目次

表一覧
図一覧
付録一覧
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　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
2.5.1.5　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　肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人を対象とした試験
2.5.4.3.2　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　国際共同第Ⅲ相試験（008試験）
2.5.5.2.1　全集団
2.5.5.2.2　日本人集団
2.5.5.3　海外第Ⅲ相試験（007試験）
2.5.5.3.1　全般的な曝露状況
2.5.5.3.2　有害事象の要約
2.5.5.3.3　体温
2.5.5.4　臨床検査値の評価
2.5.5.5　特別な被験者集団及び状況下における安全性
2.5.5.6　その他の安全性
2.5.5.7　市販後の安全性

2.5.5.8　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
2.5.8　付録

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　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）（008試験）
表 2.5.4-2　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）（008試験）
表 2.5.4-3　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）（008試験）（日本人集団）
表 2.5.4-4　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）（008試験）（日本人集団）
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）（007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）（007試験）
表 2.5.5-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（008試験） （全集団）
表 2.5.5-2　いずれかの治験薬接種で発現した事前に規定した有害事象（0%超） （APaT 集団）（008試験）（全集団）
表 2.5.5-3　有害事象の要約（APaT 集団）（008試験）（いずれかの治験薬接種後） （日本人集団）
表 2.5.5-4　いずれかの治験薬接種で発現した事前に規定した有害事象（0%超） （APaT 集団）（008試験）（日本人集団）
表 2.5.5-5　有害事象の要約（APaT 集団）（007試験）
表 2.5.5-6　いずれかの治験薬接種で発現した事前に規定した有害事象（0%超） （APaT 集団）（007試験）

図一覧

図 2.5.4-1　V116及び対照薬の血清型分類

付録一覧

付録 2.5.8-1　被験者の内訳（008試験）
付録 2.5.8-2　被験者の内訳（008試験）（日本人集団）
付録 2.5.8-3　被験者の内訳（007試験）
付録 2.5.8-4　被験者背景（APaT 集団）（008試験）
付録 2.5.8-5　被験者背景（APaT 集団）（008試験）（日本人集団）
付録 2.5.8-6　被験者背景（APaT 集団）（007試験）
付録 2.5.8-7　治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答の要約（PP 集団）（008試験）
付録 2.5.8-8　治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答の要約（PP 集団）（008試験）（日本人集団）

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	—
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRM_{197}	Cross-reactive material 197	—
eVRC	Electronic vaccination report card	電子ワクチン日誌
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
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
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
JMDC	Japan Medical Data Center	日本医療データセンター
MDV	Medical Data Vision	メディカルデータビジョン
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化食食活性
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	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）
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	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
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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）

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・効果の根拠となる国際共同第Ⅲ相008試験及び海外第Ⅲ相007試験の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、V116は既承認 PCV と異なり、小児 PCV 接種の間接効果により大きく変化してきた成人の肺炎球菌感染症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[at risk_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、本申請資料では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（いずれの既承認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

国内では、50歳以上の成人における肺炎球菌による感染症の予防を効能又は効果として、2024年8月に V116の承認申請（初回申請）を行っている。今般、効能又は効果の追加に係る承認申請（本申請）として、V116の効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。V116の初回申請で承認申請中の内容に対して、本申請で追記する箇所を下線で示す。

50歳以上の成人<u>又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人</u>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、地域及び人種によって異なる[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。

肺炎球菌感染症の多くは小児及びより高齢の成人で報告され、特に65歳以上の成人で罹患率が最も高い[5.4: 05J8JP]。また、過密な閉鎖環境（避難所、長期療養施設等）で生活する者、免疫不全患者（HIV 感染患者、造血幹細胞移植患者、無脾症患者等）、特定の基礎疾患（慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、糖尿病、喘息、アルコール症等）を有する18歳以上の成人は肺炎球菌感染症（特に IPD）に罹患するリスクが高い[5.4: 04VSTX] [5.4: 04VSHL] [5.4: 04NK7X]。

海外

米国において、2013～2015年に入院を要した IPD 症例及び肺炎（原因を問わず）症例のうち基礎疾患を有していた症例の割合は、18～49歳の成人（IPD：262例、肺炎：19,925例）で46%及び55%、50～64歳の成人（IPD：731例、肺炎：47,337例）で67%及び76%、65～74歳の成人（IPD：305例、肺炎：30,248例）で83%及び88%であった[5.4: 06CQT7]。健康成人に対する基礎疾患を有する成人の IPD 罹患のリスク比は糖尿病、慢性心疾患又は慢性肺疾患で3～6倍、アルコール症で11倍、血液学的悪性疾患、固形腫瘍又は HIV 感染で23～48倍高く、併存疾患数が多いほど IPD 罹患率が高かった[5.4: 03QTFW]。また、HIV 感染患者は非感染者と比較して IPD 及び市中肺炎の罹患率が高く、ART 実施中の患者や CD4+T 細胞数が多くウイルス量が抑制されている患者であっても罹患率は依然として高い[5.4: 06CWPT]。

心疾患、肺疾患及び糖尿病は世界的に死亡及び障害の原因の上位に位置付けられていることから、基礎疾患を有する成人が肺炎球菌感染症に罹患するリスクへの懸念が裏付けられている[5.4: 083MF9]。IPD による死亡リスクは、基礎疾患を有する成人で健康成人の2～8倍高く[5.4: 03QTFW]、英国の15～64歳の成人における IPD 死亡率は、慢性呼吸疾患（18.3%）、慢性腎臓病（26.1%）、慢性心疾患（19.7%）、慢性肝疾患（37.1%）、糖尿病（15.4%）、HIV 感染（8.5%）のいずれにおいても基礎疾患を有さない者（5.4%）と比較して高かった[5.4: 530]。

本邦

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）に含まれる19歳以上の成人（7,433,221例）のうち、10%は肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者、3%はリスクが高い者であった。本データベースを用いた研究において、IPD 罹患率及び肺炎球菌性肺炎の罹患率は併存疾患数に伴い上昇した。19歳以上の成人において、IPD 罹患率は健康成人で0.6例／10万人年であるのに対し、基礎疾患を1つ有する者では2.2例／10万人年、基礎疾患を2つ以上有する者では18.3例／10万人年であった。また、肺炎球菌性肺炎の罹患率においても、健康成人で7.3例／10万人年であるのに対し、基礎疾患を1つ有する者では28.3例／10万人年、基礎疾患を2つ以上有する者では129.1例／10万人年であった[5.4: 0840DQ]。

また、メディカルデータビジョン（MDV）のデータベース（2009～2014年）に含まれる19歳以

上の成人（2,967,475例）のうち、40%は肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者、22%はリスクが高い者であった。本データベースを用いた研究においても、IPD 罹患率及び肺炎球菌性肺炎の罹患率は併存疾患数に伴い上昇した。19歳以上の成人において、IPD 罹患率は健康成人で1.9例／10万人年であるのに対し、基礎疾患を1つ有する者では3.1例／10万人年、基礎疾患を2つ以上有する者では12.1例／10万人年であった。また、肺炎球菌性肺炎の罹患率においても、健康成人で55.6例／10万人年であるのに対し、基礎疾患を1つ有する者では86.9例／10万人年、基礎疾患を2つ以上有する者では211.4例／10万人年であった[5.4: 0840DQ]。

さらに、2010～2013年にかけて実施した本邦の調査では、18歳以上の成人の IPD 症例506例のうち90.5%が基礎疾患を有しており、特に肝疾患及び腎疾患を有する場合に予後不良（後遺症又は死亡）が多いことが報告されている[5.4: 523][1]。本邦における肺炎の入院患者の予後研究では、慢性腎臓病患者の肺炎による入院後30日以内の死亡リスクはハザード比1.78（95%信頼区間：1.24～2.47）であった。また、海外データでは慢性腎臓病患者の肺炎の起炎菌として肺炎球菌が最も多く、慢性腎臓病合併肺炎患者（203例）の28.1%が肺炎球菌であった[5.4: 520]。また、本邦において基礎疾患を2つ以上有している者の死亡率（20.6%）は健康成人（7.4%）と比較して高いことが報告されている[5.4: 523][1]。

2.5.1.2.2.1　肺炎球菌感染症のリスク因子

[at risk_2.5.1.2.2 項]を踏まえ、肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子について病態の特徴及び本邦又は海外における肺炎球菌感染症の罹患リスクを疾患ごとに述べる。

慢性心疾患

慢性心疾患、特に慢性心不全で肺炎リスクが高まる理由として、心拡大に伴う気管支の圧迫による換気障害、肺うっ血による気道分泌物の増量及び喀痰の喀出困難などが考えられる。また心不全下では心拍出量が低下しているため、肺炎を発症した際は通常より容易に低酸素状態に陥り心不全の急性増悪を来たしやすい。さらに肺炎によって誘導される炎症性サイトカインや酸化ストレスによって動脈硬化の進展や心機能の低下が起こり、間接的に心不全の急性増悪へとつながるおそれがある[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、慢性心疾患を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で2%、MDV（2,967,475例）で18%であった。慢性心疾患を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：7.1倍（95%信頼区間：5.7～8.8）、MDV：2.6倍（95%信頼区間：2.3～2.9）、以下同順］及び IPD［15.7倍（95%信頼区間：8.8～28.0）、4.7倍（95%信頼区間：2.8～7.9）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

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

慢性肺疾患

COPD や気管支拡張症、間質性肺炎をはじめとした慢性肺疾患患者では、気道クリアランスの低下に伴い、末梢気道の炎症による喀痰量増加や局所免疫の低下がみられ、また、ステロイドや免疫抑制剤等の使用によって全身的な免疫低下を来たしている場合も多い。その結果、健康成人と比較しウイルス感染や二次性の細菌感染症を起こしやすく、末梢気道の狭窄や肺胞構造の破壊による呼吸機能低下が基礎にあるため、重度の呼吸不全を合併しやすい[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、慢性肺疾患を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で4%、MDV（2,967,475例）で10%であった。慢性肺疾患を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：10.8倍（95%信頼区間：9.2～12.6）、MDV：5.2倍（95%信頼区間：4.7～5.7）、以下同順］及び IPD［16.4倍（95%信頼区間：9.0～30.2）、7.1倍（95%信頼区間：4.2～12.0）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

慢性肝疾患

肝臓は腸内細菌やウイルスなどの微生物の曝露を受けるため、高度な免疫能を備えた臓器である。慢性肝疾患、特に肝硬変では免疫応答が障害され、免疫応答の障害は肝硬変のステージが進むほど強くなる。肝硬変患者が肺炎球菌感染症に罹患した場合、菌血症を伴いやすく敗血症性ショックになりやすいことが指摘されている。また、肺炎球菌は非代償性肝硬変患者の生命予後に大きな影響を及ぼす特発性細菌性腹膜炎の原因菌となることも報告されている[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、慢性肝疾患を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で3%、MDV（2,967,475例）で12%であった。慢性肝疾患を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：3.3倍（95%信頼区間：2.6～4.3）、MDV：2.1倍（95%信頼区間：1.9～2.4）、以下同順］及び IPD［13.0倍（95%信頼区間：7.5～22.7）、4.7倍（95%信頼区間：2.7～8.2）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

慢性腎臓病

慢性腎臓病では免疫能の低下が指摘されており、B リンパ球の減少、CD4+T リンパ球数の減少が認められ、T リンパ球の抗原刺激に対する反応性低下、好中球の機能低下も指摘されている。したがって、慢性腎臓病患者では感染症の併発リスクが高い。腎機能低下が進み末期腎不全、血液透析となるとさらに感染症の併発リスクが上昇する[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、慢性腎臓病を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で0.5%、MDV（2,967,475例）で4%であった。慢性腎臓

病を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：13.4倍（95%信頼区間：10.1～17.9）、MDV：2.6倍（95%信頼区間：2.2～3.0）、以下同順］及び IPD［25.2倍（95%信頼区間：10.3～61.8）、4.7倍（95%信頼区間：2.2～10.0）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

糖尿病

糖尿病患者では、高血糖に伴う好中球やマクロファージの機能の低下、血管内皮機能や凝固の異常、神経障害、栄養障害など多くの因子が易感染性に関わっている。また重症感染症においては、炎症性サイトカインやインスリン拮抗ホルモンの上昇によって、インスリン抵抗性が増強し高血糖が増悪、さらに感染症が重症化する[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、糖尿病を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で4%、MDV（2,967,475例）で21%であった。糖尿病を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：5.7倍（95%信頼区間：4.8～6.9）、MDV：1.9倍（95%信頼区間：1.7～2.1）、以下同順］及び IPD［12.6倍（95%信頼区間：7.4～21.2、4.4倍（95%信頼区間：2.6～7.3）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

HIV 感染

B 細胞は感染後の免疫記憶を維持するうえで重要な役割を担っているが、HIV 感染患者では特に IgM 型メモリーB 細胞が有意に減少していることが示されており、IgM 型メモリーB 細胞の割合は、同じく IPD 罹患リスクの高いことが知られている脾臓摘出者と同程度であることが報告されている[5.4: 521]。

米国の18歳以上の成人を対象とした2006～2010年の医療費請求データにおいて、HIV 感染患者の肺炎球菌性肺炎及び IPD 罹患リスクはそれぞれ同年代の健康成人と比較して、18～49歳で9.8倍（95%信頼区間：8.3～11.5）及び22.0倍（95%信頼区間：16.2～29.8）、50～64歳で6.5倍（95%信頼区間：5.5～7.7）及び12.3倍（95%信頼区間：9.1～16.5）、65歳以上で4.9倍（95%信頼区間：3.3～7.3）及び3.3倍（95%信頼区間：0.8～13.2）であった[5.4: 527]。

脾臓摘出又は脾臓が機能しない及び鎌状赤血球症

脾臓は大きく2つの機能（抗体の産生、老化しダメージを受けた細胞及び血液中の細菌などの除去）を持つ。肺炎球菌など莢膜を持つ細菌のオプソニン化には、脾臓の IgM 型メモリーB 細胞によって産生され、直接又は補体結合を介して貪食を促進する IgM が必要であることから、肺炎球菌は脾臓でのみ除去される。そのため、脾臓を摘出又は脾臓が機能しない場合、肺炎球菌感染に対する防御能が低下するリスクが増加する[5.4: 522]。

鎌状赤血球症患者では、鎌状赤血球が脾臓に取り込まれるため、ほとんどが小児期に脾腫を発

症し、その後青年期になるまでに脾臓が萎縮して機能しなくなる。そのため、鎌状赤血球症患者は肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い[5.4: 524]。なお、2015年時点では、本邦における鎌状赤血球新生児患者は認められなかった[5.4: 529]。

米国の18歳以上の成人を対象とした2006～2010年の医療費請求データにおいて、機能的又は解剖学的無脾症患者（脾臓摘出、鎌状赤血球症患者等）の肺炎球菌性肺炎及び IPD 罹患リスクはそれぞれ同年代の健康成人と比較して、18～49歳で24.4倍（95%信頼区間：21.1～28.3）及び32.6倍（95%信頼区間：22.9～46.4）、50～64歳で18.3倍（95%信頼区間：16.1～20.7）及び28.1倍（95%信頼区間：22.1～35.9）、65歳以上で10.5倍（95%信頼区間：9.4～11.9）及び14.0倍（95%信頼区間：10.5～18.7）であった[5.4: 08DS3V] [5.4: 527]。

髄液漏出

先天性病変、頭蓋骨骨折、脳神経外科手術等により脳脊髄液が漏出した患者では、脳の自然防御機構に解剖学的障害があるため、細菌性髄膜炎の再発リスクが高いことが知られており、市中細菌性髄膜炎の成人では髄液漏出患者の59%が髄膜炎の既往を有していた[5.4: 08DS3V]。

2008～2014年の米国の健康保険データベースにおいて、18歳以上の髄液漏出患者における IPD 罹患リスクは健康成人と比較して6.4倍（95%信頼区間：1.6～16.7）高かった[5.4: 08DS3V] [5.4: 528]。

人工内耳の装用

人工内耳装用者では、蝸牛を通過する刺激電極の存在が感染症の伝播経路となる可能性があり、一般的に細菌性髄膜炎に罹患するリスクが高いことが知られている[5.4: 526]。2002年には人工内耳装用者における細菌性髄膜炎の起炎菌として肺炎球菌が最も多かったことから、CDC は肺炎球菌ワクチンの推奨を改訂し、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い者として人工内耳装用者も含めることとした[5.4: 08DS3V]。

米国の18歳以上の成人を対象とした2006～2010年の医療費請求データにおいて、65歳以上の人工内耳装用者の肺炎球菌性肺炎及びIPD 罹患リスクはそれぞれ同年代の健康成人と比較して3.9倍（95%信頼区間：1.3～12.1）及び10.5倍（95%信頼区間：1.5～74.8）であった[5.4: 527]。

悪性腫瘍・臓器移植後

抗がん治療の進歩に伴い、免疫不全を起こしうる従来の殺細胞性化学療法に加え、ワクチン効果に大きな影響を与え得る分子標的薬も日常的に使用される。胃癌、膵癌及び大腸癌などでは手術の際に脾臓摘出を行うこともある。骨髄増殖性疾患やリンパ系悪性腫瘍では疾患そのものによる液性免疫不全に加え、脾臓摘出や脾臓への放射線照射を行う場合もあり高度の液性免疫不全を来たしうる。造血幹細胞移植後は液性免疫の回復に最低でも1～2年程度を要するとされるが、英国では自家造血幹細胞移植後中央値7年の患者56例全例で肺炎球菌に対する抗体価が不十分であ

ったとの報告もある。また、固形臓器移植では移植後の免疫抑制剤の長期使用が肺炎球菌感染症のリスクとなる[5.4: 520]。

本邦の19歳以上の成人を対象とした JMDC 及び MDV のデータベースにおいて、悪性腫瘍を有する者の割合は、JMDC（7,433,221例）で1%、MDV（2,967,475例）で18%であった。悪性腫瘍を有する19歳以上の成人の罹患リスクは、肺炎球菌性肺炎［JMDC：11.2倍（95%信頼区間：9.0～14.1）、MDV：1.7倍（95%信頼区間：1.5～1.9）、以下同順］及び IPD［43.3倍（95%信頼区間：24.7～76.2、4.4倍（95%信頼区間：2.6～7.4）］のいずれにおいても健康成人と比較して高かった[5.4: 0840DQ]。

2.5.1.2.3　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り、多くの国が肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（年齢、慢性疾患等）に基づき肺炎球菌ワクチンの接種を推奨している[5.4: 08DS3V] [5.4: 05CZ9M]。既承認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。

肺炎球菌多糖体ワクチン（PPSV23）及び PCV（PCV13、PCV15及び PCV20を含む）は様々な国又は地域で承認されており、V116も2024年6月に米国で、7月にカナダでそれぞれ18歳以上の成人に対して IPD 及び／又は肺炎球菌性肺炎に対する承認を取得している[at risk_2.5.5.7 項]。

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、鎌状赤血球症／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、造血器腫瘍、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ある[5.4: 08DS3V]。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が、主に PCV 及び PPSV23の連続接種又は PCV 単独接種が含まれる[5.4: 08DS3V] [5.4: 04P7LW] [5.4: 05CZ9M]。なお、本邦では日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチン WG、日本感染症学会ワクチン委員会、日本ワクチン学会・合同委員会より「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」が提言されており、基礎疾患の種類によって、PPSV23の単独接種又は PCV13／PCV15及び PPSV23の連続接種が推奨されている[5.4: 520]。

米国の ACIP のワクチンガイドラインでは65歳以上の成人及び19～64歳の肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人に対して 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が[5.4: 08DS3V]、2024年6月に開催された ACIP 会議において、V116の単回接種もこれらの集団に対して推奨される方向が合意された[5.4: 517]。よって、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。

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約50の国又は地域で実施されている。しかし、既承認肺炎球菌ワクチンによる疾病カバー率には限界があり、既承認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。

既承認 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 であり、一部残存する既承認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。このように、V116の開発背景は既承認 PCV とは異なることから、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。

本邦では、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に切り替えられた。これにより、小児における PCV7血清型由来の IPD は急激に低下し（PCV7導入前：73.3%、2013年：7.4%）、その間接効果により成人においても PCV7血清型由来の IPD（PCV7導入前：43.6%、2013年：11.7%）が大きく低下した[5.4: 05JDDG]。また、その後の2014年及び2023年の本邦における成人 IPD の原因血清型の割合も PCV7血清型で13%及び6%、PCV13血清型で45%及び25%、PCV15血清型で56%及び27%、PPSV23血清型で67%及び41%、PCV20で69%及び40%であり、小児定期接種ワクチンである PCV13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が[5.4: 512]、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、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: 513]。なお、本邦における V116に含まれる血清型による成人 IPD の割合は2014年から2023年まで一貫して80%前後を維持している[5.4: 512]。

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。

2.5.1.4　臨床開発計画

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人を対象とした V116の臨床データパッケージには、2試験（国際共同第Ⅲ相008試験、海外第Ⅲ相007試験）の結果を含み、これらの試験では肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらない肺炎球菌感染症に罹患するリスクを1つ以上有する多様な

18歳以上の成人を対象とした[表 2.5.1-1]。

国際共同008試験では、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人（日本人を含む）を組み入れ、V116+プラセボ群（1日目にV116を接種し8週目にプラセボを接種）又はPCV15＋PPSV23群（1日目にPCV15を接種し、8週目にPPSV23を接種）に3：1の比で無作為に割り付け、V116の免疫原性と安全性を評価した。

海外007試験では、18歳以上のHIV感染患者を組み入れ、V116+プラセボ群（1日目にV116を接種し8週目にプラセボを接種）又はPCV15＋PPSV23群（1日目にPCV15を接種し、8週目にPPSV23を接種）に1：1の比で無作為に割り付け、V116の免疫原性と安全性を評価した。

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†（日本人）	試験対象集団	主要評価項目
008試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.9: P008] 44施設（オーストラリア、カナダ、チリ、日本、ニュージーランド、ポーランド、韓国及び米国）	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	無作為化の比 V116+プラセボ群： PCV15+PPSV23群=3：1 V116+プラセボ群 無作為化：387例（日本人：36例） V116接種：386例（日本人：31例） プラセボ接種：374例（日本人：31例） 完了：372例（日本人：31例） PCV15+PPSV23群 無作為化：131例（日本人：5例） PCV15接種：130例（日本人：5例） PPSV23接種：128例（日本人：5例） 完了：129例（日本人：5例）	肺炎球菌感染症のリスクを有し肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人 性別：男性283例／女性233例 年齢の中央値：55.0歳 層別因子 年齢 18～49歳：160例 50～64歳：356例 リスク因子の数及び種類 糖尿病のみ：194例 慢性心疾患のみ：84例 慢性腎臓病のみ：23例 慢性肝疾患のみ：34例 慢性肺疾患のみ：99例 リスク因子2つ以上：82例	<u>免疫原性</u> ・V116の13種類の共通血清型及び8種類の非共通血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT <u>安全性</u> ・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

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†（日本人）	試験対象集団	主要評価項目
007試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.10: P007V01] 20施設（ベルギー、チリ、フランス、南アフリカ、タイ及び米国）	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	無作為化の比 V116+プラセボ群： PCV15+PPSV23群=1：1 V116+プラセボ群 無作為化：156例 V116接種：155例 プラセボ接種：154例 完了：152例 PCV15+PPSV23群 無作為化：157例 PCV15接種：156例 PPSV23接種：151例 完了：152例	18歳以上の HIV 感染患者 性別：男性221例／女性91例 年齢の中央値：45.0歳 層別因子 肺炎球菌ワクチン接種歴 なし：199例 PCV13のみ：36例 PPSV23のみ又は PCV13+PPSV23：77例 CD4+T 細胞数（cells/μL） 50～500未満：79例 500以上：233例	免疫原性 ・V116の13種類の共通血清型及び8種類の非共通血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 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

GMT=幾何平均抗体価、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、OPA=オプソニン化食食活性、PCV13=沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV15=沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン、PPSV23=23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン

† 治験薬接種を受けた被験者数は実際に割り付けられた投与群に基づき算出した。

‡ いずれの試験においても、V116+プラセボ群では V116を1日目に、プラセボを8週目に接種し、PCV15+PPSV23群では PCV15を1日目に、PPSV23を8週目に接種した。

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

米国では V116の初期の第Ⅲ相臨床試験（海外003試験、海外004試験、海外005試験、国際共同006試験）で得た海外の規制当局からの助言を本申請にも適用した[2.5.1.5 項]。なお、本申請に含まれる007試験及び008試験について、米国の規制当局から追加の助言は受領しなかった。

国内では肺炎球菌感染症に罹患するリスクの高い成人に対する V116の開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（機構）相談［[redacted] 医薬品[redacted]（[redacted]）］を実施し、当局の見解を求めた[表 2.5.1-2]。

表 2.5.1-2　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]）	・機構は、[redacted]助言した。 ・機構は、[redacted]受入れ可能とした。

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。

C Confidential

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　免疫原性の評価方法

免疫原性の評価方法は、[2.5.4.1項]及び[2.7.3.1.2項]に記載した。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[5.3.5.1.9: P008] [5.3.5.1.10: P007V01] [5.4: 08J64C] [5.4: 08LDCD]。

V116の肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人における有効性（免疫原性）は、第Ⅲ相国際共同008試験及び海外第Ⅲ相007試験の結果に基づき評価した。両試験では、主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。免疫原性の併合解析は計画しなかった。また、両試験では、血清型を共通血清型（V116と対照薬に共通する血清型）又は非共通血清型（V116にのみ含まれる血清型）に分類して評価し[図 2.5.4-1] [at risk_2.7.6.2.2.1 項] [5.3.5.1.9: P008] [at risk_2.7.6.2.1.1 項] [5.3.5.1.10: P007V01]、さらに、交差反応性血清型（6C 及び15B）に対する免疫応答を探索的目的として評価した[5.3.5.1.9: P008] [5.3.5.1.10: P007V01]。

図 2.5.4-1　V116 及び対照薬の血清型分類

Categorization of Serotypes in V116 and Comparators

	Serotypes in Currently Licensed Pneumococcal Vaccines Included as Comparators in the V116 Clinical Development Program Compared to V116																			
PCV15	3	6A	7F	19A	22F	33F	6 serotypes common to V116 and PCV15; 15 serotypes unique to V116													
PPSV23	3		7F	19A	22F	33F	8	9N	10A	11A	12F	17F	20	12 serotypes common to V116 and PPSV23; 9 serotypes unique to V116						
V116	3	6A	7F	19A	22F	33F	8	9N	10A	11A	12F	17F	20A	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B

注：血清型判定法の進歩により、PPSV23 に含まれる血清型 20 が血清型 20A としてさらに特徴づけられるようになった。この PnPs は、PPSV23 の添付文書では血清型 20 として表示され、V116 では血清型 20A として表示されている[5.4: 08B5C0]。

PCV15=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）、PnPs（Pneumococcal capsular polysaccharide）=肺炎球菌莢膜ポリサッカライド、PPSV23=23 価肺炎球菌莢膜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）。

2.5.4.2　被験者集団

008試験では、8ヵ国の44の治験実施医療機関で、肺炎球菌感染症に罹患するリスク（糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患又は慢性肺疾患）を有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人［518例（日本人36例）］を組み入れ、3：1の比で V116+プラセボ群［387例（日本人31例）］又は PCV15+PPSV23群［131例（日本人5例）］に無作為に割り付けた。96%を超える被験者が治験薬接種及び試験を完了した[at risk_2.7.6.2.2.1 項] [付録 2.5.8-1] [付録 2.5.8-2]。また、96%を超える被験者が少なくとも1つの評価時点で PP 集団での OPA 応答及び IgG 応答の解析に含まれた（[5.3.5.1.9: P008] Table 14.1-7, Table 14.1-8）。被験者背景は V116+プラセボ群と

C Confidential

PCV15+PPSV23群で同様であった。年齢の中央値（範囲）は55.0歳（18～64歳）であった[付録 2.5.8-4]。

007試験では、6ヵ国の20の治験実施医療機関で、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらない18歳以上の HIV 感染（スクリーング時の CD4+T 細胞数が50 cells/μL 以上、血漿中 HIV RNA が 50,000 copies/mL 未満）患者（313例）を組み入れ、1：1の比で V116+プラセボ群（156例）又は PCV15+PPSV23群（157例）に無作為に割り付けた。96%を超える被験者が治験薬接種及び試験を完了した[at risk_2.7.6.2.1.1 項] [付録 2.5.8-3]。また、94%を超える被験者が少なくとも1つの評価時点で PP 集団での OPA 応答及び IgG 応答の解析に含まれた（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.1-5, Table 14.1-6）。被験者背景は V116+プラセボ群と PCV15+PPSV23群で同様であった。年齢の中央値は（範囲）は45.0歳（19～86歳）であり、肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者は199例（63.8%）であった[付録 2.5.8-6]。

いずれの試験においても、V116+プラセボ群ではV116を1日目に、プラセボを8週目に接種し、PCV15+PPSV23群では PCV15を1日目に、PPSV23を8週目に接種し、治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）又は PPSV23接種後30日目（12週目）］の免疫原性を評価した[at risk_2.7.6.2.2.1 項] [at risk_2.7.6.2.1.1 項]。

2.5.4.3　免疫原性の結果

2.5.4.3.1　肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人を対象とした試験

2.5.4.3.1.1　国際共同第Ⅲ相試験（008試験）［評価資料］

2.5.4.3.1.1.1　全集団

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人において、V116は、V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した。

主要評価項目

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人において、

- 治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）又は PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT について、V116＋プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった[表 2.5.4-1] [表 2.5.4-2]。

Confidential

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）（008 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 13 Serotypes Common Between V116 and PCV15 + PPSV23 (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	352	216.2	(188.6, 247.8)	104	192.9	(156.7, 237.4)
6A	347	3734.9	(3204.3, 4353.4)	92	2443.8	(1779.0, 3357.1)
7F	355	4261.2	(3781.6, 4801.6)	109	3218.5	(2627.3, 3942.6)
8	357	3460.8	(3083.1, 3884.7)	106	3406.4	(2635.8, 4402.2)
9N	354	7553.9	(6664.1, 8562.5)	107	4548.4	(3696.8, 5596.2)
10A	355	4502.0	(3933.7, 5152.4)	107	2542.0	(1897.0, 3406.2)
11A	358	3761.7	(3375.8, 4191.7)	106	1697.2	(1338.4, 2152.2)
12F	356	2432.3	(2082.7, 2840.6)	107	1364.5	(956.1, 1947.4)
17F	354	10425.3	(9099.2, 11944.7)	104	4331.7	(3248.3, 5776.3)
19A	356	2837.2	(2535.2, 3175.2)	106	2437.2	(2008.5, 2957.5)
20A	357	8091.5	(7169.4, 9132.3)	99	3749.8	(2932.4, 4795.2)
22F	357	4432.7	(3914.2, 5020.0)	108	2717.4	(2201.7, 3353.8)
33F	347	24512.8	(21149.8, 28410.7)	101	11395.1	(8884.5, 14615.3)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adimm]

表 2.5.4-2　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）（008 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 8 Serotypes Unique to V116 (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
15A	353	7274.6	(6398.7, 8270.4)	104	1791.8	(1361.7, 2357.8)
15C	353	7923.1	(6726.7, 9332.3)	107	2269.8	(1651.8, 3118.9)
16F	356	9546.6	(8396.2, 10854.6)	105	1626.2	(1224.4, 2159.8)
23A	346	5875.3	(5005.5, 6896.2)	100	1493.9	(1009.1, 2211.5)
23B	354	2316.9	(1925.9, 2787.3)	108	117.0	(73.4, 186.4)
24F	354	5677.1	(5098.2, 6321.8)	92	1666.8	(1257.6, 2209.1)
31	359	5803.9	(4991.8, 6748.1)	105	360.7	(233.0, 558.5)
35B	347	13141.3	(11584.8, 14906.9)	104	1812.1	(1408.6, 2331.2)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group

（血清型6A と交差）及び血清型15B（血清型15C と交差）に対する免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.9: P008] Table 14.2-15, Table 14.2-16）。

008試験の詳細な結果は[5.3.5.1.9: P008]に示す。

2.5.4.3.1.1.2　日本人集団

008試験の日本人集団（V116＋プラセボ群：31例、PCV15+PPSV23群：5例）の結果は、概して全集団の結果と一貫しており、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の日本人成人において、V116は、V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した。

主要評価項目

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない18～64歳の日本人成人において、

- 治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）又は PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT について、V116＋プラセボ群は13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった[表 2.5.4-3] [表 2.5.4-4]。

C Confidential

表 2.5.4-3　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）（008 試験）（日本人集団）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 13 Serotypes Common Between V116 and PCV15 + PPSV23

(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	29	191.6	(117.4, 312.9)	5	154.7	(37.7, 634.4)
6A	30	2778.1	(1903.8, 4053.9)	5	3412.0	(2535.7, 4591.3)
7F	30	6160.4	(4331.6, 8761.4)	5	4516.6	(1825.5, 11174.7)
8	30	3525.5	(2390.3, 5199.8)	5	4054.2	(2352.8, 6985.8)
9N	29	5711.4	(4220.8, 7728.5)	5	3978.0	(1022.5, 15475.8)
10A	28	3754.0	(2460.2, 5728.4)	4	715.7	(69.9, 7325.0)
11A	30	2799.3	(1911.7, 4099.0)	5	1369.7	(215.2, 8716.4)
12F	30	1471.8	(926.3, 2338.5)	5	1209.1	(21.7, 67350.5)
17F	30	6811.6	(4321.6, 10736.1)	5	4641.1	(820.3, 26257.7)
19A	30	2021.6	(1230.7, 3320.6)	5	2924.5	(1009.1, 8475.3)
20A	30	6692.3	(4325.3, 10354.5)	5	3969.7	(433.5, 36351.0)
22F	30	3027.4	(2142.0, 4278.9)	5	5855.2	(3492.2, 9817.2)
33F	30	21611.8	(14035.9, 33276.6)	5	10804.9	(2087.0, 55938.5)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adimm]

Confidential

表 2.5.4-4　　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）（008 試験）（日本人集団）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 8 Serotypes Unique to V116 (Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
15A	29	5595.0	(3494.7, 8957.5)	5	1890.6	(339.0, 10545.2)
15C	28	8722.3	(5188.1, 14664.0)	4	1089.8	(108.1, 10988.9)
16F	29	8572.3	(5529.4, 13289.8)	5	1337.3	(144.2, 12403.5)
23A	30	4695.1	(3095.4, 7121.5)	5	1106.2	(56.6, 21628.8)
23B	28	2213.3	(1117.3, 4384.3)	5	720.5	(22.2, 23418.7)
24F	28	4312.9	(3175.7, 5857.3)	4	722.4	(7.8, 67058.0)
31	30	4331.5	(2773.0, 6766.1)	5	157.0	(5.0, 4911.5)
35B	29	8952.7	(6115.1, 13106.9)	5	2457.2	(191.0, 31604.3)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adimm]

重要な副次又は探索的評価項目

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない18～64歳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 IgG GMC について、V116＋プラセボ群は13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-5、Table 2-6）。
- 治験薬接種前から治験薬接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116＋プラセボ群は13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-7、Table 2-8）。
- V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116接種後は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15と同程度であり、PCV15に含まれず V116に含まれる15種類の非共通血清型では PCV15より高かった[付録 2.5.8-8]（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-14）。
- V116接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、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）に対する免疫応答を誘導した（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-15, Table 2-16）。

008試験の日本人集団の詳細な結果は[5.3.5.4.2: P008_J_list]に示す。

2.5.4.3.1.2　海外第Ⅲ相試験（007試験）［評価資料］

肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、18歳以上の HIV 感染患者において V116は、V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）又は PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT について、V116＋プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった[表 2.5.4-5] [表 2.5.4-6]。

C Confidential

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）（007 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 13 Serotypes Common Between V116 and PCV15 + PPSV23 (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 156)			PCV15 + PPSV23 (N = 156)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	128	170.7	(132.5, 220.0)	126	172.0	(138.4, 213.7)
6A	131	3896.0	(2929.7, 5181.1)	123	3979.5	(3210.6, 4932.5)
7F	135	3482.3	(2815.8, 4306.6)	126	3275.6	(2658.1, 4036.6)
8	137	1847.5	(1470.9, 2320.6)	129	2262.9	(1776.5, 2882.5)
9N	129	5763.0	(4552.8, 7294.7)	126	5970.0	(4786.9, 7445.6)
10A	137	3693.0	(2870.2, 4751.5)	128	3652.8	(2731.4, 4885.1)
11A	134	3742.5	(3050.7, 4591.1)	123	1722.3	(1277.1, 2322.7)
12F	136	2585.4	(1993.5, 3353.0)	128	2292.4	(1653.2, 3178.8)
17F	135	8698.6	(7046.1, 10738.5)	124	5886.3	(4489.8, 7717.1)
19A	137	2178.9	(1777.1, 2671.7)	130	2667.0	(2193.2, 3243.1)
20A	135	7249.1	(5854.9, 8975.4)	130	5753.3	(4634.0, 7143.0)
22F	129	3622.4	(2902.8, 4520.4)	129	3979.8	(3214.5, 4927.1)
33F	123	14642.5	(11314.9, 18948.6)	123	11864.5	(9283.8, 15162.5)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adimm]

Confidential

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）（007 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for 8 Serotypes Unique to V116 (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 + Placebo (N = 156)			PCV15 + PPSV23 (N = 156)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
15A	127	5859.0	(4684.9, 7327.4)	124	1970.5	(1555.1, 2496.8)
15C	131	5613.0	(4136.7, 7616.3)	126	2438.0	(1791.5, 3317.7)
16F	129	6703.0	(5494.0, 8178.1)	127	1839.0	(1474.3, 2293.9)
23A	130	5053.5	(3781.3, 6753.5)	111	1674.9	(1209.9, 2318.7)
23B	135	1593.8	(1182.7, 2147.9)	125	151.0	(98.1, 232.6)
24F	132	3725.6	(3161.1, 4391.0)	98	567.9	(375.4, 859.1)
31	137	5699.4	(4435.1, 7324.2)	125	530.8	(364.2, 773.7)
35B	135	11306.2	(9364.7, 13650.1)	128	2977.7	(2425.5, 3655.8)

[a] The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.

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

Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group; 30 days following PPSV23 [Week 12] for the PCV15 + PPSV23 group.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adimm]

重要な副次又は探索的評価項目

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116＋プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.2-5、Table 14.2-6）。
- 治験薬接種前から治験薬接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116＋プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.2-7、Table 14.2-8）
- V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116接種補は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15接種後と同程度、15種類の非共通血清型で PCV15接種後より高かった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.2-13、Table 14.2-14）。
- V116接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、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）に対する免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.2-15, Table 14.2-16）

007試験の詳細な結果は[5.3.5.1.10: P007V01]に示す。

2.5.4.3.2　部分集団解析

008試験において、免疫原性は、年齢、性別、人種、民族及び肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（数及び種類）の部分集団について評価した。各部分集団での血清型特異的 OPA GMT は、全集団の OPA GMT と概して一貫していた（[5.3.5.1.9: P008] 11.4）。

007試験において、免疫原性は、年齢、性別、人種、民族、肺炎球菌ワクチン接種歴（接種歴の有無及び過去の肺炎球菌ワクチンの接種時期）及びスクリーニング時の CD4+T 細胞数の部分集団について評価した。各部分集団での血清型特異的 OPA GMT は、全集団の OPA GMT と概して一貫していた（[5.3.5.1.10: P007V01] 11.4）。

日本人集団における部分集団解析の結果は[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-17～Table 2-28に示す。

2.5.4.4　免疫原性の結論

008試験（日本人集団を含む）及び007試験の結果から、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人（HIV 感染患者を含む）において、以下の結論が得られた。

- 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する。
- V116は、13種類の共通血清型で PCV15+PPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、8種類の非共通血清型で PCV15+PPSV23より高い免疫応答を誘導する。
- 008試験における日本人集団の結果は、全集団と一貫していた。

C Confidential