

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 7 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	プレベナー13 水性懸濁注
[一 般 名]	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 12 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体をそれぞれ 2.2μg、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体を 4.4μg 含有する懸濁性注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 7 日

[販 売 名] プレベナー13 水性懸濁注  
[一 般 名] 沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素  
結合体）  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 12 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の「肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 高齢者  
肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防  
2. 小児  
肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防

[用法・用量] 1. 高齢者  
1 回 0.5mL を筋肉内に注射する。  
2. 小児  
初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。  
追加免疫：通常、1 回 0.5mL を 1 回、皮下に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 31 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	プレベナー13 水性懸濁注
[一 般 名]	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 12 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.5mL あたり、ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体をそれぞれ 2.2μg、血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体を 4.4μg 含有する懸濁性注射剤
[申請時効能・効果]	<u>1. 高齢者</u> <u>肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防</u>
	<u>2. 小児</u> 肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防
[申請時用法・用量]	<u>1. 高齢者</u> <u>1 回 0.5mL を筋肉内に注射する。</u>
	<u>2. 小児</u> 初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。 追加免疫：通常、1 回 0.5mL を 1 回、皮下に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

(下線部追加)

### 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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 1. 起原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

肺炎球菌は、莢膜多糖体の抗原性により 90 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性菌であり、飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着する。高齢者では、3.1～5.5%の割合で上咽頭に肺炎球菌を保菌しているという報告があり (*J Am Geriatr Soc*, 58: 396-398, 2010)、上咽頭から下気道に菌が進展すると、気管支炎、肺炎等の下気道感染を起こす。

肺炎球菌による感染症 (Pneumococcal Disease : PD) は、血液、髄液、関節液等、本来無菌的であるはずの部位に菌が検出される病態である侵襲性感染症 (Invasive Pneumococcal Disease : IPD) とそれ以外の非侵襲性感染症 (以下、非 IPD) に分類される。高齢者の PD では、髄膜炎、菌血症、菌血症を伴う肺炎等の IPD も認められるが、高齢者の PD の多くは、非 IPD である菌血症を伴わない肺炎である (平成 23 年 3 月 11 日厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (成人用) 作業チーム報告書、以下、作業チーム報告書)。

2005 年の WHO の推定では、PD による全世界の年間死亡者数は 160 万人とされている (*WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec*, 82: 93-104, 2007)。先進国における IPD の罹患率は、年間 10 万人あたり 8～34 人で、65 歳以上の高齢者に限ると、年間 10 万人あたり 24～85 人とされる (*WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec*, 83: 373-384, 2008)。本邦において実施された IPD に関する全国規模の疫学調査結果から、成人 IPD の約 85%は 50 歳代以降で発症していることが報告されている (*日本化学療法学会雑誌*, 59: 561-572, 2011)。また、成人 IPD の予後は不良であり、本邦においては、成人 IPD 症例 195 例のうち、死亡が 22.1%、神経学的後遺症残存が 8.7%であったという報告もなされている (*Epidemiol Infect*, 138: 61-68, 2010)。

肺炎による死亡割合は、年齢とともに徐々に増加し、本邦においては、肺炎による死亡数の 96.5%を 65 歳以上が占める (*厚生労働省 平成 23 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況*)。肺炎球菌は、成人の肺炎で最も頻繁に分離される原因菌であり、全体の 20～28%を占める (*Chest*, 114: 1588-1593, 1998、*Chest*, 119: 1295-1296, 2001、*J Infect Chemother*, 12: 63-69, 2006)。また、本邦においては、高齢者介護施設入所者 (平均年齢 85 歳) における肺炎球菌性肺炎の発症頻度が年間 1000 人あたり 40.7 人と高いことが知られている (*作業チーム報告書*)。

PD に対する治療法として抗菌剤の投与が行われてきたが、近年、ペニシリン非感受性肺炎球菌 (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)) が急速に増加しており、本邦においては、IPD 又は肺炎 (非 IPD) 患者由来の肺炎球菌分離株のうち、PRSP が 27～36.8%を占めるという報告もある (*厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究 (H22 - 新興 - 一般 - 013)」*、*Respirology*, 11: 429-436, 2006)。PISP 及び PRSP により、PD の臨床症状は遷延化又は難治化しており、高齢者における PD を予防する手段としてワクチン接種の必要性が高ま

っている。

プレベナー13®水性懸濁注（以下、本剤）は、13種類の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）の肺炎球菌莢膜多糖体に、キャリアタンパク質として無毒性変異ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）を結合したものを有効成分とし、アジュバント（免疫補助剤）としてリン酸アルミニウム、添加剤としてポリソルベート 80等を添加した肺炎球菌結合型ワクチンである。本邦においては、2か月齢以上6歳未満における乳幼児への投与を想定して、「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防」を効能・効果とする本剤の製造販売承認が2013年6月に行われている（平成25年5月10日付 審査報告書 プレベナー13 水性懸濁注）。今般、本剤の高齢者PDに対する効能・効果及び用法・用量の追加を目的とした本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外での成人（50歳以上）に対する適応は、欧州では2011年10月に、米国では2012年12月に承認されており、2014年2月時点で101の国と地域で成人（50歳以上）適応が承認されている。

なお、本邦においては、PDに対するワクチンとして、適用対象に高齢者を含む「肺炎球菌ワクチン」（販売名：ニューモボックス®NP）が製造販売承認されている。

## 2. 非臨床に関する資料

### （i）薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請において、用法・用量に筋肉内投与の追加が申請されたことから、効力を裏付ける試験として、本剤を筋肉内投与した際の免疫原性を検討する試験が新たに実施された。

#### （1）効力を裏付ける試験

##### 1) ウサギ単回投与試験（4.2.1.1.1：PR10-0073試験）

ウサギ（雌12匹/群）に本剤、又は本剤と同量のポリソルベート80及びリン酸アルミニウムを含むコハク酸塩緩衝液（以下、対照被験薬）0.5mLが1回、筋肉内投与された（計2群24匹）。投与前、投与15日後及び29日後に、各個体血清中の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23Fの肺炎球菌（以下、各血清型肺炎球菌）に特異的なIgG抗体価（以下、各血清型IgG抗体価）が測定された。本剤投与15日後及び29日後の各血清型IgG抗体価の幾何平均抗体価（以下、IgG GMT）は、対照被験薬の投与15日後及び29日後と比較して、それぞれ17～8000倍程度及び97～24000倍程度高かった。また、本剤投与15日後及び29日後のIgG GMTは、投与前と比較して、それぞれ17～8000倍程度及び97～22000倍程度高かった。

以上の結果から、申請者は、本剤を筋肉内投与することで、各血清型肺炎球菌に特異的な抗体の産生が誘導されると説明している。

## 2) ウサギ反復投与試験 (4.2.1.1.2 : RPT-73623 試験)

ウサギ（雌雄各 10 匹/群）に、本剤、対照被験薬又は生理食塩液 0.5 mL が筋肉内投与（3 週間隔、計 5 回）された（計 3 群 60 匹）。投与前及び 4 回目投与 20 日後に各血清型 IgG 抗体価が測定された。本剤の 4 回目投与 20 日後の IgG GMT は、対照被験薬の 4 回目投与 20 日後と比較して、380～13000 倍程度高かった。また、投与前に対する本剤 4 回目投与 20 日後の各血清型 IgG 抗体価の比の幾何平均は、270～14000 程度であり、投与前と比較して、本剤投与後には各血清型 IgG 抗体価が上昇した。

以上の結果から、申請者は、本剤を筋肉内投与することで、各血清型肺炎球菌に特異的な抗体の産生が誘導されると説明している。

### <審査の概略>

機構は、新たに実施された効力を裏付ける試験から、本剤の筋肉内投与において、各血清型肺炎球菌に特異的な IgG 抗体誘導能が認められ、本剤の各血清型肺炎球菌感染症に対する予防効果は期待できるとする申請者の説明を了承した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請において、用法・用量に筋肉内投与の追加が申請されたことから、本剤の筋肉内投与時の毒性を評価する試験として、新たに反復投与毒性試験が実施された。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : RPT-72055 試験)

本剤の急性毒性は、ウサギにおける反復投与毒性試験の中で、初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、当該試験において、初回投与後に本剤に起因した死亡並びに一般状態及び投与部位の変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1 : RPT-72055 試験)

ウサギ（雌雄各 10 匹/群）に、対照被験薬、生理食塩液又は本剤 0.5 mL（体重換算で予定臨床用量の 13.2 倍）が筋肉内投与（3 週間隔、計 5 回）された（計 3 群 60 匹）。各群 10 匹（雌雄各 5 匹/群）は 5 回投与後に剖検され、残りの各群 10 匹（雌雄各 5 匹/群）は、5 回投与後 4 週間の休薬期間を設けて回復性の検討が行われた後に剖検された。いずれの群においても死亡例はなく、一般状態、体温、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見に異常は認められなかった。病理組織学的検査におい

て、対照被験薬群で極軽度、本剤群で極軽度から軽度の投与部位に限局した変性又は壊死を含む慢性炎症が認められたが、休薬期間終了時には回復傾向が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

### (4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

該当する試験は実施されていない。

## <審査の概略>

機構は、本剤の筋肉内投与時の毒性に関して、特段の問題はないと判断した。

本剤の添加剤であるリン酸アルミニウム及びコハク酸は、筋肉内投与での使用前例がないことから、新添加剤に該当する。機構は、提出された資料から、筋肉内投与での当該使用量における安全性上の問題はないものと判断した。なお、アジュバントとしての使用を目的として添加されるリン酸アルミニウムについては、アジュバントとしての使用に限って使用上限量までの使用を認め、一般的な使用前例としては取り扱わないこととされている（平成21年8月11日付 審査報告書 プレベナー水性懸濁皮下注）。

### 3. 臨床に関する資料

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、8つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、6つの臨床試験成績が提出された。概要を表3-1に示す。

表3-1 臨床試験の概略

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路 / 用量	接種スケジュール
評価資料							
Ⅲ	B1851088	日本	無作為化 modified 二重盲検 <sup>b)</sup>	23vPS未接種の65歳以上の日本人健康男女	本剤群：382例 23vPS群：382例	筋肉内 0.5mL	単回接種
Ⅲ	6115A1-004 <sup>a)</sup>	米国	【コホート1】 無作為化 modified 二重盲検 <sup>b)</sup>	23vPS未接種の健康男女 【コホート1】60～64歳	【コホート1】 本剤群：418例 23vPS群：417例	筋肉内 0.5mL	単回接種
Ⅲ	6115A1-004 (延長) <sup>a)</sup>	米国	非盲検	6115A1-004において、 治験薬接種を受けた男女	【コホート1】 本剤/本剤群：108例 本剤/23vPS群：108例 23vPS/23vPS群：189例	筋肉内 0.5mL	6115A1-004の治験薬接種3～4年後に治験薬を単回接種（接種群名の/の左側に6115A1-004で接種した治験薬、右側に本試験で接種した治験薬を示す）
Ⅲ	6115A1-3005	米国、スウェーデン	無作為化 modified 二重盲検 <sup>b)</sup>	試験組入れの5年以上前に23vPSの接種を受けた70歳以上の歩行可能な男女	本剤/本剤群：464例 23vPS/本剤群：474例	筋肉内 0.5mL	1年間隔で2回（接種群名の/の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）
Ⅲ	6115A1-3008	ドイツ、オランダ、ハンガリー、ベルギー	無作為化 二重盲検	23vPS未接種の65歳以上の健康男女	同時接種（本剤+TIV/プラセボ）群：580例 単独接種（プラセボ+TIV/本剤）群：580例	筋肉内 0.5mL	本剤及びTIV（本剤+TIV）又はプラセボ及びTIV（プラセボ+TIV）を同時接種1か月後にプラセボ又は本剤を接種（接種群名の/の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）
Ⅲ	6115A1-3010	米国	無作為化 modified 二重盲検 <sup>b)</sup>	23vPS未接種の60～64歳の健康男女	【1回目接種】 <sup>c)</sup> 本剤群：482例 23vPS群：238例 【2回目接種】 本剤/本剤群：180例 本剤/23vPS群：302例 23vPS/本剤群：238例	筋肉内 0.5mL	1年間隔で2回（接種群名の/の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）
Ⅲ	6115A1-3018	米国	非盲検	6115A1-3005及び6115A1-3010において、 治験薬接種を完了した男女	【6115A1-3005】 本剤/本剤群：221例 23vPS/本剤群：222例 【6115A1-3010】 本剤/本剤群：130例 本剤/23vPS群：210例 23vPS/本剤群：179例	なし	治験薬の接種なし（6115A1-3005及び6115A1-3010のフォローアップ）
Ⅲ	6115A1-3000	米国、ドイツ、スウェーデン	非盲検 非対照	試験組入れの3年以上前に23vPSの接種を受けた68歳以上の歩行可能な健康男女	本剤群：1053例	筋肉内 0.5mL	単回接種
参考資料							
Ⅱ	6115A1-500	南アフリカ	無作為化 非盲検	23vPS未接種の65歳以上の歩行可能な男女	【1回目接種】 <sup>c)</sup> 13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> )群：309例 13vPnC (-AlPO <sub>4</sub> )群：305例 23vPS群：301例 【2回目接種】 13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> )/13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> )群：136例 13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> )/23vPS群：131例	筋肉内 0.5mL	1年間隔で2回（接種群名の/の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）又は単回接種

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路 / 用量	接種スケジュール
					13vPnC (-AlPO <sub>4</sub> ) / 23vPS 群 : 305 例 23vPS / 接種なし群 : 301 例		
III	6115A1-3009	南アフリカ	非盲検 非対照	6115A1-500 の 13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> ) / 23vPS 群で治験薬接種を完了した男女	13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> ) 群 : 105 例	筋肉内 0.5mL	6115A1-500 の治験薬接種完了 1 年後に治験薬を単回接種
III	6115A1-3004	日本	非盲検 非対照	23vPS 未接種の 50 歳以上の日本人健康男女	本剤群 (65 歳以上) : 137 例 本剤群 (50~64 歳) : 134 例	筋肉内 0.5mL	単回接種
I	6117K1-001	米国	無作為化 非盲検	23vPS 未接種の 20~50 歳の日本人健康男女	本剤群 : 16 例 23vPS 群 : 15 例	皮下 0.5mL	単回接種
I	6096A1-002	米国	無作為化 非盲検	23vPS 未接種の 18~50 歳の健康男女	本剤群 : 15 例 23vPS 群 : 15 例	筋肉内 0.5mL	単回接種
I	6097A1-508	ドイツ	無作為化 非盲検	23vPS 未接種の 70 歳以上の歩行可能な男女	【1 回目接種】 <sup>a)</sup> 7vPnC 群 : 110 例 2x 群 : 111 例 4x 群 : 113 例 23vPS 群 : 109 例 【2 回目接種】 7vPnC / 23vPS 群 : 38 例 7vPnC / 7vPnC 群 : 43 例 2x / 23vPS 群 : 39 例 2x / 2x 群 : 38 例 4x / 23vPS 群 : 35 例 4x / 4x 群 : 40 例 23vPS / 7vPnC 群 : 78 例	筋肉内 0.5mL 又は 1.0mL (4x のみ)	1 年間隔で 2 回 (接種群名の / の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する)

- a) 6115A1-004 において、50~59 歳を対象としたコホート 2 及び 18~49 歳を対象としたコホート 3 も設定されたが、コホート 1 のみが評価資料とされた
- b) 治験薬の調製者及び接種者は非盲検とされ、治験実施医療機関のスタッフ (治験責任 (分担) 医師、治験コーディネータ、採血・検体処理担当者)、治験依頼者側の一部のスタッフ (モニタリング担当者、安全性データレビュー担当者、統計解析担当者、データマネジメント担当者、文書管理担当者、免疫原性測定機関のスタッフ) 及び被験者は盲検とされた
- c) 接種回ごとに被験者が登録された

表 3-2 治験薬の略名一覧

2 x	7vPnC 1 バイアル (0.5mL) に、凍結乾燥 9 価肺炎球菌結合型ワクチン 1 バイアルを溶解した製剤
4 x	7vPnC 2 バイアル (1.0mL) に、凍結乾燥 9 価肺炎球菌結合型ワクチン 2 バイアルを溶解した製剤
7vPnC	プレバナー®水性懸濁皮下注
本剤 (13vPnC)	プレバナー-13®水性懸濁注
13vPnC (+AlPO <sub>4</sub> )	処方にポリソルベート 80 を含まない 13vPnC
13vPnC (-AlPO <sub>4</sub> )	処方にポリソルベート 80 及びリン酸アルミニウムを含まない 13vPnC
23vPS	ニューモバックス®NP
TIV	3 価不活化インフルエンザワクチン
プラセボ	処方にポリソルベート 80 及びリン酸アルミニウムを含むコハク酸緩衝液

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-1 : B1851088 試験、実施期間 2012 年 6 月~2012 年 10 月)

23vPS 未接種の 65 歳以上の健康成人 (目標被験者数 : 本剤群 367 例、23vPS 群 367 例、合計 734 例) を対象に、以下の 2 点を評価することを目的として、多施設共同無作為化 modified 二重盲検並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

- 本剤及び 23vPS のいずれにも含まれる 12 共通血清型 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する非劣性

- 本剤のみに含まれる血清型 6A に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する優越性

用法・用量は、本剤又は 23vPS 0.5mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。また、本試験での盲検化について、治験薬の調製者及び接種者は非盲検とされ、一方、治験実施医療機関の一部のスタッフ（治験責任（分担）医師、治験コーディネータ、採血・検体処理担当者）、治験依頼者側の一部のスタッフ（モニタリング担当者、安全性データレビュー担当者、統計解析担当者、データマネジメント担当者、文書管理担当者、免疫原性測定機関のスタッフ）及び被験者は盲検とされた。

本試験には 764 例（本剤群 382 例、23vPS 群 382 例）が組み入れられ、治験薬接種を受けた全例が安全性集団とされた。また、764 例のうち、本剤群の 1 例を除く 763 例（本剤群 381 例、23vPS 群 382 例）で治験薬接種後の抗体価が測定された。本試験の盲検性維持の手順を確認するための期間（以下、パイロット期間）において、本来盲検下におかれるべきスタッフが割付け情報を知り得る可能性が生じたため、763 例のうち、パイロット期間に治験薬が接種された 30 例（本剤群 15 例、23vPS 群 15 例）は、盲検性維持に影響を与える可能性がある試験手順に関する逸脱とされた。当該 30 例を除く 733 例（本剤群 366 例、23vPS 群 367 例）が評価可能免疫原性集団とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、治験薬接種前及び接種 1 か月後に、13 血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F）に対する各血清型特異的オプソニン化貪食活性（以下、OPA）抗体価が測定された。

主要評価項目は、治験薬接種後における 12 共通血清型に対する各血清型特異的 OPA 抗体価の幾何平均抗体価（以下、OPA GMT）、及び血清型 6A に対する OPA 抗体価が接種前に比べて 4 倍以上上昇した被験者の割合（以下、OPA 4 倍上昇率）とされた。

12 共通血清型全てについて、本剤群と 23vPS 群の OPA GMT の比の 95%信頼区間の下限値は、事前に規定された非劣性限界値である 0.5 を上回っており、本剤群の 23vPS 群に対する非劣性が示された（表 3-3）。

表 3-3 治験薬接種後における 12 共通血清型に対する OPA GMT（評価可能免疫原性集団）

血清型	本剤群		23vPS 群		比 [95%信頼区間]
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	
1	366	103 [ 84.6, 125.5]	366	78 [ 63.6, 95.8]	1.3 [0.99, 1.75]
3	365	44 [ 38.1, 51.5]	367	61 [ 52.8, 70.1]	0.7 [0.59, 0.89]
4	360	1016 [ 850.7, 1213.2]	362	392 [ 314.7, 487.1]	2.6 [1.96, 3.44]
5	350	347 [ 282.3, 425.6]	361	118 [ 98.4, 142.5]	2.9 [2.22, 3.86]
6B	360	1995 [1689.3, 2355.9]	359	1440 [1223.5, 1694.2]	1.4 [1.10, 1.75]
7F	365	1901 [1642.8, 2198.7]	364	1361 [1153.3, 1605.6]	1.4 [1.12, 1.74]
9V	365	858 [ 675.7, 1089.5]	358	379 [ 290.2, 493.9]	2.3 [1.59, 3.24]
14	363	1028 [ 866.9, 1217.9]	359	1059 [ 896.6, 1250.6]	1.0 [0.77, 1.23]
18C	366	2015 [1675.4, 2424.5]	362	938 [ 752.7, 1170.1]	2.1 [1.61, 2.86]
19A	365	985 [ 841.5, 1153.9]	362	429 [ 358.0, 513.2]	2.3 [1.81, 2.92]
19F	352	773 [ 607.9, 983.0]	357	388 [ 305.6, 491.8]	2.0 [1.42, 2.79]
23F	366	456 [ 363.7, 570.6]	363	180 [ 143.1, 226.1]	2.5 [1.84, 3.49]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

また血清型 6A について、本剤群と 23vPS 群の OPA 4 倍上昇率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回っており、本剤群の 23vPS 群に対する優越性が示された (表 3-4)。

表 3-4 血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率 (評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤群			23vPS 群			差 [95%信頼区間]
	N	n	% [95%信頼区間]	N	n	% [95%信頼区間]	
6A	319	236	74.0 [68.8, 78.7]	320	151	47.2 [41.6, 52.8]	26.8 [19.3, 34.0]

N : 解析対象例数のうち、治験薬接種前後の測定結果が得られた例数

n : OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した例数

安全性について、治験薬接種 14 日後までに発現した局所反応 (発赤、腫脹、疼痛、腕の動きの制限) 及び全身反応 (発熱、疲労、頭痛、悪寒、発疹、嘔吐、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛、全身性関節痛の悪化) は、副反応として収集された (表 3-5)。また、発熱又は疼痛治療のための薬剤が使用された (表 3-6)。

表 3-5 治験薬接種後 14 日間に発現した局所及び全身反応 (安全性集団)

	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	211/367 (57.5)	166/370 (44.9)
発赤	102/355 (28.7)	38/363 (10.5)
腫脹	76/353 (21.5)	24/360 (6.7)
疼痛	165/362 (45.6)	141/368 (38.3)
腕の動きの制限	58/355 (16.3)	61/362 (16.9)
全身反応	141/357 (39.5)	128/366 (35.0)
発熱 <sup>a)</sup>	12/348 (3.4)	13/359 (3.6)
疲労	61/352 (17.3)	58/362 (16.0)
頭痛	33/351 (9.4)	42/361 (11.6)
悪寒	10/348 (2.9)	4/359 (1.1)
発疹	31/350 (8.9)	13/359 (3.6)
嘔吐	4/348 (1.1)	2/359 (0.6)
食欲減退	13/348 (3.7)	18/360 (5.0)
新規の全身性筋肉痛	65/354 (18.4)	63/362 (17.4)
全身性筋肉痛の悪化	14/350 (4.0)	14/359 (3.9)
新規の全身性関節痛	27/350 (7.7)	25/359 (7.0)
全身性関節痛の悪化	10/349 (2.9)	11/359 (3.1)

N : 局所又は全身反応が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n : 発現例数

a) 37.5℃以上の発熱

表 3-6 治療のための薬剤使用 (安全性集団)

	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
発熱治療のための薬剤使用	3/348 (0.9)	8/360 (2.2)
疼痛治療のための薬剤使用	4/348 (1.1)	10/360 (2.8)

N : 薬剤使用が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n : 薬剤を使用した例数

表 3-5 に示した局所反応及び全身反応を除き、同意取得日から接種 28~42 日後までの期間に発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で 6.8% (26/382 例)、23vPS 群で 7.1% (27/382 例) であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 3-7 に示す。

表 3-7 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性集団)

	本剤群 (N=382)				23vPS 群 (N=382)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	3	0.8	0	0	8	2.1	0	0
注射部位疼痛	2	0.5	2	0.5	1	0.3	1	0.3
注射部位紅斑	2	0.5	2	0.5	0	0	0	0
高血圧	2	0.5	2	0.5	0	0	0	0
頭痛	2	0.5	1	0.3	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	2	0.5	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

同意取得日から接種 28～42 日後までの期間に、重篤な有害事象は本剤群で 1 例 1 件（膝癌 1 件）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現による治験中止例及び死亡例は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床データパッケージについて

申請者は、本一部変更承認申請における本剤の臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明をしている。

日本人成人を対象に米国で実施した海外第 I 相臨床試験（参考資料：6117K1-001）の結果等を踏まえ、国内外の免疫応答の類似性から本剤の日本人における有効性を説明することを目的として、50 歳以上の日本人成人における免疫原性及び安全性を検討する国内第 III 相臨床試験（参考資料：6115A1-3004）を実施した。しかしながら、6115A1-3004 と米国で実施した 6115A1-004 の 50～64 歳において、13 血清型のうち、10 血清型で日本人の免疫応答が米国人よりも低かった。また、6115A1-3004 と欧州で実施した 6115A1-3008 の 65 歳以上において、13 血清型全てで日本人の免疫応答が欧州人よりも高かった。当該結果を踏まえ、日本人と欧米人で本剤の免疫応答に類似性があると判断できなかったことから、本剤の有効性を説明する方針を変更し、本剤に含まれる 13 血清型の免疫原性について、日本人において本剤と既承認肺炎球菌ワクチンである 23vPS を比較検討する国内第 III 相臨床試験（B1851088、以下、1088 試験）を実施した。なお、本邦において、高齢者で特に肺炎球菌感染症（以下、PD）に対する疾病負担が大きいこと、及び 23vPS は、本邦において 65 歳未満の健康成人に対する適応を取得していないことを踏まえ、1088 試験は、65 歳以上の健康成人を対象に試験を実施した。

本邦既承認の 23vPS は、23 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）の肺炎球菌莢膜多糖体を含むのに対して、本剤は 13 血清型の肺炎球菌莢膜多糖体を含む。本邦において実施された疫学調査の結果から、18 歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症（以下、IPD）患者から 2010～2012 年に分離された血清型のうち、23vPS に含まれる血清型は 79.2%、本剤に含まれる血清型は 66.4%であったことが報告されている（厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・

再興感染症研究事業」 「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究 (H22 - 新興 - 一般 - 013) 」)。本剤では、23vPS と比較し、IPD 患者から分離される血清型をカバーする率は低下するものの、本剤は、無毒性変異ジフテリア毒素が肺炎球菌莢膜多糖体に結合した結合型ワクチンである。したがって、肺炎球菌莢膜多糖体のみを有効成分とする 23vPS とは異なり、本剤接種後には免疫記憶が確立されると考えている。当該免疫記憶の確立等、本剤接種後の免疫応答の特性を説明することを目的として、海外第Ⅲ相臨床試験 (6115A1-004、6115A1-004 (延長)、6115A1-3005、6115A1-3010、6115A1-3018) を評価資料とした。加えて、本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫応答を検討した海外第Ⅲ相臨床試験 (6115A1-3008) 及び本剤接種後の安全性を検討した海外第Ⅲ相臨床試験 (6115A1-3000) も評価資料とした。

なお、疫学調査等から高齢者における PD の罹患率が予測でき、かつ、23vPS の健康成人への接種が推奨されておらず、プラセボを対照とした PD の発症予防効果が検討可能な国・地域を見つけることが困難であったため、国内外を含めて、本剤の PD に対する発症予防効果を検討した成績は得られていない。その後、オランダが当該条件にあてはまることが判明したため、本一部変更承認申請 (2013 年 7 月) 時点で、85,000 例の高齢者を対象に、プラセボ対照による本剤含有血清型の肺炎球菌性市中肺炎及び IPD の発症予防効果を検討する臨床試験を実施中である。したがって、本臨床データパッケージには、本剤の PD に対する発症予防効果を検討した臨床試験は含まれていない。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明から、機構は、本剤の有効性及び安全性についての主要な臨床試験である 1088 試験の成績を中心に評価することとした。ただし、23vPS と比較し、本剤では含まれる血清型の種類が少なくなることから、1088 試験において、本剤の免疫原性を 23vPS と比較検討した結果に加えて、本剤接種後の免疫応答の特性から、本剤の臨床的位置付けを説明する必要があると考える。したがって、評価資料として提出された海外第Ⅲ相臨床試験 (6115A1-004、6115A1-004 (延長)、6115A1-3005、6115A1-3010、6115A1-3018) の評価は、本剤接種後の免疫応答の特性という観点から、以降の「審査の概略」の項にまとめて記載することとした。安全性の評価については、1088 試験に加えて、参考資料ではあるものの国内第Ⅲ相臨床試験として実施された 6115A1-3004、評価資料とされた海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を含めて検討することとした。

なお、1088 試験のパイロット期間において、盲検下におかれるべきスタッフが割付け情報を知り得る可能性が生じた問題 (「<提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅲ相臨床試験」の項参照) について、本来であれば、盲検性が適切に維持されることを確認した後に臨床試験を開始すべきであったと考える。しかし、パイロット期間に治験薬が接種された 30 例 (本剤群 15 例、23vPS 群 15 例) を除外して評価可能免疫原性集団とされていること、及び間

題発覚後に盲検性維持の手順が改定され、適切に盲検性が確保されたことから、1088 試験の評価可能免疫原性集団（733 例）の結果から本剤の免疫原性を評価することは可能と判断した。

## (2) 有効性について

### 1) 主要評価項目の設定について

申請者は、1088 試験における主要評価項目として、12 共通血清型に対する OPA GMT 及び血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率を設定し、本剤と 23vPS の免疫原性を比較した理由について、以下の旨の説明をしている。

PD の発症予防には、補体及び Fc $\gamma$ 受容体への効果的な結合能を有する血清型特異的抗体 (IgG1、IgG3 等) が肺炎球菌の莢膜に結合し、オプソニン化貪食作用を活性化することが重要であるとされている (*Vaccines 6th ed*, 542-572, 2012、*Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 14:479-490, 1995)。乳幼児において、複数の地域で 7vPnC 導入後に 7vPnC には含まれない血清型 19A に起因する IPD の増加が報告されている (*J Infect Dis*, 196: 1346-1354, 2007、*Pediatr Infect Dis*, 31: 501-508, 2012、*Microb Drug Resist*, 19: 308-315, 2013)。7vPnC に含まれる血清型 19F は、血清型 19A に対して、血清 IgG 抗体を誘導するがオプソニン化貪食活性を有する抗体を誘導しないことが報告されていることから (*Clin Vaccine Immunol*, 16: 376-381, 2009)、IPD の発症予防にはオプソニン化貪食活性を有する抗体の誘導が重要であることが示唆される。血清型 19A の例はあるものの、乳幼児においては、一般に、IPD の発症予防と IgG 抗体濃度の関連が認められており (平成 21 年 8 月 11 日付 審査報告書 プレベナー水性懸濁皮下注)、IgG 抗体濃度を指標として臨床試験を実施することが推奨されている (*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of TRS927, Annex 2, WHO, 2009*)。一方、既に多くの免疫抗原に曝され、オプソニン化貪食活性を伴わない IgG 抗体が多く誘導されている高齢者においては、WHO 等を含めた議論の中で、IgG 抗体濃度ではなく、オプソニン化貪食活性を *in vitro* で測定した OPA 抗体価を主要評価項目とすることが推奨されている (*Vaccine*, 27: 3681-3688, 2009)。

以上より、1088 試験において、OPA 抗体価を指標として、本剤と 23vPS の免疫原性を比較することとした。ただし、高齢者において、PD の発症予防と相関する OPA 抗体価の閾値は不明であることから、12 共通血清型については、OPA GMT を指標として、23vPS と本剤の免疫原性を比較することとした。一方、血清型 6A は、23vPS には含まれず、本剤のみに含まれることから、OPA GMT を指標とはせず、接種前後の抗体価上昇を評価する指標として、OPA 4 倍上昇率を血清型 6A の主要評価項目に設定し、23vPS と本剤の免疫原性を比較することとした。

機構は、以下のように考える。

高齢者において、PD の発症予防と OPA 抗体価の関連を示す直接的な結果は得られてい

ないものの、既に PD に対する予防効果が認められ、本邦で承認されている 23vPS との免疫原性を比較する上で、OPA 抗体価を指標とすることは現時点で妥当と考える。したがって、12 共通血清型について、OPA GMT を主要評価項目とし、本剤と 23vPS の免疫原性結果を比較することは適切と考える。一方、23vPS に含まれていない血清型 6A については、OPA 4 倍上昇率を評価指標の一つとして用いることは理解できるものの、本剤と 23vPS の免疫原性結果の比較から血清型 6A に係る PD の予防がどの程度可能かを説明することには限界があると考ええる。

## 2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

12 共通血清型について、1088 試験の主要評価項目である治験薬接種後の本剤群と 23vPS 群の OPA GMT の比の 95%信頼区間の下限值は、事前に規定された非劣性限界値である 0.5 を上回っており、12 共通血清型に対する免疫原性について、本剤群の 23vPS 群に対する非劣性が示された（表 3-3）。また、血清型 6A についての主要評価項目である本剤群と 23vPS 群の OPA 4 倍上昇率の差の 95%信頼区間の下限值は 0 を上回っており、血清型 6A に対する免疫原性について、本剤群の 23vPS 群に対する優越性が示された（表 3-4）。なお、23vPS には血清型 6A が含まれていないにもかかわらず、23vPS 接種後に血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率が 47.2%となった理由は、23vPS に含まれる血清型 6B の交差反応によるものと考えている。

以上より、本剤は、12 共通血清型について、23vPS と同等の PD 予防効果を示し、血清型 6A について、23vPS 以上の PD の予防効果を示すことが期待できるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

12 共通血清型の免疫原性について、本邦既承認の 23vPS に対する本剤の非劣性が示されたことから、12 共通血清型について、本剤は、23vPS に相当する PD 予防効果が期待できるとする申請者の説明は妥当と考える。一方、23vPS に含まれていない血清型 6A に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する優越性が示されたことを根拠として、血清型 6A について、本剤と 23vPS の PD 予防効果の違いを説明することは適切でないと考ええる。

血清型 6A については、本剤接種後の OPA 4 倍上昇率及びその 95%信頼区間が 74.0% [68.8, 78.7]（表 3-4）であった。また、本剤接種後の血清型 6A に対する OPA GMT 及びその 95%信頼区間は 2104 [1750.8, 2527.6]、血清型 6A に対する OPA 抗体価の本剤接種前後の比の幾何平均及びその 95%信頼区間は 31.6 [24.03, 41.69] であった。以上を考慮すると、本剤接種後に血清型 6A に対するオプソニン化貪食活性が誘導されることは期待できると考える。

以上から、本剤の 12 共通血清型に起因する PD に対する予防効果は、期待できるものと判断した。また、血清型 6A についても、本剤接種後に PD の発症予防に重要とされるオプ

ソニン化食食活性が誘導されることは期待できると判断した。

### 3) 免疫原性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について、以下の旨の説明をしている。

異なる年齢層（60～64歳）の結果ではあるものの、海外 6115A1-004 及び当該試験に組み入れられた被験者を対象としたフォローアップ試験である海外 6115A1-004（延長）、並びに海外 6115A1-3010 において、肺炎球菌ワクチン未接種の被験者に対して本剤を1回接種した後の免疫原性の持続性を評価した（表 3-8、表 3-9）。その結果、OPA GMT の経時的な低下は見られたものの、13 血清型全てについて、本剤接種 3～4 年後の OPA GMT は本剤接種前より高く維持されていた。したがって、少なくとも本剤接種後 3～4 年間は、高い免疫応答が維持されると考える。

表 3-8 13 血清型に対する OPA GMT（004 試験、004（延長）試験、評価可能免疫原性集団）

血清型	004 試験						004（延長）試験	
	本剤接種前		本剤接種 1 か月後		本剤接種 1 年後		004 試験の本剤接種 3～4 年後	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N <sup>a)</sup>	GMT [95%信頼区間]	N <sup>b)</sup>	GMT [95%信頼区間]
1	411	5 [ 4.9, 5.7]	404	146 [ 124.0, 172.9]	99	38 [ 27.2, 53.1]	108	23 [ 16.7, 31.5]
3	400	7 [ 6.1, 7.6]	394	93 [ 81.1, 106.6]	97	19 [ 13.9, 25.3]	101	14 [ 10.7, 19.1]
4	354	15 [11.5, 19.9]	359	2062 [1693.6, 2510.5]	90	248 [148.9, 414.4]	99	165 [ 97.1, 281.3]
5	405	6 [ 5.3, 6.4]	392	199 [ 164.0, 242.3]	100	35 [ 23.0, 52.1]	104	19 [ 12.5, 27.6]
6A	383	14 [11.0, 17.1]	401	2593 [2146.7, 3131.1]	95	733 [480.0, 1120.3]	100	177 [107.5, 290.7]
6B	354	37 [27.4, 49.6]	371	1984 [1604.0, 2453.6]	98	445 [267.5, 739.4]	99	488 [303.0, 785.1]
7F	399	7 [ 6.2, 8.6]	394	1120 [ 907.6, 1382.9]	98	125 [ 72.6, 216.9]	106	188 [115.5, 305.9]
9V	356	22 [16.4, 28.3]	367	1164 [ 934.8, 1448.3]	93	193 [109.0, 340.5]	104	133 [ 78.4, 227.1]
14	372	28 [21.6, 36.0]	375	612 [ 489.6, 764.2]	99	240 [149.7, 385.0]	103	415 [287.7, 599.3]
18C	393	25 [19.5, 31.5]	379	1726 [1429.7, 2082.9]	93	477 [304.4, 748.5]	106	410 [267.7, 628.8]
19A	385	21 [17.9, 25.4]	392	682 [ 596.5, 779.9]	92	138 [101.1, 189.7]	107	149 [106.5, 207.3]
19F	383	17 [13.7, 20.7]	377	517 [ 420.8, 635.3]	94	102 [ 67.2, 153.6]	103	85 [ 55.1, 131.8]
23F	382	8 [ 7.2, 9.9]	375	375 [ 297.2, 472.6]	94	79 [ 47.7, 132.2]	105	36 [ 22.9, 57.7]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 100 例の部分集団のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

b) 本剤/本剤群（表 3-1）のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

表 3-9 13 血清型に対する OPA GMT（3010 試験、評価可能免疫原性集団）

血清型	本剤接種前		本剤接種 1 か月後		本剤接種 1 年後	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N <sup>a)</sup>	GMT [95%信頼区間]
1	468	6 [ 5.9, 7.1]	451	207 [ 177.7, 240.9]	132	56 [ 41.6, 75.1]
3	459	6 [ 5.4, 6.5]	455	75 [ 66.0, 85.3]	127	19 [ 15.0, 24.5]
4	411	37 [28.0, 48.1]	454	2536 [2192.3, 2933.0]	124	642 [443.7, 928.5]
5	466	6 [ 5.2, 6.2]	432	215 [ 175.9, 261.7]	127	38 [ 25.8, 54.9]
6A	434	19 [15.5, 24.3]	457	2766 [2333.3, 3277.8]	127	497 [322.5, 765.3]
6B	416	30 [23.5, 39.6]	447	1948 [1614.0, 2351.7]	126	449 [289.0, 697.1]
7F	447	7 [ 6.4, 8.8]	450	1063 [ 868.6, 1302.2]	127	155 [ 97.0, 247.2]
9V	425	14 [11.5, 18.0]	442	767 [ 620.0, 949.3]	128	100 [ 60.9, 162.8]
14	436	30 [23.6, 38.0]	441	650 [ 524.9, 805.8]	128	217 [143.1, 329.2]
18C	445	24 [19.2, 29.1]	436	1576 [1321.3, 1880.9]	128	420 [286.2, 617.6]
19A	438	23 [19.7, 27.8]	410	709 [ 618.9, 811.2]	125	213 [159.1, 285.4]
19F	439	20 [16.4, 24.6]	433	711 [ 595.9, 848.9]	122	127 [ 84.1, 192.6]
23F	446	9 [ 7.9, 10.8]	449	354 [ 283.8, 440.7]	122	75 [ 49.0, 116.3]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 本剤/本剤群（表 3-1）のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

機構は、海外での状況であるものの、本剤を接種後3～4年を経過した後にも免疫原性は維持されていることから、本剤接種後の一定の期間において、有効性は期待できると考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 臨床試験における安全性成績について

##### ① 国内臨床試験における有害事象及び副反応

申請者は、本剤の評価資料とされた国内臨床試験の安全性成績について、以下の旨の説明をしている。

1088試験において、23vPS接種後と比較し、本剤接種後の局所反応（発赤、腫脹、疼痛）の発現割合が高かった（表3-5）。また、23vPS接種後には認められなかった注射部位紅斑が本剤接種後には0.5%（2/382例）に認められた（表3-7）。23vPS接種後と比較し、本剤接種後に局所反応の発現割合が高かった原因としては、本剤には23vPSには含まれないアジュバントが含まれており、アジュバントによる免疫応答の増強に伴い炎症反応が発現しやすくなったことが考えられる。

本剤群で認められた発赤及び腫脹の重症度はほとんどが軽度及び中等度であり、疼痛の重症度はほとんどが軽度であった（表3-10）。また、本剤群の発赤、腫脹及び疼痛の平均持続期間は、23vPS群より長かったものの、5日以内であった。

表3-10 治験薬接種後14日間に発現した発赤、腫脹、疼痛（1088試験、安全性集団）

		本剤群		23vPS群	
		n/N (%)	平均持続期間 (標準偏差)	n/N (%)	平均持続期間 (標準偏差)
発赤 <sup>a)</sup>	すべて	102/355 (28.7)	4.3日間 (4.7日間)	38/363 (10.5)	1.9日間 (1.3日間)
	軽度	78/352 (22.2)		28/362 ( 7.7)	
	中等度	61/353 (17.3)		14/360 ( 3.9)	
	高度	12/349 ( 3.4)		1/359 ( 0.3)	
腫脹 <sup>a)</sup>	すべて	76/353 (21.5)	2.7日間 (2.6日間)	24/360 ( 6.7)	1.9日間 (1.2日間)
	軽度	58/351 (16.5)		18/360 ( 5.0)	
	中等度	34/351 ( 9.7)		9/359 ( 2.5)	
	高度	5/349 ( 1.4)		1/359 ( 0.3)	
疼痛 <sup>b)</sup>	すべて	165/362 (45.6)	2.8日間 (3.2日間)	141/368 (38.3)	2.3日間 (2.3日間)
	軽度	164/362 (45.3)		138/368 (37.5)	
	中等度	10/349 ( 2.9)		20/361 ( 5.5)	
	高度	0/348 ( 0)		5/359 ( 1.4)	

N：局所反応が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全体的な日数で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、  
n：発現例数

a) 軽度：2.5～5.0cm、中等度：5.1～10.0cm、高度：>10.0cm

b) 軽度：微候又は症状がみられるが、薬に耐えることができる、中等度：日常活動を妨げるほどの不快感がある、高度：日常活動を行えない程度に、動くことができない

全身反応については、23vPS接種後と比較し、本剤接種後の悪寒及び発疹の発現割合が2倍以上高かった（表3-5）。しかし、悪寒及び発疹の平均持続期間は、本剤群（1.3日間（標準偏差：0.7日間）及び2.5日間（標準偏差：2.3日間））の方が23vPS群（2.3日間（標準偏差：2.5日間）及び2.8日間（標準偏差：2.8日間））より短く、悪寒及び発疹による重篤な

有害事象及び治験中止例も認められなかった。

発熱の重症度別の発現割合は、本剤群及び 23vPS 群で同様の傾向を示した (表 3-11)。なお、23vPS 群で 39℃以上 40℃以下の発熱が 2 例、本剤群で 40℃を超える発熱が 3 例とされたが、各症例の健康状態の詳細情報について確認した結果、5 例全例について、37.5℃以上の発熱がなかったことが確認されている。

表 3-11 治験薬接種後 14 日間に発現した発熱 (1088 試験、安全性集団)

発熱	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
37.5℃以上	12/348 ( 3.4)	13/359 ( 3.6)
37.5℃以上 38.5℃未満	9/348 ( 2.6)	10/359 ( 2.8)
38.5℃以上 39℃未満	1/348 ( 0.3)	1/359 ( 0.3)
39℃以上 40℃以下	0/348 ( 0 )	2/359 ( 0.6)
40℃を超える	3/348 ( 0.9)	0/359 ( 0 )

N: 発熱が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n: 発現例数

機構は、1088 試験において、健康状態の詳細情報から 37.5℃以上の発熱がなかったことが確認された 5 例について、臨床試験成績としては、39℃以上 40℃以下又は 40℃を超える発熱としてデータが固定された経緯について説明するよう求め、申請者は、以下の旨の回答をした。

1088 試験における局所反応及び全身反応 (表 3-5) については、本申請において本剤の安全性評価に用いた海外臨床試験と同様に、被験者による主観的な自己評価結果に基づく評価を行う計画とされた。したがって、被験者により入力されたオンライン上の電子日誌のデータはいかなる理由があっても変更せず、そのまま臨床試験成績として固定する計画とされた。一方、被験者の安全性確保の観点から、予め計画された手順 (1088 試験においては、39℃以上若しくは 34℃以下の体温、又は高度の発赤、腫脹若しくは腕の動きの制限が電子日誌に入力された場合) に従い、速やかに被験者の健康状態に関する詳細情報を入手することとされた。当該安全性情報の確認手順の中で、1088 試験の 5 例については、37.5℃以上の発熱があったことが否定され、当該発熱の情報は被験者の誤入力であることが判明したが、臨床試験計画に従い臨床試験成績の修正は行わなかった。

機構は、高齢者を対象とした本剤の臨床試験において、被験者による電子日誌の誤入力を最小限にする方策を適切に行うべきであったと考える。

機構は、現在、1088 試験の規定外の来院について、転帰等の情報を説明するよう申請者に求めており、審査報告 (2) において記載する。

## ② 重篤な有害事象・副反応

申請者は、国内及び海外臨床試験の安全性成績について、以下の旨の説明をしている。

本剤接種（単回接種）後 1 か月以内の期間に、国内臨床試験では、1088 試験において 1 例（臍癌）、参考資料とされた国内 6115A1-3004 において 2 例（うっ血性心不全、くも膜下出血各 1 例）が重篤な有害事象とされたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。国内臨床試験の重篤な有害事象の発現割合は 0.3%（1/382 例、1088 試験）及び 0.7%（50～64 歳：1/134 例、65 歳以上：1/136 例、6115A1-3004）であった。評価資料とされた海外臨床試験である 6115A1-004（コホート 1）、6115A1-3010、6115A1-3008、6115A1-3000 及び 6115A1-3005 において、本剤接種（単回）後 1 か月以内の重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 0.2%（1/417 例）、0.4%（2/478 例）、0.9%（5/558 例）、1.0%（10/1049 例）及び 0.6%（3/463 例）であり、国内臨床試験における発現割合と大きく異ならなかった。

上記の国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 5 試験の計 7 試験、並びに 6115A1-004（延長）において、本剤を接種された 4,821 例のうち、2 例に重篤な副反応が報告された（表 3-12）。

表 3-12 本剤接種後の重篤な副反応

事象名	試験名	副反応発現までの日数	重症度
ギラン・バレー症候群	6115A1-3000	本剤接種から 123 日	中等度
特発性血小板減少性紫斑病	6115A1-3005	本剤接種から 133 日	高度

ギラン・バレー症候群の 1 例について、本剤接種以外に可能性のある原因として、インフルエンザワクチン接種（本剤接種 29 日後に接種）及び感染症が指摘されている。当該事象については、治験責任医師からの追加情報により回復したことが確認された。また、特発性血小板減少性紫斑病の 1 例は、薬物治療の結果、約 3 か月後に回復した。

## 2) 海外における製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外の製造販売後の安全性情報について、以下の旨の説明をしている。

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）第 8 版の報告期間（2013 年 1 月 10 日～2013 年 7 月 9 日）に約 4,800 万ドーズが供給され、報告された有害事象は乳幼児を含めて 1,590 例 3,413 件であった。高齢者（65 歳以上）で報告の多かった有害事象は、ワクチン接種部位紅斑 22 件、ワクチン接種部位疼痛 20 件、ワクチン接種部位腫脹 17 件、発熱 12 件であり、海外製造販売後の情報から新たに特筆すべき事象は認められなかった。

なお、海外臨床試験において重篤な副反応とされたギラン・バレー症候群及び特発性血小板減少性紫斑病について、2009 年 7 月 10 日から 2013 年 7 月 9 日までに本剤約 2 億 7 千万ドーズが供給され、当該期間における報告は、ギラン・バレー症候群 3 例（15 か月齢、18 歳、60 歳各 1 例）並びに特発性血小板減少性紫斑病 7 例（いずれも 4 歳以下の乳幼児）及び血小板減少性紫斑病 6 例（いずれも 4 歳以下の乳幼児）であった。したがって、現時点において、いずれの事象ともに、高齢者への本剤接種に特有の事象とは考えていない。

機構は、ギラン・バレー症候群について、発症はワクチン接種 1 日～3 週間後に多いとさ

れていること、自然発症は人口 100 万人あたり 6～19 人と推定されていること（厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群、平成21年5月）を踏まえ、申請者の説明は理解可能と考える。また、特発性血小板減少性紫斑病については、7vPnC の国内販売開始から約 1 年間に 7 例が小児において報告された（2011 年 8 月 30 日付医薬品・医療機器等安全性情報 282 号）ことを踏まえ、本剤の現行の添付文書においても、副反応「血小板減少性紫斑病」として既に注意喚起が行われている。以上を踏まえ、ギラン・バレー症候群及び特発性血小板減少性紫斑病について、現時点で追加の措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、1) 及び 2) の安全性に関する検討結果を踏まえ、本剤の忍容性について、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後の情報から、日本人高齢者における本剤の忍容性は認められるものとする。ただし、1088 試験における規定外の来院についての情報を考慮した上で、本剤の安全性上必要な措置について最終的に考察する。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、1088 試験において、12 共通血清型に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する非劣性は示されている（「(2) 有効性について 2) 本剤の有効性について」の項参照）ものの、23vPS には 12 共通血清型に加えて本剤には含まれない 11 種類の血清型が含まれていることを踏まえ、高齢者を対象として本剤を本邦に導入する臨床的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の旨の回答をした。

本邦において実施された疫学調査の結果から、18 歳以上の IPD 患者から 2010～2012 年に分離された血清型のうち、23vPS に含まれる血清型は 79.2%、本剤に含まれる血清型は 66.4% であったことが報告されている（「(1) 臨床データパッケージ」の項参照）。また、肺炎についても、2003 年～2005 年の間に本邦で採取された 18 歳以上の市中肺炎患者から分離された血清型のうち、23vPS に含まれる血清型は 82.7%であったのに対して、本剤に含まれる血清型は 74.4%であった（*J Clin Microbiol*, 45: 1440-1446, 2007）。本剤では、23vPS と比較し、IPD 患者及び市中肺炎患者から分離される血清型をカバーする率は低下するものの、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）の分離される頻度、IPD の死亡率等を考慮すると、いずれも本剤に含まれる血清型 3、6A、6B、14、19F 及び 23F が成人 IPD の疾病負担において重要な血清型である（*日本化学療法学会雑誌*, 59: 561-572, 2011、*Epidemiol Infect*, 138: 61-68, 2010、*日本化学療法学会雑誌*, 51: 551-560, 2003）と考えられ、そのうち血清型 6A は 23vPS には含まれず、本剤のみに含まれている。

加えて、遊離型の肺炎球菌莢膜多糖体（以下、遊離多糖体）を有効成分とする 23vPS と肺炎球菌莢膜多糖体にキャリアタンパク質として無毒性変異ジフテリア毒素を結合した結合

体（以下、結合多糖体）を有効成分とする本剤では、免疫学的作用機序が異なると考えている。一般に、23vPSに含まれる遊離多糖体抗原はT細胞非依存型抗原であるのに対して、本剤に含まれる結合多糖体抗原はT細胞依存型の免疫応答を誘導し、抗原特異的な免疫記憶の確立に必要なメモリーB細胞を誘導すると考えられる（*Vaccines 6th ed*, 14-32, 2012、*J Infect Dis*, 205:1408-1416, 2012）。

本剤及び23vPSを用いて逐次接種における免疫応答を検討した海外臨床試験成績から、本剤接種後には、23vPS接種後より効果的な免疫記憶の誘導がなされ则认为している。23vPS未接種の60～64歳を対象とした6115A1-3010において、本剤接種1年後に本剤を接種した被験者（本剤/本剤群）と23vPS接種1年後に本剤を接種した被験者（23vPS/本剤群）のOPA GMTを比較したところ、血清型14を除き、本剤/本剤群の値が高かった（表3-13）。試験組入れの5年以上前に23vPS接種を1回受けた70歳以上を対象に本剤/本剤群と23vPS/本剤群を比較した6115A1-3005においても同様の傾向が認められ、13血清型全てについて、本剤/本剤群のOPA GMTは23vPS/本剤群のOPA GMTの1.2～3.6倍であった。

表3-13 治験薬2回目接種1か月後の13血清型に対する  
OPA GMT（6115A1-3010、評価可能免疫原性集団）

血清型	本剤/本剤群		23vPS/本剤群		比 [95%信頼区間]
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	
1	129	139 [110.0, 176.1]	196	77 [60.7, 98.1]	1.8 [1.27, 2.56]
3	121	89 [75.6, 104.9]	190	50 [40.9, 61.7]	1.8 [1.33, 2.36]
4	128	1212 [934.0, 1572.7]	192	935 [739.9, 1182.4]	1.3 [0.91, 1.85]
5	121	96 [68.7, 134.9]	180	85 [64.2, 112.0]	1.1 [0.73, 1.76]
6A	131	2354 [1813.8, 3056.3]	186	1133 [875.9, 1465.1]	2.1 [1.43, 3.03]
6B	124	1879 [1445.7, 2443.5]	191	710 [529.1, 953.2]	2.6 [1.74, 4.03]
7F	130	335 [224.8, 499.7]	189	126 [85.6, 184.6]	2.7 [1.51, 4.70]
9V	124	356 [231.7, 546.6]	187	114 [76.5, 169.3]	3.1 [1.72, 5.69]
14	127	389 [270.8, 558.8]	193	435 [323.0, 585.7]	0.9 [0.56, 1.43]
18C	127	1015 [760.0, 1354.3]	192	564 [418.2, 761.7]	1.8 [1.16, 2.78]
19A	121	410 [334.3, 502.8]	184	289 [235.7, 353.9]	1.4 [1.05, 1.91]
19F	125	501 [385.3, 652.0]	187	286 [217.3, 376.7]	1.8 [1.18, 2.61]
23F	131	472 [336.5, 662.5]	192	124 [88.2, 173.0]	3.8 [2.33, 6.25]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数  
接種スケジュール：1年間隔で2回（接種群名の／の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）

23vPS未接種の60～64歳を対象とした6115A1-004において、本剤又は23vPSを接種した3～4年後に、6115A1-004（延長）において23vPSを接種した場合、本剤/23vPS群のOPA GMTは23vPS/23vPS群のOPA GMTの1.9～6.8倍であった（表3-14）。

表 3-14 治験薬 2 回目接種 1 か月後の 13 血清型に対する  
OPA GMT (6115A1-004 (延長)、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/23vPS 群		23vPS/23vPS 群		比 [95%信頼区間]
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	
1	105	398 [306.2, 516.3]	186	95 [74.8, 121.1]	4.2 [2.87, 6.08]
3	107	164 [129.0, 207.5]	181	53 [42.8, 64.4]	3.1 [2.26, 4.30]
4	107	1875 [1488.8, 2360.7]	174	733 [555.1, 968.2]	2.6 [1.72, 3.80]
5	106	476 [356.2, 636.1]	180	74 [54.2, 100.3]	6.5 [4.09, 10.19]
6A	104	832 [550.9, 1256.4]	176	123 [82.9, 182.1]	6.8 [3.72, 12.33]
6B	104	2670 [2012.9, 3540.6]	181	916 [670.0, 1252.4]	2.9 [1.83, 4.63]
7F	105	1895 [1471.0, 2441.1]	182	497 [361.8, 682.0]	3.8 [2.41, 6.03]
9V	107	1089 [699.2, 1695.0]	177	187 [125.0, 280.3]	5.8 [3.13, 10.82]
14	105	1268 [951.8, 1690.0]	180	661 [515.6, 848.6]	1.9 [1.30, 2.84]
18C	103	2489 [1941.1, 3192.7]	180	802 [597.5, 1076.8]	3.1 [2.02, 4.78]
19A	106	966 [763.2, 1223.6]	184	364 [290.0, 458.0]	2.7 [1.87, 3.76]
19F	99	1653 [1302.2, 2099.5]	176	374 [286.1, 488.2]	4.4 [2.97, 6.58]
23F	105	299 [203.9, 437.5]	181	54 [38.4, 77.0]	5.5 [3.20, 9.41]

N: 解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数  
接種スケジュール: 3~4 年間隔で 2 回 (接種群名の / の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する)

以上の結果は、本剤を接種することにより抗原特異的な免疫記憶が確立され、本剤接種の少なくとも 3~4 年以内に本剤に含まれる抗原に感作された場合には効果的な免疫応答が誘導できることを示唆していると考える。

以上から、成人 IPD の疾病負担において重要とされる血清型を全て含み、結合多糖体を有効成分とすることで、23vPS 接種後より効果的な免疫記憶の誘導が可能な本剤の本邦への導入は、高齢者における PD 全般の疾病負担を軽減する意義があると考える。

機構は、以下のように考える。

肺炎球菌に対する高齢者適応を有するワクチンとして、IPD 患者及び市中肺炎患者から分離される血清型をカバーする率が相対的に高い 23vPS がすでに本邦に導入されている。本剤の特徴として、結合多糖体を有効成分とすることで、23vPS とは免疫学的作用機序が異なるとする申請者の説明は理解できることから、23vPS がすでに導入されている本邦においても、本剤は肺炎球菌に対する高齢者適応を有するワクチンの選択肢の一つになり得ると考える。

「(2) 有効性について」の項で述べたとおり、12 共通血清型の免疫原性について、「肺炎球菌による感染症の予防」を効能・効果とする 23vPS に対して、本剤の非劣性が示された。したがって、12 共通血清型について、本剤の効能・効果を「肺炎球菌による感染症の予防」とすることは妥当と考える。また、23vPS に含まれない血清型 6A については、23vPS との免疫原性の比較から、本剤と 23vPS の PD 予防効果を比較することは困難であるものの、本剤接種後に PD の発症予防に重要とされるオプソニン化食作用を誘導することが期待されることから、本剤の効能・効果に含めることは差し支えないと判断した。

以上から、本剤の高齢者における効能・効果は、23vPS の効能・効果を踏まえ、「肺炎球菌 (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) による感染症の

予防」とすることが適切であると判断した。

### (5) 用法・用量について

機構は、海外における本剤の接種経路は筋肉内接種であり、1088 試験は筋肉内接種で実施されたことから、高齢者における本剤の接種経路を筋肉内接種とすることは妥当と考える。

以上を踏まえ、本剤の高齢者における用法・用量は、「1 回 0.5mL を筋肉内に注射する。」とすることが適切であると判断した。

### (6) 3 価不活化インフルエンザワクチン (TIV : Trivalent Inactivated influenza Vaccine) との同時接種について

申請者は、本剤と TIV の同時接種について、以下の旨を説明している。

23vPS 未接種の 65 歳以上を対象とした 6115A1-3008 において、本剤と TIV を同時接種した後 (同時接種群) の OPA GMT と TIV 接種 1 か月後に本剤を接種した後 (単独接種群) の OPA GMT が事後的に評価された。その結果、血清型 5 を除いた 12 血清型で、同時接種群の OPA GMT の値は単独接種群の値より低かった (表 3-15)。一方、同時接種群と単独接種群で、TIV 接種後のインフルエンザ A/H1N1、A/H3N2 及び B 抗原に対する赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価が検討された。接種前から HI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合及びその 95%信頼区間は、同時接種群の A/H1N1 で 80.3% [76.7, 83.5]、A/H3N2 で 58.0% [53.7, 62.2]、B で 52.2% [47.9, 56.4] であり、単独接種群の A/H1N1 の 78.6% [74.9, 81.9]、A/H3N2 の 62.6% [58.4, 66.6]、B の 54.0% [49.7, 58.3] と大きく異ならなかった。

表 3-15 本剤接種 1 か月後の OPA GMT (6115A1-3008、評価可能免疫原性集団<sup>a)</sup>)

血清型	同時接種群 <sup>b)</sup>		単独接種群 <sup>c)</sup>		比 [95%信頼区間]
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	
1	256	88 [ 71.1, 108.3]	255	95 [ 76.8, 117.9]	0.9 [0.68, 1.24]
3	235	46 [ 37.9, 56.1]	237	51 [ 41.7, 61.7]	0.9 [0.69, 1.20]
4	247	997 [ 766.3, 1296.0]	245	1486 [1174.7, 1879.8]	0.7 [0.47, 0.95]
5	245	124 [ 97.3, 158.8]	234	112 [ 85.1, 146.3]	1.1 [0.77, 1.60]
6A	250	1220 [ 950.6, 1566.7]	252	1597 [1256.4, 2030.3]	0.8 [0.54, 1.08]
6B	259	1564 [1239.4, 1973.9]	248	2017 [1564.8, 2599.9]	0.8 [0.55, 1.09]
7F	246	607 [ 444.2, 828.8]	248	835 [ 619.9, 1123.9]	0.7 [0.47, 1.12]
9V	247	477 [ 348.5, 652.7]	242	723 [ 528.1, 988.9]	0.7 [0.42, 1.03]
14	247	975 [ 781.6, 1215.5]	236	1088 [ 858.4, 1379.1]	0.9 [0.65, 1.24]
18C	250	1158 [ 909.5, 1475.1]	244	1415 [1122.0, 1785.8]	0.8 [0.59, 1.14]
19A	251	445 [ 365.1, 542.1]	247	539 [ 427.8, 679.7]	0.8 [0.61, 1.12]
19F	247	378 [ 295.8, 483.8]	242	467 [ 360.7, 605.1]	0.8 [0.57, 1.16]
23F	252	245 [ 180.2, 332.4]	242	295 [ 217.9, 400.8]	0.8 [0.54, 1.27]

N : 解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

- a) 十分な容量の血清検体を有していた被験者について、OPA 抗体価が事後的に測定された
- b) 本剤と TIV を同時接種 1 か月後にプラセボが接種され、本剤と TIV 同時接種後の OPA GMT が測定された
- c) プラセボと TIV を同時接種 1 か月後に本剤が接種され、本剤接種後の OPA GMT が測定された

本剤と TIV を異なる腕に同時接種した後（同時接種群）の本剤を接種した腕における局所反応の発現割合は、本剤単独接種後（単独接種群）の局所反応の発現割合と大きく異ならなかった（表 3-16）。本剤と TIV 同時接種後（同時接種群）の全身反応の発現割合は、本剤単独接種後（単独接種群）の全身反応の発現割合より高かったが、疲労、頭痛、悪寒等、ワクチン接種後によく認められる全身反応の発現割合が高いことが原因として考えられた。局所反応及び全身反応を除いたその他の有害事象の発現において、本剤と TIV 同時接種後（同時接種群）と本剤単独接種後（単独接種群）に大きな違いはなかった。また、いずれの群においても、重篤な副反応及び治験薬接種に関連する治験中止例は認められなかった。

**表 3-16 治験薬接種後 14 日間に発現した局所及び全身反応（6115A1-3008、安全性集団）**

	同時接種群 <sup>b)</sup>		単独接種群 <sup>c)</sup>	
	本剤+TIV 同時接種後	プラセボ接種後	プラセボ+TIV 同時接種後	本剤接種後
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所反応 <sup>a)</sup>	229/488 (46.9)	59/414 (14.3)	72/454 (15.9)	219/470 (46.6)
全身反応	307/510 (60.2)	194/462 (42.0)	256/505 (50.7)	237/488 (48.6)

N：局所又は全身反応が、少なくとも1日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される、

n：発現例数

a) 本剤又はプラセボを接種した腕に発現した局所反応が収集された

b) 本剤と TIV を同時接種 1 か月後にプラセボが接種された

c) プラセボと TIV を同時接種 1 か月後に本剤が接種された

以上から、本剤と TIV を同時接種した場合にも忍容性は認められると考えるものの、OPA GMT が本剤を単独接種した場合より低下する結果を踏まえ、本剤の免疫原性の観点からは、本剤と TIV は別々に接種することが望ましいと考える。一方、高齢者のインフルエンザウイルス感染症においては、肺炎球菌性肺炎の合併は、生命予後に影響を与える重要な因子であることから、本剤を TIV と同時接種し、ワクチンの接種もれを防ぐことでワクチン被接種者のリスク低減につながる可能性もあると考える。したがって、被接種者の状況等を考慮し、医師が必要と認めた場合には、本剤と TIV の同時接種は可能と考える。

機構は、海外臨床試験の結果ではあるものの、6115A1-3008 において、本剤と TIV を同時接種した際の本剤及び TIV の免疫原性結果については、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者より、以下の製造販売後調査計画案が提出されている。

国内臨床試験（1088試験、6115A1-3004）で安全性情報が評価された518例（1088試験：382例、6115A1-3004：136例）と同程度の規模で安全性を評価するため、高齢者（65歳以上の成人）600例を調査予定例数として使用成績調査を実施する。当該調査において、臨床試験で収集された局所反応、全身反応及びその他の有害事象を調査項目とすることにより、使用実態下での本剤の安全性を把握する。

機構は、製造販売後に、誤入力を防止する方策をとる等、適切な情報入手の手順に従い、本剤の医療実態下における局所反応及び全身反応の発現割合を収集し、1088試験で認められた発現割合と大きく異なることを確認する必要があると考える。以上を踏まえ、現在申請者に調査計画を見直す必要がないか検討を求めており、検討結果等を含めた調査計画について、審査報告（2）に記載する。

### 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機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

機構は、本剤について、「Ⅱ. 3. 臨床に関する資料 <審査の概略> (2) 有効性について」及び「同 (3) 安全性について」の項で述べたとおり、高齢者における本剤の効能・効果に対する有効性は期待され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	プレベナー13 水性懸濁注
[一 般 名]	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 12 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1. 「Ⅲ. 2. GCP 実地調査に対する機構の判断」に係る症例除外について

審査報告 (1) の確定後に、国内第Ⅲ相臨床試験（B1851088、以下、1088 試験）に組み入れられた 764 例（本剤群 382 例、23vPS 群 382 例）のうち、100 例（本剤群 49 例、23vPS 群 51 例）のデータについては、申請者により自主的に解析対象から除外された（「Ⅲ. 2. GCP 実地調査に対する機構の判断」の項参照）。当該除外に伴う試験成績の修正後の 1088 試験の概略及び関連する審査の概略の記載は別紙のとおりである。

機構は、100 例除外後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した上で、専門協議では、100 例除外後の免疫原性及び安全性成績をもとに議論を行った。

#### 2. 有効性及び効能・効果について

提出された臨床試験成績を踏まえ、本剤の有効性は期待でき、本剤は肺炎球菌に対する高齢者適応を有するワクチンの選択肢の一つになり得るとする機構の判断は、専門委員から支持された。また、本剤の効能・効果を「肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防」とすることが適切との機構の判断も、専門委員から支持された。

#### 3. 安全性について

提出された全ての臨床試験成績を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、

専門委員から支持された。

また、専門委員から、国内外の臨床試験において、電子日誌の誤入力が発見した有害事象の情報が修正されずに安全性評価に用いられたこと（「審査報告（1）Ⅱ.3. 臨床に関する資料<審査の概略>（3）安全性について 1）臨床試験における安全性成績について①国内臨床試験における有害事象及び副反応」の項参照）について、当該情報の取扱い方法は適切ではなく、臨床試験においては、修正後の正しい情報をもとに安全性評価を行うべきであるとの意見が出された。

当該事項の指摘について、機構は申請者に伝達し、申請者は今後適切に対応する旨、回答した。

また、機構は、1088 試験において、高度の局所反応が発現した等の理由により規定外に来院した全被験者（自主的な来院を含む）の転帰を確認したところ、本剤群の当該被験者全例で回復が認められたことから、本剤の安全性は忍容可能とする結論に影響はなかった。

#### 4. 用法・用量について

##### 1) 用法・用量及び接種対象について

本剤の高齢者における用法・用量を申請時用法・用量のとおり、「1回 0.5mL を筋肉内に注射する。」と設定することが適切とする機構の判断は専門委員から支持された。

また、専門委員から、本邦では筋肉内接種に慣れていない医療関係者も多く、本剤は承認後に多数の高齢者に接種される可能性があることから、筋肉内への適切な接種方法について、添付文書及び情報提供資材での注意喚起に加えて、実地での講習会を開く等、筋肉内接種が適切に実施される方策を講じる必要があるとの意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

さらに、専門委員から、本邦における本剤の接種対象が高齢者と小児に限定されていることについて、米国の Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) では、19 歳以上の免疫機能が低下した状態にある者に対して本剤の接種が推奨されている (MMWR, 61: 816-819, 2012) ことを踏まえ、本邦においても当該対象に対する接種について、申請者は検討を行うべきとの意見が出された。

機構は、米国においても、本剤の適応は、生後 6 週齢から 17 歳以下の小児及び 50 歳以上の成人に限定されていることを踏まえ、ACIP で当該推奨がなされた経緯を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

ACIP は、以下の理由等から、当該推奨を実施するベネフィットはリスクを上回ると判断し、FDA による審査とは独立して、2012 年 6 月に当該推奨を実施することを決定した。

- ・ 侵襲性肺炎球菌感染症（以下、IPD）による多大な疾病負担が存在すること

- ・ 本剤及びプレベナー®水性懸濁皮下注（以下、7vPnC）の乳幼児への定期接種による間接的な IPD 予防効果では、当該対象に対して、IPD 発症数の十分な削減が期待できないこと（*AIDS*, 24: 2253–2262, 2010）
- ・ 7vPnC を用いた HIV 感染者を対象とした臨床試験において IPD 予防効果が示されていること（*N Engl J Med*, 362: 812-822, 2010）
- ・ 医療経済評価から、コスト削減が期待できること

なお、2014 年 4 月現在、本邦において、免疫機能が低下した状態にある者を対象とした臨床試験を実施する予定はない。

機構は、現時点においては、免疫機能が低下した状態にある者における本剤の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を添付文書等で行うことが適切と考える。本邦における当該対象に対する本剤の接種については、引き続き議論が必要と考える。

## 2) 本剤の再接種及び本剤と類薬の使い分けについて

本剤の再接種及び本剤とニューモバックス®NP（以下、23vPS）の使い分けについて、申請者は以下の旨の説明をしている。

23vPS 未接種の 60～64 歳を対象とした海外 6115A1-3010 において、本剤を 1 年間隔で再接種した場合には、ほとんどの血清型で、2 回目接種（再接種）後の各血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）抗体価の幾何平均抗体価（以下、OPA GMT）は 1 回目接種後より低かった（表 1）。

表 1 本剤接種前、1 回目接種 1 か月後及び 2 回目接種 1 か月後の 13 血清型に対する OPA GMT (6115A1-3010、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤接種前		本剤 1 回目接種後		本剤 2 回目接種後 <sup>a)</sup>	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
1	468	6 [ 5.9, 7.1]	451	207 [ 177.7, 240.9]	129	139 [ 110.0, 176.1]
3	459	6 [ 5.4, 6.5]	455	75 [ 66.0, 85.3]	121	89 [ 75.6, 104.9]
4	411	37 [28.0, 48.1]	454	2536 [2192.3, 2933.0]	128	1212 [ 934.0, 1572.7]
5	466	6 [ 5.2, 6.2]	432	215 [ 175.9, 261.7]	121	96 [ 68.7, 134.9]
6A	434	19 [15.5, 24.3]	457	2766 [2333.3, 3277.8]	131	2354 [1813.8, 3056.3]
6B	416	30 [23.5, 39.6]	447	1948 [1614.0, 2351.7]	124	1879 [1445.7, 2443.5]
7F	447	7 [ 6.4, 8.8]	450	1063 [ 868.6, 1302.2]	130	335 [ 224.8, 499.7]
9V	425	14 [11.5, 18.0]	442	767 [ 620.0, 949.3]	124	356 [ 231.7, 546.6]
14	436	30 [23.6, 38.0]	441	650 [ 524.9, 805.8]	127	389 [ 270.8, 558.8]
18C	445	24 [19.2, 29.1]	436	1576 [1321.3, 1880.9]	127	1015 [ 760.0, 1354.3]
19A	438	23 [19.7, 27.8]	410	709 [ 618.9, 811.2]	121	410 [ 334.3, 502.8]
19F	439	20 [16.4, 24.6]	433	711 [ 595.9, 848.9]	125	501 [ 385.3, 652.0]
23F	446	9 [ 7.9, 10.8]	449	354 [ 283.8, 440.7]	131	472 [ 336.5, 662.5]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 1 年間隔で 2 回接種

一方、23vPS 未接種の 60～64 歳を対象とした海外 6115A1-004（延長を含む）において、本剤を 3～4 年間隔で再接種した場合には、ほとんどの血清型で、2 回目接種（再接種）後の OPA GMT は 1 回目接種後より高かった（表 2）。

表2 本剤接種前、1回目接種1か月後及び2回目接種1ヵ月後の13血清型に対するOPA GMT (6115A1-004 及び 6115A1-004 (延長)、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤接種前		本剤1回目接種後		本剤2回目接種後 <sup>a)</sup>	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
1	411	5 [ 4.9, 5.7]	404	146 [ 124.0, 172.9]	103	334 [ 253.1, 439.9]
3	400	7 [ 6.1, 7.6]	394	93 [ 81.1, 106.6]	102	87 [ 68.2, 109.7]
4	354	15 [11.5, 19.9]	359	2062 [1693.6, 2510.5]	103	1175 [ 883.2, 1562.6]
5	405	6 [ 5.3, 6.4]	392	199 [ 164.0, 242.3]	102	276 [ 198.0, 385.5]
6A	383	14 [11.0, 17.1]	401	2593 [2146.7, 3131.1]	103	2064 [1465.7, 2907.8]
6B	354	37 [27.4, 49.6]	371	1984 [1604.0, 2453.6]	104	4184 [3309.2, 5291.1]
7F	399	7 [ 6.2, 8.6]	394	1120 [ 907.6, 1382.9]	102	1223 [ 970.9, 1540.9]
9V	356	22 [16.4, 28.3]	367	1164 [ 934.8, 1448.3]	103	770 [ 502.7, 1180.9]
14	372	28 [21.6, 36.0]	375	612 [ 489.6, 764.2]	104	1031 [ 813.7, 1306.3]
18C	393	25 [19.5, 31.5]	379	1726 [1429.7, 2082.9]	100	1918 [1459.2, 2521.1]
19A	385	21 [17.9, 25.4]	392	682 [ 596.5, 779.9]	104	789 [ 620.2, 1003.3]
19F	383	17 [13.7, 20.7]	377	517 [ 420.8, 635.3]	101	958 [ 699.6, 1312.8]
23F	382	8 [ 7.2, 9.9]	375	375 [ 297.2, 472.6]	101	867 [ 606.3, 1238.8]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 3～4年間隔で2回接種

以上の結果から、本剤の再接種の要否及び適切な再接種間隔を明確にすることは困難であるものの、適切な間隔において本剤の再接種を行うことで、OPAGMTの維持又は上昇が可能であることは示唆されたと考える。

海外6115A1-3010において、本剤1回目接種後（本剤群）のOPAGMTは、ほとんどの血清型で、本剤接種1年後に23vPSを逐次接種した場合（本剤/23vPS群）より高かった（表3）。同様に、23vPS1回目接種後（23vPS群）のOPAGMTは、ほとんどの血清型で、23vPS接種1年後に本剤を逐次接種した場合（23vPS/本剤群）より高かった。一方、逐次接種後を比較した場合には、13血清型全てについて、本剤/23vPS群のOPAGMTは23vPS/本剤群のOPAGMTより高かった。

表3 治験薬接種1か月後の13血清型に対するOPA GMT (6115A1-3010、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤群		本剤/23vPS群 <sup>a)</sup>		23vPS群		23vPS/本剤群 <sup>a)</sup>	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
1	451	207 [ 177.7, 240.9]	231	148 [ 123.7, 176.5]	227	148 [ 117.9, 185.9]	196	77 [ 60.7, 98.1]
3	455	75 [ 66.0, 85.3]	228	125 [ 108.6, 143.4]	229	80 [ 67.5, 95.7]	190	50 [ 40.9, 61.7]
4	454	2536 [2192.3, 2933.0]	232	1385 [1171.2, 1638.7]	220	1357 [1023.0, 1799.0]	192	935 [739.9, 1182.4]
5	432	215 [ 175.9, 261.7]	218	199 [ 161.4, 246.2]	224	140 [ 107.0, 183.5]	180	85 [ 64.2, 112.0]
6A	457	2766 [2333.3, 3277.8]	225	1268 [1009.8, 1591.6]	228	275 [ 194.4, 388.0]	186	1133 [875.9, 1465.1]
6B	447	1948 [1614.0, 2351.7]	231	1215 [ 965.4, 1528.3]	219	706 [ 522.1, 954.0]	191	710 [529.1, 953.2]
7F	450	1063 [ 868.6, 1302.2]	227	537 [ 422.4, 682.6]	219	331 [ 233.5, 469.1]	189	126 [ 85.6, 184.6]
9V	442	767 [ 620.0, 949.3]	229	373 [ 268.4, 517.6]	215	288 [ 198.0, 419.1]	187	114 [ 76.5, 169.3]
14	441	650 [ 524.9, 805.8]	231	622 [ 485.7, 796.4]	218	734 [ 543.6, 990.1]	193	435 [323.0, 585.7]
18C	436	1576 [1321.3, 1880.9]	226	1062 [ 863.2, 1307.6]	224	789 [ 586.2, 1062.2]	192	564 [418.2, 761.7]
19A	410	709 [ 618.9, 811.2]	216	467 [ 403.5, 541.0]	218	376 [ 302.8, 465.7]	184	289 [235.7, 353.9]
19F	433	711 [ 595.9, 848.9]	222	774 [ 642.0, 933.6]	217	509 [ 385.5, 672.9]	187	286 [217.3, 376.7]
23F	449	354 [ 283.8, 440.7]	233	198 [ 151.2, 259.4]	214	70 [ 49.9, 97.3]	192	124 [ 88.2, 173.0]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 接種スケジュール：1年間隔で2回（接種群名の／の左側の治験薬接種後、右側の治験薬を接種する）

以上から、1年間隔での本剤又は23vPSの逐次接種の必要性は不明確であるものの、本剤

及び 23vPS の両方の接種を検討する場合には、本剤を先に接種することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床データパッケージには、本剤の再接種の要否、適切な再接種間隔、及び本剤と 23vPS の使い分けの方法を検証することについて、主要な目的として実施した試験はない。申請者は、6115A1-004 (延長を含む) (表 2) において、本剤 1 回目接種後に誘導される OPA GMT の値よりも高い値が本剤の再接種によって示されたこと、及び 6115A1-3010 (表 3) において、本剤/23vPS 群の OPA GMT の値が 23vPS/本剤群の OPA GMT の値より高かったことを考察している。しかし、OPA GMT の比較をもって、肺炎球菌感染症の予防効果や臨床的な意義の差異を説明することは困難と考える。

23vPS との使い分け等の医療現場で求められるような情報について、現時点で提示された情報をもとにして明確にすることは難しく、今後、議論の必要があると考える。

専門委員から、本剤の再接種や本剤と 23vPS の逐次接種を行う上で、接種履歴の情報が重要となることから、高齢者が本剤の接種履歴を医師等に容易に説明可能となるような方策が必要との意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に伝達し、申請者は、本剤の被接種者に対して、本剤を接種したことを示すカード等の配布を検討する旨、回答した。

また、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 含有する血清型の数のみで本剤と 23vPS の優劣を判断することは適切でなく、それぞれの特徴 (長所・短所) について、今後、医療関係者及び接種対象者への適切な情報提供が必要となる。
- ・ 本邦において、2010 年に小児及び成人の IPD 患者から分離された血清型のうち、本剤に含まれる血清型は 88.8%及び 73.6%であったのに対し、7vPnC の小児への接種率が 80%に達した 2012 年には、小児 39.1%、成人 55.2%まで低下しているとの報告がある (ICAAC 2013, C2-534, [http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/C2/2013\\_C2-534.htm](http://www.icaaconline.com/php/icaac2013abstracts/data/papers/2013/C2/2013_C2-534.htm))。今後、肺炎球菌感染症患者から分離される血清型の推移・変化を観察し、当該状況も考慮した上で、本剤と 23vPS の使い分けの方法を考察する必要がある。

## 5. 医薬品リスク管理計画 (案)

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. 臨床に関する資料<審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の使用成績調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 有害事象の発現割合を適切に収集するため、誤記入・誤入力を除外可能なデータの収集方法を検討する。
- ・ 既に調査項目として設定されている「本剤接種以前の肺炎球菌ワクチン接種歴」及び「同時接種ワクチン」に加えて、本剤接種以前及び以後に接種された季節性インフルエンザワクチン等の他のワクチンの接種状況についても収集する。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に指示し、申請者は以下の旨を回答した。

本使用成績調査において、本剤接種日から 14 日間の観察結果を記録する被接種者用の日誌を導入し、臨床試験に準じる方法で有害事象の情報を収集する。また、極力誤りがないデータを収集するために、調査担当医師が日誌の記載内容を問診する、調査対象は自ら日誌を記載できる者又は介護者とする等の方策を講じる。調査項目については、機構の指摘どおり、本剤接種以前及び以後の他のワクチンの接種状況も追加する。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 4 に示す安全性検討事項を設定すること、表 5 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 4 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショック、アナフィラキシー<sup>a)</sup></li> <li>・ 注射部位局所反応</li> <li>・ 過敏症<sup>a)</sup></li> <li>・ 痙攣</li> <li>・ 無呼吸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤<sup>a)</sup></li> <li>・ 接種対象及び接種経路選択に関する過誤<sup>a)</sup></li> <li>・ 血小板減少性紫斑病</li> <li>・ 突然死</li> <li>・ 喘鳴</li> <li>・ 不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫抑制状態にある者における安全性<sup>a)</sup></li> <li>・ 他のワクチンとの同時接種時の安全性<sup>a)</sup></li> <li>・ 妊娠 37 週未満で出生した早産児への接種における安全性</li> <li>・ 本剤を複数回接種した高齢者における安全性<sup>a)</sup></li> <li>・ 多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種歴を有する高齢者に本剤を接種した際の安全性<sup>a)</sup></li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本追加適応に係る事項

表 5 本追加適応に係る医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ ニューモバックス<sup>®</sup>NP との接種過誤防止の活動</li> <li>・ 接種対象及び接種経路選択に関する過誤防止の活動</li> </ul>

表6 本追加適応に係る使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤を接種した 65 歳以上の高齢者において、製造販売後の使用実態及び有害事象の発現状況を把握する。
調査方法	連続調査方式
対象者	65 歳以上の高齢者
観察期間	本剤接種後 28 日目まで
予定例数	600 例
主な調査項目	<p>&lt;使用実態の把握&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 被接種者背景（性別、年齢、病歴等）</li> <li>• 本剤接種以前の肺炎球菌ワクチン及びその他のワクチン接種歴</li> <li>• 本剤接種後の他のワクチン接種状況</li> <li>• 本剤の接種記録（接種量、接種部位、接種経路、ロット番号）</li> <li>• 同時接種ワクチン（同時接種ワクチン名、接種部位）</li> </ul> <p>&lt;有害事象の発現状況の把握&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 局所反応</li> <li>• 全身反応</li> <li>• その他の有害事象</li> </ul>

### 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機構の判断

#### 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査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 実地調査を実施した。その結果、一実施医療機関において、①主要な選択基準である年齢（65 歳以上）について、確認が適切に行われたとは言い難い状況、②治験薬接種及び電子日誌入力トレーニング実施前にも関わらず、実施したものとして被験者用の電子日誌設定が完了されていた事例、③同意取得前に電子日誌への被験者情報の登録を行っていた事例、④同意取得に関し、適切な説明及び十分な質疑応答に基づく同意が得られていたことが確認できない事例、⑤原資料に記載された治験薬接種時刻が接種 3 日後に修正されていたが、当該修正の根拠となる記録が確認できない事例、⑥被験者来院時の診察内容が記録されていた自費診療録について、被験者氏名等を記載した表紙（1 号用紙）が初回来院日より後（最大約 2 か月後）に作成されており、個人を適切に特定できる記録として初回来院時に作成されたことが確認できなかった事例等が認められた。

以上のことから、機構は申請者に対し見解及び対応について説明を求めた。申請者は、治験の信頼性について自主点検を実施し、その結果も踏まえ、当該実施医療機関で取得された治験データの信頼性を担保できないと判断し、当該実施医療機関における全症例について自主的に除外すると説明した。

機構は、全体としては治験が GCP に従って行われたものの、以上を踏まえ、上述の実施医療機関で組み入れられた全症例のデータが除外された後の承認申請資料に基づいて審査

を行うことが適切であると判断した。

#### IV. 審査報告 (1) の訂正事項

「II. 1. 「III. 2. GCP 実地調査に対する機構の判断」に係る症例除外について」の項に記載した訂正の他に、審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	表 3-15 (脚注)	a) 十分な容量の血清検体を有していた被験者について、OPA 抗体価が事後的に測定された	a) 十分な容量の血清検体を有していた被験者について、OPA 抗体価が事後的に測定され、 <u>そのうち、評価可能免疫原性集団の定義に合致する被験者が選択された</u>

#### V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 33 年 6 月 17 日まで）である。

[効能・効果]

##### 1. 高齢者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防

##### 2. 小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防

[用法・用量]

##### 1. 高齢者

1 回 0.5mL を筋肉内に注射する。

##### 2. 小児

初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：通常、1 回 0.5mL を 1 回、皮下に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

(下線部追加)

(別紙)

審査報告 (1) 「Ⅱ. 3. 臨床に関する資料」における国内第Ⅲ相臨床試験 (B1851088、添付資料 5.3.5.1-1) に係る資料の概略及び審査の概略の修正 (下線部は、症例除外に伴う訂正箇所)

<提出された資料の概略>

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-1 : B1851088 試験、実施期間 2012 年 6 月～2012 年 10 月)

23vPS 未接種の 65 歳以上の健康成人 (目標被験者数 : 本剤群 367 例、23vPS 群 367 例、合計 734 例) を対象に、以下の 2 点を評価することを目的として、多施設共同無作為化 modified 二重盲検並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

- 本剤及び 23vPS のいずれにも含まれる 12 共通血清型 (1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F) に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する非劣性
- 本剤のみに含まれる血清型 6A に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する優越性

用法・用量は、本剤又は 23vPS 0.5mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。また、本試験での盲検化について、治験薬の調製者及び接種者は非盲検とされ、一方、治験実施医療機関の一部のスタッフ (治験責任 (分担) 医師、治験コーディネータ、採血・検体処理担当者)、治験依頼者側の一部のスタッフ (モニタリング担当者、安全性データレビュー担当者、統計解析担当者、データマネジメント担当者、文書管理担当者、免疫原性測定機関のスタッフ) 及び被験者は盲検とされた。

本試験には 764 例 (本剤群 382 例、23vPS 群 382 例) が組み入れられ、信頼性の担保ができないとの申請者の判断により除外された 100 例を除く 664 例 (本剤群 333 例、23vPS 群 331 例) が安全性集団とされた。本試験の盲検性維持の手順を確認するための期間 (以下、パイロット期間) において、本来盲検下におかれるべきスタッフが割付け情報を知り得る可能性が生じたため、664 例のうち、パイロット期間に治験薬が接種された 18 例 (本剤群 10 例、23vPS 群 8 例) は、盲検性維持に影響を与える可能性がある試験手順に関する逸脱とされた。当該 18 例を除く 646 例 (本剤群 323 例、23vPS 群 323 例) が評価可能免疫原性集団とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、治験薬接種前及び接種 1 か月後に、13 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F) に対する各血清型特異的オプソニン化貪食活性 (以下、OPA) 抗体価が測定された。

主要評価項目は、治験薬接種後における 12 共通血清型に対する各血清型特異的 OPA 抗体価の幾何平均抗体価 (以下、OPA GMT) 、及び血清型 6A に対する OPA 抗体価が接種前に比べて 4 倍以上上昇した被験者の割合 (以下、OPA 4 倍上昇率) とされた。

12 共通血清型全てについて、本剤群と 23vPS 群の OPA GMT の比の 95%信頼区間の下限

値は、事前に規定された非劣性限界値である 0.5 を上回っており、本剤群の 23vPS 群に対する非劣性が示された（表 3-3）。

表 3-3 治験薬接種後における 12 共通血清型に対する OPA GMT（評価可能免疫原性集団）

血清型	本剤群		23vPS 群		比 [95%信頼区間]
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	
1	323	101 [ 81.3, 124.3]	322	76 [ 61.5, 95.1]	1.3 [0.97, 1.78]
3	322	43 [ 37.0, 51.0]	323	62 [ 53.1, 71.8]	0.7 [0.56, 0.88]
4	318	959 [ 792.5, 1160.7]	318	408 [ 323.7, 514.4]	2.4 [1.74, 3.17]
5	308	342 [ 274.5, 426.6]	317	114 [ 93.5, 138.7]	3.0 [2.24, 4.04]
6B	318	1935 [1614.8, 2319.7]	315	1356 [1137.0, 1616.3]	1.4 [1.11, 1.84]
7F	322	1935 [1670.4, 2242.1]	321	1374 [1161.0, 1625.0]	1.4 [1.13, 1.76]
9V	322	790 [ 611.1, 1020.1]	314	380 [ 285.9, 504.6]	2.1 [1.42, 3.04]
14	320	983 [ 818.5, 1179.7]	315	1016 [ 850.4, 1214.7]	1.0 [0.75, 1.25]
18C	323	1937 [1589.3, 2360.1]	318	881 [ 691.8, 1122.2]	2.2 [1.61, 3.00]
19A	322	909 [ 767.2, 1075.9]	318	411 [ 340.1, 496.9]	2.2 [1.72, 2.85]
19F	310	698 [ 539.0, 905.1]	316	356 [ 276.7, 458.2]	2.0 [1.37, 2.81]
23F	323	424 [ 333.0, 540.9]	321	177 [ 139.0, 226.5]	2.4 [1.70, 3.37]

N：解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

また血清型 6A について、本剤群と 23vPS 群の OPA 4 倍上昇率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回っており、本剤群の 23vPS 群に対する優越性が示された（表 3-4）。

表 3-4 血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率（評価可能免疫原性集団）

血清型	本剤群			23vPS 群			差 [95%信頼区間]
	N	n	% [95%信頼区間]	N	n	% [95%信頼区間]	
6A	280	204	72.9 [67.2, 78.0]	277	127	45.8 [39.9, 51.9]	27.0 [19.0, 34.8]

N：解析対象例数のうち、治験薬接種前後の測定結果が得られた例数

n：OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した例数

安全性について、治験薬接種 14 日後までに発現した局所反応（発赤、腫脹、疼痛、腕の動きの制限）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、発疹、嘔吐、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛、全身性関節痛の悪化）は、副反応として収集された（表 3-5）。また、発熱又は疼痛治療のための薬剤が使用された（表 3-6）。

表 3-5 治験薬接種後 14 日間に発現した局所及び全身反応（安全性集団）

	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	179/321 (55.8)	144/320 (45.0)
発赤	86/312 (27.6)	33/314 (10.5)
腫脹	65/310 (21.0)	20/312 (6.4)
疼痛	141/317 (44.5)	120/319 (37.6)
腕の動きの制限	48/312 (15.4)	55/314 (17.5)
全身反応	119/314 (37.9)	110/317 (34.7)
発熱 <sup>a)</sup>	8/306 (2.6)	9/312 (2.9)
疲労	50/309 (16.2)	50/314 (15.9)
頭痛	28/308 (9.1)	36/314 (11.5)
悪寒	6/306 (2.0)	4/312 (1.3)
発疹	26/308 (8.4)	10/312 (3.2)
嘔吐	3/306 (1.0)	1/312 (0.3)
食欲減退	10/306 (3.3)	15/313 (4.8)
新規の全身性筋肉痛	58/311 (18.6)	55/313 (17.6)
全身性筋肉痛の悪化	14/308 (4.5)	14/312 (4.5)
新規の全身性関節痛	26/308 (8.4)	24/312 (7.7)
全身性関節痛の悪化	10/307 (3.3)	11/312 (3.5)

N：局所又は全身反応が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n：発現例数

a) 37.5℃以上の発熱

表 3-6 治療のための薬剤使用（安全性集団）

	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
発熱治療のための薬剤使用	2/306 (0.7)	8/313 (2.6)
疼痛治療のための薬剤使用	3/306 (1.0)	10/313 (3.2)

N：薬剤使用が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n：薬剤を使用した例数

表 3-5 に示した局所反応及び全身反応を除き、同意取得日から接種 28～42 日後までの期間に発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で 7.8% (26/333 例)、23vPS 群で 7.6% (25/331 例) であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 3-7 に示す。

表 3-7 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性集団）

	本剤群 (N=333)				23vPS 群 (N=331)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	3	0.9	0	0	8	2.4	0	0
注射部位疼痛	2	0.6	2	0.6	1	0.3	1	0.3
注射部位紅斑	2	0.6	2	0.6	0	0	0	0
高血圧	2	0.6	2	0.6	0	0	0	0
頭痛	2	0.6	1	0.3	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	2	0.6	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

同意取得日から接種 28～42 日後までの期間に、重篤な有害事象は本剤群で 1 例 1 件（腭癌 1 件）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現による治験中止例及び死亡例は認められなかった。

## ＜審査の概略＞

### (1) 臨床データパッケージについて

申請者は、本一部変更承認申請における本剤の臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明をしている。

日本人成人を対象に米国で実施した海外第Ⅰ相臨床試験（参考資料：6117K1-001）の結果等を踏まえ、国内外の免疫応答の類似性から本剤の日本人における有効性を説明することを目的として、50歳以上の日本人成人における免疫原性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相臨床試験（参考資料：6115A1-3004）を実施した。しかしながら、6115A1-3004と米国で実施した6115A1-004の50～64歳において、13血清型のうち、10血清型で日本人の免疫応答が米国人よりも低かった。また、6115A1-3004と欧州で実施した6115A1-3008の65歳以上において、13血清型全てで日本人の免疫応答が欧州人よりも高かった。当該結果を踏まえ、日本人と欧米人で本剤の免疫応答に類似性があると判断できなかつたことから、本剤の有効性を説明する方針を変更し、本剤に含まれる13血清型の免疫原性について、日本人において本剤と既承認肺炎球菌ワクチンである23vPSを比較検討する国内第Ⅲ相臨床試験（B1851088、以下、1088試験）を実施した。なお、本邦において、高齢者で特に肺炎球菌感染症（以下、PD）に対する疾病負担が大きいこと、及び23vPSは、本邦において65歳未満の健康成人に対する適応を取得していないことを踏まえ、1088試験は、65歳以上の健康成人を対象に試験を実施した。

本邦既承認の23vPSは、23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）の肺炎球菌莢膜多糖体を含むのに対して、本剤は13血清型の肺炎球菌莢膜多糖体を含む。本邦において実施された疫学調査の結果から、18歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症（以下、IPD）患者から2010～2012年に分離された血清型のうち、23vPSに含まれる血清型は79.2%、本剤に含まれる血清型は66.4%であったことが報告されている（厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究（H22 - 新興 - 一般 - 013）」）。本剤では、23vPSと比較し、IPD患者から分離される血清型をカバーする率は低下するものの、本剤は、無毒性変異ジフテリア毒素が肺炎球菌莢膜多糖体に結合した結合型ワクチンである。したがって、肺炎球菌莢膜多糖体のみを有効成分とする23vPSとは異なり、本剤接種後には免疫記憶が確立されると考えている。当該免疫記憶の確立等、本剤接種後の免疫応答の特性を説明することを目的として、海外第Ⅲ相臨床試験（6115A1-004、6115A1-004（延長）、6115A1-3005、6115A1-3010、6115A1-3018）を評価資料とした。加えて、本剤と季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫応答を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（6115A1-3008）及び本剤接種後の安全性を検討した海外第Ⅲ相臨床試験（6115A1-3000）も評価資料とした。

なお、疫学調査等から高齢者におけるPDの罹患率が予測でき、かつ、23vPSの健康成人への接種が推奨されておらず、プラセボを対照としたPDの発症予防効果が検討可能な国・

地域を見つけることが困難であったため、国内外を含めて、本剤の PD に対する発症予防効果を検討した成績は得られていない。その後、オランダが当該条件にあてはまることが判明したため、本一部変更承認申請（2013 年 7 月）時点で、85,000 例の高齢者を対象に、プラセボ対照による本剤含有血清型の肺炎球菌性市中肺炎及び IPD の発症予防効果を検討する臨床試験を実施中である。したがって、本臨床データパッケージには、本剤の PD に対する発症予防効果を検討した臨床試験は含まれていない。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明から、機構は、本剤の有効性及び安全性についての主要な臨床試験である 1088 試験の成績を中心に評価することとした。ただし、23vPS と比較し、本剤では含まれる血清型の種類が少なくなることから、1088 試験において、本剤の免疫原性を 23vPS と比較検討した結果に加えて、本剤接種後の免疫応答の特性から、本剤の臨床的位置付けを説明する必要があると考える。したがって、評価資料として提出された海外第Ⅲ相臨床試験（6115A1-004、6115A1-004（延長）、6115A1-3005、6115A1-3010、6115A1-3018）の評価は、本剤接種後の免疫応答の特性という観点から、以降の「審査の概略」の項にまとめて記載することとした。安全性の評価については、1088 試験に加えて、参考資料ではあるものの国内第Ⅲ相臨床試験として実施された 6115A1-3004、評価資料とされた海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を含めて検討することとした。

なお、1088 試験のパイロット期間において、盲検下におかれるべきスタッフが割付け情報を知り得る可能性が生じた問題（「提出された資料の概略」(1) 国内第Ⅲ相臨床試験の項参照）について、本来であれば、盲検性が適切に維持されることを確認した後に臨床試験を開始すべきであったと考える。しかし、パイロット期間に治験薬が接種された 18 例（本剤群 10 例、23vPS 群 8 例）を除外して評価可能免疫原性集団とされていること、及び問題発覚後に盲検性維持の手順が改定され、適切に盲検性が確保されたことから、1088 試験の評価可能免疫原性集団（646 例）の結果から本剤の免疫原性を評価することは可能と判断した。

## (2) 有効性について

### 1) 主要評価項目の設定について

申請者は、1088 試験における主要評価項目として、12 共通血清型に対する OPA GMT 及び血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率を設定し、本剤と 23vPS の免疫原性を比較した理由について、以下の旨の説明をしている。

PD の発症予防には、補体及び Fcγ受容体への効果的な結合能を有する血清型特異的抗体（IgG1、IgG3 等）が肺炎球菌の莢膜に結合し、オプソニン化貪食作用を活性化することが重要であるとされている（*Vaccines 6th ed*, 542-572, 2012、*Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 14:479-

490, 1995)。乳幼児において、複数の地域で 7vPnC 導入後に 7vPnC には含まれない血清型 19A に起因する IPD の増加が報告されている (*J Infect Dis*, 196: 1346-1354, 2007、*Pediatr Infect Dis*, 31: 501-508, 2012、*Microb Drug Resist*, 19: 308-315, 2013)。7vPnC に含まれる血清型 19F は、血清型 19A に対して、血清 IgG 抗体を誘導するがオプソニン化貪食活性を有する抗体を誘導しないことが報告されていることから (*Clin Vaccine Immunol*, 16: 376-381, 2009)、IPD の発症予防にはオプソニン化貪食活性を有する抗体の誘導が重要であることが示唆される。血清型 19A の例はあるものの、乳幼児においては、一般に、IPD の発症予防と IgG 抗体濃度の関連が認められており (平成 21 年 8 月 11 日付 審査報告書 プレベナー水性懸濁皮下注)、IgG 抗体濃度を指標として臨床試験を実施することが推奨されている (*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of TRS927, Annex 2, WHO, 2009*)。一方、既に多くの免疫抗原に曝され、オプソニン化貪食活性を伴わない IgG 抗体が多く誘導されている高齢者においては、WHO 等を含めた議論の中で、IgG 抗体濃度ではなく、オプソニン化貪食活性を *in vitro* で測定した OPA 抗体価を主要評価項目とすることが推奨されている (*Vaccine*, 27: 3681-3688, 2009)。

以上より、1088 試験において、OPA 抗体価を指標として、本剤と 23vPS の免疫原性を比較することとした。ただし、高齢者において、PD の発症予防と相関する OPA 抗体価の閾値は不明であることから、12 共通血清型については、OPA GMT を指標として、23vPS と本剤の免疫原性を比較することとした。一方、血清型 6A は、23vPS には含まれず、本剤のみに含まれることから、OPA GMT を指標とはせず、接種前後の抗体価上昇を評価する指標として、OPA 4 倍上昇率を血清型 6A の主要評価項目に設定し、23vPS と本剤の免疫原性を比較することとした。

機構は、以下のように考える。

高齢者において、PD の発症予防と OPA 抗体価の関連を示す直接的な結果は得られていないものの、既に PD に対する予防効果が認められ、本邦で承認されている 23vPS との免疫原性を比較する上で、OPA 抗体価を指標とすることは現時点で妥当と考える。したがって、12 共通血清型について、OPA GMT を主要評価項目とし、本剤と 23vPS の免疫原性結果を比較することは適切と考える。一方、23vPS に含まれていない血清型 6A については、OPA 4 倍上昇率を評価指標の一つとして用いることは理解できるものの、本剤と 23vPS の免疫原性結果の比較から血清型 6A に係る PD の予防がどの程度可能かを説明することには限界があると考えられる。

## 2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

12 共通血清型について、1088 試験の主要評価項目である治験薬接種後の本剤群と 23vPS 群の OPA GMT の比の 95%信頼区間の下限値は、事前に規定された非劣性限界値である 0.5

を上回っており、12 共通血清型に対する免疫原性について、本剤群の 23vPS 群に対する非劣性が示された（表 3-3）。また、血清型 6A についての主要評価項目である本剤群と 23vPS 群の OPA 4 倍上昇率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回っており、血清型 6A に対する免疫原性について、本剤群の 23vPS 群に対する優越性が示された（表 3-4）。なお、23vPS には血清型 6A が含まれていないにもかかわらず、23vPS 接種後に血清型 6A に対する OPA 4 倍上昇率が 45.8%となった理由は、23vPS に含まれる血清型 6B の交差反応によるものと考えている。

以上より、本剤は、12 共通血清型について、23vPS と同等の PD 予防効果を示し、血清型 6A について、23vPS 以上の PD の予防効果を示すことが期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。

12 共通血清型の免疫原性について、本邦既承認の 23vPS に対する本剤の非劣性が示されたことから、12 共通血清型について、本剤は、23vPS に相当する PD 予防効果が期待できるとする申請者の説明は妥当と考える。一方、23vPS に含まれていない血清型 6A に対する免疫原性について、本剤の 23vPS に対する優越性が示されたことを根拠として、血清型 6A について、本剤と 23vPS の PD 予防効果の違いを説明することは適切でないとする。

血清型 6A については、本剤接種後の OPA 4 倍上昇率及びその 95%信頼区間が 72.9% [67.2, 78.0]（表 3-4）であった。また、本剤接種後の血清型 6A に対する OPA GMT 及びその 95%信頼区間は 2026 [1661.9, 2470.9]、血清型 6A に対する OPA 抗体価の本剤接種前後の比の幾何平均及びその 95%信頼区間は 30.0 [22.35, 40.20]であった。以上を考慮すると、本剤接種後に血清型 6A に対するオプソニン化貪食活性が誘導されることは期待できると考える。

以上から、本剤の 12 共通血清型に起因する PD に対する予防効果は、期待できるものとして判断した。また、血清型 6A についても、本剤接種後に PD の発症予防に重要とされるオプソニン化貪食活性が誘導されることは期待できると判断した。

### 3) 免疫原性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について、以下の旨の説明をしている。

異なる年齢層（60～64 歳）の結果ではあるものの、海外 6115A1-004 及び当該試験に組み入れられた被験者を対象としたフォローアップ試験である海外 6115A1-004（延長）、並びに海外 6115A1-3010 において、肺炎球菌ワクチン未接種の被験者に対して本剤を 1 回接種した後の免疫原性の持続性を評価した（表 3-8、表 3-9）。その結果、OPA GMT の経時的な低下は見られたものの、13 血清型全てについて、本剤接種 3～4 年後の OPA GMT は本剤接種前より高く維持されていた。したがって、少なくとも本剤接種後 3～4 年間は、高い免疫応答が維持されることが期待できると考える。

表 3-8 13 血清型に対する OPA GMT (004 試験、004 (延長) 試験、評価可能免疫原性集団)

血清型	004 試験						004 (延長) 試験	
	本剤接種前		本剤接種 1 か月後		本剤接種 1 年後		004 試験の本剤接種 3~4 年後	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N <sup>a)</sup>	GMT [95%信頼区間]	N <sup>b)</sup>	GMT [95%信頼区間]
1	411	5 [ 4.9, 5.7]	404	146 [ 124.0, 172.9]	99	38 [ 27.2, 53.1]	108	23 [ 16.7, 31.5]
3	400	7 [ 6.1, 7.6]	394	93 [ 81.1, 106.6]	97	19 [ 13.9, 25.3]	101	14 [ 10.7, 19.1]
4	354	15 [11.5, 19.9]	359	2062 [1693.6, 2510.5]	90	248 [148.9, 414.4]	99	165 [ 97.1, 281.3]
5	405	6 [ 5.3, 6.4]	392	199 [ 164.0, 242.3]	100	35 [ 23.0, 52.1]	104	19 [ 12.5, 27.6]
6A	383	14 [11.0, 17.1]	401	2593 [2146.7, 3131.1]	95	733 [480.0, 1120.3]	100	177 [107.5, 290.7]
6B	354	37 [27.4, 49.6]	371	1984 [1604.0, 2453.6]	98	445 [267.5, 739.4]	99	488 [303.0, 785.1]
7F	399	7 [ 6.2, 8.6]	394	1120 [ 907.6, 1382.9]	98	125 [ 72.6, 216.9]	106	188 [115.5, 305.9]
9V	356	22 [16.4, 28.3]	367	1164 [ 934.8, 1448.3]	93	193 [109.0, 340.5]	104	133 [ 78.4, 227.1]
14	372	28 [21.6, 36.0]	375	612 [ 489.6, 764.2]	99	240 [149.7, 385.0]	103	415 [287.7, 599.3]
18C	393	25 [19.5, 31.5]	379	1726 [1429.7, 2082.9]	93	477 [304.4, 748.5]	106	410 [267.7, 628.8]
19A	385	21 [17.9, 25.4]	392	682 [ 596.5, 779.9]	92	138 [101.1, 189.7]	107	149 [106.5, 207.3]
19F	383	17 [13.7, 20.7]	377	517 [ 420.8, 635.3]	94	102 [ 67.2, 153.6]	103	85 [ 55.1, 131.8]
23F	382	8 [ 7.2, 9.9]	375	375 [ 297.2, 472.6]	94	79 [ 47.7, 132.2]	105	36 [ 22.9, 57.7]

N : 解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 100 例の部分集団のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

b) 本剤/本剤群 (表 3-1) のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

表 3-9 13 血清型に対する OPA GMT (3010 試験、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤接種前		本剤接種 1 か月後		本剤接種 1 年後	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N <sup>a)</sup>	GMT [95%信頼区間]
1	468	6 [ 5.9, 7.1]	451	207 [ 177.7, 240.9]	132	56 [ 41.6, 75.1]
3	459	6 [ 5.4, 6.5]	455	75 [ 66.0, 85.3]	127	19 [ 15.0, 24.5]
4	411	37 [28.0, 48.1]	454	2536 [2192.3, 2933.0]	124	642 [443.7, 928.5]
5	466	6 [ 5.2, 6.2]	432	215 [ 175.9, 261.7]	127	38 [ 25.8, 54.9]
6A	434	19 [15.5, 24.3]	457	2766 [2333.3, 3277.8]	127	497 [322.5, 765.3]
6B	416	30 [23.5, 39.6]	447	1948 [1614.0, 2351.7]	126	449 [289.0, 697.1]
7F	447	7 [ 6.4, 8.8]	450	1063 [ 868.6, 1302.2]	127	155 [ 97.0, 247.2]
9V	425	14 [11.5, 18.0]	442	767 [ 620.0, 949.3]	128	100 [ 60.9, 162.8]
14	436	30 [23.6, 38.0]	441	650 [ 524.9, 805.8]	128	217 [143.1, 329.2]
18C	445	24 [19.2, 29.1]	436	1576 [1321.3, 1880.9]	128	420 [286.2, 617.6]
19A	438	23 [19.7, 27.8]	410	709 [ 618.9, 811.2]	125	213 [159.1, 285.4]
19F	439	20 [16.4, 24.6]	433	711 [ 595.9, 848.9]	122	127 [ 84.1, 192.6]
23F	446	9 [ 7.9, 10.8]	449	354 [ 283.8, 440.7]	122	75 [ 49.0, 116.3]

N : 解析対象例数のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

a) 本剤/本剤群 (表 3-1) のうち、該当する血清型に対する測定結果が得られた例数

機構は、海外での状況であるものの、本剤を接種後 3~4 年を経過した後にも免疫原性は維持されていることから、本剤接種後の一定の期間において、有効性は期待できると考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 臨床試験における安全性成績について

#### ③ 国内臨床試験における有害事象及び副反応

申請者は、本剤の評価資料とされた国内臨床試験の安全性成績について、以下の旨の説明をしている。

1088 試験において、23vPS 接種後と比較し、本剤接種後の局所反応 (発赤、腫脹、疼痛) の発現割合が高かった (表 3-5)。また、23vPS 接種後には認められなかった注射部位紅斑が

本剤接種後には **0.6%** (2/333 例) に認められた (表 3-7)。23vPS 接種後と比較し、本剤接種後に局所反応の発現割合が高かった原因としては、本剤には 23vPS には含まれないアジュバントが含まれており、アジュバントによる免疫応答の増強に伴い炎症反応が発現しやすくなったことが考えられる。

本剤群で認められた発赤及び腫脹の重症度はほとんどが軽度及び中等度であり、疼痛の重症度はほとんどが軽度であった (表 3-10)。また、本剤群の発赤、腫脹及び疼痛の平均持続期間は、23vPS 群より長かったものの、5 日以内であった。

**表 3-10 治験薬接種後 14 日間に発現した発赤、腫脹、疼痛 (1088 試験、安全性集団)**

		本剤群		23vPS 群	
		n/N (%)	平均持続期間 (標準偏差)	n/N (%)	平均持続期間 (標準偏差)
発赤 <sup>a)</sup>	すべて	86/312 (27.6)	3.9 日間 (4.1 日間)	33/314 (10.5)	1.9 日間 (1.1 日間)
	軽度	66/309 (21.4)		25/313 ( 8.0)	
	中等度	49/311 (15.8)		11/313 ( 3.5)	
	高度	8/307 ( 2.6)		1/312 ( 0.3)	
腫脹 <sup>a)</sup>	すべて	65/310 (21.0)	2.7 日間 (2.7 日間)	20/312 ( 6.4)	2.0 日間 (1.3 日間)
	軽度	50/308 (16.2)		15/312 ( 4.8)	
	中等度	28/309 ( 9.1)		7/312 ( 2.2)	
	高度	3/307 ( 1.0)		1/312 ( 0.3)	
疼痛 <sup>b)</sup>	すべて	141/317 (44.5)	2.9 日間 (3.3 日間)	120/319 (37.6)	2.3 日間 (2.5 日間)
	軽度	140/317 (44.2)		117/319 (36.7)	
	中等度	8/307 ( 2.6)		18/313 ( 5.8)	
	高度	0/306 ( 0)		4/312 ( 1.3)	

N: 局所反応が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、  
n: 発現例数

a) 軽度: 2.5~5.0cm、中等度: 5.1~10.0cm、高度: >10.0cm

b) 軽度: 微候又は症状がみられるが、薬に耐えることができる、中等度: 日常活動を妨げるほどの不快感がある、高度: 日常活動を行えない程度に、動くことができない

全身反応については、23vPS 接種後と比較し、本剤接種後の発疹及び嘔吐の発現割合が 2 倍以上高かった (表 3-5)。しかし、発疹及び嘔吐の平均持続期間は、本剤群 (2.8 日間 (標準偏差: 2.4 日間) 及び 1.0 日間 (標準偏差: 0 日間)) の方が 23vPS 群 (3.1 日間 (標準偏差: 2.9 日間) 及び 3.0 日間 (標準偏差: 該当せず)) より短く、発疹及び嘔吐による重篤な有害事象及び治験中止例も認められなかった。

発熱の重症度別の発現割合は、本剤群及び 23vPS 群で同様の傾向を示した (表 3-11)。なお、23vPS 群で 39°C 以上 40°C 以下の発熱が 2 例、本剤群で 40°C を超える発熱が 1 例とされたが、各症例の健康状態の詳細情報について確認した結果、3 例全例について、37.5°C 以上の発熱がなかったことが確認されている。

表 3-11 治験薬接種後 14 日間に発現した発熱 (1088 試験、安全性集団)

発熱	本剤群	23vPS 群
	n/N (%)	n/N (%)
37.5℃以上	8/306 (2.6)	9/312 (2.9)
37.5℃以上 38.5℃未満	7/306 (2.3)	6/312 (1.9)
38.5℃以上 39℃未満	1/306 (0.3)	1/312 (0.3)
39℃以上 40℃以下	0/306 ( 0 )	2/312 (0.6)
40℃を超える	1/306 (0.3)	0/312 ( 0 )

N: 発熱が、少なくとも 1 日「あり」と報告又は全日「なし」と報告された例数、報告のあった全ての日で「なし」であっても、報告のなかった日が 1 日以上あった場合は除外される、n: 発現例数

機構は、1088 試験において、健康状態の詳細情報から 37.5℃以上の発熱がなかったことが確認された 3 例について、臨床試験成績としては、39℃以上 40℃以下又は 40℃を超える発熱としてデータが固定された経緯について説明するよう求め、申請者は、以下の旨の回答をした。

1088 試験における局所反応及び全身反応 (表 3-5) については、本申請において本剤の安全性評価に用いた海外臨床試験と同様に、被験者による主観的な自己評価結果に基づく評価を行う計画とされた。したがって、被験者により入力されたオンライン上の電子日誌のデータはいかなる理由があっても変更せず、そのまま臨床試験成績として固定する計画とされた。一方、被験者の安全性確保の観点から、予め計画された手順 (1088 試験においては、39℃以上若しくは 34℃以下の体温、又は高度の発赤、腫脹若しくは腕の動きの制限が電子日誌に入力された場合) に従い、速やかに被験者の健康状態に関する詳細情報を入手することとされた。当該安全性情報の確認手順の中で、1088 試験の 3 例については、37.5℃以上の発熱があったことが否定され、当該発熱の情報は被験者の誤入力であることが判明したが、臨床試験計画に従い臨床試験成績の修正は行わなかった。

機構は、高齢者を対象とした本剤の臨床試験において、被験者による電子日誌の誤入力を最小限にする方策を適切に行うべきであったと考える。

機構は、現在、1088 試験の規定外の来院について、転帰等の情報を説明するよう申請者に求めており、審査報告 (2) において記載する。

#### ④ 重篤な有害事象・副反応

申請者は、国内及び海外臨床試験の安全性成績について、以下の旨の説明をしている。

本剤接種 (単回接種) 後 1 か月以内の期間に、国内臨床試験では、1088 試験において 1 例 (膀胱癌)、参考資料とされた国内 6115A1-3004 において 2 例 (うっ血性心不全、くも膜下出血各 1 例) が重篤な有害事象とされたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。国内臨床試験の重篤な有害事象の発現割合は 0.3% (1/333 例、1088 試験) 及び 0.7% (50~64 歳: 1/134 例、65 歳以上: 1/136 例、6115A1-3004) であった。評価資料とされた海外臨床

試験である 6115A1-004 (コホート 1)、6115A1-3010、6115A1-3008、6115A1-3000 及び 6115A1-3005 において、本剤接種 (単回) 後 1 か月以内の重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 0.2% (1/417 例)、0.4% (2/478 例)、0.9% (5/558 例)、1.0% (10/1049 例) 及び 0.6% (3/463 例) であり、国内臨床試験における発現割合と大きく異ならなかった。

上記の国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 5 試験の計 7 試験、並びに 6115A1-004 (延長) において、本剤を接種された 4,821 例のうち、2 例に重篤な副反応が報告された (表 3-12)。

表 3-12 本剤接種後の重篤な副反応

事象名	試験名	副反応発現までの日数	重症度
ギラン・バレー症候群	6115A1-3000	本剤接種から 123 日	中等度
特発性血小板減少性紫斑病	6115A1-3005	本剤接種から 133 日	高度

ギラン・バレー症候群の 1 例について、本剤接種以外に可能性のある原因として、インフルエンザワクチン接種 (本剤接種 29 日後に接種) 及び感染症が指摘されている。当該事象については、治験責任医師からの追加情報により回復したことが確認された。また、特発性血小板減少性紫斑病の 1 例は、薬物治療の結果、約 3 か月後に回復した。

## 2) 海外における製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外の製造販売後の安全性情報について、以下の旨の説明をしている。

最新の定期的安全性最新報告 (PSUR) 第 8 版の報告期間 (2013 年 1 月 10 日～2013 年 7 月 9 日) に約 4,800 万ドーズが供給され、報告された有害事象は乳幼児を含めて 1,590 例 3,413 件であった。高齢者 (65 歳以上) で報告の多かった有害事象は、ワクチン接種部位紅斑 22 件、ワクチン接種部位疼痛 20 件、ワクチン接種部位腫脹 17 件、発熱 12 件であり、海外製造販売後の情報から新たに特筆すべき事象は認められなかった。

なお、海外臨床試験において重篤な副反応とされたギラン・バレー症候群及び特発性血小板減少性紫斑病について、2009 年 7 月 10 日から 2013 年 7 月 9 日までに本剤約 2 億 7 千万ドーズが供給され、当該期間における報告は、ギラン・バレー症候群 3 例 (15 か月齢、18 歳、60 歳各 1 例) 並びに特発性血小板減少性紫斑病 7 例 (いずれも 4 歳以下の乳幼児) 及び血小板減少性紫斑病 6 例 (いずれも 4 歳以下の乳幼児) であった。したがって、現時点において、いずれの事象ともに、高齢者への本剤接種に特有の事象とは考えていない。

機構は、ギラン・バレー症候群について、発症はワクチン接種 1 日～3 週間後に多いとされていること、自然発症は人口 100 万人あたり 6～19 人と推定されていること (厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群、平成 21 年 5 月) を踏まえ、申請者の説明は理解可能と考える。また、特発性血小板減少性紫斑病については、7vPnC の国内販売開始から約 1 年間に 7 例が小児において報告された (2011 年 8 月 30 日付医薬品・医療機器等安全性情報 282 号) ことを踏まえ、本剤の現行の添付文書においても、

副反応「血小板減少性紫斑病」として既に注意喚起が行われている。以上を踏まえ、ギラン・バレー症候群及び特発性血小板減少性紫斑病について、現時点で追加の措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、1) 及び 2) の安全性に関する検討結果を踏まえ、本剤の忍容性について、以下のよう考える。

国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後の情報から、日本人高齢者における本剤の忍容性は認められるものと考え。ただし、1088 試験における規定外の来院についての情報を考慮した上で、本剤の安全性上必要な措置について最終的に考察する。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者より、以下の製造販売後調査計画案が提出されている。

国内臨床試験（1088試験、6115A1-3004）で安全性情報が評価された469例（1088試験：333例、6115A1-3004：136例）と同程度の規模で安全性を評価するため、高齢者（65歳以上の成人）600例を調査予定例数として使用成績調査を実施する。当該調査において、臨床試験で収集された局所反応、全身反応及びその他の有害事象を調査項目とすることにより、使用実態下での本剤の安全性を把握する。

機構は、製造販売後に、誤入力を防止する方策をとる等、適切な情報入手の手順に従い、本剤の医療実態下における局所反応及び全身反応の発現割合を収集し、1088試験で認められた発現割合と大きく異なることを確認する必要があると考える。以上を踏まえ、現在申請者に調査計画を見直す必要がないか検討を求めており、検討結果等を含めた調査計画について、審査報告（2）に記載する。