

## 審議結果報告書

令和 5 年 6 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 4 年10月20日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 5 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 12 年 9 月 25 日まで）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5年5月15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4年10月20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（CRM<sub>197</sub>）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（CRM<sub>197</sub>）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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防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小児における肺炎球菌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者における肺炎球菌（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
- ・小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

（下線部変更）

[用法及び用量]

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

〈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 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

- ・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

(下線部変更)

[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5年4月4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4年10月20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(CRM<sub>197</sub>)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(CRM<sub>197</sub>)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者における肺炎球菌(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
- ・小児における肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F)による侵襲性感染症の予防

(下線部変更)

## [申請時の用法・用量]

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防〉

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

- ・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- ・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

(下線部変更)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
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 .....	46
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	47

[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、主要な呼吸器病原菌である。小児の多くは無症状のまま鼻咽頭に保菌しているが、免疫力の低下等により菌が進展し、気管支炎、肺炎、中耳炎等の非侵襲性肺炎球菌感染症や敗血症、髄膜炎等の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こす。乳幼児では特に IPD のリスクが高く、死亡に至る場合や後遺症が残る場合もある。そのため、ワクチンによる予防対策が重要であり、肺炎球菌ワクチンは小児に対する定期接種として導入されている。また、定期接種の対象でない年齢の小児においても、特定の基礎疾患等を有する小児は肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高く、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている (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)。

本邦では小児に対する肺炎球菌ワクチンとして、13血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) の PnPs-CRM<sub>197</sub> 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) が製造販売されている。また、肺炎球菌による重篤な疾患に罹患するリスクが高い小児に対して、23価肺炎球菌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 他) が製造販売されている。

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-CRM<sub>197</sub> 結合体を有効成分とする肺炎球菌結合型ワクチンであり、本邦では「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による感染症の予防」を効能・効果として2022年9月に製造販売承認されている。今般、申請者は、健康小児を対象とした国内外の臨床試験及び基礎疾患を有する小児を対象とした海外臨床試験の成績に基づき、小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防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小児における肺炎球菌による感染症の予防に係る効能・効果及び用法・用量の追加を目的とした本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2023年1月時点で、本剤は米国、欧州を含む海外30以上の国又は地域で小児に対する適応が取得されている。

なお、本報告書では、申請効能・効果における「小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防」の適応対象となる小児を「健康小児」、「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防」の適応対象となる小児を「ハイリスク小児」と称する。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、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ことから<sup>1)</sup>、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の肺炎球菌に対する血清型特異的 IgG 抗体は PnECL 法（定量下限：血清型 5 は 0.1 µg/mL、血清型 5 以外は 0.05 µg/mL）、OPA 抗体は MOPA 法（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F の定量下限はそれぞれ 9、19、34、27、232、40、61、151、62、115、31、113、15、55 及び 20）により測定された。

##### 6.2 臨床薬理試験

本申請において、「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

#### 6.R 機構における審査の概略

##### 6.R.1 血清型特異的 IgG 抗体の閾値について

WHO は、小児における IPD の予防を目的とする肺炎球菌結合型ワクチンの開発のための臨床試験では、血清型特異的 IgG 抗体の測定には WHO ELISA 法を利用し、閾値を 0.35 µg/mL 以上とした血清型特異的 IgG 抗体保有率を利用することは合理的であり、また、抗体測定において、WHO ELISA 法以外の新しい分析法を用いる場合には、WHO ELISA 法との性能の比較試験において、閾値の同等性を適切に評価する必要があるとしている（WHO Technical Report Series No.977 Annex 3 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. WHO; 2013）。

申請者は PnECL 法を IgG 抗体の測定に用いた場合の血清型特異的 IgG 抗体の閾値について以下のとおり説明した。

本剤の臨床試験の IgG 抗体の測定に PnECL 法を利用するに際して、WHO ELISA 法及び PnECL 法のそれぞれの 15 血清型特異的 IgG 抗体価を比較し、WHO ELISA 法で確立された閾値 0.35 µg/mL に相当する PnECL 法の閾値を検討した。その結果、15 血清型全てにおいて、両測定法で血清型特異的 IgG 抗体価は高い相関を示したこと、閾値を 0.35 µg/mL とした場合の血清型特異的 IgG 抗体保有率は高い一致率を示したことから、PnECL 法の閾値を 0.35 µg/mL とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>1)</sup> 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試験ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）

## 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資料として、表 1 に示す臨床試験成績が提出された。

表 1 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	028 試験	I	約 3 カ月齢の健康小児	132 例 ・本剤皮下注群：44 例 ・本剤筋注群：45 例 ・PCV13 群：43 例	本剤又は PCV13 を 4 回皮下又は筋肉内接種（約 3 カ月齢、4 カ月齢、5 カ月齢及び 12～15 カ月齢時）	安全性 忍容性 免疫原性
	国内	033 試験	III	2～6 カ月齢の健康小児	693 例 ・本剤群：347 例 ・PCV13 群：346 例	本剤又は PCV13 を 4 回皮下接種（1 回目は 2～6 カ月齢時、2 及び 3 回目は前回接種から 27 日間以上間隔及び 4 回目は 12～15 カ月齢時）	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	029 試験	III	約 2 カ月齢（42～90 日齢）の健康小児	1,714 例 ・本剤群：858 例 ・PCV13 群：856 例	本剤又は PCV13 を 4 回筋肉内接種（約 2 カ月齢、4 カ月齢、6 カ月齢及び 12～15 カ月齢時）	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	024 試験	III	7 カ月齢～17 歳の健康小児	606 例 ・本剤群：303 例 ・PCV13 群：303 例	組入れ時の年齢により本剤又は PCV13 を 1～3 回筋肉内接種 ・7～11 カ月齢：3 回接種 ・12～23 カ月齢：2 回接種 ・2 歳以上 17 歳以下：1 回接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	027 試験	III	約 2 カ月齢（42～90 日齢）の健康小児	896 例 ・第 1 群：179 例 ・第 2 群：181 例 ・第 3 群：178 例 ・第 4 群：179 例 ・第 5 群：179 例	本剤及び PCV13 を計 4 回筋肉内接種（約 2 カ月齢、4 カ月齢、6 カ月齢及び 12～15 カ月齢時） ・第 1 群：1～4 回目に PCV13 を接種 ・第 2 群：1～3 回目に PCV13、4 回目に本剤を接種 ・第 3 群：1～2 回目に PCV13、3～4 回目に本剤を接種 ・第 4 群：1 回目に PCV13、2～4 回目に本剤を接種 ・第 5 群：1～4 回目に本剤を接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	031 試験	III	約 2 カ月齢（42～90 日齢）の健康小児	2,403 例 ・本剤群：1,967 例 ・PCV13 群：436 例	本剤又は PCV13 を 4 回筋肉内接種（約 2 カ月齢、4 カ月齢、6 カ月齢及び 12～15 カ月齢時）	安全性 忍容性
	海外	022 試験	III	3 歳以上の小児及び成人の同種 HSCT 患者	274 例 ・本剤群：139 例 ・PCV13 群：135 例	本剤又は PCV13 を 3 回筋肉内接種（1 日目、30 日目及び 60 日目）、同種 HSCT 後 12 カ月目に PPSV23 又は本剤若しくは PCV13 を 1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	023 試験	III	5～17 歳の鎌状赤血球症患者	103 例 ・本剤群：69 例 ・PCV13 群：34 例	本剤又は PCV13 を 1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
	海外	030 試験	III	6～17 歳の HIV 感染患者	407 例 ・本剤群：203 例 ・PCV13 群：204 例	本剤又は PCV13 を 1 回筋肉内接種、8 週目に PPSV23 を 1 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.1.8：028 試験、実施期間 2019 年 4 月～2020 年 6 月）

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 3 カ月齢（組入れ時）の日本人健康小児（目標被験者数 120 例：本剤皮下注群、本剤筋注群及び PCV13 群各 40 例）を対象として、本剤を皮下接種又は筋肉内接種したときの安全性、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<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL を 4 回（1 回目：3 カ月齢、2 回目：4 カ月齢、3 回目：5 カ月齢、4 回目：12～15 カ月齢時）、皮下接種又は筋肉内接種（PCV13 は皮下接種のみ）することと

<sup>2)</sup> 治験薬の調整に係わる薬剤師又は指名された治験実施施設のスタッフは非盲検とされた。



された。なお、各回の治験薬接種時には、本邦の定期接種スケジュールに従い、DPT-IPV ワクチンを非盲検で同時接種することとされた。

無作為化された 133 例のうち、132 例（本剤皮下注群 44 例、本剤筋注群 45 例、PCV13 群 43 例）に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 133 例のうち、2 例（治験薬が接種されなかった 1 例（PCV13 群）、規定された接種スケジュールで 3 回の治験薬の接種を完了しなかった、かつ規定された期間に血液検体が得られなかった又は有効な免疫原性データが得られなかった 1 例（PCV13 群））を除く 131 例（本剤皮下注群 44 例、本剤筋注群 45 例、PCV13 群 42 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。

免疫原性について、本剤に含まれる 15 血清型に対する 3 回目接種後 1 カ月における血清型特異的 IgG の抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 µg/mL 以上の被験者の割合、以下同様）及び GMC の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 3 回目接種後 1 カ月目における血清型特異的 IgG の抗体保有率及び GMC (028 試験、PP 集団)

	本剤皮下注群 (44 例)		本剤筋注群 (45 例)		PCV13 群 (42 例)	
	抗体保有率 (%) (n2/n1)	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	抗体保有率 (%) (n2/n1)	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	抗体保有率 (%) (n2/n1)	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)
13 共通血清型						
1	100 (44/44)	4.03 [3.33, 4.88]	100 (45/45)	4.55 [3.76, 5.50]	100 (42/42)	5.30 [4.36, 6.45]
3	100 (44/44)	3.95 [3.20, 4.89]	97.8 (44/45)	4.52 [3.66, 5.57]	100 (42/42)	3.04 [2.44, 3.78]
4	100 (44/44)	5.40 [4.63, 6.29]	100 (45/45)	6.02 [5.17, 7.01]	100 (42/42)	7.48 [6.39, 8.75]
5	100 (44/44)	3.51 [2.80, 4.40]	100 (45/45)	3.98 [3.19, 4.98]	100 (42/42)	4.20 [3.33, 5.29]
6A	97.7 (43/44)	2.09 [1.70, 2.57]	100 (45/45)	2.30 [1.88, 2.82]	100 (42/42)	3.33 [2.69, 4.11]
6B	90.9 (40/44)	1.51 [1.14, 1.99]	93.3 (42/45)	1.72 [1.31, 2.27]	100 (42/42)	2.85 [2.14, 3.78]
7F	100 (44/44)	2.95 [2.42, 3.59]	97.8 (44/45)	3.32 [2.73, 4.03]	100 (42/42)	4.85 [3.97, 5.94]
9V	100 (44/44)	4.18 [3.45, 5.06]	100 (45/45)	4.75 [3.93, 5.74]	100 (42/42)	5.54 [4.55, 6.74]
14	97.7 (43/44)	11.43 [8.99, 14.53]	100 (45/45)	13.79 [10.87, 17.48]	100 (42/42)	13.54 [10.59, 17.31]
18C	100 (44/44)	3.10 [2.58, 3.72]	100 (45/45)	3.17 [2.64, 3.80]	100 (42/42)	4.48 [3.72, 5.41]
19A	100 (44/44)	6.27 [5.15, 7.63]	100 (45/45)	5.25 [4.33, 6.38]	100 (42/42)	7.22 [5.90, 8.83]
19F	100 (44/44)	5.42 [4.65, 6.32]	100 (45/45)	5.85 [5.02, 6.80]	100 (42/42)	7.62 [6.51, 8.92]
23F	97.7 (43/44)	2.56 [2.04, 3.20]	100 (45/45)	2.57 [2.06, 3.21]	97.6 (41/42)	3.24 [2.57, 4.07]
2 非共通血清型						
22F	95.5 (42/44)	6.82 [5.10, 9.13]	100 (45/45)	10.35 [7.76, 13.80]	4.8 (2/42)	0.05 [0.04, 0.07]
33F	81.8 (36/44)	1.15 [0.81, 1.62]	88.9 (40/45)	1.56 [1.11, 2.19]	— (0/42)	0.05 [0.03, 0.06]

n1：抗体価の結果が得られた例数、n2：抗体保有例数

a) 自然対数変換した抗体応答を応答変数、接種群を因子とする分散分析モデルに基づく。

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。

- 各治験薬接種後 1～7 日目の腋窩体温
- 各治験薬接種後 1～14 日目の局所性の特定有害事象（紅斑、硬結、圧痛／疼痛、腫脹）、全身性の特定有害事象（食欲減退、易刺激性、傾眠、蕁麻疹）及びその他の有害事象（特定有害事象以外）
- 同意取得時から 4 回目治験薬接種後 1 カ月までの重篤な有害事象

特定有害事象及びその副反応の発現割合並びにいずれかの群で 5 例以上に発現したその他の有害事象及びその副反応の発現割合は表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 特定有害事象及び副反応 (028 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 23.1	有害事象			副反応		
	本剤皮下注群 (N=44) n (%)	本剤筋注群 (N=45) n (%)	PCV13 群 (N=43) n (%)	本剤皮下注群 (N=44) n (%)	本剤筋注群 (N=45) n (%)	PCV13 群 (N=43) n (%)
局所性 (全体)	44 (100)	40 (88.9)	43 (100)	44 (100)	40 (88.9)	43 (100)
注射部位紅斑	44 (100)	37 (82.2)	41 (95.3)	44 (100)	37 (82.2)	41 (95.3)
注射部位硬結	40 (90.9)	35 (77.8)	43 (100)	40 (90.9)	35 (77.8)	43 (100)
注射部位疼痛	17 (38.6)	13 (28.9)	18 (41.9)	17 (38.6)	13 (28.9)	18 (41.9)
注射部位腫脹	38 (86.4)	33 (73.3)	38 (88.4)	38 (86.4)	33 (73.3)	38 (88.4)
全身性 (全体)	39 (88.6)	35 (77.8)	36 (83.7)	32 (72.7)	31 (68.9)	28 (65.1)
食欲減退	11 (25.0)	16 (35.6)	15 (34.9)	8 (18.2)	13 (28.9)	8 (18.6)
易刺激性	36 (81.8)	32 (71.1)	32 (74.4)	29 (65.9)	29 (64.4)	25 (58.1)
傾眠	31 (70.5)	27 (60.0)	32 (74.4)	25 (56.8)	22 (48.9)	21 (48.8)
蕁麻疹	4 (9.1)	2 (4.4)	3 (7.0)	0 (—)	2 (4.4)	0 (—)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

表 4 いずれかの群で 5 例以上に発現したその他の有害事象及び副反応 (028 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 23.1	有害事象			副反応		
	本剤皮下注群 (N=44) n (%)	本剤筋注群 (N=45) n (%)	PCV13 群 (N=43) n (%)	本剤皮下注群 (N=44) n (%)	本剤筋注群 (N=45) n (%)	PCV13 群 (N=43) n (%)
発熱	27 (61.4)	25 (55.6)	27 (62.8)	25 (56.8)	25 (55.6)	23 (53.5)
上気道の炎症	7 (15.9)	8 (17.8)	9 (20.9)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
湿疹	6 (13.6)	1 (2.2)	1 (2.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
上咽頭炎	5 (11.4)	3 (6.7)	3 (7.0)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
下痢	4 (9.1)	5 (11.1)	6 (14.0)	0 (—)	1 (2.2)	0 (—)
おむつ皮膚炎	4 (9.1)	2 (4.4)	5 (11.6)	0 (—)	0 (—)	0 (—)
注射部位熱感	3 (6.8)	2 (4.4)	6 (14.0)	2 (4.5)	2 (4.4)	6 (14.0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

死亡例は本剤筋注群 1 例 (心肺停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤皮下注群 1 例 (RS ウイルス感染)、本剤筋注群 3 例 (心肺停止、RS ウイルス感染及び RS ウイルス肺炎各 1 例)、PCV13 群 2 例 (手足口病及び RS ウイルス感染各 1 例) に認められた。全て治験薬との因果関係は否定され、転帰は死亡例の心肺停止を除き全て回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤筋注群 1 例であり、死亡例と同じ症例であった。

## 7.2 第III相試験

### 7.2.1 健康小児対象

#### 7.2.1.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1.12 : 033 試験、実施期間 2020 年 7 月~2021 年 12 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 2~6 カ月齢 (組入れ時) の日本人健康小児 (目標被験者数 660 例<sup>3)</sup> : 本剤群及び PCV13 群各 330 例) を対象として、本剤を皮下接種したときの免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が国内 45 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL を 4 回 (1 回目 : 2~6 カ月齢時、2 回目及び 3 回目 : 前回接種から 27 日間以上経過後、4 回目 : 12~15 カ月齢時)、皮下接種することとされた。

無作為化<sup>4)</sup> された 694 例のうち、693 例 (本剤群 347 例、PCV13 群 346 例) に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 694 例のうち、規定された接種スケジュールで 3 回の治験薬の接種を完了しなかった 5 例 (本剤群 4 例、PCV13 群 1 例) を除く 689

<sup>3)</sup> 主要評価項目である IgG 抗体保有率について、本剤群の PCV13 群に対する非劣性 (非劣性マージン-10%) を 13 共通血清型及び 2 非共通血清型のそれぞれで同時に確認し、さらに主要評価項目である IgG GMC について、本剤群の PCV13 群に対する非劣性 (GMC 比の非劣性マージン 0.5) を 13 共通血清型のそれぞれで同時に確認するための検出力を 83% 確保可能な症例数は各群 300 例であり、10% の脱落を想定して、各群 330 例が目標被験者数とされた (有意水準片側 0.025)。

<sup>4)</sup> 年齢層 (2 カ月齢、3 カ月齢、4~6 カ月齢) を因子とした層別割付け。

例が治験薬 3 回目接種後 30 日時点の FAS とされ、7 例（除外理由の内訳：併用禁止薬・併用禁止ワクチンの使用 3 例（本剤群 2 例、PCV13 群 1 例、以下同順）、輸血又は血液製剤の使用 2 例（0 例、2 例）、治験薬の必要量を接種されなかった 1 例（1 例、0 例）、規定された期間外の採血 1 例（1 例、0 例）を除く 682 例（本剤群 339 例、PCV13 群 343 例）が治験薬 3 回目接種後 30 日目の評価時点における PP 集団とされ、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、3 回目接種後 30 日目の 15 血清型に対する血清型特異的 IgG の抗体保有率及び 13 共通血清型に対する IgG GMC とされ、以下の①～③の非劣性基準を全て満たした場合に本剤の PCV13 に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- ① 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率の本剤群と PCV13 群の差の両側 95%CI の下限値が -10% を超える
- ② 2 非共通血清型（22F 及び 33F）に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率について、本剤群の 2 非共通血清型（22F 及び 33F）と PCV13 群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型との差の両側 95%CI の下限値が -10% を超える
- ③ 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の本剤群と PCV13 群の比（本剤群/PCV13）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超える

血清型特異的 IgG 抗体保有率の結果は表 5 のとおりであり、13 共通血清型に対する抗体保有率の群間差（本剤群 - PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型も事前に規定した非劣性基準を満たした。また、2 非共通血清型に対する抗体保有率の群間差（本剤群 - PCV13 群の血清型 3（97.7%））の両側 95%CI の下限値は、血清型 22F に対しては事前に規定された非劣性基準を満たしたが、血清型 33F に対しては非劣性基準（-10% 超え）を満たさなかった。

血清型特異的 IgG GMC の結果は表 6 のとおりであり、13 共通血清型に対する IgG GMC 比（本剤群/PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型も事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 5 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（033 試験、PP 集団）

血清型	本剤群 (339 例)		PCV13 群 (343 例)		群間差 [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群 - PCV13 群)
	抗体保有率 (%)	(n2/n1)	抗体保有率 (%)	(n2/n1)	
13 共通血清型					
1	99.7	(338/339)	100	(343/343)	-0.3 [-1.7, 0.8]
3	100	(339/339)	97.7	(335/343)	2.3 [1.0, 4.5]
4	100	(339/339)	100	(343/343)	0.0 [-1.1, 1.1]
5	98.8	(334/338)	100	(343/343)	-1.2 [-3.0, -0.1]
6A	99.1	(336/339)	100	(343/343)	-0.9 [-2.6, 0.2]
6B	95.0	(322/339)	98.8	(339/343)	-3.9 [-6.9, -1.3]
7F	99.7	(338/339)	100	(343/343)	-0.3 [-1.7, 0.8]
9V	99.7	(338/339)	100	(343/343)	-0.3 [-1.7, 0.8]
14	99.4	(337/339)	99.7	(341/342)	-0.3 [-1.9, 1.1]
18C	98.8	(335/339)	100	(343/343)	-1.2 [-3.0, -0.1]
19A	99.7	(338/339)	100	(343/343)	-0.3 [-1.7, 0.8]
19F	100	(339/339)	100	(343/343)	0.0 [-1.1, 1.1]
23F	97.9	(331/338)	99.7	(341/342)	-1.8 [-4.0, -0.2]
2 非共通血清型					
22F	99.7	(338/339)	1.5	( 5/343)	—
			血清型 3 : 97.7		2.0 [0.4, 4.3]
33F	90.9	(308/339)	3.3	( 11/337)	—
			血清型 3 : 97.7		-6.8 [-10.6, -3.5]

n1 : 抗体価の結果が得られた例数、n2 : 抗体保有例数

a) 年齢層（2 カ月齢/3 カ月齢以上）で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法により群間差を算出し、年齢層で層別した Miettinen & Nurminen 法により両側 95%CI を算出。

表 6 3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC (033試験、PP集団)

血清型	本剤群 (339例)		PCV13群 (343例)		GMC比 [両側95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群/PCV13群)
	n	GMC [両側95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	
13 共通血清型					
1	339	2.39 [2.19, 2.62]	343	3.95 [3.61, 4.32]	0.61 [0.55, 0.67]
3	339	2.63 [2.39, 2.89]	343	1.42 [1.29, 1.56]	1.85 [1.67, 2.05]
4	339	2.98 [2.71, 3.27]	343	3.54 [3.23, 3.89]	0.84 [0.76, 0.93]
5	338	2.59 [2.32, 2.89]	343	3.35 [3.00, 3.74]	0.77 [0.69, 0.87]
6A	339	2.51 [2.26, 2.79]	343	4.45 [4.00, 4.94]	0.56 [0.50, 0.63]
6B	339	2.46 [2.14, 2.82]	343	4.17 [3.63, 4.79]	0.59 [0.51, 0.68]
7F	339	4.38 [3.95, 4.85]	343	5.22 [4.71, 5.78]	0.84 [0.75, 0.94]
9V	339	3.09 [2.80, 3.41]	343	3.55 [3.22, 3.92]	0.87 [0.78, 0.97]
14	339	8.99 [7.96, 10.14]	342	12.03 [10.66, 13.57]	0.75 [0.66, 0.85]
18C	339	2.85 [2.58, 3.14]	343	3.85 [3.49, 4.25]	0.74 [0.67, 0.82]
19A	339	3.44 [3.14, 3.77]	343	5.28 [4.82, 5.79]	0.65 [0.59, 0.72]
19F	339	4.24 [3.93, 4.58]	343	5.65 [5.24, 6.10]	0.75 [0.69, 0.82]
23F	338	2.42 [2.15, 2.72]	342	2.95 [2.62, 3.32]	0.82 [0.72, 0.93]
2 非共通血清型					
22F	339	6.59 [5.95, 7.30]	343	0.06 [0.06, 0.07]	107.45 [96.18, 120.03]
33F	339	1.85 [1.60, 2.14]	337	0.06 [0.05, 0.07]	32.48 [27.72, 38.05]

n: 抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数変換したIgG抗体濃度を応答変数、接種群及び年齢層(2カ月齢/3カ月齢以上)を因子とする線形モデルに基づき算出。

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。

- 治験薬各回接種後1~7日目の腋窩体温(発熱があれば14日目まで延長)
- 治験薬各回接種後1~14日目の局所性の特定有害事象(紅斑、硬結、圧痛/疼痛、腫脹)、全身性の特定有害事象(食欲減退、易刺激性、傾眠、蕁麻疹)及びその他の有害事象(特定有害事象以外)
- 同意取得時から4回目治験薬接種後1カ月までの重篤な有害事象

全ての有害事象及び副反応の発現割合は本剤群98.6%(342/347例)及び97.4%(338/347例)、PCV13群98.8%(342/346例)及び96.2%(333/346例)であった。特定有害事象及びその副反応の発現状況、並びにいずれかの群で5%以上に発現したその他の有害事象及びその副反応の発現状況は表7及び表8のとおりであった。

表 7 特定有害事象及び副反応 (033試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.1	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=347) n (%)	PCV13群 (N=346) n (%)	本剤群 (N=347) n (%)	PCV13群 (N=346) n (%)
局所 (全体)	319 (91.9)	316 (91.3)	319 (91.9)	316 (91.3)
注射部位紅斑	306 (88.2)	309 (89.3)	306 (88.2)	309 (89.3)
注射部位硬結	281 (81.0)	281 (81.2)	281 (81.0)	281 (81.2)
注射部位疼痛	108 (31.1)	83 (24.0)	108 (31.1)	83 (24.0)
注射部位腫脹	263 (75.8)	276 (79.8)	263 (75.8)	276 (79.8)
全身性 (全体)	263 (75.8)	255 (73.7)	180 (51.9)	177 (51.2)
食欲減退	83 (23.9)	84 (24.3)	40 (11.5)	38 (11.0)
易刺激性	231 (66.6)	210 (60.7)	151 (43.5)	144 (41.6)
傾眠	194 (55.9)	190 (54.9)	118 (34.0)	129 (37.3)
蕁麻疹	14 (4.0)	15 (4.3)	6 (1.7)	10 (2.9)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

表8 いずれかの群で5%以上に発現したその他の有害事象及びその副反応 (033 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.1	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=347) n (%)	PCV13 群 (N=346) n (%)	本剤群 (N=347) n (%)	PCV13 群 (N=346) n (%)
発熱	227 (65.4)	252 (72.8)	200 (57.6)	215 (62.1)
下痢	35 (10.1)	20 (5.8)	2 (0.6)	4 (1.2)
紅斑	33 (9.5)	31 (9.0)	1 (0.3)	0 (-)
上咽頭炎	32 (9.2)	37 (10.7)	0 (-)	2 (0.6)
皮膚硬結	23 (6.6)	18 (5.2)	0 (-)	1 (0.3)
上気道感染	20 (5.8)	22 (6.4)	0 (-)	0 (-)
乳児湿疹	18 (5.2)	16 (4.6)	0 (-)	0 (-)
発疹	17 (4.9)	18 (5.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
鼻漏	10 (2.9)	21 (6.1)	0 (-)	4 (1.2)

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中、重篤な有害事象は、本剤群 24/347 例 (6.9%) 及び PCV13 群 23/346 例 (6.6%) に認められ、内訳は表9のとおりであった。これらのうち本剤群 1 例 (痙攣発作) 及び PCV13 群 1 例 (発熱) は治験薬との関連ありと判定されたが、転帰はいずれも回復であった。

表9 重篤な有害事象 (033 試験、安全性解析対象集団)

本剤群	24 例 (RS ウイルス感染及び尿路感染各 4 例、肺炎及び食物アレルギー各 3 例、過誤腫、乳アレルギー、アデノウイルス感染、細菌感染、気管支炎、COVID-19、大腸菌性尿路感染、ノロウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、細菌性腎炎、RS ウイルス気管支炎、ウイルス感染、ウイルス性咽頭炎、熱性痙攣、痙攣発作及び川崎病各 1 例 (重複含む))
PCV13 群	23 例 (RS ウイルス感染 3 例、細菌感染、気管支炎、RS ウイルス気管支炎、喘息及び川崎病各 2 例、腸重積症、発熱、アナフィラキシー反応、食物アレルギー、乳アレルギー、細気管支炎、ノロウイルス性胃腸炎、細菌性リンパ節炎、肺炎、細菌性肺炎、RS ウイルス肺炎、ウイルス性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、尿路感染、ウイルス性発疹、コンパートメント症候群、熱性痙攣及び上気道の炎症各 1 例 (重複含む))

死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.9 : 029 試験、実施期間 2019 年 6 月～2021 年 5 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない約 2 カ月齢 (42～90 日齢、組入れ時) の健康小児 (目標被験者数約 1,720 例<sup>5)</sup> : 本剤群及び PCV13 群各約 860 例) を対象として、本剤を接種した際の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が海外 3 カ国 (米国 (プエルトリコ含む)、タイ等) の計 82 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL を 4 回 (約 2 カ月齢時、4 カ月齢時、6 カ月齢時及び 12～15 カ月齢時)、筋肉内接種することとされた。なお、米国の予防接種の実施に関する諮問委員会が推奨する予防接種スケジュールに従い、1～3 回目の治験薬接種時にはロタウイルスワクチン、DPT-IPV-Hib ワクチン及び B 型肝炎ワクチン、4 回目の治験薬接種時には A 型肝炎ワクチン、MMR ワクチン、水痘ワクチン及び Hib ワクチンを非盲検で同時接種することとされた。

無作為化された 1,720 例のうち、1,714 例 (本剤群 858 例、PCV13 群 856 例) に少なくとも 1 回治験薬接種が接種され、このうち誤って本剤及び PCV13 の両方を接種された 1 例 (割付け群 : PCV13 群)<sup>6)</sup> を除く 1,713 例 (本剤群 858 例、PCV13 群 855 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 1,720 例のうち、3 回目接種後 30 日目の評価時点については、353 例 (除外理由の内訳 : 1～3 回の治験薬接種のうち 1 回以上治験薬未接種 124 例 (本剤群 50 例、PCV13 群 74 例、以下同順)、免疫原性の成績が得られなかった 127 例 (62 例、65 例)、規定された期間外の採血 72 例 (31 例、41 例)、併用禁

<sup>5)</sup> 主要評価項目について、本剤群の PCV13 群に対する非劣性を共通血清型及び非共通血清型のそれぞれで同時に確認するための検出力を 95%以上確保可能な症例数は各群 688 例であり、約 20%の脱落を想定し、各群約 860 例が目標被験者数とされた (有意水準片側 0.025)。

<sup>6)</sup> 1～3 回目は PCV13、4 回目は本剤が接種された。

止薬・併用禁止ワクチンの使用 40 例（17 例、23 例）等<sup>7)</sup>）を除く 1,367 例（本剤群 702 例、PCV13 群 665 例）、4 回目接種後 30 日目の評価時点については、318 例（除外理由の内訳：1～3 回の治験薬接種のうち 1 回以上治験薬未接種の 124 例（50 例、74 例）、免疫原性の成績が得られなかった 99 例（51 例、48 例）、4 回目の治験薬未接種 65 例（29 例、36 例）、規定された期間外の採血 23 例（11 例、12 例）、等<sup>8)</sup>）を除く 1,402 例（本剤群 716 例、PCV13 群 686 例）が、それぞれ 3 回目接種後 30 日目及び 4 回目接種後 30 日目の評価時点における PP 集団とされ、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、3 回目接種後 30 日目の 15 血清型に対する血清型特異的 IgG の抗体保有率及び GMC 並びに 4 回目接種後 30 日目の 15 血清型に対する血清型特異的 IgG GMC とされ、①～⑥の非劣性基準を全て満たした場合に本剤の PCV13 に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

- ① 3 回目接種後 30 日目の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率の本剤群と PCV13 群の差の両側 95%CI の下限値が -10% を超える
- ② 3 回目接種後 30 日目の 2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率について、本剤群の 2 非共通血清型と PCV13 群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型（血清型 3 を除く）との差の両側 95%CI の下限値が -10% を超える
- ③ 3 回目接種後 30 日目の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の PCV13 群に対する本剤群の比の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超える
- ④ 3 回目接種後 30 日目の 2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC について、PCV13 群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG GMC が最も低い血清型（血清型 3 を除く）に対する本剤群の 2 非共通血清型の比の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超える
- ⑤ 4 回目接種後 30 日目の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の PCV13 群に対する本剤群の比の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超える
- ⑥ 4 回目接種後 30 日目の 2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC について、PCV13 群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG GMC が最も低い血清型（血清型 3 を除く）に対する本剤群の 2 非共通血清型の比の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超える

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率の結果は表 10 のとおりであり、13 共通血清型に対する抗体保有率の群間差（本剤群 - PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型も事前に規定された非劣性基準を満たし、2 非共通血清型に対する抗体保有率の群間差（本剤群 - PCV13 群の血清型 23F（91.8%））の両側 95%CI の下限値は、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした。

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の結果は表 11 のとおりであり、13 共通血清型に対する GMC の比（本剤群 / PCV13 群）の両側 95%CI の下限値は、血清型 6A を除く 12 血清型に対しては事前に規定された非劣性基準を満たし、血清型 6A に対しては非劣性基準を満たさなかった。2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の比（本剤群 / PCV13 群の血清型 4（1.35））の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型も事前に規定された非劣性基準を満たした。

<sup>7)</sup> 規定された期間外のワクチン接種 19 例（本剤群 13 例、PCV13 群 6 例、以下同順）、必要な治験薬同時接種ワクチンの未接種 1 例（0 例、1 例）、治験薬の必要量を接種されなかった 1 例（0 例、1 例）。なお、内訳には複数の理由により除外された被験者の重複を含む。

<sup>8)</sup> 併用禁止薬・併用禁止ワクチンの使用 9 例（本剤群 2 例、PCV13 群 7 例、以下同順）、同時接種ワクチンの未接種 8 例（3 例、5 例）、輸血又は血液製剤の使用 1 例（1 例、0 例）、規定された治験薬接種スケジュールに従わなかった 1 例（0 例、1 例）。なお、内訳には複数の理由により除外された被験者の重複を含む。

表 10 3 回目接種後 30 日目における血清型特異的 IgG 抗体保有率 (029 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (702 例)		PCV13 群 (665 例)		群間差 [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群 - PCV13 群)
	抗体保有率 (%)	(n2/n1)	抗体保有率 (%)	(n2/n1)	
13 共通血清型					
1	95.7	(672/702)	99.1	(659/665)	-3.4 [-5.2, -1.8]
3	94.7	(662/699)	79.2	(524/662)	15.6 [12.1, 19.2]
4	96.4	(674/699)	98.6	(654/663)	-2.2 [-4.0, -0.6]
5	95.3	(669/702)	97.4	(647/664)	-2.1 [-4.2, -0.2]
6A	93.7	(658/702)	98.6	(654/663)	-4.9 [-7.1, -3.0]
6B	88.6	(619/699)	92.0	(609/662)	-3.4 [-6.6, -0.3]
7F	99.0	(694/701)	99.8	(664/665)	-0.8 [-1.9, -0.1]
9V	97.1	(680/700)	98.2	(649/661)	-1.0 [-2.8, 0.6]
14	97.9	(685/700)	97.9	(647/661)	-0.0 [-1.6, 1.6]
18C	97.4	(682/700)	98.3	(651/662)	-0.9 [-2.6, 0.7]
19A	97.9	(687/702)	99.7	(663/665)	-1.8 [-3.2, -0.8]
19F	99.0	(693/700)	100	(663/663)	-1.0 [-2.1, -0.4]
23F	91.5	(639/698)	91.8	(607/661)	-0.3 [-3.2, 2.7]
2 非共通血清型					
22F	98.6	(691/701)	3.5	(23/660)	—
			血清型 23F : 91.8		6.7 [4.6, 9.2]
33F	87.3	(613/702)	2.1	(14/664)	—
			血清型 23F : 91.8		-4.5 [-7.8, -1.3]

n1 : 抗体価の結果が得られた例数、n2 : 抗体保有例数

a) Miettinen & Nurminen 法

表 11 3 回目接種後 30 日目における血清型特異的 IgG GMC (029 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (702 例)		PCV13 群 (665 例)		GMC 比 [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群/PCV13 群)
	n	GMC (µg/mL)	n	GMC (µg/mL)	
13 共通血清型					
1	702	1.21	665	1.89	0.64 [0.59, 0.69]
3	699	1.08	662	0.62	1.73 [1.61, 1.87]
4	699	1.29	663	1.35	0.95 [0.88, 1.03]
5	702	1.63	664	2.25	0.72 [0.66, 0.80]
6A	702	1.55	663	2.95	0.52 [0.48, 0.58]
6B	699	1.60	662	1.97	0.81 [0.71, 0.93]
7F	701	2.48	665	3.23	0.77 [0.71, 0.83]
9V	700	1.73	661	1.89	0.91 [0.84, 1.00]
14	700	4.78	661	6.80	0.70 [0.63, 0.78]
18C	700	1.53	662	2.00	0.76 [0.70, 0.83]
19A	702	1.63	665	2.29	0.71 [0.65, 0.77]
19F	700	2.01	663	2.72	0.74 [0.69, 0.79]
23F	698	1.31	661	1.47	0.89 [0.80, 0.99]
2 非共通血清型					
22F	701	4.91	660	0.05	—
			—	血清型 4 : 1.35	3.64 [3.33, 3.98]
33F	702	1.67	664	0.06	—
			—	血清型 4 : 1.35	1.24 [1.10, 1.39]

n : 抗体価の結果が得られた例数

a) 対数変換した IgG 抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき GMC 比及び両側 95%CI を算出。

4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の結果は表 12 のとおりであり、13 共通血清型に対する GMC の比 (本剤群/PCV13 群) の両側 95%CI の下限値は、いずれの血清型も事前に規定された非劣性基準を満たし、2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の比 (本剤群/PCV13 群の血清型 4 (1.60) ) は、いずれも事前に規定された非劣性基準を満たした。

表 12 4回目接種後30日目における血清型特異的IgG GMC (029試験、PP集団)

	本剤群 (716例)		PCV13群 (686例)		GMC比 [両側95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群/PCV13群)
	n	GMC (µg/mL)	n	GMC (µg/mL)	
13 共通血清型					
1	715	1.35	685	2.03	0.66 [0.62, 0.72]
3	712	0.96	686	0.71	1.35 [1.25, 1.46]
4	713	1.23	682	1.60	0.77 [0.71, 0.84]
5	713	2.49	682	3.95	0.63 [0.58, 0.69]
6A	713	3.70	682	6.21	0.60 [0.54, 0.65]
6B	712	4.76	682	6.43	0.74 [0.67, 0.81]
7F	714	3.42	686	4.85	0.70 [0.65, 0.77]
9V	716	2.40	686	3.29	0.73 [0.67, 0.80]
14	716	5.61	685	6.95	0.81 [0.73, 0.89]
18C	713	2.62	684	3.08	0.85 [0.78, 0.93]
19A	715	4.10	685	5.53	0.74 [0.68, 0.80]
19F	715	3.55	685	4.47	0.79 [0.74, 0.86]
23F	713	2.04	683	3.32	0.61 [0.56, 0.68]
2 非共通血清型					
22F	714	7.52	682	0.11	—
			—	血清型4 : 1.60	4.69 [4.30, 5.11]
33F	714	4.15	677	0.09	—
			—	血清型4 : 1.60	2.59 [2.36, 2.83]

n : 抗体価の結果が得られた例数

a) 対数変換したIgG抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づきGMC比及び両側95%CIを算出。

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。

- 治験薬各回接種後1～7日目の直腸又は腋窩体温<sup>9)</sup> (発熱があれば14日まで延長)
- 治験薬各回接種後1～14日目の局所性の特定有害事象 (紅斑、硬結、圧痛/疼痛、腫脹)、全身性の特定有害事象 (食欲減退、易刺激性、傾眠、蕁麻疹) 及びその他の有害事象 (特定有害事象以外)
- 同意取得時から4回目治験薬接種後6カ月までの重篤な有害事象

全ての有害事象及び副反応の発現割合は本剤群93.8% (805/858例) 及び88.3% (758/858例)、PCV13群92.4% (790/855例) 及び86.5% (740/855例) であった。特定有害事象及びその副反応の発現状況、並びにいずれかの群で5%以上に発現したその他の有害事象及びその副反応の発現状況は表13及び表14のとおりであった。

表 13 特定有害事象及びその副反応 (029試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.0	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=858) n (%)	PCV13群 (N=855) n (%)	本剤群 (N=858) n (%)	PCV13群 (N=855) n (%)
局所 (全体)	592 (69.0)	592 (69.2)	589 (68.6)	590 (60.0)
注射部位紅斑	289 (33.7)	329 (38.5)	288 (33.6)	329 (38.5)
注射部位硬結	226 (26.3)	229 (26.8)	226 (26.3)	228 (26.7)
注射部位疼痛	427 (49.8)	401 (46.9)	426 (49.7)	400 (46.8)
注射部位腫脹	226 (26.3)	205 (24.0)	225 (26.2)	204 (23.9)
全身性 (全体)	724 (84.4)	725 (84.8)	626 (73.0)	635 (74.3)
食欲減退	294 (34.3)	308 (36.0)	222 (25.9)	218 (25.5)
易刺激性	656 (76.5)	645 (75.4)	560 (65.3)	569 (66.5)
傾眠	506 (59.0)	530 (62.0)	422 (49.2)	435 (50.9)
蕁麻疹	56 (6.5)	56 (6.5)	19 (2.2)	28 (3.3)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

<sup>9)</sup> 腋窩体温で37.8℃以上の発熱が確認された場合は直腸体温を測定し、両方の体温を記録することとされた。



表 14 いずれかの群で 5%以上に発現したその他の有害事象及びその副反応 (029 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.0	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=858) n (%)	PCV13 群 (N=855) n (%)	本剤群 (N=858) n (%)	PCV13 群 (N=855) n (%)
発熱	267 (31.1)	272 (31.8)	191 (22.3)	198 (23.2)
上気道感染	57 (6.6)	43 (5.0)	0 (—)	1 (0.1)
下痢	48 (5.6)	63 (7.4)	8 (0.9)	11 (1.3)
嘔吐	42 (4.9)	46 (5.4)	8 (0.9)	11 (1.3)
鼻閉	36 (4.2)	47 (5.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
咳嗽	35 (4.1)	45 (5.3)	0 (—)	0 (—)

N：解析対象例数、n：発現例数

死亡例は、本剤群 1 例（先天性心臓疾患）及び PCV13 群 1 例（頭部損傷）に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 88/858 例（10.3%）、PCV13 群 81/855 例（9.5%）に認められ、内訳は表 15 のとおりであり、全て治験薬との因果関係は否定された。

表 15 重篤な有害事象 (029 試験、安全性解析対象集団)

本剤群	88 例（細気管支炎 11 例、胃腸炎及び RS ウイルス細気管支炎各 7 例、ウイルス性胃腸炎 6 例、気管支炎及び肺炎各 5 例、RS ウイルス肺炎及びウイルス感染各 4 例、突発性発疹、尿路感染及び熱性痙攣各 3 例、下痢、発熱、アナフィラキシー反応、菌血症、COVID-19、感染性ク룹、インフルエンザ、咽頭炎、上気道感染、ウイルス性発疹、ウイルス性上気道感染及び気管支反応性亢進各 2 例、鉄欠乏性貧血、先天性心臓疾患、胃炎、血便排泄、鼠経ヘルニア、四肢膿瘍、ウイルス性気管支炎、膀胱炎、デング熱、感染性下痢、エンテロウイルス感染、大腸菌性尿路感染、ヘルパンギーナ、上咽頭炎、中耳炎、眼窩周囲蜂巣炎、ウイルス性肺炎、RS ウイルス感染、敗血症、脳挫傷、消化管内異物、発育不全、點頭てんかん、痙攣発作、呼吸不全及び川崎病各 1 例（重複含む））
PCV13 群	81 例（RS ウイルス細気管支炎 12 例、胃腸炎 11 例、細気管支炎 6 例、肺炎 5 例、発熱、突発性発疹、RS ウイルス感染及び尿路感染各 3 例、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性肺炎、上気道感染、ウイルス感染、ウイルス性発疹、頭部損傷及び熱性痙攣各 2 例、下痢、小腸炎、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、四肢膿瘍、菌血症、COVID-19、感染性ク룹、デング熱、感染性下痢、大腸菌性尿路感染、細菌性胃腸炎、手足口病、インフルエンザ、上咽頭炎、口腔ヘルペス、口腔ウイルス感染、インフルエンザ性肺炎、RS ウイルス肺炎、急性腎盂腎炎、猩紅熱、敗血症、敗血症性ショック、水痘、ウイルス性下痢、ウイルス性鼻炎、ウイルス性上気道感染、交通事故、意識変容状態、てんかん、特発性全般てんかん、陰茎出血及び川崎病各 1 例（重複含む））

中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、安全性解析対象集団から除外された 1 例（誤って本剤と PCV13 を両方接種された症例）において、1～3 回目（PCV13）の接種後に注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性及び細気管支炎が認められ、4 回目（本剤）の接種後に易刺激性が認められた。このうち PCV13 接種後に認められた細気管支炎は重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

### 7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : 024 試験、実施期間 2019 年 6 月～2020 年 12 月)

7 カ月齢～17 歳（組入れ時）の健康小児（目標被験者数 600 例：本剤群及び PCV13 群各約 300 例）を対象として、本剤を接種した際の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が海外 5 カ国（タイ、フィンランド等）計 25 施設で実施された。

7～23 カ月齢の小児は肺炎球菌結合型ワクチン未接種の者、2～17 歳の小児は肺炎球菌ワクチン未接種の者又は接種歴がある者（PCV7、PCV10 若しくは PCV13 の接種歴があるが接種は完了していない者、又は PCV7 若しくは PCV10 の接種を完了している者）が対象とされた。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL を組入れ時の年齢に応じて以下のとおり筋肉内接種することとされた。

- 7～11 カ月齢：3 回（1 回目：無作為化時、2 回目：1 回目接種の 4～8 週後、3 回目：2 回目接種の 8～12 週後かつ 12 カ月齢以上）
- 12～23 カ月齢：2 回（1 回目：無作為化時、2 回目：1 回目接種の 8～12 週後）
- 2 歳以上 17 歳以下：1 回（無作為化時、肺炎球菌結合型ワクチン接種歴がある被験者は前の接種から少なくとも 8 週後）

無作為化<sup>10)</sup>された 606 例（本剤群 303 例、PCV13 群 303 例）全例に少なくとも 1 回治験薬接種が接種された。年齢層の内訳は 7～11 カ月齢 128 例（本剤群 64 例、PCV13 群 64 例）、12～23 カ月齢 126 例（本剤群 62 例、PCV13 群 64 例）、2～17 歳 352 例（本剤群 177 例、PCV13 群 175 例）であり、全例が安全性解析対象集団とされた。また、7～11 カ月齢 128 例のうち 9 例（除外理由の内訳：2 回目以降の接種を受けなかった 1 例（本剤群 1 例、PCV13 群 0 例、以下同順）、規定された期間外のワクチン接種 3 例（1 例、2 例）、規定された期間外の採血 5 例（2 例、3 例）、免疫原性の成績が得られなかった 1 例（1 例、0 例）（重複含む））を除く 119 例（本剤群 60 例、PCV13 群 59 例）、12～23 カ月齢 126 例のうち 10 例（除外理由の内訳：規定された期間外のワクチン接種 3 例（1 例、2 例）、規定された期間外の採血 5 例（3 例、2 例）、免疫原性の成績が得られなかった 1 例（1 例、0 例）、併用禁止薬・併用禁止ワクチンの使用 1 例（1 例、0 例））を除く 116 例（本剤群 56 例、PCV13 群 60 例）、2～17 歳 352 例のうち 28 例（除外理由の内訳：組入れ前に PCV13 の接種を完了していた 13 例（8 例、5 例）、組入れ前 8 週以内に肺炎球菌結合型ワクチンを接種されていた 1 例（1 例、0 例）、規定された期間外の採血 12 例（5 例、7 例）、免疫原性の成績が得られなかった 2 例（1 例、1 例））を除く 324 例（本剤群 162 例、PCV13 群 162 例）が、最終接種後 30 日目の評価時点における PP 集団とされ、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、最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC とされ、結果は表 16 のとおりであった。

表 16 最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (024 試験、PP 集団)

血清型	7～11 カ月齢 (3 回目接種後)		12～23 カ月齢 (2 回目接種後)		2～17 歳 (1 回接種後)	
	GMC [両側 95%CI] <sup>e)</sup> (μg/mL)		GMC [両側 95%CI] <sup>e)</sup> (μg/mL)		GMC [両側 95%CI] <sup>e)</sup> (μg/mL)	
	本剤群 (60 例)	PCV13 群 (59 例)	本剤群 (56 例)	PCV13 群 (60 例)	本剤群 (162 例)	PCV13 群 (162 例)
13 共通血清型						
1	2.47 [2.09, 2.92]	3.66 [2.98, 4.50]	3.83 [3.07, 4.77]	4.20 [3.30, 5.34]	3.00 [2.60, 3.46]	3.99 [3.48, 4.58]
3	2.65 [2.30, 3.05]	1.71 [1.40, 2.08]	2.96 [2.44, 3.58]	1.68 [1.29, 2.20]	1.37 [1.19, 1.58]	1.03 [0.88, 1.21]
4	2.21 [1.82, 2.68]	3.85 [3.12, 4.76]	3.46 [2.67, 4.50]	4.89 [3.76, 6.36]	2.53 [2.17, 2.96]	5.22 [4.52, 6.03]
5	3.82 [3.14, 4.63]	4.56 [3.58, 5.80]	3.39 [2.65, 4.34]	3.12 [2.52, 3.88]	3.43 [2.89, 4.07]	4.24 [3.46, 5.20]
6A	2.23 [1.71, 2.91]	4.30 [3.28, 5.65]	2.05 [1.30, 3.23]	3.73 [2.64, 5.29]	9.03 [7.07, 11.53]	8.81 [6.96, 11.14]
6B	3.03 [2.41, 3.82]	4.17 [3.25, 5.36]	2.69 [1.70, 4.25]	2.87 [1.92, 4.30]	13.55 [10.52, 17.46]	10.51 <sup>b)</sup> [8.01, 13.78]
7F	5.16 [4.27, 6.23]	6.42 [5.25, 7.85]	4.80 [3.63, 6.34]	5.42 [4.30, 6.82]	4.03 [3.46, 4.70]	4.63 [3.92, 5.46]
9V	2.61 [2.09, 3.26]	3.59 [2.86, 4.51]	2.48 [1.97, 3.11]	2.89 [2.21, 3.78]	3.60 [3.06, 4.24]	4.35 [3.65, 5.20]
14	9.62 [7.94, 11.67]	13.07 [10.40, 16.42]	8.23 [6.19, 10.94]	8.30 [6.56, 10.51]	9.21 [7.11, 11.92]	8.04 [6.24, 10.36]
18C	3.45 [2.80, 4.24]	3.50 [2.75, 4.45]	5.09 [3.98, 6.52]	3.68 [2.85, 4.75]	7.16 [6.03, 8.52]	4.46 [3.76, 5.30]
19A	4.59 [3.95, 5.33]	5.81 [4.92, 6.85]	6.74 [5.29, 8.60]	5.87 [4.85, 7.11]	10.99 [9.12, 13.26]	14.90 [12.23, 18.16]
19F	3.49 [2.94, 4.15]	4.83 [4.03, 5.79]	5.90 [4.69, 7.43]	5.92 [4.93, 7.11]	8.95 [7.45, 10.76]	12.28 [10.07, 14.97]
23F	2.62 [2.02, 3.39]	2.79 [2.10, 3.69]	2.85 [1.99, 4.07]	2.18 [1.54, 3.07]	5.36 [4.41, 6.50]	5.12 [4.12, 6.37]
2 非共通血清型						
22F	9.04 [7.48, 10.93]	0.14 <sup>a)</sup> [0.10, 0.19]	15.90 [12.16, 20.78]	0.12 [0.09, 0.16]	14.99 [12.73, 17.66]	0.31 <sup>c)</sup> [0.24, 0.38]
33F	3.37 [2.78, 4.10]	0.13 [0.10, 0.16]	5.17 [3.96, 6.74]	0.15 [0.12, 0.19]	4.89 [4.12, 5.80]	0.27 <sup>d)</sup> [0.22, 0.32]

a) 58 例、b) 161 例、c) 159 例、d) 160 例

e) 自然対数尺度の平均値及び t 分布に基づく両側 95%CI を逆変換して算出。

<sup>10)</sup> 年齢 (7～11 カ月齢、12～23 カ月齢、2 歳以上 6 歳未満、6～17 歳) 及び肺炎球菌結合型ワクチン接種歴の有無を因子とした層別割付け。

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。

- 治験薬各回接種後 1～7 日目の体温（3 歳未満：直腸又は腋窩<sup>9)</sup>、3 歳以上：口腔内又は腋窩<sup>11)</sup>）  
（発熱があれば 14 日まで延長）
- 治験薬各回接種後 1～14 日目の局所性の特定有害事象（紅斑、圧痛／疼痛、腫脹、硬結）、全身性の特定有害事象（3 歳未満：食欲減退、易刺激性、傾眠、蕁麻疹、3 歳以上：関節痛、疲労、頭痛、筋肉痛、蕁麻疹）及びその他の有害事象（特定有害事象以外）
- 最終接種後 6 カ月までの重篤な有害事象

全ての有害事象及び副反応の発現割合は 7～11 カ月齢で本剤群 76.6%（49/64 例）及び 64.1%（41/64 例）、PCV13 群 78.1%（50/64 例）及び 64.1%（41/64 例）、12～23 カ月齢で本剤群 79.0%（49/62 例）及び 67.7%（42/62 例）、PCV13 群 59.4%（38/64 例）及び 48.4%（31/64 例）、2～17 歳で本剤群 74.6%（132/177 例）及び 70.6%（125/177 例）、PCV13 群 76.6%（134/175 例）及び 71.4%（125/175 例）であった。特定有害事象及びその副反応の発現割合は表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 特定有害事象及びその副反応（024 試験、7～11 カ月齢、12～23 カ月齢、安全性解析対象集団）

MedDRA version 23.1	7～11 カ月齢				12～23 カ月齢			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群 (N=64) n (%)	PCV13 群 (N=64) n (%)	本剤群 (N=64) n (%)	PCV13 群 (N=64) n (%)	本剤群 (N=62) n (%)	PCV13 群 (N=64) n (%)	本剤群 (N=62) n (%)	PCV13 群 (N=64) n (%)
局所 (全体)	25 (39.1)	26 (40.6)	25 (39.1)	26 (40.6)	32 (51.6)	24 (37.5)	32 (51.6)	24 (37.5)
注射部位紅斑	18 (28.1)	22 (34.4)	18 (28.1)	22 (34.4)	13 (21.0)	14 (21.9)	13 (21.0)	14 (21.9)
注射部位硬結	11 (17.2)	9 (14.1)	11 (17.2)	9 (14.1)	5 (8.1)	6 (9.4)	5 (8.1)	6 (9.4)
注射部位疼痛	12 (18.8)	5 (7.8)	12 (18.8)	5 (7.8)	21 (33.9)	15 (23.4)	21 (33.9)	15 (23.4)
注射部位腫脹	12 (18.8)	10 (15.6)	12 (18.8)	10 (15.6)	9 (14.5)	8 (12.5)	9 (14.5)	8 (12.5)
全身性 (全体)	30 (46.9)	32 (50.0)	27 (42.2)	27 (42.2)	30 (48.4)	21 (32.8)	27 (43.5)	18 (28.1)
食欲減退	10 (15.6)	12 (18.8)	9 (14.1)	7 (10.9)	14 (22.6)	12 (18.8)	10 (16.1)	7 (10.9)
易刺激性	21 (32.8)	28 (43.8)	19 (29.7)	23 (35.9)	22 (35.5)	14 (21.9)	22 (35.5)	14 (21.9)
傾眠	14 (21.9)	10 (15.6)	13 (20.3)	7 (10.9)	15 (24.2)	11 (17.2)	13 (21.0)	7 (10.9)
蕁麻疹	1 (1.6)	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)

N：解析対象例数、n：発現例数

表 18 特定有害事象及びその副反応（024 試験、2～17 歳、安全性解析対象集団）

MedDRA version 23.1	2 歳以上 3 歳未満				3～17 歳			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群 (N=32) n (%)	PCV13 群 (N=28) n (%)	本剤群 (N=32) n (%)	PCV13 群 (N=28) n (%)	本剤群 (N=145) n (%)	PCV13 群 (N=147) n (%)	本剤群 (N=145) n (%)	PCV13 群 (N=147) n (%)
局所 (全体)	12 (37.5)	17 (60.7)	12 (37.5)	17 (60.7)	106 (73.1)	102 (69.4)	106 (73.1)	102 (69.4)
注射部位紅斑	5 (15.6)	10 (35.7)	5 (15.6)	10 (35.7)	29 (20.0)	27 (18.4)	29 (20.0)	27 (18.4)
注射部位硬結	1 (3.1)	4 (14.3)	1 (3.1)	4 (14.3)	11 (7.6)	22 (15.0)	11 (7.6)	22 (15.0)
注射部位疼痛	8 (25.0)	9 (32.1)	8 (25.0)	9 (32.1)	89 (61.4)	90 (61.2)	89 (61.4)	90 (61.2)
注射部位腫脹	8 (25.0)	6 (21.4)	8 (25.0)	6 (21.4)	29 (20.0)	36 (24.5)	29 (20.0)	36 (24.5)
全身性 (全体)	10 (31.3)	11 (39.3)	8 (25.0)	7 (25.0)	62 (42.8)	57 (38.8)	58 (40.0)	51 (34.7)
食欲減退	4 (12.5)	5 (17.9)	1 (3.1)	2 (7.1)				
易刺激性	5 (15.6)	7 (25.0)	5 (15.6)	5 (17.9)				
傾眠	5 (15.6)	5 (17.9)	3 (9.4)	4 (14.3)				
蕁麻疹	1 (3.1)	0 (—)	1 (3.1)	0 (—)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (—)	1 (0.7)
関節痛					0 (—)	3 (2.0)	0 (—)	2 (1.4)
疲労					28 (19.3)	30 (20.4)	23 (15.9)	27 (18.4)
頭痛					21 (14.5)	24 (16.3)	18 (12.4)	15 (10.2)
筋肉痛					42 (29.0)	29 (19.7)	41 (28.3)	28 (19.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

<sup>11)</sup> 腋窩体温で 37.8℃以上の発熱が確認された場合は口腔内体温を測定し、両方の体温を記録することとされた。

また、いずれかの群で5%以上に認められたその他の有害事象は、7～11カ月齢で発熱（本剤群 31.3%（20/64例）、PCV13群 21.9%（14/64例）、以下同順）、下痢（6.3%（4/64例）、4.7%（3/64例））、上咽頭炎（3.1%（2/64例）、9.4%（6/64例））、12～23カ月齢で発熱（14.5%（9/62例）、10.9%（7/64例））、上咽頭炎（12.9%（8/62例）、12.5%（8/64例））、上気道感染（6.5%（4/62例）、1.6%（1/64例））、2～17歳で発熱（7.3%（13/177例）、7.4%（13/175例））であった。

重篤な有害事象は7～11カ月齢で本剤群7例（胃腸炎2例、細気管支炎、感染性クループ、サルモネラ菌性胃腸炎、咽頭炎及び細菌性肺炎各1例）、PCV13群5例（菌血症、細気管支炎、突発性発疹、RSウイルス肺炎及び気管支炎各1例）、12～23カ月齢で本剤群4例（チクングニヤウイルス感染、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性肺炎及び四肢損傷各1例）、PCV13群4例（細気管支炎、胃腸炎、上咽頭炎、咽頭炎及び急性腎盂腎炎各1例（重複含む））、2～17歳で本剤群4例（胃腸炎、インフルエンザ、肺炎及び結核各1例）、PCV13群4例（胃腸炎、肺炎、扁桃炎、創部膿瘍及び脳振盪各1例（重複含む））に認められ、全て治験薬との因果関係は否定され、転帰は、後遺症ありとされた2～17歳のPCV13群の1例（脳振盪）を除き全て回復であった。

死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2.2 ハイリスク小児対象

### 7.2.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：022 試験、実施期間 2018年9月～2021年11月）

試験組入れの90～180日前に同種HSCTを受け、移植前に肺炎球菌ワクチンの接種歴がない3歳以上の者（目標被験者数 小児（3～17歳）約50例：本剤群、PCV13群各25例、成人（18歳以上）約250例：本剤群及びPCV13群各125例）を対象として、本剤を接種した際の免疫原性、忍容性及び安全性を検討することを目的とする無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が海外10カ国（ベルギー、フランス等）の計44施設で実施された。

用法・用量<sup>12)</sup>は、本剤又はPCV13を1回0.5 mLを3回（1日目、30日目、60日目）筋肉内接種することとされた。また、同種HSCT後12カ月目に4回目接種として、同種HSCT後に移植片対宿主病を発現しなかった被験者にはPPSV23、移植片対宿主病を発現した被験者には、本剤又はPCV13を接種することとされた。

無作為化<sup>13)</sup>された277例のうち、274例（本剤群139例、PCV13群135例）に1回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、小児（3～17歳）は14例（本剤群8例、PCV13群6例）、成人（18歳以上）は260例（本剤群131例、PCV13群129例）であった。また、無作為化された277例のうち、84例（除外理由の内訳：1～3回の治験薬接種のうち1回以上治験薬未接種23例（本剤群9例、PCV13群14例、以下同順）、規定された期間外の治験薬接種23例（10例、13例）、規定された期間外の採血21例（5例、16例）、免疫原性の成績が得られなかった6例（3例、3例）等<sup>14)</sup>）を除く193例（本剤群105例、PCV13群88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。

<sup>12)</sup> 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）において「HSCT後3～6か月でPCV13接種を開始し、1か月間隔で3回接種することが推奨される。加えて移植後1年以上以降にPPSV23の接種が推奨されるが、この時に慢性GVHDを合併している場合にはPPSV23の代わりにPCV13を用いる。」とされている。

<sup>13)</sup> 14日以内の全身性ステロイドの使用の有無、年齢（50歳未満、50歳以上）、HLA半合致移植の有無を因子とした層別割付け。

<sup>14)</sup> 事前のステロイド全身投与4例（本剤群0例、PCV13群4例、以下同順）、事前の輸血又は血液製剤の使用2例（2例、0例）、2例（2例、0例）、輸血又は血液製剤の使用4例（3例、1例）、禁止治療の施行4例（2例、2例）、組入れ前の同種HSCT施行1例（0例、1例）、同種HSCT後の原疾患の発症1例（0例、1例）。なお、内訳には複数の理由により除外された被験者の重複を含む。

免疫原性の主要評価項目は、3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMCとされ、結果は表19とおりであった。

表19 3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC (022試験、PP集団)

血清型	本剤群 (105例)		PCV13群 (88例)	
	n	GMC [両側95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	n	GMC [両側95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)
13 共通血清型				
1	105	2.97 [2.22, 3.99]	88	1.90 [1.34, 2.69]
3	105	0.80 [0.63, 1.02]	88	0.52 [0.38, 0.71]
4	105	1.61 [1.23, 2.11]	88	1.52 [1.04, 2.20]
5	105	2.85 [2.13, 3.81]	88	1.91 [1.32, 2.77]
6A	105	3.40 [2.42, 4.76]	88	2.79 [1.78, 4.38]
6B	105	3.49 [2.45, 4.98]	88	2.86 [1.82, 4.49]
7F	105	3.20 [2.38, 4.30]	88	3.01 [2.07, 4.36]
9V	105	2.56 [1.94, 3.38]	88	1.83 [1.26, 2.65]
14	105	6.50 [4.94, 8.57]	87	4.61 [3.17, 6.69]
18C	105	3.84 [2.83, 5.22]	88	2.58 [1.76, 3.79]
19A	105	5.03 [3.88, 6.53]	88	4.31 [3.00, 6.20]
19F	105	5.03 [3.72, 6.79]	88	3.67 [2.53, 5.33]
23F	105	3.59 [2.64, 4.88]	88	2.62 [1.66, 4.15]
2 非共通血清型				
22F	105	4.09 [3.02, 5.54]	86	0.15 [0.11, 0.20]
33F	105	3.40 [2.58, 4.48]	88	0.39 [0.29, 0.53]

n: 抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数尺度の平均値及びt分布に基づく両側95%CIを逆変換して算出。

安全性については、小児コホート(3~17歳)についてのみ記載する。主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- 治験薬各回接種後1~7日目の体温(口腔内又は腋窩)(発熱があれば14日まで延長)
- 治験薬各回接種後1~14日目の局所性の特定有害事象(紅斑、圧痛/疼痛、腫脹、硬結)、全身性の特定有害事象(関節痛、疲労、頭痛、筋肉痛、蕁麻疹)及びその他の有害事象(特定有害事象以外)
- 同種HSCT後12カ月までの重篤な有害事象

小児コホートにおける特定有害事象及びその副反応の発現割合は表20のとおりであった。また、その他の有害事象は本剤群8/8例(食欲減退2例、腹痛、上腹部痛、再発急性リンパ性白血病、うつ病、下痢、帯状疱疹、嚥下痛、咽頭炎、肺炎、痒疹、鼻漏及び嘔吐各1例(重複含む))、PCV13群6/6例(再発急性骨髄性白血病、副腎機能不全、眼移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病及び注射部位過敏反応各1例)に認められ、全て治験薬との因果関係は否定された。

表20 特定有害事象及びその副反応(022試験、小児コホート、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.1	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=8) n (%)	PCV13群 (N=6) n (%)	本剤群 (N=8) n (%)	PCV13群 (N=6) n (%)
局所(全体)	6 (75.0)	6 (100)	6 (75.0)	6 (100)
注射部位紅斑	0 (-)	2 (33.3)	0 (-)	2 (33.3)
注射部位硬結	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (33.3)
注射部位疼痛	6 (75.0)	5 (83.3)	6 (75.0)	5 (83.3)
注射部位腫脹	2 (25.0)	3 (50.0)	2 (25.0)	3 (50.0)
全身性(全体)	4 (50.0)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (33.3)
関節痛	1 (12.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
疲労	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (16.7)
頭痛	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (-)	1 (16.7)
筋肉痛	4 (50.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)
蕁麻疹	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

小児コホートで死亡例は本剤群 1 例（再発急性リンパ性白血病）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

小児コホートで重篤な有害事象は本剤群 2 例（帯状疱疹、肺炎及び再発急性リンパ性白血病各 1 例（重複含む））、PCV13 群 1 例（再発急性骨髄性白血病）に認められ、全て治験薬との因果関係は否定され、転帰は死亡例（本剤群 1 例、再発急性リンパ性白血病）を除き、全て回復であった。

小児コホートで中止に至った有害事象は本剤群 1 例であり、死亡例と同じ症例であった。

### 7.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：023 試験、実施期間 2019 年 1 月～2020 年 6 月）

過去 3 年以内に肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 5～17 歳の小児鎌状赤血球症患者（目標被験者数 100 例：本剤群 67 例、PCV13 群 33 例）を対象として、本剤を接種した際の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が海外 7 カ国（米国、ドミニカ共和国等）の計 19 施設で実施された。

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

無作為化された 104 例のうち、103 例（本剤群 69 例、PCV13 群 34 例）に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 104 例のうち、6 例（除外理由の内訳：規定された期間内に採血されなかった 4 例（本剤群 2 例、PCV13 群 2 例、以下同順）、治験薬が接種されなかった 1 例（1 例、0 例）、文書同意が得られていない 1 例<sup>15)</sup>（1 例、0 例）を除く 98 例（本剤群 66 例、PCV13 群 32 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。

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 IgG GMC とされ、結果は表 21 のとおりであった。

表 21 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (023 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (66 例)		PCV13 群 (32 例)	
	n	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	n	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)
13 共通血清型				
1	66	2.12 [1.63, 2.75]	32	2.76 [1.95, 3.91]
3	66	1.09 [0.87, 1.38]	31	1.07 [0.70, 1.65]
4	66	1.58 [1.18, 2.10]	31	2.90 [2.00, 4.20]
5	66	4.44 [3.19, 6.17]	31	6.56 [4.09, 10.52]
6A	66	23.29 [17.22, 31.52]	31	15.97 [8.82, 28.91]
6B	66	38.38 [28.53, 51.64]	31	22.94 [13.60, 38.71]
7F	66	5.81 [4.42, 7.64]	32	4.65 [3.06, 7.06]
9V	66	4.46 [3.44, 5.78]	32	5.36 [3.45, 8.33]
14	66	16.03 [11.23, 22.90]	31	20.53 [12.39, 34.03]
18C	66	6.11 [4.47, 8.35]	32	4.20 [2.66, 6.62]
19A	66	19.86 [14.77, 26.70]	32	21.65 [14.45, 32.44]
19F	66	13.88 [9.96, 19.35]	32	12.80 [9.10, 18.01]
23F	63	5.38 [3.88, 7.46]	31	6.88 [4.01, 11.83]
2 非共通血清型				
22F	66	7.30 [5.68, 9.36]	30	0.49 [0.33, 0.73]
33F	66	4.46 [3.38, 5.87]	32	0.97 [0.62, 1.51]

n：抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数尺度の平均値及び t 分布に基づく両側 95%CI を逆変換して算出。

<sup>15)</sup> 当該被験者が登録された国においては小児を臨床試験に登録する際に両親から文書による同意を取得することが求められるが、被験者の母親から父親の所在が不明であるとの申告があり、母親のみから文書による同意が取得され、被験者に治験薬が接種された。治験依頼者は小児の臨床試験の参加に際して両親の同意までは求めていないが、当該国の要件を考慮して本症例は治験実施計画書からの逸脱と報告された。治験実施施設は倫理委員会に報告し、倫理委員会より当該被験者の治験中止が指示された。

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 1～7 日目の口腔内又は腋窩体温<sup>11)</sup> (発熱があれば 14 日まで延長)
- 治験薬接種後 1～14 日目の局所性の特定有害事象 (紅斑、硬結、圧痛、腫脹)、全身性の特定有害事象 (関節痛、疲労、頭痛、筋肉痛及び蕁麻疹) 及びその他の有害事象 (特定有害事象以外)
- 治験薬接種後 6 カ月までの重篤な有害事象

全ての有害事象及び副反応の発現割合は本剤群 81.2% (56/69 例) 及び 73.9% (51/69 例)、PCV13 群 79.4% (27/34 例) 及び 76.5% (26/34 例) であった。特定有害事象及びその副反応の発現状況は表 22 のとおりであった。また、いずれかの群で 5 例以上に発現したその他の有害事象は鎌状赤血球貧血クリーゼ (本剤群 7 例、PCV13 群 6 例) であり、全て治験薬との因果関係は否定された。

表 22 特定有害事象及び副反応 (023 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 23.1	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=69) n (%)	PCV13 群 (N=34) n (%)	本剤群 (N=69) n (%)	PCV13 群 (N=34) n (%)
局所 (全体)	48 (69.6)	26 (76.5)	48 (69.6)	26 (76.5)
注射部位紅斑	3 (4.3)	2 (5.9)	3 (4.3)	2 (5.9)
注射部位硬結	6 (8.7)	3 (8.8)	6 (8.7)	3 (8.8)
注射部位疼痛	42 (60.9)	23 (67.6)	42 (60.9)	23 (67.6)
注射部位腫脹	19 (27.5)	12 (35.3)	19 (27.5)	12 (35.3)
全身性 (全体)	29 (42.0)	10 (29.4)	22 (31.9)	6 (17.6)
関節痛	2 (2.9)	3 (8.8)	1 (1.4)	1 (2.9)
疲労	9 (13.0)	7 (20.6)	8 (11.6)	5 (14.7)
頭痛	17 (24.6)	6 (17.6)	12 (17.4)	3 (8.8)
筋肉痛	16 (23.2)	4 (11.8)	14 (20.3)	2 (5.9)
蕁麻疹	0 (—)	1 (2.9)	0 (—)	1 (2.9)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

重篤な有害事象は本剤群 13/69 例 (鎌状赤血球貧血クリーゼ 7 例、肺炎、腎盂腎炎、気道感染、上気道感染、注入に伴う反応、医学的観察、脳血管発作及び急性胸部症候群各 1 例 (重複含む))、PCV13 群 8/34 例 (鎌状赤血球貧血クリーゼ 6 例、肺炎及びウイルス感染各 1 例) に認められ、全て治験薬との因果関係は否定され、転帰は全て回復であった。

死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.10 : 030 試験、実施期間 2019 年 11 月～2021 年 5 月)

CD4 陽性 T 細胞が 200 cells/μL 以上かつ血漿中 HIV RNA が 50,000 copies/mL 未満の 6～17 歳の小児 HIV 感染患者 (目標被験者数 400 例: 本剤群及び PCV13 群各 200 例) を対象として、本剤を接種した際の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした無作為化二重盲検<sup>2)</sup> 並行群間比較試験が海外 3 カ国 (南アフリカ、タイ等) の計 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされ、その 8 週間後に PPSV23 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた。

無作為化<sup>16)</sup> された 407 例 (本剤群 203 例、PCV13 群 204 例) の全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 407 例のうち、17 例 (除外理由の内訳: 規定された期間外の採血 12 例 (本剤群 8 例、PCV13 群 4 例、以下同順)、保管が適切でない治験薬を接種された 3 例 (0 例、3 例)、免疫原性の成績が得られなかった 1 例 (1 例、0 例)、併用禁止薬・併用禁止ワクチ

<sup>16)</sup> CD4 陽性 T 細胞数 (200 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満、500 cells/μL 以上) を因子とした層別割付け。なお、本試験では CD4 陽性 T 細胞が 200 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満の被験者を約 20% 以上登録することとされた。

ンの使用 1 例 (0 例、1 例) ) を除く 390 例 (本剤群 194 例、PCV13 群 196 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。

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 IgG GMC とされ、結果は表 23 のとおりであった。

表 23 本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (030 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (194 例)		PCV13 群 (196 例)	
	n	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	n	GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)
13 共通血清型				
1	194	2.17 [1.89, 2.48]	196	3.26 [2.82, 3.77]
3	194	1.05 [0.93, 1.19]	196	0.84 [0.73, 0.97]
4	194	2.59 [2.23, 3.00]	196	4.27 [3.57, 5.11]
5	194	2.94 [2.44, 3.54]	196	2.78 [2.30, 3.37]
6A	194	7.98 [6.30, 10.11]	196	7.56 [6.06, 9.45]
6B	194	11.44 [9.07, 14.43]	196	6.92 [5.45, 8.79]
7F	194	4.84 [4.10, 5.71]	196	5.00 [4.29, 5.83]
9V	194	4.15 [3.56, 4.85]	196	4.78 [4.03, 5.66]
14	194	20.38 [16.39, 25.35]	196	18.29 [14.43, 23.17]
18C	194	5.18 [4.32, 6.20]	196	5.15 [4.29, 6.18]
19A	194	14.20 [11.81, 17.07]	196	14.78 [12.45, 17.54]
19F	194	9.76 [8.03, 11.85]	196	8.61 [7.28, 10.18]
23F	194	6.71 [5.42, 8.31]	196	6.35 [5.14, 7.85]
2 非共通血清型				
22F	194	9.28 [7.76, 11.09]	193	0.24 [0.20, 0.29]
33F	194	4.53 [3.80, 5.39]	196	0.29 [0.25, 0.33]

n: 抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数尺度の平均値及び t 分布に基づく両側 95%CI を逆変換して算出。

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。

- 本剤又は PCV13 接種後 1~7 日目の口腔内又は腋窩体温<sup>11)</sup> (発熱があれば 14 日まで延長)
- 本剤又は PCV13 接種後 1~14 日目の局所性の特定有害事象 (紅斑、硬結、圧痛、腫脹)、全身性の特定有害事象 (関節痛、疲労、頭痛、筋肉痛及び蕁麻疹) 及びその他の有害事象 (特定有害事象以外)
- 本剤又は PCV13 接種後 6 カ月までの重篤な有害事象

本剤又は PCV13 接種後の有害事象及び副反応の発現割合は本剤群 78.8% (160/203 例) 及び 78.3% (159/203 例)、PCV13 群 69.6% (142/204 例) 及び 67.2% (137/204 例) であった。特定有害事象及びその副反応の発現状況は表 24 のとおりであった。いずれかの群で 5%以上に発現したその他の有害事象は認められなかった。

表 24 特定有害事象及び副反応 (030 試験、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.0	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=203) n (%)	PCV13 群 (N=204) n (%)	本剤群 (N=203) n (%)	PCV13 群 (N=204) n (%)
局所 (全体)	145 (71.4)	122 (59.8)	145 (71.4)	122 (59.8)
注射部位紅斑	19 (9.4)	12 (5.9)	19 (9.4)	12 (5.9)
注射部位硬結	21 (10.3)	13 (6.4)	21 (10.3)	13 (6.4)
注射部位疼痛	112 (55.2)	110 (53.9)	112 (55.2)	110 (53.9)
注射部位腫脹	58 (28.6)	44 (21.6)	58 (28.6)	44 (21.6)
全身性 (全体)	101 (49.8)	78 (38.2)	94 (46.3)	72 (35.3)
関節痛	19 (9.4)	21 (10.3)	19 (9.4)	20 (9.8)
疲労	16 (7.9)	17 (8.3)	10 (4.9)	10 (4.9)
頭痛	30 (14.8)	22 (10.8)	27 (13.3)	14 (6.9)
筋肉痛	69 (34.0)	52 (25.5)	66 (32.5)	51 (25.0)
蕁麻疹	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (-)	3 (1.5)

N: 解析対象例数、n: 発現例数



死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤又は PCV13 接種後から PPSV23 接種までに本剤群 1 例（異常子宮出血）及び PCV13 群 1 例（漿液性網膜剥離）に認められ、PPSV23 接種後に本剤群 2 例（胃腸の炎症及びホジキン病各 1 例）、PCV13 群 2 例（感染性下痢及び自殺念慮各 1 例）に認められ、全て治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は PCV13 群 1 例（注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位腫脹）であり、治験薬との因果関係はありとされた。

## 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、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討の結果、健康小児及びハイリスク小児における本剤の有効性は期待できると考える。

#### 7.R.1.1 健康小児に対する有効性について

申請者は、健康小児に対する有効性について、以下のように説明している。

健康小児を対象とする臨床試験の主要評価項目は、WHO の指針（WHO Technical Report Series No.977 Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines., WHO; 2013）に基づき、0.35 µg/mL 以上の血清型特異的 IgG 抗体保有率及び血清型特異的 IgG GMC を設定した。また、対照薬は、小児に対する適応で本邦において承認されている肺炎球菌結合型ワクチンである PCV13 を設定し、国内第Ⅲ相試験（033 試験）及び海外第Ⅲ相試験（029 試験）では、PCV13 に対する本剤の非劣性を検証する計画とした。また、前出の WHO の指針において、新規肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる固有の血清型の評価について、既承認ワクチンで最も反応が低い血清型と比較して非劣性を示すことは合理的である旨が述べられていることから、本剤に含まれる 15 血清型のうち、PCV13 に含まれない 2 非共通血清型（22F 及び 33F）については、PCV13 群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体応答が最も低い血清型（029 試験では血清型 3 を除く<sup>17)</sup>）と比較する計画とした。

#### ① 初回免疫（3 回接種）

国内第Ⅲ相試験（033 試験）では、肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 2～6 カ月齢の健康小児を対象として本剤又は PCV13 を皮下接種したときの免疫原性を評価した。免疫原性の主要評価項目について、血清型 33F に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率を除き、13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率及び血清型特異的 IgG GMC 並びに 2 非共通血清型のうち血清型 22F に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率は、いずれも事前に規定した非劣性基準を満たした（7.2.1.1 参照）。血清型 33F に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率については事前に規定した非劣性基準を満たさなかったものの、血清型特異的 IgG 抗体保有率は 90.9% と高く、4 回目接種前には 96.7% とさらに上昇していることから、血清型 33F に対する免疫応答は確認されたものと考えられる。また、副次評価項目として評価した 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 抗体保有率（各血清型の定量下限に達した被験者の割合）は、13 共通血清型で本

<sup>17)</sup> 米国のサーベイランスデータにおいて、乳児における PCV13 の定期接種は血清型 3 に起因した IPD の発生率に実質的に影響していない可能性が示唆されていること、PCV13 の血清型 3 に対する免疫原性プロファイルは PCV13 に含まれる他の血清型と一貫していないことから、FDA と協議の上、2 非共通血清型の比較対照とする PCV13 群の血清型について、13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体応答が血清型 3 を除き最も低い血清型とした。

剤群（98.5～100%）と PCV13 群（99.4～100%）とで同程度であり、2 非共通血清型に対しては本剤群で高い抗体保有率が確認された（血清型 22F：100%、血清型 33F：98.5%）。

海外第Ⅲ相試験（029 試験）では、肺炎球菌ワクチンの接種歴がない約 2 カ月齢の健康小児を対象として本剤又は PCV13 を筋肉内接種したときの免疫原性を評価した。主要評価項目のうち、3 回目接種後 30 日目の 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率及び血清型特異的 IgG GMC は、血清型 6A に対する血清型特異的 IgG GMC を除き、いずれも事前に規定した非劣性基準を満たした（7.2.1.2 参照）。3 回目接種後 30 日目の血清型 6A に対する血清型特異的 IgG GMC については、事前に規定した非劣性基準を満たさなかったものの、IgG GMC は個体間変動が大きい（最大 20 倍）ことが報告されており（J Infect Dis 2003; 187: 1629-38、Pediatrics 2010; 126: e493-505）、PCV13 群の一部の被験者で IgG 抗体濃度が 5 µg/mL 以上又は 10 µg/mL 以上と非常に高かったことが PCV13 群の IgG GMC の点推定値に影響したと考えられる。また、もう一つの主要評価項目である血清型特異的 IgG 抗体保有率の評価では血清型 6A においても事前に規定した非劣性基準を満たしていること、副次評価項目として評価した OPA GMT は本剤群 2072.1、PCV13 群 2743.4 と同程度であったことから、血清型 6A に対する免疫応答は確認されたものとする。また、血清型 3 については本剤群で PCV13 群よりも高い IgG 抗体応答が確認された（表 10 及び表 11：7.2.1.2 参照）。

## ② 追加免疫（4 回目接種）

国内第Ⅲ相試験（033 試験）では副次評価項目として、4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率及び血清型特異的 IgG GMC について評価した。結果は表 25 のとおりであり、13 共通血清型に対する抗体保有率は本剤群と PCV13 群とで同程度であり、2 非共通血清型に対する抗体保有率は本剤群でいずれも 100%であった。血清型特異的 IgG GMC はほとんどの血清型で 3 回目接種後 30 日目の値（表 6：7.2.1.1 参照）から 4 回目接種前までに減少し、4 回目接種後には IgG GMC の増加が認められ、3 回目接種後より高い値となった。また、OPA GMT も同様の推移であった。

表 25 4 回目接種前及び接種後 30 日目における本剤の血清型特異的 IgG GMC 及び抗体保有率 (033 試験、PP 集団)

血清型	本剤群					PCV13 群				
	4 回目接種前 (337 例)		4 回目接種後 30 日目 (333 例)			4 回目接種前 (338 例)		4 回目接種後 30 日目 (334 例)		
	n	IgG GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	IgG GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	抗体保有率 (%) (n2/n1)	n	IgG GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	IgG GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	抗体保有率 (%) (n2/n1)
13 共通血清型										
1	337	0.68 [0.62, 0.74]	333	2.74 [2.47, 3.04]	99.7 (332/333)	338	1.11 [1.01, 1.21]	334	5.19 [4.68, 5.77]	100 (334/334)
3	337	0.71 [0.64, 0.78]	333	2.18 [1.97, 2.41]	100 (333/333)	338	0.34 [0.31, 0.37]	334	1.28 [1.15, 1.41]	96.7 (323/334)
4	337	0.70 [0.64, 0.77]	333	2.91 [2.57, 3.30]	99.7 (332/333)	338	0.84 [0.77, 0.92]	334	3.18 [2.81, 3.59]	100 (334/334)
5	337	1.45 [1.32, 1.59]	333	4.43 [3.96, 4.95]	100 (333/333)	338	1.89 [1.72, 2.08]	334	6.65 [5.95, 7.43]	100 (334/334)
6A	337	0.78 [0.70, 0.86]	333	6.05 [5.36, 6.81]	100 (333/333)	338	1.10 [1.00, 1.22]	334	9.41 [8.35, 10.60]	100 (334/334)
6B	337	1.08 [0.97, 1.20]	333	8.03 [7.12, 9.05]	100 (333/333)	338	1.18 [1.06, 1.31]	334	10.88 [9.66, 12.26]	100 (334/334)
7F	337	1.50 [1.36, 1.65]	333	5.80 [5.15, 6.54]	100 (333/333)	338	1.81 [1.65, 1.99]	334	7.15 [6.35, 8.05]	100 (334/334)
9V	337	1.00 [0.91, 1.10]	333	4.27 [3.79, 4.81]	100 (333/333)	338	1.12 [1.02, 1.23]	334	5.18 [4.60, 5.83]	100 (334/334)
14	337	3.00 [2.70, 3.34]	333	9.51 [8.45, 10.69]	100 (333/333)	338	4.32 [3.89, 4.80]	334	11.26 [10.02, 12.66]	100 (334/334)
18C	337	0.81 [0.74, 0.89]	333	5.21 [4.60, 5.89]	100 (333/333)	338	0.88 [0.80, 0.97]	334	5.21 [4.61, 5.90]	100 (334/334)
19A	337	0.80 [0.73, 0.88]	333	6.88 [6.20, 7.63]	100 (333/333)	338	1.18 [1.07, 1.29]	334	8.37 [7.55, 9.28]	100 (334/334)
19F	337	0.95 [0.87, 1.04]	333	6.53 [5.89, 7.22]	100 (333/333)	338	1.41 [1.29, 1.54]	334	7.76 [7.01, 8.58]	100 (334/334)
23F	337	0.74 [0.65, 0.85]	332	3.75 [3.26, 4.31]	99.7 (331/332)	337	0.84 [0.74, 0.96]	334	6.22 [5.42, 7.15]	99.4 (332/334)
2 非共通血清型										
22F	337	2.37 [2.15, 2.61]	333	11.42 [10.31, 12.66]	100 (333/333)	338	0.09 [0.08, 0.10]	327	0.13 [0.12, 0.15]	5.2 (17/327)
33F	337	1.73 [1.55, 1.93]	333	6.14 [5.48, 6.89]	100 (333/333)	338	0.08 [0.07, 0.08]	313	0.14 [0.12, 0.15]	11.5 (36/313)

n 及び n1 : 抗体価の結果が得られた例数、n2 : 抗体保有例数

a) 自然対数変換した IgG 抗体濃度を応答変数、接種群及び年齢層 (2 カ月齢/3 カ月齢以上) を因子とする線形モデルに基づき算出。

海外第Ⅲ相試験 (029 試験) では、主要評価項目として 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC を評価した結果、15 血清型の全てに対して事前に規定した非劣性基準を満たした (7.2.1.2 参照)。また、IgG GMC の経時推移は、3 回目接種後から 4 回目接種前までに減少し、4 回目接種後には 3 回目接種後よりも高い値を示しており、033 試験と同様の傾向であった。なお、OPA GMT も同様の推移であった。

健康小児を対象とした臨床試験の初回免疫後及び追加免疫後の結果から、本剤の初回免疫による 15 血清型に対する免疫応答が確認され、4 回目接種による追加免疫の誘導が認められた。また、初回免疫後から追加免疫後の免疫原性の経時推移から免疫記憶の誘導が支持された。

### ③ 接種開始が遅れた健康小児について

肺炎球菌結合型ワクチンの接種開始が遅れた健康小児に対する接種に関する検討として 024 試験を実施し、7 カ月齢～17 歳の健康小児に対し、組入れ時の年齢に応じて本剤を 1～3 回接種したときの免疫原性を評価した (7.2.1.3 参照)。

最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、いずれの年齢層においても、13 共通血清型に対しては PCV13 群と同程度であり、2 非共通血清型に対しては PCV13 群よりも高い免疫応答が確認された (表

16 : 7.2.1.3 参照)。また、血清型特異的 IgG 抗体保有率は、13 共通血清型に対しては PCV13 群と同程度 (7~11 カ月齢 : 本剤群 95.0~100%、PCV13 群 96.6~100%、12~23 カ月齢 : 本剤群 83.9~100%、PCV13 群 88.3~100%、2~17 歳 : 本剤群 95.7~100%、PCV13 群 87.7~100%) であり、2 非共通血清型に対する本剤群の抗体保有率は概ね 100% (血清型 22F : 7~11 カ月齢 : 100%、12~23 カ月齢 : 100%、2~17 歳 : 100%、血清型 33F : 7~11 カ月齢 : 100%、12~23 カ月齢 : 94.6%、2~17 歳 : 99.4%) であった。なお、024 試験では血清型特異的 OPA 抗体価を評価していないが、本剤の他の臨床試験 (022 試験、023 試験、029 試験、030 試験、033 試験等) では OPA 抗体応答を評価しており、高年齢層の小児も含めて OPA 抗体応答が確認されており (7.R.1.1 及び 7.R.1.2 参照)、PCV13 では 5 歳以上の健康小児に対して 1 回接種後に OPA 抗体応答が確認されていることが報告されている (Pediatr Infect Dis J 2013; 33: 183-9)。024 試験で 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体応答は本剤群と PCV13 群で同程度であったことも踏まえると、当該試験で対象とした年齢層の健康小児においても本剤接種により、13 共通血清型に対しては PCV13 と同程度の血清型特異的 OPA 抗体を誘導することが予想される。

以上より、033 試験及び 029 試験の結果から、本剤は健康乳児に対して、初回免疫 (3 回接種) 及び追加免疫 (4 回目接種) として本剤を皮下又は筋肉内接種した場合において、15 血清型の全てに対する血清型特異的な IgG 抗体及び OPA 抗体の両方の免疫応答が確認され、13 共通血清型に対しては PCV13 群と同程度であり、血清型 3 及び 2 非共通血清型に対しては PCV13 群よりも高い免疫応答が確認された。また、024 試験の結果から 7 カ月齢~17 歳の健康小児に対して、年齢に応じて本剤 1~3 回接種した場合にも、15 血清型の全てに対する免疫応答が確認された。また、国内第Ⅲ相試験 (033 試験) は皮下接種、海外第Ⅲ相試験 (029 試験) は筋肉内接種と異なる接種経路で実施しているが、両試験の被験者背景は人種・民族の違いを除き類似しており、初回免疫後及び追加免疫後の免疫原性の結果は前述のとおり両試験で同様の傾向を示した。また、日本人健康小児に対する筋肉内接種時の免疫原性は国内第Ⅰ相試験 (028 試験) で評価し、本剤の皮下接種と筋肉内接種の免疫応答は接種経路間で同程度であったことから (表 2 : 7.1.1 参照)、日本人に対して本剤を筋肉内接種した場合においても、皮下接種時と同様の免疫応答が期待できると考える。

以上の結果から、本剤は 13 共通血清型に対して PCV13 と同様の免疫応答を示すことに加え、2 非共通血清型 (22F 及び 33F) に対しては PCV13 よりも高い免疫応答を示し、健康小児における IPD を予防することが期待される。

機構は、以下のように判断した。

国内第Ⅲ相試験 (033 試験) の結果、13 共通血清型に対しては本剤群と PCV13 群と同様に高い血清型特異的 IgG 抗体保有率と血清型特異的 IgG GMC の上昇が確認され、同程度の免疫応答が確認された。また、2 非共通血清型の 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率について、血清型 33F は PCV13 群の共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型に対する非劣性基準を満たさなかったが、血清型 33F に対する抗体保有率は 3 回目接種後 30 日目及び 4 回目接種前において 90% 以上であり、4 回目接種後には 100% と高い抗体保有率が確認されている。また、4 回目接種後においても、15 血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率は高く、IgG GMC の上昇が確認されており、追加の免疫応答が確認された。また、033 試験で副次的評価項目として評価された OPA 抗体応答の結果や海外第Ⅲ相試験 (029 試験) の結果についても確認し、本剤は 15 血清型の全てに対する免疫応答が確認さ

れたものとする。また、024 試験の結果から、7 カ月齢以上 17 歳以下の健康小児に対する免疫応答も確認された。

また、本邦におけるピポタル試験である 033 試験では皮下接種により日本人における免疫原性が評価されているが、国内第 I 相試験（028 試験）で皮下接種時と筋肉内接種時のいずれでも免疫応答が確認され、海外第 III 相試験（029 試験）の筋肉内接種による結果も踏まえると、日本人健康小児においても本剤筋肉内接種により免疫応答は期待できると考える。

以上の免疫原性の結果から、健康小児において、本剤は 13 共通血清型による IPD に対して PCV13 と同程度の予防効果が期待され、2 非共通血清型（22F 及び 33F）による IPD に対する予防に寄与できると考える。なお、024 試験の結果から、高年齢層の健康小児に対しても本剤接種により一定の有効性は期待できる可能性はあるものの、高年齢層の健康小児では IPD の罹患リスクは高くないことから、期待される有用性は、低年齢層の健康小児に対するものとは異なる可能性がある。高年齢層の健康小児に対する本剤の接種については、臨床的意義も含めて 7.R.5.2 において検討を行う。

#### 7.R.1.2 ハイリスク小児に対する有効性について

申請者は、ハイリスク小児に対する有効性について、以下のように説明している。

ハイリスク小児を対象とする臨床試験として、鎌状赤血球症患者（5～17 歳）を対象とした 023 試験及び HIV 感染患者（6～17 歳）を対象とした 030 試験を実施し、両試験で本剤 1 回接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は 13 共通血清型に対しては PCV13 と同程度であり、2 非共通血清型に対しては PCV13 より高い免疫応答が確認された（表 21：7.2.2.2 及び表 23：7.2.2.3 参照）。また、OPA GMT の結果も同様の傾向であり、15 血清型に対する免疫応答が確認された（表 26）。

表 26 本剤又は PCV13 接種後 30 日目における血清型特異的 OPA GMT (023 試験及び 030 試験、OPA 解析 PP 集団)

血清型	023 試験				030 試験			
	本剤群 (51 例)		PCV13 群 (22 例)		本剤群 (164 例)		PCV13 群 (160 例)	
	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>
13 共通血清型								
1	51	484.0 [327.5, 715.4]	22	504.0 [254.8, 997.0]	164	353.4 [278.4, 448.7]	160	398.3 [313.5, 506.1]
3	51	264.8 [193.4, 362.4]	22	234.3 [133.0, 412.6]	163	330.0 [284.4, 383.0]	158	301.5 [255.5, 355.7]
4	51	4670.8 [2965.9, 7355.6]	22	7015.5 [3994.0, 12322.6]	164	6078.3 [5106.1, 7235.4]	159	9172.8 [7582.8, 11096.1]
5	51	1383.9 [957.1, 2000.9]	22	1198.2 [638.1, 2250.0]	164	847.6 [671.1, 1070.4]	160	642.1 [490.9, 839.9]
6A	50	27305.7 [19797.6, 37661.2]	22	20277.1 [11740.2, 35021.7]	163	14274.6 [12014.1, 16960.4]	159	11915.4 [10160.9, 13973.0]
6B	51	31560.4 [24134.1, 41272.1]	22	18531.0 [11024.7, 31148.1]	164	17636.5 [14728.7, 21118.3]	160	15052.9 [12719.6, 17814.2]
7F	51	19411.5 [15195.9, 24796.5]	22	16928.1 [11107.4, 25799.0]	164	17574.4 [15234.2, 20274.0]	160	18519.3 [16010.9, 21420.8]
9V	51	4561.8 [3240.7, 6421.4]	22	3941.7 [2659.6, 5841.7]	164	4800.0 [4201.0, 5484.4]	160	5879.7 [4853.9, 7122.2]
14	51	6597.6 [4706.8, 9248.0]	22	8112.2 [4827.2, 13632.8]	164	18444.3 [15257.3, 22297.0]	160	17920.8 [14874.4, 21591.2]
18C	50	9684.6 [6642.1, 14120.7]	22	5685.1 [3329.4, 9707.6]	163	4556.2 [3794.1, 5471.5]	160	3543.0 [2919.6, 4299.5]
19A	51	14067.7 [9972.8, 19843.9]	22	9224.9 [5015.5, 16967.1]	164	8176.4 [6778.3, 9862.8]	160	8690.2 [7382.3, 10229.8]
19F	51	4931.8 [3387.8, 7179.7]	22	3313.3 [2039.4, 5383.1]	164	3711.8 [3178.0, 4335.2]	159	3277.6 [2833.1, 3791.8]
23F	50	17190.9 [12066.0, 24492.4]	22	19197.1 [10511.1, 35061.1]	162	11693.1 [9483.8, 14417.1]	160	11933.8 [9597.5, 14838.8]
2 非共通血清型								
22F	51	7257.5 [5278.5, 9978.3]	19	1013.2 [477.4, 2150.1]	164	10791.3 [9157.2, 12716.9]	142	503.1 [330.1, 766.8]
33F	51	24013.6 [17612.4, 32741.4]	22	4824.8 [3216.3, 7237.9]	162	36357.0 [31146.2, 42439.6]	159	5520.6 [4659.5, 6540.9]

n : 抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数尺度の平均値及び t 分布に基づく両側 95%CI を逆変換して算出。

また、同種 HSCT 後の成人及び小児を対象とした 022 試験においては、本剤 3 回接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は 13 共通血清型に対して PCV13 と同程度であり、2 非共通血清型に対して PCV13 より高い免疫応答が確認された (7.2.2.1 参照)。また、血清型特異的 OPA GMT の結果も同様の傾向であり、15 血清型に対する免疫応答が確認された (表 27)。なお、022 試験に組み入れられた小児の被験者は、本剤群 8 例、PCV13 群 6 例と少数であったが、接種後の免疫原性データが得られた各被験者において IgG 抗体及び OPA 抗体が誘導されていることを確認した。

表 27 3回目接種後 30 日目における血清型特異的 OPA GMT (022 試験、OPA 解析 PP 集団)

血清型	本剤群 (92 例)		PCV13 群 (68 例)	
	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	OPA GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>
13 共通血清型				
1	92	90.9 [60.8, 135.9]	68	59.3 [37.8, 93.1]
3	92	152.1 [114.6, 201.7]	67	128.5 [89.6, 184.4]
4	92	1008.4 [684.3, 1486.2]	68	1357.7 [786.7, 2343.1]
5	92	317.6 [206.7, 487.9]	68	169.1 [106.1, 269.6]
6A	91	2494.5 [1731.4, 3593.8]	68	2295.0 [1463.8, 3598.4]
6B	90	2280.2 [1500.8, 3464.3]	68	3000.4 [1800.0, 5001.3]
7F	92	1945.3 [1278.5, 2960.0]	68	3076.9 [1958.1, 4834.7]
9V	92	1059.4 [743.0, 1510.5]	66	1050.0 [659.5, 1671.6]
14	91	1953.6 [1296.9, 2942.9]	68	1689.2 [995.0, 2867.6]
18C	92	1146.6 [833.6, 1577.2]	67	714.6 [439.3, 1162.3]
19A	92	1365.6 [960.4, 1941.8]	68	1201.6 [724.0, 1994.2]
19F	92	965.6 [675.3, 1380.8]	67	1065.6 [707.8, 1604.3]
23F	91	1158.3 [784.1, 1711.1]	65	2065.2 [1144.3, 3727.4]
2 非共通血清型				
22F	89	1127.5 [717.9, 1770.7]	67	19.0 [11.9, 30.2]
33F	91	4441.7 [2966.6, 6650.2]	68	173.6 [97.0, 310.7]

n : 抗体価の結果が得られた例数

a) 自然対数尺度の平均値及び t 分布に基づく両側 95%CI を逆変換して算出。

また、在胎 37 週未満の早産児について、試験デザインが類似している約 2 カ月齢の健康小児を対象とした 3 つの海外第Ⅲ相試験の併合解析 <sup>18)</sup> データを用いて、部分集団解析を行った (CTD 5.3.5.3.2)。その結果、3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率は表 28 のとおりであり、本剤群のほとんどの被験者で 0.35 µg/mL 以上の IgG 抗体濃度を達成した。また、血清型特異的 IgG GMC は、3 回目接種後 30 日目の値よりも 4 回目接種前で減少し、4 回目接種後の抗体価は 3 回目接種後よりも高い値に増加し、全体集団と同様の経時推移を示した。

表 28 早産児における 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率 (海外第Ⅲ相試験併合 <sup>a)</sup>)

血清型	本剤群 (142 例)		PCV13 群 (144 例)	
	抗体保有率 (%) (n2/n1)		抗体保有率 (%) (n2/n1)	
13 共通血清型				
1	98.1 (104/106)		99.0 (101/102)	
3	95.3 (101/106)		78.2 ( 79/101)	
4	98.1 (104/106)		98.0 ( 98/100)	
5	96.2 (102/106)		95.0 ( 96/101)	
6A	96.2 (102/106)		99.0 ( 99/100)	
6B	92.5 ( 98/106)		91.0 ( 91/100)	
7F	99.1 (105/106)		100 (102/102)	
9V	97.2 (103/106)		96.1 ( 98/102)	
14	100 (106/106)		98.0 ( 99/101)	
18C	98.1 (104/106)		98.0 (100/102)	
19A	96.2 (102/106)		99.0 (101/102)	
19F	99.1 (105/106)		100 (102/102)	
23F	91.5 ( 97/106)		91.2 ( 93/102)	
2 非共通血清型				
22F	96.2 (102/106)		4.0 ( 4/100)	
33F	89.6 ( 95/106)		3.9 ( 4/102)	

n1 : 抗体価の結果が得られた例数、n2 : 抗体保有例数

a) 029 試験 (7.2.1.2 参照)、027 試験 (CTD 5.3.5.1.7) 及び 031 試験 (CTD 5.3.5.1.11) 併合

ハイリスク小児を対象とした国内臨床試験は実施されていないが、これらの小児を含む海外第Ⅲ相試験 (022 試験、023 試験及び 030 試験) では、免疫原性の結果に人種差は認められず、各疾患における医

<sup>18)</sup> 029 試験 (7.2.1.2 参照)、027 試験 (CTD 5.3.5.1.7) 及び 031 試験 (CTD 5.3.5.1.11) (027 試験と 031 試験の概要は表 1 参照)。なお、027 試験については、4 回とも本剤又は PCV13 を接種された群 (第 5 群及び第 1 群) のデータが併合解析に用いられた。

療環境は各試験の主な実施地域（ベルギー、米国、南アフリカ共和国等）と日本とで概ね同様である。また、健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（033 試験）と海外第Ⅲ相試験（029 試験）の免疫原性の結果は概ね同様であった（7.R.1.1 参照）。これらを踏まえると、接種経路や人種の違いは本剤の免疫原性に大きな影響を与えないことが考えられ、ハイリスク小児を含む海外第Ⅲ相試験（022 試験、023 試験及び 030 試験）で確認された免疫原性の結果は日本人小児に対して本剤を接種した場合でも概ね同様となることが期待できる。

また、022 試験、023 試験及び 030 試験では同種 HSCT 後の者、小児鎌状赤血球患者及び小児 HIV 感染患者を対象に評価しているが、その他の肺炎球菌による疾患に罹患するリスクの高いと考えられる疾患又は状態の者を対象とする本剤の臨床試験は実施していない。しかしながら、本剤の臨床開発プログラムにおいて、リスク状態の有無にかかわらず様々な小児集団に本剤を接種したときの免疫原性は、一貫した結果が得られており、いずれも 13 共通血清型に対しては本剤で PCV13 と同程度であり、2 非共通血清型に対しては本剤で PCV13 よりも高い免疫応答が確認されている。ハイリスク小児に対して PCV13 が本邦で承認されており、国内外のガイダンス等（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、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「定期接種対象外の年齢小児（15 歳未満）へのワクチン接種」2020 年 12 月改訂、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1174-81）において、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、髄液漏、人工内耳、鎌状赤血球症等の異常ヘモグロビン症、脾機能低下症、HIV 感染症、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、原発性免疫不全症等の基礎疾患を有する者、免疫抑制療法や放射線治療を受けている者に対して、PCV13 の接種が推奨されていることを踏まえると、本剤はハイリスク小児における肺炎球菌感染症の予防効果が期待できると考える。

機構は、以下のように判断した。

ハイリスク小児については、国内外のガイダンス等（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、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「定期接種対象外の年齢小児（15 歳未満）へのワクチン接種」2020 年 12 月改訂、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1174-81）で PCV13 等の接種が推奨されている。

小児鎌状赤血球症患者を対象とした 023 試験及び小児 HIV 感染患者を対象とした 030 試験の結果、本剤接種により 13 共通血清型に対して PCV13 と同様に高い血清型特異的 IgG 抗体保有率と血清型特異的 IgG GMC の上昇が確認され、2 非共通血清型に対しても免疫応答が確認された。同種 HSCT 後の者を対象とした 022 試験における小児被験者は本剤群 8 例と極めて少数であるが、接種後の免疫原性データが得られた全ての被験者で免疫応答が確認されていること、小児を対象とした他の臨床試験における本剤と PCV13 の免疫原性の比較結果等も踏まえると、HSCT 後の小児に対しても、本剤接種により 15 血清型に対する免疫応答の誘導は期待できると考えられる。

また、海外第Ⅲ相試験の併合解析データを用いた部分集団解析の結果から、在胎 37 週未満の早産児に対する免疫応答の誘導も確認した。

ハイリスク小児については、リスク因子とされる一部の疾患又は状態の小児を対象に臨床試験が実施されているものの、本剤の小児開発に際して様々な状態や年齢の小児を対象とした複数の臨床試験が実



施され、いずれの試験でも免疫応答が確認されていることを踏まえると、臨床試験で検討されていないリスク因子を有する小児に対しても、免疫応答が期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能である。

以上より、ハイリスク小児において、本剤は 13 共通血清型による肺炎球菌感染症に対して PCV13 と同程度の予防効果が期待され、2 非共通血清型 (22F 及び 33F) による肺炎球菌感染症に対する予防に寄与できると考える。

### 7.R.1.3 他のワクチンとの同時接種について

申請者は、本剤と他のワクチンを同時接種した場合の他のワクチンの免疫原性への影響について以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (028 試験) では本邦の定期接種スケジュールに従い、治験薬 (本剤又は PCV13) と DPT-IPV ワクチンを同時接種することを規定し、同時接種ワクチンの免疫原性を評価した。その結果、DPT-IPV の各抗原に対する 3 回目接種後 1 カ月の抗体保有率<sup>19)</sup> は、ジフテリア毒素に対する抗体保有率は本剤皮下注群 97.7%、本剤筋注群 95.6%、PCV13 群 95.2%、破傷風毒素に対する抗体保有率は本剤皮下注群 100%、本剤筋注群 100%、PCV13 群 97.6%、百日せき毒素、百日せき繊維状赤血球凝集素、ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対する抗体保有率は、いずれの群でも 100%であった。

また、029 試験等の一部の海外臨床試験においても、小児期に接種するワクチン (ロタウイルスワクチン、DPT-IPV-Hib ワクチン、B 型肝炎ワクチン、A 型肝炎ワクチン、MMR ワクチン、水痘ワクチン等) を治験薬と同時接種することを規定し、同時接種ワクチンの免疫原性を評価した。その結果、本剤と同時接種した他のワクチンの抗原に対する免疫応答は、PCV13 と同時接種した場合と同程度であった。また、本剤と他のワクチンを同時接種した臨床試験 (028 試験、029 試験等) において、安全性にも特段の懸念は認められず (7.R.2.1 参照)、小児予防接種スケジュールにおける本剤と他のワクチンとの同時接種が支持されたものとする。

機構は、本剤の臨床試験の結果から、本邦の小児予防接種スケジュールにおける本剤と他のワクチンとの同時接種について、同時接種されたワクチンの免疫応答を妨げるものではなく、安全性についても特段の懸念は確認されていないことから、小児予防接種スケジュールにおいて本剤と他のワクチンとを同時接種することは可能との申請者の説明を了承した。

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1~7.R.2.3 の検討の結果、健康小児及びハイリスク小児に対する本剤の接種に際しては、現行の添付文書において注意喚起されている事象に加え、痙攣についても注意喚起する必要があるものの、認められた副反応については適切な安全対策のもとで管理可能であり、本剤の安全性は許容可能と考える。

### 7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

<sup>19)</sup> 各抗体の感染防御の閾値：ジフテリア毒素 $\geq 0.1$  IU/mL、百日せき毒素 $\geq 10$  EU/mL、百日せき繊維状赤血球凝集素 $\geq 10$  EU/mL、破傷風毒素 $\geq 0.01$  IU/mL、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の中和抗体価 $\geq 1:8$

① 健康小児における安全性について

健康小児に対する本剤 4 回接種時の安全性については、試験デザインが類似している約 2 カ月齢の健康小児を対象とした 3 つの海外第Ⅲ相試験の併合解析<sup>18)</sup>の結果に基づき主に評価した。各試験の 4 回接種の併合解析における安全性の概要は表 29 のとおりであった。

表 29 安全性の概要 (海外第Ⅲ相試験併合<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	本剤群 (3002 例)	PCV13 群 (1467 例)
全ての有害事象	93.5 (2808)	92.8 (1362)
局所性有害事象	69.1 (2074)	67.4 ( 989)
全身性有害事象	90.9 (2730)	90.0 (1320)
全ての副反応	89.1 (2674)	86.4 (1268)
局所性副反応	69.0 (2071)	67.3 ( 987)
全身性副反応	80.3 (2411)	75.4 (1106)
死亡	0.1 ( 2)	0.1 ( 2)
重篤な有害事象	10.0 ( 301)	10.0 ( 147)
重篤な副反応	0.1 ( 2)	— (0)
中止に至った有害事象	— (0)	— (0)

% (例数)

a) 029 試験 (7.2.1.2 参照)、027 試験 (CTD 5.3.5.1.7) 及び 031 試験 (CTD 5.3.5.1.11) 併合

有害事象、副反応、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は、本剤群と PCV13 群で同様であり、いずれの群でも特定有害事象が高い割合で認められていた。

死亡は両接種群で各 2 例 (本剤群：先天性心臓疾患及び頭蓋脳損傷各 1 例、PCV13 群：心肺停止、頭部損傷及び敗血症性ショック各 1 例 (重複含む)) であり、全て治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 10.0% (301/3002 例) 及び PCV13 群 10.0% (147/1467 例) に認められた。いずれかの群で 0.5% 以上に認められた重篤な有害事象は細気管支炎 (本剤群 1.5% (46/3002 例)、PCV13 群 1.3% (19/1467 例)、以下同順)、胃腸炎 (0.8% (23/3002 例)、1.0% (15/1467 例))、RS ウイルス細気管支炎 (0.6% (19/3002 例)、1.2% (18/1467 例))、肺炎 (0.6% (19/3002 例)、0.7% (11/1467 例)、気管支炎 (0.5% (14/3002 例)、0.3% (4/1467 例)) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は本剤群の発熱 2 例であった。なお、重度のアレルギー反応は認められなかった。

特定有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。発現割合は本剤群と PCV13 群とで同程度で、大部分が軽度又は中等度であり、過半数は持続期間が 3 日以内であった。なお、接種回毎の発現状況は概ね同様であり、接種回を重ねて増加する事象は認められなかった。

表 30 特定有害事象 (海外第Ⅲ相試験併合<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

MedDRA version 24.1	全体		重度	
	本剤群 (3002 例)	PCV13 群 (1467 例)	本剤群 (3002 例)	PCV13 群 (1467 例)
特定有害事象	89.3 (2681)	88.3 (1296)	14.7 (441)	13.7 (201)
局所 (全体)	68.6 (2060)	67.1 ( 985)		
注射部位紅斑	41.0 (1231)	38.9 ( 570)	— (0) <sup>b)</sup>	— (0) <sup>b)</sup>
注射部位硬結	25.6 ( 770)	27.4 ( 402)	— (0) <sup>b)</sup>	— (0) <sup>b)</sup>
注射部位疼痛	45.1 (1355)	43.5 ( 638)	3.4 (102)	2.0 (30)
注射部位腫脹	27.2 ( 816)	23.7 ( 347)	— (0) <sup>b)</sup>	— (0) <sup>b)</sup>
全身性 (全体)	83.7 (2514)	82.5 (1211)		
食欲減退	39.1 (1173)	36.0 ( 528)	2.7 (80)	2.0 (30)
易刺激性	75.1 (2254)	72.7 (1066)	11.8 (353)	10.4 (152)
傾眠	56.7 (1702)	59.3 ( 870)	2.5 (76)	3.2 (47)
蕁麻疹	6.1 ( 183)	6.7 ( 98)	0.3 ( 8)	0.4 ( 6)

% (例数)

a) 029 試験 (7.2.1.2 参照)、027 試験 (CTD 5.3.5.1.7) 及び 031 試験 (CTD 5.3.5.1.11) 併合

b) 重症度による分類はされていない

また、いずれかの群で1%以上に認められたその他の有害事象（特定有害事象以外）及びその副反応は表31のとおりであった。本剤群とPCV13群とで各事象の発現割合は同程度であり、いずれの群でも発熱の発現割合が高かった。また、その他の有害事象のうち、いずれかの群で0.5%以上に認められた重度の事象は発熱（本剤群0.8%（24/3002例）、PCV13群0.3%（4/1467例））、細気管支炎（本剤群0.6%（18/3002例）、PCV13群0.6%（9/1467例））、RSウイルス細気管支炎（本剤群0.5%（14/3002例）、PCV13群1.2%（17/1467例））であった。

表31 いずれかの群で1%以上に認められたその他の有害事象及びその副反応（海外第Ⅲ相試験併合<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団）

MedDRA version 24.1	有害事象		副反応	
	本剤群（3002例）	PCV13群（1467例）	本剤群（3002例）	PCV13群（1467例）
発熱	36.4（1093）	34.2（501）	27.9（839）	24.8（364）
下痢	8.3（248）	8.0（118）	2.0（61）	1.5（22）
上咽頭炎	6.8（205）	5.2（77）	0.1（2）	—（0）
上気道感染	6.8（205）	6.0（88）	0.2（7）	0.1（2）
嘔吐	5.7（171）	5.0（73）	1.7（52）	1.1（16）
咳嗽	4.3（128）	5.5（81）	0.2（5）	0.1（2）
発疹	3.7（111）	3.1（46）	0.8（23）	0.3（4）
鼻漏	3.4（101）	3.9（57）	0.2（5）	0.3（4）
鼻閉	3.2（97）	5.3（78）	0.1（4）	0.3（5）
細気管支炎	2.7（82）	2.5（36）	—（0）	—（0）
生歯	2.6（78）	1.9（28）	—（0）	0.2（3）
便秘	2.3（68）	2.0（30）	0.2（7）	0.3（4）
注射部位内出血	2.0（61）	2.2（32）	2.0（61）	2.2（32）
鼓腸	1.8（55）	2.5（37）	0.4（11）	0.3（5）
胃腸炎	1.8（54）	1.6（24）	—（0）	—（0）
鼻炎	1.6（48）	0.9（13）	0.2（6）	—（0）
おむつ皮膚炎	1.6（47）	1.7（25）	0.0（1）	0.1（1）
中耳炎	1.4（42）	1.5（22）	—（0）	—（0）
不眠症	1.4（42）	0.6（9）	0.7（22）	0.3（4）
結膜炎	1.1（34）	1.4（21）	—（0）	—（0）
急性中耳炎	1.1（33）	1.3（19）	—（0）	0.1（1）
ウイルス感染	1.1（32）	0.9（13）	—（0）	—（0）
注射部位蕁麻疹	1.0（30）	0.9（13）	1.0（29）	0.8（12）
インフルエンザ	1.0（30）	1.0（15）	0.1（2）	—（0）
RSウイルス細気管支炎	0.8（25）	1.4（21）	—（0）	—（0）

%（例数）

a) 029試験（7.2.1.2参照）、027試験（CTD 5.3.5.1.7）及び031試験（CTD 5.3.5.1.11）併合

また、1～4回目の各回接種後1～7日目の最高体温別（直腸体温（直腸以外で測定の場合は直腸体温換算した体温））の割合は表32のとおりであった。最高体温はいずれの接種回においても過半数が38℃未満で、38.0℃以上の被験者の割合は本剤群とPCV13群とで同程度であった。また、38℃以上の被験者の割合は、いずれの接種回においても接種3日目には10%以下となった。

表32 各接種後1～7日目の最高体温別の割合（海外第Ⅲ相試験併合<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団）

	1回目		2回目		3回目		4回目	
	本剤群 (n=2995)	PCV13群 (n=1458)	本剤群 (n=2902)	PCV13群 (n=1394)	本剤群 (n=2865)	PCV13群 (n=1344)	本剤群 (n=2772)	PCV13群 (n=1287)
38.0℃未満	54.7（1639）	55.4（808）	57.1（1656）	54.6（761）	60.2（1724）	59.4（798）	62.8（1742）	63.9（822）
38.0℃以上 38.5℃未満	33.3（998）	32.6（475）	29.1（844）	31.1（434）	26.3（753）	28.2（379）	25.0（694）	25.7（331）
38.5℃以上 39.0℃未満	10.0（300）	9.5（138）	10.5（305）	9.4（131）	9.5（273）	9.2（123）	8.3（230）	7.2（93）
39.0℃以上 39.5℃未満	1.4（41）	1.9（28）	2.2（65）	3.8（53）	2.5（72）	2.1（28）	2.2（61）	1.8（23）
39.5℃以上 40.0℃未満	0.4（13）	0.6（9）	0.9（26）	0.8（11）	1.0（28）	1.0（13）	0.9（26）	1.2（15）
40.0℃以上 40.5℃未満	0.1（3）	—（0）	0.1（3）	0.2（3）	0.4（11）	0.1（1）	0.4（10）	0.2（3）
40.5℃以上 41.0℃未満	0.0（1）	—（0）	—（0）	—（0）	0.1（4）	—（0）	0.1（4）	—（0）
41.0℃以上	—（0）	—（0）	0.1（3）	0.1（1）	—（0）	0.1（2）	0.2（5）	—（0）

%（例数）、n：体温データが得られた例数

a) 029試験（7.2.1.2参照）、027試験（CTD 5.3.5.1.7）及び031試験（CTD 5.3.5.1.11）併合

以上より、約2カ月齢の健康小児に対する本剤4回接種後における有害事象として、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、易刺激性、発熱、傾眠及び食欲減退が一定の割合で認められたが、その発現割合はPCV13群と同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。

また、高年齢層の健康小児を含む024試験における安全性についても、全ての年齢層で忍容性は良好であり、本剤の安全性プロファイルはPCV13と同様であった(7.2.1.3参照)。

## ② 日本人の健康小児における安全性について

国内第Ⅲ相試験(033試験)の安全性の概要は表33のとおりであった。

表33 安全性の概要(033試験、安全性解析対象集団)

	本剤群(347例)	PCV13群(346例)
全ての有害事象	98.6(342)	98.8(342)
局所性有害事象	91.9(319)	91.3(316)
全身性有害事象	93.9(326)	94.5(327)
全ての副反応	97.4(338)	96.2(333)
局所性副反応	91.9(319)	91.3(316)
全身性副反応	76.1(264)	76.3(264)
死亡	—(0)	—(0)
重篤な有害事象	6.9(24)	6.6(23)
重篤な副反応	0.3(1)	0.3(1)
中止に至った有害事象	—(0)	—(0)

% (例数)

特定有害事象(表7:7.2.1.1参照)のうち、重度の事象は認められず(注射部位紅斑、注射部位硬結及び注射部位腫脹は重症度分類されていない)、大部分が5日以内(注射部位硬結は10日以内)に回復した。その他の有害事象(表8:7.2.1.1参照)は、本剤群とPCV13群のいずれでも発熱の発現割合が高かった(本剤群65.4%、PCV13群72.8%)。接種回毎の最高体温(腋窩体温)が38.0℃以上の被験者の割合は本剤群で1回目8.7%(30/347例)、2回目15.7%(54/344例)、3回目15.7%(54/343例)、4回目19.4%(66/340例)とPCV13群で1回目8.1%(28/346例)、2回目20.8%(72/346例)、3回目13.9%(48/346例)、4回目18.7%(64/342例)であり、両接種群で同程度であった。重篤な副反応は本剤群1例(痙攣発作)及びPCV13群1例(発熱)で認められたが、転帰はいずれも回復であった。また、重度のアレルギー反応は認められなかった。

また、日本人健康小児を対象として本剤皮下接種と筋肉内接種の両方について評価した国内第Ⅰ相試験(028試験)において、局所性特定有害事象の発現割合は、本剤皮下注群(100%)で本剤筋注群(88.9%)よりも高く、全身性の特定有害事象の発現割合は本剤皮下注群(88.6%)と本剤筋注群(77.8%)とで同程度であり、認められた事象のほとんどが軽度又は中等度の事象であった。また、非日本人の健康小児に筋肉内接種した際の安全性(7.R.2.1「①健康小児における安全性について」参照)と033試験の安全性を比較した場合においても、局所性特定有害事象の発現割合は皮下接種で検討を行った033試験で高い傾向が認められたが、全身性の有害事象の発現割合は概ね同様であった。

## ③ ハイリスク小児における安全性について

ハイリスク小児(早産児(海外第Ⅲ相試験の併合解析<sup>18)</sup>の部分集団解析)、同種HSCT後の小児(022試験)、小児鎌状赤血球症患者(023試験)、小児HIV感染患者(030試験)における安全性の概要は表34のとおりであった。

表 34 ハイリスク小児対象の臨床試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	早産児 (海外第Ⅲ相試験併合) a)		同種 HSCT 後の小児 (022 試験)		鎌状赤血球症患者 (023 試験)		HIV 感染患者 (030 試験)	
	本剤群 (142 例)	PCV13 群 (144 例)	本剤群 (8 例)	PCV13 群 (6 例)	本剤群 (69 例)	PCV13 群 (34 例)	本剤群 (203 例)	PCV13 群 (204 例)
有害事象	95.1 (135)	95.1 (137)	100 (8)	100 (6)	81.2 (56)	79.4 (27)	78.8 (160)	69.6 (142)
局所性有害事象	76.1 (108)	70.1 (101)	75.0 (6)	100 (6)	69.6 (48)	76.5 (26)	71.4 (145)	59.8 (122)
全身性有害事象	93.7 (133)	93.8 (135)	75.0 (6)	50.0 (3)	60.9 (42)	55.9 (19)	52.7 (107)	44.1 (90)
副反応	90.8 (129)	89.6 (129)	75.0 (6)	100 (6)	73.9 (51)	76.5 (26)	78.3 (159)	67.2 (137)
局所性副反応	76.1 (108)	69.4 (100)	75.0 (6)	100 (6)	69.6 (48)	76.5 (26)	71.4 (145)	59.8 (122)
全身性副反応	79.6 (113)	80.6 (116)	25.0 (2)	33.3 (2)	40.6 (28)	20.6 (7)	47.8 (97)	37.7 (77)
死亡	— (0)	— (0)	12.5 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
重篤な有害事象	14.8 (21)	10.4 (15)	25.0 (2)	16.7 (1)	18.8 (13)	23.5 (8)	0.5 (1)	0.5 (1)
重篤な副反応	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)

% (例数)

a) 029 試験 (7.2.1.2 参照)、027 試験 (CTD 5.3.5.1.7) 及び 031 試験 (CTD 5.3.5.1.11) 併合解析データを用いた部分集団解析

いずれの小児集団でも、有害事象及び副反応の発現割合は本剤群と PCV13 群とで概ね同様であり、大部分の事象は軽度又は中等度であった。

死亡は 022 試験の本剤群 1 例（再発急性リンパ性白血病）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は全て治験薬との因果関係は否定された。重度のアレルギー反応は認められなかった。

#### ④ 海外製造販売後の安全性情報について

申請者の安全性データベース（2023 年 1 月 15 日時点）において、最も多く報告された有害事象（MedDRA 基本語）は、ワクチン接種部位疼痛（7 件）、誤った製品の適用（5 件）、医薬品副作用（4 件）、ワクチン接種部位紅斑（4 件）、紅斑（3 件）、疼痛（3 件）及び予防接種の効果不良（3 件）であった。また、重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）に関連する事象として蕁麻疹 1 件（重篤）又は免疫介在性の過敏症に関連する事象として蕁麻疹 1 件、アレルギー反応、薬剤過敏症各 1 件（いずれも非重篤）の報告があったが、本剤との因果関係を合理的に裏付ける情報は不十分であった。また、痙攣（熱性痙攣を含む）に関連する事象として、小児でのてんかん重積状態及び痙攣各 1 件（いずれも重篤）の報告があった。てんかん重積状態の症例は基礎疾患として遺伝子疾患があり、痙攣の症例については本剤との因果関係は不明と報告されている。

本剤は成人に対する適応で 2021 年 7 月 16 日に米国で承認されて以降 2023 年 1 月 15 日までの入手可能なデータに基づくと、全世界で累積約 [ ] 回分が出荷された。本剤の小児に対する適応が世界で初めて承認された日が 2022 年 6 月 17 日であることから、小児への曝露は非常に限定的であると予想されるものの、2023 年 1 月 15 日時点で得られている製造販売後の安全性情報からは、重大な安全性の懸念は確認されなかった。

以上より、健康小児及びハイリスク小児を対象とした臨床試験における本剤の安全性プロファイルは PCV13 の安全性プロファイルと類似しており、皮下接種及び筋肉内接種のいずれでも特段の懸念は認められず、全ての臨床試験で良好な忍容性が確認された。また、海外製造販売後の安全性情報からも特段の懸念は確認されておらず、本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤の臨床試験において、小児のワクチン接種後に一般的に認められる注射部位の反応（疼痛、紅斑、腫脹、硬結等）や発熱、易刺激性、傾眠、食欲減退、疲労、頭痛、筋肉痛等が本剤接種後に一定の割合で認められたものの、その発現割合はPCV13と同程度であり、多くは軽度又は中等度で、数日で回復していることを確認した。また、現時点で得られている海外製造販売後の安全性情報においても、本剤のベネフィットリスクに影響を及ぼす重大な懸念は認められていない。以上より、健康小児及びハイリスク小児における本剤の皮下接種及び筋肉内接種のいずれでも安全性は許容可能と考える。ただし、小児に対する他のワクチン接種で報告されている痙攣、血小板減少性紫斑病及び早産児における無呼吸については7.R.2.2及び7.R.2.3で検討する。

#### 7.R.2.2 痙攣（熱性痙攣を含む）について

申請者は、本剤接種後の痙攣（熱性痙攣を含む）の発現状況について、以下のように説明している。

本剤の小児適応の開発に際して実施した臨床試験12試験のデータを用いて、痙攣関連事象（MedDRA SMQの「痙攣（狭義）」に該当する有害事象と定義。ただし、生物学的に本剤との関連があると考えにくい「點頭てんかん」は除外）を検索した。その結果、痙攣関連事象は本剤接種後に0.3%（19/6,014例：熱性痙攣14例、痙攣発作5例）、PCV13接種後に0.3%（12/3,938例：熱性痙攣6例、痙攣発作5例、てんかん4例（重複含む））認められ、発現割合は同程度であった。痙攣関連事象のうち、熱性痙攣は本剤接種後に0.2%（14/6,014例）、PCV13接種後に0.2%（6/3,938例）認められ、このうち重篤な有害事象は本剤接種後の12例、PCV13接種後の6例であった。また、非熱性痙攣は本剤接種後に0.1%（5/6,014例）、PCV13接種後に0.2%（7/3,938例）認められ、重篤な有害事象は本剤接種後の痙攣発作4例、PCV13接種後の痙攣発作4例及びてんかん4例（重複含む）であった。本剤接種後に認めた熱性痙攣及び非熱性痙攣のほとんどは本剤接種との時間的な関連性は認められず、接種後比較的早期に発現した熱性痙攣4例及び痙攣発作2例のうち、熱性痙攣2例及び痙攣発作1例は本剤との因果関係が否定されなかったが、これらの症例は同時接種した他のワクチンや合併症による交絡の可能性があった。

臨床試験における本剤接種後の熱性痙攣及び非熱性痙攣の発現割合（0.2%及び0.1%）は、いずれも同年齢の小児における背景発現率（熱性痙攣1～3%（Pediatrics 2011; 127: 389-94、Drugs Context 2018; 7: 212536、Epilepsia 1994; 35 Suppl 2: S1-6）、非熱性痙攣1～10%（Pediatrics 2012; 129: 256-64））と比較して低く、臨床試験で認められた痙攣関連事象の各症例の評価を踏まえても、本剤と痙攣の因果関係を合理的に裏付ける根拠は不十分と考える。

本剤の製造販売後の安全性データベース（2023年1月15日時点）において、痙攣関連事象として、小児で2件（てんかん重積状態及び痙攣各1件）報告されたが、いずれの事象も本剤と因果関係があるという合理的可能性を裏付ける根拠は不十分であった（7.R.2.1参照）。

以上の臨床試験及び製造販売後の安全性情報に基づくと、本剤と痙攣関連事象との因果関係は明らかではないものの、類薬であるPCV13の添付文書では重大な副反応として痙攣について注意喚起されており、本剤の臨床試験で本剤接種後とPCV13接種後に痙攣関連事象が同程度の割合で認められていることを踏まえ、本剤の添付文書等において痙攣について注意喚起を行う。また、本剤の医薬品リスク管理計画において重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後に引き続き情報収集・評価を行う。

機構は以下のように考える。

本剤の臨床試験において、本剤接種後とPCV13接種後に同程度の割合で痙攣関連事象が認められており、本剤との因果関係が否定されていない事象も報告されていること、加えて本剤接種後に38℃以上

の発熱が一定の割合で認められていることを踏まえると（7.R.2.1 参照）、痙攣の既往のある小児を含めて、本剤接種後の痙攣（熱性痙攣を含む）の発現には注意が必要と考える。したがって、本剤の添付文書等において痙攣関連事象について注意喚起することは適切であり、製造販売後に引き続き情報収集・評価を行うことは重要と考える。

### 7.R.2.3 その他の事象（血小板減少性紫斑病、早産児における無呼吸）について

申請者は、PCV13 の添付文書の重大な副反応として注意喚起されている血小板減少性紫斑病及び他の既承認ワクチンの筋肉内接種後に報告されている早産児における無呼吸（JAMA Pediatr 2015; 169: 740-5）について、以下のように説明している。

#### ① 血小板減少性紫斑病

本剤の小児適応の開発に際して実施した臨床試験 12 試験のデータを用いて、血小板減少性紫斑病関連事象（MedDRA 基本語「免疫性血小板減少症」、「紫斑」、「血小板減少症」、「血小板減少性紫斑病」又は「血小板数減少」に該当し、かつ重篤な有害事象と定義）を検索した。その結果、紫斑 1 例が検索されたが、血小板数は正常であり、臨床像は血小板減少性紫斑病とは一致しなかった。また、現在実施中の本剤又は他の小児用ワクチンを接種する臨床試験（032 試験、資料未提出）において、小児被験者 3 例に血小板減少性紫斑病が報告されているが、盲検下で継続中であり、割付群不明であった。また、本剤の製造販売後の安全性データベース（2023 年 1 月 15 日時点）で血小板減少性紫斑病関連事象の報告はない。これまでのデータを総合的に判断すると、現時点で本剤と血小板減少性紫斑病との因果関係を合理的に裏付ける根拠は不十分であり、添付文書において本剤の副反応として注意喚起する必要はないと考える。

#### ② 早産児における無呼吸

本剤の小児適応の開発に際して実施した臨床試験において、在胎 37 週未満の早産児 222 例に本剤が接種されたが、本剤接種後の無呼吸関連事象（MedDRA 基本語「無呼吸」、「無呼吸発作」、「息こらえ」又は「睡眠時無呼吸症候群」に該当し、かつ接種後 48～72 時間以内に発現した有害事象と定義）の報告はなかった。また、本剤の製造販売後の安全性データベース（2023 年 1 月 15 日時点）で早産児における無呼吸関連事象の報告はない。早産児における無呼吸については、ワクチン接種との関連性を支持する報告（Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 600-6、Pediatrics 2008; 121: 463-9、J Pediatr 2004; 145: 58-66、JAMA Pediatr 2015; 169: 740-5）と関連性を否定する報告（Pediatrics 2016; 137: e20154225、Pediatrics 2011; 128: e290-8、Pediatrics 2008; 121: e1085-90）の両方があり、本剤接種後にも無呼吸が発現する可能性は否定できない。したがって、本剤の医薬品リスク管理計画において重要な潜在的风险に設定し、製造販売後には本剤接種後の無呼吸について情報収集を行い、関連事象が報告された場合には本剤との因果関係を評価する予定である。

機構は、以下のように考える。

血小板減少性紫斑病に関する申請者の説明を了承した。

早産児における無呼吸について、ワクチン接種との関連性は現時点で明らかでないものの、本剤の製造販売後には無呼吸関連事象に関して情報収集・評価を行うとの申請者の方針は適切と考える。なお、製造販売後の検討事項の詳細については、7.R.6 に記載する。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦において、PCV7 及び PCV13 が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 は減少した。一方で、小児の IPD 罹患率は 2013 年以降減少しておらず、PCV13 に含まれない血清型による IPD が大部分を占めている ([https://ipd-information.com/?page\\_id=29](https://ipd-information.com/?page_id=29) (最終確認日 2023 年 4 月 3 日))。海外では、近年、5 歳未満の小児における IPD の原因となる主要な血清型として血清型 22F 及び 33F が報告されており (Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 512.e1-512.e10 等)、これら 2 つの血清型は、PCV13 に含まれない他の血清型と比較して侵襲性が高く、重篤な臨床転帰と関連することや (Vaccine 2010; 29: 283-8、Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 301-5)、複数のクラスの抗菌薬に対する耐性も報告されている (Vaccine 2016; 34: 2527-30、J Antimicrob Chemother 2018; 73: vii12-9、Vaccine 2013; 31: 4881-7 等)。さらに血清型 3 は PCV13 使用下においても、依然として 5 歳未満の小児における IPD の主要な原因の一つである (Vaccine. 2016; 34:6126-32、Heliyon. 2016; 2: e00198、Front Microbiol. 2016; 7: 1616)。

本邦では、乳幼児に対する定期接種として PCV13 が導入されているが、その他の年齢層でも特定の基礎疾患を有する小児や特定の状態の小児では、肺炎球菌による疾患や IPD の罹患リスク及び致死率が高いことから、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている (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)。本邦の小児の IPD サーベイランスによると、2014～2021 年における 15 歳未満の小児 IPD 患者 903 例において、16.1%が基礎疾患を有しており、主な基礎疾患は、心疾患、神経疾患・てんかん、腎疾患、血液疾患・小児がん等であった ([https://ipd-information.com/?page\\_id=46](https://ipd-information.com/?page_id=46) (最終確認日 2023 年 4 月 3 日))。

本剤は、臨床試験の結果から、健康小児及びハイリスク小児に対して、13 共通血清型に起因する肺炎球菌感染症に対しては PCV13 と同様の予防効果を維持すると共に、血清型 3 に対する免疫応答を改善し、また、小児における IPD で重要とされる血清型 22F 及び 33F に起因する肺炎球菌感染症に対する予防効果を示すことが示唆され (7.R.1 参照)、安全性についても特段の懸念は認められなかった (7.R.2 参照)。したがって、本剤は健康小児及びハイリスク小児におけるアンメットメディカルニーズを満たすことが期待され、PCV13 に置き換わり得る新たな肺炎球菌結合型ワクチンの選択肢の 1 つになることが期待される。

機構は、以下のように判断した。

本剤は、PCV13 と共通する 13 の血清型に加え、小児の IPD において重要とされる血清型 22F 及び 33F の PnPs を含む肺炎球菌結合型ワクチンであり、健康小児及びハイリスク小児を対象とする臨床試験の結果から、13 共通血清型による肺炎球菌感染症に対しては、PCV13 と同程度の予防効果が期待でき、血清型 22F 及び 33F による肺炎球菌感染症に対する予防にも寄与する可能性が示唆された (7.R.1 参照)。また、安全性についても重大な懸念は認められておらず、忍容可能と考えられる (7.R.2 参照)。これらを踏まえると、本剤は健康小児及びハイリスク小児における肺炎球菌感染症に対する予防ワクチンの選択肢の一つになり得ると考える。



#### 7.R.4 効能・効果について

本申請における効能・効果は以下のとおりである。

○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者における肺炎球菌（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

○小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

（下線部変更）

機構は、以下のように判断する。

本剤の有効性及び安全性に係る検討（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、類薬の効能・効果等を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおりを設定することは可能と考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

##### 7.R.5.1 用法・用量及び健康小児の標準的な接種スケジュールについて

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤の用量については、成人及び小児で共通して海外第 I/II 相試験（005 試験）において検討した結果、1 回 0.5 mL を選択し（バクニューバンス水性懸濁注シリンジ 審査報告書 令和 4 年 8 月 3 日付け）、以降の主要な臨床試験ではこの接種用量を設定し、検討を行った。

##### ① 健康小児（小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）に係る用法・用量について

2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第 III 相試験（033 試験）では、本邦の定期接種スケジュールに従い、初回免疫として 3 回（1 回目は 2～6 カ月齢時、2 回目及び 3 回目は前回接種から 27 日間以上経過後）及び追加免疫として 1 回（12～15 カ月齢時）本剤を皮下接種することと設定して試験を実施した結果、免疫応答及び安全性が確認された。また、海外第 III 相試験（029 試験等）では本剤を 4 回（約 2 カ月齢時、4 カ月齢時、6 カ月齢時及び 12～15 カ月齢時）筋肉内接種と設定して試験を実施した結果、免疫応答及び安全性が確認された（7.R.1.1 参照）。

##### ② ハイリスク小児（肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防）に係る用法・用量について

ハイリスク小児として鎌状赤血球症患者及び HIV 感染患者を対象とする海外第 III 相試験（023 試験及び 030 試験）では、本剤 1 回筋肉内接種と設定し、免疫応答及び安全性が確認された（7.R.1.2 及び 7.R.2.1 参照）。日本人のハイリスク小児を対象とした臨床試験は実施していないが、7.R.1.2 で説明したとおり、接種経路や人種の違いは本剤の免疫原性に大きな影響を与えず、安全性についても現時点のデータからは特段の懸念は認められないと考えられ、海外臨床試験成績に基づき本剤の用法・用量を設定することは可能と考える。

##### ③ 接種経路について

本邦において小児に対する予防接種は一般的に皮下接種により行われているが、日本小児科学会から海外と同様に筋肉内接種も可能となるよう要望されている（社団法人日本小児科学会「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」平成 23 年 6 月 16 日）。これを踏まえ、本邦での本剤の開発においては、健康乳児に本剤を 4 回、皮下又は筋肉内接種する国内第 I 相試験（028 試験、7.1.1 参照）を実施し、いずれの接種経路でも、13 共通血清型に対する免疫原性は PCV13 群と同程

度であり、2非共通血清型に対する免疫原性はPCV13群よりも高いことが確認された。また、安全性は、全身性の有害事象の発現割合は両接種経路間で同程度であり、注射部位の有害事象の発現割合は本剤筋肉注群よりも本剤皮下注群で高かったが、軽度又は中等度かつ短期間で回復しており、臨床的な懸念とはならないと考えられた(7.R.2.1参照)。また、国内第Ⅲ相試験(033試験)では本剤皮下接種により試験を実施し、本剤接種後の免疫応答は13共通血清型に対してはPCV13と同程度であり、2非共通血清型に対してはPCV13よりも高いことが確認された。この033試験の免疫原性の結果は、本剤筋肉内接種で検討された海外第Ⅲ相試験(029試験等)の結果と同様であり(7.R.1.1参照)、安全性プロファイルについても、国内外の臨床試験で一貫した傾向を示していた(7.R.2.1参照)。これらのことから健康小児に対する接種経路として、皮下接種と筋肉内接種の両方を設定することは可能と判断した。

以上の検討から、健康小児に対する用法・用量は、初回免疫として27日間以上の間隔で3回、追加免疫は3回目接種から60日間以上の間隔で1回、本剤1回0.5 mLを皮下又は筋肉内接種とし、標準的な接種スケジュールとして、現行の定期接種スケジュールと同様に、標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始し、3回目接種については12カ月齢未満までに完了すること、追加免疫は12~15カ月齢の間に行うことと設定した。また、ハイリスク小児に対する用法・用量は、1回0.5 mLを筋肉内接種と設定した。

機構は、以下のように判断する。

健康小児に対する用法・用量について、健康乳児を対象とした臨床試験に基づく有効性(7.R.1.1参照)及び安全性(7.R.2.1参照)に係る検討や申請者の説明等を踏まえると、本剤の用法・用量を申請内容のとおり設定することは可能であり、標準的な接種スケジュールの設定についても許容可能と考える。

また、ハイリスク小児に対する用法・用量について、ハイリスク小児を対象とした臨床試験に基づく有効性(7.R.1.2参照)及び安全性(7.R.2.1参照)に係る検討並びに申請者の説明を踏まえると、接種回数及び接種用量については申請のとおり設定可能であるものの、以下の理由から接種経路は筋肉内接種に加え、皮下接種も設定できると考える。

- 健康小児では、臨床試験の免疫原性結果から、本剤の皮下接種時と筋肉内接種時のいずれの接種経路でも有効性が期待できると考えられ(7.R.1.1参照)、ハイリスク小児についても接種経路及び人種の違いは本剤の免疫原性に大きな影響を与えないとの申請者の説明も踏まえると(7.R.1.2参照)、いずれの接種経路でも有効性が期待できると考えられること
- 本剤の安全性プロファイルは健康小児とハイリスク小児とで同様であり、また、皮下接種時と筋肉内接種時のいずれの接種経路でも安全性に関する重大な懸念は認められていないこと(7.R.2.1参照)
- 出血性疾患の患者等では出血リスクの観点から筋肉内接種よりも皮下接種が選択される場合があること(Plotkin's Vaccines 7<sup>th</sup> edition. Elsevier Health Sciences; 2017 p99、Australian Government Department of Health and Aged Care; Vaccination for people with bleeding disorders. (<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-with-bleeding-disorders> (最終確認日 2023年4月3日)))

したがって、ハイリスク小児に対する用法・用量は「1回0.5 mLを皮下又は筋肉内に注射する」と設定可能と考える。

なお、小児に対する接種経路として、PCV13では皮下接種のみ設定されているが、本剤は皮下接種と筋肉内接種の両方が可能となることから、医療現場において適正使用を促すよう、情報提供することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.5.2 健康小児の接種対象年齢について

申請者は健康小児の本剤の接種対象年齢を2カ月齢以上18歳未満とすることを提案しているが、本邦での肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種は2カ月齢以上5歳未満が対象とされており、また、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会は「定期接種対象外の年齢小児（15歳未満）へのワクチン接種」2020年12月改訂において、5歳の全ての小児でPCV13未接種者についてはPCV13の接種を推奨している。機構は、本邦で肺炎球菌結合型ワクチンの接種が推奨されている年齢を超えた健康小児に対して本剤を接種する意義について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明している。

本邦の小児のIPDサーベイランスにおいて、2014～2021年度に報告された6歳以上15歳未満の小児IPD患者（89例）のうち、約57%は基礎疾患を有していないとされており（[https://ipd-information.com/?page\\_id=46](https://ipd-information.com/?page_id=46)（最終確認日2023年4月3日））、6歳以上の健康小児においても、IPDのリスクは一定程度あると予測される。

海外第Ⅲ相試験（024試験、7.2.1.3参照）の2～17歳の被験者について、6歳未満と6歳以上に区分して部分集団解析を行った結果は表35及び表36のとおりであり、接種前後の血清型特異的IgGの抗体保有率及びGMCは両年齢層で概ね同程度であり、全ての血清型に対して2～17歳の解析結果（GMCは表16：7.2.1.3参照、抗体保有率は7.R.1.1参照）と一貫した免疫応答が確認された。

表35 6歳未満と6歳以上集団における接種前及び接種後30日目の血清型特異的IgG抗体保有率（024試験、免疫解析対象集団）

血清型	2歳以上6歳未満				6歳以上17歳以下			
	本剤群（114例）		PCV13群（112例）		本剤群（63例）		PCV13群（63例）	
	抗体保有率（%） 接種前	抗体保有率（%） 接種後	抗体保有率（%） 接種前	抗体保有率（%） 接種後	抗体保有率（%） 接種前	抗体保有率（%） 接種後	抗体保有率（%） 接種前	抗体保有率（%） 接種後
13 共通血清型								
1	15.9 (17/107)	99.0 (102/103)	14.8 (16/108)	100 (105/105)	18.0 (11/61)	100 (59/59)	25.8 (16/62)	100 (57/57)
3	22.4 (24/107)	98.1 (101/103)	17.6 (19/108)	93.3 (98/105)	26.2 (16/61)	91.5 (54/59)	32.3 (20/62)	77.2 (44/57)
4	21.5 (23/107)	99.0 (102/103)	22.2 (24/108)	100 (105/105)	9.8 (6/61)	98.3 (58/59)	11.3 (7/62)	100 (57/57)
5	93.5 (100/107)	100 (103/103)	90.7 (98/108)	99.0 (104/105)	86.9 (53/61)	98.3 (58/59)	90.3 (56/62)	100 (57/57)
6A	41.1 (44/107)	97.1 (100/103)	37.0 (40/108)	97.1 (102/105)	57.4 (35/61)	100 (59/59)	62.9 (39/62)	100 (57/57)
6B	43.9 (47/107)	97.1 (100/103)	46.7 (50/107)	95.2 (99/104)	60.7 (37/61)	100 (59/59)	66.1 (41/62)	100 (57/57)
7F	29.0 (31/107)	100 (103/103)	29.6 (32/108)	100 (105/105)	26.2 (16/61)	98.3 (58/59)	38.7 (24/62)	100 (57/57)
9V	29.2 (31/106)	100 (103/103)	34.3 (37/108)	98.1 (103/105)	23.0 (14/61)	100 (59/59)	32.3 (20/62)	100 (57/57)
14	58.9 (63/107)	100 (103/103)	54.6 (59/108)	98.1 (103/105)	60.7 (37/61)	98.3 (58/59)	61.3 (38/62)	98.2 (56/57)
18C	42.1 (45/107)	100 (103/103)	30.6 (33/108)	100 (105/105)	49.2 (30/61)	100 (59/59)	40.3 (25/62)	100 (57/57)
19A	75.7 (81/107)	100 (103/103)	72.2 (78/108)	100 (105/105)	85.2 (52/61)	100 (59/59)	91.9 (57/62)	100 (57/57)
19F	59.8 (64/107)	99.0 (102/103)	55.6 (60/108)	100 (105/105)	59.0 (36/61)	100 (59/59)	67.7 (42/62)	100 (57/57)
23F	34.6 (37/107)	99.0 (102/103)	38.9 (42/108)	94.3 (99/105)	54.1 (33/61)	100 (59/59)	59.7 (37/62)	98.2 (56/57)
2 非共通血清型								
22F	13.1 (14/107)	100 (103/103)	22.2 (24/108)	26.2 (27/103)	49.2 (30/61)	100 (59/59)	50.0 (31/62)	58.9 (33/56)
33F	27.1 (29/107)	99.0 (102/103)	23.1 (25/108)	32.7 (34/104)	36.1 (22/61)	100 (59/59)	37.1 (23/62)	46.4 (26/56)

n1：抗体価の結果が得られた例数、n2：抗体保有例数

表 36 6歳未満と6歳以上集団における接種前及び接種後30日目の血清型特異的IgG GMC (024試験、免疫解析対象集団)

2歳以上6歳未満										
血清型	本剤群 (114例)					PCV13群 (112例)				
	接種前		接種後		接種前		接種後		n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )
	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )		
13共通血清型										
1	107	0.18 [0.16, 0.22]	103	3.04 [2.55, 3.62]	108	0.15 [0.13, 0.18]	105	4.06 [3.45, 4.77]		
3	107	0.11 [0.08, 0.16]	103	1.63 [1.36, 1.96]	108	0.08 [0.06, 0.12]	105	1.13 [0.94, 1.36]		
4	107	0.17 [0.13, 0.21]	103	2.77 [2.27, 3.37]	108	0.16 [0.12, 0.20]	105	5.54 [4.66, 6.58]		
5	107	0.89 [0.78, 1.01]	103	3.22 [2.64, 3.92]	108	0.81 [0.72, 0.92]	105	3.74 [2.95, 4.75]		
6A	107	0.28 [0.20, 0.40]	103	6.43 [4.71, 8.76]	108	0.21 [0.16, 0.28]	105	7.11 [5.21, 9.70]		
6B	107	0.41 [0.29, 0.58]	103	9.16 [6.59, 12.73]	107	0.36 [0.26, 0.49]	104	7.34 [5.15, 10.45]		
7F	107	0.21 [0.16, 0.26]	103	4.24 [3.56, 5.05]	108	0.19 [0.15, 0.24]	105	4.67 [3.84, 5.67]		
9V	106	0.23 [0.18, 0.30]	103	3.47 [2.86, 4.21]	108	0.23 [0.17, 0.29]	105	4.04 [3.25, 5.02]		
14	107	0.70 [0.51, 0.95]	103	6.42 [4.70, 8.77]	108	0.44 [0.33, 0.59]	105	6.03 [4.50, 8.08]		
18C	107	0.28 [0.21, 0.38]	103	6.51 [5.35, 7.93]	108	0.20 [0.15, 0.27]	105	4.19 [3.42, 5.13]		
19A	107	0.98 [0.75, 1.30]	103	11.67 [9.11, 14.95]	108	0.84 [0.63, 1.11]	105	13.83 [10.74, 17.81]		
19F	107	0.65 [0.47, 0.89]	103	9.26 [7.37, 11.65]	108	0.46 [0.33, 0.64]	105	10.81 [8.44, 13.84]		
23F	107	0.23 [0.17, 0.31]	103	3.95 [3.13, 5.00]	108	0.26 [0.19, 0.35]	105	3.94 [3.01, 5.17]		
2非共通血清型										
22F	107	0.14 [0.11, 0.18]	103	14.38 [11.91, 17.35]	108	0.17 [0.13, 0.22]	103	0.22 [0.17, 0.28]		
33F	107	0.21 [0.17, 0.27]	103	6.16 [5.00, 7.59]	108	0.18 [0.14, 0.23]	104	0.23 [0.18, 0.29]		
6歳以上17歳以下										
血清型	本剤群 (63例)					PCV13群 (63例)				
	接種前		接種後		接種前		接種後		n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )
	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	n	GMC [両側95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )		
13共通血清型										
1	61	0.16 [0.12, 0.22]	59	2.93 [2.27, 3.77]	62	0.18 [0.13, 0.23]	57	3.86 [2.98, 5.01]		
3	61	0.10 [0.07, 0.15]	59	1.02 [0.83, 1.26]	62	0.15 [0.10, 0.22]	57	0.87 [0.65, 1.16]		
4	61	0.12 [0.09, 0.16]	59	2.17 [1.69, 2.78]	62	0.12 [0.10, 0.16]	57	4.68 [3.59, 6.11]		
5	61	0.68 [0.58, 0.79]	59	3.83 [2.77, 5.29]	62	0.86 [0.71, 1.03]	57	5.33 [3.65, 7.78]		
6A	61	0.46 [0.31, 0.69]	59	16.33 [11.40, 23.40]	62	0.50 [0.34, 0.74]	57	13.07 [9.37, 18.23]		
6B	61	0.65 [0.43, 0.96]	59	26.86 [19.20, 37.57]	62	0.72 [0.51, 1.03]	57	20.23 [14.02, 29.20]		
7F	61	0.17 [0.14, 0.22]	59	3.69 [2.75, 4.95]	62	0.22 [0.17, 0.30]	57	4.55 [3.33, 6.22]		
9V	61	0.18 [0.13, 0.24]	59	3.85 [2.85, 5.19]	62	0.20 [0.15, 0.27]	57	5.00 [3.66, 6.84]		
14	61	0.58 [0.39, 0.87]	59	17.30 [11.40, 26.27]	62	0.63 [0.43, 0.92]	57	13.68 [8.64, 21.64]		
18C	61	0.30 [0.22, 0.41]	59	8.46 [6.07, 11.79]	62	0.32 [0.22, 0.44]	57	5.02 [3.64, 6.92]		
19A	61	1.07 [0.76, 1.52]	59	9.91 [7.45, 13.18]	62	1.50 [1.11, 2.02]	57	17.09 [12.40, 23.55]		
19F	61	0.46 [0.32, 0.67]	59	8.43 [6.15, 11.55]	62	0.76 [0.52, 1.11]	57	15.54 [11.13, 21.69]		
23F	61	0.47 [0.32, 0.71]	59	9.10 [6.73, 12.30]	62	0.45 [0.31, 0.65]	57	8.28 [5.88, 11.67]		
2非共通血清型										
22F	61	0.48 [0.31, 0.76]	59	16.13 [11.78, 22.09]	62	0.43 [0.27, 0.68]	56	0.56 [0.36, 0.86]		
33F	61	0.25 [0.18, 0.36]	59	3.27 [2.49, 4.30]	62	0.26 [0.20, 0.35]	56	0.36 [0.26, 0.49]		

n: 抗体価の結果が得られた例数

また、安全性について、全年齢層を通じて特段の懸念は認められなかった。

024試験の結果から、高年齢層を含む全ての年齢層の健康小児で一貫した免疫応答が確認され、安全性についても特段の懸念は認められていないことから、本剤の接種対象として6~17歳の健康小児も含めることは適切と考える。

機構は、本剤の接種対象年齢について以下のように考える。

肺炎球菌感染症については、免疫が十分に確立していない低年齢の小児等においてリスクが高いとされ、肺炎球菌結合型ワクチンの接種が推奨されている。現在の接種推奨の対象外である6歳以上の健康小児については、IPDの報告は少なく、全ての小児に対して接種が必要な状況ではないと考えるものの、基礎疾患を有さない6歳以上の小児においてもIPDが報告されていること、024試験の被験者において治験薬接種前の抗体保有率が低い血清型が確認されたこと(表35)を踏まえると、本剤接種により利益

を享受できる者もいると考える。したがって、024 試験の結果に基づき、幅広い年齢層の健康小児に本剤を接種できる状況にすることは一定の意義はあると判断した。ただし、肺炎球菌感染症のリスクが高くない年齢層の健康小児に対する本剤接種の要否については医師と被接種者、その保護者等が、本剤接種により期待される有用性と副反応等のリスクのバランスについて検討の上、判断する必要があると考える。そのため、当該検討のために必要な情報については医療現場に提供することが適切である。

なお、024 試験の検討結果に基づき、標準的な接種開始月齢（2 カ月齢以上 7 カ月齢未満）を超えた健康小児に対する接種方法として、7 カ月齢以上 12 カ月齢未満に対しては 3 回、12 カ月齢以上 24 カ月齢未満に対しては 2 回、24 カ月齢以上 18 歳未満に対しては 1 回、本剤を皮下又は筋肉内接種する旨、添付文書で情報提供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.5.3 健康小児のうち、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある者への接種について

申請者は、本剤よりも価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある健康小児への接種について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（027 試験、CTD 5.3.5.1.7）において、約 2 カ月齢の健康小児に対して肺炎球菌結合型ワクチンの計 4 回の接種のうち、PCV13 を 1～3 回接種し、残りの接種を本剤に切り換えて接種した場合と、4 回とも PCV13 を接種した場合の免疫原性を比較した（第 1 群：4 回とも PCV13、第 2 群：1～3 回目は PCV13、4 回目は本剤、第 3 群：1～2 回目は PCV13、3～4 回目は本剤、第 4 群：1 回目は PCV13、2～4 回目は本剤）。結果は表 37 のとおりであり、4 回目接種後 30 日目における 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC は、PCV13 から本剤に切り換えて接種した場合（第 2 群～第 4 群）のいずれの接種群においても、4 回とも PCV13 を接種した場合（第 1 群）と比較して、同程度であった。この結果から、PCV13 で接種を開始した小児において途中で本剤に切り換えて、肺炎球菌結合型ワクチンの必要回数の接種を完了することができるかと考える。

表 37 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC（027 試験、免疫解析対象集団（PP 集団））

血清型	第 1 群 (148 例)			第 2 群 (151 例)			第 3 群 (128 例)			第 4 群 (139 例)		
	n	GMC (µg/mL)		n	GMC (µg/mL)	第 1 群との比 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	GMC (µg/mL)	第 1 群との比 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	n	GMC (µg/mL)	第 1 群との比 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>
1	147	2.01		151	1.67	0.83 [0.70, 1.00]	128	1.87	0.93 [0.77, 1.12]	139	1.67	0.83 [0.69, 1.00]
3	148	0.70		151	0.74	1.06 [0.90, 1.25]	128	0.66	0.94 [0.80, 1.12]	139	0.71	1.01 [0.86, 1.19]
4	146	1.77		151	1.56	0.88 [0.72, 1.08]	128	1.48	0.84 [0.68, 1.03]	139	1.44	0.81 [0.66, 1.00]
5	147	4.16		151	3.84	0.92 [0.75, 1.14]	128	4.34	1.04 [0.84, 1.29]	138	3.30	0.79 [0.64, 0.98]
6A	146	6.26		151	6.98	1.12 [0.92, 1.36]	128	6.97	1.11 [0.91, 1.37]	139	5.04	0.80 [0.66, 0.98]
6B	146	6.18		151	7.61	1.23 [1.02, 1.49]	128	6.67	1.08 [0.88, 1.32]	139	6.65	1.08 [0.88, 1.31]
7F	146	5.11		151	5.70	1.11 [0.92, 1.35]	128	5.07	0.99 [0.81, 1.21]	139	3.99	0.78 [0.64, 0.95]
9V	147	3.18		151	2.99	0.94 [0.79, 1.13]	128	2.78	0.88 [0.73, 1.06]	139	2.67	0.84 [0.70, 1.01]
14	146	7.44		151	10.34	1.39 [1.13, 1.71]	128	10.66	1.43 [1.15, 1.78]	139	7.69	1.03 [0.83, 1.28]
18C	147	2.71		151	4.09	1.51 [1.25, 1.83]	128	3.90	1.44 [1.18, 1.76]	139	2.91	1.07 [0.88, 1.30]
19A	148	5.91		151	5.51	0.93 [0.77, 1.13]	128	5.19	0.88 [0.72, 1.07]	139	4.94	0.84 [0.69, 1.01]
19F	148	5.17		151	5.27	1.02 [0.86, 1.21]	128	5.42	1.05 [0.88, 1.26]	139	4.96	0.96 [0.81, 1.15]
23F	146	3.12		150	2.94	0.94 [0.76, 1.17]	127	2.47	0.79 [0.63, 0.99]	138	2.40	0.77 [0.61, 0.96]

a) 自然対数変換した IgG 抗体濃度を応答変数、ワクチン接種群及び組み入れ前の B 型肝炎ワクチン接種歴を共変量とした共分散分析モデルにより算出。

また、海外第Ⅲ相試験（024 試験、7.2.1.3 参照）の 2～17 歳の年齢層の被験者については、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がない者と接種歴がある者の両方を対象とし、接種歴がある者としては、PCV7、PCV10 若しくは PCV13 の接種歴があるが必要な回数の接種を完了していない者、又は PCV7 若しくは

PCV10の必要な回数の接種を完了している者を組入れ可能とした。用法・用量は、肺炎球菌ワクチンの接種状況を問わず、本剤又はPCV13を1回接種することとした。組み入れられた被験者352例中、接種歴ありの被験者は151例（本剤群75例、PCV13群76例、以下同順）であり、過去の接種ワクチン別の例数はPCV7接種者は9例（6例、3例）、PCV10接種者は121例（55例、66例）、PCV13接種者は23例（15例、8例）であった。なお、接種完了/未完了の別の情報は収集していないが、接種歴ありの被験者の多く（本剤群49/75例、PCV13群58/76例）がPCV10を4回接種していた。肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴の有無別の免疫原性解析の結果、接種歴がある被験者では接種歴がない被験者よりも本剤群及びPCV13群のいずれでも13共通血清型の多くでIgG GMCが高い傾向が認められたが、接種歴を問わず本剤1回接種により15血清型に対する免疫応答が確認された（表38）。

表38 肺炎球菌結合型ワクチン接種歴の有無別の接種後30日目の血清型特異的IgG GMC (024試験、免疫解析対象集団)

2歳以上6歳未満									
血清型	本剤群				PCV13群				
	接種歴なし (63例)		接種歴あり (51例)		接種歴なし (62例)		接種歴あり (50例)		
	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	
13共通血清型									
1	62	3.42 [2.75, 4.25]	41	2.54 [1.88, 3.43]	61	3.96 [3.27, 4.80]	44	4.20 [3.14, 5.61]	
3	62	1.76 [1.39, 2.21]	41	1.46 [1.08, 1.98]	61	1.20 [0.92, 1.56]	44	1.04 [0.80, 1.35]	
4	62	2.83 [2.14, 3.74]	41	2.68 [2.03, 3.54]	61	6.26 [4.95, 7.93]	44	4.66 [3.63, 6.00]	
5	62	1.86 [1.59, 2.19]	41	7.37 [5.53, 9.82]	61	2.13 [1.62, 2.80]	44	8.19 [6.07, 11.06]	
6A	62	3.74 [2.54, 5.52]	41	14.57 [9.65, 21.99]	61	3.99 [2.68, 5.94]	44	15.84 [10.60, 23.66]	
6B	62	4.50 [2.96, 6.84]	41	26.83 [19.15, 37.60]	60	2.93 [1.93, 4.44]	44	25.66 [17.47, 37.70]	
7F	62	4.29 [3.40, 5.42]	41	4.17 [3.17, 5.48]	61	4.82 [3.70, 6.28]	44	4.46 [3.31, 6.02]	
9V	62	2.40 [1.89, 3.03]	41	6.07 [4.72, 7.81]	61	2.81 [2.11, 3.73]	44	6.68 [5.02, 8.90]	
14	62	3.85 [2.53, 5.85]	41	13.91 [9.66, 20.04]	61	3.80 [2.49, 5.79]	44	11.43 [8.37, 15.59]	
18C	62	4.92 [3.84, 6.28]	41	9.97 [7.46, 13.32]	61	3.18 [2.46, 4.12]	44	6.12 [4.53, 8.27]	
19A	62	9.20 [6.63, 12.75]	41	16.73 [11.60, 24.12]	61	9.40 [6.87, 12.86]	44	23.64 [16.22, 34.46]	
19F	62	5.54 [4.26, 7.20]	41	20.15 [15.03, 27.01]	61	6.95 [5.08, 9.51]	44	19.94 [14.32, 27.78]	
23F	62	3.39 [2.40, 4.79]	41	4.99 [3.78, 6.58]	61	2.82 [1.96, 4.06]	44	6.26 [4.30, 9.14]	
2非共通血清型									
22F	62	14.79 [11.43, 19.14]	41	13.78 [10.42, 18.21]	61	0.21 [0.16, 0.29]	42	0.23 [0.16, 0.33]	
33F	62	7.00 [5.45, 9.00]	41	5.08 [3.52, 7.34]	61	0.24 [0.18, 0.31]	43	0.22 [0.15, 0.33]	
6歳以上17歳以下									
血清型	本剤群				PCV13群				
	接種歴なし (39例)		接種歴あり (24例)		接種歴なし (37例)		接種歴あり (26例)		
	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	n	GMC [両側95%CI]	
13共通血清型									
1	37	3.40 [2.45, 4.72]	22	2.28 [1.52, 3.42]	35	4.19 [2.89, 6.08]	22	3.39 [2.37, 4.85]	
3	37	0.84 [0.65, 1.07]	22	1.42 [0.99, 2.03]	35	0.76 [0.52, 1.12]	22	1.08 [0.69, 1.68]	
4	37	1.98 [1.44, 2.72]	22	2.54 [1.67, 3.86]	35	4.27 [2.92, 6.24]	22	5.43 [3.80, 7.75]	
5	37	2.76 [1.78, 4.27]	22	6.64 [4.46, 9.90]	35	4.45 [2.58, 7.68]	22	7.11 [4.37, 11.55]	
6A	37	14.18 [8.66, 23.22]	22	20.72 [12.25, 35.05]	35	9.18 [6.12, 13.77]	22	22.93 [13.59, 38.68]	
6B	37	20.64 [12.67, 33.62]	22	41.81 [29.79, 58.69]	35	12.35 [7.61, 20.02]	22	44.40 [29.58, 66.63]	
7F	37	3.04 [2.11, 4.37]	22	5.10 [3.08, 8.45]	35	3.78 [2.53, 5.65]	22	6.12 [3.68, 10.17]	
9V	37	2.10 [1.56, 2.84]	22	10.59 [7.57, 14.82]	35	3.23 [2.12, 4.92]	22	10.04 [7.48, 13.47]	
14	37	19.80 [11.25, 34.85]	22	13.79 [7.28, 26.14]	35	12.20 [6.12, 24.32]	22	16.41 [9.74, 27.65]	
18C	37	8.50 [5.41, 13.36]	22	8.39 [5.02, 14.02]	35	4.11 [2.67, 6.33]	22	6.89 [4.25, 11.19]	
19A	37	9.10 [6.16, 13.45]	22	11.43 [7.46, 17.53]	35	16.18 [10.34, 25.32]	22	18.64 [11.63, 29.89]	
19F	37	7.05 [4.50, 11.04]	22	11.39 [7.69, 16.86]	35	13.30 [8.13, 21.75]	22	19.91 [13.43, 29.50]	
23F	37	11.89 [7.81, 18.11]	22	5.80 [4.09, 8.23]	35	9.28 [5.74, 15.02]	22	6.91 [4.25, 11.25]	
2非共通血清型									
22F	37	16.07 [10.11, 25.56]	22	16.24 [11.20, 23.55]	35	0.41 [0.24, 0.70]	21	0.93 [0.44, 1.99]	
33F	37	2.89 [2.03, 4.11]	22	4.03 [2.57, 6.33]	34	0.38 [0.24, 0.59]	22	0.32 [0.21, 0.50]	

n: 抗体価の結果が得られた例数

また、接種歴有無別の有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、2 歳以上 6 歳未満においては、接種歴なしの被験者よりも接種歴ありの被験者の方が有害事象の発現割合が高かったが、当該年齢層を含めて、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは PCV13 と同様であった。

表 39 肺炎球菌結合型ワクチン接種歴有無別の有害事象の発現状況 (024 試験、安全性解析対象集団)

	2 歳以上 6 歳未満				6 歳以上 17 歳以下			
	本剤群		PCV13 群		本剤群		PCV13 群	
	接種歴なし 63 例	接種歴あり 51 例	接種歴なし 62 例	接種歴あり 50 例	接種歴なし 39 例	接種歴あり 24 例	接種歴なし 37 例	接種歴あり 26 例
有害事象	54.0 (34)	74.5 (38)	59.7 (37)	76.0 (38)	94.9 (37)	95.8 (23)	94.6 (35)	92.3 (24)
局所性有害事象	46.0 (29)	64.7 (33)	48.4 (30)	64.0 (32)	89.7 (35)	87.5 (21)	89.2 (33)	92.3 (24)
全身性有害事象	30.2 (19)	47.1 (24)	33.9 (21)	52.0 (26)	79.5 (31)	79.2 (19)	73.0 (27)	69.2 (18)
副反応	47.6 (30)	70.6 (36)	50.0 (31)	70.0 (35)	92.3 (36)	95.8 (23)	94.6 (35)	92.3 (24)
局所性副反応	46.0 (29)	64.7 (33)	48.4 (30)	64.0 (32)	89.7 (35)	87.5 (21)	89.2 (33)	92.3 (24)
全身性副反応	14.3 (9)	37.3 (19)	12.9 (8)	38.0 (19)	69.2 (27)	75.0 (18)	56.8 (21)	53.8 (14)

% (例数)

本邦での肺炎球菌ワクチンの接種率は比較的高いものの、接種回数が規定数に満たない小児も存在する。国立感染症研究所の全国調査によると、平成 30 年度の小児用肺炎球菌ワクチンの累積接種率は、11 カ月齢の小児（1 回目接種）では約 98%、23 カ月齢の小児（追加免疫相当）では約 95%（[https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/cum-vaccine-coverage/cum-vaccine-coverage\\_30.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/cum-vaccine-coverage/cum-vaccine-coverage_30.pdf)（最終確認日 2023 年 4 月 3 日））と報告されている。また、COVID-19 の流行により小児のワクチン接種率が低下したとの報告もある（Vaccine 2021; 9: 4006-12）。本邦の小児の IPD サーベイランスにおいて、2021 年の小児 IPD 由来肺炎球菌分離株（53 株）のうち、PCV13 に含まれる血清型は検出されなかったが、PCV13 に含まれないが本剤に含まれる血清型 22F 及び 33F は 5 株検出されている（[https://ipd-information.com/?page\\_id=55](https://ipd-information.com/?page_id=55)（最終確認日 2023 年 4 月 3 日））。また、本邦での 2002～2016 年の小児の肺炎球菌性髄膜炎の疫学研究において血清型 22F 及び 33F は横ばい又は増加傾向にあった（J Infect Chemother 2021; 27: 604-12）。肺炎球菌ワクチンの接種歴がある小児においても、臨床的に重要な血清型 22F 及び 33F に対してワクチンによる免疫誘導はされていないことから、血清型 22F 及び 33F の PnPs を含む本剤の接種により追加的な利益を受ける可能性がある。

なお、米国 CDC はワクチンの追加接種のベネフィットとリスクのバランスを検討する上でその反応原性を考慮する必要があるが（MMWR Recomm Rep 2011; 60:1-64）、リスクを生じさせるのは接種回数ではなく接種間隔であると述べている（Ask CDC- Vaccines & Immunizations（<https://www.cdc.gov/cdc-info/vaccines-immunizations.html>（最終確認日 2023 年 4 月 3 日）））。これに対して、肺炎球菌ワクチンの接種歴がある 7 カ月齢以上 17 歳未満の小児に本剤を接種する場合は、前のワクチン接種から 2 カ月以上の間隔をあけるよう添付文書において規定した。

以上を踏まえ、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある小児においても、本剤を接種する意義はあり、024 試験の結果を踏まえると、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴があるが接種は完了していない小児又は本剤よりも価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチンの接種を完了している小児に対して、肺炎球菌結合型ワクチン未接種者と同様の接種方法で本剤を接種することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本邦の小児に対する肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種では平成 25 年 11 月 1 日以降は PCV13 が用いられており、現在、肺炎球菌結合型ワクチン接種による予防対策が重要となる低年齢層の健康小児で接種されるワクチンは通常 PCV13 である。そのため、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある小児に関

しては、PCV13 について必要な回数の接種を完了していない小児と必要な回数の接種を完了している小児に分けて、検討を行った。

① PCV13 の接種歴があるが、必要な回数の接種を完了していない者について

約 2 カ月齢の健康小児を対象として 4 回接種のスケジュールの中で、PCV13 から本剤への切り換えが評価された 027 試験の結果、PCV13 を 4 回接種した場合と比較して、13 共通血清型に対する免疫応答は同程度であり、安全性についても特段の懸念は認められていないことが確認されていることから、肺炎球菌結合型ワクチンの標準的な 4 回接種のスケジュールの中で PCV13 から本剤に切り換えて接種することは可能と考える。

また、PCV13 の初回接種を 7 カ月齢以上 24 カ月齢未満に受けた小児について、当該月齢の接種スケジュール（7 カ月齢以上 12 カ月齢未満は 3 回、12 カ月齢以上 24 カ月齢未満は 2 回）において、PCV13 から本剤への切り換え接種について評価された臨床試験はない。一方で、前述の 027 試験では 4 回接種のスケジュールの中でいずれのタイミングで PCV13 から本剤に切り換えた場合でも免疫応答が確認されていること、024 試験においては肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 7 カ月齢以上 12 カ月齢未満及び 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の小児に対して、それぞれ本剤 3 回接種及び 2 回接種により免疫原性及び安全性が検討されていることを踏まえると、PCV13 から本剤に切り換えて接種する場合は、PCV13 の初回接種開始月齢毎の接種スケジュールの中で行うことは可能と考える。

以上より、PCV13 の接種歴があるが、必要な回数の接種を完了していない小児に対しては、以下のように、PCV13 の初回接種月齢に応じた接種スケジュールの中で PCV13 から本剤に切り換えることは可能と考える。

<PCV13 の初回接種の開始月齢毎の切り換えパターンの例示>

初回接種が 2 カ月齢以上 7 カ月齢未満  
(計 4 回)

	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
例 1-1	PCV13	PCV13	PCV13	本剤
例 1-2	PCV13	PCV13	本剤	本剤
例 1-3	PCV13	本剤	本剤	本剤

初回接種が 7 カ月齢以上 12 カ月齢未満  
(計 3 回)

	1 回目	2 回目	3 回目
例 2-1	PCV13	PCV13	本剤
例 2-2	PCV13	本剤	本剤

初回接種が 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満  
(計 2 回)

	1 回目	2 回目
例 3	PCV13	本剤

② PCV13 の接種歴があり、必要な回数の接種を完了している者について

PCV13 の接種歴があり、必要な回数の接種を完了している者に対して本剤を接種した臨床試験は実施されていない。本剤の 024 試験等の臨床試験成績を踏まえると、申請者の説明のとおり PCV13 の接種を完了している小児においても本剤接種により、血清型 22F 及び 33F に対する免疫が誘導されることは予測できる。一方で、024 試験においては、肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある被験者で接種歴がない被験者よりも、重篤ではないものの有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること等を踏まえると、PCV13 の接種を完了している健康小児において血清型 22F 及び 33F に対する免疫を獲得することのベネフィットと副反応等のリスクのバランスについては、被接種者の状態や生活環境等も含めて慎重な検討が必要である。また、申請者は、PCV13 の接種を完了している健康小児に対して、肺炎球菌ワクチン未接種者と同じ回数接種することができるとしているが、当該被接種者に対して適切な用量、接種間隔、接種回数等を検討するためのデータが得られておらず、その適切性は判断できない。

なお、医師が被接種者の状態等を踏まえて、本剤の接種が必要と判断した場合は、肺炎球菌ワクチンの接種歴を問わず、ハイリスク小児に係る適応の範囲において接種できると考える。



以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 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。

本剤の接種対象を小児に拡大するにあたり、臨床試験成績に基づく安全性評価及び小児を対象としたワクチン接種におけるリスクに係る検討から（7.R.2 参照）、本剤の安全性検討事項としては、既に医薬品リスク管理計画に設定している重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）に加えて、早産児における無呼吸及び小児における痙攣が重要な潜在的リスクとなると考える。

重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）及び小児における痙攣については、発現頻度が非常に低い事象であると考えられるため、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る情報収集は困難である。したがって、国内外の副反応報告や文献分析等の広範囲な情報から発現状況を把握することがより適切な安全性監視の方法と考える。また、本剤接種後の早産児における無呼吸については、一般的に未熟な器官系に起因する合併症を起ししやすい早産児はワクチン接種の有無に関わらず保護者や医療従事者により注意深く観察され、医療従事者が無呼吸の発現の情報を得た場合には自発的に報告されることが予想される。そのため、通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報の収集及び評価が可能と考えている。

以上より、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計画は不要であり、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集及び評価を踏まえ、更なる安全対策の要否を検討する予定である。

機構は、本剤の接種対象を小児に拡大するにあたり、以下の点から、追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後調査等により情報収集し、通常の医薬品安全性監視活動で得られた情報と併せて本剤の安全性等を評価することが適切と考える。

- 臨床試験に組み入れられた例数は極めて限られており、様々な背景因子を有する小児も含めた本剤の接種対象全体における本剤の安全性プロファイルを十分に検討できたとは言えず、引き続き情報収集し、評価する必要があると考えること
- 小児を対象とした臨床試験において、本剤接種後に発熱が高い割合で認められており、熱性痙攣の発現も含めて積極的な安全性監視が必要と考えること
- 本剤の小児に対する接種経路として、PCV13 と同じ皮下接種に加えて、筋肉内接種も可能となるが、日本人小児に対する本剤筋肉内接種の経験は限られていることから、接種経路毎の安全性情報について評価することが適切と考えること

製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断する。

### 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 5.3.5.1.12）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〉

### 治験実施医療機関

- 一部の被験者において、治験の参加の継続について代諾者の意思に影響を与える情報が提供されていなかった
- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書により被験者の代諾者の同意が得られていなかった

## 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、本品目の小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防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小児における肺炎球菌による感染症の予防に係る有効性は期待でき、期待される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、小児に対して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える。

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5年5月12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4年10月20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.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員より支持された。

#### 1.1 安全性について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」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。

- ・ 血小板減少性紫斑病については、本剤接種と関連する報告はないものの、臨床試験における評価例数は限られており、PCV13接種後に報告されていることを踏まえると、本剤接種後にも血小板減少性紫斑病が報告される可能性はあるため、注意が必要と考える。

機構は専門協議における議論を踏まえ、血小板減少性紫斑病については、PCV13での報告も踏まえると、本剤でも発現する可能性は否定できないことから、医薬品リスク管理計画（案）における重要な潜在的リスクに設定の上、製造販売後に情報収集し、得られた情報に基づき更なる対応の必要性について検討する必要があると判断した。これについて申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

#### 1.2 用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」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。

- ・ PCV13を規定回数接種済みの健康小児については、一定年齢を超えており、血清型22F及び33Fの肺炎球菌をカバーするために本剤を通常の接種スケジュールで接種することは、その臨床的意義が確立されておらず避けるべきである。

機構は専門協議における議論を踏まえ、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載のとおり、ハイリスク小児に係る用法・用量については「1回 0.5 mLを皮下又は筋肉内に注射する」と設定することが適切と判断した。また、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、肺炎球菌結合型ワクチンの一連の接種を PCV13 で接種開始した小児について、規定された接種スケジュールの中で PCV13 から本剤に切り換えることを情報提供することは可能であるが、PCV13 を規定回数接種済みの小児に対して肺炎球菌ワクチン未接種者と同じ回数接種可能である旨を情報提供することは適切ではないと判断した。これらについて申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

### 1.3 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。

- 臨床試験の結果からは本剤の安全性プロファイルは PCV13 と同様と考えられるものの、臨床試験における評価例数は限られており、安全性の検討については製造販売後の重要な課題である。
- 国内臨床試験における本剤の筋肉内接種時の評価例数は特に少ないことから、製造販売後に本剤の筋肉内接種時の安全性情報を収集することは重要である。
- 接種による神経損傷や血管迷走神経反射に関連する副反応の発現状況についても情報収集し、得られた情報に基づき必要に応じて対応を検討することが望ましい。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」における検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 40 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 41 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、これらの事項等を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 40 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度のアレルギー反応(ショック、アナフィラキシー等)</li> <li>早産児における無呼吸</li> <li>痙攣(熱性痙攣を含む)</li> <li>血小板減少性紫斑病</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：今回の申請に伴う追加

表 41 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査(成人)</li> <li>市販直後調査(小児)</li> <li>特定使用成績調査(小児)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供(成人)</li> <li>市販直後調査による情報提供(小児)</li> </ul>

下線部：今回の申請に伴い追加される活動

申請者は、表 42 に示す特定使用成績調査を実施し、小児における本剤の使用実態下における安全性について検討する旨を説明し、機構はこれらの対応を了承した。

表 42 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下における本剤の安全性の検討
調査方法	連続調査方式
対象者	本剤を初めて接種された2歳未満の小児
観察期間	本剤各回接種日から14日目まで
予定例数	1,000例
主な調査項目	被接種者背景、本剤の接種状況、併用薬剤、本剤以外のワクチンの接種状況、有害事象

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和12年9月25日まで）と設定することが適切と判断する。

### [効能又は効果]

- ・ 高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌（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
- ・ 小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

（下線部変更）

### [用法及び用量]

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

1回0.5 mLを筋肉内に注射する。

〈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18歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

1回0.5 mLを皮下又は筋肉内に注射する。

〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

・ 初回免疫：通常、1回0.5 mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

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

### [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
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM <sub>197</sub>	Cross-reactive material 197	無毒性変異ジフテリア毒素
DPT-IPV ワクチン	Diphtheria, pertussis, tetanus, inactivated polio vaccine	百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン
DPT-IPV-Hib ワクチン	Diphtheria, pertussis, tetanus, inactivated polio, <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine	百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
Hib ワクチン	<i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine	インフルエンザ菌 b 型ワクチン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR ワクチン	Measles, Mumps, Rubella vaccine	麻疹風しんおたふくかぜ混合ワクチン
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）
PCV10	10- valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）
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）
PnECL 法	Pneumococcal electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
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）
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）

略語	英語	日本語
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