

## 審議結果報告書

平成 27 年 3 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シンフロリックス水性懸濁筋注  
[一 般 名] 沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）  
[申 請 者 名] ジャパンワクチン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 28 日

### [審議結果]

平成 27 年 3 月 5 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。

本品目の再審査期間は 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された。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 2 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]	シンフロリックス水性懸濁筋注
[一 般 名]	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）
[申 請 者]	ジャパンワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、5、6B、7F、9V、14 及び 23F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-タンパク質結合体をそれぞれ 1 $\mu$ g、血清型 4、18C 及び 19F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-タンパク質結合体をそれぞれ 3 $\mu$ g 含有する懸濁性注射剤
[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]	医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部]	ワクチン等審査部

## 審査結果

平成 27 年 2 月 12 日

[販 売 名] シンフロリックス水性懸濁筋注  
[一 般 名] 沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン(無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体)  
[申 請 者] ジャパンワクチン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 28 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の「肺炎球菌(血清型 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 及び 23F)による侵襲性感染症及び肺炎の予防」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。

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、下記の承認条件を付した上で、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] 肺炎球菌(血清型 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 及び 23F)による侵襲性感染症及び肺炎の予防  
[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 27 日間以上の間隔で筋肉内に注射する。  
追加免疫：小児に通常、1 回 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 4 か月間以上の間隔をおく。  
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 1 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	シンフロリックス水性懸濁筋注
[一 般 名]	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体)
[申 請 者]	ジャパンワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、5、6B、7F、9V、14 及び 23F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-タンパク質結合体をそれぞれ 1µg、血清型 4、18C 及び 19F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-タンパク質結合体をそれぞれ 3µg 含有する懸濁性注射剤
[申請時効能・効果]	肺炎球菌による侵襲性感染症、急性中耳炎及び肺炎の予防
[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 27 日間以上の間隔で筋肉内に注射する。 追加免疫：通常、1 回 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。ただし、初回免疫の最終接種から 6 か月間以上の間隔をおく。

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

肺炎球菌は、小児における中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、敗血症及び細菌性髄膜炎の主要な起炎菌の 1 つであり（戸田新細菌学, p251-253, 2013）、莢膜ポリサッカライドの抗原性により 90 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性菌である（IASR, 34: 64-66, 2013）。肺炎球菌は、飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着後、気管支を通過して肺又は耳管から中耳に到達し、免疫の低下により肺炎や中耳炎といった局所感染を引き起こす。また、局所感染を起こした肺炎球菌の一部が血行性に全身に拡散し、侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease : IPD）を引き起こすことがある。

IPD では、症状の進行が早く、重症度が高いことから、適切な治療を施しても重症後遺症が残る場合や死亡する場合もある（Lancet, 374: 893-902, 2009）。また、肺炎球菌感染症の 1 つである肺炎による本邦の入院率は比較的高く（Pediatr Infect Dis J, 32: e119-127, 2013）、そのうち、市中肺炎（以下、CAP）は小児入院の主要な原因疾患である。なお、本邦における 5 歳未満の小児における CAP の入院率は 17.6/1,000 人年である（Epidemiol. Infect, 140: 1111-1121, 2012）。

本邦における肺炎球菌感染症に対するワクチンとしては、「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン

(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)」(販売名：プレベナー®水性懸濁皮下注、以下、7vPnC)が、小児を対象に「肺炎球菌(血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防」の効能・効果で承認され(2009年10月承認)、その後、「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)」(販売名：プレベナー13®水性懸濁注)が、同じく小児を対象に「肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防」の効能・効果で承認されている(2013年6月承認)。本邦では、7vPnC(2010年2月販売開始)の導入後、5歳未満の小児において、IPDの罹患率は減少傾向を示している(平成24年度厚生労働科学研究費補助金：疾病・障害対策研究分野 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究「新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」の分担研究報告書「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究(全国調査)」,2013)。

シンフロリックス水性懸濁筋注(以下、本剤)は、10種類の血清型(1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及び23F)の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドに、キャリアタンパク質として、無莢膜型インフルエンザ菌の細胞表面タンパク質であるプロテインD、破傷風トキソイド又はジフテリアトキソイドを結合したものを有効成分とする肺炎球菌結合型ワクチンである。本剤は、2008年12月にカナダで承認されて以来、2013年12月時点において、欧州を含む123か国で小児を適応対象として承認されている。なお、米国では承認申請されていない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

本剤は、10種類の莢膜血清型（1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及び23F）の肺炎球菌に由来する莢膜ポリサッカライド（以下、PS）それぞれが、キャリアタンパク質である無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D（以下、PD）、破傷風トキソイド（以下、TT）又はジフテリアトキソイド（以下、DT）に結合した10種類のPS-キャリアタンパク質結合体を有効成分とするワクチンである。本剤に含まれる血清型ごとのPS含量及び各PSに結合しているキャリアタンパク質の種類は、表2-1のとおりである。また、本剤には、免疫を賦活化することを目的としてリン酸アルミニウムが添加されている。

表 2-1 本剤の有効成分

血清型	1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
PS 含量 <sup>a)</sup>	1	3	1	1	1	1	1	3	3	1
キャリアタンパク質	PD	TT	DT	PD						

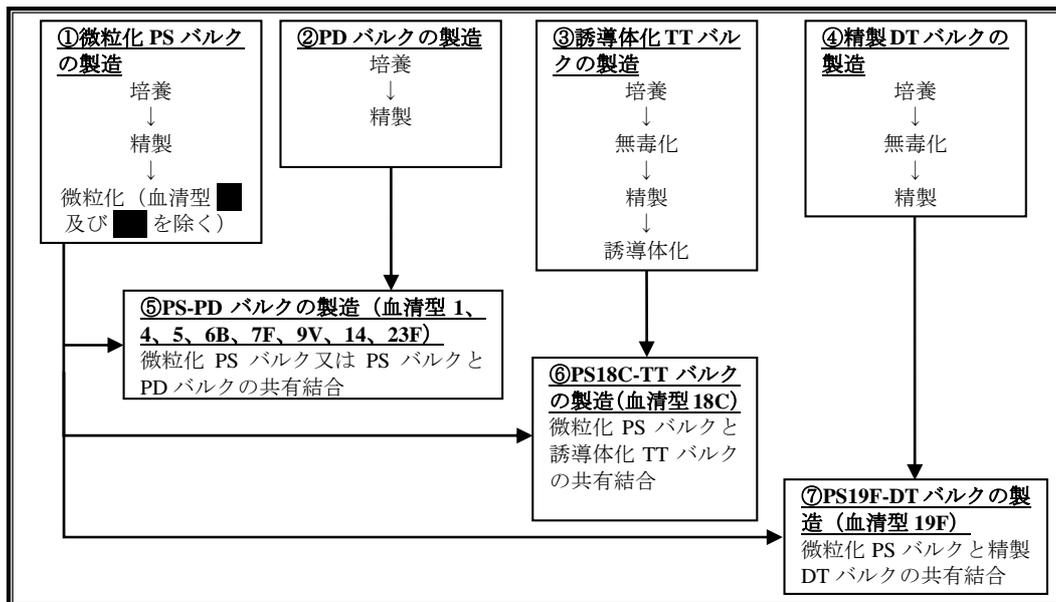
a) 本剤の1回接種量0.5mLあたりの含量（μg）

### (1) 原薬

#### 1) 製造方法

原薬の製造工程の概略を図2-1に示す。10種類の血清型について、①でPSバルクを製造し、さらに血清型■及び■を除く8種類の血清型のPSバルクを微粒化する。血清型■、■、■、■及び■の微粒化PSバルク並びに血清型■及び■のPSバルクは②で得られるPDバルクと、血清型18Cの微粒化PSバルクは③で得られるTTバルクと、血清型19Fの微粒化PSバルクは④で得られるDTバルクと、それぞれ共有結合させて、原薬であるPS-PDバルク、PS18C-TTバルク及びPS19F-DTバルクを製造する（⑤、⑥、⑦）。

図 2-1 原薬の製造工程（概略）



①PS バルクの製造

i) 肺炎球菌シードの調製及び管理

血清型 1、4、7F、14 及び 19F の肺炎球菌シードは E. Yourassowsky 教授 (Brugmann 大学病院) から、血清型 5、6B、9V、18C 及び 23F の肺炎球菌シードは J. Henrichsen 博士 (Statens 血清研究所) から、それぞれ入手した菌株に由来する。入手した菌株から 5~16 代 (血清型により異なる) 継代してペアレントシードが作製された。ペアレントシードから 1 代継代してマスターシード (以下、MS) が、MS から 1 代継代してワーキングシード (以下、WS) が作製された。

MS 及び WS の調製時において、表 2-2 の管理試験が実施され、各試験への適合が確認される。MS 及び WS は  $\blacksquare^{\circ}\text{C}$  で凍結保存される。WS について、定期的に生菌数試験が実施され、保存  $\blacksquare$  年後までの生菌数が確認されている。

表 2-2 肺炎球菌シードの管理試験

試験項目		MS	WS
肺炎球菌の確認	血液カンテン培地培養	○	○
	グラム染色	○	○
肺炎球菌莢膜血清型の確認 (凝集反応)		○	○
外来性微生物の混入 否定	液状チオグリコール酸培地及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地培養	○	○
	サブローカンテン培地培養	○	○

○: 実施

ii) PS バルクの製造工程

PS バルクの製造工程は表 2-3 のとおりである。なお、精製工程は、酸性 PS (血清型 1、4、5、6B、9V、18C、19F 及び 23F) と中性 PS (血清型 7F 及び 14) で一部異なる。PS バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-3 PS バルクの製造工程

製造工程/重要工程	中間体/重要中間体	工程内管理試験																					
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">培養</td> <td>培養 (<math>\blacksquare</math>L)</td> <td rowspan="2">肺炎球菌の確認 (血液カンテン培地培養)、肺炎球菌莢膜血清型の確認 (凝集反応)、外来性微生物の混入の否定 肺炎球菌の不活化の確認 (血液カンテン培地培養)</td> </tr> <tr> <td>不活化 (フェノール)</td> </tr> </table>	培養	培養 ( $\blacksquare$ L)	肺炎球菌の確認 (血液カンテン培地培養)、肺炎球菌莢膜血清型の確認 (凝集反応)、外来性微生物の混入の否定 肺炎球菌の不活化の確認 (血液カンテン培地培養)	不活化 (フェノール)																			
培養		培養 ( $\blacksquare$ L)		肺炎球菌の確認 (血液カンテン培地培養)、肺炎球菌莢膜血清型の確認 (凝集反応)、外来性微生物の混入の否定 肺炎球菌の不活化の確認 (血液カンテン培地培養)																			
	不活化 (フェノール)																						
	↓																						
精製	<table border="1"> <tr> <td><math>\blacksquare</math> a)</td> <td>沈殿</td> </tr> <tr> <td colspan="2">清澄化 (フィルターろ過)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">限外ろ過</td> </tr> <tr> <td>酸性 PS</td> <td>中性 PS</td> </tr> <tr> <td><math>\blacksquare</math> a)</td> <td>クロマト</td> </tr> <tr> <td>沈殿</td> <td>グラフィー</td> </tr> <tr> <td>↓</td> <td>アルコール沈殿</td> </tr> <tr> <td colspan="2">清澄化 (フィルターろ過)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">アルコール沈殿</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><math>\blacksquare</math> 洗浄</td> </tr> </table>	$\blacksquare$ a)	沈殿	清澄化 (フィルターろ過)		限外ろ過		酸性 PS	中性 PS	$\blacksquare$ a)	クロマト	沈殿	グラフィー	↓	アルコール沈殿	清澄化 (フィルターろ過)		アルコール沈殿		$\blacksquare$ 洗浄			
	$\blacksquare$ a)	沈殿																					
	清澄化 (フィルターろ過)																						
	限外ろ過																						
	酸性 PS	中性 PS																					
	$\blacksquare$ a)	クロマト																					
	沈殿	グラフィー																					
	↓	アルコール沈殿																					
	清澄化 (フィルターろ過)																						
	アルコール沈殿																						
$\blacksquare$ 洗浄																							
	↓																						
	乾燥	確認試験 (H <sup>1</sup> -NMR)、エンドトキシン試験、分子量分布、水分含量、アルコール含量、たん白質含量、核酸含量、リン含量、窒素含量、コアポリサッカライド含量、H <sup>1</sup> -NMR <sup>c)</sup>																					
	PS バルク																						
	保存 ( $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ 又は $\blacksquare^{\circ}\text{C}^b$ )、 $\blacksquare$ か月)																						

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) [ ]、b) 血清型により異なる、c) ウロン酸（血清型 1、5 及び 9V）、ヘキサミン（血清型 4、5、9V、14 及び 19F）、メチルペントース（血清型 6B、7F、18C、19F 及び 23F）及び O-アセチル（血清型 1、7F、9V 及び 18C）の含量を測定

## ②PD バルクの製造

### i) PD 産生大腸菌シードの調製及び管理

PD 産生大腸菌シードは、米国国立衛生研究所から入手した溶原性大腸菌株 AR58 株に、A. Forsgren 博士（Lund 大学）から入手した無莢膜型インフルエンザ菌由来の完全長 PD 遺伝子を含むプラスミドを導入し、作製された。薬剤耐性によりプラスミドの保持が確認された菌株から、ペアレントシードが作製された。ペアレントシードから 1 代継代して MS が、MS から 2 代継代して WS が作製された。

MS 及び WS の調製時において、表 2-4 の管理試験が実施され、各試験への適合が確認される。MS 及び WS は [ ]℃ で凍結保存される。WS について、[ ] 年ごとに生菌数が評価され、保存 [ ] 年後以上の生菌数が確認されている。

表 2-4 PD 産生大腸菌シードの管理試験

試験項目		MS	WS
大腸菌の確認	グラム染色	○	○
	LB カンテン培地培養	○	○
プラスミド保有率（薬剤耐性）		○	○
外来性微生物の混入否定	グラム染色	○	○
	血液カンテン培地及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地培養	○	○
	確認試験（抗 PD 抗体との結合）	○	○

○：実施

### ii) PD バルクの製造工程

PD バルクの製造工程は表 2-5 のとおりである。PD バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-5 PD バルクの製造工程

製造工程	重要工程	中間体	重要中間体	工程内管理試験
培養	前培養（ [ ] mL×2）	[ ]	[ ]	大腸菌の確認（グラム染色、血液カンテン培地培養）、外来性微生物の混入の否定
	本培養（ [ ] L）			
	細胞の破碎			
精製	[ ] クロマトグラフィー	[ ]	PD バルク	確認試験（ELISA）、純度試験、無菌試験、エンドトキシン試験、たん白質含量、PD 含量
	清澄化（フィルターろ過）			
	[ ] クロマトグラフィー			
	限外ろ過			
	ろ過滅菌（ [ ] μm）			
	保存（ [ ]℃、 [ ] か月）			

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

### ③TT バルク、精製 TT バルク及び誘導体化 TT バルクの製造

#### i) 破傷風菌シードの調製及び管理

破傷風菌シードは健康環境研究所（オランダ）から入手した Harvard 株 49205 Y-IV-4 に由来する。入手した菌株から 6 代継代して MS が、MS から 5 代継代して WS が作製された。

MS 及び WS の調製時において、表 2-6 の管理試験が実施され、各試験への適合が確認される。MS は 10～15℃、WS は 15℃で凍結保存される。WS について、1 か月ごとに生菌数試験が実施され、保存 1 か月後までの生菌数が確認されている。

表 2-6 破傷風菌シードの管理試験

試験項目		MS	WS
外来性微生物の混入 否定	血液カンテン培地及びトリプチケ ース・ソイカンテン培地培養	○	○
	グラム染色	○	○
破傷風菌の確認（コロニー形状）		○	○
溶血反応		○	○
容器完全性（真空度）		○	—

○：実施、—：実施せず

#### ii) TT バルク、精製 TT バルク及び誘導体化 TT バルクの製造工程

TT バルク、精製 TT バルク及び誘導体化 TT バルクの製造工程は表 2-7 のとおりである。各重要中間体の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-7 TT バルク、精製 TT バルク及び誘導体化 TT バルクの製造工程

製造工程/重要工程		中間体/重要中間体	工程内管理試験
培養	前培養 ( [ ] mL 及び [ ] mL 培養) 本培養 ( [ ] L)		外来性微生物の混入の否定 外来性微生物の混入の否定、TT 含量
↓			
無毒化	清澄化 (フィルターろ過) 限外ろ過 ホルマリン添加 pH 調整 ろ過滅菌 ( [ ] μm 及び [ ] μm) [ ] 攪拌		無菌試験、無毒化試験 ( [ ] )
↓			
精製	限外ろ過 [ ] 沈殿 ( [ ] 回) 限外ろ過 [ ] 濃度及び pH の調整 ろ過滅菌 ( [ ] μm 及び [ ] μm) 保存 ( [ ] °C、 [ ] か月)	TT バルク	性状、pH、確認試験 ( [ ] )、 比活性、無菌試験、遊離ホルムアルデヒド含量、塩化ナトリウム含量、TT 含量、無毒化試験 (in vivo)、 毒性復帰試験
↓			
精製 TT バルクの製造	限外ろ過 [ ] クロマトグラフィー 限外ろ過 ろ過滅菌 ( [ ] μm) 保存 ( [ ] °C ) <sup>a)</sup>	精製 TT バルク	TT 単量体含量 TT 単量体含量、たん白質含量、比活性、無菌試験、エンドトキシン試験、 窒素含量、TT 含量
↓			
誘導体化 TT バルクの製造	精製 TT バルクの希釈 誘導体化 ( [ ] <sup>b)</sup> と縮合、 [ ] [ ] の結合) 及び [ ] による 反応停止 限外ろ過 ろ過滅菌 ( [ ] μm) 保存 ( [ ] °C、 [ ] か月)	誘導体化 TT バルク	TT 単量体含量 [ ] [ ] 含量、たん白質含量、無菌試験

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) 誘導体化前に TT 単量体が [ ] % 以上であることを確認する

b) [ ]

#### ④DT バルク及び精製 DT バルクの製造

##### i) ジフテリア菌シードの調製及び管理

ジフテリア菌シードは SmithKline Beecham 社 (ベルギー) から入手した MDH#353 株に由来する。入手した菌株から 2 代継代してペアレントシードが作製された。ペアレントシードから 2 代継代して MS が、MS から 1 代継代して WS が作製された。

MS 及び WS の調製時において、表 2-8 の管理試験が実施され、各試験への適合が確認される。MS 及び WS は [ ] °C で凍結保存される。WS について、[ ] か月ごとに生菌数試験が実施され、保存 [ ] か月後までの生菌数が確認されている。

表 2-8 ジフテリア菌シードの管理試験

試験項目		MS	WS
外来性微生物の混入否定	血液カンテン培地及びトリプチケース・ソイカンテン培地培養	○	○
	グラム染色	○	○
ジフテリア菌の確認 (コロニー形状)		○	○
溶血反応		○	○

○：実施

ii) DT バルク及び精製 DT バルクの製造工程

DT バルク及び精製 DT バルクの製造工程は表 2-9 のとおりである。重要中間体の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-9 DT バルク及び精製 DT バルクの製造工程

製造工程/重要工程	中間体/重要中間体	工程内管理試験								
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">培養</td> <td>前培養 ( <input type="text"/> mL 及び <input type="text"/> L 培養 )</td> <td rowspan="2">外来性微生物の混入の否定</td> </tr> <tr> <td>本培養 ( <input type="text"/> L )</td> </tr> </table>	培養	前培養 ( <input type="text"/> mL 及び <input type="text"/> L 培養 )	外来性微生物の混入の否定	本培養 ( <input type="text"/> L )		外来性微生物の混入の否定 外来性微生物の混入の否定、DT 含量				
培養		前培養 ( <input type="text"/> mL 及び <input type="text"/> L 培養 )		外来性微生物の混入の否定						
	本培養 ( <input type="text"/> L )									
↓										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">無毒化</td> <td>清澄化 (フィルターろ過)</td> <td rowspan="3">無菌試験、無毒化試験 ( <input type="text"/> )</td> </tr> <tr> <td>ホルマリン添加</td> </tr> <tr> <td>攪拌</td> </tr> </table>	無毒化	清澄化 (フィルターろ過)	無菌試験、無毒化試験 ( <input type="text"/> )	ホルマリン添加	攪拌					
無毒化		清澄化 (フィルターろ過)		無菌試験、無毒化試験 ( <input type="text"/> )						
		ホルマリン添加								
	攪拌									
↓										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="6">精製</td> <td>限外ろ過</td> <td rowspan="6">DT バルク</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/>沈殿 ( <input type="text"/> 回 )</td> </tr> <tr> <td>限外ろ過</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/>濃度及び pH の調整</td> </tr> <tr> <td>ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm 及び <input type="text"/> μm )</td> </tr> <tr> <td>保存 ( <input type="text"/> °C、<input type="text"/> か月 )</td> </tr> </table>	精製	限外ろ過	DT バルク	<input type="text"/> 沈殿 ( <input type="text"/> 回 )	限外ろ過	<input type="text"/> 濃度及び pH の調整	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm 及び <input type="text"/> μm )	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )		性状、pH、確認試験 ( <input type="text"/> )、比活性、無菌試験、遊離ホルムアルデヒド含量、塩化ナトリウム含量、DT 含量、無毒化試験 (in vitro)、毒性復帰試験
精製		限外ろ過		DT バルク						
		<input type="text"/> 沈殿 ( <input type="text"/> 回 )								
		限外ろ過								
		<input type="text"/> 濃度及び pH の調整								
		ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm 及び <input type="text"/> μm )								
	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )									
↓										
<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">精製 DT バルクの製造</td> <td>限外ろ過</td> <td rowspan="4">精製 DT バルク</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/>クロマトグラフィー</td> </tr> <tr> <td>限外ろ過</td> </tr> <tr> <td>ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )</td> </tr> <tr> <td>保存 ( <input type="text"/> °C )<sup>a)</sup></td> <td></td> </tr> </table>	精製 DT バルクの製造	限外ろ過	精製 DT バルク	<input type="text"/> クロマトグラフィー	限外ろ過	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	保存 ( <input type="text"/> °C ) <sup>a)</sup>			DT 単量体含量 DT 単量体含量、たん白質含量、比活性、無菌試験、エンドトキシン試験、 <input type="text"/> 含量、DT 含量
精製 DT バルクの製造		限外ろ過		精製 DT バルク						
		<input type="text"/> クロマトグラフィー								
		限外ろ過								
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )									
保存 ( <input type="text"/> °C ) <sup>a)</sup>										

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) 結合前に DT 単量体が  % 以上であることを確認する

⑤ PS-PD バルクの製造

PS-PD バルクの製造工程は、表 2-10 のとおりである。なお、微粒化工程は、血清型  及び  では実施されない。

表 2-10 PS-PD バルクの製造工程

製造工程/重要工程		中間体/重要中間体	工程内管理試験
微粒化 a)	PS バルクの溶解		
	清澄化 (フィルターろ過)		
	高圧処理 (高圧ノズルからの噴射を繰り返し、微粒化する)		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	微粒化 PS バルク	粘度、無菌試験
	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )		
	↓		
PS と PD の 結合	微粒化 PS 及び PS バルク	PD バルク	
	微粒化 PS 及び PS バルクの調製	PD バルクの解凍	
	CDAP <sup>b)</sup> による PS バルクと微粒化 PS バルクの活性化	清澄化 (フィルターろ過)	
		希釈	
		↓	
	活性化した PS と PD バルクとの結合		
	反応停止 ( <input type="text"/> 添加 )		
	フィルターろ過		
	<input type="text"/> クロマトグラフィー		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	PS-PD バルク (原薬)	pH、原薬の規格試験 <sup>d)</sup>
保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月又は <input type="text"/> か月 <sup>c)</sup> )			

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) 血清型  及び  を除く、b) CDAP : 1-シアノ-4-ジメチルアミノピリジニウムテトラフルオロボレート、

c) 「7) 原薬の安定性」の項参照、d) 「6) 原薬の管理」の項参照

PS-PD バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

### ⑥PS18C-TT バルクの製造

PS18C-TT バルクの製造工程は、表 2-11 のとおりである。PS18C-TT バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-11 PS18C-TT バルクの製造工程

製造工程/重要工程		中間体/重要中間体	工程内管理試験
微粒化	PS バルクの溶解		
	清澄化 (フィルターろ過)		
	高圧処理 (高圧ノズルからの噴射を繰り返し、微粒化する)		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	微粒化 PS バルク	粘度、無菌試験
	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )		
	↓		
PS と TT の 結合	微粒化 PS バルク	誘導体化 TT バルク	
	微粒化 PS バルクの希釈	誘導体化 TT バルクの希釈	
	CDAP <sup>a)</sup> による微粒化 PS バルクの活性化		
		↓	
	活性化した PS と誘導体化 TT バルクとの結合		
	反応停止 ( <input type="text"/> 添加 )		
	清澄化 (フィルターろ過)		
	<input type="text"/> クロマトグラフィー		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	PS18C-TT バルク (原薬)	pH、原薬の規格試験 <sup>b)</sup>
	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )		

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) CDAP : 1-シアノ-4-ジメチルアミノピリジニウムテトラフルオロボレート、b) 「6) 原薬の管理」の項参照

## ⑦PS19F-DT バルクの製造

PS19F-DT バルクの製造工程は、表 2-12 のとおりである。PS19F-DT バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-12 PS19F-DT バルクの製造工程

製造工程/重要工程		中間体/重要中間体	工程内管理試験
微粒化	PS バルクの溶解		
	清澄化 (フィルターろ過)		
	高圧処理 (高圧ノズルからの噴射を繰り返し、微粒化する)		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	微粒化 PS バルク	粘度、無菌試験
	保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )		
	↓		
PS と DT の 結合	微粒化 PS バルク	精製 DT バルク	
	微粒化 PS バルクの希釈	精製 DT バルクの希釈	DT 単量体含量 (精製 DT バルクの希釈前)
	CDAP <sup>a)</sup> による微粒化 PS バルクの活性化		
	↓		
	活性化した PS と精製 DT バルクとの結合		
	反応停止 ( <input type="text"/> 添加 )		
	清澄化 (フィルターろ過)		
	<input type="text"/> クロマトグラフィー		
	ろ過滅菌 ( <input type="text"/> μm )	PS19F-DT バルク (原薬)	pH、原薬の規格試験 <sup>b)</sup>
保存 ( <input type="text"/> °C、 <input type="text"/> か月 )			

重要工程及び重要中間体は網掛けで示す

a) CDAP: 1-シアノ-4-ジメチルアミノピリジニウムテトラフルオロボレート、b) 「6) 原薬の管理」の項参照

## 2) 外来性感染物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する生物由来原料 (表 2-13) のうち、カゼイン加水分解物及びその製造工程で用いられるパンクレアチン並びにカゼインペプトン及びその製造工程で用いられるパンクレアチンについて、生物由来原料基準に適合することが確認されている。トリプトン及びその製造工程で用いられるパンクレアチンについては、生物由来原料基準に適合している旨が記載された証明書が示されているが、詳細について確認中である。

表 2-13 原薬の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
PS バルク製造の培養工程 (培地成分)	カゼイン加水分解物	ウシ	乳
破傷風菌シード調製及び TT バルク製造の培養工程 (培地成分)	カゼインペプトン	ウシ	乳
ジフテリア菌シード、TT バルク及び DT バルク製造の培養工程 (培地成分)	トリプトン	ウシ	乳
カゼイン加水分解物、カゼインペプトン及びトリプトンの製造工程	パンクレアチン	ブタ	膵臓 十二指腸

カゼイン加水分解物及びその製造工程で用いられるパンクレアチンでは、約  °C で  秒以上及び  °C で  分の加熱処理が行われる。また、カゼイン加水分解物の製造工程について、ウイルスクリアランス評価が実施されている。カゼインペプトン及びその製造工程で用いられるパンクレアチンでは、 °C で  分又は  °C で  分の加熱処理が行われ、カゼインペプトンを添加した培地の使用前に高圧蒸気滅菌されている。トリプトン及びその製造工程で用いられるパンクレアチンでは、 °C で  分以上の加熱処理が行われている。

### 3) 製造工程の開発の経緯

原薬の製造方法の主な変更点は表 2-14 のとおりである。本剤は開発当初、本剤に含まれる 10 種類の血清型に血清型 3 を加えた 11 種類の血清型の各 PS を PD と結合させた 11 価製剤（以下、11Pn-PD）として開発された（プロセス 1）。開発段階において表 2-14 に示す変更が加えられた。海外臨床試験である Undeca-Pn-010 試験では 11Pn-PD が用いられたが、その後、血清型 18C の PS は TT と、血清型 19F の PS は DT と結合させた原薬（PS18C-TT バルク及び PS19F-DT バルク）が本剤には用いられることとなり、原薬（有効成分）そのものが変更された（プロセス 2）。また、本剤では、血清型 3 の原薬が削除された。

海外臨床試験である 10PN-PD-DIT-001 試験及び 10PN-PD-DIT-028 試験では、プロセス 2 の原薬から製造された製剤が用いられた。国内第Ⅲ相試験である 10PN-PD-DIT-058 試験、並びに海外臨床試験である 10PN-PD-DIT-043 試験及び 10PN-PD-DIT-053 試験では、プロセス 3 の原薬から製造された製剤が用いられた。国内の製造販売製剤には、プロセス 4 の原薬が用いられる予定とされている。変更前後の品質評価の結果、プロセス 2、3 と 4 の原薬の品質が同等／同質であることが確認されている。

表 2-14 原薬の製造方法の主な変更点

プロセス	変更点
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効成分の変更（血清型 18C の PS は TT と血清型 19F の PS は DT と結合）</li> <li>PS バルクの微粒化工程の導入（血清型 ■、■、■、■、■ 及び ■）</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>PS バルクの微粒化工程の導入（血清型 ■）</li> <li>PS バルクのアルコール沈殿及び ■ 洗浄に用いるアルコールの変更（血清型 ■）</li> <li>PS バルクの ■ クロマトグラフィー及び ■ 沈殿に用いる緩衝液の変更（血清型 ■ 及び ■）</li> <li>PS バルクの保存温度変更（血清型 ■ 及び ■）</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>PS-キャリアタンパク質バルクの結合スケール変更（血清型 ■、■、■、■、■ 及び ■）</li> </ul>

### 4) 特性

重要中間体である PS バルク、微粒化 PS バルク、PD バルク、TT バルク及び DT バルク並びに原薬について、特性解析が実施された。

本剤に含まれる 10 種類の血清型の各 PS バルク及び各微粒化 PS バルクについて、サイズ排除クロマトグラフィー／多角度レーザー光散乱検出器を用いて、分子サイズが確認された。10 種類の血清型各 PS バルクの NMR スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$ ) は、公表文献で示された PS の構造と同じであることが確認された。PS バルク（血清型 ■、■、■ 及び ■）及び微粒化 PS バルク（血清型 ■、■、■ 及び ■）について、*O*-アセチル含量 ( $^1\text{H-NMR}$  及び液体クロマトグラフィー／紫外線吸光度計) が、血清型 ■ の PS バルク及び微粒化 PS バルクについて、ピルビル含量 ( $^1\text{H-NMR}$  及び液体クロマトグラフィー／紫外線吸光度計) が確認された。

PD バルクについて、加水分解後のアミノ酸組成分析（ポストカラム誘導化）、N 末端アミノ酸配列（エドマン分解）及び酵素処理後のペプチド分析（液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー）が実施され、PD の一次構造が理論アミノ酸配列に一致することが確認された。円偏光二色性スペクトル、蛍光スペクトル（蛍光分光光度計）及び赤外吸収スペクトル（全反射型フーリエ変換赤外分光）により PD の二次構造が確認された。PD の平均分子量（エレクトロスプレーイオン化質量分析計）は、理論分子量に一致することが確認された。還元又は非還元

条件下での電気泳動 (SDS-PAGE) 及びウエスタンブロットで ■ kDa 付近に PD に相当する主要バンドを認めること、並びに等電点電気泳動で等電点 ■～■ の範囲に複数のバンドを認めることが確認された。また、分子サイズ (多角度レーザー光散乱検出器) から、PD は溶液中で二量体を形成することが示された。生物活性として、PD のグリセロホスホジエステルホスホジエステラーゼ活性が確認された。

TT バルクについて、還元又は非還元条件での SDS-PAGE 及びウエスタンブロットで ■ kDa 付近に TT に相当する主要バンドを認めること、並びに等電点電気泳動で等電点 ■～■ の範囲に複数のバンドを認めることが確認された。また、サイズ排除クロマトグラフィーによって、TT 単量体に相当するピークの前に重合体又は凝集体に相当する 2 本のピークが確認された。

DT バルクについて、還元又は非還元条件での SDS-PAGE 及びウエスタンブロットで ■ kDa 付近に DT に相当する主要バンドと ■ kDa 付近に凝集体のマイナーバンドを認めること、並びに等電点電気泳動で等電点 ■～■ の範囲に複数のバンドを認めることが確認された。また、サイズ排除クロマトグラフィーのクロマトグラムにおいて、DT 単量体に相当するピークの前に重合体又は凝集体に相当する 2 本のピークを示すことが確認された。また、遊離アミノ基含量 (mol NH<sub>2</sub>/mol DT) が ■～■ であることが示された。

プロセス 3 及び 4 で製造された 10 種類の血清型の各原薬について分子サイズ (サイズ排除クロマトグラフィー/多角度レーザー光散乱検出器)、血清型 ■ 及び ■ の原薬について *O*-アセチル含量 (液体クロマトグラフィー/紫外線吸光光度計)、血清型 ■ の原薬についてピルビル含量 (液体クロマトグラフィー/紫外線吸光光度計)、製剤又は吸着バルクを用いて、血清型 ■、■、■、■、■ 及び ■ についてマウス及びモルモットにおける免疫原性がそれぞれ確認された。

## 5) 不純物

原薬の製造工程における不純物のうち、タンパク質、核酸、アルコール、コアポリサッカライド (CPS)、エンドトキシン及び遊離ホルムアルデヒドは、工程内管理試験により管理される。また、■、■、フェノール、■、DNA、大腸菌由来タンパク質、■、■、■、遊離ホルムアルデヒド及びタンパク質の残存量が検討され、製造工程において恒常的に除去されていることが示されている。また、10 種類の血清型の原薬について、■ 及び ■ の原薬について、■ 及び ■ の残存量が検討され、製造工程において恒常的に除去されていることが示されている。

## 6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、確認試験 (ELISA)、遊離ポリサッカライド、遊離キャリアタンパク質、エンドトキシン試験、無菌試験、分子量分布、タンパク質含量、ポリサッカライド含量及びポリサッカライド/タンパク質比が設定されている。

## 7) 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。

長期保存試験において、保存期間中、全ての試験項目が規格の範囲内であった。以上から、原薬の有効期間は、ポリカーボネート容器で、 $\square \sim \square^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、血清型  $\square$ 、 $\square$ 、 $\square$ 、 $\square$ 、 $\square$  及び  $\square$  の原薬については  $\square$  か月、血清型  $\square$ 、 $\square$ 、 $\square$  及び  $\square$  の原薬については  $\square$  か月と設定された。

表 2-15 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	3 ロット	$\square \sim \square^{\circ}\text{C}$	ポリカーボネート容器	又は $\square$ か月 <sup>a)</sup>

a) 血清型により異なる

## (2) 製剤

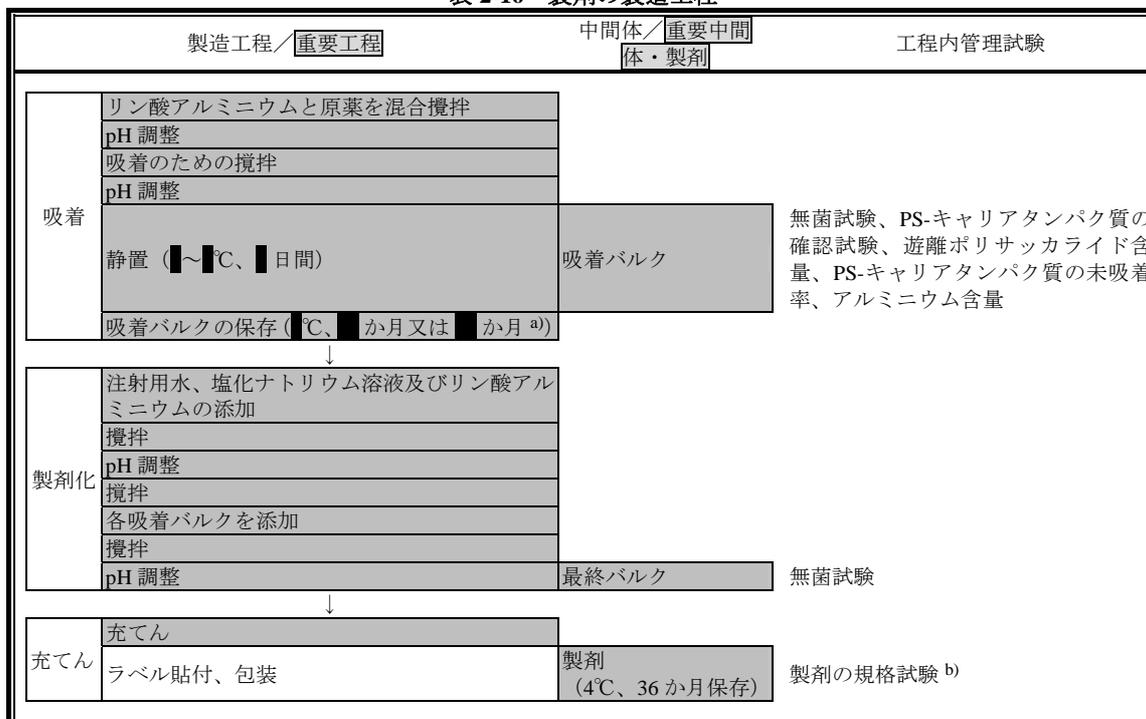
### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (0.5mL) あたり、有効成分である PS-キャリアタンパク質結合体を、PS 量として  $1\mu\text{g}$  (血清型 1、5、6B、7F、9V、14 及び 23F) 又は  $3\mu\text{g}$  (血清型 4、18C 及び 19F) 含有する注射剤である。PS と結合させるキャリアタンパク質は、血清型 18C に対しては TT、血清型 19F に対しては DT、その他の 8 種類の血清型に対しては PD が用いられる。また、製剤には、添加剤として、リン酸アルミニウム、塩化ナトリウム、塩酸及び水酸化ナトリウムが含まれる。本剤はガラスシリンジに充てんされる。

### 2) 製造方法

製剤の製造工程は表 2-16 のとおりである。製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-16 製剤の製造工程



重要工程、重要中間体及び製剤は網掛けで示す

a) 血清型により異なる、b) 「4) 製剤の管理」の項参照

### 3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、血清型 ■、■ 及び ■ の原薬について、リン酸アルミニウムの吸着工程の吸着条件（pH 及び攪拌時間）が変更された。当該変更前後の吸着バルクにおける品質評価の結果、変更前後の品質が同等／同質であることが確認されている。なお、国内外の臨床試験には、当該変更前の製造方法で調製された製剤が用いられた。

### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験、pH、エンドトキシン試験、採取容量、製剤均一性、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、異常毒性否定試験、アルミニウム含量及び定量法（PS 含量）が設定されている。

### 5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表 2-17 のとおりである。

表 2-17 製剤の安定性試験

試験名	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	保存容器	保存期間
長期保存試験	プロセス 3	3	2~8°C	ガラスシリンジ	36 か月
	プロセス 4	6 <sup>a)</sup>	2~8°C	ガラスシリンジ	36 か月
加速試験	プロセス 4	3	25°C	ガラスシリンジ	6 か月
	プロセス 4	6	37°C	ガラスシリンジ	7 日
サイクル試験	プロセス 3	2	2~8°C/25°C <sup>b)</sup>	ガラスシリンジ	36 か月

a) 3 ロットは試験実施中。

b) 2~8°C で 11 又は 11.5 か月間保存した後、25°C で 14 日又は 1 か月間保存し、最後に 2~8°C で 24 か月間保存された。

長期保存試験において、保存期間 36 か月中、全ての試験項目が規格の範囲内であり、経時的な変化は見られなかった。サイクル試験において、保存期間 36 か月のうち、25°C で最長 1 か月の温度逸脱を生じさせても、全ての試験項目が規格の範囲内であった。以上から、本剤の有効期間は、ガラスシリンジに充てんし、2~8°C で保存するとき、36 か月と設定された。

### (3) 標準物質

定量法（PS 含量）に用いられる定量用標準物質は、各血清型 PS 量として 1µg（血清型 1、5、6B、7F、9V、14 及び 23F）又は 3µg（血清型 4、18C 及び 19F）を含む小分製剤であり、2~8°C で保存される。更新基準が定められており、更新時の規格及び試験方法として、性状、確認試験、pH、エンドトキシン試験、採取容量、無菌試験、アルミニウム含量及び定量法（PS 含量）が設定されている。

遊離ポリサッカライド試験及びポリサッカライド含量試験に用いられる PS 標準物質は、10 種類の血清型の各 PS バルクが用いられ、■°C で保存される。更新基準が定められており、更新時の規格及び試験方法として、PS バルクの規格が設定されている。

遊離キャリアタンパク質試験に用いられる PD 標準物質、誘導体化 TT 標準物質及び精製 DT 標準物質は、それぞれ PD バルク、誘導体化 TT バルク及び精製 DT バルクが用いられ、それぞれ ■°C、■°C 及び ■~■°C で保存される。更新基準が定められており、更新時の規格及び試験方法

として、それぞれ PD バルク、誘導体化 TT バルク及び精製 DT バルクの規格が設定されている。

### <審査の概略>

#### (1) 製剤の均一性について

申請者は、本剤の有効成分含量の均一性について、以下の旨の説明をしている。

10 種類の血清型について、各有効成分含量を規定する各 PS 含量を測定するためには、6 本の製剤（小分製品）が試料として必要であり、1 本の製剤では 10 種類の血清型の各 PS 含量を測定することができない。したがって、製剤の規格試験では、各 PS 含量ではなく、10 種類の血清型の PS 含量の総量である総 PS 含量による製剤均一性試験を設定する。

本剤の有効成分含量の均一性については、充てん工程のプロセス・バリデーションにおいて、充てん工程開始時点、中間時点及び終了時点で、複数の製剤をまとめて各 PS 含量を測定し、各有効成分が均一に充てんされていることを確認している。また、製剤におけるリン酸アルミニウムの各有効成分への未吸着率は、全ての血清型で ■%以下であることから、リン酸アルミニウムが均一に充てんされていれば、各 PS も均一に充てんされていることが期待できる。リン酸アルミニウム含量については、充てん工程開始時点、中間時点及び終了時点で一定であることがプロセス・バリデーションにより示されている。以上から、製剤均一性試験において、総 PS 含量を管理することにより、本剤の各有効成分含量の均一性は恒常的に担保可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (2) 新添加剤について

本剤の添加剤であるリン酸アルミニウムは、筋肉内投与での使用前例（用量）を超えるため、新添加剤に該当する。

本添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から問題はないと判断した。安全性について、本添加剤を用いた反復投与毒性試験において、投与部位に壊死を伴う炎症性所見が認められたことから、一般的な使用前例としては取り扱わないこととし、感染症予防ワクチンの免疫を賦活化する使用用途に限って本添加剤を使用することが適切であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、プロセス 2 の原薬（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 原薬 3) 製造工程開発の経緯」の項参照）から製造された製剤（以下、本薬）、11Pn-PD&Di（組成 1、組成 2）及び 11Pn-PD を用いて、免疫原性が検討された。また、安全性薬理試験として、11Pn-PD-DiT を用いて、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響が検討された。用いた被験薬に含まれる血清型ごとのポリサッカライド含量及びキャリアタンパク質の種類を表 3-1 に示す。

表 3-1 被験薬一覧

血清型		1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
本薬	含量 <sup>a)</sup>	1	3	3	1	1	1	1	1	3	3	1
	種類 <sup>b)</sup>	PD	TT	DT	PD							
11Pn-PD	含量 <sup>a)</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD								
11Pn-PD&Di (組成 1)	含量 <sup>a)</sup>	3	3	3	3	10	3	3	3	3	3	5
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	DT	PD	PD	PD	PD	DT	DT
11Pn-PD&Di (組成 2)	含量 <sup>a)</sup>	5	5	5	5	10	5	5	5	5	5	5
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	DT	PD	PD	PD	PD	PD	DT
11Pn-PD-DiT	含量 <sup>a)</sup>	3	3	3	3	3	3	3	3	10	3	3
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	TT	PD	PD	PD	DT	DT	TT

PD：プロテイン D、TT：破傷風トキソイド、DT：ジフテリアトキソイド

a) 0.5mLあたりのポリサッカライド含量 (μg)、b) キャリアタンパク質の種類

### (1) 効力を裏付ける試験

ウサギ、マウス及びモルモットにおける免疫原性 (4.2.1.1-2：PIMS20<sup>0321</sup> 試験、4.2.1.1-1：20<sup>0285</sup> 試験及び 20<sup>0301</sup> 試験)

PIMS20<sup>0321</sup> 試験において、ウサギ (雌 3 匹/群) に、生理食塩液、11Pn-PD&Di (組成 1) 又は 11Pn-PD&Di (組成 2) 0.5mL が筋肉内投与 (2 週間隔、計 5 回) された (計 3 群 9 匹)。2 回目投与後 14 日目に、血清中の 7 種類の血清型 (1、3、5、6B、7F、19F 及び 23F) 特異的 IgG 抗体濃度が測定された。各血清型特異的 IgG 抗体濃度が定量下限以上であった割合は、生理食塩液群では、全血清型で 0%であったのに対し、11Pn-PD&Di (組成 1) 及び 11Pn-PD&Di (組成 2) 群では、全血清型で 100%であった。

20<sup>0285</sup> 試験において、マウス (雌 40 匹/群) に、本薬又は 11Pn-PD 0.05mL が筋肉内投与 (2 週間隔、計 3 回) された (計 2 群 80 匹)。また、20<sup>0301</sup> 試験において、モルモット (雌 20 匹/群) に、本薬又は 11Pn-PD 0.125mL が筋肉内投与 (2 週間隔、計 3 回) された (計 2 群 40 匹)。3 回投与後 14 日目 (マウス) 又は 16 日目 (モルモット) に、血清中の各血清型特異的 IgG 抗体濃度が測定された。マウス及びモルモットのいずれの群においても、各血清型特異的 IgG 抗体濃度が定量下限以上であった割合は、血清型 6B (マウス：本薬群 41%、11Pn-PD 群 44%、モルモット：本薬群 68%、11Pn-PD 群 100%) を除き全血清型で 100%であった。以上から、申請者は、本剤投与により各血清型特異的 IgG 抗体産生誘導が期待できると説明している。

また、20<sup>0285</sup> 試験及び 20<sup>0301</sup> 試験において、本薬と 11Pn-PD でキャリアタンパク質の種類が異なる血清型 18C 及び 19F (表 3-1) について、IgG 抗体濃度の幾何平均濃度 (以下、IgG GMC) が比較された。その結果、本薬群の IgG GMC は、11Pn-PD 群に比べていずれも高い傾向が認められた (1.9 倍～13.6 倍)。以上から、申請者は、血清型 18C 及び 19F のキャリアタンパク質を PD から TT 及び DT にそれぞれ変更することで、高い免疫応答が誘導されることが期待できると説明している。

### (2) 安全性薬理試験

1) 呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1：BVR 542/042318 試験)

ラット (雄 4 匹/群) に、生理食塩液又は 11Pn-PD-DiT 0.2mL (体重換算で予定臨床用量の約 5.5 倍) が単回筋肉内投与された (計 2 群 8 匹)。投与前から投与 2 時間後までに、心血管系パラメ

ータ（血圧、心拍数、第Ⅱ誘導心電図）及び呼吸器系パラメータ（呼吸数、1回換気量、分時換気量）が麻酔下で測定された。11Pn-PD-DiT 群の 1 匹に、血圧及び呼吸数の低下並びに心電図異常が認められたものの、約 30 分以内に回復又は回復傾向が認められた。11Pn-PD-DiT 群の他の 3 匹では、心血管系及び呼吸器系パラメータに対する影響は認められなかった。

## 2) 中枢神経系に及ぼす影響

本剤の中枢神経系への影響については、ウサギ反復投与毒性試験（4.2.3.2-1：V7841 試験）（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）①ウサギ 5 回反復投与試験及び 4 週間回復性試験」の項参照）の一般状態、剖検及び病理組織学的検査から評価され、本剤に起因する中枢神経系に対する影響は認められなかった。

### <審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験から、本剤投与により各血清型特異的 IgG 抗体産生誘導が期待できるとする申請者の説明を了承した。

血清型 18C 及び 19F については、本薬と 11Pn-PD の間でキャリアタンパク質の種類及びポリサッカライドの含量が異なっている（本薬のポリサッカライド含量は、11Pn-PD の 3 倍量）（表 3-1）。申請者は、20■■0285 試験及び 20■■0301 試験における本薬群と 11Pn-PD 群の免疫応答について、本薬群で比較的高い免疫応答であったことは、血清型 18C 及び 19F のキャリアタンパク質の種類の変更によると説明している。しかし、本薬では、11Pn-PD と比較し、抗原としてのポリサッカライド含量は 3 倍量になっており、当該増量により本薬群での高い免疫応答が認められている可能性が考えられる。キャリアタンパク質の種類を変更することによる影響を評価するためには、本薬と同量のポリサッカライド含量で、キャリアタンパク質の種類のみが異なる被験薬を用いた試験を計画すべきであった。

以上から、本剤において、キャリアタンパク質の種類を変更する意義について、さらなる薬理学的な検討も今後必要と考える。

### (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>

本剤の毒性試験として、品質が同等／同質であることが確認されているプロセス 2、3 又は 4 の原薬（「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（1）原薬 3）製造工程の開発の経緯」の項参照）から製造された製剤（以下、本薬）を用いて、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験が実施された。

### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : V9912/02 試験)

ウサギ(雌雄各3匹/群)に、本薬0.5mL(体重換算で予定臨床用量の約2倍)が大腿筋又は腓腹筋に単回筋肉内投与された(計4群12匹)。加えて、対照群として、雌雄各3匹の大腿筋及び腓腹筋に生理食塩液各0.5mL(計1mL)が単回筋肉内投与された。いずれの群でも死亡例は認められず、一般状態及び体重について、本剤投与に関連した所見は認められなかった。本試験の中で評価された局所刺激性については「(6)局所刺激性試験」の項に記載する。

### (2) 反復投与毒性試験

#### ① ウサギ5回反復投与及び4週間回復性試験 (4.2.3.2.1 : V7841 試験)

ウサギ(雌雄各10匹/群)に、生理食塩液又は本薬0.5mL(体重換算で予定臨床用量の約1.7倍)が筋肉内投与(初回投与と2回目投与の間隔は1週間隔、その後は2週間隔、計5回)された(計4群40匹)。いずれの群でも死亡例は認められず、一般状態、眼科学的検査、直腸温、体重、摂餌量及び器官重量について、本薬投与に関連した所見は認められなかった。本薬投与後には、血液検査及び血液生化学的検査で、フィブリノゲンの高値及びアルブミン/グロブリン比の低値が認められたが、いずれも最終投与後28日目に回復性が認められた。本薬の最終投与後3日目の剖検では、投与部位に色調の変化及び結節が見られ、病理組織学的検査において投与部位に炎症性変化(軽度から重度の細胞浸潤、筋線維の壊死及び浮腫)が認められたが、最終投与後28日目に回復性が認められた。

#### ② ウサギ5回反復投与及び12週間回復性試験 (4.2.3.2.2 : V20046 試験)

ウサギ(雌雄各20匹/群)に、生理食塩液又は本薬0.5mL(体重換算で予定臨床用量の約1.7倍)が筋肉内投与(2週間隔、計5回)された(計4群80匹)。本薬群では、雄1匹が死亡し、腰椎骨折又は一般状態の悪化により雌2匹が切迫屠殺された。本薬群の生存動物では一般状態、眼科学的検査、直腸温、体重、摂餌量及び器官重量について、本薬投与に関連した所見は認められなかった。本薬投与後には、血液検査及び血液生化学的検査で、フィブリノゲン、好中球数及びC反応性タンパク質(CRP)の高値が認められたが、いずれも最終投与後29日目に回復性が認められた。本薬の最終投与後3日目の剖検では、投与部位に色調の変化が見られ、病理組織学的検査において投与部位に炎症性変化(中等度から重度の細胞浸潤、筋線維の壊死及び変性)が認められたが、最終投与後29日目に回復性が認められた。

死亡例1匹について、詳細な剖検は行われておらず、死因は不明であるものの、事前の一般状態観察では死亡につながるような所見は認められなかった。一般状態の悪化による切迫屠殺例1匹では、本薬の初回投与後から消瘦及び呼吸困難が認められており、屠殺後の剖検時の肉眼的観察において、肺及び気管・気管支に変化が認められたことから、呼吸器疾患による一般状態の悪化があったことが考えられた。V7841試験及びV20046試験において、本薬群の生存動物に対する影響は投与部位を除き認められていないことから、当該2匹に認められた死亡及び一般状態の悪化は、いずれも本薬投与には関連しない偶発的なものと考えられた。

### (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

該当する試験は実施されていない。

#### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性は、単回投与毒性試験（V9912/02 試験）において評価された。本薬投与後 3 日目の剖検では、投与部位に色調の変化が認められ、病理組織学的検査において投与部位に炎症性変化（重度の炎症性細胞浸潤及び筋線維の壊死）が認められた。単回投与毒性試験では、回復性の評価が行われなかったが、反復投与毒性試験（V7841 試験及び V20046 試験）において、投与部位に認められた同様の所見に回復性が認められたことが確認されている（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

#### < 審査の概略 >

機構は、本剤の毒性に関して、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、17 の臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、26 の臨床試験成績が提出された。評価資料の概要を表 4-1 に示す。また、ワクチン名の略号並びに本剤及び 11Pn-PD の有効成分をそれぞれ表 4-2 及び 4-3 に示す。

表 4-1 臨床試験の概略

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	同時接種ワクチン	試験の目的
評価資料									
III	10PN-PD-DIT-058	日本	非対照	健康乳幼児	本剤+DPT 群：237 例 DPT 群：123 例	本剤： 筋肉内 DPT： 皮下 0.5mL	本剤又は DPT を生後 3 か月時に 1 回目、28～56 日間隔で 2 回目及び 3 回目接種、生後 17～19 か月時に 4 回目接種	DPT（本剤+DPT 群のみ）、希望する場合 Hib 及び HBV の同時接種が可能	免疫原性・安全性
III	10PN-PD-DIT-001	フィンランド フランス ポーランド	無作為化二重盲検 <sup>a)</sup> 無作為化被験者盲検 <sup>a)</sup>	健康乳幼児	本剤（ロット 1）群：413 例 本剤（ロット 2）群：409 例 本剤（ロット 3）群：413 例 7vPnC 群：415 例	筋肉内 0.5mL	本剤又は 7vPnC を生後 2 か月時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目及び 3 回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib <sup>b)</sup>	免疫原性（7vPnC に対する非劣性、ロット間の比較）
III	10PN-PD-DIT-002	デンマーク ノルウェー スロバキア スウェーデン	無作為化非盲検	健康乳幼児	本剤 第 1 群（3 回接種）：175 例 第 2 群（4 回接種）：176 例	筋肉内 0.5mL	第 1 群：本剤を生後 2 か月時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目、生後 11 か月時に 3 回目接種 第 2 群：本剤を生後 2 か月時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目及び 3 回目接種、生後 11 か月時に 4 回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib 又は DPT-IPV/Hib <sup>c)</sup>	免疫原性
III	10PN-PD-DIT-003	ドイツ	無作為化被験者盲検	健康乳幼児	本剤群：70 例 7vPnC 群：64 例	筋肉内 0.5mL	本剤又は 7vPnC を生後 2 か月時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目及び 3 回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib	免疫原性
III	10PN-PD-DIT-013	フィンランド	非無作為化	健康乳幼児	本剤 第 1 群（4 回接種）：150 例 第 2 群（3 回接種）：150 例 第 3 群（2 回接種）：150 例 第 4 群（1 回接種）：150 例	筋肉内 0.5mL	第 1 群：本剤を生後 9～12 週時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目及び 3 回目、生後 12～15 か月時に 4 回目接種 第 2 群：本剤を生後 7～11 か月時に 1 回目、28～42 日間隔で 2 回目、生後 12～15 か月時に 3 回目接種 第 3 群：本剤を生後 12～23 か月時に 1 回目、56～118 日間隔で 2 回目接種 第 4 群：本剤を生後 24 か月以上に 1 回目接種	DPT-IPV/Hib <sup>d)</sup>	免疫原性
III	10PN-PD-DIT-028	アルゼンチン パナマ コロンビア	無作為化評価者及び被験者盲検	健康乳幼児	本剤群：10,211 例 HBV/HAV 群：10,140 例	筋肉内 0.5mL	本剤又は HBV を生後 2 か月時に 1 回目、49～83 日間隔で 2 回目及び 3 回目、本剤又は HAV を生後 15～18 か月時に 4 回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib 又は DPT-IPV/Hib <sup>e)</sup>	CAP に対する有効性
III/IV	10PN-PD-DIT-043	フィンランド	クラスター無作為化二重盲検	健康乳幼児	<生後 6 週～6 か月> 本剤 2+1 接種群：10,275 例 本剤 3+1 接種群：10,426 例 HBV 2+1 接種群及び HBV 3+1 接種群：10,810 例 <生後 7～11 か月> 本剤群：3,930 例 HBV 群：2,017 例 <生後 12～18 か月> 本剤群：6,616 例 HAV 群：3,292 例	筋肉内 0.5mL	<生後 6 週～6 か月> 本剤又は HBV2+1 接種群：本剤又は HBV を 56 日以上の間隔で 1 回目及び 2 回目、2 回目から 4 か月以上の間隔で 3 回目接種 本剤又は HBV3+1 接種群：本剤又は HBV を 28 日以上の間隔で 1～3 回目、3 回目から 4 か月以上の間隔で 4 回目接種 <生後 7～11 か月> 本剤又は HBV を 28 日以上の間隔で 1 回目及び 2 回目、2 回目から 4 か月以上の間隔で 3 回目接種 <生後 12～18 か月> 本剤又は HAV を 1 回目から 6 か月以上の間隔で 2 回目接種	なし	IPD に対する有効性

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	同時接種ワクチン	試験の目的
III	10PN-PD-DIT-053	フィンランド	クラスター無作為化二重盲検	健康乳幼児(10PN-PD-DIT-043に参加した被験者を含む)	<生後6週~6か月> 本剤2+1群:1,316例 本剤3+1群:1,849例 HBV2+1群及びHBV3+1群:1,928例 <生後7~11か月> 本剤群:241例 HBV群:204例 <生後12~18か月> 本剤群:368例 HAV群:271例	筋肉内0.5mL	10PN-PD-DIT-043試験と同一	なし	免疫原性・安全性
III	Undeca-Pn-010	チェコスロバキア	無作為化二重盲検	健康乳幼児	11Pn-PD群:2,489例 HAV群:2,479例	筋肉内0.5mL	11Pn-PD又はHAVを生後6週~5か月時に1回目、21~97日間隔で2回目及び3回目、生後12~15か月時に4回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib	11Pn-PDのAOMに対する有効性
III	10PN-PD-DIT-062	インド	一部無作為化 <sup>f)</sup> 非盲検	10PN-PD-DIT-037(参考資料)に参加した被験者	本剤一本剤9群 <sup>g)</sup> :100例 本剤一本剤15群 <sup>g)</sup> :95例 Hib一本剤群 <sup>h)</sup> :87例	筋肉内0.5mL	本剤一本剤9群:本剤を生後9~18か月時に1回接種 本剤一本剤15群:本剤を生後15~18か月時に1回接種 Hib一本剤群:本剤を生後12~18か月時に56~118日間隔で1回目及び2回目、生後18~24か月時に3回目接種	なし	追加免疫の免疫原性
III	10PN-PD-DIT-007	フィンランド フランス ポーランド	一部無作為化 <sup>i)</sup> 被験者盲検	10PN-PD-DIT-001に参加した被験者	本剤一本剤群 <sup>j)</sup> :737例 7vPnC-7vPnC群 <sup>k)</sup> :92例 7vPnC一本剤群 <sup>k)</sup> :283例	筋肉内0.5mL	本剤一本剤群及び7vPnC一本剤群:本剤を生後12~18か月時に1回接種 7vPnC-7vPnC群:7vPnCを生後12~18か月時に1回接種	DPT-HBV-IPV/Hib	追加免疫の安全性
III	10PN-PD-DIT-008	ドイツ	非無作為化	10PN-PD-DIT-003に参加した被験者	本剤-23vPS群 <sup>l)</sup> :60例 7vPnC-23vPS群 <sup>m)</sup> :53例	筋肉内0.5mL	23vPSを生後11~14か月時に1回接種	なし	本剤初回免疫後の23vPSの免疫原性
III	10PN-PD-DIT-046	スロバキア スウェーデン <sup>n)</sup>	非無作為化	健康小児(10PN-PD-DIT-002に参加した被験者を含む)	本剤4回接種群 <sup>o)</sup> :51例 本剤5回接種群 <sup>p)</sup> :59例 初回免疫未接種群 <sup>q)</sup> :62例	筋肉内0.5mL	本剤4回接種群:本剤を生後36~46か月時に1回接種 本剤5回接種群:本剤を生後36~46か月時に1回接種 初回免疫未接種群:本剤を生後36~46か月時に1回目、56~118日間隔で2回目接種	なし	免疫原性
II	11Pn-PD&Di-001	ドイツ	無作為化非盲検	健康乳幼児	11Pn-PD群:160例 11Pn-PD&Di組成1 <sup>r)</sup> 群:153例 11Pn-PD&Di組成2群:159例 11Pn-PD&Di組成3群:162例 11Pn-PD&Di組成4群:152例 11Pn-PD&Di組成1MenC混合 <sup>s)</sup> 群:150例 11Pn-PD&Di組成4MenC混合 <sup>s)</sup> 群:153例 7vPnC群:153例 MenC群:156例	筋肉内0.5mL	治験薬を生後2か月時に1回目、21~48日間隔で2回目及び3回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib	11Pn-PD及び11Pn-PD&Diの安全性
II	11Pn-PD&Di-007	ドイツ	無作為化被験者盲検	健康乳幼児	11Pn-PD群:53例 11Pn-PD組成1 <sup>r)</sup> 群:53例 11Pn-PD組成2群:50例 11Pn-PD組成3群:51例 11Pn-PD&Di組成5群:52例 7vPnC群:48例	筋肉内0.5mL	治験薬を生後2か月時に1回目、28~42日間隔で2回目及び3回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib	11Pn-PD及び11Pn-PD&Diの安全性
II	11PN-PD-DIT-001	ドイツ	無作為化二重盲検	健康乳幼児	11Pn-PD群:63例 11Pn-PD-DiT組成1 <sup>r)</sup> 群:57例 11Pn-PD-DiT組成2群:63例 11Pn-PD-DiT組成3群:59例 11Pn-PD-DiT組成4群:60例 11Pn-PD-DiT組成5群:63例 11Pn-PD-DiT組成6群:58例 11Pn-PD-DiT組成7群:65例 11Pn-PD-DiT組成8群:60例 7vPnC群:64例	筋肉内0.5mL	治験薬を生後2か月時に1回目、28~42日間隔で2回目及び3回目接種	DPT-HBV-IPV/Hib	用量検討

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	接種スケジュール	同時接種ワクチン	試験の目的
II	11PN-PD-DIT-002	ドイツ	無作為化二重盲検	健康乳幼児	11Pn-PD 群：62 例 11Pn-PD-DiT 組成 A <sup>o</sup> 群：61 例 11Pn-PD-DiT 組成 B 群：66 例 11Pn-PD-DiT 組成 C 群：63 例 11Pn-PD-DiT 組成 D 群：61 例 11Pn-PD-DiT 組成 E 群：60 例 11Pn-PD-DiT 組成 F 群：64 例 11Pn-PD-DiT 組成 G 群：62 例 11Pn-PD-DiT 組成 H 群：65 例 11Pn-PD-DiT 組成 I 群：65 例 7vPnC 群：60 例	筋肉内 0.5mL	治験薬を生後 2 か月時に 1 回目、28～42 日 間隔で 2 回目及び 3 回目接種	DPT-HBV- IPV/Hib	用量検討

CAP：市中肺炎、IPD：侵襲性肺炎球菌感染症、AOM：急性中耳炎

- 本剤群間の比較は二重盲検、本剤群及び 7vPnC 群の比較は被験者盲検とされた
- フランスの 2 回目接種では DPT-IPV/Hib が同時接種された
- 接種ワクチンの種類は各国の規定による、第 1 群では 1～3 回目接種時、第 2 群では 1、3 及び 4 回目接種時に同時接種された
- 第 1 群のみ同時接種された
- 本剤群では 1～3 回目接種時に DPT-HBV-IPV/Hib、4 回目接種時に DPT-IPV/Hib が、HBV/HAV 群では 1～4 回目接種時に DPT-IPV/Hib が同時接種された
- 本剤一本剤 9 群及び本剤一本剤 15 群のみ無作為化された
- 10PN-PD-DIT-037 において、本剤 0.5mL を生後 6 週時に 1 回目、10 週時に 2 回目及び 14 週時に 3 回目筋肉内接種された被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-037 において、Hib 群に組み入れられた被験者が対象とされた
- 7vPnC—7vPnC 群及び 7vPnC—本剤群のみ無作為化された
- 10PN-PD-DIT-001 の本剤群において、本剤を 1 回以上接種された被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-001 の 7vPnC 群において、7vPnC を 1 回以上接種された被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-003 の本剤群において、本剤の 3 回接種を完了した被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-003 の 7vPnC 群において、7vPnC の 3 回接種を完了した被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-002 が実施された 4 か国のうち、2 か国のみで実施された
- 10PN-PD-DIT-002 の第 1 群（3 回接種）において、本剤の 3 回接種を完了した被験者が対象とされた
- 10PN-PD-DIT-002 の第 2 群（4 回接種）において、本剤の 4 回接種を完了した被験者が対象とされた
- 肺炎球菌ワクチン未接種の被験者が対象とされた
- 各血清型のポリサッカライド含量について、11Pn-PD では表 4-3 に示す含量の他に 3 種類（組成 1～3）、11Pn-PD&Di では 5 種類（組成 1～5）、11Pn-PD-DiT では 17 種類（組成 1～8、組成 A～I）の含量が用いられた（表 4-26 参照）
- 接種直前に 11Pn-PD&Di と MenC を混合した製剤が治験薬とされた

表 4-2 ワクチン名の略号一覧

本剤	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（PD、TT、DT 結合体）
11Pn-PD	沈降 11 価肺炎球菌結合型ワクチン（PD 結合体）
11Pn-PD-DiT	沈降 11 価肺炎球菌結合型ワクチン（PD、TT、DT 結合体）
11Pn-PD&Di	沈降 11 価肺炎球菌結合型ワクチン（PD、DT 結合体）
23vPS	23 価肺炎球菌ワクチン
DPT	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
HAV	A 型肝炎ワクチン
HBV	B 型肝炎ワクチン
Hib	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
IPV	不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）
MenC	タンパク結合型 C 群髄膜炎菌ワクチン
7vPnC	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

PD：無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、TT：破傷風トキソイド、DT：ジフテリアトキソイド

表 4-3 本剤及び 11Pn-PD の有効成分

血清型		1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
本剤	含量 <sup>a)</sup>	1	3	1	1	1	1	1	1	3	3	1
	種類 <sup>b)</sup>	PD	TT	DT	PD							
11Pn-PD	含量 <sup>a)</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD								

PD：無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、TT：破傷風トキソイド、DT：ジフテリアトキソイド

a) 0.5mL あたりのポリサッカライド含量 (µg)、b) キャリアタンパク質の種類

**(1) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.10、5.3.5.1.43、5.3.5.1.60 : 10PN-PD-DIT-058 試験、実施期間 2009年12月～2011年9月)**

生後3か月の健康乳幼児を対象(目標被験者数:本剤+DPT群240例、DPT群120例)に、本剤を接種した際の10種類の莢膜血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及び23F(以下、本剤含有血清型)に対する免疫原性を、海外で実施された10PN-PD-DIT-001試験(以下、001試験)の本剤群(ロット1～3の統合、以下、本剤統合群)の免疫原性と比較することを目的とした非対照試験が、国内の16施設で実施された。

用法・用量は、本剤+DPT群では、本剤0.5mLを28～56日間隔で計3回(初回免疫)接種後、生後17～19か月時に1回(追加免疫)、左右交互の足の筋肉内に接種することとされた。また、DPT 0.5mLは、本剤と同時に左右交互の腕に皮下接種された。一方、DPT群では、DPT 0.5mLのみを皮下接種することとされた。

組み入れられた360例(本剤+DPT群237例、DPT群123例)全例が「初回免疫の全ワクチン接種集団」とされ、初回免疫の安全性解析対象とされた。治験薬4回目の接種を受けた348例(本剤+DPT群228例、DPT群120例)全例が「追加免疫の全ワクチン接種集団」とされ、追加免疫の安全性解析対象とされた。組み入れられた360例のうち、併用禁止薬を投与された例等7例を除く353例(本剤+DPT群231例、DPT群122例)が「初回免疫の According-to-Protocol (以下、ATP) 免疫原性評価対象集団」とされ、初回免疫の免疫原性の主要な解析対象とされた。治験薬4回目の接種を受けた348例のうち、規定の採血時期を逸脱した例等17例を除く331例(本剤+DPT群216例、DPT群115例)が「追加免疫のATP免疫原性評価対象集団」とされ、追加免疫の免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、治験薬1回目接種前、治験薬3回目接種1か月後(初回免疫後)、治験薬4回目接種前及び治験薬4回目接種1か月後(追加免疫後)に、本剤含有血清型に対する各血清型特異的なIgG抗体濃度(以下、IgG抗体濃度)及び各血清型特異的オプソニン化貪食活性(以下、OPA抗体価)、本剤非含有の血清型6A及び19Aに対するIgG抗体濃度及びOPA抗体価、PDに対する抗体濃度、並びにDPTの各抗原に対する抗体濃度が測定された。

主要評価項目は、治験薬3回目接種後における本剤含有血清型に対するIgG抗体濃度とされ、主要目的として以下の基準が設定された。結果(表4-4)は、基準を達成した。

- 10PN-PD-DIT-058試験(以下、058試験)の本剤+DPT群及び001試験の本剤統合群における治験薬3回目接種後の本剤含有血清型に対するIgG抗体濃度の幾何平均濃度(以下、IgG GMC)の比(001試験/058試験)の95%信頼区間の上限値が、本剤含有血清型全てについて2を超えないこと

表 4-4 治験薬 3 回目接種後における本剤含有血清型に対する IgG GMC  
(初回免疫の ATP 免疫原性評価対象集団)

血清型	058 試験 (本剤+DPT 群)				001 試験 (本剤統合群)				比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
	接種前		3 回目接種後		接種前		3 回目接種後		
	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC	
1	227	0.05	231	6.52	1,102	0.04	1,100	1.05	0.16 [0.14, 0.18]
4	230	0.03	231	6.54	1,101	0.04	1,106	1.45	0.22 [0.20, 0.25]
5	228	0.06	231	6.54	1,099	0.05	1,104	1.70	0.26 [0.23, 0.29]
6B	227	0.05	231	1.71	1,102	0.07	1,100	0.33	0.19 [0.16, 0.23]
7F	229	0.06	231	6.11	1,102	0.09	1,107	1.72	0.28 [0.25, 0.31]
9V	228	0.05	231	5.42	1,098	0.06	1,103	1.32	0.24 [0.22, 0.27]
14	229	0.24	231	10.03	1,097	0.36	1,100	2.90	0.29 [0.25, 0.33]
18C	230	0.08	231	16.59	1,096	0.09	1,102	1.66	0.10 [0.09, 0.12]
19F	226	0.14	229	17.39	1,095	0.19	1,104	1.84	0.11 [0.09, 0.12]
23F	231	0.07	231	2.17	1,098	0.09	1,102	0.53	0.25 [0.21, 0.29]

N : 初回免疫後の IgG 抗体濃度測定を実施した被験者数

a) 3 回目接種後の IgG GMC の比 (001 試験/058 試験)

また、058 試験の本剤+DPT 群及び DPT 群における DPT の免疫原性に係る検討結果は、表 4-5 のとおりであった。申請者は、DPT 抗原に対する抗体保有率及び IgG GMC について、本剤との同時接種による減少は認められず、本剤にはキャリアタンパク質として DT 及び TT が含まれることから (表 4-3)、ジフテリア及び破傷風抗原に対する IgG GMC は本剤+DPT 群の方が高い傾向を示したと説明している。

表 4-5 治験薬 3 又は 4 回目接種後における DPT 抗原に対する抗体保有率及び IgG GMC  
(初回免疫又は追加免疫の ATP 免疫原性評価対象集団)

	DPT 抗原	抗体保有率 <sup>c)</sup>		IgG GMC			
		本剤+DPT 群	DPT 群	本剤+DPT 群		DPT 群	
		n/N (%)	n/N (%)	N	GMC [95%信頼区間]	N	GMC [95%信頼区間]
3 回目接種後	ジフテリア	229/229 (100)	120/120 (100)	229	5.36 [ 5.00, 5.75]	120	3.83 [ 3.46, 4.23]
	破傷風	230/230 (100)	120/120 (100)	230	5.43 [ 4.94, 5.96]	120	3.63 [ 3.17, 4.14]
	PT <sup>a)</sup>	231/231 (100)	120/120 (100)	231	123.17 [115.2, 131.7]	120	133.09 [119.5, 148.3]
	FHA <sup>b)</sup>	231/231 (100)	121/121 (100)	231	308.56 [284.8, 334.3]	121	365.0 [327.9, 406.2]
4 回目接種後	ジフテリア	214/214 (100)	114/114 (100)	214	15.977 [14.573, 17.515]	114	10.814 [ 9.684, 12.075]
	破傷風	214/214 (100)	114/114 (100)	214	11.057 [9.949, 12.287]	114	6.278 [ 5.334, 7.389]
	PT <sup>a)</sup>	213/213 (100)	114/114 (100)	213	158.4 [143.7, 174.7]	114	204.0 [176.7, 235.6]
	FHA <sup>b)</sup>	214/214 (100)	113/113 (100)	214	460.6 [421.2, 503.7]	113	584.5 [512.6, 666.6]

N : 免疫原性の測定を実施した被験者数、n : 抗体保有した被験者数

a) 百日せき毒素、b) 百日せき線維状赤血球凝集素

c) 抗体濃度が事前に規定した値 (ジフテリア毒素 : 0.1 IU/mL、破傷風毒素 : 0.1 IU/mL、PT : 5 EU/mL、FHA : 5 EU/mL) に達した被験者の割合

安全性について、治験薬各回接種後 7 日目までに発現した局所性特定有害事象 (注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹)、並びに全身性特定有害事象 (傾眠、発熱、易刺激性、食欲低下) 及びその副反応を表 4-6 に示す。なお、局所性特定有害事象は、全て副反応として収集された。また、本剤+DPT 群では、DPT 接種部位は除き、本剤接種部位に発現した局所性特定有害事象のみを示した。申請者は、いずれの群においても追加免疫後の局所性特定有害事象の発現割合は初回免疫後より高くなる傾向が認められること、及び本剤+DPT 群の全身性特定有害事象の発現割合は、DPT 群の全身性特定有害事象の発現割合より全般的に高い傾向が認められることを説明している。

表 4-6 局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象・副反応  
(初回免疫及び追加免疫の全ワクチン接種集団)

	本剤+DPT 群				DPT 群			
	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所性特定有害事象 <sup>a)</sup>								
注射部位疼痛	74/237 (31.2)	61/235 (26.0)	55/233 (23.6)	114/228 (50.0)	19/123 (15.4)	26/123 (21.1)	23/122 (18.9)	47/120 (39.2)
注射部位紅斑	161/237 (67.9)	171/235 (72.8)	153/233 (65.7)	178/228 (78.1)	71/123 (57.7)	96/123 (78.0)	84/122 (68.9)	102/120 (85.0)
注射部位腫脹	112/237 (47.3)	121/235 (51.5)	112/233 (48.1)	154/228 (67.5)	33/123 (26.8)	75/123 (61.0)	65/122 (53.3)	90/120 (75.0)
全身性特定有害事象								
傾眠	67/237 (28.3)	67/235 (28.5)	41/233 (17.6)	69/228 (30.3)	24/123 (19.5)	34/123 (27.6)	25/122 (20.5)	30/120 (25.0)
発熱	61/237 (25.7)	65/235 (27.7)	51/233 (21.9)	90/228 (39.5)	20/123 (16.3)	22/123 (17.9)	21/122 (17.2)	24/120 (20.0)
易刺激性	100/237 (42.2)	88/235 (37.4)	80/233 (34.3)	90/228 (39.5)	43/123 (35.0)	45/123 (36.6)	31/122 (25.4)	35/120 (29.2)
食欲低下	32/237 (13.5)	27/235 (11.5)	25/233 (10.7)	48/228 (21.1)	12/123 (9.8)	7/123 (5.7)	7/122 (5.7)	17/120 (14.2)
全身性特定副反応								
傾眠	24/237 (10.1)	26/235 (11.1)	15/233 (6.4)	19/228 (8.3)	6/123 (4.9)	9/123 (7.3)	10/122 (8.2)	7/120 (5.8)
発熱	20/237 (8.4)	31/235 (13.2)	21/233 (9.0)	41/228 (18.0)	5/123 (4.1)	7/123 (5.7)	2/122 (1.6)	11/120 (9.2)
易刺激性	40/237 (16.9)	30/235 (12.8)	31/233 (13.3)	36/228 (15.8)	12/123 (9.8)	12/123 (9.8)	10/122 (8.2)	10/120 (8.3)
食欲低下	4/237 (1.7)	7/235 (3.0)	5/233 (2.1)	12/228 (5.3)	1/123 (0.8)	2/123 (1.6)	0/122 (0)	2/120 (1.7)

N：各回の治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

a) 全て副反応として収集された

表 4-6 に示した局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除き、治験薬各回接種後 30 日目までに発現した全有害事象の発現割合は、本剤+DPT 群で初回免疫 81.4% (193/237 例) 及び追加免疫 57.9% (132/228 例)、DPT 群で初回免疫 78.9% (97/123 例) 及び追加免疫 55.0% (66/120 例) であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-7 に示す。

表 4-7 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  
(初回免疫及び追加免疫の全ワクチン接種集団)

	初回免疫								追加免疫							
	本剤+DPT 群 (N=237)				DPT 群 (N=123)				本剤+DPT 群 (N=228)				DPT 群 (N=120)			
	有害事象		副反応		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	%	n	%	n	%
上気道感染	64	27.0	1	0.4	33	26.8	0	0	13	5.7	0	0	5	4.2	0	0
湿疹	45	19.0	0	0	20	16.3	0	0	6	2.6	1	0.4	7	5.8	0	0
注射部位硬結	39	16.5	39	16.5	18	14.6	18	14.6	28	12.3	28	12.3	9	7.5	9	7.5
鼻咽頭炎	32	13.5	0	0	17	13.8	0	0	15	6.6	0	0	11	9.2	0	0
下痢	23	9.7	0	0	8	6.5	0	0	7	3.1	0	0	6	5.0	0	0
胃腸炎	15	6.3	0	0	3	2.4	0	0	4	1.8	0	0	2	1.7	0	0
おむつ皮膚炎	15	6.3	0	0	8	6.5	0	0	2	0.9	0	0	1	0.8	0	0
結膜炎	14	5.9	0	0	7	5.7	1	0.8	4	1.8	0	0	3	2.5	0	0
気管支炎	12	5.1	1	0.4	7	5.7	0	0	5	2.2	0	0	9	7.5	0	0
鼻漏	12	5.1	0	0	2	1.6	0	0	2	0.9	0	0	2	1.7	0	0
紅斑	10	4.2	1	0.4	11	8.9	1	0.8	1	0.4	1	0.4	0	0	0	0
上気道の炎症	7	3.0	0	0	3	2.4	0	0	34	14.9	0	0	17	14.2	0	0
膿痂疹	3	1.3	0	0	7	5.7	0	0	2	0.9	0	0	1	0.8	0	0
手足口病	2	0.8	0	0	0	0	0	0	5	2.2	0	0	6	5.0	0	0

N：少なくとも 1 回治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

治験薬 1 回目接種時から治験薬 4 回目接種後 30 日目までに、重篤な有害事象は本剤+DPT 群で 28 例 47 件 (肺炎 7 件、RS ウイルス感染 5 件、胃腸炎、気管支炎各 4 件、上気道感染、喘息、中耳炎、痙攣、ロタウイルス胃腸炎、熱性痙攣各 2 件、上気道の炎症、咽頭扁桃炎、突発性発疹、RS ウイルス細気管支炎、細菌性肺炎、横断性脊髄炎、発熱、ブドウ球菌性髄膜炎、耳奇形、直腸ポリープ、喉頭炎、乳児突然死症候群、気管支肺炎、アデノウイルス性肺炎、川崎病各 1 件)、

DPT 群で 19 例 28 件（感染性ク룹、気管支炎各 3 件、尿路感染、咽頭炎各 2 件、喘息、咽頭扁桃炎、RS ウイルス感染、肺炎、RS ウイルス細気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、気管支肺炎、食物アレルギー、顔面指性器異形成、RS ウイルス肺炎、結核疹、急性扁桃炎、斜視、腸重積症、ウイルス性咽頭炎、線維素性気管支炎、インフルエンザ、ノロウイルス性胃腸炎各 1 件）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は、本剤+DPT 群で 1 例 1 件（乳児突然死症候群）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除き、有害事象の発現による治験中止例は、本剤+DPT 群で 3 例 3 件（ワクチンアレルギー、川崎病、横断性脊髄炎各 1 件）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断されたのは 1 例 1 件（ワクチンアレルギー）であった。

**(2) 海外第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験 (5.3.5.1.55 : 10PN-PD-DIT-043 試験、実施期間 2009 年 5 月～2012 年 1 月及び 5.3.5.1.56、5.3.5.1.57、5.3.5.1.58、5.3.5.1.61 : 10PN-PD-DIT-053 試験、実施期間 2009 年 2 月～2011 年 12 月)**

生後 6 週～6 か月、7～11 か月及び 12～18 か月の健康乳幼児を対象に 10PN-PD-DIT-043 試験（以下、043 試験）が実施された。043 試験（クラスター無作為化二重盲検並行群間比較試験）は、HBV（生後 12～18 か月の被験者は HAV）を対照として、本剤を接種した際の培養により確認された本剤含有血清型に起因する侵襲性肺炎球菌感染症（以下、VT-IPD）の発症予防効果を検証することを目的とし、フィンランドの 790 施設において実施された。043 試験では、各クラスターの年間平均出生数が約 400～1,350 人になるように、72 クラスターが設定された。また、043 試験の一部被験者及び追加の被験者を対象に、本剤接種後の免疫原性等を検討することを目的とした 10PN-PD-DIT-053 試験（以下、053 試験）が、15 施設で実施された。

043 試験及び 053 試験の各年齢層における各接種群の目標被験者数を表 4-8 に示す。また、043 試験の各年齢層における用法・用量（053 試験と共通）を表 4-9 に示す。

**表 4-8 043 試験及び 053 試験<sup>a)</sup>における各群の目標被験者数**

対象年齢	接種群		
	6 週～6 か月	本剤 3+1 接種群 12,180 例 (1,840 例)	本剤 2+1 接種群 12,180 例 (1,840 例)
7～11 か月	本剤群 4,698 例 (432 例)		HBV 群 2,349 例 (216 例)
	本剤群 6,832 例 (432 例)		HAV 群 3,416 例 (216 例)

a) 053 試験の目標被験者数を ( ) 内に示す

b) HBV 3+1 接種群及び HBV 2+1 接種群を統合した群

**表 4-9 043 試験の用法・用量**

対象年齢	用法・用量	
6 週～6 か月	本剤 3+1 接種群	本剤又は HBV 0.5mL を 28 日以上の間隔で計 3 回（初回免疫）接種後、3 回目から 4 か月以上の間隔で 1 回（追加免疫）、足の筋肉内に接種する
	HBV 3+1 接種群	
	本剤 2+1 接種群	本剤又は HBV 0.5mL を 56 日以上の間隔で計 2 回（初回免疫）接種後、2 回目から 4 か月以上の間隔で 1 回（追加免疫）、足の筋肉内に接種する
	HBV 2+1 接種群	
7～11 か月	本剤群 HBV 群	本剤又は HBV 0.5mL を 28 日以上の間隔で計 2 回（初回免疫）接種後、2 回目から 4 か月以上の間隔で 1 回（追加免疫）、足の筋肉内に接種する
12～18 か月	本剤群 HAV 群	本剤又は HAV 0.5mL を 6 か月以上の間隔で計 2 回、足又は腕の筋肉内に接種する

043 試験の生後 6 週～6 か月の被験者について、無作為化された 31,511 例（本剤 3+1 接種群 10,275 例、本剤 2+1 接種群 10,426 例、HBV 統合群 10,810 例）のうち、組入れを先行していた 053 試験中に発生が確認された無作為化プログラムの誤り（本剤 2+1 接種群と HBV3+1 接種群の割付けコードの逆転）により、誤った治験薬が割り付けられた例等 983 例を除く 30,528 例（本剤 3+1 接種群 10,273 例、本剤 2+1 接種群 10,054 例、HBV 統合群 10,201 例）が「有用性評価のための乳児集団」とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

主要評価項目は、本剤 3+1 接種群の治験薬 1 回目接種日以降の VT-IPD の発現とされ、表 4-10 のとおり、本剤 3+1 接種群の HBV 統合群に対する優越性が検証された。なお、誤った治験薬が割り付けられ、有効性の主要な解析対象から除外された HBV 統合群の 371 例について、計画された接種群として解析対象に含めた場合 (ITT 乳児集団) においても同様の結果 (ワクチン効果 (%) は、100 [82.1, 100] ) であった。

表 4-10 治験薬 1 回目接種日以降の VT-IPD の発現率 (1,000 人年)  
(043 試験、有用性評価のための乳児集団)

	N	n	発現率 (/1,000 人年)	ワクチン効果 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
本剤 3+1 接種群	10,273	0	0	100 [82.8, 100]	<0.0001
HBV 統合群	10,201	12	0.564		

N : 解析対象者数、n : 発現件数

a) ワクチン効果 (%) = {1 - VT-IPD 発現率の比 (本剤群 / HBV 統合群)} × 100

b) 投与群を説明変数、観察期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデルを使用、有意水準は両側 0.05 とされた

安全性について、043 試験の被験者では、治験薬 1 回目接種時から治験終了時まで（盲検が解除されるまで）の重篤な有害事象のみが収集され、053 試験の被験者において、治験薬各回接種後 30 日目までに発現した有害事象が収集された。

043 試験で無作為化された生後 6 週～6 か月の被験者 31,511 例（本剤 3+1 接種群 10,275 例、本剤 2+1 接種群 10,426 例、HBV 統合群 10,810 例）、生後 7～11 か月の被験者 5,947 例（本剤群 3,930 例、HBV 群 2,017 例）及び生後 12～18 か月の被験者 9,908 例（本剤群 6,616 例、HAV 群 3,292 例）のうち、組入れを先行していた 053 試験中に発生が確認された無作為化プログラムの誤りにより、誤った治験薬が割り付けられた例等 983 例（生後 6 週～6 か月）、159 例（生後 7～11 か月）及び 247 例（生後 12～18 か月）を除く被験者が、「安全性評価のための全ワクチン接種集団」とされ、安全性の解析対象とされた。即ち、生後 6 週～6 か月については「有用性評価のための乳児集団」、生後 7～11 か月については 5,788 例（本剤群 3,880 例、HBV 群 1,908 例）、生後 12～18 か月については 9,661 例（本剤群 6,535 例、HAV 群 3,126 例）が対象とされた。

053 試験で無作為化された生後 6 週～6 か月の被験者 5,093 例（本剤 3+1 接種群 1,849 例、本剤 2+1 接種群 1,316 例、HBV3+1 接種群 1,069 例、HBV2+1 接種群 859 例）、生後 7～11 か月の被験者 445 例（本剤群 241 例、HBV 群 204 例）、及び生後 12～18 か月の被験者 639 例（本剤群 368 例、HAV 群 271 例）全例が「安全性評価のための全ワクチン接種集団」とされ、安全性の解析対象とされた。

053 試験の本剤 3+1 接種群及び HBV3+1 接種群について、治験薬各回接種後 4 日目までに発現した局所性特定有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）、並びに全身性特定有

害事象（傾眠、発熱、易刺激性、食欲低下）及びその副反応を表 4-11 に示す。なお、局所性特定有害事象は、全て副反応として収集された。申請者は、いずれの特定有害事象の発現割合も、本剤 3+1 接種群で HBV3+1 接種群より高い傾向であったと説明している。

表 4-11 局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象・副反応  
(053 試験、安全性評価のための全ワクチン接種集団)

	本剤 3+1 接種群				HBV3+1 接種群			
	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所性特定有害事象 <sup>a)</sup>								
注射部位疼痛	807/1,846 (43.7)	662/1,827 (36.2)	538/1,808 (29.8)	888/1,758 (50.5)	146/1,066 (13.7)	114/1,056 (10.8)	102/1,052 (9.7)	250/1,024 (24.4)
注射部位紅斑	936/1,846 (50.7)	996/1,827 (54.5)	963/1,808 (53.3)	913/1,758 (51.9)	270/1,066 (25.3)	254/1,056 (24.1)	300/1,052 (28.5)	345/1,024 (33.7)
注射部位腫脹	636/1,846 (34.5)	686/1,827 (37.5)	676/1,808 (37.4)	716/1,758 (40.7)	88/1,066 (8.3)	114/1,056 (10.8)	144/1,052 (13.7)	229/1,024 (22.4)
全身性特定有害事象								
傾眠	1,070/1,846 (58.0)	868/1,828 (47.5)	645/1,808 (35.7)	721/1,757 (41.0)	462/1,066 (43.3)	332/1,056 (31.4)	293/1,052 (27.9)	307/1,024 (30.0)
発熱	388/1,846 (21.0)	380/1,828 (20.8)	347/1,808 (19.2)	391/1,757 (22.3)	82/1,066 (7.7)	78/1,056 (7.4)	110/1,052 (10.5)	142/1,024 (13.9)
易刺激性	1,325/1,846 (71.8)	1,254/1,828 (68.6)	1,115/1,808 (61.7)	1,124/1,757 (64.0)	577/1,066 (54.1)	532/1,056 (50.4)	496/1,052 (47.1)	491/1,024 (47.9)
食欲低下	499/1,846 (27.0)	434/1,828 (23.7)	349/1,808 (19.3)	549/1,757 (31.2)	202/1,066 (18.9)	187/1,056 (17.7)	178/1,052 (16.9)	260/1,024 (25.4)
全身性特定副反応								
傾眠	1,054/1,846 (57.1)	855/1,828 (46.8)	638/1,808 (35.3)	699/1,757 (39.8)	453/1,066 (42.5)	329/1,056 (31.2)	285/1,052 (27.1)	300/1,024 (29.3)
発熱	381/1,846 (20.6)	373/1,828 (20.4)	336/1,808 (18.6)	371/1,757 (21.1)	78/1,066 (7.3)	78/1,056 (7.4)	106/1,052 (10.1)	134/1,024 (13.1)
易刺激性	1,298/1,846 (70.3)	1,236/1,828 (67.6)	1,100/1,808 (60.8)	1,085/1,757 (61.8)	565/1,066 (53.0)	523/1,056 (49.5)	492/1,052 (46.8)	481/1,024 (47.0)
食欲低下	480/1,846 (26.0)	419/1,828 (22.9)	336/1,808 (18.6)	513/1,757 (29.2)	196/1,066 (18.4)	181/1,056 (17.1)	172/1,052 (16.3)	253/1,024 (24.7)

N：各回の治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

a) 全て副反応として収集された

053 試験の本剤 3+1 接種群及び HBV3+1 接種群について、表 4-11 に示す局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除き、治験薬各回接種後 30 日目までに発現した全有害事象の発現割合は、本剤 3+1 接種群で初回免疫 59.8% (1,105/1,849 例)、追加免疫 29.2% (521/1,786 例)、HBV3+1 接種群で初回免疫 51.8% (554/1,069 例)、追加免疫 26.6% (277/1,043 例) であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-12 に示す。

表 4-12 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  
(053 試験、安全性評価のための全ワクチン接種集団)

	初回免疫								追加免疫							
	本剤 3+1 接種群 (N=1,849)				HBV3+1 接種群 (N=1,069)				本剤 3+1 接種群 (N=1,786)				HBV3+1 接種群 (N=1,043)			
	有害事象		副反応		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	%	n	%	n	%
注射部位硬結	376	20.3	373	20.2	47	4.4	44	4.1	118	6.6	118	6.6	29	2.8	29	2.8
上気道感染	172	9.3	10	0.5	98	9.2	10	0.9	89	5.0	3	0.2	47	4.5	4	0.4
鼻炎	121	6.5	7	0.4	90	8.4	15	1.4	41	2.3	4	0.2	20	1.9	3	0.3
下痢	106	5.7	33	1.8	65	6.1	33	3.1	41	2.3	18	1.0	12	1.2	5	0.5

N：少なくとも 1 回治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

043 試験の「安全性評価のための全ワクチン接種集団」のうち、053 試験に組み入れられていない被験者について、治験薬 1 回目接種時から治験終了時まで（盲検が解除されるまで）に、重篤な有害事象は本剤を接種した群で 0.07% (18/27,477 例)、対照薬を接種した群で 0.09% (12/13,704 例) に認められた。そのうち、治験薬との因果関係ありと判断されたのは、本剤 3+1 接種群で 1 例 1 件（発熱）、本剤 2+1 接種群で 2 例 3 件（注射部位反応、易刺激性、熱性痙攣各 1 件）、7～11 か月の本剤群で 2 例 2 件（熱性痙攣、川崎病各 1 件）、12～18 か月の本剤群で 1 例 1 件（川崎病）、HBV3+1 接種群で 2 例 2 件（痙攣、筋緊張低下－反応性低下発作各 1 件）、7～11 か月の HBV 群で 1 例 2 件（痙攣、失神各 1 件）、12～18 か月の HAV 群で 1 例 1 件（熱性痙攣）であった。有害事象の発現による治験中止例が本剤を接種した群で 0.004% (1/27,477 例) に認められ、当該 1 例は、7～11 か月の本剤群に発現した川崎病で、治験薬との因果関係ありと判断された。死亡例は本剤 3+1 接種群で 4 例 4 件（クラッペ病、死亡、乳児突然死症候群、敗血症各 1 件）、本剤 2+1 接種群で 4 例 5 件（突然死、心筋炎、ゴーシェ病、喉頭炎、体内異物各 1 件）、HBV3+1 接種群で 3 例 4 件（偶発的死亡、ライ症候群、交通事故、窒息各 1 件）、12～18 か月の HAV 群で 1 例 1 件（窒息）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

053 試験の「安全性評価のための全ワクチン接種集団」について、治験薬 1 回目接種時から治験終了時まで（盲検が解除されるまで）に、重篤な有害事象は本剤を接種した群で 8.1% (306/3,774 例)、対照薬を接種した群で 7.6% (183/2,403 例) に認められた。そのうち、治験薬との因果関係ありと判断されたのは、本剤 3+1 接種群で 4 例 4 件（痙攣 2 件、敗血症、発熱各 1 件）、HBV 3+1 接種群で 1 例 1 件（小発作てんかん）、HBV 2+1 接種群で 1 例 1 件（発熱）であった。有害事象の発現による治験中止例が本剤を接種した群で 0.5% (19/3,774 例)、対照薬を接種した群で 0.4% (10/2,403 例) に認められ、治験薬との因果関係ありと判断されたのは本剤 3+1 接種群で 8 例 8 件（易刺激性 3 件、痙攣、腫脹、嗜眠、注射部位腫脹、注射部位疼痛各 1 件）、本剤 2+1 接種群で 2 例 2 件（運動不能 2 件）、生後 7～11 か月の本剤群で 1 例 1 件（発熱）、HBV3+1 接種群で 2 例 2 件（小発作てんかん、易刺激性各 1 件）であった。死亡例が本剤 2+1 接種群で 1 例 1 件（突然死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

### **(3) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.51、5.3.5.1.52、5.3.5.1.53 : 10PN-PD-DIT-028 試験、実施期間 2007 年 6 月～2011 年 7 月)**

生後 2 か月の健康乳幼児を対象（目標被験者数：本剤群 12,000 例、HBV/HAV 群 12,000 例）に、HBV（初回免疫）又は HAV（追加免疫）を対照として、本剤を接種した際の細菌性と考えられる市中肺炎（以下、B-CAP）の発症予防効果を検証することを目的とした無作為化評価者及び被験者盲検並行群間比較試験がアルゼンチン、パナマ及びコロンビアの 61 施設で実施された。本試験での盲検化について、治験薬の管理者、調製者及び接種者は非盲検とされ、被験者、治験責任（分担）医師、治験協力者及び治験依頼者は盲検とされた。

用法・用量は、本剤 0.5mL 又は HBV 0.5mL を 49～83 日間隔で計 3 回（初回免疫）接種後、生後 15～18 か月時に本剤 0.5mL 又は HAV 0.5mL を 1 回（追加免疫）筋肉内に接種することとされた。なお、本剤群では、初回免疫時に DPT-HBV-IPV/Hib 0.5mL が、追加免疫時に DPT-IPV/Hib 0.5mL が本剤と同時に筋肉内接種された。また、HBV/HAV 群では、DPT-IPV/Hib 0.5mL が HBV 又は HAV と同時に筋肉内接種された。接種部位を見分けるため、本剤及び対照薬は右腕又は右足

に接種され、同時接種ワクチンは左腕又は左足に接種された。

本試験では、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降に、初回の B-CAP 発現が 535 件以上報告された時点で中間解析を実施し、中間解析で本剤の有効性が検証された場合、中間解析結果を本剤の有効性の結論とすることとされた。中間解析時点で無作為化された 23,819 例（本剤群 11,911 例、HBV/HAV 群 11,908 例）のうち、治験薬 3 回目接種後 14 日目までにコンタクトがなかった例等 3,323 例を除く 20,496 例（本剤群 10,295 例、HBV/HAV 群 10,201 例）が「CAP に対する有効性評価のための ATP 集団」とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

B-CAP は、胸部 X 線（以下、CXR）上で肺胞浸潤／胸水が確認される又は肺胞浸潤は認めないが CXR 上異常所見を示し、かつ、C 反応性タンパク質（CRP）が 40mg/L 以上を示す市中肺炎と定義された。主要評価項目は、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 B-CAP の発現とされ、「CAP に対する有効性評価のための ATP 集団」の中間解析の結果は、表 4-13 のとおりであった。その結果、本剤群の HBV/HAV 群に対する優越性が検証された。また、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 B-CAP の累積発現率の推移は図 4-1 のとおりであった。

表 4-13 治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 B-CAP の発現率（/1,000 人年）  
（中間解析、CAP に対する有効性評価のための ATP 集団）

	N	n	発現率 (/1,000 人年)	ワクチン効果 (%) <sup>a), b)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>b), c)</sup>
本剤群	10,295	240	12.30	22.0 [7.7, 34.2]	0.0020
HBV/HAV 群	10,201	304	15.78		

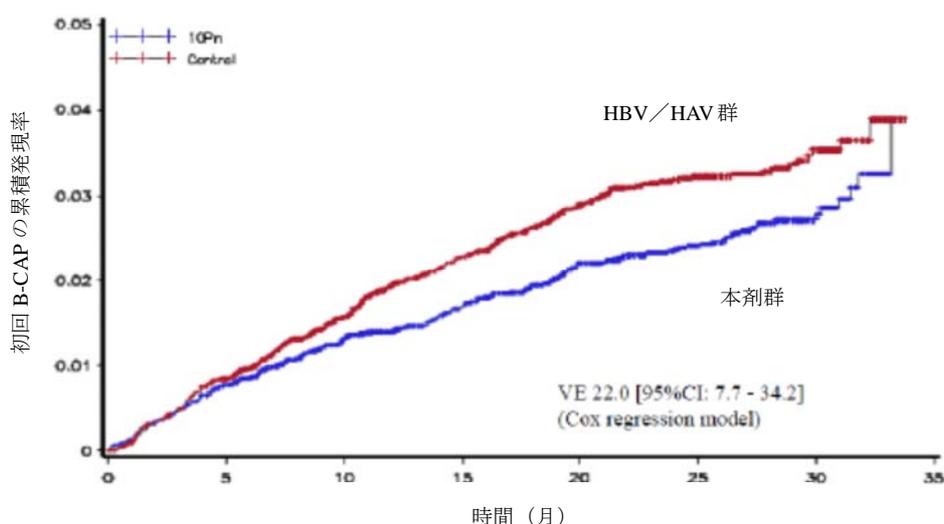
N：解析対象者数、n：発現件数

a) ワクチン効果 (%) = {1 - 発現率比 (本剤群 / (HBV/HAV 群))} × 100

b) 投与群を説明変数とした Cox 回帰モデルが用いられ、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降又は本剤 1 回目接種日以降の初回 B-CAP の発現までの期間が評価された

c) Pocock 型の α 消費関数に基づき、中間解析時の有意水準は片側 0.0175、最終解析時の有意水準は片側 0.0119（想定する初回 B-CAP 発現件数は 1045）とされた

図 4-1 治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 B-CAP の累積発現率  
（CAP に対する有効性評価のための ATP 集団）



Number at risk								
本剤群	10295	10122	9623	8619	7538	4651	1408	193
HBV/HAV 群	10201	10032	9532	8483	7376	4578	1373	178

また、WHO の基準（*Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children*, WHO, 2001、*Pneumonia : the forgotten killer of children*, WHO, 2006）に従い診断された肺炎（以下、C-CAP）について、副次評価項目として、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回の C-CAP の発現が評価された（表 4-14）。

表 4-14 治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 C-CAP の発現率（/1,000 人年）  
（中間解析、CAP に対する有効性評価のための ATP 集団）

	N	n	発現率 (/1,000 人年)	ワクチン効果 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
本剤群	10,295	155	7.90	25.7 [8.4, 39.6]
HBV/HAV 群	10,201	206	10.64	

N：解析対象者数、n：発現件数

a) ワクチン効果 (%) = {1 - 発現率比 (本剤群 / (HBV/HAV 群))} × 100

安全性について、Immuno and Reacto サブセットの全ワクチン接種集団を解析対象として、局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象が収集された。また、パナマで組み入れられた全ワクチン接種集団を解析対象として、局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除く全有害事象が収集され、全ワクチン接種集団を解析対象として、重篤な有害事象が収集された。各解析対象集団の内訳を表 4-15 に示す。

表 4-15 安全性の解析対象集団の内訳

解析対象集団	内訳
Immuno and Reacto サブセットの全ワクチン接種集団	パナマ及びアルゼンチンで組み入れられた順に 1,001 例（本剤群 501 例、HBV/HAV 群 500 例）が対象とされ、そのうち、インフォームドコンセントが不確実な 262 例を除く 739 例（本剤群 374 例、HBV/HAV 群 365 例）
パナマで組み入れられた全ワクチン接種集団	パナマで組み入れられた 7,355 例（本剤群 3,679 例、HBV/HAV 群 3,676 例）のうち、インフォームドコンセントが不確実な例等 141 例を除く 7,214 例（本剤群 3,602 例、HBV/HAV 群 3,612 例）
全ワクチン接種集団	本試験に組み入れられた 23,819 例（本剤群 11,911 例、HBV/HAV 群 11,908 例）のうち、インフォームドコンセントが不確実な例等 222 例を除く 23,597 例（本剤群 11,798 例、HBV/HAV 群 11,799 例）

Immuno and Reacto サブセットの全ワクチン接種集団における治験薬各回接種後 3 日目までに発現した局所性特定有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）、並びに全身性特定有害事象（傾眠、発熱、易刺激性、食欲低下）及びその副反応を表 4-16 に示す。なお、局所性特定有害事象は、全て副反応として収集された。また、本剤群では、本剤接種部位に発現した局所性特定有害事象のみを示し、HBV/HAV 群では、1、2 及び 3 回目接種後は HBV、4 回目接種後は HAV の接種部位に発現した局所性特定有害事象のみを示した。申請者は、いずれの特定有害事象の発現割合も、本剤群で HBV/HAV 群より高い傾向であったと説明している。

表 4-16 局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象・副反応  
(Immuno and Reacto サブセットの全ワクチン接種集団)

	本剤群				HBV/HAV 群 <sup>a)</sup>			
	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	4 回目接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
局所性特定有害事象 <sup>b)</sup>								
注射部位疼痛	199/366 (54.4)	183/359 (51.0)	149/357 (41.7)	129/317 (40.7)	112/354 (31.6)	93/350 (26.6)	78/340 (22.9)	89/303 (29.4)
注射部位紅斑	109/366 (29.8)	114/359 (31.8)	97/357 (27.2)	104/317 (32.8)	66/354 (18.6)	68/350 (19.4)	61/340 (17.9)	73/303 (24.1)
注射部位腫脹	84/366 (23.0)	81/359 (22.6)	75/357 (21.0)	74/317 (23.3)	45/354 (12.7)	45/350 (12.9)	52/340 (15.3)	55/303 (18.2)
全身性特定有害事象								
傾眠	162/366 (44.3)	134/358 (37.4)	110/357 (30.8)	74/317 (23.3)	118/354 (33.3)	75/350 (21.4)	63/339 (18.6)	65/303 (21.5)
発熱	128/366 (35.0)	158/358 (44.1)	113/357 (31.7)	93/317 (29.3)	41/354 (11.6)	72/350 (20.6)	53/339 (15.6)	73/303 (24.1)
易刺激性	208/366 (56.8)	196/358 (54.7)	159/357 (44.5)	121/317 (38.2)	139/354 (39.3)	123/350 (35.1)	105/339 (31.0)	95/303 (31.4)
食欲低下	61/366 (16.7)	70/358 (19.6)	65/357 (18.2)	51/317 (16.1)	39/354 (11.0)	37/350 (10.6)	32/339 (9.4)	46/303 (15.2)
全身性特定副反応								
傾眠	156/366 (42.6)	133/358 (37.2)	109/357 (30.5)	72/317 (22.7)	115/354 (32.5)	75/350 (21.4)	62/339 (18.3)	61/303 (20.1)
発熱	126/366 (34.4)	157/358 (43.9)	111/357 (31.1)	90/317 (28.4)	41/354 (11.6)	71/350 (20.3)	52/339 (15.3)	68/303 (22.4)
易刺激性	202/366 (55.2)	194/358 (54.2)	157/357 (44.0)	113/317 (35.6)	135/354 (38.1)	123/350 (35.1)	104/339 (30.7)	91/303 (30.0)
食欲低下	60/366 (16.4)	70/358 (19.6)	65/357 (18.2)	49/317 (15.5)	38/354 (10.7)	36/350 (10.3)	30/339 (8.8)	42/303 (13.9)

N：各回の治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

a) HBV/HAV 群では、1、2 及び 3 回目は HBV、4 回目は HAV が接種された

b) 全て副反応として収集された

表 4-16 に示した局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除き、パナマで組み入れられた全ワクチン接種集団における治験薬各回接種後 30 日目までに発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で初回免疫 89.5% (3,224/3,602 例) 及び追加免疫 50.8% (1,542/3,033 例)、HBV/HAV 群で初回免疫 86.6% (3,129/3,612 例) 及び追加免疫 49.5% (1,496/3,022 例) であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-17 に示す。

表 4-17 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  
(パナマで組み入れられた全ワクチン接種集団)

	初回免疫								追加免疫							
	本剤群 (N=3,602)				HBV/HAV 群 (N=3,612)				本剤群 (N=3,033)				HBV/HAV 群 (N=3,022)			
	有害事象		副反応		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	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	1937	53.8	58	1.6	1998	55.3	54	1.5	654	21.6	5	0.2	634	21.0	4	0.1
発熱	1728	48.0	1531	42.5	1209	33.5	915	25.3	324	10.7	182	6.0	208	6.9	88	2.9
下痢	509	14.1	55	1.5	460	12.7	34	0.9	150	5.0	2	0.1	165	5.5	5	0.2
細気管支炎	379	10.5	6	0.2	379	10.5	4	0.1	25	0.8	0	0	32	1.1	0	0
易刺激性	368	10.2	325	9.0	298	8.3	252	7.0	32	1.1	27	0.9	19	0.6	12	0.4
注射部位疼痛	352	9.8	352	9.8	189	5.2	189	5.2	76	2.5	76	2.5	22	0.7	22	0.7
貧血	273	7.6	0	0	279	7.7	0	0	29	1.0	0	0	29	1.0	0	0
注射部位紅斑	243	6.8	243	6.8	155	4.3	155	4.3	36	1.2	36	1.2	22	0.7	22	0.7
過体重	217	6.0	0	0	213	5.9	0	0	29	1.0	0	0	28	0.9	0	0
鼻炎	197	5.5	1	0	163	4.5	7	0.2	17	0.6	1	0	18	0.6	0	0

N：少なくとも 1 回治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

全ワクチン接種集団において、治験薬 1 回目接種時から治験終了時 (B-CAP の中間報告結果が判明した時点) までに、全ワクチン接種集団における重篤な有害事象は本剤群の 21.5% (2,534/11,798 例)、HBV/HAV 群の 22.6% (2,668/11,799 例) に認められ、治験薬との因果関係がありと判断されたのは、HBV/HAV 群の 1 例 1 件 (乳幼児突発性危急事態) であった。有害事象の発現による治験中止例が本剤群の 0.3% (35/11,798 例)、HBV/HAV 群の 0.4% (43/11,799

例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例が本剤群で19例(窒息2例、熱傷、頭蓋脳損傷、心室性不整脈、酸塩基平衡異常・心肺停止・感電死、細気管支炎・肺炎・敗血症性ショック、心肺停止、脱水・胃腸炎・ショック、感電死、肝不全・播種性血管内凝固・多臓器不全、脱水・胃腸炎、肺炎・胸水・敗血症性ショック、急性肺水腫、心不全・心臓内腫瘍、脳新生物・気管支吸引、百日咳・急性肺損傷・肺炎・肺敗血症・敗血症性ショック・全身性カンジダ、気管支吸引、低酸素性虚血性脳症・間質性肺疾患各1例)、HBV/HAV群で26例(気管支吸引3例、窒息及び敗血症性ショック各2例、肺炎球菌性髄膜炎・敗血症性ショック、間質性肺疾患、交通事故、急性呼吸不全・誤嚥、急性肺水腫、第2度熱傷・肺炎・敗血症、乳児突然死症候群、肺炎球菌性髄膜炎・敗血症、細気管支炎・気管支閉塞・肺炎・呼吸窮迫、脱水・腸重積症・肺炎・呼吸窮迫・敗血症、肺炎・敗血症、肺炎、気管支肺炎・呼吸窮迫・敗血症性ショック、突然死、多発性外傷、先天性心臓疾患・心不全・低カリウム血症・肺炎・肺水腫・貧血、間質性肺疾患・敗血症性ショック、脳浮腫・硬膜下血腫、膿瘍・頭蓋内圧上昇・孔脳症・院内感染各1例)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。

#### (4) 海外第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.15、5.3.5.1.16 : Undeca-Pn-010 試験、実施期間 2000 年 10 月～2004 年 6 月)

本剤ではなく11価の製剤である11Pn-PD(表4-3)を用いて、生後6週～5か月の健康乳幼児を対象(目標被験者数:11Pn-PD群2,500例、HAV群2,500例)にUndeca-Pn-010試験(以下、U-010試験)が実施された。U-010試験(無作為化二重盲検並行群間比較試験)は、HAVを対照として、11Pn-PDを接種した際の11種類の莢膜血清型1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及び23F(以下、11Pn-PD含有血清型)に起因する急性中耳炎(以下、AOM)に対する発症予防効果を検証することを目的とし、チェコ及びスロバキアの168施設において実施された。

用法・用量は、11Pn-PD 0.5mL又はHAV 0.5mLを21～97日の間隔で計3回(初回免疫)接種後、生後12～15か月時に1回(追加免疫)、筋肉内に接種することとされた。また、11Pn-PD群及びHAV群のいずれの初回免疫においても、DPT-HBV-IPV/Hib 0.5mLが11Pn-PD又はHAVと同時に筋肉内接種された。11Pn-PD又はHAVと同時に接種ワクチンの接種部位を見分けるため、11Pn-PD及びHAVは右足に接種され、同時接種ワクチンは左足に接種された。

無作為化された4,968例(11Pn-PD群2,489例、HAV群2,479例)全例が「初回免疫の全ワクチン接種集団」とされ、初回免疫の安全性解析対象とされた。治験薬4回目の接種を受けた4,919例(11Pn-PD群2,461例、HAV群2,458例)全例が「追加免疫の全ワクチン接種集団」とされ、追加免疫の安全性解析対象とされた。無作為化された4,968例のうち、治験薬3回目接種前に中止した例等61例を除く4,907例(11Pn-PD群2,455例、HAV群2,452例)が「ATP有効性評価対象集団」とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

主要評価項目は、治験薬3回目接種後15日目以降の初回の耳鼻咽喉科医の診断による11Pn-PD含有血清型に起因する細菌性AOMの発現とされた。

11Pn-PD含有血清型に起因する細菌性AOMの発現は、以下の所見が全て認められた場合に細菌学的検査を実施し、11Pn-PD含有血清型の肺炎球菌が検体中に認められることにより確定された。

- 鼓膜に発赤、膨隆、光沢喪失等が認められること、又は中耳貯留液の滲出が認められること

- 耳痛、耳漏、難聴、発熱、嗜眠、易刺激性、食欲不振、嘔吐及び下痢のうち、2つ以上の臨床症状が認められること

主要評価項目について、11Pn-PD 含有血清型に起因する細菌性 AOM に対する 11Pn-PD のワクチン効果の両側 95%信頼区間の下限が 30%を超えることが基準として設定され、事前に設定された基準を達成した（表 4-18）。

**表 4-18 治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の 11Pn-PD 含有血清型に起因する初回細菌性 AOM の発現率（/1,000 人年）（ATP 有効性評価対象集団）**

	N	n	発現率 (/1,000 人年)	ワクチン効果 (%) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
11Pn-PD 群	2,455	57	14.4	52.6 [35.0, 65.5]
HAV 群	2,452	118	30.4	

N：解析対象者数、n：発現件数

a) ワクチン効果 (%) = {1 - 発現率比 (11Pn-PD 群/HAV 群)} × 100

安全性について、治験薬各回接種後 7 日目までに発現した局所性特定有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）、並びに全身性特定有害事象（傾眠、発熱、易刺激性、食欲低下）及びその副反応を表 4-19 に示す。なお、局所性特定有害事象は全て副反応として収集された。また、11Pn-PD 群では 11Pn-PD 接種部位、HAV 群では HAV 接種部位に発現した局所性特定有害事象のみを示した。

**表 4-19 局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象・副反応（初回免疫及び追加免疫の全ワクチン接種集団）**

	1 回目接種後 n/N (%)	2 回目接種後 n/N (%)	3 回目接種後 n/N (%)	4 回目接種後 n/N (%)
<b>11Pn-PD 群</b>				
局所性特定有害事象				
注射部位疼痛	618/2,489 (24.8)	508/2,476 (20.5)	422/2,470 (17.1)	632/2,461 (25.7)
注射部位紅斑	619/2,489 (24.9)	693/2,476 (28.0)	686/2,470 (27.8)	716/2,461 (29.1)
注射部位腫脹	443/2,489 (17.8)	458/2,476 (18.5)	447/2,470 (18.1)	463/2,461 (18.8)
全身性特定有害事象				
傾眠	981/2,489 (39.4)	702/2,476 (28.4)	530/2,471 (21.4)	540/2,461 (21.9)
発熱	787/2,489 (31.6)	710/2,476 (28.7)	498/2,471 (20.2)	435/2,461 (17.7)
易刺激性	1,198/2,489 (48.1)	1,038/2,476 (41.9)	832/2,471 (33.7)	826/2,461 (33.6)
食欲低下	557/2,489 (22.4)	409/2,476 (16.5)	344/2,471 (13.9)	432/2,461 (17.6)
全身性特定副反応				
傾眠	715/2,489 (28.7)	552/2,476 (22.3)	399/2,471 (16.1)	406/2,461 (16.5)
発熱	696/2,489 (28.0)	626/2,476 (25.3)	396/2,471 (16.0)	321/2,461 (13.0)
易刺激性	908/2,489 (36.5)	816/2,476 (33.0)	633/2,471 (25.6)	635/2,461 (25.8)
食欲低下	390/2,489 (15.7)	295/2,476 (11.9)	229/2,471 (9.3)	294/2,461 (11.9)
<b>HAV 群</b>				
局所性特定有害事象				
注射部位疼痛	290/2,479 (11.7)	245/2,470 (9.9)	188/2,466 (7.6)	248/2,458 (10.1)
注射部位紅斑	413/2,479 (16.7)	491/2,470 (19.9)	485/2,466 (19.7)	463/2,458 (18.8)
注射部位腫脹	221/2,479 (8.9)	261/2,470 (10.6)	260/2,466 (10.5)	204/2,458 (8.3)
全身性特定有害事象				
傾眠	810/2,479 (32.7)	537/2,470 (21.7)	416/2,466 (16.9)	397/2,458 (16.2)
発熱	439/2,479 (17.7)	467/2,470 (18.9)	378/2,466 (15.3)	320/2,458 (13.0)
易刺激性	970/2,479 (39.1)	830/2,470 (33.6)	692/2,466 (28.1)	579/2,458 (23.6)
食欲低下	441/2,479 (17.8)	324/2,470 (13.1)	303/2,466 (12.3)	353/2,458 (14.4)
全身性特定副反応				
傾眠	575/2,479 (23.2)	378/2,470 (15.3)	295/2,466 (12.0)	273/2,458 (11.1)
発熱	378/2,479 (15.2)	378/2,470 (15.3)	273/2,466 (11.1)	197/2,458 (8.0)
易刺激性	679/2,479 (27.4)	610/2,470 (24.7)	507/2,466 (20.6)	423/2,458 (17.2)
食欲低下	275/2,479 (11.1)	212/2,470 (8.6)	197/2,466 (8.0)	231/2,458 (9.4)

N：各回の治験薬接種を受けた被験者数、n：発現例数

a) 全て副反応として収集された

表 4-19 に示した局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除き、治験薬各回接種後 30 日目までに発現した全有害事象の発現割合は、11Pn-PD 群で初回免疫 47.7% (1,188/2,489 例) 及び追加免疫 20.9% (515/2,461 例)、HAV 群で初回免疫 49.8% (1,234/2,479 例) 及び追加免疫 21.7% (534/2,458 例) であった。そのうち、いずれかの群で 5%以上認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 4-20 に示す。

表 4-20 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  
(初回免疫及び追加免疫の全ワクチン接種集団)

	初回免疫								追加免疫							
	11Pn-PD 群 (N=2,489)				HAV 群 (N=2,479)				11Pn-PD 群 (N=2,461)				HAV 群 (N=2,458)			
	有害事象		副反応		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	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	256	10.3	9	0.4	235	9.5	7	0.3	87	3.5	4	0.2	85	3.5	2	0.1
鼻炎	201	8.1	4	0.2	233	9.4	6	0.2	44	1.8	0	0	47	1.9	1	0
気管支炎	188	7.6	6	0.2	166	6.7	4	0.2	61	2.5	0	0	68	2.8	1	0
ウイルス感染	134	5.4	7	0.3	147	5.9	5	0.2	59	2.4	1	0	55	2.2	1	0
咽頭炎	114	4.6	3	0.1	131	5.3	2	0.1	56	2.3	1	0	62	2.5	2	0.1

N : 少なくとも 1 回治験薬接種を受けた被験者数、n : 発現例数

治験薬 1 回目接種時から治験終了時まで、重篤な有害事象は 11Pn-PD 群の 19.7% (491/2,489 例)、HAV 群で 20.5% (508/2,479 例) に認められた。そのうち、治験薬と因果関係がありと判断されたのは、11Pn-PD 群で 10 例 12 件 (ウイルス感染 2 件、リンパ節炎、嘔吐、発熱、過敏症、免疫反応、意識レベルの低下、激越、息こらえ、紫斑、出血各 1 件)、HAV 群で 4 例 4 件 (過敏症 2 件、てんかん、血管障害各 1 件) であった。有害事象の発現による治験中止例が 11Pn-PD 群で 0.4% (9/2,489 例)、HAV 群で 0.5% (13/2,479 例) に認められ、治験薬との因果関係ありと判断されたのは HAV 群で 4 例 4 件 (過敏症 2 件、てんかん、嘔吐各 1 件) であった。死亡例が 11Pn-PD 群で 1 例 (てんかん)、HAV 群で 3 例 (突然死・血尿・心不全・心拡大、リンパ性白血病、窒息・溺死各 1 例) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## <審査の概略>

### (1) 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本邦における臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明をしている。

WHO Technical Report Series (TRS) において、肺炎球菌結合型ワクチンである 7vPnC の上市流通後に、新規の肺炎球菌結合型ワクチンの IPD に対する有効性を説明する手段として、IPD に対する発症予防効果が検証されている 7vPnC と新規ワクチンの IgG 抗体濃度に係る免疫原性を直接比較することが推奨されている (*WHO TRS 927 Annex2, WHO, 2005, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, Proposed replacement of TRS 927, Annex 2, WHO, 2009*)。本剤の IPD に対する有効性を説明するため、当該推奨に基づき、海外 10PN-PD-DIT-001 試験 (以下、001 試験) において、IgG 抗体濃度に係る免疫原性について、本剤の 7vPnC に対する非劣性を検証した。一方、本邦においては、本剤の開発時に 7vPnC を含む肺炎球菌結合型ワクチンが未承認であったことから、7vPnC との免疫原性の直接比較は実施せず、国内 058 試験における本剤接種後の IgG 抗体濃度と 001 試験における本剤接種後の IgG 抗体濃度を比較した。なお、本剤の IPD に対する発症予防効果は、海外 043 試験においても評価した。

本剤の CAP に対する発症予防効果は、海外 028 試験において評価した。また、028 試験の探索的な検討から、OPA 抗体価と CAP に対する発症予防効果との関係が推測されたことから、国内外の免疫応答を比較検討するため、028 試験における本剤接種後の OPA 抗体価と 058 試験における本剤接種後の OPA 抗体価を比較した。

本剤の AOM に対する発症予防効果は、本剤ではなく 11Pn-PD (表 4-2) を用いて、海外 U-010 試験において評価した。また、028 試験において、副次的に評価した。028 試験及び U-010 試験の探索的な検討から、OPA 抗体価と AOM に対する発症予防効果との関係が推測されたことから、国内外の免疫応答を比較検討するため、U-010 試験における本剤接種後の OPA 抗体価と 058 試験における本剤接種後の OPA 抗体価を比較した。

以上を踏まえ、本剤の IPD に対する有効性は 001 試験及び 058 試験の結果から、本剤の CAP に対する有効性は 028 試験及び 058 試験の結果から、本剤の AOM に対する有効性は U-010 試験及び 058 試験の結果から説明し、有効性が副次的に評価された 028 試験の結果も補足的に利用する。また、本剤の IPD に対する発症予防効果を評価した 043 試験についても、本剤の IPD に対する有効性を説明する上で、補足的に利用する。

機構は、以下のように考える。

本剤の IPD に対する有効性は、本剤の IPD に対する発症予防効果が評価されたよりエビデンスレベルが高い 043 試験の結果から説明することが適切であり、058 試験と海外臨床試験の免疫原性比較は、日本人での有効性の考察のために用いることが妥当と考える。したがって、本剤の IPD に対する有効性は、043 試験を中心に 058 試験の結果を含めて評価することとした。また、本剤の CAP に対する有効性は、本剤の CAP に対する発症予防効果が評価された 028 試験を中心に 058 試験の結果を含めて評価することとした。一方、AOM に対する有効性は、本剤ではなく 11Pn-PD を用いた U-010 試験において評価されている。11Pn-PD と本剤は、含有血清型の種類が異なること、血清型 18C 及び 19F の有効成分が異なること、及び血清型 4、18C 及び 19F の有効成分量が異なることから (表 4-3)、U-010 試験の結果を本剤の結果として評価することは適切でないと考える。

安全性については、国内 058 試験に加え、評価資料とされた海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を含めて評価することとした。

## (2) 有効性について

### 1) IPD に対する有効性について

機構は、IPD に対する本剤の有効性について、以下のように考える。

043 試験において、治験薬 1 回目接種日以降の VT-IPD の発現率 (1,000 人年) について、本剤 3+1 接種群の対照薬群 (HBV 統合群) に対する優越性が検証された (表 4-10)。したがって、本剤の VT-IPD に対する発症予防効果は示されたと考える。

WHO TRS によると、IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価は、IPD に対する発症予防効果と関連する評価指標とされている。これを踏まえ、国内外の IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価を比較検討することとした。043 試験の一部被験者を対象として免疫原性が検討された 053 試験の本剤 3+1 接種群と国内 058 試験の本剤を 4 回接種した本剤+DPT 群との間で、IgG GMC 及び OPA GMT を比較し、民族間の免疫原性の違いについて考察した (表 4-21)。

表 4-21 本剤 3 又は 4 回目接種後における本剤含有血清型に対する IgG GMC 及び OPA GMT (058 試験及び 053 試験、初回免疫及び追加免疫の ATP 免疫原性評価対象集団)

血清型	3 回目接種後				4 回目接種後			
	058 試験 (本剤+DPT 群)		053 試験 (本剤 3+1 接種群)		058 試験 (本剤+DPT 群)		053 試験 (本剤 3+1 接種群)	
	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC
1	231	6.52	208	1.86	214	7.81	189	2.13
4	231	6.54	208	2.47	213	12.89	189	3.61
5	231	6.54	208	2.73	214	8.81	189	3.27
6B	231	1.71	208	0.51	214	3.66	189	1.43
7F	231	6.11	209	2.90	214	10.68	189	4.25
9V	231	5.42	208	2.23	214	12.79	188	3.98
14	231	10.03	209	5.00	214	15.72	189	6.40
18C	231	16.59	209	6.51	213	34.90	189	10.43
19F	229	17.39	209	5.91	214	28.72	189	8.04
23F	231	2.17	208	0.68	214	7.68	189	2.30

血清型	3 回目接種後				4 回目接種後			
	058 試験 (本剤+DPT 群)		053 試験 (本剤 3+1 接種群)		058 試験 (本剤+DPT 群)		053 試験 (本剤 3+1 接種群)	
	N	OPA GMT	N	OPA GMT	N	OPA GMT	N	OPA GMT
1	223	619.8	202	52.8	214	2320.7	184	305.6
4	221	1184.6	199	845.6	214	3863.1	184	1745.7
5	224	335.1	199	65.9	214	686.7	185	191.6
6B	222	1926.6	195	740.6	214	1682.9	181	736.3
7F	216	7905.9	197	3894.8	214	14144.3	184	5219.7
9V	219	4063.4	194	2798.0	214	4693.7	183	3491.2
14	217	3392.4	198	1831.3	213	6209.0	185	2657.2
18C	217	893.2	192	543.3	214	2181.0	183	1066.1
19F	219	1254.6	196	649.6	212	3496.3	183	1026.0
23F	218	4312.1	196	1900.7	214	7057.2	184	3248.2

N：本剤 3 又は 4 回目接種後の免疫原性の測定を実施した被験者数

その結果、国内 058 試験における本剤 3 回目接種後及び 4 回目接種後の IgG GMC と OPA GMT は、10 種類の血清型全てについて、053 試験を上回った。

以上から、日本人において、本剤の本剤含有血清型に起因する IPD に対する有効性は、免疫原性の観点から矛盾はなく、期待できると判断した。

## 2) CAP に対する有効性について

申請者は、本剤の CAP に対する有効性について、以下の旨を説明している。

028 試験において、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 B-CAP の発現率 (1,000 人年) について、対照薬群 (HBV/HAV 群) に対する本剤群の優越性が検証された (表 4-13)。また、副次評価項目として検討された WHO の基準 (*Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children*, WHO, 2001、*Pneumonia: the forgotten killer of children*, WHO, 2006) に合致する肺炎である C-CAP (肺胞浸潤又は胸水が認められた肺炎) に対する本剤のワクチン効果は、25.7% [8.4, 39.6] であり、95%信頼区間の下限值は 0 を上回った (表 4-14)。以上から、本剤の CAP に対する発症予防効果が示されたと考える。

028 試験の本剤群と国内 058 試験の本剤+DPT 群について、IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価を比較したところ、4 回目接種後の血清型 18C の OPA GMT を除き、058 試験における本剤 3 回目接種後及び 4 回目接種後の IgG GMC と OPA GMT は、10 種類の血清型全てについて、028 試験を上回った (表 4-22)。また、4 回目接種後の血清型 18C の OPA GMT は、028 試験と 058 試験で大きく異ならなかった。

以上から、本剤の肺炎に対する有効性は認められると考える。

表 4-22 本剤 3 又は 4 回目接種後における本剤含有血清型に対する IgG GMC 及び OPA GMT (058 試験及び 028 試験、初回免疫及び追加免疫の ATP 免疫原性評価対象集団)

血清型	3 回目接種後				4 回目接種後			
	058 試験 (本剤+DPT 群)		028 試験 (本剤群)		058 試験 (本剤+DPT 群)		028 試験 (本剤群)	
	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC	N	IgG GMC
1	231	6.52	334	2.51	214	7.81	219	3.58
4	231	6.54	334	3.26	213	12.89	217	6.55
5	231	6.54	334	4.20	214	8.81	219	5.73
6B	231	1.71	334	1.34	214	3.66	217	3.32
7F	231	6.11	334	3.86	214	10.68	218	5.77
9V	231	5.42	334	3.15	214	12.79	218	7.34
14	231	10.03	334	4.55	214	15.72	219	9.31
18C	231	16.59	334	5.32	213	34.90	219	16.38
19F	229	17.39	334	5.33	214	28.72	219	9.40
23F	231	2.17	334	1.99	214	7.68	218	4.02
血清型	3 回目接種後				4 回目接種後			
	058 試験 (本剤+DPT 群)		028 試験 (本剤群)		058 試験 (本剤+DPT 群)		028 試験 (本剤群)	
	N	OPA GMT	N	OPA GMT	N	OPA GMT	N	OPA GMT
1	223	619.8	306	139.5	214	2320.7	209	357.5
4	221	1184.6	310	771.7	214	3863.1	207	2853.5
5	224	335.1	313	224.8	214	686.7	196	306.1
6B	222	1926.6	315	689.7	214	1682.9	203	1123.4
7F	216	7905.9	302	4656.7	214	14144.3	205	4336.3
9V	219	4063.4	312	1690.4	214	4693.7	200	3763.0
14	217	3392.4	308	908.5	213	6209.0	209	2659.6
18C	217	893.2	308	310.9	214	2181.0	188	2426.0
19F	219	1254.6	304	383.0	212	3496.3	199	657.5
23F	218	4312.1	317	2167.4	214	7057.2	206	4278.3

N：本剤 3 又は 4 回目接種後の免疫原性の測定を実施した被験者数

機構は、以下のように考える。

肺炎球菌を起因菌とする CAP に対して、発症予防効果と関連する評価指標は確立していない。しかし、IPD の発症予防に関連する評価指標としてよく用いられる IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価について、国内外の臨床試験成績を比較し、民族間の免疫原性の違いについて考察しておくことには意義があると考え。免疫原性の観点から、本剤の CAP に対する発症予防効果が示された 028 試験と国内 058 試験の結果には矛盾はないと考える。

以上から、日本人において、本剤の CAP に対する有効性は期待できると判断した。

### 3) AOM に対する有効性について

機構は、「(1) 臨床データパッケージ」の項で述べたとおり、本剤ではなく 11Pn-PD を用いた U-010 試験の結果から、本剤の AOM に対する有効性を説明することは困難と考える。機構は、028 試験において、副次的に検討された AOM に対する本剤の発症予防効果についての結果を考察するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を回答した。

028 試験の計画時には、パナマで組み入れられた被験者（以下、AOM に対する有効性評価のための ATP 集団）を対象に、治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回の耳鼻咽喉科医の判断に基づきあらかじめ規定された基準に合致した臨床的急性中耳炎（以下、C-AOM）の発現が主要評価項目の 1 つとされていた。しかし、028 試験の実施中に、AOM 全体の発現数が予想よりも少ないことが判明したことから、当該主要評価項目を副次評価項目に変更した。結果として、本剤の C-AOM

の発現に対するワクチン効果の 95%信頼区間の下限は 0 を下回り、C-AOM の発現について、本剤群と対照薬群 (HAV/HBV 群) に統計学的に有意な差は認められなかった (表 4-23)。しかし、本剤含有血清型に起因する C-AOM (以下、VT-C-AOM) の発現について、同様に検討したところ、副次的評価ではあるが本剤群と対照薬群に統計学的に有意な差が認められた。

したがって、本剤を用いた VT-C-AOM の結果から、本剤の AOM に対する発症予防効果は期待できると考える。

表 4-23 治験薬 3 回目接種後 15 日目以降の初回 C-AOM 又は初回 VT-C-AOM の発現率 (/1,000 人年)  
(028 試験、AOM に対する有効性評価のための ATP 集団)

		N	n	発現率 (/1,000 人年)	ワクチン効果 (%) [95%信頼区間]
C-AOM	本剤群	3,010	204	28.91	16.14 [-1.09, 30.43]
	HBV/HAV 群	2,979	239	34.1	
VT-C-AOM	本剤群	3,010	6	0.85	67.1 [ 17.0, 86.9]
	HBV/HAV 群	2,979	18	2.58	

N: 解析対象者数、n: 発現件数

a) ワクチン効果 (%) = {1 - 発現率比 (本剤群 / (HBV/HAV 群))} × 100

機構は、本剤の AOM に対する有効性について、以下のように判断した。

本申請で提出された臨床データには、本剤について、AOM に対する発症予防効果を検証した結果が示されていないことから、本剤の AOM に対する有効性は示されていないと判断した。なお、VT-C-AOM の結果については副次的評価とされ、028 試験の VT-C-AOM の発現件数は、本剤群の C-AOM の発現件数 204 件中 6 件、対照薬群 C-AOM の発現件数 239 件中 18 件と僅かであり (表 4-23)、期待される VT-C-AOM の発現は検出されていないことから、当該結果の臨床的意義はなかったと考える。

### (3) 安全性について

申請者は、国内及び海外臨床試験における安全性成績について、以下の旨を説明している。

#### 1) 臨床試験における安全性成績について

国内 058 試験において、本剤+DPT 群の本剤接種部位に発現した Grade 3 の局所性特定有害事象の割合は、DPT 群の DPT 接種部位に発現した局所性特定有害事象の割合より高い傾向が見られた (表 4-24)。また、本剤+DPT 群、DPT 群のいずれにおいても、追加免疫後の局所性特定有害事象の発現割合が初回免疫後より高くなる傾向が認められた (表 4-6、表 4-24)。本剤+DPT 群において、本剤接種部位に発現した Grade 3 の局所性特定有害事象の多くは、発現後数日で回復しており、治験薬接種後 7 日目以降も持続していたのは 4 回目接種後の 1 例 (注射部位紅斑: 32mm) のみであった。当該事象は接種後 12 日目までに回復していることを確認している。本剤+DPT 群において、局所性特定有害事象による治験中止例はなく、転帰は全て回復であった。

全身性特定有害事象については、本剤と DPT の同時接種後の有害事象が収集された本剤+DPT 群では、DPT 単独接種後の有害事象が収集された DPT 群より、全般的に発現割合が高かった (表 4-6)。しかし、本剤+DPT 群においても、Grade 3 の全身性特定有害事象の発現は 5%を上回らず、最も多いもので 4 回目接種後の易刺激性の発現 3.5%であった (表 4-24)。

治験薬各回接種後 30 日目までに、本剤+DPT 群の初回免疫において痙攣が 1 例、追加免疫にお

いて熱性痙攣が1例認められた。痙攣の1例では、本剤及びDPT3回目接種後30日目に、痙攣とともに肺炎及びロタウイルス胃腸炎を発現した。また、熱性痙攣の1例の発現日は、本剤及びDPT4回目接種後28日目であった。いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。

表 4-24 Grade 3<sup>a)</sup> の局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象・副反応  
(058 試験、初回免疫及び追加免疫の全ワクチン接種集団)

	本剤+DPT 群				DPT 群			
	初回免疫			追加免疫	初回免疫			追加免疫
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所性特定有害事象 <sup>b)</sup>								
注射部位疼痛	1/237 (0.4)	0/235 (0)	1/233 (0.4)	12/228 (5.3)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)
注射部位紅斑	9/237 (3.8)	19/235 (8.1)	16/233 (6.9)	52/228 (22.8)	0/123 (0)	4/123 (3.3)	0/122 (0)	20/120 (16.7)
注射部位腫脹	13/237 (5.5)	24/235 (10.2)	24/233 (10.3)	41/228 (18.0)	0/123 (0)	4/123 (3.3)	1/122 (0.8)	18/120 (15.0)
全身性特定有害事象								
傾眠	3/237 (1.3)	2/235 (0.9)	0/233 (0)	3/228 (1.3)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	3/120 (2.5)
発熱	1/237 (0.4)	0/235 (0)	2/233 (0.9)	6/228 (2.6)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)
易刺激性	6/237 (2.5)	4/235 (1.7)	3/233 (1.3)	8/228 (3.5)	3/123 (2.4)	0/123 (0)	0/122 (0)	2/120 (1.7)
食欲低下	0/237 (0)	0/235 (0)	0/233 (0)	4/228 (1.8)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	1/120 (0.8)
全身性特定副反応								
傾眠	2/237 (0.8)	2/235 (0.9)	0/233 (0)	2/228 (0.9)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)
発熱	1/237 (0.4)	0/235 (0)	0/233 (0)	1/228 (0.4)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)
易刺激性	3/237 (1.3)	1/235 (0.4)	1/233 (0.4)	3/228 (1.3)	2/123 (1.6)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)
食欲低下	0/237 (0)	0/235 (0)	0/233 (0)	1/228 (0.4)	0/123 (0)	0/123 (0)	0/122 (0)	0/120 (0)

N：治験薬を接種された被験者数、n：発現例数

a) 有害事象は重症度別に Grade1～3 に分類された、Grade3 の定義は以下のとおり

注射部位疼痛：四肢を動かすとき又は四肢が常に痛くて泣く、注射部位紅斑、注射部位腫脹：30mm を超えるもの、傾眠：日常生活が妨げられるもの、発熱：39.5℃を超えるもの、易刺激性：泣いて機嫌が悪い又は日常生活が妨げられるもの、食欲低下：全く食べない

b) 本剤+DPT 群では、本剤接種部位の局所性特定有害事象のみが収集された

また、7vPnC が対照薬群として設定された海外臨床試験（初回免疫：001、003、011、027、012、及び036 試験、追加免疫：007、017、018、027、及び063 試験）における併合解析の結果は表 4-25 のとおりであり、本剤群と 7vPnC 群で特定有害事象の発現割合は大きく異なることを確認している。

表 4-25 局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象<sup>a)</sup>  
(001、003、011、027、012、036、007、017、018、027 及び 063 試験、全ワクチン接種集団)

	初回免疫		追加免疫	
	本剤群	7vPnC 群	本剤群	7vPnC 群
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所性特定有害事象				
注射部位疼痛	2,461/3,932 (62.6)	840/1,453 (57.8)	2,092/3,490 (59.9)	540/1,006 (53.7)
注射部位紅斑	2,710/3,932 (68.9)	991/1,453 (68.2)	1,932/3,490 (55.4)	570/1,006 (56.7)
注射部位腫脹	2,299/3,932 (58.5)	793/1,453 (54.6)	1,588/3,490 (45.5)	455/1,006 (45.2)
全身性特定有害事象				
傾眠	2,855/3,932 (72.6)	1,011/1,453 (69.6)	1,442/3,489 (41.3)	400/1,006 (39.8)
易刺激性	3,278/3,932 (83.4)	1,184/1,453 (81.5)	2,050/3,489 (58.8)	563/1,006 (56.0)
食欲低下	2,060/3,932 (52.4)	730/1,453 (50.2)	1,162/3,489 (33.3)	349/1,006 (34.7)
発熱	2,373/3,932 (60.4)	823/1,453 (56.6)	1,292/3,489 (37.0)	380/1,006 (37.8)

N：少なくとも1回接種を受けた被験者数、n：発現例数

a) 治験薬接種後3日目まで収集された

## 2) 重篤な副反応について

国内及び海外臨床試験（評価資料 11 試験、参考資料 26 試験、計 37 試験）において、重篤な副反応は、本剤の初回免疫を受けた 22,429 例のうち 15 例 15 件（発熱 4 件、痙攣 2 件、泣き、突然

死、注射部位膿瘍、下気道感染、敗血症、ワクチン接種合併症、熱性痙攣、ネフローゼ症候群、乳幼児突発性危急事態各 1 件)、追加免疫を受けた 19,466 例のうち 7 例 10 件 (熱性痙攣 4 件、発熱 2 件、注射部位紅斑、末梢性浮腫、咽頭炎、傾眠各 1 件) で認められた。なお、国内 058 試験では、重篤な副反応は認められなかった。

重篤な副反応について、持続期間が 1 週間以上のものは、ネフローゼ症候群 (持続期間不明)、注射部位膿瘍 (54 日間)、発熱 (10 日間) 及び敗血症 (9 日間) の各 1 件であり、転帰はネフローゼ症候群を除き、いずれも回復したことを確認している。ネフローゼ症候群を発現した被験者は、発現から約 1 年後の追跡時点において、ステロイド治療中であった。また、持続期間が 1 週間以内のものは、全て後遺症なく回復した。

死亡は、初回免疫で 22,429 例中 21 例、追加免疫で 19,466 例中 8 例に認められた。このうち、058 試験においては、本剤+DPT 群に 1 例死亡が認められたが、本剤接種との因果関係は否定された。当該死亡例は、治験薬 2 回目接種後 10 日目に死亡し、乳児突然死症候群と診断された。子宮内胎児発育遅延の既往歴があり、兄又は姉も乳児突然死症候群で死亡していた。死亡例のうち、10PN-PD-DIT-034 試験 (参考資料) における初回免疫の突然死の 1 例のみが本剤接種との因果関係ありとされた。当該死亡例では、本剤、DPT-HBV/Hib 及び OPV の 1 回目同時接種後、同日中に突然死が認められた。

### 3) 海外における製造販売後の安全性情報について

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 (以下、PBRER/PSUR) 第 2 版の報告期間 (2012 年 12 月 11 日~2013 年 12 月 10 日) に約 5,508 万ドーズの本剤が供給され、自発報告により報告された有害事象は重篤な有害事象 1,696 件及び非重篤な有害事象 2,559 件であった。重篤な有害事象のうち、主な事象は、発熱及び異常高熱 (41.1℃以上又は報告者 (医師) が異常高熱と認めた場合) がそれぞれ 170 件及び 18 件、筋緊張低下-反応性低下発作 145 件、熱性痙攣及び痙攣がそれぞれ 71 件及び 34 件、並びに泣き 64 件であった。なお、当該件数には重篤な有害事象とともに認められた非重篤な有害事象も含まれている。また、報告期間中に 10 例の死亡例が報告されたが、各例について、背景情報及び死亡に至った経緯が検討され、本剤の安全性評価に影響するような情報はなかったと判断された。

本剤の Core Data Sheet (以下、CDS) には、臨床試験では検出されなかったが、本剤接種後に発現の認められた事象として、アナフィラキシー及び筋緊張低下-反応低下発作が記載されている。また、痙攣、アナフィラキシーを含むアレルギー反応及び血小板減少性紫斑病について、以下の検討が行われている。

#### ①痙攣について

PBRER/PSUR 第 2 版では、熱性痙攣 76 例及び痙攣 27 例が報告された。また、海外における本剤の販売開始から PBRER/PSUR 第 2 版のデータロックまでに、熱性痙攣 204 例及び痙攣 70 例が報告されており、痙攣として報告されたものの多くも発熱を伴うものであった。なお、本剤単独接種後の症例は、ブラジルで報告された 127 例のうち 52 例、オランダで報告された 38 例のうち 1 例、その他の国からの報告 109 例のうち 17 例であった。

## ②アナフィラキシーについて

PBRER/PSUR 第2版では、アレルギー反応として、55例（10万接種当たり0.094例）が報告され、内訳は、蕁麻疹が38例、血管性浮腫が4例、眼部腫脹が3例、アナフィラキシーショックが2例等であった。アナフィラキシーショック及び血管性浮腫については、情報不足のため評価が困難であった。また、本剤接種との関連性が否定できないアナフィラキシーとしては、本剤の販売開始から計3例の報告があり、いずれの症例においても軽快又は回復が認められた。以上を踏まえ、CDSには、アナフィラキシーに備えて常に適切な観察と処置を行う必要がある旨が記載されている。

## ③血小板減少性紫斑病について

本剤の販売開始からPBRER/PSUR 第2版のデータロックポイントまでに、本剤接種後に発現した紫斑病関連症例（血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少症）が71例報告されている。本剤との関連性を評価し得る情報の得られた症例7例のうち、6例では本剤と他のワクチンとの同時接種があった。

機構は、本剤の忍容性について、以下のように考える。

国内058試験において、重篤な副反応は認められていないこと、参考資料を含めた海外臨床試験において、未回復の重篤な有害事象は、ネフローゼ症候群の1例のみであること、及び評価資料とされた国内外の臨床試験において、本剤接種との因果関係があると判断された死亡例は認められていないことから、本剤の忍容性は認められると考える。また、海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかったアナフィラキシー等の稀な有害事象が報告されているものの、本剤に特有と考えられるような事象は認められていないと考える。

以上、1) 及び2) の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

## (4) 臨床的位置付けについて

本剤の開発時において、本邦では、7vPnC及び「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」（以下、13vPnC）を含む肺炎球菌結合型ワクチンは未承認であった。しかし、現在（2014年）は、13vPnCが13vPnC含有血清型に起因するIPDの予防を目的として、定期の予防接種ワクチンとして用いられている。本剤は、13vPnCに含まれている13種類の血清型のうち、血清型3、6A及び19Aを含有していないことから、機構は、本剤を本邦に導入する意義について説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を説明した。

血清型6A及び19Aについては、本剤に含まれる血清型6B及び19Fと構造が類似していることから、交差免疫応答反応が期待でき、058試験においても、本剤接種後に血清型6A及び19Aに対する免疫原性が認められた。また、海外における疫学研究において、血清型6A及び19Aに起因するIPDについて、本剤の発症予防効果が示唆されるとの報告もなされている（*Lancet Respir. Med.*, 2: 464-471, 2014、*Vaccine*, 32: 1501-1506, 2014、8<sup>th</sup> WSPID abstract, 2013、*Nordic Vaccine Meeting*, 2014）。

血清型3については、小児IPD症例のうち血清型3に起因するIPDは、本邦で7vPnC導入後約

3年後に実施された調査（調査期間：2013年1月～12月）において、1.1%と報告されており、割合が少ないことが知られている（厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副反応に関する基礎的・臨床的研究」、「小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査」に関する研究（全国調査結果）平成25年度研究報告書、2013）。また、13vPnC及び23vPSにおいても、血清型3に起因するIPDに対する発症予防効果は示唆されないとの報告もあることから（*Pediatr Infect Dis J*, 32: 984-989, 2013）、ワクチンによる血清型3に起因するIPDに対する発症予防効果は限定的であることが推測される。

したがって、血清型3、6A及び19Aを含まない本剤と13vPnCに含有血清型の観点から臨床的な差異はなく、本剤を本邦に導入する意義はあると考える。

機構は、本剤の位置付けについて、以下のように考える。

本剤接種後に血清型6A及び19Aに対する免疫原性が認められているが、そのIPD発症予防効果における臨床的意義は不明確である。申請者が、当該免疫原性が認められた点を主な根拠として、血清型3、6A及び19Aを含まない本剤と13vPnCに臨床的な差異はないとしていることは受入れ難いとする。

IPDは、その重症度、致死率等から、乳幼児において予防すべき重要な疾患と考える。「(2)有効性について」の項で述べたとおり、本剤では、10種類の本剤含有血清型に起因するIPD発症予防効果が臨床的に検証されている（表4-10）。一方、既承認の13vPnCに係るエビデンスについては、7種類の血清型（血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F）に起因するIPD発症予防効果が検証されていた7vPnCとの間で、免疫原性を比較することによる有効性の評価だけであり、13種類の含有血清型に係るIPD発症予防効果は、直接的な検証がなされていない（平成26年5月7日付 審査報告書 プレベナー13 水性懸濁注）。本剤では、10種類の本剤含有血清型に起因するIPDの発症予防効果の直接的な検証がなされ、高いエビデンスレベルの情報が得られていると考える。

当該情報を得ている本剤は、13vPnCと比較して高いエビデンスを得ていることは重要であり、本邦において、肺炎球菌結合型ワクチンの選択肢の1つになると考える。

#### (5) 効能・効果について

「(2)有効性について」の項で議論したとおり、本剤では、本剤含有血清型に起因するIPD、及びCAPに対する有効性が期待できる。

肺炎は、市中の微生物に起因するCAPと病院等の施設内の微生物に起因する院内肺炎に分類される（*日本化学療法学会雑誌*, 62: 1-109, 2014）。本剤については、CAPに対する有効性が臨床試験において検証されたが、当該結果は、院内肺炎も含めて、肺炎球菌に起因する肺炎に対する発症予防効果を反映していると考えられる。したがって、機構は、本剤の効能・効果においては、CAPではなく肺炎を記載することが適切と考える。

以上の議論を踏まえ、本剤の効能・効果は、「肺炎球菌（血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F及び23F）による侵襲性感染症及び肺炎の予防」とすることが適切と判断した。

(6) 用法及び用量について

1) 接種用量及び接種経路について

申請者は、本剤の1回接種あたりの用量（有効成分量）及び接種経路について以下の旨を説明している。

本剤の用量は、11Pn-PD、11Pn-PD-DiT及び11Pn-PD&Diを用いた海外臨床試験（11Pn-PD&Di-001、11Pn-PD&Di-007、11PN-PD-DIT-001、11PN-PD-DIT-002）において検討した。各血清型について、0.5mLあたりの肺炎球菌莢膜ポリサッカライド含量5用量（1、2、3、5、10µg）を様々に組み合わせた製剤（表4-26）について、免疫原性及び安全性を検討した。その結果、本剤では、0.5mLあたりの肺炎球菌莢膜ポリサッカライド含量は、血清型4、18C及び19Fは各3µgに、それ以外の7種類の血清型は各1µgに設定した。

表4-26 被験薬一覧

血清型		1	3	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F
本剤	含量 <sup>a)</sup>	1	3	3	1	1	1	1	1	3	3	1
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	TT	DT	PD
11Pn-PD	含量 <sup>a)</sup>	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD	PD
11Pn-PD-DiT	含量 <sup>a)</sup>	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1又は3	1、3又は10	3	1又は3
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	TT	PD	PD	PD	DT又はTT	DT	PD又はTT
11Pn-PD&Di	含量 <sup>a)</sup>	3又は5	2、3又は5	2、3又は5	3又は5	5又は10	3又は5	2、3又は5	2、3又は5	2、3又は5	3又は5	5
	種類 <sup>b)</sup>	PD	PD	PD	PD	DT	PD	PD	PD	PD	DT又はPD	DT

PD：プロテインD、TT：破傷風トキソイド、DT：ジフテリアトキソイド  
a) 0.5mLあたりのポリサッカライド含量（µg）、b) キャリアタンパク質の種類

本剤について、IPD及び肺炎に対する発症予防効果が検証され、国内058試験の結果から、日本人における本剤の免疫原性及び忍容性は確認されたことから、設定した各血清型の用量は日本人に対しても適切と考える。

接種経路について、本剤では、筋肉内接種で実施された海外臨床試験において、IPD及び肺炎に対する発症予防効果が検証されている。また、本剤を含むアルミニウムアジュバント含有ワクチンを皮下接種した場合、筋肉内接種した場合と比べて注射部位での局所反応が強くなること、及び皮下接種より筋肉内接種の方がより高い免疫原性が示されることが報告されている（Vaccine, 26: 6299-6304, 2008、Vaccine, 17: 2067-2072, 1999）。加えて、058試験を筋肉内接種で実施した結果、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、本邦においても筋肉内接種とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本剤の接種経路は、既承認の13vPnCの皮下接種とは異なることから、情報提供資材等で注意喚起することが適切と考える。

## 2) 接種スケジュールについて

### ①初回免疫の接種間隔について

申請者は、本剤の初回免疫（1～3回目接種）の接種間隔を「27日間以上の間隔」と設定することについて、以下の旨を説明している。

本剤含有血清型に起因する IPD に対する発症予防効果が検証された 043 試験の本剤 3+1 接種群においては、接種日から 28 日以上の間隔をおいて、即ち「27 日間以上の間隔」で本剤が接種された。一方、058 試験の初回免疫では、接種日から 28～56 日の間隔をおいて（即ち、27～55 日間の間隔で）本剤が接種され、日本人においては、56 日間以上の間隔で本剤の初回免疫を行った実績はない。しかし、世界的に利用されているワクチンに関する臨床の教科書（*Plotkin Vaccines, 6th ed., Elsevier, 2013*）では、複数回接種を行う場合、1 回目の接種により免疫記憶が獲得されるため、2 回目以降の接種が、推奨接種間隔から遅れた場合であっても免疫応答が損なわれることはないとされている。したがって、043 試験の初回免疫の接種間隔である「27 日間以上の間隔」を設定することは可能と考える。

機構は、本剤の初回免疫の接種間隔を「27 日間以上の間隔」とすることは適切と判断した。

### ②追加免疫の接種間隔について

申請者は、初回免疫の最終接種（3回目接種）から追加免疫（4回目接種）までの接種間隔を「6 か月間以上」と設定することについて、以下の旨を説明している。

043 試験の本剤 3+1 接種群においては、計画としては、3 回目と 4 回目の接種間隔を 4 か月間以上とし、ただし、6 か月間の接種間隔を推奨した。なお、実施した臨床試験の結果、3 回目と 4 回目の接種間隔の中央値は 6 か月間及び平均値は 6.7 か月間であった。6 か月間の接種間隔の推奨は、初回免疫と追加免疫の接種間隔について、少なくとも 4～6 か月間の接種間隔をおけば、良好な免疫応答が得られるとされていること（*Plotkin Vaccines, 6th ed., Elsevier, 2013*）、及び WHO position paper（*Wkly Epidemiol Rec, 87: 129-144, 2007*）において、肺炎球菌結合型ワクチンでは、少なくとも 6 か月間とされていることを根拠としたものである。

海外 10PN-PD-DIT-062 試験（以下、062 試験）において、生後 9～18 か月時及び生後 15～18 か月時に本剤の追加免疫を行う 2 群（表 4-1 の本剤一本剤 9 群及び本剤一本剤 15 群）が設定され、3 回目と 4 回目の接種間隔が 5.5～14.5 か月間（本剤一本剤 9 群）及び 11.5～14.5 か月間（本剤一本剤 15 群）の免疫原性及び安全性が検討された（表 4-27）。その結果、本剤一本剤 15 群の方が、本剤一本剤 9 群より全般的に抗体価に高い傾向が認められたが、その差は最大 2 倍程度であり大きく異ならなかった。また、安全性についても、接種間隔による一定の傾向は認められなかった（表 4-28）。

表 4-27 接種間隔別の追加免疫 1 か月後の免疫原性 (062 試験、ATP 免疫原性評価対象集団)

血清型	本剤一本剤 9 群 (接種間隔 5.5~14.5 か月)				本剤一本剤 15 群 (接種間隔 11.5~14.5 か月)			
	IgG 抗体 保有率 n/N (%)	IgG GMC	OPA 保有 率 n/N (%)	OPA GMT	IgG 抗体保 有率 n/N (%)	IgG GMC	OPA 保有 率 n/N (%)	OPA GMT
1	79/80 (98.8)	4.78	77/79 (97.5)	1138.3	60/61 (98.4)	5.98	57/58 (98.3)	2096.7
4	79/81 (97.5)	7.28	79/79 (100)	3368.8	63/63 (100)	11.56	58/58 (100)	7202.1
5	80/81 (98.8)	5.86	78/79 (98.7)	452.7	61/62 (98.4)	7.20	57/58 (98.3)	834.6
6B	78/81 (96.3)	2.82	77/79 (97.5)	1556.6	60/64 (93.8)	2.98	53/57 (93.0)	1781.2
7F	79/81 (97.5)	6.30	79/79 (100)	7814.8	63/63 (100)	7.89	57/57 (100)	11064.4
9V	79/81 (97.5)	8.03	79/79 (100)	4440.0	63/64 (98.4)	9.76	58/58 (100)	7870.3
14	80/81 (98.8)	10.18	78/79 (98.7)	2057.1	63/64 (98.4)	11.85	57/57 (100)	4407.5
18C	79/81 (97.5)	33.39	78/79 (98.7)	1889.7	63/63 (100)	42.43	57/58 (98.3)	3643.2
19F	79/81 (97.5)	13.68	76/78 (97.4)	1672.9	63/64 (98.4)	13.64	57/58 (98.3)	2404.4
23F	78/81 (96.3)	5.54	77/79 (97.5)	3812.3	62/63 (98.4)	6.48	56/58 (96.6)	5937.2

N : 解析対象例数、n : IgG 抗体濃度が 0.2µg/mL 以上又は OPA 抗体価が 8 以上に達した被験者数

表 4-28 接種間隔別の局所性及び全身性特定有害事象 (062 試験、全ワクチン接種集団)

	本剤一本剤 9 群 (接種間隔 5.5~14.5 か月)	本剤一本剤 15 群 (接種間隔 11.5~14.5 か月)
	n/N (%)	n/N (%)
局所性特定有害事象		
注射部位疼痛	31/93 (33.3)	25/85 (29.4)
注射部位紅斑	16/93 (17.2)	12/85 (14.1)
注射部位腫脹	14/93 (15.1)	14/85 (16.5)
全身性特定有害事象		
傾眠	5/92 ( 5.4)	4/85 ( 4.7)
発熱	20/92 (21.7)	13/85 (15.3)
易刺激性	19/92 (20.7)	9/85 (10.6)
食欲低下	14/92 (15.2)	9/85 (10.6)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

058 試験では、生後 17~19 か月時に追加免疫が行われており、日本人においては、3 回目と 4 回目の接種間隔は 12~14 か月間の実績しかないものの、062 試験の結果から、接種間隔の違いによる免疫原性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、043 試験において、3 回目と 4 回目の接種間隔が 4 か月間以上とされ、6 か月間が推奨されたことを踏まえ、3 回目と 4 回目の接種間隔を 6 か月間以上と設定することは可能と考える。

機構は、3 回目と 4 回目の接種間隔は 4 か月間以上として、043 試験が実施され、6 か月間未満の接種間隔で行われた被験者もいたこと、及び当該試験では、本剤含有血清型に起因する IPD に対する発症予防効果が検証されたこと、また、3 回目と 4 回目の接種間隔を 6 か月間以上とする積極的な根拠はないと考えることから、4 か月間以上を設定することが適切と考える。

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することが妥当と判断した。なお、高齢者に適応のある既承認類薬の 13vPnC と異なり、本剤には、高齢者に対する適応がないことを明確にするため、用法・用量には、本剤の接種対象である小児を記載することが適切と考える。

#### 【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 27 日間以上の間隔で筋肉内に注射する。

追加免疫：小児に通常、1 回 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 4 か月間以上の間隔をおく。

### (7) 製造販売後の検討事項

申請者は、使用実態下における本剤の安全性の検討を目的として、目標症例数 1,000 例の使用成績調査を実施する予定である。機構は、調査計画の詳細を確認中であり、検討結果等を含めた調査計画について、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 (5.3.5.1.10、5.3.5.1.43、5.3.5.1.60) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守)

## Ⅳ. 総合評価

機構は、本剤について、「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料 <審査の概略> (2) 有効性について」及び「同 (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 27 年 2 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	シンフロリックス水性懸濁筋注
[一 般 名]	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体)
[申 請 者]	ジャパンワクチン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 28 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・効果について

提出された臨床試験成績を踏まえ、本剤の本剤含有血清型に起因する侵襲性肺炎球菌感染症 (以下、IPD) 及び肺炎の予防に対する有効性は期待できるとの機構の判断、及び本剤の急性中耳炎 (以下、AOM) の予防に対する有効性は示されていないとの機構の判断は、専門委員から支持された。また、本剤の効能・効果を「肺炎球菌 (血清型 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 及び 23F) による侵襲性感染症及び肺炎の予防」とすることが適切との機構の判断も、専門委員から支持された。

加えて、専門委員から、本剤の有効性に関する以下の意見が出された。

- ・ 10PN-PD-DIT-028 試験 (以下、028 試験) において、細菌性と考えられる市中肺炎 (以下、B-CAP) の発現については、B-CAP の症例定義から、肺炎球菌以外の他の細菌に起因する肺炎も含まれていたことが予想される。したがって、本剤含有血清型に起因する肺炎に限ると、本剤のワクチン効果は、実際には 22.0 [7.7, 34.2] (審査報告 (1)、表 4-13) より大きい可能性もあると考える。
- ・ 本剤ではなく 11 価の製剤である 11Pn-PD の AOM に対する発症予防効果が検証された Undeca-Pn-010 試験 (以下、U-010 試験) では、11Pn-PD 含有血清型に起因する臨床的 AOM (審査報告 (1)、表 4-18) の発現率 (/1,000 人年) は対照薬群 30.4 とされている。一方、028 試験における本剤含有血清型に起因する臨床的 AOM (審査報告 (1)、表 4-23、「VT-C-AOM」を参照) の発現率 (/1,000 人年) は対照薬群 2.58 であり、両試験では対照薬群の発現率が大きく異なっている。028 試験では、対照薬群の発現率の値は低く、本剤の AOM に対する発症予防効果は明確ではないとする機構の判断は妥当と考える。

また、本剤では、キャリアタンパク質として無莢膜型インフルエンザ菌（以下、NTHi）のプロテインD（審査報告（1）、表4-3）が用いられている。提出資料のうち、028試験において、副次的ではあるものの、NTHiに起因するAOMの発現が検討され、本剤群と対照薬群で発現率に差が認められなかったことが示されている（表1）。専門委員からは、当該結果について、本剤のNTHiに起因するAOMに対する発症予防効果は明確ではないこと、及び資材等で当該結果を適切に情報提供すべきとの意見が出された。

表1 治験薬3回目接種後15日目以降の初回NTHi性AOM<sup>a)</sup>の発現率（/1,000人年）  
（028試験、AOMに対する有効性評価のためのATP集団）

	N	n	発現率 （/1,000人年）	ワクチン効果（%） <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
本剤群	3,010	12	1.70	15.0 [-83.8, 60.7]
HBV/HAV群	2,979	14	2.00	

N：解析対象者数、n：発現件数

a) 以下の所見が全て認められた場合に細菌学的検査を実施し、NTHiが検体中に認められることにより確定された。

- 鼓膜に発赤、膨隆、光沢喪失等が認められること、又は中耳貯留液の滲出が認められること
- 耳痛、耳漏、難聴、発熱、嗜眠、易刺激性、食欲不振、嘔吐及び下痢のうち、2つ以上の臨床症状が認められること

b) ワクチン効果（%）＝{1－発現率比（本剤群／（HBV/HAV群））}×100

さらに、専門委員からは、13vPnCに加えて、10価製剤である本剤が導入されることを踏まえ、本邦において、小児肺炎球菌感染症（IPD、AOM、肺炎）患者から分離される血清型の推移・変化を観察するスキームを構築しておくことは重要であるとの意見が出された。

## 2. 安全性について

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。

海外製造販売後情報において、MedDRA標準検索式の「アナフィラキシー反応」のうち、本剤接種との関連性が否定できないアナフィラキシーについて、審査報告（1）では、本剤の販売開始から2012年4月24日までに3例と報告されている（「II. 4. 臨床に関する資料<審査の概略>（3）安全性について 3）海外における製造販売後の安全性情報について ②アナフィラキシーについて」の項参照）。また、当該アナフィラキシーについて、2012年4月25日から2015年2月3日までの期間では、6例であった旨が申請者から報告された。当該6例のうち1例は、アナフィラキシーショックが発現した旨の報告があったのみで、転帰も含め詳細な情報は得られていない。当該症例を除く5例については、軽快又は回復が認められた。

なお、「ショック、アナフィラキシー」については、適切な観察及び処置を行う必要があることから、重大な副反応として添付文書で注意喚起されている。

## 3. 用法・用量について

本剤のIPDに対する発症予防効果が検証された10PN-PD-DIT-043試験（以下、043試験）における用法・用量を踏まえ、初回免疫（1～3回目接種）の接種間隔は「27日間以上」、初回免疫の最終接種（3回目接種）から追加免疫（4回目接種）までの接種間隔は「4か月間以上」と設定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、高齢者に適応のある「沈降13価

肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」（以下、13vPnC）と異なり、本剤には高齢者に対する適応がないことを明確にするため、用法・用量には、本剤の接種対象である小児を記載することが適切との機構の判断も、専門委員から支持された。

以上から、用法・用量を以下のように設定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。

**【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 27 日間以上の間隔で筋肉内に注射する。

追加免疫：小児に通常、1回 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 4 か月間以上の間隔をおく。

また、専門委員から、本剤と類薬の 23 価肺炎球菌ワクチン及び 13vPnC について、接種対象者及び用法・用量（接種経路、接種スケジュール、接種回数）の相違点を医療関係者等に適切に情報提供し、接種過誤を防ぐ方策を講じる必要があるとの意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は医療関係者及び被接種者の保護者向けの資料を作成し、適切に対応する旨回答した。

**4. 医薬品リスク管理計画（案）**

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 2 に示す安全性検討事項を設定すること、表 3 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 2 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>痙攣</li> <li>早産児における無呼吸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>川崎病</li> <li>血小板減少性紫斑病</li> <li>突然死</li> <li>接種経路選択に関する過誤</li> <li>他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種要注意者における安全性</li> <li>他のワクチンとの同時接種時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

**表 3 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成及び提供</li> </ul>

表 4 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	本剤の使用実態下での安全性に関する問題点や疑問点の有無を把握する
調査方法	中央登録方式
対象者	初めて本剤を接種した者
観察期間	各回のワクチン接種後 30 日間
予定例数	1,000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 痙攣</li> <li>• 接種要注意者(心臓血管系疾患等の基礎疾患を有する者、予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者等)における安全性</li> <li>• 他のワクチンとの同時接種時の安全性</li> <li>• 特定有害事象(注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹、傾眠、発熱(37.5℃以上)、易刺激性、食欲低下)</li> <li>• 特定外有害事象(特定有害事象以外の全ての有害事象)</li> </ul>

## 5. 品質

機構は、「審査報告(1) II.2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>(1) 原薬 2) 外来性感染物質の安全性評価」の項で確認中であったトリプトン及びその製造工程で用いられるパンクレアチンについて、生物由来原料基準に適合することを確認した。以上の検討の結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 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]	肺炎球菌(血清型 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 及び 23F) による侵襲性感染症及び肺炎の予防
[用法・用量]	<p>初回免疫：小児に通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で筋肉内に注射する。</p> <p>追加免疫：小児に通常、1 回 0.5mL を 1 回、筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 4 か月間以上の間隔をおく。</p>
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。