

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ヴァクセムヒブ水性懸濁注
[一 般 名] 沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒
素結合体）
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 5 日に開催された医薬品第二部会（以下、「部会」という。）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（以下「分科会」という。）に報告することとされた。

しかし、平成 26 年 9 月 24 日、申請者の申出により承認申請資料に記載された海外市販後の情報を含めた安全性情報の集計に誤りがあることが判明したため、分科会への報告を留保することとした。

その後、申請者の精査結果を踏まえ、平成 27 年 10 月 29 日に開催された部会において、申請資料の誤記が当初の安全性評価に与える影響はないことが確認されたため、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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
23	6	②川崎病 川崎病は CPH-001 試験で 1 例に、CCT-001 試験の本剤群 0.4%（1/278 例）及びアクトヒブ群 2.2%（3/137 例）に、それぞれ重篤な有害事象として認められた。	②川崎病 川崎病は製造販売後安全性情報における重篤な副反応として 2 件報告された。また、CPH-001 試験で 1 例に、CCT-001 試験の本剤群 0.4%（1/278 例）及びアク

		トヒブ群 2.2% (3/137 例) に、 それぞれ重篤な有害事象として 認められた。
--	--	--

(下線部削除)

以上

審査報告書

平成 26 年 8 月 20 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〕	ヴァクセムヒブ水性懸濁注
〔一 般 名〕	沈降ヘモフィルス b 型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
〔申 請 者 名〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 9 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 回接種量 0.5mL 中に、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型由来オリゴ糖と CRM197 の結合体をオリゴ糖量として 10μg 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〕	なし
〔審査担当部〕	ワクチン等審査部

審查結果

平成 26 年 8 月 20 日

[販 売 名]	ヴァクセムヒブ水性懸濁注
[一 般 名]	沈降ヘモフィルス b 型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 26 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、本剤のインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防に対する有効性は期待され、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、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〕	インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防
〔用法・用量〕	初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 27 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ヴァクセムヒブ水性懸濁注
- [一 般 名] 沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
- [申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 9 月 26 日
- [剤形・含量] 1 回接種量 0.5mL 中に、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型由来オリゴ糖と CRM197 の結合体をオリゴ糖量として 10 μ g 含有する懸濁性注射剤
- [申請時効能・効果] インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防
- [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 4～8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で注射することができる。
- 追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔において、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

Haemophilus influenzae（以下、インフルエンザ菌）は、グラム陰性通性嫌気性桿菌であり、莢膜の有無により莢膜型と無莢膜型に分けられる。莢膜型はさらに莢膜多糖体の血清型により a～f の 6 種類に分類される。莢膜型のインフルエンザ菌は、主に小児において、髄膜炎、菌血症を伴う肺炎、菌血症、蜂窩織炎、咽頭蓋炎、化膿性関節炎等の組織侵入性（侵襲性）感染症を引き起こす。侵襲性感染症を起こす莢膜多糖体の血清型は 88.7%が b 型（*Haemophilus influenzae* type b : Hib）で、髄膜炎では 95.1%が Hib によるものである（*Clin Microbiol Infect*, 10:895-898, 2010）。Hib の莢膜はポリリボシルリビトールリン酸（PRP）で構成され、ヒトの鼻咽頭に定着した Hib が、莢膜により貪食作用を免れることで血流へ侵入し、侵襲性 Hib 感染症を引き起こす。侵襲性 Hib 感染症の 90%以上は 5 歳未満の小児での発症である（*WHO Wkly Epidemiol Rec*, 88:413-428, 2013、*IASR*, 34:187, 2013）。

本邦の 5 歳未満の小児における調査（2008～2010 年）において、侵襲性 Hib 感染症のうち、髄膜炎（以下、Hib 髄膜炎）の罹患率は、年間 10 万人あたり 7.7 人、髄膜炎以外の罹患率は年間 10 万人あたり 5.1 人と報告されている（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「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」平成 22~24 年度分担研究報告書「小児細菌性髄膜炎及び全身性感染症調査」に関する研究)。
Hib 髄膜炎は死亡率が 0.4~4.6%、聴力障害を含む後遺症率が 11.1~27.9%とされ、予後不良であることが多い。加えて、Hib 髄膜炎に対しては、セフトリアキソン、メロペネム等の抗菌薬による化学療法が行われるが、近年、薬剤耐性化の懸念から、本疾患に対しては予防が重要とされている（ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン作業チーム報告書（平成 23 年 3 月 11 日）厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会）。本邦では、2010 年 11 月から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の一環として、Hib ワクチン接種に対する公費助成が行われ、その後、2013 年 4 月の予防接種法改正において Hib 感染症が A 類疾病に指定され、Hib ワクチンは定期の予防接種の対象とされている。

本邦既承認の Hib 感染症に対するワクチンとしては、「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）」（販売名：アクトヒブ®）があり、「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」の効能・効果で承認されている（2007 年 1 月承認）。

ヴァクセムヒブ水性懸濁注（以下、本剤）は、Chiron 社（現 Novartis Vaccines and Diagnostics 社）が開発したインフルエンザ菌 b 型結合体ワクチンであり、Hib から抽出精製した PRP 由来オリゴ糖に、無毒性変異ジフテリア毒素（以下、CRM197）を結合したものを有効成分とする。本剤は、1995 年にイタリアで承認を取得して以来、2014 年 6 月時点において、11 か国で承認を取得している。なお、米国食品医薬品庁及び欧州医薬品庁による承認は取得していない。本邦における開発は、本剤を導入した武田薬品工業株式会社（以下、申請者）により行われ、今般、国内第Ⅲ相臨床試験成績等に基づき、本製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、*Haemophilus influenzae* type b（以下、Hib）由来オリゴ糖（以下、Hib オリゴ糖）に、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM197）を結合させた結合体（以下、CRM-Hib）を有効成分とする Hib ワクチンである。免疫補助剤としてリン酸アルミニウムが添加されている。1 回接種量 0.5mL あたり、CRM-Hib を Hib オリゴ糖量として 10µg 含有している。

(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。①で得られる CRM197 と、②において、Hib オリゴ糖を還元アミノ化したのち、XXXXXXXXXXと反応させることにより得られる活性化 Hib オリゴ糖を、③において結合することによって、原薬（CRM-Hib 原液）を製造する。

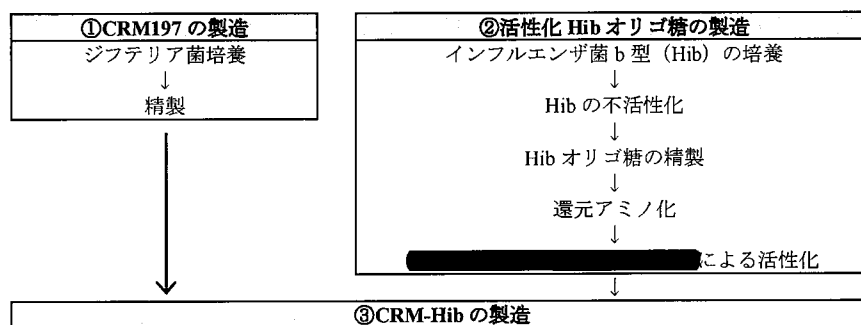


図 2-1 原薬の製造工程（概略）

①CRM197 の製造

i) CRM197 シードの調製及び管理

CRM197 産生株である C7 (β197) M8 は、● (以下、●) から入手した *Corynebacterium diphtheriae* (以下、ジフテリア菌) の毒素産生能を欠く株である C7s (-) tox- (● No●) に、CRM197 遺伝子をコードするファージ C7 (β197) tox-を感染させ、作製された。C7 (β197) M8 を●継代したものがプレマスターシードとされ、プレマスターシードを●継代してマスターシード (以下、MS) が調製され、MS を●継代してワーキングシード (以下、WS) が調製された。MS 及び WS は表 2-1 の管理試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-1 MS 及び WS の管理試験

試験項目	MS	WS
生存数 (コロニー数)	○	○
純度 (固形培地への接種 ^{a)} 及び顕微鏡観察)	○	○
細菌学的同定 (生化学的同定法)	○	○
DNA 配列 (PCR 法)	○	○
増殖確認 (固形培地への接種及び目視検査)	○	○

○：実施

a) WS に関しては、液体培地への接種を含む。

MS は●年、WS は●年に●回生存数試験及び純度試験により保存中の安定性が確認される。MS の更新予定はないが、WS は安定性低下時又は在庫数減少時に更新される。

ii) CRM197 の製造工程

CRM197 の製造工程は表 2-2 のとおりである。

表 2-2 CRM197 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	第一培養 (● mL)、第二培養 (● L)	CRM197 培養液	吸光度 (590nm)、グラム染色 培地調製時：培地の無菌 培養終了時：純度、グラム染色、 吸光度 (590nm)
	タンク培養 (● L)		
精製 1	遠心分離、ろ過	ろ過後精製 1 溶出液	
	限外ろ過、ろ過		
精製 2	● クロマトグラフィー、ろ過	CRM197 (● °C 以下、● か月保存)	CRM197 同定、たん白質含量、ニッキ ング（電気泳動による断片化 CRM197 の検出）、純度、微生物限度、特異毒 性（モルモットを用いた毒性復帰試 験）、エンドトキシン/たん白質含量比
	限外ろ過		
	ろ過 (0.22µm フィルター)		

CRM197 の製造工程について、実製造スケールにてプロセス・バリデーションが実施され、各工程が適切に管理されていることが示されている。

②活性化 Hib オリゴ糖の製造

i) Hib シードの調製及び管理

● から入手した Hib 菌株 (● No.10211) を ● 継代したものがプレマスターシードとされ、プレマスターシードを ● 継代して MS が調製され、MS を ● 継代して WS が調製された。MS 及び WS は表 2-3 の管理試験に適合し、シードの適格性が確認された。

表 2-3 MS 及び WS の管理試験

試験項目	MS	WS
生存数（コロニー数）	○	○
純度（固形培地及び液体培地への接種並びに顕微鏡観察）	○	○
増殖確認（固形培地への接種及び目視検査）	○	○
同定（交差免疫電気泳動法及 a) 及び Quellung 反応 b)）	○	○
菌濁度（吸光度）	○	○

○：実施

a) 抗 Hib 血清と培養液による沈降線の確認

b) 抗 Hib 血清に対する細菌表面の抗体結合被膜の膨張の確認

MS は ● 年、WS は ● 年に ● 回生存数試験及び純度試験により保存中の安定性が確認される。MS の更新予定はないが、WS は安定性低下時又は在庫数減少時に更新される。

ii) 活性化 Hib オリゴ糖の製造工程

活性化 Hib オリゴ糖の製造工程は表 2-4 のとおりである。

表 2-4 活性化 Hib オリゴ糖の製造工程

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 (●L)		吸光度 (590nm)、グラム染色、純度 培地調製時：無菌 培養終了時：吸光度 (590nm)、グラム染色、純度
	本培養 (タンク培養、●●L)		
	不活性化 (ホルムアルデヒド処理)		
精製 1	遠心分離-1、ろ過		不活性化確認 吸光度 (275nm) Hib 同定、たん白質含量、分子サイズ分布、核酸含量、乾燥重量、リン含量、エンドトキシン、リボース含量
	限外ろ過-1		
	●●沈殿	Hib 多糖ペースト	
	懸濁、ろ過		
	沈殿		
精製 2	乾燥、粉碎	乾燥 Hib 多糖 (●●℃以下、●か月保存)	重合度 (リボース/還元末端)
	酸加水分解、ろ過		
	限外ろ過-2、ろ過	限外ろ過後 Hib オリゴ糖溶液	
	●●クロマトグラフィー ろ過 (0.22μm フィルター)	分画 Hib オリゴ糖 (●●、●日間)	
アミノ化	還元アミノ化、ろ過		濃縮アミノ化 Hib オリゴ糖溶液
	限外ろ過-3、ろ過	ろ過後アミノ化 Hib オリゴ糖溶液	
	エバポレーター濃縮	濃縮アミノ化 Hib オリゴ糖溶液	
活性化	●●による活性化		活性化 Hib オリゴ糖 (●●℃以下、●か月保存)
	●●沈殿		
	遠心分離、再懸濁		
	乾燥		

活性化 Hib オリゴ糖の製造工程について、実製造スケールにてプロセス・バリデーションが実施され、各工程が適切に管理されていることが示されている。

③ CRM-Hib の製造

CRM-Hib の製造工程は表 2-5 のとおりである。

表 2-5 CRM-Hib の製造工程

製造工程		中間体／原薬	工程内管理試験
結合	CRM197	活性化 Hib オリゴ糖	フィルター完全性 原薬の規格 ^{a)}
	↓		
	結合 (混合・攪拌)、ろ過		
	限外ろ過、ろ過	CRM-Hib 結合体	
	ろ過 (0.22μm フィルター)	CRM-Hib 原液 (●●℃以下、●か月保存)	

a) 「(6)原薬の管理」参照

CRM-Hib の製造工程について、実製造スケールにてプロセス・バリデーションが実施され、各工程が適切に管理されていることが示されている。

2) 外来性感染物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用される生物由来原料は表 2-6 のとおりであり、これらはすべて生物由来原料基準に適合することが確認されている。

表 2-6 原薬の製造工程で使用する生物由来原料

用途	原料名	動物	使用部位	原産国
Hib シード調製（培地成分）	ラクトース	ウシ	乳	米国
Hib シード調製（培地成分）及び 活性化 Hib オリゴ糖製造の培養工程（培地成分）	ブタ膵臓由来消化酵素	ブタ	膵臓	オーストラリア、 ニュージーランド
	ヘミン	ウマ	血液	
CRM197 シード調製（培地成分）及び CRM197 製造の培養工程（培地成分）	カザミノ酸	ウシ	乳	

ブタ膵臓由来消化酵素は、その製造工程において加熱処理（ 121°C 以上、 15 分）が、また、培地調製時において限外ろ過及び無菌ろ過又は高圧蒸気滅菌が行われている。ヘミンは、その製造工程において加熱処理（ $\text{pH} 7.0$ 以下、 121°C 以上、 15 分以上及び $\text{pH} 7.0$ 以下、 121°C 以上、 15 時間以上）が行われ、また、培地調製時において無菌ろ過が行われている。カザミノ酸は、その製造工程において酸及び加熱処理（ $\text{pH} 7.0$ 以下、 121°C 、 15 時間及び 121°C 以上、 15 分以上及び 121°C 、 15 時間以上）が行われ、また、培地調製時において高圧蒸気滅菌又は無菌ろ過が行われている。ラクトースは、細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされる高度精製がなされた原料である。

3) 製造工程の開発の経緯

CRM197 の製造工程中の培養工程において、ジフテリア菌の播種量の変更（ 10^6 L フラスコ 10^7 本から 10^8 L フラスコ 10^7 本）が行われた。播種量変更前後の CRM197 の品質評価の結果、当該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、国内臨床試験の治験薬は、培養工程変更後の製法で製造された原薬を用いて製造された。

4) 特性

核磁気共鳴（NMR）分析により、原薬及び中間体の糖鎖構造が確認された。

原薬の ^1H -NMR スペクトルにおける Hib 多糖由来のシグナルから、CRM-Hib における多糖構造の完全性が確認された。

中間体である分画 Hib オリゴ糖は、 ^1H -NMR 及び 2D-NMR 分析において、還元末端がリボースであることが確認された。分画 Hib オリゴ糖から還元的アミノ化によるアミノ化 Hib オリゴ糖への構造変化及びアミノ化オリゴ糖から活性化 Hib オリゴ糖への構造変化は ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 及び ^{31}P -NMR 分析により確認された。

5) 不純物

製造工程由来不純物である、シアノ基（ ）由来）、
不純物A、不純物B、不純物C、不純物D、不純物E
、ショ糖、核酸、アンモニウムイオン及び不純物Fについて、
製造工程における除去効果が検討された結果、製造工程においてこれら不純物が恒常的に
除去されることが確認された。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、確認試験（Hib 同定：ELISA、CRM197 同定：免疫電気泳動）、純度試験（遊離多糖含量：ビアル反応、遊離たん白質含量：SDS-PAGE）、エンドトキシン、無菌、糖化度（多糖とたん白質の含量比）及び分子サイズ分布（サイズ排除クロマトグラフィー）、定量法（多糖含量、たん白含量）が設定されている。なお、多糖含量及びたん白含量は審査の過程で設定されたものである。

7) 安定性

原薬の安定性試験は、表 2-7 のとおりである。

表 2-7 原薬の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存容器	試験期間
長期保存試験 ^{a)}	3	-15~-20℃	ポリエチレンテレフタレート共重合体製ボトル	36 か月 ^{b)}

a) CRM197 製造の培養工程変更後の原薬を用いて実施

b) 48 か月まで試験継続予定

長期保存試験の保存期間中、規格からの逸脱及び経時的な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレンテレフタレート共重合体製ボトルで℃
以下に保存するとき、製造から 36 か月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（0.5mL）あたり、有効成分である CRM-Hib を Hib オリゴ糖として
10µg 含有する。添加剤として、リン酸アルミニウム、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナト
リウム一水和物及びポリソルベート 80 が添加されている。

2) 製造方法

製剤の製造方法は表 2-8 のとおりである。

表 2-8 製剤の製造工程

製造工程／重要工程		中間体／製剤	工程内管理試験
溶液調製、ろ過	リン酸アルミニウム以外の添加剤の混合、ろ過 (0.22μm フィルター)		フィルター完全性、pH
最終バルク調製	リン酸アルミニウム、原薬添加、pH調整		pH
	混合		Hib 同定、CRM197 同定、pH、遊離多糖含量、無菌、多糖含量、アルミニウム含量
分注、保管	分注、保管	最終バルク (●●●℃、●か月保存)	無菌、アルミニウム均一性
無菌充てん	無菌充てん		充てん量、アルミニウム均一性、遊離多糖含量
検査、保管、表示、包装、出荷判定、保管	検査、保管、表示、包装、出荷判定、保管	製剤 (凍結を避け、10℃以下、36 か月保存)	製剤の規格 ^{a)}

a) 「4)製剤の管理」参照

3) 製造工程の開発の経緯

本剤は、海外での開発当初、免疫増強剤として水酸化アルミニウムが添加され、保存剤としてチメロサルを含む製剤として承認された。その後、免疫増強剤としてリン酸アルミニウムへの変更及び、保存剤のチメロサルを含まない製剤処方への変更が行われた。また、国内開発時に薬剤の採取容量確保のため製剤の充てん量 (●●●nL から ●●●nL) が変更された。免疫増強剤の変更については変更前後の製剤を用いた海外第Ⅱ相臨床試験結果 (V37P1 試験 (「4. 臨床に関する資料」参照)) が、保存剤の変更については安定性に係る試験が、充てん量の変更については採取容量試験を含む品質試験が実施され、それぞれの変更前後の製剤の品質が同等／同質であることが確認されている。本申請において添付資料として提出された海外臨床試験及び国内第Ⅰ相臨床試験の初回免疫には、処方変更後・充てん量変更前の製剤が使用され、また国内第Ⅰ相臨床試験の追加免疫及び国内第Ⅲ相試験には処方変更後・充てん量変更後の製剤がそれぞれ用いられた。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (Hib 同定: ELISA、CRM197 同定: 免疫電気泳動)、pH、純度試験 (遊離多糖含量)、アルミニウム含量、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、無菌、異常毒性否定、定量法 (多糖含量) 及び不溶性微粒子が設定されている。なお、不溶性微粒子は審査の過程で設定されたものである。

5) 安定性

実生産スケールで製造された製剤の安定性試験は、表 2-9 のとおりである。

表 2-9 製剤の安定性試験

試験名	ロット数	保存条件	保存容器	試験期間
長期保存試験	3	10±1℃、暗所	ガラスバイアル	36 か月
加速試験	3	25±1℃、暗所		6 か月
光苛酷試験	1	25±2℃、総照度 120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²	ガラスバイアル、対照バイアルは アルミニウムで遮光	20 日間

長期保存試験及び加速試験の 3 か月時点で、アルミニウム含量が規格を下回った。この逸脱の原因は、検体調製時のリン酸アルミニウムゲルの溶解不足と推測された。溶解法を変更した上でバリデーションを実施し、適切な試験法により 3 か月時点以降の長期保存試験を実施したところ、規格に適合した。長期保存試験において、遊離多糖含量が増加する傾向が認められたが、規格値の範囲内に収まっていた。光苛酷試験において、規格からの逸脱や光に依存した変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、遮光の上、凍結を避け 10℃以下で保存するとき、製造から 36 か月と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬の規格及び試験方法

機構は、原薬の規格として有効成分の量を管理する規格が必要と考え、多糖含量又はたん白含量の規格を設定するように、申請者に求めた。

申請者は、これまでの製造実績を踏まえ、原薬の多糖含量及びたん白含量を規定する旨を説明した。

(2) 製剤の含量均一性試験

機構は、本剤は、懸濁性注射剤であり製剤中の有効成分含量の均一性担保が必要であることから、製剤均一性（含量均一性）を製剤の規格に設定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の旨を説明した。

本剤の pH は、有効成分である CRM-Hib がリン酸アルミニウムに吸着しない条件に調節されている。国内臨床試験及び安定性試験に用いた 3 ロット及び海外出荷向け実生産 3 ロットの製剤について、遠心分離で製剤からリン酸アルミニウムを除去した可溶性画分の有効成分量は、製剤全体の有効成分量を 100%としたとき 92.5%～113%であった。当該分析結果により、有効成分がリン酸アルミニウムに吸着していないことが確認されている。したがって、本剤の有効成分はリン酸アルミニウムに吸着しておらず、製剤中の有効成分は均一であると考ええる。また、充てん工程において、充てん量を工程内管理試験に設定しているほか、プロセス・バリデーションにより充てん量の均一性が確認されている。

機構は、本剤中の有効成分は製剤中でリン酸アルミニウムに吸着していない均質な溶液であること、充てん量の均一性が工程内管理試験により担保されていることから、製剤の規格に含量均一性の設定をしないことは受け入れ可能と判断した。

(3) 新添加剤

本剤の添加剤であるリン酸アルミニウムは、皮下及び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について、審査の結果、適切に修正されたことを確認した。また、安定性については、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、提出された資料から安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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、マウスを用いて本剤の免疫原性が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-1 : 16 試験)

マウス（雌 8 匹/群）に、3 ロットの本剤の最終バルク（ポリリボシルリビトールリン酸（以下、PRP）量として 2.5µg）0.5mL が、10 日間隔で 3 回皮下投与された。対照群として未接種のマウス（雌 8 匹/群）が設定された（計 4 群、32 匹）。3 回目投与 13～15 日後の血清中の抗 PRP 抗体価が酵素免疫測定法で測定され、その結果、本剤の最終バルク投与群の抗体陽転率は、75.0%、87.5%及び 100%であった。なお、抗体陽転率は、血清の測定値が「未接種群のプール血清の抗 PRP 抗体価の平均値からブランクを差し引いた値に 4 を乗じた値」を超えるときを抗体陽転と定義して算出された。

以上の結果から、申請者は本剤投与により血清中に抗 PRP 抗体が誘導されることが示されたと説明している。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。なお、毒性試験成績、国内で実施した臨床試験、海外で実施した臨床試験及び製造販売後調査における延べ 3480 例への接種実績、並びに海外での製造販売実績（約 970 万ドーズ）において、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対して懸念される影響は認められていない。

<審査の概略>

機構は、抗 PRP 抗体価と *Haemophilus influenzae* type b（以下、Hib）感染症の発症予防効果との関係について考察するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を説明した。

マウスに Hib ワクチン（アクトヒブ：PRP-破傷風トキソイド結合体又は HibTITER[®]：PRP-無毒性変異ジフテリアトキソイド（CRM197）結合体）を複数回（1、2 又は 3 回）投与したところ、血清中の抗 PRP 抗体価はワクチン投与回数に依存して上昇した。Hib による攻撃試験においては、ワクチンを接種しなかったマウスの死亡率は 44～45%であるのに対して、

Hib ワクチン 1 回投与群の死亡率は 30% (HibTITER) 及び 38% (アクトヒブ)、複数回投与群では 17~22% (HibTITER) 及び 18~20% (アクトヒブ) であり、複数回投与群の死亡率がより低い傾向が認められた (*Can J Microbiol*, 46:358-362, 2000)。また、トキソイド等のたん白質を結合させていない PRP 抗原を百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (以下、DPT) 又は百日せきワクチン等と混合して投与したラットにおいて、Hib による攻撃試験及び抗 PRP 抗体価測定が行われた。その結果、対照 (リン酸緩衝生理食塩液接種) 群における菌血症の発現割合 84.8% に対し、精製 Hib-PRP と DPT を投与した群の発現割合は 28.6~53.8% と低く、抗 PRP 抗体価は対照群に比べ高い傾向が示された (*Infection and Immunity*, 39:1196-1200, 1983)。

以上の報告から、PRP 抗原投与により誘導された抗 PRP 抗体が Hib に対する感染防御に関与していることが示唆される。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : TAK-816-00004 試験)

本剤の急性毒性は、マウスにおける反復投与毒性試験の中で初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、初回投与後に本剤に起因した死亡並びに一般状態及び投与部位の変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : TAK-816-00004 試験)

マウス (雌雄各 10 匹/群) に、生理食塩液 0.25mL、又は本剤 0.1mL 若しくは 0.25mL が、皮下投与 (10 日間隔、計 5 回) された。また、回復性を検討するため、さらに雌雄各 10 匹/群のマウスに、生理食塩液 0.25mL 又は本剤 0.25mL が同一スケジュールで投与された (計 5 群 100 匹)。回復性検討以外の 3 群は 5 回投与翌日に、回復性検討目的の 2 群は 5 回の最終投与後 2 週間後に剖検された。いずれの群においても死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量に本剤投与に関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査において、本剤 0.1mL 及び 0.25mL 群では、投与部位における炎症性細胞浸潤及び軽微な線維芽細胞増生を特徴とする蜂窩織炎、被験物質の沈着、腋窩リンパ節の皮質リンパ濾胞の軽度過形成が認められたが、0.25mL 群の回復群では回復性が認められた。本剤の無毒性量は 0.25mL (体重換算で予定臨床用量の約 80 倍) と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性の評価として、筋肉内投与時の局所刺激性を評価するためにウサギ筋肉内投与局所忍容性試験 (TAK-816-00003) が実施された。また、本剤の皮下投与時の局所刺激性は、マウスにおける反復投与毒性試験 (TAK-816-00004 試験) の中で評価され、皮下投与時の局所の刺激性は忍容可能と判断された。

① ウサギ筋肉内投与局所忍容性試験 (4.2.3.6-1 : TAK-816-00003 試験)

ウサギ (雄 8 匹) に、生理食塩液 0.5mL が右大腿部に、本剤 0.5mL が左大腿部に単回筋肉内投与された。投与 3 日後と投与 16 日後に各 4 匹ずつ剖検された。病理組織学的検査では、本剤の投与部位に被験物質の沈着を伴う組織球、リンパ球及び偽好酸球の浸潤による筋膜炎が認められた。筋膜炎の程度は投与 3 日後に比べ投与 16 日後で増加したが、投与 16 日後では被験物質を貪食した泡沫状の組織球及び炎症反応の末期と思われる軽微あるいは軽度の線維化が認められた。投与部位において重篤な局所刺激性は認められず、本剤の筋肉内投与時の局所の刺激性は忍容可能と判断された。全ての群において、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、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、2 つの国内臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、3 つの海外臨床試験成績が提出された。各臨床試験の概要を表 4-1 に示す。

表 4-1 臨床試験の概要

試験番号	国	デザイン	評価項目	治験薬 ^{a)} 及び接種例数	用法・用量
評価資料 (国内臨床試験)					
CPH-001	日本	非対照	安全性 免疫原性	本剤群：35 例	2 か月齢以上の乳児に、初回免疫として 0.5mL を 4 週間隔で 3 回皮下接種 追加免疫として初回免疫 52 週後に 0.5mL を 1 回皮下接種
CCT-001	日本	無作為化 二重盲検	安全性 免疫原性	本剤+DPT 群：278 例 アクトヒブ+DPT 群：137 例	3 か月齢以上の乳児に、初回免疫として 0.5mL を 4 週間隔で 3 回皮下接種 追加免疫として初回免疫 52 週後に 0.5mL を 1 回皮下接種
参考資料 (海外臨床試験)					
V37P1	トルコ	無作為化 評価者盲検	安全性 免疫原性	本剤群：208 例 本剤 (旧製剤 ^{b)}) 群：208 例 Hib-CRM197 群：104 例	2 か月齢以上の乳児に、初回免疫として、0.5mL を 2 か月間隔で 3 回筋肉内接種
V37P5	トルコ	無作為化 非盲検	安全性 免疫原性	(V37P1 で本剤を接種) 追加免疫 PRP 群：51 例 追加免疫 本剤群：53 例 (V37P1 で Hib-CRM197 を接種) 追加免疫 本剤群：56 例	V37P1 試験で初回免疫を受けた 16 か月齢以上の幼児に、追加免疫として 0.5mL を 1 回筋肉内接種
V37P4	イタリア	無作為化 非盲検	安全性 免疫原性	本剤+MMR 同時接種群：66 例 本剤群：66 例 MMR 群：66 例	12 か月齢以上の乳幼児に、初回免疫として 0.5mL を 1 回筋肉内接種 (MMR：0.5mL を 1 回皮下接種)

a) 治験薬とその略称

アクトヒブ：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) (Hib 結合型ワクチン、2007 年承認)

DPT：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

Hib-CRM197：無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM197) を結合した Hib の莢膜多糖体 (PRP) 抗原を含有する Hib 結合型ワクチン

PRP：Hib 非結合型ワクチン (トキソイド等のたん白質を結合させていない PRP 抗原を含有)

MMR：弱毒生麻疹おたふくかぜ風しん混合ワクチン

b) 製剤の変更前の製造方法で製造された本剤 (「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略>」参照)

(1) 国内第 I 相臨床試験 (5.3.5.2-1：CPH-001 試験、実施期間：●●●年●月～●●●年●月)

2 か月齢以上 7 か月齢未満の健康乳児 (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤皮下接種時の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。用法・用量は、初回免疫として本剤 0.5mL を 4 週間隔で 3 回皮下接種し、追加免疫として 3 回目の接種から 52 週後に 1 回皮下接種することとされた。

本試験に登録された 35 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及び免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性の評価項目として、初回免疫 4 週後に *Haemophilus influenzae* type b (以下、Hib) のポリリボシルリビトールリン酸 (以下、PRP) に対する血中抗体価が酵素免疫法で測定され、抗 PRP 抗体価が 1.0µg/mL 以上となった被験者の割合 (以下、抗 PRP 抗体保有率) 及び幾何平均抗体価 (以下、GMT) が評価された (表 4-2)。

表 4-2 初回免疫 4 週後の抗 PRP 抗体保有率及び GMT (免疫原性解析対象集団)

評価時期	N ^{a)}	n	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	GMT (µg/mL) [95%信頼区間]
初回免疫 4 週後	34	34	100 [89.7, 100.0]	15.780 [8.945, 27.837]

N：解析対象例数、n：抗 PRP 抗体保有者数

a) 採血時期逸脱 1 例を除き解析

安全性について、1回目接種から4回目接種4週間後の期間（以下、全観察期間）における有害事象の発現割合は100%（35/35例）であり、このうち副反応は94.3%（33/35例）に認められた。10%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4-3に示す。

表4-3 10%以上に認められた有害事象及びその副反応（安全性解析対象集団）

事象名	発現例数及び発現割合（N=35）				事象名	発現例数及び発現割合（N=35）			
	有害事象		副反応			有害事象		副反応	
	n	%	n	%		n	%	n	%
注射部位紅斑	32	91.4	32	91.4	上気道の炎症	8	22.9	0	0
鼻咽頭炎	20	57.1	0	0	おむつ皮膚炎	6	17.1	0	0
注射部位硬結	16	45.7	16	45.7	湿疹	5	14.3	1	2.9
注射部位腫脹	15	42.9	15	42.9	発熱	4	11.4	3	8.6
紅色汗疹	11	31.4	0	0	気管支炎	4	11.4	0	0
下痢	9	25.7	3	8.6	傾眠	4	11.4	2	5.7
注射部位疼痛	9	25.7	8	22.9					

N：解析対象例数、n：発現例数

死亡例はなく、重篤な有害事象は3回目接種後までに4例5件（熱性痙攣2件、蜂巣炎、肺炎、川崎病各1件）に認められた。このうち、川崎病1例は治験中止に至った（2回目接種後で中止）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰はすべて回復であった。

(2) 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1：CCT-001試験、実施期間：●●●●年●月～●●●●年●月）

3か月齢以上7か月齢未満の健康乳児（目標被験者数：本剤群270例、アクトヒブ群135例、合計405例）を対象に本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、DPT）を同時接種した際の本剤の免疫原性について、アクトヒブとDPTを同時接種した際の免疫原性に対する非劣性の検証を目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内34施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はアクトヒブ0.5mLとDPT0.5mLを、4週間隔で3回（初回免疫）皮下接種し、3回目接種から52週後に1回（追加免疫）皮下接種することとされた。

無作為化された416例（本剤群278例、アクトヒブ群138例）のうち、治験薬接種を受けなかった1例を除く415例（本剤群278例、アクトヒブ群137例）が安全性解析対象集団及び免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目である初回免疫4週間後における抗PRP抗体保有率は、表4-4のとおりであり、事前に規定された非劣性限界値である－10%を上回り、本剤のアクトヒブに対する非劣性が検証された（ $p<0.0001$ 、 χ^2 検定）。また、免疫原性の副次評価項目である追加免疫4週間後における抗PRP抗体保有率の結果は、表4-4のとおりであった。

表 4-4 初回免疫 4 週後及び追加免疫 4 週後の抗 PRP 抗体保有率 (免疫原性解析対象集団)

≥1.0µg/mL	本剤群			アクトヒブ群			群間比較	
	N	n	%	N	n	%	差 (%)	95%信頼区間
初回免疫後 ^{a)}	275	273	99.3	135	129	95.6	3.7	0.1, 7.3
追加免疫後 ^{b)}	263	261	99.2	130	130	100	-0.8	-1.8, 0.3

網掛け：主要評価項目

N：解析対象例数、n：抗 PRP 抗体保有者数

a) 初回免疫後は採血時期の逸脱及び検査未実施の 5 例（本剤 3 例、アクトヒブ 2 例）を除き解析

b) 追加免疫後は追加免疫未実施及び検査未実施の 22 例（本剤 15 例、アクトヒブ 7 例）を除き解析

免疫原性の副次評価項目として、追加免疫 4 週後の DPT 各抗原に対する血中抗体価が閾値以上となった被験者の割合（以下、抗体保有率）及び GMT が測定され、結果は表 4-5 及び表 4-6 のとおりであった。なお、各抗原に対する抗体保有の閾値は、抗ジフテリアトキソイド抗体価 0.1 IU/mL、抗破傷風トキソイド抗体価 0.01 IU/mL、抗百日せき毒素（Pertussis toxin：PT）抗体価 10 EU/mL、抗百日せき繊維状赤血球凝集素（Filamentous hemagglutinin：FHA）抗体価 10 EU/mL とされた。DPT 抗原に対する抗体保有率及び幾何平均抗体価は、本剤群とアクトヒブ群の間で同程度であった。

表 4-5 追加免疫 4 週後^{a)}の DPT 抗原に対する抗体保有率 (免疫原性解析対象集団)

	本剤群			アクトヒブ群			群間比較	
	N	n	%	N	n	%	差 (%)	95%信頼区間
ジフテリア	263	263	100	130	130	100	0.0	0.0, 0.0
破傷風	261	261	100	130	130	100	0.0	0.0, 0.0
百日せき PT	263	236	89.7	130	119	91.5	-1.8	-7.8, 4.2
百日せき FHA	263	262	99.6	130	129	99.2	0.4	-1.3, 2.1

N：解析対象例数、n：抗体保有者数

a) 追加免疫後は追加免疫未実施及び検査未実施の 22 例（本剤 15 例、アクトヒブ 7 例）を除き解析

表 4-6 追加免疫 4 週後^{a)}の DPT 抗原に対する GMT (免疫原性解析対象集団)

	本剤群			アクトヒブ群			群間比	
	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間	GMR	95%信頼区間
ジフテリア	263	8.44	7.77, 9.16	130	7.41	6.55, 8.38	1.14	0.99, 1.32
破傷風	261	2.83	2.54, 3.16	130	3.43	2.88, 4.10	0.83	0.68, 1.01
百日せき PT	263	20.9	19.2, 22.7	130	21.8	19.3, 24.6	0.96	0.83, 1.11
百日せき FHA	263	67.0	61.5, 73.0	130	69.1	60.9, 78.5	0.97	0.83, 1.13

N：解析対象例数、GMR：本剤群／アクトヒブ群の GMT 比

a) 追加免疫後は追加免疫未実施及び検査未実施の 22 例（本剤 15 例、アクトヒブ 7 例）を除き解析

安全性について、全観察期間における有害事象の発現割合は本剤群 98.2%（273/278 例）アクトヒブ群 98.5%（135/137 例）であり、このうち副反応は本剤群 82.4%（229/278 例）アクトヒブ群 62.0%（85/137 例）であった。全観察期間中に 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その副反応（安全性解析対象集団）

	本剤群 (N=278)				アクトヒブ群 (N=137)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位紅斑	233	83.8	209	75.2	111	81.0	67	48.9
注射部位硬結	208	74.8	181	65.1	91	66.4	33	24.1
注射部位腫脹	164	59.0	139	50.0	66	48.2	32	23.4
鼻咽頭炎	104	37.4	0	0	57	41.6	1	0.7
上気道の炎症	80	28.8	0	0	39	28.5	0	0
下痢	74	26.6	13	4.7	28	20.4	4	2.9
気管支炎	57	20.5	0	0	39	28.5	0	0
発熱	45	16.2	16	5.8	21	15.3	10	7.3
おむつ皮膚炎	45	16.2	0	0	24	17.5	0	0
湿疹	40	14.4	1	0.4	18	13.1	0	0
不眠症	39	14.0	13	4.7	19	13.9	9	6.6
泣き	37	13.3	8	2.9	19	13.9	5	3.6
胃腸炎	31	11.2	0	0	18	13.1	0	0
傾眠	23	8.3	7	2.5	13	9.5	6	4.4
紅色汗疹	20	7.2	0	0	8	5.8	0	0
発疹	18	6.5	7	2.5	4	2.9	1	0.7
注射部位疼痛	17	6.1	13	4.7	3	2.2	0	0
節足動物刺傷	17	6.1	0	0	10	7.3	0	0
結膜炎	16	5.8	0	0	3	2.2	0	0
皮脂欠乏性湿疹	15	5.4	0	0	3	2.2	0	0
突発性発疹	14	5.0	0	0	11	8.0	0	0
中耳炎	14	5.0	0	0	7	5.1	0	0
熱性痙攣	14	5.0	0	0	6	4.4	0	0
嘔吐	12	4.3	3	1.1	8	5.8	1	0.7
皮膚炎	12	4.3	0	0	8	5.8	0	0
乳児湿疹	12	4.3	1	0.4	7	5.1	0	0
食欲減退	6	2.2	2	0.7	8	5.8	5	3.6

N：解析対象例数、n：発現例数

両群において死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群で 13.3% (37/278 例) 45 件（熱性痙攣 14 件、RS ウイルス感染、RS ウイルス細気管支炎、気管支炎各 4 件、ロタウイルス胃腸炎 3 件、肺炎、突発性発疹各 2 件、RS ウイルス気管支炎、細気管支炎、細菌性気管支炎、胃腸炎、鎖骨骨折、咽頭炎、川崎病、アデノウイルス性胃腸炎、発熱、喘息発作重積、小脳出血、挫傷各 1 件）、アクトヒブ群で 13.1% (18/137 例) 20 件（熱性痙攣 6 件、川崎病 3 件、RS ウイルス細気管支炎、肺炎、ロタウイルス胃腸炎各 2 件、痙攣、マイコプラズマ性肺炎、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎各 1 件）認められた。このうち、本剤群の 4 回目接種後 1 例（川崎病）は、治験中止に至った。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰はすべて回復であった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージ

申請者は臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

Hib ワクチンの有効性は、発症予防効果を指標として評価することが望ましい。しかし、本邦をはじめとするアクトヒブ等の Hib ワクチンが承認された国においては、公費助成事業等により接種率が向上し、それに伴い Hib 感染症が減少していた（ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン作業チーム報告書（平成 23 年 3 月 11 日）（厚生科学審議会感染

症分科会予防接種部会ワクチンに関する小委員会、平成23年度厚生労働科学研究費補助金：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「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」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。このような状況において、アクトヒブ及びプラセボを対照とする発症予防効果の評価は非倫理的及び実施可能性上困難と考えた。また、免疫学的に、HibのPRPに対する抗PRP抗体価が発症予防効果と関連することが知られており、標準的な免疫学的評価指標とされていた（WHO Position Paper on Hib conjugate vaccines, No. 47, 81,445-52, 2006; WHO Technical Report Series, No.897, Annex 1, 2000）。以上より、有効性は免疫原性（抗PRP抗体価）を評価することが適切と考えた。

また、以下の経緯から、本邦では、海外と同一用量（PRP抗原量10 μ g）の製剤のみを用いて臨床開発を行った。

- 海外でChiron社が開発を開始した1990年代初頭には、既に複数のHib結合体ワクチンが上市されており、そのPRP抗原量は1製剤あたり10～25 μ gであった（*The Journal of Pediatrics*, 120:184-189, 1992）。既存のHibワクチンの情報を参考に、本剤は抗原量を10 μ gとして臨床開発が行われた。当該用量の製剤を用いて実施した海外臨床試験結果において、十分な免疫原性が得られ、安全性及び忍容性に問題がないことが確認されていた（*ANNALI DI IGIENE*, 5(2):91-95, 1993）。
- 2009年9月までに製剤の製法変更前の旧製剤を含め1200万ドーズ以上の海外使用実績があり、安全性に特に問題は認められていなかった。
- 海外では本剤の用法は筋肉内接種のみであるため、皮下接種による国内第Ⅲ試験（以下、CCT-001試験）開始前に、国内第Ⅰ相臨床試験（以下、CPH-001試験）を実施した。その結果、日本人における本剤の忍容性が示され、探索的に検討した免疫原性結果においても、抗原用量の見直しを要するような懸念は認められなかった。したがって、改めて用量設定試験を行わずCCT-001試験を実施した。

本申請の臨床データパッケージにおいては、CPH-001試験及びCCT-001試験に基づき本剤の免疫原性を評価することとした。なお、海外臨床試験成績は、接種スケジュールや接種経路の考察に参考として用いた。

機構は、以下のように考える。

機構は、申請者の説明から、発症予防効果ではなく、標準的な免疫原性評価指標である抗PRP抗体価を用いて本剤の有効性を評価することについては、受入れ可能と考える。

また、本剤の抗原量を10 μ gに決定した根拠・経緯については不明確であり、本剤の開発段階において複数の用量を検討した上で、本剤の抗原量を設定することが基本であったと考える。したがって、提出された臨床データパッケージからは、本剤の抗原量が適性化されたものであるかは考察できないものの、国内開発開始時点において、既に海外臨床試験で10 μ gの抗原量における免疫原性及び安全性が確認され、海外で製造販売後の使用実績が

蓄積されていたことを考慮して実施された CCT-001 試験の結果から、本剤の免疫原性及び安全性を評価することは受入れ可能であると判断した。

(2) 有効性

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

Hib ワクチンの免疫原性については、抗 PRP 抗体価 $0.15\mu\text{g/mL}$ 及び $1.0\mu\text{g/mL}$ を閾値とした抗 PRP 抗体保有率の評価が WHO により推奨されている (*WHO Technical Report Series*, No.897, Annex 1, 2000)。また、これら 2つの閾値について、 $0.15\mu\text{g/mL}$ は短期的な発症予防に、 $1.0\mu\text{g/mL}$ は長期的な発症予防にそれぞれ関連するとされている (*WHO Position Paper on Hib conjugate vaccines*, No. 47, 81,445-52, 2006)。これらの情報を踏まえ実施した CCT-001 試験では、 $1.0\mu\text{g/mL}$ を閾値とする抗 PRP 抗体保有率を主要評価項目としてアクトヒブとの非劣性が検証された (表 4-4)。

以上より、本剤はアクトヒブと同等の Hib 感染症予防効果が期待できるものとする。

機構は、抗 PRP 抗体保有率を指標としてアクトヒブに対する非劣性が検証されたことから、本剤の Hib 感染症に対する有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性

機構は、本剤の安全性・忍容性について説明を求め、申請者は以下の旨を説明した。

1) 臨床試験の安全性成績について

CCT-001 試験において、重篤な有害事象の発現割合並びに全身性の副反応の発現割合及びその重症度は、本剤群とアクトヒブ群の両群で大きな違いはなかった。一方、局所反応の発現割合は、本剤群がアクトヒブ群より高かった。

CCT-001 試験で発現した局所反応について、接種回別の発現割合を表 4-8 に、持続期間を表 4-9 に示す。

表 4-8 各回接種後 14 日間の重症度別局所有害事象発現割合 (%)
(CCT-001 試験、安全性解析対象集団)

接種回数 解析対象例数	本剤群				アクトヒブ群			
	1 回目 N=278	2 回目 N=277	3 回目 N=276	4 回目 N=263	1 回目 N=137	2 回目 N=135	3 回目 N=135	4 回目 N=130
局所反応 (%)								
有	42.8	70.4	59.8	65.0	19.0	33.3	29.6	38.5
紅斑								
0 mm < - ≤ 5 mm	11.2	6.5	7.6	8.7	6.6	8.9	6.7	8.5
5 mm < - ≤ 25 mm	18.7	40.8	18.8	16.0	6.6	17.0	15.6	19.2
25 mm < - ≤ 50 mm	2.2	14.1	22.5	21.7	2.2	3.0	6.7	4.6
50 mm < -	0.4	1.1	1.8	6.5	0.0	0.0	0.0	1.5
腫脹								
0 mm < - ≤ 5 mm	2.5	5.4	3.3	5.7	1.5	1.5	1.5	6.2
5 mm < - ≤ 25 mm	5.4	17.7	8.0	15.2	2.9	6.7	5.2	6.9
25 mm < - ≤ 50 mm	1.1	6.1	8.3	11.8	0.0	0.0	3.0	1.5
50 mm < -	0.0	0.0	1.1	4.9	0.0	0.0	0.0	1.5
硬結								
0 mm < - ≤ 5 mm	10.8	10.5	9.1	10.3	0.7	3.0	4.4	8.5
5 mm < - ≤ 25 mm	18.0	37.5	22.5	21.7	2.9	8.9	8.9	6.9
25 mm < - ≤ 50 mm	0.0	4.3	6.5	8.4	0.0	0.7	0.0	1.5
50 mm < -	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
疼痛 ^{a)}								
軽度	6.1	6.9	6.2	16.3	6.6	1.5	1.5	7.7
中等度	0.7	1.4	0.7	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
高度	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0

a) 軽度：触れると少し嫌がる、中等度：触れると泣くか拒絶する、高度：接種した腕を動かすと泣く

表 4-9 局所副反応の持続期間別発現割合 (%) (CCT-001 試験、安全性解析対象集団)

持続期間 (日)	TAK-816 群 (N=278)					アクトヒブ群 (N=137)				
	反応なし	3 日以内	4~7 日	8~14 日	15 日以上	反応なし	3 日以内	4~7 日	8~14 日	15 日以上
紅斑	24.8	32.7	37.1	4.7	0.7	51.1	34.3	10.9	3.6	0.0
硬結	34.9	15.8	26.6	13.7	9.0	75.9	13.9	7.3	2.2	0.7
腫脹	50.0	30.2	17.6	1.4	0.7	76.6	20.4	2.9	0.0	0.0
疼痛	95.3	3.6	1.1	0.0	0.0	100	0.0	0.0	0.0	0.0

局所反応は、両群ともに 1 回目よりも 2 回目の発現割合が高かったが、2 回目以降は同程度であった。長径 50mm 超の紅斑、腫脹が、両群ともに 1~3 回目より 4 回目に多く発現したが、本剤群は発現 11 日後までに、アクトヒブ群はすべてが 3 日以内には回復した。長径 50mm 超の硬結が本剤群の 4 回目によりのみ発現したが、発現 11 日後までには回復した。疼痛については、接種回数、重症度に一定の傾向は認められなかった。なお、本剤群 4 回目接種後に高度の注射部位疼痛が 1 例報告されたが、接種翌日には中等度に軽快、翌々日には回復した。

本剤はアクトヒブと比較して局所反応の発現割合が高かったものの、本剤の局所反応は、接種回数毎に増加する傾向はなく、重症度はいずれの事象も多くが長径 50mm 以下で軽度、非重篤であった。また、本剤の局所反応による治験中止例及び瘢痕化等の後遺症はなく、転帰はすべて回復であった。本剤には、免疫原性の増強を目的としたアジュバント（リン酸アルミニウム）が添加されており、一方、アクトヒブにはアジュバントが添加されていないことから、本剤とアクトヒブの局所反応の違いは、アジュバント添加の有無によるもの

のと考えている。加えて、CCT-001 試験で、本剤又はアクトヒブとは反対側の上腕に同時接種された本邦既承認の DPT ワクチン（アルミニウムアジュバントを含む）と、本剤の局所反応発現割合は同程度であった（表 4-10）。

以上の CCT-001 試験の情報からは、本剤の安全性及び忍容性に大きな問題はないと考えた。

表 4-10 注射部位局所反応発現割合（%）（CCT-001 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群 (N=278)				アクトヒブ群 (N=137)			
	紅斑	硬結	腫脹	疼痛	紅斑	硬結	腫脹	疼痛
本剤 又は アクトヒブの局所反応	75.2	65.1	50.0	4.7	48.9	24.1	23.4	0.0
DPT の局所反応	77.3	68.7	48.6	3.6	75.9	65.7	40.9	2.2

2) 重大な副反応等について

本剤の海外製造販売後に得られた情報及び類薬の注意喚起の内容をもとに、ショック・アナフィラキシー、けいれん（熱性けいれんを含む）及び血小板減少性紫斑病を、添付文書の重大な副反応の項に設定した。当該項目はアクトヒブの添付文書の重大な副反応の項目と同一である。なお、海外製造販売後安全性情報においてショック・アナフィラキシーの報告はなく、海外製造販売後安全性情報における重篤な副反応として熱性痙攣は 3 例が、血小板減少性紫斑病は 6 例が報告されている。

3) その他重大な事象

機構は、海外における死亡例及び国内臨床試験において治験中止に至った川崎病について、注意喚起する必要性を考察するよう求め、申請者は以下の旨を説明した。

① 死亡例

海外製造販売後安全性情報から、販売名を特定せず Hib ワクチン接種後の死亡について解析した結果、死亡の転帰は 10 例報告された。遡及調査のため限定的なものではあるが、これまでに得られた情報は以下のとおりである。

10 例中 1 例（a：食血組織球増殖症）は接種との因果関係が否定された。また、6 例（b：Hib 肺炎・敗血症、c：ウイルス性脳炎・脳梗塞・低酸素性虚血性脳症、d：事故による外傷、e：突然死、f：血小板減少性紫斑病・頭蓋内出血・脳ヘルニア・気管支肺炎・呼吸不全、g：急性肺炎・心不全）は情報不足のため現時点で因果関係を否定できず、3 例（h：死亡、i：口腔内泡沫・死亡、j：鼻出血・死亡）は情報不足のため因果関係は評価困難であった。なお、10 例中 a～e の 5 例は販売名不明の Hib ワクチン接種例、f～j の 5 例は本剤接種例である。

死因不明の 3 例（h～j）の事象は、ワクチン接種後の安全性評価の標準化を目的とする Brighton Collaboration が定義した「0 歳及び 1 歳時における原因不明の乳幼児突然死」に合致した。また、突然死として報告された e は剖検情報が不足しており Brighton Collaboration の定義に合致するかは評価困難であった。しかし、一般人口における乳幼児突然死症候群

の罹患率は、出生数 1000 あたり 0.2～6.0 との報告に対し（*Vaccine*, 25:5707-5716）、1500 万ドーズ以上出荷された本剤における報告数は高いものではない。

また、b の Hib 肺炎・敗血症は、免疫抑制療法に起因した可能性が考えられ、d の事故による死亡は本剤接種が原因とは考えにくい。死亡例 c、f、g は、被験者背景などの情報不足のため接種との関連について確定的な考察をすることは困難であった。

② 川崎病

川崎病は製造販売後安全性情報における重篤な副反応として 2 件報告された。また、CPH-001 試験で 1 例に、CCT-001 試験の本剤群 0.4% (1/278 例) 及びアクトヒブ群 2.2% (3/137 例) に、それぞれ重篤な有害事象として認められた。申請者は、接種回数又は発現日（接種後日数）に一定の傾向はないこと、また、米国のワクチン有害事象報告データベース（Vaccines Adverse Event Reporting System : VAERS）を用いた分析では、Hib ワクチン接種による川崎病のシグナルは検出されておらず（*Pharmacoepidemiology and Drug Saf*, 22(S1):485, 2013）、ワクチン接種後の川崎病のリスク上昇は認められていない（*PIDJ*, 28:943-947, 2009）ことから、治験薬接種と川崎病発現との関連性を示唆する情報ではないと考えた。

以上から、死亡の転帰に至った症例、乳幼児突然死症候群及び川崎病については添付文書へ記載はしない。しかし、安全性監視活動において報告された症例については、詳細情報を入手し、ワクチン接種との関連性の評価を迅速に行うこととする。

機構は、①の死亡例の本剤接種との関連性については、専門協議での意見を踏まえ判断し審査報告（2）に記載したいと考えるが、仮にこれらの死亡例について本剤接種との関連性を示唆する情報ではないと判断された場合には、1）～3）の安全性情報から、本邦における本剤の安全性は忍容可能であり、ショック・アナフィラキシー等の添付文書の注意喚起及び安全性監視活動下で得られる情報に応じて注意喚起の内容を製造販売後に見直すことについては適切であると考えた。

（4）臨床的位置づけ及び効能・効果

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて以下のように説明している。

Hib は予後不良率の高い侵襲性（全身性）感染症を引き起こす。また、抗菌薬に対する耐性菌の増加に伴い治療が困難な状況となることへの懸念から、ワクチンによる Hib 感染症の予防が重要視されている。本剤は、1995 年にイタリアで最初の承認を取得して以降、11 か国で承認され広く使用されている。申請者が実施した 2 つの国内臨床試験において良好な免疫原性及び安全性が確認できたことから、本邦においても重篤な Hib 髄膜炎をはじめとする Hib 感染症の予防に対応したワクチンであると考ええる。また、本邦における Hib ワクチンの定期接種に伴う需要増大に対して、アクトヒブと同等の免疫原性と安全性を保持

する本剤を医療現場に提供することは、本邦における Hib ワクチンの安定供給の面から社会的意義が大きいと考える。

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように考える。

「(2) 有効性」の項で述べたとおり、「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」を効能・効果とするアクトヒブに対する本剤の非劣性が示されたことから、本剤はアクトヒブと同等の有効性が期待できると考える。また、本剤の安全性について、局所反応はアクトヒブより高いものの、臨床的に忍容可能な範囲であると考ええる。したがって、本剤はアクトヒブと同様に Hib ワクチンの選択肢の 1 つになり得ると考える。なお、Hib ワクチンの安定供給については、有効性及び安全性に基づく議論ではないものの、承認された Hib ワクチンが複数となることにより、定期の予防接種の対象者に対して接種機会を確保するための一助になりうると考える。

以上の臨床試験成績及び臨床的位置づけを踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とすることは適切と判断した。

(5) 用法・用量

1) 用量

機構は、「(2) 有効性」及び「(3) 安全性」の項で述べたとおり、CCT-001 試験において、PRP 抗原量 10 μ g/0.5mL における免疫原性及び安全性は確認されていると判断した。

2) 接種間隔

① 初回免疫の間隔

用法・用量における初回免疫の接種間隔を「いずれも 4～8 週間の間隔で」「ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で」と設定した理由について、申請者は以下の旨を説明している。

CCT-001 試験では、初回免疫を原則 4 週（許容範囲 3～8 週）として実施した。また、海外における本剤の接種間隔は 4 週間以上とされており、WHO も 4～8 週間の間隔での接種を推奨している（*WHO Position Paper on Hib conjugate vaccines*, No. 39, 88,413-428, 2013）。したがって、本剤の接種間隔は「4～8 週間の間隔」を標準とし、3 週間の間隔での接種については、初回免疫の接種間隔が 3～8 週間の DPT ワクチンとの同時接種が医師の判断で可能となるよう「ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。」と設定した。

機構は、3 週間の間隔で接種した際の免疫原性及び安全性について考察を求め、申請者は、CCT-001 試験成績から以下の旨を説明した。

初回免疫の接種期間毎の抗体保有率及び抗体価を解析した結果、接種間隔による違いは認められなかった（表 4-11）。また、有害事象及び副反応発現割合も接種間隔による大き

な違いはなかった（表 4-12）。以上より、初回免疫の接種間隔を 3 週間とした場合に被験者に不利益を生じる可能性は低いと考える。

表 4-11 接種間隔別の初回免疫 4 週後の抗 PRP 抗体保有率及び幾何平均抗体価
(CCT-001 試験、免疫原性解析対象集団)

接種間隔	21～27 日（3 週間）			28 日（4 週間）以上		
	N	n	%	N	n	%
抗 PRP 抗体保有率	73	73	100	202	200	99.0
幾何平均抗体価（GMT）	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間
	73	16.919	13.379, 21.397	202	18.409	16.097, 21.054

N：解析対象例数、n：抗 PRP 抗体保有者数

表 4-12 接種間隔別の有害事象及び副反応発現割合（CCT-001 試験、安全性解析対象集団）

接種間隔	21～27 日（3 週間）			28 日（4 週間）以上			
	N	n	%	N	n	%	
有害事象	73	70	95.9	205	203	99.0	
副反応	73	57	78.1	205	172	83.9	
	注射部位紅斑	73	53	72.6	205	156	76.1
	注射部位硬結	73	39	53.4	205	142	69.3
	注射部位腫脹	73	32	43.8	205	107	52.2
	注射部位疼痛	73	5	6.8	205	8	3.9

N：解析対象例数、n：有害事象又は副反応を発現した被験者数

機構は、以下のように考える。

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。

また、表 4-11 及び表 4-12 の結果について、限られた例数による比較であるものの 3 週間隔で接種した際の免疫原性が確認されたこと、また、接種間隔別の局所反応発現割合に大きな違いは認められないことから、初回免疫の接種間隔の下限として、3 週間隔を用法・用量に設定することは可能と考える。

以上から、用法・用量における初回免疫の接種間隔は「4～8 週間」ではなく「3 週間以上」とすることが適切と判断した。ただし、CCT-001 試験の多くは 4 週間以上の間隔で接種された被験者であること、及び比較的本剤の局所反応割合が高く（表 4-8）及び持続性があること（表 4-9）を考慮すると、被接種者の局所反応の発現状況に応じて、接種間隔を検討するよう添付文書等において注意喚起する必要があると考える。なお、CCT-001 試験の許容範囲の上限（8 週間）は、接種間隔の目安として添付文書等で情報提供することが適当と考える。

② 追加免疫の間隔

用法・用量における初回免疫から追加免疫の接種間隔を「初回免疫後、約 1 年の間隔において」と設定した理由について、申請者は以下の旨を説明している。

CCT-001 試験の初回免疫から追加免疫の接種間隔（原則 52 週後（許容範囲 48～56 週））に基づき、用法・用量では「約 1 年」と設定した。しかし、CCT-001 試験の許容下限であ

る 48 週間よりも短い、初回免疫から 10 か月以上の間隔で追加免疫が接種された海外臨床試験（V37P1 試験及び V37P5 試験：参考資料）において、免疫原性及び安全性が確認されたことから、48 週間未満の間隔での追加免疫接種も可能と考える。また、海外において、Novartis Vaccines and Diagnostics 社は 12～15 か月齢での追加免疫接種を推奨していることも踏まえ、用法・用量に関連する接種上の注意における標準的なスケジュールとしては、「12 か月齢以上（標準として 16 か月齢以上 21 か月齢未満）」と記載することとした。

機構は、以下のように考える。

用法・用量における初回免疫から追加免疫の接種間隔「約 1 年」については、「約 1 年」の指す範囲が不明確であり、医療現場が混乱する可能性も考えられる。また、用法・用量に関連する接種上の注意に記載するとされた、追加免疫の接種月齢については、初回免疫開始月齢及び初回免疫間隔によっては、初回免疫から追加免疫の接種間隔が「約 1 年」より大幅に短くなる場合があり（例：初回免疫を 6 か月齢から 8 週間隔で 3 回接種した場合、12 か月齢時の追加免疫接種は初回免疫から 2 か月後となる）、接種間隔を適切に明示したことにはならないため、月齢ではなく初回免疫からの間隔を記載すべきと考える。

したがって、CCT-001 試験の用法・用量において設定された許容範囲 48～56 週（12±1 か月）に基づき「11 か月以上」を用法・用量における接種間隔として設定することが適切と判断した。なお、CCT-001 試験における許容範囲の上限（13 か月間）は、接種間隔の目安として添付文書等で情報提供することが適当と考える。

3) 接種経路

申請時の接種経路は、CCT-001 試験の結果を踏まえ皮下接種のみとされているため、機構は、[redacted]について申請者に説明を求めた。申請者は[redacted]
[redacted]
[redacted]と回答した。

機構は、本剤の接種経路として、現時点においては皮下接種とすることが適切と判断した。また、[redacted]
[redacted]、適切に対応すべきと考える。

以上 1) ～3) から、機構は、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と判断した。

〔用法・用量〕

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

追加免疫：通常、初回免疫後、11 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。

(6) 製造販売後の検討事項

申請者より、以下の製造販売後調査計画が提出されている。

使用実態下における本剤の安全性の検討を目的として、目標登録例数 1000 例の乳幼児を対象とした使用成績調査を実施する。本調査では、各回接種 14 日後までの局所反応及び各回接種 28 日後までの有害事象発現状況、被験者背景並びに併用薬剤について情報収集する。1000 例の乳幼児について、本剤の安全性プロファイル等を評価し、日本の医療実態下で特有の事象について確認する予定である。

機構は、提示された調査計画は適切と判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査に対する機構の判断

評価結果：適合

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）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 に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。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 26 年 8 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ヴァクセムヒブ水性懸濁注
[一 般 名]	沈降ヘモフィルス b 型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 26 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

国内第Ⅲ相試験（以下、CCT-001 試験）成績から本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とすることが適切とする機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 安全性

提示された国内臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は専門委員から支持された。

また、審査報告 (1) に記載したとおり、海外製造販売後安全性情報における死亡例の評価について専門協議で議論を行った（表 1）。専門委員からは以下の意見が出された。

- 海外製造販売後に報告された死亡例について、情報不足のため確定的な評価が難しい症例もあるが、現在得られている情報からは本剤接種が原因と疑われる症例はないと考える。
- 死亡例等の重篤な有害事象に関する報告は極めて少ないと考えられることから、当該リスクは許容可能と考える。

表1 海外製造販売後に報告された死亡例

番号	国	性別	年齢	報告された事象 (ワクチン接種から発現までの期間：報告者の因果関係評価)	死因として報告された事象	申請者の意見
a	英国	—	—	食食細胞性組織球症（1日：有）、ヘモグロビン低下（—：—）、心不全（—：—）、乳児および小児期早期の哺育障害（—：—）、易刺激性（—：—）	食食細胞性組織球症	食食細胞性組織球症は悪性腫瘍疾患（多くは遺伝性）であり、ワクチン接種後1日で発症するとは考えにくい。したがって接種との因果関係はないと評価した。なお、英国では本剤は承認されていない。
b	スペイン	女	45歳	敗血症（—：有）、予防接種の効果不良（—：有）、ヘモフィルス性肺炎（—：有）	アシネトバクター感染	急性皮膚移植片対宿主病、サイトメガロウイルス感染、慢性移植片対宿主病、肺炎球菌性肺炎及び脳炎については、Hib ワクチン接種前の発現であり、Hib ワクチンとの関連はないと考える。アシネトバクター感染については、HIV 感染及び免疫抑制療法に起因したものと考えられ、Hib ワクチンとの関連はないと考える。敗血症、予防接種の効果不良及びヘモフィルス性肺炎についても免疫抑制療法に起因した可能性が考えられる。
c	米国	男	10か月	低酸素性虚血性脳症（—：無）、ウイルス性脳炎（—：無）、脳梗塞（—：無）、筋力低下（—：無）、咳嗽（—：無）、発熱（—：無）	無酸素性脳症、ウイルス性脳炎、脳梗塞	Hib ワクチンを含む複数のワクチンの接種7-10日に頸部硬直及び発熱を発症し、その後低酸素性虚血性脳症、ウイルス性脳炎、脳梗塞及び四肢不全麻痺を認め、発症6ヵ月後に死亡した症例である。被験者背景や経過の情報が不足しており、現時点で本薬との関連性を否定できないと考える。
d	韓国	—	—	損傷（—：有）	事故による外傷	事故による死亡であり、ワクチン接種との関連は考えにくい。接種者の背景や経過等の詳細情報が不明であり、現時点では関連性は否定できない。
e	韓国	—	—	死亡（—：有）	—	接種者の背景や経過等の詳細情報が不明であり、現時点では関連性は否定できない。
f	中国	男	1歳	脳死（365日：有）、免疫性血小板減少性紫斑病（11日：有）、脳出血（364日：有）、呼吸不全（365日：有）、気管支肺炎（365日：有）、脳ヘルニア（365日：有）、痙攣（365日：有）、胃腸炎（253日：有）、上気道感染（219日：有）、喘息（250日：有）、関節腫脹（9か月：有）、関節腫脹（9か月：有）、ロタウイルス検査陽性（12日：有）、嘔吐（365日：有）、血中乳酸脱水素酵素増加（—：有）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（—：有）、血中ビリルビン減少（—：有）、血中尿酸増加（—：有）、血中トリグリセリド減少（—：有）、血中コリンエステラーゼ増加（—：有）	血小板減少症、頭蓋内出血、脳ヘルニア、気管支肺炎、呼吸不全	血小板減少性紫斑病については、本ワクチン接種10日後の発現であり、時間的に本ワクチンの関与も考えられるが、本ワクチン接種17日前に接種されたポリオ生ワクチン及びDTaP 混合ワクチンの関与も考えられる。脳死及びその他の事象については、詳細情報がなく評価困難である。
g	中国	女	10週	肺炎（1日：有）、心不全（3日：有）、末梢冷感（1日：有）、激越（3日：有）、舌乾燥（3日：有）、吐き戻し（3日：有）、傾眠（1日：有）、嘔吐（3日：有）、易刺激性（3日：有）	急性肺炎、心不全	本剤1回目接種7時間後に食欲減退、傾眠、抹消の冷感及び発汗を認め、接種2日後に状態が悪化し、急性肺炎と心不全により死亡した症例である。患者背景等の情報が不足しているが、時間的に本薬との関連は否定できない。
h	韓国	女	5か月	死亡（1日：無）	—	本剤2回目接種6時間以内に死亡した症例である。合併症等の患者背景や死因が不明で評価困難であるが、接種直後の死亡であり現時点で関連性は否定できない。
i	中国	男	3か月	死亡（1日：無）、口腔内泡沫（1日：無）	—	本ワクチン接種当日の死亡例である。情報が不足しており評価困難であるが、時間的に本ワクチン及び同時接種された他のワクチンの関与も考えられる。
j	韓国	女	2か月	死亡（2日：有）、鼻出血（2日：有）	—	被接種者の背景情報や経過等の情報が不足しており評価困難である。

—：不明

番号 a～j は「審査報告（1）Ⅱ. 4. 臨床に関する資料<審査の概略>（3）安全性 3）その他重大な事象④死亡例」の a～j に同じ

機構は、海外の製造販売後安全性情報について以下のように考える。

海外製造販売後の死亡例報告の内容から本剤接種との因果関係が疑われる症例はないとの専門委員の意見等も含め検討し、機構は、本邦における本剤の安全性は忍容可能と判断した。また、今後、本邦において死亡例が報告された場合は、迅速かつ詳細な情報取得に努めることが安全性監視におけるリスク管理として重要と考える（「4. 医薬品リスク管理計画（案）」の項参照）。

3. 用法・用量

(1) 用量

専門委員から、開発に際し用量設定試験を実施し用量の適切性を十分確認しておくことが望ましいとの意見があったものの、CCT-001 試験で示された免疫原性及び安全性の結果から、本剤の抗原量を 10 μ g とすることは可能とする機構の判断については、専門委員から否定されなかった。

(2) 接種間隔

初回免疫は 3 週間以上の間隔において 3 回接種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。ただし、追加免疫の接種間隔について、専門委員から以下の意見が出された。

本剤の接種間隔は「11 か月以上」と具体的に記載されている一方で、類薬アクトヒブの用法・用量において接種間隔は具体的に記載されていない。本剤にのみ具体的な接種間隔が記載されていることで医療現場に混乱を招く可能性があると考ええる。

機構は、CCT-001 試験で実施された範囲（初回免疫後 11～13 か月の間隔）については添付文書で明確に情報提供する必要があると考えるものの、専門委員からの意見を踏まえ、用法・用量における追加免疫の接種間隔は類薬との関係を考慮し検討するよう申請者に指示した。申請者はこれに対応する旨回答した。

(3) 接種経路

本剤は海外では筋肉内接種されており、
、実施済みの CCT-001 試験に基づき、用法は皮下接種のみとすることが適切とする機構の判断は専門委員から支持された。

4. 医薬品リスク管理計画（案）

「審査報告（I）II. 4. 臨床に関する資料＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項」の項における検討を踏まえ、使用成績調査において主に以下の情報を収集することは適切とする機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 局所反応及び有害事象の発現状況
- ・ 被験者背景
- ・ 併用薬剤

また、専門委員から、本剤が予防接種法に基づく定期接種に採用された場合、多数の乳幼児に接種されるため、製造販売後調査例数を増やし、他のワクチンと同時接種された場合の安全性情報を収集することが望ましいとの意見があった。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、使用成績調査例数の増加及び他のワクチンと同時接種された際の安全性情報収集が可能となるよう製造販売後調査計画を見直すよう申請者に求めた。申請者は調査予定例数を 1000 例から 2000 例に増やし、同時接種ワクチンを調査項目に加える旨回答し、表 4 の使用成績調査計画の骨子（案）が提示された。機構は申請者の回答を了承した。

以上の使用成績調査に関する検討及び「2. 安全性」における検討内容から、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 2 に示す安全性検討事項及び有効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は適切と判断した。

表 2 医薬品リスク管理計画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
なし	・ ショック、アナフィラキシー ・ けいれん（熱性けいれんを含む） ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 川崎病 ・ 突然死	基礎疾患を有する小児（接種要注意者に相当）における安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

表 3 医薬品リスク管理計画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
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査 ・ 情報提供資料（医療従事者向け及び被接種者向け）の作成と提供

表 4 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性プロファイルの確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児（基礎疾患（心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害、過去の免疫不全の診断、及び過去のけいれんの既往）を有する者を含む）
観察期間	初回免疫：1 回目接種後から 3 回目接種 27 日後まで、追加免疫：4 回目接種 27 日後まで
予定例数	2000 例
主な調査項目	各回接種後の有害事象発現状況（局所及び全身）、被験者背景、併用薬剤、同時接種ワクチン

Ⅲ. 審査報告 (I) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
5	9	MS を●継代してワーキングシード (以下、WS) が調製された。	MS を●継代してワーキングシード (以下、WS) が調製された。
5	表 2-1	純度 (固形培地への接種 ^a 及び顕微鏡観察)	純度 (固形培地及び液体培地への接種及び顕微鏡観察)
5	表 2-1	a) WS に関しては、液体培地への接種を含む。	削除
16	1	安全性について、1 回目接種から 4 回目接種 4 週後までの期間 (以下、全観察期間) における有害事象の発現割合は 100% (35/35 例) であり	安全性について、1 回目接種から 4 回目接種 2 週後までの期間における有害事象の発現割合は 100% (35/35 例) であり
17	20	安全性について、全観察期間における有害事象の発現割合は本剤群 98.2% (273/278 例) アクトヒブ群 98.5% (135/137 例) であり	安全性について、1 回目接種から 4 回目接種 4 週後までの期間 (以下、全観察期間) における有害事象の発現割合は本剤群 98.2% (273/278 例) アクトヒブ群 98.5% (135/137 例) であり

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤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] インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

[用法・用量] 初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 3 週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後、約 1 年の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。