目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1　背景及び概観
2.7.1.2　個々の試験結果の要約
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.1.4　付録

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

目次

2.7.2　臨床薬理試験
2.7.2.1　背景及び概観
2.7.2.2　個々の試験結果の要約
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.2.4　特別な試験
2.7.2.5　付録

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.3　臨床的有効性
2.7.3.1　背景及び概観
2.7.3.1.1　免疫原性評価に用いた臨床試験
2.7.3.1.2　免疫原性の評価手法
2.7.3.2　個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験
2.7.3.2.1.1　国内第Ⅲ相試験（009試験）［評価資料］
2.7.3.2.1.2　国内第Ⅰ相試験（002試験）［評価資料］
2.7.3.2.1.3　海外第Ⅲ相試験（003試験）［評価資料］
2.7.3.2.1.4　海外第Ⅲ相試験（004試験）［参考資料］
2.7.3.2.1.5　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第Ⅰ相パート）［評価資料］
2.7.3.2.1.6　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第Ⅱ相パート）［評価資料］
2.7.3.2.2　肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象とした試験
2.7.3.2.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）［評価資料］
2.7.3.2.3　インフルエンザワクチンを同時接種する試験
2.7.3.2.3.1　海外第Ⅲ相試験（005試験）［評価資料］
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.3.3.1　試験対象集団
2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性
2.7.3.3.2　全試験の免疫原性の比較
2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較
2.7.3.3.3.1　年齢
2.7.3.3.3.2　性別、人種及び民族
2.7.3.3.3.3　肺炎球菌ワクチン接種歴
2.7.3.3.3.4　肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性
2.7.3.6　付録

表一覧

表 2.7.3-1　V116の免疫原性評価に用いた臨床試験一覧
表 2.7.3-2　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（009試験）
表 2.7.3-3　治験薬接種後30日目の交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C の 血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009試験）
表 2.7.3-4　治験薬接種前から接種後30日目までの8種類†の非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（009試験）
表 2.7.3-5　治験薬接種後30日目の8種類†の非共通血清型及び交差性血清型6C の 血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009試験）
表 2.7.3-6　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（003試験）
表 2.7.3-7　治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（003試験）
表 2.7.3-8　治験薬接種前から接種後30日目までの非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（コホート1）（003試験）
表 2.7.3-9　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（日本人集団）（006試験）
表 2.7.3-10　治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート1）（日本人集団）（006試験）
表 2.7.3-11　治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート2）（日本人集団）（006試験）
表 2.7.3-12　治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT （PP 集団）（コホート2）（日本人集団）（006試験）

図一覧

図 2.7.3-1　V116及び対照薬の血清型分類

付録一覧

付録 2.7.3-1　治験薬接種後30日目の21種類の血清型の血清型特異的 OPA GMT の 18～49歳と50～64歳の被験者の比較（PP 集団）（003試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
cLDA	constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
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
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iSAP	Integrated statistical analysis plan	—
MOPA	Multiplexed opsonophagocytic assay	—
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化食食活性
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）
Pn ECL	Pneumococcal electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV23/PPV23	Pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent) (PNEUMOVAX™23)	23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン
QIV	Quadrivalent influenza vaccine	4価インフルエンザワクチン
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）

2.7.3　臨床的有効性

本2.7.3項では、V116の申請効能又は効果［50歳以上の成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防］を裏付ける根拠として、臨床的有効性（免疫原性）に関する結果の概要を示す。

2.7.3.1　背景及び概観

V116を開発するに至った科学的背景及び根拠は、[2.5.1 項]に示す。

2.7.3.1.1　免疫原性評価に用いた臨床試験

V116の有効性（免疫原性）は、以下の7試験の結果で評価した。

評価資料

- 肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人での試験：海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）、国内第Ⅰ相試験（002試験）、海外第Ⅲ相試験（003試験）及び国内第Ⅲ相試験（009試験）
- 肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人での試験：国際共同第Ⅲ相試験（006試験）
- インフルエンザワクチンを同時接種する試験：海外第Ⅲ相試験（005試験）

参考資料

- 肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人での試験：V116のロットを比較する海外第Ⅲ相試験（004試験）

これらの試験では、21ヵ国の280を超える治験実施医療機関で肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらない多様な背景を有する成人7,774例を組み入れ、無作為に割り付けた。ほとんどの被験者（7,727例）が治験薬を接種し、そのうち V116を接種した被験者は5,146例であった。被験者全体の約3分の2が50歳以上、約3分の1が65歳以上であった。また、被験者全体の約3分の1が肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病、アルコール症又は喫煙）を少なくとも1つ有していた。

002試験、006試験（コホート1及びコホート2の日本人集団）及び009試験では、合計615例の日本人成人を組み入れ、無作為に割り付けた。全ての被験者に治験薬を接種し、そのうち V116を接種した被験者は318例であった。

005試験以外の試験では、V116又は対照薬のいずれかを単回接種した。005試験では、V116及びインフルエンザワクチンの同時単回接種、又はインフルエンザワクチンの単回接種後に V116の非同時単回接種を行った。

V116の免疫原性評価に用いた試験の試験デザイン、試験対象集団及び評価項目の概要を[表

2.7.3-1]に示す。

各試験の詳細は治験総括報告書[5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] [5.3.5.1.3: P002] [5.3.5.1.4: P003] [5.3.5.1.5: P004] [5.3.5.1.6: P005] [5.3.5.1.7: P006] [5.3.5.1.8: P009]に示す。

表 2.7.3-1　　V116 の免疫原性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	免疫原性の主要評価項目又は重要な副次評価項目‡
001試験、第Ⅰ／Ⅱ相（完了） [5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] 第Ⅰ相パート：2施設（米国） 第Ⅱ相パート：18施設（米国）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	第Ⅰ相パート 無作為化の比 V116-1群：V116-2群：PPSV23群=1：1：1 V116-1群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：29例 V116-2群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：29例 PPSV23群 無作為化：30例 治験薬接種：30例 完了：30例 第Ⅱ相パート 無作為化の比 V116群：PPSV23群=1：1 V116群 無作為化：254例 治験薬接種：254例 完了：244例 PPSV23群 無作為化：256例 治験薬接種：254例 完了：247例	第Ⅰ相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人 性別：男性31例／女性59例 年齢の中央値：36.0歳 第Ⅱ相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人 性別：男性227例／女性281例 年齢の中央値：61.0歳	第Ⅰ相パート 重要な副次評価項目 • V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC 第Ⅱ相パート 主要評価項目 • V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT

Confidential

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

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	免疫原性の主要評価項目又は重要な副次評価項目‡
		治験薬接種：100例 完了：96例		
004試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.5: P004] 72施設（オーストリア、カナダ、デンマーク、フィンランド、イスラエル、ポーランド、スペイン及び米国）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、ロット間、二重盲検、実薬対照試験	無作為化の比 V116ロット1群：V116ロット2群：V116ロット3群：PPSV23群=1：1：1：1 V116ロット1群 無作為化：541例 治験薬接種：539例 完了：521例 V116ロット2群 無作為化：540例 治験薬接種：538例 完了：520例 V116ロット3群 無作為化：541例 治験薬接種：540例 完了：525例 PPSV23群 無作為化：540例 治験薬接種：540例 完了：526例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人 性別：男性914例／女性1,243例 年齢の中央値：35.0歳	主要評価項目 • V116の21種類の血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT

Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	免疫原性の主要評価項目又は重要な副次評価項目‡
005試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.6: P005] 56施設（米国）	インフルエンザワクチンと同時に接種されたV116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	無作為化の比 同時接種群：非同時接種群=1：1 同時接種群 無作為化：540例 QIV 接種：536例 V116接種：534例 プラセボ接種：522例 完了：510例 非同時接種群 無作為化：540例 QIV 接種：536例 プラセボ接種：535例 V116接種：518例 完了：507例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない及び接種歴がある（PCV13及び／又はPPSV23）50歳以上の成人 性別：男性488例／女性584例 年齢の中央値：64.5歳 層別因子 年齢 50～64歳：536例 65～74歳：416例 75～84歳：107例 85歳以上：13例 肺炎球菌ワクチン接種歴 PCV13及びPPSV23の接種歴なし：757例 PCV13のみの接種歴あり：58例 PPSV23のみの接種歴あり：140例 PCV13及びPPSV23の接種歴あり：117例	主要評価項目 • V116接種後30日目の血清型特異的OPA GMT • QIV 接種後30日目の株特異的 HAI GMT

C Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	免疫原性の主要評価項目又は重要な副次評価項目‡
006試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.7: P006] 51施設（カナダ、フランス、イスラエル、イタリア、日本、韓国、スペイン、台湾及び米国）	肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象としてV116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する試験 コホート1（PPSV23の接種歴がある被験者）： 無作為化、二重盲検、実薬対照 コホート2（PCV13の接種歴がある被験者）： 無作為化、二重盲検、実薬対照 コホート3（PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PCV15、PCV20、又はPPSV23+PCV13の接種歴がある被験者）： 非盲検、単群	コホート1 無作為化の比 V116群：PCV15群=2：1 V116群 無作為化：231例（日本人：31例） 治験薬接種：229例（日本人：31例） 完了：229例（日本人：31例） PCV15群 無作為化：119例（日本人：19例） 治験薬接種：119例（日本人：19例） 完了：118例（日本人：19例） コホート2 無作為化の比 V116群：PPSV23群=2：1 V116群 無作為化：176例（日本人：11例） 治験薬接種：174例（日本人：11例） 完了：173例（日本人：11例）	肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人 コホート1 性別：男性171例／女性177例 年齢の中央値：69.0歳 層別因子 年齢 50～64歳：73例 65歳以上：275例 肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間 1～4年：162例 5～9年：130例 10年以上：56例 コホート2 性別：男性110例／女性149例 年齢の中央値：66.0歳 層別因子 年齢 50～64歳：119例 65歳以上：140例 肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間 1～4年：201例 5～9年：51例 10年以上：7例	主要評価項目 • V116の全ての血清型での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT

Confidential

試験番号、試験の相（試験状況） 治験総括報告書 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	接種群別被験者数†	試験対象集団	免疫原性の主要評価項目又は重要な副次評価項目‡
		PPSV23群 無作為化：85例（日本人：2例） 治験薬接種：85例（日本人：2例） 完了：85例（日本人：2例） コホート3（非盲検） V116群のみ 無作為化：106例 治験薬接種：105例 完了：105例	コホート3 性別：男性50例／女性55例 年齢の中央値：71.0歳	
009試験、第Ⅲ相（完了） [5.3.5.1.8: P009] 8施設（日本）	V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照試験	無作為化の比 V116群：PPSV23群=1：1 V116群 無作為化：225例 治験薬接種：225例 完了：225例 PPSV23群 無作為化：225例 治験薬接種：225例 完了：225例	肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人 性別：男性255例／女性195例 年齢の中央値：70.0歳 層別因子 年齢 65～74歳：337例 75～84歳：104例 85歳以上：9例	主要評価項目： • V116の12種類の共通血清型、交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C での治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT • V116の8種類の非共通血清型（血清型15Cを除く）の治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合

HAI=赤血球凝集阻止、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（プレベナー13®水性懸濁注）、PCV15=沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ）、PCV20=沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー20®水性懸濁注）、PPSV23=23 価肺炎球菌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）、QIV=4 価インフルエンザワクチン。

† 治験薬接種を受けた被験者数は割り付けられた投与群に基づき算出した。

‡ 001 試験の第 I 相パート及び 002 試験では有効性の主要評価項目を設定していないため、重要な副次評価項目を記載した。

C Confidential

2.7.3.1.2　免疫原性の評価手法

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

5つの第Ⅲ相試験（003試験、004試験、005試験、006試験及び009試験）では、使用した対照薬及び対象集団が異なっていたため[表 2.7.3-1]、免疫原性の併合解析は計画しなかった（V116 iSAP [5.4: 089Q28]）。4つの試験（003試験、004試験、005試験及び009試験）では、正式な仮説検定により免疫原性を評価した。各試験の被験者数は免疫原性を評価するために十分な数とした。

肺炎球菌ワクチンを実薬対照に用いた4つの試験（003試験、004試験、006試験及び009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[図 2.7.3-1] [5.3.5.1.4: P003] [5.3.5.1.5: P004] [5.3.5.1.7: P006] [5.3.5.1.8: P009]、さらに各試験内で、血清型6及び血清型15における交差反応性血清型について V116による免疫応答を評価した。

図 2.7.3-1　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													
PCV20	3	6A	7F	19A	22F	33F	8		10A	11A	12F	10 serotypes common to V116 and PCV20; 11 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]。

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）。

分析法

V116の免疫原性は、検証済みの MOPA 法及び Pn ECL 法を用いて評価した。

MOPA 法では、V116に含まれる全ての血清型及び交差反応性血清型（血清型6C 及び血清型15B）の血清型特異的 OPA 抗体価を測定する。OPA 抗体価は、PnPs をオプソニン化して食食細胞に提示し、貪食させ死滅させる抗体機能を表す。OPA 応答は、成人における肺炎球菌感染症の予防の重要な免疫学的代替指標と考えられている。成人における肺炎球菌感染症の予防と相関する特定の閾値は定義されていない[5.4: 03QT2R] [5.4: 05FYKS]。

Pn ECL 法は、V116に含まれる全ての血清型及び交差反応性血清型（血清型6C 及び血清型15B）

に対する血清型特異的 IgG 抗体濃度を測定するものであり、PnPs に対する結合抗体濃度を測定するマルチプレックス ECL 法である[5.4: 03QSF5] [5.4: 05FY8K]。

評価項目

主要評価項目は、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT、及び治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合（003試験及び009試験）等である[表 2.7.3-1]。

重要な副次評価項目は、治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC 等である。

解析対象集団

各試験の免疫原性解析は、PP 集団（免疫原性解析の結果に大きな影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない、無作為に割り付けた全ての被験者と定義）を用いて実施した。各試験の被験者のほとんど（>90%）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。解析から除外した理由は試験別に個々の治験総括報告書に要約した[5.3.5.1.4: P003] [5.3.5.1.5: P004] [5.3.5.1.6: P005] [5.3.5.1.7: P006] [5.3.5.1.8: P009]。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

免疫原性を評価した7試験の一覧を[表 2.7.3-1]に示す。また、各試験の試験概要、及び主要評価項目又は重要な副次評価項目における免疫原性の結果の要約を以下に示す。

各試験の詳細な結果は、治験総括報告書[5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] [5.3.5.1.3: P002] [5.3.5.1.4: P003] [5.3.5.1.5: P004] [5.3.5.1.6: P005] [5.3.5.1.7: P006] [5.3.5.1.8: P009]に示す。

2.7.3.2.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

2.7.3.2.1.1　国内第Ⅲ相試験（009試験）[評価資料]

2.7.3.2.1.1.1　試験概要

009試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人を対象として V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第Ⅲ相試験である。被験者を1：1の比で V116群又は PPSV23群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた450例の被験者は、全例が治験薬を接種し、全例が試験を完了した([5.3.5.1.8: P009] Table 10-1)。全例が、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（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.1-3、Table 14.1-4）

2.7.3.2.1.1.2　免疫原性の結果

009試験の結果から、肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人において V116は12種類の共通血清型及び交差反応性血清型15B では PPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導することが示された。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PPSV23群に対する非劣性基準［OPA GMT 比（V116/PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］を満たした[表 2.7.3-2]。
- 治験薬接種後30日目の血清型15B（血清型15C と交差）の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PPSV23群に対する非劣性基準［OPA GMT 比（V116/PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］を満たした[表 2.7.3-3]。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型15C の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PPSV23群に対する優越性基準［OPA GMT 比（V116/PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が1.0を超える］を満たした[表 2.7.3-3]。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの8種類の非共通血清型（OPA GMT 比で評価した非共通血清型15C を除く）の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116群は PPSV23群に対する優越性基準［差（V116-PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が0を超える］を満たした[表 2.7.3-4]。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の8種類の非共通血清型（非共通血清型15C は主要評価項目において優越性を検証した）の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PPSV23群より高かった[表 2.7.3-5]。
- 治験薬接種後30日目の血清型6C（血清型6A と交差）の血清型特異的 OPA GMT について、V116は免疫応答を誘導した[表 2.7.3-5]。
- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116群は共通血清型では PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PPSV23群より高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-8、Table 14.2-9）。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、
  - V116群は共通血清型では PPSV23群と同程度であり、血清型15B（血清型15C と交差）及び非共通血清型15C では PPSV23群よりも高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-10、Table 14.2-11）。
  - V116は血清型6C（血清型6A と交差）に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-11）。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 IgG 応答の上昇倍率が4倍以上であっ

た被験者の割合について、V116群は共通血清型ではPPSV23群と同程度であり、非共通血清型ではPPSV23群より高かった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-13）。

表 2.7.3-2　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

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

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

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

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

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

Postvaccination=30 days following vaccination.

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

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-3　治験薬接種後 30 日目の交差反応性血清型 15B 及び非共通血清型 15C の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

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

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

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

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

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

Postvaccination=30 days following vaccination.

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

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-4　　治験薬接種前から接種後 30 日目までの 8 種類†の非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（009 試験）

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

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

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

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

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

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

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

†非共通血清型15C は OPA GMT 比で評価した[表 2.7.3-3]。

表 2.7.3-5　治験薬接種後 30 日目の 8 種類†の非共通血清型及び交差性血清型 6C の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（009 試験）

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

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

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

Source:　[P009V116: adam-adsl; adimm]

†非共通血清型15C は主要評価項目において優越性を検証した[表 2.7.3-3]。

2.7.3.2.1.2　国内第 I 相試験（002試験）［評価資料］

2.7.3.2.1.2.1　試験概要

002試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない20歳以上の日本人健康成人を対象として、V116（各血清型の PnPs 4 μg を含む1.0 ml）を評価する、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第 I 相試験である。被験者を1：1の比で V116群又は PPSV23群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた102例の被験者は、全例が治験薬を接種し、全例が試験を完了した（[5.3.5.1.3: P002] Table 10.1）。全例が、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（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.1-3）

2.7.3.2.1.2.2　免疫原性の結果

002試験の結果から、V116は12種類の共通血清型ではPPSV23より概して高い免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型ではPPSV23より高い免疫応答を誘導することが示された。

002試験では、被験者数が少ないことから結果の解釈には注意が必要である。

<u>重要な副次評価項目</u>

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23より概して高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-1）。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23より高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-2）。
- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的IgG GMCについて、V116はPPSV23より概して高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-3）。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的IgG GMCについて、V116はPPSV23より高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 11-4）。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的OPA応答及びIgG応答のGMFRについて、V116は共通血清型ではPPSV23と同程度又は高く、非共通血清型ではPPSV23より高かった（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.2-9、Table 14.2-10）。

2.7.3.2.1.3　海外第Ⅲ相試験（003試験）［評価資料］

2.7.3.2.1.3.1　試験概要

003試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の成人を対象として、V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第Ⅲ相試験である。被験者を組入れ時の年齢に基づき、以下の2つのコホートのいずれかに組み入れた[表2.7.3-1]。

- コホート1：50歳以上の被験者を1：1の比でV116群又はPCV20群に無作為に割り付けた。
- コホート2：18～49歳の被験者を2：1の比でV116群又はPCV20群に無作為に割り付けた。

無作為に割り付けた2,663例のうち、2,656例に治験薬を接種し、2,603例（97.7%）が試験を完了した（[5.3.5.1.4: P003] Table 10-1）。無作為に割り付けた被験者のほとんど（97%超）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（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.1-10～Table 14.1-13）。

2.7.3.2.1.3.2　免疫原性の結果

003試験の結果から、V116は10種類の共通血清型ではPCV20と同程度の免疫応答を誘導し、11種類の非共通血清型ではPCV20より高い免疫応答を誘導することが示された。

主要評価項目

- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PCV20群に対する非劣性基準［OPA GMT 比（V116/PCV20）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］を満たした[表 2.7.3-6]。
- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は PCV20群に対する優越性基準［OPA GMT 比（V116/PCV20）の両側95%信頼区間の下限が2.0を超える］を満たした。血清型15C では、V116群は PCV20群に対する優越性基準を満たさなかった（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限は1.77）[表 2.7.3-7]。
- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種前から接種後30日目までの11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116群は PCV20群に対する優越性基準［差（V116-PCV20）の両側95%信頼区間の下限が0.1（10%）を超える］を満たした。血清型15C では、V116群は PCV20群に対する優越性基準を満たさなかった［差（V116-PCV20）の両側95%信頼区間の下限は5.6%］[表 2.7.3-8]。
- 18～49歳の成人（コホート2）の V116群は、治験薬接種後30日目の21種類の全ての血清型の血清型特異的 OPA GMT について、50～64歳の成人（コホート1）の V116群への免疫ブリッジング基準［OPA GMT 比（18～49歳の V116群／50～64歳の V116群）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］を満たした[付録 2.7.3-1]。

重要な副次評価項目

- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった V116群の被験者の割合は、血清型6C（血清型6A と交差）で49.3%（95%信頼区間：46.0～52.6）、血清型15B（血清型15C と交差）で64.7%（95%信頼区間：61.4～67.8）であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-9）。
  - V116群は血清型15B で許容可能な抗体応答の基準（OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の両側95%信頼区間の下限が50%を超える）を満たしたが、血清型6C ではこの基準を満たさなかった（OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の両側95%信頼区間の下限が46%）。
- 18～49歳の成人（コホート2）の治験薬接種後30日の血清型15B（血清型15C と交差）の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は、50～64歳の成人（コホート1）の V116群への免疫ブリッジング基準（OPA GMT 比［18～49歳の V116群／50～64歳の V116群］の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）を満たした（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-10）。血清型6C（血清型6A と交差）では、統計解析計画書に従い、免疫ブリッジング仮説は検定しなかった。
- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の IgG GMC の群間比較の結果は、主

要解析の OPA GMT の結果と一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-11、Table 14.2-12）。

表 2.7.3-6　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

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

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

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

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

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

Postvaccination=30 days following vaccination.

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

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-7　　治験薬接種後 30 日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

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

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

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

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

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

Postvaccination=30 days following vaccination.

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

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-8　治験薬接種前から接種後 30 日目までの非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（PP 集団）（コホート 1）（003 試験）

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

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

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

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

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

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

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

2.7.3.2.1.4　海外第Ⅲ相試験（004試験）［参考資料］

2.7.3.2.1.4.1　試験概要

004試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳～49歳の成人を対象として、V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、ロット間一貫性、第Ⅲ相試験である。被験者を1：1：1：1の比でV116ロット1群、ロット2群、ロット3群又はPPSV23群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた2,162例の被験者のうち、2,157例に治験薬を接種し、2,092例（96.8%）が試験を完了した（[5.3.5.1.5: P004] Table 10-1）。無作為に割り付けた被験者のほとんど（98%超）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（[5.3.5.1.5:

P004] Table 14.1-5、Table 14.1-6）

2.7.3.2.1.4.2　免疫原性の結果

004試験の結果から、V116は異なる製造ロット間で V116に含まれる21種類の全ての血清型（12種類の共通血清型及び9種類の非共通血清型）に対して同等の免疫応答を誘導することが示された。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116の3ロットは全ての血清型で同等性基準（各ロット間比較での OPA GMT 比の95%信頼区間の下限及び上限が全ての血清型で0.5から2.0の範囲内）を満たした（[5.3.5.1.5: P004] Figure 11-1、Table 14.2-1）。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC は3ロット間で同程度であり、主要解析の OPA GMT の結果と一貫していた（[5.3.5.1.5: P004] Figure 14.2-16、Table 14.2-5）。
- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116（ロット併合）群は共通血清型では PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PPSV23群より高かった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-3、Table 14.2-4、Table 14.2-6、Table 14.2-7）。

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

2.7.3.2.1.5.1　試験概要

001試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象として、V116を評価する無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。本項では、18～49歳の成人を対象として、2つの異なる用量の V116［V116-1（各血清型の PnPs 2 μg を含む0.5 ml）及び V116-2（各血清型の PnPs 4 μg を含む1.0 ml）］を評価した第Ⅰ相パートの結果を示す。

被験者を1：1：1の比で V116-1群、V116-2群又は PPSV23群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた90例の被験者は、全例が治験薬を接種し、88例（97.8%）が試験を完了した（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-1）。無作為に割り付けた被験者のほとんど（98%超）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（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-4）。

2.7.3.2.1.5.2　免疫原性の結果

001試験の第Ⅰ相パートの結果から、V116-1及び V116-2は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人において、共通血清型では PPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導することが示された。

重要な副次評価項目

- V116-1及びV116-2は共通血清型に対して免疫応答を誘導し、OPA応答及びIgG応答はPPSV23と同程度である（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.2-1、Table 14.2-2、Table 14.2-9、Table 14.2-10）。
- V116-1及びV116-2は非共通血清型に対して免疫応答を誘導し、OPA応答及びIgG応答はPPSV23より高い（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.2-3、Table 14.2-4、Table 14.2-11、Table 14.2-12）。

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

2.7.3.2.1.6.1　試験概要

001試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象として、V116を評価する無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験である。本項では、50歳以上の成人を対象として、V116を評価した第Ⅱ相パートの結果を示す。

被験者を1：1の比でV116群又はPPSV23群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた510例の被験者のうち、508例が治験薬を接種し、491例（96.3%）が試験を完了した（[5.3.5.1.2: P001] Table 10-1）。無作為に割り付けた被験者のほとんど（99%超）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（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.1-7）。

2.7.3.2.1.6.2　免疫原性の結果

001試験の第Ⅱ相パートの結果から、V116は肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人において、12種類の共通血清型ではPPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型ではPPSV23より高い免疫応答を誘導することが示された。

主要評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116群はPPSV23群に対する非劣性基準［OPA GMT比（V116/PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が0.33を超える］を満たした（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-1）。
- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116群はPPSV23群に対する優越性基準［OPA GMT比（V116/PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が1.0を超える］を満たした（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-2）。

重要な副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的IgG GMCについて、V116群はPPSV23群に対する非劣性基準［IgG GMC比（V116/PPSV23）の95%信頼区間の下限が0.5を超える］を

満たした（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-5）。

- 治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 IgG GMC について、V116群は PPSV23群に対する優越性基準［IgG GMC 比（V116/PPSV23）の95%信頼区間の下限が1.0を超える］を満たした（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-6）。

2.7.3.2.2　肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人を対象とした試験

2.7.3.2.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）［評価資料］

2.7.3.2.2.1.1　全集団

####### 2.7.3.2.2.1.1.1　試験概要

006試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人を対象として、V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験である。被験者を、肺炎球菌ワクチン接種歴に基づいて、以下の3つのコホートのいずれかに組み入れた[表 2.7.3-1]。

- コホート1（無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検）：組入れの1年以上前に PPSV23の接種歴がある被験者を2：1の比で V116群又は PCV15群に無作為に割り付けた。
- コホート2（無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検）：組入れの1年以上前に PCV13の接種歴がある被験者を2：1の比で V116群又は PPSV23群に無作為に割り付けた。
- コホート3：組入れの1年以上前に PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PCV15、PCV20、又は PPSV23+PCV13の接種歴がある被験者に1日目に非盲検下で V116を単回接種した。

組み入れた717例のうち、712例に治験薬を接種し、710例（99.0%）が試験を完了した（[5.3.5.1.7: P006] Table 10-1）。組み入れた被験者のほとんど（97%超）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（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.1 10～Table 14.1-15）

####### 2.7.3.2.2.1.1.2　免疫原性の結果

006試験の結果から、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、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ことが示された。

<u>主要評価項目</u>

- すべてのコホートの治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116は21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-1～Table 14.2-5）。
  - コホート1では、V116は6種類の共通血清型では PCV15と同程度の免疫応答を誘導し、15種類の非共通血清型では PCV15よりも高い免疫応答を誘導した。
  - コホート2では、V116は12種類の共通血清型では PPSV23と同程度の免疫応答を誘導し、9種類の非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導した。

重要な副次評価項目

- すべてのコホートの治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116は21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-11～Table 14.2 15）。

2.7.3.2.2.1.2　日本人集団

2.7.3.2.2.1.2.1　試験概要

無作為に割り付けた日本人被験者は63例であった。その内訳は、コホート1で V116を接種した被験者が31例、PCV15を接種した被験者が19例、コホート2で V116を接種した被験者が11例 PPSV23を接種した被験者が2例であった（[5.3.5.4.1: P006_J_list] Table 1-3）。コホート3には日本人被験者を組み入れなかった。

全例が治験薬を接種し、全例が試験を完了した。全例が少なくとも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（[5.3.5.4.1: P006_J_list] Table 1-6～Table 1-9）。

2.7.3.2.2.1.2.2　免疫原性の結果

006試験の日本人集団の結果は、全集団の結果と概して一貫しており、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、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ことが示された。

主要評価項目

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

重要な副次評価項目

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

006試験日本人集団の詳細な結果は[5.3.5.4.1: P006_J_list]に示す。

表 2.7.3-9　　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT
（PP 集団）（コホート 1）（日本人集団）（006 試験）

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

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 31)			PCV15 (N = 19)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	30	219.6	(134.8, 357.9)	19	209.9	(124.2, 354.8)
6A	29	967.1	(551.2, 1696.5)	17	1042.5	(494.0, 2199.6)
7F	31	1723.5	(1174.2, 2529.8)	19	960.8	(553.5, 1668.0)
19A	30	974.7	(647.8, 1466.5)	18	1301.6	(844.6, 2005.9)
22F	30	1349.3	(936.7, 1943.6)	18	717.8	(342.9, 1502.7)
33F	27	3609.9	(2236.0, 5827.9)	17	2323.4	(1432.1, 3769.6)

[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 vaccination.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-10　治験薬接種後 30 日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 1）（日本人集団）（006 試験）

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

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 31)			PCV15 (N = 19)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
8	30	615.6	(414.6, 914.2)	19	234.9	(112.9, 488.8)
9N	31	2820.3	(2148.7, 3701.8)	18	2898.5	(1789.7, 4694.3)
10A	30	1018.9	(549.9, 1888.2)	18	450.8	(215.3, 944.1)
11A	28	1107.8	(575.6, 2132.0)	18	130.4	(42.8, 397.7)
12F	31	294.7	(140.3, 618.9)	19	85.5	(31.9, 229.4)
15A	25	2697.1	(1933.5, 3762.1)	16	541.7	(200.4, 1464.4)
15C	31	1029.6	(529.7, 2001.1)	19	672.1	(249.5, 1810.6)
16F	31	1784.6	(1264.2, 2519.1)	19	322.7	(199.4, 522.4)
17F	31	2343.7	(1697.5, 3236.1)	19	1888.0	(1144.0, 3116.0)
20A	31	1771.3	(1171.9, 2677.4)	18	1004.1	(511.4, 1971.5)
23A	30	535.4	(242.8, 1180.4)	15	160.3	(50.6, 507.5)
23B	31	349.8	(169.7, 721.1)	19	126.4	(47.9, 333.5)
24F	29	1182.6	(588.4, 2377.0)	18	79.3	(31.5, 199.5)
31	28	1362.9	(755.2, 2459.5)	18	62.6	(23.1, 169.8)
35B	28	3284.7	(2254.5, 4785.8)	18	441.1	(147.1, 1323.1)

[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 vaccination.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adimm]

表 2.7.3-11　治験薬接種後 30 日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 2）（日本人集団）（006 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Common Serotypes (Per-Protocol Population) (Cohort 2) (Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 11)			PPSV23 (N = 2)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
3	11	287.3	(101.4, 813.9)	2	964.6	
7F	9	1972.5	(1377.2, 2825.2)	2	3580.9	
8	11	1639.2	(923.9, 2908.5)	2	1783.2	
9N	10	7505.3	(3489.9, 16140.8)	1	4261.0	
10A	10	3824.5	(2078.1, 7038.6)	2	95.5	
11A	11	2447.1	(1448.1, 4135.2)	2	1459.8	
12F	11	1562.2	(563.9, 4327.9)	2	2241.9	
17F	11	7077.4	(5021.8, 9974.4)	2	1068.5	
19A	10	1863.0	(1222.4, 2839.2)	2	2775.7	
20A	11	5800.0	(2830.0, 11886.6)	2	576.5	
22F	10	2010.2	(480.0, 8419.0)	2	143.6	
33F	8	4893.9	(2648.9, 9041.8)	2	6516.3	

[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 vaccination.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adimm]

注：PPSV23群の OPA GMT の95%信頼区間は、例数が少ないため算出していない。

表 2.7.3-12　治験薬接種後 30 日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）（コホート 2）（日本人集団）（006 試験）

Within Group Analysis of Postvaccination OPA GMTs for Unique Serotypes
(Per-Protocol Population)
(Cohort 2) (Japan Subgroup)

Pneumococcal Serotype	V116 (N = 11)			PPSV23 (N = 2)		
	n	Observed GMT	95% CI[a]	n	Observed GMT	95% CI[a]
6A	10	2065.4	(1043.1, 4089.6)	1	85.0	
15A	9	5185.0	(3311.2, 8119.1)	0		
15C	11	4585.2	(2278.5, 9227.1)	2	127.2	
16F	11	3358.1	(1700.8, 6630.3)	2	875.1	
23A	11	2853.8	(1479.2, 5505.6)	2	103.8	
23B	11	885.6	(248.8, 3152.2)	2	477.5	
24F	11	4247.8	(2402.7, 7510.0)	1	10.5	
31	11	2721.2	(1355.5, 5462.9)	2	74.5	
35B	11	5050.0	(2349.4, 10854.9)	2	124.7	

[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 vaccination.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adimm]

注：PPSV23群の OPA GMT の95%信頼区間は、例数が少ないため算出していない。

2.7.3.2.3　インフルエンザワクチンを同時接種する試験

2.7.3.2.3.1　海外第Ⅲ相試験（005試験）［評価資料］

2.7.3.2.3.1.1　試験概要

005試験は、肺炎球菌接種歴にかかわらない50歳以上の成人を対象として、QIV と同時に接種された V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検、第Ⅲ相試験である。被験者を1：1の比で V116と QIV の同時接種群又は V116と QIV の非同時接種群に無作為に割り付けた[表 2.7.3-1]。

無作為に割り付けた1,080例のうち、1,072例に治験薬を接種し、1,017例（94.2%）が試験を完了した（[5.3.5.1.6: P005] Table 10-1）。無作為に割り付けた被験者のほとんど（94%超）が、少なくとも1つの評価時点で PP 集団での OPA 応答、IgG 応答及び HAI の解析に含まれた（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.1-5～Table 14.1-7）。

2.7.3.2.3.1.2　免疫原性の結果

005試験の結果から、V116に含まれる21種類の血清型のうち20種類について、V116を QIV と同時接種した場合、V116を QIV と非同時接種した場合と同程度の免疫応答が誘導されることが示された。

主要評価項目

- V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、同時接種群は V116に含まれる21種類の血清型のうち20種類の血清型（血清型23B 以外）で非同時接種群に対する非劣性基準［OPA GMT 比（同時接種／非同時接種）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］を満たした。血清型23B では非劣性基準を満たさなかった（OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限は0.44）（[5.3.5.1.6: P005] Figure 11-1、Table 14.2-1）。
- QIV 接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT について、同時接種群は、QIV に含まれる4株中3株では非同時接種群に対する非劣性基準［HAI GMT 比（同時接種／非同時接種）の両側95%信頼区間の下限が0.67を超える］を満たした。A/H3N2株では非劣性基準を満たさなかった（HAI GMT 比の両側95%信頼区間の下限は0.67）（[5.3.5.1.6: P005] Figure 11-2、Table 14.2-3）。

重要な副次評価項目

- V116接種後30日目の IgG GMC の群間比較の結果は、主要解析の OPA GMT の結果と一貫していた（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-5）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

001試験（第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パート）、002試験、003試験、004試験、005試験、006試験及び009試験では、対照薬及び対象被験者が異なっていた。したがって、これらの試験の免疫原性での結果は、個別に[2.7.3.2 項]及び各試験の治験総括報告書[5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] [5.3.5.1.3: P002] [5.3.5.1.4: P003] [5.3.5.1.5: P004] [5.3.5.1.6: P005] [5.3.5.1.7: P006] [5.3.5.1.8: P009]に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

全試験を通して、年齢及びワクチン接種歴の異なる多様な背景を有する成人被験者を組み入れた[表 2.7.3-1]。各試験の人口統計学的特性（年齢、性別、人種及び民族）は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-5、[5.3.5.1.2: P001] Table 10-3、[5.3.5.1.3: P002] Table 10-2、[5.3.5.1.4: P003] Table 10-2、[5.3.5.1.5: P004] Table 10-2、[5.3.5.1.6: P005] Table 10-2、[5.3.5.1.7: P006] Table 10-2、[5.3.5.1.8: P009] Table 10-2）。第Ⅲ相試験において、肺炎球菌感染症に罹患するリスク

因子（慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病、アルコール症又は喫煙）を有する治験薬を接種した被験者の割合は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.1-19、Table 14.1-20、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.1-9、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.1-11、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.1-18～Table 14.1-20、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.1-7）。

2.7.3.3.2　全試験の免疫原性の比較

各試験において、V116による免疫応答を治験薬接種後30日目の OPA GMT 及び IgG GMC により評価した結果、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ことが示された（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.2-1～Table 14.2-4、Table 14.2-9～Table 14.2-12、[5.3.5.1.2: P001] Table 14.2-1、Table 14.2-2、Table 14.2-5、Table 14.2-6、[5.3.5.1.3: P002] Table 14.2-1、Table 14.2-2、Table 14.2-5、Table 14.2-6、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-1、Table 14.2-3、Table 14.2-11、Table 14.2-12、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-1、Table 14.2-3～Table 14.2-7、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-1、Table 14.2-5、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-1～Table 14.2-5、Table 14.2-11～Table 14.2-15、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-1、Table 14.2-3、Table 14.2-7、Table 14.2-8、Table 14.2-9）。

実薬対照第Ⅲ相試験において、V116による免疫応答を以下の評価項目により評価した。

- 治験薬接種後30日目の OPA GMT 及び IgG GMC
- 治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答及び IgG 応答の GMFR
- 治験薬接種前から接種後30日目までの OPA 応答及び IgG 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合

V116による免疫応答は、共通血清型では対照薬と同程度であったが、非共通血清型では対照薬より高かった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-13～Table 14.2-16、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-8、Table 14.2-9、Table 14.2-13、Table 14.2-14、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-16～Table 14.2-21、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-12、Table 14.2-13）。

各試験において、V116の交差反応性血清型に対する免疫応答を治験薬接種後30日目の OPA 応答及び IgG 応答により評価した結果、V116は血清型6C（血清型6A と交差）及び血清型15B（血清型15C と交差）に対して免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-17～Table 14.2-20、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-10～Table 14.2-12、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-9、Table 14.2-10、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-22～Table 14.2-27、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-12、Table 14.2-13）。

009試験及び006試験（日本人集団）では、日本人集団においても V116は免疫応答を誘導した。（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-1、Table 14.2-3、Table 11-1、Table 14.2-7～Table 14.2-11）[表 2.7.3-9] [表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11] [表 2.7.3-12]（[5.3.5.4.1: P006_J_list] Table 2-9～Table 2-12）。

2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1　年齢

50～64歳の成人は、65～74歳及び75歳以上の成人と比較して、血清型特異的 OPA GMT が高い傾向が認められた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-21～Table 14.2-23、Table 14.2-34～Table 14.2-36、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-11～Table 14.2-13）。

003試験のコホート2及び004試験の18～49歳の成人は、003試験のコホート1の50歳以上の成人と比較して、血清型特異的 OPA GMT が高い傾向が認められた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-1、Table 14.2-3、Table 14.2-7、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-3、Table 14.2-4）。

65歳以上の日本人成人（009試験）及び65歳以上の非日本人成人（003試験のコホート1及び005試験）のいずれにおいても、V116は免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-14、Table 14.2-15、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-22、Table 14.2-23、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-12、Table 14.2-13）。50～64歳の非日本人成人では、65歳以上と比較して高い免疫応答を誘導したことから（003試験及び005試験）、50～64歳の日本人成人でも、65歳以上と同程度以上の免疫応答を誘導すると考えられる。なお、第Ⅲ相試験とは製剤が異なるものの、各血清型の PnPs 4 μg を含む V116を日本人に接種した002試験において、20～64歳では65歳以上と比較して概して高い免疫応答を誘導した（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.2-17～Table 14.2-24）。

2.7.3.3.3.2　性別、人種及び民族

性別、人種又は民族別の部分集団解析を実施した試験（003試験、004試験、005試験、006試験及び009試験）では、各部分集団の治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT は、全集団の血清型特異的 OPA GMT と概して一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-24～Table 14.2-30、Table 14.2-37～Table 14.2-43、Table 14.2-50～Table 14.2-56、Table 14.2-60～Table 14.2-66、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-15～Table 14.2-20、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-17、Table 14.2-18、Table 14.2-21、Table 14.2-22、Table 14.2-25、Table 14.2-26）、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-34～Table 14.2-51、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-16、Table 14.2-17、Table 14.2-22、Table 14.2-23）。

2.7.3.3.3.3　肺炎球菌ワクチン接種歴

肺炎球菌ワクチン接種歴［接種歴の有無、肺炎球菌ワクチンの最終接種からの期間（1～4年、5～9年、10年以上）及び接種した肺炎球菌ワクチン］別の部分集団解析を実施した試験（005試験及び006試験）では、各部分集団の治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT は、全集団の血清型特異的 OPA GMT と概して一貫していた（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.2-29～Table 14.2-32、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.2-52～Table 14.2-60）。

2.7.3.3.3.4　肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数

肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数（0、1又は2以上）別の部分集団解析を実施した試験（003試験、004試験及び009試験）では、各部分集団の治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMTは、全集団の血清型特異的OPA GMTと概して一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-31～Table 14.2-33、Table 14.2-44～Table 14.2-46、Table 14.2-57～Table 14.2-59、Table 14.2-67、Table 14.2-68、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.2-21、Table 14.2-22、[5.3.5.1.8: P009] Table 14.2-18、Table 14.2-19、Table 14.2-24、Table 14.2-25）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本臨床的有効性（免疫原性）に示した各試験の結果から、18歳以上の様々な集団においてV116の免疫原性が確認され、50歳以上の成人にV116を単回接種することが支持された。

- 加齢による肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する集団：001試験（第Ⅱ相パート）、002試験、003試験、005試験、006試験及び009試験
- 特定の疾患／状態による肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する集団：003試験、004試験、005試験、006試験及び009試験
- 肺炎球菌ワクチン接種歴がある集団：005試験及び006試験
- インフルエンザワクチンを同時接種する集団：005試験
- 日本人成人の集団：002試験、006試験（日本人集団）及び009試験

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

V116による免疫応答の持続性は、本臨床的有効性の概要（免疫原性）に含まれる試験の一部としては評価しなかった。

2.7.3.6　付録

付録 2.7.3-1　治験薬接種後 30 日目の 21 種類の血清型の血清型特異的 OPA GMT の 18～49 歳と 50～64 歳の被験者の比較（PP 集団）（003 試験）

Analysis of Postvaccination OPA GMTs to Compare Participants 18-49 Years with Participants 50-64 Years for 21 Serotypes in V116 (Per-Protocol Population)

Pneumococcal Serotype	V116 18-49 Years (N = 200)		V116 50-64 Years (N = 589)		GMT Ratio[a] (V116 18-49 Years / V116 50-64 Years) (95% CI)[ab]	p-Value[ab] (1-sided)
	n	GMT[a]	n	GMT[a]		
3	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)	<0.001
6A	196	5289.6	569	2572.9	2.06 (1.61, 2.62)	<0.001
7F	198	6447.2	571	4278.8	1.51 (1.23, 1.84)	<0.001
8	197	4516.0	571	3004.7	1.50 (1.26, 1.79)	<0.001
9N	197	17283.2	570	8791.4	1.97 (1.59, 2.43)	<0.001
10A	197	6808.1	575	4382.6	1.55 (1.26, 1.92)	<0.001
11A	196	5871.6	564	3785.8	1.55 (1.26, 1.91)	<0.001
12F	196	6150.4	574	3561.2	1.73 (1.37, 2.17)	<0.001
15A	184	11319.2	550	5901.2	1.92 (1.55, 2.37)	<0.001
15C	195	10194.0	570	5708.0	1.79 (1.36, 2.35)	<0.001
16F	193	8877.0	571	5720.0	1.55 (1.26, 1.91)	<0.001
17F	194	16070.6	568	10068.0	1.60 (1.26, 2.02)	<0.001
19A	198	2773.2	574	2374.6	1.17 (0.97, 1.40)	<0.001
20A	197	13150.0	575	7562.7	1.74 (1.39, 2.18)	<0.001
22F	198	9299.6	568	4683.6	1.99 (1.58, 2.49)	<0.001
23A	192	8848.7	561	4739.5	1.87 (1.43, 2.44)	<0.001
23B	198	2140.1	575	1420.9	1.51 (1.11, 2.04)	<0.001
24F	197	4137.6	570	3047.2	1.36 (1.10, 1.67)	<0.001
31	195	8005.6	570	3820.7	2.10 (1.63, 2.69)	<0.001
33F	197	34805.5	570	17607.4	1.98 (1.52, 2.57)	<0.001
35B	198	13933.4	573	9053.9	1.54 (1.26, 1.87)	<0.001

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

[b] A conclusion of immunobridging is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (V116 18-49 Years/V116 50-64 Years) being > 0.5 (one-sided p-value < 0.025).

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

Postvaccination=30 days following vaccination.

CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer (1/dil); LDA=longitudinal data analysis; OPA=opsonophagocytic activity.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adimm]

2.7.3　臨床的有効性

本申請における有効性（免疫原性）の評価資料は2試験（国際共同第Ⅲ相008試験、海外第Ⅲ相007試験）であり、併合解析は実施しないため、各試験の概要は[at risk_2.7.6.2.2.1 項]及び[at risk_2.7.6.2.1.1 項]に、免疫原性の評価方法、被験者集団、免疫原性の結果及び免疫原性の結論は、それぞれ[at risk_2.5.4.1項]、[at risk_2.5.4.2 項]、[at risk_2.5.4.3 項]及び[at risk_2.5.4.4 項]に記載した。また、推奨用法・用量に関しては[at risk_1.8.3 項]に記載した。