2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画

臨床試験では、事前に規定した有害事象として、治験薬接種後1日目から5日目までに発現した注射部位の有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹）、全身性の有害事象（疲労、頭痛及び筋肉痛）並びに体温を収集した。治験薬接種後1日目から5日目までに100.4°F（38.0°C）以上の体温が認められた場合は、事前に規定した全身性の有害事象（発熱）とした。全ての注射部位の有害事象は治験担当医師により副反応と判定された。また、事前に規定していない有害事象は治験薬接種後1日目から30日目まで収集し、重篤な有害事象は、試験期間を通じて収集した。

その他、申請データパッケージに含まれる各試験の評価項目、解析計画及び統計手法については、個々の治験総括報告書及び iSAP に示す。

全ての安全性解析は、APaT 集団（無作為に割り付け、治験薬を1回以上接種した全ての被験者と定義）を用いて実施した。また、安全性解析は、被験者が実際に接種された治験薬に基づいて実施した。

2.5.5.2　安全性の結果

2.5.5.2.1　全般的な曝露状況

申請データパッケージに含まれる7試験で、V116の安全性プロファイルを確立するのに十分な被験者に V116が接種された。7,727例の被験者が V116又は対照薬のいずれかを接種された[表2.7.4-2]。V116を接種された被験者は5,146例であった。

2.5.5.2.2　有害事象

2.5.5.2.2.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人において、V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは既承認の肺炎球菌ワクチンと概して同程度である。

有害事象の要約

009試験において、注射部位の有害事象及び全身性の有害事象を含む有害事象、並びに副反応の発現割合は、接種群間で概して同様であった[2.7.4.2.1.1.1 項]。また、いずれの接種群でも死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は、V116群で1例認められたものの、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された[2.7.4.2.1.1.1 項]。

その他の臨床試験（001試験、002試験、003試験及び004試験）でも、全身性の有害事象を含む有害事象の発現割合は、接種群間で概して同様であった[2.7.4.2.1.1.1 項]。注射部位の有害事象の発現割合は、003試験では、V116群で PCV20群よりも低く、001試験第Ⅱ相パート及び004試験ではV116群（004試験ではロット併合）で対照群（いずれの試験も PPSV23）よりも高かった。いずれ

の臨床試験でも、重篤な有害事象の発現割合は低く、接種群間で概して同程度であった。また、001試験、002試験、003試験及び004試験では重篤な副反応はなかった（臨床データパッケージ全体では、005試験及び006試験で1例ずつのみ）。いずれの臨床試験でも、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定された死亡に至った有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.1.1 項]。

事前に規定した有害事象

009試験では、V116群で PPSV23群よりも発現割合が低かった注射部位疼痛を除き、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は接種群間で概して同程度であった。また、治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数であった。事前に規定した有害事象の重症度は多くが軽度で、持続期間は短く（3日以下）、重症度別及び持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.2.1.2.1.1 項]。

その他の臨床試験（001試験第Ⅱ相パート、002試験、003試験及び004試験）でも、注射部位疼痛の発現割合を除き、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は接種群間で概して同程度であった。注射部位疼痛の発現割合は、試験により偏りが認められ、002試験及び003試験では V116群が対照群（002試験：PPSV23、003試験：PCV20）と比較して低く、001試験第Ⅰ相及び第Ⅱ相パート並びに004試験では V116群が対照群（いずれの試験も PPSV23）と比較して同程度又は高かった。また、いずれの臨床試験でも治験薬投与後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数であった。事前に規定した有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度で、持続期間は短く（3日以下）、重症度別及び持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.2.1.2.1.2 項] [2.7.4.2.1.2.1.3 項] [2.7.4.2.1.2.1.4 項] [2.7.4.2.1.2.1.5 項] [2.7.4.2.1.2.1.6 項]。

比較的よく見られる有害事象

009試験で最も多く認められた有害事象（発現割合5%以上）は、いずれの接種群においても、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、注射部位紅斑、疲労及び注射部位腫脹であった。また、個々の有害事象の発現割合は、V116群で PPSV23群よりも発現割合が低かった注射部位疼痛を除き、接種群間で概して同程度であった。最も多く認められた全身性の副反応は、いずれの接種群でも事前に規定した全身性の有害事象である疲労で、個々の全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.2.1.2.1.1 項]。

その他の臨床試験（001試験、002試験、003試験及び004試験）でも、最も多く認められた有害事象は、いずれの接種群においても、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象であった。また、多くの試験で個々の有害事象の発現割合は、試験によりばらつきが認められた注射部位疼痛を除いて接種群間で概して同程度であった。発現割合が高かった全身

性の副反応は、いずれの接種群でも事前に規定した全身性の有害事象（疲労、頭痛及び筋肉痛）で、個々の全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.2.1.2.1.2 項] [2.7.4.2.1.2.1.3 項] [2.7.4.2.1.2.1.4 項] [2.7.4.2.1.2.1.5 項] [2.7.4.2.1.2.1.6 項]。

重篤な有害事象

009試験では、V116の1例で重篤な有害事象（ラクナ梗塞）が治験薬接種後7日目に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された[2.7.4.2.1.4.1 項]。また、002試験では、重篤な有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

その他の臨床試験（001試験、003試験及び004試験）でも、重篤な有害事象の発現割合は低く、接種群間で概して同程度であった。また、重篤な有害事象は複数の器官別大分類で認められたが、特定の傾向はなかった。001試験、003試験及び004試験で認められた重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

重篤な有害事象の詳細は、個々の治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.1: P001V01]、[5.3.5.1.2: P001]、[5.3.5.1.3: P002]、[5.3.5.1.4: P003]、[5.3.5.1.5: P004]、[5.3.5.1.8: P009]）。

死亡に至った有害事象

009試験及び002試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.3.1 項]。

その他の臨床試験（001試験、003試験及び004試験）では、003試験のコホート1で、V116群の4例（敗血症、脳血管発作、心筋梗塞並びに肝硬変及び肝性脳症）、PCV20群の2例（心停止及び腹腔内膿瘍）で死亡に至った有害事象が認められた（[5.3.5.1.4: P003] 12.2.1.1）。コホート2では、死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.4: P003] 12.2.1.1）。004試験では、PPSV23群の1例で交通事故による死亡が認められた（[5.3.5.1.5: P004] 12.2.1.1）。001試験の第Ⅰ相パートでは、死亡に至った有害事象は認められず（[5.3.5.1.1: P001V01] 12.2）、第Ⅱ相パートで V116群の1例でCOVID-19による死亡が認められた（[5.3.5.1.2: P001] 12.2.1.1）。これらの死亡に至った有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された[2.7.4.2.1.3.1 項]。

2.5.5.2.2.2　肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象とした試験（006試験）

肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人において、V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、既承認の肺炎球菌ワクチンと概して同程度である。

有害事象の要約

006試験において、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-8]。いずれの接種群でも重篤な有害事象の発現割合は低く（4%未満）、重篤な副反応も少なかった（1例のみ）。死亡に至った有害事象は認められなかっ

た[2.7.4.2.1.1.2 項]。

事前に規定した有害事象

006試験のいずれのコホートにおいても、事前に規定した有害事象の発現割合は、肺炎球菌ワクチンの接種歴の有無にかかわらず、PPSV23群（コホート2）で高かった注射部位腫脹を除き、各接種群で概して同程度であった。いずれのコホートでも、事前に規定した有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度で、持続期間は短く（3日以下）、コホート1及びコホート2の重症度別及び持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.2.1.2.2.1 項]。

比較的よく見られる有害事象

006試験において、各接種群で最も多く認められた有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である、注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹（コホート2での V116群を除く）、注射部位紅斑、頭痛及び筋肉痛（コホート1の PCV15群を除く）であった[2.7.4.2.1.2.2.1 項]。

3つのコホート全てで、各接種群で最も多く認められた全身性の副反応は、事前に規定した全身性の有害事象で、コホート1及びコホート2での個々の全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

重篤な有害事象

006試験において、コホート1の V116群で重篤な副反応が治験薬接種後5日目に1例（注射部位蜂巣炎）認められたが、回復した（[5.3.5.1.7: P006] 16.2.7.2）。

死亡に至った有害事象

006試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.7: P006] 12.2.1.1）。

日本人集団

コホート1における事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度又は V116群で低く[表 2.7.4-18]、全集団と比較した場合も日本人集団で低かった。コホート2の日本人集団は、V116群の事前に規定した注射部位及び事前に規定した全身性の有害事象は、全集団よりも低かった。

コホート1の各接種群で、2例以上に認められた有害事象はいずれも事前に規定した有害事象（V116群：注射部位疼痛及び疲労、PCV15群：注射部位疼痛及び注射部位腫脹）であった。コホート2で認められた有害事象は、PPSV23群の注射部位腫脹（2例）を除き、全て1例であった。

なお、コホート3に日本人は組み入れられなかった。

2.5.5.2.2.3　インフルエンザワクチンを同時接種する試験（005試験）

005試験において、50歳以上の成人に V116と QIV を同時接種した際の忍容性は良好で、安全性プロファイルは、V116を単独接種した際と概して同様である。

有害事象の要約

有害事象の発現割合は接種群間で概して同程度であった[2.7.4.5.3.1 項]。

事前に規定した有害事象

事前に規定した有害事象は、接種群間で概して同程度で、いずれの接種群でも多くは重症度が軽度又は中等度であり、持続時間は短かった（3日以下）[2.7.4.5.3.1 項]。

比較的よく見られる有害事象

いずれの接種群においても、最も多く認められた有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった。因果関係が確認できなかった場合を除き、注射部位の有害事象及び発熱（治験薬接種後1日目から5日目までに発現）は、全て副反応と判定された。各接種群で最も多く認められた全身性の副反応は、事前に規定した全身性の有害事象（疲労）で、個々の全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[2.7.4.5.3.1 項]。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（発現割合4%未満）。非同時接種群で認められた重篤な有害事象（気管支痙攣）は、Visit 3（2回目接種）後30分以内に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定されたが、回復が認められた[2.7.4.5.3.1 項]。

死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は3例［同時接種群1例（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）、非同時接種群2例（敗血症性ショック及び殺人の被害者）］に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[2.7.4.5.3.1 項]、[5.3.5.1.6: P005] 12.2.1.1）。

2.5.5.2.3　中止に至った有害事象

005試験で、同時接種群の2/534例（0.4%）、非同時接種群の1/535例（0.2%）で中止に至った有害事象が認められた。中止に至った有害事象の詳細は治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.6: P005] 12.2.2、16.2.7.2）。

その他の臨床試験は、V116又は対照薬の単回接種であったため、治験薬の投与中止に至った有害事象の評価をしていない（[5.3.5.1.1: P001V01]、[5.3.5.1.2: P001]、[5.3.5.1.3: P002]、[5.3.5.1.4: P003]、[5.3.5.1.5: P004]、[5.3.5.1.7: P006]、[5.3.5.1.8: P009]）。

2.5.5.2.4　体温

いずれの臨床試験でも、治験薬接種後1日目から5日目の被験者の最高体温は大部分（96%超）で38.0°C 未満であった[2.7.4.4.1 項]。また、Brighton Collaboration のカットポイント[5.4: 03PVW0]に基づく治験薬接種後の最高体温測定値の分布は、接種群間で同様であった。

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）

2.5.5.2.5.1　部分集団解析

個々の治験実施計画書で規定した部分集団解析は、個々の治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.1: P001V01]、[5.3.5.1.2: P001]、[5.3.5.1.3: P002]、[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6、[5.3.5.1.8: P009] 12.1.3.6）。

年齢

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。なお、接種群にかかわらず、65歳以上では、50～64歳よりも有害事象の発現割合が低かった。

- 003試験（コホート1）、005試験及び006試験（各コホート）において、50～64歳の被験者集団で認められた有害事象の発現割合は、65～74歳及び75歳以上の被験者集団と比較して高く、50歳以上の被験者集団では、18～49歳の被験者集団と比較して低かった。また、V116接種後に報告された有害事象の種類は、年齢層によらず同様であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-19、Table 14.3-29、Table 14.3-30、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-34、Table 14.3-35、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-42～Table 14.3-47）。
- 日本人を対象とした009試験、003試験のコホート1及び006試験の各コホートでの65歳以上の集団を評価したところ、有害事象の種類に顕著な差は認められなかった（[表 2.7.4-5] [表 2.7.4-10] [5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-16、Table 14.3-17、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-29、Table 14.3-30、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-42～Table 14.3-47）。

性別／人種／民族

性別、人種及び民族別の各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（[5.3.5.1.8: P009] 12.1.3.6、[5.3.5.1.3: P002] 12.1.3.5、[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.2: P001] 12.1.3.5、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6及び[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6）。

肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数

009試験、003試験及び004試験では、肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数別により安全性を

評価した。各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（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-20、[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6）。

肺炎球菌ワクチンの接種歴

試験への組入れ1年以上前に肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人を対象とした006試験では、V116の忍容性は良好で、各コホートで肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間（1～4年、5～9年、10年以上）別に集計した安全性の結果は概して一貫しており、全集団とも一貫していた。また、PCV13及び PPSV23の接種歴の有無にかかわらず被験者を組み入れた005試験でも、肺炎球菌ワクチン接種歴がある被験者における V116の忍容性は良好であり、安全性の結果は肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者で認められた結果と概して一貫していた[2.7.4.5.2.1 項]。

2.5.5.2.5.2　特別な状況

005試験で50歳以上の成人に V116と QIV を同時接種した際の忍容性は良好であった[2.7.4.5.3.1 項]。また、V116と QIV を同時接種した際の安全性プロファイルは、V116を単独接種した際の安全性プロファイルと概して一貫していた。

2.5.5.3　その他の安全性

妊婦を対象とした V116の適切かつ十分に管理された試験は実施されておらず、V116の臨床試験から得られた限られたデータから、妊娠中のワクチン関連のリスクの有無は確立していない。また、授乳中の曝露に関するデータは得られていない。

加えて、V116は、自動車の運転及び機械の操作に影響を及ぼさない又はごくわずかであると考えられる。

2.5.5.4　市販後の安全性

全世界における V116の市販後使用経験について、その概要を説明する。

- V116は、2024年6月17日に米国で初めて承認された。2025年3月時点で5の国又は地域で承認されている。
- 入手可能なデータに基づくと、2024年6月17日（国際誕生日）から2024年12月16日までに全世界で約[redacted]回分†の本剤が市販されたと推定され、各被接種者が1回接種したと仮定すると、約[redacted]人が本剤を接種したと推定される。
  †被接種者数の推定は、入手可能な毎月の医薬品流通量に基づいているため、この累積推定値は、販売開始から2024年12月16日までではなく、販売開始から2024年11月30日までで

算出されている。

- 安全性上の理由によって、販売承認が取り消された又は取り下げられた報告はない。
- 2024年12月16日時点で入手可能な製造販売後データのレビューの結果、新たな安全性の懸念は特定されなかった。本剤のベネフィットリスクバランスは引き続き良好である。

2.5.5.5　安全性の結論

肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらず、50歳以上の成人に対してV116を単回接種した際の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、既承認の肺炎球菌ワクチンと同様である。

- いずれの臨床試験でも、有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。また、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は低く、接種群間で概して同程度であった。重篤な副反応、中止に至った有害事象も少なかった。いずれの接種群でも、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定された死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 国内第Ⅲ相試験である009試験で主に認められた有害事象は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、注射部位紅斑、疲労及び注射部位腫脹で、その大半が軽度であり、持続期間は短かった（3日以下）。
- 海外第Ⅲ相試験でも、主に認められた有害事象は、事前に規定した有害事象で、その大半は最大の重症度が軽度又は中等度であり、持続期間は短かった（3日以下）。
- 年齢別の部分集団において、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。
- V116は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを1つ又は2つ以上有する者に接種した場合も忍容性は良好であり、安全性プロファイルは全集団と一貫していた。
- V116と QIV を同時接種した際の忍容性は良好であり、V116を単独接種した際の安全性プロファイルと同様であった。

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

世界各国の成人において、IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む肺炎球菌感染症はワクチンで予防可能な疾病の主な原因となっており、特に65歳以上の成人及び肺炎球菌感染症に罹患するリスクと考えられる疾患（慢性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病）を有する成人において、高い罹患率と死亡率をもたらす。IPD は、髄膜炎、菌血症、敗血症、菌血症性肺炎、敗血症性関節炎など多くの臨床症状を引き起こす可能性がある。また、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る重篤な疾患で、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[2.5.1.2 項]。

2.5.6.1.2　現行の治療及び疾患予防

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多くの場合は、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する[2.5.1.2.3 項]。

小児に対する PCV 定期接種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は減少したものの、依然として高齢者及び肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人へのワクチン接種は重要な予防的介入である[5.4: 04NFHD] [5.4: 05LX25]。

成人の肺炎球菌感染症の予防には、PCV 及び PPSV23の接種が重要である[2.5.1.2.3 項]。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。

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。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年から一貫して成人 IPD の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と推察され、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。

なお、PCV である V116は肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンである PPSV23に対して免疫学的に優位な特徴を有する。PCV では莢膜ポリサッカライド抗原にキャリアタンパクを結合することで T 細胞性依存性の免疫記憶を誘導し、また、免疫記憶 B 細胞を産生することで長期間の予防効果持続が期待できる[5.4: 514]。

2.5.6.2　ベネフィット

肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない全ての評価対象集団において、V116は21種類の血清型（いずれの既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれない8種類の非共通血清型を含む）及び血清型15B（血清型15C に対する交差）に対して免疫原性を示し、血清型特異的 OPA 及び IgG 応答を誘導した。

5つの第Ⅲ相試験の結果から、V116は全ての評価項目（血清型特異的 OPA GMT、IgG GMC、OPA 及び IgG GMFR、並びに OPA 及び 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、肺炎球菌感染症に罹患するリスクの有無にかかわらない成人（003試験、004試験及び009試験）、肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人（005試験及び006試験）、及びインフルエンザワクチンと同時接種した成人（005試験）で免疫原性を示し、3つの製造ロットで一貫した免疫応答を誘導した（004試験）。

009試験の65歳以上の日本人成人において、V116は12種類の全ての共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、PPSV23に対する非劣性を示した。また、9種類の非共通血清型のうち、血清型15C（PPSV23の血清型15B と交差）では血清型特異的 OPA GMT について、血清型15C 以外の8種類の非共通血清型では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 PPSV23に対する優越性を示した。

003試験の50歳以上の成人において、V116は10種類の全ての共通血清型で PCV20に対する非劣性を、11種類の非共通血清型のうち10種類で優越性を示す OPA 応答を誘導した。V116接種前から接種後30日目までに血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合は、共通血清型で約64%～89%、非共通血清型で約60%～86%であり、いずれも高かった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-13）。また、本試験では、18～49歳の成人において V116は21種類全ての血清型で免疫ブリッジング基準（50～64歳の免疫原性に対する非劣性）を満たした[2.7.3.2.1.3.2 項]。

本試験では、V116は非共通血清型15C に対して事前に規定した優越性基準を満たさなかったが（血清型特異的 OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が事前に規定した優越性基準の2.0を超えず1.77であった）、免疫原性評価項目の総合的な結果から、V116の血清型15C に対する臨床的に意味のある免疫応答が裏付けられた。血清型特異的 OPA GMT に加えて、血清型15C に対する OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合は83.4%、血清型特異的 OPA GMFR は38.0であったことから（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-13）、免疫原性の各評価項目の血清型15C に対する免疫応答は一貫しており、V116の血清型15C に対する有効性が期待できると考える。なお、PCV20には血清型15B 抗原が含まれているため、血清型15B 抗原による交差反応により血清型15C に対する免疫応答が誘導されたと考えられ、免疫応答の比較評価における交差反応による影響の重要性が示された[5.4: 0570N9] [5.4: 086DY5]。さらに、50歳以上の成人を対象とした001試験（第Ⅱ相パート）において、V116は PPSV23（血清型15C を含まないが血清型15B を含む）と比較して、血清型15C に対して統計学的に有意な免疫応答［血清型特異的 OPA GMT 比：3.00（両側95%信頼区間：

2.31～3.90)］を誘導し（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-2)、18～49歳の成人を対象とした004試験でも、同様の結果が示された［血清型特異的 OPA GMT 比：2.90（95%信頼区間：2.49～3.38)］([5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-4)。

各臨床試験の結果、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試験の年齢別の部分集団解析）において、V116はいずれも免疫応答を誘導した。さらに003試験、004試験及び005試験の年齢別の部分集団解析では、加齢とともに免疫応答が低下する傾向が認められ、50～64歳の免疫応答は65歳以上と比較して高く、18～49歳の免疫応答は50歳以上よりも高かった。以上の結果から、50～64歳の日本人成人においても、65歳以上の日本人成人と同程度以上の免疫応答が誘導されると考えられる。なお、002試験においても、20～64歳の日本人成人は65歳以上と比較して概して高い免疫応答を誘導した[2.5.4.3.4 項]。

これらの結果から、V116は既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれる主要な血清型に対する防御を維持しつつ、成人 IPD に関連する新たな血清型へのカバー率を向上させることでアンメットメディカルニーズを満たすと考える。

交差反応性血清型15B

V116の血清型15C と構造類似の PnPs である deOAc15B は血清型15B の PnPs を *O*-脱アセチル化して得たものである。

V116接種後には交差反応性免疫応答が想定されたことから、いずれの第Ⅲ相試験でも血清型15B（血清型15C と交差）に対する免疫応答を評価した。その結果、肺炎球菌感染症に罹患するリスク及び肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない18歳以上の多様な背景を有する成人集団を対象とした第Ⅲ相試験全体で、血清型15B に対する V116の一貫した免疫応答が示された。

009試験（65歳以上の日本人成人）において、V116は血清型15B（血清型15C と交差）の血清型特異的 OPA GMT について PPSV23に対する非劣性を示した。また、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も、V116はPPSV23よりも高い値を示した。また、50歳以上の成人を対象とした001試験（第Ⅱ相パート)、20歳以上の日本人成人を対象とした002試験及び18～49歳の成人を対象とした004試験でも同様の結果が認められ、いずれの試験においても V116の血清型15B に対する免疫応答は PPSV23と同程度であった。さらに、003試験（50歳以上の成人）においても、V116の血清型15B（血清型15C と交差）に対する免疫応答は事前に規定した許容可能な抗体応答の基準を満たし、V116は血清型15Bに関する全ての免疫原性評価項目で PCV20（血清型15B を含む）と同程度の免疫応答を誘導した。

上記から、V116は血清型15B に対する交差反応性免疫応答を誘導すると考えられることから

的 OPA GMT 及び IgG GMC について、同時接種群は非同時接種群と比較して低い傾向にあったが、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臨床試験結果と概して一貫していた[5.4: 08CZ8F] [5.4: 07YXZM]。また、QIV も V116との同時接種で免疫原性を示した。ウイルス株特異的 GMFR、HAI 抗体価が1：40以上であった被験者の割合、及び QIV 接種後30日目に抗体陽転した被験者の割合は、4種類のインフルエンザ株全てで同時接種群と非同時接種群で同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] 11.2.4）。QIV 接種後のウイルス株特異的 HAI GMT では、同時接種群が非同時接種群と比較して低い傾向が認められたが、この傾向の理由及びその臨床的影響は明らかになっていない。成人を対象に PCV とインフルエンザワクチンの同時接種の有用性を評価する試験は実施されていないが、PPSV23とインフルエンザワクチンの同時接種に関する有用性を評価する試験では、インフルエンザ流行時の肺炎、死亡、入院を予防するための同時接種が支持されている[5.4: 05FFLS] [5.4: 04WX4B]。

ワクチン接種ガイドラインについては、米国の ACIP、カナダの NACI、その他世界的な NITAG が、ワクチン接種推奨のためのエビデンスを定期的に評価している。PCV15及び PCV20に関する最近の評価では、50歳以上の成人における肺炎球菌感染症（肺炎球菌性肺炎による入院の約80%を占める年齢層）は公衆衛生上の課題であることが認識されている[2.5.1.2.2 項]。PCV の推定疾病カバー率及び安全性プロファイルを踏まえると、ベネフィット・リスク評価のバランスは V116接種が優位であると予想される。また、ワクチン接種ガイドラインには、その他の要因として価値（value）、受容可能性（acceptability）、資源利用（resource use）、公平性（equity）、及び実行可能性（feasibility）があるが、PCV15及び PCV20に関する最近の評価を踏まえると、同じ PCV である V116の単回接種も、これらの各要因に関して同様に評価されることが期待される。特に、Markov 決定解析モデルを用いた V116の最近の評価では、全ての65歳以上の成人に V116を使用することで、現在推奨されている肺炎球菌ワクチン接種プログラムと比較して、より多くの肺炎球菌感染症への罹患及び死亡を予防できると推定された[5.4: 08BMRN] 。肺炎球菌血清型の疫学及び V116に含まれる血清型を踏まえると、成人に対する V116の接種は、現在推奨されている肺炎球菌ワクチン接種プログラムと比較して、経済的かつ臨床的に有益であると考えられる。

高齢者における IPD 及び肺炎球菌性肺炎の疾病負担の多くが、PCV20を含む既承認の肺炎球菌ワクチンには含まれず、V116に含まれる血清型に起因していることを考慮すると[2.5.1.3 項]、V116は既承認の肺炎球菌ワクチンを上回る改善を示し、V116に含まれる血清型に起因する肺炎球菌感染症の罹患率及び死亡率を低下させることが期待できる。また、肺炎球菌ワクチン接種歴（PCV13及び／又は PPSV23、PCV15、PCV20）がある者に対しても、V116には既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれない8種類の非共通血清型が含まれることから、V116の接種は有益であると考える。

なお、肺炎球菌ワクチン接種歴がある者を対象としたガイドラインに関しては、政策立案者が過去に接種した肺炎球菌ワクチンの最終接種日と V116の接種間隔を検討することが考えられる。

一般的に、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する19～64歳の成人及び加齢によるリスクを有する65歳以上の成人における IPD 原因血清型の分布は類似していること[5.4: 07XY2V] [5.4: 07YPRJ]、並びにこれらの集団における肺炎球菌ワクチンの連続接種から得られたエビデンスから、より早期の予防が必要とされる状況では、最短8週間の接種間隔が検討できると考えられる[5.4: 06D787] [5.4: 082BVF] [5.4: 08CJKH]。

本申請の免疫原性の全ての結果から、V116は既承認の肺炎球菌ワクチンと比較して、共通血清型では同程度の免疫応答を、交差反応血清型15B については同程度又は高い免疫応答を、非共通血清型では高い免疫応答を誘導することが示された。臨床開発における免疫原性の主要な評価は、抗体機能を定性的に評価する OPA 応答（肺炎球菌感染症に対する予防の免疫学的代替指標）に基づいており、既承認の肺炎球菌ワクチンと比較して免疫応答が同程度であることから、V116の有用性が期待できると考える。

2.5.6.3　リスク

肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない全ての評価対象集団において、V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは既承認の肺炎球菌ワクチンと同様であった。

最も多く発現した有害事象は事前に規定した有害事象であった。全ての第Ⅲ相試験において、V116接種後に5%以上の被験者で報告された事前に規定した有害事象は、注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹であった。

全ての第Ⅲ相試験を通じて、事前に規定した有害事象の発現割合で接種群間に大きな差は認められなかった。事前に規定した有害事象のほとんどは持続期間が短く（3日以下）、軽度（グレード1）又は中等度（グレード2）であり、重度の事前に規定した有害事象の発現割合は低かった。

全ての第Ⅲ相試験を通じて、重篤な有害事象の発現割合は低かったが、重篤な副反応（治験担当医師による判定）が V116を接種した2例で認められた。005試験の1例は V116接種後30分以内にアレルギー反応と一致する気管支痙攣を認めたが回復した。また、006試験（コホート1）の1例はV116接種後5日目に注射部位蜂巣炎を認めたが、回復した。

年齢別の部分集団解析において、009試験、003試験及び006試験の65歳以上の成人における安全性プロファイルは同様であった。また、接種群にかかわらず、若年成人では高齢者よりも有害事象の発現割合が高かったが、V116の忍容性は良好であった[2.5.5.2.5.1 項]。また、V116接種後に報告された有害事象の種類は、年齢層によらず同様であった[2.5.5.2.5.1 項]。以上から、50～64歳の日本人成人においても安全性に特段懸念すべき点はないと考えられ、65歳以上の日本人成人と同様の安全性・忍容性が期待できる。なお、若年成人で高齢者よりも有害事象の発現割合が高い結果は既承認の PCV で認められた傾向と一貫していた[5.4: 05JZN0] [5.4: 05M0S6]。

全体として、V116の安全性プロファイルは、既承認 PCV の安全性プロファイルと同様であった[5.4: 05M0S6] [5.4: 05M0S7]。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本申請で示した免疫原性及び安全性の結果は、V116に含まれる21種類の血清型及び交差反応性血清型15B に起因する肺炎球菌感染症（IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む）の予防における V116の承認を支持するものである。

V116申請の根拠は以下により裏付けられる。

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歳以上の非日本人成人において：

- 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。

いずれの試験も、免疫原性は適切にデザインされた臨床試験で IPD 及び肺炎球菌性肺炎の予防における臨床的ベネフィットを予測する可能性の高い代替指標である OPA 応答に基づき評価した。

なお、第Ⅲ相試験とは製剤が異なるものの、20歳以上の日本人においても、各血清型の PnPs 4 μg を含む V116は PPSV23と同様の安全性プロファイルを示し[2.5.5.2.2.1 項]、V116の21種類の血清型[2.5.4.3.1.2 項]及び交差反応性血清型15B ([5.3.5.1.3: P002] 11.1.2) に対する免疫応答を誘導した。

V116は、成人を対象とした現行のワクチンによる予防計画を大幅に改善し、意味のあるベネフィットを示す。本申請で示した臨床試験成績において、V116は全ての評価対象集団で21種類の全ての血清型及び交差反応性血清型15B に対する免疫原性を示すことが認められた。V116が誘導する機能的免疫応答は、これらの血清型に起因する肺炎球菌感染症に対する予防効果を示し、リアルワールドでの有用性、すなわち肺炎球菌感染症の罹患率及び死亡率の低下に寄与すると考える。

V116には PPSV23に含まれない9種類の血清型、PCV20に含まれない11種類の血清型及びいずれの既承認の肺炎球菌ワクチンにも含まれない8種類の血清型を含むため、既承認の肺炎球菌ワクチンと比較して、成人の肺炎球菌感染症のカバー率を大幅に改善することが見込まれる。これにより、肺炎球菌ワクチンの接種歴がある成人においても肺炎球菌感染症に対する追加的な予防効果が期待できる。

V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは既承認の肺炎球菌ワクチンと同様であった。V116接種後に最も多く発現した有害事象は事前に規定した有害事象であり、これらの事象の大部分は軽度又は中等度で、持続期間は短く、既承認の PCV と同様の傾向であった[5.4: 05M0S6] [5.4: 05M0S7]。

V116は、重篤な肺炎球菌感染症の予防において既承認の肺炎球菌ワクチンを上回る意味のあるベネフィットを有し、成人 IPD 及び肺炎球菌性肺炎の予防における臨床的ベネフィットを予測する可能性の高い代替指標である OPA 応答で免疫原性を示した。

以上から、V116は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、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］を裏付けると考える。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。