

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
- [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
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
- [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TM14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り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3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 ($A_{600\text{nm}}$) 及び■の濃度をモニタリングし、吸光度 $A_{600\text{nm}} = \text{■} \sim \text{■}$ 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 ($A_{600\text{nm}}$) 及び■濃度をモニタリングする。■濃度が ■～■ 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、不活化ブロスを得る。

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、不活化工程においてはフェノール濃度 (0.8 w/v% 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、清澄化したブロスを経限外ろ過により■〜■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ヌアーゼ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■ μ m ■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ー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種類の莢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