

審議結果報告書

平成 24 年 7 月 23 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] クアトロバック皮下注シリンジ
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
混合ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成24年1月27日

[審 議 結 果]

平成 24 年 7 月 20 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 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	クアトロバック皮下注シリンジ
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株） 混合ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 27 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中に有効成分として百日せき菌防御抗原を 4 単位以上、 ジフテリアトキソイドを 16.7Lf 以下、破傷風トキソイドを 6.7Lf 以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）を 1.5DU、不活化ポ リオウイルス 2 型（Sabin 株）を 50DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を 50DU 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]	迅速審査（平成 24 年 1 月 27 日付薬食審査発 0127 第 15 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 7 月 12 日

[販 売 名] クアトロバック皮下注シリンジ
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
混合ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日] 平成 24 年 1 月 27 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤接種後の痙攣及び熱性痙攣の発現については、製造販売後調査において情報収集することが必要と考える。

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

[効能・効果] 百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
[用法・用量] 初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間
以上の間隔で皮下に注射する。
追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔において、
0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] クアトロバック皮下注シリンジ
- [一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）
混合ワクチン
- [申 請 者 名] 一般財団法人 化学及血清療法研究所
- [申 請 年 月 日] 平成 24 年 1 月 27 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 シリンジ中に有効成分として百日せき菌防御抗原を 4 単位以上、
ジフテリアトキソイドを 16.7Lf 以下、破傷風トキソイドを 6.7Lf
以下、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）を 1.5DU、不活化ポリ
オウイルス 2 型（Sabin 株）を 50DU 及び不活化ポリオウイルス
3 型（Sabin 株）を 50DU 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、百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防
に使用する。
- [申請時用法・用量] 初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間
隔で皮下に注射する。
追加免疫：通常、初回免疫後 6 箇月以上の間隔をおいて、（標準
として初回免疫終了後 12 箇月から 18 箇月までの間に）0.5mL を
1 回皮下に注射する。
- [特 記 事 項] 迅速審査（平成 24 年 1 月 27 日付薬食審査発 0127 第 15 号 厚生
労働省医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クアトロバック皮下注シリンジ（以下、本剤）は、申請者である一般財団法人化学及血清療法研究所が 2002 年に承認を取得した DPT “化血研” シリンジ（生物学的製剤基準名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン）の百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドと同一の原薬 3 種類と、一般財団法人日本ポリオ研究所が開発した 1 型、2 型及び 3 型の弱毒株（Sabin 株）ポリオウイルスを不活化したウイルスを

混合したワクチンである。本剤の1回接種量0.5mL中には、有効成分として百日せき菌防御抗原を4単位以上、ジフテリアトキソイドを16.7Lf以下、破傷風トキソイドを6.7Lf以下、不活化ポリオウイルス1型（Sabin株）を1.5DU抗原単位（以下、DU）、不活化ポリオウイルス2型（Sabin株）を50DU及び不活化ポリオウイルス3型（Sabin株）を50DU含有し、塩化アルミニウム及び水酸化ナトリウムからなるアジュバントが添加されている。

百日せき、ジフテリア及び破傷風に対して、米国では1940年代から、それぞれ百日せき死菌体、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの単独ワクチンによって対象疾病に対する予防接種が行われ、1960年代後半に3種の混合ワクチンが世界的に導入され、本邦でも1968年に導入された。また、百日せき死菌体は接種後の局所反応や発熱等の副反応が強く、脳症などの重篤な副反応の原因とされたことも踏まえ、百日せき菌から精製した防御抗原を用い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、DPT）が開発され（ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学会編, p59-70, 1994）、本邦では申請者等が開発したDPTが1981年に導入されている。なお、国立感染症研究所感染症情報センターによると、DPT導入以降、乳幼児における百日せきの流行はわずかとなり（IASR, 29:65-66, 2008）、ジフテリア及び破傷風の発症は極めて稀となっている（IASR, 27:331-332, 2006、IASR, 30:65-66, 2009、）。

ポリオウイルス感染による急性弛緩性麻痺、すなわち急性灰白髄炎（poliomyelitis、以下、ポリオ）の流行は、本邦では、弱毒株ポリオウイルスを用いた経口生ポリオワクチン（以下、OPV）の導入により、1960年代中頃までにほぼ終息し、1980年の1例を最後に、野生株ポリオウイルス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：8-15, 2011）。OPVは生ワクチンであることから、OPV中の弱毒株ポリオウイルスがごく稀に病原性復帰し、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）ことが知られている。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））では、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。また、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。野生株によるポリオが稀となった国・地域では、OPV接種によるVAPPを回避するため、不活化ポリオワクチン（以下、IPV）が導入され、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」との旨の提言（2003年3月31日 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、以下、2003年検討小委員会）もあり、国内でのIPV開発・導入に向けた取り組みが行われ、2012年4月27日にIPVであるイモバックスポリオTM皮下注（サノフィパスツール株式会社）が承認されている。

本剤に含まれる不活化ポリオウイルス成分は、イモバックスポリオ™皮下注等で広く用いられる強毒株ポリオウイルスを不活化した IPV と異なり、OPV に用いられている弱毒株 (Sabin 株) ポリオウイルスを不活化したものであり、弱毒株由来の IPV は世界的に例がない。

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 1 月 27 日付薬食審査発 0127 第 15 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、有効成分として、既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (以下、DPT) に含まれる百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドと、Vero 細胞で増殖させた 1 型、2 型及び 3 型のポリオウイルス (Sabin 株) 粒子を精製し、ホルマリンで不活化した抗原 (以下、不活化ポリオウイルス) を含む混合ワクチンであり、免疫増強剤として水酸化アルミニウムが添加されている。

(1) 原薬

本剤の原薬は、それぞれ精製百日せきワクチン原液、精製ジフテリアトキソイド原液及び精製破傷風トキソイド原液並びに 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルス単価バルク原液 (以下、単価バルク原液) である。

なお、各型の単価バルク原液は、(財) 日本ポリオ研究所により原薬等登録原簿 (以下、MF) (原薬等登録番号: 221MF10287、221MF10288 及び 221MF10289) に登録された。また、1 型、2 型及び 3 型の単価バルク原液を混合した 3 価混合不活化ポリオワクチン原液 (以下、3 価バルク原液、原薬等登録番号: 222MF10002) も MF 登録された。

1 型、2 型及び 3 型の単価バルク原液並びに 3 価バルク原液に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添 1 のとおりである。精製百日せきワクチン原液、精製ジフテリアトキソイド原液、精製破傷風トキソイド原液の 3 原薬について、資料の概略を以下に示す。

(2) 百日せき原薬 (精製百日せきワクチン原液)

本原薬は、ホルマリンで減毒した、百日せき毒素 (Pertussis toxin : PT) 及び線維状赤血球凝集素 (Filamentous hemagglutinin : FHA) を防御抗原として含有する精製抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

国立感染症研究所 (以下、感染研) から分与された百日せき菌 I 相菌東浜株を培養した百

日せき菌シードを■ 継代し、凍結したものが20■ 年にマスターシード（以下、MS）とされた。また、MS を■ 継代し、凍結したものがワーキングシード（以下、WS）とされた。MS、WS 及び製造条件を超えて継代培養した菌（以下、ES）は表 2-1 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-1 百日せき菌シードバンクの試験

試験項目	MS	WS	ES ^{a)}
染色試験（グラム染色法）	○	○	—
純度試験（培養法及びグラム染色法）	○	○	—
塩基配列解析	○	—	○
菌増殖試験	○	○	○
抗原産生試験（PT）	○	○	○
抗原産生試験（FHA）	○	○	○

○：実施、—：実施せず

a) WS を■ 継代した菌液

MS 及び WS は■℃以下で保存されており、MS 及び WS の保存中の安定性は、使用時又は■ 年毎に菌増殖試験、抗原産生試験（PT）及び抗原産生試験（FHA）によって確認される。また、MS 及び WS の在庫本数が一定数まで減少した時点で、MS は百日せき菌シードから、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-1 の試験への適合が確認される。

②製造方法並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

精製百日せきワクチン原液の製造工程及び管理の概略を表 2-2 に示す。

表 2-2 精製百日せきワクチン原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体/原薬	工程内管理試験
種培養 1	WS mL L、 \pm °C、時間 培養	種培養液 1	染色、PT 抗原含量、FHA 抗原含量
種培養 2	L、 \pm °C、時間 培養	種培養液 2	
本培養	〜 L、 \pm °C、時間 培養	本培養液	
	培養上清に 添加ろ過 (孔径 μ m)		
	クロマトグラフィー	溶出画分 素通り画分	PT 一次溶出液 (→①へ) FHA 一次アプライ液 (→②へ)
	①PT 一次溶出液を透析		PT 一次精製液
	希釈、処理		PT 二次アプライ液
	クロマトグラフィー		PT 二次溶出液
	透析		PT 二次精製液
			純度 (比活性)、エンドトキシン
PT 減毒化	希釈、pH 調整 無菌ろ過 (孔径 μ m) 〜 vol%ホルマリン処理 °C、日間	PT 減毒化前液	フィルター完全性
精製 PT 原液調製	処理 透析	精製 PT 原液 (→③へ) 保存条件 \pm °C、か月	無菌、マウスヒスタミン増感、マウス体重減少、タンパク窒素含量、ホルムアルデヒド含量、易熱性毒素否定
	②FHA 一次アプライ液を クロマトグラフィー		FHA 一次精製液
	希釈、処理		FHA 二次アプライ液
	クロマトグラフィー		FHA 二次精製液
			純度 (比活性)、エンドトキシン、PT 抗原含量
FHA 減毒化	希釈 無菌ろ過 (孔径 μ m) 〜 vol%ホルマリン処理 °C、日間	FHA 減毒化前液	フィルター完全性
精製 FHA 原液調製	処理 透析	精製 FHA 原液 (→③へ) 保存条件 \pm °C、か月	無菌、マウスヒスタミン増感、マウス体重減少、タンパク窒素含量、ホルムアルデヒド含量、易熱性毒素否定
精製百日せきワクチン原液調製	③精製 PT 原液と③精製 FHA 原液を混合	原薬 (精製百日せきワクチン原液)	

網掛け：重要工程又は重要中間体

実生産スケールの精製 PT 原液及び精製 FHA 原液の各 3 ロット、並びにパイロットスケールの精製百日せきワクチン原液 3 ロットについて、プロセス・バリデーション (重要工程の製造操作管理及び重要中間体の品質管理試験) が実施され、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。また、PT 及び FHA 減毒化工程について、ワースト条件においても、適切に減毒化されることが確認された。PT 及び FHA 共にホルマリン処理に

よる■■■のため、以降の工程で無菌ろ過が実施できないため、メディアフィルテストによる無菌性確認が行われた。

③外来性感染性物質の安全性評価

MS 及び WS について、表 2-1 に示す染色試験及び純度試験の実施により、外来性感染性物質の混入がないことが確認されている。

精製百日せきワクチン原液の製造に使用する生物由来原料は表 2-3 のとおりである。

表 2-3 精製百日せきワクチン原液製造工程で使用する生物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS 調製	ペプトン	ブタ	胃	
MS 調製	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
MS 調製	ウシ血液	ウシ	血液	オーストラリア、ニュージーランド
MS 調製、WS 調製、種培養 1、種培養 2、本培養	カザミノ酸	ウシ	乳	米国、オーストラリア、ニュージーランド
■■■■クロマトグラフィー	アポセルロプラスミン	ヒト	血液	

ペプトン、パンクレアチン及びカザミノ酸は、各原料を含む培地調製時に高压蒸気滅菌処理されている。アポセルロプラスミンの原血漿は、核酸増幅検査により B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスの陰性が確認されている。また、ウイルスの不活化/除去を目的として、冷エタノール分画（-■■■℃、pH■■■、■■■%エタノール）、加熱処理（■■■℃、■■■時間）及びウイルス除去膜ろ過（孔径■■■nm）処理が行われている。冷エタノール分画（-■■■℃、pH■■■、■■■%エタノール）のウイルスクリアランス評価結果を表 2-4 に示す。

表 2-4 アポセルロプラスミン調製工程におけるウイルスクリアランス評価結果

工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	仮性狂犬病ウイルス	ブタバルボウイルス	ウシ下痢症ウイルス	マウス脳心筋炎ウイルス
冷エタノール分画	5.0	1.9	4.7	2.3

また、原薬製造工程のウイルスクリアランス評価結果は表 2-5 のとおりであった。

表 2-5 精製百日せきワクチン原液の製造工程におけるウイルスクリアランス評価結果^{a)}

工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	単純ヘルペスウイルス 1 型		日本脳炎ウイルス		1 型ポリオウイルス (Sabin 株)	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
PT 減毒化工程	>4.22	>4.44	>4.20	>4.27	>5.39	>5.36
FHA 減毒化工程	>3.90	>3.90	>4.22	>4.02	>5.29	>5.02

a) PT 及び FHA 減毒化前液の細胞毒性を考慮し、各減毒化後液を用いてウイルスクリアランス試験を実施。

2) 特性

PT 及び FHA 遺伝子の塩基配列は、データベースと完全に一致し、精製した PT 及び FHA のアミノ酸組成及び N 末端アミノ酸配列についても、塩基配列からの推定値及び推定配列と一致した。糖含量測定により、PT 及び FHA は糖鎖修飾を受けていないことが確認された。

SDS-PAGEにより、PT二次精製液でPTのS1～S5サブユニットに相当するバンド(26kDa、22kDa、21kDa、13kDa及び14kDa)が、FHA二次精製液でFHAに相当する220kDaの単一バンドが検出された。ホルマリン処理後の精製PT原液及び精製FHA原液では、いずれも██████████と思われる高分子のバンドが検出された。なお、██████████による██████████について、精製PT原液及び精製FHA原液各3ロットの██████████率はそれぞれ██████████～██████████%及び██████████～██████████%であった。これら3ロットに、治験薬製造及びワースト条件で減毒化したロットを加えた、精製PT原液8ロット及び精製FHA原液9ロットで、██████████の██████████にロット間差は観察されなかった。

精製PT原液、精製FHA原液及び精製百日せきワクチン原液の粒子径は、それぞれ██████████～██████████ μm (最頻粒子径は██████████～██████████ μm)、██████████～██████████ μm (最頻粒子径は██████████～██████████ μm)及び██████████～██████████ μm (最頻粒子径は██████████～██████████ μm)で、各中間体及び原薬の粒子径分布パターンにロット間差がないことが確認され、光吸収ピークは約██████████nmに、ピークの肩は約██████████nmに観察された。

精製百日せきワクチン原液で免疫したマウスにおいて、百日せき菌により誘発される症状の防御効果が確認された(「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」の項参照)。

3) 不純物

製造工程由来不純物として、百日せき菌体由来タンパク質性不純物、百日せき菌体由来DNA及びホルムアルデヒドは██████████%以上除去されることが確認された。また、精製工程後のアポセルロプラスミン含量及びエンドトキシン含量は、1接種あたりに換算するとそれぞれ██████████ng以下及び██████████EU以下であった。

4) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、無菌試験、不活化試験、エンドトキシン試験、易熱性毒素否定試験、マウスヒスタミン増感試験、タンパク窒素含量試験及び力価試験が設定されている。

5) 標準品及び標準物質

標準品として、感染研から配布される標準百日せきワクチンが力価試験に、また、参照百日せきワクチン(毒性試験用)がマウスヒスタミン増感試験及びマウス体重減少試験に用いられる。各標準品は、██████████ \pm ██████████ $^{\circ}\text{C}$ で保存される。

また、自家標準物質として、実生産スケールで製造したPT二次精製液及びFHA二次精製液を小分けしたものが、PT抗原含量試験及びFHA抗原含量試験に用いられる。各自家標準物質は、タンパク窒素含量、抗原含量試験の検量線分析、SDS-PAGE電気泳動パターン及び光吸収パターンが確認され、██████████ $^{\circ}\text{C}$ 以下で保存される。自家標準物質の更新時には、

新旧標準物質の検量線の傾き（平均値±SD）及び同一検体を新旧標準物質で測定したときの抗原含量（平均測定値±SD）が重なることが確認される。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-6 のとおりである。

表 2-6 精製百日せきワクチン原液の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	±℃、遮光	ステンレス製 容器	か月 ^{a)}
加速試験	3	25±2℃、±%RH、遮光		か月
苛酷試験	温度	℃、℃、℃、遮光		日
	振とう	±℃、rpm、遮光		時間

a) 試験継続中

長期保存試験では、か月時まで経時的な変化はみられなかった。加速試験及び苛酷試験では、タンパク窒素含量の低下、不溶性物質の発生とそれに伴う澄清化、SDS-PAGE 試験で高分子バンドの減少及び低分子バンドの増加並びに粒子径の増加が観察され、原薬は加温及び振とうに不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器で±℃に保存するとき、か月と設定された。なお、長期保存試験はか月まで継続予定である。

(3) ジフテリア原薬（精製ジフテリアトキソイド原液）

本原薬は、ジフテリア毒素をホルマリンで無毒化して得られるジフテリアトキソイドを含む精製抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

感染研から分与されたジフテリア菌 Park-Williams No.8 株を培養して得られたジフテリア菌シードを～継代し、20年及び20年に凍結したものが MS とされた。また、MS を継代し、凍結したものが WS とされた。MS、WS 及び ES は表 2-7 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-7 ジフテリア菌シードバンクの試験

試験項目	MS	WS	ES ^{a)}
染色試験（グラム染色法）	○	○	—
純度試験（培養法及びグラム染色法）	○	○	—
塩基配列解析	○	—	○
菌増殖試験	○	○	○
抗原産生試験	○	○	○

○：実施、—：実施せず

a)：WS を継代した菌液

MS 及び WS は℃以下で保存されており、MS 及び WS の保存中の安定性は、使用時又は年毎の菌増殖試験及び抗原産生試験によって確認される。また、MS 及び WS の在庫

本数が一定数まで減少した時点で、MS はジフテリア菌シードから、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-7 の試験に適合することが確認される。

②製造工程並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

原薬の製造工程及び管理の概略を表 2-8 に示す。

表 2-8 精製ジフテリアトキシイド原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体/原薬	工程内管理試験
種培養 1	WS (OD ₆₅₀ =■になるよう播種)	種培養液 1	
種培養 2	■L、■±°C、■時間■培養	種培養液 2	
本培養	■L、■±°C、■時間■培養	本培養液	染色
	遠心	遠心後液	
	ろ過 (孔径 ■µm)	毒素液	抗原含量
硫酸塩析	■ろ過 (分画分子量 ■)	濃縮液	
	硫酸塩析 I (■%飽和)	分画 I 液	
	硫酸塩析 II (■%飽和)	粗精製液	
	■クロマトグラフィー	一次精製液	
	■クロマトグラフィー	二次溶出液	純度
	透析	精製毒素液	
無毒化	希釈	無毒化前液	
	ろ過 (孔径 ■µm)		
	■～■vol%ホルマリン処理、■°C、■日間	無毒化後液	
精製ジフテリアトキシイド原液調製	透析		
	無菌ろ過 (孔径 ■µm)	原薬 (精製ジフテリアトキシイド原液)	フィルター完全性

網掛け：重要工程又は重要中間体

実生産スケールの精製ジフテリアトキシイド原液 3 ロットについて、プロセス・バリデーション（重要工程の製造操作管理及び重要中間体の品質管理試験）が実施され、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。また、無毒化工程の無毒化期間について、■日間では毒性復帰が認められたため、毒性復帰が認められない「■～■日間」とされた。

③外来性感染性物質の安全性評価

MS 及び WS について、表 2-7 に示す染色試験及び純度試験の実施により、外来性感染性物質の混入がないことが確認されている。

精製ジフテリアトキシイド原液の製造に使用する生物由来原料は表 2-9 のとおりである。

表 2-9 精製ジフテリアトキソイド原液製造工程で使用する生物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS 調製	ペプトン	ブタ	胃	
MS 調製	牛肉	ウシ	肉	オーストラリア、ニュージーランド
MS 調製	ウマ血清	ウマ	血液	
MS 調製、WS 調製、種培養 1、種培養 2、本培養	カザミノ酸	ウシ	乳	米国、オーストラリア、ニュージーランド

ペプトン、牛肉及びカザミノ酸は、各原料を含む培地調製時に高圧蒸気滅菌処理されている。ウマ血清は、蛍光抗体法による牛ウイルス性下痢症ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、馬ヘルペスウイルス及び馬動脈炎ウイルスの混入否定試験並びに細胞変性及び血球吸着を指標としたウイルス検査が実施されている。

また、原薬製造工程のウイルスクリアランス評価結果は表 2-10 のとおりであった。

表 2-10 精製ジフテリアトキソイド原液の製造工程におけるウイルスクリアランス評価結果^{a)}

工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	単純ヘルペスウイルス 1 型		日本脳炎ウイルス		1 型ポリオウイルス (Sabin 株)	
	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
無毒化工程	>4.45	>4.53	>4.38	>4.55	>4.99	>5.09

a) 無毒化前液の細胞毒性を考慮し、無毒化後液を用いてウイルスクリアランス試験を実施。

④製造工程の開発の経緯

恒常的な原薬製造を可能とするため、MS と WS による 2 段階シードロットシステムが導入された。2 段階シードロットシステムで製造した中間体及び原薬 1 ロットについて、原薬の抗原含量試験を除く全ての工程内管理試験及び規格試験に適合することが確認された。また、原薬の純度、抗原含量及びホルムアルデヒド含量を除く試験成績は、変更前 3 ロットのばらつきの範囲内であった。なお、変更後原薬の抗原含量 (1.5 Lf/mL) は規格下限値 (2.0 Lf/mL) を下回ったものの、精製ジフテリアトキソイド原液調製工程における濃縮率が通常と比べ 2 倍低かったことが原因であるとされた。

2) 特性

ジフテリア毒素遺伝子の塩基配列は、データベースと完全に一致し、精製毒素液のアミノ酸組成及び N 末端アミノ酸配列についても、塩基配列からの推定値及び推定配列に一致した。糖含量測定により、ジフテリア毒素は糖鎖修飾を受けていないことが確認された。

SDS-PAGE により、精製毒素液でジフテリア毒素に相当する 54kDa のバンドが、ホルマリン処理後の精製ジフテリアトキソイド原液では 45~90kDa のブロードなバンドが検出された。また、二次元電気泳動分析の結果、精製毒素液の等電点は約 4.5、精製ジフテリアトキソイド原液の等電点は約 4.5~4.6 であることが示された。精製毒素液の光吸収ピークは約 280nm、精製ジフテリアトキソイド原液の光吸収ピークは約 280nm 及び約 290nm に観察された。精製毒素液及び精製ジフテリアトキソイド原液について、ゲルろ過クロマトグラフィー分析ではピークが 1 つ、また、イオン交換クロマトグラフィー分析ではピークが 1 つ (精製毒素液では 2 つが認められた) 確認された。

二重免疫拡散法を用いた精製毒素液及び精製ジフテリアトキソイド原液各 4 ロットの抗原性にロット間差がなく、純度（タンパク窒素 1mg あたりの抗原含量）は、それぞれ [] Lf/mg 及び [] Lf/mg であった。Vero 細胞に対する細胞変性効果（曝露期間： [] 日間）を示す最低濃度は、精製毒素液では [] pg/mL であったのに対して、精製ジフテリアトキソイド原液では [] pg/mL でも細胞の死滅は観察されなかった。

また、精製ジフテリアトキソイド原液又は製剤（アルミニウムゲルを含む）で免疫したマウスにおけるジフテリアトキソイドの中和抗体誘導能は、アルミニウムゲルの添加により [] 倍増強されることが示された。

3) 不純物

製造工程由来不純物として、ジフテリア菌体由来タンパク質性不純物及びジフテリア菌体由来 DNA は [] %以上、ホルムアルデヒドは [] %以上除去されることが確認された。

4) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験が設定されている。

5) 標準品及び標準物質

標準品として、感染研から配布される標準ジフテリアトキソイド及び標準ジフテリア抗毒素が力価試験に用いられ、[] ± °C で保存される。また、試験毒素として、感染研から配布されるジフテリア試験毒素（培養細胞用）及びジフテリア試験毒素（ウサギ用）が力価試験に、シック試験液（動物用）が無毒化試験（ウサギ試験）に用いられ、[] ± °C で保存される。

また、自家標準物質として、免疫したウマの血漿又は血清の免疫グロブリン画分を適当なタンパク質分解酵素で処理したものが、抗原含量試験に用いられ、[] ± °C で保存される。当該標準物質は、感染研より配布される参照ジフテリア抗毒素（フロキュラシオン用）を用いて、[] 年毎にジフテリア抗毒素単位の校正が行われる。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-11 のとおりである。

表 2-11 精製ジフテリアトキソイド原液の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	[] ± °C、遮光	ステンレス製容器	[] か月 ^{a)}
加速試験	3	25 ± 2°C、[] ± %RH、遮光		[] か月
苛酷試験	温度	[] °C、[] °C、[] °C、遮光		[] 日
	振とう	[] ± °C、遮光		[] 時間

a) 試験継続中

長期保存試験では、■ か月時まで経時的な変化はみられなかった。加速試験及び苛酷試験（温度）では、ゲルろ過クロマトグラフィー試験でジフテリアトキシノイドの二量体ピークの増加がみられ、特に ■°C保存で力価試験、抗原含量試験、ゲル内沈降反応試験等の結果に明確な変化が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器で ■±■°Cに保存するとき、■ か月と設定された。なお、長期保存試験は■ か月まで継続予定である。

(4) 破傷風原薬（精製破傷風トキシノイド原液）

本原薬は、破傷風毒素をホルマリンで無毒化して得られる破傷風トキシノイドを含む精製抗原溶液である。

1) 製造方法

①シードの調製及び管理

感染研から分与された破傷風菌 Harvard A/47 株を培養して得られた破傷風菌シードを ■ 継代し、凍結したものが 20 ■ 年に MS とされた。また、MS を ■ 継代し、凍結したものが WS とされた。MS、WS 及び ES は表 2-12 の試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-12 破傷風菌シードバンクの試験

試験項目	MS	WS	ES ^{a)}
染色試験（グラム染色法）	○	○	—
純度試験（培養法及びグラム染色法）	○	○	—
塩基配列解析	○	—	○
菌増殖試験	○	○	○
抗原産生試験	○	○	○

○：実施、—：実施せず

a) WS を ■ 継代した菌液

MS 及び WS は ■°C以下で保存されており、MS 及び WS の保存中の安定性は、使用時又は ■ 年毎の菌増殖試験及び抗原産生試験によって確認される。また、MS 及び WS の在庫本数が一定数まで減少した時点で、MS は破傷風菌シードから、WS は MS から、それぞれ調製され、表 2-12 の試験に適合することが確認される。

②製造工程並びに重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

精製破傷風トキシノイド原液の製造工程及び管理の概略を表 2-13 に示す。

表 2-13 精製破傷風トキソイド原液の製造工程及び管理の概略

製造工程		中間体/原薬	工程内管理試験
種培養	WS mL、L、±℃、時間 培養	種培養液	染色 抗原含量
本培養	L、±℃、時間 培養 ろ過 (孔径 μm → μm)	本培養液 毒素液	
硫酸塩析	ろ過 (分画分子量)	濃縮液	純度
	硫酸塩析 I (%飽和)	分画 I 液	
	硫酸塩析 II (%飽和)	粗精製液	
	クロマトグラフィー	一次精製液	
	クロマトグラフィー	二次溶出液	
透析	精製毒素液		
無毒化	希釈 ろ過 (孔径 μm)	無毒化前液	
	~ vol%ホルマリン処理 (℃、日間)	無毒化後液	
精製破傷風トキソイド原液調製	透析 無菌ろ過 (孔径 μm)	原薬 (精製破傷風トキソイド原液)	フィルター完全性

網掛け：重要工程又は重要中間体

実生産スケールの精製破傷風トキソイド原液 3 ロット製造について、プロセス・バリデーション（重要工程の製造操作管理及び重要中間体の品質管理試験）が実施され、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。また、無毒化工程について、ワースト条件においても、適切に無毒化されることが確認された。

③外来性感染物質の安全性評価

MS 及び WS について、表 2-12 に示す染色試験及び純度試験の実施により、外来性感染性物質の混入がないことが確認されている。

精製破傷風トキソイド原液の製造に使用する生物由来原料は表 2-14 のとおりである。

表 2-14 精製破傷風トキソイド原液製造に使用する生物由来原料

使用工程	原料名	動物	使用部位	原産国
MS 調製	牛肉	ウシ	肉	オーストラリア、ニュージーランド
MS 調製	牛肝臓	ウシ	肝臓	オーストラリア、ニュージーランド
MS 調製	ポリペプトン	ウシ	乳	米国、オーストラリア、ニュージーランド、ポーランド、中国
MS 調製	パンクレアチン	ブタ	膵臓	
MS 調製、WS 調製、種培養、本培養	ペプトン	ブタ	胃	
MS 調製、WS 調製、種培養、本培養	ハートエキス	クジラ	心臓	

全ての生物由来原料は、培地調製時の高圧蒸気滅菌処理によりウイルス安全性が担保されるとして、本原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス試験は実施されなかった。

2) 特性

破傷風毒素遺伝子の塩基配列は、データベースと完全に一致し、精製毒素液のアミノ酸組成及びN末端アミノ酸配列についても、塩基配列からの推定値及び推定配列と一致した。糖含量測定により、破傷風毒素は糖鎖修飾を受けていないことが確認された。

SDS-PAGEにより、精製毒素液で破傷風トキソイドのH鎖及びL鎖に相当する85kDa及び47kDaのバンドが、ホルマリン処理後の精製破傷風トキソイド原液では150kDaのブロードなバンドが検出された。また、二次元電気泳動分析により、精製毒素液の等電点は約■■～■■（H鎖と推定）及び約■■（L鎖と推定）であり、精製破傷風トキソイド原液の等電点は約■■～■■であることが示された。精製毒素液及び精製破傷風トキソイドの光吸収ピークは約■■nmに観察された。ゲルろ過クロマトグラフィー分析では、破傷風毒素のピークが精製毒素液で■つ、破傷風トキソイドのピークが精製破傷風トキソイド原液で■つ確認された。また、精製毒素液及び精製破傷風トキソイド原液のイオン交換クロマトグラフィー分析では、それぞれ破傷風毒素及び破傷風トキソイドのピークが■つ確認された。

二重免疫拡散法を用いた精製毒素液及び精製破傷風トキソイド原液各4ロットの抗原性にロット間差がないことが確認された。また、精製毒素液及び精製破傷風トキソイド原液各5ロットの純度（タンパク窒素1mgあたりの抗原含量）は、それぞれ■■～■■Lf/mg及び■■～■■Lf/mgであった。

精製毒素液又は精製破傷風トキソイド原液をモルモット大腿部に皮下投与（1群2匹）した結果、精製毒素液では■■ng/dose以上で投与後■日目までに全モルモットが死亡し、■■ng/doseでは投与後肢の硬直が観察された。一方、精製破傷風トキソイド原液では■■mg/dose投与群まで■日間の観察期間中に異常は認められなかった。また、精製破傷風トキソイド原液又は製剤（アルミニウムゲルを含む）で免疫したマウスにおいて、破傷風毒素に対する防御能は、アルミニウムゲルの添加により■倍増強されることが示された。

3) 不純物

製造工程由来不純物として、破傷風菌体由来タンパク質性不純物及び破傷風菌体由来DNAは■■%以上、ホルムアルデヒドは■■%以上除去されることが確認された。

4) 原薬の管理

精製破傷風トキソイド原液の規格及び試験方法として、純度試験、無菌試験、無毒化試験、エンドトキシン試験、ホルムアルデヒド含量試験、抗原含量試験及び力価試験が設定されている。

5) 標準品及び標準物質

標準品及び試験毒素として、感染研より配布される標準破傷風トキソイド及び破傷風試験毒素が力価試験に用いられ、■■±■■℃で保存される。

また、自家標準物質として、免疫したウマの血漿又は血清の免疫グロブリン画分を適当なタンパク質分解酵素で処理したものが、抗原含量試験に用いられ、 \pm ℃で保存される。当該標準物質は、感染研より配布される参照破傷風抗毒素（フロキュラシオン用）を用いて、年毎に破傷風抗毒素単位の校正が行われる。

6) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-15 のとおりである。

表 2-15 精製破傷風トキソイド原液の安定性試験

試験	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	\pm ℃、遮光	ステンレス製 容器	か月 ^{a)}
加速試験	3	25±2℃、 \pm %RH、遮光		か月
苛酷試験	温度	℃、℃、℃、遮光		日
	振とう	\pm ℃、遮光		時間

a) 試験継続中

長期保存試験では、か月保存時まで経時的な変化はみられなかった。加速試験及び苛酷試験（温度）では、SDS-PAGE 試験で高分子側及び／又は低分子側へのバンドシフト並びにゲルろ過クロマトグラフィー試験で二量体ピークの増加がみられた。苛酷試験（℃保存）では、力価試験、光吸収特性試験、破傷風トキソイド抗原含量試験等の結果に明確な変化が認められた。苛酷試験（振とう）では、振とう後の検体を用いた無毒化試験（非加温）でモルモット匹が死亡したが、破傷風毒素による特異反応が認められなかったことから、振とうの影響ではないとされた。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器で \pm ℃に保存するとき、か月と設定された。なお、長期保存試験はか月まで継続予定である。

(5) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1回接種量 0.5mL 中に、有効成分として、百日せき菌防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 16.7Lf 以下、及び破傷風トキソイド 6.7Lf 以下、並びに 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルス（Sabin 株）を D 抗原量として 1 型 1.5D 抗原単位（以下、DU）、2 型 50DU 及び 3 型 50DU を含有している。また、免疫増強剤として、水酸化アルミニウム（塩化アルミニウム及び水酸化ナトリウム）が含まれている。本剤は、これらの成分の他、添加剤として塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、M199（Ca, Mg, phosphate, phenol red フリー）、ブドウ糖、L-リシン塩酸塩、エデト酸ナトリウム水和物及びホルマリンが含まれており、ガラス製シリンジに充てんされている。

2) 製造方法

希釈した精製ジフテリアトキソイド原液及び精製破傷風トキソイド原液を、それぞれ無菌ろ過（孔径 μm ）後、塩化アルミニウム溶液及び水酸化ナトリウム溶液の添加により沈

降化された中間体は、沈降ジフテリアトキソイド単味原液及び沈降破傷風トキソイド単味原液とされる。また、1型、2型及び3型単価バルク原液を希釈混合後、無菌ろ過した中間体は、3価バルク原液とされる。これら3種の中間体は全て重要中間体として管理項目が設定されている。精製百日せきワクチン原液、沈降ジフテリアトキソイド単味原液、沈降破傷風トキソイド単味原液及び10倍希釈後無菌ろ過された3価バルク原液は、無菌ろ過した生理食塩液で希釈混合後 pH 調整され、最終バルクとされる。最終バルクは高圧蒸気滅菌済みの針付きシリンジに充てんされる。

重要工程は、①沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程、②沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程、③3価バルク原液調製工程、④最終バルク調製工程及び⑤充てん工程とされている。また、工程内管理試験として、無菌試験は①及び②に、ジフテリア抗原含量試験（ELISA）は①に、破傷風抗原含量試験（ELISA）は②に、アルミニウム含量試験は①及び②に、D 抗原量試験は③に、並びにフィルター完全性試験は①、②及び④にそれぞれ設定されている。

実生産スケールの沈降ジフテリアトキソイド単味原液及び沈降破傷風トキソイド単味原液各3ロット、並びにパイロットスケールの小分製品3ロットについて、プロセス・バリデーション（重要工程の製造操作管理及び重要中間体の品質管理試験）が実施され、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。また、抗原の種類により粒子径に違いがみられたものの、同一抗原ではロット間の恒常性が確認された。

3) 製造工程の開発の経緯

本剤の開発段階では、表 2-16 に示す製造方法の変更が行われた。無菌ろ過前後の検体を用いた抗原含量、タンパク窒素含量及び吸光度の測定値並びに品質管理試験の結果より、変更前後の製剤は同等／同質であるとされた。

表 2-16 製剤の製造方法変更の経緯

製造工程	製造方法 1	製造方法 2	製造方法 3
沈降ジフテリアトキソイド単味原液調製工程	無菌ろ過無し	無菌ろ過有り	
沈降破傷風トキソイド単味原液調製工程	無菌ろ過無し	無菌ろ過有り	

また、本剤の開発過程では、不活化ポリオウイルスの D 抗原量が異なる 3 製剤（H 剤、M 剤及び L 剤）が使用され、臨床試験成績から M 剤が申請用量とされた（表 2-17）。

表 2-17 開発中の本剤及び既承認 DPT 0.5mL 中の有効成分量

成分名	DPT	H 剤	M 剤	L 剤
百日せき菌防御抗原	≥4 単位	≥4 単位		
ジフテリアトキソイド	≤16.7Lf	≤16.7Lf		
破傷風トキソイド	≤ 6.7Lf	≤ 6.7Lf		
不活化ポリオウイルス 1 型	—	3 DU	1.5 DU	0.75 DU
不活化ポリオウイルス 2 型	—	100 DU	50 DU	25 DU
不活化ポリオウイルス 3 型	—	100 DU	50 DU	25 DU

—：含有しない

4) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、pH 試験、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、異常毒性否定試験、マウス体重減少試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、D 抗原量試験、タンパク窒素含量試験、力価試験（百日せき）、力価試験（ジフテリア）、力価試験（破傷風）、力価試験（不活化ポリオ）、浸透圧比試験、製剤均一性試験及び表示確認試験が設定されている。なお、製剤均一性試験は、審査の過程で設定されたものである。

5) 標準品及び標準物質

製剤の規格試験には、原薬の試験で用いる標準品及び標準物質の他、力価試験（ジフテリア）及び力価試験（破傷風）で、それぞれ参照沈降ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）及び参照沈降破傷風トキソイド（混合ワクチン用）が使用される。これらの標準品は感染研より配布され、 \blacksquare °C以下で保存される。また、力価試験（不活化ポリオ）に使用する参照不活化ポリオワクチン（セービン株）も標準品として感染研より配布され、 \blacksquare °C以下で保存される。D 抗原量試験に使用する各型のポリオウイルス D 抗原量試験用標準ウイルスは、標準物質として（財）日本ポリオ研究所より購入し、 \blacksquare °C以下で保存される。

また、自家標準物質として、それぞれ実生産スケールで製造した精製ジフテリアトキソイド原液及び精製破傷風トキソイド原液を希釈したものが、ジフテリア抗原含量試験（ELISA）及び破傷風抗原含量試験（ELISA）に用いられる。各自家標準物質は、タンパク窒素含量、抗原含量試験における検量線分析、SDS-PAGE 電気泳動及びゲルろ過クロマトグラフィーのパターンが確認され、 \blacksquare °C以下で保存される。自家標準物質の更新時には、新旧標準物質の検量線の傾き（平均値 \pm SD）及び同一検体を新旧標準物質で測定したときの抗原含量（平均測定値 \pm SD）が重なることが確認される。

6) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2-18 のとおりである。

表 2-18 製剤の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	10 \pm 1°C、遮光	ガラス製シリンジ	24 か月 ^{a)}
加速試験 (1)	3	25 \pm 2°C、遮光		6 か月
加速試験 (2) ^{b)}				1 週
苛酷試験	温度 (1)	\blacksquare \pm \blacksquare °C、遮光		ガラス製シリンジ、 アルミ箱遮光
	温度 (2) ^{b)}		1 時間	
	光 (1)	\blacksquare \pm \blacksquare °C、総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² 以上	ガラス製シリンジ、 アルミ箱遮光	—
	光 (2) ^{b)}			ガラス製シリンジ+二次包装、 アルミ箱遮光

a) 試験継続中

b) 試験 (1) で変化が認められた試験項目について実施

長期保存試験では、 \blacksquare か月保存時に \blacksquare 上昇、 \blacksquare か月保存時に \blacksquare 試験で \blacksquare と、既承認の DPT でも認められた変化が観察されたが、その他の試験項目で経時的な変化はみられなかった。また、加速試験では、長期保存試験の変化に加え、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare の \blacksquare 等が観察された。苛酷試験（光）では、 \blacksquare 、 \blacksquare の \blacksquare 等の変化が、遮光により軽減された。

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製シリンジに充てんし、遮光して 10℃以下で凍結を避けて保存するとき、24 か月とされた。なお、長期保存試験は \blacksquare か月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、現在申請者に本剤の製造方法及び管理方法等の詳細について説明を求めている部分もあるものの、提出された資料から、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。得られた説明を含め、審査における判断の概略は審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、H 剤、M 剤又は L 剤（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>（4）製剤 3）製造工程の開発の経緯」の項参照）を用いて、百日せき菌及び破傷風毒素に対する防御効果に関する試験及び免疫原性試験が実施された。また、安全性薬理試験として、H 剤を用いて中枢神経系に及ぼす影響並びに心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響に関する試験が実施された。

（1）効力を裏付ける試験

1) マウスを用いた百日せき菌及び破傷風毒素に対する防御効果に関する試験（4.2.1.1.1 :

\blacksquare 23 試験)

マウス（雌 19～20 匹/群）に、1/200、1/40 及び 1/8 に希釈した M 剤 0.5mL を単回腹腔内投与し、投与 3 週後に百日せき菌をマウス脳室内に注射する検討が 9 回繰り返された（計 3 群 539 匹）。9 回の検討において、百日せき菌注射 14 日後に、麻痺、頭頂部の腫脹等、百日せき菌により誘発される症状を発症しなかったマウスの割合は、1/200 希釈で 0～15%、1/40 希釈で 15～30% 及び 1/8 希釈で 50～75% の範囲であった。

マウス（雌 10 匹/群）に、1/800、1/400、1/200 及び 1/100 に希釈した M 剤 0.5 mL を単回腹腔皮下投与し、投与 4 週後に破傷風毒素を大腿皮下に注射する検討が 9 回繰り返された（計 4 群 360 匹）。9 回の検討において、破傷風毒素注射 4 日後のマウス生存率は、1/800

希釈で 0%、1/400 希釈で 0~30%、1/200 希釈で 20~70%及び 1/100 希釈で 50~80%の範囲であった。

以上より、M 剤の百日せき菌及び破傷風毒素に対する防御効果は認められると考察されている。

2) カニクイザルを用いた不活化ポリオウイルス免疫原性試験 (4.2.1.1.2 : 36 試験)

カニクイザル (雄 3 匹/群) に、H 剤、M 剤又は L 剤 0.5 mL (計 3 群 9 匹) が、0、3、6 及び 17 週に背部皮下投与された。9 週 (3 回接種後 3 週) 及び 20 週 (4 回接種後 3 週) の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスの 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体価は表 3-1 のとおりであった。

表 3-1 9 週及び 20 週における中和抗体価 (log₂) の平均

		弱毒株ポリオウイルス			強毒株ポリオウイルス		
		1 型	2 型	3 型	1 型	2 型	3 型
9 週	H 剤	10.6	11.1	9.5	8.3	10.6	8.3
	M 剤	9.8	12.0	11.5	8.3	9.6	10.3
	L 剤	7.1	7.6	6.8	5.5	4.3	4.8
20 週	H 剤	13.3	14.0	13.5	10.8	13.8	13.3
	M 剤	11.6	13.8	13.1	8.6	12.8	13.0
	L 剤	9.5	11.5	11.1	8.6	9.0	10.1

その結果、いずれの群においても弱毒株又は強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体価は 2^{4.3} 倍以上誘導され、3 回接種後よりも 4 回接種後で高い中和抗体価が確認された。H 剤及び M 剤で誘導される中和抗体価の平均値に大きな差はなかった。

また、同時にジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体価も測定され、H 剤、M 剤及び L 剤における抗体価に大きな差はなかったことから、不活化ポリオウイルス抗原量の違いはジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの免疫原性に影響しないと考察されている。

(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 : 37 試験)

ラット (雄 6 匹/群) に H 剤 0.5mL/kg 若しくは 1.0mL/kg 又は生理食塩液 (計 3 群 18 匹) が単回皮下投与された。試験の結果、投与前並びに投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に、Irwin の変法により一般症状及び行動が評価され、中枢神経系への影響は認められなかった。なお、H 剤 0.5mL/kg の投与条件の場合、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの用量については、予定臨床用量の約 6 倍に、また、不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の用量については、予定臨床用量の約 12 倍に相当する。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2 : 38 試験)

カニクイザル (雄 4 匹/群) に H 剤 0.5mL/kg 若しくは 1.0mL/kg 又は生理食塩液 (計 2 群

8匹)が単回皮下投与された。投与前並びに投与0.5、1、2、4、6、8及び24時間後に、テレメトリー法により血圧、心拍数、心電図及び呼吸数が測定された。また、投与前並びに投与2、6及び24時間後に、血液ガス成分(O₂分圧、CO₂分圧、pH及びヘモグロビン酸素飽和度)が測定された。試験の結果、心血管系及び呼吸器系への影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、申請者が実施した効力を裏付ける試験から、本剤のポリオウイルスに対する中和抗体誘導能が認められたこと、また、提出された参考文献で、ポリオウイルスに感受性のあるトランスジェニックマウスに対して、本剤と同様に Sabin 株から調製された不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型はポリオ発症防御効果を示し、ポリオウイルスに対する中和抗体とポリオ発症防御効果との関連が示唆されていること (*J Infect Dis*, 175:441-444, 1997、*J Infect Dis*, 190:1404-1412, 2004、*J Infect Dis*, 194:804-807, 2006) から、本剤のポリオ発症防御効果は期待できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、不活化ポリオウイルスの D 抗原量が異なる 2 製剤 (H 剤及び M 剤 「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (4) 製剤 3) 製造工程の開発の経緯」の項参照) を用いて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : ████████ 58 試験、4.2.3.1.2 : ████████ 57 試験)

ラット(雌雄各 5 匹/群)に生理食塩水又は H 剤 5mL/kg 若しくは 10mL/kg(計 3 群 30 匹)、カニクイザル(雌雄各 1 匹/群)に H 剤 2.5mL/kg 又は 5mL/kg(計 2 群 4 匹)が皮下投与された。その結果、いずれの群においても死亡例はなく、概略の致死量はラットで 10mL/kg 超、カニクイザルで 5mL/kg 超と考えられた。なお、H 剤 5 mL/kg の投与条件の場合、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの用量については、予定臨床用量の約 60 倍に、また、不活化ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の用量については、予定臨床用量の約 120 倍に相当する。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : ████████ 56 試験、4.2.3.2.2 : ████████ 55 試験)

ラット(雌雄各 10 匹/群)に生理食塩水又は H 剤 0.5mL/kg 若しくは 1mL/kg(計 3 群 60 匹)が 1 週間間隔で 5 回皮下投与された。その結果、病理所見から H 剤 0.5mL/kg 群及び

1.0mL/kg 投与群に単核細胞浸潤及び肉芽腫に対応する白色結節又は赤色巣が投与部位に認められた。血液学的検査では H 剤 0.5mL/kg 投与群及び 1mL/kg 投与群の雌で好酸球数及び単球数の高値が認められ、血液生化学的検査では全群で A/G 比及びアルブミン比率の低値、投与群の雌で β -グロブリン比率又は γ -グロブリン比率の高値がみられた。

カニクイザル（雌雄各 3 匹/群）に生理食塩水又は H 剤 0.5mL/kg 若しくは 1mL/kg（計 3 群 18 匹）が 1 週間間隔で 5 回、皮下投与された。その結果、病理所見から H 剤 0.5mL/kg 投与群及び 1.0mL/kg 投与群に炎症性細胞浸潤、被験物質様物の残存及び肉芽腫等に対応する白色結節又は赤色巣が投与部位に認められた。H 剤 1mL/kg 投与群では雄で白血球数及びリンパ球数の高値、雌で脾臓重量の増加、及び雌雄で脾臓の胚中心の腫大が認められた。

以上の結果、無毒性量は、投与部位の変化を除き 1mL/kg と考察されている。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

該当する試験は実施されていない。なお、反復投与毒性試験における病理組織学的検査では、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 : ████████ 39 試験、4.2.3.6.2 : ████████ 85 試験）

ウサギ（雄各 6 匹/群）に被験物質 0.5mL を外側広筋に単回筋肉内投与した局所刺激性試験が H 剤投与群、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPT）投与群又は 0.75vol% 若しくは 6.0vol% 酢酸溶液投与群（計 4 群 24 匹）で実施された。その結果、本剤の細胞浸潤、浮腫及び壊死を含む局所刺激性所見について、その程度は DPT と同等であった。

ウサギ（雌雄各 4 匹/群）に被験物質 0.5mL を背部の同一部位に 3 週間間隔で 4 回皮下投与した局所累積刺激性試験が M 剤投与群又は DPT 投与群（計 2 群 16 匹）で実施された。その結果、細胞浸潤、浮腫、好酸性・好塩基性物質の集積、肉芽腫及び出血を含む本剤の局所累積刺激性所見について、その程度は、DPT と同等であった。

<審査の概略>

機構は、本剤の毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4-1 に示す 4 つの臨床試験成績が提出された。

表 4-1 臨床試験の概略

相	試験名	デザイン	対象	登録例数	用量・接種経路	接種スケジュール
I	332P1	無作為化二重盲検	健康成人男性 (20~40 歳)	H 剤群： 10 例 対照薬群： 10 例 (DPT)	0.5mL・皮下	単回
II	332P2	無作為化二重盲検	健康小児 (1 回接種時に 3~7 か月未満)	H 剤群： 42 例 対照薬群： 43 例 (DPT+OPV)	0.5mL・皮下	・ H 剤又は DPT 初回免疫：3~8 週間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6~18 か月後に 1 回 ・ OPV DPT の初回免疫 4~8 週間後から追加免疫 5 週間までに 6 週間以上の間隔で 2 回
II	332P2b	無作為化二重盲検	健康小児 (3~90 か月未満)	H 剤群： 33 例 M 剤群： 38 例 L 剤群： 33 例	0.5mL・皮下	初回免疫：20~56 日間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6~18 か月後に 1 回
III	332P3 ^{a)}	無作為化二重盲検	健康小児 (3~90 か月未満)	本剤群： 221 例 (本剤 ^{a)} + OPV プラセボ) 対照薬群： 121 例 (DPT ^{a)} + OPV)	0.5mL・皮下	・ 本剤又は DPT 初回免疫：20~56 日間隔で 3 回 追加免疫：初回免疫の 6~18 か月後に 1 回 ・ OPV 又は OPV プラセボ 本剤又は DPT の初回免疫 28~42 日後から追加免疫 35 日前までに 41 日以上の間隔で 2 回

DPT：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、OPV：経口生ポリオワクチン

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

表 4-2 本剤又は DPT 0.5mL 中の有効成分量

成分名	DPT	H 剤	M 剤	L 剤
百日せき菌防御抗原	≥4 単位	≥4 単位		
ジフテリアトキソイド	≤16.7Lf	≤16.7Lf		
破傷風トキソイド	≤ 6.7Lf	≤ 6.7Lf		
不活化ポリオウイルス 1 型	—	3 DU	1.5 DU	0.75 DU
不活化ポリオウイルス 2 型	—	100 DU	50 DU	25 DU
不活化ポリオウイルス 3 型	—	100 DU	50 DU	25 DU

—：含有せず

(1) 国内第 I 相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 332P1 試験、実施期間 2007 年 月~20 年 月)

20~40 歳の健康成人男性を対象 (目標被験者数 20 例: H 剤群 10 例、対照薬群 10 例) に、対照薬群には沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (以下、DPT) を、H 剤群には H 剤 (表 4-2) を投与し、H 剤の安全性検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。用法・用量は、H 剤又は DPT 0.5mL を 1 回、皮下接種することとされた。

本試験では、スクリーニング時のジフテリアトキソイド抗体価を因子とした層別割付がなされ、組み入れられた 20 例 (各群 10 例) に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

治験薬接種後 28 日目 (接種翌日から起算。以下、「●日目」の起算は全て同様。) までに少なくとも 1 回以上の有害事象が発現した被験者は、H 剤群で 30.0% (3/10 例)、対照

薬群では 80.0% (8/10 例) であり、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。また、白血球、血小板及び肝機能を含む臨床検査値に安全性上問題となるような異常変動は認められなかった。副反応が 1 回以上発現した被験者は、有害事象と同じく、H 剤群で 30.0% (3/10 例)、対照薬群で 80.0% (8/10 例) であった。H 剤群及び対照薬群で 2 例以上に認められた副反応は、表 4-3 のとおりであった。

表 4-3 いずれかの群で 2 例以上に認められた副反応 (安全性解析対象集団)

副反応名	H 剤群 (N=10)		対照薬群 (N=10)	
	n	%	n	%
注射部位紅斑	2	20.0	4	40.0
注射部位疼痛	0	0	4	40.0
注射部位そう痒感	0	0	2	20.0
注射部位熱感	0	0	2	20.0
注射部位腫脹	1	10.0	2	20.0

N : 解析対象例数、n : 発現例数

(2) 国内第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.2 : 332P2 試験、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

1 回接種時に生後 3 か月以上 7 か月未満の健康小児を対象 (目標被験者数 68 例 : H 剤群 34 例、対照薬群 34 例) に、DPT 及び経口生ポリオワクチン (以下、OPV) を対照薬とし、H 剤 (表 4-2) の安全性及び免疫原性検討を目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、H 剤又は DPT を 0.5mL、3~8 週間隔で 3 回 (初回免疫)、3 回目の接種から 6~18 か月後に 1 回 (追加免疫)、計 4 回皮下接種することとされ、対照薬群ではさらに、DPT 3 回接種後 4~8 週から 4 回接種 5 週前までに、OPV 0.05mL を、6 週以上の間隔で 2 回経口投与することとされた。

本試験には 85 例 (H 剤群 42 例、対照薬群 43 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされ、同じく全例が有効性解析対象集団とされた。

本試験では、3 回接種後 (332P2 試験では、3 回接種後 4~8 週) 時点の安全性及び免疫原性データを固定した後に開鍵することとされ、それ以降の評価は非盲検で行うこととされた。免疫原性について、H 剤又は DPT 1 回接種前、3 回接種後、4 回接種前及び 4 回接種後 (332P2 試験では、4 回接種後 4~8 週) に加えて、対照薬群では OPV 2 回接種後 (332P2 試験では、2 回接種後 5~8 週) に抗体価が測定された。

有効性解析対象集団について、H 剤 3 回接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率 (332P2 試験では、中和抗体価が 4 倍以上の被験者の割合) 及び 95% 信頼区間は、いずれも 100% (42/42 例) [91.6, 100] であった。一方、対照薬群における OPV 2 回接種後の中和抗体陽性率及び 95% 信頼区間は、弱毒株ポリオウイルス 1 型及び 2 型で 100% (43/43 例) [91.8, 100]、3 型で 93.0% (40/43 例) [80.9, 98.5]、強毒株ポリオウイルス 1 型及び 2 型で 100% (42/42 例) [91.6, 100]、3 型で 92.9% (39/42 例) [80.5, 98.5] であった。

また、H 剤群及び対照薬群における弱毒株及び強毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する平均中和抗体価 (\log_2) を表 4-4 に示す。

表 4-4 ポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (\log_2)^{a)} (有効性解析対象集団)

H 剤群		1 回接種前	3 回接種後	4 回接種前	4 回接種後
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
		N=42	N=42	N=42	N=42
弱毒株	1 型	2.76 (1.94)	11.27 (1.97)	9.26 (2.01)	12.10 (1.79)
	2 型	2.46 (1.38)	11.01 (1.07)	9.83 (1.20)	13.44 (0.93)
	3 型	1.19 (0.60)	11.21 (1.33)	8.30 (1.78)	13.13 (1.46)
		N=42	N=42	N=42	N=42
強毒株	1 型	1.45 (1.04)	7.30 (1.45)	5.67 (1.66)	8.46 (1.27)
	2 型	2.27 (1.49)	10.31 (1.33)	9.62 (1.53)	13.26 (1.25)
	3 型	1.10 (0.35)	10.42 (1.37)	7.77 (1.86)	12.25 (1.47)
		N=43	N=43	N=43	N=43
対照薬群		1 回接種前	OPV2 回接種後	4 回接種前 ^{b)}	4 回接種後 ^{b)}
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
		N=43	N=43	N=43	N=43
弱毒株	1 型	2.73 (2.60)	12.01 (2.10)	11.59 (2.03)	11.23 (1.93)
	2 型	2.14 (1.44)	11.99 (1.83)	11.00 (2.21)	10.43 (1.97)
	3 型	1.17 (0.41)	8.09 (2.76)	7.67 (2.69)	7.37 (2.74)
		N=42	N=42	N=42	N=43
強毒株	1 型	1.57 (1.51)	8.83 (2.30)	8.36 (2.36)	8.07 (2.30)
	2 型	2.10 (1.45)	11.70 (2.07)	10.77 (2.32)	10.28 (2.11)
	3 型	1.02 (0.15)	7.23 (2.75)	6.85 (2.58)	6.74 (2.85)

N: 解析対象例数

a) 中和抗体価 (\log_2) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた

b) OPV は 2 回で接種完了のため、ブースター効果の有無を示すデータではない

安全性について、H 剤及び DPT 各回接種後 28 日目までの期間 (ただし、1~3 回接種の接種間隔が 28 日より短い場合、次回接種時までの期間) における有害事象の発現頻度は、H 剤群 97.6% (41/42 例)、対照薬群 100% (43/43 例) で、このうち副反応は、H 剤群 76.2% (32/42 例)、対照薬群 74.4% (32/43 例) であった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-5 に示す。

表 4-5 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		H 剤群 (N=42)				対照薬群 (N=43)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位 反応	注射部位紅斑	21	50.0	21	50.0	27	62.8	27	62.8
	注射部位硬結	10	23.8	10	23.8	19	44.2	19	44.2
	注射部位腫脹	10	23.8	10	23.8	15	34.9	15	34.9
全身性 反応	発熱	34	81.0	12	28.6	36	83.7	13	30.2
	下痢	28	66.7	6	14.3	24	55.8	6	14.0
	鼻漏	28	66.7	0	0	23	53.5	1	2.3
	気分変化	25	59.5	9	21.4	20	46.5	3	7.0
	咳嗽	24	57.1	1	2.4	24	55.8	0	0
	食欲不振	21	50.0	5	11.9	20	46.5	1	2.3
	発疹	11	26.2	1	2.4	14	32.6	3	7.0
	嘔吐	10	23.8	2	4.8	16	37.2	0	0
	おむつ皮膚炎	10	23.8	0	0	15	34.9	0	0
	節足動物刺傷	9	21.4	0	0	13	30.2	0	0
	咽頭紅斑	9	21.4	0	0	10	23.3	0	0
	紅色汗疹	8	19.0	0	0	14	32.6	0	0
	乳児湿疹	7	16.7	0	0	3	7.0	0	0
	鼻閉	6	14.3	0	0	5	11.6	0	0
	眼脂	5	11.9	0	0	14	32.6	0	0
	喘鳴	2	4.8	0	0	5	11.6	0	0
湿疹	2	4.8	0	0	5	11.6	1	2.3	

N：解析対象例数、n：発現例数

H 剤及び DPT 各回接種後 28 日目までの期間又は OPV 各回接種後 35 日目までのいずれかの期間における重篤な有害事象は、H 剤群で 1 例 1 件（熱性痙攣）、対照薬群で DPT 接種後に 1 例 1 件（ロタウイルス胃腸炎）、OPV 接種後に 1 例 2 件（菌血症、熱性痙攣各 1 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

(3) 国内第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.1.3：332P2b 試験、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

生後 3 か月以上 90 か月未満の健康小児を対象（目標被験者数 90 例：各群 30 例）とし、H 剤、M 剤及び L 剤の 3 用量（表 4-2）を接種した際の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、H 剤、M 剤又は L 剤を 0.5mL、20～56 日間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～18 か月後に 1 回（追加免疫）、計 4 回皮下接種することとされた。

本試験には 104 例（H 剤群 33 例、M 剤群 38 例、L 剤群 33 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び初回免疫 FAS（Full Analysis Set）とされ、4 回目の治験薬接種が実施されなかった H 剤群及び L 剤群の各 1 例（同意撤回 1 例、転居 1 例）を除く 102 例（H 剤群 32 例、M 剤群 38 例、L 剤群 32 例）が追加免疫 FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

本試験では、3 回接種後（332P2b 試験では、3 回接種後 28～42 日目）時点の免疫原性及び安全性データを固定した後に開鍵することとされ、それ以降の評価は非盲検で行うこととされた。なお、3 回接種後までの免疫原性及び安全性データから、第Ⅲ相臨床試験に用い

る不活化ポリオウイルス抗原量が検討された（「＜審査の概略＞（5）用法・用量について 1）接種用量について」の項参照）。

免疫原性について、H 剤、M 剤又は L 剤 4 回接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率（中和抗体価が 8 倍以上の被験者の割合）の結果を表 4-6 に示す。

表 4-6 4 回接種後のポリオウイルスに対する中和抗体陽性率（追加免疫 FAS）

		H 剤群 (N=32)		M 剤群 (N=38)		L 剤群 (N=32)	
		n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
弱毒株	1 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]
	2 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]
	3 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]
強毒株	1 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]
	2 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]
	3 型	32/32	100 [89.1, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	32/32	100 [89.1, 100]

N：解析対象例数、n：陽性者数

安全性について、各回接種後 27 日目までの期間（ただし、1～3 回接種の接種間隔が 27 日より短い場合、次回接種時までの期間）が観察期間とされた。有害事象の発現頻度は、H 剤群 100%（33/33 例）、M 剤群 100%（38/38 例）、L 剤群 100%（33/33 例）で、このうち副反応は、H 剤群 100%（33/33 例）、M 剤群 92.1%（35/38 例）、L 剤群 97.0%（32/33 例）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-7 に示す。

表 4-7 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		H 剤群 (N=33)				M 剤群 (N=38)				L 剤群 (N=33)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位 反応	注射部位紅斑	29	87.9	29	87.9	28	73.7	28	73.7	24	72.7	24	72.7
	注射部位硬結	27	81.8	27	81.8	20	52.6	20	52.6	23	69.7	23	69.7
	注射部位腫脹	11	33.3	11	33.3	11	28.9	11	28.9	16	48.5	16	48.5
	注射部位血腫	2	6.1	2	6.1	5	13.2	5	13.2	1	3.0	1	3.0
全身性 反応	発熱	31	93.9	21	63.6	35	92.1	18	47.4	32	97.0	16	48.5
	鼻漏	25	75.8	5	15.2	29	76.3	2	5.3	28	84.8	8	24.2
	咳嗽	25	75.8	5	15.2	27	71.1	2	5.3	25	75.8	2	6.1
	下痢	18	54.5	8	24.2	22	57.9	12	31.6	24	72.7	7	21.2
	気分変化	23	69.7	12	36.4	21	55.3	10	26.3	18	54.5	7	21.2
	発疹	18	54.5	3	9.1	17	44.7	4	10.5	13	39.4	1	3.0
	咽頭紅斑	11	33.3	2	6.1	15	39.5	4	10.5	12	36.4	2	6.1
	紅色汗疹	8	24.2	1	3.0	15	39.5	2	5.3	10	30.3	1	3.0
	食欲不振	13	39.4	3	9.1	14	36.8	5	13.2	13	39.4	6	18.2
	嘔吐	10	30.3	3	9.1	14	36.8	2	5.3	15	45.5	4	12.1
	おむつ皮膚炎	5	15.2	0	0	14	36.8	0	0	10	30.3	0	0
	眼脂	9	27.3	2	6.1	10	26.3	1	2.6	5	15.2	0	0
	鼻閉	7	21.2	2	6.1	7	18.4	0	0	6	18.2	1	3.0
	くしゃみ	5	15.2	0	0	7	18.4	0	0	5	15.2	0	0
	節足動物刺傷	5	15.2	0	0	7	18.4	0	0	3	9.1	0	0
	湿性咳嗽	4	12.1	1	3.0	6	15.8	0	0	6	18.2	2	6.1
	喘鳴	1	3.0	0	0	5	13.2	1	2.6	6	18.2	0	0
	無力症	2	6.1	0	0	5	13.2	0	0	3	9.1	0	0
	湿疹	6	18.2	3	9.1	4	10.5	1	2.6	9	27.3	4	12.1
	皮膚乾燥	0	0	0	0	4	10.5	0	0	0	0	0	0
	紅斑	5	15.2	1	3.0	3	7.9	0	0	2	6.1	0	0
	耳漏	4	12.1	0	0	3	7.9	0	0	0	0	0	0
	食欲減退	6	18.2	1	3.0	2	5.3	0	0	6	18.2	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中の重篤な有害事象は、M 剤群で 2 例 2 件（突発性発疹、胃腸炎各 1 件）、L 剤群で 2 例 6 件（気管支肺炎、尿路感染各 2 件、肺炎、突発性発疹各 1 件）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

(4) 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.4：332P3 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

生後 3 か月以上 90 か月未満の健康小児を対象（目標被験者数 315 例：本剤群 210 例、対照薬群 105 例）に、対照薬群に DPT 及び OPV を、本剤群に M 剤（表 4-2）及び弱毒株ポリオウイルスを含まない経口用液剤（以下、OPV プラセボ）を接種した際の免疫原性及び安全性評価を目的とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 32 施設にて実施された。

用法・用量は、本剤又は DPT を 0.5mL、20～56 日間隔で 3 回（初回免疫）、3 回目の接種から 6～18 か月後に 1 回（追加免疫）、計 4 回皮下接種することとされた。また、本剤又は DPT 3 回接種後 28～42 日目から 4 回接種 35 日前までに、OPV プラセボ又は OPV 0.05mL を 41 日以上の間隔で 2 回経口投与することとされた。なお、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、Hib）と本剤又は DPT との同時接種は任意で可能とされた。

本試験には 342 例（本剤群 221 例、対照薬群 121 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされ、転居により治験薬接種後の免疫原性結果が得られなかった 1 例を除く 341 例（本剤群 221 例、対照薬群 120 例）が最大の解析対象集団（以下、FAS）とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。また、FAS のうち治験薬接種間隔違反等の治験実施計画書からの重要な逸脱による 5 例を除く 336 例（本剤群 217 例、対照薬群 119 例）が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS：Per Protocol Set）とされ、副次目的の解析対象とされた。

免疫原性について、本剤又は DPT の 1 回接種前、3 回接種後（332P3 試験では、3 回接種後 28～42 日目）、4 回接種前及び 4 回接種後（332P3 試験では、4 回接種後 28～42 日目）に、抗体価が測定された。

主要評価項目は、本剤 3 回接種後における弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率とされ、3 つの型のすべてで中和抗体陽性率は 100%（221/221 例）であり、一標本の二項検定の結果、いずれも帰無仮説（抗体陽転率 ≤ 90%）が棄却され（ $p < 0.001$ ）、中和抗体陽性率は 90%を超えることが示された（表 4-8）。

表 4-8 本剤 3 回接種後の弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率（FAS）

		本剤群 (N=221)		
		n/N	% [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
弱毒株	1 型	221/221	100 [98.3, 100]	<0.001
	2 型	221/221	100 [98.3, 100]	<0.001
	3 型	221/221	100 [98.3, 100]	<0.001

N：解析対象例数、n：陽性者数

a) 一標本の二項検定（帰無仮説：抗体陽転率 ≤ 90%）、有意水準は片側 2.5%

表 4-9 弱毒株ポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (\log_2)^{a)} (FAS)

	1 回接種前 ^{b)}	3 回接種後 ^{b)}	4 回接種前 ^{c)}	4 回接種後 ^{c)}
	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]
本剤群	N=221	N=221	N=218	N=218
1 型	2.94 [2.67, 3.22]	11.02 [10.78, 11.26]	9.00 [8.74, 9.27]	12.13 [11.93, 12.33]
2 型	2.52 [2.31, 2.74]	10.48 [10.32, 10.64]	9.01 [8.81, 9.21]	12.61 [12.46, 12.77]
3 型	1.33 [1.23, 1.44]	10.79 [10.59, 10.99]	7.83 [7.57, 8.09]	12.22 [12.03, 12.42]
対照薬群	N=119	N=120	N=119	N=119
1 型	2.98 [2.61, 3.35]	2.41 [2.02, 2.79]	11.95 [11.50, 12.39]	11.55 [11.10, 12.01]
2 型	2.53 [2.22, 2.83]	1.86 [1.57, 2.15]	9.96 [9.61, 10.31]	9.62 [9.29, 9.95]
3 型	1.47 [1.25, 1.69]	1.38 [1.20, 1.56]	7.46 [6.87, 8.04]	7.12 [6.55, 7.69]

N: 解析対象例数

a) 中和抗体価 (\log_2) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた

b) 対照薬群では、OPV 接種前に相当する

c) 対照薬群では、OPV2 回接種後に相当する

FAS における対照薬群で 4 回接種後 (OPV2 回接種 9 週目以降に相当) の弱毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率及び 95%信頼区間は、1 型で 97.5% (116/119 例) [92.8, 99.5]、2 型で 99.2% (118/119 例) [95.4, 100] 及び 3 型で 83.2% (99/119 例) [75.2, 89.4] であった。

また、本剤群及び対照薬群における弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する平均中和抗体価 (\log_2) を表 4-9 に示す。

PPS における本剤又は DPT 3 回接種後における百日せき菌 (百日せき毒素 (以下、PT) 及び百日せき繊維状赤血球凝集素 (以下、FHA))、ジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体陽性率 (抗体価が陽性であった被験者の割合) 及び 95%信頼区間は、本剤群における PT 及び FHA に対する抗体陽性率 98.6% (214/217 例) [96.0, 99.7] 及び 99.1% (215/217 例) [96.7, 99.9] 並びに対照薬群における PT に対する抗体陽性率 99.2% (118/119 例) [95.4, 100] を除き、本剤群、対照薬群ともにいずれも 100% (本剤群: 217/217 例、対照薬群: 119/119 例) であった。なお、抗体陽性の基準は、PT: 10 ELISA 単位 (以下、EU) /mL 以上、FHA: 10 EU/mL 以上、ジフテリア毒素: 0.1 国際単位 (以下、IU) /mL 以上及び破傷風トキソイド: 0.01 IU/mL 以上とされた。

また、本剤群及び対照薬群における各抗原の幾何平均抗体価の推移を表 4-10 に示す。

表 4-10 百日せき菌 (PT、FHA ; EU/mL)、ジフテリア毒素 (IU/mL) 及び破傷風トキソイド (IU/mL) に対する幾何平均抗体価^{a)} (PPS)

	1 回接種前	3 回接種後	4 回接種前	4 回接種後
	幾何平均抗体価 [95%信頼区間]	幾何平均抗体価 [95%信頼区間]	幾何平均抗体価 [95%信頼区間]	幾何平均抗体価 [95%信頼区間]
本剤群	N=217	N=217	N=213	N=214
PT	0.695 [0.627 , 0.769]	39.0 [35.5 , 42.9]	22.5 [20.0 , 25.4]	196 [175 , 220]
FHA	0.978 [0.827 , 1.157]	62.0 [56.7 , 67.7]	30.6 [27.2 , 34.5]	255 [232 , 279]
ジフテリア	0.00687 [0.00567, 0.00831]	1.72 [1.57 , 1.89]	1.44 [1.23, 1.68]	18.0 [16.3 , 19.9]
破傷風	0.0159 [0.0129 , 0.0196]	1.32 [1.18 , 1.47]	1.13 [0.92, 1.38]	5.40 [4.76, 6.12]
対照薬群	N=119 ^{b)}	N=119	N=118	N=118
PT	0.672 [0.592 , 0.762]	39.2 [34.6 , 44.6]	26.2 [21.9 , 31.2]	187 [163 , 214]
FHA	0.870 [0.702 , 1.078]	77.5 [68.1 , 88.4]	35.9 [30.4 , 42.6]	305 [273 , 342]
ジフテリア	0.00748 [0.00581, 0.00963]	0.982 [0.858, 1.123]	1.23 [0.99, 1.53]	11.9 [10.5 , 13.6]
破傷風	0.0167 [0.0127 , 0.0219]	1.27 [1.08 , 1.48]	1.33 [1.02, 1.74]	4.36 [3.68, 5.17]

N : 解析対象例数

- a) 抗体価の測定値が定量限界下限未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた (各抗原の定量限界下限値は、PT : 0.98EU/mL、FHA : 0.78EU/mL、ジフテリア : 0.01IU/mL、破傷風 : 0.005IU/mL) また、抗体価の測定値が定量限界上限を超える場合は、定量限界上限値を値として取り扱うこととされた (各抗原の定量限界上限値は、PT : 1250EU/mL、FHA : 1000EU/mL、破傷風 : 26IU/mL。なお、ジフテリアの定量限界上限値は設定されていない)
- b) ジフテリアの解析対象は 118 例とされた

安全性について、本剤及び DPT 各回接種後 27 日目までの期間 (ただし、1~3 回接種の接種間隔が 27 日より短い場合、次回接種時までの期間) 又は OPV プラセボ及び OPV 各回接種後 34 日目までのいずれかの期間が観察期間とされた。有害事象の発現頻度は、本剤群 100% (221/221 例) 及び対照薬群 99.2% (120/121 例) であった。このうち副反応は、本剤群 92.3% (204/221 例) 及び対照薬群 90.1% (109/121 例) であった。いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象及び副反応を表 4-11 に示す。

表 4-11 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=221)				対照薬群 (N=121)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位 ^{a)}	注射部位紅斑	151	68.3	151	68.3	79	65.3	79	65.3
	注射部位硬結	115	52.0	115	52.0	67	55.4	67	55.4
	注射部位腫脹	69	31.2	69	31.2	41	33.9	41	33.9
接種部位 以外	発熱	213	96.4	123	55.7	108	89.3	56	46.3
	鼻漏	198	89.6	41	18.6	107	88.4	23	19.0
	下痢	182	82.4	91	41.2	97	80.2	40	33.1
	咳嗽	179	81.0	35	15.8	102	84.3	15	12.4
	気分変化	132	59.7	69	31.2	64	52.9	26	21.5
	発疹	110	49.8	28	12.7	50	41.3	11	9.1
	食欲減退	110	49.8	26	11.8	55	45.5	10	8.3
	嘔吐	105	47.5	26	11.8	65	53.7	16	13.2
	咽頭紅斑	95	43.0	25	11.3	43	35.5	8	6.6
	湿性咳嗽	79	35.7	12	5.4	33	27.3	5	4.1
	鼻閉	65	29.4	9	4.1	22	18.2	4	3.3
	眼脂	63	28.5	2	0.9	23	19.0	3	2.5
	おむつ皮膚炎	63	28.5	1	0.5	25	20.7	0	0
	紅色汗疹	58	26.2	0	0	34	28.1	0	0
	湿疹	54	24.4	9	4.1	26	21.5	5	4.1
	喘鳴	51	23.1	5	2.3	24	19.8	0	0
	くしゃみ	46	20.8	4	1.8	30	24.8	4	3.3
	節足動物刺傷	40	18.1	0	0	7	5.8	0	0
	中耳炎	30	13.6	1	0.5	17	14.0	1	0.8
	紅斑	21	9.5	6	2.7	7	5.8	1	0.8
	無力症	20	9.0	4	1.8	12	9.9	2	1.7
	膿痂疹	18	8.1	0	0	8	6.6	0	0
	不眠症	17	7.7	3	1.4	12	9.9	4	3.3
	眼充血	16	7.2	0	0	3	2.5	0	0
	皮膚乾燥	15	6.8	4	1.8	4	3.3	0	0
	乳児湿疹	14	6.3	0	0	8	6.6	0	0
	そう痒症	13	5.9	3	1.4	5	4.1	1	0.8
便秘	13	5.9	1	0.5	6	5.0	0	0	
発声障害	12	5.4	1	0.5	4	3.3	0	0	
蕁麻疹	11	5.0	1	0.5	6	5.0	1	0.8	
丘疹性皮疹	11	5.0	0	0	5	4.1	0	0	
皮膚炎	5	2.3	0	0	9	7.4	0	0	

N：解析対象例数、n：発現例数

a) Hib 接種部位の事象は含まない

観察期間中の重篤な有害事象は、本剤群で 8 例 11 件（ロタウイルス胃腸炎 2 件、痙攣、突発性発疹、肺炎、急性中耳炎、ウイルス性胃腸炎、気管支肺炎、細菌性髄膜炎、急性中耳炎、発熱各 1 件）、対照薬群で 5 例 5 件（肺炎 2 件、気管支肺炎、RS ウイルス肺炎、喘息各 1 件）認められ、そのうち本剤群で本剤 1 回接種後 20 日目に発現した痙攣及び対照薬群で DPT 3 回接種後 22 日目の肺炎は治験薬との因果関係が否定されず、重篤な副反応とされた。治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明している。

本剤は、既承認 DPT の原薬に、不活化ポリオウイルスを混合した 4 種混合ワクチンであ

る。本剤の申請効能・効果である百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防に対する有効性及び安全性は、332P1 試験、332P2 試験、332P2b 試験及び 332P3 試験の 4 臨床試験で評価することとした。

本剤の有効成分のうち、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの含量は、既に国内で広く小児に接種され、有効性及び安全性が確認されている既承認 DPT に準じて設定することが可能と考えた。一方、不活化ポリオウイルス抗原量は、ラット免疫原性の検討から（*混合ワクチンの品質確保に関する研究*、厚生労働科学研究，平成 16（2004）年度）、海外で広く用いられている強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチン（以下、vIPV）と同等の免疫原性を示すと期待される H 剤（表 4-2）で検討を開始した。332P1 試験及び 332P2 試験で H 剤の忍容性及び免疫原性を検討した後、H 剤に加え、不活化ポリオウイルス抗原量が H 剤の 1/2 量の M 剤及び 1/4 量の L 剤（表 4-2）から、用量設定試験（332P2b 試験）によって、M 剤を選択した。M 剤を用いて検証試験（332P3 試験）を実施し、ポリオウイルスに対する中和抗体を指標として免疫原性を評価することとした。中和抗体を免疫原性指標とする点に関しては、野生株由来ポリオが根絶されている本邦ではポリオ発症予防効果の検討は困難であること、血中中和抗体がポリオ発症予防と関連するとされていることから適切な指標と判断した（*Ann NY Acad Sci*, 754:289-299, 1995、*Scand J Infect Dis*, 40:247-253, 2007）。また、332P3 試験では、本剤の安全性及び DPT 成分の免疫原性についても、対照薬群と比較した。なお、332P3 試験における対照薬 OPV と本剤の免疫原性比較は、接種スケジュールの違いに加え、製剤の特徴及び投与方法の違いによる免疫応答の違いを考慮し、血中中和抗体のみを直接比較する臨床的意義は低いと考え、実施しなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤が既承認の DPT 及び OPV に置き換わる製剤であることを考慮すると、本来であれば、各有効成分に対する本剤の免疫原性が、DPT 及び OPV が投与された対照薬群に劣らないことを検証すべきであったと考える。しかしながら、スケジュールや作用機序の異なる IPV と OPV の血中中和抗体を単純比較する意義が低いとする申請者の考え方は理解できること、また、既承認 DPT と同量の本剤中 DPT 成分の免疫原性についても、副次項目の検討結果であるものの、本剤の DPT 成分に対する抗体陽性率及び幾何平均抗体価に関しては既承認 DPT と大きく異ならなかったこと（「(2) 有効性について 3) 百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について」）から、申請者が提案する臨床データパッケージで本剤の免疫原性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の設定について

申請者は、332P3 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。

新規の不活化ポリオウイルス成分の有効性は、本剤の初回免疫後（3回接種後）に臨床的に意義のある中和抗体価を保有する被験者の割合により評価することが適切と考えた。また、臨床的に意義のある中和抗体価として、以下の2つの理由から8倍以上を基準とすることが妥当と考えた。

- vIPV を用いた米国の大規模研究から、ポリオ発症予防に有効な中和抗体価は4倍以上との報告があること（*Evaluation of the 1954 field trial of poliomyelitis vaccine: final report, 1957*）
- 海外既承認 vIPV や当該 vIPV を含む混合ワクチンの臨床開発では、より厳しい8倍以上が広く採用されていること（*Pediatr Infect Dis J. 17:804-809, 1998, Vaccine, 19:825-833, 2001*）

以上から、332P3 試験における主要評価項目は、本剤3回接種後における弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型に対する中和抗体価8倍以上の被験者の割合である中和抗体陽性率とした。

機構は、以下のように考える。

機構は、申請者の説明に加えて、その他公表文献（ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学友会編, p120-129, 1994、*J Infect Dis, 205:237-243, 2012, N Engl J Med, 356:1536-1544, 2007, Manual for the virological investigation of polio, WHO/EPI/GEN/97.01, WHO, 1997*）も検討し、本剤3回接種後の弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型に対する中和抗体陽性率を主要評価項目に設定することは妥当と考える。

2) ポリオに対する有効性について

本剤は世界初の弱毒株ポリオウイルスに由来する不活化ポリオウイルス成分を有効成分とすることから、機構は、弱毒株ポリオウイルスに対する免疫原性に加えて、ポリオ発症予防の観点から、野生株又は強毒株ポリオウイルスに対する本剤の免疫原性についても併せて考察するよう申請者に求め、申請者は、以下の旨の回答をしている。

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（ R_0 ：1人の感染者から感染して発症する二次感染者数の平均値）が5~7のポリオウイルスでは、ポリオの流行阻止に必要な集団の免疫率（基本再生産数を R_0 とした時、 $(1-1/R_0) \times 100$ 、以下、集団免疫率）は、80~86%となる（*Epidemiol Rev, 15:265-302, 1993*）。また、ポリオの流行がほとんど認められない先進国に必要な集団免疫率は66~80%との報告もある（*Plotkin Vaccines 5th ed, p631-685, Saunders, 2008*）。以上の情報を保守的に捉え、332P3 試験では、主要評価項目である本剤3回接種後の弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型に対する中和抗体陽性率の許容限界値を90%に設定することとした。

332P3 試験において、本剤3回接種後の中和抗体陽性率及び95%信頼区間は、いずれの型も100% [98.3, 100] であり、中和抗体陽性率は90%を超えることが示された（表4-8）ことから、本剤のポリオに対する有効性は検証できたと判断した。また、弱毒株ポリオウ

イルスに対する平均中和抗体価の推移（表 4-9）から、本剤 4 回接種後のブースター効果（4 回接種前に比べて、1 型約 9 倍、2 型約 12 倍、3 型約 21 倍）が認められた。なお、作用機序及び抗体価測定時期が異なるため単純比較はできないものの、本剤 4 回接種後の平均中和抗体価は、OPV 2 回接種後（対照薬 4 回接種前及び 4 回接種後）の平均値よりも高値であった（表 4-9）。

さらに、一部の国で流行している野生株ポリオウイルスとは異なるものの、海外で既承認 vIPV 製造に用いられている強毒株ポリオウイルス（1 型：Mahoney 株、2 型：MEF-1 株、3 型：Saukett 株）に対する交叉反応性を 332P2b 試験において検討した（表 4-12）。

表 4-12 M 剤（本剤）接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する平均中和抗体価（log₂）^{a)}（332P2b 試験）

	弱毒株（本剤製造株）		強毒株（海外 vIPV 製造株）	
	3 回接種後 ^{b)}	4 回接種後 ^{c)}	3 回接種後 ^{b)}	4 回接種後 ^{c)}
	N=38	N=38	N=38	N=38
	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]
1 型	10.26 [9.73, 10.80]	12.50 [11.89, 13.11]	5.93 [5.50, 6.37]	8.33 [7.70, 8.96]
2 型	9.79 [9.35, 10.22]	13.79 [13.27, 14.31]	9.16 [8.68, 9.63]	13.46 [12.86, 14.06]
3 型	9.93 [9.46, 10.41]	12.75 [12.26, 13.24]	9.54 [9.07, 10.01]	12.50 [12.02, 12.98]

N：解析対象例数

a) 中和抗体価（log₂）の測定値が定量限界下限（2.0）未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた

b) 初回免疫 FAS

c) 追加免疫 FAS

強毒株ポリオウイルスに対する平均中和抗体価は、弱毒株ポリオウイルスのそれと比較して全般的に低い傾向を示し、特に 1 型で低かったが、いずれも中和抗体価 8 倍に相当する 3 より大きな値であった。M 剤（本剤）接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率を表 4-13 に示す。3 回接種後において、強毒株ポリオウイルス 1 型で陰性だった 1 例についても、4 回接種後中和抗体価（log₂）は 12.5 となり、陽性（3 以上）が確認された。

表 4-13 M 剤（本剤）接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する中和抗体陽性率（332P2b 試験）

		3 回接種後 ^{a)}		4 回接種後 ^{b)}	
		n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
弱毒株	1 型	38/38	100 [90.7, 100]	38/38	100 [90.7, 100]
	2 型	38/38	100 [90.7, 100]	38/38	100 [90.7, 100]
	3 型	38/38	100 [90.7, 100]	38/38	100 [90.7, 100]
強毒株	1 型	37/38	97.4 [86.2, 99.9]	38/38	100 [90.7, 100]
	2 型	38/38	100 [90.7, 100]	38/38	100 [90.7, 100]
	3 型	38/38	100 [90.7, 100]	38/38	100 [90.7, 100]

N：解析対象例数、n：陽性者数

a) 初回免疫 FAS、b) 追加免疫 FAS

以上より、強毒株ポリオウイルスに対する本剤の交叉反応性は確認され、本剤のポリオに対する有効性は期待できるものとする。

機構は、申請者の説明から、本剤の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する免疫原性及び 4 回接種後のブースター効果は期待できるものとする。また、野生株由来ポリオ流

行地域において、vIPV 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 回接種後 6 か月の強毒株ポリオウイルス 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) であったとされる報告等も踏まえると、本剤のポリオに対する有効性は期待できるものと判断した。

3) 百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について

申請者は、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性について以下の旨の説明をしている。

332P3 試験において、ジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体陽性基準は、国立感染症研究所が発症防御レベルとする 0.1 IU/mL 及び 0.01 IU/mL (平成 15 年度感染症流行予測調査報告書, 厚生労働省健康局結核感染症課、国立感染症研究所感染症情報センター, 平成 16 年 12 月、*予防接種の手びき (第 13 版)*, p144-164, 2011) とし、PT 及び FHA に対する抗体陽性基準は、百日せき罹患児の回復期抗体価から発症防御レベルと推定される 10 EU/mL とした (*小児科診療*, 53:2275-2281, 1990)。本剤又は DPT 3 回接種後の PT、FHA、ジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体陽性率を表 4-14 に示す。本剤群で抗体陽性率が 100% でなかった PT 及び FHA の本剤群と対照薬群との各抗体陽性率の差及び 95% 信頼区間は、それぞれ -0.5 [-2.8, 1.7] 及び -0.9 [-2.2, 0.3] であり、両接種群間で抗体陽性率に大きな差は認められなかった。加えて、各抗原に対する幾何平均抗体価にばらつきはあるものの、両接種群間で同様の推移を示した (表 4-10)。

以上より、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は既承認の DPT と同等であり、本剤の各抗原に対する免疫原性は期待できるものと考ええる。

表 4-14 3 回接種後の百日せき菌、ジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体陽性率 (332P3 試験、PPS)

	本剤群		対照薬群	
	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
PT	214/217	98.6 [96.0, 99.7]	118/119	99.2 [95.4, 100]
FHA	215/217	99.1 [96.7, 99.9]	119/119	100 [96.9, 100]
ジフテリア	217/217	100 [98.3, 100]	119/119	100 [96.9, 100]
破傷風	217/217	100 [98.3, 100]	119/119	100 [96.9, 100]

N : 解析対象例数、n : 陽性者数

機構は、以下のように考える。

ジフテリア抗原及び破傷風抗原に対する抗体陽性基準は WHO も同値 (*Wkly Epidemiol Rec*, 81:21-32, 2006、*Wkly Epidemiol Rec*, 81:197-208, 2006) を示している。一方、PT 及び FHA 抗体陽性基準による臨床的意義は不明確な部分はあると考えるものの、既に実績のある DPT とジフテリア毒素及び破傷風トキソイドに対する抗体陽性率が両接種群間で大きな差がなく、各抗原に対する幾何平均抗体価も両接種群間で大きな差は認められていないことから、

本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は既承認の DPT と同等とする申請者の考えを受け入れ可能と判断した。

以上より、機構は、本剤のポリオ、百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できると考える。また、米国及び欧州等の IPV 又は OPV を含む混合ワクチン導入国では、4～6 歳の学童期前に IPV が追加接種されており、本邦においても本剤被接種者に対する IPV の追加接種の必要性について、継続して検討することが望ましいと考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の安全性は既承認 DPT と大きく異なるものではなく、忍容可能であると判断した。ただし、提出された評価資料で検討された被験者数は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き慎重に安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

1) 安全性の比較について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨の説明をしている。

本剤と DPT 接種後の安全性を比較するため、332P3 試験において、OPV プラセボ及び OPV 接種後に発現した事象を除き、本剤及び DPT 各回接種後 27 日目までの期間に発現した事象を検討した。対照薬群より本剤群で 5%以上発現頻度が高い有害事象及びその副反応の発現頻度は表 4-15 のとおりである。このうち、重度 (Grade 3 又は 4) の有害事象発現があったのは発熱のみであり、発熱の Grade 3 又は 4 の有害事象及び副反応発現頻度に本剤群と対照薬群で大きな違いはなく (表 4-16)、本剤の忍容性は、既承認 DPT と同程度であると考えられる。

表 4-15 対照薬群より本剤群で 5%以上発現頻度が高い有害事象及びその副反応 (332P3 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=221)				対照薬群 (N=121)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱	199	90.0	103	46.6	96	79.3	43	35.5
気分変化	119	53.8	64	29.0	59	48.8	25	20.7
発疹	77	34.8	25	11.3	36	29.8	7	5.8
咽頭紅斑	76	34.4	19	8.6	30	24.8	7	5.8
湿性咳嗽	62	28.1	8	3.6	27	22.3	4	3.3
鼻閉	49	22.2	8	3.6	16	13.2	3	2.5
眼脂	49	22.2	1	0.5	18	14.9	3	2.5
おむつ皮膚炎	40	18.1	1	0.5	13	10.7	0	0
節足動物刺傷	21	9.5	0	0	5	4.1	0	0
紅斑	17	7.7	6	2.7	3	2.5	1	0.8

N : 解析対象例数、n : 発現例数

表 4-16 最高重症度別発現頻度^{a)} (332P3 試験、安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=221)				対照薬群 (N=121)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
発熱	計	199	90.0	103	46.6	96	79.3	43	35.5
	Grade 3 (39.0°C以上、持続1日以内)	53	24.0	11	5.0	28	23.1	7	5.8
	Grade 4 (39.0°C以上、持続2日以上)	45	20.4	6	2.7	28	23.1	3	2.5

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 同一被験者に重症度の異なる事象が発現した場合は、最も重症度の高いもののみをカウント

機構は、以下のように考える。

本剤の忍容性は既承認 DPT と同程度とする申請者の説明は了承できる。

また、評価資料とされた全臨床試験を通じて死亡はなく、接種対象者である乳幼児に対する 332P2 試験、332P2b 試験及び 332P3 試験での重篤な有害事象は、乳幼児によくみられる疾患であり、332P3 試験で本剤接種後 20 日目に発現した痙攣 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されている。

以上より、本剤の安全性は忍容可能と判断する。ただし、332P3 試験では、本剤接種後に熱性痙攣（非重篤・因果関係否定）も 2 例が認められていること等から、痙攣及び熱性痙攣の情報は製造販売後に積極的に収集する必要があると考える。

2) 重大な副反応について

申請者は、発現頻度は不明なものの、既承認 DPT で自発報告のある「ショック、アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症及びけいれん」について、本剤でも発現する可能性が高いと考え、添付文書において注意喚起するとしている。

機構は、当該事象の発現頻度が非常にまれであり、正確な発現頻度を把握することが困難であることは理解するが、本剤接種後の安全性情報が限られていることもあり、製造販売後に引き続き情報を収集する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下の旨の説明をしている。

現在、野生株ポリオウイルスによるポリオ発症の報告がない本邦では、OPV 接種によるワクチン関連麻痺（以下、VAPP）が問題とされている（臨床とウイルス, 24:162-169, 1996）。また、広く用いられている強毒株ポリオウイルスを由来とする vIPV では、製造強毒株ポリオウイルスによる小規模のポリオ流行がインドで認められ（Wkly Epidemiol Rec, 78:284, 2003）、vIPV 製造時のウイルス封じ込めが重要な課題と考えられる。このような状況に対して、WHO も弱毒株ポリオウイルス由来 IPV の開発・導入を推奨しており（New polio vaccines for the post-eradication era, WHO/V&B/00.20, WHO, 2000、Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008, WHO, 2003）、本剤に含まれる弱毒株ポリオウイルス由来 IPV は、その先駆けとなると考える。さらに、2003 年の第 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において、ワクチン接種

率向上のため DPT と IPV の混合ワクチン導入が望ましい旨の提言もなされている。DPT と弱毒株ポリオウイルス由来 IPV を有効成分とする本剤は、VAPP の理論的なリスクがなく、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する基礎免疫を同時に賦与できると考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

本剤の弱毒株及び強毒株ポリオウイルスに対する免疫原性結果から本剤のポリオ発症予防効果は期待できると考える。また、本剤による百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する発症予防効果も期待でき、安全性も忍容可能と考えられることから、臨床的に本剤は DPT 及び OPV の代替となり得ると考える。

以上、「(2) 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」とすることが適切であると判断した。

(5) 用法・用量について

1) 接種用量について

申請者は、本剤の用量の妥当性について以下の旨の説明をしている。

(1) 臨床データパッケージに記載したように、本剤 DPT 成分の用量は既承認 DPT に準じて設定し、不活化ポリオウイルス成分の用量は、免疫原性が海外既承認 vIPV と同程度であることが期待される H 剤、不活化ポリオウイルス抗原量のみ 1/2 量の M 剤及び 1/4 量の L 剤 (表 4-2) から検討することとした。

免疫原性に関しては、用量設定を目的とした 332P2b 試験の初回免疫後、すなわち 3 回接種後の弱毒株及び強毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率 (中和抗体価が 8 倍以上の被験者の割合) は表 4-17 のとおりであり、強毒株ポリオウイルス 1 型は、M 剤群及び L 剤群に比べて H 剤群では、低い傾向にあった。

表 4-17 3 回接種後のポリオウイルスに対する中和抗体陽性率 (332P2b 試験、初回免疫 FAS)

		H 剤群 (N=33)		M 剤群 (N=38)		L 剤群 (N=33)	
		n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]	n/N	% [95%信頼区間]
弱毒株	1 型	33/33	100 [89.4, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	33/33	100 [89.4, 100]
	2 型	33/33	100 [89.4, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	33/33	100 [89.4, 100]
	3 型	33/33	100 [89.4, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	33/33	100 [89.4, 100]
強毒株	1 型	30/33	90.9 [75.7, 98.1]	37/38	97.4 [86.2, 99.9]	32/33	97.0 [84.2, 99.9]
	2 型	33/33	100 [89.4, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	33/33	100 [89.4, 100]
	3 型	33/33	100 [89.4, 100]	38/38	100 [90.7, 100]	33/33	100 [89.4, 100]

N: 解析対象例数、n: 陽性者数

また、平均中和抗体価 (\log_2) は 3 つの群で大きな違いはなかったものの、弱毒株及び強毒株ポリオウイルス 1 型に対しては H 剤群が低く、2 型及び 3 型は、L 剤群が低かった (表 4-18)。

表 4-18 3回接種後のポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (log₂)^{a)} (332P2b 試験、初回免疫 FAS)

		H 剤群 (N=33)		M 剤群 (N=38)		L 剤群 (N=33)	
		平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]		
弱毒株	1 型	9.94 [9.25, 10.62]	10.26 [9.73, 10.80]	10.55 [9.89, 11.20]			
	2 型	10.33 [9.88, 10.79]	9.79 [9.35, 10.22]	9.71 [9.20, 10.23]			
	3 型	9.97 [9.47, 10.47]	9.93 [9.46, 10.41]	9.14 [8.50, 9.78]			
強毒株	1 型	5.71 [4.97, 6.45]	5.93 [5.50, 6.37]	5.94 [5.29, 6.58]			
	2 型	9.77 [9.23, 10.31]	9.16 [8.68, 9.63]	9.11 [8.48, 9.73]			
	3 型	9.82 [9.37, 10.27]	9.54 [9.07, 10.01]	8.92 [8.33, 9.52]			

N: 解析対象例数

a) 中和抗体価 (log₂) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた。

安全性に関しては、332P2b 試験における 3 回接種後までの有害事象及び副反応の発現頻度は用量群間で大きな差はなかったが、接種部位反応の有害事象及び副反応発現頻度は用量依存的に増加した (表 4-19)。また、L 剤群及び M 剤群に比べて H 剤群では、発熱の副反応発現頻度が高かった (表 4-20)。これらの傾向は、4 回接種後までを含めた検討でも同様であった。

表 4-19 有害事象及び副反応の発現頻度 (332P2b 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象						副反応					
	H 剤群		M 剤群		L 剤群		H 剤群		M 剤群		L 剤群	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3 回接種後まで	N=33		N=38		N=33		N=33		N=38		N=33	
全事象	33	100	37	97.4	33	100	32	97.0	33	86.8	30	90.9
接種部位反応	30	90.9	27	71.1	22	66.7	30	90.9	27	71.1	22	66.7
全身性反応 ^{a)}	33	100	37	97.4	33	100	27	81.8	27	71.1	24	72.7
4 回接種後まで	N=33		N=38		N=33		N=33		N=38		N=33	
全事象	33	100	38	100	33	100	33	100	35	92.1	32	97.0
接種部位反応	30	90.9	31	81.6	25	75.8	30	90.9	31	81.6	25	75.8
全身性反応 ^{a)}	33	100	33	100	33	100	29	87.9	30	78.9	27	81.8

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 全事象から接種部位反応を除いた事象

表 4-20 発熱の最高重症度別発現頻度^{a)} (332P2b 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象						副反応						
	H 剤群 (N=33)		M 剤群 (N=38)		L 剤群 (N=33)		H 剤群 (N=33)		M 剤群 (N=38)		L 剤群 (N=33)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
発熱 ^{b)}	3 回接種後まで												
	計	28	84.8	32	84.2	30	90.9	19	57.6	13	34.2	14	42.4
	Grade 3	7	21.2	7	18.4	9	27.2	1	3.0	1	2.6	2	6.1
	Grade 4	4	12.1	5	13.2	1	3.0	0	0	0	0	0	0
	4 回接種後まで												
	計	31	93.9	35	92.1	32	97.0	21	63.6	18	47.4	16	48.5
Grade 3	11	33.3	10	26.3	12	36.4	1	3.0	1	2.6	3	9.1	
Grade 4	6	18.2	6	15.8	5	15.2	1	3.0	0	0	0	0	

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 同一被験者に重症度の異なる発熱が発現した場合は、最も重症度の高いもののみをカウント

b) Grade 3: 39.0°C以上、持続 1 日以内、Grade 4: 39.0°C以上、持続 2 日以上

332P2b 試験成績の免疫原性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、M 剤を用いて検証試験 (332P3 試験) を実施し、不活化ポリオウイルス及び DPT 成分の免疫原性及び安全性が確認された (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照)。

以上から、本剤の 1 回接種量 (0.5mL) あたりの有効成分量は、ジフテリアトキソイド:

16.7Lf 以下、破傷風トキソイド：26.7Lf 以下、百日せき防御抗原：4 単位以上、不活化ポリオウイルス 1 型：1.5DU、不活化ポリオウイルス 2 型：50DU、不活化ポリオウイルス 3 型：50DU とすることが適当と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

本剤が既承認 DPT に置き換わるものであること、また、欧米の DPT-IPV の接種スケジュールも参考に、本剤の初回免疫（1～3 回接種）の接種間隔を 3～8 週、初回免疫と追加免疫の接種間隔を 6～18 か月に設定して、332P2 試験、332P2b 試験及び 332P3 試験を実施した。332P3 試験の初回免疫及び追加免疫における接種間隔別接種例数は表 4-21 に示した。本試験における初回免疫後の弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する中和抗体陽性率は 100% であり、接種間隔による平均中和抗体価に変化は認められなかった。また、初回免疫から追加免疫までの接種間隔（6～14 か月）の違いによるブースター効果への影響も認められなかった。

表 4-21 332P3 試験の接種間隔別接種例数 (FAS)

接種回数	接種間隔	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
	初回	1～2 回	103 例	95 例	14 例	5 例	4 例
	2～3 回	111 例	86 例	17 例	4 例	2 例	1 例
追加	接種間隔	～5 か月	6～8 か月	9～11 か月	12～14 か月	15～18 か月	19 か月～
	3～4 回	1 例	119 例	97 例	1 例	—	—

機構は、以下のように考える。

vIPV が導入されている米国で、IPV 初回免疫（2 回接種）は少なくとも 4 週間隔で接種し、接種間隔が短い場合には免疫応答が低くなる可能性があるとされている（*The Pinkbook 12th ed, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011*）。弱毒株由来不活化ポリオウイルス成分の免疫原性に関する情報は乏しいものの、332P3 試験の結果から、初回免疫の間隔を 3 週以上とすることで、本剤のいずれの有効成分に対しても期待される免疫応答が得られると判断した。

初回免疫から追加免疫までの間隔について、332P3 試験の結果から、6 か月間隔以上であればブースター効果が認められていること、vIPV についても 6 か月以上の間隔をあけることが有効性に重要とされていること（*The Pinkbook 12th ed, Chapter 17 Poliomyelitis, 2011*）、既承認 DPT も 6 か月以上とされていることを踏まえると、機構は本剤の初回免疫から追加免疫までの間隔は 6 か月以上とすることが適切と考える。

3) 接種対象者について

機構は、以下のように考える。

本剤は、予防接種法施行令によって生後 3～90 か月に接種される DPT に置き換わる製剤として開発されたため、3～90 か月未満の小児対象で 332P2b 試験及び 332P3 試験が実施さ

れ、本剤の有効性及び安全性が確認されている。加えて、乳幼児期に DPT による基礎免疫がなされた者において、ジフテリアトキソイドの追加接種がアレルギー反応を引き起こす場合がある（ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学友会編）とされていることから、本剤の接種は小児の初回免疫及び追加免疫に限定すべきと考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を次のとおり設定し、接種間隔については、用法・用量に関連する接種上の注意等にも記載することが妥当と判断し、専門協議において議論することとする。

【用法・用量】

初回免疫：小児に通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mL を1回皮下に注射する。

(6) 他のワクチンとの同時接種

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ている。

本剤の初回免疫時及び追加免疫時には、Hib 及び7価肺炎球菌結合型ワクチン(以下、PCV7)との同時接種の可能性が高いと考える。332P3 試験では、Hib との同時接種を許容していたことから、本剤単独又は本剤と Hib が同時接種された被験者の免疫原性と安全性を検討した。表 4-22 及び表 4-23 に示すとおり、Hib を同時接種することによって、本剤の免疫原性及び安全性に大きな影響はないと考えられた。

表 4-22 本剤群における Hib 同時接種有無別弱毒株ポリオウイルスに対する平均中和抗体価 (\log_2)^{a)} (332P3 試験、FAS)

	1回接種前	3回接種後	4回接種前	4回接種後
	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]
本剤	N=165	N=165	N=211	N=211
1型	2.87 [2.54, 3.19]	11.12 [10.87, 11.38]	9.04 [8.77, 9.30]	12.14 [11.94, 12.34]
2型	2.33 [2.09, 2.58]	10.56 [10.37, 10.75]	9.02 [8.81, 9.23]	12.64 [12.48, 12.80]
3型	1.29 [1.17, 1.41]	10.86 [10.63, 11.10]	7.86 [7.59, 8.12]	12.24 [12.05, 12.44]
本剤+Hib	N=56 ^{b)}	N=56 ^{b)}	N=7 ^{c)}	N=7 ^{c)}
1型	3.17 [2.61, 3.73]	10.72 [10.17, 11.28]	8.00 [5.43, 10.57]	11.86 [10.40, 13.31]
2型	3.07 [2.66, 3.48]	10.24 [9.91, 10.57]	8.71 [7.92, 9.51]	11.93 [11.03, 12.83]
3型	1.46 [1.23, 1.70]	10.57 [10.18, 10.96]	7.00 [5.61, 8.39]	11.64 [9.90, 13.39]

N：解析対象例数

a) 中和抗体価 (\log_2) の測定値が定量限界下限 (2.0) 未満であった場合は、定量限界下限値の 1/2 の値として取り扱うこととされた

b) 1～3回接種のいずれかで少なくとも1回 Hib と同時接種した被験者

c) 4回目の接種で Hib と同時接種した被験者

表 4-23 本剤群における Hib 同時接種有無別の有害事象及び副反応 (332P3 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 (N=161)				本剤+Hib ^{a)} (N=60)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
本剤接種部位	119	73.9	119	73.9	40	66.7	40	66.7
接種部位以外	160	99.4	114	70.8	60	100	42	70.0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 1~4 回接種のいずれかで少なくとも 1 回 Hib と同時接種した被験者

機構は、本剤と Hib を同時接種した場合に、本剤の免疫原性及び安全性が著しく変化する可能性は低いと考えるものの、同時接種実績は限られていることから、製造販売後において同時接種時の安全性情報を積極的に収集し、同時接種による影響についても検討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。

生後 3~90 か月の間に、発現頻度 0.1%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 3,000 回接種分に相当する初回免疫として 3~8 週間隔で本剤を 3 回接種した者 750 例及び追加免疫として初回免疫後 6 か月以上の間隔において本剤を 1 回接種した者 750 例を調査予定例数として使用成績調査を実施する。当該調査により、本剤の使用実態下における安全性を把握することが可能と考える。

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等を審査報告 (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

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 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守 (誤った治験薬の払い出し及び当該治験薬の被験者への投与) 及び原資料と症例報告書との不整合 (有害事象の未記載) が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体として

は治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

機構は、本剤について、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で述べたとおり、本剤の効能・効果に対する有効性は示され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	クアトロバック皮下注シリンジ
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株） 混合ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人 化学及血清療法研究所
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 27 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

332P2b 試験及び 332P3 試験における、弱毒株及び強毒株ポリオウイルス、百日せき菌防御抗原、ジフテリア毒素並びに破傷風毒素に対する免疫原性の結果から本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防」とすることが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

また、専門委員より、ポリオ流行国から野生株ポリオウイルスが流入した際に、本剤がポリオの流行蔓延を阻止できるという直接的データがないことを認識すべきであり、本邦でのポリオ発生动向調査を継続することが必要との意見が出された。

2. 安全性

提出された全ての臨床試験成績を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 臨床的位置付け

本剤が既承認の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPT）及び経口生ポリオワクチン（以下、OPV）に置き換わる医薬品となり得るとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、議論の中で専門委員より次の意見が出された。審査報告（1）にあるように、本剤が既承認の OPV に置き換わる医薬品であることを考慮すると、本剤の免疫原性が OPV に劣らないことを検証していくという開発姿勢は重要である（「審査報告（1）Ⅱ. 4. 臨床に関する資料<審査の概略>（1）臨床データパッケージについて」の項参照）。本剤と OPV の接種スケジュールや作用機序の違いを考慮し、血中中和抗体を単純比較する意義が純粋な科学的観点からは低かったとしても、OPV の置き換えとして開発を進めているのであれば、臨床的観点からは、本剤と OPV を直接比較した結果を得ておくことの意義はあった。実施困難な面があった可能性はあるが、可能な範囲で血中中和抗体価を比較する等、既存ワクチンに対する本剤の臨床的位置付けを説明する工夫をした臨床試験計画とする必要があった。

機構は、本剤は結果的に十分な血中中和抗体が得られ、臨床的位置付けは明確であると考えるものの、新規ワクチン開発についての専門委員の指摘は重要と考えるため、その旨申請者に伝達し、申請者は今後の臨床開発において参考とする旨回答した。

4. 用法・用量

332P3 試験結果及び強毒株ポリオウイルス由来不活化ポリオワクチンが導入されている諸外国の状況を踏まえ（「審査報告（1）Ⅱ. 4. 臨床に関する資料<審査の概略>（5）用法・用量について 2）接種スケジュール」の項参照）、用法・用量を以下のように規定することが適切とする機構の判断は、専門委員から支持された。

【用法・用量】

初回免疫：小児に通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔において、0.5mL を1回皮下に注射する。

また、議論の中で、用法・用量に関連する接種上の注意には、DPT の設定に準じた標準的な接種間隔、すなわち初回免疫においては「3～8週間隔」、追加免疫においては「初回免疫終了後12か月から18か月」との内容を記載することが適切との意見が出され、さらに、本剤の適切な接種スケジュールに関して、医療従事者に周知されるよう情報提供の方法を工夫する必要があるとの意見も出された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する接種上の注意を変更するよう申請者に求め、適切に対応された。また、機構は、本剤の適切な接種スケジュールの情報提供について検討を求め、申請者は、情報提供資材等を活用して適切に情報提供する旨回答した。

5. 製造販売後の検討事項

本剤の使用成績調査計画について、以下の点が議論され、専門委員より支持された。

本剤接種対象者は熱性痙攣の好発時期とも重なり、332P3 試験で本剤接種後に痙攣が 1 例 (0.5%) 及び重篤な有害事象ではないものの熱性痙攣が 2 例 (0.9%) に認められたことを踏まえ、発熱、熱性痙攣及び痙攣の発現状況が把握可能な使用成績調査計画とする必要があること等から、初回免疫及び追加免疫でそれぞれ 750 例、計 1,500 例を調査予定例数 (発現頻度 0.4% の有害事象を 95% 以上の確率で少なくとも 1 件検出可能) とすることは妥当とされた。また、既承認 DPT で注意喚起されているショックやアナフィラキシー様症状等の重大な副反応の発現状況、及び本剤と同時接種されたワクチン (乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン等) の接種状況についても情報収集する必要があるとされた。

機構は、以上の点について申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

6. 品質

機構は、申請者に説明を求めている事項を含めて検討を行った結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、審査の過程で、3 価混合バルク調製工程における工程内管理試験として、フィルター完全性試験、無菌試験、pH 試験、性状確認試験、異常毒性否定試験、タンパク質含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、免疫原性試験、ウイルス生残否定試験及び表示事項確認試験が設定され、製剤の規格試験として D 抗原量試験 (吸着上清) が設定された。機構はこれらの対応を了承した。

(1) 製剤の管理方法

有効成分にアルミニウムゲルが吸着した不溶性のタンパク質製剤である本剤は、静置により有効成分が沈殿するなど、容易に分散の均一性を損なう特徴をもつ。本剤は、百日せき毒素 (PT) 及び線維状赤血球凝集素 (FHA) の ████████ で ████████ が生じるため、精製百日せきワクチン原液で抗原含量が測定されていない。また、製剤中の不活化ポリオウイルス ■ 型 (████ DU/mL) について、アルミニウムゲルに未吸着な抗原量が 5 ロットで ████████ ~ ████████ DU/mL とばらつきがあることが特性解析から示されている。さらに、本剤の製剤間における個々の有効成分の均一性を確認する試験は規定されていない。以上から、機構は、本剤の充てん工程の恒常性及び製剤間の各有効成分の均一性を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

実生産スケールで製造した製剤の充てん工程において、経時的に検体を採取し、製剤に含まれる百日せき毒素 (PT)、線維状赤血球凝集素 (FHA)、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド並びに 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルスの各抗原含量を測定した結果、ロット内の変動係数は ████████ ~ ████████ % であり、充てん工程を通じて各有効成分が一定の範囲となることを確認している。また、製剤の規格及び試験方法に製剤均一性試験として、タンパク質含量試験及びアルミニウム含量試験を設定し、個々の製剤の含量均一性を確認する。タンパク質含量試験は、試験精度が抗原含量試験と比べて高く、また有効成分全体

を測定可能と考え選択した。アルミニウム含量試験は、充てん時の攪拌による均一化が最も困難な成分がアルミニウムゲルと考え、製剤の均一性評価試験として選択した。

機構は、上述の工程管理の検討結果から、現在行われている充てん工程での各抗原含量の均一性は担保されており、新たに設定された製剤均一性試験とあわせて申請者の説明を了承した。

(2) 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 M199 (Ca, Mg, phosphate, phenol red フリー) (以下、M199) 及び皮下接種における使用前例のないエデト酸ナトリウム水和物 (日局) が含有されている。

M199 の規格及び試験方法として、確認試験、外観、溶状、pH、浸透圧、重金属、ヒ素、エンドトキシン及び細胞毒性試験が設定され、M199 を含む不活化ポリオウイルス単価バルク原液の安定性試験から、 $\blacksquare \sim \blacksquare$ °C で遮光保存したとき \blacksquare 年安定とされている。

機構は、提出された資料から、M199 及びエデト酸ナトリウム水和物の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. 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	1	百日せき菌シード	百日せき菌プレマスターシード ^{a)}
	11		
10	21	ジフテリア菌シード	ジフテリア菌プレマスターシード ^{a)}
11	1		
14	14	破傷風菌シード	破傷風菌プレマスターシード ^{a)}
	22		
11	表 2-8	【中間体／原薬】遠心後液 (網掛け)	【中間体／原薬】遠心後液 (網掛けなし)

a) 申請者の修正による。

IV. 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] 百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防

[用法・用量]

初回免疫：小児に通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mL を1回皮下に注射する。