.03]
	6 追力	1血清型			
	1	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	10.72[9.17, 12.52]
	3	116/120 (96.7)	[91.7, 99.1]	120	1.81[1.46, 2.23]
	5	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	10.00[8.63, 11.58]
	6A	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	23.09[19.50, 27.33]
	7F	118/118 (100)	[96.9, 100.0]	118	8.23[7.11, 9.52]
	19A	120/120 (100)	[97.0, 100.0]	120	17.10[14.54, 20.11]

N:解析対象例数、n: IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上であった被験者数

13vPnC (-P80) の 4 回接種後 2 年を経過した後も、各血清型に対する IgG 抗体濃度 0.35μg/mL 以上を保有する被験者は一定程度存在し、また、本剤の追加接種による IgG 抗体 濃度の上昇が認められたことから、本剤を 4 回接種後、少なくとも 2 年間については、抗原の再曝露による免疫誘導が期待できるものと考える。

機構は、本邦における IPD 症例の報告は、生後 6 か月以上 2 歳までに多くみられ、3 歳以降に減少する傾向が認められることを踏まえると(平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金:医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」)、海外 3021 試験の成績から、本剤の効果が最も必要とされる期間の有効性は担保されていると考える。本邦における本剤の長期の有効性については、今後、本剤導入後の IPD 発症率の疫学調査等により、検討されることが望ましいと考える。

(3) 安全性について

a) 本剤の追加接種前及び追加接種後のいずれも評価可能なデータを有する被験者

1) 臨床試験における安全性成績について

①臨床試験における有害事象及び副反応

国内 3003 試験及び国内 3024 試験における安全性成績について、申請者は以下の旨の説明をしている。なお、3024 試験では、本剤+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群は二重盲検下、DPT 単独群は非盲検下で、局所反応、全身反応及びその他の有害事象が収集された。また、局所反応及び全身反応は全て副反応として収集された(「<提出された資料の概略> (2) 国内第III相臨床試験」の項参照)。

3024 試験において、本剤+DPT 群の局所反応及び全身反応の発現割合は、いずれの接種回後においても、DPT 単独群の発現割合より高かったものの、7vPnC+DPT 群の発現割合とは同程度であった(表 4-13)。

	表 4-13 各回接種後 / 日間に発現した同所及の主身及応 ~ (3024 試験、女主性集団 ~)											
		本剤+	DPT 群			7vPnC+	DPT 群		DPT 単独群 ^{c)}			
	初回免疫 追加免 疫			初回免疫			追加免 疫	DPT 初回免疫			DPT 追加 免疫	
	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	119/175	119/167	106/171	105/153	106/174	116/173	91/163	94/152	20/165	66/164	46/160	56/151
问別以心	(68.0)	(71.3)	(62.0)	(68.6)	(60.9)	(67.1)	(55.8)	(61.8)	(12.1)	(40.2)	(28.8)	(37.1)
全身反応	108/177	104/170	97/168	93/148	104/174	97/169	82/164	97/152	74/172	74/166	65/159	75/149
土分以心	(61.0)	(61.2)	(57.7)	(62.8)	(59.8)	(57.4)	(50.0)	(63.8)	(43.0)	(44.6)	(40.9)	(50.3)

表 4-13 各回接種後7日間に発現した局所及び全身反応 a) (3024 試験、安全性集団 b)

- N: 局所又は全身反応が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、n: 発現例数
- a) 局所及び全身反応は全て副反応として収集された
- b) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた
- c) DPT 単独群のみ非盲検下で評価

発熱について、本剤+DPT 群の発現割合は DPT 単独群の発現割合よりは高い傾向が認められたものの、本剤+DPT 群と 7vPnC+DPT 群では発現割合は同程度であった(表 4-14)。また、高度(39.5^{\circ}C超)の発熱の発現割合は、本剤+DPT 群と DPT 単独群で大きな差は認められなかった。

表 4-14 各回接種後7日間に発現した発熱 a) (3024 試験、安全性集団 b) DPT 単独群 c) 本剤+DPT 群 7vPnC+DPT 群 追加 追加 DPT 追加 初回免疫 初回免疫 DPT 初回免疫 免疫 免疫 免疫 1回目 2回目 3回目 4 回目 1回目 2回目 3回目 4 回目 1回目 2回目 3回目 4 回目 n/N (%) 全ての 61/168 61/166 57/163 71/145 58/169 60/162 50/161 76/146 37/165 35/155 40/158 47/146 発熱 d) (36.3)(36.7)(35.0)(49.0)(34.3)(37.0)(31.1)(52.1)(22.4)(22.6)(25.3)(32.2)59/168 55/165 54/161 70/145 55/168 58/161 46/160 70/146 36/165 33/154 37/157 43/146 軽度 (35.1)(33.5)(32.7)(47.9)(33.3)(48.3)(36.0)(28.8)(21.8)(21.4)(23.6)(29.5)5/161 9/159 10/151 18/142 6/163 9/155 8/154 18/137 3/162 3/155 4/152 10/143 中等度

(5.8)

0/154

(5.2)

1/152

(0.7)

(13.1)

7/137

(1.9)

1/162

(0.6)

(1.9)

1/154

(2.6)

2/153

(7.0)

(1.4)

2/141

- N: 発熱の発現が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、n: 発現例数
- a) 全身反応とされる発熱は全て副反応として収集された

(6.6)

(2.0)

3/149

(12.7)

4/140

(2.9)

b) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

(3.7)

0/162

c) DPT 単独群のみ非盲検下で評価

(5.7)

1/157

(3.1)

1/161

d) 腋窩温で 37.5℃以上、軽度: 37.5℃以上 38.5℃以下、中等度: 38.5℃超 39.5℃以下、高度: 39.5℃超

蕁麻疹について、いずれの接種回後においても、本剤+DPT 群の発現割合は、7vPnC+DPT 群及び DPT 単独群の発現割合よりも高い傾向が認められた(表 4-15)。

表 4-15 各回接種後 7 日間に発現した蕁麻疹 a) (3024 試験、安全性集団 b))

		本剤+DPT 群				7vPnC+DPT 群				DPT 単独群 ©			
	初回免疫 追加 免疫 免疫			∦川川(東)投			追加 免疫	DPT 初回免疫			DPT 追 加免疫		
	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
蕁麻疹	5/161 (3.1)	4/157 (2.5)	2/149 (1.3)	5/140 (3.6)	2/162 (1.2)	2/154 (1.3)	0/152 (0)	3/136 (2.2)	0/162 (0)	3/154 (1.9)	2/152 (1.3)	3/141 (2.1)	

- N: 蕁麻疹の発現が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n: 発現例数
- a) 全身反応とされる蕁麻疹は全て副反応として収集された
- b) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた
- c) DPT 単独群のみ非盲検下で評価

DPT との同時接種の有無による安全性について考察するため、3003 試験で本剤を接種した場合と3024試験で本剤及びDPTを同時接種した場合の有害事象及び副反応発現割合を検討した。その結果、1~4回接種後のいずれにおいても局所反応の発現割合は、3003 試験で本剤のみを接種した場合の方が高い傾向にあった(表 4-4、表 4-9)。3003 試験の本剤接種後には、局所反応のうち腫脹の発現割合が1回接種後より2~4回接種後で高くなる傾向が認められ(表 4-4)、最大径が7.0cmを超える高度の腫脹が6例(2回接種後2例、3回接種後1例、4回接種後3例)認められた。3003 試験及び3024 試験における全身反応の発現割合は同程度(表 4-4、表 4-9)であった。また、局所反応及び全身反応以外で発現した有害事象の多くは乳幼児期によくみられる感染症等の事象であった(表 4-6、表 4-11)。

機構は本剤の安全性について、以下のように考える。

発熱について、表 4-14 に示したとおり、3024 試験の本剤+DPT 群での発現割合は、いずれの接種回後においても DPT 単独群より高い傾向が認められているが、7vPnC+DPT 群の発現割合と同程度であった。また、高度の発熱の発現割合では、DPT 単独群と本剤+DPT 群で大きな違いは認められなかった。以上から、発熱について、既承認の DPT や 7vPnC と忍容性は同程度であると判断した。

蕁麻疹は、3024 試験の本剤+DPT 群の 1 回接種後で 3.1% (5/161 例) に認められ、3024 試験の 7vPnC+DPT 群の 1.2% (2/162 例) や海外 004 試験の 13vPnC (-P80) 群の 1.7% (3/178 例) よりも高頻度に認められた。しかしながら、本剤複数回接種後に蕁麻疹が反復して発現した被験者は 1 例 (2 回接種後の発現: 因果関係なし、4 回接種後の発現: 因果関係あり、いずれも非重篤) であり、薬物療法にて回復が認められたことから、忍容可能と判断した。

本剤接種後の局所反応のうち、3003 試験で認められた高度の腫脹 6 例については、重篤例はなく、持続期間は全例で 2 日であり、無治療で回復が確認されていること、3024 試験

において高度の腫脹は認められなかったこと、及び15の海外臨床試験から、接種経路が異なるものの、初回免疫後に腫脹が発現した1,723例又は追加免疫後に腫脹が発現した918例のうち、肢広汎性腫脹と考えられる例は認められていないことを踏まえ、腫脹についても重篤に至ることなく忍容可能と考える。

その他、3024 試験及び 3003 試験で発現した有害事象に大きな問題は認められなかった。 以上から、機構は、臨床的な考察が必要と判断した発熱、蕁麻疹及び腫脹について忍容 可能であり、本剤の忍容性は既承認の 7vPnC と同程度であると考える。また、本剤を DPT と同時接種した場合の安全性も忍容可能と考える。

②重篤な有害事象・副反応

健康乳幼児を対象とした海外臨床試験(007、500、006、008、009、3000、003、004、501、3007、3005、3008、011、010、3004 試験)において、本剤又は 13vPnC(-P80) 群 5,075 例、7vPnC 群 3,111 例のうち、15 例(本剤又は13vPnC(-P80) 群 9 例、7vPnC 群 6 例)に重篤な副反応が報告された。重篤な副反応の内訳を表 4-16 に示す。

表 4-16 本剤、13vPnC (-P80) 又は 7vPnC 接種後の重篤な副反応 (海外 15 試験)

	(1英2	~15 試験)						
重篤な副反応	最終治験薬接種 から副反応発現 までの日数	副反応の 持続期間	重症度	転帰				
本剤又は 13vPnC (-P80) 群								
熱性痙攣/発熱	4日/4日	1日/5日	軽度/中等度	回復/回復				
気管支炎	2 日	6 目	中等度	回復				
泣き	1 日	1 日	軽度	回復				
ワクチンアレルギー	1 日	8 日	軽度	回復				
気管支反応性亢進	4 日	14 日	中等度	回復				
細気管支炎	1 日	13 日	高度	回復				
発熱	8 日	3 日	高度	回復				
痙攣/発熱	2日/2日	1日/2日	中等度/中等度	回復/回復				
発熱	1 目	22 日	高度	回復				
7vPnC 群								
腎芽細胞腫	117 目	継続	生命を脅かす	未回復				
熱性痙攣	1 目	3 日	中等度	回復				
点頭てんかん	38 日	継続	高度	未回復				
発熱	2 目	6 目	中等度	回復				
熱性痙攣	2 目	2 日	高度	回復				
乳児突然死症候群	13 目	1 目	生命を脅かす	死亡				

海外臨床試験で認められた重篤な副反応の発現割合は、本剤又は 13vPnC (-P80) 群で 0.18%であり、7vPnC 群の 0.19%と同様であった。本剤又は 13vPnC (-P80) 群の発熱 2 例及び細気管支炎 1 例の重症度は高度であったが、このうち、発熱の 1 例及び細気管支炎ではウイルス感染の疑いが指摘されており、残りの発熱 1 例も入院の必要はなく、3 例とも回復が認められた。また、国内臨床試験(3003 試験及び 3024 試験)では、重篤な副反応は認められなかった(「<提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅲ相臨床試験」及び「(2) 国内第Ⅲ相臨床試験」の項参照)。

国内臨床試験(3003 試験及び3024 試験)と主要な海外臨床試験である004 試験の結果、本剤又は13vPnC(-P80)接種後において、同意取得日から3回接種後28~42日目までの期間(初回免疫)及び4回接種日から4回接種後28~42日目までの期間(追加免疫)における痙攣及び熱性痙攣の有害事象発現割合は表4-17のとおりであった。

表 4-17 本剤又は 13vPnC (-P80) 接種後の痙攣及び熱性痙攣の有害事象発現割合 (安全性集団 a)

¢ / 4> ¢/e/	(, ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	, <u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>	· ////	1 - 11 H 1	2470 JOH		147KH 7
		初回	免疫			追加	免疫	
	重	重篤		重篤	重	篤	非重	重篤
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
痙攣								
3003 試験(日本)	0/193	0	0/193	0	0/185	0	0/185	0
3024 試験(日本)	0/183	0	0/183	0	0/162	0	0/162	0
004 試験(米国)	1/332	0.3	1/332	0.3	0/267	0	0/267	0
熱性痙攣								
3003 試験(日本)	0/193	0	0/193	0	0/185	0	0/185	0
3024 試験(日本)	0/183	0	0/183	0	0/162	0	0/162	0
004 試験(米国)	1/332	0.3	0/332	0	0/267	0	0/267	0

N:解析対象例数、n:発現例数

機構は、国内臨床試験では本剤接種後 1 か月程度の期間での痙攣及び熱性痙攣の発現は 認められていないものの、004 試験の結果から、本剤接種後に重篤な痙攣及び重篤な熱性痙 攣が発現するリスクは既知と考える。本剤接種対象者は熱性痙攣の好発時期であり、また、 痙攣及び熱性痙攣は臨床的に重大な事象であると考えることから、製造販売後に痙攣及び 熱性痙攣の発現状況を把握する使用成績調査を実施する必要があると考える (「(6) 製造販 売後の検討事項」の項参照)。

2) 海外における製造販売後の安全性情報について

最新の定期的安全性最新報告(以下、PSUR)第6版の報告期間(2012年1月10日~2012年7月9日)に約4,600万ドーズが供給され、報告された有害事象は1,110例2,377件であった。このうち17歳以下で報告の多かった有害事象は、発熱246件、異常高熱80件、泣き70件、薬効欠如69件及び蕁麻疹50件であった。報告期間中に15例の死亡例が報告され、このうち4例がSIDS又は突然死とされた。死亡症例の背景情報及び死亡に至った経緯が検討され、本剤の安全性評価に影響するような情報はなかったと判断された。

本剤の Core Data Sheet (以下、CDS) には、PSUR の情報を基に、臨床試験では検出されなかったものの本剤接種後に発現の可能性のある事象として、注射部位に限局したリンパ節症、ショックを含むアナフィラキシー・アナフィラキシー様反応、血管浮腫、多形紅斑、注射部位皮膚炎、注射部位蕁麻疹及び注射部位そう痒症が記載されている。

①痙攣について

PSUR 第6版では、発作が75例(6.8%)報告され、その内訳は、熱性痙攣38例、痙攣

a) 1~3 回接種後は初回免疫の安全性集団、4 回接種後は追加免疫の安全性集団が解析対象とされた

20 例、てんかん重積状態 4 例、てんかん 3 例等であった。発作 75 例のうち、46 例では発熱を伴っていた。また、75 例のうち、56 例は本剤と他のワクチンとの同時接種であり、そのうち 38 例は、本剤と DPT-Hib-HBV-IPV 混合ワクチンの同時接種であった。

②ショック、アナフィラキシーについて

PSUR 第 2~6 版までのアナフィラキシー症例の報告割合は 0.3%~1.6%で、報告数は計24 例、そのうち PSUR 第 6 版で報告された 8 例は全例が 17 歳以下であった。8 例のうち、1 例は原疾患の悪化が原因と考えられ、本剤接種との因果関係は否定されたが、残りの 7 例では本剤接種との因果関係は否定されなかった。7 例のうち 5 例では、他のワクチンの同時接種を行っていた。7 例全例で回復又は軽快が認められた。CDS には、ショックを含むアナフィラキシー・アナフィラキシー様反応として、ワクチン接種後のアナフィラキシーに備えて常に適切な観察と処置を行う必要がある旨記載されている。

③血小板減少性紫斑病について

7vPnC の国内販売開始から約1年間に、血小板減少性紫斑病の副作用報告が7例(うち死亡例なし、年間推計接種者数約180万人)集積している(2011年8月30日付医薬品・医療機器等安全性情報282号)が、7例全例で軽快又は回復が確認されている。なお、本剤のCDSには記載はない。

機構は、海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかったショックを含むアナフィラキシー・アナフィラキシー様反応、血管浮腫、多形紅斑等のまれな有害事象が報告されているものの、本剤に特有と考えられるような事象は認められていないと考える。一方、本剤と他のワクチンとの同時接種については、国内 3024 試験における DPT との同時接種では特段の問題は認められなかったものの、海外製造販売後の情報から、熱性痙攣や痙攣を含む「発作」が発現した 75 例のうち 56 例、及び 17 歳以下のアナフィラキシー症例 7 例のうち 5 例で本剤と他のワクチンとの同時接種が行われていたことから、本邦の製造販売後においても同時接種時の忍容性を考察するため、同時接種ワクチンの情報を適切に収集する必要があると考える(「(6) 製造販売後の検討事項」の項参照)。

以上、1)及び2)の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的意義・位置付けについて、以下の旨の説明をしている。 国内1道9県における疫学調査によると、5歳未満の小児10万人あたりのIPD罹患率は、 表4-18のとおりであった(平成23年度厚生労働科学研究費補助金:医薬品・医療機器等レ ギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の分担研究報告書「「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究」)。7vPnC が本邦に導入された後の期間が短く、調査を継続していく必要はあるが、7vPnC が本邦に導入された 2010 年 3 月以降の IPD 罹患率は、肺炎球菌性髄膜炎及び肺炎球菌性非髄膜炎のいずれにおいても減少傾向にあると考えている。

表 4-18 国内 1 道 9 県の小児における IPD 罹患率 (5 歳未満の小児 10 万人あたり)

	2009年	2010年	2011年
肺炎球菌性髄膜炎	2.8	2.3	2.1
肺炎球菌性非髄膜炎	21.3	23.8	18.1

一方、国内 9 県における小児 IPD 症例に関する疫学調査では、2010 年 2 月から 2011 年 3 月までに小児 IPD 症例から得られた臨床分離株 220 株のうち、7vPnC 及び本剤に含有される血清型が検出された割合はそれぞれ 78.2%及び 90.5%であったのに対し、2011 年 4 月以降の臨床分離株 105 株での 7vPnC 及び本剤に含有される血清型が検出された割合はそれぞれ 58.1%及び 80.0%であった(平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金:医薬品・医療機器 等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の分担研究報告書「小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の疫学的解析」)。また、2011 年 4 月以降に分離された 105 株のうち、7vPnC に含まれず、本剤のみに含まれる血清型 19A 及び 6A では、ペニシリン G 非感受性のものが半数以上を占めていた。

これらの疫学調査は、肺炎球菌結合型ワクチンの導入により国内においても小児の IPD 罹患率を低下させることが可能であること、7vPnC 導入後、7vPnC 含有血清型に起因する IPD が減少しており、相対的に 7vPnC 非含有の血清型に起因する IPD が増加していることを示唆していると考える。したがって、本剤を導入し、より広範囲の血清型に対応することで、本邦における IPD 罹患率のさらなる低下が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。加えて、7 共通血清型に対する免疫原性について、本剤の7vPnCに対する非劣性が示されたこと、6 追加血清型に対する本剤の免疫原性も認められたことから、本剤の13 血清型に起因する IPD に対する有効性は期待できるものと考える。また、本剤の安全性は忍容可能であること、DPT を同時接種した際に DPT の免疫原性への影響は認められなかったことから、本剤は臨床的に 7vPnC に置き代わり、かつより広範囲の血清型に対応可能な製剤であると考える。

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、「肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防」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) 接種用量及び用法

申請者は、本剤の 1 回接種あたりの用量(有効成分量)及び接種経路について以下の旨の説明をしている。

7vPnC に含有される 7 共通血清型について、本邦においても海外と同じ用量(1 回接種あたり血清型 6B は 4.4 μg、それ以外の血清型は 2.2 μg)を設定することが妥当と判断され、7vPnC が承認された(平成 21 年 8 月 11 日付 審査報告書 プレベナー水性懸濁皮下注)。 7vPnC 並びに 7vPnC に血清型 1 及び 5 を 2.2 μg ずつ追加した 9vPnC を用いた海外臨床試験や海外製造販売後臨床試験の結果から、7vPnC 及び 9vPnC の IPD に対する有効性が示されている(Pediatr Infect Dis J, 19: 187-95, 2000、Lancet, 368: 1495-1502, 2006、N Eng J Med, 349: 1341-1348, 2003)。 7vPnC 及び 9vPnC での有効性及び安全性の検討結果を踏まえ、本剤の 6 追加血清型についても 2.2 μg の用量を検討することとした。本剤を用いて、国内で実施された 3003 試験及び 3024 試験の結果から、日本人に対する本剤の免疫原性及び忍容性は確認されており、設定した用量は日本人に対しても適切と考える。

また、本剤は、海外では筋肉内接種で広く用いられているものの、本邦では、乳幼児への筋肉内接種が一般的でないこと、7vPnC は皮下接種として承認されていることから、国内臨床試験(3003 試験、3024 試験)は皮下接種で実施した。国内臨床試験の結果から、本邦における本剤の接種経路を皮下接種とすることに問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 接種スケジュールについて

機構は、接種間隔の相違による本剤の免疫原性への影響を考察するよう申請者に求め、 申請者は以下の旨の説明をした。

国内 3003 試験では、生後 2~6 か月で接種を開始し、初回免疫の接種間隔を 27 日以上、追加免疫を初回免疫後から 60 日以上の間隔をあけ、生後 12~15 か月に接種することとされた。一方、国内 3024 試験では、同時接種ワクチンである DPT の接種スケジュールも考慮し、生後 3~6 か月で接種を開始し、初回免疫の接種間隔を 4~8 週、追加免疫は生後 12~15 か月に接種することとされた。3003 試験及び 3024 試験において、本剤の初回免疫後(3回接種後)及び追加免疫後(4回接種後)の IgG 抗体保有率及び IgG GMC に大きな違いは認められなかった(表 4-3、表 4-7)。

3003 試験では、初回免疫の接種間隔に上限が設けられていなかったことから、初回免疫 1~3 回接種の接種間隔の合計が 3024 試験における上限の 16 週 (112 日) 以上であった被験 者集団と 16 週未満であった被験者集団で、本剤の初回免疫後及び追加免疫後の IgG 抗体保有率及び IgG GMC を検討した (表 4-19)。その結果、いずれの集団においてもほぼ 100%の IgG 抗体保有率が得られ、IgG GMC についても大きな違いはみられず、集団間の差に一貫

した傾向は認められなかった。

したがって、接種間隔の相違による本剤の免疫原性への大きな影響はないと考える。

表 4-19 初回免疫の接種間隔ごとの IgG 抗体保有率及び IgG GMC (3003 試験、評価可能免疫原性集団 a)

<u> </u>						接種間隔 16 週以上					
	- 年 / 丰	I-C++	接種間隔 16 :	四不作		I-C +-/	按性间隔 I 本保有率	ひ廻り			
	血清型	IgG 抗体		-	IgG GMC	IgG 抓1			IgG GMC		
	空	n/N (%)	[95%信頼区 間]	N	GMC [95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区 間]	N	GMC [95%信頼区間]		
	2 #:译	<u> </u>	問」	l	[33%]百粮[四]]	<u> </u>	月]		[L93%]百粮区间]		
			[0 4 400 0]	1.10		25/25 (100)	[00 0 400 0]	2.5			
	4	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140		36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	6.49 [4.76, 8.85]		
	6B	138/140 (98.6)	[94.9, 99.8]	140	4.50 [3.82, 5.31]	35/36 (97.2)	[85.5, 99.9]	36	5.94 [3.80, 9.28]		
	9V	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	3.43 [3.04, 3.87]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	3.21 [2.43, 4.24]		
	14	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140		36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	13.65 [11.31, 16.46]		
	18C	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140		36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	3.67 [2.84, 4.76]		
3 回接		138/140 (98.6)	[94.9, 99.8]	140		33/36 (91.7)	[77.5, 98.2]	36	5.54 [3.47, 8.84]		
種後		136/139 (97.8)	[93.8, 99.6]	139	2.53 [2.14, 3.01]	35/36 (97.2)	[85.5, 99.9]	36	2.73 [1.89, 3.96]		
	6 追加	1血清型				1					
	1	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	4.87 [4.22, 5.61]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	6.17 [4.46, 8.53]		
	3	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	3.26 [2.87, 3.70]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	1.77 [1.36, 2.32]		
	5	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	3.69 [3.24, 4.21]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	4.51 [3.43, 5.92]		
	6A	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	3.31 [2.91, 3.75]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	6.31 [4.87, 8.18]		
	7F	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	5.68 [5.04, 6.40]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	6.20 [4.73, 8.14]		
	19A	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	6.55 [5.83, 7.37]	36/36 (100)	[90.3, 100.0]	36	8.86 [6.78, 11.57]		
	7 共通	血清型									
	4	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	10.13 [8.64, 11.87]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	8.24 [6.04, 11.26]		
	6B	140/140 (100)	[97.4, 100.0]	140	14.70[12.38, 17.45]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	14.26 [9.86, 20.61]		
	9V	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	4.52 [3.94, 5.17]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	4.41 [3.45, 5.63]		
	14	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	16.30[14.20, 18.71]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	16.47 [12.87, 21.07]		
	18C	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	5.79 [4.98, 6.74]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	7.39 [5.66, 9.66]		
4 (F) 157	19F	140/141 (99.3)	[96.1, 100.0]	141	12.55 [10.47, 15.04]	36/37 (97.3)	[85.8, 99.9]	37	10.95 [7.44, 16.10]		
4 回接 種後	23F	139/141 (98.6)	[95.0, 99.8]	141	6.38 [5.24, 7.77]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	7.22 [5.28, 9.88]		
1里1友	6 追加	血清型									
	1	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	9.51 [8.18, 11.06]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	11.28 [8.34, 15.26]		
	3	140/141 (99.3)	[96.1, 100.0]	141	2.19 [1.92, 2.51]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	1.64 [1.28, 2.10]		
	5	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	7.14 [6.25, 8.16]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	8.00 [6.40, 10.01]		
	6A	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	10.26 [8.84, 11.89]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	14.53 [11.25, 18.77]		
	7F	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141		37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	9.80 [7.60, 12.64]		
	19A	141/141 (100)	[97.4, 100.0]	141	15.30[13.30, 17.60]	37/37 (100)	[90.5, 100.0]	37	18.81 [13.90, 25.47]		
		5 E ¥L	上丹迪古22025		い! デナ ナ 神中〇-	•					

N:解析対象例数、n:IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上であった被験者数

機構は、3003 試験及び3024 試験で検討された接種スケジュールを踏まえ、生後2~6か月に接種を開始すること、及び追加免疫を生後12~15か月に実施することが推奨される旨の情報提供を行った上で、本剤の申請時の用法・用量である「初回免疫の接種間隔を27日以上、初回免疫と追加免疫の接種間隔を60日以上」とすることについては妥当と考える。

3) 生後2~6か月に接種を開始できなかった場合の接種について

ポーランドにおいて、生後 2~6 か月に接種を開始できなかった乳幼児において、接種開始時期に応じて本剤の接種回数を減らした場合の免疫原性及び安全性を検討した 3002 試験が実施された。第1群(生後7か月以上12か月未満に接種開始)では、28~42日の間隔で2回、2回目の接種から28日以上の間隔をあけて生後12~16か月に1回の計3回、第2群

a) 3 回接種後は初回免疫の評価可能免疫原性集団、4 回接種後は追加免疫の評価可能免疫原性集団が解析対象とされた

(生後 12 か月以上 24 か月未満に接種開始)では、56~70 日の間隔で 2 回、第 3 群(生後 24 か月以上 72 か月未満に接種開始)では 1 回、13vPnC (-P80)が筋肉内接種された。第 1 群及び第 2 群は 13vPnC (-P80)の最終接種後に、第 3 群は 13vPnC (-P80)の接種前及び接種後に各血清型 IgG 抗体濃度が測定され、IgG 抗体保有率及び IgG GMC の結果は表 4-20のとおりであった。その結果、IgG 抗体保有率は 88.1%以上であり、接種回数及び接種開始時期によらず、抗体価の上昇が認められた。

表 4-20 IgG 抗体保有率及び IgG GMC (評価可能免疫原性集団)

		/r/r a m)			- 4/ WII PI+ 1	学及い IgG G		(%) had 4 (10)			4	
		第1群	_			第2群	1			第3群	:	
血清	IgG 抗	体保有率		IgG GMC	IgG 抗体	本保有率	L .	IgG GMC	IgG 抗	体保有率		IgG GMC
型型	n/N (%)	[95%信頼 区間]	N	GMC [95%信頼 区間]	n/N (%)	[95%信頼 区間]	N	GMC [95%信頼 区間]	n/N (%)	[95%信頼 区間]	N	GMC [95%信頼区 間]
7 共通	鱼血清型											
4	84/84 (100)	[95.7, 100.0]	84	3.63 [3.11, 4.23]	110/110 (100)	[96.7, 100.0]	110	4.28 [3.78, 4.86]	150/151 (99.3)	[96.4, 100.0]	151	3.37 [2.95, 3.85]
6B	82/83 (98.8)	[93.5, 100.0]	83	4.77 [3.90, 5.84]	110/110 (100)	[96.7, 100.0]	110	3.38 [2.81, 4.06]	149/150 (99.3)	[96.3, 100.0]	150	3.41 [2.80, 4.16]
9V	82/83 (98.8)	[93.5, 100.0]	83	2.56 [2.21, 2.96]	103/104 (99.0)	[94.8, 100.0]	104	3.08 [2.69, 3.53]	146/148 (98.6)	[95.2, 99.8]	148	2.67 [2.32, 3.07]
14	84/84 (100)	[95.7, 100.0]	84	8.04 [6.95, 9.30]	108/108 (100)	[96.6, 100.0]	108	6.45 [5.48, 7.59]	119/135 (88.1)	[81.5, 93.1]	135	2.24 [1.71, 2.93]
18C	83/83 (100)	[95.7, 100.0]	83	2.77 [2.39, 3.23]	109/109 (100)	[96.7, 100.0]	109	3.71 [3.29, 4.19]	149/151 (98.7)	[95.3, 99.8]	151	2.56 [2.17, 3.03]
19F	82/84 (97.6)	[91.7, 99.7]	84	2.88 [2.35, 3.54]	110/110 (100)	[96.7, 100.0]	110	3.07 [2.68, 3.51]	144/147 (98.0)	[94.2, 99.6]	147	2.53 [2.14, 2.99]
23F	83/84 (98.8)	[93.5, 100.0]	84	2.16 [1.82, 2.55]	102/110 (92.7)	[86.2, 96.8]	110	1.98 [1.64, 2.39]	141/151 (93.4)	[88.2, 96.8]	151	1.55 [1.31, 1.85]
6 追加	1血清型											
1	83/83 (100)	[95.7, 100.0]	83	2.88 [2.44, 3.39]	108/108 (100)	[96.6, 100.0]	108	2.74 [2.37, 3.16]	144/149 (96.6)	[92.3, 98.9]	149	1.78 [1.52, 2.08]
3	82/83 (98.8)	[93.5, 100.0]	83	1.94 [1.68, 2.24]	108/108 (100)	[96.6, 100.0]	108	1.86 [1.60, 2.15]	145/149 (97.3)	[93.3, 99.3]	149	1.42 [1.23, 1.64]
5	82/84 (97.6)	[91.7, 99.7]	84	2.85 [2.34, 3.46]	106/107 (99.1)	[94.9, 100.0]	107	2.16 [1.89, 2.47]	150/152 (98.7)	[95.3, 99.8]	152	2.33 [2.05, 2.64]
6A	84/84 (100)	[95.7, 100.0]	84	3.72 [3.12, 4.45]	108/110 (98.2)	[93.6, 99.8]	110	2.62 [2.25, 3.06]	150/150 (100)	[97.6, 100.0]	150	2.96 [2.52, 3.47]
7F	84/84 (100)	[95.7, 100.0]	84	5.30 [4.54, 6.18]	108/108 (100)	[96.6, 100.0]	108	5.99 [5.40, 6.65]	141/142 (99.3)	[96.1, 100.0]	142	4.92 [4.26, 5.68]
19A	84/84 (100)	[95.7, 100.0]	84	4.77 [4.28, 5.33]	110/110 (100)	[96.7, 100.0]	110	4.94 [4.31, 5.65]	150/150 (100)	[97.6, 100.0]	150	6.03 [5.22, 6.97]

N:解析対象例数、n: IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL 以上であった被験者数

網掛け:主要評価項目の結果

安全性について、局所反応及び全身反応の発現割合は表 4-21 のとおりであり、接種開始時期が遅いこと、及び接種回数が少ないことから、国内 3003 試験及び国内 3024 試験における局所反応及び全身反応の発現割合より低い傾向にあった。また、発現した重篤な有害事象は全て、13vPnC (-P80) 接種との因果関係が否定された。

表 4-21 各回接種後 4 日間に発現した局所及び全身反応(安全性集団)

		1 回接種後		2 回打	妾種後	3 回接種後
	第1群	第2群	第3群	第1群	第2群	第1群
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	46/86 (53.5)	83/110 (75.5)	102/151 (67.5)	44/87 (50.6)	74/107 (69.2)	33/82 (40.2)
全身反応	42/89 (47.2)	54/108 (50.0)	52/148 (35.1)	44/88 (50.0)	56/100 (56.0)	33/81 (40.7)

N: 局所又は全身反応が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された被験者数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、n: 発現例数

機構は、治験薬の組成及び接種経路が国内臨床試験とは異なるものの、3002 試験の結果から、生後7か月以降に本剤の接種を開始した場合にも、IgG 抗体濃度の上昇及び本剤の忍容性は期待できると考える。本邦において、生後2~6か月に本剤の接種を開始できなかった場合には、3002 試験における接種スケジュールが参考となると考える。

以上の 1) \sim 3) 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すること が妥当と考える。

【用法・用量】

初回免疫:通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫:通常、1回 0.5mL を1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以 上の間隔をおく。

また、生後 $2\sim6$ か月に接種を開始すること、及び追加免疫を生後 $12\sim15$ か月に実施することが推奨される旨の情報提供が必要と考える。

(6) 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。

肺炎球菌ワクチンの接種歴がなく、生後2~6か月に本剤の接種を開始し、本剤4回の接種が見込まれる乳幼児600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、0.5%の発現割合の有害事象を95%以上の確率で少なくとも1件検出可能であり、国内3003試験及び国内3024試験において最も発現割合の低かった副反応である注射部位刺激感、注射部位熱感、肝障害等の発生状況を把握することが可能と考える。

機構は、「(3) 安全性について」の項で述べたとおり、本剤接種対象者は熱性痙攣の好発時期とも重なり、痙攣及び熱性痙攣の発現状況を把握する使用成績調査を実施する必要があると考える。また、当該使用成績調査において、同時接種ワクチンの接種状況を把握し、同時接種時の忍容性について考察する必要があると考える。以上を踏まえ、現在申請者に調査計画の見直しを求めている。

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、資料5.3.5.1-1 (3024試験) において、不適切な解析アルゴリズムの使用により、 総括報告書の有害事象の要約が統計解析計画書の規定から逸脱して作成されていたことが 判明した。以上の改善すべき事項が認められたものの、その後再提出された修正後資料を含 めて、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 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1) 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、保存すべき記録の一部が保存されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされたことから、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、「II. 4. 臨床に関する資料 <審査の概略>(2) 有効性について」及び「同(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 25 年 5 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] プレベナー13水性懸濁注

「一般名」 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素

結合体)

[申 請 者]ファイザー株式会社[申請年月日]平成24年7月24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

提出された臨床試験成績を踏まえ、本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「肺炎球菌 (血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染 症の予防」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、専門委員から、米国等で 7vPnC 導入後に問題となった血清型 19A に起因する IPD の顕著な増加は、現時点で本邦においては認められていないことから、現時点における本剤の臨床的意義について過大な印象を与えるような情報提供をすべきではないとの意見が出された。当該事項について、機構は申請者に指示した。

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。

また、専門委員から、国内臨床試験で認められた発熱の程度や発現時期等について医療関係者に情報提供し、特に熱性痙攣の好発時期である乳児期後半から 1 歳以降の発熱について注意喚起する必要があるとの意見が出された。

機構は、以上の点について申請者に指示し、申請者は情報提供資材を作成し、注意喚起する旨回答した。

なお、本申請において評価資料とされた 004 試験、008 試験、009 試験及び 3005 試験に

おいて、それぞれ4例、7例、3例及び11例の被験者で治験薬が割付どおりに接種されなかった。これら治験薬が割付どおりに接種されなかった被験者は、治験実施計画書に規定された安全性の解析対象集団に含まれるべき被験者であると考えるものの、安全性評価に係る解析から一部除外されていた。機構は、治験実施計画書に従った安全性の解析対象集団における本剤の安全性を評価するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨回答した。

当該被験者の取扱いは統計解析計画書にも明確に規定されていないことから、治験薬が 割付どおりに接種されなかった被験者を含め、治験実施計画書に規定された安全性の解析 対象集団による再解析を事後的に実施した。その結果、本剤の安全性の結論に変更は必要 ないことを確認した。なお、事後的な再解析結果は、追加資料として申請資料に添付する。

機構は、事後的な解析ではあるものの、治験実施計画書に規定された安全性の解析対象 集団による結果からも、本剤の安全性は忍容可能であると判断した。

3. 用法・用量

本剤の国内臨床試験は皮下接種で実施され、接種経路は皮下接種で承認申請されたことから、本邦における本剤の接種経路を皮下接種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、用法・用量を以下のように設定することが適切とする機構の判断も専門委員から支持された。

【用法・用量】

初回免疫: 通常、1回 0.5mL ずつを 3回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫: 通常、1回 0.5mL を 1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から 60 日間 以上の間隔をおく。

また、専門委員から、米国、EU等の諸外国では通常、筋肉内接種が実施されており、筋肉内接種に係る種々の情報が海外から入手可能なことから、今後の感染症予防ワクチンの開発にあたっては、皮下接種と筋肉内接種の両方が選択可能な開発をすべきとの意見が出された。機構はその旨申請者に伝達し、申請者は臨床開発において参考とする旨回答した。

4. 医薬品リスク管理計画

「審査報告(1) Ⅱ.4. 臨床に関する資料<審査の概略>(6) 製造販売後の検討事項」の項における検討を踏まえ、使用成績調査において、特に以下の情報を取得することが必要との機構の判断は専門委員から支持された。

- 発熱、痙攣及び熱性痙攣の発現状況
- 同時接種ワクチンの接種状況

機構は、以上の点について検討するよう申請者に指示した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、 表 1 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表 2 に示す追加の医薬品安全性監 視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表1 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

女 I	ロノハノ自任前回における女王に及び作	7001工作的 事"只
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 注射部位局所反応	 血小板減少性紫斑病 突然死 ショック、アナフィラキシー 過敏症 喘鳴 無呼吸 痙攣 不適切な接種スケジュールでの使用(接種間隔間違い) ニューモバックス®NP との接種過誤 	免疫抑制状態にある者及び妊娠 37 週未満で出生した早産児への接種他のワクチンとの同時接種時の安全性
有効性検討事項	_	
なし		

表 2 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

	14000 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査使用成績調査	市販直後調査 コューモバックス®NP との接種過誤防止の活動

表 3 使用成績調査計画の骨子(案)

目的	2 か月齢以上7 か月齢未満で本剤を初めて接種した乳幼児において、製造販売後の 使用実態下における有害事象の発現状況を把握する。
調査方法	連続調査方式
対象者	2 か月齢以上7か月齢未満で本剤を初めて接種する乳幼児で、本剤1回目接種以前 に肺炎球菌ワクチンの接種歴がなく、かつ、4 回の本剤接種が見込まれる者
観察期間	各接種回(1~4回接種)において、接種後28日目までを安全性評価期間とする。 ただし、重篤な有害事象については、全期間(1回接種日~4回接種後28日目)を 収集期間とする。
予定例数	1,000 例
主な調査項目	注射部位局所反応他のワクチンとの同時接種時の本剤の安全性(局所反応及び全身反応)発熱痙攣及び熱性痙攣

5. 品質

機構は、審査報告(1)(「2. 品質に関する資料<審査の概略>」)及び以上の検討を行った結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

6. その他

「審査報告(1)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」の項で述べた問題に加えて、誤記による申請資料及び照会回答の修正が申請者により頻回行われた。また、申請資料や照会回答に記載された内容と引用された文献の内容とが一致しない等の齟齬が複数認められた。当該状況に対応するため、機構は、承認審査の過程において、確認作業を繰り返し行わざるを得なかった。機構は、円滑な承認審査が可能となるよう、申請者は適切なOC/QA体制を構築する必要があると考える。

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
7	表 2-2	CRM ₁₉₇ 凍結乾燥物 C/ C ^{a)} 、か月保存)	CRM ₁₉₇ 凍結乾燥物 C C 、 か月保存)
14	表 2-11	最終バルク ● ★ C 、 ● 日 / ● 日 ^{a)} 保存)	最終バルク 日 (1 日 1 保存)
18	6	<u>1.3~29.0 倍</u>	<u>1.5~47.5 倍</u>

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を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] 肺炎球菌(血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、

19F 及び 23F) による侵襲性感染症の予防

[用法・用量] 初回免疫:通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の

間隔で皮下に注射する。

追加免疫:通常、1回 0.5mL を1回、皮下に注射する。ただし、3

回目接種から60日間以上の間隔をおく。