

- 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のみ 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、③ 64 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続行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、バイオー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。

バイオー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發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>」の項に示した定量的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