

## 審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ニューモバックス NP  
[一 般 名] 肺炎球菌ワクチン  
[申 請 者] 萬有製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 18 年 7 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。また、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、承認に際して確認すべき事項とされた製造に関する事項、品質に関する追加情報、添付文書及び市販後調査計画については、医薬品第二部会における審議以降も引き続き確認を行ったところ、本品目の承認を困難とする特段の問題は認められなかった。

## 審査報告書

平成 18 年 7 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [ 販 売 名 ] ニューモバックス<sup>®</sup>NP
- [ 一 般 名 ] 肺炎球菌ワクチン
- [ 申 請 者 ] 萬有製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日
- [ 申 請 区 分 ] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [ 剤 型 ・ 含 量 ] 塩化ナトリウム溶液 (0.9% 相当) 0.5mL 中に 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド (デンマーク式命名法 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及び 33F 型) 各 25 µg を含有する注射剤である。
- [ 特 記 事 項 ] 生物学的製剤基準 (改訂案) 「肺炎球菌ワクチン」が提出されている。
- [ 審 査 担 当 部 ] 生物系審査部

## 審査結果

平成 18 年 7 月 12 日

[ 販 売 名 ] ニューモバックス<sup>®</sup>NP

[ 一 般 名 ] 肺炎球菌ワクチン

[ 申 請 者 ] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日

[ 審 査 結 果 ]

本剤はニューモバックスの製造方法、規格及び試験方法等が変更された製剤であり、本剤とニューモバックスとの同等性を主張して申請された。提出された資料及び回答からは、本剤の有効性は十分明確に示されていないが、否定されるものではないと考える。

本剤が肺炎球菌による感染症を予防する効果をどの程度有するのか明らかではないが、ニューモバックスは既に生産が終了しており、今秋以降供給できないこと、他に本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、社会的必要性に鑑みて、以下の対応が適切にされれば本剤をニューモバックスの代替品として臨床現場に供給することが妥当と考える。すなわち、本剤の有効性について臨床現場に適切な情報提供が行われること、本剤の有効性・安全性を確認する市販後調査が迅速かつ適切に実施されること、追加提出予定の品質に関する情報及び GMP 調査において問題がないことが確認され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、上記の対応を確認した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認することは可能と判断した。

[効能・効果] 2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者

1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防。
2. 肺炎球菌による感染症の予防
  - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者。
  - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者。
  - 3) 高齢者。
  - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者。

[用法・用量] 1回 0.5 mL を筋肉内又は皮下に注射する。

## 審査報告 (1)

平成 18 年 3 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ニューモバックス
[一 般 名]	肺炎球菌ワクチン
[申 請 者]	萬有製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 2 月 28 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	塩化ナトリウム溶液 (0.9% 相当) 0.5mL 中に 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド (デンマーク式命名法 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及び 33F 型) 各 25 µg を含有する注射剤である。
[申請時効能・効果]	2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者 1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 2. 肺炎球菌による感染症の予防 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者 3) 高齢者 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者
[申請時用法・用量]	1 回 0.5 mL を筋肉内又は皮下に注射する。
[特記事項]	生物学的製剤基準 (案)「肺炎球菌ワクチン」が提出されている。

### 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要

#### 1. 起源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

本邦における肺炎の受療率は人口 10 万対 28 (厚生労働省平成 14 年患者調査報告)、死亡率は人口 10 万対 70 である。死因順位は第 4 位で、抗生剤による治療にもかかわらず、耐性菌の出現もあり、現在も増加傾向にあるが、死亡者の大部分は高齢者である (厚生統計協会: 国民衛生の動向. 2002; 46-53)。受療率、罹患率共に高齢になるに従い急激に増加し、85 歳以上の男性では死因第 2 位 (人口 10 万対 2087 人)、90 歳以上の男性では死因第 1 位 (人口 10 万対 4317 人) となっている (厚生統計協会: 国民衛生の動向 2002; 46-53)。肺炎球菌は細菌性肺炎の起炎病原体として最も頻度が高く、斉藤らの総説 (日呼吸会誌 2005; 43: 277-281) においては 25% を占めるとされ、特に肺炎球菌性肺炎は高齢者や基礎疾患を有する患者では重篤化しやすく死亡率も高く、約 15~30% に菌血症を合併し、その場合の死亡率は 65 歳以上で 20%、85 歳以上では 40% とされ

ている。

ニューモバックス<sup>®</sup>は、肺炎球菌による感染症に罹患するリスクが高く、また、重篤になりやすいハイリスク群に属する者における、肺炎球菌による感染症の予防を目的として、米国メルク社が開発・製造した肺炎球菌ポリサッカライドワクチンである。

肺炎球菌ワクチンの歴史は、古くは 1911 年に Wright らにより菌体を加熱処理して用いる死菌ワクチンが試みられたことに遡り、肺炎球菌に対する研究の進展とともに種々のポリサッカライドワクチンの研究も進められた。1940 年代末に米国で Squibb & Sons 社による 6 価ワクチンが初めて認可されたが、優れた感染症治療効果を有する抗生物質が登場したことにより需要が伸びず、1954 年には市場から撤退した。その後、感染症予防の重要性が再認識され、14 価の肺炎球菌ワクチンとしてニューモバックス<sup>TM</sup>14 が 1977 年に米国で認可され、1983 年には 23 価の肺炎球菌ワクチンとして、現行のニューモバックス<sup>®</sup>に置き換えられた。このニューモバックス<sup>®</sup>は、本邦においても 1988 年に承認され、現在に至っている。なお、近年では、肺炎球菌ポリサッカライドにトキソイド蛋白等を結合した肺炎球菌コンジュゲートワクチンが開発され、海外においては一部実用化されているものもあるが、本審査報告においては肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを肺炎球菌ワクチンと称している。

本剤は、現行ニューモバックス<sup>®</sup>の製造方法を変更した 23 価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンである。米国メルク社は、ニューモバックス<sup>®</sup>の需要の増加に応え、大量かつ安定的に市場に供給する必要性が高まったこと、また、現行ニューモバックス<sup>®</sup>のシードが枯渇してきたことから、製造工程の恒常性確保及び生産性向上を目的として、科学水準の進歩を踏まえた先進的な肺炎球菌ワクチンの製造設備を新たに建設するとともに、肺炎球菌培養工程の培地とポリサッカライド精製工程において動物由来原料をほとんど使用しない新たな製造方法（以下、新製法）を開発した。従来の現行ワクチンの製造方法（以下、従来製法）では、培養工程においてウシ由来の原料（米国、オーストラリア及びカナダ産の牛の心臓、骨格筋、脂肪組織、骨髄及びその結合組織由来）及びウサギの血液を用いた培地を、製造工程においてウシ由来の酵素（米国及びカナダ産のウシの膵臓由来）を使用していたが、新製法においては、いずれも使用されていない。現在、新製法により製造された製剤への切換えが世界的に進行しており、米国、EU、カナダ、オーストラリアなどでは新製法製剤の承認が得られている。本邦においては、平成 16 年 2 月及び 6 月に、本剤と現行ニューモバックス<sup>®</sup>との同等性/同質性評価及び本剤が承認されるために必要な申請資料の内容について、治験相談が行われた。その結果、両者の有効性及び安全性における同等性を品質面のみから理論的に証明することは困難であること、また、現行ニューモバックス<sup>®</sup>の規格として、製造方法を変更した場合にはヒトでの力価試験が設定されていることから、臨床試験を実施する必要があるという結論に至った。また、現行ニューモバックス<sup>®</sup>の製造は既に廃止されており、国内安定供給のためには平成 17 年末までに本剤の審査が終了する必要があるが、臨床試験終了後に申請した場合はそれが困難であることから、早急に品質に関する資料をもって申請し、先行して審査を進めるとともに、臨床試験の結果が得られ次第、提出することとなった。なお、申請区分については、製造方法の変更が著しいこと、臨床試験を実施することから 1-(1)とされた。

しかしながら、機構からの数度の催促にもかかわらず、本剤が申請されたのは前述の治験相談





フィルターの種類、遠心分離条件、ポリッシング工程のアルコールの種類や濃度等)は調節されている。

清澄化工程は、菌体残渣の除去を目的としており、負の電荷密度が高い莢膜血清■型以外について不活化ブロスの■■■■凝集沈殿を行った後、遠心上清を2種類のセルロースフィルターで順次ろ過する。次いで核酸、たん白質等の低分子不純物の除去を目的とした膜限外ろ過工程において、清澄化したブロスを膜限外ろ過により■~■倍に濃縮した後、■■■■緩衝液及び■■■■緩衝液を用いてダイアフィルトレーションを■回行い、膜限外ろ過により再度濃縮する。なお、莢膜血清■及び■型は、■回目のダイアフィルトレーション後にエンドノキシンを添加して核酸を分解する。次のポリッシング工程では、■■■■による残留たん白質の析出に続いて低濃度の■■■■又は■■■■を用いてアルコール分画を行って沈殿した不純物を除去し、上清を■μm■■■■フィルターでろ過する。さらに目的物質回収工程では、高濃度の■■■■又は■■■■を用いた分画により析出したポリサッカライドを回収し、■■■■中で粉碎した後、■■■■洗浄を■回繰り返す、真空乾燥した後、■~■時間通気して再平衡化(再水和化)して、ポリサッカライド原薬とする。

社内工程内管理として、清澄化工程において■■■■が、膜限外ろ過工程において再濃縮後の■■■■が、ポリッシング工程においてろ液の■■■■及び■■■■が、目的物質回収工程において■■■■が社内工程管理として設定されており、原薬については後述する規格及び試験方法が設定されている。

#### ⑤ 重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

培養工程及び精製工程が重要工程として位置づけられ、中間体は単離されないことから重要中間体は設定されていない。

プロセス・バリデーションについては、各莢膜血清型の製造工程が類似し、共通の設備を使用することから、各莢膜血清型1ロットの製造で得られる設備、工程処理、重要工程パラメータ及び重要品質特性(社内工程内管理)の評価により、必要なデータが得られるという「マトリックス・バリデーション」の考え方に則って評価しており、各莢膜血清型に特異的な物理化学的特性や工程処理パラメータを踏まえ、いくつかの莢膜血清型については2ロット以上の製造を行っている。莢膜血清3、5、9N及び9V型については各3ロット、莢膜血清1、4、6B、8、11A、14、18C及び23F型については各2ロット、それ以外の莢膜血清型については各1ロットの実生産スケールでのバリデーションロットが製造され、製造工程の適切性が評価された。また、精製工程におけるバイオバーデン及びエンドトキシンについても評価された。

#### ⑥ 従来製法及び新製法の製造工程の比較

培養・不活化工程における主な変更点は、図2-1に示したように培養方法及びスケールが変更され、また、全ての血液及び動物由来の原材料(ハート・インフュージョン・ブロス(ウシ由来)及びウサギ血液並びにウシ膵臓由来酵素)を工程から排除していることである。

図2-1 従来及び新製造法の培養工程の比較

従来製造法	新製造法

精製工程における主な変更点は、以下の通りである。

- ・ウシ由来の酵素（デオキシリボヌクレアーゼ、リボヌクレアーゼ及びトリプシン）の不使用
- ・菌体残渣除去及びポリサッカライド濃縮のための複数回のアルコール分画から、凝集沈殿、インラインろ過、膜限外ろ過濃縮及びダイアフィルトレーションに変更
- ・培養量が約3倍に増加したことに伴い精製工程の規模を拡大
- ・23種類の莢膜血清型ポリサッカライドすべての精製工程の標準化及び同じ設備の使用

図2-2 従来製法及び新製法の精製工程の比較

従来製造法	新製造法

## 2) 特性解析

バリデーションロットを用いて各莢膜血清型のポリサッカライド原薬の特性解析が実施された。<sup>1</sup>H-NMRによる各ポリサッカライド特有の繰り返し単位構造の確認

各莢膜血清型ポリサッカライドは特有の繰り返し単位構造を有していることから、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのアノマー領域 (5.89~4.64 ppm) を、従来製法のポリサッカライドにより確立した参照スペクトルと比較することにより、各莢膜血清型ポリサッカライド特有の繰り返し単位構造を確認している。いずれの莢膜血清型ポリサッカライドについても参照スペクトルとの相関係数が0.95以上であることをもって、特有の繰り返し構造を有しているとされた。

### O-アセチル含量

10種類の莢膜血清 1、7F、9V、11A、15B、17F、18C、20、22F 及び 33F 型の繰り返し単位構造の一部である O-アセチル基の含量が、<sup>1</sup>H-NMR による定量分析 (単糖類のシグナルに対する O-アセチル基のメチルプロトン積分して含量を求められた) で求められた。その結果、いずれの莢膜血清型ポリサッカライドについても従来製法と新製法のポリサッカライド中の O-アセチル含量は同等とされた。

### ピルビン酸含量

ピルビン酸基は、莢膜血清 4 型ポリサッカライドの繰り返し単位構造の一部である。ピルビン酸含量は、<sup>1</sup>H-NMR による定量分析 (単糖類のシグナルに対するピルビン酸基のメチルプロトン積分して含量を求められた) で求められた。その結果、従来製法と新製法のポリサッカライド中のピルビン酸含量 (ポリサッカライドの繰り返し単位構造に対するピルビン酸含量のモル比) は、両者とも莢膜血清 4 型ポリサッカライドの化学構造より算出される理論値である 1.0 に相当した。

### 平均分子量

多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器を有する高速サイズ排除クロマトグラフ法 (HPSEC/MALLS/RI 法) によりポリサッカライドの平均分子量が測定された。

新製法のバリデーションロットの平均分子量のほとんどは、従来製法の平均分子量の範囲内であったが、新製法の莢膜血清 4 型ポリサッカライドの平均分子量が、従来の平均分子量の上限を上回った。また、2種類の莢膜血清 2 及び 15B 型ポリサッカライドの平均分子量は、従来の平均分子量よりわずかに大きく、4種類の莢膜血清 7F、8、10A 及び 18C 型ポリサッカライドの平均分子量は、従来の平均分子量より小さかった。

### ポリサッカライド含量

ポリサッカライド原薬には、水分のほか、肺炎球菌由来の不純物及び精製工程由来の不純物が含まれる。各莢膜血清型ポリサッカライド原薬中のポリサッカライド含量 (Ps/Pw) は、核磁気共鳴スペクトル法 (<sup>1</sup>H-NMR) による定量分析で求められた。

莢膜血清 4、7F、9N、11A、17F 及び 33F 型では、新製法のポリサッカライドの 1 ロット以上で Ps/Pw 値が、従来製法のポリサッカライドの Ps/Pw 値以下であった。これは主に、水分、フェノール、エタノール、2-プロパノール、塩化ナトリウム、C-ポリサッカライド等の不純物含量の違いによるとされている。新製法の莢膜血清 4、7F 及び 11A 型ポリサッカライドは、従来製法のポリサッカライドよりリン酸ナトリウム及び C-ポリサッカライドが多く含まれ、Ps/Pw 値の違い

となった。新製法の莢膜血清 9N 及び 17F 型ポリサッカライドでは、従来製法のポリサッカライドより酢酸ナトリウム及び C-ポリサッカライドがわずかに多く含まれ、新製法の莢膜血清 33F 型ポリサッカライドでは、従来製法のポリサッカライドより酢酸ナトリウムと総残留溶媒量（フェノール、エタノール及び 2-プロパノール）がわずかに多かった。

#### 生物学的活性

血清学的同定試験により、各莢膜血清型ポリサッカライドが同種抗血清（当該ポリサッカライドと同じ莢膜血清型の抗血清）に免疫反応を示し、異種抗血清（当該ポリサッカライドと異なる莢膜血清型の抗血清）に免疫反応を示さないことが確認された。また、各莢膜血清型ポリサッカライドに対するウサギポリクローナル抗血清を用い、従来製法のポリサッカライドを標準品として定量的速度比濁法により抗原/ポリサッカライド原薬（Ag/Pw）比を求め、Ag/Pw を Ps/Pw で除することにより相対的抗原性（抗原/ポリサッカライド重量：Ag/Ps）を算出した。その結果、Ag/Ps 値の結果は、■■■■～■■■■ であり、従来製法と新製法のポリサッカライドの抗原エピトープは同等であると判断されている。

#### 3) 不純物

肺炎球菌由来の不純物としては、たん白質、核酸、C-ポリサッカライドについて検討がなされた。ポリサッカライド含量に対するたん白質含量は、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について概ね検出限界（■■～■■%）以下と、従来製法の同等以下であったが、幾つかの莢膜血清型ポリサッカライド原薬において、まれに、蛋白質含量の多いロット（0.8～1.3%）が認められている。核酸含量は、大半の莢膜血清型ポリサッカライド原薬について概ね 0.1%（ポリサッカライド含量に対する%）以下であり、従来製法のポリサッカライド原薬と比較して減少していたが、莢膜血清 6B、10A、15B、17F、19F 及び 22F 型では、従来製法のポリサッカライド原薬に比べて増加していた。C-ポリサッカライドの莢膜ポリサッカライドに対する含量（w/w%）は、各莢膜血清型で 0.4～19.0%、平均 6.2% であり、従来製法の 0.5～12.1%、平均 4.1%と比較して約 1.5 倍に増加している。原薬中の C-ポリサッカライドを、ペプチドグリカンを介して莢膜ポリサッカライドに結合している「結合型」と結合していない「遊離型」に分けて分析したところ、遊離型 C-ポリサッカライドの残留が増加した結果、C-ポリサッカライド含量が増加したとされている。

精製工程に由来する不純物について、ポリエチレンイミンは検出限界（ポリサッカライド原薬に対する w/w%として、莢膜血清 1、5、8、12F、18C 及び 19A 型では■■%、それ以外は■■%）未満、トリスは検出限界（同、■■■■%）未満であった。リン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムについては、微量の残留が認められるが、小分け製剤に含まれる量は最大で 11 µg/0.5 mL 及び 4 µg/0.5 mL と算出されている。酢酸ナトリウムについては 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド原薬で総じて従来製法原薬と同程度であり、小分け製剤に含まれる量も同程度であると算出されている。エタノール、2-プロパノール及びフェノールについては、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬において微量の残留が認められるが、小分け製剤に含まれる量はエタノール：27 µg/0.5 mL 及び 2-プロパノール：4 µg/0.5 mL と算出され、フェノールは小分製剤に添加される量に比べて無視できる残量であった。エンドトキシンは、莢膜血清■■及び■■型でのバリデーションから、膜限外ろ過工程のリン酸緩衝液を用いたダイアフィルトレーションにおいて、定量限界（ポリサッカラ

イド原薬に対する w/w%として ( ) 未満まで除去されることが確認されている。

これらの原薬を用いて製造される製剤に含まれる不純物は、以下のように見積られている。

表 2-1 従来製法と新製法のポリサッカライド原薬中の不純物の比較

不純物の種類	不純物	従来製の製造法の原薬 (1用量当たりの含量 <sup>1</sup> )	新製造法の原薬 (1用量当たりの含量 <sup>1</sup> )
菌体由来の不純物	たん白質	2 µg	< 1 µg
	核酸	1 µg	1 µg
	C-ポリサッカライド	23 µg	35 µg
従来及び新製造工程由来の不純物	リン酸ナトリウム	測定なし <sup>2</sup>	11 µg
	酢酸ナトリウム	19 µg	17 µg
	エタノール	18 µg	27 µg
	2-プロパノール	10 µg	4 µg
新製造工程由来の不純物	ポリエチレンジアミン	N/A	< 1 µg <sup>3</sup>
	トリス(2-ヒドロキシエチル)アミン	N/A	≤ 1 µg <sup>3</sup>
	エンドトキシン	N/A	≤ 1 pg <sup>3</sup>

N/A: 該当なし。

- 核磁気共鳴スペクトル測定法による定量分析で求めたポリサッカライド含量に基づく。
- 従来製の製造法のポリサッカライド原薬中のリン酸ナトリウム含量は定期的に測定しなかったが、検出限界程度の量である。
- 定量限界に基づいて計算した場合の最高値を示した。

#### 4) 規格及び試験方法

各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について、以下の規格が設定されている。

性状、<sup>1</sup>H-NMR による確認試験及び O-アセチル含量 (1、7F、9V、11A、15B、17F、18C、20、22F 及び 33F)、改良ローリー法によるたん白質含量、紫外可視吸光度測定法による核酸含量、多角度レーザー光散乱及び屈折率で検出するサイズ排除 HPLC による平均分子量、定量的速度比濁法による血清学的同定試験、局方による微生物限度試験及びエンドトキシン試験が設定されている。従来製法で設定されていた規格及び試験方法からの変更点は、新たに O-アセチル含量及びエンドトキシン試験が追加され、たん白質含量及び平均分子量規格値が変更され、確認試験、核酸含量及び血清学的同定試験の試験方法が変更された。さらに、A・B 血液型物質否定試験及びフェノール不活化試験が削除されている。

なお、規格及び試験方法には設定されていないが、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について、製剤化の際に必要なポリサッカライド含量及び C-ポリサッカライド含量が <sup>1</sup>H-NMR により測定される。

#### 5) 標準品又は標準物質

標準品については、第 2 部と第 3 部の記載に齟齬があるため、内容を確認中である。

#### 6) 安定性

ポリサッカライド原薬は、ポリカーボネート製容器で -70±10℃ で保存されるか、又は、ステンレススチール製容器において -55±10℃ で最大 8 ヶ月間保存された後、ポリカーボネート製容器に移され、-70±10℃ で保存するとされている。ステンレススチール製容器における -55±10℃

での安定性試験は 10 ヶ月の期間で、莢膜血清 1、10A、19A、19F 及び 23F 型ポリサッカライド原薬でのみ実施された。-70±10℃での安定性試験は、ポリプロピレン製容器を用いて、全ての莢膜血清型ポリサッカライド原薬について■年間実施される計画であり、19■年■月～20■年■月にかけて開始されている。また、実際の保存条件を更に正確に反映するために、20■年■月■日以降に開始した安定性試験では、ポリカーボネート製容器を用いることとした、とされている。なお、いずれの安定性試験についても、測定項目は性状及び平均分子量のみである。

## (2) 製剤

### 1) 製剤処方及び製造方法

本剤は、現行製剤と同様、1用量あたり各ポリサッカライド 25 µg、塩化ナトリウム 4.5mg、注射用水 0.5mL、液状フェノール 1.25mg を含む。

各莢膜血清型ポリサッカライド 50 µg/mL、塩化ナトリウム 0.9%及びフェノール 0.25%を含む 23 価バルクを調製し、これを孔径■µm のフィルターで無菌ろ過して最終バルクとする。製剤化工程及び無菌ろ過工程が重要工程とされ、■ロットの製造によりプロセス・バリデーションを実施している。最終バルクは■～■℃で最大■ヶ月間保存され、再度、孔径■µm のフィルターで無菌ろ過してバイアルに充填される。なお、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の仕込量は、<sup>1</sup>H-NMR により測定されたポリサッカライド含量に基づいて決定される。

従来製法では、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬のポリサッカライド含量を熱質量測定法により測定し、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の仕込量を決定していた。水分のみを補正する熱質量測定法で測定されたポリサッカライド含量に比べ、<sup>1</sup>H-NMR により測定されるポリサッカライド含量は、総じて 10%程度低くなるため、新製法は従来製法に比べて約 10%原薬の仕込量が增加している。

### 2) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、C-ポリサッカライド含量試験（製剤化に使用した各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の C-ポリサッカライド量の合計）、HPLC 法によるフェノール含量試験、定量的速度比濁法による確認試験及びポリサッカライド含量試験、現行製剤の生物学的製剤基準に準じた pH 試験、無菌試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験及び発熱試験、並びに局方による浸透圧比、不溶性異物試験、ガラス容器試験、実容量試験が設定されている。

なお、現行製剤で規定されている A・B 血液型物質否定試験は、動物由来原材料を使用しない製法へ変更したため削除されている。また、現行製剤で規定されているヒト力価試験（製造方法が変更された場合に 25 例でのヒト力価を確認する。）についても、分析手法の進歩により品質・工程管理で対応できること、及び 25 例の試験で得られる情報に疑問があることから、削除されている。

### 3) 標準品及び標準物質

標準品は、確認試験及びポリサッカライド含量試験で使用される。従来製法により製造され規格に適合した各莢膜血清型の原薬 1 mg/mL となるよう溶解したものを乾燥後、重水に再溶解して

NMRで定量することで正確な含量を求め、各型 10 µg/mL を含む多価溶液として標準溶液を調製する。標準品として使用する原薬の保存期間は、原薬と同様 -70±10°C で、莢膜血清型により 6～10 年保存する。将来的には、新製法で製造した標準品を使用する予定である。

#### 4) 安定性

3 ロットの製剤を用いて長期保存試験（2～8°C/暗所/30 ヶ月）が実施され、性状、pH 試験、相対分子量、フェノール含量試験、無菌試験及びエンドトキシン試験について検討された。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) シードバンクの同等性/同質性について

本申請に先立って実施された治験相談では、新製法と従来製法の MSB の同等性について、申請者は、「各菌株の遺伝学的特徴について検討し、従来製法による MSB と新製法による MSB が免疫学的にも、化学的にも同等であることを確認した。分析パラメータとしては、コロニーの形態、グラム染色、オプトキン感受性及び莢膜血清型特異的抗血清による莢膜膨化反応が行われた。」と説明していたが、提出された資料においては、「従来製法の MSB の純度、血清学的同定及び生菌数に関する試験結果は入手できない。」とされていることから、申請者に説明を求めた。申請者は、従来製法のシードバンクとの同等性/同質性は検討していないが、新製法のシードの特性は、本品の品質を保証するのに十分と考えていると説明した。

機構は、治験相談の際に虚偽の説明が行われたことを確認した。なお、本件が本剤とニューモバックスとの同等性/同質性の評価に与える影響については、品質に関する他の問題点も解決した上で総合的に判断したい。

##### (2) 培養工程の工程管理パラメータについて

生産培養工程では、XXXXXXXXXX 濃度及び光学密度 ( $A_{600nm}$ ) により菌の増殖をモニタリングし、XXXXXXXXXX 濃度が  $\blacksquare \sim \blacksquare$  g/L まで低下した時点でフェノールを添加して培養を終了するとされている。XXXXXXXXXX 濃度を工程管理パラメータとして用いる妥当性の根拠として、莢膜血清 9V 型のバリデーションロット (3 ロット) での経時的な XXXXXXXXXX 濃度と光学密度 ( $A_{600nm}$ ) のデータが示されているが、XXXXXXXXXX 濃度は 3 ロットで同様に低下しているものの、光学密度 ( $A_{600nm}$ ) 上昇は 1 ロットで大きく異なっていることについて申請者の見解を求めた。申請者は、光学密度 ( $A_{600nm}$ ) の上昇に差が観られた理由は、光学密度 ( $A_{600nm}$ ) を測定する試験者の操作ミスによると考えており、制限基質である XXXXXXXXXX の濃度は菌の増殖を示す良い指標であると回答した。

機構は、制限基質である XXXXXXXXXX の濃度を生産培養の工程管理パラメータに用いる原理は理解するが、操作ミスがあったと考えられるデータをもって、その妥当性を判断することは困難であることから、他の莢膜血清型のバリデーションロットのデータの提出を求めた。その結果、総じて XXXXXXXXXX 濃度は経時的な低下を示しているものの、光学密度 ( $A_{600nm}$ ) の上昇プロファイルには大きなばらつきがあることに加え、一方向性の上昇を示していないロットも散見され、最終光学密度 ( $A_{600nm}$ ) は同じ莢膜血清型内で最大約 3 倍の差が認められた。このようなバ

リレーションロットの成績から光学密度 ( $A_{600nm}$ ) を工程管理のパラメータとして設定することの妥当性の説明するのは疑問があり、さらなる検討を行う必要があると考える。一方、社内工程内管理として精製工程の収率を算出するために、不活化プロセス中のポリサッカライド含量が測定されており、複数のバリレーションロットについて測定した血清型の値 (g/L) は、莢膜血清 1 型 (0.56、0.54)、3 型 (0.85、0.87、0.83)、4 型 (0.45、0.46)、5 型 (0.38、0.43、0.44)、6B 型 (0.95、1.05)、8 型 (0.61、0.68)、9N 型 (0.79、0.84、0.68)、9V 型 (0.97、0.86、0.92)、11A 型 (0.96、1.04)、14 型 (0.71、0.70)、18C 型 (1.11、1.16)、23F 型 (0.69、0.73) と、各莢膜血清型毎で同程度のポリサッカライド含量を示していることから、生産培養において概ね一定の菌の増殖が得られていると推察された。今後、販売用ロットにおけるデータも確認した上で、生産培養の工程管理を [ ] 濃度によって行うことの妥当性について判断したい。

### (3) 不活化工程の工程管理パラメータについて

従来製法でのフェノール濃度の工程管理値は 0.9 w/w% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/w% 以上とされており、この管理値の妥当性について申請者は、当初、以下のように説明していた。

フェノールによる不活化の重要なパラメータ (例えば、不活化する菌、培養液の複合培地成分、温度や pH のような物理的パラメータ、不活化剤の目標濃度及び攪拌条件) は、従来製法と新製法で変わりはない。従来製法の [ ] L スケールも含め、本剤の実生産スケールに至るまでの様々な製造スケールにおいて、15 種類の莢膜血清型のフェノールによる不活化速度を決定するために、肺炎球菌のフェノールによる不活化工程を検討した (表 2-2)。選択した 15 種類の莢膜血清型は、23 種類の莢膜血清型ポリサッカライドの化学構造及び粘性を代表するものであり、従来製法と新製法における不活化工程は類似していることから、これまでに得た不活化に関する速度データを直接比較することができる。肺炎球菌の生菌数は約  $10^8 \sim 10^9$  CFU/mL であるが、不活化が確実に実行されるためには、一定時間 (約 20 分間) における 1.0% フェノールによる不活化率が、この生菌数を大幅に上回る必要がある。フェノール濃度が 1.0% のとき、生菌数の 14-対数減少が 4.9 分を超えたことはなく、不活化速度が速すぎるため、フェノール濃度 0.75% 付近で更に検討したところ、14-対数減少までの時間は 5~16 分であった。また、実生産スケールにおけるフェノールによる不活化時間 ([ ] 分) は、菌が確実に不活化されることを保証する。これらのデータより、不活化工程の改訂フェノールの濃度 (0.8% 以上) は妥当と判断した。

これに対し、機構は、以下のように考える

従来製法と新製法とでは培養液の組成、不活化の際の温度、培養スケール等が異なっていることから、フェノールによる不活化の重要なパラメータは、従来製法と新製法で変わりはない、という申請者の主張は受け入れがたい。また、従来製法と新製法における不活化工程が類似していることから、これまでに得た不活化に関する速度データを直接比較できると主張し、ワーストケースにおける 14-対数減少はフェノールの濃度が 0.73% のときの 15.87 分であると主張しているが、培養スケールの増大により不活化時間が延長 (18C 型: [ ] L, 1.02%, 1.31 分に対し [ ] L, 1.02%, 2.22 分、19F 型: [ ] L, 0.73%, 15.87 分及び 0.99%, 1.7 分に対し [ ] L, 0.84%, 15.77 分及び 1.19%, 4.93 分) しており、0.8% で確実に不活化されることは保証できない。さらに、審

査の過程で、上記の表のデータは、■-L、■-L、■-L 及び ■-L の各スケールの培養機において直接測定されたものではなく、培養機から培養液の一部を別のフラスコに分取したものに表記の濃度になるようフェノールを加えて測定されたデータであることが発覚した。不活化時の容量の影響に関する情報が得られていない状況で、本剤の製造工程における不活化条件が妥当であるのか判断できないことから、さらなる情報を確認中である。

表 2-2 肺炎球菌の不活化に関する速度データ

莖膜血清型	培養スケール	フェノールの濃度 (w/v%)	14-対数減少までの推定時間 (分)
1	■-L	1.22	0.6
3	■-L	0.86	5.65
		1.07	2.11
4	■-L	1.04	1.97
		0.65	14.96
6B	■-L	0.77	4.96
		1.04	1.55
8	■-L	1.12	3.29
9N	■-L	1.05	1.4
9V	■-L	1	1.25
10A	■-L	0.91	1.21
14	■-L	0.89	2.63
17F	■-L	1.04	N/A
18C	■-L	0.68	6.46
		0.94	1.56
		0.65	5.91
		1.02	1.31
18C	■-L	0.75	4.77
		1.02	2.22
19A	■-L	1.06	0.86
19F	■-L	0.73	15.87
		0.99	1.7
		0.84	15.77
		1.19	4.93
20	■-L	1.15	0.73
23F	■-L	0.81	5.69
		1.13	1.79

■-L、■-L、■-L及び■-Lは従来の製造法、■-Lは本剤の製造法である。  
N/A: 正確に値を求めるには不活化が速すぎた。

(4) バイオバーデンについて

精製工程におけるバイオバーデン及びエンドトキシン試験の結果は、以下の通りであった。

表2-3 精製工程におけるバイオバーデン

莖膜血清型	ロット番号	清澄化				膜限外ろ過	ポリッシング			目的物質回収	
		不活化プロセス	遠心分離後プロセス	清澄化プロセス			最終保持液	5%フェノール処理液	ローカト・アルコール分面上澄液		ローカト・アルコール分面上澄液のろ液
				1回目のフィルターろ過	2回目のフィルターろ過						
1	■	0	0	<10	N/A	80	<10	0	0	適合	
		0	0	0	N/A	70	1	1	0	適合	
2	■	0	0	ND	ND	35	0	0	0	適合	
		1	0	2	0	>3000	0	1	0	適合	
3	■	0	0	1	0	890	1	20	0	適合	
		0	0	1	1	>300	3	>300	0	適合	
4	■	<10	<10	ND	N/A	40	0	10	<10	適合	
		ND	2	1	N/A	41	1	36	0	適合	
5	■	0	0	0	N/A	7	0	10	10	適合	
		0	<10	<10	N/A	<10	<10	0	1	適合	
5	■	0	10	0	N/A	28	2	10	0	適合	

6B		<10	0	0	N/A	57	0	14	0	適合
		0	0	0	N/A	440	0	0	0	適合
7F		0	0	0	N/A	>3000	0	0	0	適合
		1	0	0	1	200	0	<10	<10	適合
8		0	0	0	0	5	2	0	1	適合
		30	80	0	N/A	10	<10	<10	<10	適合
		<10	ND	<10	N/A	<10	0	2	<10	適合
9N		0	0	0	N/A	ND	0	0	0	適合
9V		ND	1	1	N/A	10	0	1	2	適合
10A		0	0	0	N/A	10	1	1	0	適合
		0	0	0	N/A	670 <sup>2</sup>	0	0	0	適合
11A		0	0	10	N/A	>300	0	30	10	適合
12F		<10	<10	1	N/A	58	0	2	0	適合
		0	0	0	N/A	7	0	0	2	適合
14		0	0	0	N/A	243	0	0	0	適合
15B		ND	<10	0	N/A	30	6	0	0	適合
17F		0	0	1	N/A	18	0	0	0	適合
		ND	0	ND	0	19	0	0	0	適合
18C		0	0	1	0	10	0	6	0	適合
19A		0	0	2	N/A	35	4	0	0	適合
19F		0	1	1	N/A	10	0	0	0	適合
20		0	0	1	N/A	10	0	0	0	適合
22F		0	0	0	N/A	4	0	0	0	適合
33F		4	1	0	N/A	11	0	0	0	適合

単位：CFU/mL

N/A：2回目のフィルターろ過は行わない。

ND：試験が管理時間内（24時間以内）にできなかったためデータなし。

注：総好気性細菌数でコロニーの形成が認められなかった場合、結果は（1×希釈倍率）未満として報告した。

- 1 微生物限度試験による[総好気性細菌数：10<sup>4</sup>CFU/g以下、総細菌数：10<sup>6</sup>CFU/g以下、総真菌数：10<sup>4</sup>CFU/g以下、特定微生物（大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌）を認めない]。
- 2 緑膿菌が検出されたが、作業員の不適切な試料採取が汚染の原因であることが判明し、ロットに汚染があったわけではない。

表2-4 精製工程におけるエンドトキシン試験

英膜血清型	ロット番号	清澄化				膜限外ろ過 最終保持液	ポリッシング			目的物質 回収
		不活化プロセス	遠心分離後 プロセス	清澄化プロセス			5%フェノール処 理液	ローカット・アルコール 分画澄液	ローカット・アルコール 分画澄液のろ液	
				1回目の フィルターろ過	2回目の フィルターろ過					
1		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
2		<2.00	<1.00	<2.50	<2.50	6.17	<4.00	<5.00	<5.00	<2.00
		<2.50	<2.50	<2.50	<2.50	10400	<2.50	<5.00	<5.00	<5.00
3		<2.00	<1.00	<1.00	<1.00	2440	<4.00	<4.00	<4.00	<5.00
		<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	10.8	<4.00	<4.00	<5.00	<5.00
4		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
		<2.00	<4.00	<5.00	N/A	2.26	<4.00	<5.00	<4.00	<2.00
5		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
		<0.50	<0.50	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
		<1.00	<5.00	<5.00	N/A	13	<5.00	<10.0	<5.00	<0.50
6B		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
8		<0.50	<0.50	<0.50	<0.50	1.77	<1.00	<1.00	<2.50	<1.00
		<1.00	<5.00	<4.00	<4.00	82	<2.00	<4.00	<4.00	<2.00
9N		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.05
		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	0.82	<2.50	<2.50	<2.50	<2.00
		<0.50	<1.00	<2.00	N/A	<1.00	<5.00	<4.00	<5.00	<1.00

9V		<0.50	<0.50	ND	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
10A		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	1190	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
11A		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
12F		<2.00	<4.00	<4.00	N/A	486	<4.00	<5.00	<4.00	<5.00
14		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	1.18	<2.50	<3.75	<3.75	<0.05
15B		<0.50	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
17F		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	91.7	<1.00	<2.50	<1.00	<0.50
18C		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<2.00
19A		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	0.6	<1.00	<0.50	<0.50	<0.50
19F		<2.50	<1.00	<2.50	<2.50	<1.00	<2.50	<2.50	<2.50	<2.00
20		<1.00	<2.00	<4.00	<4.00	135	<4.00	<4.00	<4.00	<2.00
22F		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<1.00	<2.00
33F		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
		1.17	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	1.87	<2.50	<10.0	<5.00	<5.00

単位: EU/mL。ただし、ポリサッカライド原薬は、EU/mg。

N/A: 2回目のフィルターろ過は行わない。

ND: 試験を実施しなかったため、データなし。

膜限外ろ過工程の最終保持液において、頻繁に微生物汚染が認められていること、また、高いエンドトキシン量が認められていることは、製造工程に何らかの問題が存在することを示唆するものであり、機構は、何らかの対策を講じる必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、製造工程には品質にかかわる重大な問題は無いと考えており、改良する計画はない。また、原薬にエンドトキシン試験が実施されることから、工程中の高いエンドトキシンレベルは原薬の品質に影響ないと考える旨、回答した。

このように頻繁な微生物汚染が認められているということは、精製工程において適切に微生物汚染に対する管理がなされていないことを示唆するものであり、今後、さらに高度な微生物汚染が発生する可能性が否定できない。また、販売用ロットの製造において精製工程中のバイオバーデンはモニタリングされず、原薬がエンドトキシン試験に適合することだけでは、精製工程中の微生物汚染に由来する不純物の存在を否定することにはならない。機構は、本件について審査を継続し、具体的な対策を検討する。

#### (5) エンドトキシンの規格について

原薬に対するエンドトキシンの規格は、莢膜血清3及び4型以外は10 EU/mg以下としているのに対し、莢膜血清3型ではバリデーション3ロット及び販売用1ロットの数値が全て5.0 EU/mg未満にもかかわらず規格値は90 EU/mg以下とされ、莢膜血清4型でもバリデーション2ロット、販売用4ロットのうち、5ロットが2.0 EU/mg未満、1ロットが0.5 EU/mg未満にもかかわらず、規格値は50 EU/mg以下としている理由を説明するよう求めた。

申請者は、従来製法では、莢膜血清3及び4型ポリサッカライド原薬は他の莢膜血清型原薬より高いエンドトキシン量を示しており、現時点では、新製法による原薬ロット数は限られていることから、従来製法における規格を準用したものである。今後製造する新製法ロットのデータに基づき、莢膜血清型3及び4型のエンドトキシン規格値を再検討する予定であると説明した。

機構は、前述したように、原薬の製造工程において頻繁に微生物汚染が発生しており、微生物汚染に由来する不純物の混入リスクの観点から、莢膜血清3及び4型のエンドトキシン規格を他の莢膜血清型と同等レベルに変更する必要があると考える。

また、申請時には製剤の規格にエンドトキシン試験が設定されていたが、資料の全面的な修正指示に対して提出された改訂資料においては、エンドトキシン試験が削除されていた。なお、米国へ出荷する製剤にはエンドトキシン試験が設定されている。機構は、製剤の規格にエンドトキシン試験を設定するよう要求し、申請者は了解した。

#### (6) 異常毒性否定試験の結果について

製剤の異常毒性否定試験において、新製法により製造された製剤6ロット（3ロットの最終バルクから各々2ロットの製剤が製造された）中、1ロットが不適合であったことについて、申請者は以下の見解を示している。

このロットの異常毒性否定試験の結果が、不適合であったことの原因が新製法にあるとは考えていない。製造に関する調査の結果、どの工程変更（従来製法から新製法への変更）も安全性試験の結果に悪影響を及ぼすとは考えられず、この試験に適合したロット番号■■■■■は、不適合であったロット番号■■■■■と同一の最終バルク（ロット番号■■■■■）から製造されている。異常毒性否定試験はモルモットで実施されるが、モルモットでは肺炎球菌ポリサッカライドの一般的な化学毒性により異常な臨床症状が現れることがわかっている。異常毒性否定試験にはモルモットが用いられるが、モルモットを用いて肺炎球菌ワクチンの安全性試験を実施した結果、化学毒性によるものと同様の臨床症状が毎回モルモットに現れた。社内での調査後、米国メルク社は外部研究所に試験を委託して、モルモットにおける肺炎球菌ワクチンの単回投与時の腹腔内毒性に関する評価を実施した。その結果、肺炎球菌ポリサッカライドを含む製剤が、有意的かつ異常な臨床症状を起こし、化学毒性に相当する組織病変を起こすことがわかった。肺炎球菌ポリサッカライドを含まない製剤を投与した動物には、毒性の徴候はほとんど認められなかった。異常な臨床症状は、腹部における急性炎症、又は、腹腔内に肺炎球菌ワクチン（ポリサッカライドとフェノールの組み合わせ）、もしくは、ポリサッカライドのみを投与する際に生じる一般的な生物反応におそらく関与している。

機構は、従来製法で製造された製剤では、1988年に承認されてから現在までに本邦で国家検定を受けた47ロットのうち、異常毒性否定試験に不適合とされたロットは1ロットであること、新製法では原薬の精製工程において頻繁に微生物汚染が発生していたこと、また、世界各国で新製法の製剤が使用され始めた時期以降、副作用報告頻度の増加が見られていること（臨床に関する資料の項を参照）から、製法変更により安全性に係るリスクが増大している可能性が否定できないと考える。本件については審査を継続して更なる検討を行いたい。

#### (7) 製造工程の管理について

製造工程の管理については、バイオーバーデンやエンドトキシンに見られた問題点に加え、バリデーションロット製造の際に、作業員の操作ミスにより以下の逸脱が認められている。

- ・ 不活化タンクでの攪拌速度の許容範囲は  $\blacksquare \pm \blacksquare$  rpm であるが、次工程の凝集沈殿の攪拌速度である 200 rpm で攪拌された。15 分後に操作ミスに気づき、攪拌速度は 100 rpm に戻された。
- ・ 清澄化工程における 2 次フィルターろ過時の流速の許容範囲は  $\blacksquare$  L/分以下であるが、ろ液の送液ラインが正しく設置されておらず、これを補修する際に流速が一時的に 52.3 L/分まで急上昇した。これにより、 $\blacksquare$  時間  $\blacksquare$  分のろ過時間のうち最初の約  $\blacksquare$  分間、流速の CPP 許容範囲を超えた。
- ・ 清澄化工程において、 $\blacksquare$  型フィルターを使用するところを、誤って A 型フィルターを使用した。
- ・ ポリッシング工程において、莢膜血清 8 型に用いる 2-プロパノール濃度の許容範囲は  $\blacksquare \pm \blacksquare$  vol% であるが、誤って過剰の 2-プロパノールが添加され、 $\blacksquare$  vol% となった。

また、微生物限度試験を実施する操作上で微生物の汚染が散発していることもあり、製造工程全般で GMP に準じた管理が適切になされているか確認する必要があり、継続して検討したい。

## (8) 安定性について

### 1) 原薬

機構は、 $-70 \pm 10^\circ\text{C}$  での安定性試験について、提出された資料には、19 $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月～20 $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月にかけて製造された原薬ロットで最長でも 36 ヶ月まで、20 $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月に製造された原薬ロットで 12 ヶ月までの結果しか示されておらず、24 及び 36 ヶ月のデータが“試験実施予定”とされていることから、最新のデータの提出を要求したところ、申請者は以下のように回答した。

要求されている提出期限（2006 年 3 月）までにデータの表を最新のものに改訂するのは困難である。各莢膜血清型の少なくとも 3 ロットの安定性試験を開始し、イニシャルポイントの測定が終了した時点で最新の原薬安定性データを提出する。生産スケールが大きいため原薬ロットが増えるのに時間がかかるので、安定性試験のロットが揃うまでにはかなりの時間がかかると考えられる。

機構は、最新のデータを含めた資料の提出を、再度要求している。また、莢膜血清 1、2、8、11A、12F 及び 18C 型は、 $-70 \pm 10^\circ\text{C}$  における保存で平均分子量の低下傾向が示唆される（表 2-5）ため、これらの莢膜血清型については  $-55 \pm 10^\circ\text{C}$  での安定性を確認しておく必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

$-55 \pm 10^\circ\text{C}$  での保存における安定性は、莢膜血清 1、10A、19A、19F 及び 23F 型ポリサッカライド原薬を各々 1 ロット用いて検討した。これらの莢膜血清型は次のような理由で選択された。莢膜血清 1 型は O-アセチル側鎖を有する。莢膜血清 19A 型は最も平均分子量が小さいポリサッカライドである。莢膜血清 23F 型は最も平均分子量の大きいポリサッカライドである。そして、莢膜血清 10A、19A 及び 19F 型は潜在的に不安定なホスホジエステル結合を含有している。これらの莢膜血清型は、原薬の安定性の評価のためにすべてのワクチン莢膜血清型の重要な構造上の特徴を包括していると考える。莢膜血清 1、2、8、11A、12F 及び 18C 型ポリサッカライドの  $-70 \pm 10^\circ\text{C}$  保存において観察された平均分子量の明らかな経時的「低下」は、分子量の実際の喪失、又は試験方法のばらつきを示している可能性がある。特に、莢膜血清 8 型の結果を検討すると、低下傾向よりむしろ結果

の平均値におけるばらつきが示唆されている。程度は低いが同様のばらつきが莢膜血清11A、12F及び18C型について認められる。-70±10℃での長期保存試験の結果に基づき、米国メルク社は、残りの莢膜血清型について-55±10℃で検討すべきであるとは考えない。

機構は、経時的に分子量が低下しているのか、あるいは試験方法のばらつきによるものかを明らかにするためにも、最新のデータを確認する必要があると考える。

表2-5 -70±10℃における莢膜血清型ポリサッカライド原薬の安定性

莢膜血清型	分子量の規格	製造年月	平均分子量 (kDa)								
			開始時	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
1	≥370 (kDa)	2011年11月	829	NT	NT	NT	833	804	795	616	TBT
		2012年11月	877	NT	NT	NT	869	962	793	618	TBT
2	≥770 (kDa)	2011年11月	2123	NT	NT	1964	NT	1645	1698	TBT	TBT
		2012年11月	788	NT	NT	NT	NT	857 695 <sup>a</sup>	848	713	TBT
8	≥520 (kDa)	2011年11月	NT	808	NT	NT	666	766	767	665 <sup>b</sup>	TBT
		2012年11月	1343	NT	NT	NT	1439	1393	1592 <sup>c</sup>	1327	1144
11A	≥780 (kDa)	2011年11月	NT	1346	NT	1326	NT	1247	1395	1168	TBT
		2012年11月	481	NT	468	NT	NT	491	415	381	TBT
12F	≥270 (kDa)	2011年11月	809	NT	NT	NT	NT	727	611	592 739 <sup>d</sup>	TBT
		2012年11月	NT	647	636	NT	NT	603	673	553 737 <sup>e</sup>	TBT

NT：試験を実施していない

TBT：試験実施予定

a：7箇月の測定値。

b：追加試験を24～27箇月に実施した。3回の結果（621, 605, 769）の平均値。

c：12箇月に試験が実施されなかったため、試験を13箇月に実施した。

d：安定性データの初期傾向からはずれたため、33箇月で追試験を実施した。

e：安定性データの初期傾向からはずれたため、26箇月で追試験を実施した。

## 2) 製剤

pH 試験結果は、30ヶ月間の保存で明らかな低下を示していた（7.2⇒6.4、7.2⇒6.5、7.2⇒6.6）ことから、申請者に対し原因を説明するよう求めた。申請者は、長期保存期間中に pH が経時的に低下する真の理由は不明である。二酸化炭素がバイアルの上部空間から溶液中に溶解することにより、溶液中に炭酸が形成された結果であるのかもしれないが、試験終了時においても、規格の範囲内であることから、製剤の品質に影響を与えるものではない、と回答した。

1 バイアル中の液量は約 0.8mL であり、この溶液の pH が 0.8 低下するために必要な二酸化炭素の体積（気体）を考えると、申請者の回答は非現実的であり、了承できない。30ヶ月間の保存でフェノール含量（%）も低下している（0.257⇒0.246、0.259⇒0.242、0.262⇒0.240）ことから、継続して検討したい。

## 3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

#### 4. 臨床に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験は臨床第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。また、海外臨床試験 1 試験が参考資料として提出された。

##### (1) 国内第 I 相臨床試験 (資料 5.3.5.1.1、RCP23B001 試験、公表論文なし)

###### 概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 20~40 歳の健常成人を対象に、新製剤 V110 (以下 V110) 及び従来製剤ニューモバックス (以下ニューモバックス) の筋肉内接種における血中抗体価上昇及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (RCP23B001 試験、以下 B001 試験) が国内 2 施設で行われた。治験実施期間は 20■年■月~20■年■月であった。

用法・用量は V110 あるいはニューモバックスの 1 パイアル 0.5 mL を 1 回筋肉内に接種することとされた。

###### 結果

本試験には計画症例数各群 65 例、計 130 例に対し、192 例が登録された。うちスクリーニング検査による不適格者 40 例、自己都合による治験不参加者 6 例及び治験薬を接種しなかった 16 例を除いた 130 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 65 例) が治験薬の接種を受けた。

接種を受けた 130 例全例が安全性解析対象集団とされた。29 日目の来院日に来院しなかったため治験中止とされたニューモバックス群の 1 例 (被験者識別コード 002044) を除く治験完了者 129 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 64 例) が Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団とされ、3 件の逸脱 (治験実施手順不遵守 2 件、併用薬剤違反 1 件) のうち重要な逸脱とされた併用薬剤違反の 1 例 (被験者識別コード 001060、V110 群) を除いた 128 例 (V110 群 64 例、ニューモバックス群 64 例) が Per Protocol Set (PPS) 解析対象集団とされた。血中抗体価の主要な解析対象は PPS 解析対象集団とされた。

本試験に組み入れられた 130 例の被験者背景は、性別：V110 群；男性 30 例、女性 35 例、ニューモバックス群；男性 31 例、女性 34 例、年齢 (平均値±標準偏差) (歳)：V110 群；26.72±5.78、ニューモバックス群；27.43±5.92、身長 (cm)：V110 群；165.76±6.89、ニューモバックス群；164.46±8.14、体重 (kg)：V110 群；58.42±11.63、ニューモバックス群；56.34±8.91 であった。

###### 1) 有効性

本治験の主要評価項目は 23 種類の莢膜血清型それぞれについての V110 及びニューモバックス接種後の血中抗体価とされ、接種前 (1 日目) と接種後 29 日目における 23 種類の肺炎球菌莢膜血清型に対する血中抗体価が測定された。V110 及びニューモバックスの類似性を示すための統計学的な基準は、各莢膜血清型の治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比 (V110/ニューモバックス) の点推定値が 0.5 より大きいこととされた。

また、副次的に治験薬接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率 (接種後/接種前) 及び抗体反応率 (接種後の抗体価が接種前から 2 倍以上に増加を示した被験者の割合) が検討された。

PPS 解析対象集団の、23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比とその 95%信頼区間は以下の表のとおりである。

表4-1 治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比

莢膜血清型	V110	ニューモバックス	V110/ニューモバックス	
	幾何平均 ( $\mu$ g/mL)	幾何平均 ( $\mu$ g/mL)	幾何平均比	95% 信頼区間
1	4.3	3.4	1.28	(0.86, 1.90)
2	8.8	6.8	1.3	(0.98, 1.71)
3	1.5	1.4	1.06	(0.90, 1.25)
4	3.6	5.1	0.7	(0.50, 0.97)
5	7.2	5.8	1.24	(0.83, 1.86)
6B	7	6.2	1.14	(0.80, 1.61)
7F	9.9	7.2	1.38	(1.01, 1.87)
8	11.2	9.3	1.21	(0.97, 1.51)
9N	3.1	2.6	1.19	(0.91, 1.56)
9V	5.6	4.5	1.25	(0.97, 1.62)
10A	3.3	3.5	0.94	(0.64, 1.39)
11A	4.2	3.7	1.14	(0.86, 1.51)
12F	2.1	1.7	1.2	(0.89, 1.62)
14	21.9	20	1.1	(0.79, 1.52)
15B	9.5	13.2	0.72	(0.52, 1.01)
17F	6.3	5.4	1.16	(0.85, 1.59)
18C	10.5	9.3	1.13	(0.86, 1.49)
19A	9.3	10.7	0.88	(0.59, 1.29)
19F	11.1	10.6	1.05	(0.76, 1.44)
20	9	8.6	1.06	(0.76, 1.46)
22F	2.8	2.3	1.18	(0.82, 1.70)
23F	12	10	1.2	(0.88, 1.63)
33F	9.2	10.9	0.84	(0.63, 1.14)

23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比の点推定値は 0.70～1.38 であり、すべての値が類似性の基準として事前に定義した 0.5 よりも大きいという結果が得られた。また、幾何平均比の 95%信頼区間の下限は 0.50～1.01 と、0.5 を上回った。

表4-2 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率(Per-Protocol Set解析対象)

薬剤群	莢膜血清型	n	接種前		接種後		上昇率		抗体反応率	
			幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	割合	95% 信頼区間
V110	1	64	0.3	(0.2, 0.4)	4.5	(3.4, 5.9)	15.3	(11.2, 20.9)	89.1	(79.1, 94.6)
	2	64	0.7	(0.6, 0.9)	8.4	(6.8, 10.5)	12	(9.4, 15.2)	96.9	(89.3, 99.1)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.5	(1.3, 1.7)	2.3	(2.0, 2.6)	51.6	(39.6, 63.4)
	4	64	0.4	(0.3, 0.5)	3.6	(2.8, 4.6)	8.8	(6.7, 11.5)	92.2	(83.0, 96.6)
	5	64	0.7	(0.6, 0.8)	7.5	(5.5, 10.4)	10.6	(7.8, 14.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	6B	64	1.3	(1.0, 1.7)	7.4	(5.2, 10.6)	5.7	(4.4, 7.4)	85.9	(75.4, 92.4)
	7F	64	0.7	(0.5, 1.0)	8.7	(6.8, 11.2)	12	(9.1, 15.8)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1.1	(0.9, 1.4)	11.7	(9.8, 14.0)	10.3	(8.5, 12.4)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	3.1	(2.5, 3.9)	10.9	(8.7, 13.6)	96.9	(89.3, 99.1)
	9V	64	0.8	(0.6, 1.0)	5.3	(4.2, 6.7)	7	(5.6, 8.9)	92.2	(83.0, 96.6)
	10A	64	0.5	(0.4, 0.7)	3.9	(2.6, 6.1)	7.8	(5.8, 10.3)	84.4	(73.6, 91.3)
	11A	64	0.7	(0.5, 0.9)	4.3	(3.5, 5.3)	6	(4.7, 7.6)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.1, 0.2)	1.9	(1.5, 2.5)	11.1	(9.0, 13.7)	96.9	(89.3, 99.1)
	14	64	3.2	(2.4, 4.1)	21	(15.6, 28.4)	6.6	(5.2, 8.5)	87.5	(77.2, 93.5)
	15B	64	0.9	(0.7, 1.3)	8.7	(6.4, 11.9)	9.4	(7.3, 11.9)	93.8	(85.0, 97.5)
	17F	64	0.5	(0.3, 0.6)	6.6	(5.2, 8.5)	14.7	(11.3, 19.1)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.4	(1.0, 1.9)	10.7	(8.2, 13.9)	7.6	(5.8, 9.9)	82.8	(71.8, 90.1)
	19A	64	1.1	(0.7, 1.6)	8.4	(5.5, 12.9)	7.8	(5.9, 10.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	19F	64	1.8	(1.4, 2.2)	10.3	(7.4, 14.3)	5.8	(4.7, 7.3)	90.6	(81.0, 95.6)
	20	64	1.7	(1.3, 2.2)	8.8	(6.7, 11.5)	5.2	(4.1, 6.6)	82.8	(71.8, 90.1)
22F	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.9	(2.0, 4.1)	10.3	(7.6, 13.9)	90.6	(81.0, 95.6)	
23F	64	1.4	(1.0, 1.9)	12.2	(9.3, 16.1)	8.6	(6.7, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)	
33F	64	1.1	(0.9, 1.5)	8.6	(6.5, 11.4)	7.8	(6.1, 9.9)	95.3	(87.1, 98.4)	
ニューモバックス	1	64	0.2	(0.2, 0.3)	3.2	(2.4, 4.3)	14.6	(10.7, 19.9)	98.4	(91.7, 99.7)
	2	64	0.8	(0.7, 1.1)	7	(5.6, 8.8)	8.5	(6.7, 10.7)	90.6	(81.0, 95.6)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.4	(1.1, 1.7)	2.1	(1.9, 2.5)	56.3	(44.1, 67.7)
	4	64	0.4	(0.3, 0.6)	5.2	(3.9, 6.9)	12.4	(9.4, 16.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	5	64	0.6	(0.5, 0.8)	5.6	(4.1, 7.6)	8.9	(6.7, 11.8)	90.6	(81.0, 95.6)
	6B	64	1.1	(0.8, 1.5)	5.9	(4.3, 8.1)	5.2	(4.0, 6.7)	79.7	(68.3, 87.7)
	7F	64	1.2	(1.0, 1.4)	8.1	(6.3, 10.4)	6.9	(5.7, 8.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1	(0.8, 1.2)	8.9	(7.4, 10.8)	9.3	(7.6, 11.3)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.6	(2.1, 3.2)	9	(7.2, 11.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	9V	64	0.9	(0.7, 1.2)	4.7	(3.8, 5.9)	5	(4.0, 6.3)	85.9	(75.4, 92.4)
	10A	64	0.3	(0.3, 0.5)	2.9	(2.0, 4.2)	8.5	(6.5, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)
	11A	64	0.6	(0.5, 0.8)	3.5	(2.7, 4.7)	5.6	(4.5, 7.1)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.2, 0.3)	1.8	(1.3, 2.5)	9.2	(7.4, 11.4)	98.4	(91.7, 99.7)
	14	64	3.6	(2.8, 4.7)	20.8	(15.8, 27.3)	5.8	(4.5, 7.5)	85.9	(75.4, 92.4)
	15B	64	1.2	(0.9, 1.7)	14.4	(10.4, 19.7)	12	(9.2, 15.7)	95.3	(87.1, 98.4)
	17F	64	0.3	(0.3, 0.4)	5.2	(4.1, 6.6)	14.8	(11.2, 19.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.3	(1.0, 1.7)	9.2	(7.3, 11.5)	7	(5.6, 8.7)	93.8	(85.0, 97.5)
	19A	64	1.4	(1.0, 2.0)	11.9	(8.2, 17.3)	8.5	(6.4, 11.2)	90.6	(81.0, 95.6)
	19F	64	2.1	(1.5, 2.7)	11.3	(8.1, 15.8)	5.5	(4.4, 6.9)	85.9	(75.4, 92.4)
	20	64	1.8	(1.4, 2.3)	8.8	(6.4, 12.0)	4.8	(3.7, 6.1)	81.3	(70.0, 88.9)
22F	64	0.2	(0.2, 0.3)	2.2	(1.7, 3.0)	9.1	(7.1, 11.6)	92.2	(83.0, 96.6)	
23F	64	1.3	(0.9, 2.0)	9.8	(7.1, 13.6)	7.4	(5.6, 9.8)	87.5	(77.2, 93.5)	
33F	64	1.4	(1.0, 1.8)	11.5	(9.0, 14.8)	8.4	(6.7, 10.6)	93.8	(85.0, 97.5)	

抗体反応率は、23種類の各莢膜血清型について両群で同程度の値を示し、3型を除く22種類の莢膜血清型でほぼ80%以上(ニューモバックス群で6B型が79.7%)に達した。3型の抗体反応率はV110群及びニューモバックス群で各々51.6%及び56.3%で、いずれも80%に満たなかった。

## 2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。本試験の自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動の有害事象名は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.7.0の基本語(preferred term)を用いて集計された。また、有害事象の重篤度は「重篤」、「重篤でない」の2段階に分類され、

程度は軽度、中等度、重度の3段階で判定された。臨床検査値異常変動（正常から異常への有意な変動及び異常値の有意な悪化）については程度の判定は不要とされ、変動の種類について上昇（増加）、低下（減少）の2段階で判定された。

臨床症状における有害事象と副作用の発現はどちらもV110群で49/65例（75.4%）、ニューモバックス群で60/65例（92.3%）に認められた。

いずれかの群で5%以上みられた主な有害事象はそれぞれV110群、ニューモバックス群の順で、注射部位では、注射部位疼痛〔72.3%（47/65例）、89.2%（58/65例）〕、注射部位紅斑〔26.2%（17/65例）、23.1%（15/65例）〕、注射部位腫脹〔23.1%（15/65例）、29.2%（19/65例）〕であった。また、注射部位以外では頭痛〔6.2%（4/65例）、7.7%（5/65例）〕であった。以上の事象は全て治験薬との因果関係あり（副作用）と判定された。

注射部位疼痛の程度はV110群で症状なし27.7%（18/65例）、軽度55.4%（36/65例）、中等度15.4%（10/65例）、重度1.5%（1/65例）であり、ニューモバックス群では症状なし10.8%（7/65例）、軽度56.9%（37/65例）、中等度32.3%（21/65例）、重度0.0%（0/65例）であった。

臨床検査値異常変動における有害事象はV110群で2/65例（3.1%）に2件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）に4件認められた。V110群の2例は被験者識別コード001072の「白血球数増加」、被験者識別コード002016の「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」であった。また、ニューモバックス群の4件は被験者識別コード001044の「白血球数増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「C-反応性蛋白増加」であった。そのうちV110群の「白血球数増加」以外は副作用と判定され、副作用はV110群で1/65例（1.5%）1件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）4件であった。

V110及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡に至った症例、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による中止例もなかった。

## (2) 海外臨床試験（資料5.3.5.4.1、009試験、公表論文なし、参考資料）

### 概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない50歳以上の健常成人を対象に8種類の新製法ポリサッカライド（莢膜血清型1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F型）と15種類の従来製法ポリサッカライド（莢膜血清型2、3、5、7F、8、9N、10A、11A、12F、15B、17F、19A、20、22F、33F）を含有するPn23（8+15）製剤とニューモバックスの安全性、忍容性、及び血中抗体価の上昇を比較検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検検証試験が海外（米国）5施設で行われた。治験実施期間は19■■年■■月～19■■年■■月であった。

用法・用量はPn23（8+15）製剤あるいはニューモバックスの1バイアル0.5 mLを1回筋肉内に接種することとされた。

### 結果

本試験には計画症例数各群310例、計620例に対し、621例（Pn23（8+15）製剤群312例、ニューモバックス群309例）が登録され、全例が治験を完了した。

組み入れられた621例全例が安全性解析対象集団とされた。ニューモバックス群の2例（被験者番号AN00635、AN00645）が被験薬投与15日前にインフルエンザワクチンを接種する逸脱を

認めましたが、両者ともすべての解析集団に含まれた。治験実施手順不遵守（採血日の間違い）の4例（各群2例）は血中抗体価の上昇の解析（per-protocol analyses）からは除外された。1例（被験者番号 AN00008）は試験実施計画書に規定された治験実施手順範囲外に血液採取されたものの、統計解析計画に記載された実施手順範囲内であったため血中抗体価の上昇解析（per-protocol analyses）からは除外されなかった。治験中止に至る逸脱例はなかった。

本試験に組み入れられた621例の被験者背景は、性別：Pn23（8+15）製剤群；男性106例、女性206例、ニューモバックス群；男性99例、女性210例、年齢（平均値±標準偏差）：Pn23（8+15）製剤； $57.7 \pm 6.8$ （歳）、ニューモバックス群； $58.2 \pm 6.8$ （歳）、人種：Pn23（8+15）製剤群；アジア人0例、黒人5例、白人303例、ヒスパニック3例、白人/アジア人1例、ニューモバックス群；アジア人2例、黒人5例、白人302例、ヒスパニック0例、白人/アジア人0例であった。

### 1) 有効性

治療開始前のベースライン解析の解析対象は全登録例621例とされ、ワクチン接種後及び抗体反応率の解析対象は617例（Pn23（8+15）製剤群310例、ニューモバックス群307例）とされた。

有効性の主要評価項目は抗体反応率（ワクチン接種前と比較し、接種後に抗体レベルが2倍以上の増加を示した被験者の割合）とされ、0日目と28日目（±7日）に8種類の肺炎球菌莢膜血清型（1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F）に対する血中抗体価が酵素免疫測定法（ELISA）により測定された。

8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別の幾何平均抗体価（GMT）、幾何平均増加倍率（ベースライン 対 ワクチン接種後）、抗体反応率及び対応する両側95%信頼区間が、8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別に計算された。また、治験実施施設と年齢（50～64歳と65歳以上）について調整した抗体反応率の差（「Pn23（8+15）製剤群の抗体反応率」－「ニューモバックス群の抗体反応率」）とその両側90%信頼区間が示され、各莢膜血清型において差が15%以下である場合にPn23（8+15）製剤群の抗体反応率とニューモバックス群の抗体反応率は類似していると判断することとされた。なお主要な血中抗体価の上昇解析はper-protocol setに基づいて行われた。

各莢膜血清型の接種前後の抗体価、上昇率、抗体反応率は以下の表の通りである。

表4-3 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率

	莢膜血清型	接種前			接種後			上昇率			抗体反応率			
		N	GMT (μg/mL)	95% 信頼区間	N	GMT (μg/mL)	95% 信頼区間	N	幾何平均増加倍率	95% 信頼区間	N	N	割合(%)	95% 信頼区間
Pn23 (8+15)	1	312	0.3	(0.3, 0.4)	310	5.5	(4.8, 6.3)	310	15	(13.0, 17.2)	300	310	96.8	(94.1, 98.44)
	4	312	0.8	(0.7, 0.8)	310	8.9	(7.8, 10.1)	310	11.6	(10.3, 13.1)	301	310	97.1	(94.6, 98.67)
	6B	312	1.2	(1.1, 1.4)	310	9.1	(7.7, 10.6)	310	7.3	(6.5, 8.3)	276	310	89	(85.0, 92.29)
	9V	312	1	(0.9, 1.2)	310	13.3	(11.5, 15.4)	310	12.4	(10.9, 14.0)	293	310	94.5	(91.4, 96.78)
	14	312	5.7	(5.1, 6.4)	310	34.2	(29.5, 39.6)	310	6	(5.3, 6.7)	266	310	85.8	(81.4, 89.50)
	18C	312	1.6	(1.4, 1.8)	310	17.4	(15.2, 19.9)	310	10.6	(9.4, 12.1)	285	310	91.9	(88.3, 94.72)
	19F	312	2.6	(2.3, 2.9)	310	18.9	(16.3, 21.8)	310	7.2	(6.4, 8.1)	276	310	89	(85.0, 92.29)
	23F	312	1.3	(1.2, 1.5)	310	9.9	(8.6, 11.43)	310	7.3	(6.5, 8.3)	274	310	88.4	(84.3, 91.74)
ニューモ ボックス	1	309	0.4	(0.3, 0.4)	307	5.3	(4.7, 6.1)	307	13.2	(11.5, 15.1)	287	307	93.5	(90.1, 95.99)
	4	309	0.9	(0.8, 1.0)	307	9.4	(8.3, 10.8)	307	10.1	(8.9, 11.4)	292	307	95.1	(92.1, 97.24)
	6B	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	10.6	(9.0, 12.5)	307	6.9	(6.0, 7.9)	260	307	84.7	(80.2, 88.53)
	9V	309	1.2	(1.0, 1.4)	307	12.4	(10.8, 14.3)	307	10.2	(9.0, 11.5)	284	307	92.5	(89.0, 95.20)
	14	309	5.3	(4.7, 6.0)	307	33.2	(28.7, 38.5)	307	6.2	(5.5, 7.0)	268	307	87.3	(83.0, 90.82)
	18C	309	1.9	(1.6, 2.2)	307	19	(16.4, 22.0)	307	10	(8.8, 11.4)	279	307	90.9	(87.1, 93.86)
	19F	309	2.5	(2.3, 2.8)	307	18.2	(15.7, 21.2)	307	7.3	(6.4, 8.2)	274	307	89.3	(85.2, 92.48)
	23F	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	9.4	(8.1, 10.8)	307	6.2	(5.5, 7.0)	264	307	86	(81.6, 89.68)

抗体反応率の差の点推定及びその90%信頼区間は下表の通りである。

表4-4 抗体反応率及び抗体反応率の差の点推定

莢膜血清型	接種群				抗体反応率の差の点推定 (90%信頼区間)
	Pn23 (8+15) 製剤 (登録数=312)		ニューモボックス (登録数=309)		
	N	抗体反応率	N	抗体反応率	
1	310	96.8%	307	93.5%	3.3 (0.5~6.4)
4	310	97.2%	307	95.1%	2 (-0.6~4.8)
6B	310	89.2%	307	84.7%	4.5 (0.0~9.1)
9V	310	94.6%	307	92.8%	1.8 (-1.6~5.3)
14	310	85.8%	307	87.3%	-1.5 (-6.0~3.0)
18C	310	91.9%	307	90.9%	1.1 (-2.7~4.9)
19F	310	89.1%	307	89.2%	0 (-4.2~4.2)
23F	310	88.5%	307	85.9%	2.6 (-1.8~7.2)

結果として、8種類の莢膜血清型すべてについて類似性の基準を満たし、Pn23 (8+15) 製剤とニューモボックスの抗体反応率の類似性が示されたとされた。

## 2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。安全性パラメータは、各登録被験者が記入したワクチン日誌により収集され、体温、注射部位有害事象、全身性有害事象、接種薬剤及び治験用ワクチンの接種後 14 日間の追跡調査期間中に受けたワクチン類の情報が収集された。体温としてワクチン接種者における口腔内体温が接種後 4 日間測定された。

有害事象の程度は軽度、中等度、重度の 3 段階で判定された。

表4-5 1%以上に認められた注射部位以外の有害事象

有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309		有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309	
	n	%	n	%		n	%	n	%
倦怠感	61	19.6	68	22	肩部痛	6	1.9	4	1.3
悪寒	32	10.3	32	10.4	筋肉の凝り	6	1.9	3	1
発熱	4	1.3	5	1.6	眩暈	3	1	1	0.3
下痢	4	1.3	8	2.6	頭痛	82	26.3	83	26.9
消化不良	6	1.9	6	1.9	不眠	4	1.3	0	0
嘔気	4	1.3	2	0.6	鼻閉	3	1	5	1.6
歯痛	5	1.6	0	0	咳嗽	5	1.6	4	1.3
嘔吐	3	1	1	0.3	咽頭違和感	2	0.6	3	1
筋肉痛	57	18.3	58	18.8	上気道感染	24	7.7	21	6.8
上肢痛	4	1.3	7	2.3	咽頭炎	15	4.8	9	2.9
背部痛	10	3.2	7	2.3	鼻漏	4	1.3	4	1.3
腰痛	3	1	2	0.6	副鼻腔炎	0	0	3	1
頸部痛	5	1.6	3	1					

少なくとも 1 件の有害事象の発現が、Pn23 (8+15) 製剤群で 81.4% (254/312 例)、ニューモバックス群で 85.1% (263/309 例) に認められた。

注射部位における有害事象は、Pn23 (8+15) 製剤群で 70.2% (219/312 例)、ニューモバックス群で 75.4% (233/309 例) に認められ、これらは全て、ワクチンと因果関係ありと判定された。

全身性の有害事象は Pn23 (8+15) 製剤群で 55.8% (174/312 例)、ニューモバックス群で 57.6% (178/309 例) に認められ、前者で 34.3% (107/312 例)、後者で 37.9% (117/309 例) がワクチンと因果関係ありと判定された。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な有害事象は、それぞれ Pn23 (8+15) 製剤群、ニューモバックス群の順で、注射部位疼痛 [66.7% (208/312 例)、71.5% (221/309 例)]、注射部位紅斑 [20.8% (65/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位腫脹 [23.1% (72/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位搔痒 [1.3% (4/312 例)、1.0% (3/309 例)]、注射部位斑状出血 [1.0% (3/312 例)、1.0% (3/309 例)]、であった。また、注射部位以外では頭痛 [26.3% (82/312 例)、26.9% (83/309 例)]、倦怠感 [19.6% (61/312 例)、22.0% (68/309 例)]、悪寒 [10.3% (32/312 例)、10.4% (32/309 例)]、筋肉痛 [18.3% (57/312 例)、18.8% (58/309 例)]、上気道感染 [7.7% (24/312 例)、6.8% (21/309 例)] であった。

治験薬（ワクチン）との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は Pn23（8+15）製剤群で 75.0%（234/312 例）、ニューモバックス群で 80.9%（250/309 例）に認められた。注射部位の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 70.2%（219/312 例）、ニューモバックス群で 75.4%（233/309 例）に認められた。全身性の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 34.3%（107/312 例）、ニューモバックス群で 37.9%（117/309 例）に認められた。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な全身性の副作用は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、頭痛 [17.0%（53/312 例）、15.9%（49/309 例）]、倦怠感 [16.0%（50/312 例）、19.1%（59/309 例）]、悪寒 [8.0%（25/312 例）、10.0%（31/309 例）]、筋肉痛 [14.4%（45/312 例）、14.6%（45/309 例）]、筋肉の凝り [1.6%（5/312 例）、1.0%（3/309 例）]、発熱 [1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）]、上肢疼痛 [1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）]、頸部疼痛 [1.0%（3/312 例）、1.0%（3/309 例）]、肩疼痛 [1.0%（3/312 例）、0.6%（2/309 例）]、不眠 [1.0%（3/312 例）、0%（0/309 例）] であった。

注射部位における有害事象及び副作用の発現率は Pn23（8+15）製剤群とニューモバックス群で有意差は認めなかった。また、注射部位における重度の有害事象及び副作用は疼痛（Pn23（8+15）製剤群 11/312 例、ニューモバックス群 7/309 例）、腫脹（Pn23（8+15）製剤群 9/312 例、ニューモバックス群 5/309 例）、掻痒（Pn23（8+15）製剤群 1/312 例）に認められた。

また、いずれかの群に 2 例以上に認められた重度の全身性有害事象は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、倦怠感（5/312 例、3/309 例）、悪寒（2/312 例、2/309 例）、下痢（0/312 例、2/309 例）、筋肉痛（6/312 例、7/309 例）、背部痛（2/312 例、0/309 例）、頭痛（6/312 例、4/309 例）、鼻閉（1/312 例、2/309 例）、上気道感染（3/312 例、5/309 例）、咽頭炎（2/312 例、0/309 例）であった。

体温上昇（接種後 0～3 日間の最高温度 37.8℃以上）の発現は、Pn23（8+15）製剤群 1.3%（4/312 例）、ニューモバックス群 1.0%（3/309 例）に見られた。

臨床検査値の調査はなされなかったため、臨床検査値異常変動のデータはない。

Pn23（8+15）製剤及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡例は認めなかった。

重篤な有害事象として転移性肺癌が Pn23（8+15）製剤群に 1 例（症例番号 AN 00872）認められたが、ワクチンとの因果関係はないと判断された。

有害事象による中止例は認められなかった。