

審議結果報告書

令和4年9月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] バクニュバンス水性懸濁注シリンジ
[一般名] 沈降15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）
[申請者名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年10月26日

[審議結果]

令和4年8月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和4年8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] バクニューバンス水性懸濁注シリンジ
[一般名] 沈降15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] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年10月26日
[剤形・含量] 1シリンジ（0.5 mL）中に15種類の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドにそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）を結合させたものを含有する懸濁性注射剤。血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33Fの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを各2.0 µg、血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを4.0 µg、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）をタンパク質量として約30 µg含有する。
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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成人における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防に係る有効性は期待でき、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成人における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防

[用法及び用量]

1回0.5 mLを筋肉内に注射する。

[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4年6月22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] バクニューバンス水性懸濁注シリンジ
[一般名] 沈降15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] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年10月26日
[剤形・含量] 1シリンジ(0.5mL)中に15種類の血清型(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F)の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドにそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)を結合させたものを含有する懸濁性注射剤。血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33Fの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを各2.0µg、血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを4.0µg、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)をタンパク質量として約30µg含有する。

[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リスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F)による感染症の予防

[申請時の用法・用量]

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	8
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.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
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..	11
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.....	11
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.....	43
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	43

[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 (*Streptococcus pneumoniae*) は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (PnPs) 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球菌であり、主に乳幼児の鼻咽頭に高頻度に保菌されている (Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 709-14)。本菌は主要な呼吸器病原性菌であり、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。

肺炎球菌感染症は、血液、髄液、関節液等、本来無菌的な部位から菌が検出され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 2020 年の IPD 患者の届出報告数は全年齢で 1654 であり、5 歳未満が 279 (16.9%)、65 歳以上が 997 (60.3%) と二峰性を示している (「侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014 年第 1 週～2021 年第 35 週」、国立感染症研究所感染症疫学センター2021 年 10 月 20 日付け)。また、乳幼児や高齢者以外にも、慢性心疾患、慢性肝疾患、自己免疫疾患等の特定の基礎疾患を有する者は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い旨が報告されている (Vaccine 2016; 34: 4293-7, Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu024 等)。

本邦においては、肺炎球菌ワクチンとして、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 及び 33F) の PnPs を含む肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23、販売名：ニューモバックス NP シリンジ) 及び 13 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、及び 23F) の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を含む肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13、販売名：プレベナー13 水性懸濁注) が製造販売承認されている。

本剤は、15 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を有効成分とし、アジュバント (免疫補助剤) としてリン酸アルミニウムを添加した肺炎球菌結合型ワクチンである。

今般、健康成人、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成人を対象とした臨床試験成績等に基づき本剤の製造販売承認申請が行われた。

2022 年 5 月時点で、本剤は米国、欧州を含む海外 20 以上の国又は地域で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

本剤は、15 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) の肺炎球菌に由来する莢膜ポリサッカライド (PnPs) を、それぞれ無毒性変異ジフテリア毒素である CRM₁₉₇ をキャリアタンパク質として結合させた 15 血清型の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を有効成分とし、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを添加したワクチンである。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

2.1.1.1 CRM₁₉₇ 産生菌の細胞基材の調製及び管理

CRM₁₉₇ の製造に用いる CRM₁₉₇ 産生菌は、*Pseudomonas fluorescens* に、CRM₁₉₇ 遺伝子を含む発現ベクターを導入して樹立された。さらに、この CRM₁₉₇ 産生株から CRM₁₉₇ タンパク質を高収量で産生するクローン単離・培養して MCB が調製され、MCB から WCB が調製された。

CRM₁₉₇ 産生株の出荷試験及び特性解析として、MCB について生菌数試験、宿主の確認試験、プラスミド保持試験、バクテリオファージ試験、培養純度及びプラスミド確認試験、WCB について宿主の確認

試験、培養純度及びプラスミド確認試験、CAL について宿主の確認試験及びプラスミド確認試験が実施され、CRM₁₉₇ 産生株の適格性及び培養期間中の安定性が確認された。

MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2 肺炎球菌の細胞基材の調製及び管理

各血清型の肺炎球菌は、1、3、6A、14、18C、19F、22F、23F 及び 33F についてはペンシルベニア大学から、4 及び 7F についてはニューヨーク州立大学から、5 及び 6B については ATCC から、並びに 9V 及び 19A については FDA 生物製剤局から入手し、生物由来原料を含まない培地により培養し、MCB 及び WCB が順次調製された。

MCB 及び WCB について出荷試験及び特性解析（培養純度、コロニー形態、グラム染色、オプトヒン感受性試験、血清学的同定試験¹⁾ 及び生菌数試験）が実施され、肺炎球菌としての適格性及び培養期間中の安定性が確認された。なお、血清型 6A 以外の 14 血清型の肺炎球菌は、すべてニューモバックス NP の原薬の製造に用いられており、それらの試験結果はニューモバックス NP の承認審査時に提出済みである。

MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬（単価結合体バルク）の製造工程は、①CRM₁₉₇ の製造工程、②PnPs の製造工程、③単価結合体バルクの製造工程からなる。

① CRM₁₉₇ の製造工程

CRM₁₉₇ の製造工程は、フラスコ培養、種培養、生産培養、集菌、回収、清澄化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、限外ろ過／透析ろ過、メンブランクロマトグラフィー／バイオバーデン低減ろ過、分注及び保存工程からなる。重要工程は、生産培養、限外ろ過／透析ろ過及びメンブランクロマトグラフィー／バイオバーデン低減ろ過工程とされている。

CRM₁₉₇ の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

② PnPs の製造工程

15 血清型の PnPs の製造工程は、種培養、生産培養、不活化、清澄化、限外ろ過、ポリッシング、目的物質回収、分注及び保存工程からなる。重要工程は、生産培養、不活化、限外ろ過、ポリッシング及び目的物質回収工程とされている。

血清型 6A を除く 14 血清型の PnPs の製造工程については、ニューモバックス NP の製造販売承認申請時に、実生産スケールでのプロセスバリデーション成績が提出されている。また、血清型 6A の PnPs の製造工程については、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

③ 単価結合体バルクの製造工程

原薬たる単価結合体バルクの製造工程では、CRM₁₉₇ と PnPs の結合法として血清型に応じて、XXXXXXXXXX 結

¹⁾ 血清型 6A 以外の MCB 及び WCB について実施。血清型 6A の MCB 及び WCB は、精製後の PnPs について核磁気共鳴スペクトルで血清型が同定されている。また、全ての血清型の WCB の更新時には、精製後の PnPs における核磁気共鳴スペクトルで血清型が同定される。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

CRM₁₉₇ の目的物質由来不純物は、CRM₁₉₇ の断片とされた。目的物質関連物質は特定されていない。CRM₁₉₇ の断片は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

単価結合体バルクの目的物質由来不純物は、遊離ポリサッカライド及び遊離タンパク質 (CRM₁₉₇ 由来) とされた。目的物質関連物質とされた物質はない。遊離ポリサッカライド及び遊離タンパク質は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

PnPs の目的物質由来不純物及び目的物質関連物質とされた物質はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

CRM₁₉₇ の製造工程由来不純物は、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来脂質、宿主細胞由来糖質、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D* 及び不純物E* とされた。これらは製造工程で十分に除去されることが確認されている。

PnPs の製造工程由来不純物は、宿主細胞由来 C-ポリサッカライド、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来核酸、有機溶媒 (エタノール、2-プロパノール及びフェノール)、酢酸ナトリウム、PEI、トリス及びエンドヌクレアーゼ (血清型 1 及び 3) とされた。宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来核酸及びフェノール含量は、PnPs の工程内管理試験により適切に管理されている。また、PEI、トリス及びエンドヌクレアーゼ (血清型 1 及び 3) は PnPs の製造工程で十分に除去され、宿主細胞由来 C-ポリサッカライド、有機溶媒 (エタノール、2-プロパノール及びフェノール) 及び酢酸ナトリウムは、PnPs 及び MBC の製造工程で十分に除去されることが確認されている。

単価結合体バルクの製造工程由来不純物は、不純物F*、不純物G*、シアン化物、不純物H*、不純物I*、不純物J* 及び不純物K* (血清型 ■、■、■、■、■、■ 及び ■) とされた。シアン化物は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J* 及び不純物K* は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬は各血清型の単価結合体バルクとして管理される。規格及び試験方法として、性状、確認試験 (ELISA 法)、pH、平均分子量測定試験 (HPSEC 試験法)、ポリサッカライド：タンパク質比 (HPSEC 試験法)、遊離ポリサッカライド (HPSEC 試験法)、遊離タンパク質 (MEKC)、残留シアン (HPLC)、バイオバーデン、エンドトキシン及び総ポリサッカライド含量 (HPSEC 試験法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 2 のとおりである。長期保存試験では、試験成績が提出された期間において経時的な変化は認められず、規格に適合した。原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主要な安定性試験

	原薬製法	各血清型のロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-60℃以下	18 カ月 ^{a)} 又は 24 カ月 ^{b)}	■ 製ボトル
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 血清型 ■、■、■ 及び ■ の原薬。最長 120 カ月まで継続中

b) 血清型 ■、■、■、■、■、■、■、■、■ 及び ■ の原薬。最長 120 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。

光安定性試験の結果、■■■■ 製ボトル内の原薬は光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、■■■■ 製ボトルを用いて -60°C 以下で保存するとき、血清型■、■、■■■■及び■■■■の原薬は18カ月、血清型■、■、■■、■■、■■、■■、■■、■■及び■■■■の原薬は24カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ(0.5 mL)あたり、15血清型のPnPs-CRM₁₉₇結合体を、PnPs量として血清型6B以外は各2.0 µg及び血清型6Bは4.0 µgを含有する水性懸濁注射剤である。製剤には、リン酸アルミニウム、ポリソルベート20、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。本剤は、あらかじめ薬液がガラス製シリンジ(容量1.5 mL)に充てんされ、プロモブチル製プランジャー栓及びポリプロピレン製プランジャーロッドが装着されている、医薬品たるコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤処方化(■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■)の調製、単価結合体バルクの融解、バイオーバーデン低減ろ過、無菌ろ過、定容並びに攪拌)、充てん、試験、表示、包装及び保管工程からなる。

重要工程は、製剤処方化及び充てん工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、製造方法の変更がされており、主な変更は、製剤処方、製造所、製剤スケール及び製造パラメータの変更である(変更前後の製法をそれぞれ変更前製法及び申請製法とする)。なお、国内第I相試験(015試験)、海外第I/II相試験(005試験)、海外第II相試験(006試験及び007試験)及び海外第III相試験(016試験、017試験、018試験、020試験(一部)及び021試験)には変更前製法、海外第III相試験(020試験(一部))及び国際共同第III相試験(019試験)には申請製法で製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、pH、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、アルミニウム含量(誘導結合プラズマ発光分光分析法)、ポリソルベート20含量(HPLC-CAD法)及び定量法(ポリサッカライド含量)が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりである。

表 3 製剤の安定性試験

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	申請製法	3	5±3℃	24 カ月 ^{a)}	スチレンブタジエン製のチップキャップ付きガラス製シリンジ
光安定性 ^{b)}	申請製法	申請製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 36 カ月まで継続中。

b) 一次包装のみの製剤、二次包装された製剤及び二次包装+遮光包装された製剤について評価された。

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した。

光安定性試験の結果、一次包装のみの製剤は光に不安定であったが、二次包装された製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてスチレンブタジエン製のチップキャップ付きガラス製シリンジを用い、遮光下で 2～8℃に保存するとき 24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと判断した。

2.R.1 CRM₁₉₇ のジフテリア毒素活性否定試験について

原薬の製造に使用されている CRM₁₉₇ は、ジフテリア毒素の 52 番目のアミノ酸残基の置換により無毒化したタンパク質である。本剤の開発において、CRM₁₉₇ の特性解析として ADP リボシル化活性を測定するジフテリア毒素活性否定試験が実施され、CRM₁₉₇ の無毒性は確認されているものの、本剤の製造時の管理試験として同試験は設定されていない。

機構は本剤の管理試験としてジフテリア毒素活性否定試験の設定の必要性について申請者に説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

ジフテリア毒素は、真核生物翻訳伸長因子を ADP リボシル化し、細胞内タンパク質合成を阻害することで毒性を示すが、CRM₁₉₇ は ADP リボシル化の触媒ドメインであるジフテリア毒素の 52 番目のアミノ酸残基が置換されており、酵素的に不活性な状態である。CRM₁₉₇ のジフテリア毒素活性の復帰は、当該部位に点変異が起き、ジフテリア毒素をコードする遺伝子に変異した場合に起こるが、このような特異的な点変異がランダムな DNA 変異により生じることは理論的にほとんどないと考える。仮に特異的な点変異が生じたとしても、ジフテリア毒素を産生する菌の割合は全体に対してわずかであり、当該菌から産生されるジフテリア毒素濃度は安全性の閾値をはるかに下回る濃度であると推定され、当該濃度はジフテリア毒素活性否定試験の定量限界以下である。CRM₁₉₇ の毒性復帰に係る評価は、MCB 及び WCB の CAL における発現プラスミドの遺伝子配列解析による継代時の遺伝的安定性の確認、並びにこれまでに製造された ■ ロットの CRM₁₉₇ の最終バルク中間体を用いたジフテリア毒素活性否定試験を特性解析として行っており、毒性復帰を示す遺伝子変異及びジフテリア毒素活性は認められていない。以上、本剤の製造において CRM₁₉₇ が点変異により毒性復帰するリスクは理論的にほとんどなく、これまでの製造実績からも確認されていることから、毎回の製造で行うジフテリア毒素活性否定試験の設定は必要ないと考える。なお、新規の WCB を製造する際には、セルバンクの試験においてプラスミド遺伝子配列解析を行う。また、CRM₁₉₇ の重要な工程変更を行う際には、特性解析として CRM₁₉₇ の最終バルク中間体を用いたジフテリア毒素活性否定試験を実施する。

機構は、以下のように判断した。

本剤の製造において CRM₁₉₇ が毒性復帰する可能性は理論的に極めて低いこと、MCB 及び WCB の CAL までの遺伝的安定性が確認されていること、並びに ■ ロットの CRM₁₉₇ の最終バルク中間体においてジフテリア毒素活性が認められていないことが確認されていることから、CRM₁₉₇ の毒性復帰による品質及び安全性上の懸念が生じることはなく、原薬又は製剤の管理試験としてジフテリア毒素活性否定試験を設定しないことについては受入れ可能と考える。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ウサギ免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1.1)

NZW ウサギに本剤を2週間隔で2回筋肉内投与したときの血清中の血清型特異的 IgG 抗体 (ECL 法) 及び OPA 抗体 (MOPA 法) が測定された (表 4)。

表 4 ウサギ免疫原性試験

試験番号	試験系	例数	投与回数	用法・用量	採血時点
NZWR-16	雌雄ウサギ (NZW)	17 例/群	2 回	本剤 (開発製剤ロット 1) 0.1 mL ^{a)} 又は PCV13 ^{b)} 0.1 mL を Day 0 及び Day 14 に筋肉内投与	Day 0、14、28
NZWR-17	雌雄ウサギ (NZW)	8 例/群	2 回	本剤 (開発製剤ロット 1 及びロット 2) ^{a)} 0.1 mL 又は PCV 13 ^{b)} 0.1 mL を Day 0 及び Day 14 に筋肉内投与	Day 0、14、28

Day 0 : 1 回目投与前、Day 14 : 1 回目投与後 14 日、Day 28 : 2 回目投与後 14 日

a) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs 0.4 µg (血清型 6B のみ 0.8 µg) 及びリン酸アルミニウムをアルミニウムとして 25 µg を含む。

b) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs 0.44 µg (血清型 6B のみ 0.88 µg) 及びリン酸アルミニウムをアルミニウムとして 25 µg を含む。

いずれの試験でも、本剤 2 回投与後、本剤に含まれる 15 血清型すべてについて、血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた。また、本剤投与後の 13 共通血清型に対する抗体応答を PCV13 投与後の抗体応答と比較した結果、NZWR-16 試験では、血清型特異的 IgG 抗体応答は血清型 3、4、5、9V、18C、19A 及び 19F では PCV13 よりも低く、血清型 14 では高く、それ以外は同程度であり、血清型特異的 OPA 抗体応答は血清型 5、6B、7F、9V、18C、19A、19F 及び 23F では低く、それ以外は同程度であった。NZWR-17 試験では、血清型特異的 IgG 抗体応答及び血清型特異的 OPA 抗体応答は、すべての血清型で PCV13 と概ね同程度であった。

いずれの試験でも、本剤 2 回投与後、本剤に含まれる 15 血清型すべてについて、血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた。

3.1.2 サル免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1.2)

アカゲザルに本剤を3回筋肉内投与したときの血清中の血清型特異的 IgG 抗体 (ECL 法) 及び血清型特異的 OPA 抗体 (MOPA 法) が測定された (表 5)。

表 5 サル免疫原性試験

試験番号	試験系	例数	投与回数	用法・用量	採血時点
IRM-9	雌雄アカゲザル	17 例/群	3 回	本剤 ^{a)} 0.1 mL 又は PCV13 ^{b)} 0.1 mL を Day 0、Day 56 及び Day 112 に筋肉内投与	各回投与前 (Day 0、28、56) 及び各回投与後 14 日 (Day 14、42、70、84)

a) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs 0.4 µg (血清型 6B のみ 0.8 µg) 及びリン酸アルミニウムをアルミニウムとして 25 µg を含む。

b) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs 0.44 µg (血清型 6B のみ 0.88 µg) 及びリン酸アルミニウムをアルミニウムとして 25 µg を含む。

本剤 3 回投与後、本剤に含まれる 15 血清型すべてについて、血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた。また、13 共通血清型について、本剤と PCV13 の比較した結果、PCV13 と概ね同

程度の抗体応答を示した。また、本剤投与後の 13 共通血清型に対する抗体応答を PCV13 投与後の抗体応答と比較した結果、血清型特異的 IgG 抗体応答は血清型 7F、18C 及び 19F では PCV13 よりも低く、血清型 3 では高く、それ以外は同程度であり、血清型特異的 OPA 抗体応答は血清型 4 及び 18C では低く、血清型 7F では高く、それ以外は同程度であった。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていない。本剤の安全性薬理は、ラットにおける反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3 : 5.2 参照）の結果から評価され、申請者は、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討により、機構は、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明した。

本剤は、キャリアタンパク質として CRM₁₉₇ と結合させた 15 血清型の PnPs を含有する肺炎球菌結合型ワクチンである。肺炎球菌結合型ワクチンの作用機序には、キャリアタンパク質に特異的な T 細胞及び多糖体を認識する B 細胞が関与しており、最終的には親和性成熟を経て記憶 B 細胞が誘導される（Nat Med 2011; 17:1602-9、Nat Rev Immunol 2009; 9: 213-20 等）。

ウサギ及びサルへの本剤投与により、本剤に含まれる 15 血清型の PnPs に対する血清型特異的 IgG 抗体及び殺菌能を有する機能的な OPA 抗体が誘導された（3.1 参照）。また、マウスでは、本剤投与によりキャリアタンパク質特異的 T 細胞応答が生じ、肺炎球菌の曝露に対する防御作用が報告されている（Vaccine 2017; 35: 865-72、Pediatr Infect Dis J 2020; 39: 70-7）。これらの非臨床試験の結果より、本剤は肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による疾患を予防する効果を期待できると考える。

機構は、本剤の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

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

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン（WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005）及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ラットにおける反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3）の初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められていない。

5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける反復投与毒性試験が実施された（表 6）。主な所見は、いずれも投与部位における炎症性変化であった。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間 (投与回数)	本剤用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 (総 PnPs $\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (WI Han)	筋肉内 ^{a)}	85 日間 (5 回 ^{c)} + 休薬 4 週間	本剤 (本薬 (総 PnPs 32 μg) + リン酸アルミニウム (アルミ ニウムとして 125 μg) ^{d)}) 又は PBS	本剤 ^{e)} : 投与部位の炎症、 好中球及び単球の増加、フ ィブリノゲンの増加 回復性: あり	32	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (WI Han)	皮下 ^{b)}	85 日間 (5 回 ^{c)} + 休薬 4 週間	本剤 (本薬 (総 PnPs 32 μg) + リン酸アルミニウム (アルミ ニウムとして 125 μg) ^{d)})、 リン酸アルミニウム (アルミ ニウムとして 125 μg) ^{d)} 又は PBS	本剤 ^{e)} : 投与部位の炎症、 好中球の増加、フィブリノ ゲンの増加 回復性: あり	32	4.2.3.2.3

a) 0.25 mL/site を大腿四頭筋 (2 カ所) に投与

b) 0.5 mL/site を背部皮下 (1 カ所) に投与

c) 試験開始後 1、22、43、64 及び 85 日に投与

d) 溶媒: 0.2% ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液

e) 試験開始後 15 及び 99 日に本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いて、ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 7）。本剤投与による親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 7 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間 (投与回数)	本剤用量 ($\mu\text{g}/\text{body}$)	主な所見	無毒性量 (総 PnPs $\mu\text{g}/\text{body}$)	添付資料 CTD
胚・胎児発生、 出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能に関 する試験	雌 ラット (WI Han)	筋肉内	交配前 28 日～ 分娩後 7 日 (4 回 ^{a)})	本剤 (本薬 (総 PnPs 32 μg) + リン酸アルミニウ ム (アルミニウムとし て 125 μg) ^{b)}) 又は PBS	本剤 ^{c)} : 母動物: なし 胚・胎児: なし F1 出生児: なし ^{d)}	母動物 (一般毒性、生殖 能): 32 胚・胎児: 32 F1 出生児: 32	4.2.3.5.2.1
出生後の発生に 関する試験					本剤 ^{c)} : 母動物: なし F1 出生児: なし	母動物 (一般毒性、生殖 能): 32 F1 出生児: 32	4.2.3.5.3.1

a) 交配前 28 及び 7 日、妊娠 6 日並びに分娩後 7 日に、0.25 mL/site を大腿四頭筋 (2 カ所) に投与

b) 溶媒: 0.2% ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液

c) 妊娠 21 日 (帝王切開時) 及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日 (帝王切開時) の胎児、並びに分娩後 21 日の F1 出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

d) 本剤群の F1 出生児に腎盂拡張の発生増加が認められたが、同試験施設の無処置ラット (WI Han) における F1 出生児 (分娩後 21 日: 66 例) と比較して、発生頻度の増加は認められず、当該所見は本剤投与と関連しない所見と申請者は判断している。

e) 分娩後 21 日における母動物及び F1 出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内における局所刺激性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2) の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度の炎症が認められている。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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主な評価資料を表 8 に示す。

表 8 主な臨床試験の概要

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	015	I	50歳以上の日本人健康成人	144例 (コホート A (65歳以上) : 103例、コホート B (50~64歳) : 41例)	本剤又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	005	I/II	健康な成人 (18~49歳) 又は乳児 (6~12週齢)	338例 (成人パート : 80例、乳児パート : 258例)	成人パート : 製剤 1 (中用量又は高用量) 又は製剤 2 (中用量又は高用量) を 0.5 mL、1 回筋肉内接種 乳児パート : 製剤 1 (中用量又は高用量)、製剤 2 (中用量又は高用量) 又は PCV13 を 1 回 0.5 mL を合計 4 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	006	II	50歳以上の健康成人	690例	製剤 1、製剤 3 又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	017	III	18~49歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない成人	1515例	本剤又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種し、その 6 カ月後に PPSV23 を 1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	018	III	18歳以上の HIV 感染患者	302例	本剤又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種し、その 8 週後に PPSV23 を 1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	国際共同	019	III	50歳以上 (日本のみ 65歳以上) の健康成人	1205例	本剤又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 015 試験、実施期間 20 年 月 ~ 同年 月)

50歳以上の日本人健康成人 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 : コホート A (65歳以上) 100例 (各群 50例)、コホート B (50~64歳) 40例 (各群 20例)) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検²⁾ 並行群間比較試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 0.5mL、1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化されたコホート A 103例 (本剤群 52例、PCV13 群 51例) 及びコホート B 41例 (本剤群 21例、PCV13 群 20例) の全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が接種された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、全例が PP 集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

²⁾ 治験薬管理、調整、接種にかかわる治験実施施設のスタッフは非盲検とされた。

免疫原性について、主要評価項目とされたコホート A（65 歳以上）における接種前及び接種後 30 日の血清型特異的 IgG の GMC、GMFR 及び抗体応答率（上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合）は表 9 のとおりであった。また、コホート B の結果は表 10 のとおりであった。

表 9 血清型特異的 IgG GMC、GMFR 及び抗体応答率（015 試験、コホート A PP 集団）

血清型	検査日	本剤群 (N=52)				PCV13 群 (N=51)			
		n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率	n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率
13 共通血清型									
1	接種前	52	0.53 [0.41, 0.70]	12.53 [9.22, 17.05]	80.8% (42 例)	51	0.42 [0.33, 0.53]	14.02 [9.58, 20.51]	82.4% (42 例)
	接種後 30 日	52	6.68 [4.56, 9.78]			51	5.86 [3.82, 9.00]		
3	接種前	52	0.15 [0.11, 0.21]	5.94 [4.36, 8.08]	67.3 (35 例)	51	0.10 [0.08, 0.12]	3.43 [2.71, 4.35]	39.2% (20 例)
	接種後 30 日	52	0.96 [0.75, 1.22]			51	0.36 [0.27, 0.48]		
4	接種前	52	0.24 [0.17, 0.35]	10.89 [7.57, 15.65]	80.8 (42 例)	51	0.18 [0.14, 0.24]	11.74 [7.73, 17.84]	72.5% (37 例)
	接種後 30 日	52	2.76 [1.83, 4.15]			51	2.22 [1.34, 3.67]		
5	接種前	52	1.31 [1.02, 1.68]	3.57 [2.60, 4.90]	34.6 (18 例)	51	1.25 [1.01, 1.54]	4.84 [3.38, 6.94]	49.0% (25 例)
	接種後 30 日	52	4.67 [3.30, 6.62]			51	6.05 [3.95, 9.25]		
6A	接種前	52	0.48 [0.33, 0.70]	11.57 [7.81, 17.15]	73.1% (38 例)	51	0.56 [0.40, 0.78]	12.30 [8.13, 18.61]	76.5% (39 例)
	接種後 30 日	52	5.57 [3.36, 9.24]			51	6.88 [4.28, 11.04]		
6B	接種前	52	0.44 [0.31, 0.62]	17.72 [11.68, 26.87]	84.6% (44 例)	51	0.61 [0.42, 0.89]	10.14 [6.43, 15.97]	70.6% (36 例)
	接種後 30 日	52	7.79 [4.80, 12.64]			51	6.11 [3.52, 10.59]		
7F	接種前	52	0.38 [0.28, 0.51]	8.82 [6.53, 11.91]	78.8% (41 例)	51	0.39 [0.27, 0.56]	17.52 [11.71, 26.20]	82.4% (42 例)
	接種後 30 日	52	3.32 [2.27, 4.88]			51	6.87 [4.46, 10.59]		
9V	接種前	52	0.50 [0.38, 0.66]	10.98 [7.92, 15.23]	76.9% (40 例)	51	0.38 [0.29, 0.50]	12.82 [8.94, 18.37]	80.4% (41 例)
	接種後 30 日	52	5.47 [3.76, 7.96]			51	4.88 [3.10, 7.68]		
14	接種前	52	1.85 [1.31, 2.62]	6.10 [4.01, 9.28]	51.9% (27 例)	51	1.78 [1.20, 2.63]	5.38 [3.59, 8.05]	60.8% (31 例)
	接種後 30 日	52	11.29 [7.28, 17.51]			51	9.57 [6.32, 14.50]		
18C	接種前	52	0.96 [0.71, 1.29]	13.24 [8.71, 20.11]	76.9% (40 例)	51	0.90 [0.66, 1.23]	13.09 [8.45, 20.27]	74.5% (38 例)
	接種後 30 日	52	12.69 [9.05, 17.80]			51	11.80 [8.19, 17.00]		
19A	接種前	52	1.89 [1.45, 2.46]	7.56 [5.32, 10.75]	71.2% (37 例)	51	1.42 [1.05, 1.92]	9.63 [6.72, 13.80]	74.5% (38 例)
	接種後 30 日	52	14.28 [9.62, 21.19]			51	13.66 [8.82, 21.15]		
19F	接種前	52	0.99 [0.72, 1.35]	9.23 [6.22, 13.69]	71.2% (37 例)	51	0.82 [0.59, 1.15]	9.06 [6.40, 12.83]	74.5% (38 例)
	接種後 30 日	52	9.11 [6.01, 13.80]			51	7.44 [4.86, 11.40]		
23F	接種前	52	0.62 [0.42, 0.92]	14.08 [9.57, 20.72]	80.8% (42 例)	51	0.58 [0.39, 0.87]	11.40 [7.61, 17.06]	76.5% (39 例)
	接種後 30 日	52	9.08 [5.68, 14.53]			51	6.66 [4.18, 10.61]		
2 非共通血清型									
22F	接種前	52	0.34 [0.26, 0.44]	12.30 [8.58, 17.63]	76.9% (40 例)	51	0.33 [0.24, 0.45]	0.94 [0.86, 1.02]	— (0 例)
	接種後 30 日	52	4.15 [2.72, 6.34]			51	0.31 [0.23, 0.42]		
33F	接種前	52	1.70 [1.22, 2.38]	9.25 [6.61, 12.96]	76.9% (40 例)	51	1.85 [1.37, 2.49]	0.83 [0.78, 0.88]	— (0 例)
	接種後 30 日	52	15.75 [11.45, 21.67]			51	1.54 [1.15, 2.05]		

N=解析対象例数、n=評価例数

表 10 血清型特異的 IgG GMC、GMFR 及び抗体応答率 (015 試験、コホート B PP 集団)

血清型	検査日	本剤群 (N=21)			PCV13 群 (N=20)				
		n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率	n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率
13 共通血清型									
1	接種前	21	0.33 [0.23, 0.48]	18.36	90.5% (19 例)	20	0.53 [0.36, 0.79]	15.11	85.0% (17 例)
	接種後 30 日	21	6.03 [3.00, 12.10]	[10.91, 30.90]		20	8.07 [3.88, 16.77]	[8.79, 25.96]	
3	接種前	21	0.15 [0.09, 0.23]	4.51	47.6% (10 例)	20	0.19 [0.12, 0.31]	2.00	10.0% (2 例)
	接種後 30 日	21	0.68 [0.45, 1.04]	[2.61, 7.77]		20	0.41 [0.27, 0.63]	[1.39, 2.89]	
4	接種前	21	0.30 [0.17, 0.51]	5.78	57.1% (12 例)	20	0.18 [0.12, 0.27]	8.60	75.0% (15 例)
	接種後 30 日	21	1.77 [0.92, 3.41]	[3.30, 10.13]		20	1.56 [0.80, 3.07]	[5.38, 13.74]	
5	接種前	21	1.00 [0.68, 1.46]	4.70	52.4% (11 例)	20	1.26 [0.86, 1.84]	4.28	40.0% (8 例)
	接種後 30 日	21	4.70 [2.47, 8.94]	[2.79, 7.93]		20	5.40 [2.62, 11.14]	[2.32, 7.89]	
6A	接種前	21	0.50 [0.23, 1.05]	12.19	81.0% (17 例)	20	0.40 [0.24, 0.67]	23.28	90.0% (18 例)
	接種後 30 日	21	6.24 [2.23, 17.47]	[7.30, 20.36]		20	9.34 [5.00, 17.43]	[13.94, 38.86]	
6B	接種前	21	0.50 [0.25, 0.99]	13.84	85.7% (18 例)	20	0.54 [0.28, 1.05]	10.22	70.0% (14 例)
	接種後 30 日	21	6.88 [2.91, 16.30]	[7.19, 26.64]		20	5.52 [2.45, 12.41]	[5.63, 18.55]	
7F	接種前	21	0.46 [0.26, 0.81]	12.41	81.0% (17 例)	20	0.37 [0.24, 0.57]	14.39	80.0% (16 例)
	接種後 30 日	21	5.92 [3.14, 11.17]	[6.86, 22.44]		20	5.28 [2.67, 10.43]	[8.43, 24.56]	
9V	接種前	21	0.41 [0.28, 0.59]	9.64	85.7% (18 例)	20	0.50 [0.37, 0.68]	8.13	80.0% (16 例)
	接種後 30 日	21	3.91 [2.50, 6.13]	[6.35, 14.62]		20	4.06 [2.31, 7.16]	[5.12, 12.89]	
14	接種前	21	1.65 [0.99, 2.74]	8.24	66.7% (14 例)	20	3.57 [1.59, 8.01]	3.73	30.0% (6 例)
	接種後 30 日	21	13.60 [7.14, 25.92]	[4.18, 16.26]		20	13.33 [6.13, 28.99]	[2.04, 6.82]	
18C	接種前	21	0.92 [0.51, 1.68]	11.09	66.7% (14 例)	20	1.11 [0.77, 1.60]	10.34	75.0% (15 例)
	接種後 30 日	21	10.26 [5.66, 18.60]	[5.39, 22.82]		20	11.46 [5.90, 22.24]	[6.03, 17.73]	
19A	接種前	21	1.44 [0.67, 2.16]	11.44	85.7% (18 例)	20	1.68 [1.14, 2.46]	6.27	65.0% (13 例)
	接種後 30 日	21	16.53 [10.29, 26.54]	[6.70, 19.51]		20	10.50 [5.35, 20.59]	[3.95, 9.93]	
19F	接種前	21	0.96 [0.59, 1.56]	14.85	85.7% (18 例)	20	1.04 [0.68, 1.59]	7.69	70.0% (14 例)
	接種後 30 日	21	14.24 [8.29, 24.46]	[8.66, 25.46]		20	7.98 [3.98, 16.00]	[4.84, 12.20]	
23F	接種前	21	0.99 [0.60, 1.64]	13.56	90.5% (19 例)	20	0.55 [0.34, 0.88]	11.54	85.0% (17 例)
	接種後 30 日	21	13.48 [9.09, 19.98]	[8.58, 21.42]		20	6.30 [3.56, 11.15]	[7.15, 18.63]	
2 非共通血清型									
22F	接種前	21	0.34 [0.21, 0.53]	9.04	71.4% (15 例)	20	0.36 [0.24, 0.53]	0.86	— (0 例)
	接種後 30 日	21	3.03 [1.78, 5.16]	[4.81, 17.00]		20	0.31 [0.21, 0.46]	[0.78, 0.96]	
33F	接種前	21	0.74 [0.43, 1.25]	11.27	71.4% (15 例)	20	1.34 [0.82, 2.20]	0.84	— (0 例)
	接種後 30 日	21	8.29 [4.42, 15.54]	[5.94, 21.38]		20	1.13 [0.70, 1.83]	[0.75, 0.95]	

N=解析対象例数、n=評価例数

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後 1～5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤、腫脹、圧痛／疼痛）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- ・ 同意取得時から治験薬接種後約 30 日目の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

治験薬接種後 1～14 日目における有害事象及び副反応の発現割合は、コホート A の本剤群 84.6% (44/52 例) 及び 82.7% (43/52 例)、PCV13 群 76.5% (39/51 例) 及び 76.5% (39/51 例) であり、コホート B の本剤群 100% (21/21 例) 及び 100% (21/21 例)、PCV13 群 90.0% (18/20 例) 及び 90.0% (18/20 例) であった。治験薬接種後 1～14 日目にいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及び副反応の発現割合は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象及び副反応 (015 試験、安全性解析対象集団)

事象名 (MedDRA v20.1)	有害事象				副反応				
	コホート A (65 歳以上)		コホート B (50~64 歳)		コホート A (65 歳以上)		コホート B (50~64 歳)		
	本剤群 (52 例)	PCV13 群 (51 例)	本剤群 (21 例)	PCV13 群 (20 例)	本剤群 (52 例)	PCV13 群 (51 例)	本剤群 (21 例)	PCV13 群 (20 例)	
局所性有害事象 (全体)	40 (76.9)	34 (66.7)	21 (100)	18 (90.0)	40 (76.9)	34 (66.7)	21 (100)	18 (90.0)	
接種部位疼痛 ^{a)}	1~14 日目	40 (76.9)	28 (54.9)	21 (100)	18 (90.0)	40 (76.9)	28 (54.9)	21 (100)	18 (90.0)
	1~5 日目	40 (76.9)	28 (54.9)	21 (100)	18 (90.0)	40 (76.9)	28 (54.9)	21 (100)	18 (90.0)
接種部位腫脹 ^{a)}	1~14 日目	10 (19.2)	6 (11.8)	5 (23.8)	5 (25.0)	10 (19.2)	6 (11.8)	5 (23.8)	5 (25.0)
	1~5 日目	8 (15.4)	5 (9.8)	5 (23.8)	4 (20.0)	8 (15.4)	5 (9.8)	5 (23.8)	4 (20.0)
接種部位紅斑 ^{a)}	1~14 日目	9 (17.3)	14 (27.5)	4 (19.0)	4 (20.0)	9 (17.3)	14 (27.5)	4 (19.0)	4 (20.0)
	1~5 日目	6 (11.5)	9 (17.6)	4 (19.0)	3 (15.0)	6 (11.5)	9 (17.6)	4 (19.0)	3 (15.0)
注射部位そう痒感	3 (5.8)	3 (5.9)	0 (-)	0 (-)	3 (5.8)	3 (5.9)	0 (-)	0 (-)	
注射部位硬結	0 (-)	2 (3.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (3.9)	0 (-)	0 (-)	
全身性有害事象 (全体)	22 (42.3)	25 (49.0)	7 (33.3)	12 (60.0)	20 (38.5)	23 (45.1)	4 (19.0)	11 (55.0)	
筋肉痛 ^{b)}	16 (30.8)	14 (27.5)	5 (23.8)	7 (35.0)	16 (30.8)	14 (27.5)	4 (19.0)	7 (35.0)	
疲労 ^{b)}	6 (11.5)	12 (23.5)	3 (14.3)	6 (30.0)	6 (11.5)	12 (23.5)	0 (-)	6 (30.0)	
関節痛 ^{b)}	2 (3.8)	3 (5.9)	2 (9.5)	1 (5.0)	2 (3.8)	3 (5.9)	1 (4.8)	1 (5.0)	
頭痛 ^{b)}	2 (3.8)	2 (3.9)	2 (9.5)	5 (25.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (-)	4 (20.0)	
下痢	2 (3.8)	3 (5.9)	0 (-)	0 (-)	1 (1.9)	2 (3.9)	0 (-)	0 (-)	
発熱	1 (1.9)	4 (7.8)	0 (-)	0 (-)	1 (1.9)	4 (7.8)	0 (-)	0 (-)	
そう痒症	2 (3.8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	

例数 (%)

a) 治験薬接種後 1~5 日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後 1~5 日目の 37.5℃以上の体温上昇はコホート A の本剤群 1/52 例 (1.9%)、PCV13 群 3/51 例 (5.9%) (そのうち 38℃以上の体温上昇は PCV13 群 1 例) に認められ、コホート B では 37.5℃以上の体温上昇は認められなかった。

死亡、重篤又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 005 試験、実施期間 2015 年 9 月~2017 年 4 月)

肺炎球菌ワクチン接種歴のない健康な成人又は乳児 (目標被験者数 : 成人パート (18~49 歳) 80 例、乳児パート (42~90 日齢) 250 例) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検³⁾ 並行群間比較試験が、米国 24 施設 (成人パート 4 施設、乳児パート 21 施設 (施設の重複あり)) で実施された。

本試験では表 12 に示す 4 つの本薬製剤が用いられた。

表 12 本薬製剤 (0.5mL 中) の PnPs 及びリン酸アルミニウムの含有量

製剤	含有量	
	PnPs	リン酸アルミニウム (アルミニウムとして)
中用量-製剤 1 ^{a, b)}	血清型 6B : 4 µg、血清型 6B 以外 ^{d)} : 2 µg	125 µg
高用量-製剤 1 ^{a)}	血清型 6B : 8 µg、血清型 6B 以外 ^{d)} : 4 µg	250 µg
中用量-製剤 2 ^{c)}	血清型 6B : 4 µg、血清型 6B 以外 ^{d)} : 2 µg	125 µg
高用量-製剤 2 ^{c)}	血清型 6B : 8 µg、血清型 6B 以外 ^{d)} : 4 µg	250 µg

a) すべての血清型の PnPs にキャリアタンパク質として CRM₁₉₇ を結合させたもの

b) 市販予定製剤

c) 血清型 ■ の PnPs にキャリアタンパク質として ■ (代替キャリアタンパク質) を結合させ、その他の血清型にキャリアタンパク質として CRM₁₉₇ を結合させたもの

d) 血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F

³⁾ 治験薬管理、調整、接種にかかわる治験実施施設のスタッフは非盲検とされた。

成人パート

用法・用量は、いずれかの本薬製剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 80 例（各群 20 例）の全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が接種された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

市販用製剤は、すべての血清型にキャリアタンパク質として CRM₁₉₇ を結合させた製剤であることから、結果については製剤 1 のみ記載する。

免疫原性について、治験薬接種前及び接種後 30 日における血清型特異的 IgG 抗体の GMC、GMFR 及び抗体応答率（上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合）は表 13 のとおりであった。

表 13 血清型特異的 IgG GMC、GMFR 及び抗体応答率（005 試験、成人パート、PP 集団）

血清型	検査日	中用量-製剤 1 群 (N=20)				高用量-製剤 1 群 (N=20)			
		n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率	n ^{a)}	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	抗体 応答率
1	接種前	20	0.22 [0.13, 0.39]	14.94	90.0%	20	0.33 [0.20, 0.54]	14.41	88.9%
	接種後 30 日	20	3.47 [1.83, 6.61]	[7.73, 28.90]	(18 例)	18	4.99 [2.51, 9.93]	[7.93, 26.17]	(16 例)
3	接種前	20	0.12 [0.07, 0.20]	3.12	40.0%	20	0.09 [0.05, 0.15]	4.73	55.6%
	接種後 30 日	20	0.50 [0.31, 0.82]	[2.08, 4.67]	(8 例)	18	0.71 [0.44, 1.15]	[2.82, 7.92]	(10 例)
4	接種前	20	0.12 [0.07, 0.20]	7.24	65.0%	20	0.10 [0.06, 0.15]	12.66	83.3%
	接種後 30 日	20	0.96 [0.56, 1.65]	[4.21, 12.45]	(13 例)	18	1.47 [0.76, 2.86]	[6.20, 25.86]	(15 例)
5	接種前	20	0.45 [0.32, 0.64]	6.59	70.0%	20	0.35 [0.23, 0.54]	5.79	55.6%
	接種後 30 日	20	3.08 [1.41, 6.74]	[3.31, 13.12]	(14 例)	18	2.20 [1.02, 4.77]	[2.91, 11.52]	(10 例)
6A	接種前	20	0.14 [0.09, 0.22]	47.27	100%	20	0.16 [0.09, 0.30]	23.26	88.9%
	接種後 30 日	20	8.42 [3.55, 19.98]	[23.68, 94.36]	(20 例)	18	4.78 [1.99, 11.47]	[11.98, 45.14]	(16 例)
6B	接種前	20	0.16 [0.09, 0.27]	35.70	90.0%	20	0.17 [0.09, 0.30]	18.23	83.3%
	接種後 30 日	20	7.25 [3.03, 17.35]	[17.46, 73.00]	(18 例)	18	3.71 [1.36, 10.14]	[8.84, 37.62]	(15 例)
7F	接種前	20	0.37 [0.21, 0.65]	12.84	75.0%	20	0.31 [0.17, 0.56]	17.51	88.9%
	接種後 30 日	20	5.12 [2.35, 11.17]	[6.71, 24.56]	(15 例)	18	6.12 [3.30, 11.34]	[9.58, 32.02]	(16 例)
9V	接種前	20	0.22 [0.13, 0.35]	12.28	65.0%	20	0.15 [0.10, 0.24]	14.61	88.9%
	接種後 30 日	20	2.76 [1.18, 6.46]	[5.37, 28.10]	(13 例)	18	2.27 [1.28, 4.04]	[7.81, 27.35]	(16 例)
14	接種前	20	0.93 [0.43, 2.01]	14.99	75.0%	20	0.78 [0.45, 1.35]	11.96	72.2%
	接種後 30 日	20	14.97 [6.62, 33.84]	[5.96, 37.67]	(15 例)	18	9.96 [4.24, 23.41]	[5.80, 24.64]	(13 例)
18C	接種前	20	0.32 [0.19, 0.54]	29.41	95.0%	20	0.24 [0.13, 0.43]	38.44	88.9%
	接種後 30 日	20	9.48 [4.51, 19.91]	[15.09, 57.32]	(19 例)	18	8.91 [4.40, 18.04]	[18.66, 79.20]	(16 例)
19A	接種前	20	1.89 [1.01, 3.54]	8.04	70.0%	20	0.55 [0.34, 0.87]	8.80	72.2%
	接種後 30 日	20	15.19 [9.85, 23.41]	[4.26, 15.18]	(14 例)	18	4.62 [2.61, 8.16]	[5.12, 15.14]	(13 例)
19F	接種前	20	0.39 [0.20, 0.76]	20.63	80.0%	20	0.55 [0.29, 1.03]	13.52	72.2%
	接種後 30 日	20	8.67 [4.15, 18.15]	[9.35, 45.55]	(16 例)	18	7.96 [4.33, 14.61]	[6.49, 28.19]	(13 例)
22F	接種前	20	0.17 [0.09, 0.34]	12.87	80.0%	20	0.14 [0.08, 0.25]	20.85	94.4%
	接種後 30 日	20	2.93 [1.80, 4.78]	[6.86, 24.16]	(16 例)	18	4.04 [2.38, 6.86]	[11.81, 36.82]	(17 例)
23F	接種前	20	0.24 [0.15, 0.39]	45.59	95.0%	20	0.24 [0.12, 0.46]	28.44	94.4%
	接種後 30 日	20	11.55 [5.78, 23.08]	[25.61, 81.18]	(19 例)	18	8.91 [4.14, 19.20]	[16.04, 50.44]	(17 例)
33F	接種前	20	0.36 [0.20, 0.67]	9.69	60.0%	20	0.39 [0.20, 0.75]	13.25	77.8%
	接種後 30 日	20	4.06 [1.66, 9.93]	[4.25, 22.10]	(12 例)	18	6.16 [3.18, 11.94]	[6.07, 28.92]	(14 例)

N=解析対象例数、n=評価例数

a) 治験薬接種後、採血前に禁止ワクチンを接種した 2 例は接種後 30 日の解析から除外された。

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後 1～5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- ・ 同意取得時から治験薬接種後約 30 日目の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

有害事象及び副反応の発現割合は、中用量一製剤1群で90.0%（18/20例）及び85.0%（17/20例）、高用量一製剤1群で95.0%（19/20例）及び95.0%（19/20例）であり、特定有害事象又はいずれかの群で2例以上に発現した有害事象及び副反応は表14のとおりであった。

表14 いずれかの群で2例以上に発現した有害事象及び副反応（005試験、成人パート、安全性解析対象集団）

事象名 (MedDRA v20.0)	有害事象		副反応	
	中用量一製剤1群 (20例)	高用量一製剤1群 (20例)	中用量一製剤1群 (20例)	高用量一製剤1群 (20例)
局所性有害事象 (全体)	17 (85.0)	19 (95.0)	17 (85.0)	19 (95.0)
接種部位疼痛 ^{a)}	1~14日目	17 (85.0)	17 (85.0)	19 (95.0)
	1~5日目	17 (85.0)	17 (85.0)	19 (95.0)
接種部位腫脹 ^{a)}	1~14日目	5 (25.0)	6 (30.0)	5 (25.0)
	1~5日目	5 (25.0)	6 (30.0)	6 (30.0)
接種部位紅斑 ^{a)}	1~14日目	3 (15.0)	5 (25.0)	3 (15.0)
	1~5日目	3 (15.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
注射部位熱感	0 (—)	2 (10.0)	0 (—)	2 (10.0)
全身性有害事象 (全体)	15 (75.0)	14 (70.0)	12 (60.0)	14 (70.0)
筋肉痛 ^{b)}	8 (40.0)	10 (50.0)	8 (40.0)	10 (50.0)
疲労 ^{b)}	7 (35.0)	9 (45.0)	6 (30.0)	9 (45.0)
関節痛 ^{b)}	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
頭痛 ^{b)}	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	4 (20.0)
食欲減退	2 (10.0)	0 (—)	2 (10.0)	0 (—)

例数 (%)

a) 治験薬接種後1~5日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後1~5日目の38℃以上の体温上昇は、中用量一製剤1群1/20例（5.0%）、高用量一製剤1群2/20例（10.0%）に認められた。

死亡、重篤又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

乳児パート⁴⁾

用法・用量は、いずれかの本薬製剤又はPCV13 0.5 mLを4回（生後2、4、6及び12~15カ月）筋肉内接種することとされた。

無作為化された258例（中用量一製剤1群51例、高用量一製剤1群51例、中用量一製剤2群52例、高用量一製剤2群52例、PCV13群52例、以下同順）のうち、256例（50例、50例、52例、52例、52例）に治験薬が1回以上接種され、このうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱が認められた計13例を除く243例（48例、47例、48例、51例、49例）が免疫原性PP集団とされた。PP集団のうち、規定された期間内に採血されなかった20例、3回目の治験薬接種後に禁止ワクチンを接種された4例及び15血清型の免疫原性の結果が得られなかった24例を除く208例（37例、39例、43例、49例、40例）が3回目接種後PP集団とされ、主要評価時点の免疫原性解析対象集団とされた。

市販用製剤ではすべての血清型に対してCRM₁₉₇がキャリアタンパク質として用られていることから、結果については製剤1のみ記載する。

⁴⁾ 機構注：本申請の成人に対する用法・用量とは異なるが、申請者は乳児パートの免疫原性データを成人に対する用量の設定根拠に用いていることから、本項では免疫原性の結果のみ記載する。

免疫原性について、治験薬 3 回目接種後 30 日における血清型特異的 IgG 抗体の GMC 及び GMC 比 (本薬/PCV13) は表 15 のとおりであった。

表 15 治験薬 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (005 試験、乳児パート、3 回目接種後 PP 集団)

血清型	中用量-製剤 1 群 (N=37)		高用量-製剤 1 群 (N=39)		PCV13 群 (N=40)		GMC 比 [両側 95%CI] (中用量-製剤 1/ PCV13)	GMC 比 [両側 95%CI] (高用量-製剤 1/ PCV13)
	n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]	n	GMC (µg/mL) [両側 95%CI]		
13 共通血清型								
1	37	1.33 [1.07, 1.67]	39	1.49 [1.19, 1.87]	40	1.63 [1.28, 2.07]	0.82 [0.61, 1.10]	0.92 [0.68, 1.23]
3	37	0.94 [0.78, 1.13]	39	1.12 [0.89, 1.41]	40	0.53 [0.42, 0.67]	1.77 [1.33, 2.35]	2.11 [1.60, 2.80]
4	37	1.46 [1.20, 1.77]	39	1.31 [1.05, 1.64]	40	1.14 [0.89, 1.45]	1.28 [0.91, 1.81]	1.15 [0.82, 1.62]
5	37	1.29 [0.96, 1.74]	39	1.13 [0.83, 1.55]	40	1.36 [0.94, 1.98]	0.95 [0.59, 1.51]	0.83 [0.53, 1.31]
6A	37	1.41 [0.95, 2.10]	39	1.52 [1.07, 2.16]	40	2.82 [1.93, 4.12]	0.50 [0.29, 0.86]	0.54 [0.31, 0.92]
6B	37	1.80 [1.15, 2.82]	39	1.30 [0.83, 2.02]	40	1.62 [1.01, 2.61]	1.11 [0.58, 2.10]	0.80 [0.42, 1.50]
7F	37	2.23 [1.77, 2.81]	39	2.87 [2.44, 3.37]	40	2.97 [2.24, 3.93]	0.75 [0.55, 1.03]	0.97 [0.71, 1.31]
9V	37	1.68 [1.24, 2.29]	39	1.44 [1.05, 1.97]	40	1.48 [1.10, 1.97]	1.14 [0.74, 1.75]	0.98 [0.64, 1.49]
14	37	4.24 [3.31, 5.42]	39	4.58 [3.70, 5.67]	40	4.94 [3.51, 6.95]	0.86 [0.58, 1.27]	0.93 [0.63, 1.37]
18C	37	0.96 [0.71, 1.31]	39	1.22 [0.99, 1.51]	40	1.54 [1.14, 2.07]	0.63 [0.43, 0.92]	0.79 [0.55, 1.16]
19A	37	1.47 [1.18, 1.82]	39	1.43 [1.19, 1.72]	40	1.63 [1.20, 2.21]	0.90 [0.64, 1.26]	0.88 [0.63, 1.22]
19F	37	1.81 [1.44, 2.28]	39	2.37 [1.99, 2.83]	40	2.19 [1.80, 2.66]	0.83 [0.62, 1.11]	1.08 [0.81, 1.44]
23F	37	1.08 [0.72, 1.62]	38	1.16 [0.83, 1.61]	40	1.19 [0.82, 1.71]	0.91 [0.56, 1.47]	0.98 [0.61, 1.57]
2 非共通血清型								
22F	37	4.34 [3.40, 5.55]	39	4.79 [3.88, 5.91]	40	0.05 [0.05, 0.06]	81.47 [60.51, 109.68]	89.87 [67.02, 120.51]
33F	37	1.32 [0.79, 2.21]	39	1.09 [0.64, 1.85]	40	0.06 [0.05, 0.07]	22.23 [11.77, 41.97]	18.38 [9.82, 34.41]

N=解析対象例数、n=評価例数

7.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 006 試験、実施期間 2015 年 10 月～2016 年 1 月)

50 歳以上の健康成人 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 : 690 例 (各群 230 例)) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁵⁾ 並行群間比較試験が米国 23 施設で実施された。

本試験では、界面活性剤のみ異なる 2 つの本薬製剤 (製剤 1 (005 試験の中用量-製剤 1 と同じ組成) 及び製剤 3)⁶⁾ と、対照薬として PCV13 が用いられた。

用法・用量は、いずれかの本薬製剤又は PCV13 を 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化⁷⁾ された 690 例 (製剤 1 群 231 例、製剤 3 群 231 例、PCV13 群 228 例、以下同順) のうち、689 例 (231 例、231 例、227 例) に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が接種された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、12 例 (3 例、4 例、5 例) を除く 677 例 (228 例、227 例、222 例) が PP 集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT とされ、結果は表 16 のとおりであった。13 共通血清型について、血清型特異的 OPA GMT 比 (製剤 1 又は製剤 3 群/PCV13 群) の両側 95%CI の下限値は、両製剤のいずれの血清型でも事前に設定された閾値である 0.33⁸⁾ を超え、PCV13 に対する製剤 1 及び製剤 3 の非劣性が示された。2 非共通血清型について、血清型特異的 OPA

⁵⁾ 治験薬管理、調整、接種にかかわる治験実施施設のスタッフは非盲検とされた。

⁶⁾ 界面活性剤として、製剤 1 にはポリソルベート 20、製剤 3 はポロキサマー188 が含有される。

⁷⁾ 無作為割付け時点の年齢層 (50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上) を層別因子とした無作為化が実施された。なお、65 歳以上の被験者は全体の約 50%以上組み入れることとされた。

⁸⁾ 対照群の GMT の 3 倍低値を非劣性の許容限界値として設定された。

GMT 比（製剤 1 又は製剤 3 群／PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、両製剤のいずれの血清型でも事前に設定された閾値である 1.0⁹⁾ を超え、PCV13 に対する製剤 1 及び製剤 3 の優越性が示された。

表 16 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (006 試験、PP 集団)

血清型	製剤 1 群 (N=231)		製剤 3 群 (N=231)		PCV13 群 (N=227)		GMT 比 [両側 95%CI] (製剤 1/ PCV13)	GMT 比 [両側 95%CI] (製剤 3/ PCV13)
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]		
13 共通血清型								
1	228	139.93 [104.08, 188.13]	227	205.27 [153.31, 274.85]	221	120.62 [89.79, 162.05]	1.16 [0.77, 1.75]	1.70 [1.13, 2.56]
3	228	61.04 [48.26, 77.19]	226	104.13 [82.48, 131.46]	219	32.86 [25.92, 41.65]	1.86 [1.33, 2.59]	3.17 [2.28, 4.41]
4	223	922.20 [725.07, 1,172.93]	224	1325.04 [1045.97, 1678.56]	220	1189.65 [937.49, 1509.62]	0.78 [0.55, 1.09]	1.11 [0.80, 1.56]
5	226	265.10 [197.41, 356.01]	227	273.77 [204.94, 365.73]	221	264.46 [197.22, 354.63]	1.00 [0.67, 1.51]	1.04 [0.69, 1.55]
6A	227	4869.20 [3780.58, 6271.29]	226	3874.37 [3009.96, 4987.01]	222	4681.75 [3632.91, 6033.41]	1.04 [0.73, 1.48]	0.83 [0.58, 1.18]
6B	224	5092.52 [4031.68, 6432.51]	223	4565.07 [3614.15, 5766.18]	219	3847.94 [3039.66, 4871.15]	1.32 [0.95, 1.84]	1.19 [0.85, 1.65]
7F	226	2877.49 [2394.93, 3457.28]	227	2638.66 [2198.05, 3167.59]	219	3642.19 [3031.33, 4376.14]	0.79 [0.61, 1.02]	0.72 [0.56, 0.94]
9V	225	1929.49 [1547.45, 2405.83]	227	2548.29 [2047.97, 3170.85]	222	2116.03 [1694.49, 2642.44]	0.91 [0.67, 1.24]	1.20 [0.88, 1.64]
14	224	2657.99 [2172.49, 3252.00]	227	3506.39 [2871.23, 4282.06]	222	3094.07 [2531.38, 3781.84]	0.86 [0.65, 1.14]	1.13 [0.86, 1.50]
18C	227	2662.97 [2146.74, 3303.33]	227	1912.44 [1542.49, 2371.11]	219	1524.78 [1226.67, 1895.34]	1.75 [1.29, 2.37]	1.25 [0.92, 1.70]
19A	226	2434.86 [2024.98, 2927.70]	227	1949.84 [1620.16, 2346.60]	220	2027.29 [1685.29, 2438.70]	1.20 [0.93, 1.56]	0.96 [0.74, 1.25]
19F	227	1046.24 [835.20, 1310.61]	227	815.77 [650.19, 1023.51]	222	795.23 [633.51, 998.22]	1.32 [0.96, 1.81]	1.03 [0.75, 1.41]
23F	228	2081.62 [1600.11, 2708.04]	224	1236.73 [954.79, 1601.92]	221	1617.87 [1247.50, 2098.20]	1.29 [0.89, 1.86]	0.76 [0.53, 1.10]
2 非共通血清型								
22F	225	3851.39 [2961.48, 5008.72]	221	4588.14 [3531.58, 5960.79]	209	70.45 [53.56, 92.51]	54.67 [37.61, 79.47]	65.13 [44.82, 94.63]
33F	223	12655.50 [10285.96, 15570.91]	225	12666.13 [10319.37, 15546.59]	217	2006.35 [1619.71, 2485.29]	6.31 [4.70, 8.47]	6.31 [4.71, 8.46]

N=解析対象例数、n=評価例数

GMT、GMT 比及びそれらの 95%CI は、群、時点、群と時点の交互作用項、ワクチン接種時の年齢層（50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）、ワクチン接種時の年齢層と時点の交互作用項を因子とした制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）により算出

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後 1～5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤、腫脹、圧痛／疼痛）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- ・ 同意取得時から治験参加期間中の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

治験薬接種後 1～14 日目（重篤な有害事象は治験参加期間中）における有害事象及び副反応の発現割合は、製剤 1 群 72.3%（167/231 例）及び 69.7%（161/231 例）、製剤 3 群 74.9%（173/231 例）及び 72.3%（167/231 例）、PCV13 群 67.4%（153/227 例）及び 63.0%（143/227 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副反応は表 17 のとおりであった。

⁹⁾ 対照群の GMT を上回ることを示すための値として設定された。

表 17 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象及び副反応 (006 試験、安全性解析対象集団)

事象名 (MedDRA v20.1)	有害事象			副反応		
	製剤 1 群 (231 例)	製剤 3 群 (231 例)	PCV13 群 (227 例)	製剤 1 群 (231 例)	製剤 3 群 (231 例)	PCV13 群 (227 例)
局所性有害事象 (全体)	152 (65.8)	153 (66.2)	130 (57.3)	152 (65.8)	153 (66.2)	130 (57.3)
接種部位疼痛 ^{a)}	1~14 日目	140 (60.6)	145 (62.8)	124 (54.6)	140 (60.6)	145 (62.8)
	1~5 日目	139 (60.2)	144 (62.3)	119 (52.4)	139 (60.2)	144 (62.3)
接種部位腫脹 ^{a)}	1~14 日目	38 (16.5)	29 (12.6)	29 (12.8)	38 (16.5)	29 (12.6)
	1~5 日目	38 (16.5)	27 (11.7)	28 (12.3)	38 (16.5)	27 (11.7)
接種部位紅斑 ^{a)}	1~14 日目	29 (12.6)	22 (9.5)	24 (10.6)	29 (12.6)	22 (9.5)
	1~5 日目	26 (11.3)	20 (8.7)	23 (10.1)	26 (11.3)	20 (8.7)
全身有害事象 (全体)	94 (40.7)	109 (47.2)	93 (41.0)	72 (31.2)	88 (38.1)	68 (30.0)
筋肉痛 ^{b)}	43 (18.6)	53 (22.9)	32 (14.1)	39 (16.9)	47 (20.3)	25 (11.0)
疲労 ^{b)}	41 (17.7)	56 (24.2)	51 (22.5)	33 (14.3)	47 (20.3)	39 (17.2)
関節痛 ^{b)}	17 (7.4)	22 (9.5)	14 (6.2)	14 (6.1)	15 (6.5)	11 (4.8)
頭痛 ^{b)}	29 (12.6)	28 (12.1)	38 (16.7)	17 (7.4)	18 (7.8)	27 (11.9)

例数 (%)

a) 治験薬接種後 1~5 日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後 1~5 日目の 38°C 以上の体温上昇は、製剤 1 群 1.3% (3/231 例)、製剤 3 群 0.9% (2/231 例)、PCV13 群 0/227 例に認められた。

重篤な有害事象は製剤 1 群 2/231 例 (0.9%) (急性心不全及び基底細胞癌各 1 例)、製剤 3 群 1/231 例 (0.4%) (骨髄炎 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。PCV13 群では重篤な有害事象は認められなかった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.4 第Ⅲ相試験

7.4.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.8 : 019 試験、実施期間 2019 年 6 月~2020 年 3 月)

50 歳以上の健康成人 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者含む) (目標被験者数 1200 例 (本剤群 600 例、PCV13 群 600 例)¹⁰⁾) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、日本、カナダ、スペイン及び台湾の計 30 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 0.5 mL、1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化¹¹⁾された 1205 例 (本剤群 604 例、PCV13 群 601 例) のうち、治験薬接種を受けた 1202 例 (本剤群 602 例、PCV13 群 600 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

¹⁰⁾ 以下の仮定に基づき、13 共通血清型については PCV13 に対する非劣性、2 非共通血清型については優越性を片側 2.5% の有意水準で 90% 以上の検出率となる例数を計算したところ、1 群 600 例とされた。

・脱落割合は 10%

・006 試験の結果より、PCV13 に対する本剤の血清型特異的 OPA GMT 比は、13 共通血清型においては 0.78~1.86、2 非共通血清型においては 6.0 超

・006 試験の結果より、2 非共通血清型においては本剤群と PCV13 群の OPA 抗体応答率の差は 10% 超

・006 試験の結果より、OPA 抗体価の対数変換値の標準偏差は本剤群では 1.33~2.24、PCV13 群では 1.37~2.25

・PCV13 に対する本剤の OPA GMT 比の両側 95%CI の下限に対する閾値は、非劣性では 0.50、優越性では 2.0

・2 非共通血清型においては、本剤群と PCV13 群の OPA 抗体応答率の差の下限に対する閾値は 10%

¹¹⁾ 無作為割付け時点の年齢層 (50~64 歳、65~74 歳、75 歳以上) を層別因子とした無作為化が実施された。

免疫原性の主要評価項目は治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT とされ、加えて、2 非共通血清型については治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答率（治験薬接種前から接種後 30 日目の OPA 上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合）も設定された。本剤群 588 例、PCV13 群 584 例¹²⁾が主要評価時点の解析対象集団とされた。

治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT を表 18、2 非共通血清型の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答率を表 19 に示す。

13 共通血清型について、主要評価項目とされた血清型特異的 OPA GMT 比（本剤群/PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型でも事前に設定された閾値である 0.50 を超え、PCV13 に対する本剤の非劣性が示された。

2 非共通血清型について、主要評価項目とされた血清型特異的 OPA GMT 比（本剤群/PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型でも事前に設定された閾値である 2.0 を超え、PCV13 に対する本剤の優越性が示された。また、もう一つの主要評価項目とされた血清型特異的 OPA 応答率の差（本剤群-PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型でも事前に設定された閾値である 10% を超え、PCV13 に対する本剤の優越性が示された。

表 18 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (019 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (N=602)		PCV13 群 (N=600)		GMT 比 [両側 95%CI] (本剤群/PCV13 群)
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	
13 共通血清型					
1	598	256.3 [223.6, 293.9]	598	322.6 [281.1, 370.3]	0.79 [0.66, 0.96]
3	598	216.2 [194.6, 240.2]	598	135.1 [121.6, 150.2]	1.60 [1.38, 1.85]
4	598	1125.6 [999.4, 1267.8]	598	1661.6 [1474.5, 1872.5]	0.68 [0.57, 0.80]
5	598	447.3 [384.5, 520.2]	598	563.5 [484.2, 655.7]	0.79 [0.64, 0.98]
6A	596	5407.2 [4760.8, 6141.3]	598	5424.5 [4776.6, 6160.3]	1.00 [0.84, 1.19]
6B	598	4011.7 [3506.0, 4590.2]	598	3258.2 [2845.9, 3730.1]	1.23 [1.02, 1.48]
7F	597	4617.3 [4186.9, 5091.9]	598	5880.6 [5331.5, 6486.2]	0.79 [0.68, 0.90]
9V	598	1817.3 [1633.4, 2022.1]	597	2232.9 [2006.1, 2485.3]	0.81 [0.70, 0.94]
14	598	1999.3 [1772.2, 2255.5]	598	2656.7 [2354.0, 2998.4]	0.75 [0.64, 0.89]
18C	598	2757.7 [2452.1, 3101.4]	598	2583.7 [2296.5, 2906.9]	1.07 [0.91, 1.26]
19A	598	3194.3 [2882.2, 3540.0]	598	3979.8 [3590.1, 4411.7]	0.80 [0.70, 0.93]
19F	598	1695.1 [1524.8, 1884.4]	598	1917.8 [1724.3, 2132.9]	0.88 [0.76, 1.02]
23F	598	2045.4 [1767.3, 2367.3]	598	1740.4 [1503.6, 2014.5]	1.18 [0.96, 1.44]
2 非共通血清型					
22F	594	2375.2 [2015.1, 2799.6]	586	74.6 [62.9, 88.5]	31.83 [25.35, 39.97]
33F	598	7994.7 [7098.6, 9004.0]	597	1124.9 [997.4, 1268.8]	7.11 [6.07, 8.32]

N=解析対象例数、n=評価例数

GMT、GMT 比及びその 95%CI は、群、時点、群と時点の交互作用項、ベースライン時点の年齢層（50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）、ベースライン時点の年齢層と時点の交互作用項を因子とした制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）により算出

表 19 治験薬接種後 30 日目の 2 非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答率 (019 試験、PP 集団)

血清型	OPA 応答率 (例数)		OPA 応答率の差 [両側 95%CI] (本剤群-PCV13 群)
	本剤群 (N=602)	PCV13 群 (N=600)	
22F	71.4 (374/524)	14.3 (71/498)	57.1 [52.0, 61.8]
33F	56.7 (328/578)	6.3 (35/560)	50.5 [45.9, 54.9]

N=解析対象例数

OPA 応答率の差とその両側 95%CI は、被験者の無作為割付け時点の年齢（50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）に基づいて層別し、Miettinen & Nurminen 法により算出

¹²⁾ 除外理由の内訳は、治験薬を接種されなかった本剤群 2 例及び PCV13 群 1 例（以下同順）、主要な選択/除外基準に抵触した 4 例及び 2 例、規定された期間内に採血されなかった 9 例及び 10 例、評価時点の免疫原性の結果が得られなかった 3 例及び 5 例（理由の重複含む）

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後 1～5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- ・ 治験薬接種後 1～14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- ・ 同意取得時から治験参加期間中の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

治験薬接種後 1～14 日目（重篤な有害事象は接種後 6 カ月まで）における有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 67.9%（409/602 例）及び 64.0%（385/602 例）、PCV13 群 58.2%（349/600 例）及び 54.8%（329/600 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副反応は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副反応（019 試験、安全性解析対象集団）

事象名（MedDRA v23.0）	有害事象		副反応	
	本剤群 （602 例）	PCV13 群 （600 例）	本剤群 （602 例）	PCV13 群 （600 例）
局所性有害事象（全体）	362（60.1）	293（48.8）	362（60.1）	293（48.8）
接種部位疼痛 ^{a)}	1～14 日目	257（42.8）	327（54.3）	257（42.8）
	1～5 日目	254（42.3）	325（54.0）	254（42.3）
接種部位腫脹 ^{a)}	1～14 日目	73（12.2）	76（12.6）	73（12.2）
	1～5 日目	67（11.2）	75（12.5）	67（11.2）
接種部位紅斑 ^{a)}	1～14 日目	73（12.2）	60（10.0）	73（12.2）
	1～5 日目	68（11.3）	54（9.0）	68（11.3）
全身性有害事象（全体）	231（38.4）	208（34.7）	169（28.1）	156（26.0）
筋肉痛 ^{b)}	93（15.4）	72（12.0）	76（12.6）	61（10.2）
疲労 ^{b)}	105（17.4）	104（17.3）	77（12.8）	77（12.8）
関節痛 ^{b)}	32（5.3）	33（5.5）	23（3.8）	31（5.2）
頭痛 ^{b)}	70（11.6）	78（13.0）	48（8.0）	53（8.8）

例数（%）

a) 治験薬接種後 1～5 日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後 1～5 日目の 38℃以上の体温上昇は、本剤群 3/602 例（0.5%）、PCV13 群 8/600 例（1.3%）に認められた。

死亡は、本剤群 1/602 例（0.2%）（原因不明の死亡 1 例）、PCV13 群 1/600 例（0.2%）（不整脈 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

重篤な有害事象は、本剤群 9/602 例（1.5%）（心房細動、心筋梗塞、嵌頓膈ヘルニア、死亡、憩室炎、半月板損傷、背部痛、変形性関節症、非小細胞肺癌各 1 例）、PCV13 群 13/600 例（2.2%）（貧血、急性心筋梗塞、不安定狭心症、不整脈、潰瘍性食道炎、ウイルス感染、基底細胞癌、消化器癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、前立腺癌第 2 期、尿管結石症、骨盤痛、急性呼吸不全各 1 例（重複含む））に認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。転帰は、本剤群 1 例（非小細胞肺癌）、PCV13 群 3 例（貧血、消化器癌及び前立腺癌）は未回復、PCV13 群 1 例（肺の悪性新生物）は後遺症あり、前述の死亡の症例を除き、その他は回復であった。

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.4.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.6 : 017 試験、実施期間 2018 年 7 月～2020 年 1 月）

18～49 歳の肺炎球菌ワクチン接種歴のない、かつ肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子の有無を問わない者（目標被験者数 1500 例（本剤群 1125 例、PCV13 群 375 例）¹³⁾）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、オーストラリア、カナダ、チリ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア及び米国の計 79 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 0.5 mL を 1 回筋肉内接種し、その 6 カ月後に PPSV23 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化¹⁴⁾された 1515 例（本剤群 1135 例、PCV13 群 380 例）のうち、本剤又は PCV13 が接種された 1512 例（本剤群 1133 例、PCV13 群 379 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT とされ、主要評価において、本剤群 1019 例及び PCV13 群 343 例¹⁵⁾が解析対象集団とされた。本剤又は PCV13 接種後 30 日目における本剤含有 15 血清型に対する血清型特異的 OPA GMT は表 21 のとおりであった。

¹³⁾ 本試験では記述統計に基づき免疫原性及び安全性を評価することとされ、統計学的な仮説検定は計画されなかった。脱落割合を 10% と見込み、目標被験者数を設定した。

¹⁴⁾ Center for American Indian Health からの組入れの有無（ネイティブアメリカンは約 600 例組入れ）、肺炎球菌性疾患への罹患リスク（基礎疾患（糖尿病、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性心疾患）及び生活習慣（喫煙習慣、飲酒））を層別因子とした無作為化が実施された。

¹⁵⁾ 除外理由の内訳は、割り付けられた治験薬を接種されなかった本剤群 2 例及び PCV13 群 1 例（以下同順）、主要な選択/除外基準に抵触した 12 例及び 2 例、不適切な保管がされた治験薬接種 2 例及び 1 例、規定されたスケジュールに従って治験薬の接種を受けなかった 0 例及び 1 例、規定された期間内に採血されなかった 70 例及び 20 例、評価時点の免疫原性の結果が得られなかった 34 例及び 12 例、禁止薬又は禁止ワクチンの使用 2 例及び 4 例（理由の重複含む）

表 21 本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (017 試験、PP 集団)

血清型	検査日	本剤群 (N=1133)		PCV13 群 (N=379)	
		n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
13 共通血清型					
1	接種前	1100	7.0 [6.6, 7.5]	368	7.5 [6.7, 8.3]
	接種後 30 日	1019	268.6 [243.7, 296.0]	341	267.2 [220.4, 323.9]
3	接種前	1095	23.6 [21.9, 25.4]	363	21.0 [18.5, 23.7]
	接種後 30 日	1004	199.3 [184.6, 215.2]	340	150.6 [130.6, 173.8]
4	接種前	1090	53.8 [48.9, 59.1]	361	52.1 [44.4, 61.1]
	接種後 30 日	1016	1416.0 [1308.9, 1531.8]	342	2576.1 [2278.0, 2913.2]
5	接種前	1103	19.4 [18.4, 20.5]	369	19.9 [18.1, 21.8]
	接種後 30 日	1018	564.8 [512.7, 622.2]	343	731.1 [613.6, 871.0]
6A	接種前	1010	454.6 [417.9, 494.5]	335	379.3 [329.7, 436.4]
	接種後 30 日	1006	12928.8 [11923.4, 14019.0]	335	11282.4 [9718.8, 13097.5]
6B	接種前	1070	248.4 [220.1, 280.5]	360	225.7 [183.8, 277.2]
	接種後 30 日	1014	10336.9 [9649.4, 11073.4]	342	6995.7 [6024.7, 8123.2]
7F	接種前	1032	667.6 [598.7, 744.3]	348	645.4 [536.2, 776.9]
	接種後 30 日	1019	5756.4 [5410.4, 6124.6]	342	7588.9 [6775.3, 8500.2]
9V	接種前	1079	582.4 [535.8, 633.1]	364	602.1 [521.2, 695.7]
	接種後 30 日	1015	3355.1 [3135.4, 3590.1]	343	3983.7 [3557.8, 4460.7]
14	接種前	1073	537.1 [483.9, 596.1]	363	573.0 [481.7, 681.5]
	接種後 30 日	1016	5228.9 [4847.6, 5640.2]	343	5889.8 [5218.2, 6647.8]
18C	接種前	1075	194.0 [177.9, 211.6]	361	187.6 [161.8, 217.4]
	接種後 30 日	1014	5709.0 [5331.1, 6113.6]	343	3063.2 [2699.8, 3475.5]
19A	接種前	1076	394.0 [358.8, 432.7]	358	392.6 [334.8, 460.5]
	接種後 30 日	1015	5369.9 [5017.7, 5746.8]	343	5888.0 [5228.2, 6631.0]
19F	接種前	1084	364.2 [335.2, 395.8]	361	362.6 [313.0, 420.0]
	接種後 30 日	1018	3266.3 [3064.4, 3481.4]	343	3272.7 [2948.2, 3632.9]
23F	接種前	1043	153.8 [137.0, 172.7]	344	164.2 [134.9, 199.9]
	接種後 30 日	1016	4853.5 [4469.8, 5270.2]	340	3887.3 [3335.8, 4530.0]
2 非共通血清型					
22F	接種前	985	227.0 [194.4, 265.0]	341	190.9 [145.5, 250.4]
	接種後 30 日	1005	3926.5 [3645.9, 4228.7]	320	291.6 [221.8, 383.6]
33F	接種前	1083	2178.4 [2000.6, 2371.9]	363	2333.8 [1997.5, 2726.9]
	接種後 30 日	1014	11627.8 [10824.6, 12490.7]	338	2180.6 [1828.7, 2600.2]

N=解析対象例数、n=評価例数

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛）
- ・ 本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- ・ 本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- ・ 同意取得時から治験参加期間中の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目（重篤な有害事象は接種後 6 カ月まで）における有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 84.7%（960/1134 例）及び 81.6%（925/1134 例）、PCV13 群 82.5%（312/378 例）及び 77.5%（293/378 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副反応は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象及び副反応 (017 試験、安全性解析対象集団)

事象名 (MedDRA v23.0)	有害事象		副反応	
	本剤群 (1134 例)	PCV13 群 (378 例)	本剤群 (1134 例)	PCV13 群 (378 例)
局所性有害事象 (全体)	893 (78.7)	272 (72.0)	893 (78.7)	272 (72.0)
接種部位疼痛 ^{a)}	1~14 日目	865 (76.3)	865 (76.3)	260 (68.8)
	1~5 日目	860 (75.8)	260 (68.8)	260 (68.8)
接種部位腫脹 ^{a)}	1~14 日目	251 (22.1)	84 (22.2)	251 (22.1)
	1~5 日目	246 (21.7)	84 (22.2)	84 (22.2)
接種部位紅斑 ^{a)}	1~14 日目	174 (15.3)	56 (14.8)	174 (15.3)
	1~5 日目	171 (15.1)	53 (14.0)	171 (15.1)
全身有害事象 (全体)	707 (62.3)	238 (63.0)	555 (48.9)	176 (46.6)
筋肉痛 ^{b)}	327 (28.8)	100 (26.5)	294 (25.9)	92 (24.3)
疲労 ^{b)}	389 (34.3)	139 (36.8)	310 (27.3)	107 (28.3)
関節痛 ^{b)}	144 (12.7)	44 (11.6)	116 (10.2)	36 (9.5)
頭痛 ^{b)}	300 (26.5)	94 (24.9)	194 (17.1)	58 (15.3)

例数 (%)

a) 治験薬接種後 1~5 日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後 1~5 日目の 38℃以上の体温上昇は、本剤群 16/1134 例(1.4%)、PCV13 群 1/378 例(0.3%)に認められた。

治験期間中の死亡は、本剤群 3/1134 例 (0.3%) (多発性外傷、肝性脳症及び自殺既遂各 1 例)、PCV13 群 2/378 例 (0.5%) (心不全及び出血性卒中各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

重篤な有害事象は本剤群で 49/1134 例 (4.3%)、PCV13 群で 12/378 例 (3.2%) 認められた。内訳は表 23 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。転帰は、本剤群 2 例 (大腸癌、消化器新生物各 1 例)、PCV13 群 3 例 (うっ血性心筋症、無脈性電気活動、敗血症各 1 例) は未回復、本剤群 5 例 (子宮内膜癌、くも膜下出血、脛骨骨折、手骨折、ネフローゼ症候群、関節リウマチ各 1 例 (重複含む)) は後遺症あり、前述の死亡の症例を除き、その他は回復であった。

表 23 重篤な有害事象 (017 試験、安全性解析対象集団)

本剤群	49 例 (くも膜下出血 3 例、急性胆嚢炎、腎盂腎炎、子宮平滑筋腫、急性腎障害及び喘息各 2 例、不安定狭心症、心血管不全、尿崩症、甲状腺腫、腹水、出血性胃潰瘍、穿孔性胃潰瘍、単径ヘルニア、急性膵炎、胸痛、胆管結石、アナフィラキシー反応、胃腸炎、単径部膿瘍、血腫感染、限局性感染、髄膜炎、眼窩周囲蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、扁桃周囲炎、レンサ球菌性咽頭炎、肺炎、術後創感染、鎖骨骨折、顔面骨骨折、手骨折、多発性外傷、皮膚裂傷、脛骨骨折、低血糖、関節リウマチ、結腸癌、子宮内膜癌、消化器新生物、脳血管発作、肝性脳症、第Ⅲ脳神経麻痺、片頭痛、アルコール離脱症候群、自殺既遂、自殺企図、腎結石症、ネフローゼ症候群、骨盤痛、胸膜痛、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、身体的暴行、高血圧切迫症及び低血圧各 1 例 (重複含む))
PCV13 群	12 例 (心不全、うっ血性心筋症、無脈性電気活動、大腸穿孔、閉塞性膵炎、非心臓性胸痛、胆管結石、胆嚢炎、胆石症、憩室炎、インフルエンザ、肺炎、敗血症、眼瞼損傷、出血性脳卒中、薬物依存及び自殺念慮各 1 例 (重複含む))

治験中止に至った有害事象は、PCV13 群では認められず、本剤群 3/1134 例 (0.3%) (関節リウマチ、結腸癌、ネフローゼ症候群各 1 例) で認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

7.4.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.7 : 018 試験、実施期間 2018 年 7 月~2020 年 1 月)

18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴のない HIV 感染患者 (スクリーニング時に CD4 陽性 T 細胞数が 50 cells/ μ L 以上かつ血漿中 HIV RNA 量が 50,000 コピー/mL 未満) (目標被験者数 300 例 (各群 150 例)¹⁶⁾) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ペルー、タイ、南アフリカ及び仏国の計 13 施設で実施された。

¹⁶⁾ 本試験では記述統計に基づき免疫原性及び安全性を評価することとされ、統計学的な仮説検定は計画されなかった。脱落割合を 10% と見込み、目標被験者数を設定した。

用法・用量は、本剤又は PCV13 0.5 mL を 1 回筋肉内接種し、その 2 カ月後に PPSV23 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化¹⁷⁾された 302 例（本剤群 152 例、PCV13 群 150 例）全例に本剤又は PCV13 が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に影響すると考えられる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。免疫原性の主要評価項目は、本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 解析及び血清型特異的 IgG 解析とされ、本剤群 131 例及び PCV13 群 131 例¹⁸⁾が主要評価時点の OPA 解析対象集団とされ、本剤群 139 例及び PCV13 群 138 例¹⁹⁾が主要評価時点の IgG 解析対象集団とされた。本剤又は PCV13 接種後 30 日目の本剤含有 15 血清型に対する血清型特異的 OPA GMT 及び血清型特異的 IgG GMC は表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (018 試験、OPA 解析対象集団)

血清型	検査日	本剤群 (N=152)		PCV13 群 (N=150)	
		n	OPA GMT [両側 95%CI]	n	OPA GMT [両側 95%CI]
13 共通血清型					
1	接種前	144	7.2 [6.0, 8.6]	143	7.4 [6.2, 8.9]
	接種後 30 日	131	238.8 [173.1, 329.3]	131	200.9 [142.7, 282.7]
3	接種前	145	15.5 [13.3, 18.1]	143	15.1 [13.1, 17.5]
	接種後 30 日	131	116.8 [94.9, 143.7]	130	72.3 [58.6, 89.2]
4	接種前	144	32.7 [27.0, 39.6]	140	41.8 [33.0, 53.0]
	接種後 30 日	130	824.0 [618.8, 1097.2]	131	1465.5 [1154.5, 1860.3]
5	接種前	145	18.1 [15.9, 20.5]	143	16.6 [14.8, 18.6]
	接種後 30 日	131	336.7 [242.4, 467.7]	130	276.7 [197.9, 386.7]
6A	接種前	140	277.8 [228.4, 337.8]	136	318.0 [258.5, 391.1]
	接種後 30 日	126	6421.0 [4890.4, 8430.7]	128	5645.1 [4278.9, 7447.4]
6B	接種前	140	144.9 [104.4, 201.0]	141	165.0 [119.3, 228.2]
	接種後 30 日	129	4772.9 [3628.3, 6278.7]	130	3554.0 [2751.0, 4591.4]
7F	接種前	137	351.9 [255.6, 484.5]	139	397.5 [286.3, 552.0]
	接種後 30 日	131	6085.8 [4871.6, 7602.8]	131	6144.3 [4982.8, 7576.6]
9V	接種前	140	516.9 [417.9, 639.4]	142	418.8 [330.0, 531.5]
	接種後 30 日	129	2836.3 [2311.5, 3480.4]	128	2133.9 [1721.8, 2644.5]
14	接種前	142	297.4 [221.5, 399.2]	140	327.8 [243.0, 442.2]
	接種後 30 日	131	3508.7 [2730.6, 4508.5]	130	3000.3 [2350.0, 3830.5]
18C	接種前	143	145.1 [118.0, 178.5]	139	162.9 [131.8, 201.2]
	接種後 30 日	129	3002.2 [2435.5, 3700.8]	129	1560.3 [1213.8, 2005.6]
19A	接種前	142	219.9 [165.5, 292.1]	137	283.2 [212.5, 377.3]
	接種後 30 日	131	4240.7 [3415.4, 5265.3]	131	3715.9 [2949.2, 4681.8]
19F	接種前	141	203.7 [164.2, 252.6]	140	239.4 [188.9, 303.4]
	接種後 30 日	131	2438.6 [1972.7, 3014.6]	131	2042.0 [1618.9, 2575.5]
23F	接種前	137	76.2 [58.7, 99.0]	134	86.3 [65.6, 113.6]
	接種後 30 日	129	1757.4 [1276.1, 2420.2]	127	1787.0 [1309.9, 2437.9]
2 非共通血清型					
22F	接種前	127	59.1 [37.7, 92.7]	132	62.9 [40.0, 98.8]
	接種後 30 日	128	3943.7 [3049.2, 5100.5]	116	109.3 [66.2, 180.3]
33F	接種前	141	1783.2 [1338.3, 2376.0]	141	1623.4 [1241.1, 2123.5]
	接種後 30 日	131	11342.4 [9184.3, 14007.6]	129	1807.6 [1357.3, 2407.3]

N=解析対象例数、n=評価例数

¹⁷⁾ 無作為割付け時点の CD4 陽性 T 細胞数 (50 cells/μL 以上 200 cells/μL 未満、200 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満、500 cells/μL 以上) を層別因子とした無作為化が実施された。

¹⁸⁾ 除外理由の内訳は、主要な選択/除外基準に抵触した本剤群 2 例及び PCV13 群 0 例 (以下同順)、規定された期間内に採血されなかった 8 例及び 10 例、評価時点の免疫原性の結果が得られなかった 10 例及び 9 例、禁止薬又は禁止ワクチンの使用 1 例及び 0 例

¹⁹⁾ 除外理由の内訳は、主要な選択/除外基準に抵触した本剤群 2 例及び PCV13 群 0 例 (以下同順)、規定された期間内に採血されなかった 8 例及び 10 例、評価時点の免疫原性の結果が得られなかった 2 例及び 2 例、禁止薬又は禁止ワクチンの使用 1 例及び 0 例

表 25 本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (018 試験、IgG 解析対象集団)

血清型	検査日	本剤群 (N=152)		PCV13 群 (N=150)	
		n	IgG GMC [両側 95%CI]	n	IgG GMC [両側 95%CI]
13 共通血清型					
1	接種前	148	0.24 [0.20, 0.30]	149	0.26 [0.21, 0.31]
	接種後 30 日	139	3.16 [2.48, 4.01]	138	4.27 [3.31, 5.50]
3	接種前	148	0.09 [0.08, 0.11]	149	0.13 [0.11, 0.15]
	接種後 30 日	139	0.57 [0.48, 0.68]	136	0.50 [0.41, 0.60]
4	接種前	148	0.14 [0.12, 0.17]	149	0.15 [0.13, 0.18]
	接種後 30 日	138	1.14 [0.90, 1.44]	138	2.00 [1.56, 2.55]
5	接種前	148	0.61 [0.52, 0.70]	149	0.56 [0.49, 0.63]
	接種後 30 日	139	2.38 [1.89, 3.01]	138	2.03 [1.56, 2.64]
6A	接種前	148	0.22 [0.17, 0.27]	149	0.25 [0.20, 0.32]
	接種後 30 日	139	5.13 [3.73, 7.04]	138	4.91 [3.49, 6.91]
6B	接種前	148	0.30 [0.24, 0.38]	149	0.33 [0.27, 0.41]
	接種後 30 日	139	7.17 [5.34, 9.63]	138	5.23 [3.73, 7.35]
7F	接種前	148	0.21 [0.17, 0.25]	149	0.26 [0.21, 0.31]
	接種後 30 日	139	2.61 [2.00, 3.41]	138	3.74 [2.91, 4.81]
9V	接種前	148	0.32 [0.27, 0.38]	149	0.35 [0.28, 0.43]
	接種後 30 日	139	3.35 [2.71, 4.14]	137	3.55 [2.77, 4.56]
14	接種前	148	1.57 [1.19, 2.06]	149	1.55 [1.19, 2.02]
	接種後 30 日	139	15.44 [11.69, 20.39]	138	15.22 [11.56, 20.03]
18C	接種前	148	0.30 [0.24, 0.37]	149	0.33 [0.27, 0.40]
	接種後 30 日	139	5.58 [4.33, 7.18]	138	5.07 [3.97, 6.48]
19A	接種前	148	0.96 [0.80, 1.15]	149	0.99 [0.85, 1.17]
	接種後 30 日	139	9.09 [7.08, 11.67]	138	9.61 [7.36, 12.56]
19F	接種前	148	0.50 [0.40, 0.63]	149	0.55 [0.44, 0.68]
	接種後 30 日	139	6.41 [4.89, 8.39]	138	6.21 [4.73, 8.15]
23F	接種前	148	0.24 [0.19, 0.31]	149	0.29 [0.23, 0.35]
	接種後 30 日	139	3.92 [2.94, 5.22]	138	4.90 [3.54, 6.77]
2 非共通血清型					
22F	接種前	148	0.21 [0.17, 0.25]	149	0.20 [0.16, 0.24]
	接種後 30 日	139	3.97 [3.06, 5.15]	137	0.20 [0.17, 0.25]
33F	接種前	148	0.65 [0.52, 0.80]	149	0.71 [0.58, 0.86]
	接種後 30 日	139	6.83 [5.14, 9.07]	138	0.77 [0.62, 0.95]

N=解析対象例数、n=評価例数

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- 本剤又は PCV13 接種後 1~5 日目の口腔内体温及び局所性の特定有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛）
- 本剤又は PCV13 接種後 1~14 日目の全身性の特定有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労）
- 本剤又は PCV13 接種後 1~14 日目の有害事象（上記の局所性及び全身性特定有害事象を除く）
- 同意取得時から治験参加期間中の重篤な有害事象

なお、すべての局所性有害事象は、治験薬以外の明らかな根拠（物理的外傷等）がある場合を除き、治験薬との因果関係ありとして取り扱うこととされた。

本剤又は PCV13 接種後 1~14 日目（重篤な有害事象は接種後 8 週まで）における有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 73.0%（111/152 例）及び 66.4%（101/152 例）、PCV13 群 62.7%（94/150 例）及び 58.7%（88/150 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副反応は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象及び副反応 (018 試験、安全性解析対象集団)

事象名 (MedDRA v22.1)	有害事象		副反応	
	本剤群 (152 例)	PCV13 群 (150 例)	本剤群 (152 例)	PCV13 群 (150 例)
局所性有害事象 (全体)	97 (63.8)	82 (54.7)	97 (63.8)	82 (54.7)
接種部位疼痛 ^{a)}	1~14 日目	88 (57.9)	88 (57.9)	78 (52.0)
	1~5 日目	87 (57.2)	77 (51.3)	87 (57.2)
接種部位腫脹 ^{a)}	1~14 日目	18 (11.8)	6 (4.0)	18 (11.8)
	1~5 日目	18 (11.8)	6 (4.0)	18 (11.8)
接種部位紅斑 ^{a)}	1~14 日目	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (5.3)
	1~5 日目	7 (4.6)	5 (3.3)	7 (4.6)
全身有害事象 (全体)	111 (73.0)	94 (62.7)	36 (23.7)	31 (20.7)
疲労 ^{b)}	31 (20.4)	20 (13.3)	21 (13.8)	15 (10.0)
頭痛 ^{b)}	20 (13.2)	14 (9.3)	10 (6.6)	8 (5.3)
筋肉痛 ^{b)}	19 (12.5)	14 (9.3)	18 (11.8)	13 (8.7)

例数 (%)

a) 治験薬接種後 1~5 日目は局所性の特定有害事象として収集

b) 全身性の特定有害事象として収集

治験薬接種後 1~5 日目の 38℃以上の体温上昇は、本剤群 2/152 例 (1.3%)、PCV13 群 1/150 例 (0.7%) に認められた。

重篤な有害事象は本剤群で 3/152 例 (2.0%) (ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、一過性脳虚血発作及び自殺企図各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症は後遺症あり、他 2 例は回復であった。PCV 群では重篤な有害事象は認められなかった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された臨床試験成績のうち、主に 3 つの第Ⅲ相試験 (国際共同第Ⅲ相試験 (019 試験) : 肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 50 歳以上の健康成人対象、海外第Ⅲ相試験 (017 試験) : 肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い者を含む 18~49 歳の成人対象、海外第Ⅲ相試験 (018 試験) : 18 歳以上の HIV 感染患者対象) の成績から本剤の有効性について評価し、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 での検討の結果、高齢者及び肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.1 健康高齢者における有効性

申請者は、本剤の有効性評価の方針及び健康高齢者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

以下の理由から、本剤の臨床試験では免疫原性を評価し、肺炎球菌感染症に対する発症予防効果が確認されている PCV13 と比較することで、本剤の有効性を説明することとした。

- ・ 国内外で複数の肺炎球菌ワクチンが承認されていることから、プラセボ対照試験は実施困難であること
- ・ 実薬対照試験において肺炎球菌感染症の発症や死亡等の臨床的イベントを評価するためには、非常に多くの症例数が必要となり実施困難であること
- ・ 成人の肺炎球菌感染症において予防効果と相関する血清型特異的免疫応答の閾値等は確立されていないものの、肺炎球菌感染症に対するワクチンによる予防作用において OPA が重要であるとされ、

OPA GMT が肺炎球菌ワクチンの免疫原性を評価するための重要な評価指標とされていること (J Infect Chemother 2013; 19: 412-25)

- ・ 対照薬について、PCV13 は、65 歳以上の高齢者を対象とした臨床試験において PCV13 に含まれる血清型による IPD 及び市中肺炎に対する予防効果が確認されており (N Engl J Med 2015; 372: 1114-25)、成人に対する肺炎球菌感染症の予防ワクチンの一つとして国内外で臨床的位置付けが確立していること、さらに本剤と同様に肺炎球菌結合型ワクチンであり、免疫原性プロファイルが類似していると考えられ、本剤の免疫原性の比較対照として適切と考えられること

本剤の開発における主要な臨床試験である 50 歳以上の健康成人を対象とした 019 試験においては、本剤と PCV13 の両方に含まれる 13 共通血清型と、本剤のみに含まれる 2 非共通血清型について、それぞれ次のように免疫原性を評価する計画とした。13 共通血清型については、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT を主要評価項目として、PCV13 に対する非劣性を評価する計画とした。対照薬である PCV13 の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験では、PPSV23 との比較において共通血清型の OPA GMT 比の非劣性限界値は 0.5 と設定され、PCV13 は PPSV23 より約 2 倍高い血清型特異的 OPA GMT が示された (Vaccine 2013; 31: 3577-84) ことを踏まえ、019 試験の 13 共通血清型に対する OPA GMT 比 (本剤群/PCV13 群) の非劣性限界値は 0.5 と設定した。2 非共通血清型については、①治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び②治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答率 (治験薬接種前から接種後 30 日目の OPA 上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合) を主要評価項目として、それぞれ PCV13 に対する優越性を評価する計画とした。本剤の免疫原性が PCV13 を明確に上回ることを示すために、①OPA GMT 比 (本剤群/PCV13 群) の 95%CI の下限値が 2.0、②OPA 応答率の差 (本剤群－PCV13 群) の 95%CI の下限値が 10%を超えた場合に、それぞれ本剤の PCV13 に対する優越性が示されたと判断することとした。なお、13 共通血清型の本剤の PCV13 に対する非劣性、2 非共通血清型の本剤の PCV13 に対する優越性のすべてが示された場合に、免疫原性の主要目的が達成されたと見なすこととした。

019 試験の結果、13 共通血清型について、主要評価項目の OPA GMT 比 (本剤群/PCV13 群) の 95%CI の下限値は事前に規定した非劣性限界値を上回り、本剤の PCV13 に対する非劣性が示された (表 18、7.4.1 参照)。2 非共通血清型について、主要評価項目の①OPA GMT 比 (本剤群/PCV13 群) 及び②OPA 応答率の差 (本剤群－PCV13 群) の 95%CI の下限値は、いずれも事前に規定した基準を上回り、本剤の PCV13 に対する優越性が示された (表 18 及び表 19、7.4.1 参照)。

加えて、成人 IPD において分離頻度が高い血清型 3 について、副次評価項目として評価したところ、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 比 (本剤群/PCV13 群) [95%CI] は 1.60 [1.38, 1.85] 及び治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答率の差 (本剤群－PCV13 群) [95%CI] は 11.5 [6.0, 16.9] %であり、本剤群で PCV13 群よりも高い免疫応答が確認された。

また、本剤の 15 血清型に対する治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC についても副次評価項目として評価した結果、すべての血清型で IgG 抗体応答が確認され、PCV13 と比較した結果は OPA GMT と同様の傾向であった。

019 試験は 50 歳以上の健康成人が対象であったが、日本では対照薬である PCV13 の適応が高齢者であったこと等から、日本における組入れ対象は 65 歳以上とした。なお、全体集団における被験者の年齢の中央値は 66.0 歳であり、65 歳以上の割合は 69.1%であった。日本人集団及び 65 歳以上の集団の免疫原性の結果を表 27 及び表 28 に示す。65 歳以上の集団の結果は、50～64 歳の集団の結果と比較すると

低い傾向にあったが、全体集団の結果（表 18、7.4.1 参照）とは一貫した傾向であった。また、65 歳以上の集団と日本人集団の OPA 応答は、15 血清型の多くでわずかな違いが認められ、被験者数や肺炎球菌への曝露の違い等が影響した可能性があるが、PCV13 群でも同様の傾向が認められており、大きな影響はないと考える。なお、IgG 応答については、65 歳以上の集団と日本人集団とでおおむね同程度であった。

表 27 日本人集団及び 65 歳以上の集団における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (019 試験、PP 集団、部分集団別解析)

血清型	日本人集団					65 歳以上の集団				
	本剤群 (N=121)		PCV13 群 (N=124)		GMT 比 [両側 95%CI]	本剤群 (N=416)		PCV13 群 (N=414)		GMT 比 [両側 95%CI]
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]		n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	
13 共通血清型										
1	120	157.8 [112.8, 220.7]	123	167.2 [119.8, 233.2]	0.94 [0.60, 1.49]	412	228.7 [193.2, 270.8]	412	270.8 [228.3, 321.2]	0.84 [0.67, 1.07]
3	120	233.4 [187.9, 289.9]	123	75.7 [61.1, 93.6]	3.08 [2.29, 4.16]	412	221.8 [195.5, 251.7]	412	129.2 [113.9, 146.7]	1.72 [1.44, 2.05]
4	120	708.1 [543.8, 922.0]	123	647.6 [498.9, 840.6]	1.09 [0.76, 1.57]	412	1076.3 [928.4, 1247.7]	412	1453.5 [1252.9, 1686.2]	0.74 [0.60, 0.91]
5	120	363.7 [258.5, 511.6]	123	397.6 [283.7, 557.1]	0.91 [0.57, 1.46]	412	414.5 [345.1, 497.9]	412	483.2 [402.1, 580.8]	0.86 [0.67, 1.10]
6A	120	3228.5 [2487.3, 4190.6]	123	2736.5 [2117.0, 3537.5]	1.18 [0.82, 1.69]	410	4808.4 [4102.8, 5635.3]	412	4615.0 [3938.5, 5407.7]	1.04 [0.84, 1.30]
6B	120	2543.1 [1911.5, 3383.4]	123	1631.2 [1231.2, 2161.0]	1.56 [1.07, 2.28]	412	3590.2 [3037.1, 4244.1]	412	2745.2 [2320.4, 3247.7]	1.31 [1.04, 1.65]
7F	120	4209.4 [3498.6, 5064.6]	123	4545.8 [3786.7, 5457.1]	0.93 [0.71, 1.20]	412	4232.8 [3760.3, 4764.7]	412	5269.0 [4679.4, 5932.9]	0.80 [0.68, 0.95]
9V	120	1564.0 [1274.2, 1919.8]	123	1476.3 [1204.7, 1809.2]	1.06 [0.80, 1.41]	412	1681.7 [1479.5, 1911.5]	411	1937.8 [1704.0, 2203.6]	0.87 [0.73, 1.04]
14	120	1328.0 [1034.1, 1705.5]	123	1490.0 [1162.4, 1909.8]	0.89 [0.64, 1.25]	412	1804.5 [1559.3, 2088.2]	412	2086.5 [1802.0, 2415.8]	0.86 [0.71, 1.06]
18C	120	1981.2 [1508.9, 2601.3]	123	1880.3 [1436.7, 2460.9]	1.05 [0.72, 1.53]	412	2519.1 [2182.3, 2908.0]	412	2379.7 [2059.8, 2749.4]	1.06 [0.87, 1.29]
19A	120	2100.8 [1700.1, 2595.9]	123	2701.9 [2190.2, 3333.3]	0.78 [0.58, 1.04]	412	2957.1 [2603.0, 3359.5]	412	3681.1 [3239.2, 4183.3]	0.80 [0.67, 0.96]
19F	120	1159.4 [918.1, 1464.1]	123	1257.7 [997.8, 1585.2]	0.92 [0.67, 1.27]	412	1584.1 [1388.1, 1807.8]	412	1763.5 [1544.3, 2013.7]	0.90 [0.75, 1.08]
23F	120	1364.4 [994.0, 1872.8]	123	942.7 [689.3, 1289.2]	1.45 [0.94, 2.23]	412	1956.0 [1638.5, 2335.1]	412	1476.5 [1236.6, 1763.0]	1.32 [1.04, 1.69]
2 非共通血清型										
22F	120	1950.5 [1360.7, 2795.8]	122	66.4 [46.2, 95.3]	29.38 [18.21, 47.41]	408	2319.9 [1902.7, 2828.4]	405	65.3 [53.3, 80.1]	35.52 [27.05, 46.64]
33F	120	6373.0 [4952.9, 8200.4]	122	862.5 [670.3, 1109.8]	7.39 [5.35, 10.21]	412	7453.0 [6420.3, 8651.9]	411	1016.8 [874.6, 1182.1]	7.33 [6.02, 8.93]

N=解析対象例数、n=評価例数

GMT、GMT 比及びその 95%CI は、群、時点、群と時点の交互作用項、ベースライン時点の年齢層、ベースライン時点の年齢層と時点の交互作用項を因子とした制約付き経時測定データ解析 (cLDA 法) により算出

表 28 日本人集団及び 65 歳以上の集団における治験薬接種後 30 日目の 2 非共通血清型に対する血清型特異的 OPA 応答率 (019 試験、PP 集団、部分集団別解析)

	日本人集団			65 歳以上の集団		
	抗体応答率 (例数)		抗体応答率の差 [両側 95%CI] (本剤群-PCV13 群)	抗体応答率 (例数)		抗体応答率の差 [両側 95%CI] (本剤群-PCV13 群)
	本剤群 (N=121)	PCV13 群 (N=124)		本剤群 (N=416)	PCV13 群 (N=414)	
22F	70.9 (78/110)	11.8 (12/102)	59.1 [47.6, 68.7]	73.8 (271/367)	11.9 (41/344)	61.9 [55.9, 67.3]
33F	51.3 (61/119)	4.2 (5/120)	47.1 [37.1, 56.5]	55.6 (222/399)	6.7 (26/387)	48.9 [43.3, 54.3]

N=解析対象例数

OPA 応答率の差とその両側 95%CI は、被験者の無作為割付け時点の年齢 (50~64 歳、65~74 歳、75 歳以上) に基づいて層別し、Miettinen & Nurminen 法により算出

以上の結果から、13 共通血清型については PCV13 に対する非劣性を示し、肺炎球菌感染症に対する予防効果が期待できると考える。2 非共通血清型（血清型 22F 及び 33F）については、PCV13 に含まれていない血清型であり、肺炎球菌感染症に対する予防効果と相関する血清型特異的免疫応答の閾値等は確立されていないが、以下の点から本剤により誘導される免疫応答により、2 非共通血清型による肺炎球菌に対する予防効果を示す可能性が高いと考えられる。

- ・ 本剤の臨床試験において、これまで成人を対象とした肺炎球菌ワクチンの評価に用いられてきた評価項目である血清型特異的 OPA GMT、IgG GMC、ワクチン接種前から接種後の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答の GMFR、並びに上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合について評価し、これらの結果から 2 非共通血清型に対する頑健な免疫応答が確認されたこと
- ・ 本剤の開発初期製剤と PPSV23（血清型 22F 及び 33F を含み、肺炎球菌感染症の予防効果が確認されている）との免疫原性を比較した臨床試験において、2 非共通血清型に対する OPA GMT 比（本薬/PPSV23） [95%CI] 及び IgG GMC 比（本薬/PPSV23） [95%CI] は血清型 22F で 1.82 [1.22, 2.74] 及び 2.83 [2.28, 3.51]、血清型 33F で 1.01 [0.75, 1.36] 及び 1.37 [1.11, 1.69] であり、PPSV23 と同程度又は上回る OPA 応答及び IgG 応答が確認されたこと（Vaccine 2018; 36; 6875- 82）

機構は、以下のように判断した。

肺炎球菌感染症の発症予防と関連する血清型特異的免疫応答の閾値は確立していないものの、臨床的イベントを評価する臨床試験が実施困難であることや、肺炎球菌感染症に対するワクチンによる予防作用において OPA が重要であるとの報告等も踏まえると、13 共通血清型については、肺炎球菌感染症に対する予防効果が確認されている PCV13 と本剤の免疫原性を比較することで、本剤の有効性を考察するとの方針は一定の合理性はあると考える。一方、PCV13 に含まれない 2 非共通血清型については、019 試験の試験デザインにより免疫応答については確認可能であるが、免疫応答の程度から本剤の肺炎球菌感染症に対する予防効果を考察することは限界があると考えられる。019 試験の結果、13 共通血清型に対する血清型特異的 OPA GMT 比（本剤/PCV13）について、本剤の PCV13 に対する非劣性が示され、血清型特異的 IgG 抗体応答についても確認されたこと、日本人集団においても本剤と PCV13 とでおおむね同程度の免疫応答が確認されていることから、日本人健康高齢者において 13 共通血清型による肺炎球菌感染症の予防効果が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。2 非共通血清型については、得られている臨床試験成績から肺炎球菌感染症の予防効果がどの程度期待できるかについては考察困難であるが、本剤により PCV13 を上回る血清型特異的 OPA の誘導は確認され、血清型特異的 IgG 抗体応答も確認されていること等を踏まえると、日本人健康高齢者において 2 非共通血清型による肺炎球菌感染症の予防に寄与できる可能性はある。

7.R.1.2 肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人における有効性

申請者は、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人に対する有効性について、以下のように説明している。

肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子は様々であるが、国内外の報告（日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」、Open Forum Infect Dis. 2015; 2: ofv020 等）を踏まえると、全身的な免疫機能の低下、慢性基礎疾患等に伴う臓器障害による感染防御能の低下及び解剖学的要因により生体防御能の低下が懸念される疾患又は症状を有する者が肺炎球菌性疾患に罹患するリ

リスクが高い集団として認知されていると考えられる。具体的には、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、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能が低下した者が、PCV13の添付文書において肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い状態として挙げられている。肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人における本剤の免疫原性について、017試験及び018試験で評価した。

017試験は、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い因子を有する者を含む免疫能が正常な18～49歳の成人を対象とした。017試験では、慢性肺疾患、喫煙、糖尿病、慢性肝疾患、慢性心疾患、アルコール摂取をリスク因子と定義し、被験者のリスク因子の内訳は、表29のとおりであった。

表 29 リスク因子の内訳 (017試験、PP集団)

	本剤群 N=1133	PCV13群 N=379
リスク因子なし	285 (25.2)	96 (25.3)
リスク因子を1つ有する	620 (54.7)	207 (54.6)
慢性肺疾患	163 (14.4)	53 (14.0)
喫煙	165 (14.6)	56 (14.8)
糖尿病	157 (13.9)	51 (13.5)
慢性肝疾患	28 (2.5)	9 (2.4)
慢性心疾患	57 (5.0)	20 (5.3)
アルコール摂取 (AUDIT-C スコア 5 以上)	50 (4.4)	18 (4.7)
リスク因子を2つ以上有する	228 (20.1)	76 (20.1)
慢性肺疾患	65 (5.7)	19 (5.0)
喫煙	155 (13.7)	60 (15.8)
糖尿病	70 (6.2)	22 (5.8)
慢性肝疾患	15 (1.3)	8 (2.1)
慢性心疾患	36 (3.2)	13 (3.4)
アルコール摂取 (AUDIT-C スコア 5 以上)	137 (12.1)	38 (10.0)

N=解析対象例数

017試験の血清型特異的OPA GMTの結果は表21(7.4.2参照)に示したとおりであり、異なる試験かつ異なる集団の比較ではあるが、検証的試験である019試験の50歳以上の健康成人の結果と同様の傾向であった。リスク因子有無別の部分集団別解析の結果は表30のとおりであり、またリスク因子とした疾患・状態別の部分集団解析でも、いずれの集団でも本剤の免疫応答が確認されている。

以上より、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い因子を有する者を含む免疫能が正常な18～49歳の成人における本剤の免疫応答が確認された。

表 30 リスク因子有無又は数別の集団での治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
(017 試験、PP 集団、部分集団別解析)

血清型	リスク因子なし				リスク因子1つ				リスク因子2つ以上			
	本剤群 (N=285)		PCV13 群 (N=96)		本剤群 (N=620)		PCV13 群 (N=207)		本剤群 (N=228)		PCV13 群 (N=76)	
	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]
13 共通血清型												
1	266	166.9 [137.2, 202.9]	87	122.7 [79.6, 189.0]	552	327.7 [287.8, 373.1]	185	367.1 [286.3, 470.9]	201	292.0 [237.5, 359.1]	69	304.2 [214.9, 430.5]
3	263	160.2 [137.4, 186.8]	87	155.0 [113.3, 212.1]	544	208.8 [189.1, 230.6]	184	157.4 [131.6, 188.2]	197	234.5 [194.1, 283.4]	69	129.2 [91.1, 183.2]
4	265	1066.5 [918.3, 1238.7]	88	2196.6 [1678.8, 2874.2]	550	1594.1 [1434.1, 1772.1]	185	2831.8 [2418.7, 3315.4]	201	1487.6 [1239.0, 1786.0]	69	2449.2 [1845.4, 3250.5]
5	265	456.8 [371.2, 562.0]	88	695.3 [494.7, 977.1]	552	618.5 [545.4, 701.4]	186	813.9 [643.0, 1030.1]	201	582.2 [469.5, 722.0]	69	583.6 [382.9, 889.5]
6A	263	14092.5 [11948.5, 16621.2]	86	9977.4 [7437.1, 13385.6]	544	12773.3 [11487.3, 14203.2]	182	12514.6 [10248.3, 15282.0]	199	11924.9 [9847.1, 14441.2]	67	9968.8 [6971.9, 14254.0]
6B	265	11847.9 [10368.0, 13539.1]	88	8406.3 [6254.4, 11298.6]	548	10159.2 [9270.5, 11133.1]	185	6990.7 [5688.9, 8590.5]	201	9053.1 [7673.5, 10680.9]	69	5545.2 [4001.0, 7685.3]
7F	266	5186.3 [4651.9, 5782.1]	88	7593.1 [6184.8, 9322.1]	552	5824.1 [5333.2, 6360.3]	185	7574.3 [6544.0, 8766.7]	201	6399.7 [5561.5, 7364.1]	69	7622.9 [5546.4, 10476.9]
9V	264	3013.3 [2639.1, 3440.5]	88	3657.5 [2871.6, 4658.5]	552	3455.9 [3149.4, 3792.4]	186	4279.1 [3681.6, 4973.4]	199	3563.8 [3069.6, 4137.5]	69	3663.4 [2859.4, 4693.4]
14	266	6300.5 [5433.0, 7306.5]	88	6061.1 [4720.7, 7782.2]	549	5120.4 [4628.1, 5665.1]	186	5893.2 [5014.8, 6925.5]	201	4326.5 [3625.3, 5163.3]	69	5669.1 [4281.5, 7506.4]
18C	266	5357.5 [4692.4, 6116.9]	88	3155.5 [2494.2, 3992.0]	549	5840.7 [5322.5, 6409.3]	186	3215.0 [2696.2, 3833.6]	199	5836.2 [4976.9, 6843.9]	69	2588.9 [1934.4, 3464.8]
19A	263	5362.3 [4729.5, 6079.7]	88	5453.4 [4438.6, 6700.2]	551	5508.5 [5022.7, 6041.4]	186	6354.1 [5340.4, 7560.3]	201	5016.7 [4257.1, 5911.9]	69	5287.3 [4097.2, 6823.1]
19F	266	3387.7 [3307.3, 3816.3]	88	3674.6 [2993.7, 4510.4]	552	3327.9 [3045.9, 3636.1]	186	3328.0 [2889.5, 3833.0]	200	2954.9 [2555.6, 3416.6]	69	2698.5 [2119.0, 3436.5]
23F	265	5076.5 [4422.7, 5826.9]	87	4901.8 [3812.3, 6302.6]	550	4911.5 [4372.5, 5516.8]	184	3731.5 [3017.3, 4614.9]	201	4428.2 [3624.7, 5409.9]	69	3236.3 [2189.5, 4783.6]
2 非共通血清型												
22F	265	3140.6 [2773.4, 3556.3]	84	549.7 [346.9, 871.0]	543	4498.2 [4049.2, 4996.9]	171	210.0 [142.5, 309.4]	197	3645.7 [3069.2, 4330.5]	65	305.0 [160.2, 580.9]
33F	263	11701.9 [10227.7, 13388.6]	88	3380.1 [2550.1, 4480.2]	550	12608.2 [11452.0, 13881.1]	183	1874.0 [1473.0, 2384.3]	201	9240.5 [7778.9, 10976.8]	67	1854.6 [1165.9, 2949.9]

N=解析対象例数、n=評価例数

018 試験は HIV 感染患者を対象としており、血清型特異的 OPA GMT 及び血清型特異的 IgG GMC の結果は表 24 及び表 25 (7.4.3 参照) のとおりであった。被験者における CD4 陽性 T 細胞数別の部分集団別解析の結果は表 31 及び表 32 のとおりであった。なお、50 cells/μL 以上 200 cells/μL 未満は本剤群 2/152 例、PCV13 群 2/150 例であり、部分集団別解析には含めなかった。全体集団と比較して、200 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満の集団では低く、500 cells/μL 以上の集団では同程度又は高い傾向であった。CD4 陽性 T 細胞数の少ない集団で抗体応答が低くなる傾向は PCV13 においても報告されているが (Hum

Vaccin Immunother 2020; 16: 169-75)、CD4 陽性 T 細胞数によらず抗レトロウイルス療法歴のない HIV 感染患者において PCV 接種により IPD の発症リスクの低下が示されたとの報告もあり (Hum Vaccin Immunother 2012; 8: 161-73)、018 試験で本剤は CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/ μ L 以上 500 cells/ μ L 未満の集団でも各血清型に対する免疫応答は PCV13 と同様であったことを踏まえると、これらの集団でも本剤は PCV13 と同様の有効性を示すことが期待される。

表 31 CD4 陽性 T 細胞数別の本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
(018 試験、OPA 解析対象集団、部分集団別解析)

血清型	CD4 陽性 T 細胞数 200 以上 500 未満				CD4 陽性 T 細胞数 500 以上			
	本剤群 (N=76)		PCV13 群 (N=76)		本剤群 (N=74)		PCV13 群 (N=72)	
	n	OPA GMT [両側 95%CI]	n	OPA GMT [両側 95%CI]	n	OPA GMT [両側 95%CI]	n	OPA GMT [両側 95%CI]
13 共通血清型								
1	63	192.1 [120.2, 307.0]	66	173.0 [100.7, 297.2]	66	296.6 [189.5, 464.2]	63	255.6 [167.6, 389.8]
3	63	91.6 [66.3, 126.4]	65	53.9 [39.7, 73.2]	66	146.5 [112.0, 191.6]	63	104.3 [79.9, 136.2]
4	63	878.7 [588.3, 1312.6]	66	1492.7 [1070.2, 2082.0]	65	785.2 [513.5, 1200.7]	63	1554.7 [1114.9, 2168.1]
5	63	268.2 [167.4, 429.7]	66	201.1 [126.5, 319.8]	66	453.2 [285.7, 718.8]	62	428.2 [266.7, 687.5]
6A	60	5247.2 [3456.2, 7966.0]	65	5025.9 [3323.1, 7601.2]	64	8201.6 [5798.0, 11601.6]	61	6661.9 [4542.0, 9771.2]
6B	61	4020.7 [2631.6, 6143.0]	66	3576.1 [2474.3, 5168.5]	66	5827.1 [4057.5, 8368.4]	62	3791.8 [2636.0, 5454.4]
7F	63	5782.0 [4126.4, 8102.0]	66	5470.6 [4027.0, 7431.5]	66	6458.6 [4746.9, 8787.5]	63	7324.6 [5492.6, 9767.6]
9V	63	2863.2 [2059.6, 3980.5]	65	1860.7 [1381.7, 2505.8]	64	2819.3 [2181.2, 3644.1]	61	2659.9 [1971.8, 3588.1]
14	63	3117.0 [2083.0, 4664.2]	65	3015.9 [2059.7, 4415.9]	66	4009.6 [2919.5, 5506.5]	63	3269.1 [2449.9, 4362.2]
18C	62	2599.2 [1912.5, 3532.4]	64	1346.1 [908.9, 1993.6]	65	3574.0 [2684.3, 4758.6]	63	1861.2 [1366.7, 2534.6]
19A	63	2902.3 [2099.7, 4011.8]	66	2971.4 [2100.8, 4202.7]	66	6104.5 [4677.1, 7967.4]	63	5012.1 [3763.5, 6674.9]
19F	63	1786.5 [1277.0, 2499.4]	66	1932.4 [1402.7, 2662.1]	66	3445.6 [2737.4, 4337.0]	63	2371.6 [1709.5, 3290.2]
23F	61	1302.6 [766.0, 2214.9]	65	1399.6 [872.2, 2245.9]	66	2311.9 [1577.3, 3388.6]	60	2405.6 [1606.3, 3602.4]
2 非共通血清型								
22F	61	3073.5 [2060.0, 4585.5]	61	115.2 [54.4, 243.8]	65	4936.8 [3533.7, 6896.9]	53	113.8 [57.3, 226.2]
33F	63	10731.6 [7664.2, 15026.7]	65	1964.5 [1230.4, 3136.7]	66	12236.2 [9298.2, 16102.5]	62	1739.5 [1236.9, 2446.4]

N=解析対象例数、n=評価例数

表 32 CD4 陽性 T 細胞数別の本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
(018 試験、IgG 解析対象集団、部分集団別解析)

血清型	CD4 陽性 T 細胞数 200 以上 500 未満				CD4 陽性 T 細胞数 500 以上			
	本剤群 (N=76)		PCV13 群 (N=76)		本剤群 (N=74)		PCV13 群 (N=72)	
	n	IgG GMC [両側 95%CI]	n	IgG GMC [両側 95%CI]	n	IgG GMC [両側 95%CI]	n	IgG GMC [両側 95%CI]
13 共通血清型								
1	71	2.72 [1.89, 3.91]	69	3.48 [2.34, 5.17]	66	3.73 [2.70, 5.16]	67	5.51 [4.00, 7.61]
3	71	0.46 [0.36, 0.58]	68	0.33 [0.25, 0.43]	66	0.73 [0.57, 0.93]	66	0.76 [0.59, 0.99]
4	71	0.99 [0.71, 1.38]	69	1.49 [1.03, 2.15]	65	1.32 [0.93, 1.87]	67	2.87 [2.10, 3.93]
5	71	2.15 [1.62, 2.86]	69	1.54 [1.06, 2.23]	66	2.72 [1.84, 4.01]	67	2.85 [1.97, 4.13]
6A	71	3.59 [2.25, 5.72]	69	4.01 [2.37, 6.80]	66	7.60 [4.98, 11.60]	67	6.38 [4.11, 9.88]
6B	71	5.83 [3.67, 9.26]	69	4.15 [2.47, 6.96]	66	9.07 [6.26, 13.14]	67	7.22 [4.66, 11.19]
7F	71	1.94 [1.36, 2.76]	69	2.59 [1.78, 3.79]	66	3.70 [2.47, 5.54]	67	5.64 [4.10, 7.74]
9V	71	2.98 [2.15, 4.13]	68	2.46 [1.69, 3.59]	66	3.81 [2.87, 5.06]	67	5.34 [3.90, 7.32]
14	71	14.19 [9.25, 21.76]	69	10.88 [7.03, 16.84]	66	17.26 [11.91, 25.03]	67	22.21 [15.98, 30.88]
18C	71	3.88 [2.72, 5.54]	69	3.69 [2.48, 5.49]	66	8.36 [5.89, 11.85]	67	7.45 [5.74, 9.65]
19A	71	6.38 [4.48, 9.07]	69	7.20 [4.78, 10.84]	66	13.30 [9.42, 18.78]	67	13.36 [9.53, 18.74]
19F	71	4.65 [3.17, 6.84]	69	5.65 [3.74, 8.55]	66	9.21 [6.41, 13.25]	67	7.31 [5.10, 10.47]
23F	71	2.95 [1.92, 4.51]	69	3.97 [2.46, 6.43]	66	5.18 [3.55, 7.56]	67	6.63 [4.30, 10.22]
2 非共通血清型								
22F	71	2.46 [1.77, 3.42]	69	0.16 [0.12, 0.20]	66	6.59 [4.47, 9.71]	66	0.27 [0.20, 0.38]
33F	71	5.16 [3.47, 7.66]	69	0.55 [0.41, 0.75]	66	9.37 [6.18, 14.23]	67	1.06 [0.79, 1.43]

N=解析対象例数、n=評価例数

なお、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクの高いとされる疾患又は状態のうち、免疫低下により肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる慢性腎疾患、脾臓摘出、無脾症、鎌状赤血球、その他ヘモグロビン血症と、免疫能は正常であるが生体防御機能の欠損により肺炎球菌性疾患のリスクが高い人工内耳の装用や慢性髄液漏出については 017 試験又は 018 試験に組み入れられなかった。ワクチン接種による免疫応答は被接種者の免疫状態が影響すると考えられるが、本剤の臨床試験においては免疫能が正常な者から免疫低下状態の者まで免疫応答が確認されている。017 試験又は 018 試験に組み入れられなかった疾患又は状態の者の免疫状態は、本剤の臨床試験で免疫応答が確認された集団の免疫状態の範囲に含まれていると考えられ、これらの者においても本剤接種により 017 試験又は 018 試験の被験者と同様の免疫応答が得られると考えている。また、PCV13 の肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人を対象とした国内第Ⅲ相試験では、血液又は固形臓器の悪性腫瘍、腎疾患及び免疫抑制剤使用の背景を有する被験者も組み入れられ、PCV13 接種により免疫応答及び安全性が確認されていることから (Vaccine 2021; 39: 6414-21)、PCV13 と類似の免疫原性プロファイルを有する本剤でも免疫低下者における免疫応答が期待できると考えている。

以上より、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い者においても本剤接種により 13 共通血清型については PCV13 と同程度、2 非共通血清型については PCV13 を上回る免疫応答が確認されており、肺炎球菌による感染症予防効果が期待できると考える。017 試験及び 018 試験には日本人は組み入れられていないが、国際共同試験として実施された 019 試験において日本人集団と全体集団で同様の免疫応答が確認されており (7.R.1.1 参照)、017 試験及び 018 試験で認められた免疫応答は、日本人の肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い者でも期待できると考える。

機構は、以下のように判断した。

017 試験及び 018 試験の結果から、肺炎球菌感染症に罹患するリスクの有無等を問わず、15 血清型に対する一定の免疫応答は確認され、019 試験の免疫原性の成績も考慮すると、本剤は肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い者においても、13 共通血清型による肺炎球菌感染症の予防効果は期待でき、2 非

共通血清型による肺炎球菌感染症の予防に寄与できる可能性はある。なお、018 試験の部分集団別解析において、CD4 陽性 T 細胞数が 200 cells/ μ L 以上 500 cells/ μ L 未満の集団においては免疫応答が低い傾向が認められている。肺炎球菌感染症の予防効果が予測可能な血清型特異的免疫応答の閾値等は確立されていないことから、この臨床的意義は明らかではないが、PCV13 でも CD4 陽性 T 細胞数が少ない集団で同様の傾向が報告されているものの有効性を示唆する報告もあることを踏まえると、CD4 陽性 T 細胞数が少ない集団でも本剤の有効性が期待できる可能性はある。

7.R.2 安全性について

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

① 健康高齢者における安全性

健康高齢者における本剤の安全性については、50 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人を対象とした 019 試験に加え、主な選択・除外基準が同様で、試験デザイン、主な安全性評価項目及び観察期間が類似している 2 つの海外第 III 相試験（016 試験（CTD 5.3.5.1.5、参考資料）、及び 020 試験（CTD 5.3.5.1.9、参考資料））の成績を併合した解析結果から評価した。3 試験併合における安全性の概要を表 33 に示す。

表 33 安全性の概要（016 試験、019 試験及び 020 試験併合、安全性解析対象集団）

	本剤群（3032 例）	PCV13 群（1154 例）
すべての有害事象	75.9 (2302)	61.1 (705)
特定有害事象	73.2 (2220)	57.1 (659)
すべての副反応	72.3 (2192)	56.8 (655)
グレード 3 ^{a)} 以上の有害事象	4.8 (146)	5.1 (59)
死亡	0.1 (4)	0.1 (1)
重篤な有害事象	1.9 (59)	2.2 (25)
重篤な副反応	— (0)	— (0)

% (例数)

a) グレードは予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

認められた有害事象は、いずれの群でも大部分が特定有害事象であった。

死亡は本剤群 4 例（死因不明 2 例、急性呼吸不全、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患及び膵癌各 1 例（重複含む））、PCV13 群 1 例（不整脈）に認められ、重篤な有害事象は本剤群 59 例（2 例以上に認められた事象は、蜂巣炎、肺炎及び急性呼吸不全各 3 例、冠動脈疾患、死亡、胆石症、憩室炎、骨髄炎、脳血管発作、一過性脳虚血発作及び慢性閉塞性肺疾患各 2 例）及び PCV13 群 25 例（2 例以上に認められた事象は、急性心筋梗塞 2 例）で認められたが、死亡及び重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判断された。

特定有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、注射部位疼痛の発現割合は PCV13 群よりも本剤群で高かったが、その他の事象の発現割合は概ね同様であった。特定有害事象はいずれの群でもほとんどはグレード 1 又は 2 であり、グレード 4 の事象は認められなかった。転帰は追跡期間内に未回復であった本剤群 3 例（関節痛 2 例及び筋肉痛 1 例、いずれも軽度、治験薬との因果関係なし）を除き、回復又は軽快であった。発現時期はいずれの群でもほとんどが接種後 1 日目又は 2 日目であり、持続期間はほとんどが 3 日以内であった。

表 34 特定有害事象 (016 試験、019 試験及び 020 試験併合、安全性解析対象集団)

事象名 (MedDRA v24.0)	全体		グレード 3 以上 ^{a)}	
	本剤群 (3032 例)	PCV13 群 (1154 例)	本剤群 (3032 例)	PCV13 群 (1154 例)
局所性	66.7 (2023)	48.6 (561)	—	—
注射部位疼痛	63.0 (1910)	44.0 (508)	0.7 (22)	0.3 (4)
注射部位腫脹	14.9 (451)	11.9 (137)	0.4 (8)	0.1 (1)
注射部位紅斑	10.4 (315)	9.4 (108)	0.6 (18)	0.4 (5)
全身性	43.0 (1305)	32.0 (369)	—	—
筋肉痛	23.6 (717)	13.7 (158)	0.3 (9)	0.4 (5)
疲労	20.9 (634)	17.3 (200)	0.6 (19)	0.3 (4)
頭痛	16.9 (513)	14.0 (162)	0.7 (20)	0.3 (4)
関節痛	7.1 (214)	5.5 (63)	0.2 (5)	— (0)

% (例数)

a) グレードは予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

特定有害事象以外で 1%以上に認められた有害事象は、注射部位そう痒感 本剤群 1.4% (43/3032 例) 及び PCV13 群 2.3% (26/1154 例) (以下同順)、上咽頭炎 1.1% (33/3032 例) 及び 1.0% (12/1154 例)、発熱 1.0% (29/3032 例) 及び 1.0% (12/1154 例)、注射部位熱感 0.7% (22/3032 例) 及び 1.0% (12/1154 例) であった。特定有害事象以外のグレード 3 以上の事象の発現割合は低かった (いずれも 0.5%未満)。

② 肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を有する者における安全性について

017 試験において、全体集団及び肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い因子の有無別の部分集団における有害事象の発現状況を表 35 に示す。注射部位疼痛の発現割合は PCV13 群よりも本剤群で高かったが、その他の事象の発現割合は概ね同様であった。リスク因子有無別の部分集団間では有害事象、副反応及び特定有害事象等の発現割合に大きな差はなかった。死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く (事象の内訳は 7.4.2 参照)、そのうち治験薬との因果関係ありとされた事象は認められなかった。

表 35 全体集団及びリスク因子有無別の有害事象の発現状況 (017 試験、安全性解析対象集団)

	全体		リスク因子なし		リスク因子 1 つあり		リスク因子 2 つ以上あり	
	本剤群 (1134 例)	PCV13 群 (378 例)	本剤群 (285 例)	PCV13 群 (96 例)	本剤群 (620 例)	PCV13 群 (207 例)	本剤群 (229 例)	PCV13 群 (75 例)
有害事象	84.7 (960)	82.5 (312)	82.1 (234)	74.0 (71)	85.2 (528)	87.0 (180)	86.5 (198)	81.3 (61)
特定有害事象	82.4 (934)	78.8 (298)	78.9 (225)	69.8 (67)	83.2 (516)	83.1 (172)	84.3 (193)	78.7 (59)
副反応	81.6 (925)	77.5 (293)	77.5 (221)	67.7 (65)	83.2 (516)	81.2 (168)	82.1 (188)	80.0 (60)
死亡	0.3 (3)	0.5 (2)	— (0)	1.0 (1)	0.3 (2)	0.5 (1)	0.4 (1)	— (0)
重篤な有害事象	4.3 (49)	3.2 (12)	4.9 (14)	4.2 (4)	3.7 (23)	2.4 (5)	5.2 (12)	4.0 (3)
重篤な副反応	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
特定有害事象								
局所性	78.4 (889)	72.0 (272)	75.4 (215)	64.6 (62)	79.5 (493)	74.9 (155)	79.0 (181)	73.3 (55)
注射部位疼痛	75.8 (860)	68.8 (260)	73.0 (208)	62.5 (60)	76.9 (477)	71.0 (147)	76.4 (175)	70.7 (53)
注射部位腫脹	21.7 (246)	22.2 (84)	22.1 (63)	21.9 (21)	23.2 (144)	23.2 (48)	17.0 (39)	20.0 (15)
注射部位紅斑	15.1 (171)	14.0 (53)	14.0 (40)	12.5 (12)	16.5 (102)	14.5 (30)	12.7 (29)	14.7 (11)
全身性	55.3 (627)	55.0 (208)	50.9 (145)	50.0 (48)	55.6 (345)	58.9 (122)	59.8 (137)	50.7 (38)
疲労	34.3 (389)	36.8 (139)	36.5 (104)	36.5 (35)	33.2 (206)	40.1 (83)	34.5 (79)	28.0 (21)
筋肉痛	28.8 (327)	26.5 (100)	30.2 (86)	22.9 (22)	27.4 (170)	26.1 (54)	31.0 (71)	32.0 (24)
頭痛	26.5 (300)	24.9 (94)	27.4 (78)	28.1 (27)	27.1 (168)	24.2 (50)	23.6 (54)	22.7 (17)
関節痛	12.7 (144)	11.6 (44)	16.1 (46)	10.4 (10)	10.8 (67)	10.6 (22)	13.5 (31)	16.0 (12)

% (例数)

いずれかの群で 0.5%以上に認められたグレード 3 以上の有害事象 (全体集団及びリスク因子有無別の集団) は表 36 のとおりであり、リスク因子有無別の部分集団間で大きな差はなかった。

表 36 リスク因子有無別のいずれかの群で0.5%以上に認められたグレード3^{a)}以上の有害事象 (017 試験、安全性解析対象集団)

	全体		リスク因子なし		リスク因子1つあり		リスク因子2つ以上あり	
	本剤群 (1134 例)	PCV13 群 (378 例)	本剤群 (285 例)	PCV13 群 (96 例)	本剤群 (620 例)	PCV13 群 (207 例)	本剤群 (229 例)	PCV13 群 (75 例)
全体	9.3 (106)	8.7 (33)	12.3 (35)	15.6 (15)	8.2 (51)	6.8 (14)	8.7 (20)	5.3 (4)
注射部位疼痛	1.1 (12)	1.6 (6)	1.4 (4)	4.2 (4)	1.0 (6)	1.0 (2)	0.9 (2)	— (0)
疲労	1.0 (11)	0.8 (3)	1.8 (5)	1.0 (1)	0.8 (5)	1.0 (2)	0.4 (1)	— (0)
頭痛	0.8 (9)	0.5 (2)	0.4 (1)	— (0)	1.1 (7)	1.0 (2)	0.4 (1)	— (0)
注射部位紅斑	0.7 (8)	0.3 (1)	0.4 (1)	— (0)	0.8 (5)	0.5 (1)	0.9 (2)	— (0)
注射部位腫脹	0.4 (4)	0.5 (2)	0.7 (2)	1.0 (1)	0.3 (2)	0.5 (1)	— (0)	— (0)
筋肉痛	0.3 (3)	0.5 (2)	0.7 (2)	1.0 (1)	0.2 (1)	0.5 (1)	— (0)	— (0)
胃腸炎	0.1 (1)	0.5 (2)	0.4 (1)	2.1 (2)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
閉塞性膵炎	— (0)	0.3 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	1.3 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	0.2 (2)	— (0)	0.7 (2)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
肺炎	0.2 (2)	0.3 (1)	0.7 (2)	1.0 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
排尿困難	— (0)	0.3 (1)	— (0)	0.1 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)

% (例数)

a) グレードは予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

018 試験における HIV 感染患者の安全性について、全体集団及びブスクリーニング時の CD4 陽性 T 細胞数別の有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。なお、CD4 陽性 T 細胞数 50 cells/μL 以上 200 cells/μL 未満の被験者は 4 例 (本剤群及び PCV13 群各 2 例) のみであったため、以下の解析には含めていないが、重篤な有害事象や死亡例は認められていない。有害事象、副反応及び特定有害事象等の発現割合は接種群間及び CD4 陽性 T 細胞数別の部分集団間で大きな差はなかった。死亡は認められず、重篤な有害事象の発現割合は低く (事象の内訳は 7.4.3 参照)、治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象は認められなかった。

表 37 CD4 陽性 T 細胞数別の有害事象の発現状況 (018 試験、安全性解析対象集団)

	全体		CD4 陽性 T 細胞数 (cells/μL)			
	本剤群 (152 例)	PCV13 群 (150 例)	200 以上 500 未満		500 以上	
			本剤群 (76 例)	PCV13 群 (76 例)	本剤群 (74 例)	PCV13 群 (72 例)
有害事象	73.0 (111)	62.7 (94)	73.7 (56)	61.8 (47)	73.0 (54)	65.3 (47)
特定有害事象	67.8 (103)	58.0 (87)	67.1 (51)	56.6 (43)	68.9 (51)	61.1 (44)
副反応	66.4 (101)	58.7 (88)	64.5 (49)	56.6 (43)	68.9 (51)	62.5 (45)
死亡	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
重篤な有害事象	2.0 (3)	— (0)	2.6 (2)	— (0)	1.4 (1)	— (0)
重篤な副反応	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
特定有害事象						
局所性	63.8 (97)	54.7 (82)	59.2 (45)	51.3 (39)	64.9 (48)	56.9 (41)
注射部位疼痛	57.2 (87)	51.3 (77)	56.6 (43)	47.4 (39)	64.9 (48)	56.9 (41)
注射部位腫脹	11.8 (18)	4.0 (6)	7.9 (6)	6.6 (5)	16.2 (12)	1.4 (1)
注射部位紅斑	4.6 (7)	3.3 (5)	2.6 (2)	2.6 (2)	6.8 (5)	4.2 (3)
全身性	73.0 (111)	62.7 (94)	34.2 (26)	27.6 (21)	31.1 (23)	25.0 (18)
疲労	20.4 (31)	13.3 (20)	22.4 (17)	11.8 (9)	18.9 (14)	15.3 (11)
筋肉痛	12.5 (19)	9.3 (14)	17.1 (13)	9.2 (7)	8.1 (6)	9.7 (7)
頭痛	13.2 (20)	9.3 (14)	11.8 (9)	10.5 (8)	14.9 (11)	8.3 (6)
関節痛	3.3 (5)	4.0 (6)	2.6 (2)	3.9 (3)	4.1 (3)	4.2 (3)

% (例数)

グレード3以上の事象は、本剤群のみで3.3% (5/152例) に認められ、CD4陽性T細胞数200cells/μL以上500cells/μL未満3例(ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、一過性脳虚血発作及びうつ病各1例)、500cells/μL以上2例(頭痛及び自殺企図各1例)であった。

③ 日本人における安全性について

019試験の日本人集団における安全性について、全体集団と全体集団のうち65歳以上の集団と比較した(表38)。集団間で有害事象の発現傾向に大きな差は認められず、多くの被験者に特定有害事象が認められたが、ほとんどが軽度であり、重度の事象は認められなかった。日本人集団において、重篤な有害事象は本剤群2例(半月板損傷及び背部痛各1例)、PCV13群1例(尿管結石症)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。グレード3以上の事象は本剤群2例(半月板損傷及び背部痛各1例)、PCV13群1例(尿管結石症)であり、重篤な有害事象と同じ症例であった。

表 38 日本人集団及び65歳以上の集団における有害事象の発現状況 (019試験、安全性解析対象集団、部分集団別解析)

	全体		日本人集団		65歳以上の集団	
	本剤群 (602例)	PCV13群 (600例)	本剤群 (121例)	PCV13群 (124例)	本剤群 (416例)	PCV13群 (414例)
すべての有害事象	67.9 (409)	58.2 (349)	69.4 (84)	58.1 (72)	63.9 (266)	56.3 (233)
特定有害事象	65.0 (391)	55.3 (332)	62.8 (76)	52.4 (65)	59.9 (249)	53.4 (221)
すべての副反応	64.0 (385)	54.8 (329)	64.5 (78)	54.0 (67)	59.6 (248)	52.7 (218)
死亡	0.2 (1)	0.2 (1)	— (0)	— (0)	0.2 (1)	0.2 (1)
重篤な有害事象	1.5 (9)	2.2 (13)	1.7 (2)	0.8 (1)	2.2 (9)	1.9 (8)
重篤な副反応	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
特定有害事象						
局所性	59.0 (355)	47.3 (284)	54.5 (66)	46.8 (58)	53.6 (223)	43.7 (181)
注射部位疼痛	54.0 (325)	42.3 (254)	43.8 (53)	37.1 (46)	47.6 (198)	36.7 (152)
注射部位腫脹	12.5 (75)	11.2 (67)	16.5 (20)	10.5 (13)	12.3 (51)	10.1 (42)
注射部位紅斑	9.0 (54)	11.3 (68)	17.4 (21)	16.1 (20)	10.1 (42)	11.8 (49)
全身性	33.2 (200)	30.3 (182)	23.1 (28)	12.9 (16)	28.1 (117)	26.6 (110)
疲労	17.4 (105)	17.3 (104)	7.4 (9)	4.0 (5)	13.9 (58)	15.2 (63)
筋肉痛	15.4 (93)	12.0 (72)	11.6 (14)	5.6 (7)	12.5 (52)	9.7 (40)
頭痛	11.6 (70)	13.0 (78)	5.0 (6)	4.8 (6)	7.7 (32)	10.6 (44)
関節痛	5.3 (32)	5.5 (33)	0.8 (1)	2.4 (3)	5.0 (21)	4.3 (18)

% (例数)

国内第I相試験(015試験)においても、他の臨床試験と同様、高い割合で特定有害事象が認められたが、すべて軽度又は中等度であり、観察期間内に回復した(7.1参照)。

④ 海外製造販売後の安全性情報

米国で本剤が初めて承認された2021年7月以降、2022年4月30日時点において世界中で約 回分が出荷された。同時点で海外製造販売後安全性情報として、2件(薬物過敏症及び予防接種の効果不良各1件)が報告されたが、いずれも製造販売元が特定されていない肺炎球菌ワクチンに関する報告であり、本剤接種に関連する報告は不明であった。なお、重度のアレルギー反応の報告はなかった。これらを評価した結果、新たな安全性の懸念は特定されていない。

本剤の開発においては臨床試験10試験において6200例を超える被験者に本剤が接種され、上述のとおり、臨床試験で評価したいずれの集団でも、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子の有無や免疫能を問わず、本剤の安全性プロファイルはPCV13と類似しており、本剤特有の懸念は認められなかったこ

と、海外製造販売後においても新たな安全性の懸念は認められていないことから、本剤の安全性に重大な懸念はなく、忍容性も良好であると考えます。

機構は、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報から以下の点について確認し、現時点で本剤特有の懸念又は重大な安全性の懸念は認められておらず、健康高齢者及び肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人における本剤の安全性は許容可能と判断した。

- ・ 臨床試験において本剤接種後に高い割合で有害事象が発現しているものの、大部分が一般的なワクチンでよく認められる局所性又は全身性の特定有害事象であり、ほとんどがグレード1又は2、かつ回復性が認められたこと
- ・ 臨床試験において、注射部位疼痛等の発現割合はPCV13群よりも本剤群で高かったが、ほとんどがグレード1又は2、かつ回復性が認められ、その他の発現割合は概ね同程度であり、本剤の安全性プロファイルはPCV13と類似していると考えられること
- ・ 本剤接種と因果関係ありと判断された死亡及び重篤な有害事象は認められていないこと
- ・ 日本人集団やリスク因子を有する集団で特有の安全性の懸念は認められていないこと
- ・ 現時点で海外製造販売後における本剤の使用実績は多くないものの、現時点では新たな安全性の懸念は認められていないこと

7.R.3 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

肺炎は本邦の高齢者における死因の上位であり（2020年次人口動態調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&stat_infid=000032119333&result_back=1&result_page=1&tclass4val=0（最終確認日：2022年6月22日））、肺炎球菌は肺炎の主要な起原菌である（BMC Infect Dis 2014; 14: 534、Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 985-95）。また、肺炎球菌による髄膜炎や菌血症等のIPDは、特に高齢者、特定の基礎疾患を有する者、免疫能が低下している者等において罹患率や死亡率が高く（BMJ Open 2018; 8: e018553、J Infect 2012; 65: 17-24、J Infect Chemother 2021; 27: 1311-8）、これらの者において肺炎球菌感染症の予防対策は重要である。

本邦では、肺炎球菌感染症に対する予防ワクチンとしてPPSV23及びPCV13が承認されている。PPSV23は23血清型をカバーする肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンであり、2014年から高齢者の定期接種ワクチンに導入されている。PCV13は13血清型をカバーする肺炎球菌結合型ワクチンであり、PnPsをT細胞依存性抗原であるCRM₁₉₇に結合させることにより、T細胞依存性の免疫応答により、メモリーB細胞が誘導されることから、PPSV23とは異なる免疫原性プロファイルを有する。そのため、免疫能が未発達な乳児においても免疫応答を誘導することが可能であり、2013年から小児の定期接種ワクチンに導入されている。PCV13は高齢者の定期接種ワクチンには導入されていないものの、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い基礎疾患を有する成人に対して、より広範囲の血清型をカバーするためPCV13とPCV23の連続接種も可能とされ、造血幹細胞移植後の成人ではPCV13の複数回接種も推奨されている（日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会／日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・合同委員会「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」2021年3月）。

本邦では PCV7/PCV13 が小児の定期接種に導入されて以降、小児においてこれらのワクチン血清型由来の IPD は減少している。その間接的効果として、成人においてもこれらのワクチン血清型由来の IPD は減少しており (Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20)、本邦における成人 IPD サーベイランス (厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究 2019~2021 年度 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報) における 2021 年の血清型カバー率は、PPSV23 で 45%、PCV13 で 23%であった。一方、同サーベイランス (2020 年データ) において、ワクチン血清型である血清型 3 及び 19A の分離頻度は 11%及び 7%と依然として高いことが報告されている。また、PPSV23 に含まれる血清型 22F 及び 33F もそれぞれ 5%及び 1%分離され、これらは侵襲性が高く、血清型 33F は多剤耐性菌の分離頻度が高いとされている (Vaccine 2016; 34: 2527-30)。このように PPSV23 及び PCV13 が使用可能な状況下においても、一部のワクチン血清型による成人 IPD が報告され、多剤耐性菌の報告もあることから、新たな予防対策が必要と考えられる。

本剤は、PCV13 と同様に PnPs を T 細胞依存性抗原である CRM₁₉₇ に結合させた肺炎球菌結合型ワクチンであり、PCV13 に含まれる 13 の血清型に加え、侵襲性が高いとされる血清型 22F 及び 33F も含み PCV13 よりも広い血清型をカバーする。臨床試験の成績から、13 共通血清型に対しては PCV13 と同程度以上の免疫応答が確認されたことに加え、成人 IPD の主要な原因菌である血清型 3 並びに非共通血清型である血清型 22F 及び 33F に対して PCV13 よりも高い免疫応答が確認されており、本剤に含まれる 15 血清型による肺炎球菌感染症に対する有効性が期待できると考えられた (7.R.1 参照)。また、本剤の血清型カバー率は PPSV23 よりも低いものの、PPSV23 とは異なる T 細胞依存性の免疫応答を有し、高齢者における肺炎球菌感染症の予防に貢献できると考えられ、また、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い基礎疾患を有する成人においては本剤と PPSV23 の連続接種も想定される。

以上のことから、高齢者及び肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い基礎疾患や状態を有する成人に対する肺炎球菌ワクチンとして臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下の点から、高齢者及び肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い基礎疾患や状態を有する成人に対する肺炎球菌予防ワクチンの選択肢の一つとなり得ると考える。

- ・ 本邦では、肺炎球菌ワクチンの定期接種として、小児では PCV13 が、高齢者では PPSV23 が導入されているが、依然として一部のワクチン血清型や侵襲性が高い血清型による肺炎球菌感染症の報告もあること (厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの充実化に資する研究 2019~2021 年度 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報)
- ・ 本剤は PCV13 と同じ血清型に加え、成人 IPD から一定割合分離され、侵襲性が高いとされる血清型 22F 及び 33F を含むワクチンであること
- ・ 臨床試験成績から、13 共通血清型による肺炎球菌感染症の予防効果は期待でき、2 非共通血清型である血清型 22F 及び 33F による肺炎球菌感染症の予防に寄与できる可能性はあると考えられ (7.R.1 参照)、重大な安全性の懸念は認められず、忍容可能と考えること (7.R.2 参照)

7.R.4 効能・効果について

申請時の効能・効果は「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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」である。

機構は、以下のように判断した。

7.R.1 及び 7.R.2 での検討の結果、本剤は健康高齢者及び肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人において、13 共通血清型による肺炎球菌感染症の予防効果は期待でき、血清型 22F 及び 33F による肺炎球菌感染症の予防に寄与できる可能性はあり、安全性について、重大な懸念は認められず許容可能と考える。既承認の肺炎球菌予防ワクチンにおける効能・効果も踏まえると、効能・効果を申請効能・効果のとおりを設定することは可能と考える。

また、申請者は添付文書の効能・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リスクが高いと考えられる成人として、「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」、「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能が低下した者」及び「上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者」を挙げている。臨床試験で評価されていない疾患又は状態も含まれるが、7.R.1.2 における検討、ガイドライン等の記載、及び既承認の肺炎球菌予防ワクチンにおける添付文書の記載を踏まえると、添付文書の効能・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リスクが高いと考えられる成人として、これらの疾患又は状態を提示することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請時の用法・用量は「1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する」である。

用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

本剤の用量は、海外第 I/II 相試験（005 試験、7.2 参照）で検討し、成人パート及び乳児パート²⁰⁾における免疫原性は、いずれのパートでも 15 血清型すべてに対して中用量群と高用量群で概ね同程度であり、PCV13 を対照群として設定した乳児パートでは 13 血清型については PCV13 と同程度、2 非共通血清型については PCV13 よりも高い免疫応答を確認した。また、いずれのパートでも有害事象の発現割合は中用量群と高用量群で同程度であった。これらの結果から、次相以降の用量として中用量（血清型 6B 以外：2 µg、6B：4 µg、リン酸アルミニウム 125 µg（アルミニウム量として））を選択し、50 歳以上の健康成人を対象とした海外第 II 相試験（006 試験、7.3 参照）を実施し、免疫応答が確認され、安全性も良好であることが確認された。

続いて、日本からも参加した国際共同第 III 相試験（019 試験）において本剤 1 回 0.5 mL 筋肉内接種により、血清型特異的 OPA 応答について、13 共通血清型について PCV13 に対する非劣性、2 非共通血清型については PCV13 に対する優越性が確認された（7.R.1.1 参照）。また、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い成人を対象として 017 試験及び 018 試験においても同じ用法・用量で免疫原性が確認された

²⁰⁾ 005 試験における乳児に対する接種回数は本剤、PCV13 いずれも 4 回接種（生後 2、4、6 及び 12～15 カ月）

(7.R.1.2 参照)。これらの臨床試験において、本剤の安全性プロファイルは PCV13 と同様であり、許容可能であった (7.R.2 参照)。

以上のことから、本剤の用法・用量を 1 回 0.5 mL を筋肉内接種と設定することは適切と考える。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおりを設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本剤の臨床試験成績から、本剤の安全性は許容可能であり、忍容性は良好であると考え。また、臨床試験で本剤群に認められた有害事象は PCV13 群と同様であり、本剤に特有又は重大な安全性の懸念は認められていない (7.R.2 参照)。

本剤に関して得られている安全性情報を踏まえ、本剤の製造販売後の安全性検討事項として、他の肺炎球菌結合型ワクチンで報告され、本剤でも発現する可能性が否定できないショック、アナフィラキシー等の重度のアレルギー反応を重要な潜在的リスクに設定する。本剤接種後の重度のアレルギー反応は、本剤の臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報 (2022 年 4 月 30 日時点) (7.R.2 参照) では認められておらず、発現頻度が非常に低いと考えられるため、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等により情報収集することは困難である。また、本邦で予防接種記録と医療レセプト等のデータを連結させ有害事象の迅速な解析が可能な情報基盤は構築されておらず、現時点で製造販売後データベース調査の実施も困難である。発現頻度の低い重度のアレルギー反応については、国内外の副反応報告や文献分析等により、被接種者を限定することなく広範囲な情報を収集し、その発現状況を把握することがより適切と考えることから、本剤の製造販売後調査等は計画せず、通常の医薬品安全性監視活動により本剤の安全性情報を収集し、更なる安全対策の要否等の必要な対応を検討する。

また、実臨床下での本剤の使用については、臨床試験で検討されていない背景を有する者に対する接種も想定される。肺炎球菌ワクチンに係る関連学会の推奨 (日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会 / 日本感染症学会ワクチン委員会 / 日本ワクチン学会・合同委員会「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」) を踏まえると、PCV13 と同様に、本剤でも免疫不全の者に対する 1 年未満の接種間隔で複数回接種されることが考えられる。当該使用に関しては、現在、同種造血幹細胞移植患者を対象に、本剤又は PCV13 を 1 カ月間隔で 3 回接種したときの安全性及び免疫原性を検討する海外第Ⅲ相試験を実施中であり、当該試験成績に基づき免疫不全の者における本剤の接種に関する安全性について検討する予定である。

機構は、以下のように判断した。

本剤の臨床試験において認められた本剤の安全性プロファイルは PCV13 と類似しており、認められた有害事象の重症度や重篤性を踏まえても、現時点で本剤特有又は重大な安全性の懸念は認められていない (7.R.2 参照)。また、本剤の製造販売後の安全性検討事項として設定予定の重度のアレルギー反応の発現頻度は低いと想定され、重度のアレルギー反応の発現状況の検討を目的とする製造販売後調査等の実施は現実的ではなく、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集するとの申請者の説明は理解可能である。以上の点に加えて、本剤は PCV13 と同様に沈降肺炎球菌結合型ワクチンであり、組成・成分が類似していることも考慮すると、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

る成人への本剤接種において、重度のアレルギー反応以外の新たな安全性シグナルが検出される可能性は高くないと考えられる。したがって、申請者が説明するように、本剤の製造販売後における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成人への本剤接種においては通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、得られた情報に基づき安全対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を適切に実施することは可能と考えられる。一方で、本剤は新有効成分含有医薬品であり、海外での使用実績は現時点多いとはいえない状況であることから、製造販売後に得られた国内外の情報を踏まえ、本剤について新たに検討すべき事項が認められた場合には、速やかに追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を検討することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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 5.3.5.1.8）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。ただし、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

- ・一部の被験者が除外基準（肺炎球菌ワクチンを接種したことがある者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

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、本品目の高齢者及び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成人における肺炎球菌による感染症の予防効果は期待でき、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。本品目は 15 血清型の PnPs を含み、肺炎球菌ワクチンの新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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4年8月2日

申請品目

[販売名] バクニューバンス水性懸濁注シリンジ
[一般名] 沈降15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] MSD株式会社
[申請年月日] 令和3年10月26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。

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員より支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の製造販売後においては、臨床試験で認められていない副反応が発現する可能性や、他の肺炎球菌ワクチンを既に接種している高齢者に対して接種される可能性もあることから、今後も情報の収集に努める必要がある。
- ・ 本剤の2非共通血清型（22F及び33F）に対する予防効果や臨床の有効性と関連する血清型特異的免疫応答の閾値等について、今後これらの知見が得られた場合には医療現場に情報提供してほしい。

機構は、以上の専門委員の意見を申請者へ伝達し、申請者は、今後も情報収集に努め、得られた知見を踏まえて、適切に対応する旨回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、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39に示す安全性検討事項を設定すること、及び表40に示す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を実施することが適切と判断した。

表 39 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
・該当なし	・重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 40 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
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

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																												
22	9	・・・とされた。また、・・・	・・・集団とされた。なお、PCV13 群に割り付けられたが誤って本剤を接種された 1 例は、安全性解析においては本剤群として取り扱われた。また、・・・																												
27	表 26	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象名</th> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副反応</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>PCV13 群</th> <th>本剤群</th> <th>PCV13 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身有害事象 (全体)</td> <td><u>111</u> (73.0)</td> <td><u>94</u> (62.7)</td> <td><u>36</u> (23.7)</td> <td><u>31</u> (20.7)</td> </tr> </tbody> </table>	事象名	有害事象		副反応		本剤群	PCV13 群	本剤群	PCV13 群	全身有害事象 (全体)	<u>111</u> (73.0)	<u>94</u> (62.7)	<u>36</u> (23.7)	<u>31</u> (20.7)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象名</th> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副反応</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>PCV13 群</th> <th>本剤群</th> <th>PCV13 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身有害事象 (全体)</td> <td><u>65</u> (42.8)</td> <td><u>54</u> (36.0)</td> <td><u>40</u> (26.3)</td> <td><u>36</u> (24.0)</td> </tr> </tbody> </table>	事象名	有害事象		副反応		本剤群	PCV13 群	本剤群	PCV13 群	全身有害事象 (全体)	<u>65</u> (42.8)	<u>54</u> (36.0)	<u>40</u> (26.3)	<u>36</u> (24.0)
事象名	有害事象			副反応																											
	本剤群	PCV13 群	本剤群	PCV13 群																											
全身有害事象 (全体)	<u>111</u> (73.0)	<u>94</u> (62.7)	<u>36</u> (23.7)	<u>31</u> (20.7)																											
事象名	有害事象		副反応																												
	本剤群	PCV13 群	本剤群	PCV13 群																											
全身有害事象 (全体)	<u>65</u> (42.8)	<u>54</u> (36.0)	<u>40</u> (26.3)	<u>36</u> (24.0)																											
37	表 36	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>リスク因子なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PCV13 群</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td><u>0.1</u> (1)</td> </tr> </table>		リスク因子なし		PCV13 群	排尿困難	<u>0.1</u> (1)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>リスク因子なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PCV13 群</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td><u>1.0</u> (1)</td> </tr> </table>		リスク因子なし		PCV13 群	排尿困難	<u>1.0</u> (1)																
	リスク因子なし																														
	PCV13 群																														
排尿困難	<u>0.1</u> (1)																														
	リスク因子なし																														
	PCV13 群																														
排尿困難	<u>1.0</u> (1)																														

下線部：修正箇所

3. 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、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

[用法・用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

[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
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ATCC	American Type Culture Collection	アメリカンタイプカルチャーコレクション
CAL	—	医薬品製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM ₁₉₇	Cross-reactive material 197	— (無毒性変異ジフテリア毒素)
ECL 法	Electrochemiluminescence assay	多重電気化学発光アッセイ法
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
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
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-CAD	High performance liquid chromatography-charged aerosol detection	荷電化検出器付高速液体クロマトグラフィー
HPSEC	High performance size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
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
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEKC	Micellar electrokinetic chromatography	ミセル動電クロマトグラフィー
MOPA 法	Multiplexed opsonophagocytic activity assay	多重オプソニン化食食アッセイ
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化食食活性
PCV7	7- valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 7 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)
PCV13	13- valent pneumococcal conjugate vaccine	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) (販売名: プレベナー13 水性懸濁注)
PEI	Polyethyleneimine	ポリエチレンイミン
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP 集団	Per-protocol population	治験実施計画書に適合した集団
PPSV23	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 及びニューモバックス NP シリンジ)
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク

略語	英語	日本語
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
13 共通血清型	—	本剤に含有される 15 血清型のうち、PCV13 に含有される 13 血清型（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）
2 非共通血清型	—	本剤に含有される 15 血清型のうち、PCV13 に含有されない 2 血清型（22F 及び 33F）
本剤	—	バクニューバンス水性懸濁注シリンジ
本薬	—	本剤に含有される 15 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体