

## 審議結果報告書

令和5年3月6日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ゴービック水性懸濁注シリンジ  
[一般名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィ  
ルスb型混合ワクチン  
[申請者名] 一般財団法人阪大微生物病研究会  
[申請年月日] 令和4年4月11日

### [審議結果]

令和5年2月27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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬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

令和5年2月7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] ゴービック水性懸濁注シリンジ  
[一般名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン  
[申請者] 一般財団法人阪大微生物病研究会  
[申請年月日] 令和4年4月11日  
[剤形・含量] 1シリンジ中に百日せき菌の防御抗原4単位以上、ジフテリアトキソイド15Lf以下、破傷風トキソイド2.5Lf以下、不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5DU、不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50DU、不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DU及びインフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub>結合体をオリゴ糖の量として10µg含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品、(2)新医療用配合剤  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型による感染症の予防に対する本品目の有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型による感染症の予防

### [用法及び用量]

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも20日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種する。

[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)

令和4年12月20日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ゴービック水性懸濁注シリンジ
- [一般名] 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)ヘモフィルスb型(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)混合ワクチン(申請時)
- [申請者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
- [申請年月日] 令和4年4月11日
- [剤形・含量] 1シリンジ中に百日せき菌の防御抗原4単位以上、ジフテリアトキソイド15Lf以下、破傷風トキソイド2.5Lf以下、不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5DU、不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50DU、不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DU及びインフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub>結合体をオリゴ糖の量として10µg含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びHib(インフルエンザ菌b型)による感染症の予防

## [申請時の用法・用量]

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

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

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 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.....	31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) は、その感染者のほとんどは無症状であるが、一部の感染者（主に 6 歳未満の小児）において Hib が血液に侵入し、髄膜炎、関節炎、敗血症等の侵襲性疾患を引き起こす。Hib による侵襲性疾患は予後不良となる場合が多く、特に髄膜炎では致死率が高く、生存しても難聴等の後遺症が残ることもある (Clin Microbiol Rev 2000; 13: 302-17)。

百日せきは百日せき菌による痙咳発作を伴う急性呼吸器感染症であり、肺炎や脳症等を合併することもある。乳児期早期から罹患する可能性があり、1 歳未満、特に生後 6 カ月未満の乳児では死に至る危険性が高い。成人では罹患しても軽症であるため見逃されやすく、感染した成人から乳児等に感染する可能性がある。

ジフテリアは主に上気道粘膜に病変が認められる感染症である。合併症として心筋炎や神経炎が認められることもあり、致死率も高い。本邦では 1999 年以降感染者は確認されていないが、海外ではジフテリアが流行している地域もある。

破傷風は、破傷風菌が産生する神経毒素による神経疾患であり、筋の痙攣・硬直の症状が認められる。患者の多くが喉頭痙攣や呼吸筋痙攣のため、人工呼吸器による呼吸管理が必要となる。適切な治療がなされないと死に至ることもある。

ポリオ（急性灰白髄炎）は一般的には脊髄性小児麻痺として知られるポリオウイルスによる急性弛緩性麻痺であり、呼吸筋が麻痺して死に至る場合や、後遺症が残ることもある。現在、世界中のほとんどの国でポリオ根絶が宣言されているが、未だ根絶されていない国もあり、ワクチン接種率の低い国では再流行も懸念されている (WHO Fact Sheets Poliomyelitis 4 July 2022 : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis> (最終確認日：2022 年 12 月 16 日))。

これらの疾患はワクチンによる予防が可能であり、本邦ではこれらの疾患に対する予防ワクチンとして、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（販売名：テトラビック皮下注シリンジ、クアトロバック皮下注シリンジ）や乾燥ヘモフィルス 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）等が承認され、乳幼児に対する定期接種のワクチンとされており、近年、本邦における乳幼児での報告数はいずれの疾患も少ない（予防接種に関する Q&A 集 第 22 版、一般社団法人日本ワクチン産業協会、2022、p92-7 及び p142-64）。

本剤は、申請者が製造販売する DPT-IPV（テトラビック）の抗原と同一の百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）（Sabin 株）に加えて、XXXXXXXXXXされ、田辺三菱製薬株式会社が国内に導入した Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を含有する 5 種混合ワクチンであり、申請者及び田辺三菱製薬株式会社により開発された。

本剤の臨床開発は 2016 年 11 月より開始され、今般、申請者は、乳幼児を対象とした国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤の百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及び Hib による感染症に対する予防効果は期待でき、安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

2022 年 12 月時点で、本剤はいずれの国又は地域においても承認されていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、有効成分として、既承認の DPT-IPV であるテトラビックに含まれる百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株)、並びに Hib の莢膜多糖体である PRP にキャリアタンパク質である CRM<sub>197</sub> を結合させた Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を含む 5 種混合ワクチンであり、アジュバントとして [REDACTED] アルミニウム及び水酸化アルミニウムが使用されている。

### 2.1 原薬

本剤の原薬は、百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) 及び Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体である。

#### 2.1.1 原薬 (百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株))

原薬の百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) は、申請者が製造販売しているテトラビックに用いられている原薬と製造方法及び管理が同一である。

不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株)、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) は、株式会社 BIKEN により MF 登録番号 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] として MF に登録されている。

#### 2.1.2 原薬 (Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体)

原薬の Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体は、[REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として MF に登録されている。

##### 2.1.2.1 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の細胞基材の調製及び管理並びに製造方法

別添のとおりである。

##### 2.1.2.2 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、Hib の MCB 及び WCB の調製並びに培養工程でブタ由来ヘミン、CRM<sub>197</sub> の製造工程でウシ乳由来カザミノ酸が使用されており、Hib の WCB の調製及び培養工程で使用されたヘミン並びにカザミノ酸は、いずれも生物由来原料基準に適合していることが確認されている。

Hib の MCB の調製に使用されたヘミンは、生物由来原料基準の規定を一部満たしていないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」(平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡) の規定を満たしていることが確認されている。

##### 2.1.2.3 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の特性

###### 2.1.2.3.1 構造及び特性

別添のとおりである。

### 2.1.2.3.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は、不純物A<sup>\*</sup>及び不純物B<sup>\*</sup>とされた。不純物A<sup>\*</sup>及び不純物B<sup>\*</sup>は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.2.3.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、培地成分、宿主由来DNA、宿主由来タンパク質、エンドトキシン、バイオバーデン、不純物C<sup>\*</sup>、不純物D<sup>\*</sup>、不純物E<sup>\*</sup>、不純物F<sup>\*</sup>及び不純物G<sup>\*</sup>とされた。

製造工程由来不純物のうち、宿主由来DNA、宿主由来タンパク質及び不純物C<sup>\*</sup>は、XXXXXXXXXXであるXXXXXXXXXXの管理試験により管理される。エンドトキシン、バイオバーデン、不純物G<sup>\*</sup>は原薬の規格及び試験方法により管理される。

以上の他、培地成分、不純物D<sup>\*</sup>、不純物E<sup>\*</sup>及び不純物F<sup>\*</sup>については、製造工程におけるXXXXXXXXXX等により、十分に除去されると考えられることが説明されている。

### 2.1.2.4 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の管理

Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験（CRM<sub>197</sub>（免疫化学的方法）、PRP（免疫化学的方法））、pH、純度試験（遊離多糖含量試験（XXXXXXXXXX））、遊離タンパク質含量試験（HPLC）、XXXXXXXXXX（比色法））、分子サイズ分布試験（XXXXXXXXXX）、多糖含量／タンパク質比（比色法）、エンドトキシン、無菌及び多糖含量試験（比色法）が設定されている。

### 2.1.2.5 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の安定性

Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の主な安定性試験は、表1のとおりである。

表1 原薬の安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	± <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °C	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> カ月	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> とする <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
加速試験	3	25± <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °C/60%RH	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> カ月	
苛酷試験	1	40± <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> °C/75%RH	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span> 週	

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。

加速試験では、XXXXXXXXXXの増加傾向が認められたが、実施期間を通じて規格に適合した。

苛酷試験では、XXXXXXXXXXの増加傾向並びにXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）の低下傾向が認められたが、実施期間を通じて規格に適合した。

以上より、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の有効期間は、XXXXXXXXXXとするXXXXXXXXXXを用いて、±XXXXXX°Cで保存するとき、XXXXXXカ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ（0.5 mL）に、百日せき菌の防御抗原4単位以上、ジフテリアトキソイド15Lf以下、破傷風トキソイド2.5Lf以下、不活化ポリオウイルス1型（Sabin株）1.5DU、不活化ポリオウイルス2型（Sabin株）50DU、不活化ポリオウイルス3型（Sabin株）50DU及びHib-CRM<sub>197</sub>結合体をオリゴ糖量として10 µgを含有する懸濁性注射剤である。製剤には、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩化アルミニウム（Ⅲ）水和物、水酸化アルミニウムゲル、



ホルマリン、エデト酸ナトリウム水和物、M199、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、プレフィル用シリンジのガラス製シリンジに薬液が充填されている医薬品たるコンビネーション製品であり、プレフィル用シリンジは本邦で届出済みである（医療機器製造販売届出番号：[redacted]）。

## 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[redacted]倍沈降精製百日せきワクチン原液作製工程、[redacted]倍沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド原液作製工程、不活化ポリオワクチン3価混合バルク調製工程、濃厚沈降不活化ポリオワクチン原液作製工程、最終バルク調製工程、充填工程、検査工程、ラベリング工程及び包装工程からなる。重要工程は、不活化ポリオワクチン3価混合バルク調製工程、充填工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールにおけるプロセス・バリデーションが実施されている。

## 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、製造方法の変更が行われており、主な変更点は、水酸化アルミニウムゲルの製造方法の変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、変更前製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

## 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、pH試験、アルミニウム含量試験、ホルムアルデヒド含量試験、無菌試験、エンドトキシン試験、マウスヒスタミン増感試験、ジフテリア毒素無毒化試験、破傷風毒素無毒化試験、力価試験（百日せき、ジフテリア、破傷風）、ラット免疫原性試験、多糖含量試験（HPLC）、遊離多糖含量試験（HPLC）、性状確認試験、浸透圧試験、含量均一性試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、D抗原量測定試験及び表示確認試験が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表2のとおりである。

表2 製剤の安定性試験の概略

	製法	ロット数 <sup>a)</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	10±2℃ <sup>b)</sup>	18カ月 <sup>c)</sup>	塩素化ブチルゴム製のチップキャップ及びプランジャーストッパー付きホウケイ酸ガラスシリンジ
加速試験	申請製法	3	25℃±2℃/60±5%RH <sup>b)</sup>	6カ月	
苛酷試験	申請製法	1	37℃±2℃/75±5%RH <sup>b)</sup>	21日	
光安定性試験	申請製法	1	25℃±2℃/60±5%RH 1500±200 lux	48時間	

a) いずれもパイロットスケール

b) 遮光して保存

c) [redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。

加速試験では、遊離多糖含量及び[redacted]の増加及びD抗原量（不活化ポリオウイルス3型）の減少傾向が認められたが、実施期間を通じて規格に適合した。

苛酷試験では、力価（百日せき）の上昇及び遊離多糖含量の増加傾向、並びにラット免疫原性の低下及びD抗原量の減少傾向が認められ、ラット免疫原性及びD抗原量は規格に不適合となった。

光安定性試験では、力価（ジフテリア及び破傷風）、ラット免疫原性（不活化ポリオウイルス 2 型及び 3 型）の低下及び D 抗原量（不活化ポリオウイルス 3 型）の減少傾向が認められたが、実施期間を通じて規格に適合した。

以上より、製剤の有効期間は、塩素化ブチルゴム製のチップキャップ及びプランジャーストッパー付きホウケイ酸ガラスシリンジを用い、遮光して、凍結を避け、10℃以下で保存するとき、18 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、筋肉内接種において使用前例のない M199 (Ca, Mg, phosphate, phenol red フリー) が使用されている。

機構は、M199 (Ca, Mg, phosphate, phenol red フリー) について、皮下接種の用法で承認されているテトラビックで用いられており、規格及び試験方法並びに 1 日あたりの使用量はテトラビックと同一であることを踏まえ、提出された資料から、筋肉内接種による安全性に問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験として、マウス、ラット又はウサギを用いた免疫原性試験及び攻撃試験の成績が提出された。提出された試験成績から既承認のテトラビックの有効成分と同一の有効成分である百日せき菌の防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）（Sabin 株）の免疫原性は、テトラビックと同程度であることが確認されている。

本項では、新有効成分である Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体に係る試験成績を示す。

#### 3.1.1 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の免疫原性試験（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

ウサギ（雌 2～3 例/群<sup>1)</sup>）に、本剤 0.25 mL、0.5 mL 又は 1.0 mL（それぞれ Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体をオリゴ糖量として 5 µg、10 µg 又は 20 µg 含む）、対照薬として Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体制剤 0.5 mL（オリゴ糖量として 10 µg 含む）又はテトラビック 1.0 mL が 2 週間間隔で 3 回皮下投与され、投与 1、15、29 及び 43 日目に血清中の抗 PRP 抗体価が測定された。その結果、投与量に関わらず、本剤又は Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体制剤の投与 15 日目に抗 PRP 抗体の上昇が認められ、抗 PRP 抗体価は本剤群のいずれも Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体制剤群と同程度であった（CTD 4.2.1.1-2）。

また、ウサギを用いた別の試験において、本剤投与後の抗 PRP 抗体価はテトラビック及びアクトヒブの同時投与後の抗 PRP 抗体価と同程度であった（CTD 4.2.1.1-3）。

<sup>1)</sup> 3 例/群で実施する計画であったが、被験薬投与前にテトラビック投与群の 1 例で腰砕けが確認されたため、初回投与前に安楽死処分を行い、テトラビック投与群のみ 2 例で試験が実施された。

## 3.2 安全性薬理試験

### 3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

SD ラット (雄 8 例/群) に、本剤 0.5 mL (Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体をオリゴ糖量として 10 µg 含む) 又は生理食塩液 0.5 mL が単回皮下投与された。投与前並びに投与 1、3、6 及び 24 時間後に一般症状及び行動が Irwin の変法により評価され、本剤投与による中枢神経系への影響は認められなかった。

### 3.2.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

カニクイザル (雄 4 匹/群) の同一個体に、本剤 5 mL 及び生理食塩液 5 mL が 6 日間隔でそれぞれ単回皮下投与された。投与前並びに投与 1、3、6 及び 24 時間後に、心血管系パラメータ (血圧、心拍数及び心電図) (テレメトリー法) 及び呼吸系パラメータ (呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量) が評価され、本剤投与による心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討から、機構は、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

### 3.R.1 Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の作用機序について

申請者は、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の作用機序について、以下のように説明している。

Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体は、Hib 莢膜多糖体である PRP 由来のオリゴ糖に、免疫原性を増強させるためキャリアタンパク質として CRM<sub>197</sub> を結合させたものである。Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体は抗 PRP 抗体を誘導し、抗体価依存的に Hib に対する感染防御に寄与することが報告されている (Can J Microbiol 2000; 46: 358-62)。また、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を投与したウサギの血清は Hib に対する殺菌活性を示すことが報告されている (Vaccine 2001; 19: 3189-200)。

本剤の効力を裏付ける試験において、ウサギへの本剤投与により抗 PRP 抗体が誘導されることが確認されたことから (3.1.1 参照)、本剤は抗 PRP 抗体を誘導して Hib による感染症を予防する効果が期待される。

機構は、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン (WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号別添) において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

## 5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける単回皮下投与毒性試験が実施された（表 3）。本剤投与による、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

表 3 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/body)	主な所見	概略の致死量 (mL/body)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下 <sup>a)</sup>	本剤 <sup>b)</sup> (0.5) 又は生理食塩液	死亡：なし 一般状態：変化なし	>0.5	4.2.3.1

a) 背部皮下 (1カ所) に投与

b) 溶媒：0.16 mg/mL 塩化アルミニウム (Ⅲ) 水和物 (アルミニウム換算)、0.04 mg/mL 水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)、0.035 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物、0.04 mg/mL ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)、1 mg/mL M199 等

## 5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける反復皮下投与毒性試験が実施された（表 4）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。なお、本剤の筋肉内投与による全身毒性は、本剤による全身性の免疫応答が確認されている反復皮下投与毒性試験の成績から評価されている。

表 4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/body)	主な所見	無毒性量 (mL/body)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下 <sup>a)</sup>	4週間 (5回 <sup>b)</sup> + 休薬 6週間	本剤 <sup>c)</sup> (0.5) 又は生理食塩液	本剤：投与部位の肉芽腫性炎、好酸球の増加、プロトロンビン時間の短縮 回復性：あり	0.5	4.2.3.2

a) 背部皮下 (1カ所) に投与

b) 試験開始 1、8、15、22 及び 29 日目に投与

c) 溶媒：0.16 mg/mL 塩化アルミニウム (Ⅲ) 水和物 (アルミニウム換算)、0.04 mg/mL 水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)、0.035 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物、0.04 mg/mL ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)、1 mg/mL M199 等

## 5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

## 5.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本剤の接種対象は小児であることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

## 5.6 局所刺激性試験

本剤を用いて、ウサギにおける筋肉内局所累積性試験が実施され（表 5）、投与部位に回復性のある軽度な炎症性変化が認められた。また、本剤の皮下投与による局所刺激性は、ラットにおける単回皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1) 及び反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2) の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある肉芽腫性炎が認められた。

表5 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性ウサギ (JW)	筋肉内 <sup>a)</sup>	本剤又は生理食塩液を同一部位に投与 <sup>b)</sup> (単回又は5回 <sup>c)</sup> )し、投与部位の病理組織学的検査を実施	単回：異常なし 反復：中等度の炎症性細胞浸潤(回復性 <sup>d)</sup> あり)	4.2.3.6

- a) 0.5 mL/site を大腿部外側広筋(左脚：本剤、右脚：生理食塩液)に投与  
b) 溶媒：0.16 mg/mL 塩化アルミニウム(Ⅲ)水和物(アルミニウム換算)、0.04 mg/mL 水酸化アルミニウムゲル(アルミニウム換算)、0.035 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物、0.04 mg/mL ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)、1 mg/mL M199 等  
c) 試験開始1、8、15、22及び29日目に投与  
d) 休薬6週間

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験では、製造方法並びに百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス(1型、2型及び3型)(Sabin株)の抗原量は同じでHib-CRM<sub>197</sub>結合体量のみ異なる2つの製剤(Hib-CRM<sub>197</sub>結合体をオリゴ糖量として5 µg又は10 µg含む製剤)が用いられた。市販予定製剤はHib-CRM<sub>197</sub>結合体をオリゴ糖量として10 µg含む製剤が選択され(7.R.4参照)、臨床試験用製剤から製造方法等の変更が行われているが、変更前後の製剤の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている(2.2.3参照)。

血清中のPRP、PT及びFHAに対する抗体はELISA法(定量下限：抗PRP抗体 ■■■ µg/mL、抗PT抗体 ■■■ EU/mL、抗FHA抗体 ■■■ EU/mL)、ジフテリア毒素及び弱毒株ポリオウイルス(1型、2型及び3型)(Sabin株)に対する抗体は中和試験法(定量下限：抗ジフテリア毒素抗体 ■■■ IU/mL(試験毒素A<sup>\*</sup>)又は ■■■ IU/mL(試験毒素B<sup>\*</sup>))、抗弱毒株ポリオウイルス抗体1型 ■■■ 倍、抗弱毒株ポリオウイルス抗体2型 ■■■ 倍、抗弱毒株ポリオウイルス抗体3型 ■■■ 倍)、破傷風毒素に対する抗体は間接凝集試験法(KPAキット法)(定量下限： ■■■ IU/mL)により測定された。

以降は、Hib-CRM<sub>197</sub>結合体の量はオリゴ糖量として示す。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験は実施されていない。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 抗ジフテリア毒素抗体測定に用いる試験毒素について

申請者は、本剤の開発過程において抗ジフテリア毒素抗体測定に用いる試験毒素を 試験毒素B<sup>\*</sup> から 試験毒素A<sup>\*</sup> に変更した経緯について、以下のように説明している。

抗ジフテリア毒素抗体価の測定には国立感染症研究所から交付される試験毒素を用いる。20■■年、交付される試験毒素が 試験毒素A<sup>\*</sup> から 試験毒素B<sup>\*</sup> に更新されたため、本剤の臨床試験(J01試験)開始前に、成人血清を検体として両試験毒素を用いた検討を行い、本剤の臨床開発において 試験毒素B<sup>\*</sup> の試験毒素を用いて抗ジフテリア毒素抗体を測定することは可能と判断した。

その後、J01試験コホート1において 試験毒素B<sup>\*</sup> を用いて測定した抗ジフテリア毒素抗体の抗体保有率が、過去のテトラビックの第Ⅲ相試験成績(テトラビック皮下注シリンジ 審査報告書(平成24年7月12

日付け)よりも低い傾向を示した。原因究明のため、J01 試験コホート1の血清を用いて、テトラビックの臨床試験で用いた 試験毒素A<sup>\*</sup>を用いて再測定した結果、試験毒素B<sup>\*</sup>を用いて測定した抗ジフテリア毒素抗体の抗体保有率は、試験毒素A<sup>\*</sup>を用いて測定した場合よりも低いことが判明し、試験毒素のロットの違いが、抗ジフテリア毒素抗体価に影響を及ぼしたと考えた。

初期の免疫応答では毒素(抗原)との結合力が低い抗体(抗毒素)ができやすく、このような抗体と毒素の複合体は毒素濃度が低い条件では解離しやすく、毒素の中和に多くの抗体が必要となる。そのため、毒素濃度が低い測定条件下では、毒素濃度が高い測定条件下に比べて抗体価が低い値になるとされている(メディヤ・サークル 1966; 81: 241-68)。J01 試験の血清検体を用いた検討でも、乳幼児における初回免疫後の血清はジフテリア毒素への結合力が低く、追加免疫後の血清は結合力が高いことが確認され、また、毒素濃度が低い条件下では、結合力が低い初回免疫後の血清は追加免疫後の血清よりも、毒素中和のためにより多くの抗体が必要であることが示唆された。

また、抗ジフテリア毒素抗体測定における中和反応液中の [ ] 含量は、試験毒素A<sup>\*</sup>( [ ] μg/mL)と試験毒素B<sup>\*</sup>( [ ] μg/mL)では約 [ ] 倍の差があり、抗ジフテリア毒素抗体測定に試験毒素B<sup>\*</sup>を用いた場合、試験毒素A<sup>\*</sup>を用いた場合よりも、中和反応液中の [ ] ( [ ] 及び [ ] を [ ] の [ ] ) が少ないことが示唆された。

以上より、試験毒素B<sup>\*</sup>の試験毒素は試験毒素A<sup>\*</sup>の試験毒素よりも中和反応における毒素濃度が低くなり、結合力が低い乳幼児における初回免疫後血清の抗ジフテリア毒素抗体価が低く見積もられたと考えた。テトラビックを比較対照とする本剤の臨床試験では、テトラビックの臨床試験との再現性が確認された試験毒素A<sup>\*</sup>

を用いて抗ジフテリア毒素抗体価を測定することが妥当と判断し、本剤の免疫原性は試験毒素A<sup>\*</sup>の測定結果を用いて評価することとした。

機構は申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験3試験が提出された(表6)。

表6 臨床試験一覧

実施国	試験名相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	J01 試験Ⅲ	2カ月以上43カ月未満の健康小児	コホート1: 30例 コホート2: 340例	コホート1: 本剤(0.5mL中にHib-CRM <sub>197</sub> 結合体を5又は10μg含む)0.5mLを、初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として初回免疫終了6~13カ月後に1回、計4回皮下接種 コホート2: 本剤 <sup>a)</sup> 0.5mL又は対照薬(アクトヒブ及びテトラビック各0.5mL)を3~8週間隔で3回皮下接種。	免疫原性 安全性
	J02 試験Ⅲ	2カ月以上43カ月未満の健康小児	33例	本剤 <sup>a)</sup> 0.5mLを、初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として初回免疫終了6~13カ月後に1回、計4回筋肉内接種。	免疫原性 安全性
	J03 試験Ⅲ	2カ月以上43カ月未満の健康小児	267例	本剤 <sup>a)</sup> 0.5mL又は対照薬(アクトヒブ及びテトラビック各0.5mL)を、初回免疫として3~8週間隔で3回、追加免疫として初回免疫終了6~13カ月後に1回、計4回皮下接種。	免疫原性 安全性

a) 0.5 mL 中に Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 μg 含む

各試験の免疫原性評価において、各抗原に対する抗体保有の基準（発症防御レベル）として、表7に示す値が用いられた。主要評価においては、抗PRP抗体は1 $\mu$ g/mL以上が抗体保有の基準として採用された。

表7 各抗原に対する抗体保有の基準（発症防御レベル）

測定項目		抗体保有の基準 (発症防御レベル)
Hibによる感染症	抗PRP抗体価	発症防御：0.15 $\mu$ g/mL以上
		長期発症防御：1 $\mu$ g/mL以上
百日せき	抗PT抗体価	10 EU/mL以上
	抗FHA抗体価	10 EU/mL以上
ジフテリア	抗ジフテリア毒素抗体価	0.1 IU/mL以上
破傷風	抗破傷風毒素抗体価	0.01 IU/mL以上
ポリオ	抗弱毒株ポリオウイルス抗体価 (1型、2型及び3型) (Sabin株)	8倍以上

各試験の安全性は以下のとおり収集された。有害事象は、以下に記載する「特定有害事象」、治験薬接種後30分以内に発現した「即時反応」（特定有害事象の報告症例と重複あり）、特定有害事象又は即時反応以外の「その他の有害事象」に分類・集計された。また、有害事象と治験薬との因果関係は「合理的な可能性」の有無で評価され、「合理的な可能性あり」と評価された有害事象を副反応とされた。なお、注射部位の特定有害事象は全て「合理的な可能性あり」とみなすこととされた。重症度は「軽度」、「中等度」又は「高度」で評価された。

#### <J01試験コホート1、J02試験及びJ03試験>

- 治験薬各回接種後14日目までの特定有害事象（治験薬注射部位の反応（紅斑、腫脹、硬結、疼痛）及び全身性の反応（発熱（腋窩体温37.5 $^{\circ}$ C以上）、ワクチン接種後の易刺激性、泣き、食欲減退、不眠症、過眠症））
- 治験薬1回目接種から3回目接種後4～6週まで及び治験薬4回目接種から4回目接種後4～6週までの全ての有害事象
- 治験薬1回目接種から4回目接種後4～6週までの重篤な有害事象

#### <J01試験コホート2>

- 治験薬各回接種後14日目までの特定有害事象（治験薬注射部位の反応（紅斑、腫脹、硬結、疼痛）及び全身性の反応（発熱（腋窩体温37.5 $^{\circ}$ C以上）、ワクチン接種後の易刺激性、泣き、食欲減退、不眠症、過眠症））
- 治験薬1回目接種から3回目接種後4～6週までの全ての有害事象及び重篤な有害事象

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：J01試験、実施期間2016年11月～2018年11月）

2カ月以上43カ月未満（治験薬1回目接種時）<sup>2)</sup>の健康小児を対象に、本剤を皮下接種したときの安全性及び免疫原性を検討することを目的とした探索的試験が国内24施設で実施された。

試験計画当初は、コホート1の結果からHibの用量を選択し、コホート2において、本剤に含まれる各抗原に対する抗体の抗体保有率に基づき、対照群に対する本剤群の非劣性を検証する計画であった（治験実施計画書 第1版、作成日：2016年11月15日）。しかしながら、コホート1において抗ジフテリア

<sup>2)</sup> 推奨月齢は2カ月以上7カ月未満の健康小児とされた。

毒素抗体の抗体保有率が過去のテトラビックの臨床試験の結果と比較して低い値であったことから（6.R.1 参照）、本剤の開発を進める上で、まずは当該事象の原因を明らかにすることが重要と申請者は考え、コホート2は本剤の初回免疫における免疫原性及び安全性を探索的に検討する計画に変更された（治験実施計画書 第2版、改訂日：20██年██月██日）。

#### <コホート1>

無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された（目標例数30例（各群15例））。

用法・用量は、本剤（0.5 mL中にHib-CRM<sub>197</sub>結合体を5又は10 µg含む）を1回0.5 mL、初回免疫として3～8週間隔で3回、追加免疫として3回目接種から6～13カ月後に1回、計4回皮下接種することとされた。

無作為化された30例（本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体5 µg）群及び本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群各15例）全例に1回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。初回免疫4週後にいずれの抗体価の結果も得られなかった被験者はおらず、全例がFASとされ、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とされた初回免疫（3回目接種）4週後の各抗原に対する抗体保有率について、抗ジフテリア毒素抗体（<sup>試験毒素B</sup>を用いて測定）の抗体保有率〔両側95%CI〕は本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体5 µg）群80.0〔51.9, 95.7〕%（12/15例）、本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群86.7〔59.5, 98.3〕%（13/15例）であり、抗ジフテリア毒素抗体以外の各抗原に対する抗体保有率〔両側95%CI〕は本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体5 µg）群及び本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群の全てで100〔78.2, 100〕%（15/15例）であった。なお、事後的に測定された<sup>試験毒素A</sup>を用いた抗ジフテリア毒素抗体の抗体保有率〔両側95%CI〕は100〔78.2, 100〕%（15/15例）であった（経緯は6.R.1参照）。

安全性について、有害事象及び副反応の発現割合は、コホート1の本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体5 µg）群100%（15/15例）及び80.0%（12/15例）、本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群100%（15/15例）及び100%（15/15例）であった。有害事象のうち、特定有害事象、即時反応及びその他の有害事象の発現割合は本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体5 µg）群80.0%（12/15例）、13.3%（2/15例）及び100%（15/15例）、本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群100%（15/15例）、33.3%（5/15例）及び86.7%（13/15例）であった。

重篤な有害事象は本剤（Hib-CRM<sub>197</sub>結合体10 µg）群1例（アナフィラキシー反応）に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### <コホート2>

無作為化評価者盲検<sup>3)</sup>実薬対照並行群間比較試験として実施された（目標例数340例：本剤群170例及び対照群170例）。

用法・用量は、本剤群は、本剤（0.5 mL中にHib-CRM<sub>197</sub>結合体を10 µg含む）を1回0.5 mL、対照群はアクトヒブ及びテトラビックを1回各0.5 mLを、初回免疫として3～8週間隔で3回皮下接種することとされた。対照群はアクトヒブとテトラビックをそれぞれ同側上腕伸側の上部と下部に同時接種することとされた。

<sup>3)</sup> 治験薬接種者、一部の治験コーディネーターが非盲検とされた。



無作為化された 340 例（本剤群 171 例及び対照群 169 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。初回免疫 4 週後にいずれの抗体価の結果も得られなかった 5 例を除く 335 例（本剤群 170 例及び対照群 165 例）が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性の主要評価項目とされた初回免疫（3 回目接種）4 週後の各抗原に対する抗体保有率は表 8 のとおりであった。なお、事後的に測定された試験毒素<sup>A</sup>を用いた抗ジフテリア毒素抗体の抗体保有率は本剤群 97.6%（166/170 例）及び対照群 98.8%（161/163 例）であった。

表 8 初回免疫 4 週後における各抗原に対する抗体保有率（J01 試験コホート 2：FAS）

抗原		本剤群 N=170		対照群 N=165		抗体保有率の差 (本剤群-対照群) [両側 95%CI <sup>b</sup> ]
		n2/n1	抗体保有率 (%) [両側 95%CI <sup>a</sup> ]	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側 95%CI <sup>a</sup> ]	
PRP	抗体価 1 µg/mL 以上	170/170	100 [97.9, 100]	154/165	93.3 [88.4, 96.6]	6.7 [ 2.8, 10.5]
ジフテリア毒素	試験毒素 <sup>B</sup> *	151/170	88.8 [83.1, 93.1]	141/164	86.0 [79.7, 90.9]	2.8 [-4.3, 10.0]
PT		169/170	99.4 [96.8, 100]	164/164	100 [97.8, 100]	-0.6 [-1.8, 0.6]
FHA		166/170	97.6 [94.1, 99.4]	163/164	99.4 [96.6, 100]	-1.7 [-4.3, 0.9]
破傷風毒素		170/170	100 [97.9, 100]	164/164	100 [97.8, 100]	0.0 [-]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	170/170	100 [97.9, 100]	160/160	100 [97.7, 100]	0.0 [-]
	2 型	170/170	100 [97.9, 100]	161/161	100 [97.7, 100]	0.0 [-]
	3 型	170/170	100 [97.9, 100]	161/161	100 [97.7, 100]	0.0 [-]

N：解析対象例数、n1：抗体価の結果が得られた例数、n2：抗体保有者数

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) Farrington manning 法により算出

安全性について、有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 95.3%（163/171 例）及び 87.7%（150/171 例）、対照群 96.4%（163/169 例）及び 88.8%（150/169 例）であった。

特定有害事象及びその副反応の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 特定有害事象及びその副反応（J01 試験コホート 2：安全性解析対象集団）

	特定有害事象				副反応 <sup>a)</sup>				
	本剤群 N=171		対照群 N=169		本剤群 N=171		対照群 N=169		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 回以上特定有害事象を認めた被験者	152	88.9	154	91.1	150	87.7	150	88.8	
注射部位の反応	注射部位紅斑	132	77.2	121	71.6	132	77.2	121	71.6
	注射部位腫脹	60	35.1	54	32.0	60	35.1	54	32.0
	注射部位硬結	91	53.2	66	39.1	91	53.2	66	39.1
	注射部位疼痛	19	11.1	12	7.1	19	11.1	12	7.1
全身性の反応	発熱	114	66.7	104	61.5	101	59.1	88	52.1
	ワクチン接種後の易刺激性	27	15.8	17	10.1	27	15.8	17	10.1
	泣き	45	26.3	41	24.3	43	25.1	39	23.1
	食欲減退	19	11.1	19	11.2	19	11.1	17	10.1
	不眠症	28	16.4	23	13.6	26	15.2	20	11.8
	過眠症	52	30.4	35	20.7	51	29.8	34	20.1

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 19.0

a) 注射部位の特定有害事象は全て「合理的な可能性あり」とみなすこととされた。

即時反応は本剤群 30.4%（52/171 例）及び対照群 31.4%（53/169 例）に認められ、いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、注射部位紅斑（本剤群 30.4%（52/171 例）及び対照群 30.8%（52/169 例））及び注射部位腫脹（本剤群 2.9%（5/171 例）及び対照群 5.3%（9/169 例））であった。

その他の有害事象及びその副反応の発現状況（事象毎はいずれかの群で発現割合が 5%以上）は表 10 のとおりであった。

表 10 その他の有害事象及びその副反応の発現状況（発現割合 5%以上の事象）（J01 試験コホート 2：安全性解析対象集団）

	その他の有害事象				副反応			
	本剤群 N=171		対照群 N=169		本剤群 N=171		対照群 N=169	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	125	73.1	107	63.3	8	4.7	4	2.4
鼻咽頭炎	39	22.8	31	18.3	1	0.6	1	0.6
注射部位紅斑	24	14.0	14	8.3	0	—	0	—
RS ウイルス感染	17	9.9	8	4.7	0	—	0	—
注射部位硬結	15	8.8	8	4.7	2	1.2	1	0.6
汗疹	9	5.3	10	5.9	0	—	0	—
乳児湿疹	9	5.3	8	4.7	0	—	0	—
湿疹	15	8.8	5	3.0	0	—	0	—
上気道感染	8	4.7	11	6.5	0	—	0	—
気管支炎	11	6.4	7	4.1	0	—	0	—
おむつ皮膚炎	13	7.6	12	7.1	0	—	0	—

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 19.0

重篤な有害事象は、本剤群 8 例（RS ウイルス感染 3 例、尿路感染 2 例、RS ウイルス細気管支炎、細菌性気管支炎、RS ウイルス気管支炎及び川崎病各 1 例、重複含む）及び対照群 5 例（RS ウイルス細気管支炎 2 例、手足口病、アデノウイルス感染及び乳児血管腫各 1 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、転帰は回復又は軽快であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：J02 試験、実施期間 2017 年 6 月～2018 年 8 月）

2 カ月以上 43 カ月未満（治験薬 1 回目接種時）<sup>2)</sup> の健康小児（目標例数 30 例）を対象に、本剤を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全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 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤（0.5 mL 中に Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 µg 含む）を 1 回 0.5 mL、初回免疫として 3～8 週間隔で 3 回、追加免疫として 3 回目接種から 6～13 カ月後に 1 回、計 4 回筋肉内接種することとされた。

組み入れられた 33 例全例に治験薬が 4 回接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。初回免疫 4 週後にいずれの抗体価の結果も得られなかった被験者はおらず、全例が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性の主要評価項目は、初回免疫（3 回目接種）4 週後の各抗原に対する抗体保有率とされ、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 初回免疫 4 週後における各抗原に対する抗体保有率（J02 試験：FAS）

抗原		本剤（N=33）	
		n2/n1	抗体保有率（%） [両側 95%CI <sup>a)</sup> ]
PRP	抗体価 1 µg/mL 以上	32/33	97.0 [84.2, 99.9]
ジフテリア毒素	試験毒素B*	27/33	81.8 [64.5, 93.0]
	試験毒素A*	31/33	93.9 [79.8, 99.3]
PT		33/33	100 [89.4, 100]
FHA		32/33	97.0 [84.2, 99.9]
破傷風毒素		33/33	100 [89.4, 100]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	33/33	100 [89.4, 100]
	2 型	33/33	100 [89.4, 100]
	3 型	33/33	100 [89.4, 100]

N：解析対象例数、n1：抗体価の結果が得られた例数、n2：抗体保有者数

a) Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、有害事象及び副反応の発現割合は、100% (33/33 例) 及び 93.9% (31/33 例) であった。特定有害事象及びその副反応の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12 特定有害事象及びその副反応 (J02 試験：安全性解析対象集団)

	本剤 (N=33)				
	特定有害事象		副反応 <sup>a)</sup>		
	n	%	n	%	
1 回以上特定有害事象を認めた被験者	31	93.9	31	93.9	
注射部位の反応	注射部位紅斑	16	48.5	16	48.5
	注射部位腫脹	3	9.1	3	9.1
	注射部位硬結	4	12.1	4	12.1
	注射部位疼痛	1	3.0	1	3.0
全身性の反応	発熱	25	75.8	24	72.7
	ワクチン接種後の易刺激性	4	12.1	4	12.1
	泣き	11	33.3	8	24.2
	食欲減退	5	15.2	3	9.1
	不眠症	7	21.2	5	15.2
	過眠症	10	30.3	10	30.3

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 20.0

a) 注射部位の特定有害事象は全て「合理的な可能性あり」とみなすこととされた。

即時反応は 36.4% (12/33 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、注射部位紅斑 36.4% (12/33 例) であった。

その他の有害事象は 97.0% (32/33 例) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、注射部位紅斑 36.4% (12/33 例)、上気道の炎症 33.3% (11/33 例)、気管支炎 18.2% (6/33 例)、結膜炎、胃腸炎及び喘息各 15.2% (各 5/33 例)、鼻炎、接触皮膚炎、乳児湿疹、注射部位腫脹及び節足動物刺傷各 9.1% (各 3/33 例)、細気管支炎、突発性発疹、手足口病、中耳炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染、便秘おむつ皮膚炎、皮脂欠乏症及び注射部位硬結各 6.1% (各 2/33 例) であった。その他の有害事象のうち副反応は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 例 (細気管支炎、気管支炎及び突発性発疹各 1 例、重複含む) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2：J03 試験、実施期間 2019 年 4 月～2020 年 5 月)

2 カ月以上 43 カ月未満 (治験薬 1 回目接種時)<sup>2)</sup> の健康小児 (目標例数 260 例：本剤群 130 例及び対照群 130 例<sup>4)</sup>) を対象に、本剤を皮下接種したときの免疫原性及び安全性の検討を目的とした無作為化評価者盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 (0.5 mL 中に Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 µg 含む) を 1 回 0.5 mL、対照群はアクトヒブ及びテトラビックを 1 回各 0.5 mL を、初回免疫として 3～8 週間隔で 3 回、追加免疫として 3 回目接種から 6～13 カ月後に 1 回、計 4 回皮下接種することとされた。対照群はアクトヒブとテトラビックをそれぞれ同側上腕伸側の上部と下部に同時接種することとされた。

<sup>4)</sup> 主要目的は、本剤初回免疫後の PRP、百日せき菌、ジフテリア毒素、破傷風毒素及び弱毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率の全てについて、対照薬に対する非劣性を検証することと設定された。

各抗体保有率の期待値は、J01 試験のコホート 2 の結果 (7.1.1 参照) に基づき、抗 PRP 抗体 98.0%、抗 PT 抗体 99.0%、抗 FHA 抗体 97.0%、抗ジフテリア毒素抗体 97.0%、抗破傷風毒素抗体及び抗弱毒株ポリオウイルス (1 型、2 型及び 3 型) 抗体各 99.0% と見積もられた。非劣性マージン 10%、有意水準を片側 2.5% とし、Farrington-Manning 法による非劣性検定を実施するにあたり、各群 119 例と設定した場合の検出力は、抗 PRP 抗体 98.8%、抗 PT 抗体 100%、抗 FHA 抗体 95.7%、抗ジフテリア毒素抗体 95.7%、抗破傷風毒素抗体及び抗弱毒株ポリオウイルス (1 型、2 型及び 3 型) 抗体各 100% となり、これら全ての同時検出力は 90.3% となる。脱落例を考慮し、各群 130 例、合計 260 例と設定された。

無作為化された 267 例（本剤群 133 例及び対照群 134 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。初回免疫 4 週後にいずれの抗体価の結果も得られなかった対照群の 1 例を除く 266 例（本剤群 133 例及び対照群 133 例）が FAS とされ、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は、初回免疫（3 回目接種）4 週後の各抗原に対する抗体保有率とされた。結果は表 13 のとおりであり、PRP、ジフテリア毒素及び破傷風毒素に対する抗体保有率について、本剤群と対照群の差の両側 95%CI の下限値は事前に規定された非劣性マージン（-10%）を上回った。また、PT、FHA 及び弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）に対する抗体保有率は両群とも 100%であった。いずれの抗体保有率の結果においても事前に規定された非劣性の成功基準が達成され、本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。

表 13 初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率（J03 試験：FAS）

抗原	本剤群 N=133		対照群 N=133		抗体保有率の差 (本剤群－対照群) [両側 95%CI <sup>b)</sup> ]	
	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側 95%CI <sup>a)</sup> ]	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側 95%CI <sup>a)</sup> ]		
PRP	133/133	100 [97.3, 100]	118/133	88.7 [82.1, 93.5]	11.3 [4.1, 18.5]	
ジフテリア毒素	132/133	99.2 [95.9, 100]	131/133	98.5 [94.7, 99.8]	0.8 [-4.7, 6.2]	
PT	133/133	100 [97.3, 100]	133/133	100 [97.3, 100]	0.0 [-]	
FHA	133/133	100 [97.3, 100]	133/133	100 [97.3, 100]	0.0 [-]	
破傷風毒素	133/133	100 [97.3, 100]	132/133	99.2 [95.9, 100]	0.8 [-4.5, 6.0]	
弱毒株ポリオウイルス	1 型	131/131	100 [97.2, 100]	132/132	100 [97.2, 100]	0.0 [-]
	2 型	131/131	100 [97.2, 100]	132/132	100 [97.2, 100]	0.0 [-]
	3 型	131/131	100 [97.2, 100]	132/132	100 [97.2, 100]	0.0 [-]

N：解析対象例数、n1：抗体価の結果が得られた例数、n2：抗体保有者数

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) Farrington Manning 法により算出。なお、抗体保有率が本剤群と対照群のいずれも 100%であった場合、CI は算出せず非劣性が示されたと判断することとされた。

安全性について、有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 99.2%（132/133 例）及び 91.7%（122/133 例）、対照群 98.5%（132/134 例）及び 91.0%（122/134 例）であった。

特定有害事象及びその副反応の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 特定有害事象及びその副反応（J03 試験：安全性解析対象集団）

	特定有害事象				副反応 <sup>a)</sup>				
	本剤群 N=133		対照群 N=134		本剤群 N=133		対照群 N=134		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 回以上特定有害事象を認めた被験者	123	92.5	129	96.3	121	91.0	122	91.0	
注射部位の反応	注射部位紅斑	105	78.9	106	79.1	105	78.9	106	79.1
	注射部位腫脹	40	30.1	43	32.1	40	30.1	43	32.1
	注射部位硬結	62	46.6	70	52.2	62	46.6	70	52.2
	注射部位疼痛	18	13.5	24	17.9	18	13.5	24	17.9
全身性の反応	発熱	91	68.4	88	65.7	77	57.9	74	55.2
	ワクチン接種後の易刺激性	40	30.1	46	34.3	36	27.1	45	33.6
	泣き	37	27.8	38	28.4	31	23.3	34	25.4
	食欲減退	21	15.8	23	17.2	18	13.5	23	17.2
	不眠症	24	18.0	28	20.9	18	13.5	25	18.7
	過眠症	36	27.1	31	23.1	32	24.1	31	23.1

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA/J Version 21.1

a) 注射部位の特定有害事象は全て「合理的な可能性あり」とみなすこととされた。

即時反応は本剤群 37.6% (50/133 例) 及び対照群 35.1% (47/134 例) に認められ、いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、注射部位紅斑(本剤群 37.6% (50/133 例) 及び対照群 34.3% (46/134 例))、注射部位腫脹(本剤群 5.3% (7/133 例) 及び対照群 3.0% (4/134 例)) であった。

その他の有害事象及びその副反応の発現状況(事象毎はいずれかの群で発現割合 5%以上) は表 15 のとおりであった。

表 15 その他の有害事象及びその副反応の発現状況 (J03 試験: 安全性解析対象集団)

	その他の有害事象				副反応			
	本剤群 N=133		対照群 N=134		本剤群 N=133		対照群 N=134	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	107	80.5	114	85.1	6	4.5	5	3.7
上咽頭炎	39	29.3	38	28.4	2	1.5	2	1.5
上気道感染	23	17.3	21	15.7	0	—	0	—
気管支炎	19	14.3	18	13.4	0	—	0	—
乳児湿疹	14	10.5	7	5.2	0	—	0	—
上気道の炎症	13	9.8	17	12.7	1	0.8	0	—
湿疹	13	9.8	17	12.7	0	—	1	0.7
胃腸炎	8	6.0	8	6.0	0	—	0	—
中耳炎	8	6.0	7	5.2	0	—	0	—
咽頭炎	7	5.3	7	5.2	0	—	0	—
結膜炎	7	5.3	6	4.5	0	—	0	—
おむつ皮膚炎	5	3.8	11	8.2	0	—	0	—

N: 解析対象例数、n: 発現例数、MedDRA/J Version 21.1

重篤な有害事象は、本剤群 9 例(川崎病 3 例、アデノウイルス感染、細菌性腸炎、RS ウイルス細気管支炎、尿路感染、熱性痙攣、喘息及び頭蓋骨陥没骨折各 1 例、重複含む) 及び対照群 11 例(RS ウイルス感染 3 例、熱性痙攣 2 例、アデノウイルス感染、ノロウイルス性胃腸炎、手足口病、インフルエンザ、急性腎盂腎炎、上気道感染、喘息及び先天性胆管拡張症各 1 例、重複含む) に認められた。重篤な有害事象のうち、本剤群の川崎病の 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。その他の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群の川崎病 2 例(重篤な有害事象の報告と同一症例) に認められた。

死亡例は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 有効性の評価方法について

申請者は、本剤の有効性の評価方法について、以下のように説明している。

本剤は、既承認のテトラビックの有効成分と同一及び同量の抗原に、新有効成分である Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を混合した 5 種混合ワクチンである。

本剤の有効性は「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について」(平成 22 年 5 月 27 日薬食審査発 0527 第 5 号) に準じて、各抗原に対する抗体価を代替指標として免疫学的エンドポイントに基づき評価することとした。本剤の臨床試験では、新有効成分である Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体については、長期の発症予防に必要とされる 1 µg/mL 以上(Wkly Epidemiol Rec 2006; 81: 445-52、J Infect Dis 1983; 147: 1100) の抗 PRP 抗体保有率を主要評価項目とし、初回免疫の感染予防に必要とされる 0.15 µg/mL 以上の

抗 PRP 抗体保有率等については副次評価項目とした。また、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を混合したことによる DPT-IPV 抗原の有効性への影響を確認するため、各感染症に対する発症防御が期待される抗体価として報告されており（百日せき：小児科診療 1990; 53: 2275-81、ジフテリア及び破傷風：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 20 年度（2008 年度）感染症流行予測調査報告書 平成 23 年 4 月、p201-16 及び p217-32、ポリオ：Bull World Health Organ 1996; 74: 253-68）、テトラビックの臨床試験でも用いた基準（テトラビック皮下注シリンジ 審査報告書 平成 24 年 7 月 12 日付け）と同一の基準を用いて、各抗原に対する抗体保有率を主要評価項目とした（7 項、表 7 参照）。

実薬対照比較試験である J01 試験及び J03 試験では、対照群として国内で承認されている DPT-IPV（テトラビック）及び Hib ワクチン（アクトヒブ）の同時接種を設定し、J03 試験においては、各抗原に対する抗体保有率について、対照群に対する本剤群の非劣性を検証することとした。

機構は、主要評価項目として各抗原に対する抗体保有率を設定し、免疫原性の評価結果に基づき本剤の有効性を説明する申請者の方針は受け入れ可能と考える。

#### 7.R.1.2 Hib、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する有効性について

本剤の Hib、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する有効性について、申請者は、以下のよう<sup>試験番号\*</sup>に説明している。なお、本項で記載する抗ジフテリア毒素抗体の結果は、6.R.1 項に記載のとおり、<sup>試験番号\*</sup>を用いた測定結果を示す。

##### ① 皮下接種時の免疫原性

本剤皮下接種時の免疫原性について、J03 試験の主要評価項目である各抗原に対する抗体保有率の結果は、全ての抗体について事前に規定された非劣性の成功基準が達成され、本剤の対照薬に対する非劣性が示された（7.1.3 参照）。

また、副次評価項目で評価した、初回免疫後の抗 PRP 抗体について 0.15 µg/mL 以上の抗体保有率は本剤群及び対照群いずれも 100%、並びに追加免疫後の抗 PRP 抗体について 1 µg/mL 以上及び 0.15 µg/mL 以上の抗体保有率、並びに抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体、抗ジフテリア毒素抗体、抗破傷風毒素抗体、抗弱毒株ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）抗体の抗体保有率は、本剤群は全て 100%、対照群は抗 PRP 抗体（1 µg/mL 以上）で 98.5%、抗破傷風毒素抗体で 99.2%であり、それ以外は 100%であった。

また、初回免疫又は追加免疫前後の各抗原に対する抗体の GMT の結果は表 16 のとおりであった。

表 16 初回免疫又は追加免疫前後の各抗原に対する抗体価 (J03 試験: FAS)

抗原		本剤群 N=133、対照群 N=133							
		初回免疫前		初回免疫後		追加免疫前		追加免疫後	
		n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
PRP ( $\mu\text{g/mL}$ )	本剤群	133	0.239 [0.203, 0.281]	133	23.688 [20.208, 27.768]	132	2.737 [2.383, 3.144]	132	56.545 [47.963, 66.661]
	対照群	133	0.272 [0.221, 0.335]	133	6.698 [5.357, 8.374]	132	1.474 [1.229, 1.768]	132	34.246 [28.835, 40.672]
PT (EU/mL)	本剤群	133	2.11 [1.72, 2.59]	133	155.30 [141.53, 170.41]	131	50.02 [44.47, 56.26]	132	209.05 [189.40, 230.74]
	対照群	132	1.89 [1.59, 2.24]	133	200.24 [183.42, 218.61]	132	71.85 [64.07, 80.57]	132	279.62 [254.28, 307.49]
FHA (EU/mL)	本剤群	133	8.68 [7.50, 10.06]	133	56.48 [51.07, 62.46]	131	39.08 [33.76, 45.23]	132	144.73 [128.04, 163.59]
	対照群	132	7.20 [6.14, 8.45]	133	85.24 [76.96, 94.40]	132	54.58 [47.82, 62.29]	132	221.34 [194.79, 251.51]
ジフテリア毒素 (IU/mL)	本剤群	133	0.018 [0.014, 0.023]	133	1.841 [1.533, 2.211]	131	0.777 [0.642, 0.940]	132	9.766 [8.758, 10.890]
	対照群	133	0.020 [0.016, 0.026]	133	1.283 [1.050, 1.567]	132	0.567 [0.464, 0.693]	132	8.961 [8.035, 9.994]
破傷風毒素 (U/mL)	本剤群	133	0.041 [0.033, 0.052]	133	0.473 [0.408, 0.548]	130	0.179 [0.149, 0.215]	131	1.904 [1.595, 2.272]
	対照群	132	0.049 [0.038, 0.064]	133	0.158 [0.124, 0.203]	132	0.061 [0.046, 0.081]	132	0.598 [0.457, 0.783]
弱毒株ポリオ ウイルス 1 型 (倍)	本剤群	133	22.28 [16.47, 30.12]	131	684.95 [539.57, 869.49]	130	249.27 [191.37, 324.67]	131	2524.05 [2110.26, 3018.98]
	対照群	130	27.71 [21.06, 36.46]	132	663.98 [512.66, 859.96]	132	250.68 [189.70, 331.25]	132	2662.91 [2254.04, 3145.95]
弱毒株ポリオ ウイルス 2 型 (倍)	本剤群	133	16.47 [12.96, 20.92]	131	2026.44 [1733.39, 2369.04]	130	807.71 [690.42, 944.93]	131	8821.88 [7678.48, 10135.54]
	対照群	130	14.31 [11.61, 17.63]	132	1767.97 [1498.47, 2085.94]	132	618.54 [530.62, 721.03]	132	7512.10 [6425.09, 8783.01]
弱毒株ポリオ ウイルス 3 型 (倍)	本剤群	133	3.91 [3.36, 4.54]	131	1729.00 [1487.12, 2010.23]	130	383.91 [311.04, 473.85]	131	6439.23 [5472.88, 7576.21]
	対照群	130	3.78 [3.36, 4.25]	132	2075.06 [1777.90, 2421.90]	132	406.37 [336.46, 490.82]	132	7355.96 [6324.16, 8556.09]

N: 解析対象例数、n: 抗体価の結果が得られた例数

各抗原に対する抗体価は、初回免疫と追加免疫のいずれでも治験薬接種前よりも接種後に上昇が認められ、追加免疫後の抗体価は初回免疫後よりも、本剤群と対照群のいずれでも高かった。初回免疫後及び追加免疫後の抗 PRP 抗体価及び抗破傷風毒素抗体価は、対照群よりも本剤群で高く、抗 PT 抗体価及び抗 FHA 抗体価は、対照群よりも本剤群で低かった。本剤群の百日せき抗体価が対照群より低かった要因は明らかではないが、抗 PT 抗体及び抗 FHA 抗体のいずれも本剤初回免疫後の抗体保有率は 100% であり、追加免疫後に更なる抗体上昇が確認されている。これらのことから、本剤皮下接種により、百日せきを含む各疾患に対して発症予防効果が期待できると考える。

## ② 筋肉内接種時の免疫原性

本剤筋肉内接種時の免疫原性について、J02 試験の主要評価項目である本剤に含まれる各抗原に対する抗体保有率の結果は表 11 (7.1.2 参照) のとおりであり、副次評価項目で評価した初回免疫又は追加免疫前後の各抗原に対する抗体の GMT の結果は表 17 のとおりであった。一般的に、筋肉内接種での免疫原性は皮下接種と比較して同程度又はそれ以上とされているが (Vaccine 1999; 17: 2067-72、Vaccine 1999; 18: 468-78)、一部の抗体の GMT は、本剤皮下接種時 (表 16) と比較して、本剤筋肉内接種時で低い傾向が認められた。別試験の結果であり、直接の比較は困難であるが、母体からの移行抗体の影響による初回免疫前の抗体価の影響や試験間のばらつきである可能性が考えられる。しかしながら、本剤筋肉内

接種後のいずれの抗体も抗体保有率は高く、追加免疫後に更なる抗体上昇が確認されていることから、本剤筋肉内接種により、各疾患に対して発症予防効果が期待できると考える。

表 17 初回免疫又は追加免疫前後の各抗原に対する抗体価 (J02 試験: FAS)

抗原	初回免疫前 (N=33)		初回免疫後 (N=33)		追加免疫前 (N=33)		追加免疫後 (N=33)	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
PRP ( $\mu\text{g/mL}$ )	33	0.372 [0.259, 0.534]	33	13.522 [8.628, 21.192]	33	1.615 [1.120, 2.328]	33	28.509 [20.866, 38.952]
PT (EU/mL)	33	2.03 [1.40, 2.93]	33	128.03 [106.09, 154.51]	33	48.46 [37.51, 62.62]	33	173.17 [140.90, 212.84]
FHA (EU/mL)	33	8.21 [5.44, 12.40]	33	53.64 [44.01, 65.40]	33	33.11 [25.99, 42.17]	33	114.19 [89.14, 146.28]
ジフテリア毒素 (IU/mL)	33	0.0184 [0.0112, 0.0302]	33	1.0818 [0.7157, 1.6352]	33	0.5056 [0.3285, 0.7781]	33	9.6485 [7.2551, 12.8316]
破傷風毒素 (U/mL)	33	0.0504 [0.0292, 0.0869]	33	0.3068 [0.2091, 0.4502]	33	0.1192 [0.0661, 0.2150]	33	1.8293 [1.2107, 2.7640]
弱毒株ポリオ ウイルス 1 型 (倍)	33	27.05 [16.33, 44.82]	33	551.06 [348.74, 870.74]	33	173.57 [102.79, 293.08]	33	1642.66 [1162.23, 2321.68]
弱毒株ポリオ ウイルス 2 型 (倍)	33	21.25 [14.24, 31.69]	33	1510.29 [1046.26, 2180.11]	33	658.77 [430.25, 1008.66]	33	8910.01 [6877.46, 11543.27]
弱毒株ポリオ ウイルス 3 型 (倍)	33	3.64 [2.91, 4.54]	33	1290.16 [937.99, 1774.55]	33	242.90 [149.86, 393.71]	33	5000.58 [3839.01, 6513.60]

N: 解析対象例数、n: 抗体価の結果が得られた例数

### ③ 他のワクチンとの同時接種による免疫原性への影響について

本剤の臨床試験では、治験薬以外のワクチン接種について、生ワクチンは治験薬接種 27 日前から、不活化ワクチンは治験薬接種 6 日前から、いずれも治験薬接種 14 日後までは禁止することとしたが、ロタウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチン及び B 型肝炎ワクチンについては、治験薬との同時接種は可能とした。J03 試験では、全ての被験者で本剤接種時の 1 回以上でこれらのワクチンと同時接種されていた。同時接種の回数が最大回数の集団と 1 回以上最大回数未満の集団の各抗原に対する抗体価の結果は表 18 のとおりであった。1 回以上最大回数未満の集団よりも最大回数の集団で抗 PT 抗体が低かったものの、いずれの抗体でも発症防御レベルの基準を大きく上回り、他のワクチンとの同時接種した場合でも各疾患に対して発症予防効果が期待できると考える。



表 18 他のワクチンとの同時接種時の各抗原に対する抗体価 (J03 試験、FAS)

同時接種回数	抗原	最大回数 <sup>a)</sup>		1 回以上最大回数未満 <sup>b)</sup>	
		本剤群 N=76、対照群 N=86		本剤群 N=57、対照群 N=47	
		n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
PRP (µg/mL)	本剤群	76	25.641 [21.411, 30.709]	57	21.314 [15.998, 28.396]
	対照群	86	6.115 [4.627, 8.081]	47	7.911 [5.395, 11.602]
PT (EU/mL)	本剤群	76	138.05 [122.35, 155.77]	57	181.69 [158.18, 208.70]
	対照群	86	194.03 [172.69, 218.00]	47	212.13 [186.01, 241.91]
FHA (EU/mL)	本剤群	76	55.29 [48.85, 62.58]	57	58.10 [48.96, 68.95]
	対照群	86	83.36 [73.36, 94.71]	47	88.79 [74.48, 105.85]
ジフテリア毒素 (IU/mL)	本剤群	76	1.661 [1.305, 2.114]	57	2.112 [1.586, 2.813]
	対照群	86	1.171 [0.914, 1.499]	47	1.516 [1.071, 2.148]
破傷風毒素 (IU/mL)	本剤群	76	0.409 [0.341, 0.491]	57	0.574 [0.451, 0.729]
	対照群	86	0.148 [0.110, 0.199]	47	0.180 [0.115, 0.282]
弱毒株ポリオウイルス 1 型 (倍)	本剤群	75	526.39 [385.38, 719.00]	56	974.54 [679.70, 1397.25]
	対照群	85	620.15 [444.41, 865.39]	47	751.27 [493.78, 1143.05]
弱毒株ポリオウイルス 2 型 (倍)	本剤群	75	1919.70 [1608.77, 2290.73]	56	2178.75 [1639.53, 2895.32]
	対照群	85	1739.80 [1389.22, 2178.85]	47	1820.08 [1439.44, 2301.38]
弱毒株ポリオウイルス 3 型 (倍)	本剤群	75	1718.18 [1428.51, 2066.59]	56	1743.60 [1346.72, 2257.45]
	対照群	85	2073.20 [1713.18, 2508.88]	47	2078.43 [1581.34, 2731.77]

N : 解析対象例数、n : 有効な抗体価データが存在する例数

- a) 初回免疫としての治験薬 3 回接種において、肺炎球菌ワクチン 3 回、B 型肝炎ワクチン 3 回及びロタウイルスワクチン 2 回又は 3 回を同時接種した集団 (合計 7 回又は 8 回同時接種)
- b) 初回免疫としての治験薬 3 回接種において、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン又はロタウイルスワクチンを 1 回以上同時接種した集団

以上より、本剤の皮下接種における初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率について、既承認の DPT-IPV 及び Hib ワクチンの同時接種に対する非劣性が示され、本剤の筋肉内接種においても皮下接種と同程度の抗体保有率が確認された。また、本剤の追加免疫により初回免疫後よりも高い免疫原性が確認された。これらの結果から、本剤は乳幼児において、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症に対する有効性が期待できると考える。また、乳幼児期に本剤との同時接種が想定されるロタウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチン及び B 型肝炎ワクチンによる影響について、これらのワクチンと 1 回も同時接種されなかった被験者がいなかったため、十分な考察はできないが、同時接種した場合においても、発症防御レベルの基準を上回る抗体価が確認されており、同時接種による臨床上的懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

J03 試験において、本剤皮下接種により初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率について、既承認の DPT-IPV 及び Hib ワクチンの同時接種に対する非劣性が示されたこと、J02 試験において、本剤筋肉内接種による初回免疫後の抗体保有率は高かったこと、J03 試験及び J02 試験において追加免疫により初回免疫を上回る各抗体価の上昇が認められたことから、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及び Hib による感染症に対する本剤の有効性が期待できるとの申請者の考えは受入れ可能である。また、ロタウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチン及び B 型肝炎ワクチンとの同時接種についても、現時点で得られている結果からは、臨床上的懸念は認められていないとの申請者の説明は受入れ可能である。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明している。

本剤の安全性について、本剤と対照薬との安全性プロファイルの比較は、本剤皮下接種の評価を行った J01 試験（コホート 1 の本剤（Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体 5 μg）群は除く）及び J03 試験の併合解析から評価を行った。また、接種経路別の安全性については、接種回数が異なるデータを含む J01 試験の結果は含めず、J03 試験及び J02 試験の結果から評価を行った。

#### ① 安全性プロファイルについて

臨床試験における安全性の概要は表 19、特定有害事象の発現状況は表 20、即時反応又はその他の有害事象の発現状況（事象毎はいずれかの群で発現割合が 5%以上）は表 21 のとおりであった。

表 19 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	皮下接種 J01 試験+J03 試験併合		皮下接種 J03 試験	筋肉内接種 J02 試験
	本剤群 N=319	対照群 N=303	本剤群 N=133	本剤 N=33
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	310 (97.2)	295 (97.4)	132 (99.2)	33 (100)
特定有害事象	290 (90.9)	283 (93.4)	123 (92.5)	31 (93.9)
即時反応	107 (33.5)	100 (33.0)	50 (37.6)	12 (36.4)
その他の有害事象	245 (76.8)	221 (72.9)	107 (80.5)	32 (97.0)
全ての副反応	287 (90.0)	272 (89.8)	122 (91.7)	31 (93.9)
特定有害事象のうち副反応	286 (89.7)	272 (89.8)	121 (91.0)	31 (93.9)
即時反応のうち副反応	107 (33.5)	98 (32.3)	50 (37.6)	12 (36.4)
その他の有害事象のうち副反応	15 (4.7)	9 (3.0)	6 (4.5)	0 (—)
重篤な有害事象	18 (5.6)	16 (5.3)	9 (6.8)	2 (6.1)
治験薬の接種中止に至った有害事象	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.8)	0 (—)
死亡	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)

N：解析対象例数、n：発現例数

表 20 特定有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	皮下接種 J01 試験+J03 試験併合				皮下接種 J03 試験		筋肉内接種 J02 試験	
	本剤群 N=319		対照群 N=303		本剤群 N=133		本剤 N=33	
	全体 n (%)	高度 n (%)	全体 n (%)	高度 n (%)	全体 n (%)	高度 n (%)	全体 n (%)	高度 n (%)
特定有害事象	290 (90.9)	—	283 (93.4)	—	123 (92.5)	—	31 (93.9)	—
注射部位の反応								
注射部位紅斑	249 (78.1)	5 (1.6)	227 (74.9)	1 (0.3)	105 (78.9)	3 (2.3)	16 (48.5)	0 (—)
注射部位腫脹	109 (34.2)	1 (0.3)	97 (32.0)	0 (—)	40 (30.1)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)
注射部位硬結	166 (52.0)	0 (—)	136 (44.9)	0 (—)	62 (46.6)	0 (—)	4 (12.1)	0 (—)
注射部位疼痛	39 (12.2)	2 (0.6)	36 (11.9)	0 (—)	18 (13.5)	1 (0.8)	1 (3.0)	0 (—)
全身性の反応								
発熱	215 (67.4)	1 (0.3)	192 (63.4)	0 (—)	91 (68.4)	1 (0.8)	25 (75.8)	1 (3.0)
ワクチン接種後の易刺激性	69 (21.6)	1 (0.3)	63 (20.8)	3 (1.0)	40 (30.1)	0 (—)	4 (12.1)	0 (—)
泣き	86 (27.0)	1 (0.3)	79 (26.1)	3 (1.0)	37 (27.8)	0 (—)	11 (33.3)	2 (6.1)
食欲減退	42 (13.2)	1 (0.3)	42 (13.9)	0 (—)	21 (15.8)	1 (0.8)	5 (15.2)	0 (—)
不眠症	56 (17.6)	2 (0.6)	51 (16.8)	0 (—)	24 (18.0)	1 (0.8)	7 (21.2)	0 (—)
過眠症	93 (29.2)	4 (1.3)	66 (21.8)	3 (1.0)	36 (27.1)	2 (1.5)	10 (30.3)	0 (—)

N：解析対象例数、n：発現例数

表 21 即時反応及びその他の有害事象の発現状況（発現割合 5%以上の事象）（安全性解析対象集団）

	皮下接種 J01 試験+J03 試験併合		皮下接種 J03 試験	筋肉内接種 J02 試験
	本剤群 N=319	対照群 N=303	本剤群 N=133	本剤 N=33
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
即時反応	107 (33.5)	100 (33.0)	50 (37.6)	12 (36.4)
注射部位紅斑	105 (32.9)	98 (32.3)	50 (37.6)	12 (36.4)
注射部位腫脹	15 ( 4.7)	13 ( 4.3)	7 ( 5.3)	0 (—)
その他の有害事象	245 (76.8)	221 (72.9)	107 (80.5)	32 (97.0)
上咽頭炎	89 (27.9)	69 (22.8)	39 (29.3)	2 ( 6.1)
上気道感染	33 (10.3)	32 (10.6)	23 (17.3)	2 ( 6.1)
気管支炎	30 ( 9.4)	25 ( 8.3)	19 (14.3)	6 (18.2)
RS ウイルス感染	19 ( 6.0)	13 ( 4.3)	2 ( 1.5)	1 ( 3.0)
結膜炎	11 ( 3.4)	14 ( 4.6)	7 ( 5.3)	5 (15.2)
胃腸炎	13 ( 4.1)	12 ( 4.0)	8 ( 6.0)	5 (15.2)
咽頭炎	10 ( 3.1)	12 ( 4.0)	7 ( 5.3)	0 (—)
中耳炎	10 ( 3.1)	8 ( 2.6)	8 ( 6.0)	2 ( 6.1)
手足口病	8 ( 2.5)	8 ( 2.6)	4 ( 3.0)	2 ( 6.1)
突発性発疹	5 ( 1.6)	5 ( 1.7)	3 ( 2.3)	2 ( 6.1)
鼻炎	4 ( 1.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.8)	3 ( 9.1)
細気管支炎	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 ( 6.1)
上気道の炎症	21 ( 6.6)	23 ( 7.6)	13 ( 9.8)	11 (33.3)
喘息	10 ( 3.1)	6 ( 2.0)	6 ( 4.5)	5 (15.2)
便秘	16 ( 5.0)	6 ( 2.0)	6 ( 4.5)	2 ( 6.1)
湿疹	30 ( 9.4)	22 ( 7.3)	13 ( 9.8)	1 ( 3.0)
おむつ皮膚炎	18 ( 5.6)	23 ( 7.6)	5 ( 3.8)	2 ( 6.1)
乳児湿疹	23 ( 7.2)	15 ( 5.0)	14 (10.5)	3 ( 9.1)
汗疹	13 ( 4.1)	16 ( 5.3)	4 ( 3.0)	0 (—)
注射部位紅斑	32 (10.0)	19 ( 6.3)	4 ( 3.0)	12 (36.4)
注射部位硬結	19 ( 6.0)	14 ( 4.6)	2 ( 1.5)	2 ( 6.1)
注射部位腫脹	10 ( 3.1)	7 ( 2.3)	2 ( 1.5)	3 ( 9.1)
節足動物刺傷	3 ( 0.9)	4 ( 1.3)	2 ( 1.5)	3 ( 9.1)

N：解析対象例数、n：発現例数

皮下接種時の安全性について、J01 試験及び J03 試験の併合解析の結果、有害事象、副反応、重篤な有害事象等の発現状況は本剤群と対照群とで同様であった（表 19）。特定有害事象、即時反応及びその他の有害事象の事象毎の発現状況についても本剤群と対照群とで同様の傾向であり、特定有害事象は、注射部位の反応として注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位腫脹、全身性の反応として発熱の発現割合が高く（表 20）、即時反応は注射部位紅斑、その他の有害事象は上咽頭炎、上気道感染等が多く報告された（表 21）。特定有害事象及び即時反応はほとんどが治験薬との因果関係ありと判断されたが、その他の有害事象はほとんどが治験薬との因果関係は否定された（表 19）。その他の有害事象のうち副反応として 1%以上に報告された事象は対照群の上咽頭炎 1.0%（3/303 例）であった。高度の有害事象について、特定有害事象は表 20 に示すとおりであり、即時反応は本剤群の注射部位紅斑 5 例、その他の有害事象は本剤群の川崎病 4 例、突発性発疹、ウイルス性胃腸炎、RS ウイルス細気管支炎及び尿路感染各 1 例、対照群の上気道感染、RS ウイルス感染、急性腎盂腎炎、熱性痙攣、喘息及び先天性胆管拡張症各 1 例に認められたが、これらの転帰は全て回復であった。

筋肉内接種時の安全性について、J02 試験の結果、特定有害事象は、注射部位紅斑や発熱の発現割合が高く（表 20）、即時反応は注射部位紅斑、その他の有害事象は注射部位紅斑、上気道の炎症、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、喘息等が多く報告された（表 21）。特定有害事象及び即時反応はほとんどが治験薬との因果関係ありと判断されたが、その他の有害事象は全て治験薬との因果関係は否定された（表 19）。高度の有害事象は、特定有害事象の泣き 2 例及び発熱 1 例に認められ、転帰は全て回復であった。

本剤皮下接種時と本剤筋肉内接種時の安全性プロファイルの違いについて、J03 試験と J02 試験の結果から本剤筋肉内接種時よりも本剤皮下接種時で注射部位反応の発現割合が高いことが確認されたが、ワクチンは皮下接種時に比べて筋肉内接種時に局所反応が少ないことは知られており（日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第2版）」（2022年1月））、皮下接種時の注射部位反応の発現割合は、J03 試験の本剤群と対照群で同様であった（表14）。

以上より、本剤の安全性について、皮下接種及び筋肉内接種のいずれの接種経路でも重大な懸念は認められていないと考える。

## ② 接種回別の特定有害事象の発現状況について

接種回別特定有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、J01 試験及び J03 試験の併合解析における本剤群及び対照群、並びに J02 試験のいずれでも、2 又は 3 回目接種後に発現割合が最も高い傾向があったものの、接種回数が増加するにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 22 接種回別の特定有害事象（安全性解析対象集団）

	皮下接種（J01 試験+J03 試験併合）								筋肉内接種（J02 試験）			
	本剤群				対照群				本剤			
接種回数	1 回目 N=319	2 回目 N=318	3 回目 N=318	4 回目 N=147	1 回目 N=303	2 回目 N=301	3 回目 N=301	4 回目 N=132	1 回目 N=33	2 回目 N=33	3 回目 N=33	4 回目 N=33
注射部位の反応												
注射部位紅斑	124 (38.9)	180 (56.6)	186 (58.5)	76 (51.7)	105 (34.7)	158 (52.5)	160 (53.2)	60 (45.5)	3 (9.1)	5 (15.2)	11 (33.3)	6 (18.2)
注射部位腫脹	26 (8.2)	66 (20.8)	41 (12.9)	24 (16.3)	23 (7.6)	50 (16.6)	45 (15.0)	20 (15.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (-)	0 (-)
注射部位硬結	59 (18.5)	110 (34.6)	98 (30.8)	43 (29.3)	36 (11.9)	87 (28.9)	92 (30.6)	31 (23.5)	0 (-)	0 (-)	3 (9.1)	1 (3.0)
注射部位疼痛	14 (4.4)	17 (5.3)	14 (4.4)	11 (7.5)	18 (5.9)	16 (5.3)	11 (3.7)	9 (6.8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (3.0)
全身性の反応												
発熱	116 (36.4)	148 (46.5)	89 (28.0)	48 (32.7)	90 (29.7)	121 (40.2)	66 (21.9)	35 (26.5)	14 (42.4)	15 (45.5)	9 (27.3)	14 (42.4)
ワクチン接種後の易刺激性	29 (9.1)	45 (14.2)	25 (7.9)	14 (9.5)	31 (10.2)	35 (11.6)	24 (8.0)	13 (9.8)	3 (9.1)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)
泣き	39 (12.2)	49 (15.4)	33 (10.4)	10 (6.8)	38 (12.5)	45 (15.0)	33 (11.0)	13 (9.8)	6 (18.2)	8 (24.2)	4 (12.1)	2 (6.1)
食欲減退	25 (7.8)	20 (6.3)	6 (1.9)	9 (6.1)	19 (6.3)	15 (5.0)	14 (4.7)	9 (6.8)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)
不眠症	24 (7.5)	31 (9.7)	19 (6.0)	5 (3.4)	24 (7.9)	21 (7.0)	24 (8.0)	8 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.1)	4 (12.1)	1 (3.0)
過眠症	53 (16.6)	46 (14.5)	29 (9.1)	14 (9.5)	37 (12.2)	43 (14.3)	26 (8.6)	11 (8.3)	4 (12.1)	7 (21.2)	3 (9.1)	3 (9.1)

N：解析対象例数、n：発現例数

## ③ 他のワクチンとの同時接種の有無別の特定有害事象の発現状況について

J03 試験における接種回別の他のワクチンとの同時接種の有無別の特定有害事象の発現割合を表 23 に示す。同時接種ありの集団において、同時接種なしの集団よりも発現割合が高い特定有害事象もあるが、その発現割合は対照群と同程度であり、また、他の接種回の発現割合と比較しても著しく高いものではなく、本剤を他のワクチンと同時接種したときの安全性について、明らかな懸念は認められていない。

表 23 他のワクチンとの同時接種有無別の特定有害事象の発現状況（接種回数、安全性解析対象集団）

		本剤群		対照群		
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
肺炎球菌ワクチン	接種回数	同時接種あり	同時接種なし	同時接種あり	同時接種なし	
	1回目	36/116 (31.0)	11/17 (64.7)	39/117 (33.3)	9/17 (52.9)	
	2回目	71/132 (53.8)	0/1 (—)	73/133 (54.9)	0/0 (—)	
	3回目	70/127 (55.1)	4/6 (66.7)	73/132 (55.3)	1/1 (—)	
	4回目	49/87 (56.3)	24/45 (53.3)	48/86 (55.8)	21/46 (45.7)	
全身性の反応	1回目	53/116 (45.7)	3/17 (17.6)	51/117 (43.6)	4/17 (23.5)	
	2回目	74/132 (56.1)	1/1 (—)	67/133 (50.4)	0/0 (—)	
	3回目	50/127 (39.4)	0/6 (—)	43/132 (32.6)	0/1 (—)	
	4回目	37/87 (42.5)	13/45 (28.9)	41/86 (47.7)	7/46 (15.2)	
B型肝炎ワクチン		接種回数	同時接種あり	同時接種なし	同時接種あり	同時接種なし
注射部位の反応	1回目	32/104 (30.8)	29/15 (51.7)	34/106 (32.1)	14/28 (50.0)	
	2回目	58/116 (50.0)	13/17 (76.5)	65/120 (54.2)	8/13 (61.5)	
	3回目	9/12 (75.0)	65/121 (53.7)	9/12 (75.0)	65/121 (53.7)	
	4回目	0/5 (—)	73/127 (57.5)	0/3 (—)	69/129 (53.5)	
全身性の反応	1回目	46/104 (44.2)	10/29 (34.5)	45/106 (42.5)	10/28 (35.7)	
	2回目	63/116 (54.3)	12/17 (70.6)	62/120 (51.7)	5/13 (38.5)	
	3回目	5/12 (41.7)	45/121 (37.2)	5/12 (41.7)	38/121 (31.4)	
	4回目	2/5 (40.0)	48/127 (37.8)	0/3 (—)	48/129 (37.2)	
ロタウイルスワクチン		接種回数	同時接種あり	同時接種なし	同時接種あり	同時接種なし
注射部位の反応	1回目	36/97 (37.1)	11/36 (30.6)	37/102 (36.3)	11/32 (34.4)	
	2回目	51/96 (53.1)	20/37 (54.1)	56/104 (53.8)	17/29 (58.6)	
	3回目	13/28 (46.4)	61/105 (58.1)	23/38 (60.5)	51/95 (53.7)	
	4回目	0/0 (—)	75/132 (55.3)	0/0 (—)	69/132 (52.3)	
全身性の反応	1回目	37/97 (38.1)	19/36 (52.8)	42/102 (41.2)	13/32 (40.6)	
	2回目	53/96 (55.2)	22/37 (59.5)	52/104 (50.0)	15/29 (51.7)	
	3回目	10/28 (35.7)	40/105 (38.1)	17/38 (44.7)	26/95 (27.4)	
	4回目	0/0 (—)	50/132 (37.9)	0/0 (—)	48/132 (36.4)	

N：解析対象例数、n：発現例数

以上より、本剤の安全性について、皮下接種時及び筋肉内接種時のいずれでも重大な懸念は認められておらず、DPT-IPV及びHibワクチンの同時接種時の安全性プロファイルとも概ね同様と考える。しかしながら、本剤の臨床試験の安全性解析対象が352例と少ないこと、本剤の製造販売後には多くの乳児に接種されることが想定されることから、本剤の製造販売後には一般使用成績調査を実施し、情報収集を行う予定である。なお、臨床試験で認められた川崎病については、7.R.2.2項に詳述する。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験の成績から、本剤皮下接種時の安全性に重大な懸念は認められておらず、対照薬であるDPT-IPV及びHibワクチンの同時接種時の安全性プロファイルと比較しても大きな違いは認められていないことを確認した。また、本剤筋肉内接種時の安全性については、臨床試験での評価例数が少ないものの、筋肉内接種時に特有の懸念は認められていないことを確認した。以上の検討に加えて、7.R.2.2項の検討も踏まえ、本剤の安全性は許容可能と判断した。

なお、製造販売後の検討事項については7.R.5項に記載する。

### 7.R.2.2 川崎病について

申請者は、臨床試験で本剤接種後に認められた川崎病について、以下のように説明している。

臨床試験で本剤接種後に川崎病が4例認められ、そのうち2例は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。転帰は4例いずれも回復であった。4例における川崎病の発現時期は1回目接種40日後、3回目接種26日後、3回目接種80日後及び4回目接種8日後であり、特定の傾向は認められなかった。また、川崎病発現時の月齢は3～12カ月であり、川崎病の好発年齢（4歳以下、発現のピークは9～11カ月齢）（特定非営利活動法人日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ 第26回川崎病全国調査成績）と重なること、国内の乳児期のワクチン接種と川崎病発症との関連性に関する調査において、乳児期早期のワクチン接種が川崎病の発現リスクに影響を及ぼさないと報告されていること（Vaccines 2021; 9: 839）、既に5種混合ワクチンが使用されている米国においても、ワクチン接種と川崎病の関連性を示唆する結果は認めていないこと（Vaccine 2016; 34: 4172-9）等から、本剤の臨床試験で認められた川崎病は偶発的な発症である可能性が高いと考える。しかしながら、本剤の臨床試験の安全性解析対象が352例と少ないこと、本剤の製造販売後には多くの乳児に接種されることが想定されることから、実施予定の一般使用成績調査で収集した情報に基づき、本剤接種と川崎病の発現リスクとの関連性についても検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験で報告された川崎病は本剤群のみで報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された症例も認められているものの、臨床試験の対象（2～43カ月の小児）が川崎病の好発年齢と重なること、4例の川崎病の発現時期等について一定の傾向は認められていないこと、文献報告においてワクチン接種と川崎病の関連性は示唆されていないことに加え、既承認のDPT-IPVやHibワクチンにおいて川崎病の懸念は確認されていないこと等から、現時点では本剤と川崎病の関連性を結論付けるような情報は得られていないと考える。したがって、現時点で、本剤接種との関連が明確な副反応として川崎病に関する注意喚起を行う必要はないと考える。一方で、臨床試験成績から得られている本剤の安全性情報は限定的であり、本剤の製造販売後に実施される一般使用成績調査や公表文献等から、本剤接種と川崎病の発現リスクとの関連性については引き続き情報収集し、リスク評価を行った上で、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

本邦において、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオの予防ワクチンであるDPT-IPVが2012年から、Hibによる感染症の予防ワクチンであるアクトヒブが2013年から、それぞれ乳幼児に対する定期接種に導入されている。乳幼児期にはこれら以外にも複数種類の感染症予防ワクチンが定期接種とされており、ワクチンの接種回数が多く、予防接種スケジュールの管理は煩雑となり、乳幼児やその保護者の負担は大きい。

本剤は、DPT-IPVと同一の有効成分に加えHib-CRM<sub>197</sub>結合体を有効成分とするワクチンであり、これらの抗原に対する基礎免疫を1剤で付与可能であるため、DPT-IPV及びHibワクチンをそれぞれ接種するよりもワクチン接種回数が少なくなり、接種ミスや有害事象のリスク低減も期待される。また、本剤は皮下接種に加え、接種部位での副反応が少ない筋肉内接種が選択可能であり、DPT-IPV及びHibワクチンと比べて、接種経路の選択肢が広がる。本剤は1剤でDPT-IPV及びHibワクチンを接種した場合と

同様の有効性が期待でき、接種回数が減ることにより、乳幼児やその保護者等の負担軽減や接種によるリスク低減が期待できるワクチンとして有用と考える。

また、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討から、本剤の効能・効果を「百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及び Hib（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考える。

機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

本剤は、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）（Sabin 株）及び Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を有効成分として含有する 5 種混合ワクチンであり、本剤接種により現行の DPT-IPV 及び Hib ワクチンをそれぞれ接種するよりも少ない回数で、DPT-IPV 及び Hib ワクチンを接種した場合と同様の有効性が期待でき（7.R.1 参照）、安全性についても特段の懸念は認められていないことから（7.R.2 参照）、乳幼児を対象に接種するワクチンとして臨床的意義がある。

また、本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討結果並びに既承認のワクチンの効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果は、「百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防」とすることが適切と判断する。

#### 7.R.4 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は以下のとおりである。

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

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

##### 7.R.4.1 用法・用量について

申請者は以下のように説明している。

###### ① 接種量、接種回数、接種間隔及び抗原量について

本剤の開発に際して実施した 3 つの臨床試験では、予防接種実施規則に準じて、既承認の DPT-IPV 及び Hib ワクチンを参考に、接種量は 1 回あたり 0.5 mL、接種回数及び接種間隔は初回免疫として 3～8 週間隔で 3 回、追加免疫として初回免疫から 6～13 カ月後に 1 回（J01 試験コホート 2 は初回免疫のみ）と設定して評価を行った。

本剤の有効成分のうち、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）（Sabin 株）の抗原量はテトラビックと同量とした。新有効成分である Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体の抗原量は、J01 試験コホート 1 において検討した結果、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 5 又は 10 µg 含む本剤の初回免疫 1 カ月後の抗 PRP 抗体の GMT はそれぞれ 23.097 及び 17.613 µg/mL であり、大きな差は認められなかった。一方、各製剤の安定性試験の結果から Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 µg 含有する本剤の方が有効期間を長く設定できると推測されたことから、製剤供給の観点を踏まえて、以降の臨床試験で用いる製剤として Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 µg 含有する本剤を選択した。

J03 試験の結果、Hib-CRM<sub>197</sub> 結合体を 10 µg 含有する本剤の皮下接種により、初回免疫後の抗体保有率について、既承認の DPT-IPV 及び Hib ワクチンの同時接種との非劣性が示され、追加免疫により初回

免疫後よりも高い免疫原性が確認されたことから、各疾患に対して発症予防効果が期待できると考える（7.R.1.2 参照）。また、安全性にも特段の懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。

## ② 接種経路について

DPT-IPV 及び Hib ワクチンを含め、国内で製造販売されているワクチンの多くは皮下接種である。一方で、海外においては生ワクチンを除くほとんどのワクチンは筋肉内接種が行われている。これは、複数のワクチンを同時に接種する際、新たに開発された混合ワクチンやアジュバントを含むワクチン等は、皮下接種に比べ局所反応（発赤、腫脹、疼痛）の発現が少なく、免疫原性（抗体価の上昇等）は同程度とされる筋肉内接種が標準的な接種経路として推奨されているためである。国内でも日本小児科学会から、不活化ワクチンの接種方法として、筋肉内接種も可能となるよう要望されている（社団法人日本小児科学会「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」（平成 23 年 6 月 16 日））。これらの状況を踏まえ、本剤は皮下接種及び筋肉内接種のいずれも可能なワクチンとして開発を行った。

本剤皮下接種時の有効性及び安全性については、①に記載のとおり、J03 試験の結果から確認された。本剤筋肉内接種時については、J02 試験における免疫原性の結果から、各疾患に対して発症予防効果が期待できると考えられ（7.R.1.2 参照）、安全性に特段の懸念は認められなかった（7.R.2 参照）。

以上の臨床試験での検討結果に基づき、本剤の用法・用量を設定した。

機構は、本剤の有効性（7.R.1.2 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討結果、並びに以上の申請者の説明等を踏まえ、本剤の申請用法・用量の内容については受け入れ可能と考える。

### 7.R.4.2 標準的接種時期について

申請者は、本剤の標準的接種時期について以下のように説明している。

現在、予防接種法施行令における予防接種の対象者は、DPT-IPV は生後 3～90 カ月、Hib ワクチンは生後 2～60 カ月とされている。第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（2013 年 11 月 28 日）において、被接種者の負担軽減、接種率の向上等の観点から、今後開発される混合ワクチンの接種時期に関する方針が示され、DPT-IPV 抗原を含む混合ワクチンの開発にあたっては、接種開始時期を Hib ワクチンに合わせて検討する方針が示された。そのため、Hib ワクチンの定期接種に関する規定を踏まえ、本剤の臨床試験においては、1 回目の治験薬接種時の月齢を 2 カ月以上（推奨は 7 カ月未満）とし、生後 60 カ月までに確実に 4 回接種を終了するために対象月齢の上限を 43 カ月未満と設定した。また、本剤は DPT-IPV 及び Hib ワクチンの代替となりうるワクチンであることから、これら既承認ワクチンの接種スケジュールを参考に、接種間隔は、初回免疫は 3～8 週の間隔（標準接種間隔 4 週間）、追加免疫は初回免疫終了 6～13 カ月後と設定した。これらの設定により実施した臨床試験において、本剤の免疫原性及び安全性が確認された。なお、J03 試験における免疫原性及び安全性について月齢別で解析した結果、3 カ月齢以上の例数が少ないものの、2 カ月以上 3 カ月未満の集団と 3 カ月以上の集団で顕著な差は認められなかった（表 24 及び表 25）。

以上の臨床試験における設定を踏まえ、本剤の標準的接種時期を「初回免疫は生後 2 カ月から 7 カ月までの者に 3～8 週間の間隔で接種し、追加免疫は初回免疫終了後 6 カ月から 13 カ月経過した者に接種する」とし、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項に記載する。



表 24 月齢別の各抗原に対する抗体価及び抗体保有率 (J03 試験、FAS)

月齢		2 カ月以上 3 カ月未満		3 カ月以上		2 カ月以上 3 カ月未満		3 カ月以上	
抗原	接種群	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	抗体保有率 (%) [両側 95%CI (n1/n)]	抗体保有率 (%) [両側 95%CI (n1/n)]		
PRP <sup>a)</sup> (µg/mL)	本剤群	124	25.304 [21.600, 29.643]	9	9.546 [4.467, 20.399]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [66.4, 100] (9/9)		
	対照群	125	6.410 [5.085, 8.080]	8	13.300 [5.506, 32.129]	88.0 [81.0, 93.1] (110/125)	100 [63.1, 100] (8/8)		
ジフテリア 毒素 (IU/mL)	本剤群	124	1.786 [1.480, 2.157]	9	2.784 [1.144, 6.773]	99.2 [95.6, 100] (123/124)	100 [66.4, 100] (9/9)		
	対照群	125	1.211 [0.985, 1.488]	8	3.159 [1.585, 6.295]	98.4 [94.3, 99.8] (123/125)	100 [63.1, 100] (8/8)		
PT (EU/mL)	本剤群	124	156.44 [142.18, 171.12]	9	140.45 [87.46, 225.55]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [66.4, 100] (9/9)		
	対照群	125	197.23 [180.15, 215.93]	8	253.64 [169.78, 378.91]	100 [97.1, 100] (125/125)	100 [63.1, 100] (8/8)		
FHA (EU/mL)	本剤群	124	58.43 [52.84, 64.62]	9	35.33 [20.69, 60.30]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [66.4, 100] (9/9)		
	対照群	125	84.30 [75.76, 93.79]	8	101.40 [69.78, 147.36]	100 [97.1, 100] (125/125)	100 [63.1, 100] (8/8)		
破傷風毒素 (U/mL)	本剤群	124	0.473 [0.405, 0.553]	9	0.470 [0.294, 0.752]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [66.4, 100] (9/9)		
	対照群	125	0.146 [0.114, 0.187]	8	0.538 [0.131, 2.206]	99.2 [95.6, 100] (124/125)	100 [63.1, 100] (8/8)		
弱毒株ポリオ ウイルス 1 型 (倍)	本剤群	123	669.15 [519.73, 861.52]	8	980.59 [625.33, 1537.66]	100 [97.0, 100] (123/123)	100 [63.1, 100] (8/8)		
	対照群	124	640.29 [490.42, 835.96]	8	1166.12 [328.43, 4140.38]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [63.1, 100] (8/8)		
弱毒株ポリオ ウイルス 2 型 (倍)	本剤群	123	1996.72 [1695.85, 2350.96]	8	2543.32 [1397.80, 4627.63]	100 [97.0, 100] (123/123)	100 [63.1, 100] (8/8)		
	対照群	124	1746.39 [1467.28, 2078.60]	8	2138.67 [1296.71, 3527.32]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [63.1, 100] (8/8)		
弱毒株ポリオ ウイルス 3 型 (倍)	本剤群	123	1681.40 [1445.26, 1956.13]	8	2655.93 [1000.35, 7051.48]	100 [97.0, 100] (123/123)	100 [63.1, 100] (8/8)		
	対照群	124	2048.00 [1751.61, 2394.54]	8	2543.32 [932.88, 6933.91]	100 [97.1, 100] (124/124)	100 [63.1, 100] (8/8)		

n : 測定時点で抗体価の結果が得られた例数、n1 : 抗体保有者数

a) 抗体保有率の基準値  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

表 25 月齢別の特定有害事象のうち副反応の発現状況 (J03 試験、安全性解析対象集団)

月齢	本剤群		対照群	
	2 カ月以上 3 カ月未満 N=124	3 カ月以上 N=9	2 カ月以上 3 カ月未満 N=126	3 カ月以上 N=8
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定有害事象全体	112 (90.3)	9 (100)	114 (90.5)	8 (100)
注射部位の反応				
注射部位紅斑	96 (77.4)	9 (100)	99 (78.6)	7 (87.5)
注射部位腫脹	38 (30.6)	2 (22.2)	40 (31.7)	3 (37.5)
注射部位硬結	56 (45.2)	6 (66.7)	65 (51.6)	5 (62.5)
注射部位疼痛	16 (12.9)	2 (22.2)	23 (18.3)	1 (12.5)
全身性の反応				
発熱	70 (56.5)	7 (77.8)	68 (54.0)	6 (75.0)
ワクチン接種後の易刺激性	35 (28.2)	1 (11.1)	43 (34.1)	2 (25.0)
泣き	30 (24.2)	1 (11.1)	33 (26.2)	1 (12.5)
食欲減退	18 (14.5)	0 (-)	23 (18.3)	0 (-)
不眠症	17 (13.7)	1 (11.1)	25 (19.8)	0 (-)
過眠症	31 (25.0)	1 (11.1)	30 (23.8)	1 (12.5)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

機構は、以上の申請者の説明に加え、現在、乳児の重症百日せき患者数の低減を目的に、DPT-IPV の開始月齢を 3 カ月齢から 2 カ月齢に変更することが検討されていること (厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会・ワクチン評価に関する小委員会「百日咳による乳児の重症化予防

を目的とした、百日せきワクチンを含む混合ワクチンの接種開始時期の前倒しについての議論のとりまとめ」(令和4年9月20日)も踏まえると、本剤の標準的接種時期についての申請者の設定は受入れ可能と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤と同一の有効成分を含む既承認の DPT-IPV では、因果関係が疑われる又は否定できないショック・アナフィラキシー、痙攣(熱性痙攣を含む)、血小板減少性紫斑病、脳症の自発報告が集積され、添付文書の重大な副反応として注意喚起されている。本剤の臨床試験では、本剤との因果関係が否定されないこれらの事象は認められていないが、本剤の接種後にも認められる可能性はあるため、本剤でも DPT-IPV と同様に注意喚起を行い、安全性監視を行う必要があると考える。また、本剤の臨床試験において認められた川崎病(重篤4例、うち、因果関係が否定できない症例2例)については、これまでに得られている知見を踏まえると偶発的な発症である可能性が高いと考えられたが、引き続き本剤接種との関連性を注視する必要があると考える(7.R.2.2 参照)。

現時点で得られている本剤の安全性情報は、臨床試験において評価された352例からの情報のみである。これに対し、本剤は DPT-IPV 及び Hib ワクチンの代替ワクチンとして多くの乳児への接種が想定され、本剤の使用実態下における安全性を明らかにすることは重要と考える。

以上のことから、本剤の製造販売後には、使用実態下における副反応の発現状況及び安全性に影響を与えると考ええる要因の把握を目的とする一般使用成績調査(目標例数:延べ1,500例(初回免疫750例、追加免疫750例)、登録期間4年間)を実施する予定である。

機構は以下のように考える。

7.R.2における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と判断する。しかしながら、本剤の使用経験は限られており、特に筋肉内接種時の評価例数は少ないことを踏まえると、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性の把握、得られた情報に基づく安全性評価等を行うことは重要であると考えられる。したがって、追加の医薬品安全性監視活動として、提示された一般使用成績調査を実施するとの申請者の見解は受入れ可能である。

製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 8. 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

#### 8.1 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適合性書面調査を実施した。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。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-2)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。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 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考える。既存の DPT-IPV 及び Hib ワクチンをそれぞれ接種するよりも少ない回数で同様の有効性が期待されるものであり、主に乳幼児に対して接種するワクチンとして臨床的意義があると考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和5年2月3日

### 申請品目

[販売名]	ゴービック水性懸濁注シリンジ
[一般名]	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン
[申請者]	一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	令和4年4月11日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.1 安全性について

専門協議において、専門委員より以下の意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」の機構の判断は支持された。

- これまでにワクチン接種と川崎病の関連性に関するエビデンスはなく、本剤の対象となる年齢が川崎病の好発年齢に重なっており、偶発的なものであった可能性はあるが、対照群では認められず、本剤群のみに認められていることから、継続した情報収集とリスク評価が必要と考える。
- 川崎病の発症頻度を鑑みると、一般使用成績調査以外に、副反応報告等での捕捉も重要であり、透明性の高い情報提供も必要と考える。

機構は本剤接種と川崎病の発現リスクとの関連性について、本剤の製造販売後には、一般使用成績調査、副反応報告、文献報告等から引き続き情報収集し、リスク評価を行った上で、必要に応じて医療現場に情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、専門委員より、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 臨床試験における筋肉内接種時の評価例数は少ないことから、本剤の製造販売後に筋肉内接種の安全性情報を収集することは重要であり、接種経路毎の評価ができるようにする必要がある。

機構は、本剤の製造販売後には接種経路毎の安全性についても評価するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、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 26 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 27 及び表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 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>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・痙攣（熱性痙攣を含む）</li> <li>・血小板減少性紫斑病</li> <li>・脳症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・川崎病</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 27 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追加の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>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 28 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における副反応発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の接種を受けた者
観察期間	本剤接種後 28 日目まで
予定例数	延べ 1,500 例（初回免疫 750 例、追加免疫 750 例）
主な調査項目	有害事象、本剤の接種状況、被接種者の背景、接種要注者への該当性、同時接種ワクチン、併用薬剤、本剤接種以前の百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防に係るワクチンの接種歴（追加免疫の場合）等

## 2. 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、承認申請された効能・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。本品目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、生物由来製品に該当し、原体インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM<sub>197</sub> 結合体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

### [用法・用量]

初回免疫：小児に通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 20 日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下又は筋肉内に接種する。

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM <sub>197</sub>	Cross-reacting material 197	無毒性変異ジフテリア毒素
DPT-IPV	—	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
DU	D-antigen unit	D抗原単位
ELISA 法	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FHA	Filamentous hemagglutinin	線維状赤血球凝集素
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	インフルエンザ菌 b 型
Hib-CRM <sub>197</sub> 結合体	—	インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖-CRM <sub>197</sub> 結合体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
J0x 試験	—	BK1310-J0x 試験
KPA 法	—	破傷風抗体測定キット “KMB” を用いた間接凝集試験法
Lf	Limit flocculation unit	限界フロキュレーション単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
PRP	Polyribosylribitol phosphate	ポリリボシルリビトールリン酸
PT	Pertussis toxin	百日せき毒素
RH	Relative Humidity	相対湿度
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
テトラビック	—	テトラビック皮下注シリンジ（一般名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン）
医薬品医療機器等法	—	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（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゴービック水性懸濁注シリンジ