目次

表一覧
図一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　薬理学的分類
2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景
2.5.1.2.1　目標適応症
2.5.1.2.2　疾患又は症状
2.5.1.2.3　現行の治療
2.5.1.2.4　疾患予防
2.5.1.3　本剤の開発意義
2.5.1.4　臨床開発計画
2.5.1.4.1　早期臨床開発（第Ⅰ～Ⅱ相）
2.5.1.4.2　臨床データパッケージ
2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　免疫原性の評価方法
2.5.4.2　被験者集団
2.5.4.3　免疫原性の結果
2.5.4.3.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験
2.5.4.3.2　肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象とした試験
2.5.4.3.3　インフルエンザワクチンを同時接種する試験
2.5.4.3.4　部分集団解析
2.5.4.4　免疫原性の結論
2.5.5　安全性の概括評価
2.5.5.1　安全性評価計画
2.5.5.2　安全性の結果
2.5.5.2.1　全般的な曝露状況
2.5.5.2.2　有害事象
2.5.5.2.3　中止に至った有害事象
2.5.5.2.4　体温
2.5.5.2.5　特別な集団における安全性（内因性要因及び外因性要因）
2.5.5.3　その他の安全性

2.5.5.4　市販後の安全性
2.5.5.5　安全性の結論
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1　治療の背景
2.5.6.1.1　疾患又は症状
2.5.6.1.2　現行の治療及び疾患予防
2.5.6.2　ベネフィット
2.5.6.3　リスク
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価
2.5.7　参考文献

表一覧

表 2.5.1-1　V116臨床開発プログラムの概要
表 2.5.1-2　海外規制当局との主な議論の概要
表 2.5.1-3　国内規制当局との主な議論の概要
表 2.5.4-1　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（009試験）
表 2.5.4-2　治験薬接種後30日目の交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C の 血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009試験）
表 2.5.4-3　治験薬接種前から接種後30日目までの8種類†の非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（009試験）
表 2.5.4-4　治験薬接種後30日目の8種類†の非共通血清型及び交差性血清型6C の 血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009試験）
表 2.5.4-5　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（003試験）
表 2.5.4-6　治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（003試験）
表 2.5.4-7　非共通血清型の治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（コホート1）（003試験）

図一覧

図 2.5.1-1　診断時年齢・病型別の人口10万人あたり IPD 報告数
図 2.5.1-2　米国の5歳未満の小児における血清型別 IPD 罹患率
図 2.5.1-3　米国の65歳以上の成人における血清型別 IPD 罹患率
図 2.5.1-4　本邦の5歳未満の小児における IPD 罹患率の推移
図 2.5.1-5　V116及び既承認の肺炎球菌ワクチンの血清型比較
図 2.5.1-6　65歳以上の成人における IPD 推定罹患率（国別及び血清型別）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	—
APaT	All participants as treated/All subjects as treated	—
BLA	Biologics license application	生物学的製剤承認申請書
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
cLDA	constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
CRM_{197}	Cross-reactive material 197	—
deOAc	de-*O*-acetylated	*O*-脱アセチル化
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
gPISP	Genotype penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*	—
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IND	Investigational new drug	治験薬
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
iSAP	Integrated statistical analysis plan	—
JMDC	Japan Medical Data Center	日本医療データセンター
MAA	Marketing authorisation application	販売承認申請
MOPA	Multiplexed opsonophagocytic assay	—
NACI	National Advisory Committee on Immunization	—
NDS	New drug submission	新薬承認申請
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group	—
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
pbp	Penicillin-binding protein	ペニシリン結合タンパク質
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV7	Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン
PCV10	Pneumococcal 10-valent conjugate vaccine	沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン
PCV13	Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Prevnar 13™)	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）
PCV15	Pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (VAXNEUVANCE™)	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）
PCV20	Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine (Prevnar 20™)	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）
PCV21	Pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21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）
PISP	Penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*	ペニシリン低感受性肺炎球菌
Pn ECL	Pneumococcal electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV23/PPV23	Pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent) (PNEUMOVAX™23)	23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	—
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*	ペニシリン耐性肺炎球菌
QIV	Quadrivalent influenza vaccine	4価インフルエンザワクチン
siDMC	standing internal data monitoring committee	データモニタリング委員会
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	—

V116	Pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21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）
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5　臨床に関する概括評価

本2.5項では、21価肺炎球菌結合型ワクチン（V116）の申請効能・効果の根拠となる免疫原性及び安全性のデータを示す。本申請での臨床データパッケージを[表 2.5.1-1]に示す。

PCV は元来、主に小児の肺炎球菌感染症予防を目的として開発され、小児における肺炎球菌感染症のカバー率を拡大すべく血清型が追加されてきた。一方で小児 PCV 接種の間接効果により成人の肺炎球菌感染症の疫学も大きく変化した。V116は既承認 PCV と異なり、小児 PCV 導入下での成人の疫学に基づき現存する主要な肺炎球菌感染症の原因血清型に対処するよう、成人に特化して設計された PCV であり、一部残存する既承認の肺炎球菌ワクチン含有血清型と共に新たに8種類の固有血清型を含有する[2.5.1.3 項]。

このように、本剤の開発背景は既承認 PCV と異なるため、本2.5項では21価肺炎球菌結合型ワクチンを PCV21と表記せず V116と表記することとした。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

V116は、抗原として21種類（既承認のいずれの肺炎球菌ワクチンにも含まれない8種類の非共通血清型を含む）の血清型に対応する肺炎球菌莢膜ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素であるキャリアタンパク質（CRM_{197}）に結合させたアジュバント無添加 PCV である。

2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.2.1　目標適応症

50歳以上の成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防

2.5.1.2.2　疾患又は症状

肺炎球菌は世界中で小児及び成人における多くの疾患や死亡に関連しており、肺炎球菌感染症の罹患率は年齢、地域によって異なる[5.4: 03QZM3] [5.4: 05725M] [5.4: 05725N]。肺炎球菌感染症は、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）又は非侵襲性肺炎球菌感染症（非 IPD）に分類される。IPD は、本来無菌環境である体液中から肺炎球菌が分離される感染症と定義され、菌血症性肺炎（80%～90%）、感染巣のない菌血症及び髄膜炎（5%～10%）、並びに胸膜炎及び関節炎（5%未満）が含まれる。非 IPD には、主に菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎及び急性中耳炎が含まれる。

IPD

2019年の米国において、IPD 罹患率は65歳以上の成人で23.6例／10万人、50歳以上の成人で19.2例／10万人であり、全年齢層の IPD 死亡率は約11%であった[5.4: 07YD35]。米国の各年齢層別の

IPD 死亡率は、18～49歳の若年者［18～34歳：約2.6%、35～49歳：約7.8%］と比較して、50歳以上の成人［50～64歳：約10.7%、65～74歳：約13.0%、75～84歳：約11.4%、85歳以上：約19.9%］で高くなり、85歳以上の高齢者で最も高い死亡率が観察された[5.4: 07YD35]。また、その他の海外の国では、2018年の EU で65歳以上の成人における IPD 罹患率が18.7例／10万人であり、IPD 死亡率は15～44歳で6%、45～64歳で11%、65歳以上で21%であった[5.4: 05M4CV]。2015～2019年のカナダにおける成人の IPD 罹患率（年平均）は25～29歳で約3例／10万人、30～39歳で約5例／10万人、40～59歳で約10例／10万人、60歳以上で約21例／10万人であった[5.4: 08CNXX]。

本邦の感染症法に基づく感染症発生動向調査によれば、IPD 報告数は IPD が5類全数把握疾患に追加された2013～2019年にかけて増加しており[5.4: 501] [5.4: 502]、2019年では全年齢層で2.65例／10万人、5歳未満で11.07例／10万人、65歳以上で5.57例／10万人であった。患者属性としては小児及び高齢者が多く、65歳以上の届出数の割合は59.7%を占めていた。65歳以上の IPD の内訳は、菌血症性肺炎が51%、感染巣のない菌血症が38%、髄膜炎が8%であった[5.4: 502]。2019年における死亡率は5歳未満では0.6%であるのに対し65歳以上では8.1%であった[5.4: 502]。また、成人では50歳以降で徐々に IPD に罹患するリスクが上昇する[図 2.5.1-1]。

本邦で2010～2017年にかけて収集した IPD 症例2,856例では、18歳以上の成人が1,850例（64.8%）（うち、18～49歳：10.9%、50～64歳：20.9%、65～74歳：28.6%、75歳以上：39.6%）を占めた。年齢の中央値は71歳であり、菌血症性肺炎が41.9%と最も多かった。また、2,856例のうち、予後が判明した2,307例における死亡率は2歳以下の乳幼児（4.7%）と比較して成人（20.2%）で高く（18～49歳：13.4%、50～64歳：25.3%、65～74歳：24.0%、75～84歳：30.0%、85歳以上：40.0%）、特に50歳以降で急速に予後不良例が多くなる傾向にあった[5.4: 05JDDG][1]。さらに、IPD の中でも特に重篤な髄膜炎を対象とした2006～2016年の調査では、成人268例で重篤な予後不良例が多かった（死亡例：15.3%、重篤な後遺症：26.1%）。また、発症の年齢の中央値は64歳（患者の約半数は65歳未満）であったが、成人の中でも、特に55歳以降では死亡及び後遺症が増加する傾向にあった[5.4: 503][1]。

IPD のリスク因子

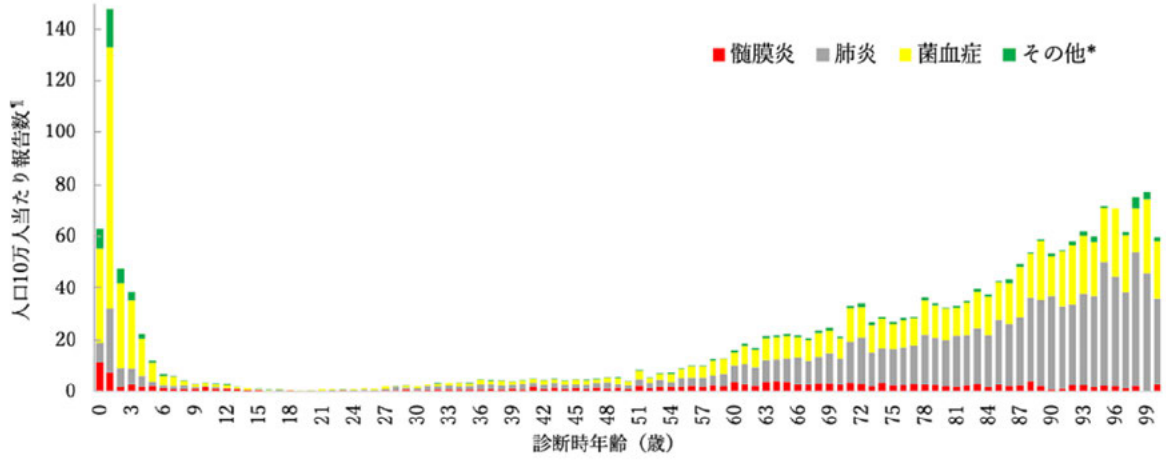
2013～2015年の米国において、50～64歳の成人では、IPD 症例の67%が基礎疾患を有していた[5.4: 06CQT7]。慢性疾患（アルコール症、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、悪性腫瘍及び HIV 感染等）を有する成人では、健康成人と比較して IPD 死亡率が2～8倍高く、合併する疾患数が多いほど IPD 罹患率が高くなることが知られている[5.4: 03QTFW]。また、免疫不全患者等の高リスク者では IPD 罹患率がさらに上昇する[5.4: 03RMXB]。

本邦の健康保険組合の診療報酬明細書からなる日本医療データセンター（JMDC）データベース（2006～2014年）を用いた研究における国内の IPD 罹患率は年齢に伴い上昇し、基礎疾患のない19～49歳で0.3例／10万人年であるのに対して、50～64歳で1.6例／10万人年、65～74歳で1.2例／10万人年と高くなる。また、慢性心疾患を有する19～49歳では10.8例／10万人年であるのに対して、

[1] 文献の改変情報は https://vimeo.com/855273310/eec893262b を参考にした。

50～64歳では20.0例／10万人年、65～74歳では14.4例／10万人年とより高くなる。さらに、基礎疾患を2つ以上有する場合の IPD 罹患率は、19～49歳で14.1例／10万人年、50～64歳で19.8例／10万人年、65～74歳で22.7例／10万人年であり、いずれの年齢層でも IPD 罹患率はさらに高まる[5.4:0840DQ]。

図 2.5.1-1　診断時年齢・病型別の人口10万人あたり IPD 報告数



*中耳炎、副鼻腔炎、関節炎、脊椎炎、感染性心内膜炎、感染性大動脈瘤、胸膜炎、腹膜炎、縦隔炎、骨髄炎、蜂窩織炎、胆管炎、胆嚢炎等
¶2017 年人口推計値を使用

図2. 診断時年齢・病型別の人口10万人当たり IPD 報告数、2014年第1週～2021年第35週（2021年10月20日時点）

肺炎球菌性肺炎

肺炎球菌性肺炎は、菌血症性肺炎球菌性肺炎と非菌血症性肺炎球菌性肺炎に分類され、現在も多くの地域で感染症による最も重大な死因の1つとなっている。非菌血症性肺炎球菌性肺炎は、通常の診療で使用可能な診断検査法がなく、罹患率を推定することが困難であることから、代替として臨床的に定義された肺炎、胸部 X 線検査で確定診断された肺炎及び肺炎による入院が罹患率の推定に利用されている。

市中肺炎は一般集団における罹患率が高く、入院による負担も大きい[5.4: 05GPX5]。2016年の米国では490万人が肺炎（原因を問わず）に罹患したと推定され、2008～2014年の肺炎（原因を問わず）の平均罹患率は、50～64歳で13.9/1,000人年、65～74歳で28.2/1,000人年、75～84歳で53.4/1,000人年であった[5.4: 07ZG8B]。

2013～2015年の米国の健康成人における肺炎（原因を問わず）の罹患率は18～49歳の若年者（35例／10万人年）と比較して50歳以上の成人（50~64歳：88例／10万人年、65~74歳：191例／10万人年、75歳以上：957例／10万人年）で高かった[5.4: 06CQT7]。また、肺炎（原因を問わず）症例のうち、50～64歳の成人では76%が、65～74歳の成人では88%が、75歳以上の成人では86%がそれぞれ基礎疾患を有していた[5.4: 06CQT7]。

市中肺炎の全症例のうち、肺炎球菌は12%～34%で特定され[5.4: 08DYPP]、これは主に入院患者のデータを反映している。微生物学的検査結果が入手可能な場合には、肺炎球菌は最も頻繁に特定される起炎菌の1つであり、WHO は米国における市中肺炎の約11%が肺炎球菌によるものであると推定している[5.4: 07ZG8H]。また、最近の研究では、EU 及び米国で入院を必要とした市中肺

炎の成人患者のうち、10%～37%が肺炎球菌を原因としていたことが示された[5.4: 05GLGB] [5.4: 05GLGV] [5.4: 05GLG8]。なお、2017年の米国における肺炎球菌性肺炎による成人の入院件数は約103,000件と推定されている[5.4: 07XY2V]。

2013～2016年に米国で実施されたコホート研究では、放射線学的に確認された市中肺炎による入院患者の12.3%で肺炎球菌が同定された。肺炎球菌が認められた症例の約半数は18～64歳の成人、もう半数は65歳以上の成人であり、血清型特異的尿中抗原検出法を含む尿中抗原検査で肺炎球菌を同定された患者が含まれた[5.4: 07ZG86]。市中肺炎による入院のうち肺炎球菌を原因とする割合に関しては、同様のデータがカナダでも報告されており、放射線学的に確認された市中肺炎において、50歳以上の成人では入院9,706件の約10.6%で、65歳以上の成人では入院7,330件の約8.6%で肺炎球菌が同定された[5.4: 0800ZR]。

また、EU でも肺炎球菌性肺炎の罹患率に関して同様のデータが示されている。1990～2011年を調査期間とした計24,410例の市中肺炎患者を対象とした77研究のメタアナリシスでは、南欧における市中肺炎の6.5%が肺炎球菌を原因としていたことが推定された[5.4: 04T4G5]。また、2012～2017年にかけてドイツで実施された研究では、18歳以上の成人の市中肺炎患者（原因を問わず）の4.8%及び起炎菌が同定できた市中肺炎患者の44.2%で肺炎球菌が認められた[5.4: 05GPX4]。

2022年の本邦の人口動態統計では、肺炎は本邦の死因の第4位（老衰を除く）となっており[5.4: 505]、特に高齢者では肺炎による死亡率が急速に上昇する[5.4: 506]。本邦においても、肺炎球菌は成人市中肺炎の起炎菌として一般的であり、2012～2014年にかけて成人市中肺炎の起炎菌を PCR 法及び培養法により特定した研究では、肺炎球菌が最も多く38%を占めていた[5.4: 515]。また、2010～2012年に国内で実施された成人市中肺炎と医療ケア関連肺炎の調査では、肺炎球菌性肺炎の割合は市中肺炎で17.1%～23.2%、医療ケア関連肺炎で12.7%～18.4%であった[5.4: 507] [5.4: 508]。

国内 JMDC データベース（2006～2014年）を用いた研究における肺炎球菌性肺炎の罹患率は、基礎疾患のない19～49歳で6.3例／10万人年であるのに対して、50～64歳で11.5例／10万人年、65～74歳で13.2例／10万人年と高くなる。慢性心疾患を有する19～49歳では78.4例／10万人年、50～64歳では68.5例／10万人年、65～74歳では206.8例／10万人年であり、さらに複数の基礎疾患を有すると65歳未満の成人でも肺炎球菌性肺炎の罹患率が高くなることが報告されている[5.4: 0840DQ]。

2.5.1.2.3　現行の治療

肺炎球菌感染症の治療は、臨床像及び抗菌薬感受性データに基づいて決定される。IPD 及び肺炎と一致する臨床症状を示す場合の多くは、細菌培養検査結果が判明する前に経験的治療の開始を必要とし、一般的な初期治療では肺炎球菌だけでなくその他可能性のある起炎菌に対しても有効な広域スペクトラム抗菌薬が投与される[5.4: 05MGY8]。一般的に抗菌薬に対する肺炎球菌の耐性率が増加すると、治療法の決定が困難になり、治療無効及びその後の死亡率や医療費の増大に

つながることがある[5.4: 05MGYD]。2017年の米国の18歳以上の成人における抗菌薬耐性の肺炎球菌のうち、35B（12.4%）、23A（6.9%）及び16F（5.1%）はV116固有の血清型であった（括弧内は肺炎の原因として各血清型が占める割合）[5.4: 05MGYD]。

PCV 導入前は、PCV7の血清型が米国の小児における肺炎球菌感染症の原因のかなりの割合及び抗菌薬耐性を示す肺炎球菌による IPD の原因の83%超を占めていたが、2000年の PCV 導入後は、肺炎球菌ワクチン血清型に起因する抗菌薬耐性を示す肺炎球菌による IPD 罹患率は、5歳未満の小児で97%、成人で60%超低下した[5.4: 0850WB]。PCV を接種した乳幼児、未接種の小児及び成人の間では、抗菌薬耐性を示す肺炎球菌感染症が着実かつ大幅に減少している。この理由としては、ワクチンを接種した乳幼児から未接種の小児及び成人への耐性菌の伝播が減少したこと、並びに PCV の使用により IPD 罹患率が低下し、広域スペクトラム抗菌薬の経験的投与が減少したことが考えられる[5.4: 04PPWT] [5.4: 05LT6N]。

本邦でも、2012～2021年までに報告された PRSP 感染症は減少傾向にあり、2012～2013年には年間3,000例を超える報告数であったが、2014～2019年は年間2,000例前後で推移し、2020年以降は年間1,000例を下回った。年齢群別の報告数は、4歳以下では減少が継続していたが2021年は増加し、65歳以上では2020年以降も減少傾向が継続した（2019年：856例、2020年：501例、2021年：403例）[5.4: 502]。また、本邦で2010～2017年に IPD 症例から収集した2,856株でも、PRSP は2010～2016年にかけて小児（54.3%から11.2%）及び成人（32.4%から15.5%）で大きく減少した。ただし、2016年時点において、成人ではセフェム系薬に対する軽度耐性変異を有する肺炎球菌［gPISP（pbp2x）］が小児と比較して多いことが報告されている（成人：45.7%、小児：27.6%）。また、IPD 症例から単離された肺炎球菌の血清型3において、大部分が gPISP（pbp2x）であることには注意が必要である。なお、45～64歳では6～44歳に比べて gPISP（pbp2x）の死亡率が高かった[5.4: 516] [5.4: 05JDDG][2]。

2.5.1.2.4　疾患予防

ワクチンは、肺炎球菌感染症を予防する上で主要かつ最も費用対効果に優れた医学的介入である。既承認の肺炎球菌ワクチンは、いずれも莢膜に対する血清型特異的な防御抗体の誘導によって作用する。肺炎球菌ワクチンは、小児[5.4: 04WSBX]及び成人[5.4: 04NFHD] [5.4: 05LX25] [5.4: 05HVTT]の両方において、ワクチン血清型に起因する IPD の予防に対して有効かつ有用であることが示されている。

PCV7は2000年に米国、2001年に EU で導入され、小児の定期接種として世界各国で広く採用された。その後、2009～2010年にかけて PCV10及び PCV13が承認され、小児の定期接種として PCV7に置き換わった。なお、国内では、2010年11月に PCV7の小児に対する緊急促進基金事業が開始された。PCV7は2013年4月に小児定期接種ワクチンへ導入され、同年11月に PCV7から PCV13に切

[2] 文献の改変情報は https://vimeo.com/855273310/eec893262b を参考にした。

り替えられた[5.4: 501]。

小児において PCV7、PCV10（ただし、日本及び米国を除く）及び PCV13の定期接種が導入されたことで、ワクチン血清型に起因する IPD 罹患率は大幅に低下し、その間接効果により成人における肺炎球菌感染症の罹患率も低下した。

PCV7導入前の1998～1999年における米国の IPD の年間粗罹患率は、5歳未満の小児（98.7例／10万人）及び65歳以上の成人（60.1例／10万人）で最も高かった[5.4: 03R5S4]が、2000年の PCV7及び2010年の PCV13導入後の米国における IPD 罹患率は、5歳未満の小児で大幅に低下した（2000年：70例／10万人、2019年：7例／10万人）[図 2.5.1-2]。また、成人においても IPD 罹患率の緩やかな低下が認められ、50～64歳の成人では2010年の18.8例／10万人から、2019年には15.6例／10万人に、65歳以上の成人では2010年の36例／10万人から、2019年には24例／10万人となった[5.4: 05K9XY] [5.4: 07YD35] [図 2.5.1-3]。さらに米国では、PCV13導入から2年後の IPD 及び非 IPD による入院が、2歳未満の小児（IPD：64%減少、非 IPD：40%減少、以下同順）及び65歳以上の成人（29%減少、34%減少）で顕著に減少した[5.4: 04KVRV]。

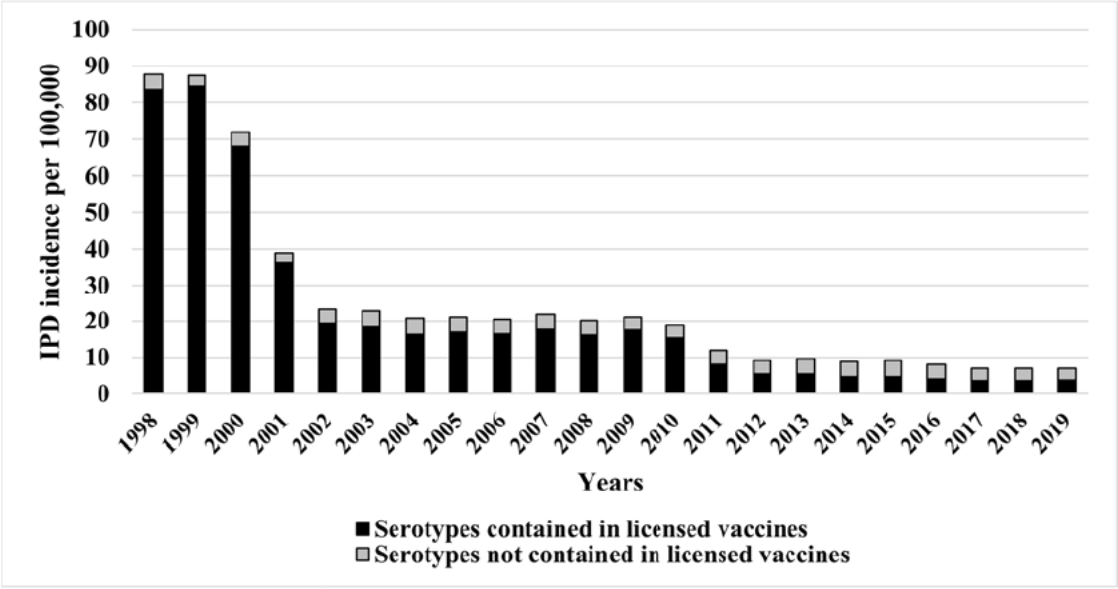
本邦でも、PCV 導入後の小児 IPD 罹患率は減少した。5歳未満の IPD 罹患率は、PCV7公費助成前では25.0例／10万人であったが、その後減少傾向となり、PCV13へ切り替え後の2014～2019年にかけては罹患率が10.7例／10万人へ57%減少した[図 2.5.1-4]。

2021年までは成人に対する唯一の PCV が PCV13であったが、2021～2024年にかけて米国、EU及び日本で小児及び成人に対する PCV15及び PCV20が承認され（2024年6月現在、本邦において PCV20の成人に対する適応は未承認）、今後も様々な国又は地域での承認が期待されている[5.4: 08B8RL] [5.4: 08B8SB] [5.4: 08B8Q4]。

また、V116は2024年6月17日に米国において以下の適応で承認された。

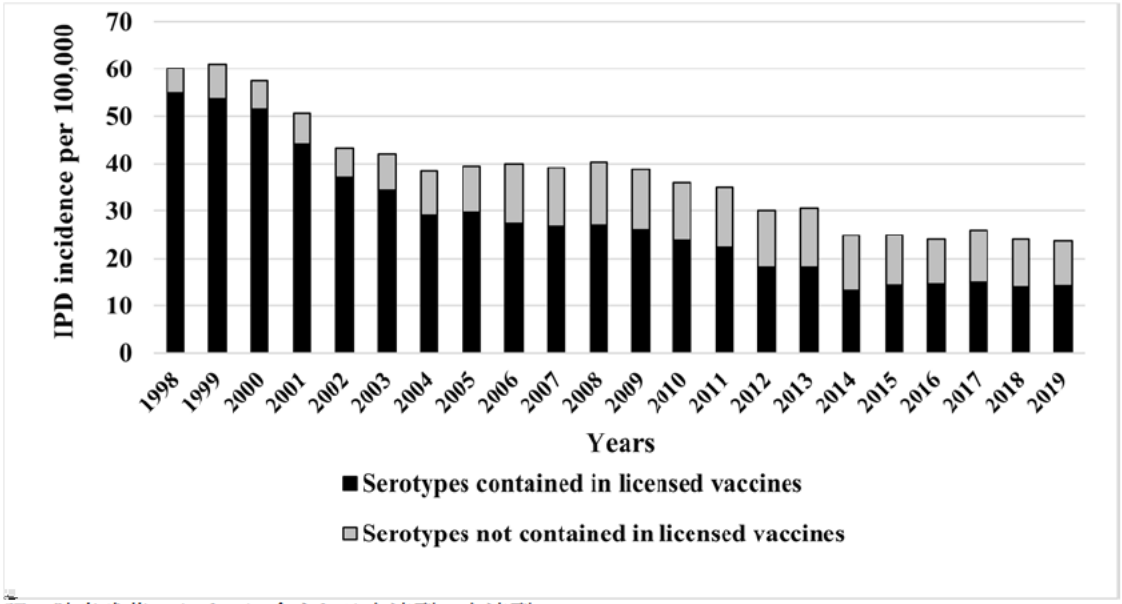
- 18歳以上の成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による侵襲性疾患予防に対する能動免疫
- 18歳以上の成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による肺炎予防に対する能動免疫

図 2.5.1-2　　米国の 5 歳未満の小児における血清型別 IPD 罹患率



既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型：血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F

図 2.5.1-3　　米国の 65 歳以上の成人における血清型別 IPD 罹患率



既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型：血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F

図 2.5.1-4　本邦の 5 歳未満の小児における IPD 罹患率の推移

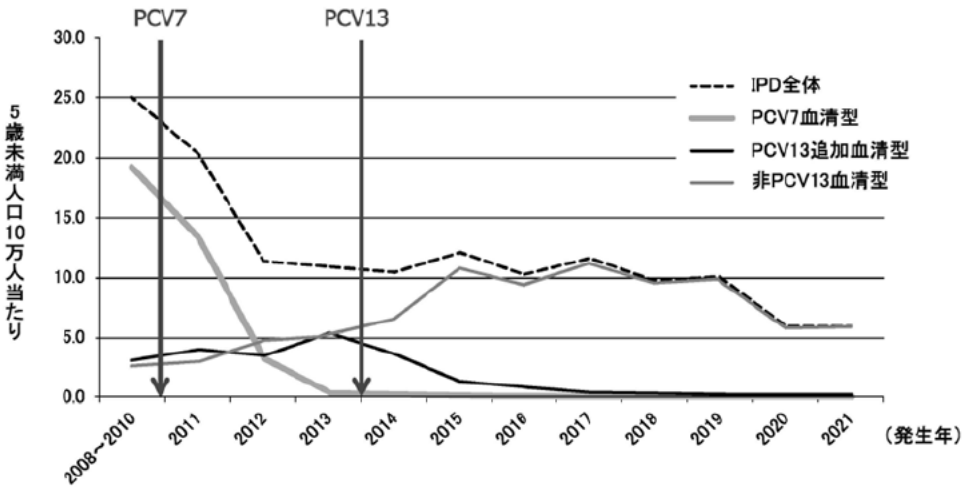


図3. PCV7およびPCV13導入前後における血清型別5歳未満侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）罹患率の推移

多くの国が、成人に対して年齢又はリスクに基づく肺炎球菌ワクチン接種を推奨している。肺炎球菌感染症のリスクは加齢に伴い増加することから、年齢に基づく推奨は通常、65歳から開始される。

米国の ACIP のワクチン接種ガイドライン（2021年10月時点）では、65歳以上の成人に対してPCV15-PPSV23の連続接種又は PCV20の単回接種のいずれかが推奨されている[5.4: 07YPRJ]。また、2024年6月に V116が米国で承認されたことに伴い[2.5.1.2.4 項]、同月に開催された ACIP において、V116は65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンの選択肢の1つとして推奨される方向が合意され[5.4: 517]、世界的にもこれら新規 PCV（PCV15、PCV20及び V116）を反映したワクチン接種ガイドラインの更新が期待される。しかし、既存の PCV13及び PPSV23が現在欧州の大半の国及び米国以外の国で最も広く利用されている2種類のワクチンであり、ワクチン接種ガイドラインは各国でばらつきがあるものの、成人の年齢に基づくガイドラインを有する欧州諸国で推奨される最も一般的なレジメンは、PPSV23単回接種及び PCV13-PPSV23の連続接種である[5.4: 518][5.4: 05CZ9M]。また、各国の予防接種ガイドラインや、European Council 及び World Coalition on Adult Vaccination といった機関からの勧告があるにもかかわらず、調査によれば欧州で現在肺炎球菌ワクチン接種を受けている65歳以上の成人は、全体の20%～30%にとどまっている[5.4: 08306F]。

本邦では、2014年10月より成人を対象とした PPSV23の定期接種が開始され、65歳の高齢者並びに、60～64歳で自己の身辺の日常生活活動が極度に制限される程度に心臓、腎臓又は呼吸器の機能障害を有する者及び HIV 感染により日常生活がほとんど不可能な程度の免疫不全を有する者を対象に、PPSV23を1回接種することとなった[5.4: 510]。さらに、2014年6月及び2020年5月に PCV13が、2022年9月に PCV15が、それぞれ65歳以上の成人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する適応を取得したことで、成人に対する PCV13又は PCV15の任意接種が可能となった。なお、本邦の政府統計ポータルサイト e-Stat で公開されているデータを用いた2019～2021年度の高齢者肺炎球菌ワクチン接種対象者あたりの接種率は19.8%～21.7%にとどまっ

ている[5.4: 509]。

年齢に基づく推奨に加えて、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者に対するワクチン接種ガイドラインでは、リスクレベルは基礎疾患に基づき分類されている。リスクと考えられる疾患／状態としては、糖尿病、慢性心疾患、慢性肝疾患（肝硬変を含む）、慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患及び喘息を含む）、慢性腎臓病（腎不全を伴わない）、アルコール症及び喫煙などがある。また、高リスクと考えられる疾患／状態としては、先天性又は後天性無脾症、鎌状赤血球疾患／その他の異常ヘモグロビン症、慢性腎不全、先天性又は後天性免疫不全、全身性悪性腫瘍、血液悪性腫瘍、HIV 感染、ネフローゼ症候群、実質臓器移植及び造血幹細胞移植などが知られているが[5.4: 07YPRJ]、これらのリスクレベルに対するワクチン接種の推奨は国によって異なる。

ワクチン接種の推奨には、肺炎球菌ワクチンの接種間隔（最も一般的には、PCV と PPSV23の連続接種）に関するガイダンスも含まれている。推奨内容は国又は地域によって異なるが、一般的に、接種間隔が短ければ反応原性が増加し、接種間隔が長ければ（6ヵ月超～1年）免疫応答が向上する可能性があることから、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者に対しては、より短い接種間隔（8週間以上）で接種することにより、早期に予防効果が得られると考えられる[5.4: 07YPRJ]。

2.5.1.3　本剤の開発意義

現在、140を超える国又は地域が小児に対する肺炎球菌ワクチン定期接種プログラムを導入しており、また、幅広い年齢の成人を対象とした肺炎球菌ワクチン接種も、高所得国を中心に約50の国又は地域で実施されている。しかし、既承認の肺炎球菌ワクチンによる疾病カバー率には限界があり（[図 2.5.1-2]～[図 2.5.1-5]）、既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型に起因する肺炎球菌感染症の出現が懸念される。IPD 罹患率は、5歳未満の小児で大幅に減少し、65歳以上の成人では緩やかに減少したが、いずれの年齢層においても特定の血清型（PCV7導入後：血清型3、7F 及び19A、PCV13普及後：血清型22F 及び33F）に起因する IPD 症例が世界各国で増加した[5.4: 03QT0G] [5.4: 03R5S4] [5.4: 04ZPSM] [5.4: 04KTF2] [5.4: 04YL0Y]。

本邦でも、PCV7及び PCV13導入により、成人 IPD におけるこれら PCV に含まれる血清型の分離頻度は減少傾向にある。2014年及び2022年における成人 IPD における原因血清型の割合は、それぞれ PCV7血清型で13%及び7%、PCV13血清型で45%及び27%、PPSV23血清型で67%及び47%であり、小児定期接種ワクチンである PCV13血清型による IPD の割合は成人全体で低下傾向にある[5.4: 512]。しかし、本邦成人 IPD における肺炎球菌血清型分布によれば依然として既承認 PCV に含まれる特定の血清型に起因する IPD は残存しており[5.4: 512] [5.4: 513]、V116固有の血清型（血清型15A、23A、35B）も多く分離されている[5.4: 512]。このことから、残存する肺炎球菌感染症及びワクチンに含有されない血清型に起因し、高度な侵襲性及び抗菌薬耐性を示す肺炎球菌感染症が主要な問題となっている成人では、依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。

既承認の PCV では、小児における肺炎球菌感染症のカバー率拡大を目的として、先行する PCV

に対して新たな血清型が追加されてきた。一方、V116は、小児 PCV 導入下での成人の疫学に基づき現存する主要な肺炎球菌感染症の原因血清型に対処するよう、成人に特化して設計された PCV である。V116は、一部残存する既承認の肺炎球菌ワクチン含有血清型と共に新たに8種類の固有血清型を含有する[図 2.5.1-5]。このように、V116の開発背景は既承認の PCV とは異なっており、特に成人に対する肺炎球菌感染症の予防に貢献できると考える。

2019年の米国において、V116に含まれる血清型は18～64歳の成人における IPD の約82%、65歳以上の成人における IPD の約85%の原因となっており、V116固有の血清型が IPD の原因の約30%を占めていた[図 2.5.1-6]。また、65歳以上の成人の IPD 起炎菌において、V116に含まれる血清型は PCV20と比較して約30%多かった。なお、米国における肺炎球菌性肺炎の血清型分布は一般的に IPD の血清型分布と同様である[5.4: 05QSHD]。

2023年の本邦において、成人 IPD の肺炎球菌血清型分布は、PCV13含有血清型で26%、PCV15で30%、PCV20で45%、PPSV23で45%であるが、V116は成人 IPD の約80%に対応している。前述したように小児 PCV 接種の間接効果により、小児 PCV 血清型による成人 IPD の割合は低下傾向にある一方、V116では2014年から一貫して80%前後を維持している[5.4: 512]。このように、これまでの既承認 PCV の小児定期接種導入後における成人 IPD の疫学変化を踏まえると、小児定期接種と同じ PCV を成人に使用する臨床的有用性は限定的であることが推察され、成人に特化した PCV である V116は肺炎球菌感染症に対して既承認の肺炎球菌ワクチンよりも有意かつ意味のある改善を示すと考えられる。

図 2.5.1-5　V116 及び既承認の肺炎球菌ワクチンの血清型比較

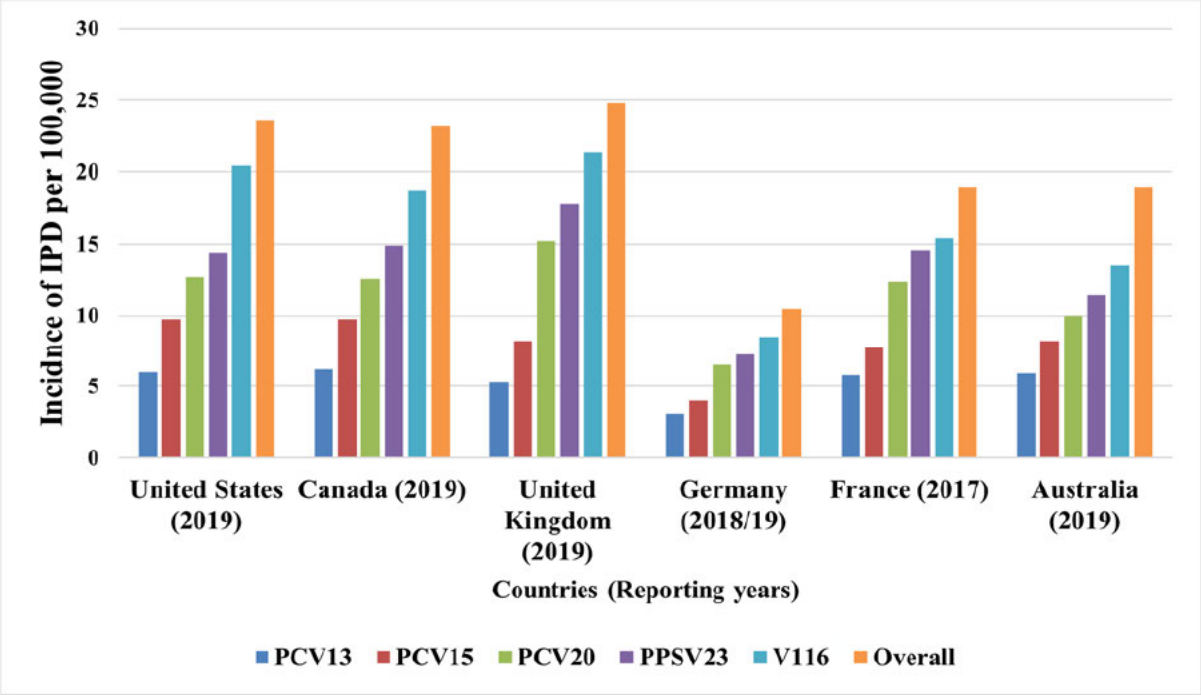
PCV13	3	6A	7F	19A																
PCV15	3	6A	7F	19A	22F	33F														
PCV20	3	6A	7F	19A	22F	33F	8		10A	11A	12F									
PPSV23	3		7F	19A	22F	33F	8	9N	10A	11A	12F	17F	20							
V116	3	6A	7F	19A	22F	33F	8	9N	10A	11A	12F	17F	20A	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B

PCV13=pneumococcal 13-valent conjugate vaccine; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Note: Advances in serotyping methods have led to further characterization of the serotype 20 included in PPSV23 as 20A {08B5C0}. The composition for V116 specifies serotype 20A.

Note: Serotype 15C represents the immune response to the deOAc15B polysaccharide as the molecular structure for deOAc15B and 15C are similar.

図 2.5.1-6　65 歳以上の成人における IPD 推定罹患率（国別及び血清型別）



2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　早期臨床開発（第Ⅰ～Ⅱ相）

成人を対象とした V116の第Ⅲ相試験は、非臨床試験及び早期臨床試験（第Ⅰ相／第Ⅱ相001試験、第Ⅰ相国内002試験）に基づき実施した。

001試験及び002試験は、V116の安全性、忍容性及び免疫原性を PPSV23と比較した無作為化、二重盲検、実薬対照試験であった。

<u>001試験（第Ⅰ相パート）</u>

001試験の第Ⅰ相パートでは、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の非日本人健康成人90例を V116-1（各血清型の PnPs 2 µg を含む0.5 mL）群、V116-2（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 mL）群又は PPSV23群のいずれかに1：1：1の比で無作為に割り付け、それぞれ単回接種した。siDMCは、盲検下で治験薬接種を受けた90例全例について、非盲検下での安全性及び免疫原性データをレビューし、第Ⅱ相パートへの試験継続を勧告した。さらに、申請者は非盲検の集計データを評価し、siDMC の勧告と併せて、本試験の第Ⅱ相パートでの用量として V116-2（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 mL）を選択した[5.4: 05P5ZN]。

<u>001試験（第Ⅱ相パート）</u>

001試験の第Ⅱ相パートでは、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の非日本人健康成人510例を V116（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 mL）群又は PPSV23群のいずれかに1：1の比で無作為

に割り付け、それぞれ単回接種した。無作為化され、治験薬接種を受けた508例のうち、320例（約63%）が少なくとも1件の有害事象を発現し［V116群：169例（66.5%）、PPSV23群：151例（59.4%）］、その大半は事前に規定した注射部位又は全身性の有害事象であった。重篤な有害事象は7例（約1.4%）（V116群：4例、PPSV23群：3例）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。本試験では V116群の1例で治験薬接種後25日目の COVID-19による死亡が認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

また、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116は共通血清型では PPSV23に対する非劣性を、非共通血清型では PPSV23に対する優越性を示した。

本試験（第Ⅰ相／第Ⅱ相パート）の結果から、V116の用量（各血清型の PnPs 4 µg）が決定され、その後の第Ⅲ相臨床開発が支持された[5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001]。

002試験（第Ⅰ相）

002試験では、肺炎球菌ワクチン接種歴がない20歳以上の日本人健康成人102例を V116（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 mL）群又は PPSV23群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付け、それぞれ単回接種した。全例が治験薬接種を受け、69例（約68%）が少なくとも1件の有害事象を発現し［V116群：34例（66.7%）、PPSV23群：35例（68.6%）］、その大半は事前に規定した注射部位又は全身性の有害事象であった。いずれの被験者においても重篤な有害事象は認められなかった。

また、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116は共通血清型では PPSV23より概して高く、非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導した。

本試験の結果から、V116の用量（各血清型の PnPs 4 µg）は20歳以上の日本人健康成人においても忍容かつ安全であり、PPSV23と比較して概して高い免疫応答を誘導することを踏まえ、国内外で同じ用量を用いて国内第Ⅲ相009試験を実施、及び国際共同第Ⅲ相006試験に参加することとした。

なお、国内及び海外第Ⅲ相試験用製剤（各血清型の PnPs 4 µg を含む0.5 mL）は、001試験の第Ⅱ相パート及び002試験で投与した製剤（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 mL）と同量の有効成分（総 PnPs：84 µg）を含む。

2.5.1.4.2　臨床データパッケージ

成人を対象とした V116の臨床データパッケージには、7試験［海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）、国内第Ⅰ相試験（002試験）、海外第Ⅲ相試験（003試験）、海外第Ⅲ相試験（004試験）、海外第Ⅲ相試験（005試験）、国際共同第Ⅲ相試験（006試験）、国内第Ⅲ相試験（009試験）］の結果を含み、これらの試験では21ヵ国の280を超える治験実施医療機関で肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない7,774例の成人を組み入れ、無作為に割り付けた。ほとんどの被験者（7,727例）が治験薬

を接種され、そのうち V116を接種された被験者は5,146例であった。V116の第Ⅲ相試験は包括的であり、ワクチン接種による肺炎球菌感染症の予防がベネフィットをもたらすと考えられる多様な人種及び民族を含む18歳以上の成人を組み入れた。被験者全体の約3分の2が50歳以上、約3分の1が65歳以上であり、被験者全体の約3分の1が肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病、アルコール症又は喫煙）を少なくとも1つ有していた[2.7.3.1.1 項]。

本申請で示す免疫原性及び安全性の結果は、V116の申請効能又は効果［50歳以上の成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防］を裏付ける根拠となるものである。

申請効能又は効果に対する主な根拠を以下に示す。

65歳以上の日本人成人において：

- V116は PPSV23と同様の安全性プロファイルを示す。
- 治験薬接種後30日目の共通血清型及び交差反応血清型15B（血清型15C に対する交差、かつ、PPSV23に含まれる）の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して非劣性を示す。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型15C の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して優越性を示す。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は8種類の非共通血清型（OPA GMT で評価した非共通血清型15C を除く）で PPSV23に対して優越性を示す。

50歳以上の成人において：

- V116は PCV20と同様の安全性プロファイルを示す。
- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PCV20に対して非劣性を示す。
- 治験薬接種後30日目の11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PCV20に対して優越性基準を満たす。
- V116は交差反応血清型15B（血清型15C に対する交差）に対して十分な免疫応答を誘導する。

年齢別の部分集団解析において：

- 非日本人成人（50～64歳の成人では65歳以上の成人より高い免疫応答を誘導した）及び日本人成人（20～64歳の成人では65歳以上の成人より高い免疫応答を誘導した）において、

加齢に伴い免疫応答が減少する傾向が認められた。

- 年齢別の部分集団解析において V116の忍容性は良好であり、全集団と同様の安全性プロファイルが認められた。

IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む肺炎球菌感染症は重篤かつ生命を脅かす疾患であり、ワクチンによる予防は意味のあるベネフィットをもたらすと考えられる。

無作為化臨床試験において V116の有効性（肺炎球菌感染症の感染予防効果）を既承認肺炎球菌ワクチンと比較検証することは、成人に対して肺炎球菌ワクチンの定期接種を推奨する地域での必要な症例数が非常に大きくなり実施不可能である。そのため、国内第Ⅲ相009試験及びその他の第Ⅲ相試験では、適切にデザインされた臨床試験で臨床的ベネフィットを予測可能、かつ、有効性の代替指標と考えられている OPA を免疫原性の代替評価項目として設定した。

OPA 応答に基づき規制当局に承認された肺炎球菌ワクチンの前例及び V116に含まれる血清型から、V116は小児 PCV 定期接種導入下で成人の肺炎球菌感染症（IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む）に対するカバー率を向上し、アンメットメディカルニーズ及び公衆衛生の課題に対処することができると考える。

表 2.5.1-1　　V116 臨床開発プログラムの概要

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
001試験、第Ⅰ／Ⅱ相（完了） [5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] 20施設（米国）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	第Ⅰ相パート 無作為化の比 V116-1群：V116-2群：PPSV23群=1：1：1 V116-1群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：29例 V116-2群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：29例 PPSV23群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：30例 第Ⅱ相パート 無作為化の比 V116群：PPSV23群=1：1 V116群 無作為化：254例 治験薬接種：254例 完了：244例 PPSV23群 無作為化：256例 治験薬接種：254例 完了：247例	第Ⅰ相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人 性別：男性31例／女性59例 年齢の中央値：36.0歳 第Ⅱ相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人 性別：男性227例／女性281例 年齢の中央値：61.0歳	第Ⅰ相パート （安全性のみ） ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 第Ⅱ相パート 安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT

Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
002試験、第Ⅰ相（完了） [5.3.5.1.3: P002] 2施設（日本）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	無作為化の比 V116群：PPSV23群=1：1 V116群 無作為化：51例 治験薬接種：51例 完了：51例 PPSV23群 無作為化：51例 治験薬接種：51例 完了：51例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない20歳以上の日本人健康成人 性別：男性50例／女性52例 年齢の中央値：66.0歳	安全性のみ ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応
003試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.4: P003] 112施設（オーストラリア、ベルギー、チリ、ドイツ、ニュージーランド、プエルトリコ、韓国、スウェーデン、台湾、トルコ、米国）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	コホート1 無作為化の比 V116群：PCV20群=1：1 V116群 無作為化：1,181例 治験薬接種：1,179例 完了：1,160例 PCV20群 無作為化：1,181例 治験薬接種：1,177例 完了：1,152例 コホート2 無作為化の比 V116群：PCV20群=2：1 V116群 無作為化：201例 治験薬接種：200例 完了：195例 PCV20群 無作為化：100例	コホート1 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人 性別：男性999例／女性1,357例 年齢の中央値：65.0歳 層別因子 年齢 50～64歳：1,176例 65～74歳：928例 75～84歳：225例 85歳以上：27例 コホート2 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人 性別：男性99例／女性201例 年齢の中央値：35.0歳	安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT（コホート1、コホート2） ・V116の11種類の非共通血清型での治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（コホート1）

C Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
		治験薬接種：100例 完了：96例		
004試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.5: P004] 72施設（オーストリア、カナダ、デンマーク、フィンランド、イスラエル、ポーランド、スペイン、米国）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、ロット間、二重盲検、実薬対照試験	無作為化の比 V116ロット1群：V116ロット2群：V116ロット3群：PPSV23群=1：1：1：1 V116ロット1群 無作為化：541例 治験薬接種：539例 完了：521例 V116ロット2群 無作為化：540例 治験薬接種：538例 完了：520例 V116ロット3群 無作為化：541例 治験薬接種：540例 完了：525例 PPSV23群 無作為化：540例 治験薬接種：540例 完了：526例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人 性別：男性914例／女性1,243例 年齢の中央値：35.0歳	安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT
005試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.6: P005] 56施設（米国）	インフルエンザワクチンと同時に接種されたV116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	無作為化の比 同時接種群：非同時接種群=1：1 同時接種群 無作為化：540例 QIV 接種：536例 V116接種：534例 プラセボ接種：522例 完了：510例 非同時接種群	肺炎球菌ワクチン接種歴がない又は接種歴がある（PCV13及び／又は PPSV23）50歳以上の成人 性別：男性488例／女性584例 年齢の中央値：64.5歳 層別因子 年齢 50～64歳：536例	安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT ・QIV 接種後30日目の株特異的 HAI GMT

C Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
		無作為化：540例 QIV 接種：536例 プラセボ接種：535例 V116接種：518例 完了：507例	65～74歳：416例 75～84歳：107例 85歳以上：13例 肺炎球菌ワクチン接種歴 PCV13及び PPSV23の接種歴なし：757例 PCV13のみの接種歴あり：58例 PPSV23のみの接種歴あり：140例 PCV13及び PPSV23の接種歴あり：117例	
006試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.7: P006] 51施設（カナダ、フランス、イスラエル、イタリア、日本、韓国、スペイン、台湾、米国）	肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象として V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する試験 コホート1（PPSV23の接種歴がある被験者）： 無作為化、二重盲検、実薬対照 コホート2（PCV13の接種歴がある被験者）： 無作為化、二重盲検、実薬対照 コホート3 （PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PCV15、PCV20、PPSV23+PCV13の接種歴がある被験者）：	コホート1 無作為化の比 V116群：PCV15群=2：1 V116群 無作為化：231例（日本人：31例） 治験薬接種：229例（日本人：31例） 完了：229例（日本人：31例） PCV15群 無作為化：119例（日本人：19例） 治験薬接種：119例（日本人：19例） 完了：118例（日本人：19例） コホート2 無作為化の比 V116群：PPSV23群=2：1	肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人 コホート1 性別：男性171例／女性177例 年齢の中央値：69.0歳 層別因子 年齢 50～64歳：73例 65歳以上：275例 肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間 1～4年：162例 5～9年：130例 10年以上：56例 コホート2 性別：男性110例／女性149例 年齢の中央値：66.0歳 層別因子 年齢	安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
	非盲検、単群	V116群 無作為化：176例（日本人：11例） 治験薬接種：174例（日本人：11例） 完了：173例（日本人：11例） PPSV23群 無作為化：85例（日本人：2例） 治験薬接種：85例（日本人：2例） 完了：85例（日本人：2例） コホート3（非盲検） V116群のみ 無作為化：106例 治験薬接種：105例 完了：105例	50～64歳：119例 65歳以上：140例 肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間 1～4年：201例 5～9年：51例 10年以上：7例 コホート3 性別：男性50例／女性55例 年齢の中央値：71.0歳	
009試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.8: P009] 8施設（日本）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	無作為化の比 V116群：PPSV23群=1：1 V116群 無作為化：225例 治験薬接種：225例 完了：225例 PPSV23群 無作為化：225例 治験薬接種：225例 完了：225例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人 性別：男性255例／女性195例 年齢の中央値：70.0歳 層別因子 年齢 65～74歳：337例 75～84歳：104例 85歳以上：9例	安全性 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 免疫原性 ・V116の12種類の共通血清型、交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT ・V116の8種類の非共通血清型（血清型15C を除く）での治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった

C Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	主要評価項目
				被験者の割合

GMT=幾何平均抗体価、HAI=赤血球凝集阻止、OPA=オプソニン化貪食活性、PCV13=13 価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー13®水性懸濁注）、PCV15=15 価肺炎球菌結合型ワクチン（バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ）、PCV20=20 価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー20®水性懸濁注）、PPSV23=23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（ニューモバックス®NP シリンジ）、QIV=4 価インフルエンザワクチン。

† 治験薬接種を受けた被験者数は割り付けられた投与群に基づき算出した。

C Confidential

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

V116の開発中に、海外及び国内の規制当局から助言を得た[表 2.5.1-2] [表 2.5.1-3]。なお、国内では V116の開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（機構）相談 [　　医薬品　　(　　)] を実施し、当局の見解を求めた。

表 2.5.1-2　海外規制当局との主な議論の概要

日付	会議	概要
米国規制当局（FDA）		
20　年　月　日		・FDA は　　を推奨した。 ・FDA は　　求めた。 ・FDA は　　同意した。
20　年　月　日		・FDA は　　同意した。 ・FDA は　　求めた。 ・FDA は　　同意した。 ・FDA は　　同意した。 ・FDA は、　　求めた。 ・FDA は、　　同意した。
20　年　月　日		FDA は、　　考えた。
カナダ規制当局（Health Canada）		
20　年　月　日		・カナダ保健省は、　　同意した。 ・カナダ保健省は、　　賛成した。
20　年　月　日		カナダ保健省は、　　同意した。

欧州規制当局（EMA）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	・CHMP は、[redacted]推奨した。 ・CHMP は、[redacted]述べた。 ・CHMP は、[redacted]助言した。 ・CHMP は、[redacted]推奨した（[redacted]）。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	・CHMP は、[redacted]とした。 ・CHMP は、[redacted]推奨した。 ・CHMP は、[redacted]奨励した。 ・CHMP は、[redacted]概ね同意した。 ・CHMP は、[redacted]推奨した。加えて、CHMP は、[redacted]助言した。 ・CHMP は、（1）[redacted]、（2）[redacted]、及び（3）[redacted]に関して、全般的に許容した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	・規制当局は、[redacted]予備的にみなした。 ・規制当局は、[redacted]評価した。

表 2.5.1-3　国内規制当局との主な議論の概要

日付	会議	概要
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted] [redacted] ([redacted] [redacted])	・機構は、[redacted]受入れ可能とした。 ・機構は、[redacted]受入れ可能とした。[redacted]助言した。 ・機構は、[redacted]議論の余地があるとした。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わる全ての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。全ての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ワクチンの評価では、通常、生物薬剤学試験は実施しておらず、本製造販売承認申請における本項に該当する資料はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ワクチンの評価の一環として臨床薬理試験が実施されることは一般的ではなく、本製造販売承認申請のために臨床薬理試験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　免疫原性の評価方法

免疫原性の評価項目、解析計画、統計手法及び被験者数は、各試験の治験実施計画書及び sSAP 最終版に示す。

成人において、肺炎球菌感染症の予防と相関する抗体濃度の免疫学的閾値は存在しないが、OPA 応答は、成人における肺炎球菌感染症予防の重要な免疫学的代替指標であると考えられている

[5.4: 05FYKS]。

V116の成人の臨床試験では、ワクチンにより誘導される血清型特異的免疫応答（OPA 及び IgG）を検証済みの MOPA 法及び Pn ECL 法を用いて評価した。血清型特異的 OPA 応答の評価は、V116の第Ⅲ相試験の主要目的であり、血清型特異的 IgG 応答の評価は重要な副次目的であった。免疫原性は、各試験のデザイン及び目的に従って個々の試験で解析したため、免疫原性の併合解析は計画しなかった[5.4: 089Q28]。

2.5.4.2　被験者集団

臨床試験では肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない多様な背景を有する18歳以上の成人を21ヵ国で組み入れた。被験者全体の約3分の2が50歳以上、約3分の1が65歳以上であった。また、被験者全体の約3分の1が肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病、アルコール症又は喫煙）を有していた[2.7.3.1.1 項]。

2.5.4.3　免疫原性の結果

2.5.4.3.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

2.5.4.3.1.1　国内第Ⅲ相試験（009試験）［評価資料］

肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人において、V116は12種類の共通血清型及び交差反応性血清型15B では PPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型ではPPSV23より高い免疫応答を誘導する。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して非劣性を示した（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）[表 2.5.4-1]。
- 治験薬接種後30日目の血清型15B（血清型15C と交差）の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して非劣性を示した（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）[表 2.5.4-2]。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型15C の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して優越性を示した（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が1.0を超える）[表 2.5.4-2]。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの8種類の非共通血清型（OPA GMT 比で評価した非共通血清型15C を除く）の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は PPSV23に対して優越性を示した（差の両側95%信頼区間の下限が0を超える）[表 2.5.4-3]。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の8種類の非共通血清型（非共通血清型15C は主要評価項目において優越性を検証した）の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23より高かった[表 2.5.4-4]。
- 治験薬接種後30日目の血清型6C（血清型6A と交差）の血清型特異的 OPA GMT について、V116は免疫応答を誘導した[表 2.5.4-4]。
- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116は共通血清型では PPSV23と同程度であり、非共通血清型では PPSV23より高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-8、Table 14.2-9）。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、
  - V116は共通血清型では PPSV23と同程度であり、血清型15B（血清型15C と交差）及び非共通血清型15C では PPSV23よりも高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-10、Table 14.2-11）。
  - V116は血清型6C（血清型6A と交差）に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-11）。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 IgG 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は共通血清型では PPSV23と同程度であり、非共通血清型では PPSV23より高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-13）。

表 2.5.4-1　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Common Serotypes (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 225)		PPSV23 (N = 225)		GMT Ratio[a] (V116 / PPSV23) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
3	224	157.3	224	167.9	0.94 (0.75, 1.17)	<0.001
7F	225	2648.7	225	2442.6	1.08 (0.88, 1.33)	<0.001
8	225	1289.9	225	1148.6	1.12 (0.93, 1.36)	<0.001
9N	222	2853.5	222	2709.5	1.05 (0.86, 1.29)	<0.001
10A	224	1493.8	224	904.9	1.65 (1.28, 2.14)	<0.001
11A	224	1288.8	224	849.9	1.52 (1.20, 1.92)	<0.001
12F	225	984.9	224	500.2	1.97 (1.43, 2.72)	<0.001
17F	224	3056.4	224	1911.1	1.60 (1.28, 2.00)	<0.001
19A	225	1328.9	225	1148.3	1.16 (0.93, 1.45)	<0.001
20A	222	2576.1	224	1784.0	1.44 (1.18, 1.77)	<0.001
22F	225	1810.4	224	1301.8	1.39 (1.10, 1.76)	<0.001
33F	225	7658.2	225	8816.9	0.87 (0.68, 1.12)	<0.001

[a] GMTs, GMT ratio, 95% CI, and p-value are estimated from a cLDA model.

[b] A conclusion of non-inferiority is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116/PPSV23) being > 0.5 (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.

Postvaccination=30 days following vaccination.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

表 2.5.4-2　治験薬接種後 30 日目の交差反応性血清型 15B 及び非共通血清型 15C の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Serogroup 15: Cross-Reactive Serotype 15B and Unique Serotype 15C (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 225)		PPSV23 (N = 225)		GMT Ratio[a] (V116/PPSV23) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
Cross-Reactive Serotype						
15B	224	2084.3	221	1460.7	1.43 (1.07, 1.89)	<0.001
Unique Serotype						
15C	223	2478.8	224	1209.1	2.05 (1.56, 2.70)	<0.001

[a] GMTs, GMT ratio, 95% CI, and p-value are estimated from a cLDA model.

[b] A conclusion of noninferiority for 15B is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116/PPSV23) being > 0.5 (one-sided p-value < 0.025).
A conclusion of superiority for 15C is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116/PPSV23) being > 1.0 (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.

Postvaccination=30 days following vaccination.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

表 2.5.4-3　治験薬接種前から接種後 30 日目までの 8 種類†の非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（009 試験）

Analysis of the Proportions of Participants With a ≥4-Fold Rise in OPA Responses for 8 Unique Serotypes (Except Serotype 15C)
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 (N=225)	PPSV23 (N=225)	Percentage Point Difference (V116 - PPSV23)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
6A	72.8 (134/184)	45.3 (86/190)	27.6 (17.8, 36.9)	<0.001
15A	59.7 (108/181)	26.0 (44/169)	33.7 (23.6, 43.0)	<0.001
16F	50.3 (99/197)	11.9 (24/201)	38.3 (29.8, 46.4)	<0.001
23A	57.6 (83/144)	27.9 (31/111)	29.5 (17.4, 40.6)	<0.001
23B	82.1 (165/201)	43.7 (87/199)	38.3 (29.3, 46.7)	<0.001
24F	42.9 (85/198)	16.0 (28/175)	27.1 (18.3, 35.6)	<0.001
31	70.3 (154/219)	13.1 (28/214)	57.3 (49.3, 64.4)	<0.001
35B	52.9 (117/221)	6.0 (13/218)	47.0 (39.5, 54.1)	<0.001

[a] Estimated difference, 95% CI, and p-value are based on the stratified Miettinen & Nurminen method.

[b] A conclusion of superiority is based on the lower bound of the 95% CI for the difference [V116 - PPSV23] between the percentages of participants with a >=4-fold rise from baseline to 30 days postvaccination being >0 percentage points (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis; m=Number of participants with the indicated response.

CI=confidence interval; OPA=opsonophagocytic activity; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

†非共通血清型15C は OPA GMT 比で評価した[表 2.5.4-2]。

表 2.5.4-4　治験薬接種後 30 日目の 8 種類†の非共通血清型及び交差性血清型 6C の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 8 Unique Serotypes (Except Serotype 15C) and Cross-Reactive Serotype 6C
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 225)		PPSV23 (N = 225)		GMT Ratio[a] (V116 / PPSV23) (95% CI)[a]
	n	GMT[a]	n	GMT[a]	
Unique Serotypes					
6A	223	1341.5	224	591.5	2.27 (1.73, 2.97)
15A	224	2763.7	219	800.2	3.45 (2.71, 4.41)
16F	225	4032.6	225	1186.9	3.40 (2.82, 4.09)
23A	218	2078.7	194	687.8	3.02 (2.18, 4.19)
23B	223	1390.1	223	198.6	7.00 (5.05, 9.71)
24F	225	2526.3	218	1026.6	2.46 (2.02, 3.00)
31	225	2251.6	225	235.9	9.54 (7.35, 12.39)
35B	225	4847.2	225	1029.0	4.71 (3.94, 5.63)
Cross-Reactive Serotype					
6C	225	670.7	224	400.9	1.67 (1.28, 2.18)

[a] GMTs, GMT ratio, and 95% CI are estimated from a cLDA model.
N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.
Postvaccination=30 days following vaccination.
CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

†非共通血清型15C は主要評価項目において優越性を検証した[表 2.5.4-2]。

2.5.4.3.1.2　国内第 I 相試験（002試験）［評価資料］

肺炎球菌ワクチン接種歴がない20歳以上の日本人成人において、V116は12種類の共通血清型では PPSV23より概して高い免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導する。

002試験では、被験者数が少ないことから結果の解釈には注意が必要である。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116は PPSV23より概して高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-1、Table 11-3）。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116は PPSV23より高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-2、Table 11-4）。

- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR について、V116は共通血清型で PPSV23と同程度又は高く、非共通血清型で PPSV23より高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.2-9、Table 14.2-10）。

2.5.4.3.1.3　海外第Ⅲ相試験（003試験）［評価資料］

肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人（コホート1）において、V116は10種類の共通血清型では PCV20と同程度の免疫応答を誘導し、11種類の非共通血清型では PCV20より高い免疫応答を誘導する。なお、18～49歳の成人（コホート2）の結果は、[2.7.3.2.1.3.2 項]に示す。

主要評価項目

50歳以上の成人（コホート1）において、

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PCV20に対して非劣性を示した（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）[表 2.5.4-5]。
- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT、及び治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型で PCV20に対して優越性基準を満たした（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が2.0を超える）（差の両側95%信頼区間の下限が10%を超える）[表 2.5.4-6] [表 2.5.4-7]。V116は、血清型15C では PCV20に対して優越性基準を満たさなかったが（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が1.77）（差の両側95%信頼区間の下限が5.6%）[表 2.5.4-6] [表 2.5.4-7]、これは、PCV20に含まれる血清型15B の抗原によって血清型15C に対する交差性免疫応答が誘導されたことに起因すると考えられた（[5.3.5.1.4: P003] 13.1）。

重要な副次評価項目

50歳以上の成人（コホート1）において、

- V116は血清型6C（血清型6A と交差）及び血清型15B（血清型15C と交差）に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-9）。
- V116は血清型15B で許容可能な抗体応答の基準（OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の両側95%信頼区間の下限が50%を超える）を満たしたが、血清型6C ではこの基準を満たさなかった（OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の両側95%信頼区間の下限が46%）（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-9）。
- 治験薬接種後30日目の IgG GMC の群間比較の結果は、主要解析の OPA GMT の結果と一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-11、Table 14.2-12]）。

表 2.5.4-5　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Common Serotypes (Per-Protocol Population) (Cohort 1)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[a] (V116 / PCV20) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
3	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)	<0.001
6A	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)	<0.001
7F	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)	<0.001
8	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)	<0.001
10A	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)	<0.001
11A	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)	<0.001
12F	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)	<0.001
19A	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)	<0.001
22F	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)	<0.001
33F	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)	<0.001

[a] GMTs, GMT ratio, 95% CI, and p-value are estimated from a cLDA model.

[b] A conclusion of non-inferiority is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116/PCV20) being > 0.5 (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.

Postvaccination=30 days following vaccination.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

表 2.5.4-6　治験薬接種後 30 日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Unique Serotypes (Per-Protocol Population) (Cohort 1)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 1179)		PCV20 (N = 1177)		GMT Ratio[a] (V116 / PCV20) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
9N	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)	<0.001
15A	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)	<0.001
15C	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)	0.406
16F	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)	<0.001
17F	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)	<0.001
20A	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)	<0.001
23A	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)	<0.001
23B	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)	<0.001
24F	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)	<0.001
31	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)	<0.001
35B	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)	<0.001

[a] GMTs, GMT ratio, 95% CI, and p-value are estimated from a cLDA model.

[b] A conclusion of superiority is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116/PCV20) being > 2.0 (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.

Postvaccination=30 days following vaccination.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

表 2.5.4-7　非共通血清型の治験薬接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

Analysis of the Proportions of Participants With a ≥4-Fold Rise in OPA Responses for Unique Serotypes
(Per-Protocol Population)
(Cohort 1)

Pneumococcal Serotype	V116 (N=1179)	PCV20 (N=1177)	Percentage Point Difference (V116 - PCV20)	
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)	<0.001
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)	<0.001
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)	0.665
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)	<0.001
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)	<0.001
20A	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)	<0.001
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)	<0.001
23B	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)	<0.001
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)	<0.001
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)	<0.001
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)	<0.001

[a] Estimated difference, 95% CI, and p-value are based on the stratified Miettinen & Nurminen method.

[b] A conclusion of superiority is based on the lower bound of the 95% CI for the difference [V116 - PCV20] between the percentages of participants with a ≥4-fold rise from baseline to 30 days postvaccination being >10 percentage points (one-sided p-value < 0.025).

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis; m=Number of participants with the indicated response.

CI=confidence interval; OPA=opsonophagocytic activity; PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

2.5.4.3.1.4　海外第Ⅲ相試験（004試験）［参考資料］

V116の3ロットは肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人において、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して同等の免疫応答を誘導する。

- 免疫原性の主要な解析では、V116の3ロットは、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、全ての血清型で同等性を示した（各ロット間比較での OPA GMT 比の95%信頼区間の下限及び上限が全ての血清型で0.5から2.0の範囲内）（[5.3.5.1.5: P004] Figure 11-1、Table 14.2-1）。
- 免疫原性の副次的な解析である治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC のロット間の比較でも、主要な解析と同様の結果が得られた（[5.3.5.1.5: P004] Figure 14.2-16、Table

14.2-5)。

2.5.4.3.1.5　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第Ⅱ相パート）［評価資料］

肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人において、V116は12種類の共通血清型ではPPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型ではPPSV23より高い免疫応答を誘導する。なお、第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第Ⅰ相パート）の結果は、[2.7.3.2.1.5 項]に示す。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23に対して非劣性を示した（OPA GMT比の両側95%信頼区間の下限が0.33を超える）([5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-1)。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23に対して優越性を示した（OPA GMT比の両側95%信頼区間の下限が1.0を超える）([5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-2)。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的IgG GMCについて、V116はPPSV23に対して非劣性を示した（IgG GMC比の95%信頼区間の下限が0.5を超える）([5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-5)。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的IgG GMCについて、V116はPPSV23に対しる優越性を示した（IgG GMC比の95%信頼区間の下限が1.0を超える）([5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-6)。

2.5.4.3.2　肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象とした試験

2.5.4.3.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）［評価資料］

2.5.4.3.2.1.1　全集団

V116は肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人において免疫応答を誘導する。

- 肺炎球菌ワクチン接種歴［PPSV23（コホート1）、PCV13（コホート2）、PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PCV15、PCV20又はPPSV23+PCV13（コホート3）］にかかわらず、治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCについて、V116はV116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-1～Table 14.2-5、Table 14.2-11～Table 14.2 15)。
- 実薬対照のコホート1（対照薬：PCV15）及びコホート2（対照薬：PPSV23）において、V116は共通血清型では対照薬と同程度の免疫応答を誘導し、非共通血清型では対照薬より高い免疫応答を誘導した。

2.5.4.3.2.1.2　日本人集団

コホート1及びコホート2の日本人集団の結果は各コホートの全集団の結果と概して一貫しており、V116は肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の日本人成人において免疫応答を誘導する。なお、コホート3には日本人被験者を組み入れなかった。

- 肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の日本人成人において、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116は V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した[表 2.7.3-9] [表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11] [表 2.7.3-12]（[5.3.5.4.1: P006_J_list] Table 2-9～Table 2-12）。

2.5.4.3.3　インフルエンザワクチンを同時接種する試験

2.5.4.3.3.1　海外第Ⅲ相試験（005試験）［評価資料］

V116はインフルエンザワクチンと同時接種が可能である。

- V116と QIV の同時接種は、V116に含まれる21種類の血清型のうち20種類の血清型で非同時接種に対する非劣性基準（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）を満たした。血清型23B では非劣性基準を満たさなかった（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限は0.44）（[5.3.5.1.6: P005] Figure 11-1、Table 14.2-1）。V116と QIV の同時接種時の血清型特異的 OPA GMT は、全ての血清型で V116の単独接種時より低い傾向が認められた。この傾向は、PCV とインフルエンザワクチンの同時接種を評価した過去の試験の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.6: P005] 13.1）。
- QIV と V116の同時接種は、QIV 接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT について、QIV の4株中3株で QIV と V116の非同時接種に対する非劣性基準を満たした（HAI GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.67を超える）。A/H3N2株では事前に規定した非劣性基準を満たさなかった（HAI GMT 比の両側95%信頼区間の下限が0.67）（[5.3.5.1.6: P005] Figure 11-2、Table 14.2-3）。QIV と V116の同時接種時のウイルス株特異的 HAI GMT は、全てのインフルエンザ株で QIV の単独接種時より低い傾向が認められた（[5.3.5.1.6: P005] 13.1）。
- V116接種後30日目の IgG GMC の群間比較の結果は、主要解析の OPA GMT の結果と一貫していた（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-5）。

2.5.4.3.4　部分集団解析

免疫原性は、年齢、性別、人種、民族、肺炎球菌ワクチン接種歴及び肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数の部分集団について評価した。

V116は各部分集団を通じて免疫原性を示し、共通血清型では対照薬と同程度、非共有血清型で

は対照薬より高い免疫応答を誘導した。

年齢については、加齢とともに免疫応答が低下する傾向が認められた。

- 血清型特異的 OPA GMT は、50～64歳の被験者が65～74歳及び75歳以上の被験者より高かった（[5.3.5.1.4: P003] Table14.2-21～Table 14.2-23、Table 14.2-34～Table 14.2-36、[5.3.5.1.6: P005] Table14.2-11～Table 14.2-13）。
- 血清型特異的 OPA GMT は、18～49歳の被験者（003試験のコホート2及び004試験）が50歳以上の被験者（003試験のコホート1）より高かった（[5.3.5.1.4: P003] Table14.2-1、Table 14.2-3、Table 14.2-7、[5.3.5.1.5: P004] Table14.2-3、Table14.2-4）。

65歳以上の日本人成人（009試験）及び65歳以上の非日本人成人（003試験のコホート1及び005試験）のいずれにおいても、V116は免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-14、Table 14.2-15、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-22、Table 14.2-23、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-12、Table 14.2-13）。50～64歳の非日本人成人では、65歳以上と比較して高い免疫応答を誘導したことから（003試験及び005試験）、50～64歳の日本人成人でも、65歳以上と同程度以上の免疫応答を誘導すると考えられる。なお、002試験において、V116は20～64歳の日本人成人で65歳以上と比較して概して高い免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.2-17～Table 14.2-24）。

その他の部分集団（性別、人種、民族、肺炎球菌ワクチン接種歴及び肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数）での血清型特異的 OPA GMT は、全集団の OPA GMT と概して一貫しており、部分集団別の要約で、注目すべき特定の傾向は認められなかった。

各試験の部分集団解析の結果は、個々の治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.2: P001] 11.2、[5.3.5.1.3: P002] 11.1.3、[5.3.5.1.4: P003] 11.1.4、[5.3.5.1.5: P004] 11.4、[5.3.5.1.6: P005] 11.4、[5.3.5.1.7: P006] 11.4、[5.3.5.1.8: P009] 11.4）。

2.5.4.4　免疫原性の結論

V116を単回接種した50歳以上の成人において、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答が誘導される。

- V116は、共通血清型では既承認の肺炎球菌ワクチンと同程度の免疫応答を誘導し、非共通血清型では既承認の肺炎球菌ワクチンより高い免疫応答を誘導する。
  - 肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人において、V116は12種類の共通血清型及び交差反応性血清型15B では PPSV23に対して非劣性を示し、9種類の非共通血清型では PPSV23に対して優越性を示す。
  - 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人において、V116は10種類の共通血清型では PCV20に対して非劣性を示し、11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型（血清型15C を除く）では PCV20に対して優越性基準を満たす。
- V116は、50歳以上の成人において交差反応性血清型15B に対して許容可能な免疫応答を誘

導する。

- V116は、異なる製造ロット間でV116に含まれる全て血清型に対して同等の免疫応答を誘導する。
- V116は、肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらず、50歳以上の成人において免疫応答を誘導する。
- V116は、肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらず、50歳以上の成人においてインフルエンザワクチンと同時接種できる。