目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.6.1.1　緒言 3
2.6.1.2　参考文献 4

略号及び用語の定義

略号	定義	
CRM_{197}	cross reactive material 197	―
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
deOAc15B	de-*O*-acetylated serotype 15B	血清型15B の *O*-脱アセチル化体
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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）
PnPs	pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.6.1.1　緒言

V116は、Merck Sharp & Dohme LLC により開発された、成人を対象とした21価の肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）である。本剤は、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35B）に起因する侵襲性疾患及び肺炎球菌性肺炎の予防を目的としている。

V116は、小児のワクチン接種率が高い地域の高齢者を対象とした世界的な血清型疫学データに一部基づき、成人の肺炎球菌感染症に関連する主要血清型に対して更に広範に対応するようにデザインされている。

V116は、21種類の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B）の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（PnPs）を、それぞれ CRM_{197}タンパクに結合させたものである。なお、血清型20A は、本 CTD の非臨床に関する全ての項、並びに非臨床試験の報告書及びデータでは血清型20とされている（従来この血清型を血清型20と称していたが、後に血清型20A であることが判明したため）[4.3: 08B5C0]。

マウス及び成熟アカゲザルを用いた試験を実施し、V116の免疫原性を評価した。Swiss Webster マウスに V116を腹腔内投与した際、高用量側（各 PnPs 2 µg 及び4 µg）で類似した免疫応答がみられたことを除き、V116は特定の血清型で用量依存的な免疫応答を誘導した。V116はまた、Swiss Webster マウスに肺炎球菌を気管内投与した際に、他の肺炎球菌ワクチンには非含有であり本剤にのみ含有する血清型24F についても感染防御効果を示した。

CD-1マウスを用いた試験では、V116の2つのロットである EIT-1（[redacted]）及び EIT-2（[redacted]）の筋肉内投与により全血清型で同程度の免疫原性が認められたことから、ロット間には類似性があり、CD-1マウスにおける V116の免疫原性にはロットの差による影響はないことが示された。また、V116を投与した CD-1マウスでは、CRM_{197}特異的 T 細胞が誘導され、含有する全血清型への免疫原性が認められた。

成熟アカゲザルに V116を反復筋肉内投与した際の抗体価は、ワクチンに含まれる血清型の大部分で初回投与後にプラトーに達する傾向を示した。また、PCV13、PPSV23及び PCV15と共通して含有する血清型では、V116は同程度又はそれ以上の免疫原性を示した。非臨床薬理データからは、V116が免疫原性を示し、臨床試験で使用した用量を被験者に接種することで機能的抗体を誘導できることが示唆された。

V116の安全性薬理評価について、WHO 及び厚生労働省のガイドラインを参考に独立した安全性薬理試験は実施していない（[2.6.2.4 項]参照）。ラットを用いた GLP 適用毒性試験（TT #[redacted]-6020）の一般状態観察、臨床検査及び病理検査で中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能を評価した際に、V116による毒性変化は認められなかった。また、臨床試験において、中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能に V116に関連する有害事象は認められなかった。

V116の薬物動態評価について、WHO 及び厚生労働省のガイドラインを参考に薬物動態試験は

実施していない（[2.6.4 項]参照）。

V116の毒性評価について、WHO、FDA、ICH 及び厚生労働省により公表されているワクチン及び医薬品の非臨床安全性試験に関するガイドライン及び原則に従ってデザインした毒性試験を実施した（[2.6.6.1 項]参照）。V116の毒性試験として、マウス（TT #[redacted]-1013）及びラット（TT #[redacted]-1017、TT #[redacted]-1012及び TT #[redacted]-1007）を用いた GLP 非適用の免疫原性試験（[2.6.6.8 項]参照）、並びにラットを用いて一般毒性、局所刺激性及び免疫原性を網羅的に評価した GLP 適用の3週間反復筋肉内投与毒性試験（TT #[redacted]-6020）（[2.6.6.3.1 項]参照）を実施した。V116の免疫原性はマウス及びラットを用いた GLP 非適用試験及びラットを用いた GLP 適用毒性試験で実証され、ラットが V116の毒性評価に適した動物種であることが確認された。GLP 適用3週間反復投与毒性試験（4週間回復性試験を含む）では、ラットに体重換算で臨床用量の100倍に相当する用量（総 PnPs 42 µg/回）を3週間間隔で2回投与しても、V116の投与に関連した毒性所見は認められなかった。加えて、ラットを用いた受胎能、胚・胎児の発生及び出生児の離乳前の発生に関する GLP 適用の生殖発生毒性試験（TT #[redacted]-9019）（[2.6.6.6.1 項]参照）を実施した。本試験では、V116を F_0母動物の妊娠前、妊娠期及び授乳期に筋肉内投与し、F_1世代に及ぼす影響を評価するとともに V116の免疫原性を F_0母動物と F_1世代（胎児及び出生児）の双方で評価した。V116の投与により、世代間で免疫応答が維持され、ラットが V116の毒性評価に適した動物種であることが確認された。体重換算で臨床用量の100倍に相当する用量（総 PnPs 42 µg/回）で V116を投与しても、良好な忍容性を示し、交尾及び受胎能、並びに胚・胎児及び出生児の発生に影響を及ぼさなかった。

結論として、非臨床薬理試験及び GLP 非適用免疫原性試験より、マウス、成熟アカゲザル及びラットを含む非臨床動物種において、V116は頑健な免疫応答を誘導することが示された。また、V116の毒性プロファイルは十分に評価されており、上述した非臨床試験成績は PCV として V116の製造販売承認申請を支持する。

2.6.1.2　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3 参考文献」に示した。

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1　効力を裏付ける *in vitro* 試験 7
2.6.2.2.2　効力を裏付ける *in vivo* 試験 7
2.6.2.2.2.1　マウスでの免疫原性及び感染防御能 8
2.6.2.2.2.1.1　Swiss Webster マウスでの免疫原性及び感染防御能（PD001: MS-5B 試験） 8
2.6.2.2.2.1.2　CD-1マウスでの免疫原性及び感染試験（PD001: MS-10試験） 10
2.6.2.2.2.1.3　CD-1マウスでの免疫原性試験（PD003： MS-6試験） 11
2.6.2.2.2.1.4　CD-1マウスでの T 細胞応答試験（PD004: MS-20試験） 11
2.6.2.2.2.2　成熟アカゲザルでの免疫原性試験（PD002：ARM-1試験及び ARM-3試験） 14
2.6.2.3　副次的薬理試験 16
2.6.2.4　安全性薬理試験 16
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 17
2.6.2.6　考察及び結論 17
2.6.2.7　参考文献 18

表一覧

表 2.6.2-1　V116の非臨床薬理試験報告書の一覧……6

表 2.6.2-2　非臨床薬理試験で使用した V116のロット番号……6

図一覧

図 2.6.2-1　Swiss Webster マウスでの V116投与による幾何平均 IgG 抗体価（PD3）……..9

図 2.6.2-2　Swiss Webster マウスでの V116投与による機能的抗体価（PD3）……..9

図 2.6.2-3　Swiss Webster マウスでの V116投与による感染防御（肺炎球菌：血清型24F）…....10

図 2.6.2-4　CD-1マウスでの V116投与による幾何平均 IgG 抗体価（Pre, PD3）……....11

図 2.6.2-5　CRM_{197}特異的な IFN-γ 及び IL-4産生 T 細胞数（ELISpot アッセイ）……....12

図 2.6.2-6　CRM_{197}刺激による脾細胞でのサイトカイン産生（*in vitro* 刺激試験）……..13

図 2.6.2-7　成熟アカゲザルでの V116投与による幾何平均 IgG 抗体価（投与前, PD1~3）…....14

図 2.6.2-8　成熟アカゲザルでの V116投与による機能的抗体価（投与前, PD1, PD3）…..……15

図 2.6.2-9　成熟アカゲザルでの V116/PCV15/PCV13/PPSV23投与時の比較（PD1）……16

略号及び用語の定義

略号／頭字語	定義	
APA	aluminum phosphate adjuvant	リン酸アルミニウムアジュバント
ARM	adult rhesus monkey	成熟アカゲザル
CFU	colony-forming unit	コロニー形成単位
CI	confidence interval	信頼区間
CRM_{197}	cross reactive material 197	―
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
deOAc15B/ deO15B	de-*O*-acetylated serotype 15B	血清型15B の *O*-脱アセチル化体
DMSO	dimethyl sulfoxide	―
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光
ELISpot	enzyme-linked immunosorbent spot (assay)	―
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMT	geometric mean titer	幾何平均抗体価
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロンガンマ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
KC-GRO	keratinocyte-chemoattractant growth regulated oncogene	―
MOPA	multiplexed opsonophagocytic assay	多重オプソニン化貪食アッセイ
MSD	Merck Sharp & Dohme LLC	―
No.	number	―
OPA	opsonophagocytic activity	オプソニン貪食活性
PCV	pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV7	Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (Prevnar™)	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PCV13	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）
PD1	postdose 1	1回接種後
PD2	postdose 2	2回接種後
PD3	postdose 3	3回接種後
PnPs	pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
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
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SFU	spot-forming unit(s)	―
Th1	T helper (cell), type 1	―
Th2	T helper (cell), type 2	―
TNF-α	tumor necrosis factor alpha	―
V116	pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

V116は、成人を対象とした21価の肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）である。本剤は、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35B）に起因する侵襲性疾患及び肺炎球菌性肺炎の予防を目的としている。本剤は、小児のワクチン接種率が高い地域の高齢者を対象とした世界的な血清型疫学データに一部基づき、成人の肺炎球菌感染症に関連する主要血清型に対して更に広範に対応するようにデザインされている。

V116は、21種類の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B）の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（PnPs）を、それぞれ CRM_{197}タンパクに結合させたものである。なお、血清型20Aは、本CTDの非臨床に関する全ての項、並びに非臨床試験の報告書及びデータでは血清型20とされている（従来この血清型を血清型20と称していたが、後に血清型20A であることが判明したため）[4.3: 08B5C0]。

マウス及び成熟アカゲザルを用いた試験を実施し、V116の免疫原性を評価した。Swiss WebsterマウスにV116を腹腔内投与した際、高用量側（各PnPs 2 μg及び4 μg）で類似した免疫応答がみられたことを除き、V116は特定の血清型で用量依存的な免疫応答を誘導した。V116はまた、Swiss Websterマウスに肺炎球菌を気管内投与した際に、他の肺炎球菌ワクチンには非含有であり本剤にのみ含有する血清型24Fについても感染防御効果を示した。

CD-1マウスを用いた試験では、V116の2つのロットであるEIT-1（[redacted]）及びEIT-2（[redacted]）の筋肉内投与により全血清型で同程度の免疫原性が認められたことから、ロット間には類似性があり、CD-1マウスにおける V116の免疫原性にはロット差による影響はないことが示された。また、V116を投与したCD-1マウスでは、CRM_{197}特異的T細胞が誘導され、含有する全血清型への免疫原性が認められた。

成熟アカゲザルにV116を反復筋肉内投与した際の抗体価は、含有する大部分の血清型で初回投与後にプラトーに達する傾向を示した。また、PCV13、PPSV23及び PCV15との共通血清型では、V116は同程度又はそれ以上の免疫原性を示した。非臨床薬理データからは、V116が免疫原性を示し、臨床試験で使用した用量を被験者に接種することで機能的抗体を誘導できることが示唆された。

WHO 及び厚生労働省から公表されているガイドラインを参考に、V116について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。ラットを用いたGLP適用毒性試験の一般状態観察、臨床検査及び病理検査で中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能を評価した際に、V116による毒性変化は認められなかった。また、臨床試験で、中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能にV116に関連する有害事象は認められなかった。

V116についての非臨床薬理試験報告書の一覧を[表 2.6.2-1]に示した。また、薬理試験で使用し

た V116のロット番号の一覧を[表 2.6.2-2]に示した。いずれも開発（Process development）バルクを使用した。

表 2.6.2-1　V116 の非臨床薬理試験報告書の一覧

Report No.	Study title	Species	Testing facility	GLP
Primary Pharmacodynamics – In Vivo				
PD001	pd001v116 - V116: Immunogenicity and Protection in Mice, Amendment 1	Mouse	Merck Research Laboratories[a] West Point, Pennsylvania, USA	No
PD002	pd002v116 – V116: Immunogenicity in Adult Rhesus Monkeys, Amendment 2	Monkey	[redacted] USA Merck Research Laboratories[a] West Point, Pennsylvania, USA	No
PD003	pd003v116 – V116: Immunogenicity in Mice (MSD Study MS-6), Amendment 1	Mouse	Merck Research Laboratories[a] West Point, Pennsylvania, USA	No
PD004	pd004v116 – V116: Evaluation of T Cell Response in CD-1 Mice Following Immunization With V116	Mouse	Merck Research Laboratories[a] West Point, Pennsylvania, USA	No
GLP=Good Laboratory Practice; no.=number; USA=United States of America. [a] a division of Merck Sharp & Dohme LLC [MSD].				

表 2.6.2-2　非臨床薬理試験で使用した V116 のロット番号

Report No.	Study	Type of batch	Source	Lot No.
PD001	MS-5B	Process development	Merck Research Laboratories[a]	NB-[redacted]
	MS-10	Process development	Merck Research Laboratories[a]	NB-[redacted]
PD002	ARM-1	Process development	Merck Research Laboratories[a]	NB-[redacted]
	ARM-3	Process development	Merck Research Laboratories[a]	NB-[redacted]
PD003	MS-6	Process development	Merck Research Laboratories[a]	[redacted] (EIT-1) NB-[redacted]
		Process development	Merck Research Laboratories[a]	[redacted] (EIT-2) NB-[redacted]
PD004	MS-20	Process development	Merck Research Laboratories[a]	NB-[redacted]
ARM=adult rhesus monkey. [a] a division of Merck Sharp & Dohme LLC [MSD].				

以上に述べた非臨床薬理試験成績より、V116は、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）に起因する侵襲性疾患及び肺炎球菌性肺炎の予防を目的とし、成人に対して機能的抗体を誘導できることが示唆された。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　効力を裏付ける *in vitro* 試験

V116を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

2.6.2.2.2　効力を裏付ける *in vivo* 試験

マウス及び成熟アカゲザルを用いた試験を実施し、V116の免疫原性を評価した。一部の試験［Swiss Webster マウスの感染試験（MS-5B 試験）、CD-1マウスのワクチンロット比較試験（MS-6試験）、並びにアカゲザルの免疫原性試験（ARM-1試験及び ARM-3試験）］では、血清型6A の代わりに血清型6C の結合体を含む V116初期製剤を用いた。血清型6A の結合体を含む V116を用いた非臨床試験では、ECL 法及び MOPA 法の双方の免疫測定法で、V116の投与による血清型6A に対する抗体誘導が認められ、血清型6C に対する交差反応性抗体も誘導された。また、先行試験において血清型6A 及び血清型6C の間に交差反応性が確認された。血清型6グループの交差反応性は、PCV7又は PCV13を接種した幼若アカゲザルから採取した血清を用いて、OPA 測定法により解析した（OPA 抗体価が1：8以上の被験動物の割合を評価）。血清型6B を含有する PCV7投与群の血清は、血清型6B に対して強い応答（100%）、血清型6A に対して部分的な応答（70%）、血清型6C に対して僅かな応答（22%）を示した。一方、血清型6A を含有する PCV13投与群の血清は、血清型6A、6B 及び6C に対してそれぞれ100%、100%及び96%の OPA 応答を示した[4.3: 0570N9]。これに基づき、非臨床試験で用いたその後の V116製剤は、血清型6C に代えて血清型6A を含有している。また、V116製剤には deOAc15B が含まれているが、これは血清型15B を化学処理して *O*-アセチル基を除去することにより作製した抗原であり、15C と構造的に類似している[4.3: 05BM65][4.3: 05H33Z]。deOAc15B を含有した目的は、特異的抗体と交差反応性抗体を組み合わせることにより血清型15C と15B の両方をカバーするワクチンとするためである。非臨床試験では、ECL 法を用いた免疫原性評価により deOAc15B に結合する抗体を定量化し、MOPA 法を用いて15C に対する抗体の機能を評価した。

Swiss Webster マウスに V116初期製剤を腹腔内投与した際（MS-5B 試験）、免疫応答が類似した高用量側（各 PnPs 2 µg 及び4 µg）を除き、V116は特定の血清型で用量依存的な免疫応答を誘導した。V116はまた、Swiss Webster マウスに肺炎球菌を気管内投与した際に、他の肺炎球菌ワクチンには含まれず本剤にのみ含まれる血清型24F についても感染防御効果を示した。その後の CD-1マウスを用いた免疫原性試験（MS-10試験）では、血清型6C ではなく、血清型6A の結合体を含む V116を筋肉内投与したが、V116は含有する全血清型で免疫原性を示し、血清型6（6A、6C）及び血清型15（15B、deOAc15B/15C）内の交差反応性を示した。

CD-1マウスを用いて実施した MS-6試験において、V116の2つのロットである EIT-1（[redacted]）及び EIT-2（[redacted]）を筋肉内投与したところ、全ての血清型について両ロットで同程度の免疫原性が認められたことから、ロット間には類似性があり、CD-1マウスにおける V116の免疫原性にはロットの差による影響はないことが示された。

CD-1マウスに V116を筋肉内投与した試験（MS-20試験）では、CRM_{197}特異的 T 細胞応答が誘導され、V116は含有する全血清型で免疫原性を示した。

成熟アカゲザルに V116を反復筋肉内投与した際の抗体価は、初回投与後にプラトーに達する傾向を示した。また、PCV13、PPSV23及び PCV15との共通血清型では、V116は同程度又はそれ以上の免疫原性を示した。非臨床薬理データからは、V116が免疫原性を示し、臨床試験で使用した用量を被験者に接種することで機能的抗体を誘導できることが示唆された。

マウス及びアカゲザルの血清型特異的 IgG 抗体価は、Marchese ら（2009）による SULFO-TAG™ 標識を用いたヒトアッセイ法[4.3: 03QSF5]を応用した、ECL 法により測定した。なお、アカゲザルの試験ではヒト用抗体試薬及び標準物質を用いた。

機能的抗体価は、Opsotiter® 3ソフトウェアに修正を加えた多重オプソニン化食食アッセイ法（MOPA 法）により測定した[4.3: 03RMHW][4.3: 04QN6Y]。

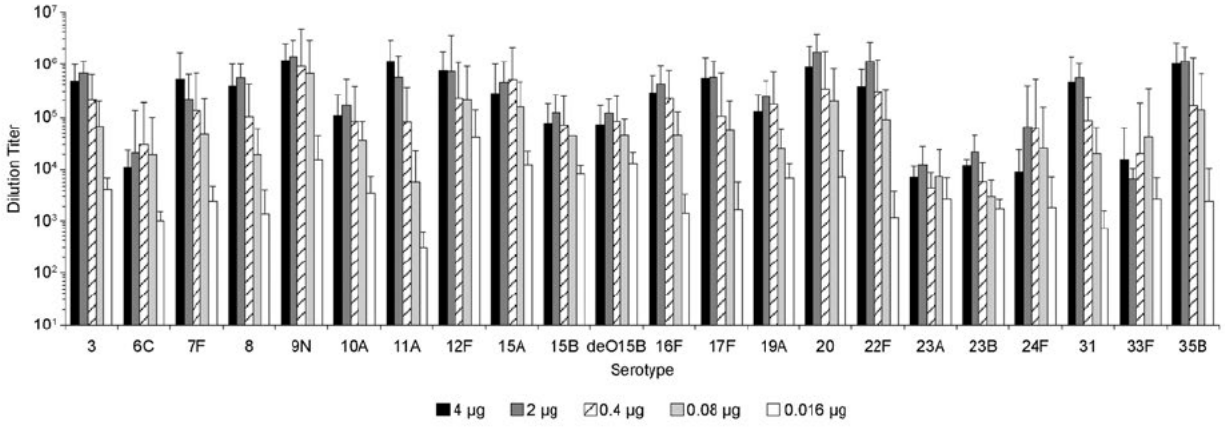
2.6.2.2.2.1　マウスでの免疫原性及び感染防御能

2.6.2.2.2.1.1　Swiss Webster マウスでの免疫原性及び感染防御能（PD001: MS-5B 試験）

V116の免疫原性及び感染防御能を Swiss Webster マウスで評価した（PD001、[2.6.3.1 項]参照）。Swiss Webster マウス（8週齢）に V116を Day 0、Day 14及び Day 28に腹腔内投与した（10匹／群）。V116の用量は各 PnPs（3、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B、それぞれ CRM_{197}に結合）で1回あたり4、2、0.4、0.08又は0.016 µg とした。投与前及び3回目投与1週間後（Day 35）に血清を採取した。V116は Swiss Webster マウスで免疫原性を示し（ECL 法により測定、[図 2.6.2-1]）、機能的抗体を誘導した（MOPA 法により測定、[図 2.6.2-2]）。V116を投与したマウスの抗体価は、高用量側（各 PnPs 2 µg 及び4 µg）では概して同程度であったが、最低用量（各 PnPs 0.016 µg）では他の用量よりも低かった。また、各 PnPs 0.4 µg 及び0.08 µg での抗体価は概して V116の最高用量と最低用量の間にあったが、血清型に依存していた。

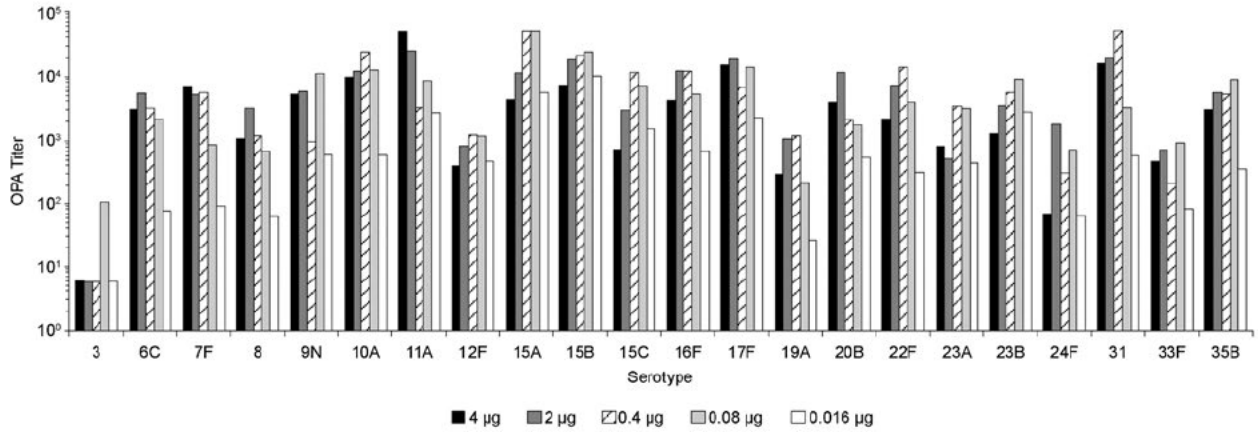
機能的抗体の産生は、3回目投与の3週後にマウスに肺炎球菌（血清型24F）を致死量［10^5コロニー形成単位（CFU）］で気管内投与した際の生存率とも相関していた。V116を投与したマウスは全て、陰性対照の非投与マウスと比較して有意に感染が防御された［図 2.6.2-3］。

図 2.6.2-1　Swiss Webster マウスでの V116 投与による幾何平均 IgG 抗体価（PD3）



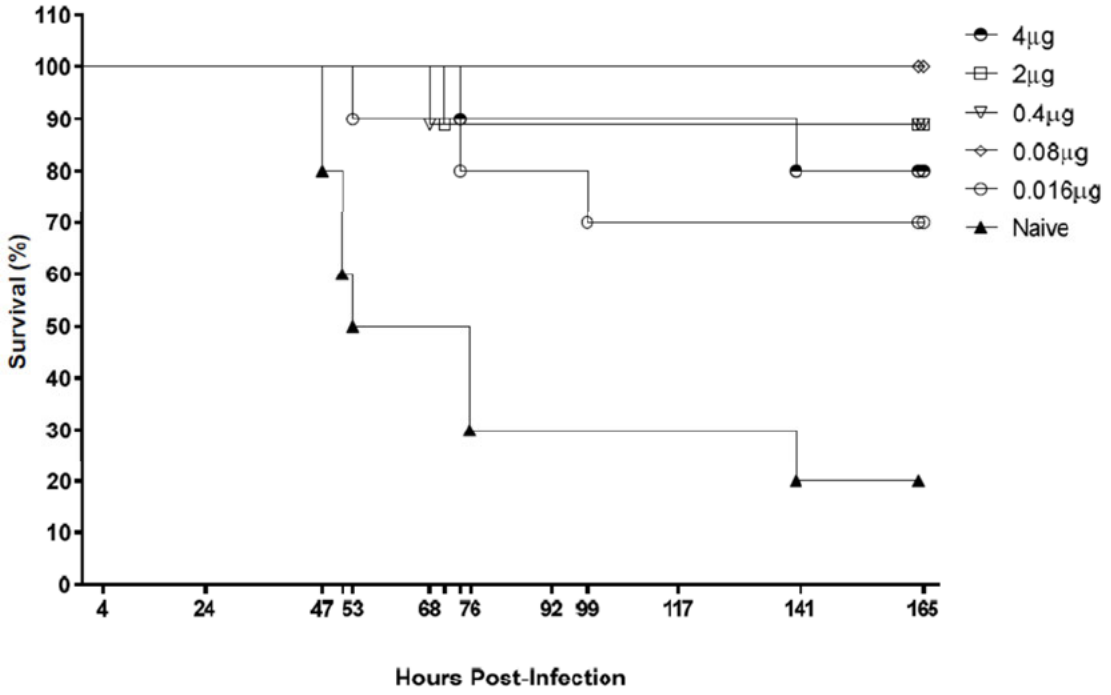
CFU=colony-forming unit(s); deO15B=de-O-acetylated capsular polysaccharide from serotype 15B; ECL=electrochemiluminescent; GMT=geometric mean titer(s); IgG=immunoglobulin G; PD3=postdose 3; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides.
Swiss Webster mice were dosed intraperitoneally with V116 on Day 0, 14, and 28 at 4, 2, 0.4, 0.08, or 0.016 µg per each PnPs conjugate (10 mice per group). Mice were subsequently challenged with 10^5 CFU of *S. pneumoniae* serotype 24F at three weeks PD3. Depicted are the geometric mean IgG titers against the different pneumococcal serotypes from the V116-immunized Swiss Webster mice from blood collected one-week postdose 3 (PD3, Day 35). IgG titers were obtained using the ECL assay.
Source: Nonclinical Study Report PD001 Amendment 1 [2.6.3.1 項].

図 2.6.2-2　Swiss Webster マウスでの V116 投与による機能的抗体価（PD3）



CFU=colony-forming unit(s); MOPA=multiplexed opsonophagocytic assay; OPA=opsonophagocytic activity; PD3=postdose 3; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides.
Swiss Webster mice were dosed intraperitoneally with V116 on Day 0, 14, and 28 at 4, 2, 0.4, 0.08, or 0.016 µg per each PnPs conjugate (10 mice per group). Mice were subsequently challenged with 10^5 CFU of *S. pneumoniae* serotype 24F at three weeks PD3. Depicted are the functional antibody titers against the different pneumococcal serotypes from the V116-immunized Swiss Webster mice from blood collected one-week postdose 3 (PD3, Day 35). Titer were obtained using MOPA.
Source: Nonclinical Study Report PD001 Amendment 1 [2.6.3.1 項].

図 2.6.2-3　Swiss Webster マウスでの V116 投与による感染防御（肺炎球菌：血清型 24F）

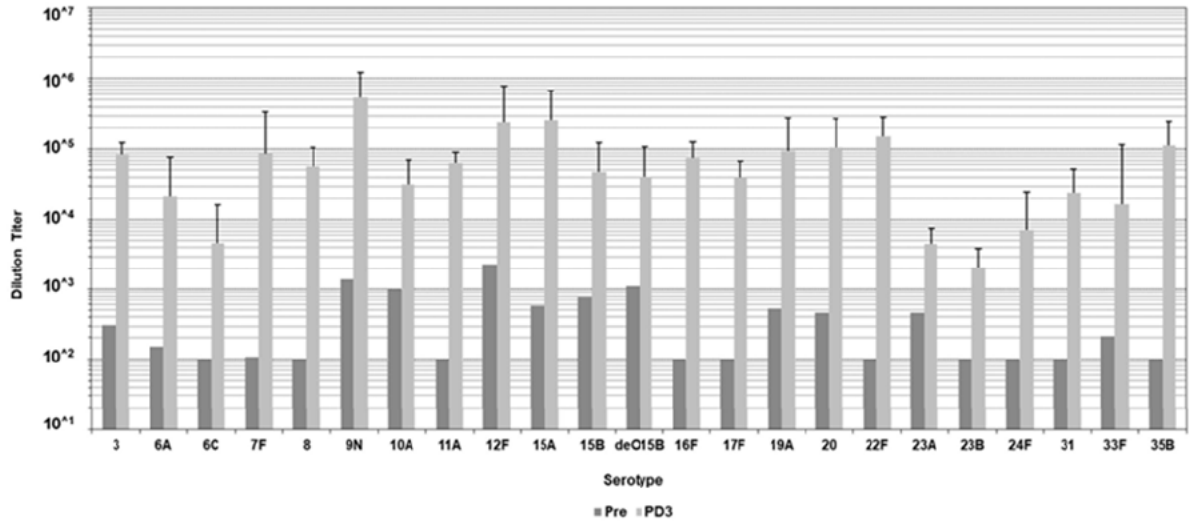


CFU=colony-forming units; PD3=postdose 3; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides.
Swiss Webster mice were dosed with V116 on Day 0, 14, and 28 at 4, 2, 0.4, 0.08, or 0.016 µg per each PnPs conjugate (10 mice per group). Mice were subsequently challenged with 10^5 CFU of *S. pneumoniae* serotype 24F at three weeks PD3. Percent survival is shown post-infection.
Source: Nonclinical Study Report PD001 Amendment 1 [2.6.3.1項].

2.6.2.2.2.1.2　CD-1マウスでの免疫原性及び感染試験（PD001: MS-10試験）

マウスを用いた別試験では、CD-1マウス（7～8週齢）に V116を Day 0、Day 14及び Day 28に筋肉内投与した（10匹／群）。V116の用量は各 PnPs（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B、それぞれ CRM_{197}に結合）で1回あたり0.4 µg とした（PD001、[2.6.3.1 項] 参照）。投与前及び3回目投与1週間後（Day 35）に血清を採取し、ECL 法による血清型特異的 IgG 抗体価、及び MOPA 法による機能的抗体価を測定した。V116は血清型6グループ（6A、6C）及び血清型15グループ（15B、deOAc15B/15C）内の交差反応を含め、含有する全血清型で免疫原性を示した [図 2.6.2-4]。機能的抗体の産生は、3回目投与の3週間後に肺炎球菌（血清型24F）を致死量［10^5コロニー形成単位（CFU）］で気管内投与した際の生存率に反映された。V116を投与した CD-1マウスは全て、陰性対照の非投与マウスと比較して有意に感染が防御された。

図 2.6.2-4　　CD-1 マウスでの V116 投与による幾何平均 IgG 抗体価（Pre, PD3）



CI=confidence interval; deO15B=de-O-acetylated capsular polysaccharide from serotype 15B; GMT=geometric mean titer; IgG=immunoglobulin G; Pre=predose; PD3=postdose 3.
CD-1 mice were dosed intramuscularly with V116 on Days 0, 14, and 28 at 0.4 µg (10 mice per group). Sera were collected and assayed for IgG titers predose and at one-week PD3 (Day 35). Geometric mean titers are shown for each serotype predose (Pre; dark bars) and at one-week Postdose 3 (PD3; light bars). Error bars represent the upper 95% CI for the GMT.
Source: Nonclinical Study Report PD001 Amendment 1 [2.6.3.1 項].

2.6.2.2.2.1.3　CD-1マウスでの免疫原性試験（PD003： MS-6試験）

CD-1マウスを用いて実施した非臨床薬理試験（MS-6試験）で V116の免疫原性を評価し、V116の2つのロットである EIT-1（[redacted]）及び EIT-2（[redacted]）の免疫原性を比較した（PD003、[2.6.3.1 項]参照）。このときの組成には、血清型6A の代わりに6C の結合体が含まれていた。

CD-1マウスに0.4 µg の各 PnPs 結合体（3、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B、それぞれ CRM_{197}に結合）を Day 0、Day 21及び Day 42に筋肉内投与した。Day -1、Day 20、Day 41及び Day 63に血清を採取し、ECL 法により血清型特異的 IgG 抗体価を測定した。一般状態における有害な変化は認められなかった。

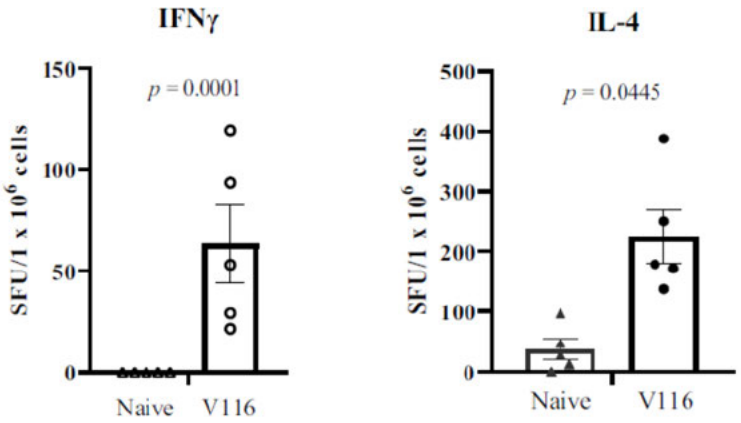
この試験では、V116は含有する全血清型で免疫原性を示した。V116ロットの EIT-1（[redacted]）及び EIT-2（[redacted]）の免疫原性は同程度であったことから、ロット間には類似性があり、CD-1マウスにおける V116の免疫原性にはロットの差による影響はないことが示された。

2.6.2.2.2.1.4　CD-1マウスでの T 細胞応答試験（PD004: MS-20試験）

V116筋肉内投与後の T 細胞応答を CD-1マウスを用いて評価した（MS-20試験）（PD004、[2.6.3.1 項]参照）。CD-1マウスに28日間隔で V116を3回（Day 0、Day 28及び Day 56）投与した。用量は0.8 µg の各 PnPs 結合体（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B、それぞれ CRM_{197}に結合）とした。3回目投与の2週間後（Day 70）に脾細胞を採取して、ELISpot アッセイ及び *in vitro* 刺激試験の両方で CRM_{197}ペプ

チドプールを用いて刺激し、CRM_{197}特異的 T 細胞応答について評価した。Th1関連サイトカインである IFN-γ を識別する ELISpot アッセイ（p = 0.0001）及び Th2関連サイトカインである IL-4を識別する ELISpot アッセイ（p = 0.0445）の両方で、V116を投与していない動物と比較して V116投与動物で CRM_{197}に特異的な T 細胞が有意に誘導された [図 2.6.2-5]。

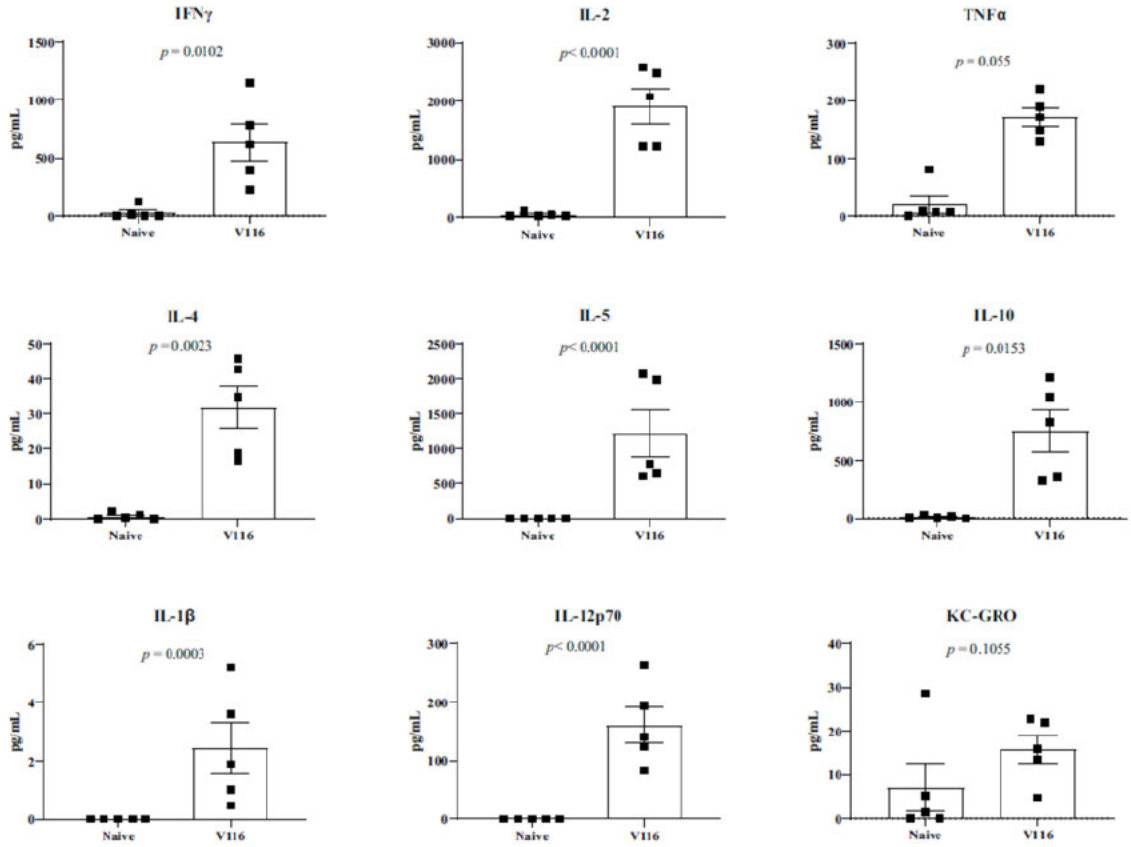
図 2.6.2-5　CRM_{197} 特異的な IFN-γ 及び IL-4 産生 T 細胞数（ELISpot アッセイ）



CRM_{197}=cross reactive material 197; DMSO=dimethyl sulfoxide; ELISpot=enzyme-linked immunosorbent spot; IFN-γ=interferon gamma; IL-4=interleukin 4; PD3=postdose 3; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides; SEM=standard error of the mean; SFU=spot forming unit.
CD-1 mice were immunized intramuscularly with V116 at 0.8 µg per PnPs per conjugate on Days 0, 28, and 56 (5 mice per group). A group of naive animals (5 mice per group) was used as negative control. At Day 70 (PD3) splenocytes from individual mice from each group, naive or V116-immunized, were stimulated with a pool of CRM_{197} peptides for 18-20 hours and IFN-γ and IL-4 production was analyzed by ELISpot. Shown are the counts of CRM_{197}-specific T cells producing IFN-γ or IL-4 (mean ± SEM). V116-immunized mice had significantly higher IFN-γ, and IL-4 producing T cell counts compared to naive mice, with p = 0.0001 and p = 0.0445, respectively. Statistical analyses were performed using unpaired T test with Welch's correction. Data are background subtracted using DMSO stimulation as the background control.
Source: Nonclinical Study Report PD004 [2.6.3.1 項].

In vitro 刺激試験から、Th1関連サイトカインである IFN-γ 及び IL-2の有意な誘導が示された [図 2.6.2-6]。V116の投与後に腫瘍壊死因子 α（TNF-α）が誘導されたが、バックグラウンド減算後の非投与群に大きなばらつき（0.1～80 pg/mL）がみられたため、p 値は有意ではなかった（p＝0.055）。V116の投与後に Th2関連サイトカインである IL-4、IL-5及び IL-10、並びに IL-1β 及び IL-12p70が有意に誘導された。ケラチノサイト化学誘引物質・成長調節癌遺伝子（KC-GRO）も増加したが、統計学的に有意ではなかった。

図 2.6.2-6　　CRM_{197} 刺激による脾細胞でのサイトカイン産生（*in vitro* 刺激試験）



CRM_{197}=cross reactive material 197; DMSO=dimethyl sulfoxide; KC-GRO= keratinocyte-chemoattractant growth regulated oncogene; IFN-γ=interferon gamma; IL=interleukin; PD3=postdose 3; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides; SEM=standard error of the mean; TNF-α=tumor necrosis factor alpha.
CD-1 mice were immunized intramuscularly with V116 at 0.8 µg per PnPs per conjugate on Days 0, 28, and 56 (5 mice per group). A group of naive animals (5 mice per group) was used as negative control. At Day 70 (PD3) splenocytes from individual mice from each group, naive or V116-immunized, were stimulated with a pool of CRM_{197} peptides for 48 hours. The supernatants were collected and assayed for cytokines concentrations by immunoassay. Shown are the concentrations of cytokines produced by CRM_{197} peptide-stimulated cells (mean ± SEM). V116-immunized mice had significantly higher cytokine production for most of tested cytokines compared to naive mice, with p-values ≤0.0153. TNF-α and KC-GRO did not show statistically significant differences between the 2 groups of mice, with p = 0.055 and p = 0.1055, respectively. Statistical analyses were performed using unpaired T test with Welch's correction. Data are background subtracted using DMSO stimulation as the background control.
Source: Nonclinical Study Report PD004 [2.6.3.1 項].

MS-20試験のデータから、V116により CRM_{197}特異的 T 細胞応答を引き起こすことが可能であることが示されており、このことは PCV に関する予想と一致している。CRM_{197}結合ペプチド刺激後

方が低かった[4.3: 089RTH]。

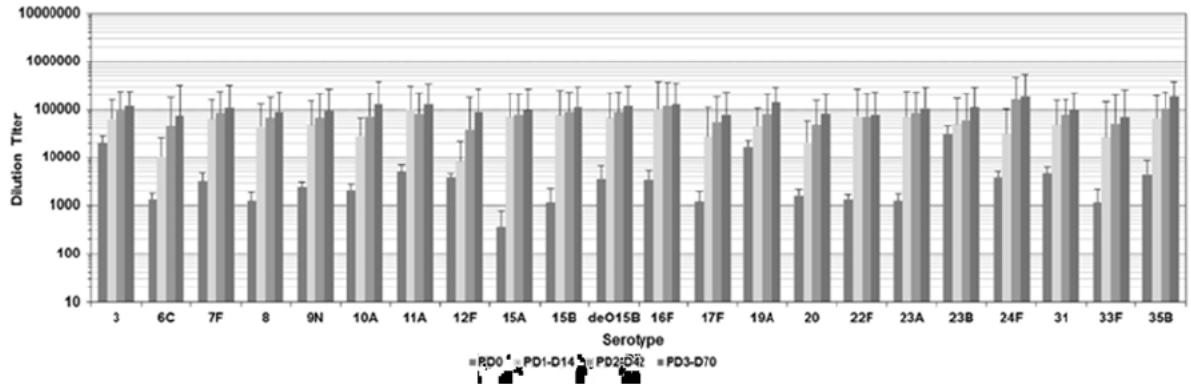
2.6.2.2.2.2　成熟アカゲザルでの免疫原性試験（PD002：ARM-1試験及び ARM-3 試験）

成熟アカゲザルを用いて V116の免疫原性を総 IgG（ECL 法）及び機能的抗体（MOPA 法）をもとに評価した（PD002、[2.6.3.1 項]参照）[4.3: 03QSF5][4.3: 03RMHW]。V116を Day 0、Day 28及び Day 56に筋肉内投与した。V116の用量は各 PnPs 結合体（3、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B、それぞれ CRM_{197} に結合）で1回あたり1 µg とした。投与前（Day 0）、Day 14（1回目投与後）、Day 42（2回目投与後）及び Day 70（3回目投与後）に血清を採取した。

ARM-1試験において V116は成熟アカゲザルで免疫原性を示し、対象である肺炎球菌株を死滅させる機能的抗体を全ての測定時点で誘導した。本試験では1回の投与により免疫原性が認められた[図 2.6.2-7]。ECL 法による抗体価は、ほとんどの血清型で1回目投与後にプラトーに達した。血清型6C、12F 及び24F では追加投与による効果が認められた。

全ての測定時点でプール血清又は個々の血清を MOPA 法により測定した。2回目投与後と3回目投与後の MOPA 法による抗体価にはほとんど差がなかったため、投与前（Day 0）、1回目投与後及び3回目投与後のデータのみを示す[図 2.6.2-8]。

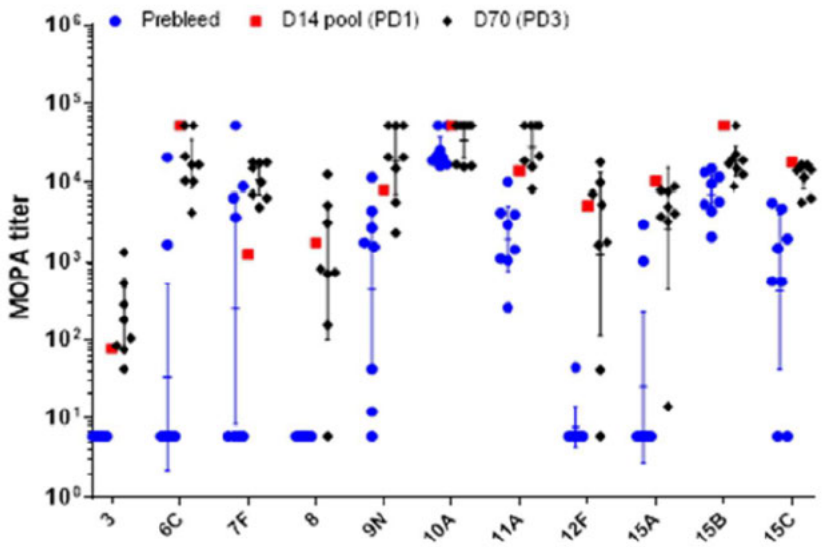
図 2.6.2-7　成熟アカゲザルでの V116 投与による幾何平均 IgG 抗体価（投与前, PD1~3）



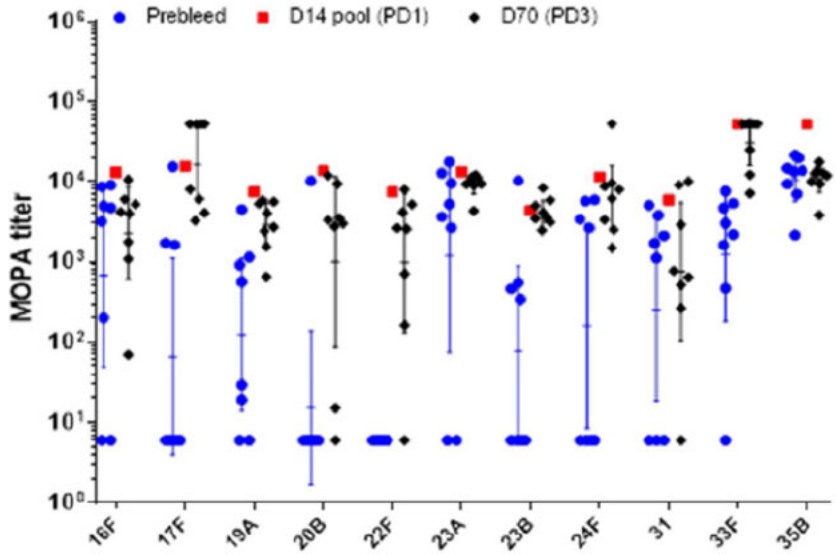
D14=Day 14; D42=Day 42; D70=Day 70; deO15B=de-*O*-acetylated capsular polysaccharide from serotype 15B; GMT=geometric mean titer; IgG=immunoglobulin G; PD0=preimmune (Day 0); PD1=postdose 1 (Day 14); PD2=postdose 2 (Day 42); PD3=postdose 3 (Day 70); PnPs=pneumococcal capsular polysaccharide; SE=standard error of the mean.
Groups of 8 adult rhesus monkeys were dosed intramuscularly with V116 on Day 0, Day 28, and Day 56 at 1.0 µg per PnPs per conjugate. Sera were collected and assayed for IgG titers before study start (preimmune, PD0) and on Day 14 (PD1), Day 42 (PD2), and Day 70 (PD3). GMTs are shown. Error bars represent the SE for the GMT.
Source: Nonclinical Study Report PD002 Amendment 2 [2.6.3.1 項].

図 2.6.2-8　成熟アカゲザルでの V116 投与による機能的抗体価（投与前, PD1, PD3）

A.



B.



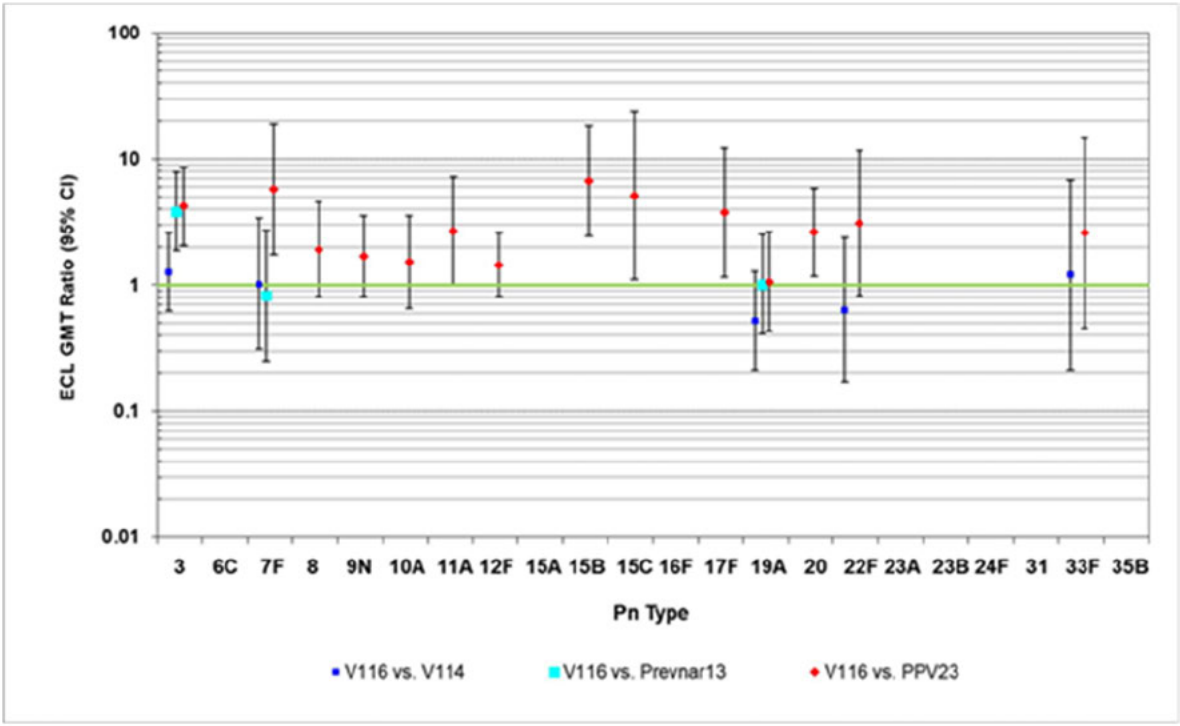
CI=confidence interval; D14=Day 14; D70=Day 70; GMT=geometric mean titer; MOPA=multiplexed opsonophagocytic assay; PD1=postdose 1 (Day 14); PD3=postdose 3 (Day 70); PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides.
Groups of 8 adult rhesus monkeys were dosed intramuscularly with V116 on Day 0, 28, and 56 at 1.0 µg per PnPs per conjugate. Sera were collected and assayed for MOPA titers. GMTs for serotypes are shown. Symbols indicate individual GMTs and error bars represent the 95% CI of the GMTs. Panel A, MOPA titers for serotypes 3, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, and 15C. Panel B, MOPA titers for serotypes 16F, 17F, 19A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B.
Source: Nonclinical Study Report PD002 Amendment 2 [2.6.3.1 項].

成熟アカゲザルを用いた別の試験（ARM-3試験）で、V116の免疫原性を他の肺炎球菌ワクチン（PCV15、PCV13及び PPSV23）と比較した。本試験では、V116を各 PnPs 結合体（3、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35B、それぞれ CRM_{197}に結合）の用量を1 µg として単回投与した。投与前（Day 0）及び投与後（Day 28）に血清を採取した。

V116を投与したアカゲザルを PCV15、PCV13又は PPSV23を投与した動物と比較した。V116投与動物と PCV13又は PCV15投与動物では、共通血清型の免疫原性にほとんど差はなかった [図 2.6.2-9]。PCV13投与動物では、V116投与動物よりも血清型3に対する抗体価が低かった。PPSV23投与動物では、V116投与動物よりも血清型3、7F、15B、17F 及び20に対する抗体価が低かった。

APA をアジュバントとして添加した V116の免疫原性と、アジュバント非添加の V116の免疫原性を比較した。アジュバント非添加 V116は、APA をアジュバントとして添加した V116と比較して、IgG 抗体価及び MOPA 法による機能的抗体価のいずれにおいても同程度又はそれ以上の免疫原性を示した。

図 2.6.2-9　成熟アカゲザルでの V116/PCV15/PCV13/PPSV23 投与時の比較（PD1）



APA=aluminum phosphate adjuvant; CI=confidence interval; deOAc15B=de-*O*-acetylated capsular polysaccharide from serotype 15B; ECL=electrochemiluminescent; GMT=geometric mean titer; IgG=Immunoglobulin G; PCV13=pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Prevnar 13™); PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine adjuvanted with APA (also known as VAXNEUVANCE™ or V114); Pn=pneumococcal; PnPs=pneumococcal capsular polysaccharides; PPSV23 (PPV23)=pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine.
In this figure, serotype deOAc15B is labeled as Pn type 15C.
Groups of 5 adult rhesus monkeys were dosed intramuscularly with V116 at 1.0 µg in a 0.25 mL volume per PnPs per conjugate or with PCV15, PCV13, or PPSV23. Sera were collected and assayed for IgG titers by ECL immunoassay. Symbols indicate Postdose 1 GMT ratios with error bars representing 95% CI for each pneumococcal serotype.
Source: Nonclinical Study Report PD002 Amendment 2 [2.6.3.1 項].

2.6.2.3　副次的薬理試験

予想される免疫応答以外に全身への影響が認められなかったため、V116の副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

V116について、独立した安全性薬理試験は実施していない。WHO の「Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines」（2005）[4.3: 03R07T]及び厚生労働省の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」では、ワクチンの安全性薬理試験は、非臨床又は臨床試験のデータでそのワクチンが免疫系以外の生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能）に影響を及ぼす可能性が懸念される場合にのみ実施する旨が記載されている。ラットを用いた V116の GLP 適用毒性試験（TT#[redacted]-6020）の一般状態観察、臨床検査及び病理検査で中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能を評価した際に、V116による毒性変化は認められなかった[2.6.6.3.1 項] [2.6.7.7.A 項]。また、臨床試験で、中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能に V116に関連する有害事象は認められなかった[2.7.4 項]。

総合すると、非臨床試験及び臨床試験で V116による生理機能への影響は認められなかった。このため、V116の独立した安全性薬理試験は不要と判断した。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

V116の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。他の薬剤又はワクチンとの相互作用については、臨床試験でのみ検討可能である。

2.6.2.6　考察及び結論

V116は、成人を対象とした21価の PCV である。本剤は、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）に起因する侵襲性疾患並びに肺炎球菌性肺炎の予防を目的としている。

マウス及び成熟アカゲザルを用いた試験を実施し、V116初期製剤の免疫原性を評価した。一部の試験［Swiss Webster マウスでの感染試験（MS-5B 試験）、CD-1マウスでのワクチンロット比較試験（MS-6試験）、並びにアカゲザルでの免疫原性試験（ARM-1試験及び ARM-3試験）］では、血清型6A の代わりに血清型6C の結合体を含む V116初期製剤を用いたが、血清型6A と6C の間に交差反応性が認められた。

Swiss Webster マウスを用いた試験において、V116は含有する全ての血清型で免疫原性及び機能的抗体の誘導を示した。その反応は特定の血清型において、各 PnPs として0.016～4 μg の範囲で概ね用量依存的であった。V116はまた、Swiss Webster マウスに肺炎球菌を気管内投与した際に、他の肺炎球菌ワクチンには含まれず本剤にのみ含まれる血清型24F についても感染防御効果を示した。その後の CD-1マウスを用いた免疫原性試験では、V116は含有する全血清型に対して免疫原性を示し、血清型6（6A、6C）及び血清型15（15B、deOAc15B/15C）内の交差反応性を示した。

CD-1マウスを用いた試験では、V116の2つのロットであるEIT-1（[redacted]）及びEIT-2（[redacted]）により全血清型で同程度の免疫原性が認められたことから、ロット間には類似性があり、CD-1マウスにおけるV116の免疫原性にはロット差による影響はないことが示された。

V116を投与したCD-1マウスでは、CRM_{197}特異的T細胞応答が誘導され、含有する全血清型への免疫原性が認められた。

成熟アカゲザルを用いた2つの免疫原性試験成績より、V116が免疫原性を有しており、臨床試験で使用した用量を被験者に接種することで機能的抗体を誘導できることが示された。

V116を複数回投与した成熟アカゲザルでは、ほぼ全ての血清型において3回目投与後では投与前と比べてMOPA法による幾何平均抗体価が上昇し、個体間変動は極めて低かった。別の試験において、成熟アカゲザルにV116を単回投与したところ、対照としたPCV13、PPSV23及びPCV15との共通血清型では、V116は同程度の免疫原性を示した。

V116について独立した安全性薬理試験は実施しなかった。ラットを用いたGLP適用毒性試験（TT#[redacted]-6020）の一般状態観察、臨床検査及び病理検査で中枢神経系、呼吸系、心血管系及び腎機能を評価した際に、V116による毒性変化は認められなかった[2.6.6.3.1 項]。また、臨床試験で、中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能にV116に関連する有害事象は認められなかった[2.7.4 項]。

非臨床薬理データより、V116が免疫原性を有しており、臨床試験で使用される用量を被験者に接種することで機能的抗体を誘導できることが示された。以上、これらの薬理学的プロファイルは、V116が成人において肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35B）に起因する侵襲性疾患及び肺炎球菌性肺炎の予防のため使用されることを裏付けている。

2.6.2.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3 参考文献」に示した。

目次

2.6.3　薬理試験概要表 2
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3　副次的薬理試験 4
2.6.3.4　安全性薬理試験 5
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

被験物質：V116

Type of Study Primary Pharmacodynamics	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in eCTD
V116: Immunogenicity and Protection in Mice, Amendment 1	Study MS-5B: Swiss Webster Mouse	Intraperitoneal	Merck Research Laboratories[a]	PD001	[4.2.1.1.1: PD001] 評価資料
	Study MS-10: CD-1 Mouse	Intramuscular			
V116: Immunogenicity in Adult Rhesus Monkeys, Amendment 2	Study ARM-1: Adult Rhesus Monkey	Intramuscular	Merck Research Laboratories[a]	PD002	[4.2.1.1.2: PD002] 評価資料
	Study ARM-3: Adult Rhesus Monkey	Intramuscular	[redacted][b]		
V116: Immunogenicity in Mice (MSD Study MS-6), Amendment 1	Study MS-6: CD-1 Mouse	Intramuscular	Merck Research Laboratories[a]	PD003	[4.2.1.1.3: PD003] 参考資料
V116: Evaluation of T Cell Response Following Immunization With V116	Study MS-20: CD-1 Mouse and Swiss Webster Mouse	Intramuscular	Merck Research Laboratories[a]	PD004	[4.2.1.1.4: PD004] 参考資料

ARM=Adult Rhesus Monkey; USA=United States of America.
[a] Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, USA is a division of Merck Sharp & Dohme LLC [MSD].
[b] [redacted], USA.

Confidential

被験物質：V116

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

詳細については、「効力を裏付ける試験」 [2.6.2.2項] を参照すること。また、試験の一覧表を[2.6.3.1項]に示した。

C Confidential

被験物質：V116

2.6.3.3　副次的薬理試験

予想される免疫応答以外に全身への影響が認められなかったため、V116の副次的薬理試験を実施しなかった。

Confidential

被験物質：V116

2.6.3.4　安全性薬理試験

V116について、独立した安全性薬理試験は実施していない（[2.6.2.4 項]参照）。

C Confidential

被験物質：V116

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

V116 の薬力学的薬物相互試験は実施していない。他の薬剤又はワクチンとの相互作用の可能性については、臨床試験でのみ検討することができる。