

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] タイフィム ブイアイ注シリンジ
[一 般 名] 精製Vi多糖体腸チフスワクチン
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和5年6月29日

[審 議 結 果]

令和6年5月24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、薬事審議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 6 年 5 月 14 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] タイフィム ブイアイ注シリンジ
[一 般 名] 精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 29 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中に精製チフス菌 Vi 多糖体 25 µg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

<承認条件を付与する場合>

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の腸チフスの予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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]

腸チフスの予防

[用法及び用量]

1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。

[承 認 条 件]

1. 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 6 年 4 月 8 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] タイフィム ブイアイ注シリンジ (ティフィム ブイアイ筋注 (申請時) から変更)
- [一 般 名] 精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 6 月 29 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中に精製チフス菌 Vi 多糖体 25 µg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 腸チフスの予防
- [申請時の用法・用量] 1 回、0.5 mL を筋肉内へ注射する。

[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.....	2
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.....	6
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.....	7
5	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
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.....	10
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.....	23
9	審査報告 (1) 作成時における総合評価	23

[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

腸チフスは、強毒かつ侵襲性の腸内細菌であるチフス菌 (*Salmonella enterica* serovar *typhi*) が原因菌となる急性全身性感染症である。生活環境の改善及び抗菌薬の登場により、先進国での腸チフスの発症率及び死亡率は劇的に減少しているものの、世界中で年間 1,100～2,100 万人が腸チフスを発症し、1 年間に推定約 12.8～16.1 万人が死亡している (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 153-72)。東南アジア等の開発途上国における発症率は、2019 年において 10 万人あたり約 300 人といまだ公衆衛生上の深刻な問題となっている (MMWR 2023; 72: 171-6)。本邦では、毎年 20～70 例の報告があり、そのほとんどは、海外での感染例である (腸チフス・パラチフスとは (2018 年 2 月 19 日改訂) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/440-typhi-intro.html> (最終確認日: 2024 年 4 月 5 日))。

チフス菌は、腸内細菌科に属する通性嫌気性のグラム陰性桿菌でヒトが唯一の自然宿主である。抗原として、O 抗原 (リポ多糖－蛋白菌体抗原)、H 抗原 (蛋白鞭毛抗原) 及び Vi 抗原 (莢膜多糖体抗原) が特定されている。Vi 抗原は、腸チフスの全身性症状に関与する。チフス菌は、急性期の腸チフス患者や胆嚢にチフス菌を慢性的に保菌している者の糞便を介して、菌に汚染された飲料水又は食物を摂取することで伝染する。

腸チフスは、他の病的症状をほとんど伴わない発熱から、著しい毒血症及びそれに関連する多数の器官への合併症と多様な臨床症状を示す。典型的な臨床症状は、2 週間継続する無症状潜伏期間、並びに周期的発熱、倦怠感、食欲不振、頭痛及び筋肉痛といった非特異的症状を伴う侵襲期からなる。侵襲期は約 1 週間持続し、高熱と相対的な脈拍数減少、中枢神経系障害症状、消化管合併症 (腸出血、穿孔) を発症する場合もあり、大量の接触伝染性の下痢により、著しい脱水を引き起こすこともある。また、近年は多剤耐性菌株の出現により、治療失敗や合併症がみられる患者の割合、入院及び入院期間の延長を必要とする患者の割合が増加していることが問題となっている。治療を受けた場合の腸チフスの平均致死率は 1～4%と推定され、未治療の場合や不適切な抗菌薬により治療された場合には、致死率は 10～20%となる。現在は、古典的な抗菌薬であるアンピシリンやクロラムフェニコール、また、フルオロキノロン類に対して耐性を持つ菌株が多く出現しており、耐性菌の出現している地域では、セファロスポリンやアジスロマイシン等の他の抗菌薬が選択されているが、セファロスポリン耐性株の報告も増加しており、地域の耐性菌の出現パターンを理解して治療を行うことが重要となっている (WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 153-72)。

腸チフスの流行地域への渡航者は、WHO、CDC、その他の保健当局等により、腸チフスワクチンの接種を受けることが勧められているが、現在日本で承認されている腸チフスワクチンはない。

以上を背景として、一般社団法人日本渡航医学会、一般社団法人日本小児感染症学会及び一般社団法人日本感染症学会より、厚生労働省へ本剤の開発に係る要望書が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、本剤は本邦において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月 21 日に厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長より、本剤の開発要請が申請者 (当時サノフィ・アベンティス社) に対して発出された (平成 22 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号)。

申請者は、2 歳以上を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (Study 30) 等の成績から、日本人における本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、「腸チフスの予防」を申請効能・効果として本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本剤は「ティフィム ブイアイ筋注」を販売名として申請されたものの、医療安全性上の観点及び接種経路を再考した結果から「タイフィム ブイアイ注シリンジ」に変更することとされた。

本剤は、チフス菌（*S. typhi* Ty2 株）から精製された Vi 多糖体を有効成分とする腸チフスワクチンであり、1988 年 11 月にフランスで承認され、2023 年 9 時点で、米国及び欧州を含む 88 カ国で製造販売承認されている。

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、*S. typhi* Ty2 株から単離精製された Vi 多糖体を有効成分とするワクチンである。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

S. typhi Ty2 株は [] から入手され、MS 及び WS が順次調製された。MS 及び WS について、表 1 の確認試験及び純度試験が実施され、各試験への適合が確認された。MS 及び WS は、[]℃で冷蔵保存される。MS は新たな WS を調製する際に生菌数を、WS は [] 年ごとに生菌数及び WS 更新後に新たに原薬を製造する際に [] を評価することで安定性が確認される。MS の更新予定はなく、WS は本剤の生産計画に応じて MS から調製され、表 1 の特性解析及び純度試験への適合が確認される。

表 1 ウイルスシードにおける確認試験及び純度試験

	試験項目	
確認試験	増殖特性解析	[]
		[]
		[]
		[]
	生化学的特性解析	[]
		[]
純度試験	血清学的特性解析	[]
	[]	[]

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、培養工程（[]、[]、[]、[]及び[]）、ハーベスト工程（[]及び[]、[]及び[]及び[]）、初期精製工程（[]及び[]）、最終精製工程（[]及び[]）、充てん・保管・試験からなる。

重要工程は[]、[]、[]とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、原薬の製造工程では、[]の調製工程でウシ由来成分及びブタ由来成分、[]及び[]の調製工程でウシ乳由来スキムミルク、[]及び[]の調製工程並びに[]工程でウシ乳由来カゼイン製ペプトン及びブタ由来パンクレアチン、[]工程、[]工程、[]工程及び[]工程で酸加水分解カゼインが使用されている。[]の調製に使用されたウシ由来成分及びブタ由来成分については、それぞれに含まれる具体的な成分に関する情報、採取した動物の健康状態等の採取時の情報に限りがあることから生物由来原料基準への適合性が確認されていないが、「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)の規定に適合していることが説明されている。また、カゼイン製ペプトンの製造に用いられているブタ由来パングレアチンについては、原材料として作製された際の情報の一部及び当該原材料の製造工程中の不活化処理に関する情報が確認できないとされているものの、カゼイン製ペプトンの製造工程における不活化処理、本剤の製造に使用する前の加熱処理及び本剤の製造工程における不活化処理により外来性感染性物質に対する安全性が確保されていることが説明されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、製造場所の変更である(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)。臨床試験には変更前製法の原薬が使用された。市販予定の製剤の製造には、申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用される。

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、変更前後の原薬の同等性/同質性は確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、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	
構造	■ (■) スペクトル
物理化学的性質	■ (■)、■ (■)

2.1.5.2 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 A*、B* 及びエンドトキシンとされた。これらは、原薬の規格及び試験方法により管理される。

目的物質関連物質とされた物質はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物はホルムアルデヒド、フェノール、C*、D* 及び E* とされた。製造工程由来不純物のうち、ホルムアルデヒド及びフェノールについては製剤の規格及び試験方法により管理される。C*、D* 及び E* は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、確認試験(■)、純度試験(■、■)、エンドトキシン、O-アセチル、■、分子サイズ(サイズ排除クロマトグラフィー)が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、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

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	■℃以下	■カ月	■製シール付き■
加速試験	申請製法	3	■℃	■カ月	■製ストッパーで密栓したガラス容器

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■製シール付き■

■製ストッパーで密栓したガラス容器を用いて、■℃以下で保存するとき、■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) あたり有効成分として精製された Vi 多糖体を 25 µg 含有する注射剤である。製剤には、フェノール、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、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、ガラス製プレフィルドシリンジに薬液が充てんされている医薬品たるコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、最終バルク液の調製、無菌ろ過、充てん、打栓、表示、試験及び保管からなる。重要工程は、■、■、■、■及び■とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、製造場所の変更である。臨床試験には変更前製法の製剤が使用された。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、性状、確認試験 (■)、純度試験 (フェノール及びホルムアルデヒド)、浸透圧、pH、エンドトキシン、発熱試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、O-アセチル、分子サイズ (サイズ排除クロマトグラフィー) 及び定量法 (■) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法 ^{a, b)}	6 ^{c)}	5±3℃	36 カ月	プロモブチルエラストマー製リジッドチップキャップ及びプランジャーストッパー付ガラス製シリンジ
	申請製法	3		カ月	
加速試験	変更前製法 ^{a)}	6 ^{c)}	■±■℃	カ月	
	申請製法	3		カ月	
苛酷試験	変更前製法 ^{a)}	6 ^{c)}	■±■℃	カ月	
	申請製法	3		■ 日	

a) 変更前製法と申請製法で、製法変更前後の製剤の同等性が確認されている。

b) 原薬の製法は変更前製法である。

c) ■ ロットについては、プロモブチルエラストマー製リジッドチップキャップは付属しない。

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチルエラストマー製リジッドチップキャップ及びプランジャーストッパー付ガラス製シリンジを用い、5±3℃で保存するとき、36 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。

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

本申請に際して評価資料は提出されていないが、本剤の効力を裏付ける試験として、マウスを用いた免疫原性試験及び力価試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

免疫原性試験では、1 群 10 例の雌性¹⁾ マウス（6 週齢）に、本薬 0.02～2.5 µg が用量漸増的に腹腔内又は皮下投与された。投与 7 日後及び 14 日後にそれぞれ 5 例から血清が採取され、それらをプールしたものについて、Vi 多糖に対する抗体濃度（Vi 抗体価）が ELISA により測定された（表 5）。

その結果、本薬はいずれの投与経路（皮下又は腹腔内）でもマウスにおいて免疫原性を示すことが示された。

表 5 ELISA によるマウスにおける血清中の Vi 抗体価（µg/mL）の結果

投与経路	血液検体	投与抗原量（µg）				
		0	0.02	0.1	0.5	2.5
皮下	7 日後	0.09	0.07	0.41	0.53 ^{a)}	1.28 ^{a)}
	14 日後	0.06	0.12	0.09	0.69	0.69 ^{a)}
腹腔内	7 日後	0.06	0.16	0.43	0.64 ^{a)}	0.98 ^{a)}
	14 日後	0.07	0.08	0.14	0.53 ^{a)}	1.08 ^{a)}

a) 1/30 希釈した血清プールの吸光度測定値から換算した Vi 抗体価

力価試験では、1 群 16 例の雌性マウスに本薬（4 用量）又は米国標準ワクチン（全菌体ワクチン）が腹腔内又は皮下投与された。投与 14 日後にムチン（病原性増強剤）及び *S. typhi*（7,500 個）懸濁液が投与され、投与 3 日間生死が観察された。本薬群及び米国標準ワクチン群の ED₅₀ を表 6 に示す。本薬の ED₅₀ と標準ワクチンの ED₅₀ との比較の結果、本薬の 10 µg は米国標準ワクチン 3～18 単位相当であった。以上、マウスの力価試験の結果、本薬の予防効果が示された。

¹⁾ 7 日目に 5 例、14 日目に 5 例を安楽死

表 6 マウス力価試験

投与経路	ED ₅₀	
	本薬群	米国標準ワクチン群 ^{a)}
腹腔内投与	0.029 µg	0.010 単位
皮下投与	0.063 µg / 0.032 µg ^{b)}	0.045 単位
	0.047 µg	0.085 単位

a) 米国標準ワクチンパッチ 61 (8 単位/mL)

b) 2 ロットの成績

3.2 安全性薬理試験

本薬を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていないが、マウス、ラット及びモルモットにおける単回投与毒性試験 (5.1 参照) における一般状態観察から、申請者は中枢神経系、呼吸系及び心血管系の生理機能への影響は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の作用機序について以下のように説明している。

チフス菌は、腸管に定着する通性細胞内細菌で、一部の感染細胞が播種して肝臓、脾臓等の臓器で全身感染を引き起こす可能性がある (Immunol Cell Bio 2007; 85, 112-8.)。腸チフス菌の Vi 抗原は、腸管粘膜におけるチフス菌の自然免疫認識からの回避及びチフス菌による好中球遊走の阻害作用を有することが示唆されており (Infect. immun. 2006; 74, 19-27、PLOS pathog 2014; 10(8) e1004306)、抗 Vi 抗体は腸チフス菌の当該作用を中和すると考える。本薬の非臨床薬理試験において、本薬投与によりマウスで抗 Vi 抗体が産生され、致死的なチフス菌感染に対して予防効果を示した。以上、本薬の非臨床薬理試験の結果から、本剤は、抗 Vi 抗体を誘導して腸チフスの発症の予防に寄与すると考える。

機構は、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 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) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂) (令和 6 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 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

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (過敏症反応試験等) の成績が提出された。なお、本薬の用量は Vi 多糖体の量を記載した。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びモルモットを用いて本薬の単回投与毒性試験が実施された (表 7)。本薬群において、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

表 7 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (µg/body)	主な所見	概略の致死量 (µg/body)	添付資料 CTD
雌雄マウス (Oncins France 1)	静脈内	希釈液 ^{a)} 又は本薬 200 ^{b)}	なし	>200	参考 4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	希釈液 ^{a)} 又は本薬 500 ^{b)}	なし	>500	
雌雄モルモット (Dunkin-Hartley 白色種)	腹腔内	希釈液 ^{a)} 又は本薬 500 ^{b)}	なし	>500	

a) 等張緩衝液

b) Vi 多糖体 50 µg を含む乾燥凍結ワクチン製剤を希釈液で溶解した溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いて本薬の反復投与毒性試験が実施された（表 8）。投与部位の所見（出血・炎症反応等）が認められた。

表 8 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/body)	主な所見	無毒性量 (µg/body)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	15 日間	0.9%生理食塩液 又は本薬 25 ^{a)}	投与部位の出血・中等度の炎症反応・皮膚肥厚 回復性：あり ^{b)}	25	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	皮下又は 静脈内	14 日間	本薬 25 ^{a)}	全身 ^{c)} ：脾臓・リンパ節におけるリンパ球又は 類洞組織球過形成 局所：静脈内投与部位の硬結・局所出血性浸潤・ 静脈周囲出血 回復性：あり ^{b)}	25	4.2.3.2-2

a) Vi 多糖体 25 µg/0.5 mL を含有するフェノール添加液体製剤

b) 回復性評価群は設定されていないが、いずれも毒性学的意義の低い所見であり、各所見の程度を踏まえると、回復可能な所見であると申請者は説明している。

c) 脳、心臓及び生殖器の病理組織学的検査は実施されなかった。

5.3 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤に関する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

本剤に関する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

ウサギを用いて本薬の皮下又は筋肉内投与局所刺激性試験が実施された（表 9）。毒性試験に用いた製剤と申請製剤の局所刺激性に関する品質特性（浸透圧、pH 等）は類似しており、局所刺激性試験（表 9）及び反復投与毒性試験（5.2 参照）の結果から、申請製剤の静脈内、皮下及び筋肉内投与時の局所刺激性に関する忍容性は良好と判断された。

表 9 局所刺激性毒性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 ウサギ (NZW)	皮下及び 筋肉内	本薬 ^{a)} 200 µg 又は希釈液をウサギの皮下及び筋肉内に投与 ^{b)} し、一般状態観察、投与 48 又は 72 時間後の投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施。	なし	参考 4.2.3.6-1
雌雄 ウサギ (NZW)	皮下	本薬 ^{c)} 25 µg 又は 0.9%塩化ナトリウム水溶液を各 2 カ所に皮下投与 ^{b)} し、一般状態観察、投与 48 又は 72 時間後の投与部位の肉眼的観察 ^{d)} 及び病理組織学的検査を実施。	なし	4.2.3.6-2

a) Vi 多糖体 50 µg を含む乾燥凍結ワクチン製剤を希釈液にて再溶解した溶液

b) 0.5 mL/site、合計 4 カ所/匹に投与

c) Vi 多糖体 25 µg/0.5 mL を含有するフェノール添加液体製剤

d) 改変 Draize の判定基準による評価を含む。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 即時型及び遅延型過敏症反応試験

モルモットを用いて本薬の即時型及び遅延型過敏症反応試験が実施された（表 10）。即時型又は遅延型過敏症反応はいずれも認められなかった。

表 10 その他の毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 白色モルモット (Dunkin- Hartley)	本薬 ^{a)} 0.05 mL を右側腹部 4 カ所に皮内投与し（感作処理）、22 日後に本薬 ^{a)} 1 mL を陰茎静脈内投与又は本薬 ^{a)} 0.05 mL を左側腹部に 1 カ所皮内投与した（惹起処理）。対照として 0.9%塩化ナトリウム液 0.05 mL を右側腹部 4 カ所に皮内投与し（感作処理）、22 日後に、①本薬 ^{a)} 0.05 mL を左側腹部 1 カ所に皮内投与及び本薬 ^{a)} 1 mL を陰茎静脈に投与（惹起処理）、又は②0.9%塩化ナトリウム液 0.05 mL を左側腹部 1 カ所に皮内投与した（惹起処理）。全ての動物に対し、感作及び惹起後 1、4、24、48、72 時間における皮内投与部位の皮膚反応観察 ^{b)} 及びアナフィラキシーの確認を含む一般状態観察を実施し、即時型及び遅延型過敏症反応の評価を行った。	なし	4.2.3.7.1-2

a) Vi 多糖体 25 µg/0.5 mL を含有するフェノール添加液体製剤

b) 改変 Draize の判定基準による評価を含む。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 本剤の生殖発生毒性評価について

機構は、本剤に関する生殖発生毒性試験が実施されていないことから、本剤を接種した場合の妊婦、胚・胎児、出生児等に対する安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の有効成分である Vi 多糖体は、通常、 1×10^6 Da 以上の高分子であると考えられており（Bull. Inst. Pasteur 1996: 94; 237-50）、胎盤を通過する可能性は低い（Pharm Res 2018: 35; 71）。また、本剤の接種により抗原特異的 IgG 抗体が産生されるが、通常、ヒトでは妊娠期間最後の 3 カ月間に IgG 抗体が胎盤を通過するものの、器官形成期には胎盤通過性が低いことが知られている（Birth Defects Res 2009: 86; 328-44）。また、本剤の生殖発生毒性試験は実施されていないものの、本剤を 14 日間連日投与したラットの反復投与毒性試験において、生殖器官の病理組織学的検査で異常は認められていない（5.2 参照）。更に、欧州で既承認の髄膜炎菌ワクチンは、本剤と同様に菌体表面の多糖体を抗原としているが、当該ワクチンを用いた生殖発生毒性試験では、受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に影響は認められていない（MenQuadfi - EMEA/H/C/005084 - N/0021、Menveo -

EMA/H/C/001095 - IB/0118 等)。以上より、非臨床の観点からは、本剤の接種に伴う、妊婦等、胚・胎児及び出生児に対する安全性上の懸念は低いと考える。また、これまでに得られている臨床試験及び市販後の情報を踏まえると、妊娠可能な女性、妊婦及び授乳婦に対する本剤の接種において、安全性上の懸念は示されていない (PBRER : 2022 年 12 月時点)。なお、添付文書では、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること、及び②授乳婦には、予防接種上の有益性及び母体栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することを注意喚起すると共に、本剤の生殖発生毒性試験が実施されていないことを情報提供し、本剤の妊婦又は授乳婦への接種については、市販後の安全性監視活動を通じて引き続きモニタリングする予定である。

機構は、非臨床安全性の観点から申請者の説明を受入れ可能と判断するが、製造販売後の検討事項については、引き続き製造販売後の検討事項に関する項 (7.R.6 項) にて議論する。

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

本剤の免疫原性の評価項目として、被験者の血清中の Vi 抗体価が RIA (Study 14 及び Study 28) 又は ELISA (Study 15 及び Study 30) により測定された。なお、試験実施時点では Vi 抗体価の測定に RIA を用いていた Study 14 Group B の保存検体を用いて、ELISA (Study 30 で使用した方法) で再測定することにより、ELISA と RIA を比較し、RIA を用いた試験で閾値とした 1.0 µg/mL に相当する ELISA の値 (82.4 [95%CI; 76.1, 89.2] EU/mL) を算出し、Study 30 の RIA の Vi 抗体価 1.0 µg/mL 以上に相当する抗体濃度を示した被験者の割合 (抗体保有率) に用いた。

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、表 11 に示す 1 試験が提出された。また、参考資料として、4 試験が提出された。

表 11 有効性及び安全性に関する資料一覧

資料	国・流行状況	試験名 実施年	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内・非 流行国	Study 30 (SFY12079/TYP31) 2012 年	III	2 歳以上の健康人	200 例	本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種。	免疫原性 安全性
参考	米国・非 流行国	Study 14 (MTA11) 2002～2003 年	IIb	18 歳以上 55 歳以下 の健康成人	945 例 グループ A : 469 例 グループ B : 476 例	グループ A : 本剤 0.5 mL 及び髄膜炎菌ワクチン (TetraMenD) 0.5 mL を同時に筋肉内接種。28 日後にプラセボ ^{a)} 0.5 mL を筋肉内接種。 グループ B : 本剤 0.5 mL 及びプラセボ ^{a)} 0.5 mL を同時に筋肉内接種。28 日後に TetraMenD 0.5 mL を筋肉内接種。	免疫原性 安全性
参考	フィリピン・流行 国	Study 15 (CYD05) 2006～2007 年	I	2 歳以上 45 歳以下 の健康人	126 例 グループ 1 : 84 例 グループ 2 : 42 例	グループ 1 : デング熱ワクチン (ChimeriVax) 0.5 mL を Day 0、Day 105、Day 365 に皮下接種。 グループ 2 : Day 0 に本剤 0.5 mL を皮下接種。Day 105 及び Day 365 に ChimeriVax 0.5 mL を皮下接種。	安全性 免疫原性
参考	フランス・非流 行国	Study 28 (VIA02396) 1996～1997 年	III	16 歳以上 50 歳以下 の健康人	873 例 グループ A : 217 例 グループ B : 220 例 グループ C : 222 例 グループ D : 214 例	グループ A : Day 0 に A 型肝炎 - 腸チフス混合ワクチン (HA-Vi ワクチン) 0.5 mL、Day 168 に A 型肝炎ワクチン (HA ワクチン) 0.5 mL を筋肉内接種。 グループ B : Day 0 に HA ワクチン 0.5 mL、Day 168 に HA-Vi ワクチン 0.5 mL を筋肉内接種。 グループ C : Day 0 に本剤 0.5 mL、Day 168 に HA ワクチン 0.5 mL を筋肉内接種。 グループ D : Day 0 及び Day 168 に HA ワクチン 0.5 mL を筋肉内接種。	免疫原性 安全性
参考	ベトナム・非流 行国	Study 29 (CYD22) 2009～2014 年	II	2 歳以上 45 歳以下 の健康人	180 例 18～45 歳及び 12～17 歳 : 各 30 例 6～11 歳及び 2～5 歳 : 各 60 例 デング熱ワクチン : 対照群 =2 : 1 に無作為化	デング熱ワクチン群 : Day 0、Day180 及び Day 365 にデング熱ワクチン (ChimeriVax) 0.5 mL を皮下接種。 対照群 : Day 0 に髄膜炎菌ワクチン、Day 180 にプラセボ ^{b)} 、Day 365 に本剤 0.5 mL を皮下接種。	免疫原性 ^{c)} 安全性

- a) 滅菌済み注射用 0.9%塩化ナトリウム液
b) ヒト血清アルブミン 2.5%を含有する 0.4%塩化ナトリウム溶液
c) デングウイルスに対する中和抗体価を評価

7.1 国内第III相試験 (CTD5.3.5.2-1 : Study 30 (SFY12079/TYP31)、実施期間 2012 年 5 月～2012 年 9 月)

2 歳以上の健康な者 (目標被験者数 200 例²⁾) を対象に、本剤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 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回、筋肉内に接種することとされた。

組み入れられた 200 例 (2～57 歳) 全例に本剤が 1 回接種され、全例が安全性解析対象集団及び免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性について、本剤接種前後の Day 0 と Day 28 (+7 日) に、Vi 抗体価 (ELISA) が測定された。

主要評価項目は、本剤接種後 28 日の抗体陽転率 (Vi 抗体価が Day 0 (接種前) から 4 倍以上の上昇を示した被験者の割合) とされた。全体集団及び年齢区分別の成績を表 12 に示す。全体集団で両側 95%CI の下限値が事前に設定した閾値 (75%) を上回った。

²⁾ 過去に実施された海外臨床試験 (Study 14、Study 15 及び Study 28) において、本剤接種群における抗体陽転率が 77.7～92.9%であったことから、Study 30 における抗体陽転率の期待値を 85%と想定し、閾値は期待値から 10%を減じた 75%と設定した。Study 30 において抗体陽転率の 95%CI の下限値が閾値を上回ることを 90%の検出力で示すために必要な被験者数は 180 例であり、10%の脱落割合を考慮して目標被験者数を 200 例とした。

表 12 接種 28 日後の Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数と割合 (免疫原性解析対象集団)

18 歳以上 (N=188)		12～17 歳 (N=7)		2～11 歳 (N=5)		全体集団 (N=200)	
n	割合 [95%CI] (%)	n	割合 [95%CI] (%)	n	割合 [95%CI] (%)	n	割合 [95%CI] (%)
173	92.0 [87.2, 95.5]	6	85.7 [42.1, 99.6]	5	100 [47.8, 100.0]	184	92.0 [87.3, 95.4]

N : 免疫原性解析対象集団、n : Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した例数

95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

安全性の主な評価項目は以下のとおりとされ、特定注射部位反応、特定全身反応及び全ての注射部位反応は副反応として収集された。

- ・本剤接種後 30 分以内に発現した非特定全身性有害事象 (即時反応)
- ・本剤接種後 7 日間に発現した特定注射部位反応及び特定全身反応
- ・本剤接種後 28 日間の非特定有害事象
- ・治験期間中 (2012 年 5 月 26 日から 9 月 28 日まで) の重篤な有害事象

本剤接種後 30 分以内の即時反応は認められなかった。

本剤接種後 7 日間に認められた特定注射部位反応及び特定全身反応を表 13 に、本剤接種後 28 日間に認められた非特定有害事象の発現状況及び全体集団の 1%以上に発現した非特定有害事象を表 14 に示す。

表 13 本剤接種後 7 日間ににおける特定注射部位反応及び特定全身反応 (安全性解析対象集団)

		18 歳以上 (N=188)	12～17 歳 (N=7)	2～11 歳 (N=5)	全体集団 (N=200)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定注射部位反応	全体	139 (73.9)	6 (85.7)	3 (60.0)	148 (74.0)
	注射部位疼痛	139 (73.9)	6 (85.7)	3 (60.0)	148 (74.0)
	注射部位紅斑	0	0	2 (40.0)	2 (1.0)
	注射部位腫脹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
特定全身反応	全体	104 (55.3)	4 (57.1)	2 (40.0)	110 (55.0)
	発熱 ^{a)}	2 (1.1)	0	1 (20.0)	3 (1.5)
	頭痛	14 (7.4)	0	0	14 (7.0)
	倦怠感	23 (12.2)	0	0	23 (11.5)
	筋肉痛	93 (49.5)	4 (57.1)	1 (20.0)	98 (49.0)

N : 安全性解析対象集団、n : 発現例数

a) 37.5℃以上を発熱と判定する。治験責任医師は体温の測定部位を eCRF に記録することとされ、望ましい測定部位は腋窩とされた。

表 14 本剤接種後 28 日間ににおける非特定有害事象の概況 (安全性解析対象集団)

	18 歳以上 (N=188)		12～17 歳 (N=7)		2～11 歳 (N=5)		全体集団 (N=200)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
非特定有害事象全体	22 (11.7)	25	1 (14.3)	1	1 (20.0)	1	24 (12.0)	27
非特定注射部位反応全体	2 (1.1)	2	0	0	0	0	2 (1.0)	2
注射部位出血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
注射部位そう痒症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
非特定全身反応全体	20 (10.6)	23	1 (14.3)	1	1 (20.0)	1	22 (11.0)	25
鼻咽頭炎	7 (3.7)	7	0	0	1 (20.0)	1	8 (4.0)	8
月経困難症	4 (2.1)	4	0	0	0	0	4 (2.0)	4
頭痛	2 (1.1)	2	0	0	0	0	2 (1.0)	2
口内炎	1 (0.5)	1	1 (14.3)	1	0	0	2 (1.0)	2

MedDRA ver.15.0 N : 安全性解析対象集団、n : 発現例数

治験期間中に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。重篤な有害事象は、0.5% (1/200 例)、1 件 (18 歳以上の被験者、急性胆嚢炎) 認められたが、本剤との因果関係はなしと治験責任医師により判断され、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下のように説明している。

腸チフスの疫学的背景及びワクチン接種により感染拡大を抑制する効果が認められていることから WHO の戦略的諮問委員会は腸チフスワクチンの使用を推奨している。海外では本剤を含む 3 種類の腸チフスワクチンが承認され使用されているが、現在、本邦で承認されている腸チフスワクチンはなく、流行地域への渡航者が腸チフスワクチンの接種を受ける機会は限られており、ワクチン未接種のまま腸チフスの流行国・地域へ渡航した際に、日本人は腸チフスに罹患する危険性がより高いと考えられる。本剤は、厚生労働省より申請者（当時はサノフィ・アベンティス社）へ開発要請がなされ、申請者は、2012 年 5 月より 2 歳以上の日本人被験者 200 例を対象に、本剤の免疫原性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相臨床試験 (Study 30) を実施した。感染症予防ワクチンの有効性は、一般的に発症予防効果を指標とした試験により評価されているが、腸チフスの発生頻度が低い本邦ではその実施が困難であることから、Study 30 は非盲検非対照臨床試験として実施し、主要評価項目として抗体陽転率を設定し有効性を評価した。本申請の臨床データパッケージは、Study 30 を評価資料とし、本剤単独接種群を含む海外臨床試験のうち GCP 適用下で実施され、十分に品質が確保されたデータベースが利用可能で、かつ有害事象名の MedDRA への再コード化が可能な 4 試験 (Study 14、Study 15、Study 28 及び Study 29) を参考資料とした。

腸チフス感染防御抗体価の閾値は、現時点で確定されていないが 0.6～1.2 µg/mL の範囲と見積もられており、Vi 多糖体ワクチンの免疫原性を検討した臨床試験では、感染防御に必要な抗体価として、Vi 抗体価 1.0 µg/mL 以上 (RIA) がしばしば使用されている (Vaccine 1996; 14: 435-8)。2008 年に発出された WHO のポジションペーパーでは、Vi 抗体価は少なくとも 1.0 µg/mL とすることが推奨されており、Study 14 (実施期間 2002～2003 年) 及び Study 28 (実施期間 1996～1997 年) では副次評価項目として抗体保有率が検討された。一方、比較的近年に実施された Study 30 (実施期間 2012 年) 及び Study 15 (実施期間 2006～2007 年) では、Vi 抗体価の測定に ELISA が用いられた。ELISA (EU/mL) と RIA (µg/mL) との相関関係は確立されていないものの、Study 14 の検体を用いて ELISA と RIA の相関関係を検討した上で、RIA による Vi 抗体価 1.0 µg/mL に相当する ELISA の抗体保有の閾値を用いて Study 30 における本剤接種後の抗体保有率を確認している。感染防御と抗体価の相関関係は確立されていないものの、腸チフスワクチンの免疫原性を評価する臨床試験の主要評価項目として抗体陽転率が広く使用されていることから、本申請の臨床データパッケージの臨床試験では抗体陽転率を評価し、GMT 及び GMTR も評価した。また、治験総括報告書 (CSR) 及びデータベースが利用できないものの、抗原量設定を検討した試験 (Study 1、Study 3 (Chapter 1) 及び Study 4 (Chapter 1)) 及び有効性を検討した無作為化二重盲検比較対照試験 (Study 3 (Chapter 2) 及び Study 4 (Chapter 2)) の成績を補完的に参照することとした。

機構は、以下のように考える。

本邦は腸チフスの流行国ではなく、国内で腸チフスの発症予防試験は実施困難であるため、本剤の腸チフスに対する有効性は、免疫原性を指標に国内第Ⅲ相試験である Study 30 を中心に評価し、主要評価ではないものの免疫原性の評価項目が設定された 3 つの海外臨床試験 (Study 14、Study 15 及び Study 28) の成績も参照し評価する。チフス菌による感染症の予防と Vi 抗体価の相関関係は確立していないものの、非結合型の Vi 多糖体ワクチンの承認審査において、感染防御に必要な抗体レベルとして Vi-IgG 抗体価が 1.0 µg/mL 以上 (RIA)、かつ／又はワクチン接種前後の Vi-IgG 抗体価の上昇が 4 倍以上であることに基づき承認されることが多いとされていることから (WHO Technical Report Series, No.1030, 2021)、Vi 抗体価を指標として本剤の有効性を評価することは可能と判断した。また、臨床データパッケージには含まれていないが、本剤接種後の VE を評価した Study 3 (Chapter 2) 及び Study 4 (Chapter 2) の成績や文献情報等も参照し、総合的に評価する。安全性については、国内臨床試験 (Study 30) に加え、Study 30 と同じ用法・用量を用いて本剤が接種された 4 つの海外臨床試験 (Study 14、Study 15、Study 28 及び Study 29) 及び海外製造販売後の安全性情報を評価することとした。

7.R.2 有効性について

免疫原性を指標として評価した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。

本剤の免疫原性は、国内 1 試験 (Study 30) 及び海外 3 試験 (Study 14、Study 15 及び Study 28) から得られた本剤単独接種又は本剤及びプラセボ同時接種時 (Study 14 では Group B の 1 回目の接種、Study 15 では Group 2 の 1 回目の接種、Study 28 では Group C の 1 回目の接種) の成績に基づいて評価した。4 試験とも、本剤接種後 28 日の抗体陽転率を本申請における主要有効性評価項目として評価した。各試験の試験概要を表 15 に示す。

表 15 免疫原性の評価に用いた試験の概要

試験番号	Study 30	Study 14	Study 15	Study 28
実施国	日本	米国	フィリピン	フランス
対象年齢	2 歳以上	18～55 歳	2～45 歳	16～50 歳
接種経路	筋肉内	筋肉内	皮下	筋肉内
接種スケジュール	Day 0 本剤単独接種	グループ B : Day 0 本剤及びプラセボ同時接種	グループ 2 : Day 0 本剤単独接種	グループ C : Day 0 本剤単独接種
評価対象検体採取日	Day 0 (接種前) Day 28	Day 0 (接種前) Day 28	Day 0 (接種前) Day 28	Day 0 (接種前) Day 28
測定法	ELISA	RIA	ELISA	RIA
評価項目 (Vi 抗体価)	・ 4 倍以上の抗体価上昇 ・ GMT/GMTR	・ 4 倍以上の抗体価上昇 ・ GMT/GMTR ・ 1 µg/mL 以上の抗体価	・ 4 倍以上の抗体価上昇 ・ GMT/GMTR ・ 3.52 EU/mL 以上の抗体価	・ 4 倍以上の抗体価上昇 ・ GMT/GMTR ・ 1 µg/mL 以上の抗体価

国内臨床試験 (Study 30) の全体集団の Vi 抗体陽転率は 92.0 [87.3, 95.4] %であり、両側 95%CI の下限値が事前に設定した閾値 (75%) を上回り、日本人において本剤接種により高い免疫応答が得られることが確認された (7.1 参照)。

4 つの臨床試験は対象年齢が異なっていることから、本申請では、各試験の本剤接種群を成人 (18 歳以上)、思春期末成年 (12～17 歳)、小児 (2～11 歳) の年齢区分に分けて評価した。各試験の年齢区分別の免疫原性解析対象集団を表 16 に、年齢区分別の免疫原性の成績を表 17 に示す。本剤接種後 28 日の抗体陽転率は、海外の非日本人集団 (流行国及び非流行国を含む) においても高かった。各試験で異なる測定法を用いて Vi 抗体を測定しているため、Vi 抗体価を直接比較することは困難であるものの、日本人及び非日本人集団ともに Vi 抗体の GMT は、本剤接種後に顕著に上昇した。国内臨床試験及び海外臨床試験ともに思春期末成年及び小児被験者数は限られていたが、いずれの試験においても思春期末

成人被験者及び小児被験者で本剤に対する高い免疫応答が認められた。国内臨床試験と海外臨床試験では、腸チフスの流行状況や接種経路等の背景が異なることから直接比較はできないものの、試験間で免疫原性に大きな違いはなく、日本人の思春期末成年及び小児でも非日本人と同様の免疫原性が期待できると考える。

表 16 年齢区分別の免疫原性解析対象集団

試験番号	Study 30	Study 14	Study 15	Study 28
成人被験者 組入れ数 解析対象者数	18 歳以上 188 例 188 例	18～55 歳 476 例 420 例 (PP 集団)	18～45 歳 6 例 6 例 (FAS)	18～50 歳 201 例 195 例 (PP 集団)
思春期末成年被験者 組入れ数 解析対象者数	12～17 歳 7 例 7 例	該当なし	12～17 歳 12 例 12 例 (FAS)	16～17 歳 21 例 19 例 (PP 集団)
小児被験者 組入れ数 解析対象者数	2～11 歳 5 例 5 例	該当なし	2～11 歳 24 例 24 例 (FAS)	該当なし

表 17 年齢区分別の免疫原性結果

		Study 30		Study 14		Study 15		Study 28	
成人被験者		N	188	N	420	N	6	N	195
	抗体陽転率 [95%CI] (%)	n	92.0	n	77.7	n	100	n	88.7
		173	[87.2, 95.5]	324	[73.7, 81.7]	6	[54.1, 100.0]	173	[83.4, 92.8]
	GMT [95%CI]	接種前	6.6 [5.8, 7.4]	0.2 [0.2, 0.2]	2.0 [0.8, 4.9]	0.2 [0.1, 0.2]			
		接種後	148.6 [126.9, 174.0]	2.1 [1.9, 2.3]	34.6 [8.3, 145.5]	1.8 [1.6, 2.1]			
	GMTR [95%CI]	22.6 [19.1, 26.8]	10.5 [9.3, 11.8]	17.8 [7.0, 45.0]	11.7 [10.3, 13.4]				
思春期末未成年被験者		N	7	N	—	N	12	N	19
	抗体陽転率 [95%CI] (%)	n	85.7	n	—	n	91.7	n	89.5
		6	[42.1, 99.6]	—	—	11	[61.5, 99.8]	17	[66.9, 98.7]
	GMT [95%CI]	接種前	10.2 [2.9, 35.9]	—	1.1 [0.6, 2.0]	0.1 [0.1, 0.1]			
		接種後	320.0 [230.6, 444.2]	—	14.4 [5.5, 37.7]	1.9 [1.3, 2.9]			
	GMTR [95%CI]	31.4 [9.2, 107.9]	—	12.8 [7.7, 21.2]	17.0 [10.4, 27.8]				
小児被験者		N	5	N	—	N	24	N	—
	抗体陽転率 [95%CI] (%)	n	100	n	—	n	91.7	n	—
		5	[47.8, 100.0]	—	—	22	[73.0, 99.0]	—	—
	GMT [95%CI]	接種前	3.7 [NC, NC]	—	1.2 [0.9, 1.6]	—			
		接種後	501.7 [305.3, 824.5]	—	20.7 [13.7, 31.1]	—			
	GMTR [95%CI]	135.6 [82.5, 222.8]	—	17.0 [11.3, 25.6]	—				

N : 免疫原性解析対象集団、n : Vi 抗体価が 4 倍以上上昇した例数

抗体陽転率の 95%CI は、Study 14 では正規近似に基づき算出し、それ以外の試験では Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

GMT、GMTR 及びその 95%CI は、2 を底とした対数に正規近似を適用した結果を逆変換することにより算出した。

GMT の単位 : Study 15 及び Study 30 では EU/mL (ELISA)、Study 14 及び Study 28 では µg/mL (RIA) を用いた。

試験により異なる抗体測定法 (RIA 又は ELISA) が用いられたが (表 15)、RIA と ELISA の相関関係は確立されていないため、Study 30 のように ELISA を用いた試験では、測定された抗体価が腸チフス感染防御に必要な抗体価として一般的に用いられている RIA の閾値 (1.0 µg/mL) に達しているかは不明である。RIA を用いた Study 14 Group B の保存検体を、Study 30 で使用した ELISA で再測定を行い、ELISA と RIA の測定結果の関係を検討したところ、RIA を用いた試験での閾値 (1.0 µg/mL) に相当する ELISA の値は 82.4 EU/mL であった。この閾値を用いて算出した Study 30 の成人被験者の抗体保有率は 70.2%であり、Study 14 及び Study 28 の抗体保有率 (それぞれ 79.2%及び 73.3%) と大きく異ならなかったことから、本剤は日本人においても非日本人と同様の免疫原性が期待できると考える。な

お、1980年代に実施された本剤のVEを評価した臨床試験 Study 3 (Chapter 2)³⁾ 及び Study 4 (Chapter 2)⁴⁾ では、血液培養陽性例を発症とした場合の予防効果は、Study 3 で 75%、Study 4 で 77% (3年間の予防効果) であることが示されている。また、Study 3 及び Study 4 のパイロット試験 (Chapter 1) で評価した本剤 25 µg 接種時の抗体陽転率は、Study 3 (Chapter 1)⁵⁾ で 62.5~79% (21 日後)、Study 4 (Chapter 1)⁶⁾ で 100% (接種後 30 日) であり、Study 30 で示された本剤接種後 28 日の抗体陽転率 (92.0%) と大きく異なるものではなかった。

機構は、Study 30 において、本剤の接種により、2 歳以上の日本人被験者における抗体保有率及び抗体陽転率はそれぞれ 70.2%及び 92.0%であり、海外臨床試験成績 (Study 14 及び Study 28) と同程度であったこと、並びに本剤のVEを評価した臨床試験 (Study 3 及び Study 4) のパイロット試験 (Chapter 1) で示された抗体陽転率と同程度であり、Study 4 で3年間の発症予防効果が示されていることを踏まえ、2 歳以上の日本人に対して本剤の有効性が一定期間期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、臨床試験成績、海外製造販売後等の情報から以下のように説明している。

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

臨床データパッケージの5つの臨床試験における有害事象の年齢区分別の概要を表 18 に示す。Study 30 における非特定有害事象のプロファイルは、海外臨床試験成績と大きく異ならなかった。特定注射部位反応及び特定全身反応は、試験により収集された事象名が異なるため、Study 30 において収集された事象について、Study 30 を含む5つの国内外の臨床試験での発現状況を表 19 に示す。本剤接種後に発現した特定注射部位反応の安全性プロファイルは、国内と海外で大きく異ならなかった。最も発現割合が高かった特定注射部位反応は、注射部位疼痛であり、多くの事象は軽度で、発現後3日以内に消失した。Grade 3 の特定注射部位反応は、成人被験者のみに認められ、発現割合は、Study 14 で 1.1% (5/470 例)、Study 28 で 1.5% (3/200 例)、Study 30、Study 15 及び Study 29 では認められなかった。本剤接種後に発現した特定全身反応の安全性プロファイルは、国内と海外で大きな差はなく、発現した事象の多くは軽度で発現後3日以内に消失した。重症度⁷⁾ が Grade 3 の特定全身反応は、成人被験者のみに認められ、発現割合は、Study 30 で 2.1% (4/188 例、倦怠感、筋肉痛各 2 例、頭痛 1 例、重複あ

³⁾ 5~44 歳の被験者を対象とした無作為化二重盲検比較対照試験がネパールで実施された。本剤 25 µg を 3,457 例に、対照薬 (23 価肺炎球菌多糖体ワクチン) を 3,450 例に接種し、腸チフス感染の有無を 20 カ月以上追跡した。

⁴⁾ 5~15 歳の被験者を対象とした無作為化二重盲検比較対照試験が南アフリカで実施された。本剤 25 µg 及び対照薬 (2 価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A 及び C)) をそれぞれ 5,692 例に接種した。また、地域での腸チフス発現割合の算出のため、被験者と同地域に共住するワクチン未接種者 11,691 例も観察対象とした。

⁵⁾ 5~55 歳の者 274 例を対象に Vi 多糖体 25 µg 又は 50 µg を 1 回筋肉内接種し、接種前後の抗体陽転率を検討した臨床試験がネパールにおいて実施された。274 例のうち、Vi 抗体価を RIA で測定した 157 例のうち接種前後の抗体価のデータがある 152 例のデータに基づき算出した接種後 21 日の抗体陽転率は、25 µg 接種した 5~14 歳 (26 例) では 67%、15~44 歳 (43 例) では 79%、45 歳以上 (8 例) では 62.5%、50 µg 接種した 5~14 歳 (27 例) では 58%、15~44 歳 (51 例) では 75.5%、45 歳以上 (2 例) では 100%であった。

⁶⁾ 5~15 歳の健康小児 382 例を対象に、Vi 多糖体 25 µg (127 例)、Vi 多糖体 50 µg (126 例)、2 価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A 及び C) (129 例) のいずれかを 1 回筋肉内接種し、接種前後の抗体陽転率を検討した臨床試験が南アフリカにおいて実施された。接種後 30 日の抗体陽転率は、Vi 多糖体 25 µg 群 (91 例) 及び Vi 多糖体 50 µg 群 (102 例) とともに 100%であった。

⁷⁾ Study 14 では、発疹、発作が発現した場合 Grade 3 として集計され、Study 28 では、特定全身反応の重症度は収集されず、発現の有無が収集された。

り)、Study 14⁸⁾ で 1.5% (7/470 例、倦怠感、疲労各 3 例、頭痛、関節痛各 2 例、食欲不振、発疹各 1 例、重複あり)、Study 15 及び Study 29 では認められなかった。

表 18 有害事象の概況 (安全性解析対象集団)

	Study 30	Study 14	Study 15	Study 28	Study 29
	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
成人被験者	N=188	N=476	N=6	N=201	N=10
特定反応全体	153/188 (81.4)	402/470 (85.5)	6/6 (100)	102/200 (51.0)	7/10 (70.0)
注射部位反応	139/188 (73.9)	364/470 (77.4)	5/6 (83.3)	98/200 (49.0)	6/10 (60.0)
全身反応	104/188 (55.3)	280/470 (59.6)	6/6 (100)	20/200 (10.0)	3/10 (30.0)
非特定事象全体	22/188 (11.7)	114/448 (25.4)	4/6 (66.7)	45/200 (22.5)	0
非特定副反応	2/188 (1.1)	11/448 (2.5)	0	2/200 (1.0)	0
重篤な有害事象	1/188 (0.5)	1/476 (0.2)	0	3/201 (1.5)	0
思春期未成年被験者	N=7	—	N=12	N=21	N=9
特定反応全体	6/7 (85.7)	—	10/12 (83.3)	12/21 (57.1)	8/9 (88.9)
注射部位反応	6/7 (85.7)	—	10/12 (83.3)	11/21 (52.4)	7/9 (77.8)
全身反応	4/7 (57.1)	—	3/12 (25.0)	4/21 (19.0)	4/9 (44.4)
非特定事象全体	1/7 (14.3)	—	5/12 (41.7)	3/21 (14.3)	0
非特定副反応	0	—	1/12 (8.3)	0	0
重篤な有害事象	0	—	0	0	0
小児被験者	N=5	—	N=24	—	N=39
特定反応全体	4/5 (80.0)	—	23/24 (95.8)	—	13/39 (33.3)
注射部位反応	3/5 (60.0)	—	20/24 (83.3)	—	12/39 (30.8)
全身反応	2/5 (40.0)	—	11/24 (45.8)	—	7/39 (17.9)
非特定事象全体	1/5 (20.0)	—	14/24 (58.3)	—	0
非特定副反応	0	—	3/24 (12.5)	—	0
重篤な有害事象	0	—	0	—	1/39 (2.6)

N：解析対象例数、n：発現例数、M：治験薬が接種され、有効な評価項目のデータがある被験者数

⁸⁾ Study 14 では、特定全身反応として、発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、食欲不振、嘔吐、下痢、疲労、悪寒、重度の発疹、重度の発作が収集された。

表 19 特定注射部位反応及び特定全身反応の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Study 30	Study 14	Study 15	Study 28	Study 29
	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
特定注射部位反応					
成人被験者	N=188	N=476	N=6	N=201	N=10
全体 ^{a)}	139/188 (73.9)	364/470 (77.4)	5/6 (83.3)	98/200 (49.0)	6/10 (60.0)
注射部位疼痛	139/188 (73.9)	356/470 (75.7)	5/6 (83.3)	93/200 (46.5)	6/10 (60.0)
注射部位紅斑	0	69/470 (14.7)	4/6 (66.7)	8/200 (4.0)	1/10 (10.0)
注射部位腫脹	1/188 (0.5)	79/470 (16.8)	2/6 (33.3)	NA	1/10 (10.0)
思春期末成年被験者	N=7	—	N=12	N=21	N=9
全体 ^{a)}	6/7 (85.7)	—	10/12 (83.3)	11/21 (52.4)	7/9 (77.8)
注射部位疼痛	6/7 (85.7)	—	9/12 (75.0)	11/21 (52.4)	7/9 (77.8)
注射部位紅斑	0	—	1/12 (8.3)	1/21 (4.8)	1/9 (11.1)
注射部位腫脹	0	—	2/12 (16.7)	NA	0
小児被験者	N=5	—	N=24	—	N=39
全体 ^{a)}	3/5 (60.0)	—	20/24 (83.3)	—	12/39 (30.8)
注射部位疼痛	3/5 (60.0)	—	14/24 (58.3)	—	11/39 (28.2)
注射部位紅斑	2/5 (40.0)	—	11/24 (45.8)	—	1/39 (2.6)
注射部位腫脹	0	—	12/24 (50.0)	—	3/39 (7.7)
特定全身反応					
成人被験者	N=188	N=476	N=6	N=201	N=10
全体 ^{b)}	104/188 (55.3)	280/470 (59.6)	6/6 (100.0)	20/200 (10.0)	3/10 (30.0)
発熱	2/188 (1.1)	2/467 (0.4)	0	0	2/10 (20.0)
頭痛	14/188 (7.4)	196/470 (41.7)	2/6 (33.3)	8/200 (4.0)	1/10 (10.0)
倦怠感	23/188 (12.2)	108/470 (23.0)	3/6 (50.0)	0	3/10 (30.0)
筋肉痛	93/188 (49.5)	NA	2/6 (33.3)	NA	2/10 (20.0)
思春期末成年被験者	N=7	—	N=12	N=21	N=9
全体 ^{b)}	4/7 (57.1)	—	3/12 (25.0)	4/21 (19.0)	4/9 (44.4)
発熱	0	—	0	0	0
頭痛	0	—	2/12 (16.7)	1/21 (4.8)	3/9 (33.3)
倦怠感	0	—	2/12 (16.7)	0	1/9 (11.1)
筋肉痛	4/7 (57.1)	—	2/12 (16.7)	NA	2/9 (22.2)
小児被験者	N=5	—	N=24	—	N=39
全体 ^{b)}	2/5 (40.0)	—	11/24 (45.8)	—	7/39 (17.9)
発熱	1/5 (20.0)	—	3/24 (12.5)	—	3/39 (7.7)
頭痛	0	—	6/24 (25.0)	—	2/39 (5.1)
倦怠感	0	—	2/24 (8.3)	—	1/39 (2.6)
筋肉痛	1/5 (20.0)	—	3/24 (12.5)	—	2/39 (5.1)

N：解析対象例数、n：発現例数、M：治験薬が接種され、有効な評価項目のデータがある被験者数、NA：収集していない

- a) Study 30 以外の試験の特定注射部位反応の事象名は、Study 14 は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、Study 15 は注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、Study 28 は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位斑状出血、Study 29 は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹であった。
- b) Study 30 以外の試験の特定全身反応の事象名は、Study 14 は、発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、食欲不振、嘔吐、下痢、疲労、悪寒、重度の発疹、重度の発作、Study 15 は、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、無力症、Study 28 は、発熱、頭痛、倦怠感、無力症、悪心、嘔吐、下痢、Study 29 は、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、無力症であった。

本剤接種後の即時反応は、成人被験者において、Study 14 で 0.4% (2/476 例)、Study 28 で 1.0% (2/201 例) に報告され、Study 30 及び Study 29 では認められず、Study 15 では評価されなかった。思春期末成年被験者における即時反応は、Study 28 で 4.8% (1/21 例) に報告され、Study 30 及び Study 29 では認められず、Study 15 では評価されなかった。小児被験者における即時反応は、Study 30 及び Study 29 では認められず、Study 15 では評価されなかった。非特定有害事象について、成人被験者において比較的多く認められた非特定有害事象 (Study 30、Study 14 及び Study 28 では 1.0%以上、Study 15 及び Study 29 では 2 例以上) は、Study 30 では上咽頭炎 3.7% (7/188 例)、月経困難症 2.1% (4/188 例) 及び頭痛 1.1% (2/188 例)、Study 14 では上気道感染 3.3% (15/448 例)、月経困難症 2.9% (13/448 例)、背部痛 2.5% (11/448 例)、口腔咽頭痛 1.8% (8/448 例)、上咽頭炎 1.6% (7/448 例)、過敏症及び四肢痛各 1.1% (5/448 例)、Study 15 では、上気道感染 33.3% (2/6 例)、Study 28 では、靱帯捻挫 2.0% (4/200 例)、上咽頭炎、気管支炎及び鼻炎各 1.5% (3/200 例)、上気道感染、咽頭炎、扁桃炎、鼻気

管炎、真菌性足感染、背部痛及び膝蓋大腿関節痛症候群各 1.0% (2/200 例) で、Study 29 では非特定有害事象は認められなかった。思春期末成年被験者において認められた非特定有害事象は、Study 30 では口内炎 14.3% (1/7 例)、Study 15 では、アレルギー性鼻炎 16.7% (2/12 例)、ダニアレルギー、頭痛、鼻漏、倦怠感及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 8.3% (1/12 例)、Study 28 では、扁桃炎、胃腸炎、頭痛及び血腫各 4.8% (1/21 例) で、Study 29 では非特定有害事象は認められなかった。小児被験者において認められた非特定有害事象は、Study 30 では上咽頭炎 20.0% (1/5 例)、Study 15 では、上気道感染 33.3% (8/24 例)、白血球数増加 12.5% (3/24 例)、リンパ節症、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 8.3% (2/24 例)、上咽頭炎、鼻炎、ムンプス、接触皮膚炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 4.2% (1/24 例) で、Study 29 では非特定有害事象は認められなかった。

Grade 3 の非特定有害事象⁹⁾ について、成人被験者において、Study 30 では 0.5% (1/188 例、胃腸炎 1 例)、Study 14 では 0.9% (4/448 例、限局性感染、ベル麻疹、発疹及び月経困難症各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、Study 15 及び Study 29 では Grade 3 の非特定有害事象は認められなかった。思春期末成年被験者において、Grade 3 の非特定有害事象は認められなかった。小児被験者において認められた Grade 3 の非特定有害事象は、Study 15 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.2% (1/24 例) のみで、当該事象は本剤接種との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復とされた。

非特定副反応について、成人被験者において、Study 30 では 1.1% (2/188 例、注射部位出血及び注射部位そう痒感各 0.5% (1 例))、Study 14 では 2.5% (11/448 例、悪心 0.7% (3 例)、口腔咽頭痛、小腸炎、斑状出血、発疹、月経困難症、陰出血、注射部位出血、胸痛及び疼痛各 0.2% (1 例)、重複あり)、Study 28 では 1.0% (2/200 例、下痢及び無力症各 0.5% (1 例)) 認められ、Study 15 及び Study 29 では認められなかった。思春期末成年被験者において、非特定副反応は、Study 15 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.3% (1/12 例) のみ認められた。小児被験者において、Study 15 のみ非特定副反応が認められ、内訳は 12.5% (3/24 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.3% (2 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.2% (1 例)) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、表 18 に示したとおりで、成人被験者において、Study 30 では急性胆嚢炎 1 例、Study 14 では限局性感染 1 例 1 件、Study 28 では 3 例 (関節脱臼、頭痛、靱帯捻挫各 1 例) 報告されたが、いずれも本剤接種との因果関係は否定され、転帰は回復であった。小児被験者において、Study 29 で水痘後脳炎 1 例が重篤な有害事象として報告された。当該事象は本剤接種との因果関係は否定されたが、転帰は死亡とされた。思春期末成年被験者では重篤な有害事象は認められなかった。

7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

製造販売後の安全性情報について、申請者は PBRER 第 ■ 版 (報告期間: 2021 年 ■ 月 ■ 日 ~ 2022 年 ■ 月 ■ 日) に基づき以下のように説明している。

本剤は、国際誕生日の 1988 年 11 月 28 日から 2022 年 ■ 月 ■ 日までに ■、■、■ ドーズ、当該 PBRER の報告期間に ■、■、■ ドーズ供給され、供給ドーズ数と同じ例数に接種されたと推定されている。当該報告期間に 404 件の副反応が自発的に報告され、そのうち 136 件が重篤な副反応であった。製造販売後の使用経験から、「ショック、アナフィラキシー」を重要な特定されたリスクと設定している。

⁹⁾ Study 28 では、非特定有害事象の重症度は評価されなかった。

2022年8月5日までに本剤接種後のアナフィラキシー反応は、国内臨床試験では発現はなかったが、海外の自発報告により、本剤接種との因果関係が否定できない症例を含めて126例報告されており、その報告頻度は100万回接種分当たり0.88例であった。アナフィラキシー反応は、重症度に応じた適切な処置がなければ、まれに死に至る場合もあるため、アナフィラキシー反応の発現を避けるため、被接種者のアレルギー歴、特に本剤の成分に対するアレルギーの有無を確認するとともに、一般的なワクチン接種時と同じく、接種直後は被接種者の状態を観察することが推奨される。

「ショック、アナフィラキシー」については、添付文書等において注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

提出された国内及び海外臨床試験において、本剤との因果関係ありと判断された死亡例及び重篤な副反応はなく、Grade 3 の特定注射部位反応及び特定全身反応についてはいずれも回復が確認されており、国内外で本剤の安全性プロファイルに差は認められず良好であった。海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかったアナフィラキシー反応が報告されているものの、安全性に関する新たな懸念は認められておらず、また、本剤の成分に対するアレルギーの有無を確認する旨とともに、接種直後は被接種者の状態を観察する旨を注意喚起する申請者の対応は適切と考える。

以上、7.R.3の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

腸チフスは、強毒かつ侵襲性の腸内細菌であるチフス菌が原因菌となる急性全身性感染症である。生活環境の改善及び抗菌薬の導入により先進国での腸チフスの罹患率及び死亡率は激減したものの、衛生水準の高くない開発途上国では依然公衆衛生上の深刻な問題である。国内の腸チフスの報告は年間100例以下であり、多くは海外の流行国から帰国した渡航者によって持ち込まれたものである(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/440-typhi-intro.html> (最終確認日：2024年4月5日))。したがって、腸チフスワクチンは、腸チフス流行地域への渡航者に対するトラベラーズワクチンとして需要は高いと考えられるが、現在、本邦において承認されている腸チフスワクチンは存在しないことから、腸チフス流行地域への渡航者は、渡航前に医師が個人輸入した国内未承認の腸チフスワクチンを受けるか、渡航先での接種を選択することになる。以上より、本剤は、本邦において、腸チフス流行地域への渡航者に対して、腸チフスを予防する機会を提供するワクチンであると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本邦では、現時点において承認されている腸チフスワクチンはなく、2024年3月時点で、日本渡航医学会トラベルクリニックリストに掲載されている医療機関168施設のうち、126施設において腸チフスワクチンが個人輸入等により使用されている。本剤については、日本渡航医学会、日本小児感染症学会及び日本感染症学会から国内での開発要望があり、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いとされ、2010年5月に申請者に開発要請がなされている。本邦から南アジアやアフリカ等の腸チフスの流行地域へ渡航する人は一定数おり、本邦未承認の腸チフスワクチンを接種している渡航者もいる実態もあることから(厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書 わ

が国のトラベルクリニックにおけるトラベルワクチン接種の現状と問題点 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2007/073091/200726011A/200726011A0003.pdf> (最終確認日: 2023年4月5日))、本剤を本邦に導入する臨床的意義は高いと考える。また、本剤の臨床的位置付け及び 7.R.2 の検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、「腸チフスの予防」とすることが適切であると判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本申請の臨床データパッケージには含まれていないが、用量探索試験として実施した、Study 1¹⁰⁾ (皮下接種)、Study 3 (Chapter 1)⁵⁾ 及び Study 4 (Chapter 1)⁶⁾ (いずれも筋肉内接種)において、Vi 多糖体 25 µg と 50 µg の 2 用量間で免疫原性及び安全性に差が認められなかったことから、その後の臨床試験で使用する本剤の 1 回用量として Vi 多糖体 25 µg が選択された。Study 3 (Chapter 2) 及び Study 4 (Chapter 2) で本剤の有効性を評価した結果、Vi 多糖体 25 µg を含む本剤の 1 回接種により、腸チフスに対して十分な予防効果を有することが示された。

国内臨床試験において、日本人被験者において良好な免疫原性が示され、海外 3 試験 (Study 14、Study 15 及び Study 28) においても、Vi 多糖体 25 µg を含有する本剤 0.5 mL を接種した被験者において高い免疫原性が示され、国内臨床試験成績と海外臨床試験成績に免疫原性で大きな違いは見られず、また、安全性プロファイルについても大きく異ならなかった。以上より、Vi 多糖体 25 µg を含有する本剤 0.5 mL の接種は、日本人に対し安全かつ腸チフスに対する予防効果が期待できると考える。

また、接種経路について、Study 30 では筋肉内接種が実施され、安全性と良好な免疫原性が示されたため、申請時の用法及び用量は、「1 回、0.5mL を筋肉内へ接種する。」と設定していたが、以下の検討の結果、本剤の用法及び用量を、「1 回、0.5mL を注射する。通常、筋肉内に接種するが、皮下にも接種することができる。」と変更した。

- これまでに終了した国内外の 30 の臨床試験のうち、Study 1、Study 11、Study 15 及び Study 29 のみが皮下接種で行われている。一般に、筋肉内接種は、皮下接種に比べて局所反応が少ない、また免疫原性は同等又はそれ以上であることが知られている (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について (改訂第 2 版)」、2022 年 1 月改訂)。
- 皮下接種時の免疫原性について、Study 15 では本剤の接種により高い抗体陽転率が示され、安全性について、Study 15 及び Study 29 における特定注射部位反応、特定全身反応及び非特定有害事象を発現した被験者の割合は、接種経路によって大きく異ならなかった。したがって、本剤の皮下接種は、筋肉内接種と同程度の有効性と安全性が期待できると考える。
- 本剤が承認されている 80 を超える国・地域のうち、米国、カナダ及びオーストラリアの添付文書では筋肉内接種のみが推奨されているが、その他のほとんどの国では、推奨接種経路である筋肉内接種に加えて皮下接種も設定されている。

なお、本剤の有効性の持続性については、Study 4 (Chapter 2) で、ワクチン接種後 3 年間評価を行い、本剤の VE は 77%であった (7.R.2)。また、コートジボワール駐留フランス軍人で発生した腸チフスの

¹⁰⁾ 38 例の若年成人 (平均年齢 21~22 歳) を対象に、Vi 多糖体 25 µg 又は 50 µg (各群 19 例) を 1 回皮下接種し、接種前後の Vi 抗体価 (RIA で測定) 陽転率を検討した臨床試験がフランスにおいて実施された。接種後 28 日の抗体陽転率は 25 µg 群で 95%、50 µg 群で 100%であった。

疫学調査では、Vi 抗原に対する予防効果は 3 年以上持続しないという報告がある（Eur J Epidemiol 2005; 20: 635-42）。

WHO は、Vi 多糖体ワクチンの場合、初回接種後 3 年に追加接種を行うことを推奨している（WHO Technical Report Series, No.1030, 2021）。また、非流行地域から流行地域へ渡航する者に関する各国のガイダンスは、国の方針によって異なるが 1～7 年ごとに腸チフスワクチンの再接種を受けることが推奨されている。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、2 歳未満における本剤の接種実績がないことについては、用法・用量に関連する接種上の注意等において情報提供を行うこと、また、本剤の免疫原性の持続性については、一定期間の持続性が期待できると考えられるものの、情報は限られていることから、製造販売後に新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請において通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査のみを医薬品安全性監視計画に設定する理由について次のとおり説明している。

本剤の国内外の臨床試験成績及び海外における長年の製造販売後の安全性情報より、本剤接種による主な副反応は接種部位の局所反応等であり、安全性プロファイルは良好であることが示されている（7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照）。

本剤の重要な特定されたリスクとして設定している「ショック、アナフィラキシー」は、海外の製造販売後における副反応としての報告頻度は非常に低く、本邦においては接種対象者が限られることを踏まえると、製造販売後調査等での情報収集は実施可能性が極めて低いと考える。また、本剤の接種対象者は、ほとんどが腸チフスの流行地域への渡航予定者であり、被接種者から接種後の情報収集は容易ではない。さらに、本剤の接種対象者は腸チフスの流行地域への赴任や出張等が可能な健康成人と想定され、小児、高齢者、妊婦・授乳婦、基礎疾患を有する者に対する接種は非常に限られるものと考えられる。そのため、本剤の重要な不足情報として「妊娠中の使用」及び「授乳中の使用」を設定しているが製造販売後調査を実施したとしても、これらの情報を確実に収集することは困難であると考えている。

一方で、アナフィラキシーや血管迷走神経反射等の即時型の反応、妊娠中や授乳中の使用における副反応は、接種した医療機関からの情報収集により、自発報告による収集は可能であると考ええる。医療従事者向け資材、被接種者向け資材を作成し、医療従事者には、副反応に関する情報や副反応発現時の対応や管理について情報提供を行い、また、被接種者に対しては、症状が見られた場合の受診勧奨や接種医療機関又は企業の相談窓口への連絡を促し、通常の医薬品安全性監視活動において、妊娠中や授乳中の使用等に関する情報の収集、自発報告の促進に努める予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績より、忍容可能であると判断した（7.R.3 参照）。また、本剤の臨床試験において日本人と非日本人との安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、これまで長期にわたり得られている本剤の安全性情報を踏まえると、本邦における使用実態下において、現時点では新たな本剤の安全性上の重大な懸念は想定されないと考える。一方、安全性検討事項とされた「ショック、アナフィラキシー」の発現率は非常に低いと考えられるもの

の、いずれも注意を要し、医療従事者及び被接種者に対して適切に情報提供・注意喚起を行うことが重要である。本剤の製造販売後の安全性検討事項については発現率が非常に低いリスクであると考えられること、本剤が主にトラベラーズワクチンとして使用されること等を踏まえると、被接種者数が限られる中で製造販売後調査等を実施するのではなく、本剤について得られている情報を適切に医療現場へ提供した上で、通常の医薬品安全性監視活動の中で、妊娠中や授乳中の使用等に関する情報の収集やリスク評価等を行うという申請者の方針については理解できる。追加のリスク最小化活動として作成予定の被接種者向け情報提供資材においては、本剤の安全性や副反応発現時の報告に関する被接種者の理解につながる情報を提供することが重要と考える。なお、製造販売後の検討事項やその検討方法の適切性については、専門協議における検討も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、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目の腸チフス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。現在、本邦で腸チフスの予防を目的として承認されている薬剤はなく、本品目は腸チフスの予防ワクチンとして臨床的意義があると考ええる。

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 6 年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	タイフィム ブイアイ注シリンジ
[一 般 名]	精製 Vi 多糖体腸チフスワクチン
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 6 月 29 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点(「7.R.3 安全性について」「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 本剤の有効性の持続性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」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。

- 免疫細胞の寿命に伴い有効性が低下するポリサッカライドワクチンの特性に鑑みると、2 年目以降では有効性が低下することが複数の研究で報告されており、WHO は適切な予防のためには 3 年での再接種を推奨していること(WHO position paper Wkly Epidemiol Rec 2018; 93:153-72)に注意する必要がある。

機構は、本剤の有効性の持続性に関する情報は限られているものの、医療現場への適切な情報提供は有用と判断し、臨床試験、文献情報、製造販売後等から情報を収集し、得られた知見については医療現場に提供を行う等、適切な対応を行うよう申請者に求め、申請者は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

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 21 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 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・なし	・妊娠中の使用 ・授乳中の使用
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 21 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、有効性に関する調査・試験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
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向けの資材の作成と提供 ・被接種者向けの資材の作成と提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前			修正後		
12	表 14		18 歳以上 (N=188)	全体集団 (N=200)		18 歳以上 (N=188)	全体集団 (N=200)
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
		非特定注射部位反応全体	2 (<u>1.0</u>)	2 (<u>1.1</u>)	非特定注射部位反応全体	2 (<u>1.1</u>)	2 (<u>1.0</u>)

3. 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、原体及び製剤はいずれも劇薬へ該当すると判断する。

[効能・効果]

腸チフスの予防

[用法・用量]

1 回、0.5 mL を注射する。通常、筋肉内へに接種するが、皮下にも接種することができる。

(取消線削除、下線部変更)

[承認条件]

1. 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
CDC	Center for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ED ₅₀	Effective Dose 50%	50%有効用量
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
EU	ELISA Unit	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GMTR	Geometric mean titer ratio	幾何平均抗体価比
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MS	Master seed	マスターシード
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイ種
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PP 集団	Per-protocol 集団	—
RIA	Radio Immuno Assay	放射免疫測定法
SD	Sprague-Dawley	スプラグドロー種
TSB 培地	Trypcase Soybean 培地	トリプカーゼ・ソイビーン培地
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working seed	ワーキングシード
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	タイフィム ブイアイ注シリンジ
本薬	—	精製チフス菌 Vi 多糖体