

審査報告書

令和2年4月3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] 令和元年8月29日
[剤形・含量] 1シリンジ0.5 mL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-CRM₁₉₇結合体をそれぞれ2.2 µg、血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体を4.4 µg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
[特記事項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高い者における「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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

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

○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

（下線部追加）

[用法及び用量]

<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防>

1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

<小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防>

- ・初回免疫：通常、1回 0.5 mL 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 0.5 mL 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)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年2月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] 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] 令和元年8月29日
- [剤形・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-CRM₁₉₇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-CRM₁₉₇結合体を4.4µg含有する懸濁性注射剤

[申請時の効能・効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者

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

○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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者>

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

<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)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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る (Plotkin's Vaccines. 7th ed. Elsevier; 2018 p816-40)。飛沫感染により鼻咽頭粘膜に定着し、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。

肺炎球菌性肺炎は、下気道感染症による死亡の 55%を占め、2015 年の全世界における肺炎球菌性肺炎による死亡者数は約 150 万人と推定されている (Lancet Infect Dis 2017; 17: 1133-61)。また、日本医療データセンター (JMDC) データベースの 2006 年から 2014 年のデータを用いた研究では、本邦における肺炎球菌性肺炎の 10 万人年あたりの発症数は、19~49 歳では 8.3、50~64 歳では 21.6 と報告されている (BMJ Open 2018; 8: e018553)。

肺炎球菌による感染症 (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肺炎球菌感染症 (IPD) と、それ以外の非侵襲性肺炎球菌感染症 (非 IPD) に分類される。本邦の感染症発生動向調査における、2017 年の IPD 患者の届出報告数は全年齢で 3,211 (人口 10 万人あたり 2.53) であり、年齢別の内訳は 5 歳未満で 466、5~64 歳で 854、65 歳以上で 1,891 であった (IASR 2018; 39: 107-8)。PD の年齢別の発症件数は、乳幼児及び高齢者で高いものの、慢性心疾患、慢性肺疾患等の疾患を有する者は、PD のリスクが高い旨が報告されている (Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu024, Vaccine 2016; 34: 4293-7 等)。

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 (CRM₁₉₇) 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を含有する肺炎球菌結合型ワクチンである。

本邦において、本剤は、2 か月齢以上 6 歳未満の乳幼児に対する「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・効果が 2013 年 6 月に製造販売承認されている。また、高齢者 (65 歳以上の成人) に対する「肺炎球菌 (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) による感染症の予防」の効能・効果が 2014 年 6 月に承認されている。なお、本剤は、2013 年 11 月より、乳幼児の肺炎球菌感染症の予防を目的とした予防接種法に基づく定期接種として使用されている。

2017 年 5 月、乳幼児及び高齢者以外の PD に罹患するリスクを有する者に対しても本剤を接種可能とすることを求める要望書が、予防接種推進専門協議会から厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び健康局健康課長宛てに提出されている (「沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種対象者拡大に関する要望」、平成 29 年 5 月 8 日付け)。このような状況を踏まえ、PD に罹患するリスクを有する 6~64 歳の者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B1851172 試験) が実施され、今般、PD に罹患する危険性が高いと考えられる者に対する効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は、欧州では 2009 年 12 月に、米国では 2010 年 2 月に乳幼児を対象に承認された後、欧州では 2013 年 7 月、米国では 2016 年 7 月までに対象年齢が全年齢層に拡大されており、2019 年 11 月時点で 128 の国又は地域で承認されている。

なお、本邦においては、適用対象に本申請の対象者を含む、PD に対するワクチンとして、23 価の肺炎球菌ワクチン (23vPS、販売名：ニューモバックス®NP) が製造販売承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及び高齢者に対する効能・効果の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 2 試験が提出された。また、参考資料として 5 試験が提出された。

表 1 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	B1851172	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6～64 歳の PD に罹患するリスクを有する者	本剤群 206 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に単回接種	免疫原性 安全性
	海外	6115A1-3003	III	同種 HSCT 後に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 2 歳以上の患者	本剤群 251 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に 1 カ月間隔で 3 回接種後、6 カ月目に本剤 0.5 mL を単回接種、その 1 カ月後に 23vPS 0.5 mL を筋肉内に単回接種	免疫原性 安全性
参考	海外	6115A1-3002	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6 歳以上の HIV 感染者	本剤群 303 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に 1 カ月間隔で 3 回接種、その 1 カ月後に 23vPS 0.5 mL を筋肉内に単回接種	免疫原性 安全性
	海外	6115A1-3017	III	23vPS 接種歴を有する 18 歳以上の HIV 感染者	本剤群 331 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に 6 カ月間隔で 3 回接種	免疫原性 安全性
	海外	6096A1-3014	III	23vPS 接種歴を有する 6～17 歳の鎌状赤血球症患者	本剤群 158 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に 6 カ月間隔で 2 回接種	免疫原性 安全性
	海外	6096A1-3011 ^{a)}	III	グループ 3: 7vPnC 接種歴のある 5～9 歳の健康小児 グループ 4: 肺炎球菌ワクチン接種歴のない 10～17 歳の健康小児	グループ 3: 本剤群 299 例 グループ 4: 本剤群 299 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に単回接種	免疫原性 安全性
	海外	6115A1-004 ^{b)}	III	コホート 2: 23vPS 接種歴のない 50～59 歳の健康成人 コホート 3: 23vPS 接種歴のない 18～49 歳の健康成人	コホート 2: 本剤群 404 例 コホート 3: 本剤群 900 例	本剤 0.5 mL を筋肉内に単回接種	免疫原性 安全性

a) 6096A1-3011 において、7vPnC 接種歴を 3 回以上有する、15 カ月齢～23 カ月齢を対象としたグループ 1 及び 2～4 歳を対象としたグループ 2 も設定されたが、グループ 3 及び 4 のみが参考資料として提出された

b) 6115A1-004 において、23vPS 接種歴のない 60～64 歳の健康成人を対象としたコホート 1 も設定されたが、コホート 2 及び 3 のみが参考資料として提出された

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : B1851172 試験、実施期間 : 2018 年 7 月～2018 年 11 月)

肺炎球菌ワクチン接種歴のない、PD に罹患するリスクを有する 6～64 歳の者を対象 (目標被験者数 : 6～17 歳 50 例、18～64 歳 150 例、合計 200 例) に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、多施設共同非盲検試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。

本試験には 206 例 (6～17 歳 53 例、18～64 歳 153 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。また、全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、本剤接種前及び本剤接種 1 カ月後に、13 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) に対する各血清型特異的 OPA 抗体価及び各血清型特異的 IgG 抗体濃度が測定された。

本剤接種前及び本剤接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMT、並びに本剤接種前から接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMFR を表 2 に示す。また、本剤接種前及び本剤接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG GMC、並びに本剤接種前から接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG GMFR を表 3 に示す。

表 2 各血清型特異的 OPA GMT 及び GMFR (評価可能免疫原性集団)

血清型	n	本剤接種前	本剤接種 1 カ月後	GMFR [両側 95%CI]
		GMT ^{a)} [両側 95%CI]	GMT ^{a)} [両側 95%CI]	
1	200	10 [9.2, 10.1]	150 [117.9, 192.0]	15.6 [12.33, 19.82]
3	202	11 [9.9, 13.2]	62 [52.1, 75.0]	5.5 [4.59, 6.54]
4	192	18 [14.6, 22.3]	1,113 [785.2, 1,576.2]	61.7 [42.80, 88.99]
5	195	16 [15.3, 17.4]	182 [141.2, 235.1]	11.2 [8.69, 14.34]
6A	167	59 [45.1, 77.3]	2,050 [1447.3, 2,903.9]	34.7 [24.39, 49.44]
6B	174	74 [57.2, 95.4]	1,617 [1202.3, 2,175.6]	21.9 [15.71, 30.51]
7F	188	169 [138.4, 206.0]	2,035 [1680.9, 2,463.8]	12.1 [9.84, 14.76]
9V	188	204 [166.1, 250.4]	1,386 [1093.3, 1,758.0]	6.8 [5.36, 8.62]
14	186	133 [100.3, 177.0]	1,756 [1378.5, 2,238.0]	13.2 [9.63, 18.04]
18C	186	63 [47.1, 83.4]	1,675 [1259.0, 2,228.1]	26.7 [19.39, 36.86]
19A	199	38 [30.0, 48.2]	949 [737.4, 1,221.1]	24.9 [19.05, 32.66]
19F	192	42 [34.4, 50.2]	1,107 [829.6, 1,476.3]	26.6 [19.89, 35.63]
23F	200	14 [11.2, 17.3]	700 [496.5, 986.5]	50.4 [35.70, 71.16]

n : 解析対象例数のうち、該当する血清型に対して、本剤接種前及び接種 1 カ月後の測定結果が得られた例数

a) 定量下限未満の値については、0.5×定量下限の値を用いた

表 3 各血清型特異的 IgG GMC 及び GMFR (評価可能免疫原性集団)

血清型	n	本剤接種前	本剤接種 1 カ月後	GMFR [両側 95%CI]
		GMC ^{a)} (µg/mL) [両側 95%CI]	GMC ^{a)} (µg/mL) [両側 95%CI]	
1	206	0.132 [0.109, 0.161]	4.427 [3.423, 5.726]	33.445 [26.374, 42.413]
3	206	0.115 [0.094, 0.141]	0.531 [0.437, 0.646]	4.605 [3.839, 5.524]
4	206	0.055 [0.045, 0.068]	1.826 [1.387, 2.404]	32.960 [25.331, 42.886]
5	206	0.058 [0.046, 0.075]	2.779 [1.972, 3.915]	47.565 [36.867, 61.368]
6A	206	0.173 [0.133, 0.224]	4.070 [2.915, 5.684]	23.587 [18.010, 30.890]
6B	206	0.105 [0.080, 0.138]	2.354 [1.631, 3.396]	22.421 [17.045, 29.493]
7F	206	0.117 [0.092, 0.150]	4.670 [3.629, 6.010]	39.843 [31.473, 50.438]
9V	206	0.067 [0.054, 0.082]	1.483 [1.131, 1.944]	22.232 [17.426, 28.362]
14	206	0.335 [0.252, 0.447]	7.769 [5.844, 10.328]	23.161 [17.179, 31.227]
18C	206	0.168 [0.131, 0.216]	5.187 [4.026, 6.682]	30.833 [24.008, 39.597]
19A	206	0.496 [0.391, 0.629]	7.616 [5.786, 10.026]	15.354 [12.116, 19.459]
19F	206	0.217 [0.171, 0.275]	4.315 [3.241, 5.744]	19.892 [15.552, 25.443]
23F	206	0.181 [0.143, 0.228]	6.283 [4.524, 8.727]	34.809 [26.436, 45.833]

n : 解析対象例数のうち、該当する血清型に対して、本剤接種前及び接種 1 カ月後の測定結果が得られた例数

a) 定量下限未満の値については、0.5×定量下限の値を用いた

安全性について、本剤接種後 7 日間（6～17 歳）又は本剤接種後 14 日間（18～64 歳）に発現し、被験者の代諾者又は被験者により電子日誌に記録された局所反応（注射部位発赤、注射部位腫脹、注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛）を表 4 に示す。なお、これまでに実施された本剤の成人を対象とした臨床試験において、高齢層では局所反応の発現が接種 6～14 日後に報告されることがあったため、18～64 歳の局所反応及び全身反応の観察期間は 14 日間に設定された。

表 4 本剤接種後 7 日間（6～17 歳）又は 14 日間（18～64 歳）に発現した局所反応及び全身反応（安全性解析対象集団）

	6～17 歳	18～64 歳
	n/N (%)	n/N (%)
局所反応	43/52 (82.7)	98/146 (67.1)
注射部位発赤	10/47 (21.3)	10/135 (7.4)
注射部位腫脹	16/47 (34.0)	17/136 (12.5)
注射部位疼痛	41/52 (78.8)	96/145 (66.2)
全身反応	31/51 (60.8)	85/145 (58.6)
発熱 ^{a)}	7/48 (14.6)	8/134 (6.0)
疲労	18/48 (37.5)	47/142 (33.1)
頭痛	12/49 (24.5)	33/141 (23.4)
嘔吐	0/47 (0.0)	2/136 (1.5)
下痢	4/48 (8.3)	26/141 (18.4)
筋肉痛	15/49 (30.6)	38/139 (27.3)
関節痛	3/48 (6.3)	19/138 (13.8)

N: 各年齢層の安全性解析対象集団から、1 日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日に「局所反応又は全身反応がなし」であった被験者を除いた例数

n: 発現例数

a) 37.5℃以上

表 4 に示した局所反応及び全身反応を除く、本剤接種日から本剤接種 1 カ月後までに発現した全有害事象の発現割合は 16.0% (33/206 例) であった。このうち副反応の発現割合は 2.9% (6/206 例) であり、その内訳は注射部位疼痛 3 例 (1.5%)、注射部位紅斑 1 例 (0.5%)、食欲減退 1 例 (0.5%) 及び中期不眠症 1 例 (0.5%) であった。なお、注射部位疼痛を示した 3 例のうち、1 例は、被験者が電子日誌へ記録していなかった事象を治験責任医師が副反応として報告した例であり、2 例は、被験者が電子日誌へ記録した筋肉痛を、治験責任医師が注射部位疼痛と判断した例である。

また、治験期間中、死亡、治験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下の旨を説明している。

PD の罹患率は特に乳幼児及び高齢者で高いとされ (IASR2018; 39: 107-8)、本邦において乳幼児及び高齢者については本剤が承認されている。乳幼児及び高齢者と同様に、特定の慢性疾患を有する者では PD に罹患するリスクが高いとされるが (Vaccine 2016; 34: 4293-7、Clin Infect Dis 2014; 59: 615-23 等)、本邦において、特定の慢性疾患を有する 6～64 歳の者については本剤の接種対象者とされていない。PD に罹患するリスクが高い集団における医療上の必要性を踏まえ、6～64 歳の者にも本剤を使用可能とすることを求める要望書が予防接種推進専門協議会から厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び健康局健康課長宛てに提出された（「沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種対象者拡大に関する要望」、平成 29 年 5 月 8 日付け）。

以上の状況を踏まえ、本剤の接種対象を PD に罹患するリスクが高い集団にも拡大することを目的として、PD に罹患するリスクを有する 6～64 歳の者を対象とし、本剤の安全性及び免疫原性を評価する国内第Ⅲ相試験（B1851172 試験）を実施した。既に国内外で実施した臨床試験において本剤の単回接種時の免疫原性及び忍容性が確認されていること、本邦においては日本人小児及び高齢者に対して、海外においては全年齢層に対して、多くの使用経験があること、PD に罹患するリスク因子は多種多様であり、原発性免疫不全症、続発性免疫不全症、さまざまな基礎疾患等が含まれ、PD に罹患するリスクを上昇させる可能性のある全ての疾患を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験の実施は困難であること、医療現場からの要望に速やかに対応する必要があることを踏まえ、B1851172 試験は大規模な比較試験ではなく、非対照試験とした。

また、HSCT を受けた 2 歳以上の者に対して本剤を 4 回接種した際の安全性及び免疫原性に関する情報は、添付文書において情報提供すべき重要な情報と考え、HSCT を受けた 2 歳以上の者を対象とした海外第Ⅲ相試験（6115A1-3003 試験）を評価資料とした。

機構は、B1851172 試験の対象とした集団が、PD に罹患するリスクが高い集団として適切か説明を求め、申請者は以下の旨を説明した。

B1851172 試験の組入れ基準は表 5 のとおり、B1851172 試験に組み入れられた被験者の基礎疾患等は表 6 のとおりであり、国内において、PD のリスク因子として認知されている状態又は疾患である（日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン, 2007, p69-71）。また、米国 ACIP（Advisory Committee on Immunization Practices）等の海外の諮問委員会や学会において認知されている PD のリスク因子と同様である（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 816-9、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 521-4、Adv Ther 2014; 31: 1011-44 等）。また、各被験者の組入れにあたっては、治験責任医師が選択基準及び除外基準に基づき、慢性的な状態、基礎疾患の重症度、他の併発疾患等を考慮し、総合的に PD に罹患するリスクが高いと判断した。したがって、B1851172 試験の被験者の基礎疾患等は、PD に罹患するリスクが高い集団を代表する状態又は疾患であると考えられる。

表 5 B1851172 試験の組入れ基準

記録された病歴、診察、及び治験責任医師の医学的判断に基づき、PD に罹患するリスクを有すると判断された者 リスクには以下の者が含まれるがこの限りでない
・安定した慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
・糖尿病
・血液又は固形臓器の悪性腫瘍
・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態であることが疑われる者
・人工内耳又は慢性髄液漏等の解剖学的生体防御の異常を有する者

表 6 B1851172 試験に組み入れられた被験者の基礎疾患等（安全性解析対象集団）

基礎疾患等	6～17 歳 (N=53) n (%)	18～64 歳 (N=153) n (%)
心血管疾患	6 (11.3)	18 (11.8)
肺疾患	16 (30.2)	28 (18.3)
肝疾患	5 (9.4)	33 (21.6)
糖尿病	10 (18.9)	40 (26.1)
最近の喫煙	0 (0.0)	34 ^{a)} (22.2)
腎疾患	9 (17.0)	14 (9.2)
血液又は固形臓器の悪性腫瘍	5 (9.4)	24 (15.7)
HIV 感染	0 (0.0)	4 (2.6)
免疫抑制療法	7 (13.2)	35 (22.9)
その他	3 ^{b)} (5.7)	2 ^{c)} (1.3)

n：例数

- a) 基礎疾患が「最近の喫煙」のみである被験者はいなかった
- b) 潰瘍性大腸炎、内臓逆位症、原発性免疫不全症候群各 1 例
- c) 潰瘍性大腸炎、結合組織障害各 1 例

機構は、以下のように考える。

本剤については、高齢者に対する効能・効果の承認時に、国内外で実施された臨床試験を評価し本剤の単回接種時の免疫原性及び忍容性を確認しており、海外においては本申請の適応も含めて製造販売後の使用実績が豊富にある。また、PD に罹患するリスクが高い者の基礎疾患は多種多様であり、適切な比較試験を国内で実施することは困難と推測される。これらの状況を考慮すると、非対照試験として本剤の免疫原性を評価した B1851172 試験の結果から有効性を評価することは受入れ可能と考える。また、B1851172 試験の対象被験者について、治験責任医師が選択基準及び除外基準に基づき総合的に PD に罹患するリスクが高いと判断することとしたことは、実施可能性の観点から妥当であったと考える。以上より、B1851172 試験の結果を中心に、本剤を PD に罹患するリスクが高い者に接種した際の有効性を評価することとし、安全性については、B1851172 試験に加え、申請者が提出した海外臨床試験の結果を評価することとする。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下の旨を説明している。

B1851172 試験において、各血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC は、本剤接種前と比較して、本剤接種 1 カ月後に上昇していた (7.1.1 参照)。なお、B1851172 試験の結果は、高齢者に対する効能・効果の承認申請時に評価資料とした、65 歳以上の健康成人を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B1851088 試験) における、本剤群の接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMT の結果 (平成 26 年 5 月 7 日付け審査報告書 プレベナー13 水性懸濁注) と概ね同様であった。また、B1851172 試験の年齢層ごとの結果と B1851088 試験の結果を比較すると、B1851172 試験の 6～17 歳における各血清型特異的 OPA GMT は B1851088 試験の本剤群の各血清型特異的 OPA GMT と比較して高く、B1851172 試験の 18～64 歳における各血清型特異的 OPA GMT は B1851088 試験の本剤群の各血清型特異的 OPA GMT と比較して概ね同様であった。以上のことから、PD に罹患するリスクを有する 6～64 歳の者についても、65 歳以上の高齢者に対する予防効果と同様の予防効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

PDの発症予防と関連するOPA抗体価の閾値は不明であるものの、B1851172試験における本剤接種1カ月後の各血清型特異的OPA GMTは、本剤接種前と比較して上昇しており、そのOPA GMTは、いずれの血清型においても、高齢者を対象に23vPSに対する本剤の免疫原性の非劣性を検証したB1851088試験における本剤接種1カ月後の各血清型特異的OPA GMTと大きく異なることを考慮すると、PDに罹患するリスクが高い者に対する本剤の免疫原性は認められ、PDの予防効果は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

7.R.3.1.1 国内臨床試験について

申請者は、B1851172試験の安全性成績について、以下の旨を説明している。

代諾者又は被験者が電子日誌に記録した局所反応について、本剤接種後7日間に局所反応を認めた6～17歳の被験者の割合は82.7% (43/52例)であり、本剤接種後14日間に局所反応を認めた18～64歳の被験者の割合は67.1% (98/146例)であった(表4参照)。認められた局所反応の重症度の多くが軽度又は中等度であり、高度の事象は、6～17歳で腫脹が1例、18～64歳で疼痛が2例に認められ、いずれも処置なく消失した(表7参照)。6～17歳では、持続期間が7日を超えた局所反応は3例3件(腫脹1例(持続期間8日)、疼痛2例(持続期間8日及び10日))報告され、いずれも処置なしで消失した(表7参照)。18～64歳では、持続期間が14日を超えた局所反応は3例4件(腫脹及び疼痛1例(いずれも持続期間22日)、疼痛1例(持続期間21日)及び発赤1例(持続期間21日))報告され、いずれも処置なしで消失した(表7参照)。

表7 本剤接種後7日間(6～17歳)又は14日間(18～64歳)に発現した局所反応(B1851172試験)(安全性解析対象集団)

事象名		6～17歳		18～64歳	
		n/N (%)	持続期間(日) 中央値 (最小値, 最大値)	n/N (%)	持続期間(日) 中央値 (最小値, 最大値)
発赤 ^{a)}	すべて	10/47 (21.3)	2 (1, 5)	10/135 (7.4)	2 (1, 21)
	軽度	5/47 (10.6)		7/135 (5.2)	
	中等度	5/47 (10.6)		3/135 (2.2)	
	高度	0/47 (0.0)		0/135 (0.0)	
腫脹 ^{a)}	すべて	16/47 (34.0)	2 (1, 8)	17/136 (12.5)	3 (1, 22)
	軽度	7/47 (14.9)		7/136 (5.1)	
	中等度	8/47 (17.0)		10/136 (7.4)	
	高度	1/47 (2.1)		0/136 (0.0)	
疼痛 ^{b)}	すべて	41/52 (78.8)	2 (1, 10)	96/145 (66.2)	2 (1, 22)
	軽度	30/52 (57.7)		78/145 (53.8)	
	中等度	11/52 (21.2)		16/145 (11.0)	
	高度	0/52 (0.0)		2/145 (1.4)	

N: 各年齢層の安全性解析対象集団から、1日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日で「局所反応」であった被験者を除いた例数

n: 発現例数

a) 軽度: 6～11歳は0.5～2.0 cm、12～64歳は2.5～5.0 cm、中等度: 6～11歳は2.0超～7.0 cm、12～64歳は5.0～10.0 cm、高度: 6～11歳は7.0 cm超、12～64歳は10.0 cm超

b) 軽度: 活動を妨げない、中等度: 活動をやや妨げる、高度: 日常活動を妨げる

本剤接種後7日間に全身反応を認めた6～17歳の被験者の割合は60.8% (31/51例)であり、本剤接種後14日間に全身反応を認めた18～64歳の被験者の割合は58.6% (85/145例)であった(表4参照)。認

められた全身反応の多くは軽度又は中等度であった（表 8 参照）。高度の事象は 6～17 歳で 1 例（疲労/頭痛）、18～64 歳で 3 例（下痢、筋肉痛及び関節痛各 1 例）認められ、疲労、頭痛及び筋肉痛は処置なく、下痢及び関節痛は対症療法（内服）により消失した（表 8 参照）。6～17 歳では、持続期間が 7 日を超えた全身反応の報告はなく、18～64 歳では、持続期間が 14 日を超えた全身反応は 5 例（疲労/頭痛 1 例（いずれも持続期間 15 日）、筋肉痛 1 例（持続期間 20 日）、解熱・鎮痛薬の使用 1 例（持続期間 15 日）、頭痛 1 例（持続期間 20 日）、疲労 1 例（持続期間 17 日））報告され、解熱・鎮痛薬の使用 1 例以外は処置なしで、全例で消失した（表 8 参照）。

表 8 本剤接種後 7 日間（6～17 歳）又は 14 日間（18～64 歳）に発現した全身反応（B1851172 試験）
（安全性解析対象集団）

事象名	6～17 歳			18～64 歳	
	n/N (%)	持続期間（日） 中央値 （最小値，最大値）	n/N (%)	持続期間（日） 中央値 （最小値，最大値）	
発熱	37.5℃以上	7/48 (14.6)	1 (1, 2)	8/134 (6.0)	1 (1, 7)
	37.5～38.4℃	6/48 (12.5)		8/134 (6.0)	
	38.5～38.9℃	1/48 (2.1)		0/134 (0.0)	
	39～40℃	0/48 (0.0)		0/134 (0.0)	
	40℃以上	0/48 (0.0)		0/134 (0.0)	
疲労 ^{a)}	すべて	18/48 (37.5)	2 (1, 7)	47/142 (33.1)	2 (1,17)
	軽度	12/48 (25.0)		36/142 (25.4)	
	中等度	5/48 (10.4)		11/142 (7.7)	
	高度	1/48 (2.1)		0/142 (0.0)	
頭痛 ^{a)}	すべて	12/49 (24.5)	1 (1, 6)	33/141 (23.4)	1.5 (1, 20)
	軽度	8/49 (16.3)		27/141 (19.1)	
	中等度	3/49 (6.1)		6/141 (4.3)	
	高度	1/49 (2.0)		0/141 (0.0)	
嘔吐 ^{b)}	すべて	0/47 (0.0)	NE	2/136 (1.5)	1 (1, 1)
	軽度	0/47 (0.0)		2/136 (1.5)	
	中等度	0/47 (0.0)		0/136 (0.0)	
	高度	0/47 (0.0)		0/136 (0.0)	
下痢 ^{c)}	すべて	4/48 (8.3)	1 (1, 6)	26/141 (18.4)	1 (1, 9)
	軽度	4/48 (8.3)		22/141 (15.6)	
	中等度	0/48 (0.0)		3/141 (2.1)	
	高度	0/48 (0.0)		1/141 (0.7)	
筋肉痛 ^{a)}	すべて	15/49 (30.6)	1 (1, 5)	38/139 (27.3)	1 (1, 20)
	軽度	13/49 (26.5)		29/139 (20.9)	
	中等度	2/49 (4.1)		8/139 (5.8)	
	高度	0/49 (0.0)		1/139 (0.7)	
関節痛 ^{a)}	すべて	3/48 (6.3)	1 (1, 2)	19/138 (13.8)	2 (1, 13)
	軽度	2/48 (4.2)		13/138 (9.4)	
	中等度	1/48 (2.1)		5/138 (3.6)	
	高度	0/48 (0.0)		1/138 (0.7)	

N：各年齢層の安全性解析対象集団から、1 日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日で「全身反応がなし」であった被験者を除いた例数

n：発現例数

NE：not estimable

a) 軽度：活動を妨げない、中等度：活動をやや妨げる、高度：日常活動を妨げる

b) 軽度：24 時間以内に 1～2 回、中等度：24 時間以内に 3 回以上、高度：水分補給（輸液）を要する

c) 軽度：24 時間以内に 2～3 回の軟便、中等度：24 時間以内に 4～5 回の軟便、高度：24 時間以内に 6 回以上の軟便

以上より、PD に罹患するリスクを有する 6～64 歳の日本人において、本剤は忍容可能であり、安全性は良好であると考えられる。

7.R.3.1.2 海外臨床試験における重篤な有害事象について

申請者は、海外臨床試験 6 試験における、本剤が接種された被験者で認められた重篤な有害事象について、以下の旨を説明している。

死亡は、6115A1-3003 試験で 14 例（2～18 歳未満：2 例（再発急性リンパ性白血病、白血病再発/血小板減少症各 1 例）、18 歳以上：12 例（移植片対宿主病 2 例、自殺既遂、血液量減少性ショック、敗血症性ショック/急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性呼吸窮迫症候群、脳トキソプラズマ症、胃腸出血、死亡、急性心不全各 1 例）、6115A1-3002 試験で 1 例（交通事故）認められたが、原疾患の合併症による死亡等、いずれも本剤との因果関係は否定された。

各試験において認められた重篤な有害事象は以下のとおりである。6115A1-3003 試験において、本剤 1 回目接種後から 3 回目接種後 1 カ月時までの約 3 カ月間において 58/247 例（23.5%）（2～18 歳未満：12/59 例（20.3%）、18 歳以上：46/188 例（24.5%））、3 回目接種後 1 カ月時から 4 回目接種までの 5 カ月間において 42/221 例（19.0%）（2～18 歳未満：9/54 例（16.7%）、18 歳以上：33/167 例（19.8%））、4 回目接種後から 4 回目接種後 1 カ月までの間において 11/192 例（5.7%）（2～18 歳未満：2/46 例（4.3%）、18 歳以上：9/146 例（6.2%））に認められた。6115A1-3002 試験において本剤 1 回目接種後から 3 回目接種後 1 カ月時までの約 3 カ月間に 6/301 例（2.0%）、6115A1-3017 試験において本剤 1 回目接種後から最終接種後 6 カ月時までの約 18 カ月間に 43/329 例（13.1%）、6096A1-3014 試験において本剤 1 回目接種後から 2 回目接種後 1 カ月までの約 7 カ月間に 46/158 例（29.1%）に認められた。6096A1-3011 試験において本剤接種後 1 カ月時までの間にグループ 3 において 1/294 例（0.3%）、6115A1-004 試験において本剤接種後 1 カ月時までの間にコホート 3 において 2/899 例（0.2%）、コホート 2 において 2/403 例（0.5%）に認められた。副反応は、表 9 のとおりであった。ギラン・バレー症候群は本剤接種後の 23vPS 接種後に発現し、本剤及び 23vPS の両方と関連があると判断された。

表 9 海外臨床試験における重篤な副反応（安全性解析対象集団）

事象名	試験名 被験者の年齢、性別	副反応発現までの日数	重症度	転帰
発熱	6115A1-3003 試験 6 歳、男性	本剤 2 回目接種から 2 日	中等度	消失
注射部位紅斑		本剤 2 回目接種から 2 日	中等度	消失
自己免疫性溶血性貧血	6115A1-3003 試験 58 歳、男性	本剤 3 回目接種から 19 日	高度	消失
血小板減少症		本剤 3 回目接種から 19 日	高度	消失
温式溶血性貧血		本剤 3 回目接種から 117 日	高度	消失
第 7 脳神経麻痺	6115A1-3003 試験 51 歳、男性	本剤 1 回目接種から 15 日	高度	消失
肺炎球菌による両側肺炎・インフルエンザ A (H1N1) による両側性肺炎及び閉塞性細気管支炎	6115A1-3003 試験 39 歳、女性	本剤 3 回目接種から 37 日	高度	消失
蜂巣炎	6115A1-3003 試験 16 歳、女性	本剤接種後 23vPS 接種から 3 日	中等度	消失
肺炎	6115A1-3003 試験 50 歳、女性	本剤接種後 23vPS 接種から 75 日	致命的	消失
敗血症		本剤接種後 23vPS 接種から 108 日	致命的	消失
ギラン・バレー症候群		本剤接種後 23vPS 接種から 2 日	致命的	持続
呼吸不全		本剤接種後 23vPS 接種から 108 日	致命的	消失
骨髄炎	6096A1-3014 試験 15 歳、女性	本剤 1 回目接種から 14 日	高度	消失
背部痛		本剤 1 回目接種から 14 日	高度	消失
片頭痛	6115A1-004 試験 38 歳、女性	本剤 1 回目接種から 15 日	高度	消失

ギラン・バレー症候群について、国内外の製造販売後の安全性情報では、2019年1月9日までに国内で3例、海外で43例の報告がある。これらの症例を評価した結果を踏まえ、現時点では、ギラン・バレー症候群は本剤接種に特有の事象とは判断していないものの、今後も継続的に報告状況を監視し、必要に応じて注意喚起の要否を検討する。

7.R.3.2 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、以下の旨を説明している。

本剤は2019年1月9日までに全世界で約1,070,001,626回接種分（そのうち本邦は約20,700,000回接種分）が供給され、最新のPSURの調査期間（2018年1月10日～2019年1月9日）に約183,497,089回接種分（そのうち本邦は約3,900,000回接種分）が供給された。今回の調査期間中に、本剤のリスク評価に重要な変更が生じるような安全性に関する新たな情報は特定されなかった。

本剤の忍容性に関する機構の判断は以下のとおりである。

B1851172試験において死亡は認められておらず、高度と判定された局所反応及び全身反応はいずれも回復が確認されている。また、海外臨床試験において認められた死亡は全て、本剤との因果関係は否定されている。初回の製造販売承認申請時及び高齢者に対する効能・効果の申請時に提出された臨床試験、並びに国内外の製造販売後の安全性情報で報告された有害事象を踏まえると、海外臨床試験で報告された重篤な副反応において、特筆すべき事象は認められない。また、国内外の製造販売後の安全性情報においても、新たに特筆すべき有害事象は認められない。

ギラン・バレー症候群については、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）を踏まえると、申請者の説明は理解可能であり、現時点で添付文書における注意喚起等の措置を講じる必要はないと判断した。ただし、相談者の説明のとおり、今後も継続的に報告状況を監視していくことが必要と考える。

以上の内容を踏まえ、機構は、PDに罹患するリスクが高い6～64歳の日本人において、本剤は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PDに罹患するリスクが高い者を対象として、本剤を本邦に導入する意義について、以下の旨を説明している。

PDの罹患率は特に乳幼児及び高齢者で高いが、特定の慢性疾患を有する6～64歳の者でもPDに罹患するリスクは高く、PDに罹患するリスク因子となる慢性疾患を複数有する者ではそのリスクはさらに高いとされる（Vaccine 2016; 34: 4293-7、Clin Infect Dis 2014; 59: 615-23等）。PDに罹患するリスク因子には、心血管疾患、肺疾患、肝疾患、腎疾患等の慢性疾患、糖尿病、無脾症、HIV感染又は他の免疫抑制状態、人工内耳、慢性髄液漏、喫煙、アルコール依存、介護施設等の特定の環境での居住、造血幹細胞移植後等がある（Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 85-93、Bone Marrow Transplant 2008; 41: 743-7等）。

米国及び欧州の国々で、免疫不全状態を含む特定の基礎疾患を有する小児及び成人に対して、本剤の接種又は本剤接種後に23vPSを追加接種することが推奨されている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 816-9、Adv Ther 2014; 31: 1011-44等）。

本邦においては、生後2カ月以上6歳未満の小児及び65歳以上の高齢者に対して本剤が承認されている一方、6～64歳のPDに罹患するリスクが高い集団に対しては承認されていない。このような集団

における医療ニーズより、6歳以上65歳未満の者に対して、本剤を接種可能とすることを求める要望書が予防接種推進専門協議会から厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課長及び健康局 健康課長宛てに提出された（「沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種対象者拡大に関する要望」、平成 29 年 5 月 8 日付け）。以上を踏まえ、PD に罹患するリスクを有する 6～64 歳の者を対象に本剤を 1 回接種したときの安全性及び免疫原性を検討する B1851172 試験を実施した結果、当該対象集団における忍容性は良好で、有効性は期待できると考える。

本邦において、7vPnC 及び本剤が小児の定期接種に導入されて以降、小児のみならず、成人においても IPD 及び肺炎球菌性肺炎における 7vPnC 及び本剤に含まれる血清型が分離される割合は減少傾向が認められる（J Infect Chemother 2017;23: 301-6、Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20）。しかしながら、小児の IPD の約 17%、及び 15 歳以上の IPD 又は肺炎球菌性肺炎の 32～54%は、本剤に含まれる血清型によるものである（Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20、BMC Infect Dis 2017; 17: 2、Plos One 2015; 10: e0122247）。また、本剤に含まれる血清型 3 及び 19A の分離割合は高く、依然として成人の肺炎球菌性肺炎の主要な原因と報告されている（Plos One 2015; 10: e0122247、J Infect Chemother 2017; 23: 301-6）。特に血清型 3 は大葉性肺炎や膿胸を引き起こし、急激に重症となることが知られており、本剤が小児の定期接種へ導入されて以降も成人の IPD における血清型 3 が分離される割合の減少傾向は認められていない（肺炎球菌全国サーベイランス最終レポート 肺炎球菌感染症とワクチン 株式会社協和企画 2019）。なお、国内のサーベイランス研究によると、成人の IPD 患者の 85%、15 歳以上の IPD 患者の 72%が基礎疾患を有していた（肺炎球菌全国サーベイランス最終レポート 肺炎球菌感染症とワクチン 株式会社協和企画 2019、BMC Infect Dis 2017; 17: 2）。厚生労働省が実施している患者調査（患者調査/平成 29 年患者調査 上巻（全国）表 62（https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124801&stat_infid=000031790685（最終確認日：2020 年 1 月 31 日））によると、慢性心不全、糖尿病、悪性腫瘍、慢性肺疾患、慢性肝疾患、腎疾患及びリウマチ性疾患等の、PD に罹患するリスクとなる慢性疾患 1 つ以上に対して外来治療又は入院治療を受けた、2017 年の推定年間患者数は、5～19 歳で約 24 万人、20～64 歳で約 220 万人である。以上を踏まえると、PD に罹患するリスクが高いと考えられる者に対し、本剤を導入することで、PD を予防できる人数は相当数存在すると考えられる。

さらに、2014 年発行の WHO（World Health Organization、世界保健機関）の調査によると、本邦での肺炎球菌のペニシリン耐性率は 48%と、欧州、北米、アジア地域の諸外国の中で最も高く、抗菌薬の適正使用に加え、肺炎球菌ワクチンによる感染予防が推進されている（国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議 「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020」、平成 28 年 4 月 5 日付け）。小児の定期接種に 7vPnC 及び本剤が導入されて以降、小児及び成人での 7vPnC 及び本剤に含まれる血清型による PD の発症率が減少した。それに伴い、IPD 患者から分離される肺炎球菌のペニシリン耐性率は、7vPnC の販売が開始された 2010 年から 2016 年までに、小児で 54.3%から 11.2%、成人で 32.4%から 15.5%に低下した（Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20）。したがって、PD に罹患するリスクが高いと考えられる者に対し、本剤を導入することで更なるペニシリン耐性率の低下が期待できる。

以上より、PD に罹患するリスクが高い者を対象として、本剤を本邦に導入することにより、PD に罹患するリスクが高い者に対するベネフィットのみならず、有効な感染管理対策として公衆衛生へ貢献できると考える。

機構は、以下のように考える。

PD は、慢性疾患、無脾症、様々な原因による免疫抑制状態等の PD に罹患するリスク因子を有する者において、気管支炎、肺炎、敗血症等の重篤な合併症を起こす感染症であり、PD を予防できるワクチンは、医療現場から求められていると考える。本剤で既に承認されている乳幼児及び高齢者に加え、特にニーズの高い対象として、慢性疾患等により PD に罹患するリスクが高い者に本剤を導入することは、臨床的意義があるものとする。

7.R.5 効能・効果について

申請時の効能・効果は以下のとおり設定されていた。

[効能・効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者

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

○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

（下線部追加）

また、添付文書の効能又は効果に関連する注意において、肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者とは、基礎疾患等により肺炎球菌による疾患に罹患するリスク因子を有し、医師が本剤の接種が必要と認めた者を指す旨を記載するとされていた。

機構は、効能又は効果に関連する注意において、類薬の添付文書及びガイドライン等の内容を踏まえ、肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者に該当する具体的な疾患名を例示することを申請者に求め、申請者は以下のとおり回答した。

機構の指摘を踏まえて、以下のとおり効能又は効果に関連する注意を変更する。また、B1851172 試験では、組入れ基準を PD に罹患するリスクを有すると判断された者と設定していたこと等から、効能・効果における接種対象者を「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者」に変更する。

[効能又は効果に関連する注意]

肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- ・糖尿病
- ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- ・先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
- ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
- ・人工内耳、慢性髄液漏等の解剖学的に生体防御機能の異常を有する者
- ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

機構は、B1851172 試験の組入れ基準、B1851172 試験に結果的に組み入れられた被験者の背景及びびガイドライン等の記載を踏まえると、効能・効果に追加する接種対象者を、申請者が提示する「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者」とすること、また、効能又は効果に関連する注意における例示の内容について、申請者の変更のとおりを設定することは妥当と考える。

以上の効能・効果に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請時の用法・用量は以下のとおり設定されていた。

[用法・用量]

<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患する危険性が高いと考えられる者>

1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

<小児>

- ・初回免疫：通常、1回 0.5 mL 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 0.5 mL 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)

また、用法及び用量に関連する注意において、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者は、本剤の接種は6歳以上65歳未満の間にある者に行う旨が記載されていた。

用法・用量の設定について、申請者は以下の旨を説明している。

海外の健康被験者及びPDに罹患するリスクを有する者を対象とした臨床試験において、本剤 0.5 mL を1回筋肉内に接種したときの安全性及び免疫原性は確認されており、欧米及びその他の海外諸国では、本剤 0.5 mL 1回筋肉内接種が6～64歳に対する推奨用量である。また、本邦においてはPDに罹患するリスクのある集団の1つである65歳以上の高齢者に対する用法・用量は本剤 0.5 mL 1回筋肉内接種である。以上のことから、B1851172 試験における本剤の用法・用量を0.5 mL 1回筋肉内接種と設定した。B1851172 試験の結果、接種前と比較して0.5 mL 1回接種後のOPA抗体価の上昇が見られ、安全性は許容可能であったことから、用法・用量を1回0.5 mL 筋肉内接種と設定することは妥当であるとする。

機構は、PDに罹患するリスクが高いと考えられる状況は年齢にかかわらずと考えられることから、用法及び用量に関連する注意において設定されている接種対象者の年齢について説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨の説明をしている。

PDに罹患するリスクが高いと考えられる者の接種対象者は、B1851172 試験に組み入れた集団の年齢を考慮し、6～64歳と設定した。しかしながら、PDに罹患するリスクが高いと考えられる状況は、接種対象者の年齢にかかわらずいため、PDに罹患するリスクが高いと考えられる者の接種対象者を6～64歳に限定せず、いずれの年齢においても接種可能とすることとし、用法及び用量に関連する注意への記載は削除する。

なお、B1851172 試験の対象ではない 6 歳未満の小児、すなわち、乳幼児期に本剤の 4 回接種（初回免疫 3 回及び追加免疫 1 回）を完了又は接種もれ者として本剤の接種を完了した 6 歳未満の小児で、PD に罹患するリスクが高いと考えられる者として、医師が本剤の接種が必要と判断した場合の用法・用量を、1 回 0.5 mL の筋肉内接種とすることは、以下の理由から可能と考える。

- 本邦における本剤の定期接種を除き、全世界の本剤の標準接種経路は筋肉内接種である。最新の PSUR（調査期間：2018 年 1 月 10 日～2019 年 1 月 9 日）に基づく、本剤のリスク評価に重要な変更が生じるような安全性に関する新たな情報は特定されていない（7.R.3.2 参照）。
- フランスで実施した非盲検試験（6096A1-3021 試験）において、乳幼児期に 7vPnC 又は本剤の 4 回筋肉内接種（初回免疫 3 回及び追加免疫 1 回）を完了した健康小児 262 例を対象に、追加免疫完了約 3 年後に本剤を 1 回筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を検討した結果、本剤の免疫原性が示され、安全性プロファイルは許容可能であった（*Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 1065-76）。

機構は、以下のように考える。

用法・用量の設定根拠、及び PD に罹患するリスクが高いと考えられる者の接種対象者の年齢を限定しないことに関する申請者の説明は妥当と考える。また、用法・用量は、以下のように効能・効果ごとに記載整備することが適切である。

[用法・用量]

<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防>

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

<小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防>

- 初回免疫：通常、1 回 0.5 mL 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 0.5 mL 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）

以上の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の点を踏まえ、本申請において新たに特定した安全性検討事項はなく、現時点では PD に罹患するリスクが高い者を対象とした新たな製造販売後調査等を実施する必要はないと説明している。

- B1851172 試験及び 6115A1-3003 試験における本剤接種時の安全性プロファイルと既承認効能・効果における本剤接種時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと。
- 既承認効能・効果に係る小児及び高齢者を対象とした使用成績調査は終了しており、日本人に対する本剤接種時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査において新たな安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

現時点では、申請者の説明を踏まえ、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者を対象とした製造販売後調査等を実施する必要性はなく、通常的安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集することで差し支えないと考える。ただし、安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集し分析した結果、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、必要に応じて対策を講じることが必要となると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

効能・効果、及び用法・用量について、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年4月3日

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]	令和元年8月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- 本剤の初回承認後も、日本における成人の IPD 患者から分離された肺炎球菌において血清型 3 が一定の割合で検出されており、血清型 3 に対するワクチン接種の効果は、血清型 3 以外の血清型と比較すると低いと考えられる。その理由の 1 つとしては、肺炎球菌の血清型 3 では、莢膜タンパク質の構造が他の血清型の莢膜タンパク質の構造と異なっている (Clin Microbiol Rev 2015; 28: 871-9 等) ことが考えられる。
- 本剤が小児の定期接種として導入されて以降、集団免疫効果により、本剤に含まれる血清型が IPD 患者から分離される割合は全年齢層で低下していることから、本剤の初回承認時及び高齢者の PD への適応の承認時と比べると、本剤接種により予防可能な PD 又は IPD の割合も低下していることが想定される。したがって、接種医及び接種希望者が本剤接種の必要性を適切に判断できるよう、PD 又は IPD の患者から分離された血清型の分布及び本剤に含まれる血清型が分離される割合に関する情報等について、情報提供することが必要と考える。

機構は、PD 又は IPD の患者から本剤に含まれる血清型が分離される割合が低下しているものの、既承認適応である高齢者は PD の罹患リスク因子の 1 つとされていることも踏まえ、高齢者以外の PD に罹患するリスクが高い者についても、本剤の承認適応として接種可能とすることは重要と考える旨を説明し、専門委員から理解が示された。また、機構は、PD 又は IPD の患者から分離される血清型の分布及び本剤に含まれる血清型が分離される割合に関する情報を提供するように申請者に伝達し、申請者は情報提供資材により適切に情報提供する旨を回答した。

1.2 効能・効果について

審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の項に示した、効能又は効果に関連する注意において、PDに罹患するリスクが高いと考えられる者に該当する具体的な疾患名を例示することが妥当であるとの機構の判断について、専門委員からは、示されたような記載で問題はないものとする、との意見が出され、専門委員から支持された。なお、機構は、具体的な疾患名の例示のうち「人工内耳、慢性髄液漏等の解剖学的に生体防御機能の異常を有する者」について、「人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者」と記載整備することが適切と判断した。変更後の効能又は効果に関連する注意は以下のとおりである。

[効能又は効果に関連する注意]

肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- ・糖尿病
- ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- ・先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
- ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
- ・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者
- ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

1.3 用法・用量について

審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項に示した、PDに罹患するリスクが高い者の接種対象者の年齢を限定しないことは妥当であるとの機構の判断、及び用法・用量の記載を効能・効果ごとに記載整備することについて、専門委員から支持された。

なお、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・年齢別に接種経路を分ける特段の根拠はなく、全年齢を通して皮下接種と筋肉内接種の両接種経路を可能としてもよいと考える。
- ・PDに罹患するリスクが高いと考えられる者の接種対象者の年齢を限定せず、6歳未満の小児にも接種可能とするのであれば、海外ではいずれの年齢層においても筋肉内接種が承認されていることを踏まえ、小児IPDの予防の効能・効果においても、筋肉内接種を可能としてもよいと考える。

機構は、高齢者及びPDに罹患するリスクが高いと考えられる者に対する皮下接種に関する成績、並びに小児IPDの予防を目的とした計4回の筋肉内接種に関する国内での成績は提出されていないことから、本申請において、それぞれの効能・効果において皮下接種及び筋肉内接種のいずれの接種経路も許容すると判断することは困難と考える。一方で、海外における本剤の接種経路は適応を問わず筋肉内接種であること、及び日本小児科学会の要望（「不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」（平成23年6月16日付け）、「予防接種の接種方法等の指針作成要望」（平成26年1月14日付け））を踏まえると、小児IPDの予防の適応における筋肉内接種の導入については、引き続き検討が必要と考える。

機構はこれらの事項を申請者に伝達し、申請者は今後の開発の参考とする旨回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- PD に罹患するリスクが高い集団において、既承認の接種集団と異なる有害事象プロファイルが認められる可能性も否定できないことから、製造販売後の安全性監視活動では、PD に罹患するリスクが高い集団での有害事象の発生について、情報の収集・分析を注意深く行う必要がある。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 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。なお、重要な不足情報「免疫抑制状態にある者における安全性」については、免疫不全状態にある者を含む PD に罹患するリスクが高い者を対象とした B1851172 試験の成績が得られ、安全性に懸念は認められなかったことから、重要な不足情報から削除することが適切と判断した。

表 10 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"> ・ショック、アナフィラキシー ・注射部位局所反応 ・過敏症 ・痙攣 ・無呼吸 	<ul style="list-style-type: none"> ・他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤 ・接種対象および接種経路選択に関する過誤 ・血小板減少性紫斑病 ・突然死 ・喘鳴 ・不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い） 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫抑制状態にある者における安全性 ・他のワクチンとの同時接種時の安全性 ・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 ・13vPnC を複数回再接種した高齢者（65 歳以上の成人）における安全性 ・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（65 歳以上の成人） 2 歳以上に 13vPnC を接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

取消線部及び下線部：今回の申請に伴う変更

表 11 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追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児） ・使用成績調査（小児） ・市販直後調査（高齢者（65 歳以上の成人）） ・使用成績調査（高齢者（65 歳以上の成人）） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ニューモバックス®NP との接種過誤防止の活動 ・接種対象および接種経路選択に関する過誤防止の活動

（今回の申請に伴う変更はない）

1.5 「3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断」に係る B1851172 試験の有害事象について

本品目の GCP 実地調査において、B1851172 試験について、症例報告書への有害事象の未記載があることが判明し、審査報告（1）の確定後、申請者より、以下の内容が報告された。

症例報告書に記載されず B1851172 試験の安全性の評価に含まれていない有害事象は、関節痛 1 例（本剤と関連あり、非重篤）である。当該事象を加えた場合の B1851172 試験における本剤接種日から本剤接種 1 カ月後までに発現した全有害事象の発現割合は、16.5%（34/206 例）であり、このうち副反応の発現割合は 3.4%（7/206 例）であった。

機構は、報告された内容を確認し、審査報告（1）「7.R.3 安全性について」の項に示した機構の判断に影響がないことを確認した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）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
10	24～ 25	N：各年齢層の安全性解析対象集団から、1 日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日で「局所反応」であった被験者を除いた例数	N：各年齢層の安全性解析対象集団から、1 日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日で「局所反応がなし」であった被験者を除いた例数

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載。1.5 項参照。）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 3 年 6 月 17 日まで）と設定する。

[効能・効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

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

○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

（下線部追加）

[用法・用量]

<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防>

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

<小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防>

- ・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL 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 0.5 mL 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）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
7vPnC	7-valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（販売名：プレベナー®水性懸濁皮下注）
23vPS	23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（販売名：ニューモバックス®NP）
CI	Confidence interval	信頼区間
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
CRM ₁₉₇	Cross-reactive material 197	無毒性変異ジフテリア毒素
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PD	Pneumococcal disease	肺炎球菌による感染症
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（販売名：プレベナー13®水性懸濁注）