

評価報告書

令和2年10月19日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での評価結果は、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
- [製造販売業者] KM バイオロジクス株式会社
- [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
- [評価担当部] ワクチン等審査部
- [評価結果]

ジフテリア抗体価算出の誤りが本剤の有効性及び安全性に与える影響はないと考える（別添）。

評価結果

1. 経緯

クアトロバック皮下注シリンジ（以下、「本剤」）は、有効成分として百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）及び不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を含む混合ワクチンであり、平成 24 年 7 月に一般財団法人化学及血清療法研究所が製造販売承認を取得し、平成 30 年 7 月に一般財団法人化学及血清療法研究所から KM バイオロジクス株式会社に承継されている。

本剤の初回製造販売承認時には、生後 3 カ月以上 90 カ月未満の健康小児を対象とし、対照薬群に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」）を、本剤群に本剤及び弱毒株ポリオウイルスを含まない経口用液剤（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国内第Ⅲ相臨床試験（以下、「332P3 試験」）成績が提出されている。

今般、KM バイオロジクス株式会社において、332P3 試験のジフテリア抗体価の抗体価算出式に誤りがあり、すべての検体のジフテリア抗体価を一律に本来算出すべき値の 2 倍の値として算出していたことが確認されたことから、KM バイオロジクス株式会社から厚生労働省に調査結果が報告された（令和 2 年 8 月 19 日付け調査結果報告書）。医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、厚生労働省からの依頼（令和 2 年 8 月 31 日付け薬生薬審発 0831 第 24 号）に基づき、ジフテリア抗体価算出の誤りが本剤の有効性及び安全性に与える影響の有無について評価を行った。なお、332P3 試験以外の本剤のすべての臨床試験で同様の誤りはないことが確認されている。

2. 修正内容

初回製造販売承認時の審査報告書（平成 24 年 7 月 12 日付け審査報告書 クアトロバック皮下注シリンジ）における修正内容は以下である（下線部修正）。

<修正後>

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	0.00530 [0.00456, 0.00615]	0.852 [0.775, 0.936]	0.716 [0.615, 0.834]	8.98 [8.10, 9.95]
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	0.00561 [0.00462, 0.00681]	0.489 [0.428, 0.559]	0.612 [0.492, 0.761]	5.94 [5.21, 6.78]
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 : 0.98 EU/mL、FHA : 0.78 EU/mL、ジフテリア : 0.005 IU/mL、破傷風 : 0.005 IU/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 : 1250 EU/mL、FHA : 1000 EU/mL、破傷風 : 26 IU/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

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	216/217	99.5 [97.5, 100]	118/119	99.2 [95.4, 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

<修正前>

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 : 0.98 EU/mL、FHA : 0.78 EU/mL、ジフテリア : 0.01 IU/mL、破傷風 : 0.005 IU/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 : 1250 EU/mL、FHA : 1000 EU/mL、破傷風 : 26 IU/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

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

なお、1 回接種前のジフテリア抗体価について、その他の測定時 (3 回接種後、4 回接種前及び 4 回接種後) と比較して修正前後で変化が少ない理由は、以下のとおりである。

- 治験実施計画書において、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ていたが、誤って定量限界下限値の 1/4 の値 (0.0025 IU/mL) として取り扱っていたことが発覚した。このため、当該値 (0.0025 IU/mL) は、正しい抗体価算出式による定量限界下限値 (0.005 IU/mL) の 1/2 の値であり、結果的に、ジフテリア抗体価が定量限界下限未満であった被験者の値は修正前後で同じであったこと。
- ジフテリア抗体価の定量限界下限未満の被験者について、1 回接種前では本剤群で 62.7% (136/217 例)、対照群で 58.5% (69/118 例) に対し、その他の測定時 (3 回接種後、4 回接種前及び 4 回接種後) では本剤群及び対照群いずれも 0 例であったことから、定量限界下限値以上の被験者の抗体価を修正前の値の 1/2 としても、1 回接種前の抗体価は、その他の測定時 (3 回接種後、4 回接種前及び 4 回接種後) よりも群全体の結果への影響が少なかったこと。

3. 機構の評価

332P3 試験において、ジフテリア毒素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 と規定されており（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）, p144-64, 2011）、世界保健機構（WHO）も同値を抗体陽性基準としている（Diphtheria vaccine:WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec 2017; 92: 417-36）。正しい抗体価算出式により算出された本剤 3 回接種後及び 4 回接種後のジフテリア毒素に対する抗体価はそれぞれ 0.852 IU/mL 及び 8.98 IU/mL であり、いずれも当該陽性基準を超えている。また、正しい抗体価算出式により算出された 3 回接種後の抗体陽性者数は、本剤群及び対照群でそれぞれ 1 例減少するものの、3 回接種後の抗体陽性率の差及び 95%信頼区間は、0.4 [-1.5, 2.3] 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。したがって、ジフテリア抗体価算出の誤りによる本剤の有効性への影響はなく、本剤の有効性は示されたとした初回承認時の判断に変わりはないと考える。

また、安全性について、ジフテリア抗体価算出の誤りによる安全性評価への影響はないことから、本剤の安全性は認容可能とした初回承認時の判断に変わりはないと考える。

以上より、機構は、ジフテリア抗体価算出の誤りが本剤の有効性及び安全性に与える影響はないと考える。

以上