2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画

安全性は、国際共同第Ⅲ相008試験及び海外第Ⅲ相007試験の結果に基づき評価し、その評価方法は、これまでに実施した成人を対象とした第Ⅲ相試験と同じであった[2.5.5.1 項]。

治験薬接種後1日目から5日目まで、eVRC を用いて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日目に、38.0°C（100.4°F）以上の体温が認められた場合、事前に規定した全身性の有害事象（発熱）と分類した。事前に規定していない有害事象は治験薬接種後30日目まで収集し、重篤な有害事象は治験薬の初回接種後6ヵ月間収集した。なお、全ての注射部位の有害事象及び治験薬接種後1日目から5日目に発現した発熱は、副反応と判定された。

安全性解析は、APaT 集団（無作為割付けされ、治験薬の接種を1回以上受けた全ての被験者と定義）を対象に実施した。各試験で解析から除外した理由は、個々の治験総括報告書に要約した（[5.3.5.1.9: P008] 10.3.2、[5.3.5.1.10: P007V01] 10.3.2）。

2.5.5.2　国際共同第Ⅲ相試験（008試験）

2.5.5.2.1　全集団

2.5.5.2.1.1　全般的な曝露状況

516例の被験者が無作為化され、治験薬を1回以上接種された。被験者の大部分（96%超）が V116又は PCV15（Visit 2）及びプラセボ又は PPSV23（Visit 5）を接種され、試験を完了した[付録 2.5.8-1]。

なお、人口統計学的特性は[付録 2.5.8-4]に示す。

2.5.5.2.1.2　有害事象の要約

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の発現割合は、PCV15+PPSV23群（90.8%）と比較して V116+プラセボ群（68.7%）で低く、これは主に V116+プラセボ群での注射部位の有害事象の発現割合が低かったためであった[表 2.5.5-1]。

死亡及び重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.9: P008] 16.2.7.2）。

Confidential

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）

Within Group Analysis of Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	386			130		
with one or more adverse events	265	(68.7)	(63.8, 73.3)	118	(90.8)	(84.4, 95.1)
injection-site	206	(53.4)		107	(82.3)	
systemic	199	(51.6)		89	(68.5)	
with no adverse event	121	(31.3)		12	(9.2)	
with vaccine-related[b] adverse events	241	(62.4)	(57.4, 67.3)	112	(86.2)	(79.0, 91.6)
injection-site	206	(53.4)		107	(82.3)	
systemic	154	(39.9)		70	(53.8)	
with serious adverse events	10	(2.6)	(1.2, 4.7)	7	(5.4)	(2.2, 10.8)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 1.0)	0	(0.0)	(0.0, 2.8)
who died	0	(0.0)	(0.0, 1.0)	0	(0.0)	(0.0, 2.8)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 1.0)	0	(0.0)	(0.0, 2.8)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

[b] Determined by the investigator to be related to the vaccine. All injection site adverse events and pyrexia (defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination) are considered to be vaccine-related.

Reported adverse events include nonserious adverse events within 30 days of vaccination and serious adverse events occurring Day 1 through the duration of participation in the study.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adaece]

比較的よく見られる有害事象

治験薬接種後に、両接種群において最も多く報告された有害事象（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、注射部位紅斑及び注射部位腫脹であった（[5.3.5.1.9: P008] Table 14.3-2）。

事前に規定した有害事象

両接種群ともに、半数以上の被験者で治験薬接種後に事前に規定した有害事象が認められたが、V116+プラセボ群では PCV15+PPSV23群と比較して事前に規定した注射部位の有害事象及び全身性の有害事象の発現割合が低かった（V116+プラセボ群：52.6%及び40.7%、

C Confidential

PCV15+PPSV23群：82.3%及び55.4%）[表 2.5.5-2]。事前に規定した有害事象は、両接種群ともに、持続期間は短く（3日以内）、最大重症度はV116+プラセボ群は軽度（Grade 1）、PCV15+PPSV23群は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）が多かった。また、事前に規定した有害事象の持続期間別及び最大重症度別の発現割合は、両接種群で同程度であった（[5.3.5.1.9: P008] Table 14.3-12、Table 14.3-17）。

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）

Within Group Analysis of Participants With Solicited Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	386			130		
with one or more solicited adverse events	243	(63.0)		113	(86.9)	
with no solicited adverse events	143	(37.0)		17	(13.1)	
Solicited injection site adverse event	**203**	**(52.6)**		**107**	**(82.3)**	
注射部位紅斑	35	(9.1)	(6.4, 12.4)	33	(25.4)	(18.2, 33.8)
注射部位疼痛	200	(51.8)	(46.7, 56.9)	102	(78.5)	(70.4, 85.2)
注射部位腫脹	31	(8.0)	(5.5, 11.2)	46	(35.4)	(27.2, 44.2)
Solicited systemic adverse event	**157**	**(40.7)**		**72**	**(55.4)**	
疲労	117	(30.3)	(25.8, 35.2)	59	(45.4)	(36.6, 54.3)
頭痛	86	(22.3)	(18.2, 26.8)	34	(26.2)	(18.8, 34.6)
筋肉痛	42	(10.9)	(8.0, 14.4)	20	(15.4)	(9.7, 22.8)
発熱	12	(3.1)	(1.6, 5.4)	6	(4.6)	(1.7, 9.8)

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Pyrexia was defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

MedDRA version 26.1 was used in the reporting of this study.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adaece]

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は低く（5.4%以下）、両接種群で同程度であり、いずれの事象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[表 2.5.5-1]。

C Confidential

死亡

008試験で、死亡は認められなかった。

中止に至った有害事象

008 試験で、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.1.3　体温

最高体温の分布は、両接種群で概して同様であり、各接種群の被験者の大多数（95%以上）で最高体温は38.0°C（100.4°F）未満であった（[5.3.5.1.9: P008] Table 14.5-1）。

2.5.5.2.2　日本人集団

2.5.5.2.2.1　全般的な曝露状況

36例の被験者が無作為化され、治験薬を1回以上接種された。被験者全例が V116又は PCV15（Visit 2）及びプラセボ又は PPSV23（Visit 5）を接種され、試験を完了した[付録 2.5.8-2]。

なお、人口統計学的特性は[付録 2.5.8-5]に示す。

2.5.5.2.2.2　有害事象の要約

被験者数に限りがあるものの、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の発現割合は、PCV15+PPSV23群（100.0%）と比較して V116+プラセボ群（61.3%）で低く、全集団と同様の傾向であった[表 2.5.5-3]。

C Confidential

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）

Within Group Analysis of Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)(Japan Subgroup)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	31			5		
with one or more adverse events	19	(61.3)	(42.2, 78.2)	5	(100.0)	(47.8, 100.0)
injection-site	15	(48.4)		5	(100.0)	
systemic	10	(32.3)		5	(100.0)	
with no adverse event	12	(38.7)		0	(0.0)	
with vaccine-related[b] adverse events	17	(54.8)	(36.0, 72.7)	5	(100.0)	(47.8, 100.0)
injection-site	15	(48.4)		5	(100.0)	
systemic	6	(19.4)		4	(80.0)	
with serious adverse events	1	(3.2)	(0.1, 16.7)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 11.2)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)
who died	0	(0.0)	(0.0, 11.2)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 11.2)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

[b] Determined by the investigator to be related to the vaccine. All injection site adverse events and pyrexia (defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination) are considered to be vaccine-related.

Reported adverse events include nonserious adverse events within 30 days of vaccination and serious adverse events occurring Day 1 through the duration of participation in the study.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adaece]

比較的よく見られる有害事象

治験薬接種後に、両接種群において多く報告された有害事象（V116+プラセボ群：4例以上、PCV15+PPSV23群：2例以上）は、注射部位疼痛、疲労及び注射部位腫脹の事前に規定した有害事象であった（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 3-2）。

事前に規定した有害事象

被験者数に限りがあるものの、治験薬接種後に認められた事前に規定した有害事象の発現割合は、V116+プラセボ群で54.8%、PCV15+PPSV23群で100%であり、V116+プラセボ群ではPCV15+PPSV23群と比較して事前に規定した注射部位の有害事象及び全身性の有害事象の発現

割合が低かった[表 2.5.5-4]。事前に規定した有害事象は、両接種群ともに、持続期間は多くが短く（3日以内）、重症度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）のみであった。また、事前に規定した有害事象の持続期間及び重症度別の発現割合は、両接種群で同程度であった([5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 3-10、Table 3-15)。

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）

Within Group Analysis of Participants With Solicited Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)(Japan Subgroup)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	31			5		
with one or more solicited adverse events	17	(54.8)		5	(100.0)	
with no solicited adverse events	14	(45.2)		0	(0.0)	
Solicited injection site adverse event	**15**	**(48.4)**		**5**	**(100.0)**	
注射部位紅斑	2	(6.5)	(0.8, 21.4)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)
注射部位疼痛	15	(48.4)	(30.2, 66.9)	5	(100.0)	(47.8, 100.0)
注射部位腫脹	4	(12.9)	(3.6, 29.8)	2	(40.0)	(5.3, 85.3)
Solicited systemic adverse event	**6**	**(19.4)**		**4**	**(80.0)**	
疲労	6	(19.4)	(7.5, 37.5)	4	(80.0)	(28.4, 99.5)
頭痛	2	(6.5)	(0.8, 21.4)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)
筋肉痛	0	(0.0)	(0.0, 11.2)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)
発熱	0	(0.0)	(0.0, 11.2)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Pyrexia was defined as maximum temperature ≥ 100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

MedDRA version 26.1 was used in the reporting of this study.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adaece]

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、V116+プラセボ群で1例（3.2%、睡眠時無呼吸症候群）のみ認められたが、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[表 2.5.5-3]　([5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 3-25)。

Confidential

死亡

008試験で、死亡は認められなかった[表 2.5.5-3]。

中止に至った有害事象

008試験で、中止に至った有害事象は認められなかった[表 2.5.5-3]。

2.5.5.2.2.3　体温

最高体温の分布は両接種群で概して同様であり、PCV15+PPSV23群で38.0°C（100.4°F）以上38.5°C（101.3°F）未満だった1例（PPSV23接種時）を除き、最高体温は38.0°C（100.4°F）未満であった（[5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 3-27、Table 3-28）。

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

312例の被験者が無作為化され、治験薬を接種された。被験者の大部分（96%超）が Visit 2及び Visit 5に治験薬を接種された[付録 2.5.8-3]。

なお、人口統計学的特性は[付録 2.5.8-6]に示す。

2.5.5.3.2　有害事象の要約

有害事象を発現した被験者の割合は、PCV15+PPSV23群（91.0%）と比較して V116+プラセボ群（71.6%）で低く、これは主に V116+プラセボ群での注射部位の有害事象の発現割合が低かったためであった[表 2.5.5-5]。

死亡及び重篤な有害事象の叙述は、治験総括報告書に示す（[5.3.5.1.10: P007V01] 16.2.7.2）。

C Confidential

表 2.5.5-5　有害事象の要約（APaT 集団）（007 試験）

Within Group Analysis of Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	155			155		
with one or more adverse events	111	(71.6)	(63.8, 78.6)	141	(91.0)	(85.3, 95.0)
injection-site	79	(51.0)		130	(83.9)	
systemic	98	(63.2)		92	(59.4)	
with no adverse event	44	(28.4)		14	(9.0)	
with vaccine-related[b] adverse events	96	(61.9)	(53.8, 69.6)	136	(87.7)	(81.5, 92.5)
injection-site	79	(51.0)		130	(83.9)	
systemic	67	(43.2)		70	(45.2)	
with serious adverse events	4	(2.6)	(0.7, 6.5)	6	(3.9)	(1.4, 8.2)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 2.4)	0	(0.0)	(0.0, 2.4)
who died	1	(0.6)	(0.0, 3.5)	0	(0.0)	(0.0, 2.4)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 2.4)	0	(0.0)	(0.0, 2.4)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)	

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

[b] Determined by the investigator to be related to the vaccine. All injection site adverse events and pyrexia (defined as maximum temperature ≥100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination) are considered to be vaccine-related.

Reported adverse events include nonserious adverse events within 30 days of vaccination and serious adverse events occurring Day 1 through the duration of participation in Part A.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adaece]

比較的よく見られる有害事象

両接種群において最も多く報告された有害事象（5%以上）は、注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛及び注射部位腫脹の事前に規定した有害事象であった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.3-2）。

事前に規定した有害事象

両接種群ともに、半数以上の被験者で治験薬接種後に事前に規定した有害事象が認められ、事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも同じ（43.2%）であった。一方、事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、V116+プラセボ群（51.0%）で、PCV15+PPSV23群（83.9%）と比較して低く、これは主に V116+プラセボ群で注射部位疼痛及び

C Confidential

注射部位腫脹の発現割合が低かったためであった[表 2.5.5-6]。事前に規定した有害事象は、持続期間は短く（3日以内）、最大重症度は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）が多く、事前に規定した有害事象の持続期間及び重症度別の発現割合は、両接種群で同程度であった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.3-12、Table 14.3-18）。

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）

Within Group Analysis of Participants With Solicited Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Following Any Vaccination)

	V116 + Placebo			PCV15 + PPSV23		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	155			155		
with one or more solicited adverse events	96	(61.9)		136	(87.7)	
with no solicited adverse events	59	(38.1)		19	(12.3)	
Solicited injection site adverse event	**79**	**(51.0)**		**130**	**(83.9)**	
注射部位紅斑	6	(3.9)	(1.4, 8.2)	17	(11.0)	(6.5, 17.0)
注射部位疼痛	78	(50.3)	(42.2, 58.4)	128	(82.6)	(75.7, 88.2)
注射部位腫脹	11	(7.1)	(3.6, 12.3)	32	(20.6)	(14.6, 27.9)
Solicited systemic adverse event	**67**	**(43.2)**		**67**	**(43.2)**	
疲労	47	(30.3)	(23.2, 38.2)	53	(34.2)	(26.8, 42.2)
頭痛	34	(21.9)	(15.7, 29.3)	30	(19.4)	(13.5, 26.5)
筋肉痛	19	(12.3)	(7.5, 18.5)	24	(15.5)	(10.2, 22.2)
発熱	3	(1.9)	(0.4, 5.6)	5	(3.2)	(1.1, 7.4)

[a] Estimated CIs are calculated based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Pyrexia was defined as maximum temperature ≥100.4 °F (38.0 °C) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

MedDRA version 26.0 was used in the reporting of this study.

CI=confidence interval; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adaece]

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は低く（4%未満）、両接種群で同程度であった。また、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重篤な有害事象は認められなかった[表 2.5.5-5]。

Confidential

死亡

V116+プラセボ群の1例で原因不明の死亡が報告されたが、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[表 2.5.5-5]。

死亡例の詳細は治験総括報告書[5.3.5.1.10: P007V01] 12.2.1.1及び16.2.7.2に示す。

中止に至った有害事象

007試験で、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3　体温

最高体温の分布は両接種群で概して同様であり、各接種群の被験者の大多数（96%超）で最高体温は38.0°C（100.4°F）未満であった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.5-1）。

2.5.5.4　臨床検査値の評価

HIV 感染患者を対象とした007試験では、臨床検査値の評価（CD4+T 細胞数及び血漿中 HIV RNA 量）を事前に規定した。CD4+T 細胞数のベースライン（スクリーニング時）から治験薬接種後30日目及び12週目までの変化量は、両接種群ともに顕著でなかった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.4-1）。血漿中 HIV RNA 量が検出不能（<20 copies/mL）であった被験者の割合は、スクリーニング時、治験薬接種後30日目及び12週目で各接種群で同程度であった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.4-2）。

008試験では、臨床検査値の評価は規定しなかった。

2.5.5.5　特別な被験者集団及び状況下における安全性

008試験において V116の忍容性は良好であり、各部分集団［年齢、性別、人種、民族、肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（数及び種類）］の安全性プロファイルは、全集団と一貫していた（[5.3.5.1.9: P008] 12.1.4）。

007試験において V116の忍容性は良好であり、各部分集団（年齢、性別、人種、民族、肺炎球菌ワクチン接種歴、肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間及びスクリーニング時の CD4+T 細胞数）の安全性プロファイルは、全集団と一貫していた（[5.3.5.1.10: P007V01] 12.1.4）。

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を参照する（[5.3.5.1.9: P008] 12.1.4、[5.3.5.1.10: P007V01] 12.1.4）。

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 3-17～Table 3-24に示す。

C Confidential

2.5.5.6　その他の安全性

妊娠及び授乳時の使用

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の臨床試験で得られた限られたデータからは、妊娠中のワクチン関連リスクの有無は確認されていない。また、授乳中の曝露に関するデータは得られていない。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

V116は自動車運転及び機械の操作にほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

過量投与

007試験及び008試験において、治験実施計画書に規定された過量投与基準（いずれかの24時間で2回以上の治験薬接種）に合致した被験者はなかった。

薬物乱用

V116には乱用の可能性のある薬剤と関連する特性はない。

離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象はワクチン製剤には適用されない。

2.5.5.7　市販後の安全性

市販後の安全性については、[2.5.5.4項]に記載した。

2.5.5.8　安全性の結論

V116は、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、成人 HIV 感染患者及び肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人において良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは既承認肺炎球菌ワクチンであるPCV15及びPPSV23と同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

008試験（日本人集団を含む）及び007試験で認められた主な安全性の結果を以下に示す。

- 両接種群で最も多く（5%以上）報告された有害事象は、注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹、頭痛及び筋肉痛の事前に規定した有害事象であり、これらの事象の大半は持続期間が短く（3日以下）、最大重症度は軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く、両接種群で同程度であった。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重篤な有害事象はなかった。

C Confidential

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

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。また、糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患（COPD 及び気管支喘息等）、喫煙、アルコール症、HIV 感染などの基礎疾患を有する者では、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いことが知られており、基礎疾患を有する成人では、健康成人と比較して IPD 罹患率が高く、合併する疾患数が多いほど IPD 罹患率が高い[at risk_2.5.1.2.2 項]。

2.5.6.1.2　現行の疾患予防

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。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[at risk_2.5.1.2.3 項]。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]。

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。その結果、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、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。

2.5.6.2　ベネフィット

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。

本邦において、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ことから、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[at risk_2.5.1.3 項]。

Confidential

本臨床データパッケージに含まれる2試験（海外第Ⅲ相007試験及び国際共同第Ⅲ相008試験）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。

2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 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、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人で免疫原性を示した。

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人（日本人を含む）及び18歳以上の HIV 感染患者において、V116は対照群の既承認肺炎球菌ワクチンと比較して、共通血清型で同程度の、非共通血清型で高い免疫応答を誘導した。また、血清型15B（血清型15C に対する交差）に対しても、V116は免疫応答を誘導した。

加えて、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の日本人においても全集団と一貫した傾向が認められたことから、V116は日本人 HIV 感染患者においても非日本人と同様に免疫応答を誘導すると考えられる。なお、V116は肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上及び肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の日本人健康成人においても、非日本人と同様に免疫応答を誘導した[2.5.4 項]。

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効果の代替指標の1つ）に基づいており、既承認肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答の結果とあわせて考察することで、V116の有用性を推測できる[5.4: 05FYKS]。

2.5.6.3　リスク

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人（日本人を含む）及び18歳以上の HIV 感染患者において、V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは既承認肺炎球菌ワクチンである PCV15及び PPSV23と同様であった。

いずれの試験においても、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。両試験で 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、注射部位腫脹、頭痛及び筋肉痛であった。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（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。また、いずれの試験においても重篤な有害事象の発現割合は低く、いずれも治験担当医師に治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

また、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の日本人においても全集団と一貫した傾向が認められたことから、日本人 HIV 感染患者においても非日本人と同様の安全性プロファイルが期待できる。なお、肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の健康成人及び肺炎球

C Confidential

菌ワクチン接種歴がある50歳以上の健康成人においても、日本人及び非日本人の安全性プロファイルは同様であった[2.5.5 項]。

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

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人（日本人を含む）及び18歳以上のHIV 感染患者を対象とした、本申請に含めた2試験での免疫原性及び安全性の結果は、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肺炎球菌感染症（IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む）の予防に対する V116の承認を支持するものである。

免疫原性

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人において、V116は V116に含まれる21種類の血清型及び血清型15B（血清型15C に対する交差）に対して免疫応答（血清型特異的 OPA 及び IgG 応答）を誘導する。V116は PPSV23に含まれない9種類の血清型、PCV15に含まれない15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。

安全性

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人において、V116の忍容性は良好であり、新たな懸念は認められなかった。

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（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した）。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[at risk_1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

C Confidential

2.5.8　付録

付録 2.5.8-1　被験者の内訳（008 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	387		131		518	
Vaccinated at Visit 2						
V116	386	(99.7)	0	(0.0)	386	(74.5)
PCV15	0	(0.0)	130	(99.2)	130	(25.1)
Vaccinated at Visit 5						
Placebo	374	(96.6)	0	(0.0)	374	(72.2)
PPSV23	0	(0.0)	128	(97.7)	128	(24.7)
Trial Disposition						
Completed	372	(96.1)	129	(98.5)	501	(96.7)
Discontinued	15	(3.9)	2	(1.5)	17	(3.3)
Lost To Follow-Up	2	(0.5)	1	(0.8)	3	(0.6)
Physician Decision	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	12	(3.1)	0	(0.0)	12	(2.3)

Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P008V116: adam-adsl; adex]

付録 2.5.8-2　被験者の内訳（008 試験）（日本人集団）

Disposition of Participants

(All Randomized Participants)(Japan Subgroup)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	31		5		36	
Vaccinated at Visit 2						
V116	31	(100.0)	0	(0.0)	31	(86.1)
PCV15	0	(0.0)	5	(100.0)	5	(13.9)
Vaccinated at Visit 5						
Placebo	31	(100.0)	0	(0.0)	31	(86.1)
PPSV23	0	(0.0)	5	(100.0)	5	(13.9)
Trial Disposition						
Completed	31	(100.0)	5	(100.0)	36	(100.0)
Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record. PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).						

Source:　[P008V116: adam-adsl; adex]

Confidential

付録 2.5.8-3　被験者の内訳（007 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	156		157		313	
Vaccinated at Visit 2						
V116	155	(99.4)	0	(0.0)	155	(49.5)
PCV15	1	(0.6)	156	(99.4)	157	(50.2)
Vaccinated at Visit 5						
Placebo	154	(98.7)	0	(0.0)	154	(49.2)
PCV15	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
PPSV23	0	(0.0)	151	(96.2)	151	(48.2)
Trial Disposition						
Completed	152	(97.4)	152	(96.8)	304	(97.1)
Discontinued	4	(2.6)	5	(3.2)	9	(2.9)
Death	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lost To Follow-Up	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Withdrawal By Subject	2	(1.3)	4	(2.5)	6	(1.9)

Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adex]

Confidential

付録 2.5.8-4　被験者背景（APaT 集団）（008 試験）

Participant Characteristics
(All Vaccinated Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	386		130		516	
Sex						
Male	208	(53.9)	75	(57.7)	283	(54.8)
Female	178	(46.1)	55	(42.3)	233	(45.2)
Age (Years)[a]						
18 to 49	119	(30.8)	41	(31.5)	160	(31.0)
50 to 64	267	(69.2)	89	(68.5)	356	(69.0)
Mean	52.4		53.3		52.6	
SD	9.6		8.9		9.4	
Median	55.0		56.0		55.0	
Range	18 to 64		22 to 64		18 to 64	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Asian	57	(14.8)	17	(13.1)	74	(14.3)
Black Or African American	16	(4.1)	2	(1.5)	18	(3.5)
Multiple	8	(2.1)	2	(1.5)	10	(1.9)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	10	(2.6)	8	(6.2)	18	(3.5)
White	294	(76.2)	101	(77.7)	395	(76.6)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	101	(26.2)	35	(26.9)	136	(26.4)
Not Hispanic Or Latino	280	(72.5)	93	(71.5)	373	(72.3)
Not Reported	3	(0.8)	2	(1.5)	5	(1.0)
Unknown	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)
Country						
Australia	9	(2.3)	5	(3.8)	14	(2.7)
Canada	40	(10.4)	12	(9.2)	52	(10.1)
Chile	79	(20.5)	24	(18.5)	103	(20.0)
Japan	31	(8.0)	5	(3.8)	36	(7.0)
New Zealand	58	(15.0)	21	(16.2)	79	(15.3)
Poland	98	(25.4)	37	(28.5)	135	(26.2)
South Korea	21	(5.4)	12	(9.2)	33	(6.4)
United States	50	(13.0)	14	(10.8)	64	(12.4)

Participant Characteristics
(All Vaccinated Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number and type of increased-risk conditions at randomization[a]						
Diabetes mellitus only	146	(37.8)	48	(36.9)	194	(37.6)
Chronic heart disease only	64	(16.6)	20	(15.4)	84	(16.3)
Chronic kidney disease only	19	(4.9)	4	(3.1)	23	(4.5)
Chronic liver disease only	23	(6.0)	11	(8.5)	34	(6.6)
Chronic lung disease only	74	(19.2)	25	(19.2)	99	(19.2)
≥2 increased-risk conditions	60	(15.5)	22	(16.9)	82	(15.9)

[a] Randomization was stratified based on the participant's age (18 to 49 years, and 50 to 64 years), and by the type/number of increased-risk conditions for pneumococcal disease at the time of randomization.

PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent); SD=standard deviation.

Source:　[P008V116: adam-adsl]

Confidential

付録 2.5.8-5　被験者背景（APaT 集団）（008 試験）（日本人集団）

Participant Characteristics

(All Vaccinated Participants)(Japan Subgroup)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	31		5		36	
Sex						
Male	16	(51.6)	2	(40.0)	18	(50.0)
Female	15	(48.4)	3	(60.0)	18	(50.0)
Age (Years)[a]						
18 to 49	8	(25.8)	1	(20.0)	9	(25.0)
50 to 64	23	(74.2)	4	(80.0)	27	(75.0)
Mean	54.3		54.0		54.2	
SD	7.5		11.0		7.9	
Median	56.0		59.0		56.5	
Range	37 to 64		36 to 62		36 to 64	
Race						
Asian	31	(100.0)	5	(100.0)	36	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	31	(100.0)	5	(100.0)	36	(100.0)
Country						
Japan	31	(100.0)	5	(100.0)	36	(100.0)
Number and type of increased-risk conditions at randomization[a]						
Diabetes mellitus only	4	(12.9)	2	(40.0)	6	(16.7)
Chronic heart disease only	6	(19.4)	0	(0.0)	6	(16.7)
Chronic kidney disease only	5	(16.1)	0	(0.0)	5	(13.9)
Chronic liver disease only	5	(16.1)	2	(40.0)	7	(19.4)
Chronic lung disease only	4	(12.9)	0	(0.0)	4	(11.1)
≥2 increased-risk conditions	7	(22.6)	1	(20.0)	8	(22.2)

[a] Randomization was stratified based on the participant's age (18 to 49 years, and 50 to 64 years), and by the type/number of increased-risk conditions for pneumococcal disease at the time of randomization.

PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent); SD=standard deviation.

Source:　[P008V116: adam-adsl]

C Confidential

付録 2.5.8-6　被験者背景（APaT 集団）（007 試験）

Participant Characteristics
(All Vaccinated Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	156		156		312	
Sex						
Male	114	(73.1)	107	(68.6)	221	(70.8)
Female	42	(26.9)	49	(31.4)	91	(29.2)
Age (Years)						
18 to 29	16	(10.3)	18	(11.5)	34	(10.9)
30 to 39	46	(29.5)	29	(18.6)	75	(24.0)
40 to 49	41	(26.3)	42	(26.9)	83	(26.6)
50 to 64	44	(28.2)	55	(35.3)	99	(31.7)
≥65	9	(5.8)	12	(7.7)	21	(6.7)
Mean	44.0		46.6		45.3	
SD	12.6		12.3		12.5	
Median	42.0		47.0		45.0	
Range	20 to 86		19 to 73		19 to 86	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Asian	21	(13.5)	12	(7.7)	33	(10.6)
Black Or African American	62	(39.7)	62	(39.7)	124	(39.7)
Multiple	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(1.0)
White	70	(44.9)	79	(50.6)	149	(47.8)
Missing	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	32	(20.5)	44	(28.2)	76	(24.4)
Not Hispanic Or Latino	124	(79.5)	111	(71.2)	235	(75.3)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Country						
Belgium	20	(12.8)	18	(11.5)	38	(12.2)
Chile	21	(13.5)	37	(23.7)	58	(18.6)
France	15	(9.6)	22	(14.1)	37	(11.9)
South Africa	36	(23.1)	32	(20.5)	68	(21.8)
Thailand	20	(12.8)	12	(7.7)	32	(10.3)
United States	44	(28.2)	35	(22.4)	79	(25.3)

Participant Characteristics
(All Vaccinated Participants)

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior pneumococcal vaccination status[a]						
PCV13- and PPSV23-naïve	100	(64.1)	99	(63.5)	199	(63.8)
Prior receipt of PCV13 only	18	(11.5)	18	(11.5)	36	(11.5)
Prior receipt of PPSV23 only or prior receipt of PCV13 and PPSV23	38	(24.4)	39	(25.0)	77	(24.7)
CD4+ T-cell count at Screening						
≥50 to <500 cells/μL	38	(24.4)	41	(26.3)	79	(25.3)
≥500 cells/μL	118	(75.6)	115	(73.7)	233	(74.7)
HIV viral load[b]						
Detectable	29	(18.6)	24	(15.4)	53	(17.0)
Undetectable	127	(81.4)	132	(84.6)	259	(83.0)

[a] PCV13- and PPSV23-naïve=participants who did not receive either PCV13 or PPSV23 prior to study entry; Prior receipt of PCV13 only=participants who received PCV13 only (including one or more doses of PCV13) prior to study entry; Prior receipt of PPSV23 only=participants who received PPSV23 only (including one or more doses of PPSV23) prior to study entry; Prior receipt of PCV13 and PPSV23=participants who received both PCV13 and PPSV23 (including one or more doses of PCV13 and one or more doses of PPSV23) prior to study entry.

[b] HIV viral load results of <20 copies/mL are categorized as undetectable as the lower limit of detection in the HIV viral load assay is 20 copies/mL.

CD4=cluster of differentiation 4; HIV=human immunodeficiency virus; PCV13=pneumococcal 13-valent conjugate vaccine; PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent); SD=standard deviation.

Source:　[P007V01V116: adam-adsl]

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）

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
6 Serotypes Common Between V116 and PCV15							
3	GMT (Baseline)	361	16.9	(15.0, 19.0)	125	20.5	(16.5, 25.5)
	GMT (Postvaccination)	352	216.2	(188.6, 247.8)	113	221.4	(182.5, 268.5)
	GMFR	334	8.3	(7.2, 9.5)	111	7.1	(5.6, 9.0)
	% ≥ 4-fold rise	334	70.1% (234/334)	(64.8, 74.9)	111	65.8% (73/111)	(56.2, 74.5)
6A	GMT (Baseline)	329	127.5	(102.6, 158.4)	114	116.5	(82.3, 164.9)
	GMT (Postvaccination)	347	3734.9	(3204.3, 4353.4)	115	4336.1	(3217.0, 5844.5)
	GMFR	297	22.8	(18.6, 28.0)	104	26.4	(18.6, 37.4)
	% ≥ 4-fold rise	297	79.1% (235/297)	(74.1, 83.6)	104	81.7% (85/104)	(72.9, 88.6)
7F	GMT (Baseline)	365	167.6	(135.5, 207.4)	124	245.7	(170.5, 354.2)
	GMT (Postvaccination)	355	4261.2	(3781.6, 4801.6)	116	3862.5	(3145.7, 4742.5)
	GMFR	341	20.4	(16.9, 24.6)	113	12.8	(9.0, 18.3)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
7F	% ≥ 4-fold rise	341	78.3% (267/341)	(73.5, 82.6)	113	64.6% (73/113)	(55.0, 73.4)
19A	GMT (Baseline)	359	271.2	(227.3, 323.7)	123	184.9	(130.4, 262.1)
	GMT (Postvaccination)	356	2837.2	(2535.2, 3175.2)	117	3034.9	(2484.4, 3707.6)
	GMFR	337	9.7	(8.2, 11.5)	113	14.3	(10.5, 19.5)
	% ≥ 4-fold rise	337	68.0% (229/337)	(62.7, 72.9)	113	74.3% (84/113)	(65.3, 82.1)
22F	GMT (Baseline)	343	254.8	(201.1, 322.9)	117	260.8	(171.8, 396.0)
	GMT (Postvaccination)	357	4432.7	(3914.2, 5020.0)	117	4428.5	(3443.2, 5695.6)
	GMFR	322	15.1	(12.2, 18.7)	108	15.8	(10.1, 24.5)
	% ≥ 4-fold rise	322	74.8% (241/322)	(69.7, 79.5)	108	64.8% (70/108)	(55.0, 73.8)
33F	GMT (Baseline)	362	1994.8	(1754.2, 2268.4)	126	1833.0	(1447.4, 2321.4)
	GMT (Postvaccination)	347	24512.8	(21149.8, 28410.7)	116	19295.8	(14784.5, 25183.7)
	GMFR	330	12.3	(10.4, 14.5)	115	9.8	(7.0, 13.6)
	% ≥ 4-fold rise	330	78.5% (259/330)	(73.7, 82.8)	115	60.9% (70/115)	(51.3, 69.8)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
15 Serotypes in V116 but not in PCV15							
8	GMT (Baseline)	366	116.4	(94.3, 143.8)	124	126.8	(89.2, 180.3)
	GMT (Postvaccination)	357	3460.8	(3083.1, 3884.7)	114	156.9	(109.5, 224.8)
	GMFR	344	25.7	(21.1, 31.2)	111	1.1	(0.9, 1.4)
	% ≥ 4-fold rise	344	84.6% (291/344)	(80.3, 88.2)	111	8.1% (9/111)	(3.8, 14.8)
9N	GMT (Baseline)	361	565.7	(476.8, 671.1)	125	555.9	(417.7, 739.7)
	GMT (Postvaccination)	354	7553.9	(6664.1, 8562.5)	115	1859.8	(1478.6, 2339.3)
	GMFR	336	12.6	(10.6, 15.0)	114	3.0	(2.4, 3.9)
	% ≥ 4-fold rise	336	74.7% (251/336)	(69.7, 79.3)	114	29.8% (34/114)	(21.6, 39.1)
10A	GMT (Baseline)	350	201.3	(158.5, 255.9)	115	177.4	(114.7, 274.3)
	GMT (Postvaccination)	355	4502.0	(3933.7, 5152.4)	107	191.7	(123.7, 297.0)
	GMFR	327	19.9	(16.1, 24.5)	100	1.1	(0.8, 1.4)
	% ≥ 4-fold rise	327	74.9% (245/327)	(69.9, 79.5)	100	11.0% (11/100)	(5.6, 18.8)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses (V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30]) (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
11A	GMT (Baseline)	344	155.5	(121.6, 198.7)	120	196.4	(132.8, 290.3)
	GMT (Postvaccination)	358	3761.7	(3375.8, 4191.7)	110	280.2	(191.5, 409.9)
	GMFR	326	20.7	(16.6, 25.8)	104	1.4	(1.1, 1.9)
	% ≥ 4-fold rise	326	76.7% (250/326)	(71.7, 81.2)	104	13.5% (14/104)	(7.6, 21.6)
12F	GMT (Baseline)	366	15.6	(13.5, 18.1)	127	17.2	(13.1, 22.6)
	GMT (Postvaccination)	356	2432.3	(2082.7, 2840.6)	116	15.8	(12.3, 20.3)
	GMFR	343	95.0	(79.9, 113.0)	116	1.0	(0.8, 1.1)
	% ≥ 4-fold rise	343	94.2% (323/343)	(91.1, 96.4)	116	2.6% (3/116)	(0.5, 7.4)
15A	GMT (Baseline)	336	686.4	(577.2, 816.3)	113	768.6	(578.7, 1020.7)
	GMT (Postvaccination)	353	7274.6	(6398.7, 8270.4)	108	706.0	(525.9, 947.9)
	GMFR	309	10.4	(8.6, 12.5)	97	1.0	(0.8, 1.2)
	% ≥ 4-fold rise	309	67.6% (209/309)	(62.1, 72.8)	97	7.2% (7/97)	(3.0, 14.3)
15C	GMT (Baseline)	361	104.3	(83.0, 130.9)	124	91.7	(61.8, 135.9)
	GMT (Postvaccination)	353	7923.1	(6726.7, 9332.3)	113	193.5	(126.4, 296.1)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
15C	GMFR	335	52.8	(42.1, 66.2)	111	1.9	(1.4, 2.6)
	% ≥ 4-fold rise	335	86.0% (288/335)	(81.8, 89.5)	111	21.6% (24/111)	(14.4, 30.4)
16F	GMT (Baseline)	355	1010.6	(863.5, 1182.9)	115	977.5	(743.4, 1285.4)
	GMT (Postvaccination)	356	9546.6	(8396.2, 10854.6)	109	1140.3	(859.1, 1513.5)
	GMFR	334	8.6	(7.3, 10.1)	99	1.2	(1.0, 1.5)
	% ≥ 4-fold rise	334	65.6% (219/334)	(60.2, 70.7)	99	10.1% (10/99)	(5.0, 17.8)
17F	GMT (Baseline)	350	353.5	(293.3, 426.1)	124	240.7	(171.4, 338.1)
	GMT (Postvaccination)	354	10425.3	(9099.2, 11944.7)	113	281.3	(197.9, 399.9)
	GMFR	327	28.4	(23.6, 34.2)	111	1.1	(0.9, 1.3)
	% ≥ 4-fold rise	327	89.6% (293/327)	(85.8, 92.7)	111	6.3% (7/111)	(2.6, 12.6)
20A	GMT (Baseline)	357	926.2	(789.2, 1087.0)	125	953.3	(723.5, 1256.0)
	GMT (Postvaccination)	357	8091.5	(7169.4, 9132.3)	108	1179.1	(937.8, 1482.4)
	GMFR	335	8.5	(7.2, 10.0)	107	1.0	(0.9, 1.2)
	% ≥ 4-fold rise	335	66.9% (224/335)	(61.5, 71.9)	107	3.7% (4/107)	(1.0, 9.3)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses (V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30]) (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
23A	GMT (Baseline)	289	338.2	(261.9, 436.6)	96	337.4	(216.1, 526.8)
	GMT (Postvaccination)	346	5875.3	(5005.5, 6896.2)	93	1087.7	(739.8, 1599.2)
	GMFR	261	14.5	(11.4, 18.6)	72	2.1	(1.3, 3.4)
	% ≥ 4-fold rise	261	71.3% (186/261)	(65.4, 76.7)	72	31.9% (23/72)	(21.4, 44.0)
23B	GMT (Baseline)	365	17.5	(14.1, 21.6)	125	14.4	(10.3, 20.1)
	GMT (Postvaccination)	354	2316.9	(1925.9, 2787.3)	115	141.4	(85.9, 232.9)
	GMFR	341	83.6	(66.4, 105.3)	114	7.5	(5.0, 11.4)
	% ≥ 4-fold rise	341	87.7% (299/341)	(83.7, 91.0)	114	50.0% (57/114)	(40.5, 59.5)
24F	GMT (Baseline)	314	1467.2	(1250.6, 1721.4)	108	1647.4	(1274.0, 2130.2)
	GMT (Postvaccination)	354	5677.1	(5098.2, 6321.8)	104	1525.1	(1151.9, 2019.1)
	GMFR	293	4.0	(3.4, 4.7)	90	0.9	(0.7, 1.1)
	% ≥ 4-fold rise	293	41.6% (122/293)	(35.9, 47.5)	90	3.3% (3/90)	(0.7, 9.4)
31	GMT (Baseline)	363	218.3	(174.2, 273.5)	121	236.9	(161.8, 346.9)
	GMT (Postvaccination)	359	5803.9	(4991.8, 6748.1)	112	311.3	(209.5, 462.5)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses (V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30]) (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
31	GMFR	344	23.2	(18.4, 29.1)	109	1.3	(1.0, 1.6)
	% ≥ 4-fold rise	344	77.0% (265/344)	(72.2, 81.4)	109	8.3% (9/109)	(3.8, 15.1)
35B	GMT (Baseline)	367	1886.6	(1686.4, 2110.6)	125	1557.2	(1248.7, 1942.0)
	GMT (Postvaccination)	347	13141.3	(11584.8, 14906.9)	116	1562.4	(1278.9, 1908.7)
	GMFR	337	7.2	(6.3, 8.3)	114	1.0	(0.9, 1.2)
	% ≥ 4-fold rise	337	64.4% (217/337)	(59.0, 69.5)	114	3.5% (4/114)	(1.0, 8.7)

[a] For the continuous endpoints, the within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution. For the dichotomous endpoints, the within-group 95% CIs are based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

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

Baseline=Prevaccination with V116 or PCV15 [Day 1]; Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group and 30 days following PCV15 [Day 30] for the PCV15 + PPSV23 group.

GMFR and % ≥4-fold rise are calculated from baseline to postvaccination.

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

Source:　[P008V116: adam-adsl; adimm]

C Confidential

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）

Summary of OPA Antibody Responses

(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])

(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
6 Serotypes Common Between V116 and PCV15							
3	GMT (Baseline)	27	12.4	(9.1, 16.9)	5	10.5	(5.8, 19.2)
	GMT (Postvaccination)	29	191.6	(117.4, 312.9)	4	161.2	(33.3, 781.2)
	GMFR	25	9.6	(5.9, 15.6)	4	8.6	(2.4, 30.7)
	% ≥ 4-fold rise	25	72.0% (18/25)	(50.6, 87.9)	4	100.0% (4/4)	(39.8, 100.0)
6A	GMT (Baseline)	26	94.6	(40.8, 219.6)	5	96.2	(5.3, 1737.3)
	GMT (Postvaccination)	30	2778.1	(1903.8, 4053.9)	4	3924.4	(2020.3, 7623.2)
	GMFR	25	20.6	(10.0, 42.3)	4	33.1	(0.8, 1303.7)
	% ≥ 4-fold rise	25	80.0% (20/25)	(59.3, 93.2)	4	75.0% (3/4)	(19.4, 99.4)
7F	GMT (Baseline)	25	150.9	(64.0, 355.5)	5	852.2	(301.4, 2409.4)
	GMT (Postvaccination)	30	6160.4	(4331.6, 8761.4)	4	4383.0	(1598.6, 12017.3)
	GMFR	24	27.1	(13.3, 55.4)	4	5.1	(0.5, 55.9)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
7F	% ≥ 4-fold rise	24	83.3% (20/24)	(62.6, 95.3)	4	50.0% (2/4)	(6.8, 93.2)
19A	GMT (Baseline)	28	216.7	(110.5, 425.2)	5	55.1	(4.3, 701.1)
	GMT (Postvaccination)	30	2021.6	(1230.7, 3320.6)	4	2801.9	(634.4, 12376.1)
	GMFR	27	8.5	(4.7, 15.4)	4	25.5	(5.2, 125.2)
	% ≥ 4-fold rise	27	77.8% (21/27)	(57.7, 91.4)	4	100.0% (4/4)	(39.8, 100.0)
22F	GMT (Baseline)	27	247.9	(100.4, 612.1)	5	864.4	(22.2, 33703.1)
	GMT (Postvaccination)	30	3027.4	(2142.0, 4278.9)	4	4820.7	(979.1, 23736.4)
	GMFR	26	11.7	(5.9, 23.3)	4	10.6	(0.3, 401.1)
	% ≥ 4-fold rise	26	61.5% (16/26)	(40.6, 79.8)	4	50.0% (2/4)	(6.8, 93.2)
33F	GMT (Baseline)	28	1469.8	(866.0, 2494.7)	5	2571.0	(228.7, 28899.9)
	GMT (Postvaccination)	30	21611.8	(14035.9, 33276.6)	4	17040.0	(2490.8, 116572.4)
	GMFR	27	15.1	(8.6, 26.4)	4	3.8	(0.1, 111.8)
	% ≥ 4-fold rise	27	85.2% (23/27)	(66.3, 95.8)	4	25.0% (1/4)	(0.6, 80.6)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
15 Serotypes in V116 but not in PCV15							
8	GMT (Baseline)	28	38.8	(17.5, 86.0)	5	145.4	(10.3, 2045.0)
	GMT (Postvaccination)	30	3525.5	(2390.3, 5199.8)	4	86.9	(4.4, 1725.8)
	GMFR	27	66.8	(32.3, 138.0)	4	1.0	(0.3, 2.9)
	% ≥ 4-fold rise	27	96.3% (26/27)	(81.0, 99.9)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)
9N	GMT (Baseline)	28	403.6	(197.0, 826.8)	5	978.7	(415.4, 2305.6)
	GMT (Postvaccination)	29	5711.4	(4220.8, 7728.5)	4	2927.6	(311.2, 27542.1)
	GMFR	26	11.7	(6.9, 19.7)	4	2.7	(0.8, 8.9)
	% ≥ 4-fold rise	26	88.5% (23/26)	(69.8, 97.6)	4	25.0% (1/4)	(0.6, 80.6)
10A	GMT (Baseline)	23	196.3	(78.5, 491.1)	4	117.8	(0.7, 19746.6)
	GMT (Postvaccination)	28	3754.0	(2460.2, 5728.4)	3	254.2	(0.1, 475543.7)
	GMFR	21	16.1	(7.8, 33.3)	2	0.1	(0.0, 11245709.1)
	% ≥ 4-fold rise	21	76.2% (16/21)	(52.8, 91.8)	2	0.0% (0/2)	(0.0, 84.2)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
11A	GMT (Baseline)	24	180.9	(72.8, 449.8)	5	90.1	(5.7, 1411.8)
	GMT (Postvaccination)	30	2799.3	(1911.7, 4099.0)	4	140.1	(15.5, 1263.9)
	GMFR	24	12.6	(5.7, 27.8)	4	1.6	(0.1, 41.4)
	% ≥ 4-fold rise	24	75.0% (18/24)	(53.3, 90.2)	4	25.0% (1/4)	(0.6, 80.6)
12F	GMT (Baseline)	28	12.1	(8.3, 17.6)	5	42.1	(2.8, 637.6)
	GMT (Postvaccination)	30	1471.8	(926.3, 2338.5)	4	39.0	(2.0, 757.3)
	GMFR	27	76.4	(46.2, 126.5)	4	0.6	(0.2, 2.3)
	% ≥ 4-fold rise	27	96.3% (26/27)	(81.0, 99.9)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)
15A	GMT (Baseline)	25	604.5	(290.9, 1256.1)	5	772.5	(148.2, 4027.9)
	GMT (Postvaccination)	29	5595.0	(3494.7, 8957.5)	4	834.9	(99.5, 7004.1)
	GMFR	23	7.6	(3.3, 17.6)	4	0.9	(0.4, 2.0)
	% ≥ 4-fold rise	23	60.9% (14/23)	(38.5, 80.3)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)
15C	GMT (Baseline)	27	98.4	(39.6, 244.5)	5	24.2	(4.8, 121.6)
	GMT (Postvaccination)	28	8722.3	(5188.1, 14664.0)	4	182.2	(7.7, 4297.9)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
15C	GMFR	24	48.9	(20.6, 116.0)	4	4.6	(0.2, 107.0)
	% ≥ 4-fold rise	24	91.7% (22/24)	(73.0, 99.0)	4	50.0% (2/4)	(6.8, 93.2)
16F	GMT (Baseline)	28	1232.1	(716.3, 2119.3)	5	1143.6	(119.6, 10935.0)
	GMT (Postvaccination)	29	8572.3	(5529.4, 13289.8)	4	1523.0	(167.5, 13844.4)
	GMFR	26	5.7	(3.3, 9.9)	4	1.5	(0.2, 12.2)
	% ≥ 4-fold rise	26	57.7% (15/26)	(36.9, 76.6)	4	25.0% (1/4)	(0.6, 80.6)
17F	GMT (Baseline)	27	384.1	(175.7, 839.6)	5	1283.7	(961.3, 1714.1)
	GMT (Postvaccination)	30	6811.6	(4321.6, 10736.1)	4	1471.6	(718.5, 3014.3)
	GMFR	26	17.5	(9.6, 32.1)	4	1.1	(0.5, 2.9)
	% ≥ 4-fold rise	26	80.8% (21/26)	(60.6, 93.4)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)
20A	GMT (Baseline)	27	888.1	(444.5, 1774.4)	5	1186.8	(37.9, 37196.9)
	GMT (Postvaccination)	30	6692.3	(4325.3, 10354.5)	4	932.1	(7.0, 123612.7)
	GMFR	26	7.2	(3.7, 14.1)	4	1.0	(0.8, 1.4)
	% ≥ 4-fold rise	26	57.7% (15/26)	(36.9, 76.6)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
23A	GMT (Baseline)	22	588.2	(219.7, 1574.7)	4	1052.8	(15.4, 72148.8)
	GMT (Postvaccination)	30	4695.1	(3095.4, 7121.5)	4	3858.6	(1059.0, 14059.1)
	GMFR	21	9.9	(4.0, 24.8)	3	0.8	(0.2, 2.9)
	% ≥ 4-fold rise	21	66.7% (14/21)	(43.0, 85.4)	3	0.0% (0/3)	(0.0, 70.8)
23B	GMT (Baseline)	28	25.1	(10.6, 59.4)	5	71.8	(3.0, 1691.7)
	GMT (Postvaccination)	28	2213.3	(1117.3, 4384.3)	4	721.2	(3.2, 164084.5)
	GMFR	25	58.6	(21.2, 162.1)	4	16.8	(0.1, 2217.7)
	% ≥ 4-fold rise	25	84.0% (21/25)	(63.9, 95.5)	4	50.0% (2/4)	(6.8, 93.2)
24F	GMT (Baseline)	24	1890.0	(1293.3, 2761.8)	4	2495.3	(1531.5, 4065.6)
	GMT (Postvaccination)	28	4312.9	(3175.7, 5857.3)	4	2138.6	(1394.2, 3280.3)
	GMFR	22	2.1	(1.3, 3.4)	3	0.9	(0.6, 1.3)
	% ≥ 4-fold rise	22	31.8% (7/22)	(13.9, 54.9)	3	0.0% (0/3)	(0.0, 70.8)
31	GMT (Baseline)	27	256.4	(110.7, 593.8)	5	165.2	(5.2, 5273.4)
	GMT (Postvaccination)	30	4331.5	(2773.0, 6766.1)	4	94.3	(1.0, 8765.7)

C Confidential

Summary of OPA Antibody Responses
(V116 [Day 30] and PCV15 [Day 30])
(Per-Protocol Population)(Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	Endpoint	V116 + Placebo (N = 31)			PCV15 + PPSV23 (N = 5)		
		n	Observed Response	95% CI[a]	n	Observed Response	95% CI[a]
31	GMFR	26	15.2	(6.9, 33.6)	4	0.9	(0.5, 1.7)
	% ≥ 4-fold rise	26	73.1% (19/26)	(52.2, 88.4)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)
35B	GMT (Baseline)	27	1962.5	(1387.3, 2776.0)	5	2037.9	(381.1, 10898.3)
	GMT (Postvaccination)	29	8952.7	(6115.1, 13106.9)	4	2118.2	(202.1, 22201.0)
	GMFR	25	5.2	(3.4, 7.9)	4	0.8	(0.6, 1.2)
	% ≥ 4-fold rise	25	52.0% (13/25)	(31.3, 72.2)	4	0.0% (0/4)	(0.0, 60.2)

[a] For the continuous endpoints, the within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution. For the dichotomous endpoints, the within-group 95% CIs are based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

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

Baseline=Prevaccination with V116 or PCV15 [Day 1]; Postvaccination=30 days following V116 [Day 30] for the V116 + Placebo group and 30 days following PCV15 [Day 30] for the PCV15 + PPSV23 group.

GMFR and % ≥4-fold rise are calculated from baseline to postvaccination.

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

Source:　[P008V116: adam-adsl; adimm]

C Confidential