

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6年4月12日

令和6年7月12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
6	18	接種 28~ <u>42</u> 日後	接種 28~ <u>35</u> 日後

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和6年7月12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6年4月12日
- [剤形・含量] 1シリンジ（0.5mL）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（CRM₁₉₇）結合体をそれぞれ2.2µg（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（CRM₁₉₇）結合体を4.4µg（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（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に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

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

○小児

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

(下線部追加、取消線部削除)

[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 6 歳以上の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

〈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 6 歳未満の者：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：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、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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年5月20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6年4月12日
- [剤形・含量] 1シリンジ(0.5mL)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-無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)結合体をそれぞれ2.2µg(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-無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)結合体を4.4µg(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]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

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

○小児

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

(下線部追加、取消線部削除)

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	42

[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)。肺炎球菌は鼻咽頭粘膜に定着し、上咽頭から下気道に菌が進展すると、気管支炎、肺炎等の下気道感染を起こす。肺炎球菌感染症は、血液、髄液、関節液等、本来無菌的な部位から菌が検出される侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) とそれ以外の非侵襲性肺炎球菌感染症 (非 IPD) に分類される。本邦の感染症発生動向調査における 2020 年の IPD 患者の届出報告数のうち、5 歳未満が 16.9%、65 歳以上が 60.3%と二峰性を示している (「侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014 年第 1 週～2021 年第 35 週」、国立感染症研究所感染症疫学センター2021 年 10 月 20 日付け)。また、乳幼児や高齢者以外にも、慢性の心疾患、肺疾患、肝疾患及び腎疾患を有する者や自己免疫疾患等を有する者は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いことが報告されている (Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 521-4、Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu024 等)。

本邦では高齢者及び肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 (ハイリスク者) 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)、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) 及び 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 (CRM₁₉₇) 結合体を有効成分とし、アジュバントとして、リン酸アルミニウムを添加した 20 価肺炎球菌結合型ワクチンである。本邦では、「小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防」を効能・効果として 2024 年 3 月に製造販売承認されている。今般、高齢者やハイリスク者を対象とした国内外の臨床試験の成績等に基づき、高齢者及びハイリスク者における本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2024 年 4 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 51 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、欧州、本邦を含む 37 の国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 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」について (改訂)」 (令和 6 年 3 月 27 日付け医薬品審査発 0327 第 1 号)

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

免疫原性の評価について、血清中の OPA 抗体価は OPA 測定法により評価された。

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 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

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	B7471002 試験	II	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60～64 歳の成人	本剤/saline 群 222 例 PCV13/PPSV23 群 222 例	本剤又は PCV13 を 0.5 mL 筋肉内接種し、28～35 日後に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13 を接種した場合は PPSV23 を各 0.5 mL 筋肉内接種	安全性
	国際共同	B7471009 試験	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人	本剤/saline 群 713 例 PCV13/PPSV23 群 712 例	本剤又は PCV13 を 0.5 mL 筋肉内接種し、28～42 日後に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13 を接種した場合は PPSV23 を各 0.5 mL 筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	B7471007 試験	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18 歳以上の成人 コホート 1：60 歳以上 コホート 2：50～59 歳 コホート 3：18～49 歳	コホート 1：3,009 例 コホート 2：445 例 コホート 3：448 例	接種 1（全コホート）：本剤又は PCV13 を 0.5 mL 単回筋肉内接種 接種 2（コホート 1 のみ）：接種 1 の 28～42 日後に、接種 1 で本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13 を接種した場合は PPSV23 を各 0.5 mL 筋肉内接種	安全性 免疫原性
参考	海外	B7471006 試験	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の成人 コホート A：PPSV23 接種歴有/PCV13 接種歴無 コホート B：PPSV23 接種歴無/PCV13 接種歴有 コホート C：PCV13 接種歴有/PPSV23 接種歴有	コホート A：375 例 コホート B：373 例 コホート C：125 例	コホート A：本剤又は PCV13 0.5 mL を単回筋肉内接種 コホート B：本剤又は PPSV23 0.5 mL を単回筋肉内接種 コホート C：本剤 0.5 mL を単回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	B7471008 試験	III	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18～49 歳の成人	本剤 Lot 1 群：489 例 本剤 Lot 2 群：490 例 本剤 Lot 3 群：486 例 PCV13 群：245 例	本剤又は PCV13 0.5 mL を単回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	海外	B7471004 試験	III	65 歳以上の成人	同時接種群（SIIV+本剤）/ 生理食塩水）898 例 個別接種群（SIIV+生理食 塩水）/本剤）898 例	本剤及び SIIV をそれぞれ左腕と右腕に筋肉内接種し、28～42 日後に生理食塩水を左腕に筋肉内接種、又は SIIV 及び生理食塩水をそれぞれ右腕と左腕に筋肉内接種し、28～42 日後に本剤を左腕に筋肉内接種。本剤及び生理食塩水は各 0.5 mL、SIIV は推奨用量を接種。	安全性 免疫原性
	海外	B7471026 試験	III	コミナティの臨床試験（C4591001 試験）でコミナティによる初回免疫を完了した 65 歳以上の成人	同時接種群（本剤+コミナティ）187 例 本剤単独群（本剤+生理食塩水）187 例 コミナティ単独群（生理食塩水+コミナティ）185 例	本剤又は生理食塩水 0.5 mL を右腕に筋肉内接種。コミナティ又は生理食塩水 0.3 mL を左腕に筋肉内接種	安全性 免疫原性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1.2 : B7471002 試験、実施期間 : 2017 年 10 月～2018 年 12 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 60～64 歳の健康成人（医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む）（目標被験者数 440 例：本剤/saline 群 220 例、PCV13/PPSV23 群 220 例）を対象に、本剤を接種した際の安全性を評価することを主な目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 14 施設で実施された。

用法・用量は、1 回目接種として本剤又は PCV13 を 0.5 mL 筋肉内接種し、28～35 日後に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13 を接種した場合は PPSV23 を各 0.5 mL 筋肉内接種することとされた。

無作為化された 444 例（本剤/saline 群 222 例、PCV13/PPSV23 群 222 例）のうち、本剤/saline 群の 1 例を除く 443 例（本剤/saline 群 221 例、PCV13/PPSV23 群 222 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。

安全性の主な評価項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬 1 回目接種後 10 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）
- 治験薬 1 回目接種後 7 日間の被験者日誌により収集され全身反応（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛）
- 治験薬各回接種後 1 カ月間の有害事象（1 回目接種後の局所反応、全身反応を除く）
- 治験薬各回接種 6 カ月後までの重篤な有害事象

治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた局所反応及び治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた全身反応の発現状況は、表 2 のとおりであった。

表 2 治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応（安全性解析対象集団）

	本剤/saline 群 (220 例)	PCV13/PPSV23 群 (222 例)
局所反応	60.9 (134)	56.8 (126)
注射部位疼痛	57.7 (127)	53.6 (119)
注射部位腫脹	13.2 (29)	11.3 (25)
注射部位発赤	11.4 (25)	6.8 (15)
全身反応	54.5 (120)	55.9 (124)
筋肉痛	43.2 (95)	36.5 (81)
疲労	30.9 (68)	30.2 (67)
頭痛	20.9 (46)	24.3 (54)
関節痛	15.0 (33)	14.4 (32)
発熱	0	0.5 (1)

発現割合%（発現例数）

有害事象及び副反応の発現割合は、1 回目接種後 1 カ月間に本剤/saline 群 12.2% (27/221 例) 及び 1.8% (4/221 例)、PCV13/PPSV23 群 13.1% (29/222 例) 及び 1.4% (3/222 例) であり、2 回目接種後 1 カ月間に本剤/saline 群 7.0% (15/213 例) 及び 0.9% (2/213 例)、PCV13/PPSV23 群 18.7% (40/214 例) 及び 7.5% (16/214 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及びその副反応の発現状況は、表 3 のとおりであった。

表3 各回接種後1カ月間の有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	有害事象				副反応			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤/saline 群 (221例)	PCV13/PPS V23群 (222例)	本剤/saline 群 (213例)	PCV13/PPS V23群 (214例)	本剤/saline 群 (221例)	PCV13/PPS V23群 (222例)	本剤/saline 群 (213例)	PCV13/PPS V23群 (214例)
全体	12.2 (27)	13.1 (29)	7.0 (15)	18.7 (40)	1.8 (4)	1.4 (3)	0.9 (2)	7.5 (16)
上気道感染	3.2 (7)	2.3 (5)	2.8 (6)	3.7 (8)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1.4 (3)	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0
気管支炎	0.9 (2)	0	0.5 (1)	0.9 (2)	0	0	0	0
尿路感染	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0.5 (1)	0.5 (1)	0	3.7 (8)	0.5 (1)	0.5 (1)	0	3.7 (8)
急性副鼻腔炎	0.5 (1)	0.9 (2)	0	0.5 (1)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0.9 (2)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0.5 (1)	0.9 (2)	0	0	0	0	0
転倒	0	0.5 (1)	0	0.9 (2)	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	3.7 (8)	0	0	0	3.7 (8)
発疹	0	0	0	0.9 (2)	0	0	0	0.5 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 21.1

治験期間中に、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、治験薬1回目接種後1カ月間に本剤/saline群0%（0/221例）、PCV13/PPSV23群0.5%（1/222例、肺炎球菌髄膜炎1例）、治験薬2回目接種後1カ月間に本剤/saline群0%（0/213例）、PCV13/PPSV23群1.9%（4/214例、前立腺癌、一過性脳虚血発作、腎結石症及び呼吸困難各1例）、治験薬2回目接種1カ月後から1回目接種6カ月後までに本剤/saline群2.3%（5/213例、腺癌、紡錘細胞肉腫、子宮癌、ラクナ梗塞及び一過性脳虚血発作各1例）、PCV13/PPSV23群1.9%（4/214例、脳血管発作2例、心筋症及び変形性関節症各1例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：B7471009試験、実施期間：2021年6月～2022年5月）

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない60歳以上の成人（医学的状態が安定した基礎疾患を有する者²⁾を含む）（目標被験者数1,400例³⁾：本剤/saline群700例、PCV13/PPSV23群700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日本、韓国及び台湾の28施設で実施された。

用法・用量は、1回目接種として本剤又はPCV13を0.5 mL筋肉内接種し、接種28～42日後に2回目接種として、1回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13を接種した場合はPPSV23を各0.5 mL筋肉内接種することとされた。

²⁾ 国内の治験実施医療機関で登録された60～64歳の成人は、肺炎球菌疾患の罹患リスクが高く、安定した慢性基礎疾患（例：慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、糖尿病、慢性腎臓病）を有する者とされた。

³⁾ 海外第Ⅲ相試験（1007試験）結果を踏まえ、主要評価項目であるOPA抗体価について、本剤/saline群のPCV13/PPSV23群に対する非劣性（OPA GMTの群間比に関する非劣性マージン0.5、有意水準両側0.05）を20血清型すべてで示す検出力は、各群630例の場合18.6%であり、10%の脱落を想定して、目標被験者数は各群700例とされた。なお、19血清型で非劣性を示す場合の検出力は95%であった。また、目標被験者数の50%以上を65歳以上の被験者とする事とされ、地域別の目標被験者数は、日本で各群350例、韓国で各群250例、台湾で各群100例とされた。

無作為化⁴⁾された1,425例(本剤/saline群713例、PCV13/PPSV23群712例)のうち、4例(本剤/saline群2例、PCV13/PPSV23群2例)を除く1,421例(本剤/saline群711例、PCV13/PPSV23群710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1,425例のうち48例⁵⁾(本剤/saline群25例、PCV13/PPSV23群23例)を除く1,377例(本剤/saline群688例、PCV13/PPSV23群689例)が13共通血清型評価可能免疫原性集団とされ、43例⁶⁾(本剤/saline群24例、PCV13/PPSV23群19例)を除いた1,382例(本剤/saline群689例、PCV13/PPSV23群693例)が7追加血清型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、「治験薬接種1カ月後の各血清型特異的OPA抗体価」とされ、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、本剤/saline群のPCV13/PPSV23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：治験薬(本剤又はPCV13)接種1カ月後の各血清型特異OPA抗体価のGMR(PCV13/PPSV23群に対する本剤/saline群の比)の両側95%CIの下限値が0.5を上回る

② 7追加血清型：治験薬(本剤又はPPSV23)接種1カ月後の各血清型特異OPA抗体価のGMR(PCV13/PPSV23群に対する本剤/saline群の比)の両側95%CIの下限値が0.5を上回る

免疫原性について、本剤/saline群及びPCV13/PPSV23群の治験薬接種後1カ月の各血清型特異的OPA抗体価は表4のとおりであり、13共通血清型の全ての血清型で、7追加血清型のうち血清型8を除く6血清型で非劣性基準を達成した。

⁴⁾ 年齢(60～64歳、65歳以上)を層別因子とした無作為化が実施された。

⁵⁾ 除外理由の内訳(重複あり)：1回目接種として割付けられた治験薬が接種されなかった4例(本剤/saline群及びPCV13/PPSV23群各2例)、1回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった34例(本剤/saline群18例、PCV13/PPSV23群16例)、1回目接種後2回目接種前に13共通血清型のうち少なくとも1つの血清型について有効な免疫原性の結果が得られなかった2例(本剤/saline群及びPCV13/PPSV23群各1例)、その他の治験実施計画書からの大きな逸脱があった10例(本剤/saline群6例、PCV13/PPSV23群4例)。

⁶⁾ 安全性解析対象集団のうち13共通血清型評価可能免疫原性集団から除外された48例について、11例(1回目接種後2回目接種前に13共通血清型のうち少なくとも1つの血清型について有効な免疫原性の結果が得られなかった本剤/saline群1例、PCV13/PPSV23群1例、1回目接種後に規定された期間内に採血がされなかったPCV13/PPSV23群9例)を評価対象に加えた上で、PCV13/PPSV23群6例(2回目接種(PPSV23)を受けなかった4例、2回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった1例、その他の治験実施計画書からの大きな逸脱があった1例)を評価対象から除外した43例が除外された。

表4 治験薬接種1カ月後における血清型特異的 OPA GMT 及び GMR
(13 共通血清型評価可能免疫原性集団及び7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群		GMR [95%CI] ^{a)}
	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	
13 共通血清型					
1	687	207 [177, 242]	688	267 [229, 311]	0.78 [0.66, 0.92]
3	683	50 [45, 55]	687	56 [50, 62]	0.89 [0.79, 0.99]
4	678	813 [696, 949]	680	1029 [881, 1202]	0.79 [0.67, 0.94]
5	688	96 [82, 112]	687	125 [107, 145]	0.77 [0.65, 0.91]
6A	685	1286 [1088, 1520]	687	1475 [1249, 1742]	0.87 [0.73, 1.05]
6B	668	1399 [1196, 1637]	675	1537 [1314, 1798]	0.91 [0.77, 1.08]
7F	684	1735 [1578, 1907]	686	2076 [1889, 2282]	0.84 [0.75, 0.93]
9V	681	1467 [1285, 1674]	681	1663 [1459, 1895]	0.88 [0.76, 1.02]
14	671	704 [602, 824]	673	647 [554, 756]	1.09 [0.92, 1.29]
18C	688	1325 [1142, 1538]	689	1826 [1575, 2117]	0.73 [0.62, 0.85]
19A	684	864 [750, 994]	684	1172 [1018, 1349]	0.74 [0.63, 0.86]
19F	681	365 [310, 431]	683	574 [487, 676]	0.64 [0.53, 0.76]
23F	688	290 [239, 351]	687	361 [298, 437]	0.80 [0.65, 0.99]
7 追加血清型					
8	669	561 [490, 642]	674	971 [850, 1110]	0.58 [0.50, 0.67]
10A	664	1661 [1422, 1939]	663	777 [667, 906]	2.14 [1.80, 2.53]
11A	652	3331 [2834, 3913]	639	1933 [1644, 2274]	1.72 [1.44, 2.06]
12F	647	3543 [2976, 4217]	638	2104 [1766, 2507]	1.68 [1.39, 2.04]
15B	652	1265 [1039, 1539]	651	593 [487, 723]	2.13 [1.72, 2.64]
22F	657	2818 [2345, 3388]	656	1737 [1445, 2089]	1.62 [1.33, 1.98]
33F	660	6675 [5751, 7748]	653	5853 [5046, 6788]	1.14 [0.97, 1.34]

a) 治験薬接種前の OPA 抗体価 (対数変換値)、年齢、性、地域、喫煙状況、接種群を因子とした線形回帰モデルにより推定した最小二乗平均値及び 95%CI (対数変換値) を逆対数変換することにより算出

安全性の主な評価項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬 1 回目⁷⁾ 接種後 10 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)
- 治験薬 1 回目⁷⁾ 接種後 7 日間の被験者日誌により収集された全身反応 (発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛)
- 治験薬各回接種後 1 カ月間の有害事象 (局所反応、全身反応を除く) 及び重篤な有害事象

1 回目接種後 10 日間に認められた局所反応及び 1 回目接種後 7 日間に認められた全身反応の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応 (安全性解析対象集団)

	本剤/saline 群 (710 例)	PCV13/PPSV23 群 (710 例)
局所反応	55.4 (393)	52.8 (375)
注射部位疼痛	52.3 (371)	50.7 (360)
注射部位発赤	12.4 (88)	9.7 (69)
注射部位腫脹	10.4 (74)	7.5 (53)
全身反応	32.8 (233)	33.1 (235)
疲労	20.7 (147)	23.0 (163)
筋肉痛	17.6 (125)	17.9 (127)
頭痛	9.2 (65)	11.0 (78)
関節痛	6.8 (48)	7.9 (56)
発熱 ^{a)}	0.1 (1)	0.6 (4)

発現割合% (発現例数)

a) 口腔内体温が 38℃以上

⁷⁾ 日本の治験実施医療機関では、被験者は 2 回目接種後も被験者日誌に記録することとされた。

有害事象及び副反応は、1回目接種後1カ月間に本剤/saline群5.6% (40/711例)及び2.1% (15/711例)、PCV13/PPSV23群5.9% (42/710例)及び1.1% (8/710例)、2回目接種後1カ月間に本剤/saline群3.7% (26/695例)及び0.4% (3/695例)、PCV13/PPSV23群4.7% (33/699例)及び2.0% (14/699例)に認められた。いずれの群及び接種回においても発現割合が1.0%を超える有害事象は認められなかった。治験薬接種後1カ月間にいずれかの群で2例以上に認められた副反応は、1回目接種後では、注射部位疼痛7例(本剤/saline群6例、PCV13/PPSV23群1例)、注射部位そう痒感3例(本剤/saline群2例、PCV13/PPSV23群1例)及び筋肉痛2例(本剤/saline群2例)であり、2回目接種後では、注射部位疼痛8例(本剤/saline群1例、PCV13/PPSV23群7例)、腫脹5例(PCV13/PPSV23群5例)、注射部位紅斑3例(PCV13/PPSV23群3例)、注射部位腫脹3例(PCV13/PPSV23群3例)、関節痛2例(PCV13/PPSV23群2例)及び紅斑2例(PCV13/PPSV23群2例)であった。

治験期間中に、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1回目接種後1カ月間に本剤/saline群0.4% (3/711例、回転性めまい、COVID-19及び椎間板突出各1例)、PCV13/PPSV23群0.6% (4/710例、発熱、COVID-19、ウイルス性発疹、尿管結石症及び蕁麻疹各1例(重複あり))、2回目接種後1カ月間に本剤/saline群0.6% (4/695例、COVID-192例、心筋梗塞、細菌性肺炎、脳梗塞、気胸、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各1例(重複あり))、PCV13/PPSV23群0.4% (3/699例、心房細動、鼠径ヘルニア及びCOVID-19各1例)に認められた。そのうち、1回目接種後1カ月間にPCV13/PPSV23群の同一の1例に認められた発熱及び蕁麻疹は副反応とされたが、いずれも回復した。

治験中止に至った有害事象は、本剤/saline群0.8% (6/713例、注射部位疼痛3例、疲労、筋肉痛、腫脹、頭痛、紅斑、胃腸炎、細菌性肺炎、深部静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓症、腺癌、COVID-19、SARS-CoV-2抗体試験陽性各1例(重複あり))、PCV13/PPSV23群0.6% (4/712例、蜂窩織炎、発熱、蕁麻疹、食物アレルギー及びウイルス性発疹各1例(重複あり))に認められた。そのうち、本剤/saline群で3例(注射部位疼痛3例)、PCV13/PPSV23群で2例(蜂窩織炎、発熱及び蕁麻疹各1例(重複あり))に認められた事象は副反応とされ、本剤/saline群の注射部位疼痛1例は回復しなかったものの、その他の事象は回復した。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.4.1 : B7471007 試験、実施期間 : 2018年12月～2019年12月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない18歳以上の成人(医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む)(目標被験者数約3,880例:コホート1(60歳以上)3,000例⁸⁾(本剤/saline群1,500例、PCV13/PPSV23群1,500例)、コホート2(50～59歳)440例(本剤群330例、PCV13群110例)、コホート3(18～49歳)440例(本剤群330例、PCV13群110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及びスウェーデンの61施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

⁸⁾ 海外第Ⅱ相試験(1002試験)結果を踏まえ、主要評価項目であるOPA抗体価について、本剤/saline群のPCV13/PPSV23群に対する非劣性(OPA GMTの群間比に関する非劣性マージン0.5、有意水準両側0.05)を20血清型すべてで示す検出力は、各群1,350例の場合71.9%であり、10%の脱落を想定して、目標被験者数は各群1,500例とされた。60～64歳の被験者を2,000例、65歳以上の被験者を1,000例組み入れることとされた。

- コホート 1：1 回目接種として、本剤又は PCV13 を 0.5 mL 筋肉内接種し、接種 28～42 日後に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV13 を接種した場合は PPSV23 を 0.5 mL 筋肉内接種する。
- コホート 2 及びコホート 3：本剤又は PCV13 を 0.5 mL 単回筋肉内接種する。

コホート 1 について、無作為化⁹⁾された 3,009 例（本剤/saline 群 1,514 例、PCV13/PPSV23 群 1,495 例）のうち、12 例（本剤/saline 群 7 例、PCV13/PPSV23 群 5 例）を除く 2,997 例（本剤/saline 群 1,507 例、PCV13/PPSV23 群 1,490 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 3,009 例のうち、154 例¹⁰⁾（本剤/saline 群 79 例、PCV13/PPSV23 群 75 例）を除く 2,855 例（本剤/saline 群 1,435 例、PCV13/PPSV23 群 1,420 例）が 13 共通血清型評価可能免疫原性集団とされ、193 例¹¹⁾（本剤/saline 群 81 例、PCV13/PPSV23 群 112 例）を除いた 2,816 例（本剤/saline 群 1,433 例、PCV13/PPSV23 群 1,383 例）が 7 追加血清型評価可能免疫原性集団とされた。

コホート 2 について、無作為化された 445 例（本剤 334 例、PCV13 群 111 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。

コホート 3 について、無作為化された 448 例（本剤 336 例、PCV13 群 112 例）のうち、本剤群の 1 例を除く 447 例（本剤 335 例、PCV13 群 112 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。

免疫原性の主要評価項目は、コホート 1 における「治験薬接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA 抗体価」とされ、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、本剤/saline 群の PCV13/PPSV23 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：治験薬（本剤又は PCV13）接種 1 カ月後の各血清型特異 OPA 抗体価の GMR（PCV13/PPSV23 群に対する本剤/saline 群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回る
- ② 7 追加血清型：治験薬（本剤又は PPSV23）接種 1 カ月後の各血清型特異 OPA 抗体価の GMR（PCV13/PPSV23 群に対する本剤/saline 群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回る

免疫原性について、コホート 1 における本剤/saline 群及び PCV13/PPSV23 群の治験薬接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA 抗体価は表 6 のとおりであり、13 共通血清型の全ての血清型で、7 追加血清型のうち血清型 8 を除く 6 血清型で非劣性基準を達成した。

⁹⁾ 年齢（60～64 歳、65 歳以上）を層別因子とした無作為化が実施された。

¹⁰⁾ 除外理由の内訳（重複あり）：1 回目接種として割付けられた治験薬が接種されなかった 12 例（本剤/saline 群 7 例、PCV13/PPSV23 群 5 例）、1 回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった 126 例（本剤/saline 群 66 例、PCV13/PPSV23 群 60 例）、1 回目接種後 2 回目接種前に 13 共通血清型のうち少なくとも 1 つの血清型について有効な免疫原性の結果が得られなかった 91 例（本剤/saline 群 48 例、PCV13/PPSV23 群 43 例）、その他の治験実施計画書からの大きな逸脱があった 34 例（本剤/saline 群 15 例、PCV13/PPSV23 群 19 例）。

¹¹⁾ 安全性解析対象集団のうち 13 共通血清型評価可能免疫原性集団から除外された 154 例について、22 例（1 回目接種後 2 回目接種前に 13 共通血清型のうち少なくとも 1 つの血清型について有効な免疫原性の結果が得られなかった 4 例（本剤/saline 群 1 例、PCV13/PPSV23 群 3 例）、1 回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった PCV13/PPSV23 群 18 例）を評価対象に加えた上で、61 例（1 回目接種後 2 回目接種前又は 2 回目接種後に 7 追加血清型のいずれの血清型も有効な免疫原性の結果が得られなかった 24 例（本剤/saline 群 3 例、PCV13/PPSV23 群 21 例）、治験薬が接種されなかった PCV13/PPSV23 群 9 例、2 回目接種後に規定された期間内に採血がされなかった PCV13/PPSV23 群 39 例、その他の治験実施計画書からの大きな逸脱があった 15 例（重複あり））を評価対象から除外した 193 例が除外された。

表6 治験薬接種1カ月後の血清型特異的 OPA GMT 及び GMR
(コホート1、13 共通血清型評価可能免疫原性集団及び7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群		GMR [95%CI] ^{a)}
	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	
13 共通血清型					
1	1,430	123.4 [112.3, 135.5]	1,419	153.8 [140.2, 168.8]	0.80 [0.71, 0.90]
3	1,415	40.7 [38.0, 43.6]	1,411	47.8 [44.7, 51.2]	0.85 [0.78, 0.93]
4	1,415	508.7 [456.5, 566.9]	1,409	626.9 [563.5, 697.4]	0.81 [0.71, 0.93]
5	1,418	91.6 [83.4, 100.5]	1,395	109.7 [100.1, 120.3]	0.83 [0.74, 0.94]
6A	1,403	889.0 [795.0, 994.1]	1,390	1165.1 [1043.3, 1301.0]	0.76 [0.66, 0.88]
6B	1,413	1115.2 [1003.1, 1239.8]	1,401	1341.3 [1208.5, 1488.8]	0.83 [0.73, 0.95]
7F	1,409	968.8 [887.0, 1508.3]	1,391	1129.2 [1034.7, 1232.4]	0.86 [0.77, 0.96]
9V	1,399	1455.5 [1317.5, 1608.0]	1,391	1567.8 [1420.5, 1730.5]	0.93 [0.82, 1.05]
14	1,418	746.7 [679.0, 821.2]	1,408	746.7 [679.8, 820.1]	1.00 [0.89, 1.13]
18C	1,420	1252.6 [1123.1, 1397.0]	1,403	1482.3 [1330.5, 1651.5]	0.85 [0.74, 0.97]
19A	1,420	517.9 [472.2, 568.0]	1,398	645.3 [588.9, 707.1]	0.80 [0.71, 0.90]
19F	1,421	265.8 [240.2, 294.1]	1,403	333.3 [301.5, 368.3]	0.80 [0.70, 0.91]
23F	1,424	276.5 [242.5, 315.2]	1,409	335.1 [294.4, 381.4]	0.83 [0.70, 0.97]
7 追加血清型					
8	1,374	465.6 [422.5, 513.1]	1,319	848.1 [769.1, 935.2]	0.55 [0.49, 0.62]
10A	1,310	2007.6 [1808.0, 2229.1]	1,263	1079.9 [972.1, 1199.7]	1.86 [1.63, 2.12]
11A	1,198	4426.8 [3965.5, 4941.8]	1,209	2534.9 [2276.8, 2822.3]	1.75 [1.52, 2.01]
12F	1,294	2538.7 [2255.3, 2857.7]	1,222	1716.6 [1521.8, 1936.3]	1.48 [1.27, 1.72]
15B	1,283	2398.2 [2090.6, 2751.2]	1,249	768.5 [669.7, 881.9]	3.12 [2.62, 3.71]
22F	1,274	3666.2 [3244.4, 4143.0]	1,227	1846.2 [1636.6, 2082.6]	1.99 [1.70, 2.32]
33F	1,157	5125.9 [4611.3, 5698.0]	1,201	3720.6 [3356.2, 4124.6]	1.38 [1.21, 1.57]

a) 治験薬接種前の OPA 抗体価 (対数変換値)、年齢、性、喫煙状況、接種群を因子とした線形回帰モデルにより推定した最小二乗平均値及び95%CI (対数変換値) を逆対数変換することにより算出

安全性の主な評価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¹²⁾ 10 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)
- 治験薬接種後¹²⁾ 7 日間の被験者日誌により収集された全身反応 (発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛)
- 治験薬接種後 1 カ月間の有害事象 (局所反応、全身反応を除く)
- 治験薬接種後 6 カ月間の重篤な有害事象

各コホートにおいて、治験薬接種後 10 日間に認められた局所反応及び治験薬接種後 7 日間に認められた全身反応の発現状況は、表 7 のとおりであった。

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

	コホート 1 (1 回目接種)		コホート 2		コホート 3	
	本剤/saline 群 (1,505 例)	PCV13/ PPSV23 群 (1,483 例)	本剤群 (331 例)	PCV13 群 (111 例)	本剤群 (335 例)	PCV13 群 (112 例)
局所反応	57.4 (864)	56.0 (830)	72.8 (241)	70.3 (78)	81.2 (272)	82.1 (92)
注射部位疼痛	55.4 (834)	54.1 (803)	72.5 (240)	69.4 (77)	81.2 (272)	82.1 (92)
注射部位腫脹	7.5 (113)	8.0 (118)	8.8 (29)	10.8 (12)	11.6 (39)	12.5 (14)
注射部位発赤	7.3 (110)	6.2 (92)	8.2 (27)	5.4 (6)	9.0 (30)	9.8 (11)
全身反応	55.2 (831)	55.4 (822)	69.5 (230)	67.6 (75)	79.4 (266)	83.0 (93)
筋肉痛	39.1 (588)	37.3 (553)	49.8 (165)	49.5 (55)	66.6 (223)	74.1 (83)
疲労	30.2 (454)	30.7 (455)	39.3 (130)	36.0 (40)	42.7 (143)	43.8 (49)
頭痛	21.5 (324)	23.3 (345)	32.3 (107)	36.0 (40)	38.8 (130)	33.9 (38)
関節痛	12.6 (190)	13.7 (203)	15.4 (51)	20.7 (23)	13.4 (45)	17.9 (20)
発熱 ^{a)}	0.9 (14)	0.8 (12)	1.5 (5)	0.9 (1)	1.2 (4)	1.8 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 口腔内体温が 38℃以上

¹²⁾ コホート 1 では 1 回目接種後

有害事象及び副反応の発現割合は、コホート1の1回目接種後1カ月間に、本剤/saline群9.8% (148/1,507例) 及び0.9% (14/1,507例)、PCV13/PPSV23群11.1% (166/1,490例) 及び1.5% (23/1,490例)、コホート1の2回目接種後1カ月間に、本剤/saline群7.4% (108/1,461例) 及び0.4% (6/1,461例)、PCV13/PPSV23群12.2% (176/1,445例) 及び6.4% (93/1,445例)、コホート2の治験薬接種後1カ月間に、本剤群10.2% (34/334例) 及び0.9% (3/334例)、PCV13群8.1% (9/111例) 及び0.9% (1/111例)、コホート3の治験薬接種後1カ月間に、本剤群15.2% (51/335例) 及び1.2% (4/335例)、PCV13群11.6% (13/112例) 及び0.9% (1/112例) であった。いずれかの群で1.0%を超えて発現した有害事象は、コホート1の1回目接種後は該当する事象はなく、コホート1の2回目接種後に注射部位疼痛(PCV13/PPSV23群2.8%)、注射部位腫脹(PCV13/PPSV23群2.1%)及び注射部位紅斑(本剤/saline群0.1%、PCV13/PPSV23群1.7%)、コホート2では上気道感染(本剤群1.2%、PCV13群2.7%)及び転倒(本剤群1.2%)、コホート3ではインフルエンザ(本剤群2.1%、PCV13群0.9%)、上気道感染(本剤群2.1%、PCV13群0.9%)及び上咽頭炎(本剤群1.8%、PCV13群1.8%)が認められた。いずれかの群で1.0%を超えて発現した副反応は、コホート1の2回目接種後に、注射部位疼痛(PCV13/PPSV23群2.6%)、注射部位腫脹(PCV13/PPSV23群2.0%)、注射部位紅斑(本剤/saline群<0.1%、PCV13/PPSV23群1.6%)であった。

死亡は、コホート1の本剤/saline群に1例¹³⁾(自殺既遂)が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬1回目接種後6カ月間の認められた重篤な有害事象は、表8のとおりである。発現割合は、コホート1の1回目接種後では本剤/saline群2.4% (36/1,507例)、PCV13/PPSV23群1.9% (29/1,490例)、コホート2では本剤群0.3% (1/334例)、PCV13群0.9% (1/111例)、コホート3では本剤群0.6% (2/335例)、PCV13群0.9% (1/112例)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表8 本剤又はPCV13接種後6カ月間の重篤な有害事象(安全性解析対象集団)

コホート1 (1回目接種後)	本剤/saline群	冠動脈疾患3例、虫垂炎、蜂巣炎、変形性関節症、前立腺癌、急性腎障害及び呼吸困難各2例、心房細動、心筋梗塞、ヘルニア、非心臓性胸痛、胆汁性嚢胞、感染性関節炎、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、丹毒、大腿骨骨折、銃創、頭部損傷、熱疲労、低ナトリウム血症、関節痛、横紋筋融解症、腹膜転移、移行上皮癌、脳血管発作、肝性脳症、虚血性脳卒中、失神、一過性脳虚血発作、自殺既遂、血尿、腎不全及び肺塞栓症各1例
	PCV13/PPSV23群	うっ血性心不全2例、失血性貧血、心房細動、冠動脈疾患、無症候性心筋梗塞、大腸炎、胃腸出血、上部消化管出血、胸痛、全身性炎症反応症候群、蜂巣炎、憩室炎、腎感染、上腕骨骨折、半月板損傷、筋断裂、処置後血尿、ストレス骨折、血圧上昇、脱水、高血糖、2型糖尿病、頸部腫瘍、結腸癌、多発性神経膠芽細胞腫、悪性黒色腫、痔瘻、失神、医療機器機能不良、末期腎疾患、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、低酸素症、肺水腫及び呼吸不全各1例
コホート2	本剤群	腎結石症及び尿管閉塞各1例
	PCV13群	皮膚細菌感染1例
コホート3	本剤群	急性心筋梗塞及び肺塞栓症各1例
	PCV13群	単純ヘルペス髄膜炎1例

MedDRA version 22.1

治験中止に至った有害事象は、コホート1の本剤/saline群0.8% (12/1,507例、注射部位腫脹2例、血管浮腫、自殺既遂、動悸、不安、注射部位そう痒感、失神寸前の状態、異常感、そう痒症、アトピー性皮膚炎、過敏症、冠動脈疾患、関節炎及び注射部位紅斑各1例(重複あり))、PCV13/PPSV23群0.5% (8/1,490例、膀胱炎、注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、下気道感染、注射部位反応、筋断裂、気管支過敏症及び慢性閉塞性肺疾患各1例(重複あり))に認められた。そのうち、本剤/saline群5例(注射部位腫脹2例、動悸、不安、注射部位そう痒感、失神寸前の状態、異常感及びそう痒症各1例(重複あり))及びPCV13/PPSV23

¹³⁾ 41歳男性。3度の自殺未遂、鬱病の既往歴。2回目の治験薬(生理食塩水)接種48日後に、銃による自殺を図り、死亡。治験薬との因果関係は否定された。

群4例（注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、注射部位反応及び気管支過敏症各1例（重複あり））に認められた事象は副反応とされたが、いずれも回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 有効性評価の方針及び試験デザインについて

申請者は、65歳以上の高齢者及びハイリスク者の肺炎球菌感染症の予防に係る臨床データパッケージ並びに本剤の有効性について、以下のように説明している。

本剤の開発における主要な臨床試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴のない60歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009試験）及び肺炎球菌ワクチン接種歴のない18歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1007試験）であり、各試験（海外第Ⅲ相試験（1007試験）はコホート1のみ）において本剤の免疫原性を検証することとした。

65歳以上の高齢者の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験（1009試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007試験）に加えて、肺炎球菌ワクチン接種歴のある65歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1006試験）の結果から説明する（7.R.1.2項参照）。また、ハイリスク者の有効性については、国際共同第Ⅲ相試験（1009試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007試験）に加えて、肺炎球菌ワクチン接種歴のない18～49歳の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1008試験）、2～6カ月齢の日本人健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016試験）、生後15カ月以上18歳未満の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1014試験）及び肺炎球菌ワクチン接種歴のない6～64歳のハイリスクの日本人を対象としたPCV13の国内第Ⅲ相試験（B1851172試験）の成績から説明する（7.R.1.3項参照）。

主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（1009試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007試験）のコホート1（60歳以上）について、以下の点を踏まえて、試験計画を立案した。

- 肺炎球菌ワクチン接種歴は、次に接種する肺炎球菌ワクチンに含有される抗原の血清型に対する免疫応答に影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、本剤の免疫応答を真に評価する方法として、肺炎球菌ワクチン接種歴のない成人を対象とした試験を実施した。なお、国際共同第Ⅲ相試験（1009試験）の対象は60歳以上とされたが、本邦では対照薬であるPCV13及びPPSV23の成人での適応が65歳以上の高齢者及びハイリスク者であることから、60～64歳と65歳以上の年齢区分で層別化し、60～64歳の成人については、本邦ではハイリスク者を試験に組み入れることとした。
- 試験立案時に、国内外で肺炎球菌ワクチンとしてPCV13及びPPSV23が承認され、接種が推奨されている状況下で、無作為化プラセボ対照試験の実施は倫理的に問題があること、また、有効性の検証を行う場合には被験者数の規模が大きくなり実施可能性の限界があることも踏まえると、有効性について発症予防効果ではなく免疫学的比較に基づく評価が妥当と考えた。成人でのOPA応答は、肺炎球菌感染症に対する生体内の予防メカニズムを反映しており（Vaccine 2003; 21:2190-6）、IPDや肺炎に対する予防効果と相関する具体的なOPAの抗体価は確立しないものの、予防効果の代替指標として確立されており、PCV13の開発にも用いていることから（平成26年5月7日付け及び令和2年4月3日付け、プレバナー13水性懸濁注審査報告書）、OPA GMTを代替指標とした。
- 対照薬は、13共通血清型についてはPCV13、7追加血清型についてはPPSV23とし、本剤の対照薬に対するOPA GMTの非劣性を検証することとした。

- 非劣性基準は、日本、米国、欧州及びその他の国における PCV13 の成人を対象とした臨床開発プログラムでの OPA GMT に基づく PPSV23 に対する非劣性評価で用いられた基準や、試験計画時の FDA のガイダンス（US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Non-inferiority clinical trials. Draft guidance, March 2010）及び公表文献（Clinical Infectious Dis 2001; 33: S306-11）に基づき、各血清型特異 OPA GMT の GMR の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回ることに規定した。
- 接種 1（本剤又は PCV13）と接種 2（生理食塩水又は PPSV23）について、接種 1 の本剤接種群と対照群の PPSV23 接種の間隔が長いほど結果の解釈が困難となる可能性があること、海外第Ⅱ相試験（1002 試験）において、対照薬として PCV13 及び PPSV23 を 1 カ月間隔で接種した際に安全性上の懸念がなく、免疫応答への影響も認められなかったことから、接種間隔を 1 カ月と設定した。

主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）の結果は、以下のとおりであった。

<国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）>

主要評価項目である治験薬接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMT は、13 共通血清型の全ての血清型で、7 追加血清型のうち血清型 8 を除く 6 血清型で本剤/saline 群の PCV13/PPSV23 群に対する非劣性基準を満たした（7.2.1 項参照）。

13 共通血清型について、本剤又は PCV13 接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMFR は、両群で概ね類似していた（表 9）。本剤又は PCV13 接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合は、本剤/saline 群 54.9（血清型 5）～80.1%（血清型 4）、PCV13/PPSV23 群 53.4（血清型 14）～82.4%（血清型 19A）、治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、本剤/saline 群 67.6（血清型 5）～98.1%（血清型 7F）、PCV13/PPSV23 群 70.7（血清型 5）～98.0%（血清型 7F）であり、両群でいずれの血清型においても接種前と比べて増加した（表 10）。

7 追加血清型のうち血清型 8 については非劣性基準を満たさなかったものの、本剤接種 1 カ月後に OPA GMT は顕著に増加し、本剤接種前に対する接種 1 カ月後の OPA GMFR（17.9）は、PCV13/PPSV23 群における PCV13 又は PPSV23 接種前に対する接種 1 カ月後の各血清型の OPA GMFR の範囲内であった（13 共通血清型：5.4（血清型 3）～35.7（血清型 4）、7 追加血清型：6.1（血清型 10A）～38.2（血清型 12F））。血清型 8 以外の追加血清型について、治験薬接種 1 カ月後の OPA GMFR は、PCV13/PPSV23 群と比較して本剤/saline 群で顕著に高かった。また、治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合は、PCV13/PPSV23 群（53.1（血清型 11A）～86.3%（血清型 8））と比較して本剤/saline 群（61.1（血清型 33F）～86.9%（血清型 12F））で高かった。血清型 8 について、治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合は、本剤/saline 群で 80.5%であり、PCV13/PPSV23 群の範囲内であった。治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、本剤/saline 群（90.2（血清型 15B）～97.4%（血清型 33F））と PCV13/PPSV23 群（80.3（血清型 15B）～96.7%（血清型 8））で類似しており、いずれの血清型も接種前に対して増加した。本剤/saline 群の血清型 8 では 95.2%であり、PCV13/PPSV23 群の範囲内であった。

表9 治験薬接種前後の血清型特異的 GMFR
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群	
	例数	GMFR [95%CI] ^{a)}	例数	GMFR [95%CI] ^{a)}
13 共通血清型				
1	685	13.1 [11.5, 14.9]	686	16.3 [14.2, 18.7]
3	680	4.8 [4.4, 5.3]	679	5.4 [4.9, 5.9]
4	648	30.1 [26.0, 34.9]	661	35.7 [30.5, 41.7]
5	685	5.4 [4.8, 6.0]	685	6.9 [6.1, 7.8]
6A	672	24.3 [20.9, 28.3]	674	26.9 [23.0, 31.6]
6B	635	14.8 [12.8, 17.3]	637	15.7 [13.5, 18.4]
7F	639	5.9 [5.3, 6.6]	636	7.0 [6.3, 7.9]
9V	646	7.1 [6.3, 8.0]	667	7.5 [6.6, 8.5]
14	649	8.7 [7.6, 10.0]	659	7.8 [6.7, 9.0]
18C	678	18.6 [16.0, 21.5]	684	24.6 [21.3, 28.5]
19A	675	24.1 [20.9, 27.8]	675	30.2 [26.2, 34.8]
19F	674	8.9 [7.8, 10.2]	675	13.5 [11.7, 15.6]
23F	685	18.7 [15.9, 22.0]	684	22.2 [18.8, 26.2]
7 追加血清型				
8	661	17.9 [15.7, 20.3]	665	30.2 [26.5, 34.4]
10A	638	13.1 [11.4, 15.1]	633	6.1 [5.4, 7.0]
11A	563	14.5 [12.2, 17.1]	552	7.3 [6.2, 8.5]
12F	620	69.1 [58.9, 81.1]	602	38.2 [32.2, 45.3]
15B	637	25.9 [21.7, 31.0]	632	11.8 [10.0, 14.0]
22F	612	41.1 [33.4, 50.5]	610	23.1 [19.2, 27.9]
33F	640	7.5 [6.5, 8.5]	623	6.2 [5.5, 7.1]

a) 治験薬接種前後の OPA 抗体価の比を対数変換し、t 分布に基づく 95%CI を逆対数変換することにより算出した。

表10 治験薬接種1カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して4倍以上上昇した被験者割合及び LLOQ 以上の被験者割合
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	4 倍以上上昇した被験者割合						LLOQ 以上の被験者割合					
	本剤/saline 群			PCV13/PPSV23 群			本剤/saline 群			PCV13/PPSV23 群		
	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%
13 共通血清型												
1	685	497	72.6	686	509	74.2	687	579	84.3	688	589	85.6
3	680	392	57.6	679	403	59.4	683	562	82.3	687	566	82.4
4	648	519	80.1	661	526	79.6	678	622	91.7	680	628	92.4
5	685	376	54.9	685	408	59.6	688	465	67.6	687	486	70.7
6A	672	530	78.9	674	523	77.6	685	615	89.8	687	610	88.8
6B	635	452	71.2	637	450	70.6	668	611	91.5	675	609	90.2
7F	639	356	55.7	636	394	61.9	684	671	98.1	686	672	98.0
9V	646	391	60.5	667	419	62.8	681	594	87.2	681	601	88.3
14	649	386	59.5	659	352	53.4	671	618	92.1	673	595	88.4
18C	678	497	73.3	684	541	79.1	688	642	93.3	689	653	94.8
19A	675	537	79.6	675	556	82.4	684	650	95.0	684	662	96.8
19F	674	421	62.5	675	472	69.9	681	520	76.4	683	562	82.3
23F	685	478	69.8	684	496	72.5	688	549	79.8	687	566	82.4
7 追加血清型												
8	661	532	80.5	665	574	86.3	669	637	95.2	674	652	96.7
10A	638	448	70.2	633	355	56.1	664	605	91.1	663	544	82.1
11A	563	391	69.4	552	293	53.1	652	632	96.9	639	590	92.3
12F	620	539	86.9	602	486	80.7	647	627	96.9	638	585	91.7
15B	637	469	73.6	632	377	59.7	652	588	90.2	651	523	80.3
22F	612	462	75.5	610	432	70.8	657	634	96.5	656	612	93.3
33F	640	391	61.1	623	362	58.1	660	643	97.4	653	630	96.5

日本人集団において、主要評価項目である治験薬接種1カ月後の各血清型特異的 OPA GMT は、表 11 のとおりであり、全集団での結果と類似していた。

表 11 日本人集団における治験薬接種 1 カ月後の血清型特異的 OPA GMT
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び 7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群		GMR [95%CI] ^{a)}
	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	例数	OPA GMT [95%CI] ^{a)}	
13 共通血清型					
1	408	89 [74, 107]	413	108 [90, 129]	0.82 [0.66, 1.03]
3	404	26 [23, 29]	411	30 [27, 34]	0.87 [0.75, 1.01]
4	403	358 [295, 434]	404	453 [374, 548]	0.79 [0.62, 1.00]
5	408	64 [54, 76]	413	75 [63, 88]	0.86 [0.70, 1.06]
6A	405	435 [357, 530]	412	439 [361, 533]	0.99 [0.77, 1.27]
6B	392	510 [425, 612]	404	554 [462, 663]	0.92 [0.73, 1.16]
7F	404	1090 [971, 1223]	411	1275 [1137, 1429]	0.86 [0.74, 0.99]
9V	404	780 [664, 917]	405	862 [736, 1008]	0.91 [0.74, 1.10]
14	401	425 [355, 508]	406	396 [332, 472]	1.07 [0.86, 1.34]
18C	408	636 [534, 757]	413	799 [673, 949]	0.80 [0.64, 0.99]
19A	407	450 [383, 528]	410	582 [496, 682]	0.77 [0.63, 0.95]
19F	404	180 [149, 217]	412	249 [207, 299]	0.72 [0.57, 0.91]
23F	408	102 [82, 126]	412	119 [96, 147]	0.86 [0.65, 1.12]
7 追加血清型					
8	395	288 [244, 339]	399	606 [515, 713]	0.48 [0.39, 0.58]
10A	397	854 [715, 1022]	392	481 [402, 575]	1.78 [1.42, 2.22]
11A	386	2121 [1754, 2565]	379	1448 [1197, 1752]	1.46 [1.15, 1.86]
12F	382	2376 [1925, 2934]	388	1721 [1397, 2120]	1.38 [1.06, 1.79]
15B	379	578 [459, 727]	395	370 [296, 463]	1.56 [1.18, 2.07]
22F	391	1347 [1071, 1694]	397	1073 [858, 1343]	1.26 [0.95, 1.66]
33F	396	5672 [4772, 6741]	398	5746 [4846, 6813]	0.99 [0.80, 1.22]

a) 治験薬接種前の OPA 抗体価 (対数変換値)、年齢、性、地域、喫煙状況、接種群を因子とした線形回帰モデルにより推定した最小二乗平均値及び 95%CI (対数変換値) を逆対数変換することにより算出

< 海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) >

コホート 1 (60 歳以上) の主要評価項目である治験薬接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA 抗体価は、13 共通血清型の全ての血清型で、7 追加血清型のうち血清型 8 を除く 6 血清型で本剤/saline 群の PCV13/PPSV23 群に対する非劣性基準を満たした (7.2.2 項参照)。

コホート 1 の 13 共通血清型について、本剤又は PCV13 接種 1 カ月後の各血清型特異的 OPA GMFR は、両群で概ね類似していた (表 12)。本剤又は PCV13 接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合は、本剤/saline 群 (55.6 (血清型 5) ~80.5% (血清型 6A)) と PCV13/PPSV23 群 (54.0 (血清型 14) ~84.0% (血清型 6A)) で類似しており、いずれの血清型も接種前と比べて増加した。治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、本剤/saline 群 (67.6 (血清型 5) ~96.3% (血清型 19A)) と PCV13/PPSV23 群 (76.0 (血清型 5) ~96.6% (血清型 19A)) で類似していた (表 13)。

コホート 1 の 7 追加血清型のうち血清型 8 は非劣性基準を満たさなかったものの、本剤接種 1 カ月後に OPA GMT は顕著に増加し、本剤接種前に対する接種 1 カ月後の OPA GMFR は 22.1 であり、PCV13/PPSV23 群における PCV13 又は PPSV23 接種前に対する接種 1 カ月後の OPA GMFR の範囲内であった (13 共通血清型 : 5.8 (血清型 3) ~42.6 (血清型 6A)、7 追加血清型 : 5.7 (血清型 33F) ~47.3 (血清型 12F))。治験薬接種 1 カ月後の OPA GMFR は、血清型 8 以外の追加血清型で、PCV13/PPSV23 群と比較して本剤/saline 群で顕著に高かった。治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合は、本剤/saline 群 (59.2 (血清型 11A) ~87.4% (血清型 12F)) で、PCV13/PPSV23 群 (4.0 (血清型 14) ~84.0% (血清型 6A)) と比較して高かった。血清型 8 では 77.8% であり、PCV13/PPSV23 群の範囲内であった。治験薬接種 1 カ月後の OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、本剤/saline 群

(92.9 (血清型 8) ~98.6% (血清型 22F)) と PCV13/PPSV23 群 (83.3 (血清型 15B) ~96.6% (血清型 8)) で概ね同程度であり、いずれの血清型も接種前に対して増加した。本剤/saline 群の血清型 8 では 92.9% であり、PCV13/PPSV23 群の範囲内であった。

表 12 治験薬接種前後の血清型特異的 OPA GMFR
(海外第Ⅲ相試験 (1007 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び 7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群	
	例数	GMFR [95%CI] ^{a)}	例数	GMFR [95%CI] ^{a)}
13 共通血清型				
1	1,425	12.6 [11.5, 13.8]	1,418	15.4 [14.1, 16.8]
3	1,404	4.8 [4.5, 5.2]	1,401	5.8 [5.4, 6.2]
4	1,370	31.2 [27.8, 34.9]	1,374	39.3 [35.1, 44.1]
5	1,411	6.1 [5.6, 6.6]	1,394	7.2 [6.6, 7.8]
6A	1,382	34.3 [30.7, 38.3]	1,371	42.6 [38.2, 47.5]
6B	1,360	23.8 [21.3, 26.6]	1,360	26.5 [23.7, 29.6]
7F	1,367	12.2 [11.1, 13.3]	1,355	13.5 [12.3, 14.8]
9V	1,317	11.0 [9.9, 12.2]	1,294	12.5 [11.3, 13.9]
14	1,370	9.3 [8.3, 10.3]	1,366	8.3 [7.4, 9.2]
18C	1,407	33.8 [30.0, 38.1]	1,396	37.7 [33.5, 42.5]
19A	1,400	21.0 [19.0, 23.3]	1,379	25.9 [23.3, 28.8]
19F	1,405	8.6 [7.9, 9.5]	1,397	10.8 [9.8, 11.9]
23F	1,409	24.9 [22.0, 28.1]	1,402	30.7 [27.1, 34.7]
7 追加血清型				
8	1,353	22.1 [20.0, 24.5]	1,293	40.4 [36.6, 44.7]
10A	1,208	18.5 [16.5, 20.6]	1,164	10.1 [9.1, 11.3]
11A	973	9.3 [8.1, 10.7]	993	6.0 [5.3, 6.9]
12F	1,226	72.4 [64.2, 81.6]	1,147	47.3 [41.4, 54.1]
15B	1,228	55.4 [47.7, 64.4]	1,178	18.2 [15.6, 21.1]
22F	1,178	78.5 [67.3, 91.5]	1,156	37.9 [32.7, 43.9]
33F	1,020	7.5 [6.7, 8.5]	1,080	5.7 [5.1, 6.3]

a) 治験薬接種前後の OPA 抗体価の比を対数変換し、t 分布に基づく 95%CI を逆対数変換することにより算出した。

表 13 治験薬接種後 1 カ月時の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合及び LLOQ 以上の被験者割合
(海外第Ⅲ相試験 (1007 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び 7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

血清型	4 倍以上上昇した被験者割合						LLOQ 以上の被験者割合					
	本剤/saline 群			PCV13/PPSV23 群			本剤/saline 群			PCV13/PPSV23 群		
	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%	例数	該当例数	被験者割合%
13 共通血清型												
1	1,425	1,027	72.1	1,418	1,060	74.8	1,430	1,215	85.0	1,419	1,247	87.9
3	1,404	787	56.1	1,401	864	61.7	1,415	1,191	84.2	1,411	1,228	87.0
4	1,370	1,035	75.5	1,374	1,094	79.6	1,415	1,289	91.1	1,409	1,297	92.1
5	1,411	784	55.6	1,394	845	60.6	1,418	1,020	71.9	1,395	1,060	76.0
6A	1,382	1,112	80.5	1,371	1,152	84.0	1,403	1,247	88.9	1,390	1,263	90.9
6B	1,360	1,029	75.7	1,360	1,055	77.6	1,413	1,279	90.5	1,401	1,283	91.6
7F	1,367	981	71.8	1,355	979	72.3	1,409	1,255	89.1	1,391	1,270	91.3
9V	1,317	892	67.7	1,294	897	69.3	1,399	1,247	89.1	1,391	1,256	90.3
14	1,370	797	58.2	1,366	737	54.0	1,418	1,299	91.6	1,408	1,317	93.5
18C	1,407	1,093	77.7	1,396	1,111	79.6	1,420	1,332	93.8	1,403	1,329	94.7
19A	1,400	1,031	73.6	1,379	1,069	77.5	1,420	1,368	96.3	1,398	1,350	96.6
19F	1,405	894	63.6	1,397	935	66.9	1,421	1,141	80.3	1,403	1,143	81.5
23F	1,409	995	70.6	1,402	1,043	74.4	1,424	1,169	82.1	1,409	1,179	83.7
7 追加血清型												
8	1,353	1,053	77.8	1,293	1,122	86.8	1,374	1,277	92.9	1,319	1,274	96.6
10A	1,208	912	75.5	1,164	764	65.6	1,310	1,252	95.6	1,263	1,123	88.9
11A	973	576	59.2	993	515	51.9	1,198	1,170	97.7	1,209	1,153	95.4
12F	1,226	1,072	87.4	1,147	924	80.6	1,294	1,238	95.7	1,222	1,091	89.3
15B	1,228	955	77.8	1,178	752	63.8	1,283	1,207	94.1	1,249	1,040	83.3
22F	1,178	974	82.7	1,156	888	76.8	1,274	1,256	98.6	1,227	1,159	94.5
33F	1,020	613	60.1	1,080	599	55.5	1,157	1,115	96.4	1,201	1,115	92.8

先行する PCV13 及び PPSV23 が日本を含む世界中で良好な免疫応答を認めている。また、免疫応答に影響を及ぼす主要な因子として年齢及び併存疾患の有無が知られている (Clin Microbiol Rev 2019; 32: e00084-18) もの、臨床試験には選択基準及び除外基準に基づき被験者を組み入れることから、これらの因子による影響を制御することができる。また、その他の内因性及び外因性民族的要因は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、国際共同治験の成績を本剤の有効性の説明に利用することは妥当と考える。さらに、年齢及び併存疾患の有無を考慮した上で、海外試験の成績から日本人に対する本剤の有効性を評価することは、妥当と考える。

以上の臨床試験の結果から、本剤接種による各血清型に対する免疫応答が確認された。なお、血清型 8 では主要評価項目を満たさなかったものの、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、その結果のみが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 8 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、PCV13 及び PPSV23 と同様の免疫応答が示唆されたことから、本剤接種による有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

肺炎球菌感染症の発症予防と関連する血清型特異的免疫応答の閾値は確立していないものの、臨床的イベントを評価する臨床試験が実施困難であることや、肺炎球菌感染症に対するワクチンによる予防作用において OPA が重要であるとの報告等も踏まえると、肺炎球菌感染症に対する予防効果が確認されている PCV13 及び PPSV23 と本剤の免疫原性を比較することで、本剤の有効性を考察するとの方針は一定の合理性はあると考える。

それを踏まえ、65 歳以上の高齢者及びハイリスク者における肺炎球菌感染症の予防に係る臨床データパッケージとして、国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) を主要な臨床試験とする申請者の方針及び各試験における主要評価項目として血清型特異的 OPA GMT を用いることは受入れ可能である。その際、PCV13 の開発及び試験計画時の海外ガイダンスに基づき、血清型特異的 OPA GMT を評価する際の非劣性の閾値を 0.5 とすることについては受入れ可能と考える。また、国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) のコホート 1 (60 歳以上) において、接種 1 と接種 2 の接種間隔を 1 カ月とすることについても、申請者の説明を踏まえ、受入れ可能と考える。

主要評価項目については、国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) において、血清型 8 の治験薬接種 1 カ月後の OPA GMT が非劣性基準を満たさなかった。しかしながら、血清型 8 においても他の血清型と同様に、OPA GMT は接種前と比較して顕著な上昇が認められ、OPA GMFR は PCV13/PPSV23 群の全血清型の範囲内であった。また、大部分の被験者において、本剤接種により OPA 抗体価が接種前と比較して 4 倍以上及び LLOQ 以上となった。また、海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) においても、国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) と同様の結果が得られていることを確認した。これらの有効性の補足的な説明により、本剤の有効性は期待できるとの申請者の考えは否定するものではないと判断した。

先行する PCV13 及び PPSV23 が日本を含む世界中で良好な免疫応答を認めている (平成 26 年 5 月 7 日付け及び令和 2 年 4 月 3 日付けプレバナー 13 水性懸濁注審査報告書、Trials Vaccinol 2016; 5: 92-6、平成 18 年 7 月 12 日付けニューモバックス NP 審査報告書、等)。国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) において、免疫応答に影響を及ぼす主要な因子として年齢及び併存疾患の有無を考慮して試験計画が立案され

ていることを踏まえると、内因性及び外因性民族的要因が有効性評価に影響を与える可能性は低いと考えられ、国際共同治験の成績を利用することは妥当と考える。また、年齢や併存疾患の有無を考慮し、海外試験の成績から日本人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。

以上の臨床試験の結果や検討から、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、7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対して PPSV23 と同程度の予防効果が期待されると考える。なお、高齢者及びハイリスク者の有効性について、それぞれ 7.R.1.2 及び 7.R.1.3 で検討する。

7.R.1.2 65 歳以上の高齢者における有効性について

申請者は、65 歳以上の高齢者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

65 歳以上の高齢者における有効性に関して、以下のとおり、①肺炎球菌ワクチン接種歴のない高齢者に対する有効性、②肺炎球菌ワクチン接種歴のある高齢者に対する有効性について、それぞれ国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）、海外第Ⅲ相試験（1006 試験¹⁴⁾）の試験成績から、検討を行った。

①肺炎球菌ワクチン接種歴のない高齢者に対する有効性

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）において、65 歳以上の部分集団における治験薬接種前後の 13 共通血清型及び 7 追加血清型の OPA GMT は、全ての血清型について、治験薬接種 1 カ月後の OPA GMT は治験薬接種前に対して顕著に上昇した。治験薬接種 1 カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合の概要は、表 14 のとおりであった。いずれの結果も、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の全集団及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）のコホート 1 の全集団と概ね同様であったことを確認した。

以上の結果から、肺炎球菌ワクチン接種歴のない 65 歳以上の高齢者において、本剤接種により肺炎球菌感染症に対して予防効果が期待できると考えられる。

¹⁴⁾ 肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の成人を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験であり、海外 41 施設で実施された。コホート A（PPSV23 接種歴があり、PCV13 接種歴がない 375 例）、コホート B（PCV13 接種歴があり、PPSV23 接種歴がない 375 例）及びコホート C（PPSV23、PCV13 両方の接種歴がある 125 例）の 3 つのコホートから構成された。用法・用量は、コホート A 及びコホート B は本剤群又は PCV13 に 2:1 に割付け、本剤又は PCV13 を 0.5 mL 単回筋肉内接種し、コホート C は本剤 0.5 mL を単回筋肉内接種することとされた。

表 14 65 歳以上の部分集団における治験薬接種 1 カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合
及び OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合の概要
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1007 試験)、評価可能免疫原性集団)

国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)				
評価項目	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群	
	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型
OPA GMFR	4.2 (血清型 3) ~ 23.2 (血清型 4)	6.8 (血清型 33F) ~ 48.0 (血清型 12F)	4.7 (血清型 3) ~ 26.0 (血清型 4)	5.8 (血清型 10A 及び 33F) ~29.1 (血清型 12F)
OPA 抗体価が 4 倍以上上 昇した被験者割合 (%)	51.3 (血清型 5) ~ 77.8 (血清型 19A)	58.4 (血清型 33F) ~ 82.1 (血清型 12F)	48.7 (血清型 14) ~ 77.7 (血清型 19A)	52.4 (血清型 11A) ~ 82.6 (血清型 8)
OPA 抗体価が LLOQ 以上 の被験割合 (%)	65.9 (血清型 5) ~ 97.6 (血清型 7F)	86.8 (血清型 15B) ~ 95.9 (血清型 33F)	66.7 (血清型 5) ~ 97.2 (血清型 7F)	77.6 (血清型 10A) ~ 96.3 (血清型 8)
海外第Ⅲ相試験 (1007 試験)				
評価項目	本剤/saline 群		PCV13/PPSV23 群	
	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型
OPA GMFR	4.6 (血清型 3) ~ 24.3 (血清型 6A)	7.1 (血清型 33F) ~ 73.9 (血清型 22F)	5.2 (血清型 3) ~ 29.1 (血清型 6A)	4.5 (血清型 33F) ~ 33.4 (血清型 12F)
OPA 抗体価が 4 倍以上上 昇した被験者割合 (%)	46.8 (血清型 5) ~ 75.4 (血清型 6A)	56.7 (血清型 33F) ~ 85.2 (血清型 12F)	48.3 (血清型 14) ~ 78.1 (血清型 6A)	47.4 (血清型 11A) ~ 80.7 (血清型 8)
OPA 抗体価が LLOQ 以上 の被験割合 (%)	67.5 (血清型 5) ~ 95.1 (血清型 19A)	91.5 (血清型 8) ~ 98.6 (血清型 22F)	71.5 (血清型 5) ~ 96.3 (血清型 19A)	80.0 (血清型 15B) ~ 95.3 (血清型 8)

②肺炎球菌ワクチン接種歴のある高齢者に対する有効性

肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の高齢者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1006 試験) において、本剤接種 1 カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が接種前より 4 倍以上上昇した被験者割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった被験者割合は表 15 のとおりであった。

本剤接種 1 カ月後の OPA GMT は、接種歴のある肺炎球菌ワクチンの種類に関わらず、いずれのコホートでも全ての血清型で、本剤接種前に対して上昇した。血清型 6A を除く 19 血清型でコホート B (PCV13 接種歴あり、PPSV23 接種歴なし) の OPA GMT は、コホート A (PPSV23 接種歴があり、PCV13 接種歴がない) 及びコホート C (PPSV23 及び PCV13 の接種歴あり) より高値を示し、肺炎球菌ワクチン接種歴のない集団 (1009 試験及び 1007 試験) での OPA GMT と同程度であった。PPSV23 接種歴のある集団では、肺炎球菌ワクチン接種歴のない集団 (1009 試験及び 1007 試験) より OPA GMT が低かった。

13 共通血清型に対する OPA GMFR は、肺炎球菌ワクチン接種歴に関わらず、いずれのコホートでも接種前に対して上昇が認められたものの、接種歴のある集団と比較して、接種歴のない集団で高い傾向にあった。治験薬接種前の 13 共通血清型に対する OPA GMT が肺炎球菌ワクチン接種歴のある集団で高く、本剤接種 1 カ月後の OPA GMT が肺炎球菌ワクチン接種歴のない集団で高いことが影響したと考えられた。7 追加血清型に対する OPA GMFR について、いずれのコホートでも接種前に対して上昇が認められたものの、コホート B が最も高い値であり、肺炎球菌ワクチン接種歴のない集団と同程度であった。13 共通血清型の結果と同様、治験薬接種前及び治験薬接種後の OPA GMT の差が影響したと考えられた。

OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合は、OPA GMFR と同様の結果であった。OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、いずれのコホートでも同様であり、肺炎球菌ワクチン接種歴のない集団とも同程度であった。

以上の結果から、接種歴のある肺炎球菌ワクチンの種類により OPA の反応が異なる傾向が認められたものの、本剤接種により免疫応答の誘導が確認されたことから、肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の高齢者においても、本剤接種により肺炎球菌感染症に対して予防効果が期待できると考えられる。

表 15 本剤接種1カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合及び LLOQ 以上の被験者割合の概要
(海外第Ⅲ相試験 (1006 試験)、評価可能免疫原性集団)

評価項目	コホート A (PPSV23 歴有)		コホート B (PCV13 歴有)		コホート C (PPSV23 及び PCV13 歴有)	
	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型
OPA GMFR	1.8 (血清型 14) ~ 12.6 (血清型 6A)	1.8 (血清型 33F) ~ 11.1 (血清型 22F)	2.3 (血清型 5 及び 14) ~ 9.3 (血清型 23F)	5.4 (血清型 33F) ~ 66.9 (血清型 22F)	1.6 (血清型 7F) ~ 6.5 (血清型 6A)	1.8 (血清型 33F) ~ 9.8 (血清型 22F)
OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合 (%)	15.7 (血清型 14) ~ 61.5 (血清型 6A)	18.7 (血清型 33F) ~ 57.0 (血清型 22F)	24.9 (血清型 14) ~ 58.7 (血清型 23F)	53.6 (血清型 33F) ~ 83.2 (血清型 22F)	14.3 (血清型 7F) ~ 44.9 (血清型 6A)	19.2 (血清型 33F) ~ 54.8 (血清型 22F)
OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合 (%)	64.8 (血清型 5) ~ 93.8 (血清型 19A)	84.9 (血清型 15B) ~ 94.0 (血清型 22F)	74.9 (血清型 5) ~ 95.9 (血清型 19A)	91.0 (血清型 15B) ~ 99.0 (血清型 22F)	72.5 (血清型 5) ~ 98.3 (血清型 19A)	87.4 (血清型 33F) ~ 98.1 (血清型 22F)

機構は、臨床試験の結果から、肺炎球菌ワクチンの接種歴のない高齢者において、本剤接種により OPA 抗体価が顕著に上昇し、その程度は PCV13 及び PPSV23 と同様であり、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合についても一定以上増加し、本剤単回接種により全 20 血清型に対する免疫応答が誘導されることを確認した。また、肺炎球菌ワクチンの接種歴のある高齢者において、過去に接種した肺炎球菌ワクチンの種類により、OPA の反応が異なる傾向は認められたものの、本剤接種により免疫応答の誘導が認められたことを確認した。以上より、肺炎球菌ワクチンの接種歴に関わらず 65 歳以上の高齢者において、本剤接種により肺炎球菌感染症に対して予防効果が期待できると考える。

7.R.1.3 ハイリスク者における有効性について

申請者は、ハイリスク者における有効性について、以下のように説明している。

60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) 及び 18 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) では、肺炎球菌感染症の罹患リスクを有する者も組み入れ、リスク因子別の免疫原性を検討した。

国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) の被験者の 43.9% (624/1,421 例、本剤/saline 群 43.6% (310/711 例)、PCV13/PPSV23 群 44.2% (314/710 例)) が重篤な肺炎球菌感染症の罹患リスク¹⁵⁾ を有していた。肺炎球菌感染症罹患リスクの有無別の治験薬接種 1 カ月後の各血清型の OPA GMFR の結果は表 16 のとおりであった。肺炎球菌感染症罹患リスクの有無に関わらず、治験薬接種 1 カ月後の OPA GMT は大幅な上昇が認められ、リスクを有する部分集団の接種 1 カ月後の 13 共通血清型に対する OPA GMFR は、本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 群とで概ね同様で、7 追加血清型に対する OPA GMFR は、血清型 8 を除き本剤/saline 群が PCV13/PPSV23 群より高い傾向であった。血清型 8 に対する本剤/saline 群の OPA GMFR は罹患リスクを有する集団で 18.1、罹患リスクなしの集団で 17.7 であり、罹患リスクの有無に関わらず、PCV13/PPSV23 群における全血清型に対する OPA GMFR の範囲内であった。

¹⁵⁾ 現喫煙者、糖尿病、慢性肝疾患、慢性心疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性腎疾患等の基礎疾患

表 16 肺炎球菌感染症罹患リスク有無別の治験薬接種 1 カ月後の OPA GMFR の概略
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び 7 追加血清型評価可能免疫原性集団)

評価項目	本剤/saline 群				PCV13/PPSV23 群			
	リスクあり		リスクなし		リスクあり		リスクなし	
	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型
OPA GMFR	4.0 (血清型 3) ~ 23.9 (血清型 4)	7.1 (血清型 33F) ~ 57.2 (血清型 12F)	5.6 (血清型 3) ~ 36.2 (血清型 4)	7.7 (血清型 33F) ~ 79.7 (血清型 12F)	4.5 (血清型 3) ~ 30.0 (血清型 4)	5.1 (血清型 10A) ~ 37.9 (血清型 12F)	6.2 (血清型 3) ~ 40.9 (血清型 4)	5.9 (血清型 33F) ~ 38.5 (血清型 12F)

海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) では、本剤を接種した 2,073 例 (コホート 1 (60 歳以上) の本剤/saline 群: 1,435 例、コホート 2 (50~59 歳) の本剤群: 321 例、コホート 3 (18~49 歳) の本剤群: 317 例) のうち、648 例 (31.3%、コホート 1 の本剤/saline 群: 465 例、コホート 2 の本剤群: 104 例、コホート 3 の本剤群: 79 例) が肺炎球菌感染症に罹患するリスク¹⁵⁾ を有していた。リスク有無別の本剤接種 1 カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合について、各コホートを併合解析した結果は表 17 のとおりであった。罹患リスクの有無に関わらず、本剤接種 1 カ月後の OPA 抗体価は接種前に対して顕著に上昇し、OPA GMFR は罹患リスクを有する集団は、罹患リスクを有しない集団と比較して、各血清型で低い傾向が認められた。また、本剤接種 1 カ月後の OPA 抗体価が接種前に対して 4 倍以上上昇した被験者割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合は、両集団で概ね同程度であった。

表 17 肺炎球菌感染症罹患リスク有無別の本剤接種 1 カ月後の OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合及び LLOQ 以上の被験者割合の概要
(海外第Ⅲ相試験 (1007 試験)、13 共通型評価可能免疫原性集団及び 7 追加血清型評価可能免疫原性集団、併合解析)

評価項目	リスクあり		リスクなし	
	13 共通血清型	7 追加血清型	13 共通血清型	7 追加血清型
OPA GMFR	4.4 (血清型 3) ~ 37.9 (血清型 6A)	5.3 (血清型 11A) ~ 63.9 (血清型 22F)	5.1 (血清型 3) ~ 49.4 (血清型 18C)	7.0 (血清型 11A) ~ 108.9 (血清型 12F)
OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合 (%)	50.7 (血清型 5) ~ 81.2 (血清型 6A)	54.9 (血清型 11A) ~ 82.8 (血清型 12F)	58.3 (血清型 3) ~ 85.0 (血清型 6A)	58.8 (血清型 11A) ~ 92.2 (血清型 12F)
OPA 抗体価が LLOQ 以上の被験者割合 (%)	71.1 (血清型 5) ~ 97.7 (血清型 19A)	90.4 (血清型 8) ~ 97.9 (血清型 22F)	74.6 (血清型 5) ~ 97.0 (血清型 19A)	94.6 (血清型 8) ~ 99.0 (血清型 22F)

以上の臨床試験の結果に加え、以下の点を踏まえ、本剤はハイリスク者において、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、7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対して PPSV23 と同程度の予防効果が期待される。

- ハイリスク者を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) のコホート 1 において、本剤接種により全 20 血清型で、PCV13 及び PPSV23 と同様の免疫応答が確認され、有効性が期待できる (7.R.1.1 項参照)。
- 生後 15 カ月以上 18 歳未満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、本剤の免疫原性が確認でき、2~6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) において、本剤と PCV13 で同様の免疫応答が得られた (令和 6 年 2 月 19 日付け、プレベナー20 水性懸濁注審査報告書)。
- 6~64 歳のハイリスク者¹⁶⁾ を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験 (B1851172 試験) において、免疫原性が確認されている (令和 2 年 4 月 3 日付け、プレベナー13 水性懸濁注審査報告書)。

¹⁶⁾ ①安定した慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患、②糖尿病、③血液又は固形臓器の悪性腫瘍、④基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態であることが疑われる者、⑤人工内耳又は慢性髄液漏等の解剖学的生体防御の異常を有する者、等

機構は、臨床試験の結果から、18歳以上のハイリスク者において、本剤接種により OPA 抗体価が顕著に上昇し、その程度は PCV13 及び PPSV23 と同様であり、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者割合についても一定以上上昇したことから、本剤単回接種により全 20 血清型に対する免疫応答が誘導されることを確認した。

18 歳未満のハイリスク小児を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないものの、2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）、生後 15 カ月以上 18 歳未満の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（1014 試験）及び 6～64 歳のハイリスク者を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験（B1851172 試験）の成績から、18 歳未満のハイリスク小児についても、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、7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対する予防に寄与できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.1.4 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ものの、PCV13 と同様であることが期待される。65 歳以上の成人を対象とし PCV13 の市中肺炎に対する有効性を評価した無作為化二重盲検比較試験（CAPiTA 試験）において、5 年間の観察期間中に予防効果の減弱は認められなかった（Trials Vaccinol 2016; 5: 92-6）。PCV13 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、長期的予防効果が期待される（J Infect Dis 2012; 205: 1408-16、Vaccine 2013; 31: 3594-602 等）。

以上を踏まえ、本剤は PCV13 と同様に、少なくとも 5 年以上にわたる長期的な予防効果に寄与すると考える。

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説明を了承した。

7.R.2 安全性について

申請者は、①国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）における安全性、②65 歳以上の高齢者における安全性、③ハイリスクの成人（18～64 歳）における安全性、④ハイリスクの小児（18 歳未満）における安全性、⑤海外製造販売後の安全性情報に関する検討を踏まえ、本剤の安全性について、以下のように説明している。

①国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）における安全性

主要な臨床試験である肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 18 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1007 試験）のコホート 1（60 歳以上）における被験者のリスク因子の内訳は、表 18 のとおりであった。

表 18 被験者のリスク因子の内訳（国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験））

	国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験） ^{a)}				海外第Ⅲ相試験（1007 試験） ^{b)}	
	全集団		日本人集団		コホート 1（60 歳以上）	
	本剤/saline 群 （711 例）	PCV13/PPSV23 群（710 例）	本剤/saline 群 （416 例）	PCV13/PPSV23 群（417 例）	本剤/saline 群 （1,435 例）	PCV13/PPSV23 群（1,420 例）
リスク因子を有しない	56.4 (401)	55.8 (396)	45.3 (188)	45.3 (189)	67.6 (970)	63.7 (904)
リスク因子を有する	43.6 (310)	44.2 (314)	54.7 (227)	54.7 (228)	32.4 (465)	36.3 (516)
慢性心疾患	4.5 (32)	3.5 (25)	4.1 (17)	3.1 (13)	4.9 (71)	7.7 (109)
慢性肝疾患	6.8 (48)	6.1 (43)	9.2 (38)	6.2 (26)	0.3 (5)	0.5 (7)
慢性肺疾患	4.1 (29)	5.8 (41)	6.7 (28)	8.6 (36)	9.1 (130)	8.2 (117)
慢性腎疾患	3.8 (27)	4.2 (30)	6.3 (26)	5.8 (24)	0	0
糖尿病	25.2 (179)	25.1 (178)	31.8 (132)	33.3 (139)	14.6 (209)	17.1 (243)
悪性腫瘍の罹患歴	0.3 (2)	0.3 (2)	0.2 (1)	0.2 (1)	0	0
喫煙	11.8 (84)	11.7 (83)	15.2 (63)	14.6 (61)	11.4 (163)	12.6 (179)

割合%（例数）

a) 安全性解析対象集団

b) 13 共通型評価可能免疫原性集団

国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）のコホート 1（60 歳以上）における有害事象の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 有害事象の概要（国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）、安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）				海外第Ⅲ相試験（1007 試験）	
	全集団		日本人集団		コホート 1（60 歳以上）	
	本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群	本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群	本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群
局所反応 ^{a)}	55.4 (393/710)	52.8 (375/710)	50.7 (210/414)	46.8 (195/417)	57.4 (864/1,505)	56.0 (830/1,483)
全身反応 ^{b)}	32.8 (233/710)	33.1 (235/710)	25.1 (104/414)	28.8 (120/417)	55.2 (831/1,505)	55.4 (822/1,483)
全ての有害事象 ^{c)}	5.6 (40/711)	5.9 (42/710)	5.8 (24/415)	5.5 (23/417)	9.8 (148/1,507)	11.1 (166/1,490)
全ての副反応 ^{c)}	2.1 (15/711)	1.1 (8/710)	2.4 (10/415)	1.0 (4/417)	0.9 (14/1,507)	1.5 (23/1,490)
死亡	0	0	0	0	0.1 (1/1,507)	0
重篤な有害事象 ^{d)}	0.4 (3/711)	0.6 (4/710)	0.2 (1/415)	0.5 (2/417)	2.4 (36/1,507)	1.9 (29/1,490)
重篤な副反応 ^{d)}	0	0.1 (1/710)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0.8 (6/711)	0.6 (4/710)	1.0 (4/415)	0.5 (2/417)	0.8 (12/1,507)	0.5 (8/1,490)
中止に至った副反応	0.4 (3/711)	0.3 (2/710)	0.5 (2/415)	0	0.3 (5/1,507)	0.3 (4/1,490)

発現割合%（発現例数/解析例数）

a) 治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた事象

b) 治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた事象

c) 治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた事象

d) 治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた事象（1009 試験）、治験薬 1 回目接種後 6 カ月間に認められた事象（1007 試験）

< 国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験） >

● 全集団について

全集団における治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び治験薬 1 回目接種後 7 日間の全身反応の発現割合は表 19 のとおりで、両群で同程度であった。ほとんどの局所反応は軽度又は中等度であり、いずれかの群で 1% 以上に発現した重度の局所反応は注射部位紅斑（本剤/saline 群 1.4%（10/710 例）、PCV13/PPSV23 群 1.3%（9/710 例））であった。ほとんどの全身反応は軽度又は中等度であり、いずれかの群で 1% 以上に発現した重度の全身反応はなかった。局所反応の発現開始日の中央値は両群ともに Day 1（接種日）～7 であり、全身反応の発現開始日の中央値は、本剤/saline 群 Day 2～6、PCV13/PPSV23 群 Day 2～4 であった。局所反応の持続日数の中央値は、本剤/saline 群 1～2 日、PCV13/PPSV23 群 2 日であり、全身反応の持続日数の中央値は、本剤/saline 群 1～1.5 日、PCV13/PPSV23 群 1～3.5 日であった。

治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた有害事象及び副反応の発現割合は、表 19 のとおりで、両群で同程度であった。いずれかの群で発現割合が 1.0%を超える有害事象は認められず、治験薬 1 回目接種後 1 カ月間にいずれかの群で 2 例以上に認められた副反応は、接種後では、注射部位疼痛 7 例（本剤/saline 群 6 例、PCV13/PPSV23 群 1 例）、注射部位そう痒感 3 例（本剤/saline 群 2 例、PCV13/PPSV23 群 1 例）及び筋肉痛 2 例（本剤/saline 群 2 例）であった。1 回目接種後に認められた主な SOC 別の有害事象（いずれかの群で 1.0%以上）は、「感染症および寄生虫症」（本剤/saline 群 1.8%（13 例）、PSV13/PPSV23 群 2.5%（18 例））及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（本剤/saline 群 1.4%（10 例）、PSV13/PPSV23 群 1.1%（8 例））であり、主な SOC 別の副反応は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（本剤/saline 群 1.3%（9 例）、PSV13/PPSV23 群 0.7%（5 例））であり、大部分は治験薬接種による反応原性に関する事象（注射部位反応）であった。治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた有害事象のほとんどは軽度及び中等度であり、重度の有害事象¹⁷⁾は、本剤/saline 群 0.1%（1 例、注射部位疼痛 1 例）、PSV13/PPSV23 群 0.3%（2 例、胸部不快感、不快感、発熱、頭痛、排尿困難、尿管結石症及び蕁麻疹各 1 例（重複あり））に認められ、そのうち、本剤/saline 群の注射部位疼痛、PSV13/PPSV23 群の発熱、蕁麻疹、胸部不快感、不快感、頭痛及び排尿困難は副反応とされたが、転帰は全て回復とされた。

死亡は認められず、治験薬接種後 1 カ月間の重篤な有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。そのうち、PCV13/PPSV23 群の同一の 1 例に認められた発熱及び蕁麻疹は副反応とされたが、いずれも回復した。

治験中止に至った有害事象は、本剤/saline 群 6 例（注射部位疼痛 3 例、疲労、筋肉痛、腫脹、頭痛、紅斑、胃腸炎、細菌性肺炎、深部静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓症、腺癌、COVID-19、SARS-CoV-2 抗体試験陽性各 1 例（重複あり））、PCV13/PPSV23 群 4 例（蜂窩織炎、発熱、蕁麻疹、食物アレルギー及びウイルス性発疹各 1 例（重複あり））に認められた。そのうち、本剤/saline 群 3 例（注射部位疼痛 3 例）、PCV13/PPSV23 群 2 例（蜂窩織炎、発熱及び蕁麻疹各 1 例（重複あり））に認められた事象は副反応とされ、本剤/saline 群の注射部位疼痛 1 例は回復しなかったものの、その他の事象は回復した。

● 日本人集団について

日本の治験実施施設においてのみ、治験薬 1 回目接種後に加えて、治験薬 2 回目接種後の局所反応及び全身反応の発現状況についても収集された。治験薬接種後 10 日間の局所反応及び治験薬接種後 7 日間の全身反応の発現割合は表 20 のとおりであり、本剤接種後では、PCV13 接種後と同程度であり、PPSV23 接種後よりも低かった。ほとんどの局所反応は軽度又は中等度であり、治験薬 1 回目接種後の重度の局所反応は、本剤/saline 群で注射部位紅斑 0.5%（2 例）及び注射部位疼痛 0.2%（2 例）、PCV13/PPSV23 群で注射部位紅斑 0.5%（2 例）及び注射部位腫脹 0.2%（1 例）に認められ、治験薬 2 回目接種後の重度の局所反応は、PCV13/PPSV23 群で注射部位疼痛 2.7%（11 例）、注射部位紅斑 5.3%（22 例）及び注射部位腫脹 7.0%（29 例）に認められた。ほとんどの全身反応は軽度又は中等度であり、治験薬 1 回目接種後の重度の全身反応は、本剤/saline 群で筋肉痛 0.2%（1 例）、PCV13/PPSV23 群で頭痛 0.2%（1 例）に認められ、治験薬 2 回目接種後の重度の全身反応は、本剤/saline 群で疲労 0.2%（1 例）、PCV13/PPSV23 群で筋肉痛 1.0%（4 例）、疲労 0.7%（3 例）、頭痛及び関節痛 0.2%（各 2 例）に認められた。局所反応の発現開始日の中央値は両群ともに Day 1（接種日）～2 であり、全身反応の発現開始日の中央値は、本剤/saline

¹⁷⁾ 重度の有害事象に分類された注射部位疼痛は、日常活動を妨げる事象として報告された。

群で Day 2～3、PCV13/PPSV23 群で Day 1～2 であった。局所反応の持続日数の中央値は、本剤/saline 群で 1 日、PCV13/PPSV23 群で 2 日であり、全身反応の持続日数の中央値は、本剤/saline 群で 1～3 日、PCV13/PPSV23 群で 1～1.5 日であった。

表 20 日本人集団における治験薬接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応
(国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、安全性解析対象集団)

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤/saline 群 (414 例)	PCV13/PPSV23 群 (417 例)	本剤/saline 群 (409 例)	PCV13/PPSV23 群 (413 例)
局所反応	50.7 (210)	46.8 (195)	6.8 (28)	76.5 (316)
注射部位疼痛	48.3 (200)	45.3 (189)	5.6 (23)	73.1 (302)
注射部位発赤	7.0 (29)	4.3 (18)	1.2 (5)	17.2 (71)
注射部位腫脹	6.3 (26)	4.3 (18)	1.0 (4)	28.3 (117)
全身反応	25.1 (104)	28.8 (120)	14.7 (60)	40.4 (167)
疲労	13.5 (56)	18.2 (76)	9.5 (39)	22.5 (93)
筋肉痛	13.8 (57)	15.6 (65)	4.2 (17)	25.4 (105)
頭痛	5.6 (23)	7.7 (32)	4.9 (20)	9.4 (39)
関節痛	3.9 (16)	5.8 (24)	1.7 (7)	6.1 (25)
発熱 ^{a)}	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	1.7 (7)

発現割合% (例数)

a) 口腔内体温が 38℃以上

治験薬接種後 1 カ月間に認められた有害事象及び副反応の発現割合は、本剤/saline 群 5.8% (24/415 例) 及び 2.4% (10/415 例)、PSV13/PPSV23 群 5.5% (23/417 例) 及び 1.0% (4/417 例) であった。治験薬 1 回目接種後 1 カ月間にいずれかの群で発現割合が 1.0% を超える有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた副反応は認められなかった。治験薬 1 回目接種後 1 カ月間の主な SOC 別の有害事象 (いずれかの群で 1.0% 以上) は、「感染症および寄生虫症」(本剤/saline 群 1.9% (8 例)、PSV13/PPSV23 群 1.9% (8 例))、「一般・全身障害および投与部位の状態」(本剤/saline 群 1.4% (6 例)、PSV13/PPSV23 群 1.0% (4 例)) であった。主な SOC 別の副反応 (いずれかの群で 1.0% 以上) は、「一般・全身障害および投与部位の状態」(本剤/saline 群 1.2% (5 例)、PSV13/PPSV23 群 0.7% (3 例)) であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重度の有害事象は、認められなかった。

治験薬接種後 1 カ月間に認められた重篤な有害事象は、本剤群/saline 群の椎間板突出 1 例、PCV13/PPSV23 群の COVID-19 及びウイルス性発疹各 1 例が認められたが、いずれも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、本剤/saline 群 4 例 (注射部位疼痛 2 例、心筋梗塞、COVID-19、細菌性肺炎、SARS-CoV-2 抗体試験陽性、腺癌、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、PCV13/PPSV23 群 2 例 (食物アレルギー及びウイルス性発疹各 1 例 (重複あり)) に認められた。そのうち、本剤/saline 群 2 例 (注射部位疼痛 2 例) に認められた事象は副反応とされ、本剤/saline 群の注射部位疼痛 1 例は回復しなかったものの、その他の事象は回復した。

以上の結果から、日本人集団の安全性プロファイルは、全集団と大きな違いはないことを確認した。

<海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) のコホート 1>

コホート 1 (60 歳以上) における治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び治験薬 1 回目接種後 7 日間の全身反応の発現割合は表 19 に示すとおりで、両群で同程度であった。ほとんどの局所反応は軽度又は中等度であり、いずれかの群で 1% 以上に発現した重度の局所反応はなかった。ほとんどの全身反応は軽度又は中等度であり、いずれかの群で 1% 以上に発現した重度の全身反応は、疲労 (本剤/saline 群 1.2%

(18/1,505 例)、PCV13/PPSV23 群 1.2% (18/1,483 例)) であった。局所反応の発現開始日の中央値は本剤/saline 群 Day 1 (接種日) ~2、PCV13/PPSV23 群 Day 1~2.5 であり、全身反応の発現開始日の中央値は、本剤/saline 群 Day 1 (接種日) ~2、PCV13/PPSV23 群 Day 2~3 であった。局所反応の持続日数の中央値は、本剤/saline 群で 2 日、PCV13/PPSV23 群で 1~2 日であり、全身反応の持続日数の中央値は、両群ともに 1~2 日であった。

1 回目接種後 1 カ月間の有害事象及び副反応の発現割合は、本剤/saline 群 9.8% (148/1,507 例) 及び 0.9% (14/1,507 例)、PCV13/PPSV23 群 11.1% (166/1,490 例) 及び 1.5% (23/1,490 例) で、両群で同程度であり、いずれかの群で 1.0% を超えて発現した有害事象及び副反応は、認められなかった。1 回目接種後 1 カ月間の主な SOC 別の有害事象 (いずれかの群で 1.0% 以上) は、「感染症および寄生虫症」(本剤/saline 群 3.1% (46 例)、PSV13/PPSV23 群 3.2% (47 例))、「傷害、中毒および処置合併症」(本剤/saline 群 1.5% (23 例)、PSV13/PPSV23 群 1.3% (20 例))、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(本剤/saline 群 1.1% (16 例)、PSV13/PPSV23 群 1.4% (21 例))、「一般・全身障害および投与部位の状態」(本剤/saline 群 1.1% (16 例)、PSV13/PPSV23 群 1.2% (18 例)) 及び「胃腸障害」(本剤/saline 群 0.7% (11 例)、PSV13/PPSV23 群 1.2% (18 例)) であり、いずれかの群で 1.0% を超える SOC 別の副反応はなかった。治験薬 1 回目接種後 1 カ月間の有害事象のほとんどは軽度及び中等度であり、重度の有害事象は、本剤/saline 群 0.8% (12/1,507 例) PSV13/PPSV23 群 0.8% (12/1,490 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、冠動脈疾患 3 例 (本剤/saline 群 3 例)、上気道感染 2 例 (本剤/saline 群 2 例) 及び慢性閉塞性肺疾患 (PSV13/PPSV23 群 2 例) であった。重度の有害事象のうち、本剤/saline 群 2 例 (注射部位腫脹及び注射部位紅斑各 1 例)、PCV13/PPSV23 群 2 例 (注射部位紅斑及び気管支過敏症各 1 例 (重複あり)) に認められた事象は副反応とされたが、いずれも回復した。

死亡は、本剤/saline 群に 1 例¹³⁾ (自殺既遂) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬 1 回目接種後 6 カ月間の認められた重篤な有害事象は、表 8 のとおりであり、発現割合は、本剤/saline 群 2.4% (36/1,507 例)、PCV13/PPSV23 群 1.9% (29/1,490 例) であり、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、コホート 1 の本剤/saline 群 12 例 (注射部位腫脹 2 例、血管浮腫、自殺既遂、動悸、不安、注射部位そう痒感、失神寸前の状態、異常感、そう痒症、アトピー性皮膚炎、過敏症、冠動脈疾患、関節炎及び注射部位紅斑各 1 例 (重複あり))、PCV13/PPSV23 群 8 例 (膀胱炎、注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、下気道感染、注射部位反応、筋断裂、気管支過敏症及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例 (重複あり)) に認められた。そのうち、本剤/saline 群 5 例 (注射部位腫脹 2 例、動悸、不安、注射部位そう痒感、失神寸前の状態、異常感及びそう痒症各 1 例 (重複あり)) 及び PCV13/PPSV23 群 4 例 (注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、注射部位反応及び気管支過敏症各 1 例 (重複あり)) に認められた事象は副反応とされたが、いずれも回復した。

②65 歳以上の高齢者における安全性

65 歳以上の高齢者における本剤の安全性について、肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1009 試験)、肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 18 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1007 試験) 及び肺炎球菌ワクチンの接種歴のある 65 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1006 試験) の結果から、検討を行った。

● 肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 65 歳以上の高齢者について

国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）の 65 歳以上の高齢者部分集団における有害事象の概要は表 21、局所反応及び全身反応の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 21 65 歳以上の高齢者の有害事象の概要
(国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）、安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）				海外第Ⅲ相試験（1007 試験）	
	65 歳以上の部分集団		65 歳以上の日本人集団		本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群
	本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群	本剤/saline 群	PCV13/PPSV23 群		
局所反応 ^{a)}	50.8 (201/396)	45.5 (180/396)	48.5 (147/303)	44.1 (134/304)	46.5 (239/514)	45.8 (226/493)
全身反応 ^{b)}	29.3 (116/396)	27.3 (108/396)	25.1 (76/303)	27.6 (84/304)	47.7 (245/514)	50.1 (247/493)
有害事象 ^{c)}	6.5 (26/397)	4.8 (19/396)	6.3 (19/304)	4.9 (15/304)	9.1 (47/514)	11.6 (58/498)
副反応 ^{c)}	2.5 (10/397)	1.0 (4/396)	2.6 (8/304)	0.7 (2/304)	1.0 (5/514)	1.8 (9/498)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{d)}	0.5 (2/397)	0.3 (1/396)	0.3 (1/304)	0	3.7 (19/514)	2.8 (14/498)
重篤な副反応 ^{d)}	0	0.3 (1/396)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1.0 (4/397)	0.5 (2/396)	1.0 (3/304)	0.3 (1/304)	1.0 (5/514)	1.0 (5/498)
中止に至った副反応	0.5 (2/397)	0.3 (1/396)	0.7 (2/304)	0	0.2 (1/514)	0.4 (2/498)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) 治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた事象

b) 治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた事象

c) 治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた事象

d) 国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）は治験薬接種後 1 カ月間、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）は治験薬接種後 6 カ月間に認められた事象

表 22 65 歳以上の高齢者の治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応
(国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験）、安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）				海外第Ⅲ相試験（1007 試験）	
	65 歳以上の部分集団		65 歳以上の日本人集団		本剤/saline 群 (514 例)	PCV13/PPSV23 群 (493 例)
	本剤/saline 群 (396 例)	PCV13/PPSV23 群 (396 例)	本剤/saline 群 (303 例)	PCV13/PPSV23 群 (304 例)		
局所反応	50.8 (201)	45.5 (180)	48.5 (147)	44.1 (134)	46.5 (239)	45.8 (226)
注射部位疼痛	47.2 (187)	43.4 (172)	45.2 (137)	42.4 (129)	43.6 (224)	44.0 (217)
注射部位発赤	9.8 (39)	6.8 (27)	7.6 (23)	4.6 (14)	7.8 (40)	6.1 (30)
注射部位腫脹	7.8 (31)	6.3 (25)	6.6 (20)	5.3 (16)	6.6 (34)	7.3 (36)
全身反応	29.3 (116)	27.3 (108)	25.1 (76)	27.6 (84)	47.7 (245)	50.1 (247)
筋肉痛	15.9 (63)	15.4 (61)	14.9 (45)	16.1 (49)	31.9 (164)	32.3 (159)
疲労	15.7 (62)	17.4 (69)	11.6 (35)	16.8 (51)	25.3 (130)	27.2 (134)
頭痛	7.1 (28)	7.3 (29)	5.0 (15)	6.9 (21)	15.8 (81)	19.3 (95)
関節痛	4.5 (18)	7.3 (29)	3.3 (10)	5.9 (18)	13.4 (69)	12.0 (59)
発熱 ^{a)}	0.3 (1)	0.5 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	1.2 (6)	1.6 (8)

発現割合%（発現例数）

a) 口腔内体温が 38℃以上

局所反応について、治験薬 1 回目接種後 10 日間の発現割合は、いずれの試験でも本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 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、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）で Day 1（接種日）～7、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）で Day 1～3 であり、持続期間の中央値は国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）で 1～3 日間、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）で 1～2 日間であった。全身反応について、治験薬 1 回目接種後 10 日間の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）では海外第Ⅲ相試験（1007 試験）と比較すると全体的に低値であったものの、いずれの試験でも本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身反応の発現日の中央値は国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）で Day 1～6、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）で Day 2～3 であり、持続期間の中央値は国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）で 1～3.5 日間、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）で 1～2 日間であった。

有害事象について、治験薬 1 回目接種後 1 カ月間の発現割合は、いずれの試験においても、両群で同程度であった。両群で最も多く報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。いずれかの接種群で 1% を超える有害事象はほとんど認められなかった。死亡は、認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 群で同程度であり、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の PCV13/PPSV23 群の同一の 1 例に認められた発熱及び蕁麻疹は副反応とされたが、いずれも回復した。試験中止に至った有害事象は、いずれの試験においても、両群で同程度であった。そのうち、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の本剤/saline 群 2 例（注射部位疼痛 2 例）、PCV13/PPSV23 群 1 例（発熱及び蕁麻疹各 1 例（重複あり））、海外第Ⅲ相試験（1007 試験）の本剤/saline 群 1 例（異常感及びそう痒症各 1 例（重複あり））、PCV13/PPSV23 群 2 例（注射部位反応及び気管支過敏症各 1 例）に認められた事象は副反応とされ、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の本剤/saline 群の注射部位疼痛 1 例は回復しなかったものの、その他の事象は回復した。

国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の日本人集団について、有害事象の発現プロファイルは 65 歳以上の部分集団と同様であった。

● 肺炎球菌ワクチンの接種歴のある 65 歳以上の高齢者について

肺炎球菌ワクチンの接種歴のある 65 歳以上の高齢者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1006 試験）の有害事象の概要は表 23、局所反応及び全身反応の発現状況は表 24 のとおりであった。

表 23 有害事象の概要（海外第Ⅲ相試験（1006 試験）、安全性解析対象集団）

	コホート A (PPSV23 接種歴有)		コホート B (PCV13 接種歴有)		コホート C (PCV13 及び PPSV23 接種歴有)
	本剤群	PCV13 群	本剤群	PPSV23 群	本剤接種例
局所反応 ^{a)}	53.0 (134/253)	43.8 (53/121)	64.1 (157/245)	57.9 (73/126)	54.4 (68/125)
全身反応 ^{b)}	51.8 (131/253)	43.8 (53/121)	50.2 (123/245)	59.5 (75/126)	52.8 (66/125)
有害事象 ^{c)}	7.5 (19/253)	9.0 (11/122)	4.9 (12/246)	11.0 (14/127)	10.4 (13/125)
副反応 ^{c)}	0.4 (1/253)	0	1.6 (4/246)	2.4 (3/127)	0
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{d)}	0.8 (2/253)	1.6 (2/122)	2.4 (6/246)	1.6 (2/127)	1.6 (2/125)
重篤な副反応	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

発現割合（発現例数/解析対象例数）

a) 治験薬接種後 10 日間に認められた事象

b) 治験薬接種後 7 日間に認められた事象

c) 治験薬接種後 1 カ月間に認められた事象

d) 治験薬接種後 6 カ月間に認められた事象

表 24 治験薬接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応（海外第Ⅲ相試験（1006 試験）、安全性解析対象集団）

	コホート A (PPSV23 接種歴有)		コホート B (PCV13 接種歴有)		コホート C (PCV13 及び PPSV23 接種歴有)
	本剤群 (253 例)	PCV13 群 (121 例)	本剤群 (245 例)	PPSV23 群 (126 例)	本剤接種例 (125 例)
局所反応	53.0 (134)	43.8 (53)	64.1 (157)	57.9 (73)	54.4 (68)
注射部位疼痛	50.2 (127)	43.0 (52)	61.2 (150)	56.3 (71)	52.8 (66)
注射部位腫脹	9.9 (25)	6.6 (8)	9.4 (23)	14.3 (18)	4.0 (5)
注射部位発赤	7.9 (20)	2.5 (3)	8.6 (21)	12.7 (16)	4.8 (6)
全身反応	51.8 (131)	43.8 (53)	50.2 (123)	59.5 (75)	52.8 (66)
筋肉痛	32.0 (81)	31.4 (38)	33.9 (83)	46.0 (58)	37.6 (47)
疲労	28.9 (73)	22.3 (27)	31.0 (76)	33.3 (42)	32.8 (41)
頭痛	17.8 (45)	18.2 (22)	13.5 (33)	21.4 (27)	19.2 (24)
関節痛	6.7 (17)	10.7 (13)	11.8 (29)	15.9 (20)	16.8 (21)
発熱 ^{a)}	0.8 (2)	0	0	1.6 (2)	0

発現割合%（発現例数）

a) 口腔内体温が 38°C 以上

局所反応について、治験薬接種後 10 日間の発現割合は肺炎球菌ワクチン接種歴に関わらず本剤接種後において同程度で、また、いずれのコホートでも本剤群と対照群で同程度であり、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 Day1（接種当日）～2 で、ほとんどの局所反応の持続期間の中央値は 1～2 日間であった。全身反応についても、治験薬接種後 10 日間の発現割合は、肺炎球菌ワクチン接種歴に関わらず本剤接種後において同程度で、またいずれのコホートでも本剤群と対照群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身反応の発現日の中央値は Day1（接種当日）～3.5 で、ほとんどの全身反応の持続期間の中央値は 1～2 日間であった。

有害事象について、治験薬接種後 1 カ月間の発現割合は、肺炎球菌ワクチン接種歴に関わらず本剤接種後で概ね同程度で、また、いずれのコホートでも本剤群と対照群で同程度であった。死亡及び試験中止に至った有害事象は、認められなかった。重篤な有害事象について、治験薬接種後 6 カ月間の発現割合はすべての群で低く、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

③ハイリスクの成人（18～64 歳）における安全性

ハイリスクの成人（18～64 歳）における本剤の安全性について、肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）、肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 18 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1007 試験）、肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18～49 歳の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1008 試験）の結果から、検討を行った。

<国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）>

国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）について、本邦における PCV13 及び PPSV23 の適応を考慮して、国内で組み入れられた 60～64 歳の被験者は、肺炎球菌疾患の罹患リスクが高く、安定した慢性基礎疾患（例：慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、糖尿病、慢性腎臓病）を有する者とされ、60～64 歳の被験者のリスク因子の内訳は、表 25 のとおりであった。

表 25 60～64 歳の部分集団のリスク因子の内訳（国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）、安全性解析対象集団）

	60～64 歳の部分集団		60～64 歳の日本人集団	
	本剤/saline 群 (314 例)	PCV13/PPSV23 群 (314 例)	本剤/saline 群 (111 例)	PCV13/PPSV23 群 (113 例)
リスク因子を有しない	48.7 (153)	49.7 (156)	0	0
リスク因子を有する	51.3 (161)	50.3 (158)	100 (111)	100 (113)
慢性心疾患	4.8 (15)	3.2 (10)	6.3 (7)	4.4 (5)
慢性肝疾患	6.4 (20)	7.3 (23)	12.6 (14)	12.4 (14)
慢性肺疾患	7.6 (24)	8.0 (25)	21.6 (24)	22.1 (25)
慢性腎疾患	3.2 (10)	5.4 (17)	9.0 (10)	13.3 (15)
糖尿病	34.1 (107)	31.2 (98)	66.7 (74)	70.8 (80)
悪性腫瘍の罹患歴	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0.9 (1)
喫煙	9.6 (30)	11.8 (37)	18.0 (20)	20.4 (23)

割合%（例数）

60～64 歳の部分集団における有害事象の概要は表 26、局所反応及び全身反応の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 26 60～64 歳の部分集団の有害事象の概要（国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）、安全性解析対象集団）

	60～64 歳の部分集団		60～64 歳の日本人集団	
	本剤/saline 群 (314 例)	PCV13/PPSV23 群 (314 例)	本剤/saline 群 (111 例)	PCV13/PPSV23 群 (113 例)
局所反応 ^{a)}	61.1 (192)	62.1 (195)	56.8 (63)	54.0 (61)
全身反応 ^{b)}	37.3 (117)	40.4 (127)	25.2 (28)	31.9 (36)
有害事象 ^{c)}	4.5 (14)	7.3 (23)	4.5 (5)	7.1 (8)
副反応 ^{c)}	1.6 (5)	1.3 (4)	1.8 (2)	1.8 (2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{c)}	1.0 (3)	1.6 (5)	0	1.8 (2)
重篤な副反応 ^{c)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0.6 (2)	0.6 (2)	0	0.9 (1)
中止に至った副反応	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0

発現割合（発現例数/解析対象例数）

a) 治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた事象

b) 治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた事象

c) 治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた事象

表 27 60～64 歳の部分集団の治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応（国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）、安全性解析対象集団）

	60～64 歳の部分集団		60～64 歳の日本人集団	
	本剤/saline 群 (314 例)	PCV13/PPSV23 群 (314 例)	本剤/saline 群 (111 例)	PCV13/PPSV23 群 (113 例)
局所反応	61.1 (192)	62.1 (195)	56.8 (63)	54.0 (61)
注射部位疼痛	58.6 (184)	59.9 (188)	56.8 (63)	53.1 (60)
注射部位発赤	15.6 (49)	13.4 (42)	5.4 (6)	3.5 (4)
注射部位腫脹	13.7 (43)	8.9 (28)	5.4 (6)	1.8 (2)
全身反応	37.3 (117)	40.4 (127)	25.2 (28)	31.9 (36)
疲労	27.1 (85)	29.9 (94)	18.9 (21)	22.1 (25)
筋肉痛	19.7 (62)	21.0 (66)	10.8 (12)	14.2 (16)
頭痛	11.8 (37)	15.6 (49)	7.2 (8)	9.7 (11)
関節痛	9.6 (30)	8.6 (27)	5.4 (6)	5.3 (6)
発熱 ^{a)}	0	0.6 (2)	0	0

発現割合%（発現例数）

a) 口腔内体温が 38℃以上

局所反応について、治験薬 1 回目接種後 10 日間の発現割合は、本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 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両群ともに Day 1（接種日）～7 であり、ほとんどの局所反応の持続期間の中央値は 2 日間であった。全身反応について、治験薬 1 回目接種後 10 日間の発現割合は、本剤/saline 群と PCV13/PPSV23 群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。ほとんどの全身反応の発現日の中央値は Day 2 で、ほとんどの全身反応の持続期間の中央値は 1～2 日間であった。なお、65 歳以上の集団と比較すると、局所反応及び全身反応のいずれも、発現割合が高かった。

有害事象について、治験薬 1 回目接種後 1 カ月間の発現割合は、両群で同程度であり、最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であり、PCV13/PPSV23 群のみで 1%を超える有害事象が認められた（COVID-19 及び SARS-CoV-2 陽性各 1.3%）。副反応の発現割合は、両群ともに低かった。死亡は、認められなかった。治験薬 1 回目接種後 1 カ月間の重篤な有害事象は、両群で同程度であり、いずれも本剤との因果関係は認められなかった。試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、そのうち、本剤/saline 群 1 例（注射部位疼痛、疲労、筋肉痛、腫脹、頭痛及び紅斑各 1 例（重複あり））と PCV13/PPSV23 群 1 例（蜂窩織炎 1 例）に認められた事象は副反応とされ、いずれも回復した。

日本人集団について、60～64 歳の部分集団と比較して、全体的に有害事象の発現割合が低かった。

<海外第Ⅲ相試験（1007 試験及び 1008 試験）>

海外第Ⅲ相試験（1007 試験及び 1008 試験）の各年齢層別の被験者のリスク因子の内訳は、表 28 のとおりであった。

表 28 18～64 歳の部分集団のリスク因子の内訳（海外第Ⅲ相試験（1007 試験及び 1008 試験）、評価可能免疫原性対象集団）

	1007 試験				1007 及び 1008 試験	
	60～64 歳		50～59 歳		18～49 歳	
	本剤/saline 群 (945 例)	PCV13/PPSV23 群 (948 例)	本剤群 (321 例)	PCV13 群 (108 例)	本剤群 (1,709 例)	PCV13 群 (338 例)
リスク因子を有しない	69.0 (652)	64.8 (614)	67.6 (217)	70.4 (76)	72.2 (1,234)	73.1 (247)
リスク因子を有する	31.0 (293)	35.2 (334)	32.4 (104)	29.6 (32)	27.8 (475)	26.9 (91)
慢性心疾患	3.7 (35)	6.4 (61)	3.7 (12)	2.8 (3)	0.4 (6)	0
慢性肝疾患	0.4 (4)	0.4 (4)	0.6 (2)	0	0.2 (3)	0
慢性肺疾患	9.5 (90)	8.0 (76)	6.9 (22)	4.6 (5)	8.8 (150)	7.4 (25)
糖尿病	12.5 (118)	15.2 (144)	12.1 (39)	12.0 (13)	2.6 (44)	1.8 (6)
喫煙	12.6 (119)	14.8 (140)	15.6 (50)	14.8 (16)	18.8 (321)	19.5 (66)

割合%（例数）

年齢別の部分集団における有害事象の概要は表 29、局所反応及び全身反応の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 29 18～64 歳の部分集団の有害事象の概要（海外第Ⅲ相試験（1007 試験及び 1008 試験）、安全性解析対象集団）

	1007 試験				1007 及び 1008 試験	
	60～64 歳		50～59 歳		18～49 歳	
	本剤/saline 群 (991 例)	PCV13/PPSV23 群 (990 例)	本剤群 (331 例)	PCV13 群 (111 例)	本剤群 (1,791 例)	PCV13 群 (355 例)
局所反応 ^{a)}	63.1 (625/991)	61.0 (604/990)	72.8 (241/331)	70.3 (78/111)	79.6 (1,425/1,791)	77.7 (276/355)
全身反応 ^{b)}	59.1 (586/991)	58.1 (575/990)	69.5 (230/331)	67.6 (75/111)	76.9 (1,377/1,791)	75.8 (269/355)
全ての有害事象 ^{c)}	10.2 (101/993)	10.9 (108/992)	10.2 (34/334)	8.1 (9/111)	8.4 (151/1,798)	7.3 (26/357)
全ての副反応 ^{c)}	0.9 (9/993)	1.4 (14/992)	0.9 (3/334)	0.9 (1/111)	0.5 (9/1,798)	0.8 (3/357)
死亡	0.1 (1/993)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{d)}	1.7 (17/993)	1.5 (15/992)	0.3 (1/334)	0.9 (1/111)	0.7 (12/1,798)	0.3 (1/357)
重篤な副反応 ^{d)}	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0.7 (7/993)	0.3 (3/992)	0	0	0	0
中止に至った副反応	0.4 (4/993)	0.2 (2/992)	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

- a) 治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた事象
- b) 治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた事象
- c) 治験薬 1 回目接種後 1 カ月間に認められた事象
- d) 治験薬 1 回目接種後 6 カ月間に認められた事象

表 30 18～64 歳の部分集団の本剤又は PCV13 接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応（海外第Ⅲ相試験（1007 試験及び 1008 試験）、安全性解析対象集団）

	1007 試験				1007 及び 1008 試験	
	60～64 歳		50～59 歳		18～49 歳	
	本剤/saline 群 (991 例)	PCV13/PPSV23 群 (990 例)	本剤群 (331 例)	PCV13 群 (111 例)	本剤群 (1,791 例)	PCV13 群 (355 例)
局所反応	63.1 (625)	61.0 (604)	72.8 (241)	70.3 (78)	79.6 (1,425)	77.7 (276)
注射部位疼痛	61.6 (610)	59.2 (586)	72.5 (240)	69.4 (77)	79.2 (1,418)	77.7 (276)
注射部位腫脹	8.0 (79)	8.3 (82)	8.8 (29)	10.8 (12)	9.1 (163)	9.9 (35)
注射部位発赤	7.1 (70)	6.3 (62)	8.2 (27)	5.4 (6)	7.4 (132)	7.3 (26)
全身反応	59.1 (586)	58.1 (575)	69.5 (230)	67.6 (75)	76.9 (1,377)	75.8 (269)
筋肉痛	42.8 (424)	39.8 (394)	49.8 (165)	49.5 (55)	62.9 (1,127)	64.8 (230)
疲労	32.7 (324)	32.4 (321)	39.3 (130)	36.0 (40)	46.7 (836)	43.7 (155)
頭痛	24.5 (243)	25.3 (250)	32.3 (107)	36.0 (40)	36.7 (657)	36.6 (130)
関節痛	12.2 (121)	14.5 (144)	15.4 (51)	20.7 (23)	16.2 (290)	15.2 (54)
発熱 ^{a)}	0.8 (8)	0.4 (4)	1.5 (5)	0.9 (1)	1.2 (22)	1.1 (4)

発現割合%（発現例数）

- a) 口腔内体温が 38°C 以上

局所反応について、本剤又は PCV13 接種後 10 日間の発現割合は、いずれの年齢層でも両群で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。ほとんどの局所反応の発現日の中央値は、Day 1 (接種日) ～ 2.5 であり、持続期間の中央値は 1～2 日間であった。全身反応について、本剤又は PCV13 接種後 7 日間の発現割合は、いずれの年齢層群でも両群で程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。ほとんどの全身反応の発現日の中央値は概ね Day 1～2 であり、持続期間の持続期間の中央値は 1～2 日間であった。局所反応及び全身反応は、年齢層の増加に伴い、発現割合が低くなる傾向が認められた。

有害事象及び副反応の発現割合は、年齢層間で同程度であり、両群で同程度であった。両群で最も多く報告された SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。いずれかの群で 1.0% を超える有害事象はほとんど認められなかった（上気道感染：50～59 歳の本剤/saline 群 1.2% (4 例) 及び PCV13/PPSV23 群 2.7% (3 例)、転落：50～59 歳の本剤/saline 群 1.2% (4 例)）。副反応の発現割合は低く、最も多く報告された副反応は、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。死亡は、60～64 歳集団の PCV13/PPSV23 群で 1 例（自殺既遂）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、発現割合が低く、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、60～64 歳集団でのみ認められたが発現割合は低く、本剤/saline 群 4 例（注射部位腫脹 2 例、動悸、不安及び注射部位そう痒感各 1 例（重複あり））、PCV13/PPSV23 群 2 例（注射部位疼痛、筋肉痛及び頭痛各 1 例（重複あり））に認められた事象は副反応とされたが、いずれも回復した。

以上の結果から、ハイリスクの成人においても、本剤の安全性は PCV13 と同様であり、特段の懸念はないと考える。

④18 歳未満の小児に対する安全性

今回の申請にあたって、新たに臨床試験を実施していないものの、生後 15 カ月以上 18 歳未満の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1014 試験) 及び 2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (1016 試験) において、本剤は PCV13 と同様の安全性プロファイルを示しており、本剤の安全性が確認されている（令和 6 年 2 月 19 日付け、プレバナー 20 水性懸濁注審査報告書）。また、6～64 歳のハイリスク者を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験 (B1851172 試験) において、ハイリスクの小児において安全性が確認されている（令和 2 年 4 月 3 日付け、プレバナー 13 水性懸濁注審査報告書）。以上の結果から、ハイリスクの小児においても、本剤の安全性は PCV13 と同様であり、特段の懸念はないと考える。

⑤海外製造販売後の安全性情報

申請者は、第 4 回 PSUR（報告期間：2023 年 6 月 8 日～2023 年 12 月 7 日）に基づき、海外製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

国際誕生日（2021 年 6 月 8 日）以降 2022 年 12 月 7 日までの本剤の推定接種回数は約 23,815,524 回であり、第 4 回 PSUR の報告期間の推定接種回数は約 10,836,941 回である。本剤の製造販売後の報告として 992 例 2,522 件の有害事象が報告され、そのうち 131 例 446 件が重篤な事象であった。ショック、アナフィラキシーについて、臨床試験では認められていないが、海外製造販売後に成人でのアナフィラキシー反応の自発報告が累計 3 件報告されている。また、痙攣（熱性痙攣を含む）について、海外第Ⅱ相試験 (1002 試験) において、本剤群の 1 例 (0.5%) に痙攣発作が認められ、海外製造販売後でも成人での痙

攣発作の自発報告が累計 3 件報告されているものの、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある新たな安全性情報は得られていない。

上記のとおり、成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（1007 試験、1006 試験）において、本剤接種後に注射部位疼痛、注射部位腫脹、疲労、筋肉痛等の局所反応及び全身反応が一定の割合で認められたものの、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、安全性プロファイルは PCV13 と同様であり、国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）の日本人集団においても、全集団と同様に本剤は安全で忍容性は良好であり、日本人に特有の安全性の懸念は認められなかった。小児について、小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）や海外第Ⅲ相試験（1014 試験）等の結果や、海外製造販売後の安全性情報からも、安全性上の特段の懸念は確認されていない。以上を踏まえ、65 歳以上の高齢者及びハイリスク者に対する本剤の安全性は許容可能であると考えます。

機構は、臨床試験の結果から、本剤の安全性について重大な懸念は認められず、PCV13 と安全性プロファイルが同様であり、日本人に特有の安全性の懸念はないことを確認した。また、現時点で得られている安全性情報から新たなリスクは特定されていないとの申請者の説明を了承するが、引き続き得られた情報に基づき、必要に応じて安全性検討事項の設定、添付文書改訂等の適切な対応を検討する必要があると考えます。

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。

肺炎球菌は鼻咽頭粘膜に定着し、上咽頭から下気道に菌が進展すると、気管支炎、肺炎等の下気道感染を起こす。肺炎球菌感染症は、血液、髄液、関節液等、本来無菌的な部位から菌が検出される IPD とそれ以外の非 IPD に分類される。本邦の感染症発生动向調査における 2020 年の IPD 患者の届出報告数のうち、5 歳未満が 16.9%、65 歳以上が 60.3%と二峰性を示している（「侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014 年第 1 週～2021 年第 35 週」、国立感染症研究所感染症疫学センター2021 年 10 月 20 日付け）。肺炎球菌による感染症で最も頻繁に認められる肺炎が、高齢者における死因の上位とされている。また、慢性の心疾患、肺疾患、肝疾患及び腎疾患を有する者や自己免疫疾患等を有する者は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いことが報告されており（Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 521-4、Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu024 等）、これらの者において肺炎球菌感染症の予防対策は重要である。

小児に対する PCV7 や PCV13 の定期接種が国内より早期に導入された海外において、ワクチン含有血清型に起因する IPD 症例数が大幅に減少し、予防接種を受けた小児での保菌の減少に伴い成人接触者への伝播が減少し、成人における肺炎球菌感染症に対しても間接的な効果が認められており（J Infect Dis 2010; 201: 32-41）、また、国内でも PCV7 の導入に続く PCV13 の導入により 5 歳未満人口 10 万人当たりの 5 歳未満の IPD 罹患率は、PCV7 公費助成前（2008～2010 年）の 25.0 から 2019 年には 10.7 と 57%の減少がみられ、小児 IPD の起因血清型のほとんどが PCV13 非含有血清型であることが報告されている（Infect Agent Surveil Report 2023; 1: 11-2）。国内の成人の IPD の原因菌の解析では、PCV13 含有血清型による成人の IPD の割合は、2010 年度の 74.1%から 2016 年度には 36.2%に減少し（Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20）、2013～2019 年に報告された成人 IPD 症例の原因菌の血清型の分布は 15～64 歳及び 65 歳

以上の両年齢層において、PCV13 含有・PCV7 非含有血清型の割合に有意な減少が認められている（Vaccine 2022; 40: 3338-44）。国内の 2014～2021 年の感染症発生動向調査の報告によると 65 歳以上の人口 10 万人当たりの IPD 報告数は 2.75～5.59 の範囲で大きな変化はないが、その理由としては成人において PCV13 及び PPSV23 の接種率が低いこと、PCV13 に含まれない血清型による IPD の増加が原因の可能性があり、既承認の肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型に起因する肺炎球菌感染症の疾病負担が依然として存在している。また、65 歳以上の高齢者の定期予防接種に推奨されている非結合型ワクチンである PPSV23 は、免疫不全状態の成人では頑健な免疫応答が誘導されず、免疫記憶が持続しないという課題がある（Expert Rev Vaccines 2015; 14: 85-97）。さらに、このように PPSV23 及び PCV13 が使用可能な状況下においても、既存の肺炎球菌結合型ワクチンでカバーされない血清型に起因する肺炎球菌感染症の疾病負担は依然として存在していることから、新たな予防対策が必要と考えられる。

本剤に含まれる 7 追加血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）は成人の肺炎球菌感染症の原因菌の多くを占め、さらに抗菌薬耐性（血清型 11A 及び 15B）（Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 6484-9）、アウトブレイクとの関連性（血清型 8 及び 12F）（Epidemiol Infect 2018; 146: 1793-6）並びに重症化させる傾向（髄膜炎との関連や死亡率の上昇）（血清型 10A、11A 及び 22F）（PloS One 2012; 7: e39150）等医学的に重要な特徴を有している。本剤は、PCV13 及び PCV15 と同様に PnPs を T 細胞依存性抗原である CRM₁₉₇ に結合させた肺炎球菌結合型ワクチンであり、PCV13 及び PCV15 よりも広い血清型をカバーする。また、本剤の血清型カバー率は PPSV23 よりも低いものの、PPSV23 とは異なる T 細胞依存性の免疫応答を有し、高齢者における肺炎球菌感染症の予防に寄与すると考えられる。

本剤は、臨床試験の結果から、高齢者及びハイリスクの成人に対して、13 血清型及び 7 追加血清型に起因する肺炎球菌感染症に対して、それぞれ PCV13 及び PPSV23 と同様の予防効果を示すことが示唆され（7.R.1 項参照）、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 項参照）。また、生後 15 カ月以上 18 歳未満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、本剤の免疫原性及び安全性が確認でき、2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）において、本剤と PCV13 で同様の免疫応答と安全性プロファイルが得られた（令和 6 年 2 月 19 日付け、プレバナー20 水性懸濁注審査報告書）。6～64 歳のハイリスク者¹⁶⁾を対象に実施した PCV13 の国内第Ⅲ相試験（B1851172 試験）において、ハイリスクの小児において免疫原性及び安全性が確認されている（令和 2 年 4 月 3 日付け、プレバナー13 水性懸濁注審査報告書）。したがって、ハイリスクの小児においても、本剤接種により PCV13 と同様に、肺炎球菌感染症の予防効果が期待でき、安全性についても特段の懸念はないと考える。

以上のことから、本剤は 65 歳以上の高齢者及びハイリスク者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。また、効能・効果について、類薬も踏まえ、以下のように設定したことは妥当と考える。なお、本剤の臨床試験には免疫不全状態等のリスク因子を有するハイリスク者は組み入れていないものの、本剤と 13 血清型が共通する PCV13 の添付文書における設定やガイドライン等を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意において、ハイリスク者と考えられる状態について、以下のように設定した。

[効能・効果]

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

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

○小児

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

（下線部追加、取消線部削除）

[効能・効果に関連する注意]

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

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

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、小児の IPD に限らず、成人の肺炎球菌感染症の原因菌の多くを占める 7 追加血清型を含む肺炎球菌結合型ワクチンである。今回実施された臨床試験の結果、高齢者又はハイリスクの成人について、13 血清型及び 7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対してそれぞれ PCV13 及び PPSV23 と同程度の予防に寄与する可能性が示唆され（7.R.1 項参照）、安全性についても重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える（7.R.2 項参照）。また、評価済みである小児を対象とした本剤及び PCV13 の国内外の第Ⅲ相試験の結果から、本剤は PCV13 と同様にハイリスクの小児に対しても、予防効果が期待され、安全性は許容可能との申請者の考えは理解可能である。

以上より、本剤は 65 歳以上の高齢者及びハイリスク者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。また、効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する注意について、申請者の提示のとおり設定することは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法・用量について

申請者は、本申請の用法・用量について、以下のように説明している。

60～64 歳の成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（1002 試験）の結果、本剤の安全性プロファイルが PCV13 と同様であり、また、肺炎球菌感染症に対する予防効果に関連する機能的 OPA 免疫応答を誘導することが示唆された。そのため、肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）及び肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 18 歳以上の成人海外第Ⅲ相試験（1007 試験）で

は、海外第Ⅱ相試験（1002 試験）と同じ用法・用量（本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内接種）で本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。その結果、高齢者及びハイリスクの成人において本剤接種により免疫応答が誘導され、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは PCV13 と同様であったことを確認した（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）。また、生後 15 カ月以上 18 歳未満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、本剤の免疫原性及び安全性が確認でき、2～6 カ月齢の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（1016 試験）において、用法（接種回数）が異なるものの皮下及び筋肉内接種時の良好な免疫応答と安全性プロファイルが得られた（令和 6 年 2 月 19 日付け、プレバナー20 水性懸濁注審査報告書）。さらに、6～64 歳のハイリスク者を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験（B1851172 試験）において、ハイリスクの小児において免疫原性及び安全性が確認されている（令和 2 年 4 月 3 日付け、プレバナー13 水性懸濁注審査報告書）ことから、ハイリスクの小児においても本剤接種による免疫応答が期待でき、安全性に特段の懸念はないと考える。

以上のことから、65 歳以上の高齢者及びハイリスク者に対する用法・用量を「1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する」と設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の結果から、65 歳以上の高齢者及びハイリスク者に対する本剤の免疫原性及び安全性について、PCV13 と同程度の免疫応答が確認され、安全性についても特段の懸念が認められていないこと等を踏まえ、本申請に係る本剤の用法・用量を「1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する」と設定するという申請者の説明は理解できる。一方、健康小児が対象であるものの国内第Ⅲ相試験（1016 試験）では皮下接種の検討がされており、筋肉内接種と同様の免疫原性及び安全性が認められた。当該試験結果等から、6 歳未満の健康小児において本剤は皮下及び筋肉内接種の用法が承認されている。本申請に係る申請時の用法・用量の場合、同じ年齢層でも効能・効果により接種経路が異なることとなる。医療現場の混乱を防止する観点から、6 歳未満のハイリスクの小児に対する本剤の接種経路として皮下接種も可能とすることが合理的と考え、6 歳未満のハイリスクの小児に対して皮下接種も可能とすることの必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、機構の意見を了解し、医療現場での混乱を避ける観点から、6 歳未満のハイリスクの小児に対しては、筋肉内接種に加えて皮下接種が可能とするよう用法・用量を変更することが妥当と考える旨、回答した。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量を以下のとおり設定することが妥当と考える。

[用法・用量]

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 6 歳以上の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

〈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 6 歳未満の者：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：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、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。

(下線部追加)

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4.2 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との同時接種について、以下のように説明している。

本剤と季節性不活化インフルエンザワクチン (SIIV) 又は SARS-CoV-2 mRNA ワクチンを同時接種した際の免疫原性及び安全性について、それぞれ海外第Ⅲ相試験 (1004 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1026 試験) において、以下の①及び②のとおり、検討を行った。

①SIIV との同時接種

65歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (1004 試験) において、本剤と SIIV の同時接種による免疫原性及び安全性を検討した。

用法は、本剤及び SIIV をそれぞれ左腕と右腕に筋肉内接種し、28～42日後に生理食塩水を左腕に筋肉内接種する (同時接種群)、又は SIIV 及び生理食塩水をそれぞれ右腕と左腕に筋肉内接種し、28～42日後に本剤を左腕に筋肉内接種する (個別接種群) こととされた。なお、用量は、本剤及び生理食塩水は各 0.5 mL、SIIV は推奨用量が接種された。

本剤の免疫原性の主要評価項目は、「本剤接種1カ月後の各血清型特異的 OPA 抗体価」とされ、本剤接種 28～42 日後の各血清型特異 OPA GMT の GMR (個別接種群に対する同時接種群の比) の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回る場合に、同時接種群の個別接種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。SIIV の免疫原性の主要評価項目は、「SIIV 接種1カ月後の株特異的 HAI 抗体価」とされ、SIIV 接種1カ月後の各株特異的 HAI GMT の GMR (個別接種群に対する同時接種群の比) の両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回る場合に、同時接種群の個別接種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。

免疫原性について、血清型特異 OPA GMT の GMR (個別接種群に対する同時接種群の比) は、0.70 (血清型 15B) ～0.94 (血清型 9V) であり、全 20 血清型で両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回っており、同時接種群の個別接種群に対する非劣性が検証された。また、株特異的 HAI GMT の GMR (個別接種群に対する同時接種群の比) は 0.95 (B/山形系統) ～1.07 (A/H1N1 亜型) であり、全 4 種類の株¹⁸⁾ で両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回っており、同時接種群の個別接種群に対する非劣性が検証された。

安全性について、治験薬接種後 10 日間の局所反応及び治験薬接種後 7 日間の全身反応の発現割合は、表 31 のとおりであった。局所反応の発現割合は、本剤及び SIIV を同時接種した際と、本剤を単独接種した際と同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身反応の割合は、本剤及び SIIV を同時接種した際に、本剤又は SIIV を単独接種した際よりも高かったものの、主に発現した全身反応は疲労であ

¹⁸⁾ A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型、B/山形系統、B/ビクトリア系統

り、ほとんどの全身反応が軽度又は中等度であり、臨床的に重要な差ではないと考える。また、治験薬接種後 1 カ月間の有害事象の発現割合は、本剤及び SIIV を同時接種した際と、本剤又は SIIV を単独接種した際で同程度であった。

死亡は、5 例（同時接種群 2 例：慢性収縮期心不全¹⁹⁾、COVID-19²⁰⁾ 及び肺炎²⁰⁾ 各 1 例（重複あり）、個別接種群 3 例：大腸癌²¹⁾、膵炎²²⁾、心不全²³⁾ 及び肺高血圧症²³⁾ 各 1 例（重複あり））認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 31 治験薬接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応の発現割合（海外第Ⅲ相試験（1004 試験）、安全性解析対象集団）

	同時接種群		個別接種群	
	本剤+SIIV 同時接種後	生理食塩水接種後	生理食塩水+SIIV 同時接種後	本剤接種後
局所反応 ^{a)}	50.7 (444/876)	5.9 (50/853)	9.4 (83/883)	53.0 (453/855)
全身反応	47.7 (418/877)	25.0 (213/853)	37.6 (332/883)	35.1 (300/855)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) 本剤又は生理食塩水を接種した腕に発現した局所反応が収集された。

②SARS-CoV-2 mRNA ワクチンとの同時接種

コミナティの海外臨床試験（C4591001 試験²⁴⁾）でコミナティ初回免疫を完了した 65 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（1026 試験）において、本剤とコミナティの同時接種による免疫原性及び安全性を検討した。

用法・用量は、本剤 0.5 mL 及びコミナティ 0.3 mL（30 µg）（同時接種群）、本剤 0.5 mL 及び生理食塩水 0.3 mL（本剤単独接種群）、又は生理食塩水 0.5 mL 及びコミナティ 0.3 mL（30 µg）（コミナティ単独接種群）をそれぞれ右腕と左腕の筋肉内に同時接種することとされた。

免疫原性について、治験薬接種 1 カ月後の血清型特異 OPA GMT は、全 20 血清型のいずれについても同時接種群と本剤単独接種群で同程度であった。また、治験薬接種 1 カ月後の SARS-CoV-2 全長 S タンパク質結合 IgG GMFR は、同時接種群とコミナティ単独接種群で同程度であった（同時接種群 35.5、コミナティ単独接種群 39.0）。

安全性について、治験薬接種後 10 日間の局所反応及び治験薬接種後 7 日間の全身反応の発現割合は、表 32 のとおりであった。局所反応の発現割合は、いずれの群においても、本剤又は SIIV の注射部位で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。全身反応の割合は、同時接種群とコミナティ単独接種群で同程度であったものの、本剤単独接種群よりも高かった。主に発現した全身反応は疲労であり、また、発熱の発現割合が本剤接種群（1.1%）と比較して同時接種群及びコミナティ単独群（13.0%及び8.6%）

¹⁹⁾ 71 歳男性。慢性閉塞性肺疾患、慢性肺性心、不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、肥満、高血圧症、一過性脳虚血発作、心房細動、過凝固障害、両側足浮腫、うっ血性心不全の既往歴。SIIV と本剤を同時接種。治験薬接種 40 日後に呼吸困難と気分が悪くなり、4 日後に受診し、急性低酸素性呼吸不全、急性慢性収縮期心不全、急速な心室反応を伴う心房細動で入院。左下肢に静脈うっ滞性潰瘍の指摘。入院中に、高ナトリウム血症、貧血、血小板減少症と診断され、入院 10 日後に心原性ショックを発症、翌日に急性腎不全を発症。入院 16 日後、急性慢性収縮期心臓により死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²⁰⁾ 61 歳男性。糖尿病、高血圧症、高脂血症、心房細動、変形性関節症、椎間板変性、筋けいれん、胃食道逆流症、浮腫、前立腺肥大症、睡眠時無呼吸症候群の既往歴。SIIV と本剤を同時接種。治験薬接種 95 日後に COVID-19 による肺炎のため入院し、15 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²¹⁾ 71 歳男性。高脂血症、高血圧症、2 型糖尿病、前立腺肥大症過形成、勃起不全、糖尿病性神経障害、肥満、鉄欠乏症、結腸ポリープ結腸手術の既往歴。SIIV と本剤を個別接種。本剤接種 125 日後に、入院し、ステージ 4 の大腸癌と診断。診断 12 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²²⁾ 71 歳女性。高血圧、脂質異常症、胃食道逆流症、全身性不安障害、大うつ病性障害、不眠症の既往歴。SIIV と本剤を個別接種。膵炎のため入院し、本剤接種 113 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²³⁾ 71 歳男性。不眠症、2 型糖尿病、糖尿病性神経障害、高コレステロール血症、高血圧、脚の血管痛、前立腺肥大症の既往歴。SIIV と本剤を個別接種。本剤接種 28 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²⁴⁾ 令和 3 年 2 月 8 日付け、コミナティ筋注 特例承認に係る報告書を参照

で高かったものの、いずれの全身反応もほとんどが軽度又は中等度であった。治験薬接種 1 カ月後までの有害事象の発現割合は、いずれの群でも同程度であった。

死亡は、同時接種群で 1 例（十二指腸穿孔²⁵⁾）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 32 治験薬接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応の発現割合（海外第Ⅲ相試験（1026 試験）、安全性解析対象集団）

	同時接種群（185 例）		本剤単独接種群（186 例）		コミナティ単独接種群（185 例）	
	本剤	コミナティ	生理食塩水	本剤	生理食塩水	コミナティ
局所反応	73.5 (136)	73.5 (136)	9.7 (18)	61.8 (115)	18.4 (34)	68.1 (126)
全身反応	34.6 (64)		15.1 (28)		28.6 (53)	

発現割合%（発現例数）

以上の臨床試験の結果に加え、上記の 2 試験には、喫煙や加齢等の日本人集団に多く認められる重大な罹患リスクを有する被験者が含まれていることや、高齢者に肺炎球菌ワクチンや SARS-CoV-2 mRNA ワクチンを接種したときの免疫応答は、通常、若年者の免疫応答よりも弱いこと等を踏まえ、高齢者及びハイリスク者において本剤と SIIV 又は SARS-CoV-2 mRNA 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 SIIV 又は SARS-CoV-2 mRNA ワクチンを同時接種した際に、本剤及び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、死亡が認められたものの本剤との因果関係は否定されており、安全性についても特段の懸念は認められていないことを確認した。また、本剤と SIIV 又は SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの同時接種が可能とする申請者の説明を了承した。

7.R.5 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ている。

本剤の接種対象として追加される高齢者及びハイリスク者について、臨床試験成績等に基づく安全性評価から（7.R.2 項参照）、本申請にあたり、本剤の安全性検討事項として新たに設定する事項はないと考える。また、臨床試験において、65 歳以上又はハイリスク者を含む 60～64 歳それぞれについて、本剤群に認められた有害事象は、対照群において本剤と共通する有効成分を含む PCV13 の接種後に認められた有害事象と同様であり、本剤に特有又は重大な安全性の懸念は認められていない。

本剤の安全性検討事項として、既に医薬品リスク管理計画に設定している「ショック、アナフィラキシー」、「痙攣（熱性痙攣を含む）」及び「血小板減少性紫斑病」については、海外第Ⅱ相試験（1002 試験）の本剤/saline 群において治験薬との関連なしと判断された痙攣 1 例（0.5%）以外に、本申請に際して実施した臨床試験において発現は認められておらず、いずれの事象も発現頻度が極めて低く、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等により情報収集することは困難である。加えて、使用実態下における本剤の接種対象は、背景因子を有する多様な集団となることが想定されるものの、基礎疾患を有する者を一定数含めて評価した本剤の臨床試験成績、海外における本剤の製造販売後の情報（7.R.2 項参照）及び PCV13 の国内外の広範な情報から、本剤の安全性について製造販売後に明らかにすべき事項は現時点ではないと考えている。したがって、通常の医薬品安全性監視活動として、国内外の副反応症例情

²⁵⁾ 71 歳男性。本剤及びコミナティ接種 8 日前に生検により前立腺癌が判明（組入れ時まで報告なし）。治験薬接種 49 日後に、前立腺切除術を受け、翌日退院。退院 4 日後、腹痛、腹部膨満及び吐き気のため緊急治療室に搬送され、十二指腸穿孔と診断。ドレーン留置のため、バンコマイシンとピペラシリン・タゾバクタムの静脈内投与が開始され、重篤な状態で集中治療室に移送。翌日、状態が悪化し、片方のドレーンを調整する必要があったため、再び手術を受け、さらに十二指腸穿孔の部位が特定され、修復。治験薬接種 71 日後に低血圧を発症。十二指腸穿孔による複数の合併症で、治験薬接種 76 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

報、研究報告等により被接種者を限定しない広範囲な情報を積極的に収集し、引き続き製造販売後の安全性監視を行うこととする。

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と考えるが、今後、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、新たな安全性検討事項の検討が必要となった場合には、製造販売後調査等の実施の可否を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における本剤の安全性プロファイルは PCV13 と類似しており、認められた有害事象の重症度や重篤性を踏まえても、現時点で本剤特有又は重大な安全性の懸念は認められていない (7.R.2 項参照)。また、本剤の安全性検討事項として設定されたリスクについては、いずれも高齢者及びハイリスク者における発現頻度が低いことが想定されること、基礎疾患を有する者も含めた評価が一定程度実施されていることを踏まえると、使用実態下での発現状況を把握するための製造販売後調査等の実施は現実的ではないとの申請者の説明は理解可能である。本剤は、PCV13 に追加した 7 つの血清型を除き PCV13 と同じ有効成分を含有し、血清型の追加に伴う肺炎球菌ポリサッカライド及び CRM₁₉₇ の量以外に PCV13 との大きな差異はないこと、また、PCV13 は国内外の接種経験から広範な安全性情報が得られており、本剤は PCV13 と同様の安全性プロファイルであることも考慮すると、高齢者又はハイリスク者への本剤の接種において、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、得られた情報に基づき安全性対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を適切に実施することは可能と考える。一方で、本剤の臨床試験で検討されたハイリスク者の年齢層や基礎疾患の合併等の背景因子は限定的であり、本邦において、本剤の接種対象となる全ての者における本剤の安全性については引き続き注視する必要があると考える。したがって、製造販売後に得られた国内外の情報を踏まえ、新たな安全性検討事項の検討が必要となった場合には、速やかに追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を検討することが重要と考える。なお、追加の医薬品安全性監視活動の計画立案の際に、適切な医療情報データベースが使用可能である場合は、製造販売後データベース調査の実施可能性も含めて検討する必要がある。

以上の機構の判断については、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 5.3.5.1.1) 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、本品目の高齢者及び肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者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 20 血清型の PnPs を含み、高齢者及び肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者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 6 年 7 月 10 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 6 年 4 月 12 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。

- ・ 本剤の有効性の持続期間や本剤導入後の肺炎球菌による感染症の原因血清型分布の変化について、疫学調査の動向や文献情報等を注視し、得られた知見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 33 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。機構は、本剤の有効性の持続期間や本剤導入後の肺炎球菌による感染症の原因血清型分布の変化について、海外での製造販売後臨床試験に加え、疫学調査や文献情報等から情報収集を行い、得られた知見に関して医療現場に情報提供するよう申請者に求めた。

表 33 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		

本申請において変更なし

表 34 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
・ 特定使用成績調査（小児） ・ 市販直後調査（小児） ・ 市販直後調査（高齢者又はハイリスク者）	・ 市販直後調査による情報提供（小児） ・ 市販直後調査による情報提供（高齢者又はハイリスク者）

下線部：本申請に伴う変更

申請者は以下のように回答した。

65 歳以上の高齢者を対象として、ワクチン血清型に起因する市中肺炎に対する本剤の有効性を確認する海外第IV相試験（B7471015 試験）を実施中であり、また、65 歳以上の高齢者を対象として、ワクチン血清型に起因する IPD に対する本剤の有効性を確認するとともに、18 歳以上の全成人における IPD データを収集し、血清型分布をモニタリングする海外第IV相試験を計画中である。当該試験成績に加えて、疫学調査や文献情報等から得られた知見を踏まえ、本剤の有効性の持続期間や本剤導入後の肺炎球菌による感染症の原因血清型分布の変化について、医療現場に適切に情報提供する。

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 14 年 3 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

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）による感染症の予防

○小児

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

（下線部追加、取消線部削除）

[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 6 歳以上の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

〈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 6 歳未満の者：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：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、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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
B1851172 試験	—	6～64 歳のハイリスク者を対象とした PCV13 の国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.4.11: 試験番号: B1851172 試験)
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus infectious disease, emerged in 2019	新型コロナウイルス感染症
CRM ₁₉₇	Nontoxic variant of diphtheria toxin 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)
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
HAI	Hemagglutination inhibition	血球凝集阻害
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
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化食活性
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: プレバナー13 水性懸濁注)
PCV13/PPSV23 群	—	1 回目に PCV13、2 回目に PPSV23 を接種した群
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: バクニューバンス水性懸濁注シリンジ)
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
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 シリンジ)
PSUR	Periodic safety update reports	安全性定期報告
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SIIV	Seasonal inactivated influenza vaccine	季節性不活化インフルエンザワクチン
SOC	System Organ Class	器官別大分類
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
コミナティ	—	コミナティ筋注

1002 試験	—	60～64歳の成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1.2：試験番号 B7471002試験）
1004 試験	—	65歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.4：試験番号 B7471004試験）
1006 試験	—	65歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.3：試験番号 B7471006試験）
1007 試験	—	18歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.1：試験番号 B7471007試験）
1008 試験	—	18～49歳の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.2：試験番号 B7471008試験）
1009 試験	—	60歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：試験番号 B7471009試験）
1014 試験		生後15カ月以上18歳未満の健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.9：試験番号 B7471014試験）
1016 試験		2～6カ月齢の日本人健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.10：試験番号 B7471016試験）
1026 試験	—	65歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.4.5：試験番号 B7471026試験）
ハイリスク者	—	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
本剤	PCV20	プレベナー20 水性懸濁注
本剤/saline 群	—	1回目に本剤、2回目に生理食塩水を接種した群