審議結果報告書

平成 24 年 4 月 20 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］イモバックスポリオ皮下注
［一　般　名］不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
［申　請　者］サノフィパスツール株式会社
［申請年月日］平成24年2月23日

［審 議 結 果］
平成 24 年 4 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本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 24 年 4 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］	イモバックスポリオ皮下注
［一　般　名］	不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
［申 請 者 名］	サノフィパスツール株式会社
［申請年月日］	平成 24 年 2 月 23 日
［剤形・含量］	1 シリンジ中に有効成分として不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）40D 抗原単位、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）8D 抗原単位及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）32D 抗原単位を含有する薬液 0.5mL（1 回接種量）が充てんされた注射剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［特 記 事 項］	迅速処理（平成 24 年 2 月 23 日付薬食審査発 0223 第 4 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
［審査担当部］	生物系審査第二部

審査結果

平成 24 年 4 月 10 日

［販　売　名］　　イモバックスポリオ皮下注
［一　般　名］　　不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
［申 請 者 名］　　サノフィパスツール株式会社
［申請年月日］　　平成 24 年 2 月 23 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の急性灰白髄炎の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、実施中の国内臨床試験より追加免疫後の結果が得られ次第、速やかに用法・用量に関連する記載を適切に整備すべきと考える。また、本邦における痙攣及び発熱（39℃以上）の発現については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

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

［効能・効果］　　急性灰白髄炎の予防
［用法・用量］　　通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。

審査報告（1）

平成 24 年 3 月 5 日

Ⅰ．申請品目

［販　　売　　名］　イモバックスポリオ皮下注

［一　　般　　名］　不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）

［申　請　者　名］　サノフィパスツール株式会社

［申 請 年 月 日］　平成 24 年 2 月 23 日

［剤 形 ・ 含 量］　1 シリンジ中に有効成分として不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）40D 抗原単位、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）8D 抗原単位及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）32D 抗原単位を含有する薬液 0.5mL（1 回接種量）が充てんされた注射剤

［申請時効能・効果］　本剤は、急性灰白髄炎の予防に使用する。

［申請時用法・用量］　初回接種：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に接種する。

追加接種：通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、（標準として初回接種終了後 12 か月から 18 か月までの間に）、0.5mL を皮下に接種する。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属のエンベロープの無い RNA ウイルスであり、直径約 28nm の正二十面体のタンパク質カプシドと、一本の RNA 鎖ゲノムから成る。ウイルス粒子の表面は 3 種類のタンパク質 VP1、VP2 及び VP3 から構成されており、ウイルス粒子表面の抗原性により 1～3 型に分類される。ポリオウイルスによる感染症は、臨床症状から 1～3 型を見分けることはできないが、感染の流行は 1 型が原因であることが多い（Plotkin *Vaccine 5th ed*, p631-685, Saunders, 2008）。

ポリオウイルスの自然宿主はヒトのみとされ、経口によって体内に侵入し、咽頭や小腸の粘膜に感染、増殖し、多くの場合、不顕性感染又は軽い感冒症状等を呈するのみであるが、時に、ポリオウイルスによる脊髄前角細胞の不可逆的障害の結果、急性弛緩性麻痺を発症することがあり、急性灰白髄炎（poliomyelitis、以下、ポリオ）と呼ばれる。ポリオの症状としては下肢の麻痺が多く認められ、重篤な場合は呼吸筋麻痺や球麻痺により死亡す

ることもある（国立感染症研究所, ポリオワクチンに関するファクトシート, 2010）。世界保健機構（以下、WHO）によると、ポリオの発症は感染者 200 例中 1 例程度と言われており（WHO Fact sheet, No.114 Poliomyelitis, Oct 2011）、ウイルス感染から麻痺発症までの潜伏期間は、3 日～1 か月程度まで様々であるが、多くは 4～10 日程度とされている（Fields *Virology 5th ed*, p863-867, Lippincott Williams & Wilkins, 2007）。

現時点で、ポリオに対する有効な治療法はなく、ワクチン接種による発症予防及び流行阻止が重要である。WHO 世界ポリオ根絶計画により、1988 年に 125 か国以上、年 35 万例程度と推定されたポリオは、2011 年には 649 例となり、2012 年 2 月現在、野生株ポリオウイルス（以下、野生株）によるポリオ流行は、ナイジェリア、インド、パキスタン及びアフガニスタンの 4 か国のみとされる（Grobal Polio Eradication Initiative. Wild Poliovirus Weekly Update, 14 Feb 2012）。本邦では、1950 年代から 1960 年代初頭のポリオ大流行に対して、旧ソビエト連邦等から、弱毒化されたポリオウイルスを有効成分とする経口生ポリオワクチン（以下、OPV）が緊急輸入され、流行阻止に一定の効果を示し、1964 年には、国内で OPV の製造が開始された。ポリオ流行は 1960 年代中頃までにほぼ終息し、1980 年の 1 例を最後に、野生株によるポリオは報告されていない（*平成 20 年度（2008 年度）感染症流行予測調査報告書*, ポリオ：8-11, 2011）。

OPV は、有効成分である弱毒化されたポリオウイルスが腸管で一定期間増殖し、腸管免疫及び血中に中和抗体を誘導することで、ポリオの発症を予防する。腸管免疫の誘導は、糞便中へのポリオウイルスの排出も抑制し､集団に対するポリオウイルス伝播も抑制する。しかしながら、RNA ウイルスであるポリオウイルスは増殖過程で変異を蓄積しやすく、OPV 中の弱毒化ポリオウイルスが腸管で増殖する際に、病原性が復帰することが非常に稀に生じる。その結果、ワクチン関連麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis、以下、VAPP）を引き起こす（*Annu Rev Microbiol*, 59:587-635, 2005）ことが、OPV の問題点となっている。予防接種後副反応報告書　集計報告書（平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 31 日（予防接種後副反応・健康状況調査検討会　厚生労働省健康局結核感染症課））によると、1994 年 10 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日までに本邦の VAPP は 38 例、うち OPV 被接種者からの二次感染例が 1 例とされている。二次感染による VAPP は、OPV 未接種児 1 例（*日児誌*, 115:800-803, 2011）や家族内感染による成人 2 例（*Intern Med*, 45:373-375, 2006、*Jpn J Infect Dis*, 59:277, 2006）の報告もなされている。また、国立感染症研究所感染症情報センターによると、1981～2007 年に 21 例の VAPP の発生報告もある（*IASR*, 30:176-178, 2009）。

主に血中の中和抗体を誘導する不活化ポリオワクチン（以下、IPV）は、有効成分が不活化されたウイルスであるため VAPP の懸念がなく、WHO 世界ポリオ根絶計画により、野生株によるポリオが稀となった国・地域では、現在 IPV が中心に用いられている（2011 年 2 月時点で、米国、欧州、カナダ、韓国を含む 40 か国以上で IPV のみが使用されている）。本邦においても、OPV の継続使用による VAPP 発生を阻止するため、IPV の早期導入は必至との提言（第 7 回厚生科学審議会感染症分科会感染症部会ポリオ及び麻しんの予

防接種に関する検討小委員会、2003 年、以下、2003 年検討小委員会）がまとめられるなど、国内での IPV 開発・導入に向けた取り組みが行われてきたが承認には至っていない。

近年、ポリオ流行国から野生株の流入によるポリオの再流行がアフリカやロシア等で見られている。また、中国での野生株由来ポリオの発生（2011 年 12 月 21 日時点で 20 例）を受け、2011 年に WHO は西太平洋地域に対して、ポリオワクチンの高い接種率と強固なサーベイランス体制を維持するよう求めている（2011 年 10 月 13 日付 WHO Western Pacific Region News releases）。このような中、本邦では、VAPP への懸念から、2011 年 4～6 月期 OPV 被接種者数は、対前年同期比で 17.5％減少しており、国内関連学会から、IPV の早期導入を強く要望する見解が発表されている（平成 23 年 11 月 16 日付「ポリオワクチンに対する日本医師会の見解について」 社団法人日本医師会、平成 23 年 11 月 14 日付「ポリオワクチン接種に関する見解」 日本小児科学会予防接種・感染対策委員会）。

イモバックスポリオ皮下注（以下、本剤）は、申請者であるサノフィパスツール株式会社により開発された 1～3 型のポリオウイルス強毒株を不活化した IPV である。1 回接種量 0.5mL 中、有効成分として不活化ポリオウイルス 1 型（Mahoney 株）を 40D 抗原単位（以下、DU）、不活化ポリオウイルス 2 型（MEF-1 株）を 8DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Saukett 株）を 32DU 含有している。本剤は、1982 年にフランス、1990 年に米国で承認され、2012 年 2 月現在、世界 86 か国で承認されている。1993 年 1 月から 2011 年 6 月までに世界で 2.7 億接種回数分以上が販売され、そのうち約 1.7 億接種回数分が米国で販売されている。

2011 年 5 月 26 日の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で「単独 IPV ワクチンについても国内で使用できるよう、開発を進める」との方針が示されたことを踏まえ、申請者は、本邦への本剤の可及的速やかな導入の検討を開始した。申請者は、多方面からの IPV の国内導入への強い要望を受けたこと、2011 年 10 月 14 日の第 2 回「不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会」において、単独の不活化ポリオワクチンについて、3 回接種データの評価を検討すべきとの指摘を受けたことなどを踏まえ、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（国内 IPV35 試験）の中間解析結果及びこれまでの海外臨床試験成績等を活用し、申請可能と判断し、2012 年 2 月に本剤の製造販売承認申請がなされた。なお、本剤の承認申請に伴って、厚生労働省より機構宛に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 24 年 2 月 23 日付薬食審査発 0223 第 4 号「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」）が発出されており、迅速な処理が求められている。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本剤は、3 種類の血清型（1 型、2 型及び 3 型）のポリオウイルスをそれぞれアフリカミドリザル腎臓由来の Vero 細胞で増殖させ、ウイルス粒子を精製し、ホルマリンにより不活化した抗原を含むワクチンである。

（1）原薬

1）製造方法

①ウイルスシードロットの調製及び管理

本剤のウイルスシードは、19[redacted]年に[redacted]の[redacted]から入手したポリオウイルス原株（1 型：Mahoney 株 74/3 B3、2 型：MEF-1 株 68/2 B3、3 型：Saukett 株 74/2 B2）に由来する。この原株を初代サル腎細胞（[redacted]）で[redacted]代継代してマスターシード（以下、MS）を調製する。MS から初代サル腎細胞で[redacted]代継代してサブマスターシード（以下、SS）を、SS から後述するワーキングセルバンク（以下、WCB）で[redacted]代継代してワーキングシード（以下、WS）を、それぞれ調製する。MS、SS 及び WS の管理試験を表 2-1 に示す。

表 2-1　ウイルスシードの管理試験

試験検体	試験項目	MS	SS	WS
シード	ポリオウイルス同定	○	○	○
	ポリオウイルス濃度	○	○	○
	無菌（細菌及び真菌否定）	○	○	○
	抗酸菌否定	○	○	－
	マイコプラズマ否定（培養法及び蛍光染色法）	－	○	○
	動物接種（ウサギ）	○	○	－
	動物接種（モルモット）	○	－	－
	細胞接種（初代サル腎細胞）	○	○	－
	SV40 否定（PCR 法）	○	○	－
対照培養細胞	サル細胞同定	－	－	○
	光学顕微鏡観察	－	－	○
	血球吸着（赤血球：モルモット）	－	－	○
対照培養細胞の上清液	マイコプラズマ否定（培養法及び蛍光染色法）	－	－	○
	細胞接種（Vero 細胞、MRC-5 細胞、初代サル腎細胞）	－	－	○
ウイルス浮遊液 [a]	ポリオウイルス同定	－	－	○
	ポリオウイルス濃度	－	－	○
	無菌（細菌及び真菌否定）	－	－	○
	抗酸菌否定	－	－	○
	マイコプラズマ否定（培養法及び蛍光染色法）	－	－	○
	動物接種（ウサギ、マウス、乳のみマウス、モルモット）	－	－	○
	細胞接種（Vero 細胞、MRC-5 細胞、初代サル腎細胞）	－	－	○
	SV40 否定（PCR 法）	－	－	○
	逆転写酵素活性（PCR 法）	－	－	○

○：実施、－：実施せず
a：WS 調製時のみ実施

MS 及び SS は[redacted]℃以下で保存されている。また、WS は[redacted]℃以下で保存されており、[redacted]年毎にポリオウイルス濃度が測定され保存中の安定性（1 型：[redacted]年、2 型：[redacted]年、3 型：[redacted]年）が確認されている。なお、MS の更新予定はなく、SS 又は WS は、在庫減少時にそれ

ぞれの上位シードから[redacted]を宿主として調製され、表 2-1 の管理試験に適合することが確認された後、新たな SS 又は WS として使用される。

②セルバンクの調製及び管理

19[redacted]年に ATCC より入手した Vero 細胞（No.[redacted]、継代数[redacted]）を[redacted]代継代してマスターセルバンク（MCB、継代数[redacted]）、MCB を[redacted]代継代して WCB（継代数[redacted]）が調製され、それぞれ液体窒素中で保存されている。MCB、WCB 及び製造条件を超えて継代された細胞（CAL、継代数[redacted]）の管理試験を表 2-2 に示す。

表 2-2　セルバンクの管理試験

試験検体	試験項目	MCB	WCB	CAL
細胞	サル細胞同定	－	○	○
	Vero 細胞同定	－	○	○
	透過型電子顕微鏡観察	－	○	○
	光学顕微鏡観察（固定・染色後）	－	○	○
	光学顕微鏡観察（[redacted]日目培養細胞）	－	○	－
	血球吸着（[redacted]日目培養細胞、赤血球：モルモット、ニワトリ、サル、ヒト）	－	○	－
	無菌（細菌及び真菌否定）	○	－	－
	マイコプラズマ否定（培養法）	○	－	－
	動物接種（筋肉内：ウサギ、成熟マウス、乳のみマウス、モルモット、脳内：マウス）	－	－	○
	発育鶏卵接種（尿膜腔内、卵黄嚢、漿尿膜）	－	－	○
	生細胞との培養（Vero 細胞、MRC-5 細胞、初代サル腎細胞）			○
	破砕細胞との培養（Vero 細胞、MRC-5 細胞、初代サル腎細胞）	－	－	○
細胞上清液	無菌（細菌及び真菌否定）	－	○	－
	抗酸菌否定（*in vitro* 法及び *in vivo* 法）	－	○	－
	マイコプラズマ否定（培養法及び蛍光染色法）	－	○	－
	細胞接種（Vero 細胞、MRC-5 細胞、初代サル腎細胞）	－	○	－
	逆転写酵素活性測定（生化学的測定及び PCR 法）	－	－	○

○：実施、－：実施せず

MCB の更新予定はなく、WCB は在庫減少時に MCB から調製され、表 2-2 の管理試験に適合することが確認された後、新たな WCB として使用される。

③製造工程

原薬の製造工程は表 2-3 のとおりである。

表 2-3　原薬の製造工程

製造工程/重要工程		中間体/重要中間体	工程内管理試験/品質管理試験
Vero 細胞培養工程[a]	WCB[redacted]本（[redacted]mL）を播種し初回培養（[redacted]L、培地 A）		
	第 2 培養（[redacted]L、培地 A）		
	第 3 培養（[redacted]L、培地 B）		
	第 4 培養（[redacted]L、培地 B）		
	第 5 培養（[redacted]L、培地 C）	対照培養細胞[b]	細胞数/光学顕微鏡観察、血球吸着、サル細胞同定、細胞接種、マイコプラズマ否定
↓			
ウイルス増殖工程[c]	WS を接種し培養（[redacted]L、感染多重度：1 型[redacted]、2 型[redacted]、3 型[redacted]）		
	培養上清を回収	クルード・ハーベスト	ポリオウイルス濃度
↓			
精製工程	ホモジナイズ後ろ過（孔径[redacted]～[redacted]μm→[redacted]μm＋[redacted]μm→[redacted]μm）	シングル・ハーベスト	ポリオウイルス同定、ポリオウイルス濃度、無菌、マイコプラズマ否定
	限外ろ過（分画分子量[redacted]kDa）		
	透析ろ過	濃縮液 1	
	[redacted]イオン交換クロマトグラフィー	精製ウイルス浮遊液 1	
	限外ろ過（分画分子量①[redacted]kDa→②[redacted]kDa）	濃縮液 2	
	ゲルろ過クロマトグラフィー	精製ウイルス浮遊液 2	
	[redacted]イオン交換クロマトグラフィー	精製ウイルス浮遊液 3	
	希釈[d]後ろ過（孔径[redacted]μm）	濃縮精製ウイルス浮遊液（保存条件[redacted]±[redacted]℃、[redacted]か月）	D 抗原、タンパク質、純度、無菌
↓			
不活化工程	希釈[d]しホルマリン添加（ホルムアルデヒド最終濃度[redacted]w/w%）	希釈精製ウイルス浮遊液	
	ろ過（孔径[redacted]μm）後[redacted]～[redacted]℃、[redacted]日間		不活化速度（感染力価減少直線の傾き）
	ろ過（孔径[redacted]μm）後[redacted]～[redacted]℃、[redacted]日間		不活化確認（初代サル腎細胞接種）
	pH 調整後ろ過（孔径[redacted]μm）	不活化単価ワクチン原液（保存条件[redacted]±[redacted]℃、[redacted]か月）	D 抗原、タンパク質、純度、ホルムアルデヒド、無菌
↓			
混合工程	混合[e]・ホモジナイズ後 pH 調整		pH、浸透圧、バイオバーデン
	ろ過（孔径[redacted]μm）	原薬（濃縮不活化 3 価ワクチン原液、保存条件[redacted]±[redacted]℃、[redacted]か月）	

a：培養温度[redacted]～[redacted]℃、pH[redacted]～[redacted]、培養期間[redacted]～[redacted]日間、マイクロキャリアビーズ培養、培地 A：[redacted]培地（[redacted]%ウシ血清、抗生物質等含有）、培地 B：[redacted]%ウシ血清の培地 A、培地 C：[redacted]%ウシ血清の培地 A
b：培養細胞の一部を採取し、ウイルスを接種することなくウイルス増殖工程と同様の条件で培養した細胞
c：培養温度[redacted]～[redacted]℃、pH[redacted]～[redacted]、培養期間[redacted]～[redacted]時間、ウイルス増殖培地：[redacted]培地（抗生物質等含有）
d：[redacted]培地
e：[redacted]培地

プロセス・バリデーションでは、各血清型 3 ロットの不活化単価ワクチン原液が実生産スケールで調製され、各工程の製造パラメータ、工程内管理試験結果及び品質管理試験結果から、製造工程の頑健性及び重要中間体の品質恒常性が確認された。不活化工程については、いずれの血清型においても不活化開始[redacted]日目には感染力価が検出限界未満であることが確認された。

④外来性感染性物質の安全性評価

ウイルスシード及びセルバンクについては、それぞれ表 2-1 及び表 2-2 に示す非ウイルス性感染物質否定試験及びウイルス否定試験により、外来性感染性物質の混入がないことが確認されている。

ウイルスシード調製時、セルバンク調製時及び Vero 細胞培養工程で使用するウシ血清（原産国：アメリカ、カナダ、メキシコ及びオーストラリア）及びブタ膵臓由来トリプシンは、供給元で 25kGy 以上のγ線処理が実施されている。ウシ血清は、さらにウイルス否定試験（ウシ下痢症ウイルス、パラインフルエンザ 3 型ウイルス及びウシ伝染性鼻気管支炎ウイルス等）が供給元にて実施されている。また、ウイルスシード調製時、セルバンク調製時、ウイルス増殖工程、不活化工程及び混合工程で使用するコレステロールは羊毛（原産国：オーストラリア、ニュージーランド）に由来する。

製造工程におけるウイルスクリアランス指数は、表 2-4 のとおりであった。

表 2-4　不活化工程[a]におけるウイルスクリアランス指数

ウイルス[b]	BVDV	SV40	PRV	HRV
ゲノム	RNA	DNA	DNA	RNA
エンベロープ	有	無	有	無
サイズ	50～70nm	40~50nm	120～200nm	28～30nm
クリアランス指数（log_{10}）	＞5.50	4.15	＞4.45	＞5.07

a：ホルムアルデヒド濃度[redacted]w/w%、[redacted]±[redacted]℃、[redacted]日間
b：BVDV　ウシ下痢症ウイルス、SV40　シミアンウイルス 40、PRV　仮性狂犬病ウイルス、HRV　ヒトライノウイルス 14

⑤製造工程の開発の経緯

製造販売予定の製剤の製造に使用する原薬の製造方法は、国内臨床試験（IPV35 試験）で使用したロットの製造方法と異なり、精製工程で使用する限外ろ過膜及びイオン交換クロマトグラフィーゲルの担体が変更されている。製法変更後 3 ロットを用いたプロセス・バリデーションの結果、　中間体A*　浮遊液の[redacted]含量及びタンパク質含量は変更前[redacted]ロットの試験結果から算出した 99%信頼区間の範囲内であり、　中間体B*　浮遊液[redacted]の[redacted]由来 DNA 含量及びウシ血清アルブミン（以下、BSA）含量は変更前[redacted]ロットの試験結果の範囲内であることが確認された。また、変更前後の原薬のロット分析結果及びラット免疫原性試験結果から、これらの変更は原薬の品質に特段の影響を及ぼすものではないと判断された。

2）特性

中間体C*　原液に対して電子顕微鏡観察が、また　中間体A*　浮遊液に対して SDS-PAGE、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法（MALDI-TOF）及びペプチドマスフィンガープリント法（PMF）による質量分析、高速サイズ排除クロマトグラフィー/光散乱解析（HPSEC/LS）及び表面プラズモン共鳴（SPR）を利用したタンパク質相互作用解析が実施された。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

3）不純物

プロセス・バリデーションにおいて、製造工程由来不純物であるタンパク質、[redacted]由来 DNA 及び BSA について検討され、精製工程後には　　中間体D*　　中の 99.0%以上が除去され、残存量はタンパク質が 1 型 [redacted]μg/mL 以下、2 型 [redacted] μg/mL 以下及び 3 型[redacted]μg/mL 以下、[redacted]由来 DNA[redacted]pg/mL 未満並びに BSA[redacted]ng/mL 未満であることが確認された。また、　　中間体C*　　原液に含まれる抗生物質の残存量はネオマイシン[redacted]ppm 未満、ストレプトマイシン[redacted]ppm 未満及びポリミキシン B[redacted]ppm 未満であることが確認された。

[redacted]含量は　　中間体A*　　浮遊液及び　　中間体C*　　原液の品質管理試験として、BSA 含量は原薬の規格試験として管理されている。

4）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、pH、ホルムアルデヒド、ウシ血清アルブミン、エンドトキシン、無菌、D 抗原（ELISA 法）が設定されている。

D 抗原含量試験に用いる標準物質は、実生産スケールで製造された原薬であり、[redacted]℃以下で保存される。

5）原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-5 のとおりである。

表 2-5　原薬の安定性試験

試験名	ロット数	温度	保存容器	保存期間
長期保存試験 1	4 ロット[a]	[redacted]±[redacted]℃	ガラス製容器	[redacted]か月
長期保存試験 2	3 ロット		ステンレス製容器	[redacted]か月
加速試験	3 ロット	[redacted]±[redacted]℃		[redacted]か月
苛酷試験		[redacted]±[redacted]℃		[redacted]日

a：4 ロット中 1 ロットは[redacted]の経時的変化を再評価するために追加された

以上より、原薬の有効期間は、ガラス製容器又はステンレス製容器で[redacted]±[redacted]℃に保存するとき、[redacted]か月と設定された。

（2）製剤

1）製剤処方

製剤は 1 シリンジ 0.5mL 中に不活化ポリオウイルスを D 抗原含量として 1 型 40 DU、2 型 8 DU 及び 3 型 32 DU 含有する水性注射剤である。製剤には、2-フェノキシエタノール、無水エタノール、ホルマリン、M-199 ハンクス、ポリソルベート 80、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

2）製造方法

1 型、2 型及び 3 型の D 抗原の最終濃度がそれぞれ■DU/mL、■DU/mL 及び■DU/mL となるよう、原薬及び添加剤溶液を混合し、pH 調整後、ろ過（孔径■μm）して最終バルクを製する。最終バルクは孔径 ■μm のメンブランフィルターで無菌ろ過され、シリコーン処理及び高圧蒸気滅菌済みのシリンジに無菌充てんされる。

無菌充てん工程が重要工程として設定されており、実生産スケールで調製された小分製品■ロット（無菌ろ過）又は■ロット（充てん）のプロセス・バリデーションにより、無菌充てん工程の頑健性及び小分製品の品質恒常性が確認された。

最終バルク調製工程では pH 及び浸透圧が、無菌充てん工程ではバイオバーデン及び充てん量が、工程内管理試験として設定されている。また、最終バルクが重要中間体として設定され、ホルムアルデヒド含量、2-フェノキシエタノール含量、浸透圧及び無菌が管理されている。

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量及び D 抗原含量（ELISA 法）が設定されている。

なお、製剤の規格試験である D 抗原含量試験に使用される標準物質は、原薬の標準物質と同一である。

4）製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2-6 のとおりである。

表 2-6　製剤の安定性試験

試験名	ロット数	製法[a]	温度	保存容器	保存期間
長期保存試験 1	3 ロット	A	5±3℃	針付き シリンジ	42 か月
加速試験			■±■℃		■か月
苛酷試験			■±■℃		■週間
長期保存試験 2	3 ロット	B	5±3℃	針なし シリンジ	12 か月

a：製法 A：最終バルク調製工程で無菌ろ過を実施、製法 B：充てん工程の直前に無菌ろ過を追加

以上より、製剤の有効期間は、プランジャーストッパー及び針キャップを含む注射針付き注射剤用ガラス製シリンジに充てんし、遮光して 5±3℃に保存するとき、36 か月と設定された。なお、長期保存試験 2 は 36 か月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

本剤の製造に平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号生物由来原料基準、第 4 の 1、反芻動物原料基準（3）に掲げる原産国に該当しないウシ血清（原産国：アメリカ、カナダ及びメキシコ）が使用されていることから、機構は今後の切り替え予定について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ウシ血清の原産国切り替えに係る検討を行なったところ、切り替え可能なウシ血清が見つからなかったことから、20[redacted]年中に無血清培地を用いた検討を開始する。細胞増殖に関するバリデーション、実生産スケールでの検討及び安定性試験を実施し、20[redacted]年を目処に無血清培地に切り替える予定である。

機構は、無血清培地への切り替えが完了するまでの間、現在のウシ血清を継続使用することによるリスクについて申請者にさらなる説明を求めており、回答内容を踏まえた審査結果を審査報告（2）に記載する。

機構は、提出された資料から、現時点で非臨床試験及び臨床試験の評価に影響を及ぼす重大な品質上の問題はないと考える。なお、現在、申請者に本剤の製造方法及び管理方法の説明を求めているところであり、詳細は確認することとしている。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

効力を裏付ける試験の評価資料は、抗原として不活化ポリオウイルス抗原（本剤原薬、不活化ポリオウイルス 1 型 80DU/mL、2 型 16DU/mL 及び 3 型 64DU/mL）に加えて、既に臨床使用実績のある精製した百日せき抗原（[redacted]単位/mL 以上）、ジフテリアトキソイド（[redacted]単位/mL 以上）及び破傷風トキソイド（[redacted]単位/mL 以上）を含み、アジュバントとして[redacted]及び[redacted]を含む沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（以下、DTaP-IPV）を用いた、ラット免疫原性試験が提出された。また、本剤を用いたニワトリ免疫原性試験が参考資料として提出された。

（1）効力を裏付ける試験（4.2.1.1-2、[redacted] 20[redacted]試験）

Wister 系ラット（雌、10 匹/群）に、DTaP-IPV 投与群は、無希釈（0.5mL 又は 1mL）、2、4、又は 16 倍希釈（各 0.5mL）の計 5 群で構成され、それぞれの溶液を 1 回皮下投与し、投与後 21 日目に血清を採取し、中和抗体価を測定した。中和抗体価は、採取した血清を 2 倍段階希釈し、希釈液をポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型と反応させた後にヒト喉頭癌細胞由来株 Hep2 細胞に接種し、ポリオウイルスによる細胞障害作用を阻止する最高血清希釈倍率の対数（Log_2 値）とした。その結果、いずれの型のポリオウイルスに対しても、DTaP-IPV の投与量に応じて中和抗体価の上昇傾向が認められた。

なお、不活化ポリオワクチン開発の初期段階で感染モデルとして霊長類を用いた多くの研究が実施され（*Pediatrics*, 12:471-482, 1953）、ポリオウイルスに対する血中の中和抗体量がヒトでの発症予防の指標となると結論づけられている（*Proc Natl Acad Sci*, 754:289-299, 1995）。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。なお、毒性試験成績、国内外で実施した臨床試験及び相当数の海外での製造販売実績から蓄積された安全性データにおいて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対して懸念される影響は認められていない。

＜審査の概略＞

機構は、効力を裏付ける試験について、本剤以外の抗原及びアジュバントを含むDTaP-IPV による結果を評価資料とし、本剤を用いた結果を参考資料とした理由及び本剤の薬効評価について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤を用いた効力を裏付ける試験は、実施時期が 19■ 年と古く、既に原資料が廃棄され、資料の信頼性を担保することが不可能なことから、参考資料として提出した。なお、本参考資料は、フランス（1982 年承認取得）、イタリア（1995 年承認取得）、ドイツ（1996 年承認取得）の規制当局において、本剤の承認を取得する際の評価資料として利用されている。

DTaP-IPV を用いた効力を裏付ける試験は、資料の信頼性は担保されているものの、アジュバントによる不活化ポリオウイルス抗原に対する免疫原性増強作用も考えられることから、本試験成績から本剤投与後の中和抗体誘導能について定量的な評価は困難と考える。しかしながら、ポリオウイルスに対する中和抗体がアジュバント単独で誘導されるとは考えにくく、本剤の原薬を不活化ポリオウイルス抗原として含有する DTaP-IPV 投与後に、いずれの型のポリオウイルスに対しても、投与抗原量に応じて中和抗体価の上昇傾向が認められたことを踏まえると、本剤の中和抗体誘導能は期待できると考える。

機構は、いずれの型のポリオウイルスに対する中和抗体価も DTaP-IPV の投与抗原量に応じて上昇したことのみをもって、アジュバントを含まない本剤についても中和抗体誘導能が期待できるとする申請者の考え方は、根拠として脆弱であると考える。しかしながら、本剤を用いたニワトリ免疫原性試験において、本剤による中和抗体誘導能が認められていることも踏まえ、本剤がポリオウイルスに対する中和抗体誘導能があると結論することは理解可能と考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

DTaP-IPVを用いた、ラットにおける単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験並びにウサギにおける局所刺激性試験が、評価資料として提出された。なお、本剤を用いたマウス及びモルモットにおける単回投与毒性試験並びにマウス及びイヌにおける反復投与毒性試験

は、非GLP試験のため参考資料として提出された。いずれの試験においても大きな毒性上の問題点は認められていない。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1：IP[redacted]325 試験）

ラット（雌雄、各10匹/群）にDTaP-IPVが1mL/kg又は10mL/kgで皮下投与され、いずれの群においても死亡例は見られず、DTaP-IPVの概略の致死量は10mL/kg超（予定臨床用量の約40倍超）と判断された。また、一般状態及び体重にも投与の影響は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験（4.2.3.2-1：IP[redacted]326 試験）

ラット（雌雄、各10匹/群）にDTaP-IPV 1mL/kg又は10mL/kgが、2週間間隔で8週間皮下投与され、投与部位に浮腫等、DTaP-IPVに含まれるアルミニウムアジュバント投与によると考えられる局所炎症反応が認められた。また、血液学的検査においては、主に10mL/kg群で、軽度ではあるもののヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、白血球数の高値、白血球分類における好中球、単球、好酸球及び大型非染色球の高値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、血液生化学的検査においても主に10mL/kg群で、α2-グロブリン及びβ-グロブリンの高値、アルブミン及びA/G比の低値が認められた。以上の結果、DTaP-IPVの無毒性量は、投与部位の変化を除き10mL/kg（予定臨床用量の40倍）と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤は乳幼児用ワクチンとして開発されていることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、DTaP-IPV の反復投与毒性試験における病理組織学的検査では、雌雄生殖器に対する影響は認められていない。

(6) 局所刺激性試験（4.2.3.6-1：IP[redacted]327 試験）

ウサギ（雌雄各8匹）の腹部にDTaP-IPVが0.5mL単回皮下投与された結果、DTaP-IPVに対する炎症性細胞浸潤及びマクロファージの集簇が認められた。当該所見は主にDTaP-IPVに含まれるアルミニウムアジュバントによる局所炎症反応と考えられた（*Microbiol Immunol*, 26:1121-1132, 1982、*Vaccine*, 23:1359-1367, 2005、*Vaccine*, 20:S44-S47, 2002、*Vaccine*, 20:S1-S4, 2002、*Histopathology*, 48:182-188, 2006）。一方、出血、潰瘍、皮下組織の変性・壊死等、DTaP-IPVの局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、本剤が含有される DTaP-IPV について、局所刺激累積性を除き、申請者の毒性評価は受け入れ可能と考える。

機構は、本剤の局所刺激累積性について、反復投与毒性試験における投与部位の同一性及び評価結果の考察を求め、申請者は以下の旨の回答をした。

ラット反復投与毒性試験では、頸背部皮下のほぼ同一部位に DTaP-IPV が投与され、DTaP-IPV の局所刺激累積性は認められると考える。一方､参考資料とした本剤を用いたマウス及びイヌの反復投与毒性試験は、本剤投与部位の同一性は不明であるものの、投与部位への影響は認められていない。したがって、本剤の局所刺激が累積するリスクは DTaP-IPV に比べて低いと考える。なお、本剤は、海外における臨床使用にあたって、同一部位への投与を避ける旨の注意喚起はされておらず、同一部位への投与の割合は不明であるものの、約 2.7 億接種回数分の臨床使用において、現時点で、特段問題となるべき局所刺激累積性の所見は報告されていない。

機構は、DTaP-IPV に局所刺激累積性が認められる一方、本剤の投与部位の同一性が不明であることから、本剤の局所刺激累積性を明確に評価することは困難と考える。これまでの相当数の臨床使用実績を考慮すると、本剤の承認にあたって、改めて、局所刺激累積性の詳細な評価のための試験実施を求める必要性は低いものと考える。ただし、申請者として本剤の局所刺激累積性を適切に評価することを検討することが適切であったと考える。

4. 臨床に関する資料

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験（1 試験）が提出された。また、参考資料として、本剤を用いた海外第Ⅱ相試験（2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1 試験）並びに本剤と同量の原薬を不活化ポリオウイルス抗原とし他の抗原と混合したワクチン（以下、総称して、SP059 混合ワクチン）を用いた[redacted]試験（1 試験）及び海外第Ⅳ相試験（2 試験）が提出された。概要を表 4-1 に示す。

表 4-1　臨床試験の概要

試験番号(開発の相)	試験デザイン	実施国	組入れ年齢	組み入れ例数	用法・用量	同時接種ワクチン[a]
評価資料（本剤）						
IPV35（第Ⅲ相）	非盲検非対照試験	日本	生後 3~68 か月	本剤群：74 例	初回免疫： 1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週の間隔で皮下接種 追加免疫： 初回免疫後 6～18 か月後に 0.5mL を 1 回皮下接種	DTaP、Hib 及び PCV7（希望者/該当者のみ）
参考資料（本剤）						
IPV25（第Ⅱ相）	無作為化非盲検比較試験	フィリピン	生後 42～50 日	A 群（皮内）：118 例 B 群（筋肉内）：118 例	初回免疫：生後 6、10、14 週に（4 週間隔で）3 回皮内（0.1mL/回）又は筋肉内（0.5mL/回）接種	なし
IPV26（第Ⅱ相）	無作為化非盲検比較試験	フィリピン	生後 15~18 か月	A 群（皮内）：113 例 B 群（筋肉内）：112 例 （IPV25 試験の被験者）	追加免疫：生後 15～18 か月（IPV25 試験での 3 回接種後 12～15 か月）に 1 回皮内（0.1mL/回）又は筋肉内（0.5mL/回）接種	なし
E2I28（第Ⅲ相）	無作為化非盲検比較試験	韓国	生後 56～70 日	A 群 DTaP-IPV：219 例 B 群本剤＋DTaP 同時接種：223 例	初回免疫： 1 回 0.5mL ずつを生後 2、4、6 か月に 3 回筋肉内接種	DTaP（B 群）
参考資料（SP059 混合ワクチン）						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E2I29（第Ⅳ相）	無作為化非盲検比較試験	フィリピン	生後 48 時間以内[b]	DTaP-IPV-Hib A 群：213 例 B 群：211 例 （同時接種 HBV の接種時期が異なる）	DTaP-IPV-Hib（両群同じ） 初回免疫：生後 6、10、14 週に 3 回 追加免疫：生後 18～19 か月に 1 回 HBV A 群：生後 0、 6、14 週に 3 回 B 群：生後 6、10、14 週に 3 回 （全て筋肉内接種）	HBV
E2I34（第Ⅳ相）	非盲検非対照試験	タイ	生後 53～70 日	DTaP-IPV-Hib：186 例 （出生時 HBV を 1 回接種した者）	DTaP-IPV-Hib 初回免疫：生後 2、4、6 か月に 3 回 追加免疫：生後 18～19 か月に 1 回 HBV：生後 2、6 か月に 2 回 （全て筋肉内接種）	なし

a：ワクチンの略語は以下のとおり。
DTaP、DTwP：沈降百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（百日せき「P」の全菌体抗原は wP、精製抗原は aP と表記する）、OPV：経口生ポリオワクチン、IPV：不活化ポリオワクチン、Hib：インフルエンザ菌 b 型結合型ワクチン、HBV：B 型肝炎ワクチン、PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン
なお、A、B 及び C の混合ワクチンは、「A-B-C」のように示す。

b：A 群には生後 48 時間以内に HBV が接種される。

以下に、主要な臨床試験（評価資料）の概要を示す。

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.2-1：国内 IPV35 試験、実施期間：20■年■月～実施中）

生後 3～68 か月（3～8 か月を推奨[1]）の日本人小児を対象（目標例数 70 例）に、本剤の免疫原性及び安全性の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

本邦乳幼児に対する本剤の初期免疫としての用法・用量は、本剤 0.5mL（不活化ポリオウイルス 1 型を 40D 抗原単位（以下、DU）、同 2 型を 8DU、同 3 型を 32DU 含有）を 3～8 週間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～18 か月後に 1 回（追加免疫）の合計 4 回それぞれ皮下接種することとされた。同時期に接種される沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DTaP）、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib）及び/又は沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV7）の同時接種は任意で可能とされた。なお、本試験では、初回免疫後の抗体価及び安全性を早期に確認するため、初回免疫後（3 回接種後）28～42 日目[2]の免疫原性及び安全性データを用いた中間解析が計画され、審査時点では当該中間解析の結果のみが提示されている。4 回目接種後の免疫原性及び安全性データに基づく本試験総括報告書は、20■年■に完成する予定である。

本試験には 74 例が組み入れられ、全例に本剤が 3 回接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、3 回接種終了後 4～6 週間の抗体価測定結果が得られた 74 例全例が PPS（Per Protocol Set）とされ、免疫原性の解析対象とされた。

主要評価項目は、本剤 3 回接種 1 か月後におけるポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価が 8 以上の被験者の割合（以下、抗体保有率）とされ、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の全てにおいて 100%（74/74 例）であった。また、初回免疫における中和抗体価の幾何平均抗体価（以下、GMT）を表 4-2 に示す。

表 4-2　初回免疫における中和抗体価の GMT（PPS：中間解析）

	1 回接種前（N=74）	3 回接種後（N=74）
	GMT [95%信頼区間]	GMT [95%信頼区間]
1 型	2.2 [2.1, 2.4]	291.9 [242.1, 351.8]
2 型	3.3 [2.5, 4.3]	559.6 [463.5, 675.7]
3 型	2.1 [2.0, 2.2]	432.6 [348.4, 537.1]

N：解析対象例数

安全性について、1～3 回の各回接種後 7 日目までに、特定注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹）は 71.6%（53/74 例）に認められ、特定全身反応（発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性）は 58.1%（43/74 例）に認められた（表 4-3）。なお、特定注射部位反応及び特定全身反応については、全て本剤との因果関係ありとして取り扱われた。

[1]実際に組み入れられた被験者の月齢の平均は 5.1 か月（最小 3 か月、最大 8 か月）であった。
[2]接種翌日から起算。以下、有害事象の収集期間の起算も同様。

表 4-3　1～3 回各接種後 7 日目までの特定注射部位反応及び特定全身反応
（安全性解析対象集団：中間解析）

		全反応（N=74） 例数（%）	Grade 3（N=74） 例数（%）
特定注射部位反応	疼痛	6　（8.1）	0
	紅斑	49　（66.2）	0
	腫脹	28　（37.8）	0
特定全身反応	発熱[a]	11　（14.9）	2　（2.7）
	嘔吐	14　（18.9）	0
	異常号泣	13　（17.6）	0
	傾眠状態	22　（29.7）	0
	食欲喪失	9　（12.2）	0
	易刺激性[a]	24　（32.4）	1　（1.4）

N：解析対象例数
a：Grade 3の定義は次のとおり。発熱：39℃以上、易刺激性：なだめられない

上記の特定反応以外が非特定有害事象とされ、1～3 回各接種後 30 分以内に発現した非特定全身性有害事象はなかった。1～3 回各接種後 20 日目までの非特定注射部位反応として、注射部位発疹が 1.4%（1/74 例）に認められた。また、1～3 回各接種後 20 日目までの非特定全身性有害事象及び副反応は、62.2%（46/74 例）及び 2.7%（2/74 例）に認められ、その内訳を表 4-4 に示す。

表 4-4　1～3 回各接種後 20 日目までの非特定全身性有害事象及びその副反応
（安全性解析対象集団：中間解析）

	有害事象（N=74） 例数（%）	副反応（N=74） 例数（%）
上気道の炎症	16　（21.6）	0
鼻咽頭炎	10　（13.5）	0
下痢	7　（9.5）	2　（2.7）
気管支炎	5　（6.8）	0
おむつ皮膚炎	5　（6.8）	0
胃腸炎	4　（5.4）	0
手足口病	4　（5.4）	0
湿疹	4　（5.4）	0
便秘	3　（4.1）	0
蕁麻疹	3　（4.1）	0
発熱	3　（4.1）	0
ヘルパンギーナ	2　（2.7）	0
咽頭炎	2　（2.7）	0
眼脂	2　（2.7）	0
鼻漏	2　（2.7）	0
中耳炎	1　（1.4）	0
化膿	1　（1.4）	0
鼻炎	1　（1.4）	0
ウイルス性発疹	1　（1.4）	0
結膜炎	1　（1.4）	0
耳垢栓塞	1　（1.4）	0
咳嗽	1　（1.4）	0
乳児湿疹	1　（1.4）	0
紅斑	1　（1.4）	0
紅色汗疹	1　（1.4）	0
注射部位紅斑[a]	1　（1.4）	0
局所腫脹	1　（1.4）	0
挫傷	1　（1.4）	0

N：解析対象例数
a：本剤以外のワクチン接種部位に生じた事象のため「非特定全身性有害事象」とされた。

中間解析時点までに認められた重篤な有害事象は、5 例 5 件（RS ウイルス細気管支炎 2 件、振戦、痙攣、喘息各 1 件）で、そのうち 3 回接種 35 日後に発現した痙攣は本剤との因果関係が否定できず重篤な副反応とされたが、転帰は回復であった。有害事象のために本試験を中止した被験者はなく、死亡例も認められなかった。

＜審査の概略＞

（1）審査方針

機構は、本剤の審査方針について以下のように考える。

野生株由来ポリオが根絶されている本邦では、ポリオの発症予防効果の検討は困難である。一定レベル以上の中和抗体を保有することで、ポリオに対する予防が成立するとされていることから（*Ann NY Acad Sci*, 754:289-299, 1995、*Scand J Infect Dis*, 40:247-253, 2008、ワクチンハンドブック　国立予防衛生研究所学友会編）、本剤の有効性については、中和抗体を指標として国内 IPV35 試験の初回免疫後の免疫原性を評価することとした。安全性については、国内臨床試験に加え、海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を含め評価することとした。なお、本邦の乳幼児に対する臨床試験成績が、国内 IPV35 試験の中間解析結果のみと極めて限られていることについては、適切な情報提供が必要と考える（「（5）用法・用量　2）接種スケジュール」参照）。

（2）有効性

1）主要評価項目の設定

申請者は、国内 IPV35 試験における主要評価項目の設定理由について、以下の旨の説明をしている。

中和抗体価が 4 以上であれば、ポリオ発症を予防できるとされてきたものの（*Ann NY Acad Sci*, 754:289-299, 1995）、近年では、より厳しい中和抗体価（8 以上）を採用する報告例もあり（*Scand J Infect Dis*, 40:247-253, 2008）、国内 IPV35 試験においても中和抗体価 8 以上となった被験者の割合を主要評価項目に設定した。なお、参考資料とした全ての国内外臨床試験においても、主要評価項目は同一の設定である。

機構は、以下のように考える。

申請者が提出した参考文献では、野生株由来ポリオ流行地域において、IPV を含む混合ワクチン接種によるポリオの発症予防効果が検討され、ワクチン 2 回接種 6 か月後のポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価がいずれも 4 以上の被験者の割合は 80～90％程度であり（*Rev Infect Dis*, 6:S463-S466, 1984）、ワクチン 2 回接種後の発症予防効果及びその 95％信頼区間は 89％［62, 97］（*Lancet*, 331:897-899, 1988）であることが報告されている。加えて、申請者の説明及びその他公表文献（Plotkin *Vaccines 5th ed*, p631-686, Saunders, 2008、ワクチンハンドブック　国立予防衛生研究所学友会編, 1994）の情報も踏まえ、当該主要評価項目を受け入れ可能と考える。

2）有効性

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

国内 IPV35 試験における主要評価項目である初回免疫後（3 回接種後）の抗体保有率及びその 95%信頼区間は、1 型、2 型及び 3 型いずれにおいても 100%［95.1, 100］であり、ポリオの流行を阻止する免疫率（集団免疫率[3]）80～86%（*Epidemiol Rev*, 15:265-302, 1993）をもとに設定された評価の目安である 90%を上回り、本剤の有効性は期待できるものと考える。なお、表 4-5 に示すよう、海外臨床試験においても本剤を筋肉内接種した IPV25 試験の B 群又は筋肉内に本剤と DTaP を同時接種した E2I28 試験の B 群の抗体保有率は、1 型、2 型及び 3 型のいずれも、国内 IPV35 試験と同様の値が示されている。

表 4-5　海外臨床試験における初回免疫後の抗体保有率（PPS）

	IPV25 [a]		E2I28 [b]	
	n/N	%	n/N	%
1 型	114/114	100	201/202	99.5
2 型	114/114	100	201/203	99.0
3 型	114/114	100	201/203	99.0

N：解析対象例数、n：抗体保有者数
a：B群（筋肉内接種群）の結果
b：B群（本剤とDTaPの同時接種群）の結果

また、現時点で国内 IPV35 試験の追加免疫後の免疫原性データは不明であるものの、表 4-6 に示すように、IPV25/26 試験の B 群及び Faden らによる本剤を皮下接種（生後 2 及び 4 か月に 2 回接種、生後 12 か月で追加接種）した米国臨床試験報告においても、ブースター効果が認められ（*J Infect Dis*, 162:1291-1297, 1990）、本邦の乳幼児に対しても本剤のブースター効果は期待できるものと考える。

表4-6　国内及び海外臨床試験における中和抗体価のGMT

	国内 IPV35			IPV25/26 [a]			Faden et al [b]		
	日本			フィリピン			米国		
	N	GMT	[95%信頼区間]	N	GMT	[95%信頼区間]	N	GMT	[95%信頼区間]
初回免疫前									
1 型	74	2.2	[2.1, 2.4]	114	11.7	[8.9, 15.4]	65	21.28	—
2 型	74	3.3	[2.5, 4.3]	114	16.7	[12.8, 21.6]	65	43.44	—
3 型	74	2.1	[2.0, 2.2]	114	6.7	[5.2, 8.6]	65	16.89	—
初回免疫後									
1 型	74	291.9	[242.1, 351.8]	114	585.3	[482.1, 710.5]	56	184.62	—
2 型	74	559.6	[463.5, 675.7]	114	795.6	[638.1, 992.1]	56	631.98	—
3 型	74	432.6	[348.4, 537.1]	114	774.2	[622.2, 963.3]	56	634.83	—
追加免疫前									
1 型	（実施中）			111	109.8	[84.3, 143.2]	53	61.90	—
2 型				111	132.5	[98.4, 178.3]	53	135.61	—
3 型				111	136.7	[103.0, 181.3]	53	102.18	—
追加免疫後									
1 型	（実施中）			111	6666.5	[5613.6, 7916.7]	53	1954.28	—
2 型				111	6522.3	[5540.5, 7678.2]	53	5835.37	—
3 型				111	11952.7	[10046.6,14220.3]	53	5187.40	—

N：解析対象例数（国内 IPV35 及び IPV25/26 は PPS）
a：B 群（本剤を筋肉内接種）の結果、なお、IPV26 試験では、IPV25 試験の被験者を対象に追加免疫が検討された
b：95%信頼区間は計算されていない（Group B）

[3] ヒト-ヒト感染する病原体の感染力の指標とされる基本再生産数を R_0 とした時、集団免疫率は（$1-1/R_0$）x 100 で表される。

機構は、国内 IPV35 試験における抗体保有率から、本剤の有効性は期待できると判断する。ただし、追加免疫後のブースター効果については、海外情報のみに限定されることから、現在実施中の国内 IPV35 試験の成績が得られた時点で改めて評価することが適切であると考える。したがって、現時点では、追加免疫後の本剤の有効性及び安全性が確立していない旨、適切に注意喚起する必要があると考える（「（5）用法・用量　2）接種スケジュール」参照）。

3）有効性の持続期間

申請者は本剤の有効性の持続期間について、以下の旨の説明をしている。

申請用法とは異なるものの、本剤を生後 2、4 及び 6 か月又は生後 2、4 及び 12 か月に接種した後、4～6 歳時の中和抗体価 8 以上又は 10 以上となる被験者の割合を検討したところ、ポリオウイルス 1～3 型いずれに対しても 85～100%であったことが報告されている（*J Infect Dis*, 168:452-454, 1993、*Pediatr Infect Dis J*, 27:341-346, 2008、*Pediatrics*, 123:301-312, 2009）。また、現在、SP059 混合ワクチンが導入されている米国及び欧州の多くの国において、IPV（又は IPV を含む混合ワクチン）は、乳幼児期に 3～4 回接種、4～6 歳の学童期前に追加接種が実施され、ポリオの発症は抑制されている。以上を踏まえ、申請用法によって、4～6 歳までの本剤の有効性は期待できると考えるものの、4～6 歳時に追加接種しなかった場合、それ以降の本剤の有効性は不明である。

機構は、本邦の本剤被接種者に対するポリオの発症予防効果を維持することは重要であることは言うまでもないが、今後、長期にわたる免疫原性を継続的に検討し、本邦における 4～6 歳時の追加接種の必要性も含め、エビデンスを蓄積していく必要があると考える。

（3）安全性

機構は、本剤の安全性について、表 4-1 に示す評価資料とされた国内 IPV35 試験の中間解析結果に加え、参考資料とされた[redacted]試験の総括報告書、参考資料とされた海外臨床試験の治験総括報告書及び定期的安全性最新報告（以下、PSUR）から以下の内容を確認した。

1）臨床試験における有害事象の発現状況

機構は、国内 IPV35 試験では、臨床上忍容できない有害事象は認められていないと考える（「＜提出された資料の概略＞（1）国内第Ⅲ相臨床試験」参照）。

表 4-1 の参考資料のうち、本剤が接種された IPV25 試験、IPV26 試験及び E2I28 試験（B 群）は、筋肉内又は皮内接種の結果であり、[redacted]試験、E2I29 試験及び E2I34 試験はアルミニウムアジュバントを含有する SP059 混合ワクチンの結果である。したがって、機構は、これらの試験については、接種部位、アジュバントの有無により大きく影響する局所反応ではなく、全身性の有害事象に特に注目して確認することとした。

表 4-7 に示すように、国内 IPV35 試験の初回免疫後の特定全身反応（発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性）及び非特定全身性有害事象の発現頻度はおおよ

そ 60%程度であり、「特定」事象の定義が国内 IPV35 試験と同じ IPV25/26 試験、E2I28 試験（B 群）及び E2I34 試験のいずれも 60%を超えていた。接種ワクチン等試験条件が異なるため単純な比較はできないものの、国内外の臨床試験から、本剤の全身性有害事象の発現は、特定、非特定によらず、60%程度は認められるものと考えられる。

また、追加免疫が実施された IPV25/26 試験及び E2I34 試験において、追加免疫後の特定全身反応及び非特定全身性有害事象の発現頻度は、ともに初回免疫後よりも少なくとも高くない傾向が認められた。国内 IPV35 試験の追加免疫後の情報は現在得られていないが、同様の傾向となると推察される。

表 4-7　国内及び海外臨床試験における全身有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

	国内 IPV35	IPV25/26（B 群）	E2I28（B 群）	E2I34
接種ワクチン（接種経路）	本剤（皮下）	本剤（筋注）	本剤と DTaP の同時接種（筋注）	DTaP-IPV-Hib（筋注）
初回免疫後	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定全身反応	43/74（58.1）	79/117（67.5）	165/222（74.3）	128/185（69.2）
非特定全身性有害事象 [a]	46/74（62.2）	88/117（75.2）	162/222（73.0）	112/186（60.2）
追加免疫後	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定全身反応	（実施中）	28/113（24.8）	（未実施）	88/164（53.7）
非特定全身性有害事象 [a]		51/113（45.1）		61/164（37.2）

N：解析対象例数、n：事象発現例数
a：非特定有害事象収集期間は次のとおり。国内 IPV35：各回接種後 20 日目まで、IPV25/26：各回接種後から次回訪問日（通常、28～42 日目）まで、E2I28 及び E2I34：各回接種後 30 日目まで

参考資料の全臨床試験の全試験期間に認められた重篤な有害事象は、全てワクチン接種との因果関係は否定されている。死亡例は SP059 混合ワクチンが接種された E2I29 試験に 2 例（心室中隔欠損に伴う心停止[4]、急性胃腸炎、各 1 例）認められた。また、初回免疫及び追加免疫の各回接種後 7 日目までにアナフィラキシー及び熱性痙攣は認められず、全試験期間を通して、ギラン・バレー症候群及び ADEM（急性散在性脳脊髄炎）症例も認められなかった。

以上より、国内 IPV35 試験で得られた安全性情報に加え、接種ワクチンや接種経路が異なるものの参考資料で提出された臨床試験の安全性情報から、特段着目すべき新たな全身性の有害事象は認められず、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

2）海外における本剤の製造販売後安全性情報

販売開始から 2011 年 6 月 30 日時点での本剤の推定出荷数量から、1～4 回/人の接種を受けたと仮定した場合、約 6,800 万～約 2 億 7,300 万ののべ例数に本剤が接種されたこととなる。本剤の製造販売後の安全性情報は比較的大きな母集団から収集されていることが推定され、以下に、PSUR にまとめられた情報を示す。

1993 年 1 月 1 日から 2011 年 7 月 1 日までの期間において、2,988 例の有害事象発現例が報告され、そのうちの 36.8%である 1,100 例が重篤であった。重篤な有害事象として、発熱（269 件）、泣き（125 件）、痙攣（92 件）、嘔吐（60 件）、落ち着きのなさ（60 件）、

[4]本症例は、先天性心疾患の既往があり心機能改善薬を処方されていたが、内服は必ずしも遵守されていなかった。3 回目の DTaP-IPV-Hib 接種後 6 日目に心肺停止状態で病院に搬送され、その後死亡した。

筋緊張低下－反応性低下発作（59 件）、熱性痙攣（56 件）、蕁麻疹（43 件）、注射部位反応（36 件）、下痢（35 件）などが報告されている。死亡例は、乳幼児突然死症候群 27 例、感染、先天奇形、梗塞等他の原因が確認された症例 16 例、記録が不十分だったものも含め死因不明 34 例の計 77 例であった。そのうち 75 例で、DTaP、Hib 等他のワクチンを併用していた。

①ADEM

1993 年 1 月 1 日から 2011 年 7 月 1 日までの期間で、ADEM もしくは疑いのある症例は 6 例報告（1 例は本剤単独接種）された。本剤の推定出荷数量を踏まえた報告頻度は 10 万接種回数分あたり 0.002 となるものの、本剤接種後の報告例もあり、ADEM 発現の可能性を注意喚起する必要があると考える。

②ギラン・バレー症候群

1993 年 1 月 1 日から 2010 年 7 月 1 日までの期間で、ギラン・バレー症候群は 9 例報告された（2010 年 7 月 1 日～2011 年 7 月 1 日までの報告はなし）が、そのうち 8 例が 18 歳以上の症例で、1 例が 10 歳の小児だった。本剤の推定出荷数量を踏まえた報告頻度は、10 万接種回数分あたり 0.008 となるものの、本剤接種後の報告例もあり、ギラン・バレー症候群発現の可能性を注意喚起する必要があると考える。なお、本剤の米国添付文書では、IPV 接種とギラン・バレー症候群の発現に時間的な関連が認められる旨の注意喚起がなされている。

③企業中核データシート（CCDS）に記載のある有害事象

1997 年 7 月 1 日から 2002 年 6 月 30 日の期間における 1,933 件の有害事象報告のうち、0.4%（8 件）に認められたアレルギー反応（アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックを含む）、2.0%（38 件）の熱性痙攣、1.2%（23 件）の痙攣、0.8%（15 件）の錯感覚、1.0%（20 件）の関節痛、1.7%（36 件）の激越、0.9%（18 件）の易刺激性及び 1.7%（33 件）の傾眠の 10 事象が 2003 年改訂版 CCDS に追加され、それ以降の改訂で新たに追加された事象はない。なお、これらの事象は、提出されている本剤の添付文書案に「副反応」として記載されている。

以上、国内外臨床試験及び製造販売後の報告の検討から、機構は、現時点で国内 IPV35 試験の追加免疫後の結果は得られていないものの、適切な注意喚起を行うことで、本邦における本剤の安全性は忍容可能と判断した。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果

申請者は、本剤の本邦における臨床的位置付けについて、以下の旨の説明をした。

1980 年を最後に野生株由来ポリオの報告がない本邦では、OPV 接種による VAPP が問題とされている。現在では、VAPP のリスクは野生株による麻痺のリスクより高いとされている（*Wkly Epidemiol Rec*, 81:137-144, 2006）。国立感染症研究所感染症情報センターによると、1981～2007 年に 21 例の VAPP の発生報告がある（*IASR*, 30:176-178, 2009）。本邦における VAPP の発現頻度は、OPV の添付文書によると、1981～2006 年の間に免疫異常のない OPV 被接種者で約 486 万回接種当たり 1 人、OPV 由来のポリオウイルス接触者で約 789 万回接種当たり 1 人とされている一方、約 200 万回接種当たり 1 例という報告もある（*Jpn J Infect Dis*, 61:100-103, 2008）。

米国では、1997 年より OPV から IPV への切り替えが開始され、IPV 導入前の 1990～1996 年と比較して 1998～1999 年の移行期には VAPP の発生が減少したとの報告（*JAMA*, 292:1696-1701, 2004）があり、2000 年以降、2005 年のワクチン未接種者が米国外で感染した例と 2009 年の 1 例のみ、VAPP が報告されている（*The Pinkbook 12th ed*, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011、*N Engl J Med*, 364:2316-2323, 2011）。以上、野生株由来ポリオが稀となった国においては、OPV 接種による VAPP が問題となり、本邦においても VAPP のリスクを避けるため IPV の早期導入が保健衛生上の観点から必要と考える。

機構は、申請者の説明に加え、VAPP への懸念から OPV の接種率が本邦で低下しているとの情報や近隣国での野生株由来ポリオ発生の情報から、野生株流入によるポリオ再流行の危険性も踏まえ、本剤を速やかに導入する臨床的意義は高く、ポリオの予防という臨床的観点において、本剤の臨床的位置付けは OPV の代替となり得ると考える。また、本剤の効能・効果は、本邦既承認の OPV を踏まえ「急性灰白髄炎の予防」とすることが適切であると判断した。

（5）用法・用量

1）接種用量及び用法

申請者は、本剤の 1 回接種あたりの用量（有効成分量）について以下の旨の説明をした。

1970 年代の臨床研究における用量や抗原比の検討結果（*Dev Biol Stand*, 47:181-198,1981、*Ann Clin Res*, 14:204-212, 1982、WHO TRS, No.673, 1982）をもとに、高い力価を保持するよう改良された第二世代の IPV（enhanced potency IPV）では、1 回接種あたり不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の D 抗原を 40、8 及び 32DU 含有するようになった。この D 抗原量は、1981 年に開催された 18th Symposium of the European Association Against Virus Disease Meeting 及び WHO の生物製剤標準化専門委員会において議論され、現在も利用されている IPV の WHO ガイドライン（WHO TRS, No.910, Annex2, 2002）においても、一般に、不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の D 抗原を 1 用量あたりそれぞれ 40、8 及び 32DU 以上含有すれば、有効性があると記載されている。第二世代の IPV である本剤の 1～3 型の D 抗原量もこれに倣って設定され、SP059 混合ワクチンでも D 抗原の含有量は変更されていない。したがって、D 抗原量の適切性は、実施された本剤又は SP059 混合ワクチンを用いた臨床試験における免疫原性結果及び IPV が既に導入された海外において野

生株由来ポリオが抑制されていることから示されていると考える。また、国内 IPV35 試験において、日本人に対する初回免疫後の本剤の免疫原性及び忍容性が確認されたことから、本剤の D 抗原量は日本人に対しても適切と考える。

また、申請者は、本剤の接種経路について以下の旨の説明をした。

本剤は、海外では筋肉内接種で広く用いられているものの、本邦では、一般的に乳幼児への筋肉内接種が頻用されておらず、皮下接種が主体になると考えられることから、国内 IPV35 試験は皮下接種で実施した。国内 IPV35 試験において、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する抗体保有率はいずれも 100%であり、筋肉内接種された IPV25 試験の B 群と同様の結果であった（「表 4-6」参照）。安全性については、本剤初回免疫後の特定注射部位反応の発現率が、国内 IPV35 試験で IPV25 試験の B 群より高い傾向が認められたものの、国内 IPV35 試験では Grade 3 以上の特定注射部位反応は認められなかった（「表 4-3」参照）。また、特定全身反応の発現率も、国内 IPV35 試験と IPV25 試験の B 群で大きな違いは認められなかった。以上から、皮下接種の国内 IPV35 試験と筋肉内接種の IPV25 試験 B 群の免疫原性及び安全性に臨床的に意味のある相違は認められず、本邦における本剤の接種経路を皮下接種とすることに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の D 抗原量の適切性について、用量設定試験を実施すべきと考えるものの、本剤を含めた IPV や IPV を含む混合ワクチンにおいて同一の抗原量が広く用いられていること、長年にわたる IPV 使用実績から有効性及び安全性が期待できること、国内 IPV35 試験の結果から日本人における免疫原性及び忍容性が確認されたことから、本剤の用量設定を受け入れ可能と判断した。また、皮下接種で実施された国内 IPV35 試験から、本剤の接種経路を皮下接種とすることは妥当と考える。

2）接種スケジュール

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

表 4-8 に示したとおり、国内 IPV35 試験において、3～7 週（21～42 日以内）では接種間隔によらず高い免疫原性が認められており、3 回目接種までの接種間隔を 3 週以上とすることは可能と考えた。一方、7 週（42 日間）を超える接種間隔については、国内 IPV35 試験からは情報が得られなかったものの、8 週間隔で生後 2、4 及び 6 か月に本剤と DTaP を同時接種した E2I28 試験において期待された免疫原性が得られたことも踏まえ、国内 IPV35 試験で予め設定した 3～8 週間隔を初回免疫のスケジュールに設定することは可能と考えた。

表 4-8　国内 IPV35 試験（初回免疫）の接種間隔別の抗体保有率及び GMT

接種間隔		例数	血清型	抗体保有率 保有者数（%）	GMT　[95%信頼区間]
1～2 回目	2～3 回目				
21～28 日間	21～28 日間	61	1 型	61（100）	278.8 [228.2,　340.6]
			2 型	61（100）	535.8 [437.8,　655.8]
			3 型	61（100）	412.6 [328.0,　518.9]
21～28 日間	29～42 日間	5	1 型	5（100）	256.0 [　97.8,　670.1]
			2 型	5（100）	415.9 [120.4, 1436.8]
			3 型	5（100）	588.1 [158.3, 2184.8]
29～42 日間	21～28 日間	8	1 型	8（100）	449.6 [198.3, 1019.4]
			2 型	8（100）	939.0 [489.0, 1803.2]
			3 型	8（100）	512.0 [185.4, 1413.6]
43～56 日間 [a]		0	—	—	—

a：いずれの接種回間においても、43～56 日間隔での接種はされていない。

国内 IPV35 試験は実施中であり、日本人小児に対する追加免疫後の免疫原性及び安全性は確認されていないものの、海外臨床試験からは、追加免疫によるブースター効果が認められていること（「表 4-6」参照）、また、初回免疫時と比較し、追加免疫時に有害事象発現頻度が少なくとも高くはない傾向であったこと（「（3）安全性　1）臨床試験における有害事象の発現状況」参照）から、本剤の追加免疫の接種スケジュールの設定に問題はないと考える。

機構は、国内 IPV35 試験の結果から、初回免疫において少なくとも 3 週間隔であれば、本剤接種時に期待される免疫応答が得られると考える。また、IPV の初回免疫が 2 回接種の米国では、少なくとも 4 週の間隔で接種することとされ、接種間隔が短い場合には免疫応答が低くなる可能性が言及されていること（*The Pinkbook 12th ed*, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011）から、接種間隔を 3 週より長くすることは可能と考える。したがって、本剤の接種間隔は 3 週以上と設定することが適切と考える。

また、追加免疫に関する用法・用量の設定は、国内 IPV35 試験における追加免疫後の本剤の有効性及び安全性が確認されておらず、現時点で接種間隔を設定することは適切ではないと考える。ただし、初回免疫後 6 か月以上の間隔をあけた追加接種は IPV の有効性に重要とされていること（*The Pinkbook 12th ed*, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011）、また本邦における IPV の用法・用量として、3 回接種後 12～18 か月の間隔をあけて 1 回追加接種をすることとする提言（2003 年検討小委員会）もなされていることから、本剤の接種回数を初回承認時には「3 回以上」とし、追加免疫後の日本人における有効性及び安全性は現時点で確立していない旨を用法・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判断した。ただし、国内 IPV35 試験の追加免疫後の免疫原性及び安全性データが得られた時点で、速やかに適切な用法・用量の設定のため、記載整備すべきと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を「通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。」とし、初回免疫に係る接種間隔については、用法・用量に関連する接種上の注意として記載することが妥当と判断した。

（6）他のワクチンとの同時接種

申請者は、本剤と他のワクチンとの同時接種について、以下の旨の説明をした。

接種時期を考慮すると、本剤は、定期の予防接種ワクチンである DTaP と同時接種される可能性が高いと考えられる。国内 IPV35 試験では、74 例中 27 例で DTaP、PCV7 及び/又は Hib が同時接種され、DTaP との同時接種は、1 回接種時に 20 例、2 回接種時に 17 例、3 回接種時に 8 例認められた。例数は限られてはいるものの、これら同時接種例において、安全性に関する懸念は認められず、国内 IPV35 試験の抗体保有率は 100%だったことから、本剤の有効性に対する影響も少ないと考える。また、本剤と DTaP が同時に筋肉内接種された海外 E2I28 試験の B 群では、本剤の高い抗体保有率が示され（「表 4-5」参照）、本剤のみが筋肉内接種された IPV25 試験の B 群と比較し、特定注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹）に大きな差はなく（E2I28 試験の B 群 : 57.7%（128/222 例）、IPV25 試験の B 群 : 59.8%（70/117 例））、特定全身反応及び非特定全身性有害事象の発現頻度も大きく変わらなかった（「表 4-7」参照）。以上から、本剤のみの単独接種と本剤と DTaP との同時接種における有効性及び安全性に懸念はないと考える。

機構は、国内 IPV35 試験では、同時接種ワクチンの免疫原性の検討が計画されておらず、同時接種の影響を十分に検討できる計画になっていなかったと考える。したがって、海外臨床試験成績も考慮すると、本剤と他のワクチンを同時接種することを一律に妨げるものではないが、用法・用量に関連する接種上の注意として、日本人における本剤と DTaP、PCV7 及び/又は Hib との同時接種実績は限られていること、同時接種におけるこれら同時接種ワクチンの免疫原性を検討した成績はないことを情報提供する必要があると考える。

（7）製造販売後の検討事項

申請者より、以下の製造販売後調査計画案が提出されている。

本剤接種時に生後 3～90 か月の小児を対象に、発現頻度 0.3%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能となるよう、1,000 例（4,000 回接種）を調査予定例数とし、本剤接種後に発現する有害事象、被接種者背景や他のワクチンの接種状況等を収集する使用成績調査を実施する。

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

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ．総合評価

機構は、本剤について、海外における接種実績及び臨床成績を参考にしつつ、極めて限られた国内臨床試験成績をもとにして、「（2）有効性」及び「（3）安全性」の項で述べたとおり、本剤の効能・効果に対する有効性は示され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 24 年 4 月 10 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　イモバックスポリオ皮下注
［一　般　名］　不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
［申 請 者 名］　サノフィパスツール株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 2 月 23 日

Ⅱ．審査内容

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

1. 有効性及び効能・効果

専門委員より、国内 IPV35 試験の初回免疫後の抗体保有率の結果から本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「急性灰白髄炎の予防」とすることが適切との機構の判断は支持された。

2. 安全性

国内 IPV35 試験、参考資料である国内外の臨床試験及び海外製造販売後安全性情報を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。また、ADEM（急性散在性脳脊髄炎）及びギラン・バレー症候群の注意喚起の必要性について専門委員から支持されたものの、海外自発報告等の情報源も含め情報提供する必要があるとの意見が出された。

機構は、申請者に対応を求め、申請者は以下のように回答した。

ギラン・バレー症候群及び ADEM は、本剤接種後の発現が海外で自発報告されていること、また、米国添付文書で、IPV 接種とギラン・バレー症候群の発現に時間的な関連が認められる旨の注意喚起がなされていること等も考慮し、添付文書においてギラン・バレー症候群及び ADEM に対する適切な注意喚起を行うこととする。

また、ギラン・バレー症候群、ADEM、血小板減少性紫斑病等、製造販売後の発現が予想される重大な有害事象については、積極的に安全性情報を収集し、最新情報の提供に努めることとする。

機構は、回答を了承した。

3. 用法・用量

国内 IPV35 試験の初回免疫（3 回接種）後の中間解析結果を基本に、参考資料とされた海外臨床試験の追加免疫後の結果や、追加免疫（4 回接種）の重要性も踏まえ、現時点では、本剤の接種回数を「3 回以上」とし、国内 IPV35 試験の追加免疫後の結果が得られた時点で、速やかに用法・用量に関連する記載を適切に整備すべきとの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量を「通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する」とすることを申請者に指示し、適切に対応された。

加えて、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 追加免疫を含めた接種回数及び接種スケジュールに関する情報提供が必要である。
- 本剤と他のワクチンの同時接種を妨げないよう適切な情報提供をすべきである。

機構は、本剤と他のワクチンの同時接種を妨げるものではないものの、日本人における本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DTaP）、7 価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV7）及び/又は乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib）との同時接種実績は限られていること、同時接種ワクチンの免疫原性を検討した成績はないことも併せて情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。加えて、接種スケジュール等の情報提供も検討するよう申請者に求め、申請者は、接種回数、接種スケジュール及び現時点の同時接種に係る情報は情報提供資材において適切に提供する旨回答し、機構は了承した。

4. 製造販売後の検討事項

申請者は、使用成績調査の情報収集対象について以下のように説明している。

海外製造販売後安全性情報で最も高頻度に報告された有害事象は、局所反応及び発熱であり、企業中核データシートでは、局所反応のうち注射部位腫瘤の海外臨床試験発現頻度が 0.4%であることから、発現頻度 0.3%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能となる 1,000 例を対象とすれば、局所反応及び発熱の情報が収集可能と考える。本調査の重点調査項目として、国内 IPV35 試験で特定反応とされた疼痛、紅斑、腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性を設定し、追加接種（4 回接種）後 30 日までの情報を収集する。

機構は以下のように考える。

本剤の接種スケジュールから、臨床現場においては、DTaP、PCV7 及び Hib と同時に接種される可能性が高いと推測される一方、本剤の製造販売直後には、DTaP 等既接種児にも本剤が多く接種されることが推測される。加えて、本剤接種対象者は熱性痙攣の好発時期と重なることも踏まえ、本剤導入後の使用実態に則した安全性情報を収集するため、本剤と DTaP 等他のワクチンを同時接種した小児及び本剤を単独接種した小児それぞれにつ

いて、痙攣及び発熱（Grade 3 以上）の発現頻度が把握可能な使用成績調査を実施することが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、機構は使用成績調査の計画を再考するよう申請者に求め、以下のように回答された。

国内 IPV35 試験は、例数が 74 例に限られていたこともあり、痙攣が 1.4%（1/74 例）、Grade 3（39℃以上）の発熱が 2.7%（2/74 例）認められたものの、本剤と DTaP が同時接種された海外 E2I28 試験の B 群では、痙攣、Grade 3（39℃より高い）の発熱ともに発現頻度が 0.5%（1/222 例）であった。以上から、本剤と DTaP 等他のワクチンを同時接種した小児及び本剤を単独で接種した小児それぞれについて、0.5%の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件検出可能な各 600 例（合計 1,200 例）を調査予定例数として使用成績調査を実施する。また、国内 IPV35 試験での特定反応に加え、痙攣を重点調査項目とする。

機構はこれを了承した。

5. 品質

機構は、申請者に照会中であった事項のうち、現在までに提出された回答を含めて以下の検討を行った結果、本剤の品質は適切に管理されていると判断した。

（1）原薬の管理方法

機構は、本剤の有効成分は不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の 3 種類とされており、原薬は不活化単価ワクチン原液とすることが適切であると考える。機構は、原薬に濃縮不活化 3 価ワクチン原液を設定した理由の説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在承認されている全ての国において、濃縮不活化 3 価ワクチン原液が原薬として定義されている。この方法で製造された原薬を含むワクチンで薬理活性が確認されており、各血清型の不活化単価ワクチン原液が個別にワクチンの製造に使用されることはない。以上より、本邦においても濃縮不活化 3 価ワクチン原液を原薬とした。

機構は、濃縮不活化 3 価ワクチン原液を原薬とする申請者の理由は合理的な根拠に乏しいと考えるものの、海外での豊富な製造及び使用の実績があり、不活化単価ワクチン原液についても適切な管理方法が設定されていること等を考慮し、例外的な対応として本剤においては濃縮不活化 3 価ワクチン原液を原薬とすることを了承した。

また、機構は、D 抗原含量試験に用いる標準物質の D 抗原量について、国際標準品を用いて管理するよう求め、申請者は適切に対応する旨の回答をした。

（2）製剤の規格及び試験方法

機構は、本剤の申請された規格及び試験方法は、現在の欧州での承認内容と同一であるものの、D 抗原含量試験の規格値が欧州承認国の初回承認時から変更された理由について申請者に説明を求めた。また、機構は、WHO ガイドライン（WHO TRS, No.910, Annex2, 2002）

に記載されている General Safety Test 及び確認試験を本剤の規格試験に設定しない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

D 抗原含量は、欧州の承認時、ELISA 法（[redacted]法）によって定量し、複数の海外臨床試験結果から得られた D 抗原量比 1 型：2 型：3 型＝40DU：8DU：32DU をもとに規格値を設定していた。その後、試験方法が ELISA 法（[redacted]法）に変更され、原薬[redacted]ロットの D 抗原含量を 2 つの試験方法を用いて定量し、得られた幾何平均値の比を用いた換算結果に基づき、D 抗原量の規格値を、1 型：[redacted]～[redacted]DU、2 型：[redacted]～[redacted]DU 及び 3 型：[redacted]～[redacted]DU と設定した。

General Safety Test は、19[redacted]年から 20[redacted]年[redacted]月まで、最終バルク及び小分製品の試験として実施されていた。現行の管理システムが導入された 19[redacted]年以降に製造した全てのロット（最終バルク [redacted]ロット以上及び小分製品[redacted]ロット）で、いずれも再試験を実施することなく判定基準に適合した。また、安定性試験（最終バルク及び小分製品各 3 ロット）において実施した場合も含め、全ロットで体重減少も認められていない。以上の実績から、製造工程及び製品の恒常性が確認されたと判断し、現在では全ての承認国において、規格試験から本試験を削除されており、本申請においても設定しなかった。

確認試験は、製剤の規格試験として実施している D 抗原含量試験において、各血清型特異的な抗ポリオウイルス抗体によって、製剤中の D 抗原を血清型別に確認しており、別途設定する必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(3) 生物由来原材料

機構は、ワーキングシード（WS）調製時、ワーキングセルバンク（WCB）調製時及び Vero 細胞培養工程で生物由来原料基準に原産国が適合しないウシ血清を使用していることから、無血清培地への切り替えが完了するまでの期間（20[redacted]年切り替え予定）当該ウシ血清を使用することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ウシ血清の製造に使用する臓器及び原産国のリスク、ウシ血清の製造工程及び原薬の精製工程における希釈／除去効果並びに本剤の投与経路における感染リスクを考慮し、平成 15 年 8 月 1 日付第 0801001 号審査管理課長及び安全対策課長通知別添に基づくリスク評価を行った。その結果、伝達性海綿状脳症（TSE）に係るリスク値は－12 以下と、一定の安全性確保の目安とされる－3 未満であり、本剤による TSE 感染のリスクは極めて低いと考える。また、本剤は、約 2.7 億回の接種実績において TSE が伝播したとの報告もなく、ポリオ予防のために本剤を接種することのベネフィットは、TSE 伝播のリスクを上回ると考える。

機構は、ウシ血清による TSE 伝播リスクを完全に否定することはできないものの、そのリスクは極めて低いとする申請者の説明は了承できる。また、本剤の臨床的位置付け（「審査報告（1）Ⅱ．4. 臨床に関する資料＜審査の概略＞（4）臨床的位置付け及び効能・効果」

参照）から、本剤の接種により、当該原材料使用に対する安全性上の懸念を上回るベネフィットが期待できると考える。さらに、添付文書において TSE 伝播のリスクに関する情報提供がなされることを前提に、無血清培地へ切り替えられるまで、当該ウシ血清を使用することは了承可能と判断した。

（4）新添加剤

本剤には、医薬品の添加剤として使用前例のない M-199 ハンクス（希釈剤）及びフェノキシエタノール EP（保存剤）が含有されている。

機構は、提出された資料から、規格及び試験方法、並びに安定性に問題はなく、今回の使用量において安全性に問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ．審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
6	19（表 2-1）	（表脚注）a：WS 調製時のみ実施	（脚注削除）
9	6	（原産国：アメリカ、カナダ、メキシコ及びオーストラリア）	（原産国：アメリカ、カナダ及びオーストラリア）

Ⅴ．総合評価

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

［効能・効果］　急性灰白髄炎の予防

［用法・用量］　通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。