

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ニューモバックス NP
[一 般 名] 肺炎球菌ワクチン
[申 請 者] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 7 月 21 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。また、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、承認に際して確認すべき事項とされた製造に関する事項、品質に関する追加情報、添付文書及び市販後調査計画については、医薬品第二部会における審議以降も引き続き確認を行ったところ、本品目の承認を困難とする特段の問題は認められなかった。

審査報告書

平成 18 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、以下の通りである。

記

- [販 売 名] ニューモボックス[®]NP
- [一 般 名] 肺炎球菌ワクチン
- [申 請 者] 萬有製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [剤 型 ・ 含 量] 塩化ナトリウム溶液 (0.9% 相当) 0.5mL 中に 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド (デンマーク式命名法 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及び 33F 型) 各 25 µg を含有する注射剤である。
- [特 記 事 項] 生物学的製剤基準 (改訂案) 「肺炎球菌ワクチン」が提出されている。
- [審 査 担 当 部] 生物系審査部

審査結果

平成 18 年 7 月 12 日

[販 売 名] ニューモバックス[®]NP

[一 般 名] 肺炎球菌ワクチン

[申 請 者] 萬有製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 2 月 28 日

[審 査 結 果]

本剤はニューモバックスの製造方法、規格及び試験方法等が変更された製剤であり、本剤とニューモバックスとの同等性を主張して申請された。提出された資料及び回答からは、本剤の有効性は十分明確に示されていないが、否定されるものではないと考える。

本剤が肺炎球菌による感染症を予防する効果をどの程度有するのか明らかではないが、ニューモバックスは既に生産が終了しており、今秋以降供給できないこと、他に本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、社会的必要性に鑑みて、以下の対応が適切にされれば本剤をニューモバックスの代替品として臨床現場に供給することが妥当と考える。すなわち、本剤の有効性について臨床現場に適切な情報提供が行われること、本剤の有効性・安全性を確認する市販後調査が迅速かつ適切に実施されること、追加提出予定の品質に関する情報及び GMP 調査において問題がないことが確認されることが必要と考える。

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、上記の対応を確認した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認することは可能と判断した。

[効能・効果] 2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者

1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防。
2. 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者。
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者。
 - 3) 高齢者。
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者。

[用法・用量] 1回 0.5 mL を筋肉内又は皮下に注射する。

審査報告 (1)

平成 18 年 3 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ニューモバックス
[一 般 名]	肺炎球菌ワクチン
[申 請 者]	萬有製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 2 月 28 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	塩化ナトリウム溶液 (0.9% 相当) 0.5mL 中に 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド (デンマーク式命名法 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 及び 33F 型) 各 25 µg を含有する注射剤である。
[申請時効能・効果]	2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者 <ol style="list-style-type: none">1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防2. 肺炎球菌による感染症の予防<ol style="list-style-type: none">1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者3) 高齢者4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の上の余裕のある患者
[申請時用法・用量]	1 回 0.5 mL を筋肉内又は皮下に注射する。
[特記事項]	生物学的製剤基準 (案) 「肺炎球菌ワクチン」が提出されている。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本邦における肺炎の受療率は人口 10 万対 28 (厚生労働省平成 14 年患者調査報告)、死亡率は人口 10 万対 70 である。死因順位は第 4 位で、抗生剤による治療にもかかわらず、耐性菌の出現もあり、現在も増加傾向にあるが、死亡者の大部分は高齢者である (厚生統計協会：国民衛生の動向. 2002; 46-53)。受療率、罹患率共に高齢になるに従い急激に増加し、85 歳以上の男性では死因第 2 位 (人口 10 万対 2087 人)、90 歳以上の男性では死因第 1 位 (人口 10 万対 4317 人) となっている (厚生統計協会：国民衛生の動向 2002; 46-53)。肺炎球菌は細菌性肺炎の起炎病原体として最も頻度が高く、斉藤らの総説 (日呼吸会誌 2005; 43: 277-281) においては 25% を占めるとされ、特に肺炎球菌性肺炎は高齢者や基礎疾患を有する患者では重篤化しやすく死亡率も高く、約 15~30% に菌血症を合併し、その場合の死亡率は 65 歳以上で 20%、85 歳以上では 40% とされ

ている。

ニューモバックス®は、肺炎球菌による感染症に罹患するリスクが高く、また、重篤になりやすいハイリスク群に属する者における、肺炎球菌による感染症の予防を目的として、米国メルク社が開発・製造した肺炎球菌ポリサッカライドワクチンである。

肺炎球菌ワクチンの歴史は、古くは1911年にWrightらにより菌体を加熱処理して用いる死菌ワクチンが試みられたことに遡り、肺炎球菌に対する研究の進展とともに種々のポリサッカライドワクチンの研究も進められた。1940年代末に米国でSquibb & Sons社による6価ワクチンが初めて認可されたが、優れた感染症治療効果を有する抗生物質が登場したことにより需要が伸びず、1954年には市場から撤退した。その後、感染症予防の重要性が再認識され、14価の肺炎球菌ワクチンとしてニューモバックス™14が1977年に米国で認可され、1983年には23価の肺炎球菌ワクチンとして、現行のニューモバックス®に置き換えられた。このニューモバックス®は、本邦においても1988年に承認され、現在に至っている。なお、近年では、肺炎球菌ポリサッカライドにトキソイド蛋白等を結合した肺炎球菌コンジュゲートワクチンが開発され、海外においては一部実用化されているものもあるが、本審査報告においては肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを肺炎球菌ワクチンと称している。

本剤は、現行ニューモバックス®の製造方法を変更した23価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンである。米国メルク社は、ニューモバックス®の需要の増加に応え、大量かつ安定的に市場に供給する必要性が高まったこと、また、現行ニューモバックス®のシードが枯渇してきたことから、製造工程の恒常性確保及び生産性向上を目的として、科学水準の進歩を踏まえた先進的な肺炎球菌ワクチンの製造設備を新たに建設するとともに、肺炎球菌培養工程の培地とポリサッカライド精製工程において動物由来原料をほとんど使用しない新たな製造方法（以下、新製法）を開発した。従来の現行ワクチンの製造方法（以下、従来製法）では、培養工程においてウシ由来の原料（米国、オーストラリア及びカナダ産の牛の心臓、骨格筋、脂肪組織、骨髄及びその結合組織由来）及びウサギの血液を用いた培地を、製造工程においてウシ由来の酵素（米国及びカナダ産のウシの膵臓由来）を使用していたが、新製法においては、いずれも使用されていない。現在、新製法により製造された製剤への切換えが世界的に進行しており、米国、EU、カナダ、オーストラリアなどでは新製法製剤の承認が得られている。本邦においては、平成16年2月及び10月に、本剤と現行ニューモバックス®との同等性/同質性評価及び本剤が承認されるために必要な申請資料の内容について、治験相談が行われた。その結果、両者の有効性及び安全性における同等性を品質面のみから理論的に証明することは困難であること、また、現行ニューモバックス®の規格として、製造方法を変更した場合にはヒトでの力価試験が設定されていることから、臨床試験を実施する必要があるという結論に至った。また、現行ニューモバックス®の製造は既に廃止されており、国内安定供給のためには平成17年末までに本剤の審査が終了する必要があるが、臨床試験終了後に申請した場合はそれが困難であることから、早急に品質に関する資料をもって申請し、先行して審査を進めるとともに、臨床試験の結果が得られ次第、提出することとなった。なお、申請区分については、製造方法の変更が著しいこと、臨床試験を実施することから1-(1)とされた。

しかしながら、機構からの数度の催促にもかかわらず、本剤が申請されたのは前述の治験相談

ていた。本剤の製造に用いる菌株は、現行ニューモバックス製造用のマスターシード又は保存シードから新たに樹立されている。莢膜血清 11A 及び 17F 型については現行ニューモバックス製造用のマスターシードから、それ以外の莢膜血清型については保存シードから、増殖性、ポリサッカライド産生能及び産生するポリサッカライドの質に優れる菌株がクローニングされ、プレマスターシード分離株が調製された。このプレマスターシード分離株を培養して新たに本剤製造用のマスターシードバンク (MSB) が調製され、MSB からワーキングシードバンク (WSB) が調製された。

② シードバンクの性質及び管理

MSB 及び WSB の特性解析については、純度試験、血清学的同定試験及び生菌数試験が実施されている。純度試験で他の微生物の混入は観察されず、血清学的同定試験において、コロニーの形態学的観察、グラム染色、オプトヒン感受性及び特異抗血清への莢膜膨化反応により、各莢膜血清型の肺炎球菌であることが確認されている。

製造条件を超えて培養された菌についての特性解析は実施されておらず、菌の培養安定性に関する情報は示されていない。

MSB の安定性は、生菌数及び各莢膜血清型の特異抗血清による莢膜膨化反応について、■年毎に確認する計画とされている。現時点で血清型により 6 年～10 年の安定性が確認されている。WSB の安定性についても、MSB と同様の試験を■年毎に確認する計画とされており、現時点で 6 年～8 年の安定性が確認されている。

現行 WSB が払底した場合には、MSB を用いて WSB を調製し、新たな WSB 調整時には純度試験、血清学的同定試験及び生菌数試験を実施し、各試験への適合を確認することとされている。

③ 培養及び不活性化工程

種培養工程については、各莢膜血清型の WSB を、■L 培養機を用いて莢膜血清型毎に異なる濃度の■を含む種培養用液体培地中で攪拌培養する。光学密度 (A_{600nm}) 及び■の濃度をモニタリングし、吸光度 $A_{600nm} = \text{■} \sim \text{■}$ に達した時点で生産培養に移行する。生産培養では、■L 培養機を用いて種培養と同じ組成の培地中で攪拌培養し、光学密度 (A_{600nm}) 及び■濃度をモニタリングする。■濃度が■ \sim ■ g/L に達した時点で、フェノールを■ w/w% (目標値) になるように加え、■分間以上不活化する。フェノール濃度が 0.8 w/w% 以上であることを確認した後、不活化タンクに移し、さらに 2 時間以上不活化し、不活化プロセスを得る。

社内工程内管理としては、種培養工程における最終光学密度、並びに生産培養工程における最終■濃度、純度試験及び血清学的同定試験が設定され、不活性化工程においてはフェノール濃度 (0.8 w/w% 以上) が設定されている。

④ 精製工程

23 種類の莢膜血清型ポリサッカライドの精製方法は基本的に莢膜血清型に関わらず共通であるが、各莢膜血清型ポリサッカライドの物理的・化学的性質の違いに応じて、工程の作業単位 (フ

フィルターの種類、遠心分離条件、ポリッシング工程のアルコールの種類や濃度等)は調節されている。

清澄化工程は、菌体残渣の除去を目的としており、負の電荷密度が高い莢膜血清■型以外について不活化ブロスの■■■■■■■■■■凝集沈殿を行った後、遠心上清を2種類のセルロースフィルターで順次ろ過する。次いで核酸、たん白質等の低分子不純物の除去を目的とした膜限外ろ過工程において、清澄化したブロス膜限外ろ過により■~■倍に濃縮した後、■■■■緩衝液及び■■■■緩衝液を用いてダイアフィルトレーションを■回行い、膜限外ろ過により再度濃縮する。なお、莢膜血清■及び■型は、■回目のダイアフィルトレーション後にエンドトキシンを添加して核酸を分解する。次のポリッシング工程では、■■■■■■■■■■による残留たん白質の析出に続いて低濃度の■■■■■■■■■■又は■■■■■■■■■■を用いてアルコール分画を行って沈殿した不純物を除去し、上清を■μm■■■■フィルターでろ過する。さらに目的物質回収工程では、高濃度の■■■■■■■■■■又は■■■■■■■■■■を用いた分画により析出したポリサッカライドを回収し、■■■■■■■■■■中で粉碎した後、■■■■■■■■■■洗浄を■回繰り返す、真空乾燥した後、■~■時間通気して再平衡化(再水和化)して、ポリサッカライド原薬とする。

社内工程内管理として、清澄化工程において■■■■■■■■■■が、膜限外ろ過工程において再濃縮後の■■■■■■■■■■が、ポリッシング工程においてろ液の■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■が、目的物質回収工程において■■■■■■■■■■が社内工程管理として設定されており、原薬については後述する規格及び試験方法が設定されている。

⑤ 重要工程・重要中間体及びプロセス・バリデーション

培養工程及び精製工程が重要工程として位置づけられ、中間体は単離されないことから重要中間体は設定されていない。

プロセス・バリデーションについては、各莢膜血清型の製造工程が類似し、共通の設備を使用することから、各莢膜血清型1ロットの製造で得られる設備、工程処理、重要工程パラメータ及び重要品質特性(社内工程管理)の評価により、必要なデータが得られるという「マトリックス・バリデーション」の考え方に則って評価しており、各莢膜血清型に特異的な物理化学的特性や工程処理パラメータを踏まえ、いくつかの莢膜血清型については2ロット以上の製造を行っている。莢膜血清3、5、9N及び9V型については各3ロット、莢膜血清1、4、6B、8、11A、14、18C及び23F型については各2ロット、それ以外の莢膜血清型については各1ロットの実生産スケールでのバリデーションロットが製造され、製造工程の適切性が評価された。また、精製工程におけるバイオバーデン及びエンドトキシンについても評価された。

⑥ 従来製法及び新製法の製造工程の比較

培養・不活化工程における主な変更点は、図2-1に示したように培養方法及びスケールが変更され、また、全ての血液及び動物由来の原材料(ハート・インフュージョン・ブロス(ウシ由来)及びウサギ血液並びにウシ膵臓由来酵素)を工程から排除していることである。

図2-1 従来及び新製造法の培養工程の比較

従来の製造法	新製造法
[Redacted content]	

精製工程における主な変更点は、以下の通りである。

- ・ウシ由来の酵素（デオキシリボヌクレアーゼ、リボヌクレアーゼ及びトリプシン）の不使用
- ・菌体残渣除去及びポリサッカライド濃縮のための複数回のアルコール分画から、凝集沈殿、インラインろ過、膜限外ろ過濃縮及びダイアフィルトレーションに変更
- ・培養量が約3倍に増加したことに伴い精製工程の規模を拡大
- ・23種類の荚膜血清型ポリサッカライドすべての精製工程の標準化及び同じ設備の使用

図2-2 従来製法及び新製法の精製工程の比較

従来の製造法

新製造法

[Redacted content]	
--------------------	--

2) 特性解析

バリデーションロットを用いて各莢膜血清型のポリサッカライド原薬の特性解析が実施された。¹H-NMRによる各ポリサッカライド特有の繰り返し単位構造の確認

各莢膜血清型ポリサッカライドは特有の繰り返し単位構造を有していることから、¹H-NMR スペクトルのアノマー領域 (5.89~4.64 ppm) を、従来製法のポリサッカライドにより確立した参照スペクトルと比較することにより、各莢膜血清型ポリサッカライド特有の繰り返し単位構造を確認している。いずれの莢膜血清型ポリサッカライドについても参照スペクトルとの相関係数が 0.95 以上であることをもって、特有の繰り返し構造を有しているとされた。

O-アセチル含量

10 種類の莢膜血清 1、7F、9V、11A、15B、17F、18C、20、22F 及び 33F 型の繰り返し単位構造の一部である O-アセチル基の含量が、¹H-NMR による定量分析 (単糖類のシグナルに対する O-アセチル基のメチルプロトンを経積分して含量を求められた) で求められた。その結果、いずれの莢膜血清型ポリサッカライドについても従来製法と新製法のポリサッカライド中の O-アセチル含量は同等とされた。

ピルビン酸含量

ピルビン酸基は、莢膜血清 4 型ポリサッカライドの繰り返し単位構造の一部である。ピルビン酸含量は、¹H-NMR による定量分析 (単糖類のシグナルに対するピルビン酸基のメチルプロトンを経積分して含量を求められた) で求められた。その結果、従来製法と新製法のポリサッカライド中のピルビン酸含量 (ポリサッカライドの繰り返し単位構造に対するピルビン酸含量のモル比) は、両者とも莢膜血清 4 型ポリサッカライドの化学構造より算出される理論値である 1.0 に相当した。

平均分子量

多角度レーザー光散乱及び屈折率検出器を有する高速サイズ排除クロマトグラフ法 (HPSEC/MALLS/RI 法) によりポリサッカライドの平均分子量が測定された。

新製法のバリデーションロットの平均分子量のほとんどは、従来製法の平均分子量の範囲内であったが、新製法の莢膜血清 4 型ポリサッカライドの平均分子量が、従来の平均分子量の上限を上回った。また、2 種類の莢膜血清 2 及び 15B 型ポリサッカライドの平均分子量は、従来の平均分子量よりわずかに大きく、4 種類の莢膜血清 7F、8、10A 及び 18C 型ポリサッカライドの平均分子量は、従来の平均分子量より小さかった。

ポリサッカライド含量

ポリサッカライド原薬には、水分のほか、肺炎球菌由来の不純物及び精製工程由来の不純物が含まれる。各莢膜血清型ポリサッカライド原薬中のポリサッカライド含量 (Ps/Pw) は、核磁気共鳴スペクトル法 (¹H-NMR) による定量分析で求められた。

莢膜血清 4、7F、9N、11A、17F 及び 33F 型では、新製法のポリサッカライドの 1 ロット以上で Ps/Pw 値が、従来製法のポリサッカライドの Ps/Pw 値以下であった。これは主に、水分、フェノール、エタノール、2-プロパノール、塩化ナトリウム、C-ポリサッカライド等の不純物含量の違いによるとされている。新製法の莢膜血清 4、7F 及び 11A 型ポリサッカライドは、従来製法のポリサッカライドよりリン酸ナトリウム及び C-ポリサッカライドが多く含まれ、Ps/Pw 値の違い

となった。新製法の莢膜血清 9N 及び 17F 型ポリサッカライドでは、従来製法のポリサッカライドより酢酸ナトリウム及び C-ポリサッカライドがわずかに多く含まれ、新製法の莢膜血清 33F 型ポリサッカライドでは、従来製法のポリサッカライドより酢酸ナトリウムと総残留溶媒量（フェノール、エタノール及び 2-プロパノール）がわずかに多かった。

生物学的活性

血清学的同定試験により、各莢膜血清型ポリサッカライドが同種抗血清（当該ポリサッカライドと同じ莢膜血清型の抗血清）に免疫反応を示し、異種抗血清（当該ポリサッカライドと異なる莢膜血清型の抗血清）に免疫反応を示さないことが確認された。また、各莢膜血清型ポリサッカライドに対するウサギポリクローナル抗血清を用い、従来製法のポリサッカライドを標準品として定量的速度比濁法により抗原/ポリサッカライド原薬（Ag/Pw）比を求め、Ag/Pw を Ps/Pw で除することにより相対的抗原性（抗原/ポリサッカライド重量：Ag/Ps）を算出した。その結果、Ag/Ps 値の結果は、■■■～■■■であり、従来製法と新製法のポリサッカライドの抗原エピトープは同等であると判断されている。

3) 不純物

肺炎球菌由来の不純物としては、たん白質、核酸、C-ポリサッカライドについて検討がなされた。ポリサッカライド含量に対するたん白質含量は、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について概ね検出限界（■■～■■%）以下と、従来製法の同等以下であったが、幾つかの莢膜血清型ポリサッカライド原薬において、まれに、蛋白質含量の多いロット（0.8～1.3%）が認められている。核酸含量は、大半の莢膜血清型ポリサッカライド原薬について概ね 0.1%（ポリサッカライド含量に対する%）以下であり、従来製法のポリサッカライド原薬と比較して減少していたが、莢膜血清 6B、10A、15B、17F、19F 及び 22F 型では、従来製法のポリサッカライド原薬に比べて増加していた。C-ポリサッカライドの莢膜ポリサッカライドに対する含量（w/w%）は、各莢膜血清型で 0.4～19.0%、平均 6.2% であり、従来製法の 0.5～12.1%、平均 4.1% と比較して約 1.5 倍に増加している。原薬中の C-ポリサッカライドを、ペプチドグリカンを介して莢膜ポリサッカライドに結合している「結合型」と結合していない「遊離型」に分けて分析したところ、遊離型 C-ポリサッカライドの残留が増加した結果、C-ポリサッカライド含量が増加したとされている。

精製工程に由来する不純物について、ポリエチレンイミンは検出限界（ポリサッカライド原薬に対する w/w% として、莢膜血清 1、5、8、12F、18C 及び 19A 型では ■■■%、それ以外は ■■■%）未満、トリスは検出限界（同、■■■■%）未満であった。リン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムについては、微量の残留が認められるが、小分け製剤に含まれる量は最大で 11 µg/0.5 mL 及び 4 µg/0.5 mL と算出されている。酢酸ナトリウムについては 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライド原薬で総じて従来製法原薬と同程度であり、小分け製剤に含まれる量も同程度であると算出されている。エタノール、2-プロパノール及びフェノールについては、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬において微量の残留が認められるが、小分け製剤に含まれる量はエタノール：27 µg/0.5 mL 及び 2-プロパノール：4 µg/0.5 mL と算出され、フェノールは小分け製剤に添加される量に比べて無視できる残量であった。エトノルゲは、莢膜血清 ■■■ 及び ■■■ 型でのバリデーションから、膜限外ろ過工程のリン酸緩衝液を用いたダイアフィルトレーションにおいて、定量限界（ポリサッカラ

イド原薬に対する w/w%として () 未満まで除去されることが確認されている。

これらの原薬を用いて製造される製剤に含まれる不純物は、以下のように見積られている。

表 2-1 従来製法と新製法のポリサッカライド原薬中の不純物の比較

不純物の種類	不純物	従来製の製造法の原薬 (1用量当たりの含量 ¹)	新製法の原薬 (1用量当たりの含量 ¹)
菌体由来の 不純物	たん白質	2 µg	< 1 µg
	核酸	1 µg	1 µg
	C-ポリサッカライド	23 µg	35 µg
従来及び新製 造工程由来の 不純物	リン酸ナトリウム	測定なし ²	11 µg
	酢酸ナトリウム	19 µg	17 µg
	エタノール	18 µg	27 µg
	2-プロパノール	10 µg	4 µg
新製造工程 由来の不純物	ポリエチレンイミン	N/A	< 1 µg ³
	トリス(2-ヒドロキシエチル)アミン	N/A	≤ 1 µg ³
	エンドトキシン	N/A	≤ 1 pg ³

N/A: 該当なし。

1 核磁気共鳴スペクトル測定法による定量分析で求めたポリサッカライド含量に基づく。

2 従来製の製造法のポリサッカライド原薬中のリン酸ナトリウム含量は定期的に測定しなかったが、検出限界程度の量である。

3 定量限界に基づいて計算した場合の最高値を示した。

4) 規格及び試験方法

各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について、以下の規格が設定されている。

性状、¹H-NMR による確認試験及び O-アセチル含量 (1、7F、9V、11A、15B、17F、18C、20、22F 及び 33F)、改良ローリー法によるたん白質含量、紫外可視吸光度測定法による核酸含量、多角度レーザー光散乱及び屈折率で検出するサイズ排除 HPLC による平均分子量、定量的速度比濁法による血清学的同定試験、局方による微生物限度試験及びエンドトキシン試験が設定されている。従来製法で設定されていた規格及び試験方法からの変更点は、新たに O-アセチル含量及びエンドトキシン試験が追加され、たん白質含量及び平均分子量規格値が変更され、確認試験、核酸含量及び血清学的同定試験の試験方法が変更された。さらに、A・B 血液型物質否定試験及びフェノール不活化試験が削除されている。

なお、規格及び試験方法には設定されていないが、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬について、製剤化の際に必要なポリサッカライド含量及び C-ポリサッカライド含量が ¹H-NMR により測定される。

5) 標準品又は標準物質

標準品については、第 2 部と第 3 部の記載に齟齬があるため、内容を確認中である。

6) 安定性

ポリサッカライド原薬は、ポリカーボネート製容器で -70±10℃ で保存されるか、又は、ステンレススチール製容器において -55±10℃ で最大 8 ヶ月間保存された後、ポリカーボネート製容器に移され、-70±10℃ で保存するとされている。ステンレススチール製容器における -55±10℃

での安定性試験は 10 ヶ月の期間で、莢膜血清 1、10A、19A、19F 及び 23F 型ポリサッカライド原薬でのみ実施された。-70±10℃での安定性試験は、ポリプロピレン製容器を用いて、全ての莢膜血清型ポリサッカライド原薬について 19 年間実施される計画であり、19 年 月 月～20 年 月 月にかけて開始されている。また、実際の保存条件を更に正確に反映するために、20 年 月 日以後に開始した安定性試験では、ポリカーボネート製容器を用いることとした、とされている。なお、いずれの安定性試験についても、測定項目は性状及び平均分子量のみである。

(2) 製剤

1) 製剤処方及び製造方法

本剤は、現行製剤と同様、1 用量あたり各ポリサッカライド 25 µg、塩化ナトリウム 4.5mg、注射用水 0.5mL、液状フェノール 1.25mg を含む。

各莢膜血清型ポリサッカライド 50 µg/mL、塩化ナトリウム 0.9%及びフェノール 0.25%を含む 23 価バルクを調製し、これを孔径 µm のフィルターで無菌ろ過して最終バルクとする。製剤化工程及び無菌ろ過工程が重要工程とされ、ロットの製造によりプロセス・バリデーションを実施している。最終バルクは ℃で最大 ヶ月間保存され、再度、孔径 µm のフィルターで無菌ろ過してバイアルに充填される。なお、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の仕込量は、¹H-NMR により測定されたポリサッカライド含量に基づいて決定される。

従来製法では、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬のポリサッカライド含量を熱質量測定法により測定し、各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の仕込量を決定していた。水分のみを補正する熱質量測定法で測定されたポリサッカライド含量に比べ、¹H-NMR により測定されるポリサッカライド含量は、総じて 10%程度低くなるため、新製法は従来製法に比べて約 10%原薬の仕込量が増加している。

2) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、C-ポリサッカライド含量試験（製剤化に使用した各莢膜血清型ポリサッカライド原薬の C-ポリサッカライド量の合計）、HPLC 法によるフェノール含量試験、定量的速度比濁法による確認試験及びポリサッカライド含量試験、現行製剤の生物学的製剤基準に準じた pH 試験、無菌試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験及び発熱試験、並びに局方による浸透圧比、不溶性異物試験、ガラス容器試験、実容量試験が設定されている。

なお、現行製剤で規定されている A・B 血液型物質否定試験は、動物由来原材料を使用しない製法へ変更したため削除されている。また、現行製剤で規定されているヒト力価試験（製造方法が変更された場合に 25 例でのヒト力価を確認する。）についても、分析手法の進歩により品質・工程管理で対応できること、及び 25 例の試験で得られる情報に疑問があることから、削除されている。

3) 標準品及び標準物質

標準品は、確認試験及びポリサッカライド含量試験で使用される。従来製法により製造され規格に適合した各莢膜血清型の原薬 1 mg/mL となるよう溶解したものを乾燥後、重水に再溶解して

NMRで定量することで正確な含量を求め、各型 10 µg/mL を含む多価溶液として標準溶液を調製する。標準品として使用する原薬の保存期間は、原薬と同様 -70±10℃で、莢膜血清型により 6～10年保存する。将来的には、新製法で製造した標準品を使用する予定である。

4) 安定性

3ロットの製剤を用いて長期保存試験（2～8℃/暗所/30ヶ月）が実施され、性状、pH試験、相対分子量、フェノール含量試験、無菌試験及びエンドトキシン試験について検討された。

<機構における審査の概略>

(1) シードバンクの同等性/同質性について

本申請に先立って実施された治験相談では、新製法と従来製法の MSB の同等性について、申請者は、「各菌株の遺伝学的特徴について検討し、従来製法による MSB と新製法による MSB が免疫学的にも、化学的にも同等であることを確認した。分析パラメータとしては、コロニーの形態、グラム染色、オプトキン感受性及び莢膜血清型特異的抗血清による莢膜膨化反応が行われた。」と説明していたが、提出された資料においては、「従来製法の MSB の純度、血清学的同定及び生菌数に関する試験結果は入手できない。」とされていることから、申請者に説明を求めた。申請者は、従来製法のシードバンクとの同等性/同質性は検討していないが、新製法のシードの特性は、本品の品質を保証するのに十分と考えていると説明した。

機構は、治験相談の際に虚偽の説明が行われたことを確認した。なお、本件が本剤とニューモバックスとの同等性/同質性の評価に与える影響については、品質に関する他の問題点も解決した上で総合的に判断したい。

(2) 培養工程の工程管理パラメータについて

生産培養工程では、XXXXXXXXXX濃度及び光学密度（ A_{600nm} ）により菌の増殖をモニタリングし、XXXXXXXXXX濃度が $\blacksquare \sim \blacksquare$ g/L まで低下した時点でフェノールを添加して培養を終了するとされている。XXXXXXXXXX濃度を工程管理パラメータとして用いる妥当性の根拠として、莢膜血清 9V 型のバリデーションロット（3ロット）での経時的なXXXXXXXXXX濃度と光学密度（ A_{600nm} ）のデータが示されているが、XXXXXXXXXX濃度は3ロットで同様に低下しているものの、光学密度（ A_{600nm} ）上昇は1ロットで大きく異なっていることについて申請者の見解を求めた。申請者は、光学密度（ A_{600nm} ）の上昇に差が観られた理由は、光学密度（ A_{600nm} ）を測定する試験者の操作ミスによると考えており、制限基質であるXXXXXXXXXXの濃度は菌の増殖を示す良い指標であると回答した。

機構は、制限基質であるXXXXXXXXXXの濃度を生産培養の工程管理パラメータに用いる原理は理解するが、操作ミスがあったと考えられるデータをもって、その妥当性を判断することは困難であることから、他の莢膜血清型のバリデーションロットのデータの提出を求めた。その結果、総じてXXXXXXXXXX濃度は経時的な低下を示しているものの、光学密度（ A_{600nm} ）の上昇プロファイルには大きなばらつきがあることに加え、一方向性の上昇を示していないロットも散見され、最終光学密度（ A_{600nm} ）は同じ莢膜血清型内で最大約3倍の差が認められた。このようなバ

リレーションロットの成績から光学密度 (A_{600nm}) を工程管理のパラメータとして設定することの妥当性の説明するのは疑問があり、さらなる検討を行う必要があると考える。一方、社内工程内管理として精製工程の収率を算出するために、不活化プロセス中のポリサッカライド含量が測定されており、複数のバリデーションロットについて測定した血清型の値 (g/L) は、莢膜血清 1 型 (0.56、0.54)、3 型 (0.85、0.87、0.83)、4 型 (0.45、0.46)、5 型 (0.38、0.43、0.44)、6B 型 (0.95、1.05)、8 型 (0.61、0.68)、9N 型 (0.79、0.84、0.68)、9V 型 (0.97、0.86、0.92)、11A 型 (0.96、1.04)、14 型 (0.71、0.70)、18C 型 (1.11、1.16)、23F 型 (0.69、0.73) と、各莢膜血清型毎で同程度のポリサッカライド含量を示していることから、生産培養において概ね一定の菌の増殖が得られていると推察された。今後、販売用ロットにおけるデータも確認した上で、生産培養の工程管理を [] 濃度によって行うことの妥当性について判断したい。

(3) 不活化工程の工程管理パラメータについて

従来製法でのフェノール濃度の工程管理値は 0.9 w/w% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/w% 以上とされており、この管理値の妥当性について申請者は、当初、以下のように説明していた。

フェノールによる不活化の重要なパラメータ (例えば、不活化する菌、培養液の複合培地成分、温度や pH のような物理的パラメータ、不活化剤の目標濃度及び攪拌条件) は、従来製法と新製法で変わりはない。従来製法の [] L スケールも含め、本剤の実生産スケールに至るまでの様々な製造スケールにおいて、15 種類の莢膜血清型のフェノールによる不活化速度を決定するために、肺炎球菌のフェノールによる不活化工程を検討した (表 2-2)。選択した 15 種類の莢膜血清型は、23 種類の莢膜血清型ポリサッカライドの化学構造及び粘性を代表するものであり、従来製法と新製法における不活化工程は類似していることから、これまでに得た不活化に関する速度データを直接比較することができる。肺炎球菌の生菌数は約 $10^8 \sim 10^9$ CFU/mL であるが、不活化が確実に実行されるためには、一定時間 (約 20 分間) における 1.0% フェノールによる不活化率が、この生菌数を大幅に上回る必要がある。フェノール濃度が 1.0% のとき、生菌数の 14-対数減少が 4.9 分を超えたことはなく、不活化速度が速すぎるため、フェノール濃度 0.75% 付近で更に検討したところ、14-対数減少までの時間は 5~16 分であった。また、実生産スケールにおけるフェノールによる不活化時間 ([] 分) は、菌が確実に不活化されることを保証する。これらのデータより、不活化工程の改訂フェノールの濃度 (0.8% 以上) は妥当と判断した。

これに対し、機構は、以下のように考える

従来製法と新製法とでは培養液の組成、不活化の際の温度、培養スケール等が異なっていることから、フェノールによる不活化の重要なパラメータは、従来製法と新製法で変わりはない、という申請者の主張は受け入れがたい。また、従来製法と新製法における不活化工程が類似していることから、これまでに得た不活化に関する速度データを直接比較できると主張し、ワーストケースにおける 14-対数減少はフェノールの濃度が 0.73% のときの 15.87 分であると主張しているが、培養スケールの増大により不活化時間が延長 (18C 型: [] L, 1.02%, 1.31 分に対し [] L, 1.02%, 2.22 分、19F 型: [] L, 0.73%, 15.87 分及び 0.99%, 1.7 分に対し [] L, 0.84%, 15.77 分及び 1.19%, 4.93 分) しており、0.8% で確実に不活化されることは保証できない。さらに、審

査の過程で、上記の表のデータは、■-L、■-L、■-L 及び ■-L の各スケールの培養機において直接測定されたものではなく、培養機から培養液の一部を別のフラスコに分取したものに表記の濃度になるようフェノールを加えて測定されたデータであることが発覚した。不活化時の容量の影響に関する情報が得られていない状況で、本剤の製造工程における不活化条件が妥当であるのか判断できないことから、さらなる情報を確認中である。

表 2-2 肺炎球菌の不活化に関する速度データ

荚膜血清型	培養スケール	フェノールの濃度 (w/v%)	14-対数減少までの推定時間 (分)
1	■-L	1.22	0.6
3	■-L	0.86	5.65
		1.07	2.11
4	■-L	1.04	1.97
		0.65	14.96
6B	■-L	0.77	4.96
		1.04	1.55
8	■-L	1.12	3.29
9N	■-L	1.05	1.4
9V	■-L	1	1.25
10A	■-L	0.91	1.21
14	■-L	0.89	2.63
17F	■-L	1.04	N/A
18C	■-L	0.68	6.46
		0.94	1.56
		0.65	5.91
		1.02	1.31
		0.75	4.77
19A	■-L	1.06	0.86
		0.73	15.87
19F	■-L	0.99	1.7
		0.84	15.77
		1.19	4.93
		1.15	0.73
23F	■-L	0.81	5.69
		1.13	1.79

■-L、■-L、■-L及び■-Lは従来の製造法、■-Lは本剤の製造法である。
N/A：正確に値を求めるには不活化が速すぎた。

(4) バイオバーデンについて

精製工程におけるバイオバーデン及びエンドトキシン試験の結果は、以下の通りであった。

表2-3 精製工程におけるバイオバーデン

荚膜血清型	ロット番号	清澄化				膜限外ろ過	ポリッシング			目的物質回収	
		不活化プロセス	遠心分離後プロセス	清澄化プロセス			最終保持液	5%フェノール処理液	ロケット・アルコール分画上澄液		ロケット・アルコール分画上澄液のろ液
				1回目のフィルターろ過	2回目のフィルターろ過						
1	■	0	0	<10	N/A	80	<10	0	0	適合	
		0	0	0	N/A	70	1	1	0	適合	
2	■	0	0	ND	ND	35	0	0	0	適合	
		1	0	2	0	>3000	0	1	0	適合	
3	■	0	0	1	0	890	1	20	0	適合	
		0	0	1	1	>300	3	>300	0	適合	
4	■	<10	<10	ND	N/A	40	0	10	<10	適合	
		ND	2	1	N/A	41	1	36	0	適合	
5	■	0	0	0	N/A	7	0	10	10	適合	
		0	<10	<10	N/A	<10	<10	0	1	適合	
5	■	0	10	0	N/A	28	2	10	0	適合	

6B		<10	0	0	N/A	57	0	14	0	適合
7F		0	0	0	N/A	440	0	0	0	適合
8		0	0	0	N/A	>3000	0	0	0	適合
		1	0	0	1	200	0	<10	<10	適合
9N		0	0	0	0	5	2	0	1	適合
		30	80	0	N/A	10	<10	<10	<10	適合
9V		<10	ND	<10	N/A	<10	0	2	<10	適合
		0	0	0	N/A	ND	0	0	0	適合
10A		ND	1	1	N/A	10	0	1	2	適合
11A		0	0	0	N/A	10	1	1	0	適合
		0	0	10	N/A	670 ²	0	0	0	適合
12F		<10	<10	1	N/A	>300	0	30	10	適合
14		<10	<10	1	N/A	58	0	2	0	適合
		0	0	0	N/A	7	0	0	2	適合
15B		0	0	0	N/A	243	0	0	0	適合
17F		ND	<10	0	N/A	30	6	0	0	適合
18C		0	0	1	N/A	18	0	0	0	適合
		ND	0	ND	0	19	0	0	0	適合
19A		0	0	2	N/A	10	0	6	0	適合
19F		0	0	1	N/A	35	4	0	0	適合
20		0	1	1	N/A	10	0	0	0	適合
22F		0	0	1	N/A	10	0	0	0	適合
33F		0	0	0	N/A	4	0	0	0	適合
		4	1	0	N/A	11	0	0	0	適合

単位：CFU/mL

N/A：2回目のフィルターろ過は行わない。

ND：試験が管理時間内（24時間以内）にできなかったためデータなし。

注：総好気性細菌数でコロニーの形成が認められなかった場合、結果は（1×希釈倍率）未満として報告した。

1 微生物限度試験による[総好気性細菌数： 10^4 CFU/g以下、総細菌数： 10^6 CFU/g以下、総真菌数： 10^3 CFU/g以下、特定微生物（大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌）を認めない]。

2 緑膿菌が検出されたが、作業員の不適切な試料採取が汚染の原因であることが判明し、ロットに汚染があったわけではない。

表2-4 精製工程におけるエンドトキシン試験

英膜血清型	ロット番号	清澄化				膜限外ろ過	ポリッシング			目的物質回収	
		不活化プロセス	遠心分離後プロセス	清澄化プロセス			最終保持液	5%フェノール処理液	ローカト・アルコール分画上澄液		ローカト・アルコール分画下澄液のろ液
				1回目のフィルターろ過	2回目のフィルターろ過						
1		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50	
		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50	
2		<2.00	<1.00	<2.50	<2.50	6.17	<4.00	<5.00	<5.00	<2.00	
		<2.50	<2.50	<2.50	<2.50	10400	<2.50	<5.00	<5.00	<5.00	
3		<2.00	<1.00	<1.00	<1.00	2440	<4.00	<4.00	<4.00	<5.00	
		<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	10.8	<4.00	<4.00	<5.00	<5.00	
4		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50	
		<2.00	<4.00	<5.00	N/A	2.26	<4.00	<5.00	<4.00	<2.00	
5		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50	
		<0.50	<0.50	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50	
6B		<1.00	<5.00	<5.00	N/A	13	<5.00	<10.0	<5.00	<0.50	
		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50	
7F		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50	
8		<0.50	<0.50	<0.50	<0.50	1.77	<1.00	<1.00	<2.50	<1.00	
		<1.00	<5.00	<4.00	<4.00	82	<2.00	<4.00	<4.00	<2.00	
9N		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.05	
		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	0.82	<2.50	<2.50	<2.50	<2.00	
		<0.50	<1.00	<2.00	N/A	<1.00	<5.00	<4.00	<5.00	<1.00	

9V		<0.50	<0.50	ND	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
10A		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	1190	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
11A		<2.00	<4.00	<4.00	N/A	486	<4.00	<5.00	<4.00	<5.00
12F		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	1.18	<2.50	<3.75	<3.75	<0.05
		<0.50	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
14		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	91.7	<1.00	<2.50	<1.00	<0.50
15B		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<2.00
17F		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	0.6	<1.00	<0.50	<0.50	<0.50
		<2.50	<1.00	<2.50	<2.50	<1.00	<2.50	<2.50	<2.50	<2.00
18C		<1.00	<2.00	<4.00	<4.00	135	<4.00	<4.00	<4.00	<2.00
19A		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<1.00	<2.00
19F		<0.50	<0.50	<0.50	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
20		<0.50	<0.50	ND	N/A	<0.50	<1.00	<2.50	<2.50	<0.50
22F		1.17	<1.00	<2.50	N/A	<0.50	<2.50	<3.75	<3.75	<0.50
33F		<1.00	<1.00	<2.50	N/A	1.87	<2.50	<10.0	<5.00	<5.00

単位: EU/mL。ただし、ポリサッカライド原薬は、EU/mg。

N/A: 2回目のフィルター通過は行わない。

ND: 試験を実施しなかったため、データなし。

膜限外ろ過工程の最終保持液において、頻繁に微生物汚染が認められていること、また、高いエンドトキシン量が認められていることは、製造工程に何らかの問題が存在することを示唆するものであり、機構は、何らかの対策を講じる必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、製造工程には品質にかかわる重大な問題は無いと考えており、改良する計画はない。また、原薬にエンドトキシン試験が実施されることから、工程中の高いエンドトキシンレベルは原薬の品質に影響ないと考える旨、回答した。

このように頻繁な微生物汚染が認められているということは、精製工程において適切に微生物汚染に対する管理がなされていないことを示唆するものであり、今後、さらに高度な微生物汚染が発生する可能性が否定できない。また、販売用ロットの製造において精製工程中のバイオバーデンはモニタリングされず、原薬がエンドトキシン試験に適合することだけでは、精製工程中の微生物汚染に由来する不純物の存在を否定することにはならない。機構は、本件について審査を継続し、具体的な対策を検討する。

(5) エンドトキシンの規格について

原薬に対するエンドトキシンの規格は、莢膜血清3及び4型以外は10 EU/mg以下としているのに対し、莢膜血清3型ではバリデーション3ロット及び販売用1ロットの数値が全て5.0 EU/mg未満にもかかわらず規格値は90 EU/mg以下とされ、莢膜血清4型でもバリデーション2ロット、販売用4ロットのうち、5ロットが2.0 EU/mg未満、1ロットが0.5 EU/mg未満にもかかわらず、規格値は50 EU/mg以下としている理由を説明するよう求めた。

申請者は、従来製法では、莢膜血清3及び4型ポリサッカライド原薬は他の莢膜血清型原薬より高いエンドトキシン量を示しており、現時点では、新製法による原薬ロット数は限られていることから、従来製法における規格を準用したものである。今後製造する新製法ロットのデータに基づき、莢膜血清型3及び4型のエンドトキシン規格値を再検討する予定であると説明した。

機構は、前述したように、原薬の製造工程において頻繁に微生物汚染が発生しており、微生物汚染に由来する不純物の混入リスクの観点から、莢膜血清3及び4型のエンドトキシン規格を他の莢膜血清型と同等レベルに変更する必要があると考える。

また、申請時には製剤の規格にエンドトキシン試験が設定されていたが、資料の全面的な修正指示に対して提出された改訂資料においては、エンドトキシン試験が削除されていた。なお、米国へ出荷する製剤にはエンドトキシン試験が設定されている。機構は、製剤の規格にエンドトキシン試験を設定するよう要求し、申請者は了解した。

(6) 異常毒性否定試験の結果について

製剤の異常毒性否定試験において、新製法により製造された製剤6ロット(3ロットの最終バルクから各々2ロットの製剤が製造された)中、1ロットが不適合であったことについて、申請者は以下の見解を示している。

このロットの異常毒性否定試験の結果が、不適合であったことの原因が新製法にあるとは考えていない。製造に関する調査の結果、どの工程変更(従来製法から新製法への変更)も安全性試験の結果に悪影響を及ぼすとは考えられず、この試験に適合したロット番号■■■■■は、不適合であったロット番号■■■■■と同一の最終バルク(ロット番号■■■■■)から製造されている。異常毒性否定試験はモルモットで実施されるが、モルモットでは肺炎球菌ポリサッカライドの一般的な化学毒性により異常な臨床症状が現れることがわかっている。異常毒性否定試験にはモルモットが用いられるが、モルモットを用いて肺炎球菌ワクチンの安全性試験を実施した結果、化学毒性によるものと同等の臨床症状が毎回モルモットに現れた。社内での調査後、米国メルク社は外部研究所に試験を委託して、モルモットにおける肺炎球菌ワクチンの単回投与時の腹腔内毒性に関する評価を実施した。その結果、肺炎球菌ポリサッカライドを含む製剤が、有意的かつ異常な臨床症状を起こし、化学毒性に相当する組織病変を起こすことがわかった。肺炎球菌ポリサッカライドを含まない製剤を投与した動物には、毒性の徴候はほとんど認められなかった。異常な臨床症状は、腹部における急性炎症、又は、腹腔内に肺炎球菌ワクチン(ポリサッカライドとフェノールの組み合わせ)、もしくは、ポリサッカライドのみを投与する際に生じる一般的な生物反応におそらく関与している。

機構は、従来製法で製造された製剤では、1988年に承認されてから現在までに本邦で国家検定を受けた47ロットのうち、異常毒性否定試験に不適合とされたロットは1ロットであること、新製法では原薬の精製工程において頻繁に微生物汚染が発生していたこと、また、世界各国で新製法の製剤が使用され始めた時期以降、副作用報告頻度の増加が見られていること(臨床に関する資料の項を参照)から、製法変更により安全性に係るリスクが増大している可能性が否定できないと考える。本件については審査を継続して更なる検討を行いたい。

(7) 製造工程の管理について

製造工程の管理については、バイオーバーデンやエンドトキシンに見られた問題点に加え、バリデーションロット製造の際に、作業員の操作ミスにより以下の逸脱が認められている。

- ・ 不活化タンクでの攪拌速度の許容範囲は ■±■ rpm であるが、次工程の凝集沈殿の攪拌速度である 200 rpm で攪拌された。15 分後に操作ミスに気づき、攪拌速度は 100 rpm に戻された。
- ・ 清澄化工程における 2 次フィルターろ過時の流速の許容範囲は ■L/分以下であるが、ろ液の送液ラインが正しく設置されておらず、これを補修する際に流速が一時的に 52.3 L/分まで急上昇した。これにより、■時間■分のろ過時間のうち最初の約■分間、流速の CPP 許容範囲を超えた。
- ・ 清澄化工程において、■型フィルターを使用するところを、誤って A 型フィルターを使用した。
- ・ ポリッシング工程において、莢膜血清 8 型に用いる 2-プロパノール濃度の許容範囲は ■±■ vol% であるが、誤って過剰の 2-プロパノールが添加され、■vol% となった。

また、微生物限度試験を実施する操作上で微生物の汚染が散発していることもあり、製造工程全般で GMP に準じた管理が適切になされているか確認する必要がある、継続して検討したい。

(8) 安定性について

1) 原薬

機構は、 $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ での安定性試験について、提出された資料には、19■年■月～20■年■月にかけて製造された原薬ロットで最長でも 36 ヶ月まで、20■年■月に製造された原薬ロットで 12 ヶ月までの結果しか示されておらず、24 及び 36 ヶ月のデータが「試験実施予定」とされていることから、最新のデータの提出を要求したところ、申請者は以下のように回答した。

要求されている提出期限（2006 年 3 月）までにデータの表を最新のものに改訂するのは困難である。各莢膜血清型の少なくとも 3 ロットの安定性試験を開始し、イニシャルポイントの測定が終了した時点で最新の原薬安定性データを提出する。生産スケールが大きいために原薬ロットが増えるのに時間がかかるので、安定性試験のロットが揃うまでにはかなりの時間がかかると考えられる。

機構は、最新のデータを含めた資料の提出を、再度要求している。また、莢膜血清 1、2、8、11A、12F 及び 18C 型は、 $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ における保存で平均分子量の低下傾向が示唆される（表 2-5）ため、これらの莢膜血清型については $-55\pm 10^{\circ}\text{C}$ での安定性を確認しておく必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

$-55\pm 10^{\circ}\text{C}$ での保存における安定性は、莢膜血清 1、10A、19A、19F 及び 23F 型ポリサッカライド原薬を各々 1 ロット用いて検討した。これらの莢膜血清型は次のような理由で選択された。莢膜血清 1 型は O-アセチル側鎖を有する。莢膜血清 19A 型は最も平均分子量が小さいポリサッカライドである。莢膜血清 23F 型は最も平均分子量の大きいポリサッカライドである。そして、莢膜血清 10A、19A 及び 19F 型は潜在的に不安定なホスホジエステル結合を含有している。これらの莢膜血清型は、原薬の安定性の評価のためにすべてのワクチン莢膜血清型の重要な構造上の特徴を包括していると考える。莢膜血清 1、2、8、11A、12F 及び 18C 型ポリサッカライドの $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$ 保存において観察された平均分子量の明らかな経時的「低下」は、分子量の実際の喪失、又は試験方法のばらつきを示している可能性がある。特に、莢膜血清 8 型の結果を検討すると、低下傾向よりむしろ結果

の平均値におけるばらつきが示唆されている。程度は低いと同様のばらつきが莢膜血清11A、12F及び18C型について認められる。-70±10℃での長期保存試験の結果に基づき、米国メルク社は、残りの莢膜血清型について-55±10℃で検討すべきであるとは考えない。

機構は、経時的に分子量が低下しているのか、あるいは試験方法のばらつきによるものかを明らかにするためにも、最新のデータを確認する必要があると考える。

表2-5 -70±10℃における莢膜血清型ポリサッカライド原薬の安定性

莢膜血清型	分子量の規格	製造年月	平均分子量 (kDa)								
			開始時	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
1	≧370 (kDa)	2000年 月	829	NT	NT	NT	833	804	795	616	TBT
		2000年 月	877	NT	NT	NT	869	962	793	618	TBT
2	≧770 (kDa)	2000年 月	2123	NT	NT	1964	NT	1645	1698	TBT	TBT
		2000年 月	788	NT	NT	NT	NT	857 695 ^a	848	713	TBT
8	≧520 (kDa)	2000年 月	NT	808	NT	NT	666	766	767	665 ^b	TBT
		2000年 月	1343	NT	NT	NT	1439	1393	1592 ^c	1327	1144
11A	≧780 (kDa)	2000年 月	NT	1346	NT	1326	NT	1247	1395	1168	TBT
		2000年 月	481	NT	468	NT	NT	491	415	381	TBT
12F	≧270 (kDa)	2000年 月	809	NT	NT	NT	NT	727	611	592 739 ^d	TBT
		2000年 月	NT	647	636	NT	NT	603	673	553 737 ^e	TBT

NT: 試験を実施していない

TBT: 試験実施予定

a: 7箇月の測定値。

b: 追加試験を24~27箇月に実施した。3回の結果 (621, 605, 769) の平均値。

c: 12箇月に試験が実施されなかったため、試験を13箇月に実施した。

d: 安定性データの初期傾向からはずれたため、33箇月で追試験を実施した。

e: 安定性データの初期傾向からはずれたため、26箇月で追試験を実施した。

2) 製剤

pH 試験結果は、30ヶ月間の保存で明らかな低下を示していた (7.2⇒6.4, 7.2⇒6.5, 7.2⇒6.6) ことから、申請者に対し原因を説明するよう求めた。申請者は、長期保存期間中に pH が経時的に低下する真の理由は不明である。二酸化炭素がバイアルの上部空間から溶液中に溶解することにより、溶液中に炭酸が形成された結果であるのかもしれないが、試験終了時においても、規格の範囲内であることから、製剤の品質に影響を与えるものではない、と回答した。

1 バイアル中の液量は約 0.8mL であり、この溶液の pH が 0.8 低下するために必要な二酸化炭素の体積 (気体) を考えると、申請者の回答は非現実的であり、了承できない。30ヶ月間の保存でフェノール含量 (%) も低下している (0.257⇒0.246, 0.259⇒0.242, 0.262⇒0.240) ことから、継続して検討したい。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験は臨床第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。また、海外臨床試験 1 試験が参考資料として提出された。

(1) 国内第 I 相臨床試験 (資料 5.3.5.1.1、RCP23B001 試験、公表論文なし)

概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 20~40 歳の健常成人を対象に、新製剤 V110 (以下 V110) 及び従来製剤ニューモバックス (以下ニューモバックス) の筋肉内接種における血中抗体価上昇及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (RCP23B001 試験、以下 B001 試験) が国内 2 施設で行われた。治験実施期間は 20■年■月~20■年■月であった。

用法・用量は V110 あるいはニューモバックスの 1 パイアル 0.5 mL を 1 回筋肉内に接種することとされた。

結果

本試験には計画症例数各群 65 例、計 130 例に対し、192 例が登録された。うちスクリーニング検査による不適格者 40 例、自己都合による治験不参加者 6 例及び治験薬を接種しなかった 16 例を除いた 130 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 65 例) が治験薬の接種を受けた。

接種を受けた 130 例全例が安全性解析対象集団とされた。29 日目の来院日に来院しなかったため治験中止とされたニューモバックス群の 1 例 (被験者識別コード 002044) を除く治験完了者 129 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 64 例) が Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団とされ、3 件の逸脱 (治験実施手順不遵守 2 件、併用薬剤違反 1 件) のうち重要な逸脱とされた併用薬剤違反の 1 例 (被験者識別コード 001060、V110 群) を除いた 128 例 (V110 群 64 例、ニューモバックス群 64 例) が Per Protocol Set (PPS) 解析対象集団とされた。血中抗体価の主要な解析対象は PPS 解析対象集団とされた。

本試験に組み入れられた 130 例の被験者背景は、性別：V110 群；男性 30 例、女性 35 例、ニューモバックス群；男性 31 例、女性 34 例、年齢 (平均値±標準偏差) (歳)：V110 群；26.72±5.78、ニューモバックス群；27.43±5.92、身長 (cm)：V110 群；165.76±6.89、ニューモバックス群；164.46±8.14、体重 (kg)：V110 群；58.42±11.63、ニューモバックス群；56.34±8.91 であった。

1) 有効性

本治験の主要評価項目は 23 種類の莢膜血清型それぞれについての V110 及びニューモバックス接種後の血中抗体価とされ、接種前 (1 日目) と接種後 29 日目における 23 種類の肺炎球菌莢膜血清型に対する血中抗体価が測定された。V110 及びニューモバックスの類似性を示すための統計学的な基準は、各莢膜血清型の治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比 (V110/ニューモバックス) の点推定値が 0.5 より大きいこととされた。

また、副次的に治験薬接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率 (接種後/接種前) 及び抗体反応率 (接種後の抗体価が接種前から 2 倍以上に増加を示した被験者の割合) が検討された。

PPS 解析対象集団の、23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比とその 95%信頼区間は以下の表のとおりである。

表4-1 治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比

莢膜血清型	V110	ニューモバックス	V110/ニューモバックス	
	幾何平均 (μ g/mL)	幾何平均 (μ g/mL)	幾何平均比	95% 信頼区間
1	4.3	3.4	1.28	(0.86, 1.90)
2	8.8	6.8	1.3	(0.98, 1.71)
3	1.5	1.4	1.06	(0.90, 1.25)
4	3.6	5.1	0.7	(0.50, 0.97)
5	7.2	5.8	1.24	(0.83, 1.86)
6B	7	6.2	1.14	(0.80, 1.61)
7F	9.9	7.2	1.38	(1.01, 1.87)
8	11.2	9.3	1.21	(0.97, 1.51)
9N	3.1	2.6	1.19	(0.91, 1.56)
9V	5.6	4.5	1.25	(0.97, 1.62)
10A	3.3	3.5	0.94	(0.64, 1.39)
11A	4.2	3.7	1.14	(0.86, 1.51)
12F	2.1	1.7	1.2	(0.89, 1.62)
14	21.9	20	1.1	(0.79, 1.52)
15B	9.5	13.2	0.72	(0.52, 1.01)
17F	6.3	5.4	1.16	(0.85, 1.59)
18C	10.5	9.3	1.13	(0.86, 1.49)
19A	9.3	10.7	0.88	(0.59, 1.29)
19F	11.1	10.6	1.05	(0.76, 1.44)
20	9	8.6	1.06	(0.76, 1.46)
22F	2.8	2.3	1.18	(0.82, 1.70)
23F	12	10	1.2	(0.88, 1.63)
33F	9.2	10.9	0.84	(0.63, 1.14)

23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比の点推定値は 0.70~1.38 であり、すべての値が類似性の基準として事前に定義した 0.5 よりも大きいという結果が得られた。また、幾何平均比の 95%信頼区間の下限は 0.50~1.01 と、0.5 を上回った。

表4-2 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率(Per-Protocol Set解析対象)

薬剤群	荚膜血清型	n	接種前		接種後		上昇率		抗体反応率	
			幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	割合	95% 信頼区間
V110	1	64	0.3	(0.2, 0.4)	4.5	(3.4, 5.9)	15.3	(11.2, 20.9)	89.1	(79.1, 94.6)
	2	64	0.7	(0.6, 0.9)	8.4	(6.8, 10.5)	12	(9.4, 15.2)	96.9	(89.3, 99.1)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.5	(1.3, 1.7)	2.3	(2.0, 2.6)	51.6	(39.6, 63.4)
	4	64	0.4	(0.3, 0.5)	3.6	(2.8, 4.6)	8.8	(6.7, 11.5)	92.2	(83.0, 96.6)
	5	64	0.7	(0.6, 0.8)	7.5	(5.5, 10.4)	10.6	(7.8, 14.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	6B	64	1.3	(1.0, 1.7)	7.4	(5.2, 10.6)	5.7	(4.4, 7.4)	85.9	(75.4, 92.4)
	7F	64	0.7	(0.5, 1.0)	8.7	(6.8, 11.2)	12	(9.1, 15.8)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1.1	(0.9, 1.4)	11.7	(9.8, 14.0)	10.3	(8.5, 12.4)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	3.1	(2.5, 3.9)	10.9	(8.7, 13.6)	96.9	(89.3, 99.1)
	9V	64	0.8	(0.6, 1.0)	5.3	(4.2, 6.7)	7	(5.6, 8.9)	92.2	(83.0, 96.6)
	10A	64	0.5	(0.4, 0.7)	3.9	(2.6, 6.1)	7.8	(5.8, 10.3)	84.4	(73.6, 91.3)
	11A	64	0.7	(0.5, 0.9)	4.3	(3.5, 5.3)	6	(4.7, 7.6)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.1, 0.2)	1.9	(1.5, 2.5)	11.1	(9.0, 13.7)	96.9	(89.3, 99.1)
	14	64	3.2	(2.4, 4.1)	21	(15.6, 28.4)	6.6	(5.2, 8.5)	87.5	(77.2, 93.5)
	15B	64	0.9	(0.7, 1.3)	8.7	(6.4, 11.9)	9.4	(7.3, 11.9)	93.8	(85.0, 97.5)
	17F	64	0.5	(0.3, 0.6)	6.6	(5.2, 8.5)	14.7	(11.3, 19.1)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.4	(1.0, 1.9)	10.7	(8.2, 13.9)	7.6	(5.8, 9.9)	82.8	(71.8, 90.1)
	19A	64	1.1	(0.7, 1.6)	8.4	(5.5, 12.9)	7.8	(5.9, 10.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	19F	64	1.8	(1.4, 2.2)	10.3	(7.4, 14.3)	5.8	(4.7, 7.3)	90.6	(81.0, 95.6)
	20	64	1.7	(1.3, 2.2)	8.8	(6.7, 11.5)	5.2	(4.1, 6.6)	82.8	(71.8, 90.1)
22F	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.9	(2.0, 4.1)	10.3	(7.6, 13.9)	90.6	(81.0, 95.6)	
23F	64	1.4	(1.0, 1.9)	12.2	(9.3, 16.1)	8.6	(6.7, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)	
33F	64	1.1	(0.9, 1.5)	8.6	(6.5, 11.4)	7.8	(6.1, 9.9)	95.3	(87.1, 98.4)	
ニューモボックス	1	64	0.2	(0.2, 0.3)	3.2	(2.4, 4.3)	14.6	(10.7, 19.9)	98.4	(91.7, 99.7)
	2	64	0.8	(0.7, 1.1)	7	(5.6, 8.8)	8.5	(6.7, 10.7)	90.6	(81.0, 95.6)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.4	(1.1, 1.7)	2.1	(1.9, 2.5)	56.3	(44.1, 67.7)
	4	64	0.4	(0.3, 0.6)	5.2	(3.9, 6.9)	12.4	(9.4, 16.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	5	64	0.6	(0.5, 0.8)	5.6	(4.1, 7.6)	8.9	(6.7, 11.8)	90.6	(81.0, 95.6)
	6B	64	1.1	(0.8, 1.5)	5.9	(4.3, 8.1)	5.2	(4.0, 6.7)	79.7	(68.3, 87.7)
	7F	64	1.2	(1.0, 1.4)	8.1	(6.3, 10.4)	6.9	(5.7, 8.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1	(0.8, 1.2)	8.9	(7.4, 10.8)	9.3	(7.6, 11.3)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.6	(2.1, 3.2)	9	(7.2, 11.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	9V	64	0.9	(0.7, 1.2)	4.7	(3.8, 5.9)	5	(4.0, 6.3)	85.9	(75.4, 92.4)
	10A	64	0.3	(0.3, 0.5)	2.9	(2.0, 4.2)	8.5	(6.5, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)
	11A	64	0.6	(0.5, 0.8)	3.5	(2.7, 4.7)	5.6	(4.5, 7.1)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.2, 0.3)	1.8	(1.3, 2.5)	9.2	(7.4, 11.4)	98.4	(91.7, 99.7)
	14	64	3.6	(2.8, 4.7)	20.8	(15.8, 27.3)	5.8	(4.5, 7.5)	85.9	(75.4, 92.4)
	15B	64	1.2	(0.9, 1.7)	14.4	(10.4, 19.7)	12	(9.2, 15.7)	95.3	(87.1, 98.4)
	17F	64	0.3	(0.3, 0.4)	5.2	(4.1, 6.6)	14.8	(11.2, 19.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.3	(1.0, 1.7)	9.2	(7.3, 11.5)	7	(5.6, 8.7)	93.8	(85.0, 97.5)
	19A	64	1.4	(1.0, 2.0)	11.9	(8.2, 17.3)	8.5	(6.4, 11.2)	90.6	(81.0, 95.6)
	19F	64	2.1	(1.5, 2.7)	11.3	(8.1, 15.8)	5.5	(4.4, 6.9)	85.9	(75.4, 92.4)
	20	64	1.8	(1.4, 2.3)	8.8	(6.4, 12.0)	4.8	(3.7, 6.1)	81.3	(70.0, 88.9)
22F	64	0.2	(0.2, 0.3)	2.2	(1.7, 3.0)	9.1	(7.1, 11.6)	92.2	(83.0, 96.6)	
23F	64	1.3	(0.9, 2.0)	9.8	(7.1, 13.6)	7.4	(5.6, 9.8)	87.5	(77.2, 93.5)	
33F	64	1.4	(1.0, 1.8)	11.5	(9.0, 14.8)	8.4	(6.7, 10.6)	93.8	(85.0, 97.5)	

抗体反応率は、23種類の各荚膜血清型について両群で同程度の値を示し、3型を除く22種類の荚膜血清型でほぼ80%以上(ニューモボックス群で6B型が79.7%)に達した。3型の抗体反応率はV110群及びニューモボックス群で各々51.6%及び56.3%で、いずれも80%に満たなかった。

2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。本試験の自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動の有害事象名は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.7.0の基本語(preferred term)を用いて集計された。また、有害事象の重篤度は「重篤」、「重篤でない」の2段階に分類され、

程度は軽度、中等度、重度の3段階で判定された。臨床検査値異常変動（正常から異常への有意な変動及び異常値の有意な悪化）については程度の判定は不要とされ、変動の種類について上昇（増加）、低下（減少）の2段階で判定された。

臨床症状における有害事象と副作用の発現はどちらもV110群で49/65例（75.4%）、ニューモバックス群で60/65例（92.3%）に認められた。

いずれかの群で5%以上みられた主な有害事象はそれぞれV110群、ニューモバックス群の順で、注射部位では、注射部位疼痛〔72.3%（47/65例）、89.2%（58/65例）〕、注射部位紅斑〔26.2%（17/65例）、23.1%（15/65例）〕、注射部位腫脹〔23.1%（15/65例）、29.2%（19/65例）〕であった。また、注射部位以外では頭痛〔6.2%（4/65例）、7.7%（5/65例）〕であった。以上の事象は全て治験薬との因果関係あり（副作用）と判定された。

注射部位疼痛の程度はV110群で症状なし27.7%（18/65例）、軽度55.4%（36/65例）、中等度15.4%（10/65例）、重度1.5%（1/65例）であり、ニューモバックス群では症状なし10.8%（7/65例）、軽度56.9%（37/65例）、中等度32.3%（21/65例）、重度0.0%（0/65例）であった。

臨床検査値異常変動における有害事象はV110群で2/65例（3.1%）に2件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）に4件認められた。V110群の2例は被験者識別コード001072の「白血球数増加」、被験者識別コード002016の「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」であった。また、ニューモバックス群の4件は被験者識別コード001044の「白血球数増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「C-反応性蛋白増加」であった。そのうちV110群の「白血球数増加」以外は副作用と判定され、副作用はV110群で1/65例（1.5%）1件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）4件であった。

V110及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡に至った症例、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による中止例もなかった。

(2) 海外臨床試験（資料 5.3.5.4.1、009 試験、公表論文なし、参考資料）

概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない50歳以上の健常成人を対象に8種類の新製法ポリサッカライド（莢膜血清型1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F型）と15種類の従来製法ポリサッカライド（莢膜血清型2、3、5、7F、8、9N、10A、11A、12F、15B、17F、19A、20、22F、33F）を含有するPn23（8+15）製剤とニューモバックスの安全性、忍容性、及び血中抗体価の上昇を比較検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検検証試験が海外（米国）5施設で行われた。治験実施期間は19■■年■■月～19■■年■■月であった。

用法・用量はPn23（8+15）製剤あるいはニューモバックスの1バイアル0.5 mLを1回筋肉内に接種することとされた。

結果

本試験には計画症例数各群310例、計620例に対し、621例（Pn23（8+15）製剤群312例、ニューモバックス群309例）が登録され、全例が治験を完了した。

組み入れられた621例全例が安全性解析対象集団とされた。ニューモバックス群の2例（被験者番号AN00635、AN00645）が被験薬投与15日前にインフルエンザワクチンを接種する逸脱を

認めたと、両者ともすべての解析集団に含まれた。治験実施手順不遵守（採血日の間違い）の4例（各群2例）は血中抗体価の上昇の解析（per-protocol analyses）からは除外された。1例（被験者番号 AN00008）は試験実施計画書に規定された治験実施手順範囲外に血液採取されたものの、統計解析計画に記載された実施手順範囲内であったため血中抗体価の上昇解析（per-protocol analyses）からは除外されなかった。治験中止に至る逸脱例はなかった。

本試験に組み入れられた621例の被験者背景は、性別：Pn23（8+15）製剤群；男性106例、女性206例、ニューモバックス群；男性99例、女性210例、年齢（平均値±標準偏差）：Pn23（8+15）製剤；57.7±6.8（歳）、ニューモバックス群；58.2±6.8（歳）、人種：Pn23（8+15）製剤群；アジア人0例、黒人5例、白人303例、ヒスパニック3例、白人/アジア人1例、ニューモバックス群；アジア人2例、黒人5例、白人302例、ヒスパニック0例、白人/アジア人0例であった。

1) 有効性

治療開始前のベースライン解析の解析対象は全登録例621例とされ、ワクチン接種後及び抗体反応率の解析対象は617例（Pn23（8+15）製剤群310例、ニューモバックス群307例）とされた。

有効性の主要評価項目は抗体反応率（ワクチン接種前と比較し、接種後に抗体レベルが2倍以上の増加を示した被験者の割合）とされ、0日目と28日目（±7日）に8種類の肺炎球菌莢膜血清型（1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F）に対する血中抗体価が酵素免疫測定法（ELISA）により測定された。

8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別の幾何平均抗体価（GMT）、幾何平均増加倍率（ベースライン対ワクチン接種後）、抗体反応率及び対応する両側95%信頼区間が、8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別に計算された。また、治験実施施設と年齢（50～64歳と65歳以上）について調整した抗体反応率の差（「Pn23（8+15）製剤群の抗体反応率」－「ニューモバックス群の抗体反応率」）とその両側90%信頼区間が示され、各莢膜血清型において差が15%以下である場合にPn23（8+15）製剤群の抗体反応率とニューモバックス群の抗体反応率は類似していると判断することとされた。なお主要な血中抗体価の上昇解析はper-protocol setに基づいて行われた。

各莢膜血清型の接種前後の抗体価、上昇率、抗体反応率は以下の表の通りである。

表4-3 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率

	荚膜血清型	接種前			接種後			上昇率			抗体反応率			
		N	GMT (µg/mL)	95% 信頼区間	N	GMT (µg/mL)	95% 信頼区間	N	幾何平均増加倍率	95% 信頼区間	N	N	割合 (%)	95% 信頼区間
Pn23 (8+15)	1	312	0.3	(0.3, 0.4)	310	5.5	(4.8, 6.3)	310	15	(13.0, 17.2)	300	310	96.8	(94.1, 98.44)
	4	312	0.8	(0.7, 0.8)	310	8.9	(7.8, 10.1)	310	11.6	(10.3, 13.1)	301	310	97.1	(94.6, 98.67)
	6B	312	1.2	(1.1, 1.4)	310	9.1	(7.7, 10.6)	310	7.3	(6.5, 8.3)	276	310	89	(85.0, 92.29)
	9V	312	1	(0.9, 1.2)	310	13.3	(11.5, 15.4)	310	12.4	(10.9, 14.0)	293	310	94.5	(91.4, 96.78)
	14	312	5.7	(5.1, 6.4)	310	34.2	(29.5, 39.6)	310	6	(5.3, 6.7)	266	310	85.8	(81.4, 89.50)
	18C	312	1.6	(1.4, 1.8)	310	17.4	(15.2, 19.9)	310	10.6	(9.4, 12.1)	285	310	91.9	(88.3, 94.72)
	19F	312	2.6	(2.3, 2.9)	310	18.9	(16.3, 21.8)	310	7.2	(6.4, 8.1)	276	310	89	(85.0, 92.29)
23F	312	1.3	(1.2, 1.5)	310	9.9	(8.6, 11.43)	310	7.3	(6.5, 8.3)	274	310	88.4	(84.3, 91.74)	
ニューモバックス	1	309	0.4	(0.3, 0.4)	307	5.3	(4.7, 6.1)	307	13.2	(11.5, 15.1)	287	307	93.5	(90.1, 95.99)
	4	309	0.9	(0.8, 1.0)	307	9.4	(8.3, 10.8)	307	10.1	(8.9, 11.4)	292	307	95.1	(92.1, 97.24)
	6B	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	10.6	(9.0, 12.5)	307	6.9	(6.0, 7.9)	260	307	84.7	(80.2, 88.53)
	9V	309	1.2	(1.0, 1.4)	307	12.4	(10.8, 14.3)	307	10.2	(9.0, 11.5)	284	307	92.5	(89.0, 95.20)
	14	309	5.3	(4.7, 6.0)	307	33.2	(28.7, 38.5)	307	6.2	(5.5, 7.0)	268	307	87.3	(83.0, 90.82)
	18C	309	1.9	(1.6, 2.2)	307	19	(16.4, 22.0)	307	10	(8.8, 11.4)	279	307	90.9	(87.1, 93.86)
	19F	309	2.5	(2.3, 2.8)	307	18.2	(15.7, 21.2)	307	7.3	(6.4, 8.2)	274	307	89.3	(85.2, 92.49)
23F	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	9.4	(8.1, 10.8)	307	6.2	(5.5, 7.0)	264	307	86	(81.6, 89.68)	

抗体反応率の差の点推定及びその 90%信頼区間は下表の通りである。

表4-4 抗体反応率及び抗体反応率の差の点推定

荚膜血清型	接種群				抗体反応率の差の点推定 (90%信頼区間)
	Pn23 (8+15) 製剤 (登録数=312)		ニューモバックス (登録数=309)		
	N	抗体反応率	N	抗体反応率	
1	310	96.8%	307	93.5%	3.3 (0.5~6.4)
4	310	97.2%	307	95.1%	2 (-0.6~4.8)
6B	310	89.2%	307	84.7%	4.5 (0.0~9.1)
9V	310	94.6%	307	92.8%	1.8 (-1.6~5.3)
14	310	85.8%	307	87.3%	-1.5 (-6.0~3.0)
18C	310	91.9%	307	90.9%	1.1 (-2.7~4.9)
19F	310	89.1%	307	89.2%	0 (-4.2~4.2)
23F	310	88.5%	307	85.9%	2.6 (-1.8~7.2)

結果として、8種類の荚膜血清型すべてについて類似性の基準を満たし、Pn23 (8+15) 製剤とニューモバックスの抗体反応率の類似性が示されたとされた。

2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。安全性パラメータは、各登録被験者が記入したワクチン日誌により収集され、体温、注射部位有害事象、全身性有害事象、接種薬剤及び治験用ワクチンの接種後 14 日間の追跡調査期間中に受けたワクチン類の情報が収集された。体温としてワクチン接種者における口腔内体温が接種後 4 日間測定された。

有害事象の程度は軽度、中等度、重度の 3 段階で判定された。

表4-5 1%以上に認められた注射部位以外の有害事象

有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309		有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309	
	n	%	n	%		n	%	n	%
倦怠感	61	19.6	68	22	肩部痛	6	1.9	4	1.3
悪寒	32	10.3	32	10.4	筋肉の凝り	6	1.9	3	1
発熱	4	1.3	5	1.6	眩暈	3	1	1	0.3
下痢	4	1.3	8	2.6	頭痛	82	26.3	83	26.9
消化不良	6	1.9	6	1.9	不眠	4	1.3	0	0
嘔気	4	1.3	2	0.6	鼻閉	3	1	5	1.6
歯痛	5	1.6	0	0	咳嗽	5	1.6	4	1.3
嘔吐	3	1	1	0.3	咽頭違和感	2	0.6	3	1
筋肉痛	57	18.3	58	18.8	上気道感染	24	7.7	21	6.8
上肢痛	4	1.3	7	2.3	咽頭炎	15	4.8	9	2.9
背部痛	10	3.2	7	2.3	鼻漏	4	1.3	4	1.3
腰痛	3	1	2	0.6	副鼻腔炎	0	0	3	1
頸部痛	5	1.6	3	1					

少なくとも 1 件の有害事象の発現が、Pn23 (8+15) 製剤群で 81.4% (254/312 例)、ニューモバックス群で 85.1% (263/309 例) に認められた。

注射部位における有害事象は、Pn23 (8+15) 製剤群で 70.2% (219/312 例)、ニューモバックス群で 75.4% (233/309 例) に認められ、これらは全て、ワクチンと因果関係ありと判定された。

全身性の有害事象は Pn23 (8+15) 製剤群で 55.8% (174/312 例)、ニューモバックス群で 57.6% (178/309 例) に認められ、前者で 34.3% (107/312 例)、後者で 37.9% (117/309 例) がワクチンと因果関係ありと判定された。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な有害事象は、それぞれ Pn23 (8+15) 製剤群、ニューモバックス群の順で、注射部位疼痛 [66.7% (208/312 例)、71.5% (221/309 例)]、注射部位紅斑 [20.8% (65/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位腫脹 [23.1% (72/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位掻痒 [1.3% (4/312 例)、1.0% (3/309 例)]、注射部位斑状出血 [1.0% (3/312 例)、1.0% (3/309 例)]、であった。また、注射部位以外では頭痛 [26.3% (82/312 例)、26.9% (83/309 例)]、倦怠感 [19.6% (61/312 例)、22.0% (68/309 例)]、悪寒 [10.3% (32/312 例)、10.4% (32/309 例)]、筋肉痛 [18.3% (57/312 例)、18.8% (58/309 例)]、上気道感染 [7.7% (24/312 例)、6.8% (21/309 例)] であった。

治験薬（ワクチン）との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は Pn23（8+15）製剤群で 75.0%（234/312 例）、ニューモバックス群で 80.9%（250/309 例）に認められた。注射部位の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 70.2%（219/312 例）、ニューモバックス群で 75.4%（233/309 例）に認められた。全身性の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 34.3%（107/312 例）、ニューモバックス群で 37.9%（117/309 例）に認められた。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な全身性の副作用は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、頭痛〔17.0%（53/312 例）、15.9%（49/309 例）〕、倦怠感〔16.0%（50/312 例）、19.1%（59/309 例）〕、悪寒〔8.0%（25/312 例）、10.0%（31/309 例）〕、筋肉痛〔14.4%（45/312 例）、14.6%（45/309 例）〕、筋肉の凝り〔1.6%（5/312 例）、1.0%（3/309 例）〕、発熱〔1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）〕、上肢疼痛〔1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）〕、頸部疼痛〔1.0%（3/312 例）、1.0%（3/309 例）〕、肩疼痛〔1.0%（3/312 例）、0.6%（2/309 例）〕、不眠〔1.0%（3/312 例）、0%（0/309 例）〕であった。

注射部位における有害事象及び副作用の発現率は Pn23（8+15）製剤群とニューモバックス群で有意差は認めなかった。また、注射部位における重度の有害事象及び副作用は疼痛（Pn23（8+15）製剤群 11/312 例、ニューモバックス群 7/309 例）、腫脹（Pn23（8+15）製剤群 9/312 例、ニューモバックス群 5/309 例）、搔痒（Pn23（8+15）製剤群 1/312 例）に認められた。

また、いずれかの群に 2 例以上に認められた重度の全身性有害事象は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、倦怠感（5/312 例、3/309 例）、悪寒（2/312 例、2/309 例）、下痢（0/312 例、2/309 例）、筋肉痛（6/312 例、7/309 例）、背部痛（2/312 例、0/309 例）、頭痛（6/312 例、4/309 例）、鼻閉（1/312 例、2/309 例）、上気道感染（3/312 例、5/309 例）、咽頭炎（2/312 例、0/309 例）であった。

体温上昇（接種後 0～3 日間の最高温度 37.8℃以上）の発現は、Pn23（8+15）製剤群 1.3%（4/312 例）、ニューモバックス群 1.0%（3/309 例）に見られた。

臨床検査値の調査はなされなかったため、臨床検査値異常変動のデータはない。

Pn23（8+15）製剤及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡例は認めなかった。

重篤な有害事象として転移性肺癌が Pn23（8+15）製剤群に 1 例（症例番号 AN 00872）認められたが、ワクチンとの因果関係はないと判断された。

有害事象による中止例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

今回提出された評価資料について

今回提出された評価資料及び参考資料の概略は以下の表の通りである。

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
国内試験 評価資料	B001	多施設共同無作為化 二重盲検	20～40歳の健康成人 (130)	V110/ニューモバックス	単回

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
海外試験 参考資料	009	多施設共同無作為化 二重盲検	50歳以上の健康成人 (617)	Pn23(8+15)/ニューモボックス	単回

今回提出された試験は、いずれも現行ワクチン（ニューモボックス）との血中抗体価上昇比較試験であり、本剤（V110）の有効性を検証する無作為化比較試験は実施されていない。これについて申請者は、現行ワクチンの承認を得るための有効性試験が初回承認時に実施済みであり、B001試験において本剤と現行ワクチンとの血中抗体価上昇の同等性が確認されたことから、さらに試験を実施する必要はないと判断したと説明している。

肺炎球菌性肺炎は特に高齢者や基礎疾患を有する患者では重篤化しやすく、死亡率も高い(*Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 308-318)ことから、肺炎球菌ワクチンの主たる接種対象者は高齢者であると考えられる。申請者も、本剤使用の最適時期に関する見解として、特に基礎疾患を有する者においては、接種を開始すべき対象年齢は65歳（基礎疾患がない高齢者においては、70歳以上）が最適であると説明している。機構は、以上にもかかわらずB001試験では20～40歳を対象とし、高齢者を対象とした試験を実施しなかった理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。B001試験の目的は、本剤（V110）の血中抗体価上昇及び安全性について現行ワクチンを対照薬として比較検討することであり、2群間で治験薬以外の要因を同一とし評価のバイアスを避ける必要があると考えたため、被験者を合併症の少ない若年健康成人とした。現行ワクチンの初回承認時の国内臨床試験では、30例について23種の莢膜血清型に対する血中抗体価を測定したところ、若年成人1症例（3.3%）で抗体反応を示した莢膜血清型の割合が6種類（<30%）にとどまったが、その他の29症例（うち65歳以上は10例）は14種類以上（>60%）の莢膜血清型で抗体反応を認めており、ワクチン接種後にほとんど抗体反応を起さなかった日本人の高齢者は1例も認められていなかったことから、現行ワクチンの高齢者における有効性を否定する結果は得られていない。また、少なくとも3年以上前に23価の肺炎球菌ワクチン接種を1回受けた後のニューモボックス再接種と初回接種としてのニューモボックス1回接種の比較のため50歳以上の成人を対象に実施された海外臨床試験（007試験）では8種類の莢膜血清型に対する特異抗体が測定された。両群を50～64歳と65歳以上の2つの年齢層に層別した比較において、初回接種、再接種の何れについても両年齢層で同様の抗体価の上昇が認められたことから、年齢による差はないと考えている。さらに、Rubinsらの報告(*J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431-440)において、接種後の抗体価の幾何平均値及び2倍より高い抗体上昇を示す被験者の割合

を指標とした場合、大半の荚膜血清型について高齢者群全体の抗体反応は若年成人群と類似していたと結論づけられており、若年者での比較試験を実施したことは妥当と考える。

機構は、肺炎球菌ワクチンの主たる接種対象者である高齢者での血中抗体価上昇については、現行ワクチンの国内承認時の高齢者のデータはわずか10例であり、抗体価が上昇するという十分な根拠にはなり得ないと考える。007試験についても、B001試験の対象年齢である20～40歳の成人については検討されていないことに加え、50歳以上という被験者集団の中でも、65歳以上では50～64歳と比べて30日後の血中抗体価上昇は低く、この試験の結果から65歳以上と20～40歳の抗体価の上昇が同等であると結論づけるのは困難と考える。また、申請者はRubinsらの報告を示し、大半の荚膜血清型について高齢者群全体の抗体反応は若年成人群と類似していると結論づけているが、実際には、抗体価が測定された8種類の荚膜血清型のうち2種類については高齢者群は若年成人群に比べて抗体価が2倍以上上昇した被験者の割合が有意に低い。肺炎球菌ワクチンの血中抗体価上昇を高齢者と若年健康成人とで比較した臨床研究は複数報告されているが、Steinerらの報告(*Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281-288)においても、測定された5種の荚膜血清型のうち2種では22～46歳に比べて63歳以上では有意に抗体価が低い等、若年層(20～40歳)と高齢者層(65歳以上)では抗体価の上昇が異なる可能性を示す報告が大半である。

また、肺炎球菌ワクチンとしての作用発現には補体活性化や食食能の増進も重要なことから、抗体のオプソニン作用による食食能(OPK)の増強など抗体の機能も検討する必要がある(「血中抗体価上昇について」参照)が、申請者が65歳以上の症例についてOPK活性を検討した007試験(「血中抗体価上昇について」参照)においても若年層との比較は行っていない。OPK活性は高齢者では若年層に比較して有意に低いと報告されており(前述の*Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281-288及び*J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431-440)、その低下の程度は抗体価よりもOPK活性のほうが大きく、たとえ抗体価が同程度であってもOPK活性は高齢者では若年層より低い可能性が示唆されている。さらに、これらのOPK活性はHL60等の株化された細胞を用いて測定されているが、実際の生体防御においては各々の被接種者の補体や食食細胞によってオプソニン化された細菌を攻撃すること、また、年齢とともに食食細胞等の機能低下や減少が生じることから、機構は、たとえ抗体価が若年層と同等であったとしても、高齢者でのワクチンの効果を若年層と同等と判断することについては検討を要すると考える。

以上より機構は、今回提出された試験成績によって、本剤と現行ワクチンとの若年層での血中抗体価上昇の同等性及び短期の安全性の類似性については一定の評価が可能であると考えられる。しかしながら、本剤の主たる接種対象者である高齢者における効果については、提出された試験成績及び回答からのみでは判断できないと考えられ、また、現行ワクチンの有効性については後述する問題点もあることから、本剤の審査においては、今回提出された臨床試験成績とともに、文献等に基づく情報を含め総合的に検討を行った。

(1) 有効性について

近年、23価肺炎球菌ワクチンの有効性に疑問を呈する論文が複数報告されている。Mangtani, P.らの総説(*Lancet infect. Dis.* 2003; 3: 71-78)では、先進国において、肺炎球菌による菌血症に明確な防御効果は認められず、肺炎球菌性肺炎の防御効果、さらには死亡率に対してもこのワクチ

ンの有効性は認められないとされている。個々の研究報告としては以下のようなものが報告されている。Jackson, L.らの報告 (*New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747-1755) ではワシントン州の 65 歳以上の高齢者 (47365 例) を対象とした後ろ向きコホート研究を行った結果、入院、外来を問わず肺炎の予防効果は認められなかった。Ortqvist, A.らの報告 (*Lancet* 1998; 351: 399-403) では、スウェーデンの病院で行われた 50 歳以上を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、23 価のワクチン接種群 (339 例) とプラセボ群 (352 例) とで、新たに肺炎に罹患した割合及び肺炎球菌による肺炎と診断された割合は差がなかったとされている。また、肺炎球菌ワクチンの接種は免疫不全者に対しても推奨されているが、Frecch, N.らの報告 (*Lancet* 2000; 355: 2106-2111) によると、ウガンダにおける HIV 患者において無作為化比較試験を行ったところ、2 群間で死亡率の差は認められず、肺炎の罹患率についてはワクチン接種群のほうが高い結果となっている。一方で、肺炎球菌ワクチンは菌血症を伴わない肺炎の予防効果はないが、invasive infection (菌血症と髄膜炎) の予防効果はあるとする報告も散見される。しかし、Cochrane のシステマティックレビュー (Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane Library 2006, Issue 1) によると、あらゆる原因の肺炎 (odds ratio(OR) 0.77, 95%CI: 0.58-1.02; p=0.06)、気管支炎 (OR 1.02, 95%CI: 0.84-1.23; p=0.90) に対する予防効果の傾向はあるが、肺炎球菌性肺炎以外については統計的に有意ではなく、肺炎による死亡 (OR 0.72, 95%CI: 0.44-1.19; p=0.20)、あらゆる原因による死亡 (OR 0.90, 95%CI: 0.76-1.07; p=0.20) に対する予防効果も示されていない。肺炎球菌性肺炎の予防効果に関しては、8 つの無作為化試験による結果では有意差は示されているが (OR 0.28, 95%CI: 0.15-0.52; p<0.0001)、ワクチン群が有意に優ったとされる 1947 年の Kaufman らの研究 (OR 0.21, 95%CI: 0.10-0.45) を除いた 7 つの試験では OR 0.40 (95%CI: 0.16-1.02; p=0.05) と、統計的に有意とは言えず、また、年代別に見ると、1985 年以前の試験がいずれも OR<0.3 で、残りの 4 つの試験では OR \geq 0.8 となっており、肺炎球菌性肺炎の予防効果に関しては、十分明らかとは言えない。さらに、肺炎球菌感染症による死亡の予防効果については症例数が少ないことから、統計学的な判定はできないとされている。

こうした最近の肺炎球菌ワクチンの有効性に否定的な報告に関して、申請者は以下のように主張した。高齢の高リスク成人を対象として、肺炎球菌性菌血症及びあらゆる肺炎に対する予防効果を示せなかった 10 件の前向き臨床試験をレビューした Fedson DS らの総説 (*Vaccine* 2004; 22: 927-946) に述べられているように、有効性を証明できなかった試験の多くは、①対象集団が目的とするワクチン接種が推奨される高齢者集団を反映していない、②肺炎を正確に診断する能力の限界、③有効性を証明するには試験集団があまりにも小規模であり、偽陰性結果を除外するのに十分な規模ではなかった等の限界があった。「効果 (efficacy)」はワクチンが効くか否かの測定値であり、現行の 23 価肺炎球菌ワクチンの前身である 6 価及び 12 価肺炎球菌ワクチンが肺炎球菌性肺炎及び菌血症の発症に対して効果を示した南アフリカの比較試験 (*JAMA* 1977; 238: 2613-2616)、並びにアフリカで実施された 13 価肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎予防効果を示した試験 (*Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976; 89: 184-194) で十分に証明されている。これに対し「有効性 (Effectiveness)」はワクチン接種の影響を意味しており、その推定値は症例数、診断上の限界並びに検討した母集団によって変動する。しかし、侵襲性肺炎球菌性疾患とくに菌血症に対する本ワクチンの有効性が認められたとする研究結果は近年でも複数報告されている。

これに対し、機構は以下のように考える。前述の2つのアフリカの試験の対象は若年者集団であって、本剤の主たる接種対象者である高齢者ではない。当時の南アフリカの金鉱では肺炎球菌性肺炎が高頻度に見られたことが、その予防効果を検証可能とした背景であるが、前述の2006年 Cochrane のシステマティックレビューでも、1980年～1985年以前の無作為化試験に比し、最近になるにつれて有意差が示されない試験が多くなっている。医療環境・衛生環境が改善されるに従い、予防効果の検証のためにはより大規模な試験が必要となった可能性は理解できる。申請者の主張するように、肺炎球菌ワクチンは菌血症/侵襲性肺炎球菌性疾患に有効であるといった一部の予防効果は否定されるものではなく、肺炎球菌ワクチンの有効性は完全に否定されるものではないと考える。しかしながら、近年、肺炎球菌ワクチンの有効性について否定的な論文が報告され、肺炎球菌ワクチンの投与が推奨されている対象（後述する）において、現行ワクチンの有効性が明確に示された試験成績や調査結果が存在しないことは事実である。

このような状況において、本剤を承認する必要性について、以下の3点について検討した。

1) 血中抗体価上昇について

今回申請者は、新製法製剤の有効性の同等性を示すために、血中抗体価の上昇が現行ワクチンと同等であることを、20～40歳健康成人を被験者とした国内臨床試験（B001試験）を行い、従来品と同レベルの血中抗体価上昇であることを説明した。有効性については、血中抗体価の上昇のみを今回の申請資料としているが、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドのワクチンとしての作用発現には、抗体価の上昇のみならず、補体活性化や食食能の増進も重要であることから、ワクチンの有効性を検討するためには、抗体価のみでなく、抗体のオプソニン化による食食能の増強など抗体機能の評価も必要となる。機構は、本剤のオプソニン作用について尋ねた。

申請者は前述にもある現行ワクチンについて実施した007試験成績の部分集団解析の結果をもって、以下のように説明した。参加した被験者のうち、65歳以上の120例（初回接種群60例、再接種群60例）に対し、接種0日、30日、5年後の莢膜型特異的抗体（肺炎球菌莢膜血清型4、14及び23F）の抗体価（EIA）とオプソニン活性（OPK）を比較するために部分集団解析を実施したところ、ニューモバックスの初回接種群と再接種群のいずれもEIA及びOPK抗体分布の分布は同様であり、5年後においても莢膜特異的IgG及びOPK抗体レベルは初回接種群のワクチン接種前より高い値を維持したことから、OPK抗体についても少なくとも5年間持続すると考える。なお、高齢者と若年層とでの比較は実施していない。

機構は、国内外の臨床試験において、常在菌でもある肺炎球菌に対して、抗体反応率として血中抗体価が2倍以上となっている被験者の割合が検討されていることから、抗体価が2倍に上昇することの臨床的意義について申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。肺炎球菌莢膜ポリサッカライドに対する抗体は、オプソニン化、食食や白血球等の食食細胞による肺炎球菌の殺菌を増強させることにより機能しており、肺炎球菌ワクチンによって生じる生物学的防御は単に抗体価だけでは説明できない。しかしながら、成人において肺炎球菌性疾患の免疫学的防御を効果的に評価する代用マーカーは存在せず、現時点ではこうしたマーカーを発見することも極めて困難である。肺炎球菌性疾患を防ぐ抗体価のレベルは未だ決定されていないが、2倍以上の抗体価の上昇は、ワクチン接種による免疫反応が十分に認められたことを反映しており、

接種後の血中抗体濃度の幾何平均（GMC）の上昇が2倍以上の場合、肺炎球菌ワクチンの感染防御能の上昇を反映するとも考えられる。

機構は、抗体価の成績のみによって免疫的防御能を評価できないとの考えには同意するが、GMCの2倍以上の上昇が感染防御能の上昇を反映する可能性については根拠がないと考える。

以上のように、B001試験の申請者の示す試験デザイン及び有効性の評価方法には疑問があるが、申請者の提出試験成績については以下のように審査を進めた。

B001試験の主要評価項目は、治験薬接種後（29日目）の莢膜ポリサッカライドに対する血中抗体価であり、血中抗体価上昇に関する類似性の基準は、治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比（V110/ニューモバックス）の点推定値が0.5より大きいことと規定された。その結果、23種類すべての莢膜血清型で治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均は、V110群及びニューモバックス群で各々1.5～21.9 µg/mL及び1.4～20.0 µg/mL、血中抗体価の幾何平均比の点推定値は0.70～1.38であり、23種類すべての莢膜血清型について類似性の基準を満たし、V110とニューモバックスの血中抗体価上昇は類似していると考えられた。また、副次評価項目である抗体反応率（接種後の抗体価が2倍以上に増加を示した被験者の割合）においても、23種類の各莢膜血清型について群間で同程度の値を示し、3型を除く22種類の莢膜血清型ではほぼ80%に達した。

以上をもって申請者は、B001試験によりV110とニューモバックスの血中抗体価上昇について類似性が確認された、と説明した。

機構は、009試験とB001試験において、抗体価上昇の類似性の検討法を変えた理由と、両試験における類似性の判断基準（009試験における抗体反応率の「±15%」、B001試験における血中抗体価の「幾何平均比の推定値が0.5より大きい」）の臨床的な意味並びにその妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均と抗体反応率は、どちらも血中抗体価上昇評価における適切なエンドポイントであると考えられる。しかし、抗体反応率は免疫反応の頑健性を測定できるが、異なるベースラインに対して同じ抗体上昇率であっても、接種後の血中抗体価は異なる結果を示す。一方、ワクチン接種後の血中抗体価は、血清中の抗体量を直接測定することになるため、結果として接種後の血中抗体価は肺炎球菌ポリサッカライドワクチン投与後の感染防御能を反映するといえる。なお、基準についてはそれぞれの試験においてすべての莢膜血清型の抗体価（B001試験：23種類、009試験：8種類）の類似性を示すため、試験の実施可能性を考慮して設定したものであって、臨床的な意味及び妥当性は確立されていない。

機構は、B001試験における各莢膜血清型毎の抗体反応率の類似性を検討するよう求めたところ、申請者は、009試験と同様の基準に従う事後解析を行った。抗体反応率の差（V110-ニューモバックス）及びその90%信頼区間〔Wilson score method〕が下図の通り提示された。

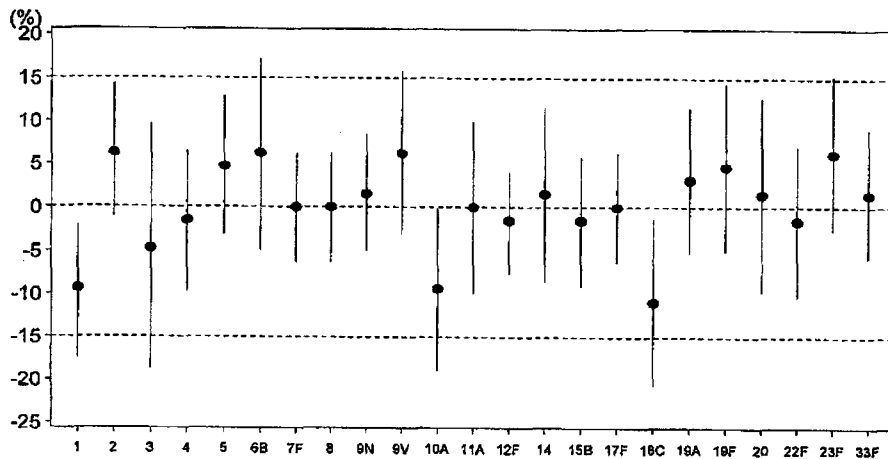


図 4-1 抗体反応率の差及び 90%信頼区間

B001 試験は抗体反応率の検討を行うための例数設計をしておらず、十分な検出力が確保されていないため、差の 90%信頼区間は±15%の基準を満たさない荚膜血清型 (1、3、10A、18C) もあったが、差の点推定値についてはすべての荚膜血清型について同等域にあることが示された、と申請者は説明した。

機構は、3 型の抗体反応率が V110 群及びニューモバックス群で各々 51.6%及び 56.3%で、いずれも 80%に満たなかった要因について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。荚膜血清型によって IgG、IgA、IgM に対する反応を惹起する割合が異なる (*Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995; 2: 590-7) ことから、低値を示したのは測定方法の変更起因するものであると解釈した。すなわち、他の荚膜血清型は IgG が抗体反応の主体であるのに対し、3 型においては IgA 抗体レベルが IgG のほぼ 2 倍高く、IgG ではなく IgA が優位であり、RIA 法で測定された抗体反応を再現するには、IgM などの他のアイソタイプと共に IgA の反応を組み入れて評価する必要があると推測される。本試験では IgG のみを測定する酵素免疫測定法 (ELISA 法) が用いられた結果、3 型の抗体反応率が低値になったものと考えられる。さらに、他の荚膜血清型と異なる荚膜血清 3 型の抗体反応、そのポリサッカライドのユニークな化学的および物理的特性がすべて組み合わさった結果、3 型に対する抗体反応率が他の荚膜血清型と比較して低くなったと推察された。

機構は、今回提出された試験では、血中抗体価上昇と臨床的意義の関係は説明されていないものの、試験成績、申請者の回答を踏まえ、23 種類の荚膜血清型各々について、本剤の血中抗体価上昇は現行ワクチン (ニューモバックス) と比べて明らかに劣ることはなく、ワクチン抗原という観点から本剤と現行ワクチンとは同等の薬剤であると判断した。しかしながら、B001 試験成績から本剤の有効性についてこれ以上の考察を行うことは不可能であった。

2) 本邦における臨床分離株と本剤のカバー率

肺炎球菌荚膜多糖体にはおよそ 90 の血清型が存在し、23 種類の肺炎球菌荚膜血清型 (1、2、3、

4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F：デンマーク式命名法）で、1980年から3年間かけて肺炎球菌感染症サーベイランスで収集された臨床分離株 590 株のうち、73%がカバーされ（感染症学会誌 1983: 39-53）、交叉免疫のある血清型を含めると、78.8%がカバーされる。また、2001年から2003年にかけての肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査の中間報告では、下気道感染症由来の 161 株のうち 84.5%がワクチン含有血清型であるとの報告がある（呼吸 2004; 23: 257-263）。

本邦の臨床分離株頻度を①肺炎球菌によるあらゆる感染症、②肺炎、③髄膜炎にわけて莢膜血清型別に本剤に含まれる菌型のカバー率につき説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

- ① 肺炎球菌によるあらゆる感染症について、井上らの報告（埼玉県衛生研究所報 1999; 32: 81-83）では 19 型（28.9%）、3 型（14.9%）、23 型（12.4%）、6 型（9.9%）が上位を占め、以下 14 型、15 型、11 型、9 型、18 型、1 型、4 型、33 型、37 型と続き、判別が可能であった 13 の莢膜血清型のうち 37 型を除く 12 の莢膜血清型が 23 価肺炎球菌ワクチンに含まれている莢膜血清型であり、カバー率は 86.8%であった。
- ② 肺炎における莢膜血清型について、紺野らによると、小児では 1997 年から 1998 年の間に肺炎 121 例のうち 81 例（66.9%）から肺炎球菌が分離され、莢膜血清型は 6 型、14 型、23 型、19 型の順であった。1994 年から 1996 年にかけて成人の肺炎例 116 例から分離された莢膜血清型は 19 型、3 型、23 型、6 型の順に多かった（V. 肺炎球菌の血清型と病原性：ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版，東京，株式会社協和企画通信 65-77, 1999）。本報告から、本剤のカバー率は、小児及び成人とも 90%程度であると考えられる。
- ③ 肺炎球菌性髄膜炎における莢膜血清型について、千葉らによると、1993 年から 2002 年の間に化膿性髄膜炎例から分離された 286 株について、小児では、6B 型（25.4%）、19F 型（19.0%）、23F 型（13.8%）、6A 型（10.1%）、14 型（7.9%）、3 型（4.2%）、4 型（4.2%）、9 型（3.7%）の順であり、成人では、23F 型（16.5%）、22 型（12.4%）、3 型（11.3%）、6B 型（10.3%）、19F 型（9.3%）、10 型（6.2%）、14 型（6.2%）の順であった（日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 551-560）。本剤のカバー率は、小児では 93.6%、成人では 87.7%であると考えられる。

以上の結果から、機構は本邦における各疾患別の臨床分離株の 80%以上が本剤でカバーされることを確認した。

3) 薬剤耐性株について

肺炎球菌の薬剤耐性率は世界的に急激に上昇しており、ペニシリン系、セファロスポリン系、マクロライド系、テトラサイクリン系に対しては高率に耐性（約 60%）となっている。マクロライド耐性率は本邦では諸外国に先駆けて高くなったが、ペニシリン耐性は、1990 年代に入ってから全世界的に出現した。同様にセフェム耐性も出現し、ペニシリン耐性肺炎球菌は世界普遍型となっている。薬剤耐性肺炎球菌は 1990 年ごろでは臨床分離株の約 10%であったが、現在では約 50~70%を占めるといわれ、小児においては 70~90%とさらに高率であるとする報告がある（小児耳鼻咽喉科 1999; 20: 35-42）。

ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に最も頻度の高い莢膜血清型は 6B、19F、23F とされている。国内 1 施設における 5 年間の調査によって分離された 184 株のうち、低感受性及び耐性株 27 株の解析により、薬剤耐性肺炎球菌には莢膜血清型 19 型、23 型が多く、この 2 つの莢膜血清型で 93% を占めることが報告された (*Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 1196-1198)。また、6B、19B は多剤耐性 (ペニシリン、エリスロマイシン、ミノサイクリン) であった。

本邦の薬剤耐性肺炎球菌と本剤のカバー率に関して、申請者は以下のように説明した。生方らは 3 つの *pbp* 遺伝子解析により 1998 年から 2000 年に分離された肺炎球菌 1945 株を分類し、3 遺伝子に変異した薬剤耐性株 954 株の莢膜血清型は 19 型 (41.4%)、6 型 (25.5%)、23 型 (23.6%)、14 型 (3.7%) で 90% 以上を占めていると報告した (*日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 60-70)。千葉らも化膿性髄膜炎から分離された肺炎球菌 286 株の同様の解析により、薬剤耐性株 114 株中、6B 型、19F 型、23F 型、6A 型、14 型が大多数を占めていた (*日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 551-560)。同様に、雨宮らの薬剤耐性株/中等度耐性株 (最小発育阻止濃度: 0.125 µg/mL 以上) 46 株の解析では 19 型 (41.3%)、23 型 (21.7%)、6 型 (13.0%)、14 型 (8.7%) で 80% 以上を占めていた。本剤並びに現行ワクチンには、19A 型、19F 型、6B 型、23F 型、14 型の莢膜ポリサッカライドが含まれており、こうした薬剤耐性肺炎球菌に対しての予防効果が期待できること、血中抗体価上昇に関しては B001 試験において、現行ワクチンと本剤の血中抗体価の幾何平均の類似性が示されたことから、本剤は現行ワクチンと同様に本邦で発生するほとんどの薬剤耐性肺炎球菌感染症に対する予防に有効な手立てとなると考えられる。

機構は、肺炎球菌性肺炎が市中肺炎の主要な起炎菌であり、薬剤耐性肺炎球菌が急増している現状では感染予防が重要であるが、他に予防薬が存在しないこと、また、現在、臨床現場では現行ワクチンが使用されており、適切な対象群に対しては、本剤の有効性・臨床的有用性が否定できる状況ではないため、若年成人での抗体価上昇という観点から本剤が現行ワクチンと同等であることが確認され、本剤の安全性に現行ワクチンと比べて特段の問題がなければ、現行ワクチンの代替製剤として臨床現場に供給する意義があると判断する。しかしながら、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている対象における現行ワクチンの有効性に関しては、前述のように明確に示されているものではないため、臨床現場に対する適切な情報提供を行うとともに、今後、申請者は医薬品製造販売業者の責務として、早急に本剤の有効性を示す必要があると考える。この判断の妥当性については、専門協議において議論したい。

(2) 安全性の評価

1) 副作用について

B001 試験において観察された有害事象及び副作用については、本剤群で重度の注射部位疼痛が 1 例みられた以外、本剤群と現行ワクチン群の安全性プロファイルに特段の問題はみられなかった。また、申請者は、ニューモバックス (本剤及び現行ワクチン) の定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report; 以下、PSUR) から本剤の安全性について以下のように考察している。

最新の PSUR (調査単位期間: 2004 年 11 月 3 日から 2005 年 5 月 2 日) によると、本調査単位期間中の全世界での推定出荷数量は、4,531,023 本で、各接種者が 1 回接種を受けたと想定すると、この期間中におよそ 453 万人がニューモバックスの接種を受けたと考えられるが、ニューモバッ

クスの忍容性はおおむね良好である。また、市販開始（1978年8月28日）から2005年5月2日までに、自発報告された重篤で未知の副作用は818報告であった。さらに、本PSURにて、現行ワクチンのみが販売されていた5年間と、現行ワクチンに加えて従来製法で製造された莢膜血清型ポリサッカライドと新製法で製造された莢膜血清型ポリサッカライドを組み合わせた製剤（以下、混合製剤）が同時に販売されていた1年間における副作用報告件数を比較した結果、百万本の出荷数量に対する副作用報告数は、各々77報告/年間及び102/年間報告であった。この結果より、現行ワクチン販売期間と現行ワクチン及び混合製剤同時販売期間における有害事象のプロファイルは総体的に類似していると考えられると申請者は説明した。

機構は、現行ワクチン販売期間と現行ワクチン及び混合製剤同時販売期間における副作用報告の比較について、皮膚および皮下組織障害（出荷100万本あたり報告数16.23 vs. 22.08）、全身障害および投与局所様態（出荷100万本あたり報告数57.94 vs. 79.85）、臨床検査（出荷100万本あたり報告数1.70 vs. 3.07）と、いずれも現行ワクチンのみの販売時に比べて副作用報告が1.3-1.8倍に増加していることについて説明を求めたところ、申請者は、報告された副作用の種類や重症度が類似しており新たな事象の発現傾向が認められなかったことから、全般的な副作用のプロファイルは総体的に類似していると判断した、と回答した。これについて機構は、併売期間に単位数量あたりの副作用報告数が増加していることは事実であり、2004年以降については調査単位期間（半年）毎の情報を示すと共に、各期間の混合製剤及び本剤の出荷数を示し、さらに、販売国・地域毎についても同様の情報をまとめるよう申請者に指示した。その結果、この出荷数量情報にはロット番号が含まれていないため製法に基づく出荷数は示されなかったが、本剤の出荷数が秋から冬に増加するという季節変動を考慮し、直近の6ヵ月間（2005年5月3日～11月2日）の報告数と1年前の同時期（2004年5月3日～11月2日）とを比較したところ、報告数の増加（出荷100万本あたり報告数143.3 vs. 71.3）が認められた。この原因として、申請者は英国、ドイツ、オーストラリア、米国における勧告の変更や肺炎球菌ワクチン接種の重要性に対する認識の高まりに関連した全体の報告数の増加によるもの、と説明したが、新製剤による副作用の増加であることは、現時点では否定できず、申請者の回答は妥当ではないものと機構は判断した。

また、米国メルク社の2000年11月3日から2005年11月2日における安全性データベースの検索において、11件の重篤なギラン・バレー症候群が検出されている。31歳及び年齢不明の2例以外は62歳以上の高齢者であり、女性7例、男性4例であった。これらは6例の転帰については報告された時点で未回復であり、約2ヶ月後発症の1例をのぞいて、接種直後から40日前後で発症していた。

機構は、B001試験において重度の注射部位疼痛が本剤群にのみ1例認められており、PSURの副作用報告数からも、本剤の安全性に関しては現行ワクチンに劣る懸念が否定できないと判断している。米国メルク社が肺炎球菌ワクチンの安全性情報のモニターを今後も継続していくことを申請者も言明しており、市販後には十分に注意する必要があると考える。

2) 過量投与

機構は、最近5年間の過量投与（過剰投与）の報告例について説明を求めた。申請者は、2000年11月3日～2005年11月2日の5年間に、医療従事者から過量投与（過剰投与）に関する市販後

の自発報告が合計 32 報告あり、ロット番号が確認できた 6 報告のうち 3 報告は混合製剤であり、残り 3 報告は現行ワクチンであったが、いずれについても副作用と判断できる事象はなかったと説明した。機構は了承した。

(3) 効能効果について

機構は、以上の有効性及び安全性の評価を踏まえ、現行ワクチンから本剤に至るまで肺炎予防効果の有効性に関しての検証がなされていない現状では、本剤の接種が推奨される投与対象群を明確にし、必要最低限の投与にする必要があると考え、以下にまとめた。

1) 本剤の投与対象者について

国外の接種対象者ガイドラインとして、米国の予防接種諮問委員会 (the Advisory Committee on Immunization Practice; ACIP) はインフルエンザワクチンとの併用において、以下のように推奨している。

1. 65 歳以上の者

① 肺炎球菌ワクチン接種を受けていない者、接種歴があっても接種時の年齢が 65 歳未満で、かつ 5 年以上経過している者

② 接種を受けたかどうかははっきりしない者

2. 2～64 歳で下記の慢性疾患を有する者 (特に 50～64 歳の者)

① 慢性心血管疾患 (うっ血性心不全、心筋症など)

② 慢性呼吸器疾患 (COPD、肺気腫など、ただし喘息は除く)

③ 糖尿病

④ アルコール中毒

⑤ 慢性肝疾患 (肝硬変)

⑥ 髄液漏

3. 2～64 歳で機能的もしくは解剖学的無脾症の者 (鎌状赤血球症、脾摘など) また待機的手術により脾臓摘出予定の者

4. 2～64 歳で特殊な地域あるいは社会環境の居住者

① アラスカ原住民、一部のアメリカ先住民など

② 養護老人ホームや長期療養施設などの居住者

5. 免疫不全状態の者

① 免疫機能低下状態を有する者 (健常人に対するほど有効ではないため、潜在的な利益と安全性を考慮して使用すること)

② 2 歳以上の HIV 感染症、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、その他の免疫抑制状態の者 (臓器あるいは骨髄移植を受けた者など)、免疫抑制療法を受けている者 (副腎皮質ステロイドの全身投与を長期間受けている者を含む)

③ 不顕性あるいは顕性 HIV 感染者

- ④ 癌化学療法や他の免疫抑制療法を2週間後以降に受ける予定の者（ホジキン病、臓器あるいは骨髄移植など）

また、WHOは、肺炎球菌疾患に罹患しやすいハイリスク（脾摘、慢性臓器不全、鎌状赤血球症、高齢者など）の成人および小児への肺炎球菌ワクチン接種を推奨している。

国内では日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン（2005）において、肺炎球菌ワクチン接種の必要な対象者として以下を挙げている。

1. 65歳以上の高齢者で、
 - ① 肺炎球菌ワクチン接種を受けていない、受けたかどうかははっきりしない人
 - ② ワクチン接種歴があっても65歳以前のことで、かつ5年以上経過している人
2. 2～64歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
 - ① 慢性心不全（うっ血性心不全、心筋症など）
 - ② 慢性呼吸器疾患（COPDなど）
 - ③ 糖尿病
 - ④ アルコール中毒
 - ⑤ 慢性肝疾患（肝硬変など）
 - ⑥ 髄液漏
3. 摘脾を受けた人、脾機能不全の人
4. 養護老人ホームや長期療養施設などの居住者
5. 易感染性患者
 - ① HIV感染症や、白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、移植などの患者のように長期免疫療法を受けている人
 - ② 副腎皮質ステロイドの全身投与を長期間受けている人

以上を持って、機構は、接種対象者に関して申請者の見解を尋ねたところ、以下のように回答した。

1. 65歳以上の高齢者
2. 2～64歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
 - ① 慢性心血管疾患（うっ血性心不全、心筋症など）
 - ② 慢性呼吸器疾患（COPDなど）
 - ③ 糖尿病
 - ④ アルコール中毒
 - ⑤ 慢性肝疾患（肝硬変など）
 - ⑥ 髄液漏
3. 2～64歳の摘脾を受けた人、鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の人
4. 2～64歳の養護老人ホームや長期療養施設などの居住者
5. 2～64歳の易感染性患者

- ① HIV 感染症や、白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、移植などの患者のように長期免疫療法を受けている人
- ② 副腎皮質ステロイドの全身投与を長期間受けている人

現行ワクチンの効能・効果に示された接種対象者は、初回承認取得時（昭和 63 年）に当時の米国添付文書を基に設定されたものであって、現在のガイドラインとの相違が認められる。

現行ワクチンの効能・効果に示された接種対象者以外の日本呼吸器学会接種ガイドラインで推奨されている接種対象者については、申請者は、現在までに得られている日本及び海外で実施した観察研究データを使用して、これらの対象者への接種の妥当性を裏付けられるよう検討したいと考えており、さらに海外と本邦における投与対象は記載内容も含めて同一であることが望ましいため、今後、再接種及び易感染性患者の追加に関しても、承認事項一部変更承認申請を念頭において必要な資料等を検討する予定である、と説明した。機構は、申請者の見解を了承し、後述のように、再接種及びインフルエンザワクチンとの併用等、ガイドラインとの相違に関しては、今後、適切な情報の収集も必要であると考えます。

2) 再接種について

本邦における現行ワクチンの初回承認時には、再接種により強い局所反応が発生する懸念から、再接種・追加免疫をしてはならない旨を添付文書に記載することとされた。その後、1997 年に出された米国疾病管理センターによる肺炎球菌ワクチンの適応によれば、日常的に再接種を行うことは推奨されず、以下に該当する者にも 1 回だけの再接種が推奨されている：①2 歳以上の抗体価が早期に減少する高危険群（鎌状赤血球症などの脾機能低下、脾摘後、ネフローゼ症候群、腎不全、腎移植後、免疫能異常など）、②2 歳以上の高危険群で、接種時期が明らかでない群、③64 歳以下に接種して 5 年以上経過した 65 歳以上の成人。2 歳以上 10 歳未満の小児は前回ワクチン接種から 3 年以上経過した者とされている。

機構は、現在の国内外のガイドラインにおいて高齢者への再接種の推奨がなされていることから、申請者に再接種に関する情報を求めた。申請者は、肺炎球菌ワクチンを 1 回再接種した際の血中抗体価上昇及び安全性を確認した試験として、現行ワクチンを用いて再接種が行われた試験として、14 価肺炎球菌ワクチン接種後の現行ワクチンの再接種を検討した 004 試験及び現行ワクチンの再接種を検討した 007 試験の概略を提示し、再接種により血中抗体価は上昇し、安全性も許容できる範囲であると説明した。007 試験（初回接種 60 例、再接種 60 例）では、局所の中等度以上の疼痛及び/又は大きな硬結の発現率、及び 65 歳以上での全有害事象の発現率が再接種後に高い以外は、再接種における安全性は初回接種とほぼ同程度であった。しかしながら、本剤については再接種の有効性及び安全性に関する検討はなされていない。

肺炎球菌ワクチンを再接種した際の抗体価の上昇については、十分な検討がなされておらず、また、再接種の有効性を示す報告も無いが、以下のような報告はある。CDC による文献報告（*MMWR* 1997; 46: 1-24）によれば、肺炎球菌ワクチン接種により上昇した抗体価については、成人では少なくとも 5 年間は高値を維持でき、中にはワクチン接種前のレベルに低下するまで 10 年程度維持できるが、脾摘術後の小児や鎌状赤血球症などの脾機能不全の患者などの特定の集団

では3～5年で接種前レベルにまで低下するとされている。また、肺炎罹患経験のある高齢者でも初回接種の約5年後には抗体価が接種前レベルに低下することを示す報告もあり（*Vaccine* 2003; 22: 96-103）、その中では、再接種時には、初回接種時よりも低いレベルではあるが、抗体価の上昇が認められ、安全性にも問題がないとされている。しかし別の報告によると、23価の肺炎球菌ワクチン接種時の肺炎球菌に対する抗体価のレベルによって、発熱や痛みなどの副作用に差が生じるとの報告もあり（*Vaccine* 1997; 15: 1133-1137）、同時に試験されたインフルエンザウイルスワクチンでは、このような接種前抗体価の差による副作用の違いは見られず、肺炎球菌ワクチンの特性として、初回接種時よりも抗体価が高くなっている再接種時に副作用が高くなる可能性を示唆している

機構は、本剤での再接種に関する情報が必要と考え、国内での検討の現状及び今後の計画を申請者に尋ねた。申請者は、現在までに国内における治験、市販後の調査、自発報告及び文献調査において、現行ワクチンを繰り返し投与された症例に関する有効性及び安全性の情報は全く収集していなかったが、日本でも米国と同様な条件で再接種を行うことができるように、将来的には変更するべきと考えており、現在、その申請のために必要なデータ等の検討を行う、と回答した。機構は了承した。

3) インフルエンザワクチンとの併用について

23価肺炎球菌ワクチンはインフルエンザワクチンとの併用による259627人の65歳以上の高齢者を対象としたインフルエンザ・肺炎球菌肺炎の予防効果に関する大規模前向き研究により、その予防効果及び死亡率の減少効果が報告された（*Lancet* 2001; 357: 1008-1011）。また、同様の効果を慢性肺疾患を有する高齢者において検討した研究により、肺炎による入院のリスクが63%、死亡のリスクが81%低下することが報告された（*Vaccine* 1999; 17: S91-S93）。以上から、ACIPではインフルエンザワクチンと同時に10月から11月にかけて接種することを推奨している。しかし、23価の肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用については、文献上では以下のように様々な報告がなされている。有効性については両方併用することにより、肺炎の発症や肺炎による死亡を下げるとの報告もあるが（*Eur. Respir. J.* 2004; 23: 363-368）、一方で、フィンランドの高齢者では、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用では、肺炎の予防としてはインフルエンザワクチン単独と同等の効果しか認められないとの報告（*Vaccine* 1999; 17: 2493-2500）もある。安全性については、インフルエンザワクチン単独よりも、副作用は局所反応も全身反応も多く見られるが、投薬を必要とするような重篤なものについては有意差がなく許容できる安全性であるとされている（*Indian J. Med. Res.* 2004; 119: 108-114）。機構は、本剤とインフルエンザワクチンの併用における安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、19■■～19■■年に実施した14価の肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザワクチンを用いた515試験と530試験において、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種が良好な忍容性を示したことを説明し、B001試験成績はこれらの試験成績と同様の安全性を示していることから、本剤がインフルエンザワクチンと同時に接種された場合には、良好な忍容性を示すと期待される、と説明した。

現在までに国内において、現行ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種に関しては検討

された成績はないものの、申請者は、日本でもインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種は可能であると考えており、インフルエンザワクチンとの同時接種を日本でも行うために必要なデータの評価を始めることを検討している、と説明したため、機構はこれを了承した。

(4) 用法用量の妥当性について

B001 試験では治験薬は全て筋肉内接種されたが、申請時の用法は「皮下接種または筋肉内接種」となっており、投与経路による有効性・安全性に関しては、当初申請資料中には触れられていなかったことから、機構は、投与経路の妥当性について申請者の見解を求めた。申請者は、以下のように説明した。

B001 試験は、現行ワクチンと本剤との比較が目的であったことから、すべて筋肉内接種に統一して治験薬を投与した。現行ワクチンにおいても筋肉内接種と皮下接種の有効性及び安全性の相違の検討を目的とした試験は実施されていないが、再審査期間に実施された使用成績調査における投与経路別の層別解析（全 561 例、筋肉内接種が 37.6%（211 例）、皮下接種が 62.4%（350 例））の結果、血中抗体価上昇については有効性解析対象症例の 236 例での抗体上昇率が 2 倍以上であった被験者の割合は、筋肉内接種が 94.2%（98 例/104 例）及び皮下接種が 88.6%（117 例/132 例）で有意差を認めなかった。一方、副作用発現率は筋肉内接種の 10.9%（23 例/211 例）と比較して皮下接種が 18.9%（66 例/350 例）と高かったが、これは筋肉内接種に副作用発現率が著しく低率（3.7%）である年齢 65 歳以上の症例が有意に多く認められたことが原因と考えられ、両投与経路の間に明らかな安全性の相違があるとは考えられなかった。

機構は、本製剤の用法・用量は現行ワクチンと同様であることに関し、了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤は現行ワクチンとは、若年成人における抗体価上昇の観点から同等の抗原性を示す 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライドを含有するワクチンであると判断する。なお近年、現行ワクチンを含め肺炎球菌ワクチンの有効性に否定的な研究結果が多数報告されている状況であり、本剤の有効性についても提出された資料において示されていないが、肺炎球菌性肺炎が市中肺炎の主要な起炎菌であり、薬剤耐性肺炎球菌が急増している現状では感染予防が

重要であり、現在の国内外のガイドラインでは高リスクグループへの接種が推奨されていること、また現在、臨床現場では現行ワクチンが使用されており、適切な対象群に対しては本剤の有効性・臨床的有用性が否定できる状況ではないこと、さらに、本剤以外に肺炎球菌による感染症の予防に使用可能なワクチンがないことから、本剤の安全性に現行ワクチンと比べて特段の問題がなければ、現行ワクチンの代替製剤として臨床現場に供給する意義があると判断する。しかしながら、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている対象における現行ワクチンの有効性に関しては、前述のように明確に示されているものではないため、臨床現場に対する適切な情報提供を行うとともに、今後、早急に本剤の有効性を示す必要がある。これらの判断の妥当性については、専門協議において議論したい。

審査報告 (2)

平成18年7月12日

1. 申請品目

[販売名] ニューモバックス®NP (申請時:ニューモバックス)
[一般名] 肺炎球菌ワクチン
[申請者] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成17年2月28日 (輸入承認申請)

2. 審査内容

機構は審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 品質について

1) 培養工程の工程管理パラメータについて

バリデーションロットのデータのみでは、生産培養工程において濃度を工程管理パラメータとして用いることの妥当性を十分に確認できなかった〔審査報告(1)参照〕ことから、さらに情報を求めたところ、生産培養において概ね一定の菌の増殖が得られていることを確認できた。また、種培養工程については、光学密度(A_{600nm})及び濃度のモニタリングのデータが示され、光学密度(A_{600nm})が工程管理パラメータに設定された経緯が説明され、機構は、以上について了承した。

2) 不活化工程の管理について

不活化工程の妥当性〔審査報告(1)参照〕に関して、機構はさらなる説明を求めたが、申請者は、すべての荚膜血清型についての不活化のバリデーションは行っていないが、現行ワクチンを含めた肺炎球菌ポリサッカライドワクチン製造の経験から、本剤の不活化条件においてすべての荚膜血清型で確実に不活化が行われることは間違いないと考える旨を回答し、新たな情報は得られなかった。

不活化工程以後の精製工程においてより高濃度のフェノールに暴露されること、製剤の製造の際に滅菌ろ過されること等を踏まえると、最終製品に肺炎球菌が混入する可能性はきわめて低いが、不活化工程は十分にバリデートされておらず、不活化の程度が一定していない画分について製造が継続される可能性が否定できず、製品の品質恒常性確保の観点からは問題があると考えられる。

3) 精製工程における微生物汚染について

機構は、バリデーションロット製造時の膜限外ろ過工程の最終保持液において頻りに微生物汚染が認められていることから、申請者に対し、本工程における微生物汚染のリスクの管理状況と改善の予定について説明を求めたが、申請者の示した説明では管理体制が十分かは判断できず、また改善を行う必要はないとの回答であった。

他にも、バリデーションロット製造や工程内管理試験の際に、バリデーションの妥当性が確認できないほど作業員の操作ミスが多発していたことから、機構は、製造工程の管理状況を確認するための資料

として、他の規制当局による GMP 査察の報告書の提出を求めた。これに対し、申請者は、
 () (20 年 月 ~ 日)、 () (20 年 月 ~ 日) 及び
 (機構注: 規制当局) (20 年 月 ~ 日) の GMP 査察を受けたが、膜限外ろ過工程や
微生物汚染に関連する指摘事項はなかったと回答し、査察報告書は提出されなかった。

機構は、査察報告書を提出できない理由を説明するよう求めたところ、査察報告書の写しが提出された。
の査察報告書において、バリデーションロット製造時に工程中で実施されていた微生物限度試験を実製造では実施しないことについては次回の資料提出後に確認することとされていたことから、機構は、当該資料及びそれに対する評価に関する文書の写しを提出するようさらに求めた。これに対し申請者は、資料・文書は提出せず、以下のように回答した。

においては、 種類のみの荚膜血清型の製造方法変更を先行して申請し、GMP 査察を受けた後、それ以外の 種類の荚膜血清型の製造方法変更に関する2回目の申請を20 年 月 日に行っており、2回目の申請資料が提出された後、 は、バイオバーデンに関する工程内管理試験を継続しないことを了承した。なお、本邦に対する申請資料には、 において2回に分けて提出した23種類すべての内容を含んでいる。

バイオバーデン試験を実施しないことについて、 により確認された経緯については説明されておらず、機構は、その妥当性を確認できていない。なお、本邦の申請資料には の申請で提出した23種類すべての内容を含んでいるとされているが、 の GMP 査察報告書には本邦の申請資料では特定できない原薬ロットが記されており、申請者はこの記載内容を当該報告書を作成した の査察官の誤記と説明している。

4) 原薬の規格及び試験方法について

肺炎球菌ワクチンについては、ワクチン等で通常設定される動物を用いた力価試験は設定されていないため、現行ワクチンでは各荚膜血清型ポリサッカライドの物理的・化学的特性について規格及び試験方法で規定されており、本剤でも同様の考え方により、機構は特に以下の点について検討を行った。

<O-アセチル含量の規格値について>

申請資料に示された実測値は、ばらつきが非常に小さいが、規格値は平均値±50%と設定されており、これは平均値±30σ以上に該当する型も複数あることから、機構は、規格値の設定根拠を説明すると共に規格値を見直すよう申請者に求めた。その際、新製法での製造実績が少ない場合には、従来製法で製造された原薬の実測値も勘案して暫定的な規格値を設定し、新製法原薬のロットデータが蓄積された時点で必要であれば一部変更承認申請を行うよう求めた。これに対し申請者は、新製法で5ロット以上製造されている荚膜血清1及び7F型については実測値に基づいて規格値を見直し、それ以外の荚膜血清型については暫定的に「平均値±25%」を規格値とした上で、新製法で5ロット以上のデータが収集された時点で規格値を再検討すると回答し、機構は了承した。

<平均分子量の規格値について>

平均分子量は、ポリサッカライドの抗原性を大きく左右する品質特性であり、O-アセチル含量と同様に、有効性を担保する最も重要なパラメータのひとつである。しかしながら、平均分子量の規格は下限値のみが設定され、その値も新製法のロットの実測値の平均値-10σを下回るような低い値のものもあり、申請者はその設定根拠を以下のように説明していた。

当初は、従来製法の 221 ロットの実測値から「平均値 $\pm 3\sigma$ 」、「平均 $\div 2$ 」あるいは「200kDa」の値のうち一番高い値を平均分子量の下限値として採用したが、実測値の範囲が狭い場合は「平均値 $\pm 3\sigma$ 」は製造能を反映しない非現実的な厳しい規格になるため、さらに従来製法の 119 の追加ロットのデータを用いて規格値を再検討し、より一貫性のある「平均 $\div 2$ 」にて計算することにした。また、009 試験において、従来製法と新製法の各莢膜血清型ポリサッカライドの平均分子量に最大で 1.7 倍の差があっても、抗体価の上昇に大きな違いがなかったことから、平均分子量が一定以上であれば、免疫原性に違いはないことが裏付けられており、平均分子量の上限値は必要ない。

機構は、各莢膜血清型ポリサッカライドについて、有効性と分子量との関係は明確に確認されておらず、一定の免疫賦活活性を発揮し得る分子量範囲が明確になっていないことから、一定の分子量範囲の製品を供給することで、一定の有効性を担保する必要があること、新製法で製造されるロットの規格値は新製法の製造能を反映した規格を設定する必要があることを踏まえて、平均分子量の規格値を見直すよう求めた。申請者は、各莢膜血清型について、新製法の原薬 5 ロット以上が得られ次第、規格値を再評価すると回答し、既に 5 ロット以上のデータが得られている 12 種類の莢膜血清型ポリサッカライドについては、実測値に基づいて規格値が修正された。

なお、平均分子量の試験法についてバリデートされた分子量範囲は 5.9~788kDa とされている（バリデーションデータについては、現時点の申請資料では、CTD 第 3 部に必要な情報が掲載されていないため詳細は確認できない）が、17 種類の莢膜血清型の平均分子量の実測値はこの範囲におさまらず、規格下限値のみを見ても 23F 型は 940kDa とバリデートされた範囲外に設定されている。申請者は、最も高い分子量を示す 23F 型ポリサッカライドについて、本試験に用いるゲルろ過カラムの溶出画分の分子量を測定したところ、分子量分布は分子量の対数に線形相関しており、2000kDa 付近まで正しい分子量測定ができると説明している。しかし、定量性は確認されていないことから正しい平均分子量の値が得られるかは不明であり、機構は、この試験によって本剤の品質が適切かつ十分には担保されるかは確認できていない。

<原薬のエンドトキシン規格について>

機構は、新製法で製造された莢膜血清 3 及び 4 型のポリサッカライド原薬のエンドトキシン実測値に基づき、エンドトキシンの規格値を他の莢膜血清型と同等に 10EU/mg 以下に変更するよう申請者に求め、対応された。

5) 製剤の規格及び試験方法について

製剤のロット分析結果として、009 試験に用いたロット、パイロットスケールで製造した 3 ロット及び実生産スケールで製造された 6 ロットのデータが示されたが、いずれのロットについても規格試験項目のうち一部を実施していなかった。実生産スケールですら 6 ロットとも浸透圧比及び不溶性異物試験が実施されておらず、発熱試験は B001 試験に使用した 1 ロットについてのみ実施されていた。機構は、規格及び試験方法に設定された試験項目すべてについて、3 ロット以上の試験結果を提出するよう求めたが、申請者は、それらの試験結果は存在しないと回答した。

また、浸透圧比、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、不溶性異物試験（検査）、実容量試験、フェノール含量試験については、規格値の妥当性を示すデータとして従来製法で製造されたロットの試験結果が示されていた。機構は、従来製法のロットのデータを新製法の製剤の規格値の妥当性の根拠として用いた理由の説明を求め、さらに、すべての規格試験項目について、新製法で製造した製剤の実測値

に基づいて妥当性を説明するよう求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

従来製法製剤のデータを示した理由は、それらの試験項目の試験結果として存在する唯一のデータであったからであり、現在、新製法で製造した製剤に関して該当の試験項目のデータが存在しない。今後、新製法で製造した製剤3ロット以上について、規格及び試験方法に設定された試験項目すべてについての試験結果を7月中に提出する。

規格及び試験方法の実測値を取得していないにもかかわらず規格値を設定し、承認申請すること自体、異例であり、また、海外での販売実績を考慮すると新製法製剤での実測値が得られていないとは考えにくい。実際、新製法製剤の異常毒性否定試験、発熱試験、実容量試験及びフェノール含量試験の結果は別の項目に示されており、回答と矛盾している。

<実容量試験について>

実容量試験の規格を「本品10バイアルの平均実容量が、0.5mL以上■■■■mL以下である。本品1バイアル当たりの実容量が、0.5mL以上■■■■mL以下である。」としているが、“0.5mL以上”との規格では本剤の用量0.5mLをシリンジに採取できない可能性があること、第十五改正薬局方において注射剤の実容量試験は採取容量試験に変更されていることから、適切に対応するよう求めた。申請者はこれに対応すると回答し、機構は了承した。

<異常毒性否定試験について>

申請者は、新製法により製造された製剤6ロット中、1ロットが不適合であった理由について、製法変更によるものではないと主張していた〔審査報告(1)参照〕が、国立感染症研究所で実施された特別審査において、新製法製剤は異常毒性否定試験における体重減少率が従来製剤に比べて明らかに大きいことが確認されたことから、機構は、再度申請者の見解を求めた。申請者は、自家試験成績の結果では、従来の製造法の製剤と新製造法の製剤の試験結果に大きな違いはなく、その原因について説明するデータを持ち合わせていないと回答した。

国家検定の異常毒性否定試験で不合格となった従来製法の製剤ロットでは、対照群に比較して有意に高い体重減少率に加えて脱毛や血液学的・病理学的異常所見が認められたのに対し、特別審査においては、新製法製剤では血液学的・病理学的異常所見は観察されていない。異常毒性試験における従来製法製剤と新製法製剤との体重減少率が異なる理由については現時点では不明であるが、機構は、従来製法の製剤と新製法の製剤とは特性が異なるものと考えた。

<エンドトキシンについて>

エンドトキシン試験の規格値は25EU/mL以下とされていたが、実測値はすべて5EU/mL未満であることから、機構は、規格値を見直すよう求め、10EU/mL以下に変更された。

<不溶性微粒子試験について>

局方製剤総則の注射剤に規定されている不溶性微粒子試験が規格に設定されていなかったため、これを規格に設定して実測値を提出するよう求めたところ、これを規格に設定し、試験成績を平成18年9月に提出すると回答された。

(2) 安定性に関する資料

1) 原薬の安定性について

機構は、最新の安定性データを提出するよう求めたが提出されなかったため、再度、提出を求め〔審査報告(1)参照〕、提出された最新のデータについて平均分子量の明らかな低下はないことを確認した。

2) 製剤の安定性について

長期安定性試験においては、製剤の規格及び試験方法に設定されている項目の一部(性状、pH、無菌試験、エンドトキシン試験、フェノール含量試験)及び相対分子量が評価されており、有効成分そのものを評価するのは相対分子量試験のみである。他の項目について試験したデータの有無を尋ねたところ、パイロットスケールロットについて定量的速度比濁法で測定したポリサッカライド含量の安定性データが参考として提出されたが、0ヶ月の次は24ヶ月まで測定されておらず、提出された3ロットすべてについて、莢膜血清1、9V、11A及び33F型のポリサッカライド含量が低下しており、24ヶ月で規格下限値近くまで低下する莢膜血清型ポリサッカライドもあった。

申請者は、相対分子量試験は免疫原性と関連する指標としているが、この試験は製剤の規格試験としては採用されていない。また、この試験は分解したポリサッカライドも効力のある成分として評価されてしまう試験条件のため、実際、ポリサッカライド含量が低下していても相対分子量試験では変化が検出されない。さらに、平均分子量の試験方法とポリサッカライド含量の試験方法との組み合わせであることから精度と特異性に関するバリデーションしか評価しておらず、「4) 原薬の規格及び試験方法について<分子量分布の規格値について>」の項に示した定量性についての疑問は相対分子量試験にもあてはまる。

一方、保存期間中、pH及びフェノール含量が経時的に低下する理由〔審査報告(1)参照〕について申請者は、決定的なことは言えないが、①溶液とバイアルのヘッドスペースガスとの相互作用、②ポリサッカライドのO-アセチル基側鎖が加水分解された可能性が考えられるが、pHの変化は規格の範囲内で問題ないと再回答した。なお、フェノール含量が低下する理由については、これまでのところ得られていない。

①は二酸化炭素が溶液に溶解することを意味しているが、容器の密封性に問題がないのであればpHが1近くも変わることは考えにくい。また、仮に二酸化炭素が溶解するのであれば、保存直後からpHが変化すると考えられるが、保存1年以降の変化が大きいことから、含有成分の分解が原因である可能性が高いと考えられる。②の可能性については、アセチル基側鎖の加水分解は有効成分の分解を意味し、ポリサッカライド含量が低下していたことにも一致する。機構は、ポリサッカライド含量の安定性データは参考情報である上、0ヶ月以降24ヶ月までの間のデータが無く経時的変化が確認できないこと、24ヶ月で規格下限値近くまで低下する莢膜血清型ポリサッカライドもあることから、提出された資料及び回答からは、本剤の有効期間を2年とする根拠は不十分と考える。pHの変動が少ない1年以内は有効成分の分解は少ないと考えられることから、有効期間は1年とすることが妥当と考える。ただし、適切な長期安定性試験計画に基づき、新製法で製造された製剤3ロット以上のデータが得られれば、軽微変更届で有効期間を延長することは可能と考える。申請者はこれを了解し、製剤の有効期間は1年として長期安定性試験計画を提出すると回答した。

(3) 本剤と従来製法製品との比較

従来製法で製造された原薬と新製法で製造された原薬については、NMRでの確認試験、O-アセチル含量、ピルビン酸含量、平均分子量、ポリサッカライド含量、たん白質含量、核酸含量、C-ポリサッカ

ライド含量の他、工程由来不純物として、酢酸ナトリウム、残留溶媒及び水分について比較した結果が示されている。このうち、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性が否定できない違いとして、以下が観察されている。

平均分子量については、莢膜血清4型（現行製法；537、新製法；1271）、5型（492、754）、8型（1042、696）、10A型（809、663）、18C（969、677）、19F型（834、699）で平均分子量の違いが大きく、特に4及び8型は、各ロットの分子量の分布範囲は明らかに異なっている。

C-ポリサッカライドは炎症性の反応を惹起し、副作用の原因となる可能性がある不純物であるが、多くの莢膜血清型において、従来製法原薬に比較して新製法原薬で増加している。申請者は、23種の莢膜血清型全体のC-ポリサッカライド含量平均値は、新製法原薬では従来製法製剤に比較して約50%増えており、今後、継続して評価するとしている。なお、新製法製剤についてはC-ポリサッカライド含量が規格に設定されているが、従来製法製剤では規格とされていなかったため、製剤での含量は比較できない。

また、特別審査での異常毒性否定試験において、新製法製剤は体重減少率が従来製剤に比べて明らかに大きく、反応性も異なっていた（(1)-5）製剤の規格及び試験方法、〈異常毒性否定試験〉参照）。

(4) 本剤の有効性について

申請者が、本剤の有効性を主張する根拠は、①現行ワクチンを含め、肺炎球菌ワクチンの有効性及び安全性は十分に確認されており、②提出した申請資料（及び照会に対する回答）の内容から、現行ワクチンと本剤の品質・有効性・安全性は同等と考えられることである。①については、肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの高齢者等のハイリスク集団における有効性に疑問を呈する論文報告が相次いでいる〔審査報告(1)参照〕が、医療・衛生環境が改善されるに従い予防効果の検証のためにはより大規模な試験が必要となった可能性もあるものとする。また、侵襲性肺炎球菌性疾患に有効であるといった一部の予防効果は否定されるものではなく、従って、肺炎球菌ワクチンの有効性は完全に否定されるものではない。②については、品質面から現行ワクチンと本剤とで違いが観察されており、臨床的な同等性の評価は、主たる接種対象者である高齢者とは免疫反応性が異なる可能性のある健康成人を対象として行われていること、臨床効果の評価指標として十分ではない抗体価の上昇のみで評価されていることから、申請の効能・効果の範囲での現行ワクチンとの臨床的同等性は十分には確認できていないと考える。しかし、感染予防効果との関係は確認されていないものの、本申請資料において現行ワクチンと本剤の接種による血中抗体価上昇は同程度であり、免疫能の賦活化が期待できること、さらに、薬剤耐性肺炎球菌の増加から感染予防の重要性が増しているにもかかわらず、本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、現行ワクチンと比較して本剤の品質・安全性に明らかな問題が無いことを確認すること、また、本剤の有効性を確認する市販後調査を課した上で、本剤を承認することは可能と考えた。この機構の判断の妥当性について専門協議で議論した結果、社会的ニーズを勘案した上で、機構の判断は専門委員より支持された。さらに、本剤の有効性は明確に確認されていないことについて臨床現場に適切に情報提供し、本剤の必要性を厳密に判断して使用すべきであるとの意見、早急に本剤の本邦における有効性を示す必要があるとの意見が出された。

(5) 市販後調査について

専門協議においては、本剤が承認された場合に実施する本剤の有効性を確認する市販後調査計画についても議論され、有効性を確認する市販後調査の必要性については専門委員全員から支持された。さらに調査の内容としては、過去の肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した試験・研究において有効性が明確

にされなかったことを踏まえ、次の点に留意して調査を行うべきであるとの議論がなされた。一つは、肺炎球菌感染を高感度に検出することであり、肺炎球菌尿中抗原検査を用いることが適切であると考えられること、もう一つは、高齢者介護施設等、肺炎球菌感染症のハイリスク集団を対象とすることは効果的と考えられることである。また、高齢者介護施設等の施設を対象とするのであれば、各施設をクラスターとして本剤の接種を積極的に行う施設と行わない施設に振り分けて比較することも可能ではないかという議論もなされた。また、調査の主要な評価項目は「肺炎球菌による肺炎の発症」とするべきであるという意見が出された。

機構は、高齢者等のハイリスク集団において肺炎球菌ワクチンの有効性が明確に確認されていない理由のひとつとして、健康成人に比べて高齢者等のハイリスク集団では、本剤の感染防御メカニズムに關与する食生活活性や補体活性等、基礎的な免疫能が低下していることから、抗原特異的抗体の量が増加しても健康成人で確認された効果と同程度の有効性が得られない懸念があるため、これらの疑問も極力明らかにできることが望ましいと考えた。以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の「肺炎球菌による肺炎の予防効果」をできるだけ明確にすることを目的として、例えば、肺炎球菌感染症のハイリスク群としてある程度の人数が確保できる高齢者介護施設を対象とすること、施設単位で新ワクチン接種群とワクチン非接種群に割り付け比較すること、肺炎球菌感染の診断に関しては肺炎球菌尿中抗原検査を実施して23種類の荚膜血清型の肺炎球菌に限らず、肺炎球菌性肺炎を検出すること等を考慮に入れて市販後調査計画を立案し提出するよう求めた。

申請者は以下のような症例対照研究を計画し、提出した。

<申請者が計画した市販後調査案の骨子>

目的：肺炎球菌ワクチンの使用実態下における、23種類の荚膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎に対する有効性を検討する

方法：肺炎球菌性肺炎をケースとした、症例対照研究（ケース・コントロール研究）

対象患者：事前に選定した医療機関に受診し、以下の条件を満たす患者

- ・肺炎球菌性肺炎症例：23種類の荚膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎と診断された入院患者
- ・対照症例：上記の肺炎症例に対し、背景情報より得た医学的状態を可能な範囲で一致させた患者

症例数：最大3000例

期間：5年間（ただし、中間解析にて有効性が確認された時点で調査を終了する）

また、申請者は、本剤の接種を希望する者に対してはそれを拒むことや接種を希望しない者に対して接種を強要することができないこと、各高齢者介護施設のケアの質の違いや入所者決定方法の違いによる基礎的な健康状態の違い等の施設間較差によるバイアスが予測できないこと等から、それらのリスクを抱える非接種群対照観察研究ではなく、上述のコホート内症例対照研究を立案したと回答した。

機構は、申請者が計画した市販後調査案に対して以下のように考える。

申請者は、23種類の荚膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎に対する有効性を検討することを主要な目的としているが、原因菌となった肺炎球菌の荚膜血清型の検出までは臨床現場では実施困難であり、検査体制等を事前に十分に整えない限りは、肺炎球菌はともかくその荚膜血清型までの判定は現実的には非常に困難であると予想される。本邦における臨床分離株に対する本剤のカバー率は80～

90%である〔審査報告書(1)参照〕ことを考えると、機構は、申請者の主張する23価の莢膜血清型肺炎球菌に限定するのではなく、肺炎球菌全体での予防効果を調査することで現実的には問題はないと判断している。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に対して本剤の肺炎球菌性肺炎の予防効果を確認するための市販後調査を指示したにもかかわらず、申請者の呈示した案は、侵襲性肺炎球菌疾患の予防効果を調査するものであった。肺炎球菌尿中抗原検査は、感度約70~80%、特異度77~99%、陽性予測度は62% (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) とされている。一方、肺炎球菌は常在菌である上、肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性菌血症における喀痰グラム染色に拠る検出感度は55%、特異度は80%以上 (Goldman L, et al. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders)、喀痰培養陽性率は50~60% (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) であること、また、30%の患者では適切な喀痰検体を喀出できず、さらには検査に耐える良い検体であるのはせいぜい40%であることから、全体として、検査として診断に耐えるような良い検体は28% (40%×70%) であり、とくに高齢者で適切な喀痰検体を喀出できない割合は70%にも及ぶこと (Goldman L, et al. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders) を鑑みると、喀痰による確定診断は困難であることは確かである。さらに、申請者の主張する血液培養は、市中肺炎による入院患者の1~16%で陽性となるに過ぎず、有用性等から疑問視されている (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) 一方で、約30%の症例で血液培養が陽性となる (黒木美鈴ほか 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズNo.23 感染症症候群I, 2000: p343-345) との記載もある。喀痰のみでなく、肺炎球菌尿中抗原検査及び申請者の主張する清潔部位、すなわち、血液又は胸水からの培養検査等を施行することにより、肺炎球菌肺炎の診断の精度は上がるものと考えられる。

申請者は、本剤の対象疾患は『肺炎球菌による感染症』であり、その中には『侵襲性肺炎球菌性疾患』が含まれており、『侵襲性肺炎球菌性疾患』を調査に含めることは本ワクチンの適応から見て問題ないと主張している。しかし、審査報告書(1)に記載したとおり、侵襲性肺炎球菌性疾患に対する予防効果は散見されるとの報告はあるものの、予防効果が疑問視されているのは肺炎 (*New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747-1755、*Lancet* 1998; 351: 399-403、*Lancet* 2000; 355: 2106-2111、*Lancet infect. Dis.* 2003; 3: 71-78) であるため、あくまでも肺炎球菌性肺炎に対する予防効果の調査が必要であると考えられる。

以上、調査案にはさらに検討が必要と考えられる点はあるものの、これまでの肺炎球菌ワクチンの有効性に関する調査における問題点として申請者が掲げている、Fedson DS ら (*Vaccine* 2004; 22:927-946) が主張した有効性を証明できなかった原因、すなわち、①対象集団が目的とするワクチン接種が推奨される高齢者集団を反映していないこと、②肺炎を正確に診断する能力の限界、③有効性を証明するには試験集団があまりにも小規模であり偽陰性結果を除外するのに十分な規模ではなかった等の限界があることに対しては、喀痰のみでなく肺炎球菌尿中抗原検査及び血液培養等により診断精度が確保できると考えられること、当該調査デザインに対し十分な必要症例数を確保することにより、解決が可能であると考えられる。よって、肺炎球菌性肺炎の発症率、診断精度を勘案すると、本剤の有効性を非接種群対照観察研究ではなくコホート内症例対照研究により検討するという申請者の案はやむを得ないものと判断している。ただし、肺炎の発症を確認後にワクチン接種歴を調査することによるリコールバイアス等のバイアスを防ぐ方策の検討、及び上述した問題点、つまり、原因菌となった肺炎球菌の莢膜血清型の検出の必要性並びに「肺炎球菌性肺炎」を検討対象とすべきという点に対する十分な検討が行われ、改善される必要があると考える。

また、本剤は、(4) 本剤の有効性についての項で前述したように、承認可能と判断したが、品質面及び国内臨床試験からは現行ワクチンとの有効性（予防効果）及び安全性に関する同等性が十分確認されていないこと、本市販後調査の目的は新製法品の有効性の確認にあることを踏まえると、機構は、本市販後調査においては現行ワクチンを接種した症例を調査対象から除く必要があると考える。

さらに、申請者の案では調査対象者が明確に定義されていないが、上述の専門協議での議論等も踏まえて、高齢者を調査対象者として定義する必要があると考える。

(6) 添付文書等での情報提供について

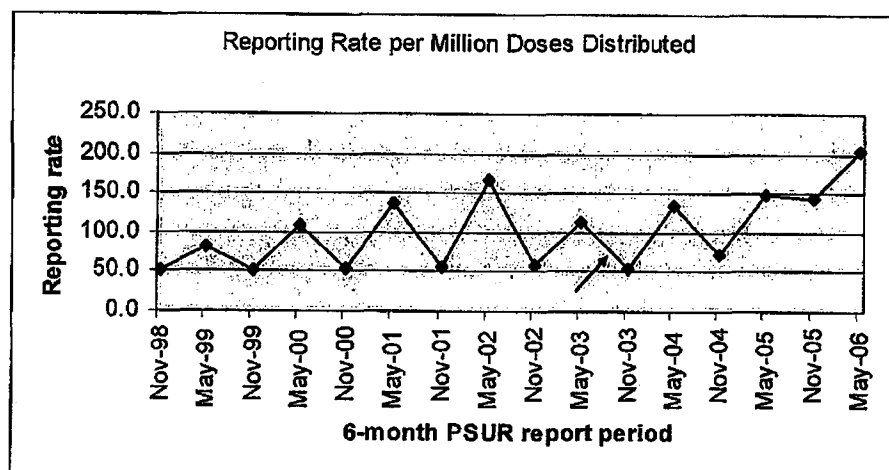
平成11年1月13日医薬発第20号厚生省医薬安全局長通知「ワクチン類等の添付文書記載要領」において、臨床成績の項には「精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果」と記載することとされており、通常、その薬剤について実施された検証的試験の成績を記載しているが、有効性を検証した治験の成績がない場合には、従来より、公表文献等を基にできるだけ精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果を記載している。添付文書において現在得られている肺炎球菌ワクチンの有効性に関する中立的かつ客観的な情報を提供が必要とする機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現在までに公表論文として報告されている肺炎球菌ワクチンの有効性が検討された比較試験の結果を中立的に添付文書上で情報提供するよう申請者に求めているところである。

また専門委員からは、現行ワクチンに関する医療従事者、接種対象者向けのパンフレットや申請者のホームページにおける情報提供の内容は、本剤の有効性を誤認させる可能性があることから、適切に指導する必要があるという意見が出された。機構は、これについて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に相談するよう申請者を指導した。

(7) PSUR について

機構は、最新のPSUR（平成17年11月3日～平成18年5月2日）及び調査単位期間（半年）毎の情報を示すよう指示したところ、申請者は下図を提出した。

PSUR 調査単位期間（6ヵ月）ごとの有害事象報告数の割合の経時的な推移（申請者作成）
 矢印は新製法を用いて製造された荚膜血清型を含有するワクチンの市場導入時期



審査報告書(1)への記載と同様に最新のPSURにおいても、本剤の出荷数が秋から冬に増加するという季節変動を考慮しても、直近2回の6ヵ月間(平成17年5月~11月、平成17年11月~平成18年5月)の出荷100万本あたり副作用報告数(各々143.3、204.6)は、新製法ワクチン導入以前の報告同時期(平成14年5月~平成14年11月、平成14年11月~平成15年5月)の報告数(各々58.3、113.8)と比較して高かった。「皮膚及び皮下組織障害」(平成14年5月~平成14年11月、平成14年11月~平成15年5月、平成17年5月~11月、平成17年11月~平成18年5月の順に、11.7、29.8、34.8、49.9)、「全身及び投与局所様態」(36.8、71.7、114.9、161.6)ともに増加している。また、過去の5年間(「従来製法の製剤」のみ)と最近の1年間(「従来製法の製剤」、「従来+新製法の製剤」及び「新製法の製剤」の混在時期)におけるSOC別の出荷100万本当たり有害事象報告数は77 vs.171とやはり増加していた。さらに、重篤な副作用についても、出荷100万本あたりの報告数が増加していた。この原因として、申請者は、審査報告書(1)と同様、過去5年間及び最近の1年間ともに有害事象報告数の87%以上を占めている英国、ドイツ、オーストラリア、米国の4カ国における勧告の変更や肺炎球菌ワクチン接種の重要性に対する認識の高まりに関連した全体の報告数の増加による可能性、有害事象の発現傾向が異なる患者群や、有害事象の報告習慣が異なる新たな医療従事者群が本ワクチンの使用を開始した可能性、を挙げて説明した。

PSURは一般に、医薬品市販承認取得者(MAH)が入手した情報(MAHへの直接の報告、文献、規制当局の副作用報告制度、他の情報源)を記載するもの(平成9年3月27日薬安第32号厚生省薬務局安全課長通知「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)」)であり、あくまでも報告を基にした情報であることから、有害事象全体を反映しているものでない。従って、その分析には限界があるが、副作用の増加が懸念されることには変わりはなく、市販後には、安全性に関して十分な注意を払う必要があると考える。

(8) 効能・効果について

現行ワクチンの効能・効果は下記の通りである。

投与対象:2歳以上で肺炎球菌肺炎による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者

1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の予防
2. 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾臓機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも10日以上の余裕のある患者

本申請については、上記のうち、2.4)の「免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも10日以上の余裕のある患者」を、「免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者」とされている。これは、米国国立防疫センター(CDC)の予防接種勧告委員会(ACIP)から、1989年の罹患率・死亡率週間報告書(MMWR 1989; 38: 64-68)において、接種と治療開始までの期間を「少なくとも2週間」取るよう推奨していることによる。機構は、本剤接種後、治療開始までに免疫の賦活化がより進むと期待されること、及び安全性確保の観点から、本変更を了承した。

(9) 販売名について

機構は、本剤の販売名は現行ワクチンと同じ「ニューモバックス」とされていたが、本剤と現行ワクチンとの臨床的同等性が十分に確認されたと判断できないこと、海外で現行ワクチンから本剤への切り換えが行われた時期以降、PSUR において出荷量あたりの副作用報告件数が増加しており、本剤の安全性プロファイルが現行ワクチンと異なる可能性があることから、現行ワクチンから本剤への切り換えを明確にするため、本剤の販売名を変更するよう求めた。これに対し、申請者より「ニューモバックス®NP」という案が提示され、機構はこれを了承した。

(10) 生物学的製剤基準各条「肺炎球菌ワクチン」の変更について

本剤の製造方法及び規格及び試験方法が現行ワクチンとは異なることから、生物学的製剤基準の各条「肺炎球菌ワクチン」も一部変更される。また、生物学的製剤基準から、性状、品質等には直接関係しない添付文書記載事項を削除するという方針により、本変更併せて、添付文書等記載事項を削除することとされた。

3. 総合評価

機構は、現在までに提出された資料及び回答からは、本剤の品質・有効性・安全性は十分には確認されているとは言えないと判断する。

しかしながら、感染予防効果との関係は確認されていないものの本剤の接種により免疫の賦活化が期待でき、今秋に現行ワクチンの供給が終了すること、他に本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、社会的必要性に鑑みて、以下の事項に適切に対応されれば本剤を承認することは可能と考える。すなわち、本剤の有効性について臨床現場に適切な情報提供が行われること、本剤の有効性・安全性を確認する市販後調査が迅速かつ適切に実施されること、追加提出予定の品質に関する情報及び GMP 調査において問題がないことが確認されることが必要と考える。

- [効能・効果] 2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者
1. 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
 2. 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上の余裕のある患者

[用法・用量] 1回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。

4. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。

	訂正前	訂正後
p6, 30 行目	フェノール濃度が 0.8 w/w% 以上	フェノール濃度が 0.8 w/v% 以上
p10, 30 行目	検出限界 (同、 %)	検出限界 (同、 %)
p12, 11 行目	液状フェノール 1.25mg を含む。	フェノール 1.25mg を含む。
p14, 13~14 行目	工程管理値は 0.9 w/w% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/w% 以上とされており、	工程管理値は 0.9 w/v% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/v% 以上とされており、
p21, 8 行目	20~40 歳の健康成人を	20~40 歳の健康成人を
p23, 8 行目	安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。	<削除>
p26, 表 4-3	(抗体反応率における左端の列)	<削除>
p27, 表 4-5		<下記の行を追加>

表 4-5 に追加する行

有害事象	Pn23 (8+15) N=312		ニューモボックス N=309	
	n	%	n	%
耳痛	0	0	3	1