

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] クイントバック水性懸濁注射用
[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] KMバイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 7 月 31 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7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] クイントバック水性懸濁注射用
[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] KM バイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和4年4月25日
[剤形・含量] 1 シリンジ(0.5 mL) 中に百日せき菌防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 16.7 Lf 単位以下、破傷風トキソイド 6.7 Lf 単位以下、不活化ポリオウイルス 1 型 (Sabin 株) 1.5 DU、不活化ポリオウイルス 2 型 (Sabin 株) 50 DU 及び不活化ポリオウイルス 3 型 (Sabin 株) 50 DU を含有する液剤並びに 1 バイアル中に破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖を PRP 量として 10 µg 含有する凍結乾燥製剤から構成される用時溶解注射剤
[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]

バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。

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。

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] クイントバック水性懸濁注射用
- [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(破傷風トキソイド結合体)混合ワクチン(申請時)
- [申請者] KMバイオロジクス株式会社
- [申請年月日] 令和4年4月25日
- [剤形・含量] 1シリンジ(0.5mL)中に百日せき菌防御抗原4単位以上、ジフテリアトキソイド16.7Lf単位以下、破傷風トキソイド6.7Lf単位以下、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及び不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DUを含有する液剤並びに1バイアル中に破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖をPRP量として10µg含有する凍結乾燥製剤から構成される用時溶解注射剤
- [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]
バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。
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。

[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.....3
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.....9
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.....10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....10
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11
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.....12
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.....34

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34
-----------------------------	----

[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攣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))。

これらは重症度が高い疾患であるが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：クアトロバック皮下注シリンジ、テトラビ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 年、p92-7 及び p142-64）。

本剤は、申請者が製造販売する DPT-IPV（クアトロバック）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、2 及び 3 型）（Sabin 株）に加えて、The Biovac Institute 社（南アフリカ共和国）から分与された Hib22/S/033 株を用いて申請者が開発した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖（PRP-T）を含有する 5 種混合ワクチンである。

本剤の臨床開発は 2014 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（370P3 試験）等の結果から、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本剤の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、百日せき菌防御抗原（百日せき毒素及び線維状赤血球凝集素）、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス 1 型（Sabin 株）、不活化ポリオウイルス 2 型（Sabin 株）及び不活化ポリオウイルス 3 型（Sabin 株）を有効成分として含むシリンジ製剤と、Hib 由来の莢膜多糖である PRP にキャリアタンパク質として破傷風トキソイドを結合させた PRP-T を有効成分として含むバイ

アル製剤から構成される5種混合ワクチンである。アジュバントとして水酸化アルミニウムが添加されている。なお、シリンジ製剤は申請者が製造販売承認を取得しているクアトロバックと同一である。

2.1 原薬

本剤の原薬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（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PRP-Tである。

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

原薬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（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クアトロバックの製造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 [] [] によりMF登録番号 [] [] 及び [] としてMFに登録されている。

2.1.2 原薬（PRP-T）

2.1.2.1 細胞基材の調製及び管理

Hibの菌株はThe Biovac Institute（南アフリカ共和国）から入手され、MS及びWSが調製された。MSについて、特性解析試験として調製時にインフルエンザ菌同定試験（ [] 及び [] 法）、インフルエンザ菌同定試験（ [] 試験）、インフルエンザ菌莢膜型同定試験、インフルエンザ菌純度試験及びインフルエンザ菌染色試験が実施され、その後、管理試験項目である増殖確認試験、グラム染色試験、莢膜型同定試験、純度試験及びPRP産生確認試験が実施された。いずれも各試験への適合が確認された。WSはMSから [] 代継代して調製された。パイロットスケールでの製造に用いられたWSについて、特性解析試験としてインフルエンザ菌同定試験（ [] 及び [] 法）、インフルエンザ菌同定試験（ [] 試験）、インフルエンザ菌莢膜型同定試験、インフルエンザ菌純度試験及びインフルエンザ菌染色試験が実施され、各試験への適合が確認された。また、実生産スケールでの製造に用いられたWSについて、管理試験項目である増殖確認試験、グラム染色試験、莢膜型同定試験、純度試験及びPRP産生確認試験が実施された。MS及びWSは [] °C以下で凍結保存され、MSはWS調製時又は [] 年ごと、WSは製造に使用する際の解凍時又は [] 年ごとに菌増殖能が確認される。MSは在庫本数が [] 本を下回った時点で、WSは [] 年の製造に必要な在庫本数を下回った時点で更新される。

2.1.2.2 製造方法

PRP-Tの製造工程は、PRPの製造工程、濃縮破傷風トキソイドの製造工程並びにPRP-T結合工程及び原液調製工程からなる。

PRPの製造工程は、培養工程（前培養、本培養）、PRP精製工程、PRP [] 工程及びPRP活性化工程からなる。重要工程は、培養工程（本培養）、PRP精製工程、PRP [] 工程及びPRP活性化工程とされている。

濃縮破傷風トキソイドの製造工程は、シリンジ製剤に使用される破傷風トキソイド原薬を用い、破傷風トキソイドバッファー置換・濃縮工程からなる。

PRP-T 結合工程は、PRP 及び濃縮破傷風トキソイドの結合工程並びに [] からなる。製造される中間体は濃縮精製コンジュゲートである。全ての工程が重要工程とされている。

PRP-T 結合工程で得られた濃縮精製コンジュゲートについて、濃度調製並びに無菌ろ過が行われる。全ての工程が重要工程とされている。

原薬の製造工程について、パイロットスケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.2.3 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 WS 調製及び培養工程においてブタ由来のヘミンが使用されており、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。

2.1.2.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

PRP-T の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 1 のとおりである。

非臨床試験には製法 a、第 I 相試験には製法 b、第 II 相試験には製法 b、製法 c 及び製法 d、第 III 相試験には製法 d により製造された原薬が用いられた。申請予定製剤は製法 e により製造される原薬が用いられる。

表 1 原薬の製造方法の主な変更点

製法	主な変更点
製法 a から製法 b	<ul style="list-style-type: none"> ・培養工程のスケールアップ ・PRP 精製工程の条件最適化
製法 b から製法 c	<ul style="list-style-type: none"> ・PRP-T 結合工程における [] 工程の追加
製法 c から製法 d	<ul style="list-style-type: none"> ・本培養工程に使用する [] の追加 ・PRP 精製工程の条件最適化 ・原液調製工程に使用する [] の変更
製法 d から製法 e	<ul style="list-style-type: none"> ・培養工程のスケールアップ ・PRP 精製工程のスケールアップ、 [] 削除及び条件最適化 ・PRP [] 工程の [] 削除及び条件最適化 ・PRP 活性化工程のスケールアップ、 [] の削除及び条件最適化 ・PRP-T 結合工程のスケールアップ、 [] の削除及び条件最適化

2.1.2.5 特性

2.1.2.5.1 構造及び特性

PRP-T について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

項目	項目（試験方法）
構造	核磁気共鳴スペクトル ^{a)}
物理的・化学的性質	分子サイズ（サイズ排除クロマトグラフィー）、PRP 含量、多糖体／タンパク質比
生物学的性質	特異性（イムノブロット）、破傷風トキソイドの無毒化試験、Hib 免疫原性
不純物	エンドトキシン、残存タンパク質（Hib 由来及び培地成分由来）、Hib 由来核酸、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、ヘミン、不純物I*、ホルムアルデヒド、遊離 PRP、遊離破傷風トキソイド

a) PRP について実施された

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.2.5.2 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、遊離 PRP 及び遊離破傷風トキソイドとされた。遊離 PRP 及び遊離破傷風トキソイドは、PRP-T の規格及び試験方法により管理される。

2.1.2.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、エンドトキシン、残存タンパク質 (Hib 由来及び培地成分由来)、Hib 由来核酸、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、ヘミン、不純物I* 及びホルムアルデヒドとされた。

製造工程由来不純物のうち、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、ヘミン、不純物I* 及びホルムアルデヒドは、製造工程において十分に除去されていることが確認されている。残存タンパク質 (Hib 由来及び培地成分由来) 及び Hib 由来核酸は、工程内管理試験により管理される。エンドトキシン及び不純物H* は、PRP-T の規格及び試験方法により管理される。

2.1.2.6 原薬の管理

PRP-T の規格及び試験方法として、分子サイズ分布試験 (サイズ排除クロマトグラフィー)、遊離多糖体含量試験 (クロマトグラフィー)、遊離破傷風トキソイド含量試験 (SDS-PAGE)、不純物H* 含量試験 (液体クロマトグラフィー)、多糖体含量試験 (クロマトグラフィー)、エンドトキシン試験、多糖体／タンパク質比試験、pH 試験及び無菌試験が設定されている。

2.1.2.7 原薬の安定性

PRP-T の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 d	3	±℃	カ月	[REDACTED]
加速試験	製法 d	3	25±℃	カ月	
苛酷試験	製法 d	3	35±℃	週間	

長期保存試験において、実施期間を通じて PRP-T の品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では [REDACTED] の減少、[REDACTED] の増加が認められた。苛酷試験では [REDACTED] の増加が認められた。

以上より、PRP-T の有効期間は、[REDACTED] を用いて、±℃で保存するとき [REDACTED] カ月とされた。

2.2 製剤

本剤は、最終製品として、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、並びに 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルス (Sabin 株) を有効成分として含有するシリンジ製剤 (DPT-IPV) 1 本と PRP-T を有効成分として含有するバイアル製剤 (Hib 製剤) 1 本で構成され、用時調製して使用される懸濁性注射剤である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.1 シリンジ製剤 (DPT-IPV)

シリンジ製剤は、申請者が製造販売している DPT-IPV であるクアトロバックと同一である。有効成分として、百日せき菌防御抗原 4 単位以上、ジフテリアトキソイド 16.7Lf 以下、破傷風トキソイド 6.7Lf 以下、並びに 1 型、2 型及び 3 型の不活化ポリオウイルス (Sabin 株) を D 抗原量として 1 型 1.5DU、2 型 50DU 及び 3 型 50DU を含有している。また、シリンジ製剤には、塩化ナトリウム、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、M199 (Ca、Mg、phosphate、phenol red フリー)、ブドウ糖、L-リシン塩酸塩、エデト酸ナトリウム水和物、ホルマリン、水酸化アルミニウム (Ⅲ) 水和物、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 バイアル製剤 (Hib 製剤)

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

バイアル製剤は、1 バイアル (0.5 mL) あたり有効成分である PRP-T を PRP 量として 10 µg 含有する凍結乾燥製剤である。バイアル製剤には、塩化ナトリウム、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、乳糖水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2.2 製剤の製造方法

バイアル製剤の製造工程は、最終バルク調製工程、充てん工程、凍結乾燥工程及び巻締工程からなる。重要工程は、最終バルク調製工程、充てん工程、凍結乾燥工程とされている。

バイアル製剤の製造工程について、パイロット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。実生産スケールによる検討については、審査報告 (2) で述べる。

2.2.2.3 製剤の製造工程の開発の経緯

バイアル製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 4 のとおりである。非臨床試験で用いられた製剤は製法 A、臨床試験で用いられた製剤は製法 B、市販予定製剤は製法 D により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での製剤について、品質の同等性/同質性が確認されている。

表 4 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	・バルク調製工程の最適化
製法 B から製法 C	・充填量の変更
製法 C から製法 D	・スケールアップ

2.2.2.4 製剤の管理

バイアル製剤の規格及び試験方法として、性状確認試験、遊離多糖体含量試験、多糖体含量試験、エンドトキシン試験、含湿度試験、質量偏差試験、浸透圧比試験、pH 試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び無菌試験が設定されている。

2.2.2.5 製剤の安定性

バイアル製剤の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	3	5±3℃	■カ月 ^{a)}	塩素化ブチル製 ゴム栓及びガラ スパイアル
加速試験	製法 C	3	25±2℃	6カ月	
苛酷試験（温度）	製法 C	1	35±2℃	2週間	
苛酷試験（光）	製法 C	1	5±3℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近 紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

a) ■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品質の変化は認められなかった。

加速試験では ■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ において増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、塩素化ブチル製ゴム栓付きガラスバイアルを用いて、5±3℃で保存するとき、■カ月とされた。

2.2.3 最終製品

2.2.3.1 最終製品の製造方法

最終製品の製造工程は、包装工程とされている。

2.2.3.2 最終製品の製造工程の開発の経緯

最終製品について、開発過程における製造方法の変更は行われていない。

2.2.3.3 最終製品の管理

最終製品の規格及び試験方法として、表示確認試験（百日せき、ジフテリア、破傷風、不活化ポリオ及び Hib）が設定されている。

2.2.3.4 最終製品の安定性

最終製品として安定性試験は実施されていないが、有効期間の短いシリンジ製剤（DPT-IPV）の有効期間に合わせ、最終製品の有効期間は、遮光し、5±3℃で保存するとき、2年とされた。

2.R 機構における審査の概略

実生産スケールにおける検討結果を踏まえて審査報告（2）で述べる。

2.R.1 新添加剤について

シリンジ製剤には、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）及び L-リシン塩酸塩が使用されている。

機構は、M199（Ca、Mg、phosphate、phenol red フリー）及び L-リシン塩酸塩について、皮下接種の用法で承認されているクアトロバ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クアトロバ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

本剤の非臨床試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の試験成績が提出された。

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 (CTD 4.2.1.1-1)、ウサギ (CTD 4.2.1.1-2)、ラット (CTD 4.2.1.1-3、CTD 4.2.1.1-5) 及びカニクイザル (CTD 4.2.1.1-4) を用いた試験成績が提出された。本剤に含まれる有効成分のうち、百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風菌トキソイド及び不活化ポリオウイルス (1、2 及び 3 型) (Sabin 株) の免疫原性は、既承認のクアトロバックの製造販売承認審査時に評価済みである (クアトロバック皮下注シリンジ 審査報告書 (平成 24 年 7 月 12 日付け))。また、本申請で提出された資料から、本剤に含まれる各有効成分の免疫原性が確認された。本項では、新規有効成分である PRP-T に係る試験成績を示す。

3.1.1 PRP に対する免疫応答 (CTD 4.2.1.1-2、CTD 4.2.1.1-4 及び CTD 4.2.1.1-5)

カニクイザル (3 例/群) に PRP-T 量の異なる本剤 0.5 mL (PRP-T を PRP 量として 0.4 µg、2 µg 又は 10 µg 含む) が合計 4 回 (28 日間隔で 3 回、3 回目投与後 98 日目に 4 回目) 皮下投与された。1 回目投与前、4 回目投与前及び各回投与後 28 日目に血清中の抗 PRP 抗体価の測定及び補体依存的殺菌活性が評価された。その結果、PRP-T 量に関わらず、本剤各回投与後に抗 PRP 抗体価の上昇及び補体依存的殺菌活性が認められた (CTD 4.2.1.1-4)。

また、ウサギ (CTD 4.2.1.1-2) 及びラット (CTD 4.2.1.1-5) を用いた試験においても、本剤投与により抗 PRP 抗体価の上昇が認められた。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

本剤の中枢神経系に及ぼす影響は、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響に係る試験 (CTD 4.2.1.3-1) 及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1 : 5.2 参照) における一般状態観察から評価され、本剤投与による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 4.2.1.3-1)

カニクイザル (雄 4 例/群) に、本剤 1 mL/kg が単回皮下投与され、心血管系パラメータ (血圧、心拍数、心電図) (テレメトリー法) 及び呼吸系パラメータ (呼吸数、血液ガス) が評価された。その結果、本剤投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

提出された資料より、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 本剤の作用機序について

申請者は、Hib に対する本剤の作用機序について、以下のように説明した。

本剤に含まれる PRP-T は、Hib 由来の莢膜多糖である PRP に、キャリアタンパク質として破傷風トキソイドを結合させたものであり、免疫系が未発達な乳幼児に対しても T 細胞依存的な免疫応答を引き起こし、B 細胞の活性化及びメモリー B 細胞を誘導する (モダンメディア 2008; 54:331-5.)。本剤により

誘導された抗 PRP 抗体は Hib 菌体表層に結合し、補体系が活性化されると、膜侵襲複合体が形成され、Hib が殺菌される（病原微生物検出情報（IASR）2013, 34: 190-1）。また、本剤により補体の古典的経路が活性化されると、菌体のオプソニン化と Fc レセプター及び補体レセプターを介した貪食も誘導される（Vaccines 2021; 9: 677）。

カニクイザルを用いた試験では、本剤投与により抗 PRP 抗体及び Hib に対する補体依存的殺菌活性が誘導されることが確認されている（3.1.1 項参照）。以上のことから本剤は抗 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、本剤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¹⁾ 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）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、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

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、サルにおける反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）の初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、サルにおける反復皮下投与毒性試験が実施された（表 6）。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 6 反復皮下投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg)	主な所見	無毒性量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下 ^{a)}	8 週間 (5 回 ^{b)}) + 休薬 4 週間	本剤 ^{c)} (1.0) 及び 生理食塩液	本剤：投与部位の炎症、出血、水腫及び異物性肉芽腫 好中球、単球及び好酸球増加、フィブリノゲンの増加 回復性：あり	1.0	4.2.3.2-1

a) 背部皮下 (1 カ所) に投与

b) Day 0、14、28、42 及び 56 に投与

c) 溶媒：5.9 mg/mL 塩化ナトリウム、0.004 mg/mL 塩化カリウム、0.004 mg/mL リン酸二水素カリウム、0.31 mg/mL リン酸水素ナトリウム、0.61 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、0.32 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物、60 mg/mL 乳糖水和物、1 mg/mL ブドウ糖、0.07 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物、1.8 mg/mL M199 等

¹⁾ 「WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005」及び「WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014」

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、ウサギにおける皮下又は筋肉内局所累積刺激性試験が実施され（表 7）、いずれも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。

表 7 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)	皮下 ^{a)}	本剤 ^{c)} 又は生理食塩液を同一部位に投与（4回 ^{d)} し、投与部位の病理組織学的検査を実施	浮腫及び細胞浸潤等（回復性 ^{e)} あり）	4.2.3.6-1
	筋肉内 ^{b)}			4.2.3.6-2

a) 0.5 mL/site を背部皮下（1カ所）に投与

b) 0.5 mL/site を大腿部外側広筋（1カ所）に投与

c) 溶媒：5.9 mg/mL 塩化ナトリウム、0.004 mg/mL 塩化カリウム、0.004 mg/mL リン酸二水素カリウム、0.31 mg/mL リン酸水素二ナトリウム、0.61 mg/mL リン酸二水素ナトリウム水和物、0.32 mg/mL リン酸水素ナトリウム水和物、60 mg/mL 乳糖水和物、1 mg/mL ブドウ糖、0.07 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物、1.8 mg/mL M199 等

d) Day 0、21、42 及び 63 に投与

e) 休薬 4 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、3 つの製剤（百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド及び不活化ポリオウイルス（1 型、2 型及び 3 型）（Sabin 株）の D 抗原の含量は同一で、PRP-T を PRP 量として 10 µg、5 µg 又は 2 µg 含有する製剤）が用いられ、そのうち PRP-T を PRP 量として 10 µg 含有する製剤が市販予定製剤とされた。市販予定製剤は臨床試験用製剤から充填量のみ変更されている。

血清中の PRP に対する抗体は ELISA 法（定量下限：■ µg/mL）、百日せき菌防御抗原（PT 及び FHA）に対する抗体は ELISA-PLATE 法（定量下限：■ EU/mL）、ジフテリア毒素に対する抗体は中和試験法（定量下限：■²⁾ 又は ■³⁾ IU/mL）、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）、弱毒ポリオウイルス（1、2 及び 3 型）（Sabin 株）及び強毒ポリオウイルス（1 型（Mahoney 株）、2 型（MEF-1 株）及び 3 型（Saukett 株））に対する抗体は中和試験法（定量下限：■）により測定された。

2) 試験毒素 A* を使用した場合の抗体価の定量限界下限値。

3) 試験毒素 B* を使用した場合の抗体価の定量限界下限値。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 ジフテリア毒素に対する抗体測定に用いる試験毒素について

第Ⅲ相試験である 370P3 試験の治験実施計画書 (20 年 月 日治験実施計画書改訂 (第 1.3 版)) において、試験実施中にジフテリア毒素に対する抗体測定に用いる試験毒素として、2つのロット (試験毒素A* 及び 試験毒素B*) を用いて測定する計画が追加され、試験毒素B* を用いて測定した抗体価を主要な結果とするよう変更されている。

この経緯について、機構は申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本剤の臨床試験開始前に、国立感染症研究所から交付されるジフテリア試験毒素のロットが試験毒素B* から試験毒素A* に変更されたため、本剤の臨床試験では試験毒素A* の試験毒素を用いてジフテリア毒素に対する抗体価を測定することとした。しかしながら、370P2-2 試験の初回免疫後のジフテリア毒素に対する抗体価は、クアトロバックの第Ⅲ相試験を含む過去の臨床試験における抗体価よりも低値であり、要因探索の結果、試験毒素に用いるロットの変更 (試験毒素B* から試験毒素A* への変更) が抗体価の測定値に影響することが確認された。試験毒素B* では経年変化によりジフテリア毒素活性の低下が進み、試験毒素B* と試験毒素A* とで毒素活性の違いが生じたことによるものとする。両試験毒素の定量限界下限値 (試験毒素A* : IU/mL 及び 試験毒素B* : IU/mL) と発症防御レベル (0.1 IU/mL) との間には、十分な差が確保できており、いずれの試験毒素の分析感度を考慮しても抗体保有率の評価の特異度は十分であるとする。一方で、クアトロバック開発時の臨床試験におけるジフテリア毒素に対する抗体価の測定に用いた試験毒素は試験毒素B* であることから、クアトロバックの開発時と一貫した評価を行うために、本剤の全ての臨床試験の検体について、試験毒素B* の試験毒素を用いたジフテリア毒素に対する抗体価の測定を追加で実施することとした。追加測定を決定した時点で 370P3 試験は盲検性を維持していたことから、試験毒素B* の試験毒素を用いた追加測定結果を主要な抗体価データとして扱うよう治験実施計画書を変更した。370P2-2 試験、370P2 試験及び 370P1 試験は開鍵後であったことから、試験毒素B* を用いた追加測定結果は参考データとして扱った。

機構は、ジフテリア毒素に対する抗体価の測定について、試験毒素のロット変更による抗体価への影響を本来であれば臨床試験開始前に十分な検討を行うべきであったと考えるが、370P3 試験では試験毒素B* を用いた測定結果を主要な結果として評価することは受入れ可能と考える。また、370P2-2 試験、370P2 試験及び 370P1 試験について、申請者は試験毒素B* の試験毒素を用いた追加測定の結果を参考データと位置付けているが、各試験において同一の方法で測定された抗体価を用いることにより結果の解釈がしやすいこと、測定に用いられた検体は開鍵前に採取されていること等を踏まえ、事後に計画が追加された測定の結果ではあるものの、乳幼児を対象とした 370P2-2 試験、370P2 試験については、試験毒素B* を用いた測定結果に基づき本剤の免疫原性及び有効性を評価することとする。

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、表 8 に示す 4 試験が提出された。臨床試験では PRP-T 量が異なる 3 つの製剤が用いられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 8 臨床試験の概略 (評価資料)

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	370P1	I	20 歳以上 40 歳以下の健康成人男性	20 例	本剤 ^{a)} 又は DPT-IPV 0.5 mL を 1 回皮下接種	免疫原性 安全性
	370P2	II	生後 2 カ月以上 60 カ月未満の健康乳幼児	100 例	本剤 (0.5 mL あたり PRP-T を PRP 量として 10 µg、5 µg 又は 2 µg 含む製剤) 0.5 mL を、初回免疫として 20~56 日の間隔をおいて 3 回、追加免疫として初回免疫後 6 カ月以上 18 カ月未満の間隔をおいて 1 回、計 4 回皮下接種	免疫原性 安全性
	370P2-2	II	生後 2 カ月以上 60 カ月未満の健康乳幼児	108 例	本剤 ^{a)} 0.5 mL を、初回免疫として 20~56 日の間隔をおいて 3 回、追加免疫として初回免疫後 6 カ月以上 18 カ月未満の間隔をおいて 1 回、計 4 回筋肉内又は皮下接種	免疫原性 安全性
	370P3	III	生後 2 カ月以上 60 カ月未満の健康乳幼児	496 例	本剤群は本剤 ^{a)} 0.5 mL、対照群は Hib ワクチン 0.5 mL 及び DPT-IPV 0.5 mL を、初回免疫として 20~56 日の間隔をおいて 3 回、追加免疫として初回免疫後 6 カ月以上 18 カ月未満の間隔をおいて 1 回、計 4 回皮下接種	免疫原性 安全性

a) 0.5 mL あたり PRP-T を PRP 量として 10 µg 含む製剤 (市販予定製剤)

各試験の免疫原性評価において、抗体保有率の算出に用いられた各抗原に対する抗体保有の基準 (発症防御レベル) は表 9 のとおりである。

表 9 各抗原に対する抗体保有の基準

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 µg/mL 長期発症防御 : 1 µg/mL
	抗 PT 抗体価	10 EU/mL
百日せき	抗 FHA 抗体価	10 EU/mL
ジフテリア	抗ジフテリア毒素抗体価	0.1 IU/mL
破傷風	抗破傷風毒素抗体価	0.01 IU/mL
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)	1:8
	抗強毒株ポリオウイルス抗体価 (1 型 (Mahoney 株)、2 型 (MEF-1 株)、3 型 (Saukett 株))	

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 370P1 試験、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

20 歳以上 40 歳以下の健康成人男性 (目標例数 20 例 : 本剤群、DPT-IPV 群各 10 例) を対象に、本剤を皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検討する無作為化評価者盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL 又はクアトロバック 0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた。

無作為化され、治験薬が接種された 20 例 (本剤群及び DPT-IPV 群各 10 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象とした解析が免疫原性の主要な解析とされた。

主要評価項目は、治験薬接種後 1 カ月の各抗原に対する抗体上昇率 (抗体上昇の定義は以下のとおり) とされ、結果は表 10 のとおりであった。

- 百日せき菌防御抗原 (PT 及び FHA) : 治験薬接種後の抗体価が治験薬接種前よりも 2 倍以上上昇
- ジフテリア毒素 : 治験薬接種後の抗体価が治験薬接種前よりも 4 倍以上上昇
- 破傷風毒素 : 治験薬接種後の抗体価が治験薬接種前よりも 4 倍以上上昇
- 弱毒株ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型 : 治験薬接種後の抗体価が治験薬接種前よりも 4 倍以上上昇
- PRP : 治験薬接種後 1 カ月の抗体価が治験薬接種前よりも 2 倍以上上昇

表 10 治験薬接種後 1 カ月の各抗原に対する抗体上昇率 (FAS)

抗原	本剤群 (N=10)		DPT-IPV 群 (N=10)		
	n2/n1	抗体上昇率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	n2/n1	抗体上昇率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	
百日せき菌 (PT)	8/10	80.0 [44.4, 97.5]	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	
百日せき菌 (FHA)	10/10	100 [74.1, 100]	10/10	100 [74.1, 100]	
ジフテリア毒素 ^{b)}	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	10/10	100 [74.1, 100]	
破傷風毒素	10/10	100 [74.1, 100]	8/10	80.0 [44.4, 97.5]	
弱毒株ポリオウイルス	1 型	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	9/10	90.0 [55.5, 99.7]
	2 型	10/10	100 [74.1, 100]	10/10	100 [74.1, 100]
	3 型	10/10	100 [74.1, 100]	10/10	100 [74.1, 100]
PRP	10/10	100 [74.1, 100]	0/10	0.0 [0.0, 25.9]	

N: 解析対象例数、n1: 有効な抗体価データが存在する例数、n2: 抗体価が基準 (2 倍又は 4 倍) 以上上昇した例数
抗体価の測定値が定量限界未満の場合は、定量限界の下限値を 2 で除した値を使用。

a) Clopper-Pearson法による正確な両側95%CI

b) 試験毒素 A* を用いた測定結果

安全性について、治験薬接種後 7 日 (接種日を含む 8 日間) までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結は特定局所有害事象、同期間に発現した発熱は特定全身有害事象として収集され、その他、治験薬接種後 27 日 (接種当日を含めて 28 日間) までに発現した有害事象は特定外有害事象として収集された。重症度はグレード 1~3 の段階で評価された。なお、特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなすこととされた。

治験薬接種後 7 日までの特定局所有害事象は、本剤群では認められず、DPT-IPV 群では 10.0% (1/10 例) に認められた。特定全身有害事象はいずれの群でも認められなかった。治験薬接種後 27 日までの特定外有害事象及びその副反応 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、本剤群で 30.0% (3/10 例) 及び 20.0% (2/10 例)、DPT-IPV 群で 20.0% (2/10 例) 及び 10.0% (1/10 例) に認められた。

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。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 370P2 試験、実施期間 2015 年 月~20 年 月)

生後 2 カ月以上 60 カ月未満の健康乳幼児 (目標例数 90 例: 各群 30 例) を対象に、本剤を皮下接種した際の免疫原性、安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 (0.5 mL あたり PRP-T を PRP 量として 10 µg、5 µg 又は 2 µg 含む製剤 (以下、それぞれの製剤を「本剤 (Hib 10 µg)」、「本剤 (Hib 5 µg)」及び「本剤 (Hib 2 µg)」とする)) 0.5 mL を 1 回量とし、初回免疫として 20~56 日の間隔をおいて 3 回、追加免疫として初回免疫 3 回目接種から 6 カ月以上 18 カ月未満経過後に 1 回、計 4 回皮下接種することとされた。

無作為化され、治験薬が 1 回以上接種された 100 例 (本剤 (Hib 10 µg) 群 33 例、本剤 (Hib 5 µg) 群 33 例、本剤 (Hib 2 µg) 群 34 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬を 1 回以上接種された被験者のうち、初回免疫後及び追加免疫前後の各抗原に対する抗体価の結果が 1 つも得られなかった本剤 (Hib 10 µg) 群の 2 例を除く 98 例 (本剤 (Hib 10 µg) 群 31 例、本剤 (Hib 5 µg) 群 33 例、本剤 (Hib 2 µg) 群 34 例) が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、初回免疫後 (治験薬 3 回目接種後 28~42 日) 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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 11 初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率 (370P2 試験、FAS)

抗原		本剤 (Hib 10 µg) 群 N=31		本剤 (Hib 5 µg) 群 N=33		本剤 (Hib 2 µg) 群 N=34	
		n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] ^{a)}
PRP	抗体価 0.15 µg/mL 以上	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
	抗体価 1 µg/mL 以上	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
百日せき菌 (PT)		31/31	100 [90.8, 100]	32/32	100 [91.1, 100]	32/32	100 [91.1, 100]
百日せき菌 (FHA)		31/31	100 [90.8, 100]	32/32	100 [91.1, 100]	32/32	100 [91.1, 100]
ジフテリア毒素	試験毒素A* ^{a)}	31/31	100 [90.8, 100]	32/32	100 [91.1, 100]	31/31	100 [90.8, 100]
	試験毒素B* ^{b)}	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	33/33	100 [91.3, 100]
破傷風毒素		31/31	100 [90.8, 100]	32/32	100 [91.1, 100]	32/32	100 [91.1, 100]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
	2 型	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
	3 型	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
強毒株ポリオウイルス	1 型	27/31	87.1 [70.2,96.4]	28/33	84.8 [68.1,94.9]	30/34	88.2 [72.5,96.7]
	2 型	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]
	3 型	31/31	100 [90.8, 100]	33/33	100 [91.3, 100]	34/34	100 [91.6, 100]

N : 解析対象例数、n1 : 有効な抗体価データが存在する例数、n2 : 抗体保有者数

a) Clopper-Pearson法による正確な両側95%CI

b) 追加測定

安全性について、治験薬各回接種後 6 日 (接種日を含む 7 日間) までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結は特定局所有害事象として、同期間に発現した発熱は特定全身有害事象として収集され、その他、治験薬各回接種後から 27 日後 (接種日を含む 28 日間、次の治験薬接種までの間隔が 27 日に満たない場合は、次の治験薬接種前) までに発現した有害事象は特定外有害事象として収集された。重症度はグレード 1~3 の段階で評価された。なお、特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなすこととされた。

特定有害事象及び特定副反応の発現状況を表 12、いずれかの群で 10% 以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況を表 13 に示す。

表 12 特定有害事象及び特定副反応 (370P2 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 (Hib 10 µg) 群 N=33		本剤 (Hib 5 µg) 群 N=33		本剤 (Hib 2 µg) 群 N=34	
	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定局所有害事象 (全体)	15 (45.5)	15 (45.5)	23 (69.7)	23 (69.7)	24 (70.6)	24 (70.6)
注射部位紅斑	14 (42.4)	14 (42.4)	21 (63.6)	21 (63.6)	22 (64.7)	22 (64.7)
注射部位腫脹	5 (15.2)	5 (15.2)	7 (21.2)	7 (21.2)	9 (26.5)	9 (26.5)
注射部位硬結	11 (33.3)	11 (33.3)	14 (42.4)	14 (42.4)	11 (32.4)	11 (32.4)
特定全身有害事象 (発熱)	7 (21.2)	7 (21.2)	14 (42.4)	14 (42.4)	18 (52.9)	17 (50.0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J Version 17.1

a) 特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなされた

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 13 いずれかの群で 10%以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (370P2 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 (Hib 10 µg) 群 N=33		本剤 (Hib 5 µg) 群 N=33		本剤 (Hib 2 µg) 群 N=34	
	特定外有害事象	特定外副反応	特定外有害事象	特定外副反応	特定外有害事象	特定外副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	32 (97.0)	10 (30.3)	32 (97.0)	9 (27.3)	34 (100)	14 (41.2)
発熱	13 (39.4)	1 (3.0)	11 (33.3)	0 (—)	16 (47.1)	0 (—)
上気道の炎症	15 (45.5)	2 (6.1)	15 (45.5)	1 (3.0)	14 (41.2)	0 (—)
おむつ皮膚炎	8 (24.2)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)	8 (23.5)	0 (—)
気管支炎	3 (9.1)	0 (—)	5 (15.2)	0 (—)	8 (23.5)	0 (—)
胃腸炎	7 (21.2)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)	4 (11.8)	0 (—)
鼻漏	7 (21.2)	4 (12.1)	7 (21.2)	4 (12.1)	5 (14.7)	2 (5.9)
気分変化	4 (12.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	7 (20.6)	6 (17.6)
下痢	3 (9.1)	0 (—)	1 (3.0)	0 (—)	7 (20.6)	5 (14.7)
汗疹	6 (18.2)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)	5 (14.7)	0 (—)
咽頭炎	4 (12.1)	0 (—)	6 (18.2)	1 (3.0)	3 (8.8)	0 (—)
湿疹	4 (12.1)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)	6 (17.6)	1 (2.9)
中耳炎	5 (15.2)	0 (—)	2 (6.1)	0 (—)	5 (14.7)	0 (—)
喘息	2 (6.1)	0 (—)	5 (15.2)	0 (—)	2 (5.9)	0 (—)
突発性発疹	4 (12.1)	0 (—)	5 (15.2)	0 (—)	2 (5.9)	0 (—)
節足動物刺傷	4 (12.1)	0 (—)	3 (9.1)	0 (—)	4 (11.8)	0 (—)
鼻咽頭炎	2 (6.1)	0 (—)	4 (12.1)	0 (—)	3 (8.8)	0 (—)
結膜炎	1 (3.0)	0 (—)	4 (12.1)	0 (—)	2 (5.9)	0 (—)
乳児湿疹	2 (6.1)	0 (—)	2 (6.1)	0 (—)	4 (11.8)	1 (2.9)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J Version 17.1

重篤な有害事象は、本剤 (Hib 10 µg) 群 1 例 (急性腎盂腎炎 1 例)、本剤 (Hib 5 µg) 群 2 例 (喘息及び熱性痙攣各 1 例)、本剤 (Hib 2 µg) 群 3 例 (肺炎、喘息及び新生児尿路感染症各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

治験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

7.2.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 370P2-2 試験、実施期間 2018 年 5 月～20 年 月)

生後 2 カ月以上 60 カ月未満の健康乳幼児 (目標例数 100 例 : 筋注群、皮下注群各 50 例) を対象に、本剤を筋肉内接種又は皮下接種した際の免疫原性及び安全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 9 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回量とし、初回免疫として 20～56 日の間隔をおいて 3 回、追加免疫として初回免疫 3 回目接種から 6 カ月以上 18 カ月未満経過後に 1 回、計 4 回筋肉内接種又は皮下接種することとされた。

無作為化され、治験薬を 1 回以上接種された 108 例 (筋注群 55 例、皮下注群 53 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬を 1 回以上接種された被験者のうち、初回免疫後及び追加免疫前後の各抗原に対する抗体価の結果が 1 つも得られなかった皮下注群の 1 例を除く 107 例 (筋注群 55 例、皮下注群 52 例) が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、初回免疫後 (治験薬 3 回目接種後 28～42 日) の各抗原に対する発症防御レベル (PRP は長期発症防御レベルの 1 µg/mL) 以上の抗体保有率とされた。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率 (370P2-2 試験、FAS)

抗原		筋注群 (N=55)		皮下注群 (N=52)	
		n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] ^{a)}
PRP	抗体価 1 µg/mL 以上	51/54	94.4 [84.6, 98.8]	50/51	98.0 [89.6, 100]
百日せき菌 (PT)		54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
百日せき菌 (FHA)		54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
ジフテリア毒素	試験毒素A*	37/53	69.8 [55.7, 81.7]	36/50	72.0 [57.5, 83.8]
	試験毒素B* ^{b)}	48/53	90.6 [79.3, 96.9]	46/50	92.0 [80.8, 97.8]
破傷風毒素		54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	51/51	100 [94.3, 100]	50/50	100 [94.2, 100]
	2 型	50/50	100 [94.2, 100]	49/49	100 [94.1, 100]
	3 型	50/50	100 [94.2, 100]	49/49	100 [94.1, 100]

N: 解析対象例数、n1: 有効な抗体価データが存在する例数、n2: 抗体保有者数

a) Clopper-Pearson法による正確な両側95%CI

b) 追加測定

安全性について、治験薬各回接種後から 6 日後 (接種日を含む 7 日間) までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結は特定局所有害事象として、同期間に発現した発熱は特定全身有害事象として収集され、その他、治験薬各回接種後から 27 日後 (接種日を含む 28 日間、次の治験薬接種までの間隔が 27 日に満たない場合は、次の治験薬接種前) までに発現した有害事象は特定外有害事象として収集された。重症度はグレード 1~3 の段階で評価された。なお、特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなすこととされた。

特定有害事象及び特定副反応の発現状況を表 15、いずれかの群で 10%以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応を表 16 に示す。

表 15 特定有害事象及び特定副反応 (370P2-2 試験、安全性解析対象集団)

	筋注群 (N=55)		皮下注群 (N=53)	
	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定局所有害事象 (全体)	21 (38.2)	21 (38.2)	48 (90.6)	48 (90.6)
注射部位紅斑	16 (29.1)	16 (29.1)	45 (84.9)	45 (84.9)
注射部位腫脹	11 (20.0)	11 (20.0)	22 (41.5)	22 (41.5)
注射部位硬結	10 (18.2)	10 (18.2)	39 (73.6)	39 (73.6)
特定全身有害事象 (発熱)	42 (76.4)	42 (76.4)	34 (64.2)	33 (62.3)

N: 解析対象例数、n: 発現例数、MedDRA/J Version 20.1

a) 特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなされた

表 16 いずれかの群で 10%以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (370P2-2 試験、安全性解析対象集団)

	筋注群 (N=55)		皮下注群 (N=53)	
	特定外有害事象	特定外副反応	特定外有害事象	特定外副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	50 (90.9)	17 (30.9)	47 (88.7)	22 (41.5)
上気道の炎症	17 (30.9)	0 (—)	14 (26.4)	0 (—)
気分変化	10 (18.2)	8 (14.5)	12 (22.6)	10 (18.9)
上咽頭炎	9 (16.4)	0 (—)	12 (22.6)	0 (—)
気管支炎	8 (14.5)	0 (—)	4 (7.5)	0 (—)
湿疹	7 (12.7)	1 (1.8)	3 (5.7)	0 (—)
発熱	6 (10.9)	0 (—)	6 (11.3)	0 (—)
細気管支炎	6 (10.9)	0 (—)	3 (5.7)	0 (—)
鼻漏	4 (7.3)	1 (1.8)	6 (11.3)	1 (1.9)
発疹	0 (—)	0 (—)	6 (11.3)	1 (1.9)

N: 解析対象例数、n: 発現例数、MedDRA/J Version 20.1

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象は、筋注群で2例（喘息2例及び肺炎1例（重複含む））、皮下注群で2例（発熱及びRSウイルス肺炎各1例）に認められた。このうち皮下注群の発熱は治験薬との因果関係ありとされ、その他の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。

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。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4：370P3試験、実施期間2018年■月～20■年■月）

生後2カ月以上60カ月未満の健康乳幼児（目標例数470例：本剤群、対照群各235例⁴⁾）を対象に、本剤を皮下接種した際の免疫原性及び安全性を検討すること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33施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤0.5 mL、対照群はアクトヒブ及びクアトロバック各0.5 mLを1回量とし、初回免疫として20～56日の間隔をおいて3回、追加免疫として初回免疫3回目接種から6カ月以上18カ月未満経過後に1回、計4回皮下接種することとされた。対照群では、アクトヒブとクアトロバックを、別々の腕に同時に接種することとされた。

無作為化され、治験薬を1回以上接種された496例（本剤群247例、対照群249例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬を1回以上接種された被験者のうち、抗体価の結果が1つも得られなかった4例（本剤群2例、対照群2例）を除く492例（本剤群245例、対照群247例）がFASとされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、初回免疫後（治験薬3回目接種後28～42日）の各抗原に対する発症防御レベル（PRPは長期発症防御レベルの1 µg/mL）以上の抗体保有率とされた。本剤群と対照群の抗体保有率及び両群の差は表17のとおりであった。全ての抗体において、抗体保有率の差の両側95%CIの下限值は事前に規定された非劣性マージン（-10%）を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された。

⁴⁾ 主要目的は、以下に示す8つの抗原全ての仮説が同時に検証されることとされた。

- (1) 初回免疫後のPRPに対する1 µg/mL以上の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。
- (2) 初回免疫後のPT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素並びに弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型に対するそれぞれの発症防御レベル以上の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。

PRPに対する1 µg/mL以上の抗体保有率の期待値は、370P2試験（7.2.1参照）及びHibワクチンの過去の臨床研究の結果等から、本剤群及び対照群でいずれも94.7%と設定された。PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素並びに弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型に対するそれぞれの発症防御レベル以上の抗体保有率の期待値は、370P2試験（7.2.1参照）及びDPT-IPVの国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤群及び対照群でいずれも、全て共通で97.0%と設定された。非劣性マージン10%、割付比1:1、有意水準を片側2.5%と設定し、Farrington-Manning法により非劣性検証を行う場合、8つの仮説毎の検出力98.7%以上（全体の検出力90.1%以上）を確保するためには、(1)の非劣性検証に必要な例数は各群211例、(2)の非劣性検証に必要な例数は各群148例と算出された。以上より、8つの抗原全ての仮説を同時に検証するための目標例数として、脱落例10%を考慮し、各群235例、合計470例と設定された。

表 17 初回免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率 (370P3 試験、FAS)

抗原		本剤群 (N=245)		対照群 (N=247)		抗体保有率の差 ^{a)} [両側95%CI] ^{b)}
		n2/n1	抗体保有率 (%)	n2/n1	抗体保有率 (%)	
PRP	抗体価 1 µg/mL 以上	238/242	98.3	231/247	93.5	4.8 [0.0, 9.7]
百日せき菌 (PT)		242/242	100	247/247	100	0.0 [-3.7, 3.8]
百日せき菌 (FHA)		242/242	100	247/247	100	0.0 [-3.7, 3.8]
ジフテリア毒素	試験毒素B*	236/242	97.5	243/246	98.8	-1.3 [-5.2, 2.8]
破傷風毒素		242/242	100	246/247	99.6	0.4 [-3.4, 4.3]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	241/241	100	243/243	100	0.0 [-3.7, 3.8]
	2 型	238/238	100	239/239	100	0.0 [-3.8, 3.9]
	3 型	240/240	100	243/243	100	0.0 [-3.7, 3.8]

N : 解析対象例数、n1 : 有効な抗体価データが存在する例数、n2 : 抗体保有者数

a) 本剤群 - 対照群

b) Farrington-Manning 法に基づく両側 95%CI

安全性について、治験薬各回接種後から 6 日後 (接種日を含む 7 日間) までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位硬結は特定局所有害事象として、同期間に発現した発熱は特定全身有害事象として収集され、その他、治験薬各回接種後から 27 日後 (接種日を含む 28 日間、次の治験薬接種までの間隔が 27 日に満たない場合は、次の治験薬接種前) までに発現した有害事象は特定外有害事象として収集された。重症度はグレード 1~3 の段階で評価された。なお、特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなすこととされた。

特定有害事象及び特定副反応の発現状況を表 18、いずれかの群で 10% 以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応の発現状況を表 19 に示す。

表 18 特定有害事象及び副反応 (370P3 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=247)		対照群 (N=249)	
	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}	特定有害事象	特定副反応 ^{a)}
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定局所有害事象 (全体)	195 (78.9)	195 (78.9)	205 (82.3)	205 (82.3)
注射部位紅斑	187 (75.7)	187 (75.7)	200 (80.3)	200 (80.3)
注射部位腫脹	94 (38.1)	94 (38.1)	90 (36.1)	90 (36.1)
注射部位硬結	126 (51.0)	126 (51.0)	135 (54.2)	135 (54.2)
特定全身有害事象 (発熱)	165 (66.8)	161 (65.2)	184 (73.9)	175 (70.3)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J Version 20.1

a) 特定局所有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなされた

表 19 いずれかの群で 10% 以上に認められた特定外有害事象及び特定外副反応 (370P3 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=247)		対照群 (N=249)	
	特定外有害事象	特定外副反応	特定外有害事象	特定外副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全て	234 (94.7)	83 (33.6)	237 (95.2)	87 (34.9)
上気道の炎症	82 (33.2)	2 (0.8)	84 (33.7)	4 (1.6)
上咽頭炎	77 (31.2)	8 (3.2)	80 (32.1)	4 (1.6)
湿疹	47 (19.0)	6 (2.4)	41 (16.5)	3 (1.2)
気管支炎	43 (17.4)	1 (0.4)	37 (14.9)	0 (-)
気分変化	31 (12.6)	29 (11.7)	40 (16.1)	39 (15.7)
鼻漏	37 (15.0)	6 (2.4)	32 (12.9)	7 (2.8)
下痢	35 (14.2)	13 (5.3)	34 (13.7)	9 (3.6)
おむつ皮膚炎	27 (10.9)	0 (-)	30 (12.0)	0 (-)
結膜炎	28 (11.3)	0 (-)	25 (10.0)	0 (-)
発熱	25 (10.1)	0 (-)	28 (11.2)	1 (0.4)
中耳炎	26 (10.5)	0 (-)	21 (8.4)	1 (0.4)
胃腸炎	26 (10.5)	1 (0.4)	18 (7.2)	3 (1.2)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J Version 20.1

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象は、本剤群 14 例（気管支炎及びRS ウイルス気管支炎各 2 例、肺炎、腎盂腎炎、RS ウイルス細気管支炎、尿路感染、細菌性肺炎、RS ウイルス感染、メタニューモウイルス感染、皮膚血管腫、痙攣発作及び上気道の炎症各 1 例）、対照群 12 例（腸重積症、蜂巣炎、急性中耳炎、肺炎、ヘモフィルス性肺炎、RS ウイルス肺炎、腎盂腎炎、パレコウイルス感染、脱水、関節炎、痙攣発作、上気道の炎症及び気管軟化症各 1 例（重複含む））に認められた。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。

治験中止に至った有害事象は対照群 1 例に認められ、重篤な有害事象として報告されている気管軟化症であった。

死亡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、有効成分として Hib 抗原及び既承認のクアトロバックと同一の抗原を含有する 5 種混合ワクチンである。ワクチンの真の有効性は、標的とする感染症に対する発症予防効果により評価されるべきものであるが、罹患率が低い感染症を標的とするワクチンでは、発症予防効果を評価する臨床試験の実施が困難である。そのような場合でも、感染症の発症予防等に関連する抗体価等の代替指標が設定可能な場合は、臨床試験で免疫原性を評価することによりワクチンの有効性を評価することが可能である。

本邦では、各感染症の発症を予防するワクチンが承認されており、百日せき、破傷風、ジフテリア及びポリオはいずれも発症者が少なく、Hib による感染症の罹患率も低下していることから（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 年、p92-7 及び p142-64）、これらの感染症の発症予防効果の評価を目的とする臨床試験の実施は極めて困難である。これらの感染症については、発症防御が期待される抗体価の基準値（発症防御レベル）に関する報告があり（百日せき：小児科診療 1990; 53: 2275-81、ジフテリア及び破傷風：Plotkin's Vaccines 7th edition. Elsevier; 2018. p270 及び p1066、Wkly Epidemiol Rec 2017; 92: 417-35 及び 53-76、ポリオ：Plotkin's Vaccines 7th edition. Elsevier; 2018. p856、Hib による感染症：Plotkin's Vaccines 7th edition. Elsevier; 2018. p308、WHO TRS 2000; 897: i-vi, 1-106 等）、既承認ワクチンの臨床試験においても同様の基準値を用いた免疫原性の評価により開発が行われていること、乳児期においてそれぞれの感染症に対する発症防御レベル以上の抗体を早期に獲得することが臨床的に重要であることから、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においては、初回免疫後の各抗原に対する抗体価を評価指標とし、発症防御レベル以上の抗体保有率に基づく免疫原性の評価より、本剤の有効性を評価した。

また、第Ⅲ相試験の 370P3 試験では、本邦で承認され定期接種に導入されている Hib ワクチン（アクトヒブ）及び DPT-IPV（クアトロバック）の同時接種を対照群に設定し、初回免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率について、対照に対する本剤の非劣性を検証することとした。

機構は、臨床試験の主要評価項目として各抗原に対する発症防御レベル以上の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評価する方針は受入れ可能と考える。

7.R.1.2 Hibによる感染症、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

Hibによる感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する本剤の有効性について、申請者は、以下のように説明している。

① 皮下接種時の免疫原性

370P3試験の主要評価項目について、初回免疫後の各抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率の差（本剤群－対照群）の両側95%CIの下限值は、全ての抗原において、事前に規定された非劣性マージン（-10%）を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された（7.3.1参照）。

副次評価項目として評価した、初回免疫後のPRP（0.15 µg/mL以上）及び強毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率は表20のとおりであった。追加免疫後の各抗原に対する抗体保有率は表21のとおりであり、いずれも本剤群と対照群で同程度であった。

表20 初回免疫後のPRP及び強毒株ポリオウイルスに対する抗体保有率（370P3試験、FAS）

抗原		本剤群（N=245）		対照群（N=247）	
		n2/n1	抗体保有率（%）	n2/n1	抗体保有率（%）
PRP	抗体価 0.15 µg/mL 以上	242/242	100	247/247	100
強毒株ポリオウイルス	1型	214/237	90.3	206/233	88.4
	2型	231/231	100	230/230	100
	3型	234/235	99.6	232/232	100

N：解析対象例数、n1：有効な抗体価データが存在する例数、n2：抗体保有者数

表21 追加免疫後の各抗原に対する抗体保有率（370P3試験、FAS）

抗原		本剤群（N=245）		対照群（N=247）	
		n2/n1	抗体保有率（%）	n2/n1	抗体保有率（%）
PRP	抗体価 0.15 µg/mL 以上	243/243	100	241/241	100
	抗体価 1 µg/mL 以上	243/243	100	238/241	98.8
百日せき菌（PT）		242/243	99.6	241/241	100
百日せき菌（FHA）		243/243	100	241/241	100
ジフテリア毒素	試験毒素B*	243/243	100	241/241	100
破傷風毒素		243/243	100	240/241	99.6
弱毒株ポリオウイルス	1型	242/242	100	238/238	100
	2型	239/239	100	236/236	100
	3型	240/240	100	238/238	100
強毒株ポリオウイルス	1型	232/235	98.7	233/233	100
	2型	229/229	100	231/231	100
	3型	231/232	99.6	232/232	100

N：解析対象例数、n1：有効な抗体価データが存在する例数、n2：抗体保有者数

また、初回免疫前後及び追加免疫前後の各抗原に対する抗体価は表22のとおりであり、いずれの抗体価についても本剤群で対照群と比べて同程度以上であり、本剤群、対照群ともに初回免疫後よりも追加免疫後で高かった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 22 初回免疫前後及び追加免疫前後の各抗原に対する抗体価 (370P3 試験、FAS)

本剤群 N=245 対照群 N=247	初回免疫前		初回免疫後		追加免疫前		追加免疫後		
	n	抗体価 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)}	n	抗体価 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)}	n	抗体価 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)}	n	抗体価 ^{a)} [両側 95%CI] ^{b)}	
PRP (µg/mL)	本剤群	243	0.2707 [0.2337, 0.3134]	242	10.86 [9.586, 12.30]	243	2.952 [2.633, 3.310]	243	54.99 [49.11, 61.58]
	対照群	245	0.2642 [0.2323, 0.3005]	247	6.630 [5.760, 7.632]	242	1.267 [1.115, 1.438]	241	32.12 [27.44, 37.59]
PT (EU/mL)	本剤群	243	3.2 [3.0, 3.4]	242	53.5 [50.4, 56.8]	243	15.6 [14.0, 17.4]	243	71.9 [65.9, 78.5]
	対照群	245	3.3 [3.1, 3.6]	247	59.4 [55.9, 63.1]	242	18.8 [16.9, 20.9]	241	81.9 [75.4, 89.0]
FHA (EU/mL)	本剤群	243	4.4 [4.0, 4.8]	242	66.7 [61.9, 71.9]	243	22.9 [20.3, 25.8]	243	145.7 [132.4, 160.3]
	対照群	245	4.7 [4.3, 5.2]	247	73.4 [68.0, 79.3]	242	27.6 [24.6, 31.0]	241	160.6 [147.3, 175.1]
ジフテリア 毒素 ^{c)} (IU/mL)	本剤群	243	0.0103 [0.00857, 0.0123]	242	0.768 [0.687, 0.857]	243	0.354 [0.314, 0.400]	243	5.31 [4.83, 5.83]
	対照群	245	0.00982 [0.00821, 0.0117]	246	0.782 [0.705, 0.868]	242	0.345 [0.305, 0.390]	241	5.07 [4.63, 5.55]
破傷風毒素 (IU/mL)	本剤群	243	0.02166 [0.01758, 0.02670]	242	0.37737 [0.32753, 0.43480]	243	0.15051 [0.12446, 0.18202]	243	1.15495 [1.04004, 1.28255]
	対照群	245	0.02252 [0.01842, 0.02754]	247	0.21560 [0.18473, 0.25163]	242	0.06528 [0.05243, 0.08127]	241	1.12107 [0.95197, 1.32020]
弱毒株ポリ オウウイルス 1 型	本剤群	240	4.70 [4.39, 5.02]	241	10.04 [9.74, 10.33]	242	7.97 [7.64, 8.29]	242	11.21 [10.97, 11.45]
	対照群	243	5.10 [4.80, 5.39]	243	9.74 [9.46, 10.02]	239	7.92 [7.63, 8.20]	238	11.22 [11.02, 11.42]
弱毒株ポリ オウウイルス 2 型	本剤群	237	4.03 [3.81, 4.26]	238	11.08 [10.90, 11.27]	241	9.19 [9.00, 9.39]	239	13.01 [12.84, 13.18]
	対照群	237	4.15 [3.92, 4.37]	239	11.30 [11.14, 11.46]	233	9.58 [9.40, 9.75]	236	13.13 [12.95, 13.30]
弱毒株ポリ オウウイルス 3 型	本剤群	239	1.78 [1.60, 1.95]	240	10.38 [10.13, 10.63]	242	7.02 [6.70, 7.34]	240	12.24 [12.04, 12.45]
	対照群	240	1.71 [1.53, 1.88]	243	10.71 [10.48, 10.94]	237	7.53 [7.22, 7.85]	238	12.61 [12.41, 12.82]
強毒株ポリ オウウイルス 1 型	本剤群	236	2.26 [2.07, 2.46]	237	5.69 [5.43, 5.96]	240	4.29 [4.06, 4.53]	235	7.47 [7.25, 7.69]
	対照群	234	2.45 [2.25, 2.64]	233	5.46 [5.21, 5.72]	231	4.27 [4.05, 4.48]	233	7.55 [7.36, 7.75]
強毒株ポリ オウウイルス 2 型	本剤群	232	3.49 [3.27, 3.71]	231	10.07 [9.85, 10.28]	238	8.27 [8.04, 8.51]	229	12.14 [11.92, 12.36]
	対照群	228	3.58 [3.34, 3.82]	230	10.31 [10.11, 10.51]	225	8.76 [8.55, 8.96]	231	12.26 [12.04, 12.47]
強毒株ポリ オウウイルス 3 型	本剤群	233	1.41 [1.28, 1.55]	235	8.65 [8.38, 8.91]	239	5.50 [5.18, 5.82]	232	10.63 [10.38, 10.88]
	対照群	231	1.37 [1.24, 1.49]	232	8.84 [8.59, 9.09]	229	5.88 [5.58, 6.19]	232	11.09 [10.85, 11.33]

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) PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素: GMT、ポリオウイルス: 平均抗体価 (log2)

b) t 分布に基づいた両側 95%CI

c) 試験毒素 B* を用いた測定結果

② 筋肉内接種時の免疫原性

本剤の筋肉内接種と皮下接種を比較した 370P2-2 試験において、初回免疫後の抗体保有率は筋肉内接種時と皮下接種時で同程度であり (表 14)、追加免疫後も同様であった (表 23)。また、筋肉内接種時の抗体価は皮下接種時と比較して同程度以上であった (表 24)。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 23 追加免疫後の各抗原に対する抗体保有率 (370P2-2 試験、FAS)

抗原		筋注群 (N=55)		皮下注群 (N=52)	
		n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] a)	n2/n1	抗体保有率 (%) [両側95%CI] a)
PRP	抗体価 1 µg/mL 以上	55/55	100 [94.7, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
百日せき菌 (PT)		55/55	100 [94.7, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
百日せき菌 (FHA)		55/55	100 [94.7, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
ジフテリア毒素	試験毒素B* b)	55/55	100 [94.7, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
破傷風毒素		54/55	98.2 [90.3, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
弱毒株ポリオウイルス	1 型	54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
	2 型	54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]
	3 型	54/54	100 [94.6, 100]	51/51	100 [94.3, 100]

N : 解析対象例数、n1 : 有効な抗体価データが存在する例数、n2 : 抗体保有者数

a) Clopper-Pearson法による正確な両側95%CI

b) 追加測定

表 24 初回免疫前後及び追加免疫前後の各抗原に対する抗体価 (370P2-2 試験、FAS)

筋注群 N=55 皮下注群 N=52		初回免疫前		初回免疫後		追加免疫前		追加免疫後	
		n	抗体価 a) [両側 95%CI] b)	n	抗体価 a) [両側 95%CI] b)	n	抗体価 a) [両側 95%CI] b)	n	抗体価 a) [両側 95%CI] b)
PRP (µg/mL)	筋注群	55	0.2644 [0.2000, 0.3497]	54	8.907 [6.764, 11.73]	55	3.057 [2.408, 3.880]	55	38.35 [31.12, 47.27]
	皮下注群	52	0.3766 [0.2883, 0.4919]	51	10.47 [8.034, 13.64]	52	2.825 [2.185, 3.651]	51	34.91 [28.61, 42.59]
PT (EU/mL)	筋注群	55	4.1 [3.3, 5.0]	54	46.2 [41.1, 52.1]	55	15.1 [12.6, 18.2]	55	75.8 [65.9, 87.1]
	皮下注群	52	3.4 [2.9, 4.0]	51	49.3 [43.6, 55.7]	52	18.1 [14.5, 22.6]	51	76.3 [65.8, 88.5]
FHA (EU/mL)	筋注群	55	6.5 [5.0, 8.5]	54	74.1 [64.9, 84.4]	55	28.3 [21.5, 37.2]	55	187.2 [159.9, 219.3]
	皮下注群	52	5.9 [4.5, 7.7]	51	53.4 [45.6, 62.5]	52	25.1 [20.3, 31.0]	51	131.6 [112.2, 154.3]
ジフテリア 毒素 c) (IU/mL)	筋注群	55	0.0125 [0.00823, 0.0190]	53	0.461 [0.365, 0.584]	55	0.271 [0.225, 0.327]	55	4.60 [3.91, 5.42]
	皮下注群	52	0.0141 [0.00926, 0.0214]	50	0.477 [0.359, 0.632]	52	0.325 [0.259, 0.409]	51	4.65 [3.88, 5.58]
破傷風毒素 (IU/mL)	筋注群	55	0.03031 [0.02027, 0.04534]	54	0.40134 [0.29208, 0.55146]	55	0.20329 [0.14963, 0.27619]	55	1.07686 [0.78836, 1.47093]
	皮下注群	52	0.03742 [0.02478, 0.05650]	51	0.31142 [0.22969, 0.42224]	52	0.22931 [0.17478, 0.30085]	51	1.01499 [0.83228, 1.23781]
弱毒株ポリオ ウイルス 1 型	筋注群	53	5.78 [5.12, 6.44]	51	8.77 [8.04, 9.50]	55	7.63 [6.79, 8.47]	54	11.32 [10.74, 11.91]
	皮下注群	51	6.33 [5.59, 7.07]	50	8.88 [8.25, 9.51]	49	7.08 [6.21, 7.96]	51	11.25 [10.67, 11.82]
弱毒株ポリオ ウイルス 2 型	筋注群	53	4.97 [4.45, 5.49]	50	10.75 [10.35, 11.15]	55	9.16 [8.77, 9.55]	54	13.89 [13.62, 14.16]
	皮下注群	50	4.42 [3.99, 4.85]	49	10.88 [10.54, 11.22]	49	9.38 [9.01, 9.75]	51	13.25 [12.96, 13.54]
弱毒株ポリオ ウイルス 3 型	筋注群	53	2.05 [1.59, 2.51]	50	9.44 [8.81, 10.07]	55	6.43 [5.69, 7.16]	54	12.25 [11.56, 12.94]
	皮下注群	51	2.23 [1.83, 2.62]	49	9.41 [8.94, 9.87]	49	6.57 [5.76, 7.38]	51	11.72 [11.19, 12.24]

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) PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素 : GMT、ポリオウイルス : 平均抗体価 (log2)

b) t 分布に基づいた両側 95%CI

c) 試験毒素 B* を用いた測定結果 (追加測定)

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、治験薬接種当日から接種 6 日後までは治験薬以外のワクチン又はトキシソイドの接種は原則禁止としたが、370P2-2 試験及び 370P3 試験では、被験者の代諾者が希望する場合は、治験

薬との同時接種に限り、治験薬以外のワクチン又はトキシノイドの接種を可能とした。本剤の接種対象となる年齢層においては、本剤と、肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン及び／又はロタウイルスワクチンとの同時接種の可能性が高いと想定されることから、これらのワクチンとの同時接種の回数別に解析を行った。370P3試験における初回免疫後の各抗原に対する抗体価について、同時接種の回数別の結果を表25に示す。抗ジフテリア毒素抗体価は同時接種の回数が多いほど低い傾向にあり、対照群も同様の傾向であったが、発症防御レベル（0.1 IU/mL）以上の抗体保有率はいずれの集団でも高かった（同時接種有り（最大回数）：本剤群 97.7%（84/86例）、対照群 98.1%（103/105例）、同時接種有り（最大回数未済）：本剤群 97.0%（131/135例）、対照群 99.2%（125/126例）、同時接種無し：本剤群 100%（21/21例）、対照群 100%（15/15例））。

表25 初回免疫後における他のワクチンとの同時接種回数別の各抗原に対する抗体価
(同時接種ワクチン：肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチン、370P3試験、FAS)

		同時接種あり（最大回数） ^{a)} 本剤群 N=88、対照群 N=105		同時接種あり（最大回数未済） ^{b)} 本剤群 N=136、対照群 N=127		同時接種なし ^{c)} 本剤群 N=21、対照群 N=15	
		n	抗体価 ^{d)} [両側95%CI ^{e)}	n	抗体価 ^{d)} [両側95%CI ^{e)}	n	抗体価 ^{d)} [両側95%CI ^{e)}
PRP (µg/mL)	本剤群	86	11.34 [9.104, 14.11]	135	9.981 [8.464, 11.77]	21	15.64 [10.60, 23.08]
	対照群	105	6.903 [5.578, 8.543]	127	6.329 [5.165, 7.755]	15	7.411 [4.208, 13.05]
PT (EU/mL)	本剤群	86	57.1 [52.1, 62.7]	135	51.3 [47.2, 55.7]	21	53.7 [42.8, 67.5]
	対照群	105	57.8 [52.6, 63.5]	127	59.5 [54.6, 64.8]	15	71.0 [56.7, 88.9]
FHA (EU/mL)	本剤群	86	70.2 [62.7, 78.7]	135	64.1 [57.6, 71.2]	21	70.0 [51.3, 95.5]
	対照群	105	67.7 [60.1, 76.3]	127	75.1 [67.6, 83.4]	15	106.5 [77.6, 146.2]
ジフテリア毒素 ^{f)} (IU/mL)	本剤群	86	0.541 [0.463, 0.632]	135	0.846 [0.729, 0.982]	21	1.72 [1.24, 2.39]
	対照群	105	0.510 [0.440, 0.590]	126	1.02 [0.895, 1.16]	15	1.68 [1.33, 2.13]
破傷風毒素 (IU/mL)	本剤群	86	0.37577 [0.30239, 0.46694]	135	0.37839 [0.30969, 0.46233]	21	0.37742 [0.21871, 0.65131]
	対照群	105	0.23004 [0.18487, 0.28625]	127	0.20154 [0.15971, 0.25431]	15	0.24251 [0.12717, 0.46250]
弱毒株ポリオ ウイルス1型	本剤群	86	9.94 [9.44, 10.44]	135	9.97 [9.58, 10.36]	20	10.93 [9.71, 12.14]
	対照群	104	9.23 [8.79, 9.66]	124	10.02 [9.64, 10.41]	15	10.93 [9.74, 12.13]
弱毒株ポリオ ウイルス2型	本剤群	83	11.10 [10.77, 11.43]	135	11.02 [10.77, 11.26]	20	11.43 [10.78, 12.07]
	対照群	103	11.03 [10.79, 11.27]	122	11.45 [11.24, 11.67]	14	11.96 [11.06, 12.87]
弱毒株ポリオ ウイルス3型	本剤群	85	10.42 [10.00, 10.84]	135	10.33 [10.01, 10.64]	20	10.58 [9.40, 11.75]
	対照群	104	10.52 [10.19, 10.84]	124	10.78 [10.45, 11.11]	15	11.43 [10.20, 12.66]

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（2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
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
c) 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型肝炎ワクチン及びロタウイルスワクチンを1回も同時接種しなかった集団
d) PRP、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風毒素：GMT、ポリオウイルス：平均抗体価（log2）
e) t分布に基づいた両側95%CI
f) 試験毒素 B* を用いた測定結果

以上の臨床試験の結果から、本剤の皮下接種により、既存の Hib ワクチン及び DPT-IPV を接種したときと同様の有効性が期待でき、筋肉内接種においても皮下接種と同様の有効性が期待できると考える。また、肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン及びロタウイルスワクチンとの同時接種により、抗ジフテリア毒素抗体価が低くなる傾向が認められたが、対照群でも同様の結果が認められており、抗体保有率においては同時接種による影響は認められなかったことから、同時接種の有無による抗体価の違いは有効性に影響を及ぼすほどの違いではなく、本剤とこれらのワクチンとを同時接種した場合においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

370P3試験において、初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率について、アクトヒブ及びクアトロバックスの同時接種に対する本剤の非劣性が検証され、追加免疫による抗体価の上昇も確認されたことから、

*新薬承認情報提供時に置き換え

本剤の皮下接種により、Hib 感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対して、既存の Hib ワクチン及び DPT-IPV の接種と同様の有効性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。また、370P2-2 試験において、本剤の筋肉内接種により、皮下接種と同程度の免疫原性が確認されており、本剤の筋肉内接種においても皮下接種と同様の有効性が期待できる。他のワクチンとの同時接種時の免疫原性の結果についても、抗体保有率の結果等から、同時接種により認められた抗ジフテリア毒素抗体価の低下傾向は本剤の有効性に影響を及ぼすほどの差ではなく、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン及びロタウイルスワクチンと本剤との同時接種においても本剤の有効性は期待できる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

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

乳幼児を対象とした 370P2 試験、370P2-2 試験及び 370P3 試験における、安全性成績の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 各試験における安全性成績の概要 (安全性解析対象集団)

	370P2 試験 (皮下接種)			370P2-2 試験 (皮下/筋肉内接種)		370P3 試験 (皮下接種)	
	本剤 (Hib 10 µg) 群 N=33	本剤 (Hib 5µg) 群 N=33	本剤 (Hib 2µg) 群 N=34	本剤 筋注群 N=55	本剤 皮下注群 N=53	本剤群 N=247	対照群 N=249
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全ての有害事象	33 (100)	33 (100)	34 (100)	54 (98.2)	51 (96.2)	245 (99.2)	248 (99.6)
グレード3の有害事象	3 (9.1)	3 (9.1)	4 (11.8)	10 (18.2)	5 (9.4)	38 (15.4)	35 (14.1)
特定局所有有害事象 ^{a)}	15 (45.5)	23 (69.7)	24 (70.6)	21 (38.2)	48 (90.6)	195 (78.9)	205 (82.3)
特定全身有害事象	7 (21.2)	14 (42.4)	18 (52.9)	42 (76.4)	34 (64.2)	165 (66.8)	184 (73.9)
特定外有害事象	32 (97.0)	32 (97.0)	34 (100)	50 (90.9)	47 (88.7)	234 (94.7)	237 (95.2)
副反応全体	24 (72.7)	27 (81.8)	30 (88.2)	47 (85.5)	50 (94.3)	225 (91.1)	235 (94.4)
グレード3の副反応	1 (3.0)	0 (-)	1 (2.9)	8 (14.5)	4 (7.5)	22 (8.9)	22 (8.8)
特定局所副反応	15 (45.5)	23 (69.7)	24 (70.6)	21 (38.2)	48 (90.6)	195 (78.9)	205 (82.3)
特定全身副反応	7 (21.2)	14 (42.4)	17 (50.0)	42 (76.4)	33 (62.3)	161 (65.2)	175 (70.3)
特定外副反応	10 (30.3)	9 (27.3)	14 (41.2)	17 (30.9)	22 (41.5)	83 (33.6)	87 (34.9)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (3.0)	2 (6.1)	3 (8.8)	2 (3.6)	2 (3.8)	14 (5.7)	12 (4.8)
死亡以外の重篤な副反応	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.9)	0 (-)	0 (-)
治験薬の接種中止に至った有害事象	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
死亡	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

収集期間 特定有害事象/副反応: 治験薬各回接種 6 日後まで、特定有害事象/副反応以外: 治験薬各回接種 27 日後まで
 グレード3: 特定局所有有害事象 (長径 50 mm 超)、特定全身有害事象 (発熱) (39.0°C以上)、特定外有害事象 (重症又は医学的に重大である/入院や侵襲的治療を要する/日常生活ができない)

a) 特定局所有有害事象は全て治験薬接種との因果関係ありとみなされた

370P2 試験の本剤 (Hib 10 µg) 群、370P2-2 試験及び 370P3 試験におけるグレード3の特定有害事象の発現状況を表 27 に示す。特定有害事象の発現割合はグレード3の事象の発現割合も含め、本剤の皮下接種と 370P3 試験の対照群である Hib ワクチン及び DPT-IPV の同時接種とで大きな違いは認められなかった。また、370P2-2 試験における本剤の筋肉内接種と皮下接種の比較では、特定局所有有害事象の発現割合は皮下注群に比べ筋注群で低く、発熱の発現割合は同程度であった。

表 27 本剤接種後 6 日間における特定有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

試験	370P2 試験		370P2-2 試験				370P3 試験			
	本剤 (Hib 10 µg) 群 N=33		筋注群 N=55		皮下注群 N=53		本剤群 N=247		対照群 N=249	
事象名	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} n (%)
特定局所有害事象 (全体)	15 (45.5)	1 (3.0)	21 (38.2)	2 (3.6)	48 (90.6)	1 (1.9)	195 (78.9)	2 (0.8)	205 (82.3)	4 (1.6)
注射部位紅斑	14 (42.4)	0 (—)	16 (29.1)	1 (1.8)	45 (84.9)	1 (1.9)	187 (75.7)	2 (0.8)	200 (80.3)	4 (1.6)
注射部位腫脹	5 (15.2)	1 (3.0)	11 (20.0)	1 (1.8)	22 (41.5)	0 (—)	94 (38.1)	0 (—)	90 (36.1)	1 (0.4)
注射部位硬結	11 (33.3)	1 (3.0)	10 (18.2)	0 (—)	39 (73.6)	0 (—)	126 (51.0)	0 (—)	135 (54.2)	0 (—)
特定全身有害事象 (発熱 ^{b)})	7 (21.2)	0 (—)	42 (76.4)	6 (10.9)	34 (64.2)	3 (5.7)	165 (66.8)	21 (8.5)	184 (73.9)	18 (7.2)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) Gr 3 : グレード 3 (特定局所有害事象 : 長径 50 mm 超、発熱 : 39.0°C 以上)

b) 37.5°C 以上

乳幼児を対象とした 3 試験について、いずれかの群で 10% 以上に発現した特定外有害事象及び特定外副反応は表 13、表 16 及び表 19 のとおりであり、いずれの群においても、特定外副反応として気分変化が 5% 以上の被験者に認められた。370P3 試験において対照群と比較して本剤群の発現割合が 5% 以上高かった事象はなく、370P2-2 試験において筋注群と皮下注群とで発現した事象及び発現割合に大きな差はなかった。

グレード 3 の特定外有害事象⁵⁾ の発現割合は、370P2 試験の本剤 (Hib 10 µg) 群で 6.1% (2/33 例、中耳炎及び急性腎盂腎炎各 1 例)、370P2-2 試験の筋注群で 3.6% (2/55 例、喘息 2 例及び肺炎 1 例 (重複含む))、皮下注群で 1.9% (1/53 例、RS ウイルス肺炎 1 例)、370P3 試験の本剤群で 6.9% (17/247 例、中耳炎 4 例、気管支炎及び RS ウイルス気管支炎各 2 例、肺炎、腎盂腎炎、RS ウイルス細気管支炎、尿路感染、細菌性肺炎、RS ウイルス感染、メタニューモウイルス感染、皮膚血管腫、痙攣発作及び上気道の炎症各 1 例、重複含む)、対照群で 5.6% (14/249 例、急性中耳炎 2 例、腸重積症、蜂巣炎、伝染性軟属腫、中耳炎、肺炎、ヘモフィルス性肺炎、RS ウイルス肺炎、腎盂腎炎、パレコウイルス感染、脱水、関節炎、痙攣発作、上気道の炎症、気管軟化症各 1 例、重複含む) であり、いずれも治験薬接種との因果関係は否定された。

370P3 試験及び 370P2-2 試験における接種回別の特定有害事象の発現状況を表 28 及び表 29 に示す。

本剤群で発現した特定局所有害事象は、他の接種回に比べ 1 回目接種後の発現割合が低く、特定全身有害事象は、他の接種回に比べ 2 回目接種後の発現割合が高かった。

⁵⁾ グレード 3 の特定外有害事象の判定基準 : 重症又は医学的に重大である / 入院や侵襲的治療を要する / 日常生活ができない

(入院 : 医療機関に一泊以上することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は、含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断する。)

表 28 接種回別の特定有害事象の発現状況 (370P3 試験、安全性解析対象集団)

特定有害事象		本剤群				対照群			
		1 回目 N=247	2 回目 N=246	3 回目 N=245	4 回目 N=243	1 回目 N=249	2 回目 N=248	3 回目 N=247	4 回目 N=242
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	89 (36.0)	141 (57.3)	138 (56.3)	125 (51.4)	96 (38.6)	145 (58.5)	144 (58.3)	138 (57.0)
	注射部位紅斑	78 (31.6)	132 (53.7)	126 (51.4)	112 (46.1)	87 (34.9)	133 (53.6)	130 (52.6)	129 (53.3)
	注射部位腫脹	13 (5.3)	46 (18.7)	43 (17.6)	56 (23.0)	19 (7.6)	37 (14.9)	45 (18.2)	44 (18.2)
	注射部位硬結	46 (18.6)	79 (32.1)	80 (32.7)	65 (26.7)	50 (20.1)	85 (34.3)	78 (31.6)	73 (30.2)
全身	発熱	76 (30.8)	90 (36.6)	57 (23.3)	75 (30.9)	87 (34.9)	100 (40.3)	63 (25.5)	89 (36.8)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

表 29 接種回別の特定有害事象の発現状況 (370P2-2 試験、安全性解析対象集団)

特定有害事象		本剤 筋注群				本剤 皮下注群			
		1 回目 N=55	2 回目 N=55	3 回目 N=55	4 回目 N=55	1 回目 N=53	2 回目 N=52	3 回目 N=52	4 回目 N=52
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	7 (12.7)	10 (18.2)	10 (18.2)	13 (23.6)	14 (26.4)	37 (71.2)	38 (73.1)	38 (73.1)
	注射部位紅斑	5 (9.1)	6 (10.9)	7 (12.7)	11 (20.0)	14 (26.4)	33 (63.5)	34 (65.4)	32 (61.5)
	注射部位腫脹	2 (3.6)	4 (7.3)	4 (7.3)	4 (7.3)	0 (—)	11 (21.2)	10 (19.2)	10 (19.2)
	注射部位硬結	1 (1.8)	5 (9.1)	7 (12.7)	4 (7.3)	4 (7.5)	21 (40.4)	27 (51.9)	27 (51.9)
全身	発熱	26 (47.3)	27 (49.1)	21 (38.2)	19 (34.5)	16 (30.2)	21 (40.4)	14 (26.9)	15 (28.8)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

370P3 試験における他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象の発現状況を表 30 に示す。同時接種が許容されていた肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン及びロタウイルスワクチンとの同時接種なしの被験者が少なかったものの、同時接種の有無別の特定局所有害事象の発現割合に特筆すべき差は認められなかった。特定全身有害事象に設定した発熱の発現割合は、同時接種なしの集団と比べ同時接種ありの集団で高い傾向が認められたが、対照群でも同様の傾向が認められており、本剤の安全性に大きな影響はないと考える。

表 30 同時接種ワクチンの有無別の有害事象 (370P3 試験、安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=247)		対照群 (N=249)	
		n/N _i (%)	n/N _i (%)	n/N _i (%)	n/N _i (%)
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
特定局所有害事象	1 回目	69/179 (38.5)	20/ 68 (29.4)	74/196 (37.8)	22/ 53 (41.5)
	2 回目	124/214 (57.9)	17/ 32 (53.1)	137/223 (61.4)	8/ 25 (32.0)
	3 回目	99/181 (54.7)	39/ 64 (60.9)	103/178 (57.9)	41/ 69 (59.4)
	4 回目	74/134 (55.2)	51/109 (46.8)	78/136 (57.4)	60/106 (56.6)
特定全身有害事象 (発熱)	1 回目	64/179 (35.8)	12/ 68 (17.6)	77/196 (39.3)	10/ 53 (18.9)
	2 回目	86/214 (40.2)	4/ 32 (12.5)	98/223 (43.9)	2/ 25 (8.0)
	3 回目	50/181 (27.6)	7/ 64 (10.9)	55/178 (30.9)	8/ 69 (11.6)
	4 回目	56/134 (41.8)	19/109 (17.4)	65/136 (47.8)	24/106 (22.6)
B 型肝炎ワクチン		同時接種あり	同時接種なし	同時接種あり	同時接種なし
特定局所有害事象	1 回目	59/159 (37.1)	30/ 88 (34.1)	66/176 (37.5)	30/ 73 (41.1)
	2 回目	95/171 (55.6)	46/ 75 (61.3)	95/165 (57.6)	50/ 83 (60.2)
	3 回目	14/ 15 (93.3)	124/230 (53.9)	13/ 17 (76.5)	131/230 (57.0)
	4 回目	2/ 6 (33.3)	123/237 (51.9)	0/ 3 (—)	138/239 (57.7)
特定全身有害事象 (発熱)	1 回目	57/159 (35.8)	19/ 88 (21.6)	68/176 (38.6)	19/ 73 (26.0)
	2 回目	70/171 (40.9)	20/ 75 (26.7)	78/165 (47.3)	22/ 83 (26.5)
	3 回目	5/ 15 (33.3)	52/230 (22.6)	3/ 17 (17.6)	60/230 (26.1)
	4 回目	0/6 (—)	75/237 (31.6)	1/ 3 (33.3)	88/239 (36.8)
ロタウイルスワクチン		同時接種あり	同時接種なし	同時接種あり	同時接種なし
特定局所有害事象	1 回目	54/146 (37.0)	35/101 (34.7)	55/160 (34.4)	41/ 89 (46.1)
	2 回目	73/132 (55.3)	68/114 (59.6)	81/139 (58.3)	64/109 (58.7)
	3 回目	17/ 35 (48.6)	121/210 (57.6)	17/ 26 (65.4)	127/221 (57.5)
	4 回目	0/0 (—)	125/243 (51.4)	0/ 0 (—)	138/242 (57.0)
特定全身有害事象 (発熱)	1 回目	47/146 (32.2)	29/101 (28.7)	52/160 (32.5)	35/ 89 (39.3)
	2 回目	53/132 (40.2)	37/114 (32.5)	64/139 (46.0)	36/109 (33.0)
	3 回目	7/ 35 (20.0)	50/210 (23.8)	11/ 26 (42.3)	52/221 (23.5)
	4 回目	0/0 (—)	75/243 (30.9)	0/0 (—)	89/242 (36.8)

N : 解析対象例数、N_i : 評価例数、n : 発現例数

以上、臨床試験の結果から、本剤の皮下接種時の有害事象、副反応、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は、アクトヒブ及びクアトロバックの同時接種との間でいずれも同程度であり、安全性プロファイルに大きな差はなかった。また、本剤の筋肉内接種は皮下接種と比べて特定局所有害事象の発現割合が低く、それ以外の有害事象の発現割合は同程度であり、筋肉内接種による懸念は認められなかった。したがって、本剤は皮下接種及び筋肉内接種のいずれの接種経路においても安全性に重大な懸念はなく、忍容可能と考える。

機構は、本剤の安全性について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、アクトヒブ及びクアトロバック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。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。

以上の安全性に関する検討結果を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

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。

乳幼児においては複数のワクチンの接種が推奨されている。乳幼児が定期接種の対象となるワクチンでは複数回接種が必要なものが多く、乳児期の予防接種スケジュールは非常に過密かつ複雑となり、十分な免疫獲得に必要な回数のワクチンを接種が推奨される時期に完了できない場合もある。同日に2つ以上のワクチンを接種することも可能であるが、1回の受診で複数のワクチン接種をされることから被接種者への負担は大きい。接種スケジュールの単純化や被接種者及びその保護者等における負担軽減のため、混合ワクチンの開発が求められており、厚生労働省のワーキンググループにおいても、本邦で必要な混合ワクチンの開発を早期に進めるべきと結論付けられている（ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチン検討ワーキンググループ 報告書（平成23年3月10日））。

百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHibによる感染症は乳幼児期に発症すると重症化しやすく、死に至ることもあることから、ワクチン接種による予防が重要である。本邦ではこれらの予防ワクチンとして、DPT-IPV及びHibワクチンが承認され、DPT-IPVは生後3～90カ月、Hibワクチンは生後2～60カ月の者が定期接種の対象とされ、いずれの疾患でも乳幼児での発症は認められない又は減少している（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年、p92-7及びp142-64）。本剤は凍結乾燥させたPRP-Tを含む製剤を、既承認のクアトロバックと同一のDPT-IPV製剤で溶解して用いる5種混合ワクチンであり、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免疫獲得のためには、既存のワクチンでは、DPT-IPV及びHibワクチンを各4回（計8回）接種する必要があるところ、本剤では4回接種により同程度の免疫が獲得できる。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を選択することが可能である。

以上のことから、本剤は「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」を効能・効果とするワクチンとして、既存のワクチンと同様の有効性が期待でき、さらにワクチン接種率の向上や被接種者等の負担軽減に寄与できると考える。

機構は、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PRP-Tを有効成分として含有する5種混合ワクチンであり、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、DPT-IPV及びHibワクチンを接種した際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、本剤の有効性に関する検討（7.R.1参照）及び既存のワクチンの効能・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」とすることは適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法・用量について

本剤の用法・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、接種回数及び抗原量について

生後2カ月以上60カ月未満の乳幼児を対象とした本剤の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、既存のDPT-IPV及びHibワクチンの用法・用量と同様に、接種量は1回0.5 mL、接種回数は計4回（初回免疫とし

て3回、追加免疫として1回)とした。接種間隔はDPT-IPVの定期接種の標準的な接種間隔にあわせて、初回免疫は20～56日の間隔、追加免疫は3回目接種から6カ月以上18カ月未満経過後に接種することとした。

本剤の有効成分のうち、クアトロバックと同一の有効成分の含量はクアトロバックと同一とし、新たに追加するPRP-T量を検討するために、PRP-T量の異なる3つの製剤(PRP-TをPRP量として10 μ g、5 μ g又は2 μ g含有する製剤)を用いて、370P2試験を実施した。その結果、Hibによる感染症に対する発症防御レベルとされる抗PRP抗体価0.15 μ g/mL以上の抗体保有率及び長期の発症防御レベルとされる抗PRP抗体価1 μ g/mL以上の抗体保有率は、いずれのPRP-T量の製剤においても、初回免疫後及び追加免疫後の両時点で100%であった(7.2.1及び7.R.1.2参照)。一方で、安全性について、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び発熱の副反応の発現割合は、PRP-Tを5 μ g含有する製剤又は2 μ g含有する製剤よりも10 μ g含有する製剤で低かったことから(7.2.1参照)、第Ⅲ相試験(370P3試験)で検討するPRP-T量は10 μ gを選択した。370P3試験の結果、PRP-Tを10 μ gを含有する本剤の皮下接種により、初回免疫後及び追加免疫後のいずれの抗原に対する抗体価も、既承認のDPT-IPV及びHibワクチンを接種した対照群における抗体価と同等以上となることが確認され、本剤の初回免疫後における各抗原に対する抗体保有率は既承認のDPT-IPV及びHibワクチン接種に対して劣らないことが検証された(7.R.1.2参照)。また、安全性についても重大な懸念は認められなかった(7.R.2.1参照)。

② 接種経路について

本邦では一部のワクチンを除き多くのワクチンで皮下接種の用法が承認されているが、海外では生ワクチンを除くほとんどのワクチンで筋肉内接種が行われている。筋肉内接種は一般的に皮下接種に比べ局所反応が少なく、皮下接種と同程度以上の免疫応答が得られるとされており、本邦でも不活化ワクチンの接種方法として、皮下接種に加え、筋肉内接種も可能となるよう、日本小児科学会から厚生労働大臣宛に要望書が提出されている(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両方が可能なワクチンとして開発した。

本剤の皮下接種時の免疫原性及び安全性については、本項の「①接種量、接種回数及び抗原量について」のとおり、370P3試験において確認されている。本剤の筋肉内接種時の免疫原性及び安全性については、370P2-2試験における評価の結果、本剤の筋肉内接種後の免疫原性は本剤の皮下接種と同程度以上であり(7.R.1.2参照)、筋肉内接種に特有の安全性の懸念は認められず、特定局所有害事象の発現割合は皮下接種よりも低いことが確認された(7.R.2.1参照)。これらの結果から、本剤の接種経路として皮下接種及び筋肉内接種を設定することは可能と考える。

以上より、本剤の用法・用量について、以下のように設定した。

バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。

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。

機構は、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討結果並びに以上の申請者の説明から、本剤の用法・用量について、申請内容のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.4.2 本剤の接種対象者及び標準的な接種時期について

申請者は、本剤の標準的な接種時期について以下のように説明している。

現在、定期の予防接種の対象者は、予防接種法施行令において、DPT-IPV は生後 3～90 カ月、Hib ワクチンは 2～60 カ月とされている。厚生労働省からの開発要請「開発優先度の高いワクチンの研究開発について（開発要請）」（平成 25 年 12 月 16 日付け健感発 1216 第 1 号）において、DPT-IPV を含む混合ワクチンの開発にあたっては、初回免疫の接種時期を現在の Hib ワクチン（生後 2 カ月～7 カ月に開始し、20～56 日の間隔をおいて 3 回）に合わせる形で検討すべき、との方針が示された。また、Hib による侵襲性感染症は 6 歳未満で発症することが多いことから（Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88: 413-26、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 年、p92-7）、それまでに必要な免疫を獲得する必要があると考える。これらのことから、本剤の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における対象者は、Hib ワクチンの接種対象者と同様に、生後 2 カ月以上 60 カ月未満とした。また、接種間隔については、上述の開発要請における方針及び現行の DPT-IPV の標準的な接種間隔を踏まえ、初回免疫は 20～56 日の間隔、追加免疫は 3 回目接種から 6 カ月以上 18 カ月未満の間隔で接種することと設定した。

臨床試験に組み入れられた被験者の多くが 1 回目接種時に生後 2 カ月以上 3 カ月未満であった（370P3 試験 66.7%、370P2-2 試験 95.4%、370P2 試験 71.0%）。接種開始月齢（1 回目接種時の月齢）による抗体価への影響について、370P3 試験における接種開始月齢別の初回免疫後の抗体価及び特定局所有害事象の発現状況を表 31 及び表 32 に示す。

表 31 370P3 試験における月齢別の初回免疫後の各抗体価 (FAS)

1 回目接種時の月齢		GMT				抗体保有率			
		2 カ月以上 3 カ月未満 本剤群 N=161 対照群 N=167		3 カ月以上 4 カ月未満 本剤群 N=69 対照群 N=68		2 カ月以上 3 カ月未満 本剤群 N=161 対照群 N=167		3 カ月以上 4 カ月未満 本剤群 N=69 対照群 N=68	
抗原	接種群	n	GMT [95% CI] ^{a)}	n	GMT [95% CI] ^{a)}	n1	% [95% CI] ^{b)}	n1	% [95% CI] ^{b)}
PRP ^{c)} (µg/mL)	本剤群	159	9.678 [8.298, 11.29]	68	12.09 [9.538, 15.31]	157	98.7 [95.5, 99.8]	66	97.1 [89.8, 99.6]
	対照群	167	6.291 [5.339, 7.412]	68	7.521 [5.565, 10.16]	156	93.4 [88.5, 96.7]	64	94.1 [85.6, 98.4]
PT (EU/mL)	本剤群	159	54.0 [50.1, 58.2]	68	54.0 [48.6, 60.0]	159	100 [98.1, 100]	68	100 [95.7, 100]
	対照群	167	57.5 [53.4, 61.8]	68	62.7 [55.8, 70.6]	167	100 [98.2, 100]	68	100 [95.7, 100]
FHA (EU/mL)	本剤群	159	67.2 [61.2, 73.9]	68	67.2 [58.1, 77.8]	159	100 [98.1, 100]	68	100 [95.7, 100]
	対照群	167	69.3 [63.1, 76.1]	68	84.0 [72.9, 96.7]	167	100 [98.2, 100]	68	100 [95.7, 100]
ジフテリア毒素 ^{d)} (IU/mL)	本剤群	159	0.625 [0.547, 0.714]	68	1.02 [0.866, 1.21]	154	96.9 [92.8, 99.0]	67	98.5 [92.1, 100]
	対照群	166	0.608 [0.538, 0.688]	68	1.23 [1.07, 1.42]	163	98.2 [94.8, 99.6]	68	100 [95.7, 100]
破傷風毒素 (U/mL)	本剤群	159	0.36460 [0.30645, 0.43379]	68	0.33551 [0.25724, 0.43760]	159	100 [98.1, 100]	68	100 [95.7, 100]
	対照群	167	0.20837 [0.17351, 0.25025]	68	0.21069 [0.15696, 0.28281]	166	99.4 [96.7, 100]	68	100 [95.7, 100]
弱毒株 ポリオウイルス 1 型 (倍)	本剤群	159	9.71 [9.33, 10.09]	67	10.69 [10.18, 11.19]	159	100 [98.1, 100]	67	100 [95.6, 100]
	対照群	163	9.34 [9.00, 9.69]	68	10.49 [9.97, 11.00]	163	100 [98.2, 100]	68	100 [95.7, 100]
弱毒株 ポリオウイルス 2 型 (倍)	本剤群	156	10.90 [10.66, 11.14]	67	11.53 [11.22, 11.84]	156	100 [98.1, 100]	67	100 [95.6, 100]
	対照群	161	11.06 [10.86, 11.25]	66	11.86 [11.57, 12.15]	161	100 [98.2, 100]	66	100 [95.6, 100]
弱毒株 ポリオウイルス 3 型 (倍)	本剤群	158	10.42 [10.13, 10.71]	67	10.43 [9.91, 10.94]	158	100 [98.1, 100]	67	100 [95.6, 100]
	対照群	163	10.52 [10.26, 10.79]	68	10.95 [10.46, 11.43]	163	100 [98.2, 100]	68	100 [95.7, 100]

N : 解析対象例数、n : 有効な抗体価データが存在する例数、n1 : 抗体保有者数

抗体保有率 : n1/n

a) t 分布に基づいた両側 95% 信頼区間

b) Clopper-Pearson 法による正確な両側 95% CI

c) 抗体保有率の基準値 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

d) 試験毒素 B* を用いた測定結果

表 32 370P3 試験における月齢別の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

1 回目接種時の月齢		本剤群		対照群	
		2 カ月以上 3 カ月未満 N=162	3 カ月以上 N=85	2 カ月以上 3 カ月未満 N=169	3 カ月以上 N=80
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所	全体	127 (78.4)	68 (80.0)	142 (84.0)	63 (78.8)
	注射部位紅斑	122 (75.3)	65 (76.5)	137 (81.1)	63 (78.8)
	注射部位腫脹	70 (43.2)	24 (28.2)	57 (33.7)	33 (41.3)
	注射部位硬結	85 (52.5)	41 (48.2)	87 (51.5)	48 (60.0)
全身	発熱	111 (68.5)	54 (63.5)	128 (75.7)	56 (70.0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

*新薬承認情報提供時に置き換え

一部の抗原に対する抗体価について、生後2カ月の集団で生後3カ月の集団よりも低い傾向が認められたものの、いずれの集団においても各抗体価は発症防御レベルを大きく上回っており、臨床的な有効性に影響はないと考える。また、安全性については、注射部位腫脹について、本剤群の生後2カ月以上3カ月未満の集団で生後3カ月以上の集団よりも発現割合が高かったが、その発現割合は対照群の生後3カ月以上の集団の発現割合と同程度であり、また、その他の事象の発現割合は月齢の違いで大きな差は認められなかった。本剤を生後2カ月から接種することについて、特段の懸念は認められないと考える。

以上の結果及び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ことから、本剤の接種対象者及び接種時期について、生後2カ月から60カ月までの者に行うこと、初回免疫は標準として生後2カ月から7カ月未満で開始し20～56日の間隔をおいて接種すること、追加免疫は標準として初回免疫終了後6カ月から18カ月を経過した者に接種することと設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意において記載する。

機構は、相談者の説明に加え、現在、乳児の重症百日せき患者数の低減を目的に、DPT-IPVの接種開始月齢を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、本剤の接種対象者及び接種時期に関する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。

本剤に含まれるPRP-T以外の有効成分は既承認のクアトロバックと共通であることから、既承認のDPT-IPVで報告され、添付文書の重大な副反応としても注意喚起しているショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、脳症及びけいれんについて、本剤でも起こり得るリスクとして本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項として設定する。本剤について、臨床試験における使用実績は限られることから、臨床試験では検出されなかった発生頻度のより低い有害事象については製造販売後に情報収集する必要があると考える。したがって、本剤の安全性検討事項に関する評価も含めた追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性の把握を目的とする使用成績調査（目標例数：延べ1,500例（初回免疫750例、追加免疫750例）、調査期間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、本剤の製造販売後には多くの乳幼児に対する使用が見込まれるのに対し、現時点での本剤の使用経験は限られており、特に筋肉内接種時の安全性について得られている情報が極めて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及び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。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 5.3.5.1-4）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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 適切な時期に監査に関する計画書を作成しておらず、当該計画書及び標準業務手順書に従った監査が実施されていない事例が認められた

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。また、本品目は、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。

審査報告 (2)

令和5年7月11日

申請品目

[販売名] クイントバック水性懸濁注射用
[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] KM バイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和4年4月25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.2 安全性について」「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 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33に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表34及び表35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 33 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"> ・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（熱性けいれんを含む） 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 34 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"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 35 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性の把握
調査方法	中央登録方式
対象者	生後 2 カ月から 60 カ月の小児で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	1,500 例（初回免疫 750 例、追加免疫 750 例）
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況（接種経路等）、同時接種ワクチン、併用薬剤、有害事象等、初回免疫の接種歴（追加免疫の場合）

1.2 品質について

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

1.2.1 原薬のプロセス・バリデーションについて

原薬（PRP-T）の実生産スケールでのプロセス・バリデーションが本剤の申請後に実施され、原薬（PRP-T）及びバイアル製剤の実生産スケールでのプロセス・バリデーションの成績が審査報告（1）の確定後に提出された。

申請者は、実生産スケールでのプロセス・バリデーションの成績の提出が審査報告（1）の確定後になった経緯及び当該成績について以下のように説明している。

申請後に実施した実生産スケールの原薬（PRP-T）のプロセス・バリデーションが、重要工程である PRP 精製工程を経て得られる精製 PRP におけるエンドトキシン量が事前に定めた基準を超過したことにより不成立となった。PRP 精製工程の改善後に原薬（PRP-T）及びバイアル製剤のプロセス・バリデーションを実施したことから、成績の提出が審査報告（1）の確定後になった。精製 PRP におけるエンドトキシン量が事前に定めた基準を超過した理由は、精製前の溶液中のエンドトキシン量が想定より多かった製造ロットに対して、エンドトキシン除去能力が不足したためであった。そのため、エンドトキシン除去に寄与する [] の条件の改善を行った。改善した条件において再度プロセス・バリデーションを実施した結果、エンドトキシン量が低減され、事前に定めた基準を満たした。なお、実生産スケールでのプロセス・バリデーションにおいて、原料の供給手続き上の不備により、生物由来原料基準への適合が確認できないヘミンを Hib の培養工程に使用したことが製造後に判明した。当該ヘミンについては、生物由来原料基準への適合を確認しているものとの同等性を確認しており、また、培養工程における菌の増殖等もこれまでの製造実績との違いは認められなかったことから、

ヘミンの違いによるプロセス・バリデーションへの影響はないと考える。今後は、市販用製剤の製造に用いる原材料について、生物由来原料基準への適合性の確認を確実に行う。

以上より、本剤を恒常的に製造することは可能と考える。

機構は、実生産スケールでのプロセス・バリデーションにおいて生物由来原料基準への適合が確認できないヘミンが使用されたものの、提出された実生産スケールにおけるプロセス・バリデーションの成績、申請者の説明等を踏まえ、本剤の製造工程に特段の問題はないと判断した。

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、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、原体破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖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]

バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。

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
■	■	■
DPT-IPV	Adsorbed Diphtheria-purified Pertussis-Tetanus-inactivated polio Combined Vaccine	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
■ 試験	■	■ 試験
KPA キット法	—	破傷風抗体測定キット“KMB”を用いた間接凝集試験法
Lf	Limit of flocculation	限界フロキュレーション単位
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
MS	Master Seed	マスターシード
■	■	■
PRP	Polyribosylribitol phosphate	ポリリボシルリビトールリン酸
PRP-T	PolyribosylRibitol Phosphate-Tetanus toxoid	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌 b 型多糖
PT	Pertussis toxin	百日せき毒素
■	■	■
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working Seed	ワーキングシード
クアトロバック	—	クアトロバック皮下注シリンジ
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	—	クイントバック水性懸濁注射用