

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プレベナー水性懸濁皮下注
[一 般 名] 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)
[申 請 者] ワイス株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 31 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上程することとされた。

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

審査報告書

平成 21 年 8 月 11 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] プレベナー水性懸濁皮下注
- [一 般 名] 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）
- [申 請 者] ワイス株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日
- [申 請 区 分] 1ー（1）新有効成分含有医薬品
- [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 4、9V、14、18C、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 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 4μg 含有する懸濁性皮下注射剤
- [特 記 事 項] 優先審査
生物学的製剤基準（案）「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）」が提出されている。
- [審査担当部] 生物系審査第二部

審査結果

平成 21 年 8 月 11 日

- [販 売 名] プレベナー水性懸濁皮下注
- [一 般 名] 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）
- [申 請 者] ワイス株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 26 日（製造販売承認申請）
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の肺炎球菌（血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績から本剤接種により肺炎球菌（血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防に必要な血中 IgG 抗体濃度が得られることが示されたと判断する。安全性については、注射部位局所反応及び発熱等の副反応が認められるものの忍容性に大きな問題はないと判断する。しかし、本剤を他のワクチンと同時接種した際の全身の副反応発現率等については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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、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 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防
- [用法・用量] 初回接種：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。
- 追加接種：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 21 年 5 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	プレベナー
[一 般 名]	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン
[申 請 者]	ワイス株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 26 日 (製造販売承認申請)
[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 4、9V、14、18C、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 μ 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 μ g 含有する懸濁性皮下注射剤
[申請時効能・効果]	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、肺炎、中耳炎の予防

[申請時用法・用量]

2 ヶ月齢以上 7 ヶ月齢未満 (標準)

- 初回接種：1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種については、12 ヶ月齢未満までに完了する。
- 追加接種：1 回 0.5mL を 1 回、12～15 ヶ月齢の間に、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔を空ける。

7 ヶ月齢以上 12 ヶ月齢未満 (接種もれ者)

- 初回接種：1 回 0.5mL ずつを 2 回、27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- 追加接種：1 回 0.5mL を 1 回、2 回目の接種後 60 日間以上の間隔で、12 ヶ月齢後、皮下又は筋肉内に注射する。

12 ヶ月齢以上 24 ヶ月齢未満 (接種もれ者)

- 1 回 0.5mL ずつを 2 回、60 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

24 ヶ月齢以上 9 歳未満 (接種もれ者)

- 1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。

[特記事項]

優先審査

生物学的製剤基準 (案)「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン」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

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、下記のようなものであった。

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

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、インフルエンザ菌と並んで小児の気道からの分離頻度が高い菌種である。

肺炎球菌は、莢膜多糖体の抗原性により 90 種類の血清型に分類されるグラム陽性菌であり、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保菌率は約 40% で年齢毎の保菌率に大きな偏りは見られなかったとの報告がある（日本耳鼻咽喉科学会会報, 109: 821-829, 2006）。

鼻咽頭に定着した肺炎球菌は、ヒトの免疫の低下により、気管支を通過して肺又は耳管から中耳に到達し、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上皮細胞内から血管内皮細胞を通過して血流により全身に、さらに血液脳関門を越えて脳脊髄中に広がり、髄膜炎等の侵襲性肺炎球菌性疾患（Invasive Pneumococcal Disease : IPD）を引き起こすこともある。IPD の罹患率は、本邦においては 5 歳未満の小児で 10 万人あたり 12.6～13.8 人（*J Infect.*, 57: 455-458, 2008）、あるいは 35.5 人（*感染症誌*, 79: 1-6, 2005）等の報告がある。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。

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 36.7% 及び 44.9% であった（平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金「新興・再興感染症研究事業」）。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。

本邦においては、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（23vPS: ニューモバックス® NP（販売名））が承認されているが、23vPS は T 細胞非依存性抗原であることから、B 細胞免疫系の発達が未成熟な乳幼児においては十分な抗体産生が誘導されず、23vPS の有効性は確認されていない（*MMWR Recomm Rep.*, 49: 1-35, 2000）。23vPS の適応は、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個人及び患者とされている。

本剤（7vPnC）は、7 価（血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）の莢膜多糖体に、キャリアたん白質として無毒性ジフテリア変異毒素（CRM₁₉₇）を結合させることにより T 細胞依存性反応を誘導し、乳幼児においても免疫原性を示すことを目的として開発された。本剤は、現時点において 90 ヶ国で承認を取得し、米国をはじめとする 16 ヶ国以上で定期

接種に取り入れられている。

本邦においては、2004～2006 年にかけて、健康乳幼児を対象として本剤の免疫原性及び安全性を検討する臨床試験が実施され、この試験成績に海外で実施された臨床試験の成績を加えた臨床データパッケージに基づいて製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本剤は、7 種類の莢膜血清型（デンマーク式命名法 4、6B、9V、14、18C、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 CRM₁₉₇ と結合した、7 種類のポリサッカライド-CRM₁₉₇ 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 4μg、それ以外の血清型をそれぞれ 2μg 含有し、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

図 1 に示すように、②で得られる肺炎球菌ポリサッカライドを、③-1 において部分的に酸化することで活性化させ、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原薬を製造する。

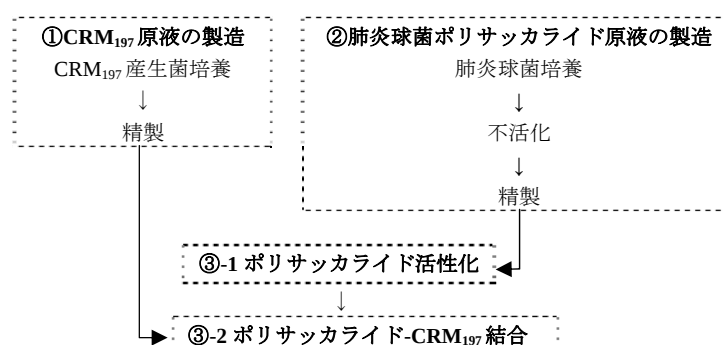


図 1：原薬の製造工程

① CRM₁₉₇ 原液の製造

①-1 CRM₁₉₇ シードストックの調製及び管理

Dr. J. Murphy (ボストン大学) より入手した CRM₁₉₇ を産生する一溶原化株 *C. diphtheriae* C7 (β197) (ATCC No.53280) の CRM₁₉₇ 遺伝子をポリメラーゼ連鎖反応にて増幅し、プラスミド pPX3518 (*J.Mol.Biol.* 148: 107-127, 1981) に結合して CRM₁₉₇ 遺伝子を含むプラスミド pPX3520 が作製され、これを電気穿孔法により *C. diphtheriae* C7 (β197) に導入することで、プラスミド株 *C. diphtheriae* C7 (β197) /pPX3520 (プラスミド株由来 CRM₁₉₇ 産生株：以下、pCRM₁₉₇ 産生株) が作製された。19■■年に、プラスミド保持率及び CRM₁₉₇ 産生能に基づき選別した 1 コロニーからマスターシードストック (MS)、さらにワーキングシードストック (WS) が調製された。20■■年に、MS から順に、一次 WS、二次 WS、三次 WS が再調製されて -75℃ で保存され、現在の製造にはこの三次 WS が使用されている。

MS 調製時の特性解析として、pPX3520 の DNA 塩基配列解析、サザンブロット解析及び

ノーザンブロット解析が実施された（「3）製造工程開発の経緯（同等性/同質性）、①CRM₁₉₇ 製造方法の変更」参照）。一次、二次及び三次 WS 調製時の管理試験として、確認試験（グラム染色、遺伝型解析（三次 WS は除く）、表現型解析、産生たん白質量、発育能）、純度試験（コロニー形態、選択平板培地接種、成長培地培養試験）、生菌数及びプラスミド保持率の各試験が実施された。三次 WS の更新時には、三次 WS 調製時と同じ管理試験が実施される。

MS 保存中の定期的な試験は設定されていないが、一次 WS 調製時の純度試験及び発育特性のモニタリングにより安定性を確認できるとされている。WS については、一次 WS において一年毎に、生菌数、コロニー形態試験、選択平板培地接種、成長培地培養試験、グラム染色及びプラスミド保持率の各試験が実施される。

三次 WS は、在庫数が■■■■バイアル又は■■■■年間の製造が可能な数量を下回った時点で、二次 WS から既存の WS と同様の方法で調製される。MS、一次 WS 及び二次 WS については十分な保存量があるため更新されない。

pCRM₁₉₇ 産生菌の培養及び CRM₁₉₇ の精製工程は以下のとおりである。

①-2 pCRM₁₉₇ 産生菌の培養

製造工程	工程内管理試験
ステップ 1：シード培養* ・■■■■培地、32℃、■■■■時間*¹ ↓ ステップ 2：スターター培養* ・■■■■培地、32℃、■■■■時間*¹ ↓ ステップ 3：■■■■L（又は■■■■L）発酵培養* ・■■■■培地、32℃、■■■■時間*¹ ↓ ステップ 4：■■■■L（又は■■■■L）発酵培養* ・■■■■培地、32℃、■■■■時間*¹ ↓ ステップ 5：ハーベスト ・培養液を冷却後ろ過	ステップ 1～3（各ステップで実施）： コロニー形態試験（5%ヒツジ血液含有トリプトソイ寒天培地）、選択平板培地接種（5%ヒツジ血液含有フェニルエチルアルコール寒天培地及びマッコンキー寒天培地）、成長培地培養試験（液体チオグリコール酸培地）、グラム染色 ステップ 4： ステップ 1～3 の試験に加え、ラテックス凝集試験、発育能

※：重要工程、*¹：光学密度（波長■■■■nm）を確認

①-3 CRM₁₉₇ の精製

製造工程	工程内管理試験
■■■■による塩析 ↓ ステップ 1：CRM₁₉₇ の溶出 ↓ ステップ 2：■■■■クロマトグラフィー ↓ ステップ 3：■■■■（濃縮）* ↓ ステップ 4：■■■■の添加及び無菌ろ過* ・最終濃度■■■■%、■■■■時間以上混合 ・CRM₁₉₇原液は■■■■℃で■■■■ヶ月間保存可能 ↓ ステップ 5：凍結乾燥*	ステップ 3： たん白質量、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー（SE-HPLC）） ステップ 4（CRM₁₉₇原液）： 性状、確認試験（ラテックス凝集試験及び ADP リボシルトランスフェラーゼ活性試験）、たん白質量、DNA

↓ ステップ 6：ハーベスト（澄清化）* ・ 毎時 ■～■ L（血清型 ■ は 毎時 ■～■ L）で送液して遠心分離し、上清を回収 ※：重要工程、*1：光学密度（波長 ■ nm）を確認	
---	--

②-3 肺炎球菌ポリサッカライド精製工程

製造工程	工程内管理試験
ステップ 1：■ Da ■ろ過 ↓ ステップ 2：■ (HB) による析出、採取及び溶出 ・ 最終濃度 ■%（血清型 ■ は ■%） ・ ろ過後、■ mol/L 塩化ナトリウム溶液で溶出（血清型 ■ はろ液を採取） ↓ ステップ 3：ヨウ化ナトリウム (NaI) による HB 除去及びろ過 ・ 最終濃度 ■%（血清型 ■ は ■%） ↓ ステップ 4：■ Da ■ろ過 ↓ ステップ 5：■ろ過 ↓ ステップ 6：■ Da ■ ↓ ステップ 7：■ クロマトグラフィー ↓ ステップ 8：■ Da ■ろ過 ↓ ステップ 9：無菌ろ過* ・ <u>肺炎球菌ポリサッカライド原液</u> は ■℃で ■ヶ月間保存可能	ステップ 6： pH ステップ 8： 電気伝導度、バイオバーデン ステップ 9 <u>（肺炎球菌ポリサッカライド原液）</u>： 性状、確認試験（血清学的同定試験）、pH、核酸量、たん白質量、分子量、乾燥質量、無菌試験、エンドトキシン、核磁気共鳴スペクトル法（NMR）*¹

※：重要工程、 ：重要中間体

*1：NMR により試料中の C-ポリサッカライド（血清型 4、6B、9V、14、18C、19F、23F）、メチルペントース（血清型 6B、18C、19F、23F）、O-アセチル基（血清型 9V、18C）、N-アセチルヘキソサミン（血清型 9V、14、19F）、N-アセチルグリコサミン（血清型 4）、N-アセチルフコサミン（血清型 4）の量及び N-アセチルフコサミンに対するビルビン酸（血清型 4）の比を確認

③ ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 原液の製造

肺炎球菌ポリサッカライド活性化工程及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合工程は以下のとおりである。

③-1 肺炎球菌ポリサッカライド活性化工程

製造工程	工程内管理試験
ステップ 1： ■ (血清型 ■) * ・ ■ 添加（最終濃度 ■ mol/L） ■ (血清型 ■) * ・ ■ 添加（最終濃度 ■ mol/L） ■ (血清型 ■、■、■、■、■) ↓ ステップ 2：酸化* ・ ■ 溶液添加（血清型毎に条件を設定）	ステップ 1： ■ (血清型 ■)、pH

↓ ステップ3： Daろ過（血清型Da以外）＊ Daろ過（血清型Da）＊ ・活性化ポリサッカライド原液は℃で日間（血清型Daは日間）保存可能 ↓ ステップ4：凍結乾燥 ・血清型Da、Da＊：CRM₁₉₇と混合しシェルフリーズ後に凍結乾燥 ・血清型Da、Da＊：Daを添加しシェルフリーズ後に凍結乾燥 ・血清型Da：シェルフリーズ後に凍結乾燥 ・凍結乾燥後は℃でヶ月まで保存可能	ステップ3（活性化ポリサッカライド原液）： 分子量分布、酸化度 ステップ4： エンドトキシン
---	---

※：重要工程、 ：重要中間体

③-2 ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合工程

活性化ポリサッカライドと CRM₁₉₇ との結合反応は、血清型**Da**、**Da**、**Da**及び**Da**は**Da**系、血清型**Da**、**Da**及び**Da**は**Da**反応系で行う。

<u>製造工程</u> < Da系（血清型Da、Da、Da）結合工程 > ステップ1：溶解＊ ・Damol/L リン酸塩緩衝液に溶解（血清型Daは溶解後 CRM₁₉₇ 原液と混合） ↓ ステップ2：結合反応＊ ・Da溶液添加 ↓ ステップ3：Daろ過＊ ↓ ステップ4（血清型Da）：Daクロマトグラフィー及びDaろ過＊ ↓ ステップ5：無菌ろ過 ・ろ過後、必要に応じて希釈し、再度ろ過 ↓ ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液 ・℃でヶ月間保存	<u>製造工程</u> < Da系（Da、Da、Da）結合工程 > ステップ1：溶解＊ ・Daに溶解 ↓ ステップ2：結合反応＊ ・Da溶液添加 ↓ ステップ3：Daろ過＊ ↓ ステップ4（血清型Da）：Daクロマトグラフィー＊ ↓ ステップ5：Daろ過＊ ↓ ステップ6：無菌ろ過 ・ろ過後、必要に応じて希釈し、再度ろ過 ↓ ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液 ・℃でヶ月間保存
---	---

工程内管理試験

ステップ1（**Da**系結合工程のみ）：
pH

ステップ5*¹：
1 回目のろ過後*²：サッカライド含量、遊離たん白質、遊離サッカライド、シアン化物、**Da**（**Da**系結合工程のみ）
希釈後：サッカライド含量、サッカライド/たん白質比
2 回目のろ過後：サッカライド含量、サッカライド/たん白質比

※：重要工程、 ：原薬

*1：フィルターの完全性試験に適合しない場合、再加工

*2：遊離サッカライド以外の試験は、規格値から逸脱した場合は再加工

④ 重要工程・重要中間体及びプロセスバリデーション/評価

①～③のフロー図において、※を付した工程が重要工程とされている。また、CRM₁₉₇ 原液、肺炎球菌ポリサッカライド原液、活性化ポリサッカライド原液が重要中間体とされており、①～③のフロー図中に記載した工程内管理試験が設定されている。

CRM₁₉₇ 原液、肺炎球菌ポリサッカライド原液、活性化ポリサッカライド原液及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液の製造工程について、プロセスパラメータの妥当性及び恒常的な品質を有する原薬の製造が可能であることがプロセスバリデーションにより確認されている。また、各製造工程における以下の製造工程由来不純物の除去が評価され、いずれも十分に除去されることが確認されている。

- [illegible]

2) 生物由来原料

本剤の製造工程に使用される生物由来原料（表 1）は生物由来原料基準に適合しており、生物由来原料又は本剤の製造工程において表 2 に示す処理が行われている。デオキシコール酸ナトリウム及びショ糖については、European Directorate for the Quality of Medicines（EDQM）発行の証明書が取得されている。

表 1 原薬製造工程中使用される生物由来原料

原材料名	動物	部位	原産国	用途
トリプトン	ウシ	乳	オーストラリア、ニュージーランド、米国	pCRM ₁₉₇ 産生株のマスターシードストック調製（19[]年）の際の[]寒天培地成分として使用
	ブタ	脾臓	カナダ、米国	
カザミノ酸	ウシ	乳	オーストラリア、ニュージーランド	pCRM ₁₉₇ 産生株のマスターシードストック及びワーキングシードストックの調製及びpCRM ₁₉₇ 製造の培養工程の[]培地成分
デオキシコール酸ナトリウム	ウシ	胆汁	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	肺炎球菌の発酵培養工程における菌の不活化（殺菌）
	ヒツジ			
ショ糖 （精製・漂白に骨炭を使用）	ウシ	頸骨	アルゼンチン、インド、パキスタン、ナイジェリア	又は[]及び[]に凍結保存剤として添加
	ヒツジ			
	ヤギ			

表 2 生物由来原料の製造工程における処理

原材料名	処理内容
トリプトン	なし（ただし、 $\blacksquare$ 培地調製時に $\blacksquare$ 分間高圧蒸気滅菌）
カザミノ酸	pH $\blacksquare$ 以下、 $\blacksquare$ °C で少なくとも $\blacksquare$ 時間加水分解（ $\blacksquare$ 培地調製時には $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$ °C、 $\blacksquare$ 分間加熱）
デオキシコール酸ナトリウム	$\blacksquare$ % 以上の水酸化ナトリウム溶液中、 $\blacksquare$ °C、 $\blacksquare$ 時間以上
ショ糖（骨炭）	天然ガス炎にて直接加熱し、（ $\blacksquare$ °C 以上、約 $\blacksquare$ 時間）骨炭として、ショ糖の漂白・精製に用いる

3) 製造工程開発の経緯（同等性/同質性）

本剤の製造方法は、CRM₁₉₇ 原液、肺炎球菌ポリサッカライド原液、活性化ポリサッカライド原液及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液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。以下に国内臨床試験（7vPnCV-01 試験）で使用されたロットからの主要な変更について記す。

① CRM₁₉₇ 製造方法の変更

pCRM₁₉₇ 産生株の導入

海外臨床試験及び国内臨床試験で使用された本剤の製造に用いた CRM₁₉₇ は、一溶原化株 *C. diphtheriae* C7 (β197) 由来であったが、本邦で販売される製剤の製造では、CRM₁₉₇ 収量の増加を目的として CRM₁₉₇ 遺伝子を含むプラスミド pPX3520 を導入した pCRM₁₉₇ 産生株である *C. diphtheriae* C7 (β197) /pPX3520 が用いられる。pCRM₁₉₇ 産生株について、プラスミド pPX3520 の DNA 配列解析、 $\blacksquare$ L スケール培養終了時におけるサザンブロット解析及びノーザンブロット解析が実施され、プラスミド導入によって CRM₁₉₇ の発現に関与する遺伝子に変化がないことが確認された。培養特性については、pCRM₁₉₇ 産生株及び一溶原化株の増殖曲線は類似しており、pCRM₁₉₇ 産生株の CRM₁₉₇ 収量は一溶原化株に比べ $\blacksquare$ ~ $\blacksquare$ 倍に増加した。また、pCRM₁₉₇ 及び一溶原化株が産生する CRM₁₉₇（以下、mCRM₁₉₇）の特性について、SDS-PAGE、質量分析（MALDI-TOFMS 及び ESI-MS）、アミノ酸組成、N-末端アミノ酸配列、トリプシンペプチドマップ、ADP リボシルトランスフェラーゼ活性、一次構造（アミノ酸組成、N-末端アミノ酸配列、質量分析、ペプチドマッピング/質量分析、イソアスパラギン酸分析）、二次構造（円偏光二色性）、三次構造（示差走査熱量測定、蛍光光度測定、レセプター結合アッセイ）、四次構造（ポリアクリルアミドゲル電気泳動（未処理ゲル又は SDS-PAGE））、サイズ排除クロマトグラフィー/多角レーザー光散乱分析（SEC-MALLs）、不純物プロファイル（逆相液体クロマトグラフィー、残留 DNA）において同様の結果が得られた。実製造スケール（ $\blacksquare$ L）で培養した pCRM₁₉₇（4 ロット）及び mCRM₁₉₇（3 ロット）の工程内管理試験においては、いずれのロットも試験当時の判定基準に適合し、原薬の規格試験においても差異はなかった。以上の結果から、pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の品質は同等/同質であると考えられた。安定性については、pCRM₁₉₇ 原液（7 ロット）及び mCRM₁₉₇ 原液（4 ロット）を用いて $\blacksquare$ °C で $\blacksquare$ ヶ月まで安定性試験を行い、ま

た、pCRM₁₉₇ 又は mCRM₁₉₇ を用いた原薬（ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液）についても長期保存試験を実施した結果、いずれにおいても保存期間を通して変化は認められず、安定性は同等であった。

pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の免疫原性は、*in vitro* における抗原特異的リンパ球増殖により検討され、mCRM₁₉₇ をフロイント完全アジュバントに懸濁させてマウスに免疫後、リンパ節細胞を取り出し、各種濃度の pCRM₁₉₇（4 ロット）及び mCRM₁₉₇（3 ロット）の存在下で培養したところ、全ての pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ ロットでリンパ節細胞の増殖は同様の用量反応曲線を示した。さらに、サル免疫原性試験（「3.非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」参照）及びラット反復皮下投与毒性試験（「3.非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」参照）が pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ を用いて製造した原薬を用いて実施され、免疫原性及び安全性に差異は認められなかった。以上を踏まえ、pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ を用いて製造したポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体は同等/同質であると判断された。

pCRM₁₉₇ 産生 WS の再調製

20 年 に pCRM₁₉₇ 産生株の一次～三次 WS の再調製が行われ、その際に 寒天平板培地 から 培地 への変更、培養工程の簡略化、培養における光学密度の目標値設定が行われた。再調製 WS は従来の WS と同様の増殖曲線を示し、従来と同じ時間内に必要な菌数に達した。また、pCRM₁₉₇ 原液製造における工程内管理試験の結果及び精製後のたん白質収量は従来の WS と同様であった。三次 WS から製造された pCRM₁₉₇ の特性について、アミノ酸組成、N-末端アミノ酸配列、トリプシンペプチドマップ、SDS-PAGE 及び MALDI-TOF MS は変更前後のロットで同等の結果が得られた。

固形培地から液体培地への変更

20 年 に、シード培養について、ダイズペプトン寒天培地を用いたスラント培養/平板培養 から 培地 を用いたフラスコ培養に変更された。変更前後の pCRM₁₉₇ 産生菌は同様の増殖曲線を示し、また変更後の pCRM₁₉₇ 原液の工程内管理試験は変更前の試験結果の範囲内であったことから、シード培養方法の変更は pCRM₁₉₇ 原液の品質に影響を与えないと考えられた。

製造棟の追加

既存の製造棟（ 1 号棟）に新規製造棟（ 0 号棟）が追加され、シード発酵培養槽が L から L に、生産発酵培養槽が L から L に拡大された。両棟におけるシード発酵培養及び生産発酵培養において増殖曲線は同様であった。また、新規製造棟の pCRM₁₉₇ 原液の工程内管理試験結果は、既存の製造棟で製造された原液と同等の結果であり、さらに特性解析（N-末端アミノ酸配列、トリプシンペプチドマップ、SDS-PAGE 及び MALDI-TOF MS）では製造棟間での差異は認められなかった。また、pCRM₁₉₇ 凍結乾燥物

について、■ヶ月までの安定性が確認されている。

② 活性化ポリサッカライド原液及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体の製造方法の変更

肺炎球菌ポリサッカライド活性化及び CRM₁₉₇ 結合工程（血清型 ■ 及び ■）の製造棟追加

血清型 ■ 及び ■ の肺炎球菌ポリサッカライドについて、既存の製造棟（■ 1 号棟）に新規製造棟（■ 0 号棟）が追加され、新規製造棟では CRM₁₉₇ 結合工程の活性化ポリサッカライド投入量（血清型 ■）が変更された。血清型 ■ 及び ■ 共に、工程内管理試験項目及び原薬の規格試験項目等の試験結果より、両製造棟で製造された活性化ポリサッカライド及びポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体の品質は同等と考えられた。また、新規製造棟で製造されたポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体原液について、血清型 ■ で ■ ヶ月、血清型 ■ で ■ ヶ月までの安定性が確認されている。

ポリサッカライド活性化における ■ 量及び酸化度の変更（血清型 ■）

血清型 ■ のポリサッカライドについて、酸化度の増加に伴って原薬の分子量分布及びサッカライド/たん白質比が増加する傾向を示したことから、原薬の規格幅を考慮し酸化度の規格が変更された。また、■ 量と酸化度の大きさの関係を踏まえ、サッカライド繰り返し単位 1mol あたりの ■ の量が変更された。■ 量を変更した製造方法については、「肺炎球菌ポリサッカライド活性化及び CRM₁₉₇ 結合工程（血清型 ■ 及び ■）の製造棟追加」においてプロセスバリデーションが実施された。

4) 特性

各血清型の原薬の特性は、免疫原性、SDS-PAGE/ウェスタンブロット、ポリサッカライド含量、サッカライド/たん白質比、アミノ酸分析、分子量分布、遊離 CRM₁₉₇ 及び遊離サッカライドにより検討されている。

・ 免疫原性

白色ウサギに各血清型肺炎球菌ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体 2µg/0.5mL（血清型 6B は 4µg/0.5mL）をそれぞれ投与することにより、各血清型の肺炎球菌ポリサッカライドに対する IgG 抗体価が 168～1387 倍に増加したが、同用量のポリサッカライド単独又は活性化ポリサッカライド及び CRM₁₉₇ の混合物の投与では、IgG 抗体価の増加は認められないか、多くとも 8 倍の増加であった。

・ SDS-PAGE/ウェスタンブロット

ウェスタンブロットにおいて、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、両抗体の抗体陽性を示す泳動帯は同様の移動度を示したことから、肺炎球菌ポリサッカライドは CRM₁₉₇ と結合していることが示唆された。

・ ポリサッカライド含量

ネフロメトリー法による測定の結果、原薬中の各血清型肺炎球菌ポリサッカライド含量の平均は■■～■■ug/mLであった。

- ・ サッカライド/たん白質比

原薬の規格及び試験方法に準じ、サッカライド含量をアンスロン法、たん白質量をローリー法により測定したところ、サッカライド含量は■■～■■ug/mL、サッカライド/たん白質比は■■～■■であった。

- ・ アミノ酸分析

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。

- ・ 分子量分布

セファロース CL4B カラム溶出画分についてヘキソース及びたん白質に対する比色定量分析を行い、分子量分布を測定した結果、Kd 値が■■以下の溶出画分中に■■～■■%のポリサッカライド及び CRM₁₉₇ の溶出が認められ、ポリサッカライド及び CRM₁₉₇ の結合が示唆された。

- ・ 遊離 CRM₁₉₇ 及び遊離サッカライド

原薬の規格及び試験方法に準じて、原薬中の遊離 CRM₁₉₇ 及び遊離サッカライドを測定したところ、それぞれ■■%未満及び■■～■■%であり、■■%以上のポリサッカライドが CRM₁₉₇ に結合していることが示唆された。

重要中間体については、以下の特性解析が実施された。

pCRM₁₉₇

SDS-PAGE により CRM₁₉₇ の分子量は 57～58kDa と推定された。トリプシンペプチドマップでは、一次構造又は翻訳後修飾に関しロット間の差異は認められなかった。N-末端アミノ酸配列分析では推定される配列と一致し、アミノ酸組成及び質量分析 (MALDI-TOF MS 及び ESI MS) ではそれぞれ理論値とよく一致した。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

各血清型について、核磁気共鳴スペクトルが測定された。また、多角光散乱検出器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

各血清型について、セファロース CL4B カラム溶出画分の比色定量分析が実施され、平均アルデヒド濃度は約■■～■■nmol/mL、平均酸化度は■■～■■であった。

5) 不純物

ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合工程の製造工程由来不純物について、遊離ポリサッカライド及び遊離たん白質が工程内管理試験及び原液の規格として設定されている。結合に用いられる [] 及び [] について、[] はプロセスバリデーションにより 1ppm まで除去されることが確認されており、シアン化物は工程内管理試験及び原液の規格試験に設定されている。また、[] 系結合工程を経る原薬（血清型 []、[]、[]）については、[] が原薬の規格試験に設定されている。

重要中間体の製造における製造工程由来不純物は、プロセスバリデーションにより精製工程で除去されることが確認されており（「1）④重要工程・重要中間体及びプロセスバリデーション/評価」参照）、核酸及び DNA 量は工程内管理試験に設定されている。

6) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（血清学的同定試験）、遊離サッカライド（比色法による遊離サッカライド濃度/総サッカライド濃度の割合）、遊離たん白質（HPLC）、シアン化物、[]（血清型 []、[]、[]）、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量（比色法）、サッカライド/たん白質比が設定されている。

7) 原薬の安定性

実生産スケールで製造した各血清型の原薬 [] ロット以上（そのうち pCRM₁₉₇ を用いて製造した原薬は [] ロット以上）について、長期保存試験（2～8℃）において、性状、[]、遊離サッカライド、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量、たん白質量、サッカライド/たん白質比、[] が [] ヶ月まで評価された。血清型 [] の原薬では、保存 [] ヶ月目に [] ロット（pCRM₁₉₇）及び [] ヶ月目に [] ロット（mCRM₁₉₇）、計 [] ロットで分子量分布が規格をやや下回ったが、その他の試験項目に変化は認められなかった。他の血清型ではいずれの試験項目も変化は認められなかった。

また、保存温度逸脱時の品質確認のための安定性試験（[]℃で [] 日間保存後、[]～[]℃で保存）が [] ヶ月間（血清型 []、[]、[]、[]、[]）、[] ヶ月間（血清型 []）、[] ヶ月間（血清型 []）まで、実生産スケールで製造した [] ロットにつき、長期保存試験と同一の試験項目が実施され、血清型 [] の原薬で [] ヶ月目に分子量分布が規格を下回ったことを除き、いずれの試験項目も変化は認められなかった。以上の結果より、原薬の貯法はステンレス製容器で []～[]℃保存とされ、有効期限は [] ヶ月間と設定された。なお、血清型 [] 及び [] についても [] ヶ月まで試験が実施される予定である。

8) 標準物質

原薬の規格及び試験方法において標準品/標準物質は使用されていない。

(2) 製剤

1) 製剤処方及び容器施栓系

本剤は、1 用量 (0.5mL) あたり、7 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 μ g (血清型 6B 以外) 及び 4 μ g (血清型 6B) 含有する懸濁製注射剤であり、免疫増強剤のリン酸アルミニウム懸濁液をアルミニウムとして 0.125mg、等張化剤として塩化ナトリウム 4.5mg が添加されている。本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、過量仕込みはされていない。

2) 製造方法

一次調製用タンクに塩化ナトリウム溶液を加え (ステップ 1)、次いで 7 種の前薬を順に添加し (ステップ 2)、無菌ろ過する (ステップ 3)。容量調整後 (ステップ 4)、リン酸アルミニウム懸濁液を攪拌 (ステップ 5)・添加し (ステップ 6)、pH を調整して (ステップ 7) 最終バルクとする。最終バルクを [] ステンレスタンクに移送する (ステップ 8)。リン酸アルミニウム懸濁液は、 [] 溶液及び [] 溶液を混合して得られたリン酸アルミニウムの沈殿を高圧蒸気滅菌し、水酸化ナトリウム溶液を添加し pH を [] に調整したものを使用する。リン酸アルミニウム懸濁液の規格試験として、性状、pH、無菌、定量法 (誘導結合プラズマ-発光分析) 及び粒子径分布 (レーザー回折法) が設定されている。

重要工程はステップ 1、2、3、5、6 及び 8 とされている。最終バルク製造工程の工程内管理試験として、ステップ 3: バイオバーデン試験、ステップ 7: pH、ステップ 8: 無菌及びアルミニウムが設定され、最終バルク (重要中間体) について性状、確認試験 (血清学的同定試験)、pH、エンドトキシン、無菌、アルミニウム、総サッカライド含量 ([] A* [] 法)、総たん白質量、ポリサッカライド含量 ([] A* [] 法)、結合たん白質 (結合たん白質/総たん白質比) の各試験が設定されている。

シリンジ充填工程は Wyeth 社の施設 ([]) 又は [] 社の施設 ([]) の 2 ヶ所で実施される。最終バルクを攪拌して充填用最終バルクを調製し、ブチルゴム製チップキャップ付きガラス製シリンジに充填、ブチルゴム製プランジャーゴム栓で打栓し、充填品の外観検査 (目視) が行われる。その後、シリンジにプランジャーロッドを取り付け、表示した後、バックストップアダプターが取り付けられる。なお、シリンジ充填工程前におけるステンレス製タンクへの最終バルク充填操作の均一性 (濁度) 及び充填工程の均一性 (各血清型ポリサッカライド含量、アルミニウム量、濁度) について、プロセスバリデーションにより確認されている。

重要工程として充填及び打栓工程が設定されている。工程内管理試験として、充填用最終バルク調製後に圧力保持試験、打栓後に充填質量及び濁度、外観検査 (目視) 後に自動外観検査システムによる全数外観検査及びポリサッカライド含量試験 (A* [] 法) が設定されている。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（血清学的同定試験）、pH、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、採取容量、アルミニウム含量（誘導結合プラズマ-発光分析）、ポリサッカライド含量（比濁法）、製剤均一性試験が設定されている。

4) 安定性

長期保存試験は、CRM₁₉₇ の種類（mCRM₁₉₇ 又は pCRM₁₉₇）、シリンジ部材（天然ゴム配合又は非配合）、製造場所（■■■■ 又は ■■■■）が異なる製剤を使用して実施されており、その概要を表 3 に示す。本邦において製造販売予定の製剤は、天然ゴム非配合のシリンジ部材（チップキャップ及びプランジャーゴム栓）を使用し、pCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤（pCRM₁₉₇-7vPnC）が充填されたものである。長期保存試験（2～8℃）においては、性状、pH、無菌、総たん白質、結合たん白質、総サッカライド、結合サッカライド、ポリサッカライド含量について評価されており、製造販売予定製剤は 48 ヶ月まで安定性試験を実施する予定である。

表 3 小分製品の長期保存試験の情報

製剤の種類	シリンジ部材変更前（天然ゴム配合部材）		シリンジ部材変更後（天然ゴム非配合部材）	
	充填施設	長期保存試験結果	充填施設	長期保存試験結果
mCRM ₁₉₇ -7vPnC	■■■■	36 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）	■■■■	なし
		36 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）		36 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）
pCRM ₁₉₇ -7vPnC	■■■■	24 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）	■■■■	6 ヶ月まで安定（3 ロット）
		24 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）		20 ■■■■ 年 ■■■■ 月より開始
		12 ヶ月まで安定（ ■■■■ ロット）		（3 ロット）

■■■■：製造販売予定製剤の安定性

また、mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤（mCRM₁₉₇-7vPnC）を変更前のシリンジ部材に充填した小分製品を用いた加速試験（25℃/60%RH、6 ヶ月、■■■■ 及び ■■■■ 製造ロット）、pCRM₁₉₇-7vPnC を変更前のシリンジ部材に充填した小分製品を用いた光安定性試験（25℃/60%RH、白色蛍光ランプ：142 万 Lux・hr 及び近紫外蛍光ランプ：240W・hr/m²、■■■■ 製造ロット）及び mCRM₁₉₇-7vPnC を変更後のシリンジ部材に充填した小分製品を用いた苛酷試験（40℃/75%RH・2 日間＋2～8℃・2 日間を 3 サイクル後、2～8℃、36 ヶ月間、■■■■ 製造ロット）が、長期保存試験と同じ試験項目について実施され、安定性が確認されている。苛酷試験は 48 ヶ月まで実施される予定である。

これまでに長期保存試験から得られた試験結果より、①■■■■において mCRM₁₉₇-7vPnC を充填した小分製品についてはシリンジ部材変更前後で共に 36 ヶ月間規格に適合しており、シリンジ部材の安定性への影響はないと考えられること、②■■■■ 及び ■■■■ において mCRM₁₉₇-7vPnC を部材変更前のシリンジに充填した小分製品の安定性試験結果から充填施設は安定性に影響しないと考えられること、③■■■■において pCRM₁₉₇-7vPnC を部材変更前のシリンジに充填した小分製品は 24 ヶ月間規格に適合していることから、製造販売予定製剤の有効期限は 24 ヶ月に設定されている。

5) 標準物質

標準物質は、製剤のポリサッカライド含量試験に使用される。適格性試験を実施する標準物質の候補ロットに対して、性状、確認試験（血清学的同定試験）、pH、水分、無菌、ショ糖含量の試験を実施し、規格に適合したロットについて、■■■回のポリサッカライド含量試験の検量線データを用いて現行標準物質との相対力価（ $\mu\text{g/mL}$ ）が確認される。標準物質は■■■～■■■℃で■■■年間保存される。ただし、性状、水分及びたん白質量が規格に適合していることに加え、ポリサッカライド含量試験で用いた検量線の変動が認められないとき、使用期限を■■■年まで延長できる。

＜機構における審査の概略＞

(1) pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の同等性/同質性

1) 不純物プロファイルの差異

機構は、1 ロットの pCRM₁₉₇ について、Native-PAGE において認められた主泳動帯以外の 2 つの泳動帯及び同ロットの SDS-PAGE で認められた 28kDa 及び 38kDa 付近の泳動帯の由来、また、pCRM₁₉₇ にのみ認められるのかについて、他のロットの試験結果も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。泳動帯に含まれる成分の N-末端アミノ酸配列分析の結果、Native-PAGE で主泳動帯の下側にある泳動帯については、CRM₁₉₇ の N-末端アミノ酸配列及び CRM₁₉₇ 分子内の 194 から 200 番目のアミノ酸配列と一致したため、CRM₁₉₇ 及びその切断帯が含まれると考える。主泳動帯の上側にある泳動帯では、CRM₁₉₇ に関連する配列は得られず、また当該ロットの SEC-MALLs において CRM₁₉₇ の二量体に相当するピークは認められなかったため、この泳動帯は CRM₁₉₇ 重合体ではないと考える。当該ロットについて Native-PAGE を再実施しても両泳動帯は認められなかったことから、実験操作又は試験法の頑健性の低さに起因して両泳動帯が観察されたと考える。SDS-PAGE で観察される泳動帯は、RP-HPLC (後述) で確認された CRM₁₉₇ フラグメントと考えられ、染色強度は異なるが mCRM₁₉₇ でも観察されている。SEC-MALLS においては SDS-PAGE で認められた泳動帯に相当するピークは認められなかったことから、試料の添加量が過剰であったことによりスメアバンドが認められた可能性も考えられる。なお、CRM₁₉₇ の純度を定量的に測定するための分析法として RP-HPLC を実施した。

機構は、RP-HPLC 等の結果も踏まえ、宿主由来たん白質等をはじめとする不純物プロファイルの違いを詳細に示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ 共に培養に用いた培地成分は██████████によって除去され、核酸は██████████クロマトグラフィーにより除去されることから、CRM₁₉₇ 原液中に混在しうる夾雑物は CRM₁₉₇ 以外のジフテリア菌由来たん白質及び CRM₁₉₇ 分解物である。上記の SDS-PAGE 及び未処理ゲルによる電気泳動に用いたロットについて、RP-HPLC により測定した pCRM₁₉₇ (3 ロット) 及び mCRM₁₉₇ (3 ロット) の純度はそれぞれ

れ■■■■～■■■■%及び■■■■～■■■■%であった。クロマトグラフでは、pCRM₁₉₇で7～11個、mCRM₁₉₇で4～7個のマイナーピークが検出された。保持時間10～12分付近に認められる各ピークについては、ロットにより観察されるピーク数が異なり、またピーク面積にばらつきはあるものの、観察されたピークの保持時間はpCRM₁₉₇及びmCRM₁₉₇ロット間でほぼ一致し、同じたん白質由来のピークと考えられた。保持時間24分以降ではpCRM₁₉₇にのみ3つのマイナーピークが認められた。pCRM₁₉₇及びmCRM₁₉₇それぞれで最も多いピークを示したロットの各ピークについて、ESI-MSによる分子量測定により、主ピークを除いたいずれのピークもCRM₁₉₇フラグメントであると考えられた。

機構は、不純物プロファイルの差異が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。CRM₁₉₇及び活性化ポリサッカライド結合反応後の■■■■による■■■■によるろ過工程により、遊離CRM₁₉₇フラグメントは効果的に除去され、と考えられる。また、原薬の規格試験において、遊離たん白質、遊離サッカライド、さらに免疫原性に関連のある品質特性である分子量分布についてpCRM₁₉₇及びmCRM₁₉₇で差異はなく、CRM₁₉₇フラグメントの有無による影響はなかった。CRM₁₉₇はキャリアたん白質であり、T細胞認識エピトープを有するペプチドが抗原提示細胞によってさらに小さいペプチドに分解され、T細胞に提示されるため、抗原がヘルパーT細胞を活性化させる観点からは、CRM₁₉₇が完全なコンフォメーションを維持している必要はなく、CRM₁₉₇フラグメントがポリサッカライドと結合体を形成したとしても、免疫原性には影響ないと考える。非臨床試験（「3. 非臨床に関する資料」参照）及び臨床試験（「4. 臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（9）mCRM₁₉₇-7vPnCとpCRM₁₉₇-7vPnCの同等性/同質性について」参照）においては、pCRM₁₉₇-7vPnC及びmCRM₁₉₇-7vPnCは同様の免疫原性及び安全性であった。

2) 開発過程における不純物プロファイルの変化

機構は、pCRM₁₉₇の導入以外の開発過程における製造方法変更も含め、承認申請資料のデータ取得に用いたロット製造に使用したCRM₁₉₇の不純物プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験から国内臨床試験までに使用されたmCRM₁₉₇原液の純度試験（SE-HPLC）のクロマトグラフでは、CRM₁₉₇よりも低分子量の夾雑物と思われるマイナーピーク成分にロット間での差異が認められたが、これらはポリサッカライド-CRM₁₉₇結合工程における■■■■で除去され、と考えられる。純度はいずれも90%以上であり、かつ原薬の規格試験において遊離たん白質成分は規格（1%以下）に適合した。国内臨床試験（7vPnC-01試験）使用ロットからの不純物プロファイルの変化については、SE-HPLCにおいて主ピークの前後に認められる肩ピークは各製法の代表的ロット間で若干異なるが、7vPnC-01試験に使用されたCRM₁₉₇と申請製法で製造されたCRM₁₉₇で大きな差異は認められず、不純物プロファイルは同等/同質と考える。肩ピークは、

SDS-PAGE 及び抗 CRM₁₉₇ ポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロットの結果、CRM₁₉₇ 又は CRM₁₉₇ フラグメントであったことから、2010 年以降は肩ピークを主ピークに含めて純度を計算しており、結果的に申請製法で製造した近年のロットは純度が向上し、両 CRM₁₉₇ 原液の純度はほぼ 100%を示した。なお、肩ピーク中に CRM₁₉₇ フラグメント以外の *C. diphtheriae* 由来たん白質が含まれる可能性は否定できないが、肩ピークが認められる mCRM₁₉₇ ロットを用いた海外及び国内臨床試験において本剤の免疫原性及び安全性が示されていることから、本剤の有効性及び安全性に影響はないと考える。

1) 及び 2) の回答並びに特性解析等の結果から、機構は以下のように考える。pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の不純物プロファイルにはやや違いがみられたが、RP-HPLC/ESI-MS による検討では、CRM₁₉₇ 以外のジフテリア菌由来たん白質等の混入によるものではなく CRM₁₉₇ フラグメントの種類及び量の違いによるものであった。また、溶出パターンは pCRM₁₉₇ 又は mCRM₁₉₇ のそれぞれのロット間でも若干の変動が見られている。CRM₁₉₇ の原液の純度試験 (SE-HPLC) においては、肩ピークも含めて純度を計算するよう変更された 2010 年以降の純度の違いを検討することは難しいが、試験方法変更前の純度は pCRM₁₉₇ (100 ロット) : 98.5~99.5%、mCRM₁₉₇ (100 ロット) : 98.5~99.5% であり、pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ 間の不純物量の変動は、pCRM₁₉₇ 又は mCRM₁₉₇ それぞれのロット間の変動を超えるものではないと考える。以上より、機構は、pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の品質に大きな差異はないと考えるが、製造販売後の有効性、安全性に関する情報収集の必要性については、非臨床試験及び臨床試験の結果も含めて判断したい (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験の概要<機構における審査の概略>」及び「4. 臨床に関する資料<機構における審査の概略> (9) mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について」参照)。

(2) 重要中間体の管理について

機構は、肺炎球菌ポリサッカライド原液の核酸量及び官能基 (C-ポリサッカライド等) について、規格値と近年製造したロットの実測値が乖離していることから、実測値に基づいた規格値の設定を検討するよう申請者に求めた。

申請者は核酸量及び C-ポリサッカライドについて実測値を踏まえた規格値を設定し、機構は了承した。

(3) 原薬の規格及び試験方法について

1) WHO TRS で規定された試験

機構は、Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccine (WHO Technical Report Series, No.927, 2005 : 以下、WHO TRS) に規定されている原薬の規格及び試験方法のうち、Specific toxicity of carrier protein 及び Capping markers を設定しなかった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。CRM₁₉₇はADP リボシルトランスフェラーゼ活性をなくすよう遺伝子操作されたたん白質であり、また CRM₁₉₇精製後、工程内管理試験によりADP リボシルトランスフェラーゼ活性がないことを確認していること、さらに CRM₁₉₇精製より後の工程でジフテリア毒素の混入の可能性がないことから、Specific toxicity of carrier protein を原薬の規格に設定しなかった。また、Capping markers については、製造工程においてキャッピング工程として過剰量の [] を加えており、開発初期に行った検討により、活性化ポリサッカライドのアルデヒド基が効果的に還元されることが確認されたため、設定しなかった。

機構は申請者の回答を了承した。

2) シアン化物

機構は、シアン化物の規格値について、実測値を踏まえて見直すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。実測値を考慮して規格値を再設定する。再設定した規格上限値のシアン化物が含まれていたとしても、シアン化物の総量は体重 4kg の小児に対して毒性が発現しない用量の 0.01%未満であり、さらに経口投与による人に対する致死量 (0.56mg/kg) の 1/175000 未満の量である。以上より、再設定した規格により安全性上許容される範囲の最終製品を製造することができると考える。

機構は以上の申請者の回答を了承した。

(4) 原薬の安定性について

機構は、血清型 [] の原薬の長期保存試験で、保存 18 ヶ月目及び 24 ヶ月目に各 [] ロット並びに保存温度逸脱時の品質確認のための安定性試験で保存 24 ヶ月目に分子量分布が規格を下回ったことから、保存期間を見直す必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。安定性試験で分子量分布が規格を下回ったロットは、精製工程を変更したポリサッカライド及び塩化ナトリウム濃度を変更した CRM₁₉₇を用いて製造した原薬であり、安定性試験の結果を受け、製造方法を従来通りに戻している。上記変更を行っていなかった時点で製造した原薬 [] ロットについては、保存 24 ヶ月目においても分子量分布を含めた全ての規格に適合することを確認しており、血清型 [] の原薬の保存期間を 18 ヶ月に設定することで差し支えないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 製剤の規格及び試験方法について

1) ポリサッカライド含量

機構は、ポリサッカライド含量について、規格値（規格の中央値± [] %）と申請の製法により近年製造されたロットの実測値が乖離しているため、実測値に基づいた規格値の設定を検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。現行の試験方法による実測値に基づき「規格の中央値±■%」に変更する。なお、欧州規制当局から、出荷規格をヨーロッパ薬局方の含量規格「規格の中央値±30%」に合致させるよう指示を受けたが、現行の試験方法（トリブシン法）の精度では規格を満たすことができないため、より精度の良い改良法（A* 法）を確立した。製造元では20■年■月より最終バルクの工程内管理試験の規格及び小分製品のポリサッカライド含量の出荷規格を「規格の中央値±30%」で運用する予定である。本邦には、最終バルク及び小分製品について製造元の規格に適合した製品を輸入することとする。小分製品についてA* 法の本邦への技術移管終了は20■年第■四半期の予定である。

機構は、A* 法は既に確立されていることから、最終バルクの工程内管理試験及び小分製品がA* 法により規格値「規格の中央値±30%」に適合することを明確にすること、小分製品については本邦への技術移管等が終了次第、試験方法及び規格値の一部変更承認申請を速やかに行うことを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。最終バルク及び小分製品の工程内管理試験として、A* 法によるポリサッカライド含量試験及び海外の小分製品での規格値「規格の中央値±30%（製剤の表示量±30%）」を準用した判定規準を設定する。小分製品の規格及び試験方法については、技術移管等が終了次第、一部変更承認申請を行う。

機構は、A* 法はトリブシン法よりもばらつきが小さいこと及びA* 法の分析法バリデーション結果を確認し、申請者の回答を了承した。

2) 異常毒性否定試験

機構は、WHO TRSにおいて、製剤の試験として設定されている General Safety Test を本剤の規格試験に設定しなかった理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は、実生産製造開始（19■年■月）から20■年■月までに米国の General Safety Test を実施した全■ロット（pCRM₁₉₇-7vPnC: ■ロット、mCRM₁₉₇-7vPnC: ■ロット、hCRM₁₉₇-7vPnC（pCRM₁₉₇及びmCRM₁₉₇を用いて製造した製剤）: ■ロット）で試験に適合した。また、臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されており、さらに本剤の製造工程の管理、重要中間体、原薬及び小分製品の品質管理の点において恒常的に均質な製品を製造することができると考える。EU では当該試験は規制当局の要求項目ではなく、試験を実施していた米国及び諸外国（ブラジル、カナダ、チリ、タイ、コスタリカ、韓国）においては General Safety Test の省略が既に承認されている。以上のことから、本邦においても異常毒性否定試験を最終製剤の規格及び試験方法に設定しなかった。

さらに機構は、生物学的製剤基準の異常毒性否定試験では、モルモットの観察期間を7日とし経時的に体重を観察することに対し、General Safety Test においてモルモットの観察期間を12日とし、投与前及び最終日にのみ体重を確認することについて、観察期間中に異常な体重減少を示すロットを検出可能であり、本剤のロット間の均一性を十分担保できる

ことを説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。モルモットの観察期間は米国の Code of Federal Regulations (CFR) 610.11 (General Safety) 及び Guidelines for Pneumococcal Vaccine, Polyvalent (1989, FDA) に基づき設定した。本剤のロット間の均一性については、観察期間中に毎日状態観察を行い、本剤による異常（不活発、被毛光沢消失等）の有無により担保した。General Safety Test を実施した全ロットで本剤による異常は確認されていない。

機構は以下のように考える。状態観察による異常の有無の確認が体重減少の有無の指標になるわけではないが、海外における本剤の製造開始から 20 年 月までは、 日目に体重測定が実施されており、現時点で提出された ロット（pCRM₁₉₇-7vPnC）のデータでは、各測定日で異常な体重減少を示すロットはなかった。それらのロットを含め、全ロットで CFR の方法に従って実施した General Safety Test に適合し、異常のなかったことが確認されている。また、原材料及び製造工程の管理並びに設定された規格試験を考慮すれば、恒常的な品質を有する原薬及び製剤を供給可能な体制となっており、これまでに実施された General Safety Test 及び他の品質試験結果では、申請の製造法により近年製造されたロットについては一定した品質の原薬及び製剤が製造されている。加えて、これまでの本剤の使用実績（ × 接種回数分）において特段の安全性上の問題は発生していない。以上より、WHO TRS において、製造の恒常性が確立され GMP に従い製造されている場合は当該試験を出荷試験から省略しうるとされていることも踏まえ、機構は申請者の回答を了承した。

3) 日本薬局方に規定された試験

機構は、日本薬局方製剤総則の注射剤に規定されている不溶性異物、不溶性微粒子試験及び製剤均一性試験を規格試験に設定するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。これら試験を規格試験に設定する。しかし、製剤均一性試験については、有効成分のポリサッカライド含量を測定する（ポリサッカライド含量試験法又は総サッカライド含量試験法）場合、必要な試料量の関係から複数のシリンジが必要となり含量均一性試験の基準を満たさないこと、総たん白定量法の方が試験方法の真度及び精度は良いことから、総たん白質定量法による含量均一性試験を行う。小分製品の製造は、7 種類の原薬を管理された製造条件（温度、攪拌数及び時間）にて混合して得られた最終バルクをシリンジに充填し製することから、小分製品中の総たん白質量を測定することにより、ポリサッカライド含量のばらつきを評価できると考える。

機構は以下のように考える。7 種類の血清型ポリサッカライドそれぞれについて含量の均一性を確認することが望ましいが、ポリサッカライド含量試験等の精度及び使用シリンジ数を踏まえると、現時点においては総たん白質定量法を採用することはやむを得ない。また、各血清型ポリサッカライド含量は最終バルクの工程内管理試験で管理されていること、プロセスバリデーションにより各血清型ポリサッカライド含量、アルミニウム量、濁度に

3) 規格の設定

機構は、リン酸アルミニウムの管理試験として、免疫賦活作用に重要と考えられる粒子径及びアジュバント活性を担保するためのたん白質結合率を設定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製造工程において粒子径分布は管理されているため、粒子径分布をリン酸アルミニウム懸濁液の規格試験に設定し、結合率については、結合たん白質として最終バルクの製造における工程内管理試験として設定すると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラット及びサルにおける免疫原性

本剤の免疫原性は、成熟ラット、幼若ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験において評価が行われた。

① mCRM₁₉₇-7vPnC を用いた成熟ラット皮下投与 (4.2.1.1-1 : RPT-56435)

ラット (SD) に mCRM₁₉₇-7vPnC 又は溶媒 (生理食塩液) 0.5mL/回が 2 週間隔で 7 回皮下投与された (n=20/性/群)。初回投与前、最終投与 2 日後及び 30 日後における各血清型の血清中 IgG 抗体価が測定された。mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群では、溶媒対照群と比較して全ての血清型で著しい抗体価の上昇が認められた。また、最終投与 30 日後の抗体価は、最終投与 2 日後と比べて減少傾向が認められたものの、対照群と比べると高い値を示した。

② pCRM₁₉₇-7vPnC を用いた成熟ラット皮下投与 (4.2.3.2-2 : RPT-66951)

ラット (SD) に pCRM₁₉₇-7vPnC、pCRM₁₉₇-■vPnC 又は溶媒 (生理食塩液) 0.5mL/回が 2 週間隔で 7 回皮下投与された (n=20/性/群)。初回投与前、最終投与 2 日後及び 30 日後に、7vPnC に含まれる 7 種の血清型の血清中 IgG 抗体価が測定された。pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群では、溶媒対照群と比較して 7 種全ての血清型で著しい抗体価の上昇が認められた。また、最終投与 30 日後の抗体価は、最終投与 2 日後と比べて減少傾向が認められたものの、対照群と比べると高い値を示した。

③ 幼若ラット皮下投与 (4.2.1.1-2 : RPT-67917)

出生後 7 日目の幼若ラット (SD) に hCRM₁₉₇-■vPnC (pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤) 0.15mL が皮下投与され、その後 2 週間隔で 0.5mL/回が 4 回皮下投与された

(n=10/性/群)。対照群には同様に溶媒（生理食塩液）が投与された。2回目投与2日後及び最終投与2日後に、7vPnCに含まれる7種の血清型の血清中 IgG 抗体価が測定され、幾何平均抗体価（GMT）が算出された。hCRM₁₉₇-■vPnC 投与群では、溶媒対照群と比較して7種全ての血清型で GMT が有意に高く、最終投与2日後では更なる GMT の上昇が認められた。

④ カニクイザル皮下投与（4.2.1.1-6：RPT-67915）

サル（カニクイザル）に 7vPnC（mCRM₁₉₇-7vPnC 又は hCRM₁₉₇-7vPnC）又は溶媒（生理食塩液）0.5mL/回が2週間隔で7回皮下投与され（n=6/性/群）、初回投与前、最終投与2日後及び30日後における各血清型の血清中 IgG 抗体価が測定された。抗体価上昇の程度に個体差が認められたが、7vPnC 投与群では、溶媒対照群と比較して全ての血清型で著しい抗体価の上昇が認められた。また、最終投与30日後の抗体価は、最終投与2日後と比べて減少傾向が認められたものの、溶媒対照群と比べると高い値を示した。

2) 投与経路の違いによる免疫原性への影響（4.2.1.1-3：RPT-52608）

ウサギ（NZW）に 7vPnC（mCRM₁₉₇-7vPnC 又は hCRM₁₉₇-7vPnC）0.5mL/回が2週間隔で2回皮下投与された6試験の結果（n=100）又は筋肉内投与された1試験の結果（n=9、雌）について、最終投与2週間後に測定された各血清型の血清中 IgG 抗体価が比較された。皮下投与及び筋肉内投与の両群において、全ての血清型で著しい抗体価の上昇が認められた。抗体価上昇の程度に有意差はみられなかった。

3) アジュバント添加の有無による免疫原性への影響（4.2.1.1-4：HT01-0021）

ウサギ（NZW）にリン酸アルミニウム（0.1mg 相当のアルミニウムを含む）添加又は非添加の hCRM₁₉₇-■vPnC 0.5mL/回が2週間隔で2回筋肉内投与された（n=12/群）。対照群にはリン酸アルミニウムが投与された。最終投与2週間後に、7vPnCに含まれる7種の血清型の血清中 IgG 抗体価が測定され、さらに、群毎にプールされた血清サンプルを用いてオプソニン化食食試験（OPA）が実施された。リン酸アルミニウム添加群及び非添加群で GMT 上昇の程度に有意差はみられなかったものの、非添加群に比べ添加群では7種全ての血清型で、より高い GMT 上昇が観察された。また、OPA 力価についても、血清型14のみ添加群は非添加群と同じ増加倍率であったが、それ以外の全ての血清型において、添加群は非添加群よりも高く、接種前の8～128倍高い値が観察された。以上の結果から、リン酸アルミニウムアジュバントを添加した製剤は、非添加の場合と比べて抗体産生誘導能及びオプソニン化食食誘導能が高いことが示唆された。

4) CRM₁₉₇ 結合の有無による免疫原性への影響（4.2.1.1-5：HT01-0036）

ウサギ（NZW）に①遊離ポリサッカライドのみ（単独群）、②遊離ポリサッカライドと

CRM₁₉₇ の混合物（混合群）又は③hCRM₁₉₇-vPnC（結合群）0.5mL/回が2週間隔で2回筋肉内投与された（n=10/群）。最終投与2週間後に、7vPnC中に含まれる7種の各血清型の血清中IgG抗体価が測定され、さらに、群毎にプールされた血清サンプルを用いてOPA力価が測定された。結合群では、単独群及び混合群と比べて優れた抗体産生能が認められた。また、OPA力価についても、結合群では血清型14を除く全ての血清型で投与前の8～64倍の力価上昇が観察されたが、単独群及び混合群では、投与前力価の1～8倍であった。以上の結果から、CRM₁₉₇を結合することにより、より高い抗体産生誘導能及びオプソニン化食誘導能が得られることが示された。

5) キャリアたん白質の違いによる免疫原性への影響（4.2.1.1-7：RPT-68661）

サル（カニクイザル）にmCRM₁₉₇-7vPnC又はpCRM₁₉₇-7vPnC 0.5mL/回が4週間隔で3回皮下投与され（n=6/群、雌雄）、初回投与前及び最終投与2週間後に、7vPnCの各血清型及びジフテリア毒素に特異的なIgG抗体価が測定された。初回投与前と比べて最終投与2週間後では、mCRM₁₉₇-7vPnC投与群及びpCRM₁₉₇-7vPnC投与群の7種全ての血清型及びジフテリア毒素に特異的なIgG抗体濃度の上昇が観察され、両群間で有意な差は認められなかった。

(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）

ラット（SD）にhCRM₁₉₇-vPnC又は生理食塩液1.0mLが単回皮下投与され（n=8/群、雄）、投与23時間前並びに投与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的観察総合評価法（FOB）により評価された。試験期間を通じて、死亡、被検物質投与に起因する一般状態の異常及び中枢神経機能への影響は観察されなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響（4.2.1.3-2：RPT-64577）

ラット（SD）にhCRM₁₉₇-vPnC又は生理食塩液1.0mLが単回皮下投与され（n=8/群、雄）、投与23時間前並びに投与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測定された。試験期間を通じて、死亡、被検物質投与に起因する一般状態の異常及び呼吸器系機能への影響は観察されなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響（4.2.1.3-3：RPT-64578）

サル（カニクイザル）にhCRM₁₉₇-vPnC又は生理食塩液1.0mLが単回皮下投与され（n=4/性/群）、投与71～0.25時間前の9ポイント及び最終投与1～71.75時間後の9ポイントにおいて、血圧（平均動脈圧、拡張期及び収縮期圧）、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、死亡、被検物質投与に起因する一般状態の異常、血圧、脈圧及び心電図への影響は観察されなかった。

以上の hCRM₁₉₇-■vPnC の観察結果より、■vPnC に含まれる 7vPnC は中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を及ぼさないと考えられた。

<機構における審査の概略>

サルを用いた免疫原性試験の結果から、mCRM₁₉₇ 及び pCRM₁₉₇ の違いが免疫原性に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明した。

サルを用いた免疫原性試験においては、mCRM₁₉₇-7vPnC 又は pCRM₁₉₇-7vPnC 投与後における各血清型の血清中 IgG 抗体濃度は 0.08~103.88 μ g/mL であり、投与前後の幾何平均抗体価比 (GMR) は 4~10388 倍と、非常に広範囲の値が得られた。IgG 抗体濃度のばらつきが大きい原因としては、サル個体間の先天的な免疫反応の変動が考えられる。例えば、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群の 2 頭では、7 種中 5 種の血清型において、投与後 IgG 抗体濃度が両群の最高値かそれに次ぐ値を示した。このようなサル個体間の免疫原性の変動は、サルを用いた反復投与毒性試験においても同様に観察された。また、血清型 14 を除く 6 種の血清型で pCRM₁₉₇-7vPnC 群の GMR が mCRM₁₉₇-7vPnC 群と比べて低い傾向が認められたが、両群の IgG 抗体濃度範囲はおおよそ重なっており (図 2)、各血清型の投与後 IgG 抗体濃度 ($\log_2$) に両群間で有意差は認められなかった。以上より、mCRM₁₉₇-7vPnC 及び pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性に大きな違いはないと考える。

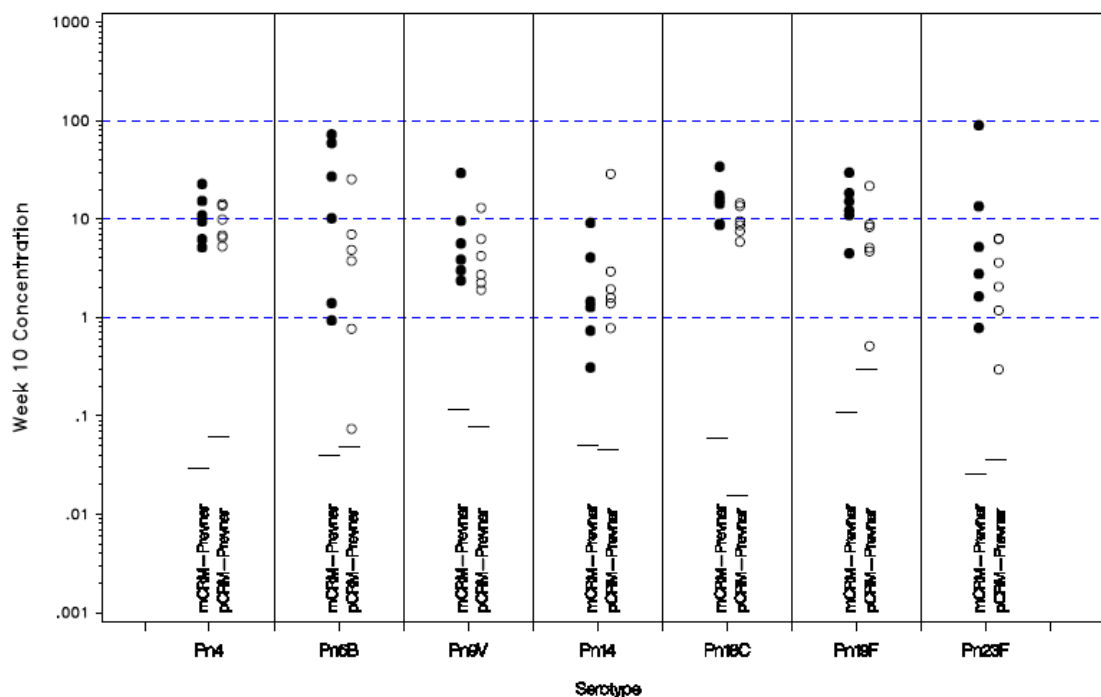


図 2 サルにおける mCRM₁₉₇-7vPnC 又は pCRM₁₉₇-7vPnC 接種後 10 週目の IgG 抗体濃度

● : mCRM₁₉₇-7vPnC、○ : pCRM₁₉₇-7vPnC、- : カットオフ値 (接種前の平均 IgG 抗体濃度 + 2SD)

機構は、以下のように考える。サルを用いた免疫原性試験においては、pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性は確認されたが、サル個体間の免疫反応の変動が大きいことから、本試験結果から mCRM₁₉₇-7vPnC 及び pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性の差異を的確に評価することは難しいと考える。しかしながら、pCRM₁₉₇-7vPnC 群に低い免疫応答を示す個体が認められていることから、臨床試験で得られた成績も踏まえ、pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性を製造販売後に確認する必要性について検討する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（9）mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について」参照）。

(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＞

(1) 単回投与毒性

単回投与毒性は、ラット及びサル 13 週間反復皮下投与毒性試験、並びに幼若ラット 8 週間反復皮下投与毒性試験の中で、初回投与後に評価された。

ラットを用いた試験では、mCRM₁₉₇-7vPnC、pCRM₁₉₇-7vPnC 又は pCRM₁₉₇- vPnC が 0.5mL 皮下投与された。投与に起因する死亡はみられず、投与部位に結節、腫脹及び紅斑、また血液学的検査では白血球数の増加等が認められた。

幼若ラットを用いた投与試験では、hCRM₁₉₇- vPnC が 0.15mL 皮下投与され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

カニクイザルを用いた試験では、mCRM₁₉₇-7vPnC 又は hCRM₁₉₇-7vPnC が 0.5mL 皮下投与され、死亡はみられず、投与部位に結節、紅斑及び腫脹が認められた。

(2) 反復投与毒性

① mCRM₁₉₇-7vPnC を用いたラット 13 週反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2-1：RPT-54271）

ラット（雌雄各 20 例/群、雌雄各 10 例/休薬群）に mCRM₁₉₇-7vPnC 又は溶媒（生理食塩液）が 2 週間隔で 0.5mL/回皮下投与され、投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群の全例で投与部位に一過性の腫脹がみられた。血液学的検査及び血液生化学検査では、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群に白血球、好中球及びフィブリノゲンの増加等がみられ、局所の炎症性変化又は免疫反応に関連するものと考えられた。病理組織学的検査では mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群に肉芽腫性炎及び結節がみられ、いずれも休薬後に回復性が認められた。以上、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与により投与部位に回復性を有する炎症性変化がみられたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化は認められなかった。

② pCRM₁₉₇-7vPnC を用いたラット 13 週反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : RPT-66951)

ラット（雌雄各 20 例/群、雌雄 10 例/休薬群）に pCRM₁₉₇-7vPnC、pCRM₁₉₇-■vPnC、リン酸アルミニウム（AlPO₄）又は溶媒（生理食塩液）が 2 週間隔で 0.5mL/回皮下投与され、投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、AlPO₄ 投与群、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群の投与部位に腫脹及び結節が認められたが、休薬後には回復傾向がみられた。血液学的検査及び血液生化学検査で、局所の炎症性変化又は免疫応答に関連すると考えられる好中球及びフィブリノゲンの増加等がみられ、休薬により回復傾向が認められた。病理組織学的検査では、AlPO₄ 投与群、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群の投与部位に急性期から慢性期までの炎症性変化がみられ、急性炎症については、AlPO₄ 投与群で軽度、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群で中等度から重度、pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群で軽度から中等度と判断され、また慢性炎症については、AlPO₄ 投与群、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群のいずれにおいても軽度から中等度と判断され、いずれも休薬により回復性が認められた。以上、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-■vPnC 投与群では、投与部位に限局性の炎症性変化がみられたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化は認められなかった。

③ 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-54135)

カニクイザル（雌雄各 6 例/群、雌雄 3 例/休薬群）に、7vPnC（mCRM₁₉₇-7vPnC 又は hCRM₁₉₇-7vPnC）又は溶媒（生理食塩液）が 2 週間隔で 0.5mL/回皮下投与され、死亡は認められなかった。7vPnC 投与群の投与部位に、腫脹、結節、及び紅斑強度の増加が認められたが、休薬により回復性がみられた。病理組織学的検査では、投与部位に中等度から重度の肉芽腫性炎が認められたが、休薬後には回復傾向がみられた。以上、7vPnC 投与では投与部位に回復性のある炎症性変化がみられたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

本申請において、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお mCRM₁₉₇-7vPnC、pCRM₁₉₇-7vPnC 及び hCRM₁₉₇-7vPnC 投与による生殖器への影響は、ラット及びカニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験の中で評価され、病理組織学的検査において雌雄の生殖器に毒性変化は認められなかった。

(4) 幼若動物試験

① 幼若ラット 8 週間反復皮下投与試験 (4.2.3.5.4 : RPT-59901)

出生後 7 日の幼若ラット（雌雄各 40 例/群）に、hCRM₁₉₇-■vPnC 又は溶媒（生理食塩液）が初回には 0.15mL、その後 2 週間隔で 0.5mL/回皮下投与され、死亡は認められなかった。一般状態観察では、hCRM₁₉₇-■vPnC 投与群の投与部位に腫脹及び紅斑がみられた。剖検は

出生後 23 日（2 回目投与の 2 日後）及び出生後 65 日（4 回目投与の 2 日後）に実施され、出生後 23 日に投与部位の肥厚、出生後 65 日に投与部位の肥厚、結節及び腋窩リンパ節の腫大が認められた。病理組織学的検査では、投与部位に急性期から慢性期までの炎症性変化及び変性/壊死がみられ、腋窩リンパ節にマクロファージが認められた。以上、hCRM₁₉₇-vPnC では投与部位に局限した炎症性変化が認められたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられず、腋窩リンパ節の腫大は投与部位の炎症性変化に関連するものと考えられた。

(5) 局所刺激性試験

局所刺激性は、ラット及びサル 13 週間反復皮下投与毒性試験、並びに幼若ラット 8 週間反復皮下投与毒性試験の中で評価され、いずれの試験でも投与部位に局限性の炎症性変化が認められている。なお、ラット及びサル 13 週間反復皮下投与毒性試験では回復性試験が実施され、投与部位の炎症性変化には回復性が認められた。

<機構における審査の概略>

機構は、mCRM₁₉₇ 及び pCRM₁₉₇ の毒性プロファイルの違いについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 2 試験から、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群と pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群の毒性プロファイルを比較すると、いずれの投与群にも投与部位に局限した炎症（紅斑、腫脹、炎症性変化）及び炎症に関連した変化（白血球数増加、フィブリノゲン増加、グロブリンの増加等）が認められている。これら毒性所見の重篤度に差異はみられるものの、pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群に特異的な所見は認められていない。また、当該 2 試験の溶媒対照群においても、投与部位に炎症性の変化及び炎症に関連した変化がみられ、重篤度に試験間差が認められている。以上、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群の毒性所見に質的な違いは認められなかったこと、また溶媒対照群間においても毒性所見の重篤度に差異がみられることから、mCRM₁₉₇-7vPnC 投与群及び pCRM₁₉₇-7vPnC 投与群の毒性所見の違いは試験間差の範囲内であり、mCRM₁₉₇ と pCRM₁₉₇ の毒性プロファイルに差はないものと考えられた。

機構は、毒性所見の重篤度の厳密な比較は、同一試験内で評価されるべきと考えるが、申請者の考察は概ね妥当なものであり、毒性試験の結果からは、mCRM₁₉₇ 及び pCRM₁₉₇ の毒性所見に質的な違いはないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床的有効性及び安全性の概要

<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、国内第Ⅱ相試験（1試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（1試験）、海外第Ⅱ相試験（2試験）、海外第Ⅲ相試験（3試験）の計7試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験（1試験）、海外第Ⅱ相試験（2試験）、海外第Ⅲ相試験（2試験）の計5試験の成績が提出された（表4、5）。

表4 臨床試験（評価資料）の概略

試験名	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量
国内第Ⅱ相臨床試験				
7vPnCV-01	非盲検試験	健康乳幼児 (1回目接種時に 生後2～6ヶ月)	本剤群 181 例	0.5mL を接種間隔 28 日以上で 3 回、 60 日以上隔てて 1 回皮下接種
海外第Ⅱ相臨床試験				
D118-P3	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1回目接種時に 生後 50～100 日)	本剤群 106 例 MnCC 群 106 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回 及び 12～15 ヶ月に 1 回筋肉内接種
D92-P5	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1回目接種時に 生後 50～100 日)	5vPnC 群 344 例 対照群 56 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回、 23vPS を 15～18 ヶ月に 1 回筋肉内接種
海外第Ⅲ相臨床試験				
D118-P8	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1回目接種時に 生後 42～120 日)	本剤群 18,925 例 MnCC 群 18,941 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回 及び 12～15 ヶ月に 1 回筋肉内接種
D118-P809	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1回目接種時に 生後 13 週以前)	本剤群 831 例 HBV 群 831 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回 及び 12 ヶ月に 1 回筋肉内接種
D118-P16CU	非盲検試験	健康乳幼児 (D118-P16 試験の 対照群に割付けられ、 1 回目接種時に 生後 7～15 ヶ月以上)	Catch-up 2 回目接種 70 例 3 回目接種 39 例	0.5mL を生後 7、9 ヶ月に 2 回及び 12～15 ヶ月に 1 回筋肉内接種
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験				
D118-P18	非盲検試験	健康小児 (生後 12 ヶ月～9 歳)	本剤群 316 例	0.5mL を 1 回 (生後 24 ヶ月以上)、 又は 2 回 (生後 12～23 ヶ月) 筋肉内 接種

表 5 臨床試験（参考資料）の概略（実施地域は全て海外）

試験名	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量
海外第Ⅰ相臨床試験				
D118-P2	無作為化二重盲検比較試験	健康成人 (18～60 歳)	本剤群 15 例 23vPS 群 15 例	0.5mL を 1 回筋肉内接種
海外第Ⅱ相臨床試験				
D118-P12	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1 回目接種時に 生後 50～100 日)	本剤群 256 例 -lotA 84 例 -lotB 86 例 -lotC 86 例 対照群 86 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回筋肉内接種 DTaP、HbOC、OPV 同時接種（IPV は生後 2、4 ヶ月に接種）、HBV は本剤接種前後 2 週間以上空けて接種
D118-P12CU	非盲検試験	健康乳幼児 (D118-P12 試験の 対照群に割り付けられ、1 回目接種時に 生後 7 ヶ月以上)	Catch-up 54 例	0.5mL を生後 7、9 ヶ月に 2 回及び 15～18 ヶ月に 1 回筋肉内接種
D118-P7	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1 回目接種時に 生後 42～90 日)	初回接種： 本剤群 202 例 MnCC 群 100 例 追加接種： 本剤群 138 例 MnCC 群 73 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回、12～15 ヶ月に 1 回筋肉内接種 DTP-HbOC（又は DTaP+HbOC）、OPV 同時接種、HBV は初回接種における各群の半数に接種
海外第Ⅲ相臨床試験				
D118-P16	無作為化二重盲検比較試験	健康乳幼児 (1 回目接種時に 生後 6～12 週)	本剤群 538 例 -Pilot180 例 -実生産 N180 例 -実生産 P178 例 対照群 116 例	0.5mL を生後 2、4、6 ヶ月に 3 回筋肉内接種 DTaP+HbOC を同時接種、生後 2、4 ヶ月に IPV、2、6 ヶ月に HBV 接種
D118-P503	無作為化非盲検比較試験	健康乳幼児 (1 回目接種時に 生後 57～112 日)	本剤群 118 例 対照群 113 例	0.5mL を生後 3、4、5 ヶ月に 3 回筋肉内接種 DTaP-PRP-T-IPV を同時接種

(1) 国内第Ⅱ相臨床試験＜7vPnCV-01 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：なし＞

生後 2～6 ヶ月の日本人健康乳幼児を対象（目標症例数：165 例）に、本剤の安全性及び免疫原性の検討並びに海外臨床試験（D118-P3 試験）で得られた免疫原性との類似性の検討を目的とした多施設共同第Ⅱ相非盲検非対照試験が国内 30 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5mL を生後 2～6 ヶ月に 1 回目接種、その後接種間隔 28 日間以上（接種当日を含む）で 2 回、初回接種として計 3 回上腕に皮下接種、ただし 3 回目までの接種は 1 歳未満に行うこととされ、追加接種は生後 12～15 ヶ月に 3 回目接種から 60 日間以上（接種当日を含む）の間隔を空けて皮下接種することとされた。

本試験には 181 例の被験者が組入れられ、全例に少なくとも 1 回本剤が接種され、全例が安全性解析対象とされた。そのうち、「初回接種 3 回のうち 1 回でも実施されなかった」、「IgG 抗体濃度が測定されなかった」等の理由により 14 例が除外され、167 例が初回接種免疫原性 PPS（Per protocol set）とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。また、「初回接種 3 回及び追加接種のうち 1 回でも実施されなかった」12 例を除く 169 例が追加接種までの 4 回接種を受け、「追加接種後の採血実施前に外用剤以外のステロイド剤を併用した」等の理由により 18 例が除外され、151 例が追加接種免疫原性 PPS とされた。初回接種期間中（1 回目接種後から追加接種前まで）の中止例は 12 例（保護者による同意撤回又は中止

の申し入れ 3 例、有害事象の発現等による接種困難 2 例、被験者が選択基準に合致していない若しくは除外基準に抵触 1 例、治験責任医師又は治験分担医師の判断 6 例¹⁾あり、追加接種を受けた被験者のうち、追加接種期間中（追加接種後から Follow-up 終了まで）の中止例はなかった。

免疫原性の評価項目は、各血清型（4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）に対する初回接種（3 回目接種）28～42 日後、追加接種（4 回目接種）28～42 日後の幾何平均抗体濃度（GMC）及び IgG 抗体濃度が 0.5µg/mL 以上であった被験者の割合とされた。なお、治験実施中に WHO により、有効性を示すために必要な感染防御レベルとして 0.35µg/mL が提示されたことから、初回接種（3 回目接種）28～42 日後及び追加接種 28～42 日後の IgG 抗体濃度が 0.35µg/mL 以上であった被験者の割合についても、追加で探索的に検討することとされた。免疫原性の主な結果を表 6 に示す。

表 6 初回接種及び追加接種前後の IgG 抗体濃度及び規定の抗体濃度に達した被験者の割合
(免疫原性 PPS)

初回接種 (N=167)				
血清型	GMC (µg/mL)		規定の抗体濃度に達した被験者の割合	
	1 回目接種前	3 回目接種後	≥0.35µg/mL	≥0.5µg/mL
4	0.02 [0.02, 0.02]	9.09 [7.81, 10.58]	167 例 (100%) [97.8, 100]	167 例 (100%) [97.8, 100]
6B	0.10 [0.08, 0.13]	6.09 [4.91, 7.55]	162 例 (97.0%) [93.2, 99.0]	158 例 (94.6%) [90.0, 97.5]
9V	0.08 [0.07, 0.09]	6.38 [5.55, 7.33]	167 例 (100%) [97.8, 100]	165 例 (98.8%) [95.7, 99.9]
14	0.13 [0.10, 0.16]	14.75 [12.36, 17.60]	166 例 (99.4%) [96.7, 100]	165 例 (98.8%) [95.7, 99.9]
18C	0.05 [0.05, 0.06]	7.65 [6.49, 9.03]	165 例 (98.8%) [95.7, 99.9]	164 例 (98.2%) [94.8, 99.6]
19F	0.14 [0.12, 0.17]	9.05 [7.72, 10.60]	166 例 (99.4%) [96.7, 100]	166 例 (99.4%) [96.7, 100]
23F	0.09 [0.07, 0.11]	4.41 [3.72, 5.23]	164 例 (98.2%) [94.8, 99.6]	160 例 (95.8%) [91.6, 98.3]
追加接種 (N=151)				
血清型	GMC (µg/mL)		規定の抗体濃度に達した被験者の割合	
	接種前	接種後	≥0.35µg/mL	≥0.5µg/mL
4	2.67 [2.26, 3.15]	14.55 [12.40, 17.08]	151 例 (100%) [97.6, 100]	151 例 (100%) [97.6, 100]
6B	2.51 [2.04, 3.08]	14.98 [12.07, 18.58]	148 例 (98.0%) [94.3, 99.6]	145 例 (96.0%) [91.6, 98.5]
9V	2.07 [1.80, 2.39]	8.07 [6.93, 9.40]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]
14	7.75 [6.64, 9.05]	27.67 [23.69, 32.31]	151 例 (100%) [97.6, 100]	151 例 (100%) [97.6, 100]
18C	1.68 [1.40, 2.01]	10.85 [8.97, 13.12]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]
19F	2.50 [2.06, 3.04]	10.24 [8.73, 12.00]	151 例 (100%) [97.6, 100]	151 例 (100%) [97.6, 100]
23F	1.55 [1.31, 1.85]	11.30 [9.53, 13.41]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]	150 例 (99.3%) [96.4, 100]

[95%信頼区間]

安全性について、初回及び追加接種における、各接種後 4 日間（0～3 日目）の局所の有害事象発現状況を表 7 に示す。

1 うち 5 例は、熱性痙攣を発現したため被験者の安全性を考慮し中止したものであり、有害事象収集期間外の発現であったため「有害事象による中止」に分類されなかった。

表 7 接種後 4 日間の局所の有害事象

	初回接種			追加接種
	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種
安全性解析対象症例数	181	177	174	169
局所の有害事象発現例	152 (84.0)	148 (83.6)	141 (81.0)	133 (78.7)
紅斑	146 (80.7)	141 (79.7)	131 (75.3)	120 (71.0)
硬結	130 (71.8)	131 (74.0)	119 (68.4)	109 (64.5)
圧痛	23 (12.7)	30 (16.9)	13 (7.5)	23 (13.6)
紅斑 >2.4cm	35 (19.3)	54 (30.5)	49 (28.2)	64 (37.9)
硬結 >2.4cm	18 (9.9)	33 (18.6)	34 (19.5)	36 (21.3)
重要な圧痛*1	0	1 (0.6)	0	0

症例数 (%)、*1: 接種した腕の動きを妨げる圧痛

また、初回及び追加接種における各接種後 14 日間の全身の有害事象発現状況を表 8 に、同じく各接種後 14 日間の全身の副反応発現状況を表 9 に示す。

表 8 接種後 14 日間の全身の有害事象

	初回接種			追加接種
	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種
安全性解析対象症例数	181	177	174	169
全身の有害事象発現例	115 (63.5)	100 (56.5)	98 (56.3)	97 (57.4)
発熱*1	66 (36.5)	66 (37.3)	67 (38.5)	79 (46.7)
発熱 ≥38℃	32 (17.7)	39 (22.0)	34 (19.5)	50 (29.6)
発熱 >39℃	9 (5.0)	12 (6.8)	11 (6.3)	17 (10.1)
易刺激性*2	52 (28.7)	57 (32.2)	45 (25.9)	49 (29.0)
傾眠状態*3	57 (31.5)	45 (25.4)	36 (20.7)	35 (20.7)
高調号泣	8 (4.4)	10 (5.6)	4 (2.3)	4 (2.4)
持続性号泣	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0
嘔吐	15 (8.3)	17 (9.6)	15 (8.6)	13 (7.7)
呼吸困難	0	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.8)
痙攣	0	0	0	1 (0.6)
食欲減退	28 (15.5)	33 (18.6)	22 (12.6)	35 (20.7)
蕁麻疹	6 (3.3)	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (3.6)

症例数 (%)

*1: 治験責任医師の判断により「発熱」と判断された症例

*2: 健康調査日誌では「普段よりむずかる、ぐずっている」として収集

*3: 健康調査日誌では「普段より眠そうだ」として収集

表 9 接種後 14 日間の全身の副反応

	初回接種			追加接種
	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種
安全性解析対象症例数	181	177	174	169
全身の副反応*1 発現例	87 (48.1)	68 (38.4)	71 (40.8)	53 (31.4)
発熱*2	45 (24.9)	33 (18.6)	43 (24.7)	38 (22.5)
発熱 ≥38℃	14 (7.7)	14 (7.9)	16 (9.2)	18 (10.7)
発熱 >39℃	4 (2.2)	3 (1.7)	2 (1.1)	6 (3.6)
易刺激性*3	37 (20.4)	32 (18.1)	26 (14.9)	19 (11.2)
傾眠状態*4	39 (21.5)	23 (13.0)	27 (15.5)	18 (10.7)
高調号泣	6 (3.3)	3 (1.7)	0	1 (0.6)
持続性号泣	1 (0.6)	0	0	0
嘔吐	6 (3.3)	7 (4.0)	5 (2.9)	1 (0.6)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.6)
痙攣	0	0	0	0
食欲減退	14 (7.7)	13 (7.3)	12 (6.9)	8 (4.7)
蕁麻疹	4 (2.2)	0	2 (1.1)	1 (0.6)

症例数 (%)

*1: 本剤との因果関係が「明らかに関連なし」、「合理的な関連可能性なし」以外と判断された有害事象

*2: 治験責任医師の判断により「発熱」と判断された症例

*3: 健康調査日誌では「普段よりむずかる、ぐずっている」として収集

*4: 健康調査日誌では「普段より眠そうだ」として収集

全身の副反応において、呼吸困難 1 例及び蕁麻疹 7 例のうち接種日当日に認められたも

のはなく、呼吸困難の重症度は軽度、蕁麻疹は 5 例 6 件が軽度、1 例が中等度で、生命を脅かす程度のものはなかった。

初回接種及び追加接種における各接種後 14 日間のその他の有害事象のうち、10%以上の症例に発現した事象は鼻咽頭炎 49/181 例 (27.1%)、上気道の炎症 43/181 例 (23.8%)、下痢 40/181 例 (22.1%)、鼻漏 35/181 例 (19.3%)、おむつ皮膚炎 26/181 例 (14.4%)、咳嗽 19/181 例 (10.5%) であり、全て軽度又は中等度であった。また、その他の副反応の発現率は、1～4 回目の各接種においてそれぞれ 13/181 例 (7.2%)、11/177 例 (6.2%)、14/174 例 (8.0%) 及び 15/169 例 (8.9%) で、そのうち 2 例以上に発現が認められたのは下痢、鼻咽頭炎、鼻漏、注射部位結節、熱感、発疹、注射部位出血、咽頭炎、咳嗽であった。なお、重篤なその他の副反応は 1 回目接種後に発熱を認めた 1 例 1 件で、その後回復が確認された。

本試験実施期間中に死亡例は認められなかった。また、接種後 30 分間にアナフィラキシー反応を発現した被験者はなかった。有害事象による中止例は 2 例 (1 回目接種後：蕁麻疹 1 例、2 回目接種後：発熱 1 例) で、いずれも因果関係は否定されなかったが、その後回復が確認された。

(2) 海外第Ⅱ相臨床試験<D118-P3 試験、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表文献：Pediatrics, 101 (4Pt1) : 604-611, 1998、Pediatr. Res., 39 (4) : 183A, 1996>.

生後 2 ヶ月の健康乳幼児を対象 (目標症例数：200 例、各群 100 例) として、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無作為化第Ⅱ相二重盲検比較試験が米国 4 施設で実施された。用法・用量は、0.5mL の本剤又は髄膜炎菌 C 群結合型ワクチン (MnCC) を生後 2、4、6 及び 12～15 ヶ月に左大腿に筋肉内接種することとされた。いずれの群においても、生後 2、4、6 ヶ月に治験薬と同時に DTP-HbOC 及び経口ポリオワクチンが接種され、生後 12～15 ヶ月には HbOC 又は MMR が接種された。

本試験には 212 例 (本剤群：106 例、MnCC 群：106 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。そのうち、1 回目接種前又は 3 回目接種後の血清検体がない等の理由により 26 例が除外され、186 例 (本剤群：90 例、MnCC 群：96 例) が初回接種 (3 回目) 後の免疫原性解析対象とされた。また、追加接種を受けた 122 例 (本剤群：58 例、MnCC 群：64 例) のうち、追加接種前又は追加接種後の血清検体がない等の理由により 6 例が除外され、116 例 (本剤群：55 例、MnCC 群：61 例) が追加接種における免疫原性解析対象とされた。初回接種における中止例は合計 18 例、追加接種における中止例は 14 例であった。

免疫原性の主要評価項目は、生後 2、6、7、12～15 及び 13～16 ヶ月に採取した血液検体において、本剤の 7 種の肺炎球菌血清型及び MnCC に対する IgG 抗体濃度とされ、7 種の肺炎球菌血清型では GMC 及び IgG 抗体濃度が 0.15µg/mL 又は 0.5µg/mL 以上に達した被験者の割合が算出された。免疫原性の結果を表 10 に示す。

表 10 初回接種及び追加接種前後の IgG 抗体濃度及び規定の抗体濃度に達した被験者の割合

初回接種								
血清型	GMC (µg/mL)				初回接種後に規定の抗体濃度に達した被験者の割合			
	本剤群		MnCC 群		本剤群		MnCC 群	
	接種前* ¹	3 回接種後* ¹	接種前* ²	3 回接種後* ²	≥0.15µg/mL	≥0.5µg/mL	≥0.15µg/mL	≥0.5µg/mL
4	0.05 [0.04, 0.07]	1.36 [1.16, 1.60]	0.06 [0.04, 0.07]	0.02 [0.02, 0.03]	90/90 例(100%) [96.0, 100.0]	85/90 例(94.4%) [87.5, 98.2]	3/95 例(3.2%) [0.7, 9.0]	1/95 例(1.1%) [0, 5.7]
6B	0.31 [0.25, 0.38]	1.37 [0.97, 1.93]	0.34 [0.27, 0.42]	0.07 [0.06, 0.09]	83/90 例(92.2%) [84.6, 96.8]	62/90 例(68.9%) [58.3, 78.2]	20/95 例(21.1%) [13.4, 30.6]	5/95 例(5.3%) [1.7, 11.9]
9V	0.12 [0.09, 0.15]	0.98 [0.83, 1.16]	0.13 [0.10, 0.18]	0.03 [0.03, 0.04]	88/90 例(97.8%) [92.2, 99.7]	70/90 例(77.8%) [67.8, 85.9]	5/95 例(5.3%) [1.7, 11.9]	0/95 例(0%) [0, 3.8]
14	0.18 [0.13, 0.25]	3.48 [2.68, 4.52]	0.18 [0.03, 0.25]	0.05 [0.04, 0.07]	87/89 例(97.8%) [92.1, 99.7]	84/89 例(94.4%) [87.4, 98.2]	20/95 例(21.1%) [13.4, 30.6]	6/95 例(6.3%) [2.4, 13.2]
18C	0.09 [0.07, 0.12]	1.24 [1.00, 1.53]	0.10 [0.08, 0.13]	0.03 [0.02, 0.03]	87/90 例(96.7%) [90.6, 99.3]	81/90 例(90.0%) [81.9, 95.3]	4/95 例(4.2%) [1.2, 10.4]	0/95 例(0%) [0, 3.8]
19F	0.28 [0.21, 0.37]	3.45 [2.69, 4.43]	0.28 [0.21, 0.37]	0.06 [0.05, 0.08]	89/90 例(98.9%) [94.0, 100.0]	86/90 例(95.6%) [89.0, 98.8]	23/96 例(24.0%) [15.8, 33.7]	2/96 例(2.1%) [0.3, 7.3]
23F	0.11 [0.09, 0.15]	1.80 [1.30, 2.49]	0.12 [0.09, 0.16]	0.03 [0.02, 0.04]	83/90 例(92.2%) [84.6, 96.8]	76/90 例(84.4%) [75.3, 91.2]	7/96 例(7.3%) [3.0, 14.4]	2/96 例(2.1%) [0.3, 7.3]
追加接種								
血清型	GMC (µg/mL)				追加接種後に規定の抗体濃度に達した被験者の割合			
	本剤群		MnCC 群		本剤群		MnCC 群	
	接種前* ³	接種後* ³	接種前* ⁴	接種後* ⁴	≥0.15µg/mL	≥0.5µg/mL	≥0.15µg/mL	≥0.5µg/mL
4	0.20 [0.17, 0.24]	2.32 [1.85, 2.90]	0.03 [0.02, 0.03]	0.03 [0.02, 0.03]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	53/55 例(96.4%) [87.5, 99.6]	3/61 例(4.9%) [1.0, 13.7]	1/61 例(1.6%) [0, 8.8]
6B	0.68 [0.50, 0.92]	8.13 [5.85, 11.29]	0.11 [0.09, 0.15]	0.15 [0.11, 0.20]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	30/61 例(49.2%) [36.1, 62.3]	7/61 例(11.5%) [4.7, 22.2]
9V	0.37 [0.29, 0.46]	3.75 [3.08, 4.56]	0.04 [0.03, 0.06]	0.06 [0.04, 0.08]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	8/61 例(13.1%) [5.8, 24.2]	4/61 例(6.6%) [1.8, 15.9]
14	1.77 [1.33, 2.35]	9.33 [7.17, 12.14]	0.04 [0.03, 0.06]	0.04 [0.03, 0.06]	54/54 例(100%) [93.4, 100.0]	54/54 例(100%) [93.4, 100.0]	5/61 例(8.2%) [2.7, 18.1]	4/61 例(6.6%) [1.8, 15.9]
18C	0.22 [0.18, 0.27]	3.01 [2.43, 3.74]	0.04 [0.03, 0.05]	0.04 [0.03, 0.05]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	54/55 例(98.2%) [90.3, 100.0]	5/61 例(8.2%) [2.7, 18.1]	2/61 例(3.3%) [0.4, 11.3]
19F	0.76 [0.56, 1.03]	4.50 [3.39, 5.96]	0.09 [0.07, 0.11]	0.09 [0.07, 0.13]	55/55 例(100%) [93.5, 100.0]	54/55 例(98.2%) [90.3, 100.0]	22/61 例(36.1%) [24.2, 49.4]	4/61 例(6.6%) [1.8, 15.9]
23F	0.35 [0.26, 0.48]	5.11 [3.44, 7.60]	0.04 [0.03, 0.05]	0.05 [0.04, 0.07]	53/55 例(96.4%) [87.5, 99.6]	51/55 例(92.7%) [82.4, 98.0]	9/61 例(14.8%) [7.0, 26.2]	4/61 例(6.6%) [1.8, 15.9]

[95%信頼区間]

*1 : N=90 (血清型 14 は N=89)、*2 : N=95 (血清型 19F, 23F は N=96)、*3 : N=55 (血清型 14 は N=54)、*4 : N=61

安全性について、本剤接種部位又は本剤と同時に接種したワクチンの接種部位に、接種後 3 日以内に発現した局所の有害事象の結果を表 11 に示す。

表 11 本剤群における接種後 3 日以内に発現した局所の有害事象

	1 回目接種 (N=103)		2 回目接種 (N=98)		3 回目接種 (N=95)		4 回目接種 (N=58)	
接種部位	本剤	DTP-HbOC	本剤	DTP-HbOC	本剤	DTP-HbOC* ¹	本剤	HbOC 又は MMR
紅斑	15 (14.6)	29 (28.2)	25 (25.5)	35 (35.7)	19 (20.0)	27 (28.1)	13 (22.4)	7 (12.1)
硬結	17 (16.5)	32 (31.1)	15 (15.3)	30 (30.6)	12 (12.6)	26 (27.1)	9 (15.5)	5 (8.6)
圧痛	22 (21.4)	37 (35.9)	26 (26.5)	29 (29.6)	20 (21.1)	24 (25.0)	9 (15.5)	7 (12.1)
局所の有害事象全て* ²	37 (35.9)	58 (56.3)	42 (42.9)	57 (58.2)	33 (34.7)	44 (45.8)	19 (32.8)	14 (24.1)

症例数 (%)、N : 全被験者数

*1 : DTP-HbOC 接種部位は N=96、*2 : 紅斑、硬結及び圧痛のいずれか 1 件が報告された症例

本剤の反復接種による局所の有害事象の発現率の増加及び重症度の増悪はみられなかった。

接種後 3 日以内に発現した全身の有害事象のうち発現率の高かった有害事象は、傾眠状

態(1~4回目接種後の順に、本剤群:64/103例(62.1%)、40/98例(40.8%)、33/96例(34.4%)、9/58例(15.5%)、MnCC群:62/105例(59.0%)、38/98例(38.8%)、34/96例(35.4%)、8/63例(12.7%))、易刺激性(同じく本剤群:56/103例(54.4%)、60/98例(61.2%)、47/96例(49.0%)、23/58例(39.7%)、MnCC群:61/105例(58.1%)、50/98例(51.0%)、49/96例(51.0%)、15/63例(23.8%))、次いで発熱($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (同じく本剤群:29/96例(30.2%)、29/93例(31.2%)、39/93例(41.9%)、14/55例(25.5%)、MnCC群:24/102例(23.5%)、25/91例(27.5%)、35/92例(38.0%)、14/58例(24.1%))であった。

初回接種でいずれかの群で3例以上に発現したその他の有害事象は、嘔吐4例(本剤群1例(0.9%)、MnCC群3例(2.8%)、以下同順)、気管支炎、異常号泣各4例(3例(2.8%)、1例(0.9%))、上気道感染5例(4例(3.8%)、1例(0.9%))、中耳炎7例(4例(3.8%)、3例(2.8%))であり、追加接種で本剤+HbOC、本剤+MMR、MnCC+HbOC及びMnCC+MMR4群のいずれかの群で3例以上に発現したその他の有害事象はなかった。

本治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群で7例(細気管支炎、菌血症の疑い、急性ウイルス性胃腸炎、口蓋裂の手術、発作各1例、嘔吐・下痢2例)、MnCC群2例(発作、肺炎各1例)で発現したが、全てワクチン接種との因果関係は否定された。有害事象による中止例は本剤群4例、MnCC群3例で、このうち副反応は本剤群2例(筋緊張低下-反応性低下発作及び蕁麻疹、高調号泣各1例)、MnCC群2例(40.8°C の発熱、異常号泣各1例)で、いずれも回復が確認された。

(3) 海外第Ⅱ相臨床試験<D92-P5試験、実施期間:19■■年■■月~19■■年■■月、公表文献: *J. Infect. Dis.*, 176 (2) : 445-455, 1997>

生後2ヶ月の健康乳幼児を対象(目標症例数:350例、各群50例)として、5価(6B、14、18C、19F及び23F)肺炎球菌結合型ワクチン(5vPnC)の2種の結合体モデル(オリゴサッカライド結合体(5vPnC(OC))又はポリサッカライド結合体(5vPnC(PS)))各3用量(0.5、2.0及び5.0 μg)を接種したときの安全性及び免疫原性を検討することを目的とした多施設共同無作為化第Ⅱ相二重盲検比較試験が米国7施設で実施された。

用法・用量は、被験薬群は、0.5mLの5vPnC(PS)又は5vPnC(OS)それぞれにつき、0.5、2.0及び5.0 μg のいずれかを生後2、4及び6ヶ月並びに23vPS(ロット番号:372-977)を生後15~18ヶ月に筋肉内接種することとされた。また、対象群には、同時接種ワクチン(DTP-HbOC及びOPV)のみを生後2、4及び6ヶ月に接種し、23vPSを生後15~18ヶ月に追加接種することとされた。

本試験には初回接種として400例(5vPnC(PS)5.0 μg 群:57例、2.0 μg 群:55例、0.5 μg 群:57例、5vPnC(OS)5.0 μg 群:57例、2.0 μg 群:58例、0.5 μg 群:60例、対照群:56例)が組み入れられ、安全性の解析対象とされた。そのうち、1回目接種前又は3回目接種後の免疫原性測定結果がない等の理由により57例が除外され、初回接種後の免疫原性解析対象は343例(5vPnC(PS)5.0 μg 群:47例、2.0 μg 群:49例、0.5 μg 群:49例、5vPnC(OS)

5.0 μ g 群 : 50 例、2.0 μ g 群 : 49 例、0.5 μ g 群 : 51 例、対照群 : 48 例) とされた。なお、初回接種の免疫記憶の評価のために、23vPS の追加接種を行う旨の治験実施計画書の変更が治験実施中 (19 年 12 月末) に行われ、再同意が得られた 130 例 (5vPnC (PS) 5.0 μ g 群 : 18 例、2.0 μ g 群 : 17 例、0.5 μ g 群 : 20 例、5vPnC (OS) 5.0 μ g 群 : 22 例、2.0 μ g 群 : 17 例、0.5 μ g 群 : 20 例、対照群 : 16 例) が追加接種に組み入れられ、追加接種の安全性解析対象及び免疫原性解析対象とされた。中止例は 61 例 (追跡不能 34 例、同意の撤回 15 例、有害事象発現 8 例、その他 4 例) であった。

免疫原性の主要評価項目は、生後 2、7、15 及び 16 ヶ月に採血した検体において、ELISA 法により測定された 5 種の肺炎球菌血清型に対する抗体濃度とされた。初回 (3 回目) 接種後における 5vPnC 血清型に対する GMC を表 12 に示す。

表 12 初回 (3 回目) 接種後の 5vPnC 血清型に対する IgG 抗体濃度

血清型	①5vPnC (PS) 群			②5vPnC (OS) 群			対照群 (N=48)
	5.0 μ g 群 (N=47)	2.0 μ g 群 (N=49)	0.5 μ g 群 (N=49)	5.0 μ g 群* ¹ (N=50)	2.0 μ g 群 (N=49)	0.5 μ g 群 (N=51)	
6B	1.23 [0.68, 2.20]	2.33 [1.42, 3.81]	0.70 [0.46, 1.08]	1.04 [0.64, 1.69]	0.96 [0.64, 1.46]	0.45 [0.30, 0.67]	0.07 [0.05, 0.10]
14	3.88 [2.92, 5.15]	2.86 [1.93, 4.24]	1.36 [1.01, 1.82]	2.19 [1.59, 3.01]	1.46 [0.99, 2.16]	0.92 [0.63, 1.35]	0.03 [0.02, 0.05]
18C	2.23 [1.75, 2.85]	2.25 [1.62, 3.13]	1.45 [1.22, 1.71]	1.80 [1.37, 2.38]	1.77 [1.26, 2.47]	1.47 [1.14, 1.90]	0.03 [0.02, 0.04]
19F	3.68 [2.89, 4.68]	3.90 [2.63, 5.77]	2.38 [2.07, 2.74]	0.69 [0.50, 0.95]	0.56 [0.40, 0.79]	0.56 [0.41, 0.78]	0.06 [0.04, 0.09]
23F	2.31 [1.53, 3.50]	1.95 [1.24, 3.08]	1.09 [0.73, 1.64]	0.89 [0.60, 1.30]	1.03 [0.68, 1.57]	0.63 [0.39, 1.01]	0.03 [0.02, 0.03]

GMC (μ g/mL)、[95%信頼区間]

*1 : 血清型 6B 及び 18C は N=49

23vPS 追加接種前後の比較では、各用量の 5vPnC 接種群において、全ての 5vPnC 血清型に対する GMC の上昇が認められた。

安全性について、接種後 3 日以内に発現した各処方群の局所の有害事象 (紅斑、硬結及び圧痛) の発現率は、初回接種においては 5vPnC 接種群間で用量による影響はなく、対照群である DTP-HbOC のみの接種よりも低い傾向にあった。23vPS 追加接種後 3 日以内に発現した局所の有害事象には、初回接種における処方群間で差異は認められなかった。

各回接種後 3 日以内における全身の有害事象の発現率について、いずれの有害事象の発現においても 5vPnC 接種群間で用量による影響はみられなかった。23vPS 追加接種後 3 日以内に発現した全身の有害事象には、初回接種における処方群間で差異は認められなかった。5vPnC 初回接種で発現した有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた副反応は、肺炎 (5vPnC (PS) 0.5 μ g 群 : 2 例)、異常号泣 (5vPnC (PS) 5.0 μ g 群 : 2 例、5vPnC (OS) 0.5 μ g 群 : 4 例) であった。本試験中死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5vPnC (PS) 5.0 μ g 群 : 1 例 1 件、5vPnC (PS) 0.5 μ g 群 : 3 例 3 件、5vPnC (OS) 5.0 μ g 群 : 2 例 2 件、5vPnC (OS) 2.0 μ g 群 : 4 例 5 件、5vPnC (OS) 0.5 μ g 群 : 2 例 2 件、対照群 : 3 例 3 件に認められ、うち 2 件 (5vPnC (PS) 0.5 μ g 群 : 1 例 (肺炎/クループ)、対照群 : 1 例 (百日せき)) はワクチン接種との因果関係が否定されなかったが、その後回復が確認され

た。試験中止に至った有害事象は 8 例 8 件（高調号泣 4 件、持続性号泣 2 件、百日せき及び筋緊張低下－反応性低下発作各 1 件）に認められ、全てワクチン接種との因果関係は否定されなかったが全例で回復が確認された。

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験＜D118-P8 試験、実施期間：1995 年 10 月～1999 年 4 月、公表文献：Abstract LB-9, 38th ICAAC, San Diego, CA., 1998＞

生後 2 ヶ月（生後 42～120 日）の健康乳幼児を対象（目標症例数：約 31,200 例）として、本剤の予防効果、免疫原性及び安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化第Ⅲ相二重盲検比較試験が米国 22 施設で実施された。本試験では、本剤の IPD に対する予防効果の評価が主目的、急性中耳炎（AOM）及び肺炎に対する予防効果の評価が副次目的とされ、被験者は本剤群又は MnCC 群に均等に割付けることとされた。

用法・用量は、0.5mL の本剤又は MnCC を生後 2、4、6²及び 12～15 ヶ月に左大腿前側に筋肉内接種することとされ、初回接種時には DTP-HbOC 及び OPV が生後 2、4 及び 6 ヶ月に治験薬と同時接種された。B 型肝炎ワクチン（HBV）も同時接種可能とされ、同時接種しない場合は、治験薬接種後 2 週間以上間隔をあけて接種することとされた³。追加接種では、生後 12～15 ヶ月にジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）混合ワクチン（DTaP）、HbOC、MMR 又は水痘ワクチン（VZV）と同時接種が可能とされ、同時接種しない場合は、治験薬の接種前後 2 週間以上間隔をあけて接種することとされた。

IPD⁴については、PP 追跡期間⁵において本剤に含有される血清型（7vPnC 血清型）に起因する IPD が 17 例確認された時点で、独立データモニタリンググループである SAG（Study Advisory Group）により中間解析が実施され、本剤群の IPD が 2 例以下であった場合には有効性が認められたとして治験を終了し、3～6 例であった場合は IPD が 26 例確認された時点での最終解析まで継続、7 例以上であった場合には無効として中止することとされた。中間解析は 1998 年 8 月 20 日をデータカットオフ日として実施された。本試験には 37,866 例が組み入れられ、中間解析時における ITT（Intent-To-Treat）解析対象は 37,816 例（本剤群：18,914 例、MnCC 群：18,902 例）、PP（Per-Protocol）解析対象は 30,258 例（本剤群：15,154 例、MnCC 群：15,104 例）とされた。PP 解析対象が有効性の主要な解析対象とされた。

AOM 及び肺炎については、1998 年 4 月 30 日までに割付けられた 34,146 例（本剤群：17,070 例、MnCC 群：17,076 例）が有効性に関する ITT 解析対象とされた。そのうち、2 回目及び 3 回目接種が未接種であった等の理由により 10,400 例が除外され、23,746 例（本剤群：11,849

2 1 回目接種を生後 42～120 日、2 回目及び 3 回目接種を前回接種後 35～120 日とし、初回接種の全 3 回を生後 1 年時までに完了させることとされた。

3 治験実施計画書の 1 回目改訂時、DTP-HbOC 及び OPV を 1 回目接種のみ同時接種し、次回以降の接種では同時接種していない場合は、有効性及び安全性評価を継続できることとしたが、免疫原性解析対象例からは除外した。2 回目改訂時に初回接種では、DTaP、HbOC 及び IPV と同時接種を可能とした。ただし、DTP-HbOC 及び OPV についても同時接種可能とした。

4 IPD は、通常無菌である身体部位から肺炎球菌が検出されることと定義された。

5 3 回目接種後 14 日から開始し、以下の事項のうちいずれか最も早く起こった時期まで継続：①IPD を発現した場合、②生後 12 ヶ月未満又は生後 16 ヶ月超に追加接種を実施した場合、③PP 追跡期間開始後に死亡した場合。

例、MnCC 群：11,897 例）が PP 解析対象とされた。

安全性解析対象例数は、救急外来、入院、来院処置及び死亡に関する検討については 34,146 例（本剤群：17,070 例、MnCC 群：17,076 例）、局所及び全身の有害事象の検討については医療記録番号の最終桁の数字に基づいて選択した 7,398 例（本剤＋DTP-HbOC：2,998 例、MnCC＋DTP-HbOC：2,979 例、本剤＋DTaP＋HbOC：710 例、MnCC＋DTaP＋HbOC：711 例）とされた。

IPD に対する有効性の結果を表 13 に示す。主要評価項目は、PP 追跡期間において、7vPnC 血清型に起因する IPD が発現した被験者の数とされた。IPD 症例は、7vPnC 血清型については MnCC 群で血清型 19F が 7 例、血清型 18C が 4 例、血清型 6B 及び 9V が各 2 例、血清型 14 及び 23F が各 1 例であり、本剤非含有血清型については、本剤群 2 例、MnCC 群 3 例であった。

表 13 IPD に対する有効性結果（PP 解析対象：1998 年 8 月 20 日データカットオフ（中間解析））

	発症例数		ワクチン有効性の 推定値（%）	p 値* ¹
	本剤群	MnCC 群		
7vPnC 血清型	0	17	100 [75.8, 100]	<0.0001
全血清型	2	20	90.0 [58.9, 98.9]	0.0001

[95%信頼区間]

ワクチン有効性＝（1－本剤群の発症例数/MnCC 群の発症例数）×100（%）

*1：二項検定（中間解析における有意水準は 0.0024（両側）とされ、全体での有意水準が 0.05（両側）未満となるようにされた）

ITT 解析対象においても PP 解析対象と同様の結果が得られた。なお、IPD に対する有効性については、1999 年 4 月 20 日（盲検を解除した日）にも探索的に同様の解析が実施され、PP 解析対象での IPD 症例（全血清型）は本剤群で 3 例（本剤含有血清型 1 例（19F））、MnCC 群では 42 例（本剤含有血清型 39 例）であり、PP 解析対象での 7vPnC 血清型に起因する IPD に対する有効性の結果を支持する結果が得られた。

PP 追跡期間⁶における AOM エピソード（新規受診⁷）は本剤群で 16,124 件、MnCC 群で 17,405 件が確認され、AOM エピソードの発生は本剤群：1.61 件/人・年、MnCC 群：1.72 件/人・年であった。本剤群の MnCC 群に対する相対リスク減少率の推定値 [95%信頼区間] は、7.0% [4.1, 9.7] であった（接種群を共変量とした Cox 回帰モデル（Andersen, P.K. and Gill, R.D. *Annals of Statistics*, 10: 1100-1120, 1982））。

肺炎に対する有効性（PP 解析対象）について、治験実施中に主要評価項目を「胸部 X 線撮影で 2 名の治験放射線科医によって診断時に認められた明確な硬化を伴う臨床的肺炎」として評価することとされた。発症例数は本剤群で 34/11,849 例、MnCC 群で 19/11,897 例であり、本剤のワクチン有効性の推定値 [95%信頼区間] は、44% [－2, 70] であった。

6 3 回目接種後 14 日から Health Plan 脱落（Kaiser の被保険者資格喪失）まで、追加接種せずに生後 16 ヶ月に達した場合又は 1998 年 4 月 30 日のいずれかの時点まで。

7 被験者が AOM のために 21 日以上の間隔を空けて新規受診した場合。

安全性は、電話調査（19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日）により有害事象情報が収集された 7,398 例について、接種後 2 日以内に発現した局所の有害事象（紅斑、硬結及び圧痛）、接種後 14 日以内に発現した全身の有害事象（易刺激性、睡眠パターンの変化、食欲減退、嘔吐、下痢、蕁麻疹、顔色の変化及び発熱）及びそれ以外の全身の有害事象（喘鳴、痙攣、無力症、意識消失、筋攣縮）が評価された。

DTP-HbOC を同時接種した本剤群の症例について、本剤接種部位又は DTP-HbOC 接種部位において接種後 48 時間以内に発現した局所の有害事象を表 14 に示す。

表 14 本剤群における接種後 48 時間以内に発現した局所の有害事象

接種部位	1 回目接種* ¹		2 回目接種* ¹		3 回目接種* ¹		4 回目接種* ²	
	本剤	DTP-HbC	本剤	DTP-HbOC	本剤	DTP-HbOC	本剤	DTP-HbOC
安全性解析対象集団	2,890	2,890	2,725	2,725	2,538	2,538	599	599
紅斑	359 (12.4)	633 (21.9)	389 (14.3)	683 (25.1)	386 (15.2)	673 (26.5)	76 (12.7)	140 (23.4)
硬結	315 (10.9)	647 (22.4)	335 (12.3)	626 (23.0)	324 (12.8)	592 (23.3)	68 (11.4)	123 (20.5)
圧痛	801 (28.0)	1,041 (36.4)	681 (25.2)	823 (30.5)	647 (25.6)	828 (32.8)	218 (36.5)	269 (45.1)

症例数 (%)

*1：1 回目、2 回目及び 3 回目接種において、それぞれ全体の 91%、58%及び 52%の被験者が HBV を DTP-HbOC と同じ側に接種

*2：初回接種時に百日せきワクチンを同時接種した被験者を含む

DTP-HbOC 同時接種において、本剤接種後 48 時間以内に発現した局所の有害事象は、本剤接種部位及び DTP-HbOC 接種部位共に、DTaP 及び HbOC 同時接種よりも多くなる傾向にあった。

DTP-HbOC 同時接種における初回接種後及び追加接種後 48 時間以内に発現した、いずれかの群で 5%以上に認められた全身の有害事象を表 15 に示す。

表 15 DTP-HbOC 同時接種における接種後 48 時間以内に発現した全身の有害事象
(いずれかの群で発現率 5%以上)

	1 回目接種* ¹		2 回目接種* ¹		3 回目接種* ¹		4 回目接種* ²	
	本剤群	MnCC 群	本剤群	MnCC 群	本剤群	MnCC 群	本剤群	MnCC 群
発熱 >39℃	40/2,996 (1.3)	39/2,976 (1.3)	83/2,784 (3.0)	44/2,758 (1.6)	138/2,590 (5.3)	88/2,588 (3.4)	32/709 (4.5)	33/732 (4.5)
発熱 ≥38℃	1,001/2,996 (33.4)	853/2,976 (28.7)	967/2,784 (34.7)	756/2,758 (27.4)	1,052/2,590 (40.6)	839/2,588 (32.4)	297/709 (41.9)	270/732 (36.9)
易刺激性	2,137/2,998 (71.3)	2,020/2,977 (67.9)	1,935/2,788 (69.4)	1,761/2,760 (63.8)	1,788/2,596 (68.9)	1,597/2,591 (61.6)	516/709 (72.8)	482/733 (65.8)
不眠症 (Restless sleep)	540/2,990 (18.1)	532/2,973 (17.9)	760/2,781 (27.3)	669/2,757 (24.3)	864/2,592 (33.3)	778/2,587 (30.1)	211/706 (29.9)	205/731 (28.0)
過睡眠 (More/Sounder Sleep)	1,472/2,990 (49.2)	1,504/2,973 (50.6)	904/2,781 (32.5)	926/2,757 (33.6)	671/2,592 (25.9)	606/2,587 (23.4)	150/706 (21.2)	166/731 (22.7)
食欲減退	738/2,994 (24.6)	704/2,979 (23.6)	634/2,785 (22.8)	559/2,761 (20.2)	719/2,596 (27.7)	662/2,589 (25.6)	233/707 (33.0)	200/731 (27.4)
嘔吐	536/2,996 (17.9)	445/2,981 (14.9)	450/2,787 (16.1)	397/2,761 (14.4)	401/2,593 (15.5)	330/2,590 (12.7)	68/708 (9.6)	50/732 (6.8)
下痢	360/2,989 (12.0)	318/2,980 (10.7)	304/2,783 (10.9)	273/2,758 (9.9)	299/2,590 (11.5)	268/2,589 (10.4)	86/709 (12.1)	82/731 (11.2)

症例数 (%)

*1：1 回目、2 回目及び 3 回目接種において、HBV はそれぞれ全体の 91%、58%及び 52%の被験者が接種し、OPV はそれぞれ全体の 91%、93%及び 94%の被験者が接種

*2：DTP-HbOC 接種被験者の 96%が MMR を、61%が VZV を同時接種

追加接種後 3～14 日間における全身の有害事象の発現率は、本剤群及び MnCC 群間で、

いずれの事象においても差異は認められなかった。全身の有害事象について、DTaP 及び HbOC 同時接種群よりも DTP-HbOC 同時接種群において 38℃以上の発熱と易刺激性の頻度が高い傾向があったが、その他については両群で同様の傾向が認められた。

接種後 3、14 及び 30 日以内の救急外来（ER）受診、接種後 3、14、30 及び 60 日以内の入院、接種後 3 及び 30 日以内の発作による外来受診及び接種後 3 日以内の蕁麻疹を含むアレルギー反応、喘鳴、喘息、息こらえ及び息切れによる外来受診については、本剤群及び MnCC 群で臨床的に意味のある差異は認められなかった。

本試験では、17 例（本剤群：8 例、MnCC 群：9 例）の死亡例が認められたが、いずれもワクチン接種との因果関係は「明らかに関連なし」と判断された。重篤な副反応は 6 例 6 件（本剤群：3 例 3 件（熱性発作 2 例 2 件、熱性発作の疑い 1 例 1 件）、MnCC 群：3 例 3 件（熱性発作、アレルギー反応、無呼吸各 1 例 1 件））にみられ、いずれも回復が確認された。また、127 例が有害事象のため試験を中止され、うち副反応は 10 例 10 件（本剤群：皮疹・発熱、熱性痙攣、熱性発作、熱性発作の疑い各 1 例 1 件、MnCC 群：アレルギー反応 2 例 2 件、熱性発作、無呼吸、息こらえ発作、発作各 1 例 1 件）で、MnCC 群の 1 例（発作）は部分的回復であったが、それ以外は全て回復が確認された。

(5) 海外第Ⅲ相臨床試験＜D118-P809 試験、実施期間：1995 年 12 月～1999 年 3 月、公表文献：Abstract LB13, 39th ICAAC, San Francisco, CA., 1999＞

生後 2 ヶ月のフィンランド人健康乳幼児を対象（目標症例数：3,075 例、本剤群 1,025 例、HBV 群 1,025 例、PncOMPC 群 1,025 例）として、本剤の 7vPnC 血清型に起因する AOM に対する予防効果の検討を目的とした多施設共同無作為化第Ⅲ相二重盲検比較試験がフィンランド 8 施設で実施された⁸。なお、治験実施中の 1995 年 12 月に盲検下で、主要評価項目に関する帰無仮説が「相対リスク減少率の 95%信頼区間の下限が 30%を下回る」から「相対リスク減少率の 95%信頼区間の下限が 0%を下回る」に変更され、それに伴い目標症例数について、計画時は 1 群あたり 1,025 例とされていたが、1 群あたり 748 例に変更された。

用法・用量は、0.5mL の本剤又は HBV を生後 2、4、6 及び 12 ヶ月に左下肢に筋肉内接種することとされ、生後 24 ヶ月まで中耳炎の発症が追跡された。また、各被験者に DTP-Hib（DTP-HbOC 又は DTP-PRP-T）を生後 2、4 及び 6 ヶ月に治験ワクチンと対側の右下肢に同時接種することとされた。不活化ポリオワクチン（IPV）は 4 回目接種（生後 12 ヶ月）に治験薬と同時に接種された。さらに、これらとは別に IPV を生後 7 ヶ月に、MMR を生後 18 ヶ月に、DTP-Hib 及び IPV を生後 24 ヶ月に接種することとされた。なお、被験者はフィンランドのワクチンプログラムの一貫として生後 1 週間にカルメット・ゲラン菌を凍結させた生ワクチン（BCG）の接種を受けた。

8 本試験は、The National Public Health Institute（フィンランド）が治験依頼者となり、AOM について、本剤及び他社の肺炎球菌ワクチン（PncOMPC）の有効性が検討されたが、申請者は他社のワクチンである PncOMPC 群に割り付けられた具体的な症例数及び PncOMPC 群に関する情報の詳細を入手していない。本項では、本剤群及び HBV 群の結果を記載する。

本試験では本剤群、HBV 群及び PncOMPC 群が設定され、2,497 例が組み込まれた。そのうち 1,662 例が本剤群 831 例、HBV 群 831 例に割付けられ、全例が安全性解析対象（重篤及び予測できない有害事象解析対象、局所及び全身の有害事象解析対象）とされた。また、被験者の両親又は法的保護者からの申し出による中止（30 例）、被験者家族の転居による中止（23 例）等の理由により 65 例（本剤群：33 例、HBV 群：32 例）が除外され、ITT 追跡完了例は 1,597 例（本剤群：798 例、HBV 群：799 例）とされた。さらに、被験者の両親又は法的保護者からの申し出による中止（30 例）、被験者家族の転居による中止（21 例）等、治験実施計画書に基づく（PP）追跡を中止した例が 82 例（本剤群：45 例、HBV 群：37 例）あり、PP 追跡完了例は 1,580 例（本剤群：786 例、HBV 群：794 例）とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 7vPnC 血清型に起因する AOM エピソードの発現に対する 7vPnC の相対リスク減少率を表 16 に示す。

表 16 AOM エピソードの発生リスク（PP 解析）

	エピソード数		発生率/人・年		相対リスク減少率 (%)
	本剤群	HBV 群	本剤群	HBV 群	
7vPnC 血清型起因 AOM エピソード	107	250	0.09	0.21	57 [44, 67]
肺炎球菌分離陽性 AOM エピソード	271	414	0.23	0.36	34 [21, 45]
中耳浸出液で確認された AOM エピソード*1	1,177	1,267	1.09	1.16	7 [-5, 17]
全 AOM エピソード	1,251	1,345	1.16	1.24	6 [-4, 16]

[95%信頼区間]

接種群を共変量とした Cox 回帰モデル (Andersen, P.K. and Gill, R.D. *Annals of Statistics*, 10: 1100-1120, 1982)

*1: 病因の種類に関らず中耳浸出液を認めた AOM

なお、ITT 解析でも同様の傾向が認められた。

安全性について、本治験では本剤群の 1 例が死亡（腸間膜血管の閉塞及び腸管の壊死）したが、ワクチン接種との因果関係は否定された。

有害事象については、各回接種後 3 日間における局所の有害事象（紅斑、硬結及び圧痛）、全身の有害事象（発熱及び泣き）について検討された。本剤又は同時接種ワクチン（DTP-Hib 又は IPV）接種部位において、1 回目から 4 回目接種の各回接種後 3 日以内に発現した局所の有害事象を表 17 に示す。

表 17 接種後 3 日以内に発現した局所の有害事象

接種部位	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		4 回目接種	
	本剤	DTP-Hib	本剤	DTP-Hib	本剤	DTP-Hib	本剤	IPV
紅斑	117/824 (14.2)	201/824 (24.4)	133/816 (16.3)	277/816 (33.9)	166/813 (20.4)	289/813 (35.5)	123/792 (15.5)	81/792 (10.2)
硬結	47/824 (5.7)	127/824 (15.4)	40/815 (4.9)	119/815 (14.6)	43/814 (5.3)	118/814 (14.5)	48/792 (6.1)	12/792 (1.5)
圧痛	28/822 (3.4)	50/822 (6.1)	30/818 (3.7)	56/818 (6.8)	42/817 (5.1)	73/817 (8.9)	60/794 (7.6)	40/794 (5.0)

症例数 (%)

接種後 3 日以内に発現した全身の有害事象を表 18 に示す。

表 18 接種後 3 日以内に発現した全身の有害事象

	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		4 回目接種	
	本剤群	HBV 群	本剤群	HBV 群	本剤群	HBV 群	本剤群	HBV 群
発熱 >39°C	3/819 (0.4)	2/815 (0.2)	8/817 (1.0)	4/821 (0.5)	16/813 (2.0)	4/814 (0.5)	12/771 (1.6)	13/784 (1.7)
発熱 ≥38°C	120/819 (14.7)	78/815 (9.6)	158/817 (19.3)	108/821 (13.2)	207/813 (25.5)	112/814 (13.8)	101/771 (13.1)	67/784 (8.5)
泣き	347/823 (42.2)	303/824 (36.8)	347/817 (42.5)	272/824 (33.0)	326/816 (40.0)	250/814 (30.7)	224/795 (28.2)	153/792 (19.3)
泣き >4 時間	5/823 (0.6)	3/824 (0.4)	4/817 (0.5)	1/824 (0.1)	3/816 (0.4)	1/814 (0.1)	0/795	0/792

症例数 (%)

重篤な有害事象⁹又は予測できない有害事象¹⁰は本剤群 160 例、HBV 群 194 例に認められ、うち副反応は、本剤群 6 例 6 件（蕁麻疹 2 例 2 件、過度の泣き、顆粒球減少症、発疹、急性蕁麻疹各 1 例 1 件）、HBV 群 4 例 4 件（不定な急性蕁麻疹 2 例 2 件、筋緊張低下、左側精巣の炎症各 1 例 1 件）で、本剤群の 1 例（顆粒球減少症）で軽快が認められた他は全て回復が認められた。「侵襲性細菌感染」が 5 例（本剤群 1 例：血清型 7 に起因する肺炎球菌性菌血症、HBV 群 4 例：血清型 15 に起因する髄膜炎、血清型 23F に起因する髄膜炎、血清型 19F に起因する菌血症各 1 例、B 型髄膜炎菌性髄膜炎 1 例）に発現した。その他の有害事象のうち、2 例以上に認められた副反応は、本剤群では、注射部位反応、激越、異常号泣、下痢、疲労、発熱、紅斑性皮疹、HBV 群では注射部位反応、激越、異常号泣、発熱、咽頭炎、紅斑性皮疹であった。

(6) 海外第Ⅲ相臨床試験＜D118-P16CU 試験、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表文献：なし＞

本剤未接種の生後 6 ヶ月を超えた健康乳幼児における本剤の Catch-up 接種スケジュールの支持するデータ収集を目的とした多施設共同非盲検試験が米国 2 施設で実施された。本試験は D118-P16 試験（参考資料、表 5 参照）に引き続いて実施され、D118-P16 試験における対照群被験者が本試験に組入れられ、本剤の接種開始時期を生後 7 ヶ月とした場合の安全性及び免疫原性が検討された。

用法・用量は、本剤 0.5mL を生後 7、9 及び 12～15 ヶ月に筋肉内接種することとされ、生後 12～15 ヶ月に OPV が同時接種された。

D118-P16 試験における対照群被験者（本剤未接種群：116 例）のうち、2 回目 Catch-up 接種からは 46 例（初回接種 3 回未満 13 例、1 回目 Catch-up 接種実施時期が生後 7 ヶ月未満 15 例、Catch-up 接種回数が所定の回数未満 14 例、採血時期が直前接種から 21 日未満又は 64 日以降 4 例、以下同順）が除外されて 70 例が接種を完了し、3 回目 Catch-up 接種（追加接種）からは 77 例が除外（13 例、15 例、46 例、3 例）されて 39 例が接種を完了した。

9 死亡につながる恐れのある事象又は生命を脅かす事象、永続的な障害、治療のために入院が必要とされる事象、がん及びワクチンの過量接種。

10 治験依頼者から提供された有害事象報告に記載されていない事象又は過去に報告された事象より重度の有害事象。

免疫原性について、本剤接種後の各種肺炎球菌血清型に対する IgG 抗体濃度を表 19 に示す。

表 19 Catch-up 接種前後の IgG 抗体濃度及び 0.5µg/mL に達した被験者の割合

血清型	2 回目 Catch-up 接種			3 回目 Catch-up 接種		
	GMC (µg/mL)		0.5µg/mL に達した被験者の割合	GMC (µg/mL)		0.5µg/mL に達した被験者の割合
	1 回目接種前* ¹	2 回目接種後* ²		3 回目接種前* ³	3 回目接種後* ⁴	
4	0.016	2.388	70/70 例 (100%) [94.9, 100]	0.478	3.602	39/39 例 (100%) [91.0, 100]
6B	0.065	1.274	51/70 例 (72.9%) [60.9, 82.8]	0.858	4.634	37/39 例 (94.9%) [82.7, 99.4]
9V	0.040	1.362	57/70 例 (81.4%) [70.3, 89.7]	0.519	2.039	37/39 例 (94.9%) [82.7, 99.4]
14	0.051	3.831	68/70 例 (97.1%) [90.1, 99.7]	1.886	5.481	39/39 例 (100%) [91.0, 100]
18C	0.040	1.744	65/70 例 (92.9%) [84.1, 97.6]	0.538	1.979	37/39 例 (94.9%) [82.7, 99.4]
19F	0.070	2.115	66/70 例 (94.3%) [86.0, 98.4]	0.917	2.153	35/39 例 (89.7%) [75.8, 97.1]
23F	0.046	0.992	52/70 例 (74.3%) [62.4, 84.0]	0.406	1.927	34/39 例 (87.2%) [72.6, 95.7]

[95%信頼区間]

*1 : N=64、*2 : N=70、*3 : N=37、*4 : N=39

安全性について、本剤接種後 72 時間以内に発現した局所の有害事象は、1 回目、2 回目及び 3 回目 Catch-up 接種それぞれにおいて、紅斑 6/81 例 (7.4%)、6/76 例 (7.9%) 及び 7/50 例 (14.0%)、硬結 6/81 例 (7.4%)、3/76 例 (3.9%) 及び 5/50 例 (10.0%)、圧痛 7/81 例 (8.6%)、8/76 例 (10.5%) 及び 6/50 例 (12.0%) であり、1 例で重要な圧痛（下肢の運動を妨げる圧痛）が 1 回目及び 2 回目 Catch-up 接種後に各 1 件（計 2 件）認められた。本剤接種後 72 時間以内に発現した全身の有害事象では、38℃以上の発熱が 1 回目、2 回目及び 3 回目 Catch-up 接種でそれぞれ 15/85 例 (17.6%)、15/80 例 (18.8%) 及び 11/50 例 (22.0%) に認められ、比較的発現頻度が高かった全身の有害事象は易刺激性（1、2 及び 3 回目接種の順に 46/85 例 (54.1%)、33/80 例 (41.3%) 及び 19/50 例 (38.0%)、以下同順）、不安定睡眠（17/85 例 (20.0%)、18/80 例 (22.5%) 及び 10/50 例 (20.0%)）、傾眠状態（21/85 例 (24.7%)、13/80 例 (16.3%) 及び 7/50 例 (14.0%)）及び食欲減退（13/85 例 (15.3%)、12/80 例 (15.0%) 及び 15/50 例 (30.0%)）であった。

本試験中、死亡例及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I/II 相臨床試験＜D118-P18 試験、実施期間：19■■年■■月～■■月、公表文献：なし＞

生後 12 ヶ月～9 歳の健康小児を対象（目標症例数：300 例、A 群：50 例、B 群：50 例、C 群：50 例、D 群：50 例、E 群：100 例）に、本剤の安全性及び忍容性の検討を目的とした多施設共同第 I/II 相非盲検試験が米国 6 施設で実施された。用法・用量は、A～E の 5 群（A 群：生後 12～17 ヶ月、B 群：生後 18～23 ヶ月、C 群：生後 24～35 ヶ月、D 群：生後 36～59 ヶ月、E 群：5～9 歳、以下同順）について、本剤 0.5mL を A、B 群に 2 ヶ月間隔で 2 回接種、C～E 群に 1 回接種とされた。

本試験には 316 例（39 例、54 例、59 例、54 例、110 例）が登録され、全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち接種回数不十分、接種後検体欠落等の理由により 32 例が除外され、284 例（33 例、45 例、53 例、52 例、101 例）が免疫原性解析対象とされた。

免疫原性について、接種 1 ヶ月後の 7 種の血清型（4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）の GMC は、A 及び B 群の血清型 6B、C 群の血清型 6B、14 及び 23F を除き、D118-P8 試験における DTP-HbOC 同時接種群の初回接種後の GMC を上回った。接種後 IgG 抗体濃度が 0.5µg/mL 以上に達した被験者の割合を表 20 に示す。

表 20 Catch-up 接種後に IgG 抗体濃度 0.5µg/mL に達した被験者の割合

群		A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
年齢 接種回数		生後 12～17 ヶ月、 2 回接種	生後 18～23 ヶ月、 2 回接種	生後 24～35 ヶ月、 1 回接種	生後 36～59 ヶ月、 1 回接種	5～9 歳、 1 回接種
血清型	4	33/33 例 (100%)	45/45 例 (100%)	52/53 例 (98.1%)	51/52 例 (98.1%)	101/101 例 (100%)
	6B	31/33 例 (93.9%)	42/45 例 (93.3%)	50/53 例 (94.3%)	52/52 例 (100%)	101/101 例 (100%)
	9V	33/33 例 (100%)	44/45 例 (97.8%)	53/53 例 (100%)	52/52 例 (100%)	101/101 例 (100%)
	14	33/33 例 (100%)	45/45 例 (100%)	44/53 例 (83.0%)	47/52 例 (90.4%)	99/101 例 (98.0%)
	18C	33/33 例 (100%)	43/45 例 (95.6%)	53/53 例 (100%)	52/52 例 (100%)	101/101 例 (100%)
	19F	30/33 例 (90.9%)	43/45 例 (95.6%)	52/53 例 (98.1%)	52/52 例 (100%)	100/101 例 (99.0%)
	23F	33/33 例 (100%)	41/45 例 (91.1%)	48/53 例 (90.6%)	50/52 例 (96.2%)	97/101 例 (96.0%)

接種後 72 時間以内に発現した局所の有害事象の発現率を表 21 に示す。接種 72 時間を越えて下肢の動きを妨げる圧痛が 2 例（D 群及び E 群で各 1 例）に発現した。

表 21 接種後 72 時間以内に発現した局所の有害事象

	A 及び B 群		C 群	D 群	E 群
	1 回目接種	2 回目接種	1 回目接種	1 回目接種	1 回目接種
紅斑	12/114 (10.5)	11/117 (9.4)	3/46 (6.5)	14/48 (29.2)	24/99 (24.2)
硬結	10/114 (8.8)	7/117 (6.0)	5/46 (10.9)	11/48 (22.9)	25/98 (25.5)
圧痛	29/113 (25.7)	31/117 (26.5)	19/46 (41.3)	28/48 (58.3)	82/99 (82.8)

症例数 (%)

接種後 72 時間以内に発現した全身の有害事象（いずれかの群における発現率が 5%以上）について表 22 に示す。

表 22 接種後 72 時間以内に発現した全身の有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）

	A 及び B 群		C 群	D 群	E 群
	1 回目接種	2 回目接種	1 回目接種	1 回目接種	1 回目接種
発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	14/120 (11.7)	8/117 (6.8)	7/47 (14.9)	6/52 (11.5)	7/100 (7.0)
解熱剤の使用（治療）	31/118 (26.3)	27/117 (23.1)	21/47 (44.7)	15/51 (29.4)	32/100 (32.0)
解熱剤の使用（予防）	13/118 (11.0)	6/117 (5.1)	8/47 (17.0)	2/51 (3.9)	5/100 (5.0)
易刺激性	45/120 (37.5)	43/117 (36.8)	22/47 (46.8)	18/52 (34.6)	29/99 (29.3)
不眠症（Restless sleep）	21/120 (17.5)	19/117 (16.2)	6/47 (12.8)	5/52 (9.6)	4/100 (4.0)
過睡眠（More/Sounder sleep） ・傾眠状態	22/120 (18.3)	13/117 (11.1)	6/47 (12.8)	9/52 (17.3)	11/100 (11.0)
活動性低下	12/120 (10.0)	6/117 (5.1)	5/47 (10.6)	7/52 (13.5)	13/100 (13.0)
活動性亢進	10/120 (8.3)	10/117 (8.5)	3/47 (6.4)	4/52 (7.7)	3/100 (3.0)
食欲不振	25/120 (20.8)	19/117 (16.2)	11/47 (23.4)	6/52 (11.5)	9/100 (9.0)

症例数（%）

本試験実施期間中に死亡例は認められず、重篤な有害事象として接種後 60 日以内に入院に至った有害事象の発現症例が A 及び B 群で 6 例 9 件、C 群で 1 例 1 件、E 群で 2 例 2 件みられたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

<機構における審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

本剤の国内開発は、国内第Ⅱ相臨床試験（7vPnCV-01 試験）を、免疫原性（本剤に含有される肺炎球菌血清型莢膜ポリサッカライドに対する血清中 IgG 抗体濃度）を指標とした海外第Ⅱ相臨床試験（D118-P3 試験）とのブリッジング試験とし、海外臨床試験（D118-P8 及び D118-P809 試験）のデータを外挿する計画とされていた。

機構は、7vPnCV-01 試験と D118-P3 試験では接種経路、接種スケジュール、同時接種ワクチンの有無等の条件が異なることから、当該 2 試験をもって免疫原性の類似性を評価することは困難であり、ブリッジングが成立しているとは判断できないと考える。しかし、IPD については予防効果と IgG 抗体濃度の相関が示されていること（「(2)有効性について」参照）、予防に必要な IgG 抗体濃度に達した被験者の割合及び IgG 抗体濃度の推移は海外臨床試験と同様であったこと、肺炎球菌性 IPD における本剤の血清型カバー率に本邦と D118-P8 試験が実施された米国とで大きな差がないと推察されること（MMWR Recomm Rep., 49: 1-35, 2000、Antimicrob Agents Chemother., 48: 1488-1494, 2004、感染症誌, 80: 91-95, 2006）から、7vPnCV-01 試験の結果を中心に評価を行った上で、予防効果が検証された海外第Ⅲ相臨床試験（D118-P8 試験）等の結果も踏まえて、日本人小児における IPD の予防効果を検討することは可能と判断した。

なお、D118-P8 試験における肺炎の評価項目の設定及び変更については、審査の過程において以下のことが明らかとなったことから、機構は、承認申請資料に記載されていた肺炎

に関する評価は、審査において参考として取り扱うことが適切と判断した。

- ① 肺炎に対する予防効果の検討を行うことは、試験計画当初から治験実施計画書に記載されておらず、開鍵前に評価項目の設定が行われた際も治験実施計画書には反映されなかった。
- ② 初めに設定された主要評価項目（2名の治験放射線科医により放射線学的に診断された明確な硬化を伴う肺炎症例）については放射線科医間により診断が一致する割合が低く特異性が十分でないこと、試験実施手順の逸脱（一部の放射線写真が治験放射線科医に提供されなかった）及びWHOが作成していた放射線学的に確認された硬化を伴う肺炎の定義（案）が申請者の定義と一致しなかったことから、開鍵前又は後のどの時点かは不明であるが、「National California Kaiser Permanente（NCKP）の放射線科医が胸部X線異常所見（浸潤、滲出液又は硬化）を報告した臨床的肺炎」に変更された。なお、承認申請資料においては初めに設定された主要評価項目の結果について言及されていなかった。

(2) 有効性について

1) 血清中 IgG 抗体濃度を有効性の指標とすることについて

7vPnCV-01 試験における有効性の代替評価項目として、本剤に含有される肺炎球菌血清型莢膜ポリサッカライドに対する血清中 IgG 抗体濃度を設定した妥当性について、申請者は以下のように説明している。

本剤の有効性評価の臨床的評価項目である予防効果の評価には、少なくとも数千例規模の被験者と複数年にわたる観察が必要であることから、大規模な臨床試験である D118-P8 試験及び D118-P809 試験以外では、代替評価項目として本剤の免疫原性（本剤に含有される肺炎球菌血清型莢膜ポリサッカライドに対する血清中 IgG 抗体濃度）を有効性の評価項目とした。ELISA 法により測定された血清中 IgG 抗体濃度は、①感染予防に重要な役割を果たすことが本剤開発前から示されており（*J Med Microbiol.*, 28: 237-248, 1989、*Crit Rev Microbiol.*, 18: 89-114, 1991、*Clin Infect Dis.*, 14: 251-262, 1992）、本剤によって誘導される免疫反応を媒介すること（*Vaccine*, 21: 2190-2196, 2003）、②IPD 予防効果との相関性が示されていること（*Pediatr Infect Dis J.*, 21: 182-186, 2002）、③測定法が確立され（*Clin Diagn Lab Immunol.*, 12: 218-223, 2005）、測定施設間で標準化されており再現性が高い（*J Clin Microbiol.*, 38: 2043-2050, 2000）ことから、代替評価項目として最適なパラメータとなりうることが指摘されている（*Vaccine*, 21: 3265-3272, 2003）。

さらに、予防効果と相関する IgG 抗体濃度の評価基準として、IgG 抗体濃度 0.35µg/mL 及び 0.5µg/mL という値を用いた根拠について、申請者は以下のように説明している。

少なくとも 0.15µg/mL の莢膜ポリサッカライド特異的 IgG 抗体濃度により、インフルエンザ菌 b 型に起因する IPD の短期的な予防効果が示唆されていた（*J Infect Dis.*, 165 Suppl 1: S129-133, 1992）ことを参考にした。しかし、乳幼児においてワクチンにより誘導される抗

体濃度は長期間には低下する傾向があり、長期の予防効果と相関する抗体濃度は 0.15 μ g/mL より高い可能性があったことから、暫定的に閾値として 0.5 μ g/mL を免疫原性評価の解析に使用した。その後、D118-P8 試験結果に基づき、全血清型について 0.2 μ g/mL が IPD の予防効果と相関することが報告され (Vaccine, 21: 3265-3272, 2003)、他の有効性を検討した試験結果も含めた検討の結果、WHO TRS において、IPD の予防効果と相関する IgG 抗体濃度の閾値として 0.35 μ g/mL が提示された。7vPnCV-01 試験においては、試験実施中に WHO TRS が発表されたため、計画を変更して当該閾値による検討を追加で実施した。

機構は、IPD については、WHO TRS で示された IgG 抗体濃度を基に本剤の有効性を検討することは可能と判断した。

2) 有効性の評価結果について

機構は、本申請においては、申請された効能のうち IPD についてのみ、IgG 抗体濃度を指標とすることにより日本人小児における有効性の検討が可能と考えており (「(1) 臨床データパッケージについて」及び「(6) 効能・効果について」参照)、本項では IPD に対する本剤の有効性について議論する。IgG 抗体濃度を指標とした 7vPnCV-01 試験における有効性の評価結果について、各血清型に対する IgG 抗体濃度が 0.35 μ g/mL 以上に達した被験者の割合は、初回接種 (3 回目接種) 4 週後では 97.0% から 100%、同じく追加接種 4 週後では 98.0% から 100% に達していることから、本剤接種により、本邦の小児において IPD の予防に必要な免疫原性及びブースター効果が得られると判断した。また、7vPnCV-01 試験において IgG 抗体濃度が 0.35 μ g/mL 以上に達した被験者の割合は、D118-P8 試験をはじめとする海外臨床試験成績と比べて特段の違いは認められず (表 23、24)、GMC は海外臨床試験を上回っていたこと (表 26、27 参照) から、国内においても本剤による IPD の予防効果が期待できると機構は判断した。

表 23 初回接種に IgG 抗体濃度 0.35 μ g/mL に達した被験者の割合

試験		7vPnCV-01	D118-P3	D118-P8 (DTP-HbOC)	D118-P8 (DTaP+HbOC)	D118-P809
血清型	4	167/167 例 (100%)	87/90 例 (96.7%)	84/88 例 (95.5%)	30/31 例 (96.8%)	51/54 例 (94.4%)
	6B	162/167 例 (97.0%)	69/90 例 (76.7%)	84/88 例 (95.5%)	26/32 例 (81.3%)	46/54 例 (85.2%)
	9V	167/167 例 (100%)	82/90 例 (91.1%)	86/88 例 (97.7%)	29/31 例 (93.5%)	53/54 例 (98.1%)
	14	166/167 例 (99.4%)	86/89 例 (96.6%)	85/88 例 (96.6%)	30/31 例 (96.8%)	54/54 例 (100%)
	18C	165/167 例 (98.8%)	83/90 例 (92.2%)	85/88 例 (96.6%)	31/31 例 (100%)	54/54 例 (100%)
	19F	166/167 例 (99.4%)	89/90 例 (98.9%)	85/88 例 (96.6%)	29/31 例 (93.5%)	54/54 例 (100%)
	23F	164/167 例 (98.2%)	77/90 例 (85.6%)	81/87 例 (93.1%)	31/32 例 (96.9%)	51/54 例 (94.4%)

表 24 追加接種後に IgG 抗体濃度 0.35µg/mL に達した被験者の割合

試験		7vPnCV-01	D118-P3	D118-P8 (DTP-HbOC)	D118-P8 (DTaP+HbOC)	D118-P809
血清型	4	151/151 例 (100%)	54/55 例 (98.2%)	67/68 例 (98.5%)	9/9 例 (100%)	54/55 例 (98.2%)
	6B	148/151 例 (98.0%)	55/55 例 (100%)	68/68 例 (100%)	9/9 例 (100%)	54/55 例 (98.2%)
	9V	150/151 例 (99.3%)	55/55 例 (100%)	68/68 例 (100%)	9/9 例 (100%)	55/55 例 (100%)
	14	151/151 例 (100%)	54/54 例 (100%)	68/68 例 (100%)	7/8 例 (87.5%)	55/55 例 (100%)
	18C	150/151 例 (99.3%)	55/55 例 (100%)	67/68 例 (98.5%)	9/9 例 (100%)	55/55 例 (100%)
	19F	151/151 例 (100%)	54/55 例 (98.2%)	65/67 例 (97.0%)	9/9 例 (100%)	55/55 例 (100%)
	23F	150/151 例 (99.3%)	51/55 例 (92.7%)	64/68 例 (94.1%)	9/9 例 (100%)	55/55 例 (100%)

3) 免疫原性の持続について

機構は、追加接種後の IgG 抗体濃度の持続について説明を求め、申請者は、以下のよう
に回答した。

D118-P3、D118-P8 及び D118-P809 試験において、生後 24 ヶ月までの IgG 抗体濃度が
得られた被験者の GMC は、生後 24 ヶ月において低下したものの、1 回目接種前、追加
接種前及び未接種の対照群より高値を維持していた。抗体価の推移が有効性に与える影
響については、D118-P8 試験及びその追跡試験である 0887X-100496 試験の結果より、IPD
のリスクが最大となる年代（生後 24 ヶ月まで）を通じて、ワクチンが防御効果を有して
いたことが示されている。なお、0887X-100496 試験は D118-P8 試験における有効性の長
期追跡を目的とした製造販売後調査であり、調査開始時に D118-P8 試験から 37,866 例（本
剤接種：18,925 例、MnCC 接種：18,941 例）が組み入れられ、19 年 月～20 年 月
の調査期間中に発現した IPD が調査された。期間中に認められた計 45 例の IPD について、
詳細を表 25 に示す。

表 25 IPD に対する有効性の長期追跡結果（2005 年 3 月 31 日データカットオフ）

接種群	総計 (人)	ワクチン血清型							交叉反応血清型				非ワクチン血清型					
		4	6B	9V	14	18C	19F	23F	計	6A	9N	23A	計	3	10A	33F	38	計
本剤群	9	1	1	1	0	0	2	0	5	0	0	1	1	0	1	1	1	3
MnCC 群	36	1	6	2	9	7	5	3	33	1	1	0	2	1	0	0	0	1

症例数

機構は、追跡試験において IPD 発症例は MnCC 群に比較し本剤群で少なく、IPD の好発
年齢における本剤の IPD 予防効果が示唆されていることから、免疫原性の持続は期待で
きると考え、申請者の回答を了承した。

(3) 安全性について

1) 局所反応

機構は、7vPnCV-01 試験における局所反応発現率が海外臨床試験に比べて高かったことか
ら、接種部位の違い等の影響を踏まえた本剤の安全性について申請者の見解を示すよう求
めた。

申請者は以下のように回答した。

初回接種において、皮下接種の 7vPnCV-01 試験では筋肉内接種の海外臨床試験と比較し

て紅斑及び硬結の発現率が高く、圧痛の発現率は投与経路で差がないか又は皮下接種後で低かった。追加接種においても同様の傾向がみられた。一方、大腿部に筋肉内接種した乳幼児よりも三角筋に筋肉内接種した生後 24 ヶ月以上の小児¹¹で局所反応の発現率は高かったが、三角筋に筋肉内接種した成人（D118-P2 試験：参考資料）ではさらに高く、被験者の年齢が高いほど局所反応の発現率が高くなる傾向がみられたことから、接種部位の影響による発現率の上昇と判断することは困難であった。以上より、紅斑及び硬結の発現率が高かったことは皮下接種に起因すると考えられるが、7vPnCV-01 試験において、局所の有害事象は接種当日（0 日目）に 155/181 例（85.6%）が発現し、接種後 2 日目には 13/181 例（7.2%）となり、ほとんどが回復し、また潰瘍形成等重症化した例もなく、局所反応のため治験を中止した症例もなかったことから、本剤を上腕部に皮下接種することに安全性上の問題は無いと考える。

機構は、皮下接種で実施された 7vPnCV-01 試験における局所反応発現率は、海外臨床試験に比べて高い傾向はあったが、重篤な局所反応の発現は認められず、本剤は忍容可能であると判断した。しかし、製造販売後調査においては、本剤接種部位の反応について情報を収集する必要があると考える。

2) 全身反応

機構は、7vPnCV-01 試験では海外臨床試験に比べ全身の有害事象発現率が低い傾向にあったことについて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。7vPnCV-01 試験の全身の有害事象の発現率は、試験 D118-P3 を含む外国臨床試験全般と比較して低かった。本剤以外のワクチンを同時接種していない海外の Catch-up 接種試験（D118-P16CU、D118-P12CU 及び D118-P18 試験）においても発現率が全般に低いことは、全身の有害事象発現率の差が同時接種ワクチンに起因することを示唆するものとする。さらに、D118-P8 試験において、本剤、DTaP 及び HbOC の同時接種と比較し、本剤及び DTP-HbOC の同時接種による全身の有害事象発現率は高かった。また、D118-P3、D118-P8 及び D118-P809 試験において、接種回数に伴う発熱（ $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）の発現率の増加という全菌体百日せきワクチンの接種後に典型的な現象が、本剤及び DTP-Hib 同時接種群のみならず対照ワクチン（HBV）及び DTP-Hib 同時接種群でもみられた。以上より、7vPnCV-01 試験と比較して海外臨床試験における全身の有害事象発現率が高くなった原因として、同時接種ワクチン、特に全菌体百日せきワクチンの影響が考えられる。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験では同時接種ワクチンにより全身の有害事象発現率が高かったとの申請者の見解はある程度理解するが、本邦においても本剤と定期接種の DTP ワクチン等が同時接種されることが考えられる。7vPnCV-01 試験で認められた

11 筋肉内接種の部位として生後 12 ヶ月未満は大腿部、生後 12 ヶ月以降は三角筋部が推奨されていることによる（MMWR, 55: No.RR-15, 2006）。

全身の有害事象は、現在国内で使用されている種々のワクチンの全身反応（「予防接種後健康状況調査集計報告書」）を勘案すると発現率が高い傾向はあるものの、その多くは接種当日から 3 日後までに発現していること、また、全身の副反応については、初回から追加接種までの全体で、軽度の症例が 125/181 例（69.1%）、中等度は 16/181 例（8.8%）であり、高度の副反応とされたものは発熱（ $>39^{\circ}\text{C}$ ）の 1 例のみであったことから、忍容可能な範囲であると判断するが、他のワクチンとの同時接種を行った場合、本邦でも海外と同様に、全身の有害事象発現率が高くなる可能性があることから、製造販売後調査において同時接種した際の安全性に関する情報を適切に収集し評価する必要があると考える。

なお、本剤は、最新の PSUR の報告期間（2007 年 8 月 17 日～2008 年 8 月 16 日）において約 40×10^6 回分が出庫されており、当該期間中に自発的に報告された有害事象に占める重篤な有害事象の数は 2,175/6,268 件（30.7%）であった。死亡例は、乳幼児突然死症候群（SIDS）18 例、SIDS 疑い 1 例、それ以外の原因による死亡（致死的な薬剤無効例を除く）18 例で明らかに本剤との因果関係ありとされた症例はない。2000 年 2 月 17 日～2007 年 2 月 17 日の PSUR においても特段の違いは認められていない。SIDS については、16 万人の小児が参加して [REDACTED] で実施された大規模製造販売後臨床試験（0887X-100494 試験）において、本剤の導入後、死亡率の増加が観察されなかったとされている。また、2009 年 4 月 30 日までに医学的に確認され PSUR に集積された累積症例報告のうち、アジア地域からの症例報告は 344/14,471 例（2.4%）であり、有害事象は 620/36,215 件（1.7%）であったが、有害事象として発熱が最も多いこと等、アジア地域と全世界における有害事象の種類と分布は同様であった。

（4）効果不良例について

機構は、本剤の効果不良例について、定期的安全性報告（PSUR）等に基づいて考察すると共に、本剤の肺炎球菌感染症予防効果に対する申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。効果欠如について、「予防接種の効果不良」（本剤推奨接種スケジュールの最終接種後少なくとも 2 週間以後のワクチンで予防可能な疾患（肺炎球菌血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 又は 23F に起因する IPD）の発現）及び「薬効欠如」（本剤を接種された乳幼児又は小児に発現した「予防接種の効果不良」の定義に合致しない IPD）に分類した。本剤は 2009 年 1 月までに世界中で 225×10^6 接種回数分が出庫されており、米国における 2000 年 2 月 17 日の承認時から 2009 年 2 月 12 日までに計 742 件の効果欠如が報告され、そのうち 58 件が「予防接種の効果不良」であり、うち 4 件が死亡に至った。「薬効欠如」は 684 件報告されており、うち 62 件が死亡に至った。IPD 発症率は、米国の NCKP における調査（図 3、*Pediatr Infect Dis J.*, 26: 771-777, 2007）及び米国疾病管理予防センター（Center for Disease Control and Prevention : CDC）の年次疫学調査結果（Active Bacterial Core Surveillance、<http://www.cdc.gov/ncidod/DBMD/abcs/survreports.htm>）において、本剤導入後、著明に低下し、継続的に抑えられていることが示されており、「予防接種の効

果不良」が本剤を接種された集団に対する肺炎球菌感染症予防効果に及ぼす影響はほとんどないとする。また、5歳未満の小児において本剤導入後、IPD 発症率が一貫して低下しており、特に2歳未満の小児で最大の減少が認められたこと（*N Engl J Med.*, 348: 1737-1746, 2003）、さらに薬剤耐性肺炎球菌（*N Engl J Med.*, 354: 1455-1463, 2006）及び肺炎球菌性髄膜炎（*N Engl J Med.*, 360: 244-256, 2009）に対する予防効果が報告されている。

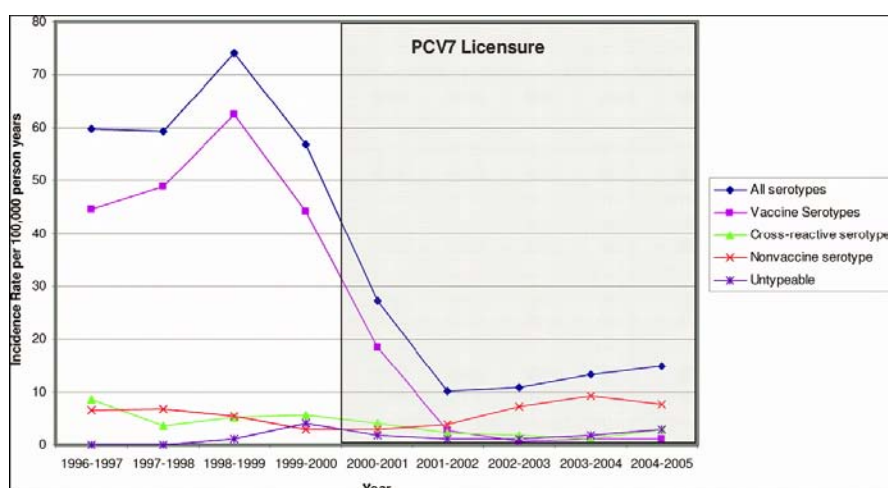


図3 IPD 発症率の推移：本剤導入前後の比較（米国 NCKP）

機構は、効果欠如例が認められるものの頻度は低いと考えられること、集団としては本剤の IPD に対する予防効果が認められるとの報告が得られていることから、本邦小児集団においても同様の傾向を示すことが期待できると考える。

(5) 臨床的位置付けについて

申請者は、既承認類薬と比較した本剤の特徴について以下のように説明した。

本邦ではキャリアたん白質を結合しない肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（23vPS）が承認されているが、23vPS は T 細胞免疫を惹起しないこと（*N Engl J Med.*, 345: 1042-1053, 2001、*Vaccine*, 16: 1396-1400, 1998）、成人では2回目の接種を実施しても抗体産生に対するブースター効果はほとんど得られないとの報告もあること（*Vaccine*, 22: 96-103, 2003、*Vaccine*, 25: 4029-4037, 2007）等から、乳幼児においてブースター効果を示すことは考えにくい。また、免疫系が未発達の乳幼児においてはポリサッカライドワクチンでは免疫原性に乏しく、23vPS に含有される莢膜ポリサッカライドの一部に対する免疫応答が、2歳未満の乳幼児において十分でないことが知られている。さらに、23vPS の安全性も確立していないことから、2歳未満の乳幼児は接種不适当者とされている。一方、本剤は国内及び海外臨床試験において、2歳未満の乳幼児を含む小児で T 細胞依存性の免疫応答を惹起し、ブースター効果を獲得することが確認されている。

また申請者は、本剤の臨床上的位置付けについて以下のように説明した。

本邦における肺炎球菌に関する疫学調査の結果、小児の化膿性髄膜炎由来の肺炎球菌に

において、7vPnC 血清型のカバー率は 76.1%であり、検出された全肺炎球菌のうち PISP 及び PRSP が占める割合は 86.2%であった (*Antimicrob Agents Chemother.*, 48: 1488-1494, 2004)。また、肺炎球菌に起因した中耳炎では、検出された全肺炎球菌のうち PISP 及び PRSP が占める割合は 49.0%であった (日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌, 14: 84-98)。近年実施された別の疫学調査では、小児の急性化膿性中耳炎及び敗血症における 7vPnC 血清型カバー率はそれぞれ 62.7%及び 75.4%であり、急性化膿性中耳炎での PISP 及び PRSP に対する 7vPnC 血清型カバー率はそれぞれ 80.2 及び 82.4%であった (感染症学雑誌, 81: 59-66, 2007、平成 17 年度厚生労働科学研究「新興・再興感染症研究事業」)。小児の肺炎球菌性疾患における 23vPS 血清型の正確なカバー率は求められていないことから、7vPnC 血清型カバー率との直接比較は難しいものの、本剤は 2 歳未満の乳幼児を含む小児に対して十分な免疫応答を惹起することが可能であり、23vPS に比べてより幅広い年齢層にわたり予防効果を期待できると考える。また本剤は、CDC の Advisory Committee of Immunization Practices 及び American Academy of Pediatrics のいずれにおいても、生後 23 ヶ月以下の全小児への接種及び基礎疾患等により肺炎球菌感染のリスクが高い生後 24~59 ヶ月の小児への接種が勧告されている (*MMWR Recomm Rep.*, 49: 1-35, 2000、*Red Book*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 532-536, 2006)。国際的な教科書でも同様に、小児における本剤の有用性について記載されている (*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed.等)。

機構は、IPD の重篤性、発症年齢並びに PISP 及び PRSP 等多剤耐性菌の増加を鑑みると、小児の肺炎球菌感染症においては、特に 2 歳未満や肺炎球菌感染のハイリスクと考えられる小児における予防が重要であると考ええる。一般小児では、肺炎球菌性 IPD 罹患率が同年代健康小児と比較して 2~3 倍高くなるとされる家庭外保育を受けている小児においても、保菌や肺炎球菌感染症の伝播を予防又は阻止するための抗菌剤投与療法を推奨できるとするデータは不十分であり、ワクチン接種の如何に関わらず IPD 患児への接触に対する抗菌剤予防投与は推奨されていない (*Red Book*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 535-537, 2006)。また、抗菌剤の濫用による多剤耐性菌の一層の増加とそれに伴う肺炎球菌感染症の難治化の進行の懸念があるため、広く肺炎球菌感染症を予防するためにはワクチン接種が重要となる。しかし、本邦の医療環境で 2 歳未満の乳幼児を適応とする肺炎球菌結合型ワクチンはないことから、本剤を導入する医療上の意義は高いと判断した。

(6) 効能・効果について

本剤の申請時の効能・効果は「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、肺炎、中耳炎の予防」であった。

機構は、WHO TRS において、IPD 予防と相関する血清中 IgG 抗体濃度の閾値は、肺炎球菌性 AOM 又は肺炎の予防効果には適用できないとされていることから、AOM 及び肺炎の予防効果と血清中 IgG 抗体濃度の関係、及び本邦における効能・効果として「肺炎、中耳

炎の予防」を設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。AOM 及び肺炎のような非侵襲性肺炎球菌性疾患については予防に関する血清学的な相関指標は明らかにされていない。粘膜表面での感染症である中耳炎に対する予防は、IgG 及び個体間で極めて変動が大きいと思われる局所の IgA 応答との間における複雑な相互作用によるものと考えられ、血清抗体と中耳炎に対する予防との関係を示すことは価値がないと一般的に考えられている。また肺炎についても、全身性及び局所の免疫応答の複雑な相互作用が予防に何らかの役割を担っていると考えられる。さらに肺炎球菌性肺炎の確定診断法が確立されていないため、ワクチン含有血清型に起因する肺炎球菌性肺炎に対する予防の血清学的相関性を確定することができない。しかし、本邦においては、IPD と同様に AOM 及び肺炎についても、本剤による予防の意義が高いと考え、効能・効果に両疾患の予防を加えることとした。

機構は以下のように考える。IPD 予防効果については、7vPnCV-01 試験の血清中 IgG 抗体濃度に関する検討結果から海外と同程度の本剤の有効性は期待できる。一方、AOM 及び肺炎の予防には局所の免疫反応が関与するため、IPD のように血清中 IgG 抗体濃度を指標として予防効果を検討することはできず、予防効果と相関する他の血清学的指標もないことから、血清中 IgG 抗体濃度のみが評価指標とされた 7vPnCV-01 試験を中心に評価を行うこと及び海外臨床試験（D118-P8 試験及び D118-P809 試験）を利用することにより、本剤の日本人小児における AOM 及び肺炎予防効果を適切に評価することは現時点では困難である。

以上を踏まえ、効能・効果は「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」とすることが適切と考える。

この機構の判断の妥当性については専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

1) 接種用量及び推奨接種スケジュールについて

申請時の用法・用量は海外と同様に設定されており、申請者は、当該用量設定の経緯について、以下のように説明した。

D92-P5 試験における免疫原性及び安全性結果から、糖鎖の種類にはポリサッカライド（血清型 18C はオリゴサッカライド）、糖鎖の量は各血清型について 2 μ g を選択した。また、免疫応答の用量反応パターンは全ての血清型でほぼ同様であり、ポリサッカライド 2 μ g を全血清型に適応できると推測されたことから、本剤において追加された血清型 4 及び 9V についてもポリサッカライド 2 μ g を選択した。なお、血清型 6B については、ウサギを用いた試験で OS 結合体 2 μ g では免疫原性が低いことを示唆する予備的結果が得られたため、4 μ g が選択された。

機構は、7vPnCV-01 試験及び海外臨床試験における本剤接種後の IgG 抗体濃度の相違を踏まえた上で、日本人における接種用量を海外と同様の用量とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。7vPnCV-01 試験の IgG 抗体の GMC は、D118-P3 試験をはじめとする各海外臨床試験よりも高値であり、定量的な違いがみられたと考えられる（表 26、27）。しかし、7vPnCV-01 試験及び D118-P3 試験で得られた免疫原性（IgG 抗体濃度）の推移（初回接種～追加接種）はいずれの血清型においても同様であり、さらに感染予防レベル（0.5µg/mL）以上であった被験者の割合についてもほぼ同様であったことから、海外と同じ用量とすることで良好な免疫防御を獲得でき、海外と同様の感染予防効果が本邦においても期待できると考える。また、7vPnCV-01 試験の安全性結果では、局所の有害事象の発現率が海外臨床試験よりも高かったが、接種を制限するような投与中止に至った等の有害事象はみられなかったことから、忍容性に問題はなかったと考える。以上より、日本人における本剤の接種用量を海外と同様の用量とすることは妥当と判断した。

表 26 初回接種前後の IgG 抗体濃度

試験		7vPnCV-01		D118-P3		D118-P8 (DTP-HbOC)		D118-P8 (DTaP+HbOC)		D118-P809	
測定時期		1 回目 接種前	3 回目 接種後	1 回目 接種前	3 回目 接種後	1 回目接 種前	3 回目 接種後	1 回目 接種前	3 回目 接種後	1 回目 接種前	3 回目 接種後
例数		167	167	90* ¹	90* ¹	86* ²	90* ³	32	30* ⁴	52	54
血清型	4	0.02	9.09	0.05	1.36	0.078	1.458	0.069	1.474	0.12	1.70
	6B	0.10	6.09	0.31	1.37	0.327	4.696	0.322	2.181	0.21	2.00
	9V	0.08	6.38	0.12	0.98	0.180	1.994	0.152	1.519	0.26	2.48
	14	0.13	14.75	0.18	3.48	0.198	4.606	0.301	5.052	0.29	6.28
	18C	0.05	7.65	0.09	1.24	0.146	2.160	0.176	2.235	0.16	3.55
	19F	0.14	9.05	0.28	3.45	0.374	1.394	0.487	1.540	0.42	3.28
	23F	0.09	4.41	0.11	1.80	0.174	1.848	0.201	1.478	0.19	2.51

GMC (µg/mL)、*1：血清型 14 は N=89、*2：血清型 4 及び 23F は N=87、血清型 6B は N=88、

*3：血清型 9V 及び 23F は N=91、血清型 6B は N=92、*4：血清型 9V 及び 23F は N=31、血清型 19F は N=29

表 27 追加接種前後の IgG 抗体濃度

試験		7vPnCV-01		D118-P3		D118-P8 (DTP-HbOC)		D118-P8 (DTaP+HbOC)		D118-P809	
測定時期		接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
例数		151	151	55* ¹	55* ¹	68* ²	68* ²	9	9	56	55
血清型	4	2.67	14.55	0.20	2.32	0.314	2.384	0.477	3.557	0.43	2.56
	6B	2.51	14.98	0.68	8.13	1.714	14.446	0.814	9.335	0.93	9.05
	9V	2.07	8.07	0.37	3.75	0.572	3.510	0.574	3.661	0.81	3.97
	14	7.75	27.67	1.77	9.33	1.451	6.521	2.070	3.791	2.65	10.82
	18C	1.68	10.85	0.22	3.01	0.496	3.431	0.472	4.122	0.89	6.51
	19F	2.50	10.24	0.76	4.50	0.550	2.067	0.423	3.621	0.86	4.96
	23F	1.55	11.30	0.35	5.11	0.435	3.820	0.377	4.099	0.79	6.25

GMC (µg/mL)、*1：血清型 14 は N=54、*2：血清型 19F は N=67

機構はさらに、GMC が安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。7vPnCV-01 試験における IgG 抗体濃度が、D118-P3 試験における IgG 抗体濃度の最高値と比べて高かった血清型の数（0、1～2、3～7）に応じ、被験者をそれぞれ低、中等度、高の 3 つの免疫応答集団に分類し、各集団の有害事象発現率を比較した。その結果、局所の有害事象発現率に、集団間で異なる傾向は認められなかった。接種後 4 日間に認められた主な全身の有害事象発現率については、一部の事象で高免疫応答集団において高い傾向がみられたものの、GMC の低い D118-P3 試験の有害事象発現率と比べると低かった（表 28）。

表 28 初回及び追加接種後 4 日間に主な全身の有害事象が報告された被験者 (IgG 抗体濃度別)

初回 (3 回目) 接種後					
	7vPnCV-01 試験				D118-P3 試験
	低* ¹	中等度* ¹	高* ¹	安全性集団* ²	
発熱 >39℃	0/51	0/62	2/54 (3.7)	3/174 (1.7)	2/93 (2.2)
発熱 ≥38℃	1/51 (2.0)	6/62 (9.7)	8/54 (14.8)	17/174 (9.8)	39/93 (41.9)
易刺激性	4/51 (7.8)	9/62 (14.5)	11/54 (20.4)	27/174 (15.5)	47/96 (49.0)
傾眠状態	3/51 (5.9)	10/62 (16.1)	13/54 (24.1)	28/174 (16.1)	33/96 (34.4)
追加接種後					
	7vPnCV-01 試験				D118-P3 試験
	低* ¹	中等度* ¹	高* ¹	安全性集団* ³	
発熱 >39℃	4/95 (4.2)	1/47 (2.1)	2/21 (9.5)	7/169 (4.1)	1/55 (1.8)
発熱 ≥38℃	7/95 (7.4)	7/47 (14.9)	4/21 (19.0)	20/169 (11.8)	14/55 (25.5)
易刺激性	9/95 (9.5)	7/47 (14.9)	8/21 (38.1)	24/169 (14.2)	23/58 (39.7)
傾眠状態	14/95 (14.7)	5/47 (10.6)	4/21 (19.0)	23/169 (13.6)	9/58 (15.5)

症例数 (%)

*1 : D118-P3 試験における IgG 抗体濃度の最高値と比較して、IgG 濃度の高い血清型数が 0、1～2、3～7 の被験者を、それぞれ低、中等度、高免疫応答集団とした

*2 : 3 回目接種後の安全性解析対象集団 (3 群の合計ではない)

*3 : 4 回目接種後の安全性解析対象集団 (3 群の合計ではない)

全身の有害事象のうち、副反応の発現率についても高免疫応答集団で高い傾向がみられたが (表 29)、全てにおいて回復が認められた。

表 29 初回及び追加接種後 4 日間に主な全身の副反応が報告された被験者 (IgG 抗体濃度別)

初回 (3 回目) 接種後					
	7vPnCV-01 試験				D118-P3 試験* ⁴
	低* ¹	中等度* ¹	高* ¹	安全性集団* ²	
発熱 >39℃	0/51	0/62	1/54 (1.9)	1/174 (0.6)	2/93 (2.2)
発熱 ≥38℃	1/51 (2.0)	5/62 (8.1)	6/54 (11.1)	13/174 (7.5)	39/93 (41.9)
易刺激性	4/51 (7.8)	8/62 (12.9)	10/54 (18.5)	24/174 (13.8)	47/96 (49.0)
傾眠状態	3/51 (5.9)	9/62 (14.5)	12/54 (22.2)	25/174 (14.4)	33/96 (34.4)
追加接種後					
	7vPnCV-01 試験				D118-P3 試験* ⁴
	低* ¹	中等度* ¹	高* ¹	安全性集団* ³	
発熱 >39℃	3/95 (3.2)	1/47 (2.1)	1/21 (4.8)	5/169 (3.0)	1/55 (1.8)
発熱 ≥38℃	5/95 (5.3)	5/47 (10.6)	3/21 (14.3)	14/169 (8.3)	14/55 (25.5)
易刺激性	8/95 (8.4)	4/47 (8.5)	7/21 (33.3)	19/169 (11.2)	23/58 (39.7)
傾眠状態	12/95 (12.6)	3/47 (6.4)	3/21 (14.3)	18/169 (10.7)	9/58 (15.5)

症例数 (%)

*1 : D118-P3 試験における IgG 抗体濃度の最高値と比較して、IgG 濃度の高い血清型数が 0、1～2、3～7 の被験者を、それぞれ低、中等度、高免疫応答集団とした

*2 : 3 回目接種後の安全性解析対象集団 (3 群の合計ではない)

*3 : 4 回目接種後の安全性解析対象集団 (3 群の合計ではない)

*4 : 本剤との因果関係を問わない全ての全身の有害事象の症例数

以上より、高免疫応答集団において全身の有害事象及び副反応の発現率が過剰に増加する傾向はみられず、7vPnCV-01 試験において GMC が高かったことは安全性の高リスクと関

連しないと考えられることから、日本人における本剤の忍容性は良好と判断している。

機構は以下のように考える。海外臨床試験においても試験間又は血清型により GMC にばらつきがみられ、7vPnCV-01 試験と海外臨床試験は接種経路等の試験デザインが異なることから、GMC を厳密に比較することは困難であるが、日本人において IgG 抗体濃度が高くなる可能性が示されており、7vPnCV-01 試験では、IgG 抗体濃度の高い集団において、全身の有害事象及び副反応の一部に発現率が上昇する傾向が認められたことから、国内で副反応が高くなる可能性は否定できない。しかしながら、7vPnCV-01 試験での有害事象の転帰は良好であり、また、これまで韓国、台湾、中国等のアジア地域を含めた 95 ヶ国での約 241×10^6 回分に及ぶ海外使用実績があり、PSUR においてアジア地域から報告された有害事象数は 1.7% (620/36,215 件) で、有害事象の種類と分布は全世界で報告されたものと同様であった。また、海外臨床試験 (D118-P7 試験) と同様に、本邦において他のワクチンと同時接種することにより本剤の GMC が低下する可能性が考えられる (「(8) 他のワクチンとの同時接種」参照) こと、7vPnCV-01 試験の血清型 6B の初回及び追加接種前後の GMC は D118-P8 試験と同程度であることから、本邦での用量又は投与回数を減らすことにより、海外臨床試験等で確認され長年の海外使用実績で得られている有効性と同程度の有効性が得られない可能性が考えられる。以上より、機構は、本邦においては、製造販売後の安全性情報を適切に収集・確認することを前提に、海外と同じ用法・用量を設定することが妥当であると判断した。

この機構の判断の妥当性については専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 筋肉内接種について

申請者は、筋肉内接種の安全性について、海外臨床試験で日本人に本剤を筋肉内接種した例はないが、2009 年 4 月 30 日 (最初の承認から同時点までに本剤は 95 ヶ国で約 241.3×10^6 回分が出庫されている) までの自社の Global Safety Surveillance and Epidemiology の Safety Surveillance System データベース¹²からは、大腿四頭筋萎縮等の筋肉内接種によると考えられる不可逆的な重大な事象は認められていない旨を説明している。

機構は、筋肉内接種により、安全性について大腿四頭筋萎縮等の懸念される事項はこれまでに報告されておらず、また局所の有害事象発現率は皮下接種よりも低い可能性が考えられるものの (「(3) 安全性について」参照)、日本人において本剤を筋肉内接種した経験はないこと、7vPnCV-01 試験及び海外臨床試験の結果から投与経路が免疫応答に影響する可能性を否定できないこと、国内の臨床現場では、一般に小児に対しては筋肉内注射が頻用されておらず、上腕部への皮下接種が主体になると考えられることから、本剤の筋肉内接種は積極的に推奨されるものではないと考える。筋肉内接種の取り扱いについては、専門

12 消費者、医療従事者、規制当局及びライセンスパートナーにより報告された製造販売時の有害事象情報、自社製品の重篤な有害事象の文献報告並びに申請者が実施している製造販売後臨床試験を含む臨床試験での治験実施医療機関からの重篤な有害事象報告が、因果関係の有無にかかわらず含まれる。

協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

3) 接種もれ者に対する接種（Catch-up 接種）について

機構は、日本人における接種もれ者の用量を海外と同様の用量とした理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。生後7ヶ月以上の接種もれ者に対する有効性について、海外臨床試験（D118-P16CU 試験）において、本剤の Catch-up スケジュールによって、本剤に含まれる血清型に対し、D118-P8 試験における生後2、4、6ヶ月の初回接種に匹敵する免疫応答が誘導されており、Catch-up スケジュールの用法・用量の妥当性を確認した。日本人において生後7ヶ月以上で未接種の小児に本剤を接種した経験はないが、7vPnCV-01 試験及び D118-P3 試験の比較において、初回及び追加接種後に 0.35 又は 0.5µg/mL に達した被験者の割合は同程度であったことから、日本人における接種もれ者に対する接種においても同様の免疫応答が期待できると判断し、海外と同じ用法・用量を設定した。

機構は、D118-P16CU 試験及び D118-P18 試験の結果から、提示された接種もれ者に対する接種スケジュールに特段の問題はないと考えるが、接種もれ者に対応する年齢層の日本人において免疫原性は確認されていないことから、用法・用量として規定するのではなく、用法及び用量に関連する接種上の注意として情報提供することが適切と考える。

(8) 他のワクチンとの同時接種について

機構は、臨床現場では本剤と他のワクチンとの同時接種が想定されるが、海外臨床試験（D118-P7 試験、D118-P503 試験）では同時接種した他のワクチン抗原に対する抗体価が、同時接種しない場合と比較して低下する傾向があることから（表 30）、本邦において本剤と同時接種されるワクチンの免疫原性について説明するよう申請者に求めた。

表 30 初回又は追加接種後の DTaP に対する抗体価（GMT）

	初回接種				追加接種	
	D118-P12		D118-P503*1		D118-P7	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	MnCC 群
例数	208*2	66*3	83	75	47	26
ジフテリア抗原（IU/mL）	0.88	0.80	1.150	0.611	2.00	3.15
破傷風抗原（IU/mL）	3.45	4.14	3.786	4.436	14.37	18.80
百日せき FHA（EU/mL）	43.77	46.70	60.607	67.470	28.97	48.20
百日せき Fim2（EU/mL）	3.29	4.17	—	—	5.21	3.79
百日せき毒素（EU/mL）	19.05	17.83	37.830	44.275	68.59	121.15
百日せきパータクトン（EU/mL）	40.11	50.93	138.538	236.324	84.44	83.02

*1：解析対象集団が規定されていなかったが PPS の結果を記載（ITT でも同様の結果が得られた）

*2：ジフテリア抗原 N=211、破傷風抗原 N=214、百日せき Fim2 N=206、百日せきパータクトン N=209

*3：破傷風抗原 N=67、百日せき Fim2 N=64

申請者は以下のように回答した。本剤の海外臨床試験で同時接種が行われた他の小児ワクチン（表 31）のうち、本邦において承認されている小児ワクチンは、ジフテリア・百日せき・破傷風混合ワクチン（DTaP に相当）、OPV、麻しん・風しん混合ワクチン、おたふくかぜワクチン（試験では MMR として接種）、HBV、弱毒生水痘ワクチン及びヘモフィル

ス b 型ワクチン（Hib）である。これらのいずれのワクチンも本剤との同時接種が行われる可能性がある。

表 31 本剤と他の小児ワクチンとの同時接種ワクチンを評価した試験

同時接種ワクチン	接種時期	試験	評価時期	被験者数
DTaP+HbOC (ACEL-IMUNE [®] 、 HibTITER [®])	2、4、6 ヶ月	D118-P12	生後 7 ヶ月	本剤群：計 214
	12～15 ヶ月 (DTP-HbOC 既接種)	D118-P7	接種 1 ヶ月後	本剤群：47
DTaP-PRP-T-IPV	3、4、5 ヶ月	D118-P503	生後 6 ヶ月	本剤群：83
OPV (Orimune [®])	2、4、6 ヶ月	D118-P7	生後 7 ヶ月	本剤群：146
MMR (M-M-R [®] II)	12～15 ヶ月	D118-P3	接種 1 ヶ月後	本剤群：27
HBV (Recombivax HB [®])	2、4、6 ヶ月	D118-P7	生後 7 ヶ月	本剤群：81
HBV (Engerix-B [®])	0～2 週、2、6 ヶ月	D118-P16	生後 7 ヶ月	本剤群：約 150/ロット (3 ロット)
水痘ワクチン	12～15 ヶ月	0887X-100495 (製造販売後)	接種 6 週間後	本剤群：329

D118-P503 試験（DTaP-PRP-T-IPV を同時接種）においては、百日せきワクチンの成分であるパータクチンに対する抗体の GMC は本剤群の方が対照群に比べて低く、規定の抗体レベルに達した被験者の割合は対照群で高かった。しかし、初回接種前後において抗体の GMC は 28 倍上昇しており、同時接種を行った場合でもパータクチンに対する免疫応答が生じたことを示していると考ええる。D118-P7 試験においては、ジフテリア抗原、PT 抗原及び FHA 抗原いずれの抗原についても抗体濃度が基準値に達した被験者の割合に差異は認められなかったこと（表 30）から、これらの抗原に対する本剤群の GMC が対照群に比べて低かったことの臨床的意義は小さいと考える。また、本剤の同時接種時に免疫応答が低下する抗原は試験間で一貫しなかった。DTaP 以外のワクチンに関しては、HbOC（機構注：日本では未承認のインフルエンザ菌 b 型莢膜多糖体-CRM₁₉₇ 結合型ワクチン）を除き免疫応答に大きな差異は認められなかった。以上より、欧米において本剤と他の小児ワクチンとの同時接種は制限されていない。

機構は以下のように考える。海外臨床試験で同時接種された DTaP ワクチンは国内で使用されている DTaP ワクチンとは、抗原の種類や製造方法、抗原量又は力価、アジュバント量等が異なっており、提出された資料及び回答からは、本剤を国内既承認 DTaP ワクチンと同時接種した場合の影響を類推することは困難である。また、DTaP に含まれる抗原だけでなく、本剤の IgG 抗体濃度が同時接種ワクチンにより低下する可能性もある（表 32）。今後、本邦において、本剤の接種時期と同時期に接種されるワクチンが増える可能性が考えられることから、本剤と他のワクチンとの同時接種を不可とする必要はないものの、本剤と国内既承認ワクチン、少なくとも定期接種ワクチンを同時接種した際の影響について、製造販売後に臨床試験を実施し検討する必要があると考える（「(10) 製造販売後調査等について」参照）。

表 32 7vPnC 血清型に対する IgG 抗体濃度への同時接種ワクチンの影響 (D118-P7 試験)

血清型	GMC (μg/mL)			
	本剤+DTaP+HbOC		本剤	
	接種前 N=47	接種後 N=47	接種前 N=40* ¹	接種後 N=40* ²
4	0.226	1.608	0.245	1.956
6B	0.648	7.250	0.800	11.834
9V	0.415	2.827	0.369	3.590
14	1.917	8.820	1.976	12.782
18C	0.316	2.892	0.344	2.966
19F	0.502	2.811	0.631	3.275
23F	0.487	4.114	0.542	6.753

*1 : 血清型 6B、9V、19F 及び 23F は N=39、血清型 18C は N=38

*2 : 血清型 6B、9V 及び 18C は N=39

(9) mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について

機構は、mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について、臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。北米で実施された、pCRM₁₉₇-7vPnC を用いた製造販売後臨床試験 (0887X-100990 試験) 及び mCRM₁₉₇-7vPnC を用いた臨床試験 (D118-P3 試験) において、GMC は 0887X-100990 試験で血清型 19F がやや低かったことを除き、血清型 23F は同程度、その他の血清型では 0887X-100990 試験の方が約 2~3 倍高く、また、抗体濃度が 0.15、0.35、0.5μg/mL 以上に達した被験者の割合は両試験で同程度であった。台湾で実施された pCRM₁₉₇-7vPnC を用いた製造販売後臨床試験 (0887X-100173 試験) においても 0887X-100990 試験と同様の免疫原性が得られた。安全性については pCRM₁₉₇-7vPnC でも良好な忍容性が示された。なお、米国では 2000~2007 年に pCRM₁₉₇-7vPnC (出荷年: 2000~2001、2004~2007 年)、mCRM₁₉₇-7vPnC (同: 2001~2007 年)、hCRM₁₉₇-7vPnC (pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤、同: 2001~2007 年) が販売されており、CDC による年次疫学調査結果及び NCKP の医療機関で実施した調査では、CRM₁₉₇ の種類によらず 2000 年の導入以降、IPD 発症率が低下している。これらの各製剤の製造販売状況と IPD 発症率の推移の対比から、mCRM₁₉₇-7vPnC、pCRM₁₉₇-7vPnC 又は hCRM₁₉₇-7vPnC より予防効果は同等であると考ええる。また、申請者の Safety Surveillance System における 2000~2007 年の有害事象自発報告について、有害事象が CRM₁₉₇ の種類により変化する傾向は認められなかった。

機構は以下のように考える。品質に関する検討により pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ は同等/同質であること (「2. 品質に関する資料<機構における審査の概略> (1) pCRM₁₉₇ 及び mCRM₁₉₇ の同等性/同質性」参照)、また、0887X-100990 試験及び台湾で実施された 0887X-100173 試験において pCRM₁₉₇-7vPnC によって予防に必要と考えられる抗体産生が誘導されることは確認されている。しかし、非臨床試験のサル免疫原性試験では、個体間のばらつきが大きいものの、血清型によっては pCRM₁₉₇-7vPnC 群で免疫応答の低い傾向がみられているため (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<機構における審査の概略>」参照)、他のワクチンとの同時接種を検討する製販後臨床試験を実施する際には pCRM₁₉₇-7vPnC を

用い、その免疫原性を確認する必要があると考える（「(10) 製造販売後調査等について」参照）。

(10) 製造販売後調査等について

機構は、「(8) 他のワクチンとの同時接種について」、「(9) mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について」に記載したとおり、他のワクチンの同時接種による本剤及び同時接種したワクチンの免疫原性への影響及び pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性を確認するために、製造販売後に臨床試験を実施する必要があると判断している。

申請者は、提出した資料において、本剤の使用実態下での有害事象の発現状況の把握及び安全性等に影響を与えられとされる要因の検討を目的として、本剤の皮下投与における注射部位局所反応を重点調査項目とし、3,000 回接種（症例数：750 例以上）を対象とした製造販売後調査等基本計画（特定使用成績調査）を示している。

機構は、申請者の示した計画では追加接種まで含めた安全性情報の収集が担保されないこと、また、副反応の発現頻度の評価は接種回数ではなく接種例数を母数とする必要があると考え、申請者に製造販売後販売後に検討すべき情報の内容を整理した上で、調査例数を再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。日本国内の臨床試験において発現した頻度1%未満の副反応は「血管神経性浮腫」、「呼吸困難」及び「運動を妨害する注射部位疼痛・圧痛」（いずれも0.553%（1/181例））であった。海外からの報告では、「重要な特定されたリスク」と「重要な潜在的リスク」に該当する副反応の発現頻度について「国内未発売である6価ワクチンと併用した場合の一過性かつ大多数が軽度又は中等度の発熱反応（39℃未満）」以外は、0.01%未満と極めて低かった。これらの状況より、本調査では日本国内臨床試験のデータに基づいて予定症例数を設定することとした。全期間の脱落率を25%と想定した場合、0.553%の頻度で発現する有害事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出するためには720例以上の登録症例が必要である。したがって、製造販売後の使用成績調査においては、登録予定症例数を750例とし、登録症例について全ての接種回の情報を可能な限り収集することとする。本調査により、使用実態の把握（DTaP、Hib等他のワクチンとの同時接種）、有害事象発生状況の把握（国内臨床試験で発生頻度の低かった副反応、未知の有害事象、接種回数毎の副反応発現頻度、程度、発現時期）、安全性に影響を及ぼす要因の検討（腎又は肝機能障害、心臓血管系疾患、同時接種ワクチン等）が可能であると考え。

機構は、本邦において有害事象又は副反応の発現率が高くなる可能性が示唆されていることから（「(3) 安全性について」、「(7) 用法・用量について」参照）、本剤接種時の局所反応及び全身反応について、また、DTaP 等、他のワクチンとの同時接種の状況及び同時接種を行った際の安全性（全身反応）について重点的に情報収集し、本剤の安全性を確認する必要があると考える。

製造販売後調査等の計画については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

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の結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施された。一部の治験実施医療機関において症例報告書と原資料に不整合（同意取得日）が認められたが、治験依頼者はモニタリングにおいて当該事項を把握し、了承していたことから、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料及び回答に基づき審査を行った結果、本剤は国内において肺炎球菌による IPD の予防効果が期待できると判断する。安全性については承認を不可とする重大な問題はないと判断するものの、本邦では海外より有害事象・副反応が高くなる可能性が示唆されていることから、製造販売後調査において安全性情報を適切に収集・評価する必要があると考える。また、本剤は DTaP ワクチン等と同時接種されることが想定されるため、同時接種ワクチンによる本剤への有効性及び安全性への影響並びに本剤による同時接種ワクチンの有効性及び安全性への影響を検討する製造販売後臨床試験を実施し、その試験において、pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性を併せて確認する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題ないと判断できる場合には、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 11 日

I. 品目の概要

〔販 売 名〕 プレベナー水性懸濁皮下注
〔一 般 名〕 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）
〔申 請 者〕 ワイス株式会社
〔申請年月日〕 平成 19 年 9 月 26 日（製造販売承認申請）

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要及び専門協議後に提出された資料に関する審査の概要を下記に記す。

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、平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号「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」の規定により、指名した。

(1) 品質について

1) 製剤の有効期間について

本邦において製造販売予定の製剤は、各血清型のポリサッカライド-pCRM₁₉₇ 結合体より調製された最終バルク (pCRM₁₉₇-FB) が、Wyeth 社の施設 () 又は 社の施設 () において、天然ゴム非配合の部材（チップキャップ及びプランジャーゴム栓）を使用したシリンジに充填されたものである。現在、長期保存試験を実施中であり、これまでに 及び における試験成績が、それぞれ 12 ヶ月及び 9 ヶ月まで追加提出された。

申請者は、各血清型のポリサッカライド-mCRM₁₉₇ 結合体より調製された最終バルク (mCRM₁₉₇-FB) を充填した製剤の長期保存試験成績から、充填施設及びシリンジ部材の違いが安定性に影響しないと考え、pCRM₁₉₇-FB を において部材変更前（天然ゴム配合）のシリンジに充填した製剤の長期保存試験成績に基づき、製造販売予定の製剤の有効期間を ヶ月と設定している（審査報告（1）「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（2）製剤、4）安定性」参照）。

機構は、部材変更後のシリンジを用いた長期間の安定性試験成績は mCRM₁₉₇-FB を充填した製剤のみで得られており、製造販売予定の製剤の長期の安定性を担保するデータは十分ではないため、本剤の有効期間は現在実施中の長期保存試験成績に基づいて設定することが適切であると考え。充填施設により長期保存試験成績の得られた期間が異なることについては、9 ヶ月までの長期保存試験成績において両施設で充填した製剤に特段差異は認

められていないことから ■■■■ の試験成績に基づいて 12 ヶ月の有効期間を設定することは可能と考えた。

以上より、機構は、現時点での製剤の有効期間は 12 ヶ月とすることが妥当と考える。実施中の ■■■■ の長期保存試験については、今後得られる成績に異常がみられた場合は速やかに報告し、適切な措置を講ずるよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応すると回答した。

(2) 有効性について

機構は、侵襲性肺炎球菌性疾患（Invasive Pneumococcal Disease：IPD）については、予防効果に相関するとされている血清中 IgG 抗体濃度の閾値 0.35µg/mL（WHO Technical Report Series, No.927, 2005：以下、WHO TRS）に達した被験者の割合が、7vPnCV-01 試験において初回接種後：97.0～100%、追加接種後：98.0～100%であり、IPD の予防効果を検証した海外臨床試験等における免疫原性と比べて特段の違いが認められないこと、幾何平均抗体濃度（GMC）は海外臨床試験を上回っていたことから、本邦においても IPD に対する予防効果が期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 安全性について

機構は、本剤接種による局所反応及び全身反応は忍容可能であるが、製造販売後調査等においては、ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）混合ワクチン（DTaP）を同時接種した場合の全身反応も含め、さらに情報を収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、審査報告（1）における「全身の有害事象は、現在国内で使用されている種々のワクチンの全身反応（「予防接種後健康状況調査集計報告書」）を勘案すると発現率が高い傾向はある（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料＜機構における審査の概略＞（3）安全性について、2）全身反応」参照）との記載については、その根拠をより具体的に記載する必要があるとの意見が出された。

機構は、当該記載について、有害事象の収集方法や評価期間が同一ではなく、かつ調査項目が限定されていることから、7vPnCV-01 試験と予防接種後健康状況調査集計報告書（以下、調査集計報告書）の情報を厳密に比較することは困難であるものの、本剤の局所の有害事象、発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）及び嘔吐（局所反応：初回接種 81.0～84.0%、追加接種 78.7%、発熱（治験責任医師の判断により「発熱」と判断された症例及び 38°C 以上の症例）：初回接種 36.5～38.5%及び 17.7～22.0%、追加接種 46.7%及び 29.6%、嘔吐：初回接種 8.3～9.6%、追加接種 7.7%；審査報告（1）「4. 臨床に関する資料＜提出された資料の概略＞表 7、8 及び 9」参照）については、調査集計報告書に記載されている DTaP 接種後 28 日間の有害事象（局所反応：初回接種 9.0～18.7%、追加接種 32.5%、発熱（ 37.5°C 以上 38.5°C 未満及び 38.5°C 以上）：初回接種 2.3～2.9%及び 3.4～5.8%、追加接種 3.4%及び 6.9%、嘔吐：初回接

種 1.9～2.4%、追加接種 3.6%)⁶等、既承認の小児用ワクチンと比較して、発現率が高い傾向が示されていると考える。

また、本剤の安全性に関して、審査報告（1）では有害事象を中心に論じたが、副反応についても再度考察するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外臨床試験の「局所の有害事象」及び「全身の有害事象」については、全事象をワクチン接種との関連があるものとして集計しており、因果関係の評価は実施していない。また、「その他の有害事象」については、評価資料とした海外臨床試験全般において中耳炎、上気道感染、外傷、ウイルス症候群、胃腸炎、熱性疾患、気管支炎等の発現率が高く、「その他の有害事象」のうち異常号泣、熱性疾患、過敏児、熱性痙攣発作、発熱、激越等が副反応とされている。海外臨床試験における副反応のうち、D118-P8 試験の本剤群において、各回接種後 30 日間に ER 受診に至った副反応は、熱性疾患 15 件、過敏児 4 件、熱性痙攣発作 2 件、上気道感染 1 件、敗血症 1 件であった。対照群との比較では、接種後 3 日間、14 日間又は 30 日間のいずれかで本剤群の ER 受診頻度が高かった事象は、息こらえ、尿路感染、中毒/摂取、外傷及びクルーズであったが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

機構は、副反応についても忍容可能な範囲であると判断するが、本邦において有害事象又は副反応の発現率が高くなる可能性が示唆されており、本剤と同時期に接種されうるワクチンを同時接種した際の影響等は確認されていないことから、製造販売後調査等において適切に情報を収集し、評価する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、IPD については予防効果が期待できるものの、急性中耳炎（AOM）及び肺炎については、予防効果に相関する血清学的な指標が確立していないこと等から、提出された資料より、本邦における AOM の予防効果を適切に評価することは困難であると考えた。また、肺炎については、D118-P8 試験において開鍵前又は後のどの時点かは不明であるが、胸部レントゲン写真の評価基準が変更される等、適切な評価がなされたとは言い難い。したがって、効能・効果は「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」とすることが適切と判断した。

専門協議において、海外臨床試験及び海外文献からは本剤による AOM の予防効果は低いとの意見、国内外におけるワクチンに含有される各血清型の分布（全血清型に占める割合）の違いから、本邦において D118-P809 試験と同程度の AOM の予防効果が得られるかは不明であるとの意見、肺炎については起炎菌を確定することが困難であり、本剤の肺炎球菌性肺炎に対する明確な予防効果は十分に示されていないとの意見が出され、以上の機構の判断は専門委員から支持された。一方、AOM 及び肺炎について、国内臨床試験では検討され

⁶ 平成 19 年度後期の調査集計報告書：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/txt/s0401-2.txt>（最終アクセス日：2009 年 7 月 21 日）

ていないものの、海外臨床試験及び海外文献からは、本剤に一定の予防効果があると考えられること、本剤の AOM 及び肺炎に対する予防効果は血中の IgG 抗体が感染局所に移行することによるものと考えられることから、本邦においてもある程度の AOM 及び肺炎の予防効果が期待できるとの意見も出され、最終的に AOM 及び肺炎に対する予防効果が海外では示唆されていることについて情報提供を行うことも重要とされた。

機構は、①WHO TRS において、血中 IgG 抗体濃度の閾値（0.35µg/mL）は、AOM 及び肺炎には適用することができないとされており、血中 IgG 抗体濃度に基づいて、本邦における AOM 及び肺炎に対する本剤の予防効果を評価するのは困難であること、②国内外のワクチン含有血清型の分布の違いから、D118-P809 試験における本剤の AOM に対する予防効果が国内でも同様であるか明確でないこと、③肺炎については、D118-P8 試験において開鍵前又は後のどの時点かは不明であるが、胸部レントゲン写真の評価基準が変更される等、適切な評価がなされたとは言い難いこと、④本邦ではワクチン含有血清型肺炎球菌に起因する AOM 及び肺炎の予防効果は確認されていないことから、今回の申請データパッケージでは効能・効果に AOM 及び肺炎を加えることは適切でないと考える。しかしながら、機構は、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）といった多剤耐性菌の増加等により、IPD 以外の肺炎球菌感染症についてもワクチンによる予防が期待される可能性を踏まえ、添付文書において、AOM に対する本剤の予防効果を検討した海外臨床試験成績の情報を提供することは可能と考える。なお、肺炎については、海外においても適切な評価により有効性が確認されたとは言い難いことから、当該成績を情報提供することは適切ではないと判断した。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び情報提供の方法について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

効能・効果は「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」とする。AOM 及び肺炎については、添付文書の【接種上の注意】（その他の注意）において「本邦ではワクチン含有血清型肺炎球菌に起因する中耳炎及び肺炎の予防効果は確認されていない」旨を記載し、【臨床成績】において全ての AOM に対する本剤の有効性も含め AOM に関する情報を提供する。

機構は、以上の回答を了承した。

(5) 用法・用量について

製造販売後の安全性情報を適切に収集・確認することを前提に、海外と同じ接種用量・標準接種スケジュールを設定することが妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、接種漏れ者に対する接種スケジュールを添付文書の＜用法・用量に関連する接種上の注意＞に記載することについても専門委員より支持された。

接種経路については、筋肉内接種に起因する大腿四頭筋拘縮症等の有害事象は、これまでの海外での本剤使用においては報告されておらず、また、筋肉内接種による局所の有害事象発現率は皮下接種と比べて低い可能性が考えられるものの、本剤を日本人に筋肉内接種した経験がないこと、国内及び海外臨床試験の結果からは投与経路が免疫応答に影響を及ぼす可能性を否定することはできないこと、国内の臨床現場では上腕部への皮下接種が主体になると考えられることから、機構は、本剤の筋肉内接種は積極的に推奨されるものではなく、医師が必要と判断した場合に筋肉内接種することが可能である旨を添付文書において情報提供することが適切と考え、専門協議において議論を行った。

これらの機構の判断について、専門委員から支持する意見が出された一方で、本邦において、ワクチンは専ら皮下接種であり、本剤で筋肉内接種を可能とすることにより、本剤と他のワクチンを同時接種する際に臨床現場が混乱する可能性があるとの意見、本邦では本剤を筋肉内接種した際の有効性及び安全性の情報が得られていないことから、本邦では接種経路を皮下接種に限定することが適切と考えたとの意見が出された。

なお、今後、本邦でも海外と同様に、不活化ワクチンの筋肉内接種を導入する方向で検討すべきであり、定期接種ワクチンも含め、公的な研究等により皮下接種及び筋肉内接種の有効性及び安全性が比較可能なデータを収集することも考えられるとの意見も出された。

機構は、これらの議論を踏まえ、国内臨床試験では、国内のワクチン接種経路の実態に鑑みて皮下接種で実施され、日本人に筋肉内接種した際の有効性及び安全性は確認されていないこと、接種経路が皮下接種のみであっても本剤の接種に支障を来すとは考えにくいことから、添付文書において筋肉内接種に関する情報提供を行う必要はないと判断した。

以上より、機構は、申請者に用法・用量についての検討を求め、以下のように変更された。

<用法・用量>

- ◎ 初回接種：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。
- ◎ 追加接種：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。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

1. 接種対象者・接種間隔

本剤の接種は2ヶ月齢以上9歳未満の間にある者に行う。標準として2ヶ月齢以上7ヶ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12ヶ月齢未満までに完了すること。追加接種は、標準として12～15ヶ月齢の間に行うこと。

また、接種漏れ者に対しては下記の接種間隔で本剤の接種を行うことができる。

7ヶ月齢以上12ヶ月齢未満（接種漏れ者）

- ・ 初回接種：1回 0.5mL ずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・ 追加接種：1回 0.5mL ずつを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12ヶ月齢後、皮下に注射する。

12ヶ月齢以上24ヶ月齢未満（接種漏れ者）

- ・ 1回 0.5mL ずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24ヶ月齢以上9歳未満（接種漏れ者）

- ・ 1回 0.5mL を皮下に注射する。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

(6) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後臨床試験について

機構は、海外臨床試験の結果からDTaPワクチンと本剤の同時接種により、両者の抗原抗体応答が減弱する可能性が示唆されていること及び本剤の製造販売後はDTaPワクチンとの同時接種が想定されることから、本剤及びDTaPを同時接種した場合の、本剤及びDTaPの免疫原性に対する影響を確認する製造販売後臨床試験の実施が必要であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。専門協議では、DTaP単独接種群並びにDTaP及び本剤の同時接種群の2群で臨床試験を行うとの申請者案について、本剤単独接種群を含めた3群とすることで、有効性及び安全性をよりの確に比較することができるとの意見が出された。一方で、本剤単独接種群を設定することによりDTaPの接種時期を遅らせることは倫理的に困難であるとの意見も出された。また、臨床現場では、追加接種時もDTaPと本剤が同時接種されることが多いと考えられるため、製造販売後臨床試験では、DTaP及び本剤同時接種群の初回接種時のみではなく、追加接種時においても本剤とDTaPを同時接種することが望ましいとの意見が出された。

また、申請者の提示した製造販売後臨床試験計画案では、DTaP単独接種群の被験者に当該試験終了まで本剤が接種されないことから、DTaP単独接種群の初回接種後に接種漏れ者に対するスケジュールで本剤を接種することとした機構の提案は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に製造販売後臨床試験計画の再検討を求め、申請者は以下のように回答した。

追加接種時において、本剤及びDTaPを同時接種する小児の割合を正確に予測することは難しいが、DTaPの添付文書では、追加接種を「初回免疫後6ヶ月以上の間隔において」行

うことができるとされており、小児期ワクチンが増えつつある中で、今後同時接種の機会は増加すると考えられることから、本製造販売後臨床試験において、追加接種時についても本剤及びDTaPの同時接種の影響を検討することとした。DTaP単独接種群においては、DTaP初回接種終了後に本剤のCatch-up接種を行う。

機構は、以上の回答を了承した。製造販売後臨床試験の骨子は以下のとおりである。

<製造販売後臨床試験計画案の骨子>

目的：主要目的として、初回接種後1ヶ月時における、DTaPに含まれる各抗原に対する免疫応答のDTaP+本剤同時接種群とDTaP単独接種群の類似性及び本剤に含まれる各血清型に対する免疫応答を検討する。安全性については、DTaP+本剤同時接種時の忍容性を検討する。

対象：生後満3～6ヶ月の健康乳幼児

接種群：本剤とDTaPの同時接種群、DTaP単独接種群

目標被験者数：各群155例（計310例）

試験デザイン：多施設共同無作為化非盲検比較試験

試験期間：25ヶ月間（2010年後半開始予定）

2) 製造販売後調査等基本計画について

申請者は、特定使用成績調査として、2ヶ月齢から9歳までの小児を対象とし、登録予定例数750例の全ての接種回の情報を可能な限り収集することとし、本剤の使用実態の把握、有害事象発現状況の把握、安全性に影響を及ぼす要因の検討を行うことを計画している。重点調査項目としては、本剤の皮下投与における注射部位局所反応を設定している。

機構は、製造販売後はDTaPと同時接種されることが多いと予想されること、臨床試験成績からは日本人においてIgG抗体濃度が高い傾向があり、有害事象の発現率が海外臨床試験及び海外の製造販売後に得られた安全性情報より高くなる可能性も否定できないことから、局所のみではなく全身の有害事象について、また、他のワクチンとの同時接種の状況及び同時接種を行った際の局所及び全身の有害事象について重点的に情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。以上を踏まえ、機構は、発熱等の全身反応の集積も含め製造販売後調査の重点調査項目及び登録予定例数の再検討を申請者に求めた。

申請者は、DTaP、Hib等、他のワクチンとの同時接種について使用実態を把握するとともに、重点調査項目として、注射部位局所反応及び同時接種ワクチン別の全身反応（特に39℃以上の発熱）を設定し、登録予定例数を1000例とすると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) mCRM₁₉₇-7vPnC と pCRM₁₉₇-7vPnC の同等性/同質性について

国内臨床試験及び多くの海外臨床試験では mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (mCRM₁₉₇-7vPnC) が使用されたが、本邦では pCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (pCRM₁₉₇-7vPnC) が販売される予定である。機構は、品質に関する検討からは mCRM₁₉₇ 及び pCRM₁₉₇ 並びに mCRM₁₉₇-7vPnC 及び pCRM₁₉₇-7vPnC に大きな差異はないと判断されること、海外の製造販売後臨床試験成績では pCRM₁₉₇-7vPnC の接種により IPD の予防に必要な抗体産生が誘導されていること、また、海外の使用実績から pCRM₁₉₇-7vPnC の有効性及び安全性について懸念される事項は生じていないことから、pCRM₁₉₇-7vPnC を承認して差し支えないと考えるものの、サルを用いた非臨床試験では mCRM₁₉₇ と比較して pCRM₁₉₇ で免疫応答が減弱する傾向がみられたため、製造販売後臨床試験において pCRM₁₉₇-7vPnC の免疫原性を併せて確認する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、製造販売後臨床試験においては pCRM₁₉₇-7vPnC を用い、その免疫原性を確認することを申請者に求め、申請者は、製造販売後臨床試験において pCRM₁₉₇-7vPnC を使用し、初回接種及び追加接種 1 ヶ月後における 7vPnC 含有血清型に対する免疫応答 (IgG 抗体濃度) を測定すると回答した。

機構は申請者の回答を了承した。

(8) 本剤の販売名について

機構は、平成 12 年 9 月 19 日医薬審発第 935 号医薬安全局長通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」を踏まえ、本剤の販売名を再検討することを求めた。

申請者は、「プレベナー」から「プレベナー水性懸濁皮下注」に販売名を変更すると回答し、機構は了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品、原体・製剤ともに劇薬に該当し、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 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

[用法・用量]

◎ 初回接種：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。

- ◎ 追加接種：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。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
4	35	米国をはじめとする 16 ケ国以上で	米国を含む 35 ケ国で
17	9	<u>pCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (pCRM₁₉₇-7vPnC)</u>	<u>各血清型のポリサッカライド-pCRM₁₉₇ 結合体より調製された最終バルク (pCRM₁₉₇-FB)</u>
17	14	<u>mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (mCRM₁₉₇-7vPnC)</u>	<u>各血清型のポリサッカライド-mCRM₁₉₇ 結合体より調製された最終バルク (mCRM₁₉₇-FB)</u>
17	16, 26	<u>pCRM₁₉₇-7vPnC</u>	<u>pCRM₁₉₇-FB</u>
17	18, 22, 25	<u>mCRM₁₉₇-7vPnC</u>	<u>mCRM₁₉₇-FB</u>
19	22	pCRM ₁₉₇ -7vPnC 及び mCRM ₁₉₇ -7vPnC	<u>pCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (pCRM₁₉₇-7vPnC) 及び mCRM₁₉₇ を用いて製造した製剤 (mCRM₁₉₇-7vPnC)</u>
21	19	保存 18 ヶ月目及び 24 ヶ月目に各 <u>■</u> ロット	保存 18 ヶ月日に <u>■</u> ロット及び 24 ヶ月日に <u>■</u> ロット
22	14	A* 法によるポリサッカライド含量試験 <u>及び</u> 海外の小分製品での規格値	A* 法によるポリサッカライド含量試験 <u>並びに</u> 海外の <u>最終バルク及び</u> 小分製品での規格値
26	21	(n=12/群)	(n=12/群、 <u>雌</u>)
27	2	(n=10/群)	(n=10/群、 <u>雌</u>)
51	10	<u>調査開始時に D118-P8 試験から 37,866 例 (本剤接種：18,925 例、MnCC 接種：18,941 例) が組入れられ、</u>	<u>D118-P8 試験に参加した 37,866 例 (本剤接種：18,925 例、MnCC 接種：18,941 例) を対象として、</u>
53	17	PSUR に集積された	PSUR に集積された <u>又は集積される予定の</u>
53	33	年次疫学調査結果 (Active Bacterial Core Surveillance、 http://www.cdc.gov/ncidod/DBMD/abcs/survreports.htm)	年次疫学調査結果 (Active Bacterial Core Surveillance、 http://www.cdc.gov/ncidod/DBMD/abcs/survreports.htm (最終アクセス日：2009 年 7 月 21 日))
54	17	23vPS に含有される莢膜ポリサッカライドの一部に対する	23vPS に含有される莢膜ポリサッカライドの一部を含有するワクチンに対する

55	1	PISP 及び PRSP が占める割合は 86.2%であった。	PISP 及び PRSP が占める割合を、論文中的数据から計算すると、86.2%であった。
56	23	1) 接種用量及び <u>推奨</u> 接種スケジュールについて	1) 接種用量及び <u>標準</u> 接種スケジュールについて
57	12	7vPnCV-01 試験における	<u>高免疫応答集団と低免疫応答集団を定義することは困難であるが、7vPnCV-01 試験における</u>
57	14	低、中等度、高の 3 つの免疫応答集団に分類し、	低、中等度、高の 3 つの免疫応答集団に <u>暫定的に</u> 分類し、
59	5	IgG 抗体濃度の高い集団において、 <u>全身の有害事象及び副反応の一部に発現率が上昇する</u> 傾向が認められたことから、	IgG 抗体濃度の高い集団において、 <u>発熱、易刺激性等の全身の副反応発現率が高くなる傾向</u> が認められたことから、
59	7	有害事象の転帰は良好であり	有害事象 <u>及び副反応</u> の転帰は良好であり
59	13	GMC は D118-P8 試験と同程度であることから、	GMC は <u>IPD の予防効果を検証した臨床試験である D118-P8 試験</u> と同程度であることから、
59	17	海外と同じ <u>用法・用量</u> を設定する	海外と同じ <u>接種用量及び標準接種スケジュール</u> を設定する
59	24, 26	大腿四頭筋 <u>萎縮</u> 等	大腿四頭筋 <u>拘縮</u> 等
60	6	海外臨床試験（D118-P16CU 試験）において	海外臨床試験（D118-P16CU 試験 <u>及び D118-P18 試験</u> ）において
63	22	<u>全期間の脱落率</u> を 25%と想定した場合、	<u>接種未完了率（添付文書において定められた回数を完了できなかった症例の割合）</u> を 25%と想定した場合、