

## 審議結果報告書

令和6年3月4日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] プレベナー20水性懸濁注  
[一般名] 沈降20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] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月30日

### [審議結果]

令和6年3月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] プレベナー20 水性懸濁注  
[一般名] 沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月30日

令和6年2月19日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
37	11	表34（脚注） a) 38.0℃以上	表34（脚注） a) <u>直腸温</u> で38.0℃以上
39	15	表37（脚注） a) 38.0℃以上	表37（脚注） a) <u>直腸温</u> で38.0℃以上

（下線部変更）

以上

## 審査報告書

令和6年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] プレベナー20 水性懸濁注
- [一般名] 沈降20 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年3月30日
- [剤形・含量] 1シリンジ（0.5 mL）中に、血清型1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33Fの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドー無毒性変異ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）結合体をそれぞれ2.2 µg（ポリサッカライド量として）、血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドー無毒性変異ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）結合体を4.4 µg（ポリサッカライド量として）含有する懸濁性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

### [用法及び用量]

- ・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、3回目接種から60日間以上の間隔をおいて、0.5 mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和5年12月12日

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

## 申請品目

- [販売名] プレベナー20 水性懸濁注
- [一般名] 沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年3月30日
- [剤形・含量] 1シリンジ(0.5 mL)中に、血清型1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33Fの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドー無毒性変異ジフテリア毒素(CRM<sub>197</sub>)結合体をそれぞれ2.2 µg(ポリサッカライド量として)、血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドー無毒性変異ジフテリア毒素(CRM<sub>197</sub>)結合体を4.4 µg(ポリサッカライド量として)含有する懸濁性注射剤

## [申請時の効能・効果]

肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F)による侵襲性感染症の予防

## [申請時の用法・用量]

- ・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。

## [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 .....	9
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 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
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...	13
7. 臨床の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 .....	15
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 .....	46

[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、100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 (mBio 2020; 11: e00937-20)。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。小児では特に IPD のリスクが高く、死亡に至る場合や、難聴や精神発達遅滞等の後遺症が残る場合もある。また、肺炎球菌は多くの国で抗菌薬耐性率が上昇していることから、WHO は 2017 年に新規抗菌薬の開発優先度の高い病原体の 1 つとして肺炎球菌を挙げており、耐性菌に対処するためには予防対策も重要としている (<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (最終確認日 2023 年 12 月 12 日))。これまでに本邦を含む世界各国において小児に対する予防接種プログラムに 7 価肺炎球菌結合型ワクチン及び 13 価肺炎球菌結合型ワクチンが導入されたことにより、これらのワクチンに含有される血清型に起因する IPD は大幅に減少している (Vaccine 2015; 33: 6054-60, [https://ipd-information.com/?page\\_id=46](https://ipd-information.com/?page_id=46) (最終確認日 2023 年 12 月 12 日))。一方で、既承認の肺炎球菌結合型ワクチンに非含有の血清型における小児での肺炎球菌感染症リスクは依然として大きい (Lancet Glob Health 2018; 6: e744-7、Vaccine 2020; 38: 1818-24 等)。

本邦では小児に対する肺炎球菌ワクチンとして、現在、13 価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) 及び 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15、販売名：バクニューバンス水性懸濁注シリンジ) 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 シリンジ) が製造販売されている。

本剤は、PCV13 と共通する 13 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) に加え、7 血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F) の PnPs-ジフテリア交差反応性物質 197 (CRM<sub>197</sub>) 結合体を有効成分とし、アジュバント (免疫補助剤) として、リン酸アルミニウムを添加した 20 価肺炎球菌結合型ワクチンである。今般、健康小児を対象とした国内外の臨床試験の成績に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

2023 年 10 月時点で、本剤は 18 歳以上の成人を対象として米国、欧州を含む 44 の国又は地域で製造販売承認されている。小児適応については、米国を含む 3 カ国で承認されており、欧州で申請中である。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、20 血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) の PnPs に、ジフテリア交差反応性物質である CRM<sub>197</sub> をキャリアタンパク質としてそれぞれ結合させた PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を有効成分とし、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを添加したワクチンである。

### 2.1 原薬

原薬である 20 種類の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、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> 結合体は、本剤の開発に伴いセルバンクの更新、培養工程のパラメータ、工程管理試験等の一部が変更され、PCV13 に用いられている PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体との同等性/同質性が確認されている。そのため、以下、主に 7 追加血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F) の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体について記載する。

### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

血清型 8、12F 及び 33F の肺炎球菌はニューヨーク州立大学から、血清型 10A、11A、15B 及び 22F の肺炎球菌はペンシルベニア大学から入手し、生物由来原料を含まない培地により培養し、MCB 及び WCB が調製された。

MCB 及び WCB について特性解析（確認試験、純度試験及び生菌数試験）が実施され、シードの適格性が確認された。

MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

7 追加血清型の原薬の製造工程は、菌培養、ハーベスト・分離、PnPs の精製、PnPs の活性化、  
（血清型 ）、PnPs 及び CRM<sub>197</sub> の結合工程からなる。重要工程は以下のとおりとされている。

- 菌培養工程：シードボトル培養及びシード培養
- ハーベスト・分離工程：生産培養、不活化、凝集
- PnPs の精製：限外ろ過／透析ろ過 1、限外ろ過／透析ろ過 2、（血清型 ）、及び
- PnPs の活性化：加水分解（血清型 及び ）、酸化（血清型 ）、再溶解（血清型 ）、PnPs の活性化反応（血清型 ）、限外ろ過／透析ろ過
- （血清型 ）：、限外ろ過／透析ろ過、との混合
- PnPs 及び CRM<sub>197</sub> の結合工程：再溶解（血清型 ）、解凍／混合（血清型 ）、結合反応、限外ろ過／透析ろ過 1、限外ろ過／透析ろ過 2、小分け

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

なお、CRM<sub>197</sub> は MF に登録されている（MF 登録番号 ）。  
用いる CRM<sub>197</sub> は CRM<sub>197</sub> と である。  
に用いる CRM<sub>197</sub> は、  
が、 CRM<sub>197</sub> の が確認されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

の原薬の製造に用いる CRM<sub>197</sub> の製造工程において、生物由来原料等として、ウシ乳由来のカザミノ酸が用いられている。カザミノ酸について、その製造工程において病原体の不活化／除去処理が行われており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

7 追加血清型の原薬について、毒性試験から海外第Ⅱ相試験（1003 試験）までの開発過程においてスケールアップ等の原薬の製造方法の変更が行われている。また、海外第Ⅱ相試験（1003 試験）から第Ⅲ相試験（国内第Ⅲ相試験（1016 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1011 試験、1013 試験及び 1014 試験））までの開発過程において主に以下の変更が行われている。なお、海外第Ⅱ相試験には変更前製法、第Ⅲ相試験には申請製法で製造された原薬を用いた治験薬が使用された。

- PnPsの製造工程における精製工程の[ ]の変更
- 活性化工程（血清型[ ]）及び結合工程（血清型[ ]）、[ ]（血清型[ ]）の各種パラメータの軽微な変更

製法変更に伴い、品質特性に関する評価が実施され、変更前後の PnPs 及び PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体の同等性／同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

7 追加血清型の PnPs、活性化 PnPs 及び原薬である PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体について、表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析の概略

検体	項目	試験方法
ポリサッカライド	物理化学的特性	核磁気共鳴スペクトル
活性化ポリサッカライド	物理化学的特性	核磁気共鳴スペクトル、ガスクロマトグラフィー/質量分析法
ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体	生物学的特性 物理化学的特性	ポリサッカライド血清型特異的抗体及び抗 CRM <sub>197</sub> 抗体を用いたスロットブロット法、アントロン法、タンパク質アッセイ、アミノ酸分析、サイズ排除クロマトグラフィー、遊離タンパク質、遊離サッカライド

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

7 追加血清型の原薬において、目的物質関連物質は特定されていない。目的物質由来不純物は、遊離タンパク質、遊離サッカライド、\*不純物A及び\*不純物Bとされた。遊離タンパク質、遊離サッカライド及び\*不純物Aは、原薬の規格及び試験方法により管理されている。\*不純物Bは製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

7 追加血清型の PnPs の製造工程由来不純物は、残留核酸、残留タンパク質、C-ポリサッカライド、N-ラウロイルサルコシン、アルミニウム及びクエン酸塩とされた。残留核酸、残留タンパク質及びC-ポリサッカライドは工程管理試験により管理されている。その他の不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。

7 追加血清型の[ ]（血清型[ ]）、活性化 PnPs 及び PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体の製造工程由来不純物は、\*不純物C（血清型[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]）、シアン化物（血清型[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]）、\*不純物D（血清型[ ]）、\*不純物E（血清型[ ]）、\*不純物F（血清型[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]）、\*不純物G（血清型[ ]及び[ ]）、\*不純物H（血清型[ ]及び[ ]）、\*不純物I（血清型[ ]）、\*不純物J（血清型[ ]）、\*不純物K（血清型[ ]）、\*不純物L（血清型[ ]）、\*不純物M（血清型[ ]）、\*不純物N（血清型[ ]）、\*不純物O（血清型[ ]）、\*不純物P（血清型[ ]）、\*不純物Q（血清型[ ]）、\*不純物R（血清型[ ]）及び\*不純物S（血清型[ ]）とされた。\*不純物C（血清型[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]<sup>1)</sup>）及びシアン化物（血清型[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び

<sup>1)</sup> 血清型[ ]の活性化 PnPs の製造工程に由来する \*不純物Cは製造工程で十分に除去されることが確認されたため、原薬の規格及び試験方法に設定されていない。

■) は原薬の規格及び試験方法により管理されている。その他の不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。

## 2.1.6 原薬の管理

7 追加血清型の原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (CRM<sub>197</sub>、ポリサッカライド)、pH、遊離サッカライド、遊離タンパク質、シアン化物 (血清型 ■、■、■、■、■ 及び ■ について実施)、■ (血清型 ■、■、■ 及び ■ について実施)、■ (血清型 ■ について実施)、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量、サッカライド/タンパク質比、■ (血清型 ■ 及び ■ について実施)、■ (血清型 ■、■、■ 及び ■ について実施) 及び溶解タンパク質含量が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

7 追加血清型の原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験

	原薬製法	各血清型のロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	5±3°C	48 カ月	■製容器
	申請製法	3	5±3°C	48 カ月	
光安定性	変更前製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、■製容器内の原薬は光に安定であった。

以上より、7 追加血清型の原薬の有効期間は、■製容器を用いて 5±3°C で保存するとき、48 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (0.5 mL) あたり、20 血清型の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を、各 2.2 µg (血清型 6B のみ 4.4 µg) を含有する水性懸濁注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、コハク酸塩緩衝液、リン酸アルミニウム、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。本剤は、あらかじめ薬液がガラス製シリンジ (容量 1.0 mL) に充てんされ、■ゴム製チップキャップ、■製プランジャーゴム栓及び■製プランジャーロッドが装着されているコンビネーション製品である。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液調製、混合、無菌ろ過、最終バルク調製、充てん、保管及び試験工程からなる。重要工程は、混合、無菌ろ過、最終バルク調製及び充てん工程とされている。

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

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における主な変更は、製造スケールの変更である（変更前後の製法をそれぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、海外第Ⅱ相試験（1003 試験）には変更前製法、第Ⅲ相試験（国内第Ⅲ相試験（1016 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1011 試験、1013 試験及び 1014 試験））には申請製法で製造された製剤が使用された。

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

## 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（CRM<sub>197</sub>、ポリサッカライド）、pH、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、無菌、製剤均一性、総タンパク質、結合タンパク質、アルミニウム含量、ポリソルベート 80 含量及びポリサッカライド含量が設定されている。

## 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験

		原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	基準ロット	変更前製法	変更前製法	4	5±3℃ (水平保存)	48 カ月	ガラス製シリンジ、
	参考ロット	変更前製法	変更前製法又は 申請製法	9		48 カ月	ゴム製チップ
	PV ロット	申請製法	申請製法	6		36 カ月 <sup>a)</sup>	キャップ、
光安定性	基準ロット	変更前製法	変更前製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		製ブランジャー ゴム栓

a) 48 カ月まで継続中。

長期保存試験では、ポリサッカライド含量の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、ポリサッカライド含量（血清型 ■、■、■ 及び ■）及び結合ポリサッカライドの量（血清型 ■）の減少傾向が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製シリンジを用い、紙箱で遮光し、5±3℃で保存するとき 24 カ月とされた。

なお、本剤に含まれるリン酸アルミニウムは保存中に沈殿するため、投与前に振とうしてシリンジ内に再分散させる必要がある。シリンジを先端下向き及び水平方向で保存した後、再分散に必要な振とう回数は、シリンジを先端下向きで保存した製剤よりも水平方向で保存した製剤で少なく、ばらつきが小さかったため、保存及び輸送時には水平設置が望ましいとされた。ただし、保存時の向きにかかわらず、均一に再分散された後の製品は使用に適していると申請者は説明している。

## 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本剤の品質特性の管理方法、工程パラメータ及び性能特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- 管理戦略上必須となる品質特性の特定

品質の管理戦略上必須となる品質特性として、以下が特定された。なお、これらの品質特性は、本剤に特有の CQA を特定するための評価の対象には含めなかった。

➤ ■■■■■

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- CQA の特定

管理戦略上必須となるもの以外の品質特性について、本剤の有効性及び安全性への影響を評価し、以下の CQA が特定された。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- 工程の特性解析

工程の特性解析において、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA に重要な影響を及ぼす重要工程パラメータが特定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の安定性について

申請者は、申請時に提出した基準ロットの 30 カ月時点までの長期保存試験成績を踏まえ、製剤の有効期間を 24 カ月と設定すると共に、有効期間の延長のために継続する安定性試験計画を提示した。また、審査期間中に基準ロット及び参考ロットの 48 カ月時点及び PV ロットの 36 カ月時点までの長期保存試験成績を提出した。

機構は、長期保存試験において、基準ロット及び PV ロットでポリサッカライド含量の経時的な減少傾向が認められていること、また、参考ロットで基準ロットと比較してポリサッカライド含量（血清型 [REDACTED]）の減少傾向が大きいことを踏まえ、製剤の有効期間の設定方針について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ポリサッカライド含量について、開発初期の測定結果は複数の [REDACTED] の影響を受けていることが判明し、安定性試験実施中に試験法の改良が行われている。参考ロットの一部においてポリサッカライド含量に大きな減少傾向が認められていたものの、当該成績は改良前の成績であり、本剤の安定性プロファイルを代表するものではない。ただし、改良後の方法において減少傾向は参考ロットに比べ小さいもののポリサッカライド含量の経時的な低下傾向が認められていることを踏まえ、有効期間を通

して本剤の品質を担保するための [ ] を設定する。また、申請時には有効期間を [ ] は行わない。

機構は、申請者の説明を了承し、製剤の有効期間を 24 カ月とすることは受入れ可能と判断した。

## 2.R.2 添加剤について

本剤には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）で特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められているリン酸アルミニウムが含まれる。本添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から問題はなく、また、筋肉内投与での用量は既承認の感染症ワクチンの前例の範囲内であることから、本添加剤を本剤に使用することは問題ないと判断した。なお、既承認の感染症ワクチンにおける使用前例と同様、本添加剤は一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ウサギ免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.5）

NZW ウサギ（10 例/群）に、本薬 0.5 mL（各血清型の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体 2.2 µg（血清型 6B のみ 4.4 µg）及びリン酸アルミニウムをアルミニウムとして 125 µg 含む）が 2 週間隔で 2 回筋肉内投与され、血清中の血清型特異的 IgG 抗体（dLIA）及び OPA 抗体（OPA 測定法）が測定された。2 回目投与から 2 週間後に、本薬に含まれる全ての 20 血清型について血清型特異的 IgG GMC 及び OPA GMT の上昇が認められた。

### 3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていない。なお、本剤の安全性薬理は、ウサギを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1：5.2 参照）の結果から評価された。

申請者は、ウサギを用いた反復投与毒性試験の結果、以下の点から本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への影響を示唆する変化は認められないと説明している。

- 一部の個体において心筋細胞の変性・壊死が見られたものの、追加で実施した探索毒性試験の結果から心臓の病理組織学的な変化は本剤に含まれる抗原やその他の成分によるものではないことが示されたこと（5.R.1 参照）
- その他、一般状態観察及び病理組織学的検査において、心血管系、呼吸器系又は神経系に対する影響を示唆する変化は認められていないこと

## 3.R 機構における審査の概略

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

### 3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明している。

本剤は、キャリアタンパク質として CRM<sub>197</sub> と結合させた 20 血清型の PnPs を含有する肺炎球菌結合型ワクチンである。肺炎球菌結合型ワクチンは、PnPs に対する T 細胞依存性の免疫応答、抗体応答及びメモリーB 細胞の産生を誘導することが報告されている (Vaccine 2015; 33: D60-5、J Infect Dis 2012; 205: 1408-16)。ウサギを用いた試験では、本剤投与により 20 血清型の PnPs に対する血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた (3.1 参照)。

本剤は、以上の免疫誘導により肺炎球菌に対するオプソニン化、貪食作用及び殺菌作用を促進することで肺炎球菌感染症の予防に寄与し、肺炎球菌に対する免疫記憶にも関与することが考えられる。

機構は、本剤の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン (WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005 及び WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」(平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号)において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施は求められていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験(探索毒性試験)の成績が提出された。本項において、本剤の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体の濃度は、血清型 6B は 8.8 µg/mL、その他の血清型は 4.4 µg/mL とされ、溶媒には塩化ナトリウム 150 mM、0.02%ポリソルベート 80 及びアルミニウムとして 0.25 mg/mL のリン酸アルミニウムを含有する 5 mM コハク酸緩衝液 (pH 5.8) が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の単回投与時の毒性(急性毒性)は、ウサギを用いた本剤の反復投与毒性試験の初回投与後の結果から評価され、死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

##### 5.2 反復投与毒性試験

本剤のウサギを用いた反復投与毒性試験が実施された(表 4)。本剤群では心臓への影響(心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症等)が認められた。

表4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内 <sup>a)</sup>	59日間 (5回 <sup>b)</sup> ) + 休薬4週間	生理食塩液、溶媒、PCV <sup>c)</sup> 1 mL、 本剤 0.5 mL 又は 1 mL	本剤群 <sup>d)</sup> ：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 <sup>e)</sup> (雌雄各1/5)、投与部位の慢性活動性炎症、筋線維の変性・壊死 <sup>f)</sup> 回復性 <sup>g)</sup> ：あり	<0.5 mL <sup>h)</sup>	4.2.3.2.1

- a) 0.5 mL/site として、生理食塩液及び溶媒は1カ所、本剤は1カ所又は左右2カ所 (合計1 mL)、PCV<sup>c)</sup> は左右2カ所 (合計1 mL) の大腿四頭筋に投与。
- b) 試験開始1、15、29、43及び57日目に投与。
- c) 血清型 [ ] 及び [ ] の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含む。
- d) 試験開始15及び57日目に20種の血清型の PnPs に対する IgG 抗体産生が認められた。
- e) 免疫組織化学染色により、当該病変部位に IgG、IgM 又は C3 陽性顆粒状沈着物が認められた。また、雌1/5例では間質線維化を伴っていた。
- f) 溶媒群及び PCV<sup>c)</sup> 群でも認められ、重症度も同程度であった。
- g) 休薬後、本剤群の雌1/5例に心室中隔の間質線維化が認められた。
- h) 探索毒性試験の実施前、当該試験実施当時の判断。

### 5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた本剤の受胎能及び発生(催奇形性及び出生後の評価を含む)に関する試験が実施され、本剤投与による母動物、胚・胎児及び出生児への影響は認められなかった(表5)。

表5 生殖発生毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	筋肉内	交配開始17日前～妊娠24日目 (計4回 <sup>a)</sup> )	生理食塩液又は本剤 0.5 mL	母動物 <sup>b)</sup> ：なし 胚・胎児 <sup>b)</sup> ：なし F1出生児 <sup>b)</sup> ：なし	0.5 mL	4.2.3.5.1.1

- a) 交配開始17及び4日前、妊娠10及び24日目に0.5 mL/site として大腿四頭筋に1カ所投与。
- b) 本剤群では交配開始日の母動物、妊娠29日目の母動物及び胎児、並びに分娩後35日目の母動物及びF1出生児に20種の血清型の PnPs に対する IgG 抗体産生が認められた。

### 5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮下投与による本剤の局所刺激性試験が実施された(表6)。本剤の筋肉内投与時の局所刺激性については、ウサギを用いた反復投与毒性試験の成績(5.2参照)をもとに評価された。いずれの試験においても、投与部位には、他のアルミニウム含有製剤と同様の、溶媒に起因すると考えられる炎症反応(Curr Opin Immunol 2009; 21: 23-9)が認められたものの、反復投与毒性試験の成績から、回復性を示すと考えられた。

申請者は、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験に用いられた製剤と本剤の局所刺激性に関連する品質特性は類似しており、本剤の局所刺激性に関する忍容性は良好であると説明している。

表 6 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	皮下	生理食塩液又は本剤 0.5 mL を右背部尾側又は左背部頭蓋領域に単回皮下投与後、3 日又は 14 日間観察し、投与部位のスコアリング及び病理組織学的検査を実施。	投与部位における軽微な紅斑及び浮腫、結節	4.2.3.6.1

## 5.7 その他の試験

本剤の反復投与毒性試験で認められた心臓への影響（心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症等）（5.2 参照）の発現機序を検討する目的で、ウサギを用いた探索毒性試験が実施された（表 7）。

表 7 その他の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内	59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	生理食塩液又は本剤 1 mL	本剤群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 <sup>b)</sup> (雌 2/36 例)	4.2.3.7.7.1
		59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	生理食塩液又は PCV ■ 1 mL	PCV ■ 群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 (雌 2/62 例)、間質線維化 (雌 1/62 例)	4.2.3.7.7.2
		59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	生理食塩液、PCV ■ <sup>A)</sup> 、PCV ■ <sup>B)</sup> 、PCV ■ <sup>C)</sup> 、PCV ■ <sup>D)</sup> 又は本剤 1 mL	本剤群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症、間質線維化 (雄 1/40 例) PCV ■ D 群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 (雌 2/40 例)、間質線維化 (雌 1/40 例)	4.2.3.7.7.3
		59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	溶媒、PCV ■ <sup>E)</sup> 、PCV ■ <sup>F)</sup> 又は PCV ■ <sup>G)</sup> 1 mL	溶媒群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症、間質線維化 (雌 2/60 例) PCV ■ E 群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 (雌 2/60 例) PCV ■ F 群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症、間質線維化 (雄 1/60 例)	4.2.3.7.7.4
		59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	溶媒	心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 (雌 7/72 例)	4.2.3.7.7.5
		雌ウサギ (NZW)	59 日間 (5 回 <sup>a)</sup> )	生理食塩液 (高頻度観察・測定群又は低頻度観察・測定群)	高頻度群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症 <sup>j)</sup> (雌 9/70 例) 低頻度群：心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症、間質線維化 (雌 1/70 例)

a) 試験開始後 1、15、29、43 及び 57 日目に、0.5 mL/site として大腿四頭筋に左右 2 カ所 (合計 1 mL) 投与。

b) 心臓の免疫組織化学染色において、ウサギ IgG、IgM、C3 及び sC5b9 陽性沈着物は認められず、ウサギ心臓ホモジェネートを抗原とした血清交差反応の検討においても、交差反応性は認められなかった。

c) PCV ■ A：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

d) PCV ■ B：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

e) PCV ■ C：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

f) PCV ■ D：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

g) PCV ■ E：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

h) PCV ■ F：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

i) PCV ■ G：本剤に含まれる血清型 PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体のうち、■ の PnPs-CRM<sub>197</sub> 結合体を含まないもの。

j) 当該所見が認められた動物ではノルエピネフリンの増加がみられた。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討を踏まえ、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 心臓に認められた所見について

申請者は、以下のように説明している。

以下の理由等から、ウサギを用いた反復投与毒性試験で認められた心臓への影響（心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症等）は、本剤のヒトにおける心毒性を示唆する所見ではないと考える。なお、本剤の臨床試験において、懸念される心臓に関連する有害事象は認められていない。

- ウサギを用いた探索毒性試験（CTD 4.2.3.7.7.1-5 : 5.7 参照）において、溶媒、PCV■ 又は PCV■ 群でも、本剤群と同程度の発現頻度<sup>2)</sup> で心臓に同様の所見が認められ、本剤投与による直接的又は免疫介在性の心毒性を示唆する結果は得られなかったこと。
- ウサギではカテコールアミン類やストレスによって心臓への影響（心筋細胞の変性・壊死等）が生じることが知られており（J Mol Cell Cardiol 1985; 17: 377-87、Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab. 1975; 6: 471-7）、ウサギを用いた探索毒性試験（CTD 4.2.3.7.7.6 : 5.7 参照）において、生理食塩液を筋肉内に投与し、観察及び測定頻度を増加した群では、ストレスに関連するバイオマーカーであるノルエピネフリンの増加及び心臓への影響（心筋細胞の変性・壊死等）が認められたこと。
- 外部の獣医病理専門家による独立した病理ワーキンググループにより、ウサギを用いた反復投与毒性試験及び探索的毒性試験で得られた心臓の病理組織標本の再評価が盲検下で行われ、心臓に認められた所見について、本剤群と生理食塩液、溶媒、PCV■ 又は PCV■ 群とで所見の質に違いは認められなかったこと。また、重症度は、いずれの群も同程度であり、中等度以上と判断された所見はなく、多くは自然発生性の所見（Am J Pathol.1986; 124: 98-178 等）であることが結論付けられたこと。
- 本剤と一部の抗原を除き構成成分が同じ PCV13 について、ウサギ以外の動物種（ラット及びカニクイザル）を用いた反復投与毒性試験では、心臓への影響は認められておらず（平成 25 年 5 月 10 日付け、プレベナー13 水性懸濁注審査報告書）、当該所見はウサギに特有と考えられること。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

免疫原性の評価について、血清中の血清型特異的 IgG に対する抗体価が dLIA により測定され、血清中の OPA 抗体価は OPA 測定法により評価された。各測定法における各血清型の定量下限は表 8 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 本剤群 : 1.3~2.8%、溶媒群 : 1.7~4.9%、PCV■ 群 : 1.6%、PCV■ 群 : 0~2.5%

表 8 dLIA 及び OPA 測定における定量下限

血清型	dLIA ( $\mu\text{g/mL}$ )	OPA 測定法 (力価)
13 共通血清型		
1	0.002	18
3	0.004	12
4	0.005	21
5	0.005	29
6A	0.005	37
6B	0.015	43
7F	0.003	113
9V	0.013	141
14	0.005	35
18C	0.002	31
19A	0.038	18
19F	0.012	48
23F	0.009	13
7 追加血清型		
8	0.018	30
10A	0.016	66
11A	0.018	96
12F	0.015	48
15B	0.031	30
22F	0.004	18
33F	0.017	325

## 6.2 臨床薬理試験

本剤を用いた臨床薬理試験は実施されていない。

## 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 を利用し、閾値を  $0.35 \mu\text{g/mL}$  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 以外の新しい分析法を用いる場合には、WHO ELISA との性能の比較試験で、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、dLIA により測定した場合の血清型特異的 IgG 抗体の閾値について、以下のように説明している。

IgG 抗体の測定に dLIA を用いる際に、13 共通血清型については、小児を対象とした PCV13 の臨床試験の試料を用いて WHO ELISA とのブリッジング試験を実施し、WHO ELISA による IgG 抗体の閾値 ( $0.35 \mu\text{g/mL}$ ) を達成した被験者の割合に基づき、WHO ELISA による IgG 抗体濃度  $0.35 \mu\text{g/mL}$  に相当する dLIA による IgG 抗体濃度を検討した。その結果、血清型 5 は  $0.23 \mu\text{g/mL}$ 、血清型 6B は  $0.10 \mu\text{g/mL}$ 、血清型 19A は  $0.12 \mu\text{g/mL}$  及びそれ以外の血清型は  $0.35 \mu\text{g/mL}$  を、dLIA による IgG 抗体の閾値として設定した (mSphere 2018; 3: e00127-18)。7 追加血清型については、これまでに小児を対象とした臨床試験成績はないため、これらの血清型に対する IgG 抗体の閾値の検討は行っていないものの、PCV13 の開発で検討した閾値の結果を踏まえ、 $0.35 \mu\text{g/mL}$  と規定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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資料として、表 9 に示す臨床試験成績が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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	海外	B7471003 試験	II	約 2 カ月齢 (42~98 日齢) の健康小児	本剤 IM 群 232 例 PCV13 IM 群 228 例	本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL、合計 4 回筋肉内接種 (2、4、6 及び 12 カ月齢時に各 1 回)	安全性 免疫原性
	国内	B7471016 試験	III	2~6 カ月齢の健康小児	本剤 SC 群 226 例 本剤 IM 群 218 例 PCV13 SC 群 224 例	本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL、合計 4 回皮下又は筋肉内接種 (PCV13 は皮下接種のみ) (1~3 回目は 4~8 週間隔、4 回目は 12~15 カ月齢時)	安全性 免疫原性
	海外	B7471011 試験	III	約 2 カ月齢 (42~98 日齢) の健康小児	本剤 IM 群 1,004 例 PCV13 IM 群 993 例	本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL、合計 4 回筋肉内接種 (1~3 回目は 6~9 週間隔、4 回目は生後 12~15 カ月齢時)	安全性 免疫原性
参考	海外	B7471014 試験	III	コホート 1: 生後 15 カ月以上 24 カ月齢未満の PCV13 接種歴 (3 回以上) がある健康小児 コホート 2: 2 歳以上 5 歳未満の PCV13 接種歴 (3 回以上) がある健康小児 コホート 3: 5 歳以上 10 歳未満の健康小児 コホート 4: 10 歳以上 18 歳未満の健康小児	コホート 1: 210 例 コホート 2: 219 例 コホート 3: 203 例 コホート 4: 207 例	本剤 0.5 mL を単回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	B7471013 試験	III	約 2 カ月齢 (42~98 日齢) の健康小児	本剤 IM 群 1,006 例 PCV13 IM 群 505 例	本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL、合計 4 回筋肉内接種 (2、4、6 及び 12~15 カ月齢時に各 1 回)	安全性

### 7.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : B7471003 試験、実施期間 : 2018 年 4 月~2020 年 2 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない約 2 カ月齢 (42~98 日齢) の健康小児 (目標被験者数約 460 例 : 本剤 IM 群及び PCV13 IM 群各 230 例) を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 33 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL 計 4 回 (1 回目 : 2 カ月齢時、2 回目 : 4 カ月齢時、3 回目 : 6 カ月齢時、4 回目 : 12 カ月齢時) 筋肉内接種することとされた。1~3 回目の治験薬接種時には、DTaP を含む混合ワクチンを同時接種することとされた。混合ワクチンに不活化ポリオ、B 型肝炎及び Hib 抗原が含まれていない場合には、これらの抗原を含むワクチンを 1~3 回目の治験薬接種時に同時接種が可能とされた。また、MMR ワクチンは 4 回目接種と同時か、4 回目接種 1 カ月後以降で接種することとされた。髄膜炎菌ワクチンは、4 回目接種 1 カ月後の採血以降で接種可能とされた。また、ロタウイルスワクチンは随時、接種可能とされ、インフルエンザワクチンはインフルエンザの流行期において接種可能とされた。

無作為化された 460 例 (本剤 IM 群 232 例、PCV13 IM 群 228 例) のうち、2 例 (本剤 IM 群 1 例、PCV13 IM 群 1 例) を除く 458 例 (本剤 IM 群 231 例、PCV13 IM 群 227 例) に少なくとも 1 回治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。

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。

- 治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌により収集された局所反応 (発赤、腫脹及び注射部位疼痛) 及び全身反応 (発熱 (直腸温 38 度以上)、食欲減退、傾眠状態/睡眠増加及び易刺激性)
- 治験薬 1 回目接種~3 回目接種 1 カ月後及び 4 回目接種~4 回目接種 1 カ月後の有害事象

- 治験薬 1 回目接種から 4 回目接種 6 カ月後までの重篤な有害事象

治験薬各回接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は、表 10 のとおりであった。なお、局所反応及び全身反応は全て副反応とみなすこととされた。

表 10 治験薬接種後 7 日間での局所反応及び全身反応 (安全性解析対象集団)

	本剤 IM 群 (231 例)	PCV13 IM 群 (225 例)
局所反応	77.9 (180)	82.2 (185)
注射部位疼痛	70.6 (163)	74.2 (167)
注射部位発赤	48.5 (112)	53.3 (120)
注射部位腫脹	32.9 (76)	35.6 (80)
全身反応	93.9 (217)	97.8 (220)
易刺激性	92.6 (214)	91.6 (206)
傾眠状態	81.4 (188)	84.0 (189)
食欲減退	58.0 (134)	60.4 (136)
発熱	39.0 (90)	40.0 (90)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 25.0

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 IM 群 64.5% (149/231 例) 及び 3.0% (7/231 例)、PCV13 IM 群 64.8% (147/227 例) 及び 2.6% (6/227 例) であった。いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象及びその副反応の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象及びその副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤 IM 群 (231 例)	PCV13 IM 群 (227 例)	本剤 IM 群 (231 例)	PCV13 IM 群 (227 例)
全体	64.5 (149)	64.8 (147)	3.0 (7)	2.6 (6)
上気道感染	17.3 (40)	19.4 (44)	0	0
中耳炎	10.8 (25)	9.3 (21)	0	0
ウイルス性上気道感染	6.9 (16)	4.8 (11)	0	0
上咽頭炎	6.5 (15)	7.0 (16)	0	0
細気管支炎	5.2 (12)	4.8 (11)	0	0
結膜炎	5.2 (12)	4.8 (11)	0	0
発熱	5.2 (12)	4.4 (10)	0.4 (1)	0.4 (1)
鼻閉	5.2 (12)	3.1 (7)	0	0
生歯	4.3 (10)	7.0 (16)	0	0
急性中耳炎	3.5 (8)	6.6 (15)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 25.0

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 IM 群 5.2% (12/231 例、貧血、細気管支炎、ウイルス性気管支炎、感染性クループ、胃腸炎、ウイルス性髄膜炎、RS ウイルス細気管支炎、敗血症、尿路感染、ウイルス性上気道感染、発育不全、栄養障害、乏尿及び呼吸窮迫各 1 例、重複含む) 及び PCV13 IM 群 2.2% (5/227 例、胃腸炎、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎、RS ウイルス感染及び発作様現象各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は本剤 IM 群 1 例 (発育不全) であり、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : B7471016 試験、実施期間 : 2020 年 9 月 ~ 2022 年 4 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない2～6カ月齢の日本人健康小児(目標被験者数 666例:各群 222例<sup>3)</sup>)を対象に、本剤を皮下又は筋肉内接種したときの安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検第三者非盲検<sup>4)</sup> 並行群間比較試験が国内 38 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL 計 4 回 (1～3 回目: 4～8 週間隔、4 回目: 12～15 カ月齢時)、皮下又は筋肉内接種 (PCV13 は皮下接種のみ) することとされた。なお、本邦の定期接種スケジュールに従い、治験薬接種 1～3 回目は Hib ワクチン及びロタウイルスワクチン、治験薬接種 1～2 回目は B 型肝炎ワクチン、治験薬接種 2～3 回目は DTaP-IPV ワクチン、治験薬接種 4 回目は Hib ワクチン、DTaP-IPV ワクチン、MR ワクチン及び水痘ワクチンを同時接種することとされた。また、インフルエンザワクチンは随時、接種可能とされた。

無作為化された 668 例 (本剤 SC 群 226 例、本剤 IM 群 218 例、PCV13 SC 群 224 例) のうち、本剤 IM 群 1 例を除く 667 例 (本剤 SC 群 226 例、本剤 IM 群 217 例、PCV13 SC 群 224 例) に少なくとも 1 回治験薬が接種され、治験薬の誤接種があった本剤 SC 群 1 例<sup>5)</sup> を除く 666 例 (本剤 SC 群 225 例、本剤 IM 群 217 例、PCV13 SC 群 224 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 668 例のうち、14 例 (本剤 SC 群 5 例、本剤 IM 群 5 例、PCV13 SC 群 4 例)<sup>6)</sup> を除く 654 例 (本剤 SC 群 221 例、本剤 IM 群 213 例、PCV13 SC 群 220 例) が 3 回目接種後における評価可能免疫原性集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。また、無作為化された 668 例のうち、20 例 (本剤 SC 群 9 例、本剤 IM 群 7 例、PCV13 SC 群 4 例)<sup>7)</sup> を除く 648 例 (本剤 SC 群 217 例、本剤 IM 群 211 例、PCV13 SC 群 220 例) が 4 回目接種後における評価可能免疫原性集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「3 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体濃度が、事前に規定された濃度 (6.R.1 参照) に達した被験者の割合 (IgG 抗体保有率)」とされた。本剤 SC 群の免疫原性については、以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、PCV13 SC 群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: 本剤 SC 群と PCV13 SC 群の各血清型特異的 IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限値が -10% を超える
- ② 7 追加血清型: PCV13 SC 群の 13 共通血清型 (血清型 3 を除く<sup>8)</sup>) のうち、IgG 抗体保有率が最も低い血清型を対照として、本剤 SC 群との各血清型特異的 IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限値が -10% を超える

本剤 IM 群の免疫原性については本剤 SC 群と記述的に比較することとされた。

<sup>3)</sup> 主要評価項目である IgG 抗体保有率について、本剤 SC 群の PCV13 SC 群に対する非劣性 (IgG 抗体保有率の群間差に関する非劣性マージン -10%、有意水準両側 0.05) を全ての 20 血清型のそれぞれで同時に確認するための検出力は、各群 200 例とすると約 92% であり、約 10% の脱落を想定して、各群 222 例が目標被験者数とされた。

<sup>4)</sup> 治験責任医師に指名された治験薬を接種するスタッフは非盲検とされた。

<sup>5)</sup> 1 回目接種時に本剤が筋肉内接種された。

<sup>6)</sup> 除外理由の内訳: 割り付けられた治験薬が 3 回接種されなかった 10 例 (本剤 SC 群 4 例、本剤 IM 群 3 例、PCV13 SC 群 3 例)、3 回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった 2 例 (本剤 IM 群 2 例) 及び 3 回目接種後に少なくとも 1 つの血清型において有効な免疫原性の結果が得られなかった 2 例 (本剤 SC 群 1 例、PCV13 SC 群 1 例)

<sup>7)</sup> 除外理由の内訳: 割り付けられた治験薬が 4 回接種されなかった 18 例 (本剤 SC 群 8 例、本剤 IM 群 6 例、PCV13 SC 群 4 例) 及び 4 回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった 2 例 (本剤 SC 群 1 例、本剤 IM 群 1 例)

<sup>8)</sup> PCV13 の米国で実施した臨床試験では、PCV13 の 3 回目接種後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種後の血清型 3 に対する IgG GMC は、PCV7 で最も低い応答の血清型に対して、非劣性基準を満たさなかった。一方で、ドイツで実施した臨床試験では、PCV13 の 3 回目接種後の血清型 3 に対する免疫応答は PCV7 で最も低い応答の血清型に対して非劣性基準を満たした。欧州やアジアの複数の国で実施した他の PCV13 の臨床試験では、血清型 3 に対する IgG 濃度は初回免疫後にピークとなり、追加免疫後のブースター応答は認められなかった。しかしながら、米国等の臨床試験では、血清型 3 に対する追加免疫後のブースター応答が認められた。これら血清型 3 に対する免疫応答は、他の血清型に対する応答と比べると典型的ではないため、新規血清型に対する免疫原性の比較に際し、血清型 3 はあまり有用ではないと考えられた。

免疫原性について、本剤 SC 群及び PCV13 SC 群の「3 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率」は表 12 のとおりであり、13 共通血清型のうち血清型 6A 及び 6B を除く 11 血清型で、7 追加血清型のうち血清型 10A 及び 12F を除く 5 血清型で非劣性基準を満たした。

本剤 IM 群及び本剤 SC 群の「3 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率」は表 13 のとおりであった。

表 12 3 回目接種 1 カ月後における血清型特異的 IgG 抗体保有率 (3 回目接種評価可能免疫原性集団)

血清型	事前に規定された IgG 抗体濃度	本剤 SC 群	PCV13 SC 群	群間差 [95%CI] % (本剤 SC 群-PCV13 SC 群)
13 共通血清型				
1	≥0.35 µg/mL	97.7 (216/221)	99.1 (218/220)	-1.4 [-4.4, 1.3]
3	≥0.35 µg/mL	96.4 (213/221)	99.1 (218/220)	-2.7 [-6.2, 0.1]
4	≥0.35 µg/mL	96.8 (214/221)	99.1 (218/220)	-2.3 [-5.6, 0.5]
5	≥0.23 µg/mL	92.3 (204/221)	97.3 (214/220)	-5.0 [-9.6, -0.9]
6A	≥0.35 µg/mL	90.0 (199/221)	98.2 (216/220)	-8.1 [-13.0, -4.0]
6B	≥0.10 µg/mL	87.8 (194/221)	96.4 (212/220)	-8.6 [-14.0, -3.7]
7F	≥0.35 µg/mL	95.9 (212/221)	99.1 (218/220)	-3.2 [-6.8, -0.3]
9V	≥0.35 µg/mL	95.9 (212/221)	98.6 (217/220)	-2.7 [-6.4, 0.4]
14	≥0.35 µg/mL	96.8 (213/220)	97.7 (215/220)	-0.9 [-4.4, 2.4]
18C	≥0.35 µg/mL	96.8 (214/221)	99.1 (218/220)	-2.3 [-5.6, 0.5]
19A	≥0.12 µg/mL	99.5 (220/221)	99.5 (219/220)	0.0 [-2.1, 2.1]
19F	≥0.35 µg/mL	100 (221/221)	100 (220/220)	0.0 [-1.7, 1.7]
23F	≥0.35 µg/mL	89.6 (198/221)	93.6 (206/220)	-4.0 [-9.5, 1.2]
7 追加血清型 <sup>a)</sup>				
8	≥0.35 µg/mL	99.5 (220/221)	<23F> 93.6 (206/220)	5.9 [3.0, 10.0]
10A	≥0.35 µg/mL	60.2 (133/221)		-33.5 [-40.7, -26.2]
11A	≥0.35 µg/mL	100 (221/221)		6.4 [3.8, 10.4]
12F	≥0.35 µg/mL	74.7 (165/221)		-19.0 [-25.7, -12.5]
15B	≥0.35 µg/mL	99.1 (219/221)		5.5 [2.2, 9.6]
22F	≥0.35 µg/mL	100 (221/221)		6.4 [3.8, 10.4]
33F	≥0.35 µg/mL	95.0 (208/219)		1.3 [-3.2, 6.0]

IgG 抗体保有率% (事前に規定された IgG 抗体濃度に達した例数/解析対象例数)

a) PCV13 SC 群の値は、13 共通血清型 (血清型 3 を除く) で血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型 (23F) の割合を用いることとされた

表 13 3 回目接種 1 カ月後における血清型特異的 IgG 抗体保有率 (3 回目接種評価可能免疫原性集団)

血清型	事前に規定された IgG 抗体濃度	本剤 IM 群	本剤 SC 群	群間差 [95%CI] % (本剤 IM 群-本剤 SC 群)
13 共通血清型				
1	≥0.35 µg/mL	92.0 (196/213)	97.7 (216/221)	-5.7 [-10.4, -1.7]
3	≥0.35 µg/mL	95.3 (203/213)	96.4 (213/221)	-1.1 [-5.2, 2.9]
4	≥0.35 µg/mL	94.8 (202/213)	96.8 (214/221)	-2.0 [-6.2, 1.9]
5	≥0.23 µg/mL	93.0 (198/213)	92.3 (204/221)	0.7 [-4.5, 5.8]
6A	≥0.35 µg/mL	94.8 (202/213)	90.0 (199/221)	4.8 [-0.2, 10.0]
6B	≥0.10 µg/mL	82.2 (175/213)	87.8 (194/221)	-5.6 [-12.5, 1.1]
7F	≥0.35 µg/mL	94.8 (202/213)	95.9 (212/221)	-1.1 [-5.4, 3.1]
9V	≥0.35 µg/mL	93.0 (198/213)	95.9 (212/221)	-3.0 [-7.7, 1.4]
14	≥0.35 µg/mL	96.2 (205/213)	96.8 (213/220)	-0.6 [-4.4, 3.2]
18C	≥0.35 µg/mL	94.8 (202/213)	96.8 (214/221)	-2.0 [-6.2, 1.9]
19A	≥0.12 µg/mL	99.1 (211/213)	99.5 (220/221)	-0.5 [-3.0, 1.7]
19F	≥0.35 µg/mL	100 (213/213)	100 (221/221)	0.0 [-1.8, 1.7]
23F	≥0.35 µg/mL	88.7 (189/213)	89.6 (198/221)	-0.9 [-6.9, 5.1]
7 追加血清型				
8	≥0.35 µg/mL	99.5 (212/213)	99.5 (220/221)	0.0 [-2.2, 2.1]
10A	≥0.35 µg/mL	59.6 (127/213)	60.2 (133/221)	-0.6 [-9.8, 8.6]
11A	≥0.35 µg/mL	100 (213/213)	100 (221/221)	0.0 [-1.8, 1.7]
12F	≥0.35 µg/mL	74.6 (159/213)	74.7 (165/221)	0.0 [-8.2, 8.2]
15B	≥0.35 µg/mL	98.6 (210/213)	99.1 (219/221)	-0.5 [-3.3, 2.0]
22F	≥0.35 µg/mL	100 (213/213)	100 (221/221)	0.0 [-1.8, 1.7]
33F	≥0.35 µg/mL	92.5 (196/212)	95.0 (208/219)	-2.5 [-7.5, 2.2]

IgG 抗体保有率% (事前に規定された IgG 抗体濃度に達した例数/解析対象例数)

安全性の主な収集項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱（腋窩温 37.5℃以上）、食欲減退、傾眠状態／睡眠増加及び易刺激性）
- 治験薬 1 回目接種～3 回目接種 1 カ月後及び 4 回目接種～4 回目接種 1 カ月後の有害事象
- 同意取得時から治験薬 4 回目接種 1 カ月後までの重篤な有害事象

治験薬各回接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は表 14 のとおりであった。なお、局所反応及び全身反応は全て副反応とみなすこととされた。

表 14 治験薬接種後 7 日間での局所反応及び全身反応（安全性解析対象集団）

	本剤 SC 群 (225 例)	本剤 IM 群 (217 例)	PCV13 SC 群 (224 例)
局所反応	96.9 (218)	68.7 (149)	97.8 (219)
注射部位発赤	96.4 (217)	59.9 (130)	96.9 (217)
注射部位腫脹	91.6 (206)	54.8 (119)	94.2 (211)
注射部位疼痛	37.3 (84)	30.0 (65)	37.9 (85)
全身反応	86.2 (194)	89.4 (194)	88.8 (199)
傾眠状態	65.3 (147)	71.0 (154)	71.9 (161)
発熱	60.4 (136)	50.7 (110)	60.3 (135)
易刺激性	48.9 (110)	49.3 (107)	53.1 (119)
食欲減退	27.6 (62)	25.3 (55)	30.4 (68)

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 24.1

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 SC 群 62.7%（141/225 例）及び 8.9%（20/225 例）、本剤 IM 群 72.8%（158/217 例）及び 1.4%（3/217 例）、PCV13 SC 群 71.0%（159/224 例）及び 11.6%（26/224 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及びその副反応の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及びその副反応（安全性解析対象集団）

	有害事象			副反応		
	本剤 SC 群 (225 例)	本剤 IM 群 (217 例)	PCV13 SC 群 (224 例)	本剤 SC 群 (225 例)	本剤 IM 群 (217 例)	PCV13 SC 群 (224 例)
全体	62.7 (141)	72.8 (158)	71.0 (159)	8.9 (20)	1.4 (3)	11.6 (26)
上咽頭炎	21.8 (49)	30.4 (66)	28.6 (64)	0	0	0
湿疹	9.8 (22)	14.7 (32)	8.5 (19)	0	0.5 (1)	0.9 (2)
上気道の炎症	8.0 (18)	6.9 (15)	4.9 (11)	0	0	0
上気道感染	5.3 (12)	3.7 (8)	3.6 (8)	0	0	0
気管支炎	3.6 (8)	5.1 (11)	3.6 (8)	0	0	0
乳児湿疹	2.7 (6)	6.0 (13)	7.1 (16)	0	0	0

発現例数（発現割合%）、MedDRA version 24.1

死亡例は本剤 IM 群で 1 例（心肺停止<sup>9)</sup>）認められたが、溺水に伴うものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 SC 群 6.2%（14/225 例）、本剤 IM 群 7.4%（16/217 例）及び PCV13 SC 群 4.0%（9/224 例）に認められ、内訳は表 16 のとおりであった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>9)</sup> 1 カ月齢男児。本剤筋肉内接種 4 回目の 15 日後に、自宅の風呂で溺れ緊急搬送されたものの、13 日後に心肺停止により死亡。当該事象は、溺水によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。

表 16 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

本剤 SC 群	RS ウイルス感染及び RS ウイルス細気管支炎各 4 例、熱性痙攣 2 例、発熱、RS ウイルス肺炎、第 2 度熱傷、鎖骨骨折及び喘息各 1 例 (重複含む)
本剤 IM 群	発熱及び尿路感染各 2 例、心肺停止、喉頭軟化症、食物アレルギー、無症候性 COVID-19、眼窩周囲蜂巣炎、感染性クループ、突発性発疹、咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、RS ウイルス細気管支炎、RS ウイルス感染、溺水、喘息、結核疹及び川崎病各 1 例 (重複含む)
PCV13 SC 群	RS ウイルス細気管支炎 2 例、先天性僧帽弁閉鎖不全、動脈管開存症、乳アレルギー、細気管支炎、気管支炎、伝染性単核球症、咽頭炎、細菌性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス感染及び喘息各 1 例 (重複含む)

MedDRA version 24.1

治験中止に至った有害事象は、PCV13 SC 群 1 例 (即時型の全身性紅斑) 認められ、副反応とされたものの、回復した。

### 7.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : B7471011 試験、実施期間 : 2020 年 5 月～2022 年 9 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない約 2 カ月齢時 (42～98 日齢) の健康小児 (目標被験者数約 2,000 例 : 本剤 IM 群及び PCV13 IM 群各 1,000 例)<sup>10)</sup> を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性、並びに同時接種ワクチンの免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 (プエルトリコ含む) 107 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PCV13 を 1 回 0.5 mL 計 4 回 (1 回目 : 2 カ月齢、2 回目 : 4 カ月齢、3 回目 : 6 カ月齢、4 回目 : 12～15 カ月齢時) 筋肉内接種することとされた。なお、各地域の定期接種スケジュールに従い、治験薬接種 1～3 回目は DTaP-IPV 及び HBV の混合ワクチン並びに Hib ワクチンを、治験薬接種 4 回目は MMR ワクチン及び水痘ワクチンを同時接種することとされた。また、ロタウイルスワクチン及びインフルエンザワクチンは随時、接種可能とされ、髄膜炎菌ワクチンは 4 回目接種 1 カ月後の採血以降に接種可能とされた。

無作為化された 1,997 例 (本剤 IM 群 1,004 例、PCV13 IM 群 993 例) のうち、6 例 (各群 3 例) を除く 1,991 例 (本剤 IM 群 1,001 例、PCV13 IM 群 990 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<sup>11)</sup> とされた。また、無作為化された 1,997 例のうち、361 例 (本剤 IM 群 171 例、PCV13 IM 群 190 例)<sup>12)</sup> を除く 1,636 例 (本剤 IM 群 833 例、PCV13 IM 群 803 例) が 3 回目接種後評価可能免疫原性集団とされた。また、無作為化された 1,997 例のうち、497 例 (本剤 IM 群 249 例、PCV13 IM 群 248 例)<sup>13)</sup> を除く 1,500 例 (本剤 IM 群 755 例、PCV13 IM 群 745 例) が 4 回目接種評価可能免疫原性集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

<sup>10)</sup> 主要評価項目である 3 回目接種 1 カ月後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種 1 カ月後の IgG GMC について、本剤 IM 群の PCV13 IM 群に対する非劣性 (IgG 抗体保有率の群間差に関する非劣性マージン -10%、IgG GMC 比に関する非劣性マージン 0.5、有意水準両側 0.05) を 40 血清型 (20 血清型×2 時点) のうち 38 血清型以上で同時に確認するための検出力は各群 800 例で約 81%、40 血清型 (20 血清型×2 時点) のうち 37 血清型以上で同時に確認するための検出力は各群 800 例で約 93% であり、約 20% の脱落を想定して、各群 1,000 例が目標被験者数とされた。また、もう一つの主要評価項目である同時接種ワクチンの免疫原性 (3 回目接種 1 カ月後の各抗原特異的 IgG 抗体保有率) について、本剤 IM 群の PCV13 IM 群に対する非劣性 (IgG 抗体保有率の群間差に関する非劣性マージン -10%、有意水準両側 0.05) を各抗原で同時に確認するための検出力は各群 36～367 例で 99% 以上であった。

<sup>11)</sup> PCV13 IM 群 2 例が 2 回目接種時に本剤の接種を受け、PCV13 IM 群 1 例は 4 回目接種時に本剤の接種を受けた。治験薬を誤接種された被験者の誤接種後に収集されたデータは、局所反応、全身反応及び有害事象の集計から除外された。また、その他の有害事象についても、規定の報告期間及びその後の報告期間の集計から除外された。

<sup>12)</sup> 除外理由の内訳 : 無作為化時又は投与時に不適格であった 11 例 (本剤 IM 群 6 例、PCV13 IM 群 5 例)、無作為化後に規定されたスケジュールで治験薬接種がされなかった 128 例 (各群 64 例)、3 回目接種後に規定された期間で採血がされなかった 205 例 (本剤 IM 群 93 例、PCV13 IM 群 112 例)、3 回目接種後に少なくとも 1 つの項目で有効な免疫原性の成績が得られなかった 13 例 (本剤 IM 群 5 例、PCV13 IM 群 8 例) 及びその他の主要なプロトコル違反があった 4 例 (本剤 IM 群 3 例、PCV13 IM 群 1 例)

<sup>13)</sup> 除外理由の内訳 : 無作為化時又は投与時に不適格であった 11 例 (本剤 IM 群 6 例、PCV13 IM 群 5 例)、規定されたスケジュールで 4 回の治験薬接種がされなかった 292 例 (本剤 IM 群 145 例、PCV13 IM 群 147 例)、4 回目接種が 12～15 カ月齢でなかった 1 例 (本剤 IM 群 1 例)、4 回目接種後に規定された期間で採血がされなかった 182 例 (各群 91 例)、4 回目接種後に少なくとも 1 つ有効な免疫原性の成績が得られなかった 8 例 (各群 4 例) 及びその他の主要なプロトコル違反があった 3 例 (本剤 IM 群 2 例、PCV13 IM 群 1 例)

本剤の免疫原性の主要評価項目は、「3回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG抗体保有率」及び「4回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG GMC」とされ、それぞれ以下の①及び②、並びに③及び④の非劣性基準を満たした場合に、本剤IM群のPCV13IM群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1カ月後の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IM群とPCV13IM群の差の95%CIの下限值が-10%を超える
- ② 3回目接種1カ月後の7追加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IM群とPCV13IM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<sup>8)</sup>）との差の95%CIの下限值が-10%を超える
- ③ 4回目接種1カ月後の13共通血清型に対する血清型特異的IgG GMCのPCV13IM群に対する本剤IM群の比の95%CIの下限值が0.5を超える
- ④ 4回目接種1カ月後の7追加血清型に対する血清型特異的IgG GMCについて、PCV13IM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IM群の比の95%CIの下限值が0.5を超える

同時接種ワクチンの免疫原性の主要評価項目は、「3回目接種1カ月後の各抗原特異的IgG抗体保有率」とされ、全ての抗原で本剤IM群とPCV13IM群の群間差の95%CIの下限值が-10%を超えた場合に、本剤IM群のPCV13IM群に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。

本剤の免疫原性について、「3回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG抗体保有率」は表17のとおりであり、13共通血清型のうち血清型1、3、4、9V及び23Fを除く8血清型で、7追加血清型のうち血清型12Fを除く6血清型で、本剤IM群のPCV13IM群に対する非劣性基準を満たした。

また、「4回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG GMC」は表18のとおりであり、13共通血清型及び7追加血清型の全てで、本剤IM群のPCV13IM群に対する非劣性基準を満たした。

表17 3回目接種1カ月後の血清型特異的IgG抗体保有率（3回目接種評価可能免疫原性集団）

血清型	事前に規定されたIgG抗体濃度	本剤IM群	PCV13IM群	群間差 [95%CI] % (本剤IM群-PCV13IM群)
13 共通血清型				
1	≥0.35 µg/mL	79.8 (665/833)	88.4 (709/802)	-8.6 [-12.1, -5.1]
3	≥0.35 µg/mL	52.1 (434/833)	67.6 (542/802)	-15.5 [-20.1, -10.8]
4	≥0.35 µg/mL	79.7 (664/833)	88.2 (707/802)	-8.4 [-12.0, -4.9]
5	≥0.23 µg/mL	82.5 (687/833)	86.8 (696/802)	-4.3 [-7.8, -0.8]
6A	≥0.35 µg/mL	93.5 (779/833)	95.9 (769/802)	-2.4 [-4.6, -0.2]
6B	≥0.10 µg/mL	88.3 (734/831)	92.4 (740/801)	-4.1 [-7.0, -1.2]
7F	≥0.35 µg/mL	96.6 (805/833)	97.6 (783/802)	-1.0 [-2.7, 0.7]
9V	≥0.35 µg/mL	81.9 (682/833)	89.8 (720/802)	-7.9 [-11.3, -4.6]
14	≥0.35 µg/mL	93.4 (777/832)	94.1 (755/802)	-0.8 [-3.1, 1.6]
18C	≥0.35 µg/mL	92.6 (771/833)	93.1 (747/802)	-0.6 [-3.1, 1.9]
19A	≥0.12 µg/mL	97.1 (809/833)	98.1 (787/802)	-1.0 [-2.6, 0.5]
19F	≥0.35 µg/mL	96.9 (807/833)	96.6 (775/802)	0.2 [-1.5, 2.0]
23F	≥0.35 µg/mL	77.9 (649/833)	85.5 (686/802)	-7.6 [-11.4, -3.9]
7 追加血清型 <sup>a)</sup>				
8	≥0.35 µg/mL	96.8 (806/833)	85.5 (686/802)	11.2 [8.6, 14.0]
10A	≥0.35 µg/mL	82.2 (685/833)		-3.3 [-6.9, 0.3]
11A	≥0.35 µg/mL	92.7 (772/833)		7.1 [4.2, 10.2]
12F	≥0.35 µg/mL	67.5 (562/833)		-18.1 [-22.1, -14.0]
15B	≥0.35 µg/mL	98.2 (818/833)		12.7 [10.2, 15.4]
22F	≥0.35 µg/mL	98.3 (819/833)		12.8 [10.3, 15.5]
33F	≥0.35 µg/mL	86.7 (722/833)		1.1 [-2.2, 4.5]

IgG抗体保有率%（事前に規定されたIgG抗体濃度に達した例数/解析対象例数）

a) PCV13IM群の値は、13共通血清型（血清型3を除く）で血清型特異的IgG抗体保有率が最も低い血清型（23F）の割合を用いることとされた。

表 18 4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG GMC 及び GMR (4 回目接種評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤 IM 群		PCV13 IM 群		GMR [95%CI]
	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	
13 共通血清型					
1	755	1.47 [1.37, 1.57]	744	2.12 [1.97, 2.27]	0.69 [0.63, 0.76]
3	755	0.56 [0.53, 0.60]	745	0.85 [0.80, 0.90]	0.66 [0.61, 0.73]
4	754	3.77 [3.52, 4.04]	745	4.84 [4.50, 5.22]	0.78 [0.70, 0.86]
5	755	1.87 [1.74, 2.00]	745	2.51 [2.33, 2.70]	0.74 [0.67, 0.82]
6A	755	9.01 [8.45, 9.61]	745	11.69 [10.91, 12.53]	0.77 [0.70, 0.85]
6B	753	4.01 [3.70, 4.35]	744	5.74 [5.27, 6.24]	0.70 [0.62, 0.79]
7F	755	3.91 [3.70, 4.14]	745	5.18 [4.88, 5.49]	0.76 [0.70, 0.82]
9V	755	3.44 [3.23, 3.67]	744	4.30 [4.02, 4.59]	0.80 [0.73, 0.88]
14	755	5.68 [5.27, 6.12]	745	6.34 [5.88, 6.83]	0.90 [0.81, 1.00]
18C	755	3.46 [3.24, 3.70]	745	4.69 [4.34, 5.05]	0.74 [0.67, 0.82]
19A	754	3.53 [3.30, 3.77]	745	4.13 [3.84, 4.45]	0.85 [0.77, 0.94]
19F	755	5.01 [4.68, 5.36]	745	5.79 [5.36, 6.25]	0.86 [0.78, 0.96]
23F	755	3.95 [3.63, 4.31]	745	6.18 [5.66, 6.75]	0.64 [0.57, 0.72]
7 追加血清型 <sup>a)</sup>					
8	755	3.97 [3.73, 4.22]	<1> 744	<1> 2.12 [1.97, 2.27]	1.87 [1.71, 2.06]
10A	755	6.22 [5.75, 6.72]			2.94 [2.64, 3.26]
11A	755	3.53 [3.31, 3.78]			1.67 [1.51, 1.84]
12F	755	1.85 [1.73, 1.99]			0.88 [0.79, 0.97]
15B	755	12.59 [11.78, 13.45]			5.95 [5.39, 6.55]
22F	755	10.60 [9.92, 11.33]			5.01 [4.54, 5.52]
33F	755	9.31 [8.71, 9.96]			4.40 [3.99, 4.85]

a) PCV13 IM 群の値は、13 共通血清型 (血清型 3 を除く) で血清型特異的 IgG GMC が最も低い血清型 (1) の IgG GMC を用いることとされた。

同時接種ワクチンの免疫原性について、主要評価項目である「3 回目接種 1 カ月後の各抗原特異的 IgG 抗体保有率」は表 19 のとおりであった。治験薬 1~3 回目接種時に同時接種した各ワクチン抗原全てにおいて、本剤 IM 群と PCV13 IM 群の群間差の 95%CI 下限値が -10% を超えたことから、非劣性が検証された。

表 19 3 回目接種 1 カ月後における各抗原特異的 IgG 抗体保有率 (1011 試験、3 回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	各抗体の事前に規定した値	本剤 IM 群	PCV13 IM 群	群間差 [95%CI] % (本剤 IM 群 - PCV13 IM 群)
ジフテリア毒素	≥0.1 IU/mL	93.5 (346/370)	97.8 (355/363)	-4.3 [-7.5, -1.4]
破傷風トキソイド	≥0.1 IU/mL	99.7 (369/370)	99.4 (361/363)	0.3 [-1.0, 1.7]
百日せき毒素	≥14.40 EU/mL	94.9 (351/370)	95.0 (345/363)	-0.2 [-3.5, 3.1]
FHA	≥26.60 EU/mL	95.7 (354/370)	95.0 (345/363)	0.6 [-2.5, 3.9]
PRN	≥13.00 EU/mL	93.8 (347/370)	95.0 (345/363)	-1.3 [-4.7, 2.2]
HBsAg	≥10 mIU/mL	100 (118/118)	100 (127/127)	0.0 [-3.2, 2.9]
ポリオウイルス 1 型	≥1:8	100 (111/111)	100 (117/117)	0.0 [-3.4, 3.2]
ポリオウイルス 2 型	≥1:8	100 (115/115)	99.2 (119/120)	0.8 [-2.4, 4.6]
ポリオウイルス 3 型	≥1:8	100 (115/115)	100 (120/120)	0.0 [-3.2, 3.1]
Hib	≥0.15 µg/mL	100 (124/124)	100 (125/125)	0.0 [-3.0, 3.0]

IgG 抗体保有率% (事前に規定された IgG 抗体濃度に達した例数/解析対象例数)

FHA: 線維状赤血球凝集素、PRN: 百日せき菌の外膜蛋白質、HBsAg: HBV 表面抗原

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 7 日間の局所反応 (発赤、腫脹及び注射部位疼痛) 及び全身反応 (発熱、食欲減退、傾眠状態/睡眠増加及び易刺激性)
- 治験薬 1 回目接種~3 回目接種後 1 カ月後及び 4 回目接種~4 回目接種後 1 カ月の有害事象
- 同意取得から治験薬 4 回目接種 6 カ月後までの重篤な有害事象

治験薬各回接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は、表 20 のとおりであった。なお、局所反応及び全身反応は全て副反応とみなすこととされた。

表 20 治験薬各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応 (安全性解析対象集団)

	本剤 IM 群 (998 例)	PCV13 IM 群 (984 例)
局所反応	80.9 (807)	79.1 (778)
注射部位疼痛	69.0 (689)	67.6 (665)
注射部位発赤	49.9 (498)	50.2 (494)
注射部位腫脹	35.4 (353)	36.6 (360)
全身反応	95.2 (950)	92.7 (912)
易刺激性	89.6 (894)	88.0 (866)
傾眠状態	82.5 (823)	81.3 (800)
食欲減退	52.2 (521)	50.2 (494)
発熱	32.3 (322)	32.0 (315)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 25.0

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 IM 群 41.1% (411/1,001 例) 及び 0.7% (7/1,001 例)、PCV13 IM 群 43.5% (429/987 例) 及び 0.8% (8/987 例) であった。いずれかの群で 2% 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 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象及びその副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤 IM 群 (1,001 例)	PCV13 IM 群 (987 例)	本剤 IM 群 (1,001 例)	PCV13 IM 群 (987 例)
全体	41.1 (411)	43.5 (429)	0.7 (7)	0.8 (8)
上気道感染	11.4 (114)	11.3 (112)	0	0
中耳炎	5.6 (56)	5.1 (50)	0	0
急性中耳炎	3.8 (38)	3.7 (37)	0	0
上咽頭炎	2.7 (27)	3.2 (32)	0	0
ウイルス性上気道感染	2.7 (27)	2.0 (20)	0	0
アトピー性皮膚炎	2.5 (25)	2.5 (25)	0.1 (1)	0
細気管支炎	2.4 (24)	2.4 (24)	0	0
胃食道逆流性疾患	2.4 (24)	2.2 (22)	0	0.1 (1)
発熱	2.3 (23)	2.1 (21)	0.1 (1)	0.1 (1)
湿疹	2.2 (22)	2.8 (28)	0	0
鼻閉	2.2 (22)	1.9 (19)	0	0
咳嗽	2.2 (22)	1.8 (18)	0	0
脂漏性皮膚炎	1.6 (16)	2.3 (23)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 25.0

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 IM 群 4.5% (45/1,001 例) 及び PCV13 IM 群 3.1% (31/987 例) に認められ、内訳は表 22 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 22 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

本剤 IM 群	RS ウイルス細気管支炎 7 例、RS ウイルス感染 5 例、細気管支炎 4 例、肺炎、脱水、発育不全及び熱性痙攣各 2 例、貧血、免疫性血小板減少症、嘔吐、全身性炎症反応症候群、アデノウイルス感染、水疱性膿痂疹、蜂巣炎、コロナウイルス感染、感染性クroup、デング熱、ノロウイルス性胃腸炎、ウイルス性消化管感染、単径部膿瘍、手足口病、急性中耳炎、RS ウイルス肺炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、ウイルス感染、偶発的製品曝露、硬膜外血腫、転倒、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫及び川崎病各 1 例 (重複含む)
PCV13 IM 群	胃腸炎 5 例、細気管支炎 4 例、RS ウイルス細気管支炎 3 例、大腸菌性尿路感染、RS ウイルス感染及び熱性痙攣各 2 例、小球性貧血、腸重積症、COVID-19、手足口病、メタニューモウイルス細気管支炎、肺炎、壊死性肺炎、ウイルス性気道感染、シュードモナス性尿路感染、ウイルス感染、偶発的中毒、熱傷、脱水、発育不全、低血糖性痙攣、部分発作、てんかん重積状態、急性呼吸不全及び喘息各 1 例 (重複含む)

MedDRA version 25.0

治験中止に至った有害事象は、本剤 IM 群 2 例（発育不全及び痙攣発作各 1 例）及び PCV13 IM 群 3 例（発育不全 1 例、てんかん及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、PCV13 IM 群で認められた蕁麻疹 1 例が副反応とされたが、回復した。

## 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 の検討より、健康小児における本剤の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

本剤の健康小児に対する有効性は、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、各血清型特異的 IgG 抗体濃度を代替指標として評価した。本剤の臨床試験において IgG 抗体濃度は dLIA により測定し、WHO の指針に規定される WHO ELISA による IgG 抗体濃度の閾値(0.35 µg/mL)に相当する dLIA による IgG 抗体濃度として、血清型 5 は 0.23 µg/mL、血清型 6B は 0.10 µg/mL、血清型 19A は 0.12 µg/mL、その他の血清型は 0.35 µg/mL と規定した（6.R.1 参照）。

対照薬は、本邦で承認されている肺炎球菌結合型ワクチンである PCV13 とし、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1011 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。なお、日本小児科学会から不活化ワクチン接種方法として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）こと等を踏まえ、本邦では PCV13 の接種経路である皮下接種に加え筋肉内接種を検討することとした。さらに、PCV7 及び PCV13 が日本を含む世界中で良好な免疫応答を認めており、内因性及び外因性民族的要因が臨床的な影響を与える可能性は低いと考えられることから、本剤の海外試験成績も利用して日本人における本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

国内第Ⅲ相試験（1016 試験）では、主要評価項目を「3 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG 抗体保有率」として、PCV13 SC 群に対する本剤 SC 群の非劣性を検証する計画とした。海外第Ⅲ相試験（1011 試験）では、主要評価項目を「3 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG 抗体保有率」及び「4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG GMC」とし、PCV13 IM 群に対する本剤 IM 群の非劣性を検証する計画とした。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非劣性の検証では、既承認ワクチンで最も反応が低い血清型と比較することは合理的である旨記載されていることから、本剤の 7 追加血清型に対する免疫応答は、PCV13 と本剤の 13 共通血清型のうち PCV13 群において血清型特異的 IgG 抗体保有率又は IgG GMC が最も低い血清型（血清型 3 を除く）と比較した。なお、血清型 3 に対する IgG 応答パターンは、他の血清型に対する応答と比べて異なることから<sup>8)</sup>、新規血清型に対する免疫原性の比較に用いなかった。

その上で、以下のとおり、①皮下接種時の有効性、②筋肉内接種時の有効性、③定期接種が未完了の者について、検討を行った。

#### ① 皮下接種時の有効性について

日本人小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）において、本剤又は PCV13 の皮下接種時の免疫応答を比較することにより、本剤皮下接種時の有効性を検討した。

● 初回免疫（3回接種）

主要評価項目である3回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG抗体保有率は、13共通血清型のうち血清型6A及び6Bを除く11血清型で、7追加血清型のうち血清型10A及び12Fを除く5血清型で、本剤SC群のPCV13 SC群に対する非劣性基準を満たした（7.2参照）。

13共通血清型のうち血清型6A及び6Bは、非劣性基準を満たさなかったものの、本剤SC群の大部分の被験者で事前に規定したIgG抗体濃度に達しており（3回目接種1カ月後の血清型特異的IgG抗体保有率：それぞれ90.0%及び87.8%）、4回目接種1カ月後では血清型特異的IgG抗体保有率が増加し、血清型6A及び6Bのいずれも100%であった。また、3回目接種1カ月後の各血清型IgG GMCは、本剤SC群とPCV13 SC群の13共通血清型で概ね類似していた（表23）。3回目接種1カ月後のOPA GMTについても、13共通血清型では、本剤SC群（55（血清型1）～5,124（血清型18C））及びPCV13 SC群（126（血清型1）～5,355（血清型18C））の両群で同程度であった<sup>14)</sup>。3回目接種1カ月後の血清型特異的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）は本剤SC群（84.5%（血清型1）～100%（血清型4、6A、18C及び19A））及びPCV13 SC群（98.6%（血清型5、14及び19F）又は100%（血清型5、14及び19Fを除く全血清型））と比較すると本剤SC群でわずかに低かったものの、両群で概ね同程度であった<sup>15)</sup>。

7追加血清型のうち血清型10A及び12Fは、非劣性基準を満たさなかったものの、3回目接種1カ月後の血清型特異的IgG抗体保有率は本剤SC群（血清型10A及び12Fで60.2%及び74.7%）及びPCV13 SC群（血清型10A及び12Fで1.8%及び0.9%）と比較すると本剤SC群で顕著に高かった。治験薬3回目接種1カ月後の各血清型IgG GMCは、血清型10A及び血清型12F以外の7追加血清型で、本剤SC群で顕著に高かった（表23）。また、3回目接種1カ月後のOPA GMTは本剤SC群（1,532（血清型8）～35,278（血清型12F））及びPCV13 SC群（10（血清型22F）～177（血清型33F））、3回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率は本剤SC群（98.2%（血清型33F）～100%（血清型8、11A、12F、15B及び22F））及びPCV13 SC群（1.3%（血清型12F及び22F）～5.6%（血清型8））であり、PCV13 SC群と比較して本剤SC群で顕著に高かった。

<sup>14)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型6A及び6Bについて、3回目接種1カ月後のOPA GMT（本剤SC群及びPCV13 SC群）は血清型6A（2,709及び3,339）及び血清型6B（1,548及び2,489）で、本剤SC群で若干低かったものの、いずれも両群で概ね同程度であった。

<sup>15)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型6A及び6Bについて、3回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率（本剤SC群及びPCV13 SC群）は、血清型6A（100%及び100%）及び血清型6B（98.6%及び100%）でいずれも両群で同程度であった。

表 23 3 回目接種 1 カ月後の各血清型における IgG GMC (1016 試験、3 回目接種評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤 SC 群		PCV13 SC 群	
	例数	IgG GMC [95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] <sup>a)</sup> (µg/mL)
13 共通血清型				
1	221	1.37 [1.25, 1.51]	220	2.21 [1.98, 2.47]
3	221	1.29 [1.18, 1.41]	220	1.81 [1.66, 1.98]
4	221	1.76 [1.57, 1.97]	220	2.96 [2.64, 3.32]
5	221	1.01 [0.89, 1.16]	220	1.72 [1.51, 1.96]
6A	221	1.38 [1.21, 1.57]	220	2.34 [2.09, 2.62]
6B	221	0.42 [0.35, 0.50]	220	0.83 [0.71, 0.97]
7F	221	1.58 [1.43, 1.75]	220	2.19 [1.95, 2.46]
9V	221	1.46 [1.32, 1.61]	220	2.11 [1.88, 2.36]
14	220	2.79 [2.45, 3.18]	220	3.31 [2.90, 3.78]
18C	221	1.67 [1.51, 1.86]	220	2.52 [2.26, 2.82]
19A	221	2.41 [2.19, 2.65]	220	3.19 [2.86, 3.56]
19F	221	2.81 [2.60, 3.04]	220	3.73 [3.41, 4.08]
23F	221	1.32 [1.15, 1.51]	220	2.05 [1.79, 2.34]
7 追加血清型				
8	221	3.32 [3.05, 3.61]	219	0.01 [0.01, 0.01]
10A	221	0.50 [0.42, 0.60]	220	0.01 [0.01, 0.02]
11A	221	5.63 [5.17, 6.14]	220	0.02 [0.02, 0.02]
12F	221	0.79 [0.67, 0.93]	220	0.01 [0.01, 0.01]
15B	221	6.77 [6.04, 7.60]	220	0.04 [0.03, 0.05]
22F	221	4.94 [4.54, 5.38]	220	0.01 [0.00, 0.01]
33F	219	1.70 [1.51, 1.92]	220	0.02 [0.02, 0.03]

a) Student t 分布に基づく自然対数スケールの平均値とその CI について原尺度に逆変換して算出。

● 追加免疫 (4 回接種)

13 共通血清型において、4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG 抗体保有率は表 24 のとおりであり、本剤 SC 群でいずれも 90% を超え、その範囲は本剤 SC 群 (91.7~100%) 及び 13PCV SC 群で (98.6~100%) で同程度であった。4 回目接種 1 カ月後の各血清型 IgG GMC は表 24 のとおりであり、本剤 SC 群で 0.97~11.90 µg/mL、13PCV SC 群で 1.44~17.25 µg/mL であった。各血清型 IgG GMC は、本剤 SC 群で 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 1 カ月後には 3 回目接種 1 カ月後より高く、13PCV SC 群よりわずかに低かったものの、両群で概ね同程度であった。また、4 回目接種 1 カ月後の OPA GMT は本剤 SC 群 (131 (血清型 3) ~4,735 (血清型 7F)) 及び PCV13 SC 群 (193 (血清型 3) ~6,361 (血清型 7F)) の両群で同程度であった。4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 OPA 抗体保有率は、本剤 SC 群 (95.7% (血清型 1) ~100% (血清型 1、4、5 及び 6B を除く全血清型)) 及び PCV13 SC 群 (97.2% (血清型 5) 又は 100% (血清型 5 を除く全血清型)) の両群で同程度であった。

7 追加血清型において、4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG 抗体保有率は表 24 のとおりであり、本剤 SC 群 (98.2~100%) 及び PCV13 SC 群 (0~8.6%) で、PCV13 SC 群と比較して本剤 SC 群で顕著に高かった。4 回目接種 1 カ月後の各血清型 IgG GMC は表 24 のとおりであり、本剤 SC 群で 2.73~18.45 µg/mL、PCV13 SC 群で 0.00~0.03 µg/mL であり、本剤 SC 群については 3 回目接種 1 カ月後より高く、PCV13 SC 群と比較して顕著に高かった。また、4 回目接種 1 カ月後の OPA GMT は、本剤 SC 群 (2,970 (血清型 8) ~28,435 (血清型 22F)) 及び PCV13 SC 群 (18 (血清型 22F) ~658 (血清型 33F)) で比較すると本剤 SC 群で顕著に高かった。4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 OPA 抗体保有率は、本剤 SC 群 (100% (全血清型)) 及び PCV13 SC 群 (13.5% (血清型 22F) ~60.6% (33F)) で比較すると本剤 SC 群で顕著に高かった。

表 24 4 回目接種前及び接種 1 カ月後における血清型特異的 IgG GMC 及び抗体保有率 (1016 試験、評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤 SC 群					PCV13 SC 群				
	4 回目接種前		4 回目接種 1 カ月後			4 回目接種前		4 回目接種 1 カ月後		
	例数	IgG GMC [95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	IgG GMC [95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	抗体保有率 [95%CI] (%)	例数	IgG GMC [95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	IgG GMC [95%CI] ( $\mu\text{g/mL}$ )	抗体保有率 [95%CI] (%)
13 共通血清型										
1	217	0.26 [0.24, 0.29]	217	2.79 [2.50, 3.12]	99.1 [96.7, 99.9]	220	0.38 [0.35, 0.42]	220	4.62 [4.11, 5.19]	100 [98.3, 100]
3	217	0.13 [0.12, 0.14]	217	0.97 [0.87, 1.08]	91.7 [87.2, 95.0]	220	0.18 [0.16, 0.20]	220	1.44 [1.30, 1.59]	98.6 [96.1, 99.7]
4	217	0.46 [0.41, 0.52]	217	6.93 [6.14, 7.83]	100 [98.3, 100]	220	0.70 [0.63, 0.78]	220	10.01 [8.89, 11.27]	100 [98.3, 100]
5	217	0.27 [0.24, 0.31]	217	2.96 [2.63, 3.34]	99.5 [97.5, 100]	220	0.39 [0.35, 0.44]	220	4.64 [4.13, 5.21]	100 [98.3, 100]
6A	217	0.68 [0.61, 0.76]	217	11.90 [10.61, 13.34]	100 [98.3, 100]	220	0.93 [0.84, 1.04]	220	17.25 [15.66, 18.99]	100 [98.3, 100]
6B	215	0.33 [0.29, 0.37]	216	7.18 [6.30, 8.18]	100 [98.3, 100]	218	0.43 [0.39, 0.48]	220	10.48 [9.46, 11.61]	100 [98.3, 100]
7F	217	0.74 [0.67, 0.82]	217	4.46 [4.04, 4.92]	99.5 [97.5, 100]	220	0.92 [0.83, 1.01]	220	6.62 [5.95, 7.38]	100 [98.3, 100]
9V	217	0.38 [0.35, 0.43]	217	4.54 [4.04, 5.09]	99.5 [97.5, 100]	220	0.55 [0.50, 0.60]	220	6.62 [5.93, 7.39]	100 [98.3, 100]
14	217	1.90 [1.70, 2.14]	217	8.23 [7.27, 9.31]	99.1 [96.7, 99.9]	220	2.32 [2.03, 2.65]	220	10.30 [9.25, 11.47]	99.5 [97.5, 100]
18C	217	0.34 [0.30, 0.38]	217	3.95 [3.50, 4.45]	99.5 [97.5, 100]	220	0.43 [0.38, 0.47]	220	5.97 [5.27, 6.75]	100 [98.3, 100]
19A	217	0.22 [0.20, 0.25]	217	7.62 [6.82, 8.52]	100 [98.3, 100]	219	0.24 [0.21, 0.27]	219	8.97 [8.08, 9.95]	100 [98.3, 100]
19F	217	0.46 [0.42, 0.52]	217	8.74 [7.84, 9.73]	100 [98.3, 100]	220	0.51 [0.47, 0.57]	220	11.02 [9.96, 12.20]	100 [98.3, 100]
23F	217	0.31 [0.27, 0.36]	217	7.01 [6.16, 7.97]	99.5 [97.5, 100]	220	0.52 [0.45, 0.60]	220	11.76 [10.42, 13.28]	100 [98.3, 100]
7 追加血清型										
8	217	0.54 [0.49, 0.60]	217	5.84 [5.23, 6.53]	100 [98.3, 100]	218	0.02 [0.02, 0.02]	219	0.02 [0.02, 0.03]	3.2 [1.3, 6.5]
10A	217	1.11 [0.96, 1.28]	217	6.98 [6.13, 7.93]	99.1 [96.7, 99.9]	220	0.01 [0.01, 0.01]	220	0.01 [0.01, 0.01]	0.9 [0.1, 3.2]
11A	217	0.82 [0.74, 0.91]	217	5.73 [5.08, 6.46]	100 [98.3, 100]	220	0.01 [0.01, 0.02]	220	0.02 [0.01, 0.02]	5.9 [3.2, 9.9]
12F	217	0.32 [0.29, 0.36]	217	2.73 [2.41, 3.09]	98.2 [95.3, 99.5]	220	0.01 [0.01, 0.01]	220	0.01 [0.01, 0.01]	0 [0.0, 1.7]
15B	217	2.73 [2.40, 3.11]	217	18.45 [16.73, 20.36]	100 [98.3, 100]	220	0.02 [0.02, 0.03]	220	0.03 [0.03, 0.04]	8.6 [5.3, 13.2]
22F	217	1.78 [1.58, 1.99]	217	14.07 [12.67, 15.63]	100 [98.3, 100]	220	0.00 [0.00, 0.00]	220	0.00 [0.00, 0.01]	1.8 [0.5, 4.6]
33F	217	1.82 [1.62, 2.03]	217	10.29 [9.28, 11.40]	100 [98.3, 100]	220	0.01 [0.01, 0.02]	220	0.02 [0.01, 0.02]	2.7 [1.0, 5.8]

以上の結果から、本剤の皮下接種において、初回免疫及び追加免疫による各血清型に対する免疫応答が確認された。なお、主要評価項目を満たさなかった血清型が認められたものの、その結果のみが IPD に対する予防効果がないことを直接的に予測するものではないと考える。主要評価項目を満たさなかった血清型についても、主要評価項目以外の有効性評価項目の結果を含めた総合的な考察に基づき評価し、OPA 応答を含む免疫原性について、PCV13 と同様の免疫応答が示唆されたこと、また、本剤の追加免疫により初回免疫後よりも高い免疫原性が概ね確認されたことから、本剤を皮下接種した際の有効性が期待できると考える。

② 筋肉内接種時の有効性

日本人小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）において、本剤の筋肉内又は皮下接種時の免疫応答の類似性の検討、並びに外国人小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1011 試験）において、本剤又は PCV13 の筋肉内接種時の免疫応答を比較することにより、本剤筋肉内接種時の有効性を検討した。

<国内第Ⅲ相試験（1016 試験）>

● 初回免疫（3 回接種）

主要評価項目である 3 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率（7.2 参照）及び副次評価項目である 3 回目接種 1 カ月後の各血清型 IgG GMC は、表 25 のとおりであり、全 20 血清型において本剤 IM 群及び本剤 SC 群で同程度であった。また、OPA 応答についても同様であった。

表 25 3 回目接種及び 4 回目接種 1 カ月後における血清型特異的 IgG GMC（1016 試験、評価可能免疫原性集団）

血清型	3 回目接種 1 カ月後				4 回目接種 1 カ月後			
	本剤 IM 群		本剤 SC 群		本剤 IM 群		本剤 SC 群	
	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)
13 共通血清型								
1	213	1.17 [1.04, 1.31]	221	1.37 [1.25, 1.51]	211	2.78 [2.47, 3.12]	217	2.79 [2.50, 3.12]
3	213	1.10 [0.99, 1.22]	221	1.29 [1.18, 1.41]	211	1.08 [0.96, 1.21]	217	0.97 [0.87, 1.08]
4	213	1.73 [1.52, 1.97]	221	1.76 [1.57, 1.97]	211	7.31 [6.51, 8.20]	217	6.93 [6.14, 7.83]
5	213	1.00 [0.87, 1.14]	221	1.01 [0.89, 1.16]	211	2.94 [2.59, 3.33]	217	2.96 [2.63, 3.34]
6A	213	1.64 [1.42, 1.88]	221	1.38 [1.21, 1.57]	211	13.92 [12.43, 15.59]	217	11.90 [10.61, 13.34]
6B	213	0.39 [0.32, 0.48]	221	0.42 [0.35, 0.50]	211	7.50 [6.58, 8.55]	216	7.18 [6.30, 8.18]
7F	213	1.52 [1.35, 1.71]	221	1.58 [1.43, 1.75]	211	4.85 [4.34, 5.42]	217	4.46 [4.04, 4.92]
9V	213	1.45 [1.29, 1.64]	221	1.46 [1.32, 1.61]	211	5.38 [4.81, 6.02]	217	4.54 [4.04, 5.09]
14	213	2.43 [2.13, 2.76]	220	2.79 [2.45, 3.18]	211	9.19 [8.10, 10.43]	217	8.23 [7.27, 9.31]
18C	213	1.54 [1.38, 1.72]	221	1.67 [1.51, 1.86]	211	3.81 [3.38, 4.30]	217	3.95 [3.50, 4.45]
19A	213	2.36 [2.11, 2.64]	221	2.41 [2.19, 2.65]	211	7.92 [7.06, 8.89]	217	7.62 [6.82, 8.52]
19F	213	2.76 [2.53, 3.02]	221	2.81 [2.60, 3.04]	211	8.56 [7.66, 9.56]	217	8.74 [7.84, 9.73]
23F	213	1.29 [1.13, 1.48]	221	1.32 [1.15, 1.51]	211	7.39 [6.49, 8.42]	217	7.01 [6.16, 7.97]
7 追加血清型								
8	213	3.29 [2.97, 3.64]	221	3.32 [3.05, 3.61]	211	5.88 [5.23, 6.62]	217	5.84 [5.23, 6.53]
10A	213	0.47 [0.39, 0.56]	221	0.50 [0.42, 0.60]	211	8.02 [7.02, 9.16]	217	6.98 [6.13, 7.93]
11A	213	5.22 [4.73, 5.77]	221	5.63 [5.17, 6.14]	211	5.78 [5.14, 6.50]	217	5.73 [5.08, 6.46]
12F	213	0.72 [0.60, 0.85]	221	0.79 [0.67, 0.93]	211	2.69 [2.36, 3.06]	217	2.73 [2.41, 3.09]
15B	213	6.80 [6.03, 7.67]	221	6.77 [6.04, 7.60]	211	21.83 [19.53, 24.41]	217	18.45 [16.73, 20.36]
22F	213	4.41 [3.99, 4.88]	221	4.94 [4.54, 5.38]	211	14.21 [12.61, 16.00]	217	14.07 [12.67, 15.63]
33F	212	1.62 [1.40, 1.87]	219	1.70 [1.51, 1.92]	211	11.13 [9.99, 12.39]	217	10.29 [9.28, 11.40]

● 追加免疫（4 回目接種）

4 回目接種 1 カ月後の各血清型 IgG GMC は表 25 のとおりであり、全 20 血清型において本剤 IM 群及び本剤 SC 群で同程度であった。4 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率は、両群でいずれも 90%を超えており（本剤 IM 群 91.5%（血清型 3）～100%（血清型 1、3、5、23F、10A 及び 12F 以外の全血清型）及び本剤 SC 群 91.7%（血清型 3）～100%（血清型 1、3、5、7F、9V、14、18C、23F、10A 及び 12F 以外の全血清型））、全 20 血清型において両群で同程度であった。また、OPA 応答についても同様であった。

<海外第Ⅲ相試験（1011 試験）>

● 初回免疫（3 回目接種）

主要評価項目である3回目接種1カ月後の各血清型特異的IgG抗体保有率について、13共通血清型のうち血清型1、3、4、9V及び23Fを除く8血清型で、7追加血清型のうち血清型12Fを除く6血清型で非劣性基準を満たした(7.3参照)。

13共通血清型のうち血清型1、3、4、9V及び23Fは、非劣性基準を満たさなかったものの、血清型1、4、9V及び23Fについては、本剤IM群の大部分の被験者で事前に規定したIgG抗体濃度に達しており(77.9~81.9%)、4回目接種1カ月後では、その割合が増加し(94.3~98.9%)、PCV13IM群と同程度であった。また、血清型3については、本剤IM群の約半数の被験者で事前に規定したIgG抗体濃度に達しており(52.1%)、4回目接種1カ月後では、その割合が増加し(73.6%)、PCV13IM群と比較してわずかに低かった(85.8%)。3回目接種1カ月後の各血清型IgG GMCは、13共通血清型でPCV13IM群と比較して本剤IM群でわずかに低い傾向が認められたものの、概ね類似していた(表26)。また、13共通血清型で、3回目接種1カ月後のOPA GMTは、本剤IM群(26(血清型1)~1,222(血清型7F))及びPCV13IM群(34(血清型1)~1,149(血清型7F))であり、両群で同程度であった<sup>16)</sup>。3回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率は、本剤IM群(51.5%(血清型5)~100%(血清型6A及び18C))及びPCV13IM群(61.2%(血清型5)~99.0%(血清型6A))であり、両群で概ね同程度であった<sup>17)</sup>。

7追加血清型のうち血清型12Fは、非劣性基準を満たさなかったものの、本剤IM群の多くの被験者で事前に規定したIgG抗体濃度に達しており(67.5%)、4回目接種1カ月後では、その割合が増加した(95.2%)。3回目接種1カ月後の各血清型IgG GMCは、7追加血清型でいずれもPCV13IM群と比較して本剤IM群で顕著に高かった(表26)。また、7追加血清型で、3回目接種1カ月後のOPA GMTは、本剤IM群(289(血清型11A)~7,677(血清型12F))及びPCV13IM群(9(血清型22F)~198(血清型33F))であり、3回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率は、本剤IM群(72%(血清型11A)~97%(血清型8))及びPCV13IM群(0%(血清型22F)~13.4%(血清型8))であり、PCV13IM群と比較して本剤IM群で顕著に高かった。

<sup>16)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型1、3、4、9V及び23Fについて、3回目接種1カ月後のOPA GMT(本剤IM群及びPCV13IM群)は血清型1(26及び34)、血清型3(51及び63)、血清型4(339及び280)、血清型9V(661及び594)及び血清型23F(255及び295)で、いずれも両群で概ね同程度であった。

<sup>17)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型1、3、4、9V及び23Fについて、3回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率(本剤IM群及びPCV13IM群)は、血清型1(53.4%及び68.4%)、血清型3(95.2%及び94.8%)、血清型4(92.8%及び92.2%)、血清型9V(79.8%及び77.0%)及び血清型23F(91.7%及び95.3%)でいずれも両群で同程度であった。

表 26 3 回目接種 1 カ月後における血清型特異的 IgG GMC (1011 試験、3 回目接種評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤 IM 群		PCV13 IM 群	
	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)
13 共通血清型				
1	833	0.74 [0.70, 0.79]	802	1.14 [1.06, 1.22]
3	833	0.36 [0.33, 0.38]	802	0.51 [0.48, 0.55]
4	833	0.75 [0.70, 0.81]	802	1.08 [1.00, 1.17]
5	833	0.66 [0.61, 0.71]	802	0.96 [0.88, 1.04]
6A	833	1.95 [1.81, 2.10]	802	2.69 [2.48, 2.92]
6B	831	0.61 [0.55, 0.68]	801	1.02 [0.91, 1.14]
7F	833	1.71 [1.62, 1.81]	802	2.29 [2.16, 2.43]
9V	833	0.87 [0.81, 0.93]	802	1.21 [1.12, 1.30]
14	832	2.16 [2.01, 2.33]	802	2.72 [2.51, 2.95]
18C	833	1.31 [1.23, 1.39]	802	1.71 [1.59, 1.84]
19A	833	0.72 [0.67, 0.76]	802	0.91 [0.85, 0.97]
19F	833	1.59 [1.50, 1.67]	802	2.00 [1.88, 2.12]
23F	833	0.82 [0.75, 0.90]	802	1.25 [1.14, 1.37]
7 追加血清型				
8	833	1.80 [1.70, 1.91]	794	0.02 [0.02, 0.02]
10A	833	1.21 [1.09, 1.33]	803	0.01 [0.01, 0.01]
11A	833	1.39 [1.30, 1.48]	803	0.02 [0.01, 0.02]
12F	833	0.55 [0.50, 0.60]	803	0.01 [0.01, 0.01]
15B	833	4.40 [4.11, 4.71]	803	0.03 [0.02, 0.03]
22F	833	3.71 [3.45, 3.99]	803	0.01 [0.00, 0.01]
33F	833	1.49 [1.36, 1.64]	802	0.02 [0.01, 0.02]

● 追加免疫 (4 回目接種)

主要評価項目である 4 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG GMC は、13 共通血清型及び 7 追加血清型の全てで非劣性基準を満たし、本剤 IM 群の PCV13 IM 群に対する非劣性基準を満たした。また、もう一つの主要評価項目である 3 回目接種 1 カ月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率は、13 共通血清型のうち 1、3、4、9V 及び 23F を除く 8 つの血清型で、7 追加血清型のうち 12F を除く 6 つの血清型で非劣性基準を満たした (7.3 参照)。

13 共通血清型について、IgG GMC の経時推移は、3 回目接種 1 カ月後から 4 回目接種前までに減少し、4 回目接種 1 カ月後には 3 回目接種 1 カ月後よりも高い値を示していた。13 共通血清型のうち血清型 1、3、4、9V 及び 23F は、非劣性基準を満たさなかったものの、4 回目接種 1 カ月後では、本剤 IM 群の大部分の被験者で事前に規定した IgG 抗体濃度に達しており (73.6~98.9%)、PCV13 IM 群と同程度であった。また、13 共通血清型で、4 回目接種 1 カ月後の OPA GMT は、本剤 IM 群 (36 (血清型 1) ~ 2,609 (血清型 9V)) 及び PCV13 IM 群 (66 (血清型 1) ~ 3,210 (血清型 9V)) であり、両群で同程度であった<sup>18)</sup>。4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 OPA 抗体保有率は、本剤 IM 群 (59.6% (血清型 1) ~ 100% (血清型 7F)) 及び PCV13 IM 群 (78.0% (血清型 5) ~ 100% (血清型 7F、18C、19A 及び 23F)) であり、両群で同程度であった<sup>19)</sup>。

7 追加血清型について、IgG GMC の経時推移は、13 共通血清型と同様であった。7 追加血清型のうち血清型 12F は、非劣性基準を満たさなかったものの、4 回目接種 1 カ月後では、本剤 IM 群の大部分の被験者で事前に規定した IgG 抗体濃度に達しており (95.2%)、PCV13 IM 群と比較して顕著に高かった。

<sup>18)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型 1、3、4、9V 及び 23F について、4 回目接種 1 カ月後の OPA GMT (本剤 IM 群及び PCV13 IM 群) は血清型 1 (36 及び 66)、血清型 3 (62 及び 102)、血清型 4 (621 及び 961)、血清型 9V (2,609 及び 3,210) 及び血清型 23F (827 及び 1,532) で、本剤 IM 群でわずかに低かったものの、いずれも両群で概ね同程度であった。

<sup>19)</sup> 主要評価項目を満たさなかった血清型 1、3、4、9V 及び 23F について、4 回目接種 1 カ月後の血清型特異的 OPA 抗体保有率 (本剤 SC 群及び PCV13 SC 群) は、血清型 1 (59.6% 及び 80.2%)、血清型 3 (91.3% 及び 98.9%)、血清型 4 (91.8% 及び 98.8%)、血清型 9V (95.3% 及び 98.7%) 及び血清型 23F (96.4% 及び 100%) でいずれも両群で同程度であった。

また、7追加血清型で、4回目接種1カ月後のOPA GMTは、本剤IM群（1,228（血清型8）～19,216（血清型33F））及びPCV13IM群（15（血清型22F）～363（血清型33F））であり、4回目接種1カ月後の血清型特異的OPA抗体保有率は、本剤IM群（94.4%（血清型11A）～100%（血清型8、12F及び22F））及びPCV13IM群（7.8%（血清型12F）～42.3%（血清型33F））であり、PCV13IM群と比較して本剤IM群で顕著に高かった。

以上の結果から、国内第Ⅲ相試験（1016試験）で、本剤の筋肉内接種と皮下接種時の免疫原性が同様であることを確認した。また、海外第Ⅲ相試験（1011試験）で、主要評価項目の非劣性基準を満たさない血清型が認められたものの、その結果のみがIPDに対する予防効果がないことを直接的に予測するものではないと考える。主要評価項目の非劣性基準を満たさなかった血清型についても、主要評価項目以外の有効性評価項目の結果を含めた総合的な考察に基づき評価し、OPA応答を含む免疫原性について、PCV13と同様の本剤の免疫応答が示唆され、また、本剤の追加免疫により初回免疫後よりも高い免疫原性が概ね確認された。

以上より、本剤の筋肉内接種における初回免疫及び追加免疫による各血清型に対する免疫応答が確認されたことから、本剤は小児におけるIPDに対する有効性が期待できると考える。

### ③ 定期接種が未完了の者について

定期接種未完了の小児に対する接種に関する検討として、生後15カ月から17歳までの健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1014試験）において、本剤単回筋肉接種時の免疫原性を評価した。年齢に基づき4つのコホート（コホート1：生後15カ月以上24カ月未満、コホート2：2歳以上5歳未満、コホート3：5歳以上10歳未満、コホート4：10歳以上18歳未満）を設定し、コホート1及び2の5歳未満の小児はPCV13の3回以上の接種歴を有することとし、5歳以上のコホート3及び4では過去の肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7又はPCV13）の接種の有無に関わらず組み入れ可能とした（コホート3及び4の被験者背景は表27のとおり）。計画時は各コホート200例を目標とし、最終的に839例（コホート1：210例、コホート2：219例、コホート3：203例、及びコホート4：207例）の被験者が組み入れられた。免疫原性の主要評価項目は、コホート1及び2では、本剤接種前に対する接種1カ月後の7追加血清型に対する血清型特異的IgG GMFRとし、コホート3及び4では、本剤接種前に対する接種1カ月後の7追加血清型に対する血清型特異的OPA GMFRとした。コホート1～4の免疫原性の結果は表28のとおりであった。コホート1及び2で、本剤接種1カ月後の7追加血清型全てにおいて接種前に対する優越性が認められ、コホート3及び4で、同様に7追加血清型全てにおいて優越性が認められた<sup>20)</sup>。なお、コホート3及び4における部分集団解析を行った結果、部分集団によっては例数が限られるものの、いずれの集団（肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴の有無、接種回数、最終接種から本剤接種までの期間）においても、全集団と同じ傾向が認められた。また、全てのコホートで、本剤は13共通血清型についても免疫応答を誘導していることが確認された。

以上の検討から、肺炎球菌結合型ワクチン接種歴のある生後15カ月以上5歳未満及び接種歴を問わない5歳以上18歳未満の小児に本剤を単回筋肉内接種することで、免疫応答が誘導されることが示され、このような条件の小児においても、本剤はIPDに対する有効性が期待できると考える。

<sup>20)</sup> コホート毎に、7追加血清型の全てにおいて本剤接種前に対する接種1カ月後のIgG GMFR又はOPA GMFRの95%CIの下限値が1.0を上回る場合に優越性が検証されたと判断することとされた。

表 27 コホート 3 及び 4 の被験者背景 (1014 試験、安全性解析対象集団)

		コホート 3 (5 歳以上 10 歳未満) (201 例)	コホート 4 (10 歳以上 18 歳未満) (205 例)
肺炎球菌結合型ワクチンの 接種歴	あり	89.1 (179)	89.8 (184)
	なし又は不明	10.9 (22)	10.2 (21)
過去の肺炎球菌結合型ワクチンの 接種回数	なし又は不明	10.9 (22)	10.2 (21)
	1	67.7 (136)	63.4 (130)
	2	1.0 (2)	2.4 (5)
	3	8.5 (17)	4.9 (10)
	4	11.4 (23)	18.0 (37)
	5	0.5 (1)	0.5 (1)
肺炎球菌結合型ワクチンの 最終接種から本剤接種までの 期間	6	0	0.5 (1)
	1 年未満	0	0
	1 年以上 5 年未満	16.9 (34)	2.0 (4)
	5 年以上 10 年未満	72.1 (145)	20.5 (42)
	10 年以上	—	67.3 (138)

割合% (例数)

表 28 各コホートにおける接種前及び接種 1 カ月後の血清型特異的 IgG 又は OPA GMFR (1014 試験、評価可能免疫原性集団)

血清型	5 歳未満 (IgG GMFR)								5 歳以上 (OPA GMFR)							
	コホート 1 (15 カ月以上 24 カ月未満)				コホート 2 (2 歳以上 5 歳未満)				コホート 3 (5 歳以上 10 歳未満)				コホート 4 (10 歳以上 18 歳未満)			
	例数	IgG GMC ( $\mu\text{g/mL}$ )		GMFR [95% CI]	例数	IgG GMC ( $\mu\text{g/mL}$ )		GMFR [95% CI]	例数	OPA GMT		GMFR [95% CI]	例数	OPA GMT		GMFR [95% CI]
		接種前	接種後			接種前	接種後			接種前	接種後			接種前	接種後	
8	186	0.04	4.67	113.4 [93.2, 137.9]	178	0.05	5.04	107.0 [86.1, 133.0]	153	35	3,755	106.5 [79.9, 142.0]	174	36	3,091	86.3 [64.2, 115.9]
10A	188	0.01	1.23	83.2 [69.1, 100.2]	181	0.03	2.76	106.7 [86.2, 132.0]	134	657	20,127	30.6 [20.1, 46.6]	142	459	15,360	33.5 [22.3, 50.1]
11A	188	0.03	1.61	62.7 [49.9, 78.8]	182	0.06	2.64	43.6 [33.2, 57.1]	136	1,423	16,464	11.6 [7.6, 17.7]	155	808	12,021	14.9 [10.2, 21.8]
12F	188	0.01	0.23	27.9 [22.9, 34.1]	182	0.01	0.38	36.6 [30.1, 44.7]	154	50	23,210	463.6 [332.3, 646.7]	164	43	19,645	454.1 [333.3, 618.7]
15B	188	0.02	1.16	52.1 [43.2, 62.8]	180	0.05	3.99	73.3 [58.7, 91.5]	142	68	26,060	380.8 [228.3, 635.2]	164	44	21,780	499.0 [338.7, 735.3]
22F	188	0.01	9.61	1847.7 [1,481.3, 2,304.5]	182	0.02	12.46	796.2 [577.1, 1,098.4]	137	270	34,717	128.5 [76.7, 215.3]	168	240	26,678	111.2 [67.1, 184.3]
33F	188	0.02	1.90	113.5 [92.5, 139.2]	182	0.04	3.16	78.3 [61.6, 99.5]	144	3,210	45,518	14.2 [10.9, 18.4]	158	2,896	33,315	11.5 [8.9, 14.9]

機構は、以下のように考える。

PCV13 の導入後、PCV13 に含まれる血清型による IPD の罹患者数は大幅に減少し、IPD に対する予防効果が実証されていること、WHO の指針や「感染症予防ワクチンの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 5 号)を踏まえ、本剤の有効性を既承認の PCV13 に対する免疫学的エンドポイントに基づき評価すること、また、主要評価項目として血清型特異的 IgG 抗体保有率を評価する際に、申請者が独自に開発した dLIA を用いて IgG 抗体濃度の閾値を血清型 5 は 0.23  $\mu\text{g/mL}$ 、血清型 6B は 0.10  $\mu\text{g/mL}$ 、血清型 19A は 0.12  $\mu\text{g/mL}$ 、その他の血清型は 0.35  $\mu\text{g/mL}$  とすることについて、申請者の方針は受入れ可能である。また、肺炎球菌は好中球により貪食殺菌されることによって免疫応答がなされるが、その際に肺炎球菌表面の莢膜多糖体が抗体及び活性化された補体によってオプソニン化されることによって効率的に好中球による貪食がなされると考えられており、本剤接種後の OPA 活性を確認し、有効性について補足的な説明を行うことについても理解できる。

国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) では、初回免疫後の IgG 抗体保有率を主要評価項目とし、海外第Ⅲ相試験 (1011 試験) では、初回免疫後及び追加免疫後の IgG 抗体濃度を主要評価項目として評価している。先行する PCV7 及び PCV13 が日本を含む世界中で良好な免疫応答を認めており、内因性及び外因性民族

的要因が臨床的な影響を与える可能性は低いと考えられることから、海外試験の成績も利用して日本人小児に対する本剤の有効性を評価することは、受入れ可能と考える。

国内第Ⅲ相試験（1016 試験）においては、一部の血清型の初回免疫後の IgG 抗体保有率が非劣性基準を満たさなかったものの、それらの血清型においても、IgG GMC は一定の上昇が認められ、初回接種及び追加接種により大部分の被験者で事前に規定した IgG 抗体濃度に達しており、OPA 抗体保有率又は GMFR についても、一定の上昇が認められた。主要評価項目やその他の有効性評価項目の結果から、本剤皮下接種により、初回免疫による各血清型に対する免疫応答及び 4 回目接種による追加免疫の誘導を確認した。また、本剤の皮下接種と筋肉内接種で免疫原性が同様であることを確認した。

海外第Ⅲ相試験（1011 試験）においても、一部の血清型の初回免疫後の IgG 抗体濃度が非劣性基準を満たさなかったものの、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）と同様、そのような血清型においても、IgG GMC の一定の上昇が認められ、初回免疫及び追加接種により大部分の被験者で事前に規定した IgG 抗体濃度に達しており、OPA 抗体保有率又は GMFR については、一定の上昇が認められた。主要評価項目やその他の有効性評価項目の結果から、本剤筋肉内接種により、初回免疫による各血清型に対する免疫応答及び 4 回目接種による追加免疫の誘導を確認するとともに、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）と矛盾しない結果が得られていることを確認した。

さらに、海外第Ⅲ相試験（1014 試験）の結果から、肺炎球菌ワクチンの接種未完了の小児に本剤を単回筋肉内接種することで、免疫応答が誘導されることを確認した。なお、免疫学的エンドポイントは代替指標であり発症予防効果を直接的に示すものではなく、免疫学的エンドポイントに基づいた主要評価項目において非劣性基準を満たさない血清型が認められたものの、その結果のみが IPD に対する予防効果がないことを直接的に予測するものではないとする申請者の考えは理解可能であり、主要評価項目に加えて他の有効性評価項目の結果を含めた総合的な考察に基づき、本剤の有効性を評価するとの申請者の方針はやむを得ないと判断した。

以上の臨床試験結果から、健康小児において、本剤は皮下接種及び筋肉内接種いずれにおいても 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、7 追加血清型による IPD に対する予防に寄与できると考える。なお、海外第Ⅲ相試験（1014 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.4.2 において検討を行う。

#### 7.R.1.2 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。

海外第Ⅲ相試験（1011 試験）において、治験薬（本剤又は PCV13）と他のワクチンを同時接種した際の同時接種したワクチンの免疫原性を評価した。治験薬 1～3 回目の筋肉内接種と同時に DTaP-IPV 及び HBV の混合ワクチン並びに Hib ワクチンが筋肉内接種され、主要評価項目である「3 回目接種 1 カ月後の各抗原特異的 IgG 抗体保有率」の結果は表 17 のとおりであり、本剤 IM 群の PCV13 IM 群に対する非劣性が検証された（7.3 参照）。各抗原の IgG GMC も両群で同程度であった。

また、治験薬 4 回目の筋肉内接種と同時に MMR ワクチン及び水痘ワクチンが皮下接種され、4 回目接種 1 カ月後の各抗原特異的 IgG GMC は表 29 のとおりであり、治験薬 4 回目接種時に同時接種した各

ワクチン抗原全てにおいて、両群で同程度であった。各抗原特異的 IgG 抗体保有率も両群で同程度であった。

表 29 4 回目接種 1 カ月後における各抗原特異的 IgG GMC (1011 試験、4 回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	本剤 IM 群		PCV13 IM 群	
	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)	例数	IgG GMC [95%CI] (µg/mL)
麻疹 (AU/mL)	234	277.74 [243.88, 316.30]	232	215.41 [184.61, 251.35]
おたふくかぜ (AU/mL)	234	36.96 [30.82, 44.33]	232	34.19 [28.94, 40.39]
風疹 (IU/mL)	234	49.63 [43.88, 56.13]	232	40.44 [35.19, 46.48]
水痘 (mIU/mL)	231	233.05 [207.25, 262.06]	229	234.78 [208.84, 263.94]

海外第Ⅲ相試験 (1011 試験) の結果から、小児期に本剤との同時接種が想定されるジフテリア、破傷風、無菌性百日咳、HBV、ポリオウイルス、Hib、麻疹、風疹、おたふくかぜ及び水痘ウイルスの各ワクチン抗原に対する免疫応答は、本剤又は PCV13 と同時接種した際と同程度の免疫応答が確認されており、本剤と同時接種されたワクチンの IgG 抗体保有率及び抗原特異的 IgG GMC への影響は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (1011 試験) 及びその他の臨床試験において、本剤の安全性に特段の懸念は確認されていない。

また、日本人健康小児を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験 (6096A1-3024 試験) の結果から、PCV13 (皮下接種) と DTaP ワクチン (皮下接種) との同時接種は、DTaP ワクチンの免疫反応を妨げるものではなく、同時接種が可能であることが確認されている (平成 25 年 5 月 10 日付け、プレベナー13 水性懸濁注審査報告書)。

以上より、本剤と他のワクチンの同時接種は可能と考える。

機構は、本剤の臨床試験の結果から、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、本剤と他のワクチンの同時接種は可能との申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.3 免疫原性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について、以下のように説明している。

本剤の長期的な効果の持続は評価していない。しかしながら、PCV7 や PCV13 の臨床試験において、肺炎球菌結合型ワクチンはメモリー B 細胞の誘導や、T 細胞依存性の免疫応答を介した抗原惹起によるブースター効果を示すことが確認されており、免疫記憶の形成は肺炎球菌感染症に対する長期的な予防効果に関連していることから、確実な長期的予防効果が期待される。PCV13 の臨床試験において、PCV13 の 4 回接種後 2 年を経過した後も、各血清型に対する IgG 抗体濃度 0.35 µg/mL 以上 (ELISA) を保有する被験者は一定程度存在し、また、PCV13 の追加接種による IgG 抗体濃度の上昇が認められたことから、PCV13 の 4 回接種後、少なくとも 2 年間については、抗原の再曝露による免疫誘導が期待できるものと考えられた (平成 25 年 5 月 10 日付け、プレベナー13 水性懸濁注審査報告書)。実際に、欧州で実施された肺炎球菌侵襲性疾患ネットワーク (SpIDnet) による市販後の IPD サーベイランス試験において、5 歳未満の小児で PCV13 のワクチン有効性 (VE) ([95%CI] %) は追加免疫後 12 カ月未満で 93.1 [87.8, 96.1] %, 12~23 カ月で 83.7 [70.2, 91.0] % 及び 24 カ月以上で 85.1 [72.0, 92.1] % であった (Vaccine 2022; 40: 3963-74) ことから、PCV13 は追加免疫により少なくとも 2 年間は高い有効性が持続することが示唆された。

本剤の国内第Ⅲ相試験（1016 試験）や海外第Ⅲ相試験（1011 試験）では、20 血清型全てにおいて IgG 抗体濃度は、初回免疫の最終接種時と追加免疫時の接種間に減少したものの、追加免疫後に急激に上昇し、初回免疫で誘導されたメモリー応答が示された。また、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）における血清型 3 を除き、IgG 抗体濃度は初回免疫後に達した濃度を超え、ブースター効果が示されており、PCV13 でも同様のパターンが 13 共通血清型において認められた。

したがって、抗体応答パターンから、本剤においても、過去の肺炎球菌結合型ワクチンで認められた長期的な予防効果の特性と考えられるメモリー応答が誘導されることが示されたため、長期的予防効果が期待される。

機構は、本剤においても長期的な予防効果が期待できるとする申請者の方針は受入れ可能と考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.2 の検討より、健康小児における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。

日本人小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）の結果に基づき、PCV13（皮下接種）と比較することにより、本剤（筋肉内及び皮下接種）の安全性を評価した。また、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）と試験デザイン（接種経路、接種スケジュール、同時接種ワクチン等）が異なるものの、試験間で試験デザインが類似する外国人小児を対象とした 3 つの海外臨床試験（1003 試験、1011 試験及び 1013 試験）の併合解析<sup>21)</sup>の結果に基づき PCV13（筋肉内接種）と比較することにより、本剤（筋肉内接種）の安全性を評価した。さらに、外国人小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1014 試験）の結果に基づき、本剤（筋肉内接種）の安全性を評価した。

#### ① 日本人小児における安全性

国内第Ⅲ相試験（1016 試験）の安全性の概要は表 30、各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応は表 31、各回接種後 7 日間での最高体温及び解熱鎮痛剤使用の割合は表 32 のとおりであった。

表 30 安全性の概要（1016 試験、安全性解析対象集団）

	本剤 SC 群 (225 例)	本剤 IM 群 (217 例)	PCV13 SC 群 (224 例)
局所反応	96.9 (218)	68.7 (149)	97.8 (219)
全身反応	86.2 (194)	89.4 (194)	88.8 (199)
全ての有害事象	62.7 (141)	72.8 (158)	71.0 (159)
全ての副反応	8.9 (20)	1.4 (3)	11.6 (26)
死亡	0	0.5 (1)	0
重篤な有害事象	6.2 (14)	7.4 (16)	4.0 (9)
重篤な副反応	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0.4 (1)
中止に至った副反応	0	0	0.4 (1)

発現割合%（発現例数）

<sup>21)</sup> 1003 試験（7.1 参照）、1011 試験（7.3 参照）及び 1013 試験（CTD5.3.5.4.1）（1013 試験の概要は表 9 参照）

表 31 各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応 (1016 試験、安全性解析対象集団)

接種回数	本剤 SC 群				本剤 IM 群				PCV13 SC 群			
	1 回目 (225 例)	2 回目 (223 例)	3 回目 (222 例)	4 回目 (218 例)	1 回目 (217 例)	2 回目 (215 例)	3 回目 (215 例)	4 回目 (212 例)	1 回目 (224 例)	2 回目 (222 例)	3 回目 (221 例)	4 回目 (220 例)
局所反応												
全体	82.7 (186)	80.3 (179)	82.4 (183)	90.4 (197)	48.8 (106)	40.9 (88)	38.1 (82)	41.5 (88)	81.7 (183)	90.1 (200)	87.8 (194)	88.2 (194)
注射部位発赤	78.2 (176)	76.2 (170)	78.8 (175)	86.7 (189)	37.3 (81)	31.6 (68)	31.6 (68)	32.5 (69)	75.0 (168)	84.2 (187)	86.0 (190)	85.9 (189)
注射部位腫脹	68.4 (154)	68.6 (153)	68.9 (153)	80.3 (175)	28.6 (62)	26.0 (56)	27.4 (59)	24.1 (51)	66.1 (148)	73.4 (163)	75.1 (166)	77.7 (171)
注射部位疼痛	17.3 (39)	16.6 (37)	14.4 (32)	21.1 (46)	16.1 (35)	11.6 (25)	10.2 (22)	13.7 (29)	16.1 (36)	17.1 (38)	15.8 (35)	22.3 (49)
全身反応												
全体	56.9 (128)	57.8 (129)	47.7 (106)	59.2 (129)	58.1 (126)	60.0 (129)	54.0 (116)	60.8 (129)	64.3 (144)	65.3 (145)	56.1 (124)	59.5 (131)
発熱 a)	9.8 (22)	20.2 (45)	15.3 (34)	42.7 (93)	9.7 (21)	18.1 (39)	15.3 (33)	38.2 (81)	12.9 (29)	21.2 (47)	19.9 (44)	39.5 (87)
食欲減退	5.3 (12)	10.3 (23)	8.1 (18)	13.8 (30)	6.5 (14)	9.8 (21)	7.9 (17)	12.7 (27)	10.7 (24)	11.7 (26)	10.9 (24)	14.5 (32)
傾眠状態	41.3 (93)	43.0 (96)	26.1 (58)	25.7 (56)	47.0 (102)	41.9 (90)	34.0 (73)	31.6 (67)	44.6 (100)	52.7 (117)	34.4 (76)	25.9 (57)
易刺激性	27.1 (61)	26.0 (58)	25.7 (57)	22.5 (49)	24.9 (54)	27.0 (58)	27.9 (60)	25.0 (53)	26.3 (59)	32.0 (71)	19.9 (44)	27.7 (61)

発現割合% (発現例数)

a) 腋窩体温で 37.5°C 以上

表 32 各回接種後 7 日間での最高体温及び解熱鎮痛剤使用の割合 (1016 試験、安全性解析対象集団)

接種回数	本剤 SC 群				本剤 IM 群				PCV13 SC 群			
	1 回目 (225 例)	2 回目 (223 例)	3 回目 (222 例)	4 回目 (218 例)	1 回目 (217 例)	2 回目 (215 例)	3 回目 (215 例)	4 回目 (212 例)	1 回目 (224 例)	2 回目 (222 例)	3 回目 (221 例)	4 回目 (220 例)
≥37.5°C	9.8 (22)	20.2 (45)	15.3 (34)	42.7 (93)	9.7 (21)	18.1 (39)	15.3 (33)	38.2 (81)	12.9 (29)	21.2 (47)	19.9 (44)	39.5 (87)
≥37.5°C to 38.4°C	9.3 (21)	15.2 (34)	13.5 (30)	25.7 (56)	9.7 (21)	14.9 (32)	12.6 (27)	24.1 (51)	12.5 (28)	17.6 (39)	16.3 (36)	29.1 (64)
>38.4°C to 38.9°C	0.4 (1)	3.1 (7)	1.4 (3)	10.1 (22)	0	1.9 (4)	1.9 (4)	6.1 (13)	0.4 (1)	2.3 (5)	2.7 (6)	5.9 (13)
>38.9°C to 40.0°C	0	1.8 (4)	0.5 (1)	6.4 (14)	0	1.4 (3)	0.9 (2)	8.0 (17)	0	1.4 (3)	0.9 (2)	4.5 (10)
>40.0°C	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
解熱鎮痛剤使用	0.4 (1)	0	0	8.7 (19)	0	0.5 (1)	0.9 (2)	6.6 (14)	0	0	0.9 (2)	7.3 (16)

発現割合% (発現例数)

a) 腋窩体温で 37.5°C 以上

局所反応の発現割合は、本剤 SC 群と PCV13 SC 群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。局所反応の発現日の中央値は 1~2 日目で、持続期間の中央値は 1~5 日間であった。全身反応の発現割合も本剤 SC 群と PCV13 SC 群では同程度であり、いずれの群でも全身反応の中では傾眠状態及び易刺激性の報告が多く、ほとんどが軽度又は中等度であった。発熱の発現割合は本剤 SC 群と PCV13 SC 群で同程度であったが、両群ともに 4 回目接種後が最も高かった。40°C を超える発熱はほとんど認められず、解熱鎮痛剤の使用頻度も両群で同程度であった。全身反応の発現日の中央値は 1~3 日目で、持続期間の中央値は 1~2 日間であった。また、本剤 IM 群の局所反応は、本剤 SC 群及び PCV13 SC 群と比較して発現割合が低く、特に注射部位発赤及び腫脹で低かった。全身反応の発現割合や発現状況、解熱鎮痛剤の使用頻度は、同程度であった。

有害事象は、本剤 SC 群、本剤 IM 群及び PCV13 SC 群のいずれでも小児によくみられる上咽頭炎が最も多く報告され (表 15)、ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係が否定された。死亡例は本剤 IM 群で 1 例認められ、死因は溺水による心肺停止とされ<sup>9)</sup>、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は各群で同程度であり、最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、主に RS ウイルス感染と関連していた (表 16)。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が

否定された。治験中止に至った有害事象は、PCV13 SC 群 1 例（即時型の全身性紅斑）に認められ、副反応とされたものの、回復した。

## ② 外国人小児における安全性

海外 3 試験（1003 試験、1011 試験及び 1013 試験）の安全性の併合解析の概要は表 33、治験薬接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は表 34、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副反応は表 35 のとおりであった。

表 33 安全性の概要（海外 3 試験併合、安全性解析対象集団）

	本剤 IM 群	PCV13 IM 群
局所反応	77.7 (1,730/2,232)	78.8 (1,347/1,720)
全身反応	94.7 (2,107/2,232)	92.2 (1,575/1,720)
全ての有害事象	41.8 (932/2,232)	44.2 (759/1717)
全ての副反応	0.9 (20/2,232)	1.2 (20/1717)
死亡	0	0
重篤な有害事象	4.5 (101/2,232)	3.7 (64/1,720)
重篤な副反応	0	0
中止に至った有害事象	0.3 (6/2,232)	0.2 (3/1,720)
中止に至った副反応	<0.1 (1/2,232)	0.1 (1/1,720)

発現割合%（発現例数／解析対象症例数）

表 34 各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応（海外 3 試験併合、安全性解析対象集団）

接種回数	本剤 IM 群				PCV13 IM 群			
	1 回目 (2,214 例)	2 回目 (2,107 例)	3 回目 (2,055 例)	4 回目 (1,904 例)	1 回目 (1,696 例)	2 回目 (1,613 例)	3 回目 (1,582 例)	4 回目 (1,454 例)
局所反応								
全体	56.2 (1,245)	49.5 (1,044)	45.6 (937)	43.2 (823)	56.4 (957)	52.4 (846)	46.6 (737)	45.0 (654)
注射部位疼痛	45.5 (1,007)	38.6 (813)	32.8 (674)	33.4 (636)	45.4 (770)	39.9 (643)	35.5 (562)	34.6 (503)
注射部位発赤	23.8 (526)	23.5 (495)	24.5 (504)	22.6 (431)	23.2 (394)	25.7 (415)	25.0 (396)	25.6 (372)
注射部位腫脹	17.6 (390)	16.7 (351)	16.8 (346)	15.1 (287)	17.6 (298)	18.0 (290)	17.5 (277)	16.0 (232)
全身反応								
全体	85.4 (1,890)	80.4 (1,694)	71.9 (1,477)	68.5 (1,305)	85.0 (1,441)	81.3 (1,312)	72.1 (1,141)	70.5 (1,025)
易刺激性	70.6 (1,563)	68.4 (1,442)	60.8 (1,250)	58.5 (1,113)	71.5 (1,213)	69.9 (1,127)	61.4 (971)	59.4 (864)
傾眠状態	66.2 (1,466)	52.4 (1,105)	39.8 (818)	37.7 (718)	65.6 (1,112)	54.1 (873)	41.9 (663)	38.1 (554)
食欲減退	24.8 (548)	24.9 (524)	23.0 (472)	26.4 (502)	24.7 (419)	23.1 (372)	22.3 (352)	25.9 (376)
発熱 <sup>a)</sup>	10.3 (227)	16.5 (348)	12.7 (260)	16.0 (304)	8.5 (144)	15.7 (253)	13.1 (207)	15.0 (218)

発現割合%（発現例数）

a) 38.0℃以上

表 35 いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及びその副反応 (海外 3 試験併合、安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤 IM 群 (2,232 例)	PCV13 IM 群 (1,717 例)	本剤 IM 群 (2,232 例)	PCV13 IM 群 (1,717 例)
全体	41.8 (932)	44.2 (759)	20 (0.9)	20 (1.2)
上気道感染	9.5 (213)	10.8 (186)	0	0
中耳炎	4.0 (90)	4.4 (75)	0	0
上咽頭炎	4.0 (90)	3.4 (59)	0	0
急性中耳炎	2.9 (65)	3.4 (58)	0	0
ウイルス性上気道感染	2.6 (59)	2.2 (37)	0	0
細気管支炎	2.5 (56)	2.9 (49)	0	0
アトピー性皮膚炎	2.4 (54)	2.2 (37)	0.1 (2)	0
発熱	2.4 (53)	2.3 (40)	0.1 (2)	0.1 (2)
湿疹	2.2 (49)	2.3 (40)	0	0
胃食道逆流性疾患	2.2 (49)	2.1 (36)	0	0.1 (1)
鼻閉	2.2 (48)	1.9 (33)	0	0
咳嗽	1.8 (41)	1.7 (30)	0	0
便秘	1.8 (41)	1.7 (29)	0	0
ウイルス感染	1.6 (36)	1.7 (30)	0	0
結膜炎	1.6 (35)	1.8 (31)	0	0
SARS-CoV-2 検査陽性	1.4 (31)	1.5 (26)	0	0
下痢	1.3 (30)	1.7 (29)	0.2 (4)	0.2 (4)
嘔吐	1.3 (30)	1.6 (28)	<0.1 (1)	0.1 (1)
COVID-19	1.3 (30)	1.5 (25)	0	0
転倒	1.3 (30)	0.6 (11)	0	0
おむつ皮膚炎	1.2 (27)	1.5 (25)	0	0
胃腸炎	1.1 (25)	1.5 (26)	0	0.1 (1)
ウイルス性気道感染	1.0 (23)	0.8 (13)	0	0
脂漏性皮膚炎	1.0 (22)	1.6 (27)	0	0
発疹	0.9 (21)	1.3 (22)	0	0
感染性クループ	0.9 (21)	1.1 (19)	0	0
口腔カンジダ症	0.9 (19)	1.1 (19)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 25.0

局所反応の発現割合は、本剤 IM 群と PCV13 IM 群で同程度であり、注射部位疼痛が最も多く報告された (表 34)。局所反応のほとんどは軽度又は中等度であり、局所反応の重症度と接種回数との間に強い関連は認められなかった。また、全身反応の発現割合も本剤 IM 群と PCV13 IM 群で同程度であり (表 34)、ほとんどは軽度又は中等度で、易刺激性、次いで傾眠状態の報告が多かったものの、接種回数を重ねる毎に減少した。有害事象、副反応及び重篤な有害事象等の発現状況は本剤 IM 群と PCV13 IM 群で同様であった (表 33)。有害事象は、両群ともに小児によくみられる上気道感染等が多く報告され (表 35)、ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象は両群ともにほとんど認められず、本剤 IM 群で 2 例以上に報告された重度の有害事象は、胃食道逆流性疾患、細気管支炎、尿路感染、RS ウイルス感染及び熱性痙攣 (各 2 例) であった。死亡例の報告はなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は本剤 IM 群 (細気管支炎 10 例、RS ウイルス細気管支炎 9 例、RS ウイルス感染 7 例、肺炎及び胃腸炎各 4 例、尿路感染、脱水、発育不全及び熱性痙攣各 3 例、貧血、感染性クループ、ノロウイルス性胃腸炎、急性中耳炎及び急性腎盂腎炎各 2 例)、PCV13 IM 群 (細気管支炎 9 例、胃腸炎 8 例、発熱、大腸菌性尿路感染、RS ウイルス細気管支炎及び RS ウイルス感染各 3 例、腸重積症、COVID-19、急性中耳炎、肺炎、尿路感染、ウイルス感染、熱性痙攣及び急性呼吸不全各 2 例) であり、発現割合も本剤 IM 群と PCV13 IM 群で同程度であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であり、最も多く報告された有害事象は発育不全 (本剤 IM 群 2 例及び PCV13 IM 群 1 例) であった。治験中止に至った副反応は、PCV13 IM 群 1 例 (蕁麻疹) に認められたが、回復した。

## ③ 外国人小児（定期接種が未完了者を含む）における安全性

海外第Ⅲ相試験（1014 試験）の安全性の概要は表 36、治験薬接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は表 37、いずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象は表 38 とおりであった。局所反応及び全身反応について、注射部位疼痛や頭痛、筋肉痛、関節痛が 5 歳以上で多かったものの、局所反応及び全身反応のほとんどが軽度又は中等度であった。

有害事象について、コホート1の発現割合が最も高く、年齢層が高くなるにつれて発現割合は低かった。最も発現割合が高いSOCは、「感染症および寄生虫症」（コホート1：17.2%（36/209例）、コホート2：3.2%（7/216例）、コホート3：4.0%（8/201例）、コホート4：2.4%（5/205例）であった。副反応は、コホート3で1例（上腹部痛）に認められた。

死亡例及び治験中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は、コホート1で1例（溺水）認められたものの、本剤との関連性は否定された。

表 36 安全性の概要（1014 試験、安全性解析対象集団）

	本剤 IM			
	コホート 1 15 カ月以上 24 カ月未満	コホート 2 2 歳以上 5 歳未満	コホート 3 5 歳以上 10 歳未満	コホート 4 10 歳以上 18 歳未満
局所反応	63.2 (129/204)	70.2 (151/215)	86.4 (172/199)	83.9 (172/205)
全身反応	75.0 (153/204)	50.2 (108/215)	58.3 (116/199)	68.3 (140)
全ての有害事象	23.9 (50/209)	7.9 (17/216)	6.5 (13/201)	4.4 (9/205)
全ての副反応	0	0	0.5 (1/201)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0.5 (1/209)	0	0	0
重篤な副反応	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合%（発現例数／解析対象症例数）

表 37 接種後 7 日間での局所反応及び全身反応（1014 試験、安全性解析対象集団）

	本剤 IM			
	コホート 1 15 カ月以上 24 カ月未満 (204 例)	コホート 2 2 歳以上 5 歳未満 (215 例)	コホート 3 5 歳以上 10 歳未満 (199 例)	コホート 4 10 歳以上 18 歳未満 (205 例)
局所反応				
全体	63.2 (129)	70.2 (151)	86.4 (172)	83.9 (172)
注射部位発赤	37.7 (77)	39.1 (84)	37.2 (74)	15.1 (31)
注射部位腫脹	22.1 (45)	23.3 (50)	27.1 (54)	15.6 (32)
注射部位疼痛	52.5 (107)	66.0 (142)	82.9 (165)	82.0 (168)
全身反応				
全体	75.0 (153)	50.2 (108)	58.3 (116)	68.3 (140)
発熱 <sup>a)</sup>	11.8 (24)	3.3 (7)	0.5 (1)	0
食欲減退	25.0 (51)			
傾眠状態	41.7 (85)			
易刺激性	61.8 (126)			
疲労		37.2 (80)	28.1 (56)	27.8 (57)
頭痛		5.6 (12)	18.6 (37)	29.3 (60)
筋肉痛		26.5 (57)	39.2 (78)	48.3 (99)
関節痛		3.7 (8)	6.5 (13)	8.3 (17)

発現割合%（発現例数）

a) 38.0°C以上

表 38 いずれかのコホートで3例以上に認められた有害事象 (1014 試験、安全性解析対象集団)

	本剤 IM			
	コホート 1 15 カ月以上 24 カ月未満 (209 例)	コホート 2 2 歳以上 5 歳未満 (216 例)	コホート 3 5 歳以上 10 歳未満 (201 例)	コホート 4 10 歳以上 18 歳未満 (205 例)
全体	23.9 (50)	7.9 (17)	6.5 (13)	4.4 (9)
中耳炎	2.9 (6)	0	0	0
上気道感染	1.9 (4)	0.5 (1)	0.5 (1)	0
ウイルス性上気道感染	1.9 (4)	0.5 (1)	0	0
急性中耳炎	1.9 (4)	0	0	0
嘔吐	1.4 (3)	0.9 (2)	0	0
感染性クループ	1.4 (3)	0	0	0
転倒	1.4 (3)	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 24.1

#### ④ 海外製造販売後の安全性情報

本剤は、2023 年 10 月時点で 18 歳以上の成人を対象として、2021 年 6 月に米国で承認されて以降、米国及び欧州を含む世界 44 カ国において承認されている。小児適応については、同年 4 月に米国で承認され、EU で承認申請中である。

2023 年 6 月時点までに全世界で 12,936,385 本が出荷されており、得られている情報から安全性上特段の懸念点は認められていない。

以上のとおり、国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) 及び海外 3 試験 (1003 試験、1011 試験及び 1013 試験) の併合解析の結果から、小児に対して、本剤の皮下接種時又は筋肉内接種時のいずれにおいても、安全性上の重大な懸念は認められておらず、また、既承認の PCV13 と安全性プロファイルが同様であった。海外第Ⅲ相試験 (1014 試験) において、小児に対して本剤を筋肉内接種した際に、全年齢層を通じて安全性上の特段の懸念は認められなかった。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いない。したがって、健康小児において本剤の皮下接種時又は筋肉内接種時のいずれでも、安全性は許容可能であることが示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) で本剤筋肉内接種後に 1 例の死亡例 (心肺停止) が認められたものの本剤との因果関係が否定されていること、国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) 及び海外 3 試験 (1003 試験、1011 試験及び 1013 試験) で小児に本剤を皮下又は筋肉内接種した際の安全性プロファイルは、PCV13 の安全性プロファイルと同様であることから、健康小児において安全性上の重大な懸念はないことを確認した。また、海外第Ⅲ相試験 (1014 試験) において、小児に本剤を筋肉注射した際に、注射部位疼痛や頭痛、筋肉痛、関節痛が 5 歳以上で多かったものの、局所反応及び全身反応のほとんどが軽度又は中等度であったこと、また、全年齢層を通じて安全性上の特段の懸念は認められなかったことを確認した。

なお、国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) において、全身性の有害事象の発現割合は本剤 SC 群と IM 群間で同程度であり、注射部位の有害事象の発現割合は本剤 IM 群よりも本剤 SC 群で高かったが、ほとんどが軽度又は中等度かつ短期間で回復していること、また、一般的に、ワクチンは皮下接種時に比べて筋肉内接種時に局所反応が少ないことが知られている (日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂第 2 版)」 (2022 年 1 月)) ことから、両者の投与経路の相違は臨床的な懸念とはならないと考えられた。

以上より、健康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。

## 7.R.2.2 注目すべき有害事象について

### 7.R.2.2.1 痙攣発作（熱性痙攣含む）について

申請者は、痙攣発作（熱性痙攣含む）の発現状況について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（1016 試験）では、本剤接種後に痙攣発作が非重篤なものを含め 5 例認められ、いずれも熱性痙攣であった。そのうち 2 例（本剤 SC 群 1 例及び本剤 IM 群 1 例）は 4 回目接種後 2 日以内に発現し、本剤 IM 群の 1 例は副反応と判断されたが、同時接種ワクチンによる影響も否定できないと判断された。その他の 3 例は本剤 SC 群で報告され、3 回目接種 79 日後及び 116 日後、4 回目接種 10 日後に発現した。3 回目接種後に報告された 2 例は重篤例であったが、3 例とも本剤との因果関係は否定された。海外 3 試験の併合解析では、痙攣発作の発現割合は低く（本剤 IM 群 0.5%（12/2,232 例）及び PCV13 IM 群 0.5%（9/1,720 例）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、そのうち熱性痙攣は、本剤 IM 群の 6 例（0.3%）及び PCV13 IM 群の 2 例（0.1%）で報告された。

以上の臨床試験成績に加え、PCV13 の国内市販後において痙攣（熱性痙攣を含む）が報告されていることを踏まえると、本剤接種後に痙攣（熱性痙攣を含む）を発現する可能性が考えられ、本事象の発現後に速やかな処置がなされない場合、重篤な転帰をたどる可能性があるため、PCV13 と同様に、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とともに、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は以下のように考える。

小児期においては一定の頻度で熱性痙攣が発現することが報告されており、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）及び海外 3 試験の併合解析における熱性痙攣の発現頻度は、通常の有病率（国内 3.4～9.3%、米国 2～5%）に比べて高くはないと考える（一般社団法人日本小児神経学会「熱性けいれん（熱性発作）診療ガイドライン 2023」令和 5 年 1 月 1 日）。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（1016 試験）において本剤群でのみ熱性痙攣が 5 例に認められ、本剤との因果関係が否定されない報告もあったことを踏まえると、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であり、異常が認められた場合には速やかに医師の診察を受けるよう、本剤の添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後に引き続き情報収集・評価を行うことが適切と考える。

### 7.R.2.2.2 血小板減少性紫斑病について

申請者は、血小板減少性紫斑病の発現状況について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（1011 試験）では、本剤 IM 群の 1 例で血小板減少性紫斑病が重篤な有害事象として報告された。本事象は 3 回目接種 141 日後に発現し、36 日間持続した。治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は回復であった。国内第Ⅲ相試験（1016 試験）では報告されていないものの、PCV13 の国内製造販売後に本事象の報告が認められている。そのため、PCV13 と同様に、本剤の添付文書等において、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施することを注意喚起するとともに、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は、本剤接種における血小板減少性紫斑病の発現リスクについて、本剤の臨床試験における発現状況、PCV13 の国内での報告状況等を踏まえ、PCV13 と同様に注意喚起や情報収集等を行うこととの申請者の方針は適切と考える。

## 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本邦において、PCV7が2013年に定期予防接種制度に導入され、5歳未満の小児におけるPCV7に含有される血清型に起因するIPD症例は大幅に減少した（Vaccine 2015; 33: 6054-60）。その後、定期接種に用いられる製剤がPCV7からPCV13に切り換えられ、PCV13に含有される血清型に起因するIPD症例の減少が認められた（[https://ipd-information.com/?page\\_id=46](https://ipd-information.com/?page_id=46)。（最終確認日2023年12月12日））。

一方で、本邦における小児のIPD及び非IPDに関する全国調査では、PCV7及びPCV13に含まれない血清型に起因するIPD症例が報告されており、本剤に含有される7追加血清型のうち5血清型の肺炎球菌に起因するIPD症例の割合は、血清型10Aで4.7%（8/171例）、12Fで24.6%（42/171例）、15B/Cで7.6%（13/171例）、22Fで2.9%（5/171例）、及び33Fで2.9%（5/171例）であった（Vaccine 2020;38:1818-24）。この結果に基づけば、本剤のIPD症例に対する血清型カバー率は、PCV13に比べて42.7%（73/171例）高く、PCV15に比べても36.8%（63/171例）高いこととなる。また、これまでの報告において、肺炎球菌感染症のアウトブレイクに関連する肺炎球菌として血清型8及び12Fが示されており、10A、11A、15B/C、22F及び33Fは抗菌薬耐性、10A、11A、12F、15B、22F及び33Fは疾患の重症度が高くなる傾向が認められている（J Clin Microbiol 2013; 51: 1402-7、Vaccine 2021; 39: 1997-2004、Clin Infect Dis 2017; 65: 308-14等）。本剤の7追加血清型は疫学的な調査結果に加え、罹患時の影響を踏まえ、重要な血清型と考えている。

本剤は、小児において、本剤の皮下及び筋肉内接種における初回免疫による各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ており、また、定期接種未完了者を含む幼児において免疫応答が確認された（7.R.1参照）。また、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、本剤は健康小児における未だ満たされない医療ニーズに対応可能であり、既承認の肺炎球菌結合型ワクチンに置き換わり得る新たな選択肢になることが期待される。

以上を踏まえ、本剤の申請効能・効果を「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防」とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、PCV13と共通する13の血清型に加え、小児において重要とされる血清型8、10A、11A、12F、15B、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8、10A、11A、12F、15B、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）。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。

以上の検討に加え、本剤の接種対象が小児であることを明確にする必要があると考えることから、本剤の効能・効果は、「小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防」と設定することが適切と考える。なお、高齢層の健康小児に対する本剤の接種については、7.R.4.2において検討を行う。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 用法・用量及び標準的な接種スケジュールについて

申請者は、用法・用量、標準的な接種スケジュールについて、以下のように説明している。

本剤の用量は、PCV13の開発時と同様のアプローチを用いて検討し、1回0.5 mL（ポリサッカライド量として血清型6Bは4.4 µg、それ以外の各血清型は2.2 µg）を選択した（平成25年5月10日付け、プレバナー13水性懸濁注審査報告書）。

また、日本小児科学会から不活化ワクチン接種方法として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）こと等を踏まえ、本邦ではPCV13の接種経路である皮下接種に加え筋肉内接種を検討することとした。

国内第Ⅲ相試験（1016試験）及び海外試験（1003試験、1011試験及び1013試験）の結果から、皮下接種及び筋肉内接種のいずれにおいても本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であった（7.R.1及び7.R.2参照）。

以上の検討から、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する。また、標準的な接種スケジュールとして、現行のPCV13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カ月齢の間に行うよう、添付文書で情報提供する。

機構は、以下のように考える。

健康小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、本剤の用法・用量について申請内容を記載整備した上で、「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、3回目接種から60日間以上の間隔において、0.5 mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。」と設定することは可能である。また、提示された標準的な接種スケジュールを添付文書で情報提供することについても許容可能である。なお、本剤の接種経路はPCV13と異なり、筋肉内接種が可能となることから、各接種経路での接種における留意点等の適正使用のために必要な情報を医療現場に提供することが適切と考える。

#### 7.R.4.2 接種対象年齢及び肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種が未完了の者について

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。

申請者は、本剤の接種対象年齢及び定期接種が未完了の者への接種について、以下のように説明している。

接種未完了者を含む生後15カ月から17歳までの健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1014試験）において、本剤単回筋肉内接種により、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。しかしながら、PCV13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。したがって、本剤について、PCV13と同様に、本剤の接種対象年齢は2カ月齢以上6歳未満とすることが妥当と考える。

以上を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（1014 試験）において PCV13 の接種歴を有する 5 歳未満の小児及び肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7 又は PCV13）の接種歴を問わない 5 歳以上 6 歳未満の小児における本剤の接種（キャッチアップ接種）の有効性及び安全性が支持されており、定期接種未完了者における本剤の接種スケジュールは、PCV13 の添付文書も踏まえ、以下のように設定した。

(1) 7 カ月齢以上 12 カ月齢未満（接種もれ者）

- ・初回免疫：1 回 0.5 mL ずつを 2 回、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：1 回 0.5 mL を 1 回、2 回目の接種後 60 日間以上の間隔で、12 カ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。

(2) 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満（接種もれ者）

- ・1 回 0.5 mL ずつを 2 回、60 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

(3) 24 カ月齢以上 6 歳未満（接種もれ者）

- ・1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

また、本剤の免疫原性及び安全性が PCV13 と同様であることに基づくと、7 追加血清型に対する予防効果を獲得するために、既承認の PCV13 の接種歴があるものの定期接種が完了していない小児では、接種スケジュールの任意の時点で本剤に切り換えて予防接種を完了することも可能と考える。PCV15 から本剤への切り換えを評価した臨床試験はないものの、PCV13 から本剤への切り換えと同様に、5 追加血清型に対する予防効果の獲得が期待できると考える。また、PCV13 又は PCV15 の臨床試験において、他の価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7 又は PCV13）から切り換えた際の安全性は確認されており、本剤への切り換えにおいても、特段の安全性上の懸念はないと考える。なお、今後、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、予防接種基本方針部会、ワクチン評価に関する小委員会で肺炎球菌ワクチンに関する何らかの検討がなされた際には、医療現場や被接種者の保護者に対して、その決定事項を適切に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

幅広い年齢層の健康小児に本剤を接種することは一定の意義はあると考えるものの、PCV13 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 の報告が少なく、全ての小児に対して接種が必要な状況ではなく、PCV13 と同様に、本剤の接種対象は 2 カ月齢以上 6 歳未満である旨を添付文書で情報提供すると申請者の方針を了承した。

海外第Ⅲ相試験（1014 試験）の結果を踏まえ、PCV13 と同様に、定期接種未完了者における本剤の接種スケジュールを添付文書で情報提供すること、また、PCV13 の接種歴があるものの定期接種未完了の場合、接種スケジュールの任意の時点で本剤に切り換えて予防接種を完了することも可能と考える。PCV15 の接種歴があるものの定期接種未完了の場合、PCV15 から本剤への切り換えに関する安全性及び有効性に関する情報は得られていないことから、今後の本邦における肺炎球菌結合型ワクチンの接種体制の動向を踏まえた上で、医療現場や被接種者の保護者に十分な情報を提供し、接種スケジュールの任意の時点で本剤への切り換えによる予防接種の完了を検討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.4.3 肺炎球菌結合型ワクチンの接種が必要な回数完了した者について

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（PCV13 又は PCV15）の必要な回数の接種を完了している健康小児に対する本剤の接種について、以下のように説明している。

7.R.3 項での説明のとおり、7 追加血清型に起因する疾病負担は依然として認められており、本剤の IPD 症例に対する血清型カバー率は PCV13 及び PCV15 と比べ高い。

国内第Ⅲ相試験（1016 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1011 試験）の結果から、本剤は PCV13 と同程度の免疫応答が 13 共通血清型に対して誘導され、7 追加血清型に対しても拡大されることが示された。また、海外第Ⅲ相試験（1014 試験）のコホート 1（生後 15 カ月以上 24 カ月未満）及びコホート 2（2 歳以上 5 歳未満）では、大部分の被験者で PCV13 の追加免疫の接種まで完了していたが（コホート 1：75.1% 及びコホート 2：88.4%）、本剤を単回接種することで 7 追加血清型及び 13 共通血清型に対して免疫応答が誘導され、安全性に関して特段の懸念は認められなかった。

以上より、PCV13 の必要な回数の接種を完了している健康小児に対して、本剤を追加接種することは可能であり、7 追加血清型に起因する IPD の負担を軽減することが期待できると考える。PCV15 の必要な回数の接種を完了している健康小児に対する本剤の接種については、臨床試験で検討していないものの、本剤の臨床試験で PCV13 の追加免疫の接種まで完了していた被験者に本剤を接種した時のデータに基づくと、本剤の追加 5 血清型に対する付加的な効果が期待されると考える。

なお、接種対象は、定期接種が未完了の者への接種と同様に、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ことから、7 カ月齢以上 6 歳未満の小児とし、海外第Ⅲ相試験（1014 試験）を踏まえ、PCV13 又は PCV15 の最終接種から 2 カ月以上空けて単回接種することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

PCV13 の導入により IPD の発症率は大幅に減少したものの、本剤に含有される 7 追加血清型に起因する疾病負担は依然として残っており、本剤接種により IPD 症例に対する血清型カバー率は PCV13 及び PCV15 に比べて高くなるという申請者の考えは理解可能である。また、海外第Ⅲ相試験（1014 試験）のコホート 1 及びコホート 2 において、PCV13 の必要な回数の接種を完了している健康小児に対する本剤の免疫応答の誘導及び安全性が確認されており、また、6 歳以上の健康小児については IPD の報告が少なく全ての小児に対して接種が必要な状況ではないことを考慮して、PCV13 の接種を完了している 7 カ月齢以上 6 歳未満の健康小児に対して本剤を最終接種から 2 カ月以上空けて単回接種することは可能であるとする申請者の方針は了承した。一方で、PCV15 の必要な回数の接種を完了している健康小児に対して本剤を接種する場合は、安全性及び有効性に関する情報は得られていない旨を医療現場に情報提供した上で、医師による本剤の追加接種の必要性の検討が必要と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験成績及び海外製造販売後の情報、並びに PCV13 の安全性情報に基づく安全性評価から（7.R.2 参照）、本剤の安全性検討事項はショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性痙攣を含む）が特定されており、また、血小板減少性紫斑病が重要な潜在的リスクであると考えている。いずれの事象についても、発現頻度が低い事象であるため、製造販売後調査での検討は困難である。臨床試験成績から、本剤は PCV13 と同様の安全性プロファイルを有し、PCV13 の製造販売後に得られた使用実態下の安全性情報では、特定の背景を有する者への接種における安全性を含め、忍容できない安全性上の懸念は特段認められていない。今般、PCV13 に 7 血清型を追加した本剤を導入するにあたり、本剤の使用実態下における本剤の安全性について PCV13 との違いを含めて検討するには、限られた例数での製造販売後

調査等を実施するより、通常の医薬品安全性監視活動において得られる安全性情報に基づき評価することが適切と考える。したがって、製造販売後調査等の実施は不要であり、今後、国内外での副反応症例情報の集積等に基づく評価において、更なる安全性監視が必要となった場合には製造販売後調査等の実施の要否について改めて検討する。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績から、本剤は PCV13 と同様の安全性プロファイルを有すると考えられるものの、本剤は本邦において PCV13 と同様に、臨床試験では検討されていない様々な背景因子を有する者も含めた多くの小児への接種が想定される。そのため、本剤の接種対象となる全ての者における本剤の安全性プロファイル（本剤の安全性検討事項に関連する事象（過敏症、熱性痙攣等）の発現状況等を含む）について、引き続き情報収集し、積極的な安全性監視及び評価を行う必要がある。また、本邦においては、本剤の小児に対する接種経路として、PCV13 と同一の皮下接種に加えて、筋肉内接種も可能であり（7.R.4 参照）、国内外で本剤の皮下接種に関する検討及び日本人小児に対する本剤の筋肉内接種の経験が限られていることから、引き続き接種経路毎の安全性情報について情報収集及び評価を行うことが重要である。これらの情報収集及び評価については、自発報告等の通常の医薬品安全性監視活動のみでは難しいと考えることから、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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 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、本品目の健康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 20 血清型の PnPs を含み、健康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ることから、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和6年2月16日

### 申請品目

[販売名] プレベナー20 水性懸濁注  
[一般名] 沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

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

#### 1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤導入後のIPDの原因血清型分布の変化について、疫学調査の動向を注視し、調査結果を医療現場に情報提供することが望ましいと考える。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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た情報提供活動を含め、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表39に示す安全性検討事項を設定すること、及び表40に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、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 39 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー ・ 痙攣(熱性痙攣を含む)	・ 血小板減少性紫斑病	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

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

申請者は、医薬品リスク管理計画（案）において所要の安全性検討事項を設定し、所要の活動を実施するとともに、表 41 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、機構はこれを了承した。

表 41 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の製造販売後の使用実態下における安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象者	以下の要件をすべて満たす被接種者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 カ月齢以上 7 カ月齢未満の乳幼児</li> <li>・ 本剤を含む肺炎球菌ワクチンの接種歴がない者</li> <li>・ 4 回の接種が見込まれる者</li> </ul>
観察期間	各回接種後 28 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（接種経路含む）、同時接種ワクチン、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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

### [用法・用量]

- ・ 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、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5 mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
C3	Complement component	補体第3成分
CI	Confidence interval	信頼区間
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRM <sub>197</sub>	Cross-reactive material 197	ジフテリア交差反応性物質 197 (無毒性変異ジフテリア毒素)
dLIA	direct Luminex immunoassay	直接 Luminex イムノアッセイ
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DTaP	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき
DTaP-IPV	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, inactivated poliovirus	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IM	Intramuscular	筋肉内接種
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMR ワクチン	Measles, mumps, rubella vaccine	麻しん風しんおたふくかぜ混合ワクチン
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル測定法
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホホワイト種
OPA	Opsonophagocytic activity	オブソニン化貪食活性
PCV7	7-valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
PCV13	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) (販売名: プレベナー13 水性懸濁注)
PCV15	15-valent pneumococcal conjugate vaccine	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) (販売名: バクニュバンス水性懸濁注シリンジ)
PCV	-valent pneumococcal conjugate vaccine	価肺炎球菌結合型ワクチン
PCV	-valent pneumococcal conjugate vaccine	価肺炎球菌結合型ワクチン
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
SC	Subcutaneous	皮下接種
SOC	System Organ Class	器官別大分類
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク

略語	英語	日本語
WHO	World health organization	世界保健機関
海外 3 試験併合	—	海外試験（1003 試験、1011 試験及び 1013 試験）の併合
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1003 試験	—	約 2 カ月齢（42～98 日齢）の健康小児を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3：試験番号 B7471003）
1011 試験	—	約 2 カ月齢（42～98 日齢）の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 B7471011）
1013 試験	—	約 2 カ月齢（42～98 日齢）の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.1：試験番号 B7471013）
1014 試験	—	生後 15 カ月～18 歳未満の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 B7471014）
1016 試験	—	2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 B7471016）
本剤	PCV20	プレベナー20 水性懸濁注
本薬	—	本剤の有効成分