

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] トリビック
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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 4 年とされた。

[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 28 年 1 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]	トリビック
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 30 日
[剤形・含量]	0.5mL 中に、有効成分として、百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 15 Lf 以下（14 国際単位以上）及び破傷風トキソイドを 2.5 Lf 以下（9 国際単位以上）含有する懸濁性注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

審査結果

平成 28 年 1 月 12 日

[販 売 名] トリビック
[一 般 名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 4 回接種後の追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風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、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] 本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。
(変更なし)

[用法・用量] 初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。
追加免疫：第 1 回の追加免疫には、通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、(標準として初回免疫終了後 12 か月から 18 か月までの間に) 0.5 mL を 1 回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、1 回 0.5 mL を皮下に注射する。
(取消線部削除、下線部追加)

[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 11 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トリビック
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
[申 請 者]	一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 30 日
[剤形・含量]	0.5mL 中に、有効成分として、百日せき菌の防御抗原を 4 単位以上、ジフテリアトキソイドを 15 Lf 以下（14 国際単位以上）及び破傷風トキソイドを 2.5 Lf 以下（9 国際単位以上）含有する懸濁性注射剤
[申請時効能・効果]	本剤は、百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防に使用する。 <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>
[申請時用法・用量]	初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。 追加免疫： <u>第 1 回の追加免疫には、通常、初回免疫後 6 カ月以上の間隔において、（標準として初回免疫終了後 12 カ月から 18 カ月までの間に）0.5 mL を 1 回皮下に注射する。</u> 以後の追加免疫には、通常、 <u>0.5 mL を 1 回皮下に注射する。</u> <p style="text-align: right;">（取消線部削除、下線部追加）</p>

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。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績及び薬物動態試験成績は提出されていない。

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

百日せき、ジフテリア及び破傷風に対して、1960 年代後半に、それぞれ百日せき死菌体、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの 3 種の混合ワクチンが世界的に導入され、本邦でも 1968 年に導入された。その後、百日せき死菌体は接種後の局所反応や発熱等の副反応が強く、脳症などの重篤な副反応の原因とされたことを踏まえ、百日せき死菌体に代わり、百日せき菌から精製した防御抗原を用いた沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（以下、「DPT」）が開発され（ワクチンハンドブック 国立予防衛生研究所学友会編, p59-70, 1994）、本邦では申請者等が開発した DPT が 1981 年に導入されている。

本邦では、第一期予防接種として、生後 3 か月以上 90 か月未満の者に対し、DPT 又は沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチンの 4 回接種を行っている。また、第二期予

防接種として、11歳以上13歳未満の者に対し、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（以下、「DT」）を1回、追加接種している。

国立感染症研究所感染症情報センターによると、DPT導入以降、乳幼児における百日せきの流行はわずかとなり（IASR, 29: 65-66, 2008）、ジフテリア及び破傷風の発症は極めて稀となっている（IASR, 27: 331-332, 2006、IASR, 30: 65-66, 2009）。一方、青年・成人においては、百日せきに対する免疫の経時的な減弱に起因すると考えられる百日せきの散発的な流行や百日せき患者数の増加が報告されている（IASR, 29: 65-66, 2008、IASR, 33: 321-322, 2012）。当該状況を踏まえ、第二期予防接種において、ジフテリア及び破傷風に加えて百日せきの抗原を含むワクチンの接種を求める旨の要望書が、日本小児科学会から厚生労働省に提出されている（平成20年7月24日「予防接種に関する要望書（日本脳炎・百日咳・Hib・水痘）」：http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=179）。また、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会においても、青年以降の百日せき対策として、第二期予防接種における百日せきの抗原を含むワクチンの追加接種の検討を行うことが必要である旨が報告されている（ワクチン評価に関する小委員会報告書（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）。

厚生労働科学研究班において、第二期予防接種の対象年齢である11歳以上13歳未満の健康小児に対し、DTの代わりにDPTを追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する臨床研究が実施された（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 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究 平成19年度～平成21年度 総合研究報告書 2010, p106-131）。当該研究の結果、DTの代わりにDPTを接種した場合の忍容性が示唆され、DPTを用いることで、百日せき菌に対する免疫のブースター反応が誘導されることが報告されている。

トリビック（以下、「本剤」）は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを有効成分とし、アジュバント（免疫補助剤）として塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物、添加剤としてホルマリン等を添加したDPTであり、2006年6月に本邦において製造販売承認されている。今般、4回接種（第一期予防接種に相当）後の追加接種に係る用法・用量の追加を目的とした本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

(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>

本申請における用法・用量の追加に伴い、小児及び成人が本剤の接種対象に追加されることから、生殖発生毒性試験が新たに実施された。被験物質には、本剤の有効成分である百日せき抗原、

破傷風トキソイド及びジフテリアトキソイドを本剤と同量含む製剤である「テトラビック皮下注シリンジ」(沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン:以下、「DPT-IPV」)が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(2) 反復投与毒性試験

該当する試験は実施されていない。

(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

1) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2 : P■0348 試験)

ラット(雌 24 匹/群)に、DPT-IPV 0.5 mL (体重換算で予定臨床用量の約 103 倍)若しくは 0.1 mL (体重換算で予定臨床用量の約 21 倍)、又は生理食塩液 0.5 mL が、交配 14 日前に皮下投与された。各群について、交配が成立した初めの 20 匹に、妊娠 0、7、12 及び 17 日目の 4 回、交配前と合わせて計 5 回、被験薬が皮下投与された(計 3 群 60 匹)。残りの動物は妊娠 0 日目に安楽死させた。各群 20 匹について、妊娠 20 日目に帝王切開及び剖検が行われ、DPT-IPV 投与に起因した母動物の一般状態及び生殖能、並びに胚・胎児発生への影響は認められなかった。

2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3 : P■0347 試験)

ラット(雌 24 匹/群)に、DPT-IPV 0.5 mL (体重換算で予定臨床用量の約 103 倍)若しくは 0.1 mL (体重換算で予定臨床用量の約 21 倍)、又は生理食塩液 0.5 mL が、交配 14 日前に皮下投与された。各群について、交配が成立した初めの 20 匹に、妊娠 0、7、12 及び 17 日目、並びに分娩 0、7、14 及び 20 日目の 8 回、交配前と合わせて計 9 回、被験薬が皮下投与された(計 3 群 60 匹)。残りの動物は妊娠 0 日目に安楽死させた。各群 20 匹について、分娩 21 日目又は分娩しない動物については妊娠 24 日目に剖検が行われ、DPT-IPV 投与に起因した母動物の一般状態及び出生児への影響は認められなかった。雄性生殖能については、DPT-IPV を用いた反復投与毒性試験において評価され、DPT-IPV 投与による雄性生殖器への影響は認められていない(平成 24 年 7 月 12 日付 審査報告書 テトラビック皮下注シリンジ)。

(6) 局所刺激性試験

該当する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、本剤の生殖発生毒性に関して、特段の問題はないと判断した。

3. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

提出された資料の概略を表1に示す。

表1 臨床試験の概略

開発相	試験名	デザイン	評価項目	対象	登録例数	用法・用量
Ⅲ	BKD1A	無作為化評価者盲検 ^{a)}	免疫原性 安全性	11歳以上 13歳未満 の健康小児	本剤群：224例 DT群：222例	本剤群：皮下・1回0.5mL DT群：皮下・1回0.1mL

DT：沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

a) 治験薬接種者は非盲検とされ、評価者及び被験者（代諾者を含む）は盲検とされた

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1：BKD1A試験、実施期間2014年4月～2014年8月）

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」）を乳幼児期に3回又は4回接種された11歳以上13歳未満の健康小児を対象（目標被験者数：本剤群215例、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（以下、「DT」）群215例）に、本剤の安全性、並びに百日せき抗原、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫原性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内13施設で実施された。なお、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫原性については、本剤のDTに対する非劣性が検証された。本試験では、治験薬接種者は非盲検とされ、評価者及び被験者（代諾者を含む）は盲検とされた。

用法・用量は、本剤0.5mL又はDT0.1mLを1回皮下接種することとされた。

無作為化された446例（本剤群224例、DT群222例）のうち、治験薬が接種された445例（本剤群223例、DT群222例）が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（以下、「FAS」：Full Analysis Set）とされ、FASが免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、治験薬接種前及び治験薬接種28～42日後に、百日せきトキソイド（以下、「PT」）、百日せき線維状赤血球凝集素（以下、「FHA」）、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する抗体価が測定された。

主要評価項目は、本剤群ではPT、FHA、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの各抗原に対して、DT群ではジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの各抗原に対して、ブースター反応が認められた被験者の割合（以下、「ブースター反応率」）とされた。各抗原について、抗体価の測定方法及びブースター反応の定義を表2に示す。

表2 抗体価測定方法及びブースター反応の定義

	抗体価測定方法	ブースター反応が認められると判断する基準
PT	ELISA法	接種前抗体価が20 EU/mL未満の場合：接種後抗体価が20 EU/mL以上かつ接種前抗体価の4倍以上上昇
FHA	ELISA法	接種前抗体価が20 EU/mL以上の場合：接種後抗体価が接種前抗体価の2倍以上上昇
ジフテリアトキソイド	中和法	接種後抗体価が0.4 IU/mL以上かつ接種前抗体価の4倍以上上昇
破傷風トキソイド	間接凝集試験法	

EU：ELISA単位、IU：国際単位

本剤群の PT 及び FHA に対するブースター反応率は、表 3 のとおりであった。いずれも両側 95%信頼区間の下限値が事前に規定された基準値である 80%を上回った。

表 3 本剤群の PT 及び FHA に対するブースター反応率 (FAS)

	N	n	ブースター反応率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
PT	223	203	91.0 [86.5, 94.4]
FHA	223	204	91.5 [87.0, 94.8]

N : 解析対象例数、n : ブースター反応の定義を満たす被験者数

a) F 分布に基づく

本剤群及び DT 群のジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率は表 4 のとおりであった。いずれについても、本剤群と DT 群のブースター反応率の差の両側 95%信頼区間の下限値は、事前に規定された-10%を上回ったことから、本剤の DT に対する非劣性が検証された (表 4)。

表 4 ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率 (FAS)

	本剤群 (N=223)		DT 群 (N=222)		ブースター反応率の差 (本剤群-DT 群) [95%信頼区間] ^{b)}
	n	ブースター反応率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	n	ブースター反応率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	
ジフテリアトキソイド	223	100.0 [98.4, 100.0]	221	99.5 [97.5, 100.0]	0.5 [-0.4, 1.3]
破傷風トキソイド	220	98.7 [96.1, 99.7]	216	97.3 [94.2, 99.0]	1.4 [-1.3, 4.0]

N : 解析対象例数、n : ブースター反応の定義を満たす被験者数

a) F 分布に基づく、b) Farrington-Manning 法

安全性について、治験薬接種 28~42 日後までに発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で 90.1% (201/223 例)、DT 群で 89.6% (199/222 例) であった。そのうち、いずれかの群で 2%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 5 に示す。

表 5 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=223)				DT 群 (N=222)				
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
接種 部位	注射部位紅斑	167	74.9	167	74.9	160	72.1	160	72.1
	注射部位腫脹	162	72.6	162	72.6	148	66.7	148	66.7
	注射部位そう痒感	132	59.2	132	59.2	113	50.9	113	50.9
	注射部位疼痛	125	56.1	125	56.1	85	38.3	85	38.3
	注射部位熱感	115	51.6	115	51.6	87	39.2	87	39.2
	注射部位硬結	95	42.6	95	42.6	84	37.8	84	37.8
接種 部位 以外	頭痛	17	7.6	10	4.5	13	5.9	5	2.3
	鼻咽頭炎	12	5.4	0	0	15	6.8	1	0.5
	発熱 ^{a)}	15	6.7	13	5.8	3	1.4	1	0.5
	上気道の炎症	10	4.5	0	0	7	3.2	0	0
	挫傷	6	2.7	0	0	0	0	0	0
	咳嗽	2	0.9	0	0	5	2.3	1	0.5

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 37.5℃以上

治験薬接種 28~42 日後までに、いずれの群においても、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本一部変更承認申請における本剤の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。

本一部変更承認申請は、DPT 又は沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン（以下、「DPT-IPV」）の第一期予防接種（4回接種）を乳幼児期に実施し基礎免疫を有する者に対して、本剤を追加接種する際の用法・用量の追加を目的としている。厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会においては、現行のジフテリア破傷風混合トキソイド（以下、「DT」）の第二期予防接種を DPT に置き換える必要性が議論されている（ワクチン評価に関する小委員会報告書（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）。したがって、本剤の追加接種は、主に、第二期予防接種の対象年齢である11歳以上13歳未満で実施することが想定されていると考えている。当該状況から、申請者は、本剤の追加接種時の免疫原性及び安全性は、11歳以上13歳未満を対象として検討することとした。

また、厚生労働科学研究において、11歳以上13歳未満の健康小児を対象に、本剤0.2mL又は0.5mLを接種した際の免疫原性及び安全性が検討されていたことから（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 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究 平成19年度～平成21年度総合研究報告書2010, p106-131）、第I/II相臨床試験の検討は省略し、当該結果を参考に、11歳以上13歳未満の健康小児を対象に、本剤0.5mLを用いて国内第III相臨床試験を実施した。当該結果のみから、本剤の追加接種時の免疫原性及び安全性を評価可能と考え、臨床パッケージを構成することとした。

機構は、申請者の説明から、本剤に関する厚生労働科学研究費による研究結果の情報を考慮して、国内第III相臨床試験を計画し、当該結果を臨床データパッケージの主要評価結果とすることについて受入れ可能と考える。したがって本申請では、本剤の追加接種時の免疫原性及び安全性について、11歳以上13歳未満の健康小児を対象とした国内第III相臨床試験の結果を評価することが適切であると判断した。

(2) 有効性について

1) 本剤群における百日せき菌の防御抗原（PT、FHA）に係る主要評価項目の設定について

申請者は、国内第III相臨床試験の本剤群について、PT及びFHAに係る主要評価項目として、表2の定義に基づくブースター反応率を設定し、各ブースター反応率の95%信頼区間の下限値が80%を上回ることを検証した理由について、以下の旨を説明している。

DPT 又は DPT-IPV の第一期予防接種（4回接種）を乳幼児期に実施し、基礎免疫を有する者に対して本剤を追加接種した際に、青年・成人における百日せきが予防可能とされるブースター反応の基準は不明である。欧米では、乳幼児期に用いる DPT からジフテリア及び百日せきの抗原量を減量した製剤（以下、「Tdap」）を10歳代の小児に定期接種している。米国では、Tdap と同量の百日せき抗原を含む百日せきワクチンを15歳～65歳に接種し、2.5年間追跡したところ、百日せきに対するワクチン効果（ $(1 - (\text{ワクチンを接種した人の発病割合} / \text{ワクチン非接種の人の発病割合})) \times 100$ ）は92%であったことが報告されている（*N Engl J Med*, 353: 1555-1563, 2005）。また、Tdap の百日せきに対するワクチン効果は、オーストラリアにおける大規模コホート研究の結果では、ワクチン接種1年以内で85.4%（*Pediatr Infect Dis J*, 28: 152-153, 2009）、米国における大規模コホート研究では、ワクチン接種1年以内で90.7%、4年以内で30.5%（*J Infect Dis*, 210: 942-953,

2014) と報告されている。当該海外の状況を踏まえ、本剤の追加接種によって、Tdap と同等のブースター反応が誘導されることを検証することとした。

Tdap として海外で広く用いられている Boostrix[®]の米国における開発時の臨床試験 (*Pediatrics*, 117: 1084-1093, 2006) では、表 2 に示したブースター反応の定義が用いられ、PT 及び FHA に対する各ブースター反応率の 95%信頼区間の下限値が 80%を上回ることが検証された。当該 Boostrix[®]の設定をもとに、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験の PT 及び FHA に係る主要評価項目及び検証のための基準値を設定した。表 2 の PT 及び FHA に対するブースター反応の定義では、本剤の追加接種後の抗体価が一定の値以上であることに加えて、追加接種前後の抗体価の上昇、すなわち追加接種によるブースター効果が指標とされており、適切な指標と考えている。

機構は、申請者の説明から、Boostrix[®]の米国臨床試験の設定をもとに、PT 及び FHA のブースター反応率を定義し、各ブースター反応率の 95%信頼区間の下限値が 80%を上回ることが検証することによって、本剤の追加接種時の PT 及び FHA に係る有効性を評価することは一定の理解はでき、適切と判断した。

2) 本剤群及び DT 群におけるジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに係る主要評価項目の設定について

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験の本剤群及び DT 群について、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに係る主要評価項目として、表 2 の定義に基づくブースター反応率を設定し、本剤と対照薬である DT のブースター反応率を比較した理由について、以下の旨を説明している。

本邦では、DPT 又は DPT-IPV の第一期予防接種及び DT の第二期予防接種により、ジフテリアと破傷風の発症は極めて稀となっている (*IDWR*, 14: 10-12, 2002、*IDWR*, 15: 8-13, 2002、*予防接種ガイドライン 2014 年度版*, 公益財団法人予防接種リサーチセンター 予防接種ガイドライン等検討委員会編)。当該状況から、本剤の追加接種時のジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫原性について、第二期予防接種に用いられる DT に劣らないことを検証する必要があると考えた。したがって、国内第Ⅲ相臨床試験では、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率について、本剤の DT に対する非劣性を検証することとした。

ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率の定義は、百日せき菌の防御抗原と同様に、Boostrix[®]の米国臨床試験と同一の表 2 の定義とした(「1) 本剤群における百日せき菌の防御抗原 (PT、FHA) に係る主要評価項目の設定について」の項参照)。ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの発症防御レベルは、それぞれ 0.1 国際単位 (以下、「IU」) /mL 以上及び 0.01 IU/mL 以上とされている (*平成 20 年度感染症流行予測調査報告書*, 厚生労働省健康局結核感染症課 国立感染症研究所感染症情報センター, 平成 23 年 4 月)。したがって、表 2 における追加接種後の抗体価が「0.4 IU/mL 以上」との設定は、より保守的な設定と考えている。また、接種前の抗体価に対して 4 倍以上抗体価が上昇することは意味のある抗体価上昇とされており (*小児感染免疫*, 23: 89-95, 2011)、表 2 の「接種前抗体価の 4 倍以上上昇」との設定は、本剤の追加接種によるブースター効果の指標として適切であると考えている。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3) 本剤の追加接種時の有効性について

申請者は、本剤の追加接種時の有効性について、以下の旨を説明している。

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤群の PT に対するブースター反応率及びその 95%信頼区間は 91.0% [86.5, 94.4] であり、FHA に対するブースター反応率及びその 95%信頼区間は 91.5% [87.0, 94.8] であった (表 3)。PT 及び FHA ともに、ブースター反応率の 95%信頼区間の下限値は事前に規定された 80%を上回り、本剤の追加接種により、海外 Tdap と同等の PT 及び FHA に対するブースター反応が誘導された。

本剤群と DT 群のジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率の差 (本剤群-DT 群) 及びその 95%信頼区間は、それぞれ 0.5% [-0.4, 1.3] 及び 1.4% [-1.3, 4.0] であった (表 4)。ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドともに、本剤群と DT 群のブースター反応率の差及びその 95%信頼区間の下限値は、事前に規定された非劣性限界値-10%を上回った。したがって、本剤の追加接種時のジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する免疫原性は DT に劣らないことが検証された。

以上から、本剤の追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できるものとする。

機構は、本剤の追加接種により、海外 Tdap と同等の PT 及び FHA に対するブースター反応が期待されると考える。加えて、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対する本剤の免疫原性は DT に劣らないことが示されたことから、本剤の追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できるものと判断した。

(3) 安全性について

申請者は、本剤の追加接種時の安全性について、以下の旨を説明している。

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤群と DT 群の全有害事象の発現割合は、それぞれ 90.1% (201/223 例) 及び 89.6% (199/222 例)、全副反応の発現割合は、それぞれ 89.7% (200/223 例) 及び 85.1% (189/222 例) であり、両群で大きな違いはなかった。また、いずれの群においても、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

接種部位の各有害事象の発現割合は、本剤群で DT 群より高い傾向が認められた (表 5)。接種部位の各有害事象の発現割合を重症度別に見ると、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、両群で、高度の注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結の発現が認められた (表 6)。高度の注射部位紅斑又は注射部位腫脹を発現した被験者のうち、副腎皮質ホルモン外用等の処置が必要とされた被験者は DT 群では認められず、本剤群でも割合は低かった (注射部位紅斑: 3.9% (3/77 例)、注射部位腫脹: 3.4% (2/59 例))。また、全例で回復が認められた。高度の注射部位硬結は、全例で処置なく回復に至った。接種部位以外の高度の有害事象としては、本剤群で 39.0°C 以上の発熱が 1 例認められたが、3 日以内に回復した。

本剤群では、1 か月以上持続した接種部位及び接種部位以外の副反応 (注射部位硬結 3 例、浮動性めまい及び頭痛各 1 例) が認められたが、いずれも回復が確認されている。

表 6 重症度別の接種部位及び接種部位以外の有害事象
(国内第Ⅲ相臨床試験、安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=223)			DT 群 (N=222)		
		軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
接種部位	注射部位紅斑 ^{a)}	13 (5.8)	77 (34.5)	77 (34.5)	36 (16.2)	87 (39.2)	37 (16.7)
	注射部位腫脹 ^{a)}	32 (14.3)	71 (31.8)	59 (26.5)	38 (17.1)	77 (34.7)	33 (14.9)
	注射部位そう痒感 ^{b)}	130 (58.3)	2 (0.9)	0	111 (50.0)	2 (0.9)	0
	注射部位疼痛 ^{b)}	121 (54.3)	4 (1.8)	0	84 (37.8)	1 (0.5)	0
	注射部位熱感 ^{b)}	113 (50.7)	2 (0.9)	0	86 (38.7)	1 (0.5)	0
	注射部位硬結 ^{a)}	33 (14.8)	47 (21.1)	15 (6.7)	38 (17.1)	40 (18.0)	6 (2.7)
接種部位以外	頭痛 ^{c)}	12 (5.4)	5 (2.2)	0	8 (3.6)	5 (2.3)	0
	鼻咽頭炎 ^{c)}	6 (2.7)	6 (2.7)	0	5 (2.3)	10 (4.5)	0
	発熱 ^{d)}	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
	上気道の炎症 ^{c)}	5 (2.2)	5 (2.2)	0	3 (1.4)	4 (1.8)	0
	挫傷 ^{c)}	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	0
	咳嗽 ^{c)}	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	1 (0.5)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 軽度：長径 2cm 未満、中等度：長径 2cm 以上 5cm 以下、高度：長径 5cm 超

b) 軽度：軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・日常生活ができない

c) 軽度：症状がない又は軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・入院又は入院期間の延長を要する・日常生活ができない

d) 軽度：37.5℃以上 38.0℃未満、中等度：38.0℃以上 39.0℃未満、高度：39.0℃以上

また、乳幼児期の DPT 又は DPT-IPV 接種のワクチン効果が減弱した者に対する百日せき予防やワクチン未接種の新生児・乳児へ百日せき菌を感染させることを予防することを目的として、成人への本剤の追加接種が行われる可能性も考えられる。成人における本剤の追加接種時の安全性を考察するため、20 歳以上 65 歳未満の健康成人 20 例に、本剤 0.5mL を皮下接種した臨床試験 (BKD2 試験) の安全性成績を参考として提示した。当該試験において、本剤接種 28~30 日後までに発現した有害事象は、表 7 のとおりであり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。高度の注射部位紅斑が 3 例、高度の注射部位腫脹が 1 例認められたが、いずれも処置なく回復した。

表 7 接種部位及び接種部位以外の有害事象 (BKD2 試験、安全性解析対象集団)

		発現割合 N=20	重症度別		
			軽度	中等度	高度
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
接種部位	注射部位紅斑 ^{a)}	10 (50.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	3 (15.0)
	注射部位腫脹 ^{a)}	9 (45.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
	注射部位そう痒感 ^{b)}	10 (50.0)	10 (50.0)	0	0
	注射部位疼痛 ^{b)}	8 (40.0)	8 (40.0)	0	0
	注射部位熱感 ^{b)}	6 (30.0)	6 (30.0)	0	0
	注射部位硬結 ^{a)}	9 (45.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	0
接種部位以外	鼻咽頭炎 ^{c)}	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0
	頭痛 ^{c)}	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0
	腹痛 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	そう痒症 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	発疹 ^{d)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	月経困難症 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	発熱 ^{e)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 軽度：長径 2cm 未満、中等度：長径 2cm 以上 5cm 以下、高度：長径 5cm 超

b) 軽度：軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・日常生活ができない

c) 軽度：症状がない又は軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・入院又は入院期間の延長を要する・日常生活ができない

d) 軽度：治療を要さない、中等度：治療を要する、高度：疼痛/潰瘍/落屑を伴う

e) 軽度：37.5℃以上 38.0℃未満、中等度：38.0℃以上 39.0℃未満、高度：39.0℃以上

機構は、本剤の追加接種時の忍容性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相臨床試験において、死亡及び重篤な有害事象の発現はなく、発現した高度の有害事象（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結及び発熱）の発現割合は、DT群に比べて本剤群で高かったものの、いずれも回復が確認されている。加えて、BKD2試験を含めて、本剤を追加接種した際に、特有な事象や新たに注意を要する事象は認められていない。

加えて、本剤の追加接種は、主に11歳以上13歳未満での実施が想定され、国内第Ⅲ相臨床試験では認められていないものの、臨床使用時には、血管迷走神経反射による失神が誘発される可能性も考えられる。したがって、失神に伴う二次的障害（転倒による骨折等）を防止するための注意喚起を添付文書等で適切に実施する必要があると判断した。

以上から、機構は、血管迷走神経反射による失神等の注意喚起を行い、適切に本剤を追加接種した場合、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

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下の旨を説明している。

11歳以上13歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤の百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する追加接種時の有効性及び安全性は期待でき、本剤をDTの代替として、乳幼児期にDPT又はDPT-IPVの第一期予防接種を実施した者に追加接種することは可能と考える。

20歳以上65歳未満の成人を対象としたBKD2試験では、被験者の年代により、百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する基礎免疫の保有状況が異なることから、本剤の追加接種によるブースター反応の検討は実施上困難と考え、行っていない。しかし、BKD2試験においても、各抗原に対する成人での幾何平均抗体価の明らかな上昇が認められること、及び国内第Ⅲ相臨床試験において小児のブースター反応が認められていることから、20歳以上の成人においても小児と同様に本剤の追加接種時のブースター反応は期待できると考える。加えて、20歳以上65歳未満の成人に本剤を追加接種した際の安全性の懸念について、BKD2試験において特有な事象は認められず、懸念はなかった（「(3) 安全性について」の項参照）。したがって、百日せきワクチンとしての本剤の臨床的位置付けは、11歳以上13歳未満の小児のみならず、乳幼児期のワクチン効果が減弱した者に対する百日せき予防やワクチン未接種の新生児・乳児へ百日せき菌を感染させることを予防することを目的とした成人への追加接種が可能なワクチンであると考えられる。

機構は、本剤の追加接種時の有効性（「(2) 有効性について」の項参照）及び安全性（「(3) 安全性について」の項参照）に加えて、成人に係る申請者の考察・説明から、本剤はDTと同様の臨床的位置付けで、百日せきに対する有効性も期待できるワクチンとして、乳幼児期にDPT又はDPT-IPVの第一期予防接種を実施した者に対し、成人も含め、追加接種する位置付けを持つと判断した。

(5) 用法及び用量について

申請者は、本剤の追加接種時の用量を乳幼児期の第一期予防接種と同量の0.5mLと設定することについて、以下の旨を説明している。

厚生労働科学研究班により、11歳以上13歳未満の健康小児を対象に、一般財団法人化学及血清療法研究所、学校法人北里研究所（現北里第一三共ワクチン株式会社）、武田薬品工業株式会社、デンカ生研株式会社及び申請者（以下、「国内5所社」）が国内で製造販売するDPTを追加接種した際の免疫原性及び安全性を検討する臨床研究が実施された（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「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」平成19年度～21年度総合研究報告書）。国内第Ⅲ相臨床試験の本剤の用量を検討するため、当該臨床研究において、本剤0.2mL及び0.5mL、並びに国内5所社が製造販売するDT0.1mLを接種した被験者を対象として、各抗原（ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、PT及びFHA）に対する免疫原性が検討された。その結果、各抗原に対するブースター反応率（表2の定義に基づく）及び幾何平均抗体価は、本剤0.2mL群と本剤0.5mL群との比較において、同等（FHAに対するブースター反応率以外は0.5mL群で高値の傾向）であった。

安全性について、いずれかの群で接種7日後までに認められた有害事象を表8に示す。接種部位反応のかゆみを除き、有害事象の発現割合は、本剤0.2mL群より本剤0.5mL群で高い傾向にあったが、本剤0.5mL群に特有の事象は認められなかった。また、いずれの群においても死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表8 臨床研究において認められた有害事象

事象名	本剤0.2mL群 (N=39)		本剤0.5mL群 (N=32)		DT群 (N=197)		
	n	%	n	%	n	%	
発熱 ^{a)}	0	0	2	6.3	8	4.1	
接種部位反応	発赤	18	46.2	13	40.6	92	46.7
	(5cmを超える発赤)	3	7.7	3	9.4	14	7.1
	腫脹	18	46.2	13	40.6	76	38.6
	(5cmを超える腫脹)	3	7.7	5	15.6	13	6.6
	疼痛	13	33.3	18	56.3	80	40.6
	熱感	9	23.1	14	43.8	52	26.4
かゆみ	17	43.6	12	37.5	75	38.1	

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.5℃以上

以上の免疫原性及び安全性の検討から、忍容可能でかつより高い抗体価が期待できる本剤0.5mLについて、国内第Ⅲ相臨床試験で免疫原性及び安全性を検討することとした。国内第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤0.5mLの忍容性が確認され、百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性が期待されることから、本剤の追加接種時の用量は0.5mLに設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床研究において、収集された安全性の情報は限られており、臨床試験において本剤0.2mLの安全性を確認してから、本剤0.5mLでの臨床試験を開始する等、本剤の開発を慎重に進めるのが通常であると考えられる。しかし、結果として、国内第Ⅲ相臨床試験の検討から、本剤0.5mLの忍容性を有し、並びに百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性が期待できると考えられることから、本剤の追加接種時の用量を0.5mLに設定することは適切であると判断した。

以上の検討から、機構は、本剤の用法・用量について、申請時に示された案を記載整備した上

で、以下のとおり設定することが適切と判断した。また、用法及び用量に関連する接種上の注意において、現行の第一期予防接種に係る接種対象者の情報に加え、成人を含めた本剤の追加接種の接種対象者の情報を記載することについて検討する必要があると考える。

【用法・用量】

初回免疫：通常、1回 0.5mL ずつを3回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：第1回の追加免疫には、通常、初回免疫後6か月以上の間隔において、0.5mLを1回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、1回0.5mLを皮下に注射する。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が第二期予防接種に用いられ、短期間に多数の人に接種される可能性があることから、本剤の主な接種対象となる11歳以上13歳未満の小児600例を対象として、追加接種時の安全性の検討を目的とした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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、本剤について、「Ⅱ.3. 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、追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性が期待でき、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 28 年 1 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トリビック
[一 般 名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
[申 請 者 名]	一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 30 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) 有効性について

11 歳以上 13 歳未満の健康小児を対象に実施された国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤群の百日せき菌の防御抗原（PT、FHA）に対するブースター反応率の 95%信頼区間の下限值は、事前に規定された 80%を上回った（審査報告 (1)、表 3）。また、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率について、本剤の沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（以下、「DT」）に対する非劣性が検証された（審査報告 (1)、表 4）。以上から、本剤の追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

本剤の追加接種は、主に 11 歳以上 13 歳未満での実施が想定されていることを考慮し、血管迷走神経反射による失神等の注意喚起を行い、適切に本剤を追加接種した場合、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

国内第Ⅲ相臨床試験成績及び成人に対する追加接種に係る申請者の考察・説明から、本剤は DT と同様の臨床的位置付けで、百日せきに対する有効性も期待できるワクチンとして、乳幼児期に DPT 又は DPT-IPV の第一期予防接種を実施した者に対し、成人も含め、追加接種する位置付けを持つとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 用法・用量について

国内第Ⅲ相臨床試験成績から、本剤 0.5mL の追加接種時の忍容性、並びに百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性が示されたことから、本剤の追加接種時の用量を 0.5mL に設定することは適切との機構の判断は専門委員から支持された。

以上から、本剤の用法・用量を以下のとおり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：通常、1回 0.5mL ずつを 3回、いずれも 3～8 週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：第 1 回の追加免疫には、通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、1 回 0.5mL を皮下に注射する。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本剤は定期接種の第二期予防接種に用いられ、短期間に多数例に接種される可能性があることから、本剤の主な接種対象となる 11 歳以上 13 歳未満の小児 600 例を対象として、本剤の追加接種時の安全性の検討を目的とした使用成績調査を計画している。

当該使用成績調査の計画について、専門委員から、以下の旨の意見が出された。

- ・ 成人における本剤の追加接種時の安全性は、健康成人 20 例での検討に限られていることから（「審査報告（1）Ⅱ. 3. 臨床に関する資料<審査の概略>（3）安全性について」の項参照）、使用成績調査において、11 歳以上 13 歳未満の小児と同程度の例数を成人においても設定する必要がある。
- ・ 当該使用成績調査の計画は、本剤の定期接種への指定を前提としていることから、本剤の定期接種への指定状況に応じて、例数等の使用成績調査の計画を適切に見直す必要がある。

機構は、専門協議を踏まえ、申請者に指示し、申請者は、11 歳以上 13 歳未満の小児 600 例を含む 1,200 例を調査予定例数とした使用成績調査の計画を提出した。

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 1 に示す安全性検討事項を設定すること、表 2 及び表 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 1 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
・ ショック、アナフィラキシー ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 脳症 ・ けいれん	・ 血管迷走神経反射に伴う失神	・ 接種要注意者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

