

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 26 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スクエアキッズ皮下注シリンジ  
[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（ソーク  
ワクチン）混合ワクチン  
[申 請 者 名] 北里第一三共ワクチン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 6 月 26 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。

本品目の再審査期間は 6 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 26 年 6 月 5 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]	スクエアキッズ皮下注シリンジ
[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（ソークワクチン）混合ワクチン
[申 請 者]	北里第一三共ワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 20 日
[剤型・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（14 国際単位以上）、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下（9 国際単位以上）、不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）を 40DU、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）を 8DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）を 32DU 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（2）新医療用配合剤
[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 26 年 6 月 5 日

[販 売 名] スクエアキッズ皮下注シリンジ  
[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（ソークワクチン）混合ワクチン  
[申 請 者] 北里第一三共ワクチン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 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」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 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

## 審査報告 (I)

平成 25 年 8 月 9 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	スクエアキッズ皮下注シリンジ
〔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（ソーク）混合ワクチン
〔申 請 者 名〕	北里第一三共ワクチン株式会社
〔申 請 年 月 日〕	平成 25 年 2 月 20 日
〔剤 型 ・ 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（23.5 単位以上）、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下（13.5 単位以上）、不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）を 40DU、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）を 8DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）を 32DU 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〕	百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
〔申請時用法・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。

### 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

スクエアキッズ皮下注シリンジ（以下、本剤）は、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「北里第一三共」（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）に含まれる原薬（百日せき菌の防御抗原（以下、P）、ジフテリアトキソイド（以下、D）及び破傷風トキソイド（以下、T））と、イモバックスポリオ™皮下注（生物学的製剤基準名：不活化ポリオワクチン（ソークワクチン））に含まれる原薬（1 型、2 型及び 3 型の強毒株不活化ポリオウイルス）を混合したワクチンである。前者（以下、DPT）は申請者である北里第一三共ワクチン株式会社（旧 社団法人北里研究所）が 2003 年 12 月 19 日に、後者はサノフィパスツール株式会社（現 サノフィ株式会社）が 2012 年 4 月 27 日にそれぞれ

れ承認を取得し、市販されている。イモバックスポリオ™皮下注は、87 か国で承認され、単剤又は混合ワクチンとして 2 億 9300 万回接種以上の実績がある。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 (23.5 単位以上)、破傷風トキソイドを 2.5Lf 以下 (13.5 単位以上)、不活化ポリオウイルス 1 型 (Mahoney 株) を 40D 抗原単位 (以下、DU)、不活化ポリオウイルス 2 型 (MEF-1 株) を 8DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Saukett 株) を 32DU 含有し、免疫補助剤としてリン酸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。

本邦では申請者 (旧 社団法人北里研究所) が開発した DPT が 1981 年に導入されている (2003 年に承認された現行製剤とは保存剤添加の有無及びシード管理方法の違いがあり、異なる製剤である)。加えて、DPT に不活化ポリオワクチン (セービン株) が混合されているワクチン (4 種混合ワクチン) であるクアトロ®バック皮下注シリンジ (一般財団法人化学及血清療法研究所) 及びテトラビック®皮下注シリンジ (一般財団法人阪大微生物病研究会) が 2012 年 7 月に承認されている。

## 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 (強毒株) 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、免疫補助剤としてリン酸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及び不活化ポリオワクチン原液である。

なお、不活化ポリオワクチン原液は、サノフィパスツール S.A.により原薬等登録原簿 (以下、MF) (原薬等登録番号 224MF10124) に登録されている。

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 L-6 株を●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、また MS を●継代したものがワーキングシード（以下、WS）とされた。さらに WS より●継代したものがプロダクションシードとされた。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。プロダクションシードは調製時に、雑菌否定試験、凝集試験、染色試験、生菌数確認試験が実施される。

表 2-1 百日せき菌 MS 及び WS の管理試験

試験	MS <sup>a)</sup>	WS
染色試験	○	○
凝集試験	○	○
発育性の確認	○	○

○：実施

a) 19●年の MS 調製時及び 20●年に再試験が実施された。

MS、WS 及びプロダクションシードは●～●℃で保存されている。保存中の MS の安定性は、WS の更新時に表 2-1 の試験項目へ適合することの確認、及び更新した WS を用いて原薬を製造し、原薬の規格へ適合することの確認によって確かめられる。WS の安定性は、●年ごとに調製されたプロダクションシードの品質管理項目（雑菌否定試験、凝集試験、染色試験及び生菌数確認試験）への適合の確認によって行われる。MS 及び WS は在庫が一定数まで減少した時点で更新される。MS は 19●年に調製された MS から、及び 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	前培養 プロダクションシード ↓ 本培養	本培養液	菌濃度確認、pH 試験、凝集試験、染色試験
	ろ過 (孔径 $\mu\text{m}$ 及び孔径 $\mu\text{m}$ )		
抽出ろ過	塩析 (日) 遠心 懸濁 ( ) 遠心 ろ過 (孔径 $\mu\text{m}$ 及び孔径 $\mu\text{m}$ )	抽出抗原液	
	ろ過 (孔径 $\mu\text{m}$ 及び孔径 $\mu\text{m}$ )		
粗精製	塩析 <sup>b)</sup> 遠心 <sup>b)</sup> 懸濁 <sup>b)</sup> 透析 <sup>b)</sup> 濃度調製 ( )	粗精製抗原液	
	濃度調製 ( )		
1 次	濃度調製 ( )	1 次抗原液	
	濃度調製 ( )		
2 次	回収		
	回収		
ろ過	ろ過滅菌 (孔径 $\mu\text{m}$ )	精製抗原液	エンドトキシン試験 たん白窒素含量試験 完全性試験
	ろ過滅菌 (孔径 $\mu\text{m}$ )		
減毒	減毒 (vol%ホルマリン/℃、週間)	減毒抗原液	
	減毒 (vol%ホルマリン/℃、週間)		
バッチ原液	ろ過 (孔径 $\mu\text{m}$ )	バッチ原液	無菌試験、マウスヒスタミン増感試験、たん白窒素含量試験、エンドトキシン試験、pH 試験、アルミニウム含量試験
	ろ過 (孔径 $\mu\text{m}$ )		
原液の構成	混合	沈降精製百日せきワクチン原液	
	混合		

製造工程	中間体/原薬	工程内管理試験
------	--------	---------

網掛け：重要工程 又は 重要中間体

a) 培地 A：コーウェン・ウィラー変法培地、培地 B：ステイナー・ショティー変法培地

b) 塩析から透析までの工程を●回繰り返す。塩析は、●を用いる。

c) ●から●までの工程を●回繰り返す

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
前培養	菌濃度 (OD <sub>650</sub> )、生菌率
本培養	pH、菌濃度 (OD <sub>650</sub> )、たん白窒素含量、エンドトキシン含量
1 次●工程	エンドトキシン含量
2 次● <sup>a)</sup>	エンドトキシン含量、力価試験
ろ過	除菌性能試験
減毒工程 <sup>a)</sup>	マウスヒスタミン増感試験
パッチ原液調製工程	●

a) 回顧的に評価された

### 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される動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS 及び WS	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	カザミノ酸	ウシ	乳	ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	ウマ脱繊維素血液	ウマ	血液	ニュージーランド
	スキムミルク <sup>a)</sup>	ウシ	乳	米国
プロダクション シード	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	カザミノ酸	ウシ	乳	ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	ウマ脱繊維素血液	ウマ	血液	ニュージーランド
前培養	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	カザミノ酸	ウシ	乳	ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
本培養	カザミノ酸	ウシ	乳	ニュージーランド、オーストラリア

a) MS 及び WS 調製時の保存液に使用された。

スキムミルク以外の動物由来原料は培地成分として使用されている。動物由来原料の外来性感染物質の不活化は、ウマ脱繊維素血液以外は高圧蒸気滅菌処理及びホルマリンによる減毒工程によって、ウマ脱繊維素血液の外来性感染物質の不活化は、ホルマリンによる減毒工程によって行われる。製造工程の主なウイルス不活化工程である減毒工程ではウイルスクリアランス指数は、表 2-5 のとおりであった。なお、スキムミルクは、高圧蒸気滅菌されたものが、MS 及び WS の保存時の安定化剤として使用されている。

表 2-5 減毒工程（5 週間）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	イヌパルボウイルス	ネコカリシウイルス
ウイルスクリアランス指数 ( $\log_{10}$ )	>6.5	>3.9	>6.4

#### ④製造工程の開発の経緯

19 年に調製された MS の残りが少なくなってきたこと、及び今後更新する MS の原株からの継代数を増やさないことを目的に、20 年に新たにプロダクションシードによる管理が導入された。プロダクションシードの適切性は、凝集試験、染色試験、生菌数確認試験及び雑菌否定試験（百日せき菌以外の雑菌による濁りを認めないことを確認する試験）へ適合すること、並びに、  
塩基配列を理論配列と比較したときに変異が認められないことにより確認された。また、プロダクションシードを用いて製造された原液の規格試験成績が比較され、プロダクションシード導入前後の原薬について同等／同質が確認された。

## 2) 特性

MS、WS 及びプロダクションシードについて、  
塩基配列を理論配列と比較したときに変異がないことが確認された。

### 3) 不純物

製造工程由来不純物については、エンドトキシン、不純物A\* 及び 不純物B\* がバッチ原液を用いて、除去状況が検討された。エンドトキシンは 0.05 EU/mL 以下、不純物A\* 及び 不純物B\* は検出限界以下まで除去され、いずれも製造工程において十分に除去されることが確認された。

#### 4) 規格及び試験方法

原葉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、ホルムアルデヒド含量試験、アルミニウム含量試験、たん白窒素含量試験及び沈降精製百日せきワクチン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、参照百日せきワクチンがマウスヒスタミン増感試験にそれぞれ用いられる。各標準品は、2～8℃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	保存条件	保存容器	保存期間
長期保存試験	3 ロット	■～■℃、遮光	ホウケイ酸ガラス容器	■か月 <sup>a)</sup>
光安定性試験	1 ロット	25±2℃、 総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	ホウケイ酸ガラス容器 ホウケイ酸ガラス容器 (アルミホイル遮光)	—

a) ■ か月まで実施予定

長期保存試験の保存期間中、逸脱は見られなかった。また、光安定性試験において、遮光しない場合に■の低下により測定不能となったことから、遮光保存とされた。また、臨床試験あるいは製剤の安定性試験に用いられた原液の遮光保存試料 4 ロット（各ロットの保存期間は■、■、■及び■か月）を用いた安定性についての試験成績が提出されている。その結果いずれの期間においても逸脱は見られなかったが、■か月の試験成績をもって、有効期間は、遮光保存で■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■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 2-7 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
毒素産生能確認	○	○
染色試験	○	○

○：実施

MS 及び WS は■～■℃で保存されている。保存中の MS の安定性は、WS の更新時に表 2-7 の試験項目へ適合すること、及び更新した WS を用いて原薬を製造し、原薬の規格へ適合することの確認によって確かめられる。WS の安定性は、WS を使用した原薬製造の本培養工程における工程管理試験である Lf 試験へ適合することの確認により確かめられる。MS 及び WS は在庫が一定数まで減少した時点で更新される。MS は 20■年に調製された MS から、及び 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
前培養	培養 ■～■℃、■時間、■培地		
	培養 (■～■℃、■時間、■培地)		
	継代 (■～■℃、■時間、■培地)		
	培養 ■mL、■～■℃、■日間、■rpm、■培地-1	種菌培養-1 後菌液	染色試験
	培養 ■mL、■～■℃、■日間、■rpm、■培地-1、	種菌培養-2 後菌液	染色試験
↓			
本培養	■L、■～■℃、■日間、■rpm、■培地-2、 通気量 ■L/min	本培養後菌液	染色試験、Lf 試験
↓			
除菌ろ過	遠心		
	ろ過 (孔径 ■μm 以下)		
	ろ過 (孔径 ■μm 以下)	ろ過後毒素液	完全性試験、Lf 試験
↓			
限外ろ過濃縮	限外ろ過 (■以上になるまで繰り返す)	UF 後希釈毒素液	
↓			
■処理	■処理 (■)		
	ろ過 (孔径 ■μm)		
↓			
塩析・透析	塩析 (■)		
	遠心		
	■		
	透析 ろ過 (孔径 ■μm)	ろ過後毒素液	脱塩試験 純度試験
↓			
トキシイド化	トキシイド化 (毒素液濃度 ■Lf/mL、ホルマリン (■ w/v%)、■～■℃、■週間)	トキシイド	pH 試験
↓			
トキシイド精製	塩析 (■)		
	ろ過 (孔径 ■μm)		
	塩析 (■)		
	ろ過 (孔径 ■μm)		
	透析 ろ過滅菌 (孔径 ■μm 以下)	バッチ原液	脱塩確認 完全性試験、純度試験、無菌試験、無毒化試験(ウサギ試験) ホルムアルデヒド含量試験、エンドトキシン試験
↓			
原液の構成	混合 ろ過滅菌 (孔径 ■μm 以下)	ジフテリアトキシイド原液	完全性試験

網掛け：重要工程又は重要中間体

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
本培養	pH、濁度、吸光度及びLf値（ジフテリア抗毒素）
精製工程	HPLC 分析
除菌ろ過	純度試験（Lf 試験、たん白窒素含量試験）及び HPLC 分析
限外ろ過濃縮	純度試験（Lf 試験、たん白窒素含量試験）及び HPLC 分析
濃縮液の処理	純度試験（Lf 試験、たん白窒素含量試験）及び HPLC 分析
塩析・透析	純度試験（Lf 試験、たん白窒素含量試験）及び HPLC 分析
トキソイド精製工程	HPLC 分析
トキソイド化	無毒化試験
原液の構成	フィルターの除菌性能評価試験

### 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される動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	ヒツジ血清	ヒツジ	血液	
	ウマ血清	ウマ	血液	
	スキムミルク	ウシ	乳	米国
WS	ウマ血清	ウマ	血液	
	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	スキムミルク	ウシ	乳	米国
前培養	ウマ血清	ウマ	血液	
	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
本培養	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	

動物由来原料は培地成分として使用されている。動物由来原料の外来性感染物質の不活化は、ウマ血清及びヒツジ血清以外は高圧蒸気滅菌処理及びホルマリンによる滅毒工程によって、ウマ血清及びヒツジ血清に対する外来性感染物質の不活化は、ホルマリンによる滅毒工程によって行われる。製造工程の主なウイルス不活化工程である無毒化工程である滅毒工程では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（5 週間）のウイルスクリアランス指数（log<sub>10</sub>）

ウイルス	インフルエンザウイルス	イヌパルボウイルス	ネコカリシウイルス
ウイルスクリアランス指数（log <sub>10</sub> ）	>7.7	>3.2	>6.0

### ④製造工程の開発の経緯

原株から MS 兼 WS としていたシードの管理方法を、長期間恒常的な原薬製造を可能とするため、2011 年に MS を構築し、MS から WS を調製する 2 段階シードロットシステムが導入された。今後の原薬製造は、2 段階シードロットシステムにより調製した WS を用いて行われることとされている。2 段階シードロットシステム導入後の WS の適切性は、表 2-7

の試験項目へ適合すること、並びに、XXXXXXXXXX塩基配列を理論配列と比較したときに変異が認められないことにより確認された。また、●段階シードロットシステム導入前後の WS を用いて製造した原薬について、原液の規格試験成績が比較され、●段階シードロットシステム導入前後の WS の同等／同質が確認された。

## 2) 特性

MS 及び WS について、XXXXXXXXXX塩基配列を理論配列と比較して変異がないことが確認された。

## 3) 不純物

製造工程由来不純物については、ジフテリアトキソイドバッチ原液を用いて検討された。HPLC 分析の結果、ジフテリアトキソイド及びXXXXXXXXXX以外の夾雑物のピークは観察されなかった。また、ホルムアルデヒドは XXXXXX w/v%以下に低下した。これらにより製造工程由来不純物が十分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、無毒化試験（モルモット試験）、無毒化試験（ウサギ試験）、沈降ジフテリアトキソイド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、シック試験毒素（動物）が無毒化試験に、参照沈降ジフテリアトキソイド、ジフテリア試験毒素及び標準ジフテリア抗毒素が力価試験にそれぞれ用いられる。参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）は  $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、参照沈降ジフテリアトキソイドは  $-70^{\circ}\text{C}$  以下で、それ以外は  $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$  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	保存条件	保存容器	保存期間
長期保存試験	3 ロット	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> ～ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> ℃、遮光	ホウケイ酸ガラス容器	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> か月 <sup>a)</sup>
光安定性試験	1 ロット	25±2℃、 総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	ホウケイ酸ガラス容器 (アルミホイル遮光)	—

a) XXXXXX か月まで実施予定

長期保存試験の保存期間中、逸脱は見られなかった。また、光安定性試験において、遮光しない場合に■の低下が見られたことから、遮光保存とされた。また、製剤の安定性試験に用いられたロットを含む原薬の遮光保存試料 4 ロット（各ロットの保存期間は■、■、■及び■か月）を用いた安定性についての試験成績が提出された。その結果、いずれの期間においても逸脱は見られなかったが、有効期間は、遮光保存で■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/47 株を継代した原株が 19■年に調製され、この原株から■継代したものが MS とされ、さらに■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
毒素産生能確認	○	○
染色試験	○	○

○：実施

MS 及び WS は■～■℃で保存されている。保存中の MS の安定性は、WS の更新時に表 2-13 の試験項目へ適合することの確認、及び更新した WS を用いて原薬を製造し、原薬の規格へ適合することの確認によって確かめられる。WS の安定性は、WS を使用した原薬製造の本培養工程における工程管理試験 Lf 試験へ適合することの確認によって確かめられる。MS 及び WS 使用時には、表 2-13 の試験への適合が確認される。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、及び 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

破傷風トキソ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
前培養	培養 WS ■～■アンブル ↓ ■mL、■～■℃、■日間 ↓ ■L、■～■℃、■日間	種菌培養後菌液	染色試験
↓			
本培養	培養 ■L、■～■℃、■日間	本培養後菌液	染色試験
↓			
精製	ろ過（孔径 ■μm 以下）	ろ過後毒素液	完全性試験、Lf 試験、 無菌試験
	限外ろ過（分画分子量 ■）	限外ろ過後濃縮後毒素液	Lf 試験
	塩析（ ■）、沈殿回収		
	透析（透過分子量 ■）	遠心沈殿透析（1 回目）後 毒素液	
	塩析（ ■）		
	ろ過（孔径 ■μm）		
	塩析（ ■）、沈殿回収		
	透析（透過分子量 ■）	遠心沈殿透析（2 回目）後 毒素液	
↓			
トキシ ノイド化	トキシノイド化（ホルマリン（ ■vol%）、 ■～■℃、■日間）		pH 試験
↓			
トキシ ノイド精 製	ろ過（孔径 ■μm 相当）		
	塩析（ ■）、沈殿回収		
	透析（透過分子量 ■）		
	無菌ろ過（孔径 ■μm 以下）	バッチ原液	脱塩確認 完全性試験、純度試験、 無菌試験、無毒化試験、 ホルムアルデヒド含量 試験、エンドトキシン 試験
↓			
原液の 構成	破傷風トキシノイドバッチ原液の混合 無菌ろ過（孔径 ■μm 以下）	破傷風トキシノイド原液	完全性試験

網掛け：重要工程 又は 重要中間体

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	培養菌液（pH、濁度、Lf 測定試験）
精製	ろ過後毒素液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）、限外ろ過後濃縮後毒素液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）、遠心沈殿透析（1 回目）後毒素液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）、遠心沈殿透析（2 回目）後毒素液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）、フィルターろ過後毒素プール液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）、■終了後毒素液（毒素含量試験、たん白窒素含量試験及び HPLC 分析）
トキシノイド化	無毒化試験
原薬の構成	フィルターの除菌性能評価試験

### 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される動物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS 及び WS	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
	ウマ脱繊維素血液	ウマ	血液	
	スキムミルク	ウシ	乳	米国
前培養 及び 本培養	ペプトン	ウシ	乳	中国、ニュージーランド、オーストラリア
	パンクレアチン	ブタ	膵臓	

動物由来原料は培地成分として使用されている。動物由来原料の外来性感染物質の不活化は、ウマ脱繊維素血液以外は高圧蒸気滅菌処理及びホルマリンによる滅毒工程によって、ウマ脱繊維素血液の外来性感染物質の不活化は、ホルマリンによる滅毒工程によって行われる。製造工程の主なウイルス不活化工程である滅毒工程ではウイルスクリアランス指数は、表 2-17 のとおりであった。

表 2-17 無毒化工程（5 週間）のウイルスクリアランス指数（log<sub>10</sub>）

ウイルス	インフルエンザウイルス	イヌパルボウイルス	ネコカリシウイルス
ウイルスクリアランス指数（log <sub>10</sub> ）	>7.7	>3.9	>7.1

### ④製造工程の開発の経緯

工程に使われるの変更が行われたが、後の純度の検討が行われ、変更の適切性が確認された。

#### 2) 特性

MS 及び WS について、塩基配列を理論配列と比較して変異がないことが確認された。

#### 3) 不純物

製造工程由来不純物については、破傷風トキソイドバッチ原液 ロットを用いて検討された。HPLC 分析の結果、破傷風トキソイド及び以外の夾雑物のピークは観察されなかった。またホルムアルデヒドは w/v%以下に低下した。これらより製造工程由来不純物が十分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、無毒化試験、沈降破傷風トキソイド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破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）が Lf 試験、標準品として感染研から配布される参照沈降破傷風トキシイド及び破傷風試験毒素が力価試験にそれぞれ用いられる。参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）は  $5 \pm 2^\circ\text{C}$ 、参照沈降破傷風トキシイドは  $-70^\circ\text{C}$  以下、また破傷風試験毒素は  $2 \sim 8^\circ\text{C}$  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	保存条件	保存容器	保存期間
長期保存試験	3 ロット	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、遮光	ホウケイ酸ガラス容器	■ か月 <sup>a)</sup>
光安定性試験	1 ロット	総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	ホウケイ酸ガラス容器 (アルミホイル遮光)	—

a) ■ か月まで実施予定

長期保存試験の保存期間中、逸脱は見られなかった。また、光安定性試験において、遮光しない場合に ■ の変化が見られたことから、遮光保存とされた。また、臨床試験、製剤の安定性試験及び DPT 市販製剤に用いられた原薬の遮光保存試料 4 ロット（各ロットの保存期間は ■、■、■ 及び ■ か月）を用いた安定性についての試験成績が提出された。その結果、いずれの期間においても逸脱は見られなかったが、有効期間は、遮光保存で ■ 年と設定された。

## (5) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤の 1 回接種量 0.5mL 中に含まれる、有効成分として、百日せき菌の防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキシイド 15Lf 以下、及び破傷風トキシイド 2.5Lf 以下に加え、1 型（Mahoney 株）、2 型（MEF-1 株）及び 3 型（Saukett 株）不活化ポリオウイルスを D 抗原量として 1 型 40D 抗原量単位（以下、DU）、2 型 8DU 及び 3 型 32DU を含有している。免疫補助剤として、水酸化ナトリウム 0.21mg、リン酸三ナトリウム 0.81mg 及び塩化アルミニウム 0.90mg が含まれている。添加剤として、ホルムアルデヒド 0.05mg 以下、リン酸水素ナトリウム水和物 0.28mg、リン酸二水素ナトリウム 0.32mg 及び M199 が含まれている。本剤は、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 ワ ク チ ン	混合： 沈降精製百日せきワクチン原液 + <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <sup>a)</sup>		
	攪拌混合	小分け沈降精製百日せきワクチン原液	
ジ フ テ リ ア ト キ ソ イ ド	ジフテリアトキソイドワクチン原液		
	ろ過（孔径 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> μm）		
	水酸化アルミニウムゲル添加		
	攪拌混合	沈降精製ジフテリアトキソイド原液	
破 傷 風 ト キ ソ イ ド	破傷風トキソイドワクチン原液		
	ろ過（孔径 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> μm）		
	水酸化アルミニウムゲル添加		
	攪拌混合	沈降破傷風トキソイドワクチン原液	
最終バルク調製 小分け沈降精製百日せきワクチン原液、沈降精製ジフテリアトキソイド原液、沈降破傷風トキソイドワクチン原液及び不活化ポリオワクチン原液を混合・攪拌。必要に応じてリン酸塩緩衝食塩液で量を調節		最終バルク	
↓			
充てん（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> mL）			充填量確認、外観検査
↓			
包装			包装確認
↓			
検査・表示包装・試験			

網掛け：重要工程 又は 重要中間体

a)最終バルク濃度で XXXXXXXXXX に満たない場合に添加する。

## ②開発の経緯

本剤の開発過程では、治験薬の製造方法から製造方法の変更は行われていない。

## 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、沈降精製百日せきワクチン力価試験、沈降ジフテリアトキソイド力価試験、沈降破傷風トキソイド力価試験、D 抗原含量試験、たん白質含量試験、浸透圧比試験、性状、不溶性異物検査、採取容量試験、不溶性微粒子試験、沈降精製百日せきワクチン表示確認試験、沈降ジフテリアトキソイド表示確認試験、沈降破傷風トキソイド表示確認試験、不活化ポリオワクチン表示確認試験及び含量均一性試験（タンパク質、アルミニウム）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（破傷風）には、感染研から配布される参照沈降破傷風トキソイド（混合ワクチン力価試験用）が、D 抗原含量試験には、サノフィパスツール S.A.より配布される In House Reference Standard がそれぞれ使用され、前者は2～8℃、後者は－70℃で保存される。

#### 5) 安定性

製剤の安定性試験は、表 2-20 のとおりである。

表 2-20 製剤の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存容器	保存期間
長期保存試験	6 ロット	10±2℃、遮光	シリンジ、ガスケット、トップキャップ	36 か月 <sup>a)</sup>
加速試験	3 ロット	25±2℃、遮光	シリンジ、ガスケット、トップキャップ	12 か月
光安定性試験	1 ロット	25±2℃、 総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外線放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	シリンジ、ガスケット、トップキャップ	—
			シリンジ、ガスケット、トップキャップ（アルミホイル遮光）	
			シリンジ、ガスケット、トップキャップ（市販包装）	

a) 36 か月 3 ロット、12 か月 3 ロット、12 か月 3 ロット及び 12 か月 3 ロット。いずれも 36 か月まで実施予定。

申請時点で、30 か月までの長期保存試験成績（6 ロット中 3 ロット）が提出され、判定基準からの逸脱は見られなかった。加速試験において 36 か月の低下傾向及び 36 か月のわずかな変化が認められた。また、光安定性試験において、遮光をしない場合に、36 か月の変化、36 か月の低下（36 か月）及び 36 か月の低下が認められた。以上より、本剤の有効期間は、遮光保存で 30 か月と設定されている。

#### <審査の概略>

提出された資料から、非臨床及び臨床試験成績において、品質に起因すると考えられる問題は見られていない。機構は、現在申請者に本剤の製造方法及び管理方法等の詳細について説明を求めており、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>

効力を裏付ける試験の評価資料として、本剤を用いた薬効薬理試験が提出された。また、参考資料として、本剤を用いた免疫原性試験が提出された。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) ラットを用いた百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイド免疫原性試験 (4.2.1.1.1-1 参：NH07374 試験、4.2.1.1.1-2 参：DD-687-P01 試験)

ラット（雌雄各 5 匹/群）に、本剤又は生理食塩液 0.5mL が皮下投与（2 週間隔、計 2 回）された（計 2 群、20 匹）。1 回目投与前及び 2 回目投与 7 日後に血清を採取し、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）として、百日せき防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する抗体価がそれぞれ ELISA 法、血中抗毒素価測定法及びラテックス凝集反応法により測定された。本剤群の全ての個体において、各 DPT 成分に対する抗体価の上昇がみられた。一方、生理食塩液群においては全ての個体で抗体価上昇がみられなかった。

#### 2) ラットを用いた不活化ポリオウイルス薬効薬理試験 (4.2.1.1.2-1：DD-687-A\* 試験)

ラット（雌 10 匹/群）に、本剤が無希釈（0.5mL 若しくは 1mL）、2、4 又は 16 倍希釈（各 0.5mL）で単回皮下投与された。また、自家参照不活化ポリオワクチン<sup>1</sup>（以下、IPV 含有ワクチン）が無希釈（0.5mL 若しくは 1mL）、2、4 又は 16 倍希釈（各 0.5mL）で各希釈率について 2 群ずつ、単回筋肉内投与された（計 15 群 150 匹）。投与後 21 日目に血清が採取され、ポリオウイルス各型に対する中和抗体価が測定され、各群における平均中和抗体価が算出された。本剤群、IPV 含有ワクチン群ともに、ポリオウイルス各型に対する平均中和抗体価は投与用量に応じて上昇し、本剤群の各希釈率における平均中和抗体価は IPV 含有ワクチン群に対して同等以上の値を示した。

#### 3) マウスを用いた百日せき菌防御抗原、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 (4.2.1.1.3-1：DD-687-P02 試験、4.2.1.1.3-2：DD-687-P03 試験、4.2.1.1.3-3：DD-687-P04 試験)

本剤及び DPT について、本邦で 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、各 DPT 成分の標準品又は参照品に対する相対力価が測定された（表 3-1）、本剤の DPT 各成分は生物学的製剤基準に定められている規格基準に適合した。本剤の DPT 各成分の相対力価はいずれも対照薬である既承認 DPT ワクチンと大きな差はなかったと申請者は考察している。

<sup>1</sup>不活化ポリオワクチン、無細胞百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及びヘモフィルスインフルエンザ結合体ワクチンを含む沈降ワクチン。D 抗原量はそれぞれ、1 型 51.6DU/mL、2 型 11.2DU/mL、3 型 39.6DU/mL を含む。

表 3-1 DPT 各抗原の相対力価

	百日せきワクチン (U/mL)	ジフテリアトキソイド (U/mL)	破傷風トキソイド (U/mL)
	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]
本剤	18.99 [9.98, 37.26]	86.74 [60.03, 134.60]	97.65 [64.64, 151.56]
既承認 DPT	23.47 [12.59, 44.70]	123.34 [83.68, 203.39]	136.37 [106.23, 178.95]

## (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。なお、本剤のラット 8 週間皮下投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響が評価され、本剤投与による影響は認められていない。

### <審査の概略>

機構は、ラットを用いた薬効薬理試験において、本剤によりポリオウイルスに対する中和抗体価の上昇が見られたことから、本剤のポリオウイルスに対する免疫原性は期待できると判断した。また、DPT については、抗体価の上昇が見られ、かつ既承認の DPT と力価を比較したとき大きな違い差がないと判断できることから、百日せき防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫原性は期待できると判断した。

### (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単回投与毒性試験、反復投与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 : IP07325 試験)

ラット (雌雄、各 10 匹/群) に生理食塩液 10mL/kg 又は本剤 1mL/kg 若しくは 10mL/kg が皮下投与された。死亡例はなく、概略の致死量は 10mL/kg (予定臨床用量の約 100 倍) 超と判断された。

#### (2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2 : IP07326 試験)

ラット (雌雄、各 10 匹/群) に生理食塩液 10mL/kg 又は本剤 1mL/kg 若しくは 10mL/kg が 2 週間間隔で 5 回、いずれも頸背部に皮下投与された。また、ほぼ同一部位に投与することによって、局所累積刺激性についても評価された。その結果、病理組織学的検査において、本剤

投与群の投与部位皮下組織にワクチン残留物に対する異物処理反応（単核細胞浸潤、線維化、マクロファージの集簇、浮腫）及び出血、並びに皮筋の変性・壊死が観察された。血液学的検査において主に10 mL/kg群で、投与部位の変化と関連したヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに、白血球数の高値、白血球分類における好中球、単球、好酸球及び大型非染色球の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液生化学的検査において、主に10 mL/kg群で、 $\alpha$ 2-グロブリン及び $\beta$ -グロブリンの高値、並びにアルブミン及びA/G 比の低値が認められた。無毒性量は、投与部位の変化を除き10 mL/kgと考えられた。

### (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

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ける病理組織学的検査において、雌雄生殖器に対する本剤投与の影響は認められなかった。

### (6) 局所刺激性試験（4.2.3.6：IP07327 試験）

ウサギ（雌雄、各8匹/群）に生理食塩液又は本剤0.5mL/siteが腹部皮下に単回投与された。その結果、ワクチン残留物を異物処理する反応（炎症性細胞浸潤、マクロファージの集簇）は認められたが、本剤の刺激性を示唆する出血、潰瘍、皮下組織の変性・壊死等の変化は観察されなかった。投与部位の変化は、アルミニウムアジュバントを用いた混合ワクチンの投与により認められる典型的な局所炎症反応（異物処理反応）と考えられた。

### <審査の概略>

機構は、本剤の毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

## 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、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	A-J101	非盲検 非対照	健康成人男性 (20 歳以上 40 歳未満)	本剤群： 10 例	0.5mL ・皮下	単回
II	A-J201	非盲検 非対照	健康乳幼児 (3～8 か月)	本剤群： 115 例	0.5mL ・皮下	初回免疫：30～56 日間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6～18 か月後に 1 回
III	A-J301	無作為化 二重盲検	健康小児 (3～68 か 月)	A 群：248 例 (本剤 <sup>a)</sup> + OPV プラセボ) B 群：129 例 (DPT <sup>a)</sup> + OPV)	0.5mL ・皮下	・本剤 (A 群) 又は DPT (B 群) 初回免疫：21～57 日間隔で 3 回 追加免疫：3 回目接種の 6～18 か月後に 1 回 ・本剤又は DPT の 3 回目接種 4～6 週後に 1 回、 さらにその 6～10 週後に 1 回経口接種

DPT：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（「S 北研」シリンジ）、OPV：経口生ポリオワクチン

a) 乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (Hib) のみ同時接種が可とされた

#### (1) 国内第 I 相臨床試験 (5.3.5.2-1：A-J101 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性を対象（目標被験者数 10 例）に、本剤の安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5mL を 1 回、皮下接種することとされた。

本試験に登録された 10 例全てに治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬接種後 14～17 日（接種翌日から起算。以下、全て同様。）の事後検査までの安全性が検討された。

本剤接種から事後検査までに、少なくとも 1 回以上の有害事象が発現した被験者の割合は 70% (7/10 例) であり、有害事象の全てが接種部位反応であり副反応と判断され、その後全例で回復が確認された (表 4-2)。臨床検査値に臨床上問題となるような異常変動は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 4-2 重症度、発現時期及び持続期間別での有害事象の一覧 (安全性解析対象集団)

有害事象 (N=10)	発現例数		重症度	
	n	%	Grade A <sup>a)</sup>	Grade B <sup>b)</sup>
注射部位紅斑	7	70	3	4
注射部位硬結	2	20	2	0
注射部位疼痛	3	30	3	0
注射部位腫脹	2	20	1	1

N：解析対象例数、n：発現例数

a) Grade A

注射部位紅斑・注射部位硬結・注射部位腫脹：長径<2cm

注射部位疼痛：痛みを感じるが特に気にならない

b) Grade B

注射部位紅斑・注射部位硬結・注射部位腫脹：長径2～5cm

注射部位疼痛：痛みを感じて鎮痛剤を1回服用した

#### (2) 国内第 II 相臨床試験 (5.3.5.2-2：A-J201 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月)

初回免疫開始日に生後 3～8 か月の健康乳幼児を対象（目標被験者数 110 例）に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5mL を、30～56 日間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～

18 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 115 例が組み入れられ、全例に本剤が少なくとも 1 回接種され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、初回免疫を完了しなかった 1 例（被験者の自主的な中止）を除く 114 例が初回免疫の最大解析対象集団（FAS：Full Analysis Set）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS：Per Protocol Set）とされ、さらに、4 例（治験実施計画書不遵守 2 例、被験者の自主的な中止 2 例）を除いた 110 例が追加免疫の FAS 及び PPS とされた。免疫原性の主要な解析対象集団は PPS とされた。

安全性について、全観察期間内（特定有害事象は各回接種後 7 日間、非特定有害事象は各回接種後 30 日間、重篤な有害事象は登録から最終来院までの治験期間内）に 98.3%（113/115 例）に少なくとも 1 件の有害事象が認められ、90.4%（104/115 例）に少なくとも 1 件の副反応が認められた。重篤な有害事象は 11.3%（13/115 例）に 14 件（肺炎 2 件、気管支炎、サイトメガロウイルス感染、突発性発疹、ウイルス性胃腸炎、手足口病、中耳炎、RS ウイルス肺炎、尿路感染、細菌性上気道感染、RS ウイルス気管支炎、熱性痙攣及び鼠径ヘルニア各 1 件）認められた。全例で本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。10%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-3 に示す。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。

表 4-3 全観察期間内に 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）

		有害事象 (N=115)		副反応 (N=115)	
		n	%	n	%
接種部位反応	注射部位紅斑	93	80.9	93	80.9
	注射部位硬結	74	64.3	74	64.3
	注射部位腫脹	66	57.4	66	57.4
	注射部位疼痛	23	20.0	23	20.0
全身性反応	発熱	51	44.3	45	39.1
	易刺激性	43	37.4	32	27.8
	下痢	38	33.0	23	20.0
	鼻咽頭炎	38	33.0	0	0
	傾眠	35	30.4	31	27.0
	食欲減退	28	24.3	19	16.5
	鼻漏	28	24.3	17	14.8
	泣き	26	22.6	24	20.9
	上気道の炎症	25	21.7	0	0
	気管支炎	20	17.4	1	0.9
	咳嗽	20	17.4	16	13.9
	嘔吐	20	17.4	15	13.0
	咽頭炎	17	14.8	0	0
	突発性発疹	17	14.8	0	0
	おむつ皮膚炎	13	11.3	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

免疫原性の主要評価項目は、本剤 3 回接種 1 か月後の抗体保有率及び抗体陽転率とされた。発症防御レベルは、抗ジフテリアトキソイド抗体価及び抗破傷風トキソイド抗体価で 0.01IU/mL 以上、百日せき抗 PT 抗体価及び抗 FHA 抗体価で 10EU/mL 以上、並びにポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型中和抗体価で 8 倍以上とされた。抗体保有率は、抗体価を測定

した全被験者において本剤 3 回接種 1 か月後の抗体価が発症防御レベル以上であった被験者の割合とされ、また、抗体陽転率は、抗体価を測定した被験者のうち本剤接種前において既に抗体価が発症防御レベル以上であった被験者を除いた被験者において本剤 3 回接種 1 か月後の抗体価が発症防御レベル以上であった被験者の割合とされた。本剤 3 回接種 1 か月後の各抗原に対する抗体保有率及び抗体陽転率を、表 4-4 に示す。

表 4-4 本剤 3 回接種 1 か月後の各抗原に対する抗体保有率及び抗体陽転率 (PPS)

	抗体保有率		抗体陽転率	
	n/N	% [95%信頼区間]	n/N <sup>a)</sup>	% [95%信頼区間]
抗 PT 抗体価	113/114	99.1 [95.2, 99.8]	109/109	100 [96.6, 100.0]
抗 FHA 抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	105/105	100 [96.5, 100.0]
抗ジフテリアトキソイド抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	70/70	100 [94.8, 100.0]
抗破傷風トキソイド抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	35/35	100 [90.1, 100.0]
ポリオウイルス 1 型抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	95/95	100 [96.1, 100.0]
ポリオウイルス 2 型抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	88/88	100 [95.8, 100.0]
ポリオウイルス 3 型抗体価	114/114	100 [96.7, 100.0]	106/106	100 [96.5, 100.0]

N: 解析対象例数、n: 保有または陽転した被験者数

a) 初回免疫前の抗体価が発症防御レベル以上であった被験者を除く

### (3) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-1: A-J301 試験、実施期間 20■年■月～20■年■月)

生後 3～68 か月の健康小児を対象 (目標被験者数 374 例: 本剤群 249 例、対照薬群 125 例) に、本剤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 23 施設で実施された。

本剤群では本剤及び弱毒株ポリオウイルスを含まない経口用液 (以下、OPV プラセボ) を接種することとされ、対照薬群では DPT 及び OPV を接種することとされた。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 6～18 か月後に 1 回 (追加免疫)、計 4 回皮下接種することとされ、本剤又は DPT 3 回接種 4～6 週後、さらにその 6～10 週後に OPV プラセボ又は OPV 0.05mL を計 2 回経口接種することとされた。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 377 例 (本剤群 248 例、対照薬群 129 例) が組み入れられ、治験薬の未接種 1 例を除いた 376 例 (本剤群 248 例、対照薬群 128 例) が安全性解析対象集団とされた。初回免疫について、本剤又は DPT の初回免疫と OPV 又は OPV プラセボの計 5 回の接種が完了しなかった 6 例を除いた 370 例 (本剤群 245 例、対照薬群 125 例) が FAS とされ、さらに逸脱例 15 例 (血液検体採取時期の逸脱 6 例、併用禁止薬/ワクチンの使用 6 例、ワクチン接種時期の逸脱 3 例) を除いた 355 例 (本剤群 235 例、対照薬群 120 例) が PPS とされた。また、追加免疫について、本剤あるいは対照薬が接種されなかった 7 例と逸脱例 2 例 (検査結果が得られなかった) を除いた 367 例 (本剤群 242 例、対照薬群 125 例) が FAS とされ、さらに逸脱例 4 例 (併用禁止薬/ワクチンの使用) を除く 363 例 (本剤群 241 例、対照薬群 122 例) が PPS とされた。免疫原性の主要な解析対象集団は PPS とされた。

主要評価項目は、本剤 3 回接種 1 か月後におけるポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する

発症防御レベル以上（中和抗体価 8 倍以上）の中和抗体保有率とされた。

本剤群における初回免疫後の中和抗体保有率及びその 95%信頼区間は、ポリオウイルス 1、2 及び 3 型でいずれも 100%（235/235 例）[98.4, 100.0] であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した評価の基準値である 90%を上回っていた（表 4-5）。

表 4-5 本剤群における 3 回接種 1 カ月後のポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する抗体保有率（PPS）

	本剤群	
	n/N	% [95%信頼区間]
抗ポリオ 1 型	235/235	100.0 [98.4, 100.0]
抗ポリオ 2 型	235/235	100.0 [98.4, 100.0]
抗ポリオ 3 型	235/235	100.0 [98.4, 100.0]

N：解析対象例数、n：抗体保有とされた被験者数

また、本剤群及び対照薬群におけるポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する中和抗体価の幾何平均値及びその 95%信頼区間を表 4-6 に示す。

表 4-6 各測定時点におけるポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する中和抗体価の幾何平均値（PPS）

	V01 <sup>a)</sup>	V04 <sup>b)</sup>	V06 <sup>c)</sup>	V07 <sup>d)</sup>	V08 <sup>e)</sup>
	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]
本剤群	N=235 <sup>g)</sup>	N=235 <sup>g)</sup>	N=235 <sup>g)</sup>	N=241 <sup>g)</sup>	N=241 <sup>g)</sup>
1 型	3.02 [2.73, 3.35]	1019.47 [892.32, 1164.74]	454.34 [397.40, 519.45]	287.21 [256.51, 321.58]	2672.22 [2388.02, 2990.24]
2 型	4.58 [4.00, 5.24]	1953.61 [1747.67, 2183.81]	880.98 [760.22, 1020.93]	678.69 [589.14, 781.86]	4582.21 [4128.56, 5085.71]
3 型	2.60 [2.46, 2.75]	1048.45 [917.69, 1197.84]	283.42 [242.41, 331.36]	161.58 [138.89, 187.97]	3441.83 [3001.78, 3946.39]
対照薬群	N=120 <sup>g)</sup>	N=120 <sup>g)</sup>	N=120 <sup>g)</sup>	N=122 <sup>g)</sup>	N=122 <sup>g)</sup>
1 型	3.25 [2.77, 3.81]	2.14 [2.00, 2.30]	520.94 [409.14, 663.30]	300.13 [245.68, 366.64]	290.08 [239.96, 350.66]
2 型	6.54 [5.27, 8.12]	2.69 [2.32, 3.13]	1452.34 [1181.38, 1785.46]	534.28 [441.41, 646.68]	497.66 [408.28, 606.62]
3 型	2.80 [2.56, 3.06]	2.21 [2.10, 2.33]	129.88 [92.80, 181.77]	72.94 [54.17, 98.22]	65.48 [49.01, 87.47]

N：解析対象例数

a) V01：Visit01（本剤又は DPT の 1 回目接種直前。IPV 及び OPV 共に接種前に相当）

b) V04：Visit04（本剤又は DPT の 3 回目接種 1 カ月後。IPV3 回接種後、OPV 接種前に相当）

c) V06：Visit06（OPV 又は OPV プラセボの 2 回目接種 1 カ月後。IPV3 回接種後、OPV2 回接種後に相当）

d) V07：Visit07（本剤又は DPT の 4 回目接種直前。IPV3 回接種後、OPV2 回接種後に相当）

e) V08：Visit08（本剤又は DPT の 4 回目接種 1 カ月後。IPV4 回接種後、OPV2 回接種後に相当）

f) V01、V04 及び V06 は初回免疫の PPS。V07 及び V08 は追加免疫の PPS

副次評価項目とされた本剤 3 回接種 1 カ月後におけるジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、PT、FHA に対する発症防御レベル（抗ジフテリアトキソイド及び抗破傷風トキソイド： $\geq 0.01\text{IU/mL}$ 、抗 PT 及び抗 FHA： $\geq 10\text{EU/mL}$ ）以上の抗体保有率及び 95%信頼区間を表 4-7 に示す。

表 4-7 本剤又は対照薬 3 回接種 1 か月後の百日せき菌 (PT、FHA)、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する抗体保有率 (PPS)

	本剤群		対照薬群	
	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
抗 PT	232/235	98.7 [96.3, 99.7]	118/120	98.3 [94.1, 99.8]
抗 FHA	235/235	100.0 [98.4, 100.0]	120/120	100.0 [97.0, 100.0]
抗ジフテリアトキソイド	235/235	100.0 [98.4, 100.0]	120/120	100.0 [97.0, 100.0]
抗破傷風トキソイド	235/235	100.0 [98.4, 100.0]	120/120	100.0 [97.0, 100.0]

N : 解析対象例数、n : 抗体保有とされた被験者数

また、本剤群及び対照薬群における各抗原に対する抗体価の幾何平均値の推移を表 4-8 に示す。

表 4-8 各測定時点における百日せき菌 (PT、FHA)、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する抗体価の幾何平均値 (PPS)

	V01 <sup>a)</sup>	V04 <sup>b)</sup>	V07 <sup>c)</sup>	V08 <sup>d)</sup>
	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]
本剤群	N=235 <sup>e)</sup>	N=235 <sup>e)</sup>	N=241 <sup>e)</sup>	N=241 <sup>e)</sup>
抗 PT (EU/mL)	1.18 [1.03, 1.34]	67.20 [61.74, 73.14]	16.20 [14.54, 18.05]	61.47 [56.06, 67.40]
抗 FHA (EU/mL)	2.35 [2.04, 2.70]	164.34 [152.03, 177.63]	58.27 [52.15, 65.09]	255.65 [234.63, 278.55]
抗ジフテリアトキソイド (IU/mL)	0.01 [0.01, 0.02]	5.21 [4.48, 6.06]	2.55 [2.23, 2.92]	23.78 [21.29, 26.57]
抗破傷風トキソイド (IU/mL)	0.04 [0.03, 0.04]	2.12 [1.86, 2.41]	1.43 [1.20, 1.71]	6.10 [5.41, 6.88]
対照薬群	N=120 <sup>e)</sup>	N=120 <sup>e)</sup>	N=122 <sup>e)</sup>	N=122 <sup>e)</sup>
抗 PT (EU/mL)	1.21 [1.00, 1.46]	61.58 [54.55, 69.53]	16.40 [13.79, 19.49]	52.24 [45.27, 60.28]
抗 FHA (EU/mL)	2.28 [1.87, 2.79]	134.87 [118.27, 153.81]	48.66 [41.68, 56.82]	208.72 [183.41, 237.52]
抗ジフテリアトキソイド (IU/mL)	0.01 [0.01, 0.02]	3.79 [3.21, 4.48]	1.66 [1.41, 1.96]	13.76 [11.68, 16.21]
抗破傷風トキソイド (IU/mL)	0.04 [0.03, 0.05]	1.74 [1.44, 2.10]	1.04 [0.79, 1.37]	3.85 [3.16, 4.71]

N : 解析対象例数

a) V01 : Visit01 (本剤又は DPT の 1 回目接種直前)

b) V04 : Visit04 (本剤又は DPT の 3 回目接種 1 か月後)

c) V07 : Visit07 (本剤又は DPT の 4 回目接種直前)

d) V08 : Visit08 (本剤又は DPT の 4 回目接種 1 か月後)

e) V01、V04 は初回免疫の PPS。V07 及び V08 は追加免疫の PPS

安全性について、全観察期間内 (特定有害事象は各回接種後 7 日間、非特定有害事象は各回接種後 20 日間、重篤な有害事象は登録から最終来院までの治験期間内) に認められた有害事象の発現頻度は、本剤群 100.0% (248/248 例)、対照薬群 99.2% (127/128 例) で、このうち副反応は、本剤群 97.6% (242/248 例)、対照薬群 97.7% (125/128 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 4-9 に示す。

表 4-9 全観察期間内にいずれかの群で 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=248)				対照薬群 (N=128)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位	注射部位紅斑	228	91.9	228	91.9	117	91.4	117	91.4
	注射部位硬結	180	72.6	180	72.6	105	82.0	105	82.0
	注射部位腫脹	149	60.1	149	60.1	83	64.8	83	64.8
	注射部位疼痛	55	22.2	55	22.2	31	24.2	31	24.2
接種部位以外	鼻咽頭炎	134	54.0	6	2.4	58	45.3	1	0.8
	易刺激性	115	46.4	89	35.9	60	46.9	50	39.1
	下痢	103	41.5	67	27.0	50	39.1	39	30.5
	鼻漏	94	37.9	51	20.6	48	37.5	30	23.4
	発熱	93	37.5	79	31.9	51	39.8	37	28.9
	傾眠	76	30.6	56	22.6	45	35.2	38	29.7
	泣き	71	28.6	52	21.0	37	28.9	31	24.2
	食欲減退	61	24.6	32	12.9	46	35.9	27	21.1
	嘔吐	59	23.8	38	15.3	35	27.3	25	19.5
	咳嗽	52	21.0	32	12.9	30	23.4	22	17.2
	発疹	41	16.5	28	11.3	19	14.8	15	11.7
	上気道の炎症	41	16.5	1	0.4	20	15.6	0	0.0
	胃腸炎	35	14.1	2	0.8	10	7.8	1	0.8
	気管支炎	29	11.7	2	0.8	9	7.0	0	0.0
	突発性発疹	31	12.5	0	0.0	21	16.4	0	0.0
	おむつ皮膚炎	29	11.7	0	0.0	9	7.0	0	0.0
	湿疹	24	9.7	4	1.6	10	7.8	2	1.6
	中耳炎	19	7.7	0	0.0	6	4.7	0	0.0
	結膜炎	18	7.3	0	0.0	10	7.8	2	1.6
	眼脂	17	6.9	1	0.4	6	4.7	0	0.0
	乳児湿疹	16	6.5	0	0.0	5	3.9	0	0.0
	そう痒症	15	6.0	8	3.2	16	12.5	12	9.4
	紅色汗疹	15	6.0	0	0.0	3	2.3	0	0.0
	蕁麻疹	14	5.6	8	3.2	6	4.7	5	3.9
	手足口病	14	5.6	0	0.0	5	3.9	0	0.0
	便秘	13	5.2	4	1.6	6	4.7	2	1.6
	インフルエンザ	11	4.4	0	0.0	9	7.0	0	0.0
	皮膚炎	3	1.2	0	0.0	7	5.5	0	0.0

N：解析対象例数、n：発現例数

全観察期間内に認められた重篤な有害事象は、本剤群の 14.9% (37/248 例) で 53 件、対照薬群の 9.4% (12/128 例) で 15 件が認められ、このうち本剤群の 1 例（発熱）及び対照薬群の 1 例（心不全・心タンポナーデ）は治験薬との因果関係が否定されず、心不全の最終来院日時時点の転帰は未回復であった。

なお、全観察期間内に本剤群の 2.4% (6/248 例) で 7 件の熱性痙攣が認められ、全例で治験薬との因果関係は否定されたが、このうち 4 例は重篤な有害事象とされた。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（川崎病：いずれも重篤、転帰：回復）、及び対照薬群 1 例（心不全・心タンポナーデ：重篤、転帰：心不全は未回復）であった。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を説明した。

本剤は、既承認である DPT に、2012 年に本邦で承認されたサノフィパスツール株式会社（現サノフィ株式会社。以下、SP 社）の IPV を混合した 4 種混合ワクチン（DPT-IPV）であり、有効成分含量はそれぞれ既承認製剤に含まれる量と同じである。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、国内で実施された第Ⅰ相臨床試験（A-J101 試験）、第Ⅱ相臨床試験（A-J201 試験）及び第Ⅲ相臨床試験（A-J301 試験）の 3 つの臨床試験から評価した。

機構は、本剤がアジュバントを含まない IPV とアジュバントを含む DPT を混合しており、IPV 単味で接種した場合にくらべ、IPV の抗原性が高くなる可能性があることから、IPV の D 抗原量の用量設定試験を行わなかった理由について尋ねた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

IPV に含まれる D 抗原量については、WHO のガイドライン（WHO TRS, No.673, 1982）において有効性があるとされている不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の D 抗原量である 40、8、及び 32DU を含有している。そこで、DPT と IPV の干渉作用による有効性及び安全性への影響を海外の臨床試験成績から検討した。チリで実施された、SP 社の DPT 及び IPV の同時接種（DPT+IPV）と SP 社の DPT-IPV 接種の臨床試験（チリ試験）成績により比較を行った。なお、IPV に含まれる抗原量は両接種群で本剤に含まれる抗原量と同じである。いずれの接種群でも、ポリオウイルスに対する血清中和抗体保有率は全てのポリオウイルス型で 100%であり、DPT の各抗体保有率にも大きな違いはなかった（表 4-10）。

表 4-10 IPV を含有する混合ワクチン接種又は IPV との同時接種 3 回目接種 1 か月後の各抗原に対する抗体保有率（%）（チリ試験、ITT）

接種ワクチン	接種時期 (生後)	百日せき		ジフテリア	破傷風	ポリオ		
		抗 PT	抗 FHA			1 型	2 型	3 型
抗体保有の定義		≥4 倍		≥0.01IU/mL		≥5 倍		
DPT+IPV 群 (n/N)	2,4,6 か月	97.5% (117/120)	94.1% (112/119)	100% (134/134)	100% (134/134)	100% (110/110)	100% (110/110)	100% (110/110)
DPT-IPV 群 (n/N)	2,4,6 か月	88.6% (109/123 )	93.2% (110/118 )	100% (129/129)	100% (129/129)	100% (107/107)	100% (107/107)	100% (107/107)

N：解析対象例数、n：発現例数

チリ試験の投与経路は本剤の皮下接種と異なり筋肉注射であることから、投与経路の違いによる有効性への影響を検討した。単味 IPV を皮下接種あるいは OPV を経口接種したとき、IPV 接種群の 99%の小児において各ポリオウイルスに対する中和抗体が検出され、少なくとも OPV と同様の幾何平均値が得られることが報告されており（*Am J Epidemiol*, 128:615-628, 1988）、皮下接種によっても免疫原性が大きく損なわれることはないと考えられる。これらから、有効性に関して、用量設定試験を行わずとも DPT 及び IPV を別々に接種した場合と同程度の各抗原に対する抗体保有率を達成することが期待できると考えた。

また、安全性について、チリ試験における 3 回接種後の全身反応（DPT+IPV 群：31.1%

(42/135 例)、DPT-IPV 群 : 38.9% (51/131 例)) や局所の副反応 (DPT+IPV 群 : DPT=25.2% (34/135 例) 及び IPV=2.2% (3/135 例)、DPT-IPV 群 : 21.4% (28/131 例)) に大きな違いがないこと、アジュバントとして使用されるアルミニウムの含量は本剤の方が少ないこと、また、投与経路の違いによって重篤な副反応又は全身性の副反応に大きな違いが生じないと考えられること (*Pediatrics*, 97(2):236-242, 1996) から、用量設定試験を行わずとも問題は無いと考えた。

以上、有効性及び安全性の観点から、用量設定試験を実施する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

本剤に含まれる D 抗原量について、WHO のガイドライン (WHO TRS, No.673, 1982) では高い割合で免疫反応が誘導されるとされ、同じ抗原量を含む製剤は海外で長い使用実績があること、さらに、本剤に含まれる D 抗原量と同じ量を含む製剤を用いて実施された類薬の海外臨床試験成績において、DPT と IPV の同時接種と混合ワクチンの接種では安全性に大きな違いが見られなかったことを考慮すると、申請者の説明から、当該用量を用い第Ⅲ相臨床試験を実施したことは理解できる。機構は、A-J301 試験において、IPV と DPT を混合した製剤においても免疫原性及び安全性が確認されたことから、用量設定試験を含まない本臨床データパッケージを受け入れ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

A-J301 試験における主要評価項目は、本剤初回免疫 (3 回接種) 1 か月におけるポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する発症防御レベル (中和抗体価 8 倍) 以上の中和抗体保有率とされた。

申請者は、主要評価項目について以下の旨の説明をした。

臨床開発において、ポリオに対する発症防御レベルの抗体価は、8 倍が採用されることが多く (*Ann NY Acad Sci*, 754: 289-299, 1995)、WHO (WHO TRS, No.673, 1982) 及び国内の文献 (*Scand J Infect Dis*, 40:247-253, 2008) においても推奨されていることから、本剤 3 回接種 1 か月後における、ポリオ各抗原に対する中和抗体価 8 倍以上の抗体保有率を主要評価項目に設定した。

機構は、以下のように考える。

機構は、本剤開発時点で IPV は未承認であったことから、新規の開発品目である IPV の免疫原性を主要評価項目とし、IPV を混合したことによる DPT の免疫原性への影響は副次評価項目において既承認の DPT との変化について検討する臨床開発の方法は理解できる。主要評価項目については、申請者の説明に加えて、その他の参考文献 (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、Plotkin *et al.*, *Vaccines 6th ed.*, p573-597, Saunders, 2013) も踏まえると、本剤 3 回

接種後のポリオウイルス 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したことは妥当と考える。

## 2) ポリオに対する有効性について

申請者は、ポリオに対する有効性について以下の旨の説明をしている。

A-J301 試験における主要評価項目の評価基準は、ポリオの流行を阻止するのに必要な集団免疫率は 80～86%とされている (*Epidemiol Rev*, 15:265-302, 1993) ことから、本剤 3 回接種後の各ポリオウイルスに対する中和抗体保有率の 95%信頼区間の下限値が事前に規定された 90%を上回ることとされた。本剤 3 回接種 1 か月後のポリオウイルスに対する中和抗体保有率及び 95%信頼区間はいずれの型でも 100% [98.4, 100] であり (「<提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅲ相臨床試験」の項参照)、中和抗体保有率の 95%信頼区間の下限値は事前に規定した 90%を上回ったことから、本剤のポリオウイルスに対する免疫原性が検証されたと判断した。本剤の追加免疫 (4 回接種) 1 か月後のブースター効果 (4 回接種前と比べた 4 回接種後の中和抗体価の幾何平均値は、1 型 9.30 倍、2 型 6.75 倍、3 型 21.30 倍であった) が認められた。また、副次評価項目として、ポリオウイルスに対する抗体保有率を指標に OPV に対する IPV の非劣性が示された。

機構は、A-J301 試験結果から本剤のポリオウイルス各型に対する免疫原性及びブースター効果は示され、本剤による発症予防効果は期待できると判断した。

## 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。

A-J301 試験において、副次評価項目とされた本剤 3 回接種 1 か月後における百日せき (PT 及び FHA)、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する発症防御レベル以上の抗体保有率について、発症防御レベルを国立感染症研究所が実施している感染症サーベイランスの基準<sup>2</sup>に従い、それぞれ、10 EU/mL、10 EU/mL、0.01 IU/mL 及び 0.01 IU/mL とした。3 回接種 1 か月後の各抗原に対する抗体保有率について、抗体保有率の差 (本剤群－対照薬 (DPT+OPV) 群) の 95%信頼区間の下限値はいずれも事前に設定した非劣性の許容限界である－10%を上回っていた (表 4-11)。以上より、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。

---

<sup>2</sup> Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, HSB, MHLW, and Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases. Annual Report 1996, 1998, 2003 National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases

表 4-11 本剤又は対照薬 3 回接種後の DPT の各抗原に対する抗体保有率及び抗体価の幾何平均値 (A-J301 試験、PPS)

項目	本剤群 (DPT-IPV)			対照薬群 (DPT+OPV)			抗体保有率の差 (本剤群-対照薬群) [95%CI]
	抗体保有率		抗体価 (幾何平均値 [95%CI])	抗体保有率		抗体価 (幾何平均値 [95%CI])	
	n/N	(%)		n/N	(%)		
PT	232/235	98.7	67.20 [61.74, 73.14]	118/120	98.3	61.58 [54.55, 69.53]	0.39 [-2.30, 4.68]
FHA	235/235	100.0	164.34 [152.03, 177.63]	120/120	100.0	134.87 [118.27, 153.81]	0.00 [-1.61, 3.10]
ジフテリア	235/235	100.0	5.21 [4.48, 6.06]	120/120	100.0	3.79 [3.21, 4.48]	0.00 [-1.61, 3.10]
破傷風	235/235	100.0	2.12 [1.86, 2.41]	120/120	100.0	1.74 [1.44, 2.10]	0.00 [-1.61, 3.10]

N : 解析対象例数、n : 発現例数、95%CI : 95%信頼区間

機構は、WHO がジフテリアの発症防御レベルの抗体価を 0.1 IU/mL としていることを踏まえ、ジフテリアトキソイドの抗体陽性基準を 0.01 IU/mL に設定することの適切性を尋ねた。

申請者は、以下の旨の回答をした。

ジフテリアトキソイド抗体価のカットオフ値 0.01 IU/mL は“An antitoxin level of 0.01 IU/mL is the lowest level giving some degree of protection” (Plotkin *et al.*, Vaccines, 4th ed., p211-228, Saunders, 2004) とされることから、設定は適切と考える。しかし、国立感染症研究所が実施した感染症流行予測調査においても 0.1 IU/mL が発症防御レベルの抗体価とされ、WHO も確実な発症防御レベルの抗体価は 0.1 IU/mL (*Wkly Epidemiol Rec*, 81: 21-32, 2006) とされることから、副次評価項目として設定した抗体陽性基準 0.1 IU/mL での試験成績を検討した。A-J301 試験において、抗体陽性基準を 0.1 IU/mL とした場合の、ジフテリアトキソイドに対する抗体保有率及びその 95%信頼区間は、本剤 3 回接種 1 か月後で 99.1% [97.0, 99.9]、本剤 4 回接種 1 か月後で 100% [98.5, 100.0] であった (表 4-12)。以上から、本剤はジフテリアトキソイドに対して十分な免疫原性を有すると考える。

表 4-12 ジフテリアトキソイドに対するカットオフ値 0.1IU/mL の抗体保有率 (A-J301 試験、PPS)

	本剤群 (DPT-IPV)		対照薬群 (DPT+OPV)	
	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
3 回接種後	233/235	99.1 [97.0, 99.9]	120/120	100 [97.0, 100.0]
追加免疫後	241/241	100 [98.5, 100.0]	122/122	100 [97.0, 100.0]

N : 解析対象例数、n : 発現例数

機構は、申請者の提示した文献及びその他の資料 (Plotkin *et al.*, Vaccines, 6th ed., p573-597, Saunders, 2013) も検討すると、ジフテリアトキソイド抗体価の抗体陽性基準は 0.1 IU/mL とすることが適切であったと考える。しかしながら、申請者の説明のとおり、0.01 IU/mL 又は 0.1 IU/mL のいずれの抗体陽性基準でも免疫原性を有することが示されていること、及び A-J301 試験における抗体価の幾何平均値についても本剤は既承認の DPT に含まれるジフテリアトキソイドに劣るものではないことから (表 4-8)、本剤のジフテリアに対する有効性は期待できると考える。

破傷風トキソイドに対する発症防御レベルの抗体価は WHO も同値 (*Wkly Epidemiol Rec*, 81:21-32, 2006、*Wkly Epidemiol Rec*, 81:197-208, 2006) を用いており、抗体陽性基準の設定は適切であったと考える。一方、PT 及び FHA の抗体陽性基準による臨床的意義は不明確な部分はあると考えるものの、既に実績のある DPT と PT、FHA 及び破傷風トキソイドに関しては A-J301 試験において本剤群と対照薬 (DPT+OPV) 群で同様の抗体保有率及び抗体価の幾何平均値を示していることから、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入れ可能と判断した。

### (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 及び OPV 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、製造販売後調査において、未知の副反応や安全性に影響を与える要因について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、A-J301 試験において本剤群と対照薬 (DPT+OPV) 群で、有害事象及び副反応に大きな違いはなく (表 4-13)、本剤の安全性について忍容可能であると説明した。

表 4-13 最高重症度別発現頻度 (Grade3 以上) の有害事象及び副反応 (A-J301 試験、FAS)

	初回免疫				追加免疫			
	本剤群 N=248		対照薬群 N=128		本剤群 N=244 <sup>a)</sup>		対照薬群 N=125	
	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)
特定全身性有害事象及び特定全身性副反応 <sup>b)</sup>								
発熱 <sup>c)</sup>	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)
食欲減退 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0)
易刺激性 <sup>e)</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢 <sup>f)</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹 <sup>g)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)
非特定有害事象及び非特定副反応 <sup>h)</sup>								
発熱 <sup>i)</sup>	0 (0)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
注射部位熱感 <sup>i)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)

N：解析対照例数、n：発現例数

a) 安全性評価被験者数 244 例より特定有害事象データが得られなかった 1 例を除いた 243 例を、本剤群追加免疫時の特定有害事象の評価対象とされた

b) 本剤又は対照薬の初回免疫 (3 回接種) 又は追加免疫 (4 回目接種のみ) の各回接種後 7 日以内の発現例数及び発現率

c) Grade3：39.0℃以上の体温が 1 日以下の持続

d) Grade3：ほとんど食事しない

e) Grade3：慰められない

f) Grade3：9 回以上/日の排便回数増加

g) Grade3：2 日以上の治療を要する

h) 本剤又は対照薬の初回免疫 (3 回接種) 又は追加免疫 (4 回目接種のみ) の各回接種後 20 日以内の発現例数及び発現率

i) Grade3：重度の有害事象 (入院又は侵襲的治療/誘導電圧調整器/輸血/内視鏡的治療/手術が必要な重度の症状)

機構は以下のように考える。

A-J301 試験における特定全身性有害事象及び特定全身性副反応として、本剤群においてのみ Grade3 以上の発熱（初回免疫後 1/248 例、追加免疫後 3/243 例）と食欲減退（追加免疫後 1/243 例）が見られ、転帰はいずれも回復であった。またそれ以外に、重篤な副反応として、本剤群で、OPV プラセボ 1 回目接種 19 日後に発熱（1/248 例）が見られたが、転帰は回復であった。なお、重篤、非重篤合わせて 6 例 7 件の熱性痙攣が見られたが、因果関係はいずれも否定された。

以上から、本剤の安全性は忍容可能と判断するものの、発熱及び熱性痙攣については、製造販売後に発現状況について情報を収集する必要があると考える。

## 2) 重大な副反応

申請者は、重要な副反応として、既承認 DPT の添付文書において注意喚起を行っている「ショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症及びけいれん」について、本剤においても、注意喚起するとしている。なお、IPV については、国内外の単剤としての使用経験から、重大なリスクとして痙攣とアナフィラキシーが同定されている旨を説明している。

機構は、本剤の臨床試験において、既承認の DPT 又は IPV と比較して、新たに注目すべき副反応は認められなかったことから、本剤の重大な副反応として、申請者の提示する「ショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症及びけいれん」を添付文書に記載し注意喚起を行うことは適切と考える。なお、当該事象の発現頻度は低いことから、製造販売後において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た。

本剤は、DPT と IPV に替わり得る混合ワクチンと考える。現時点で IPV については、本剤と同じポリオウイルス株から製造される IPV 単味ワクチン製剤、異なる株（セービン株）から製造される IPV を含有する 4 種混合ワクチン製剤が承認されており、定期接種ワクチンとして使用されている。IPV を DPT ワクチンと混合することにより、接種回数が減り、乳幼児の負担軽減になること、さらに予防接種スケジュールの管理をより容易にすることができると考える。加えて、DPT-IPV の安定供給に寄与できると考える。

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。

A-J301 試験においてポリオウイルスに対する本剤の免疫原性が示されたことから本剤のポリオ発症予防効果は期待できると考える。さらに、IPV を混合した本剤においても百日せき、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。したがって、本剤は既に上市されている DPT-IPV 製剤（クアトロバック®皮下注シリンジ及びテトラビック®皮下注シリンジ）に加え、新たな選択肢を増やす意義があると考え（「＜審査の概略＞（2）有効性について 2）ポリオに対する有効性について、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、及び (3) 安全性」の項参照)。

以上における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請されたとおり、「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

本剤の臨床試験成績から、百日せき、ジフテリア、破傷風並びにポリオウイルス 1、2 及び 3 型に対する免疫原性が示され、かつ本剤に対する忍容性は認められた（「＜審査の概略＞ (2) 有効性について及び (3) 安全性について」の項参照）ことから、申請者の設定する以下の用法・用量は受け入れ可能と考える。

#### 【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について

本剤と同時接種される可能性が高い Hib について、本剤の免疫原性及び安全性に対する影響が検討された。A-J301 試験では、本剤と Hib との同時接種が許容されていた。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は表 4-14 に示すとおりであり、Hib の同時接種による本剤の免疫原性への影響は確認されなかった。安全性について、特定全身性有害事象は、初回免疫終了後では、同時接種群 73.3% (11/15 例) に対し非同時接種群 73.5% (125/170 例)、追加免疫終了後では、同時接種群 73.3% (11/15 例) に対し非同時接種群 38.2% (87/228 例) であった。追加免疫終了後に非同時接種群に比べ同時接種群で発現率が高かった特定全身性有害事象は、易刺激性、傾眠及び食欲減退であり、Grade3 以上の特定全身性有害事象は、非同時接種群のみ 1.8% (4/228 例) 認められたと説明している。以上のことから、申請者は、Hib 同時接種の有無別で安全性に大きな違いは認められなかったと説明した。

表 4-14 各測定時点における Hib 同時接種有無別のポリオウイルスに対する中和抗体価の幾何平均値 (A-J301 試験、PPS)

	V01 <sup>a)</sup>	V04 <sup>b)</sup>	V07 <sup>c)</sup>	V08 <sup>d)</sup>
	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]	幾何平均値 [95%信頼区間]
非同時接種群 (本剤単独)	N=163 <sup>e)</sup>	N=163 <sup>e)</sup>	N=164 <sup>f)</sup>	N=164 <sup>f)</sup>
1 型	3.00 [2.64, 3.40]	970.98 [831.05, 1134.47]	259.26 [225.78, 297.72]	2529.93 [2210.91, 2894.99]
2 型	4.41 [3.76, 5.19]	1825.87 [1602.48, 2080.39]	621.87 [519.91, 743.83]	4533.30 [3983.54, 5158.92]
3 型	2.47 [2.32, 2.63]	952.58 [817.19, 1110.40]	148.72 [124.38, 177.81]	3812.02 [3238.23, 4487.48]
同時接種群 (本剤+Hib)	N=15 <sup>e)</sup>	N=15 <sup>e)</sup>	N=9 <sup>f)</sup>	N=9 <sup>f)</sup>
1 型	2.90 [2.09, 4.02]	1203.74 [648.04, 2235.96]	322.54 [207.35, 501.70]	2580.32 [1325.67, 5022.42]
2 型	3.74 [2.40, 5.82]	2640.64 [1674.15, 4165.10]	574.69 [369.45, 893.94]	4423.94 [2522.91, 7757.39]
3 型	3.03 [2.23, 4.14]	977.76 [611.48, 1563.43]	181.01 [62.36, 525.42]	3378.65 [1010.54, 11296.19]

N : 症例数

a) V01 : Visit01 (DPT-IPV の 1 回目接種直前)

b) V04 : Visit04 (DPT-IPV の 3 回目接種 1 か月後)

c) V07 : Visit07 (DPT-IPV の 4 回目接種直前)

d) V08 : Visit08 (DPT-IPV の 4 回目接種 1 か月後)

e) 初回免疫の PPS である 235 例のうち、一度も Hib との同時接種を行わなかった 163 例が非同時接種群とされた  
また、一度以上の同時接種が行われた 72 例のうち、3 回全てで同時接種が行われた 15 例が同時接種群とされた

f) 追加免疫の PPS である 241 例のうち、一度も Hib との同時接種を行わなかった 164 例が非同時接種群とされた  
また、一度以上の同時接種が行われた 77 例のうち、4 回全てで同時接種が行われた 9 例が同時接種群とされた

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、本剤の同時接種の実績は限られている。実際の医療現場では他のワクチンとの同時接種が行われることが想定されることから、製造販売後における安全性情報の検討にあたっては、Hib のみならず他のワクチンとの同時接種にも注目し、分析を行い、必要に応じて情報を提供すべきと考える(「＜審査の概略＞(7) 製造販売後の検討事項」の項参照)。

### (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。

本剤を用いて初回免疫を開始し、追加免疫まで 4 回の接種を予定している被接種者を調査対象とし、各接種回で 750 例(3,000 回接種分)を目標例数として使用成績調査を実施する。また、本剤を少なくとも 1 回接種した者は調査対象として評価し、使用実態下における安全性を把握する。A-J301 試験において、初回免疫時に Grade3 以上の発熱が発現したこと、及び本剤の接種時期は熱性痙攣の好発時期と重なることから、臨床使用実態下における発

熱及び痙攣（熱性痙攣を含む）の発現状況を把握するため、各接種回で750例の調査を実施することとした。

機構は、申請者の提案する発熱及び痙攣（熱性痙攣を含む）を製造販売後調査の調査項目とすることは適切と考える。加えて、臨床試験において情報が限られていた、本剤と他のワクチンとの同時接種における安全性情報、並びに重大な副反応とされるショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症及び痙攣の発現状況についても情報を収集する必要があると考える。また、製造販売後調査においては、未知の副反応や安全性に影響を与える要因について情報を収集する必要があると考える。

### 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

現在、確認中である。

#### 2. GCP 実地調査に対する機構の判断

現在、確認中である。

### 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 9 月 30 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	スクエアキッズ皮下注シリンジ
〔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（ソーク）混合 ワクチン
〔申 請 者〕	北里第一三共ワクチン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 2 月 20 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「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白質髄炎の予防」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。

#### 2. 安全性

提出された臨床試験成績を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能との機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 3. 用法・用量

本剤の用法・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。

#### 4. 医薬品リスク管理計画（案）について

「審査報告（1）Ⅱ. 4. 臨床に関する資料＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項」における検討を踏まえ、発熱及び痙攣（熱性痙攣を含む）を調査項目とした使用成績調査を実施し、調査の中で、本剤と他のワクチンとの同時接種における安全性情報の収集及び分析を実施することが必要とする機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、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に示すように安全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、並びに表3に示す使用成績調査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

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
なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>けいれん</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>血小板減少性紫斑病</li> <li>脳症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>他のワクチンとの同時接種時の安全性</li> </ul>
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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査（予定例数 750 例（3,000 接種回））</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul>

表3 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性を把握するとともに、安全性に影響を与えると考えられる要因を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初回免疫（3回）及び追加免疫として本剤の接種を予定している被接種者
観察期間	初回免疫（3回）接種時及び追加免疫（1回）接種時ともに接種後1週間
予定症例数	750 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>発熱</li> <li>けいれん（熱性けいれんも含む）</li> </ul>

#### 5. 品質

機構は、「審査報告（1）Ⅱ. 2. 品質に関する資料＜審査の概略＞」で求めていた申請者から追加で提出された事項及び説明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、本剤の各有効成分に対する含量均一性を担保するために、審査の過程で、製剤の規格及び試験方法として、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対して製剤均一性試験が設定された。

### 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、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。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。

## 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本配合剤の有効成分のひとつである「イモバックスポリオ™皮下注シリンジ」の残余期間（平成 32 年 4 月 26 日まで）、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。

### 審査報告 (3)

平成 26 年 6 月 5 日

#### I. 申請品目

[販 売 名]	スクエアキッズ皮下注シリンジ
[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（ソークワクチン）混合ワクチン
[申 請 者]	北里第一三共ワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 20 日

#### II. 審査内容

実生産規模のプロセスバリデーション（以下、PV）において問題点が判明したことにより、平成 25 年 9 月の審査報告（2）の確定以降、本品目の承認審査を継続する必要が生じた。以下に審査報告（2）以後の経緯を示す。

本申請においては、小規模スケールで製造した製造方法及び試験成績をもとに作成した承認申請書及び添付資料が提出され、当該資料に関する審査結果は、審査報告（1）及び（2）に記述したとおりである。本申請後に実施された PV において、PV ロットの規格試験のうち、含量均一性試験が不適合であったことが平成 25 年 9 月に判明した。含量均一性が不適合となった原因として、充てん工程における不具合により、規定された攪拌条件で攪拌できていない状態の製剤バルクがシリンジに充てんされたためと推察された。設備上の対策が講じられた上で、2 回目の PV が実施された結果、含量均一性は規格試験に適合した。しかし、ジフテリアトキソイドの力価規格が不適合となり、原因として、添加剤である水酸化アルミニウムゲルの pH が適切に調整されていなかったためと推察された。実生産規模を申請時点の予定よりスケールダウンした上で、3 回目の PV が実施された結果、PV ロット 3 ロットについて、全ての規格試験に適合することが平成 26 年 6 月に報告され、当該結果から、申請者は、実生産規模において本剤を恒常的に製造可能である旨を説明した。以上の経緯から、申請者は、最終的に適合となった生産規模での製造方法に基づき、承認申請書における製剤化工程の最終バルク量及び各原薬の量を変更した。

機構は、変更された製剤化工程の最終バルク量及び各原薬の量は、全ての規格試験に適合した 3 回目の PV の結果を反映しており、適切であると判断した。

### Ⅲ. その他

本剤は、「イモバックスポリオ<sup>™</sup>皮下注シリンジ」と同一の有効成分を含有する新医療用配合剤であり、本剤の一般名について、「イモバックスポリオ<sup>™</sup>皮下注シリンジ」の一般名を踏まえ、「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソーク）混合ワクチン」から「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン」へ承認申請書が変更された。また、平成 25 年 9 月 12 日付厚生労働省告示第 294 号に基づく生物学的製剤基準の一部改正において、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの力価の単位が「国際単位/mL」へ変更されたことに伴い、審査報告（1）及び（2）の確定以降、承認申請書及び添付資料における含量記載が整備された。

### Ⅳ. 総合評価

審査報告（2）の時点において、「イモバックスポリオ<sup>™</sup>皮下注シリンジ」に付与されていた再審査期間の残余期間が 6 年以上であったことから、本剤の再審査期間は残余期間（平成 32 年 4 月 26 日まで）としていた。今般、審査期間の延長に伴い、当該残余期間が 6 年より短くなったため、本剤の再審査期間を 6 年と設定することが適切と判断する。