目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.2　臨床試験の要約
2.7.4.1.3　全般的な曝露状況
2.7.4.1.3.1　曝露
2.7.4.1.3.2　被験者の内訳
2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象
2.7.4.2.1.3　死亡
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
2.7.4.4.1　体温
2.7.4.5　特別な被験者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1　内因性要因
2.7.4.5.1.1　年齢
2.7.4.5.1.2　性別
2.7.4.5.1.3　人種
2.7.4.5.1.4　民族性
2.7.4.5.1.5　肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数
2.7.4.5.2　外因性要因
2.7.4.5.2.1　肺炎球菌ワクチンの接種歴
2.7.4.5.3　薬物相互作用
2.7.4.5.3.1　QIV との同時接種（005試験）
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.5　過量投与
2.7.4.5.6　薬物乱用
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.8　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

2.7.4.6　市販後データ
2.7.4.7　付録
2.7.4.7.1　海外第I／II相試験（001試験）
2.7.4.7.2　国内第I相試験（002試験）
2.7.4.7.3　海外第III相試験（003試験）
2.7.4.7.4　海外第III相試験（004試験）
2.7.4.7.5　海外第III相試験（005試験）
2.7.4.7.6　国際共同第III相試験（006試験）
2.7.4.7.6.1　全集団
2.7.4.7.6.2　日本人集団

表一覧

表 2.7.4-1　V116の安全性評価に用いた臨床試験一覧
表 2.7.4-2　V116又は対照薬を接種された被験者数　（001試験、002試験、003試験、004試験、005試験、006試験及び009試験）
表 2.7.4-3　被験者の内訳（009試験）
表 2.7.4-4　人口統計学的特性（治験薬を接種された全ての被験者）（009試験）
表 2.7.4-5　有害事象の要約（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.4-6　有害事象の要約（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-7　有害事象の要約（APaT 集団）（003試験　コホート1）
表 2.7.4-8　有害事象の要約（APaT 集団）（006試験）（全集団）
表 2.7.4-9　有害事象の要約（APaT 集団）（006試験）（日本人集団）
表 2.7.4-10　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.4-11　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.4-12　最大サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.4-13　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.4-14　事前に規定した注射部位の有害事象（0%超）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-15　事前に規定した全身性の有害事象（0%超）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-16　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（003試験　コホート1）
表 2.7.4-17　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（006試験）
表 2.7.4-18　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（006試験）（日本人集団）
表 2.7.4-19　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から2024年12月16日まで）
表 2.7.4-20　安全性検討事項（2024年12月16日時点）

付録一覧

付録 2.7.4-1　有害事象の要約（APaT 集団）（001試験　第II相パート）
付録 2.7.4-2　事前に規定した注射部位の有害事象（0%超）（APaT 集団）　（001試験　第II相パート）
付録 2.7.4-3　事前に規定した全身性の有害事象（0%超）（APaT 集団）　（001試験　第II相パート）
付録 2.7.4-4　試験の内訳（002試験）
付録 2.7.4-5　人口統計学的特性（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-6　重症度別の有害事象（0%超）（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-7　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）　（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-8　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-9　試験の内訳（APaT 集団）（003試験　コホート1及びコホート2）
付録 2.7.4-10　人口統計学的特性（APaT 集団）（003試験　コホート1及びコホート2）
付録 2.7.4-11　有害事象の要約（APaT 集団）（003試験　コホート2）
付録 2.7.4-12　事前に規定した有害事象（0%超）（003試験　コホート2）
付録 2.7.4-13　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（003試験　コホート1）
付録 2.7.4-14　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）（003試験　コホート1）
付録 2.7.4-15　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（003試験　コホート1）
付録 2.7.4-16　有害事象の要約（APaT 集団）（004試験　ロット間の比較）
付録 2.7.4-17　有害事象の要約（APaT 集団）（004試験　V116群と PPSV23群の比較）
付録 2.7.4-18　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（004試験）
付録 2.7.4-19　有害事象の要約（APaT 集団）（005試験）
付録 2.7.4-20　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（005試験）
付録 2.7.4-21　試験の内訳（006試験）（全集団）
付録 2.7.4-22　人口統計学的特性（APaT 集団）（006試験）（全集団）
付録 2.7.4-23　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（全集団）
付録 2.7.4-24　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート2）（全集団）
付録 2.7.4-25　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート3）（全集団）
付録 2.7.4-26　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（全集団）
付録 2.7.4-27　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集

団）　（006試験　コホート2）（全集団）
付録 2.7.4-28　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート3）（全集団）
付録 2.7.4-29　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（全集団）
付録 2.7.4-30　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート2）（全集団）
付録 2.7.4-31　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート3）（全集団）
付録 2.7.4-32　試験の内訳（006試験）（日本人集団）
付録 2.7.4-33　人口統計学的特性（APaT 集団）（006試験）（日本人集団）
付録 2.7.4-34　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（日本人集団）
付録 2.7.4-35　重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート2）（日本人集団）
付録 2.7.4-36　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（日本人集団）
付録 2.7.4-37　サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート2）（日本人集団）
付録 2.7.4-38　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート1）（日本人集団）
付録 2.7.4-39　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）　（006試験　コホート2）（日本人集団）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All participants as treated/All subjects as treated	—
eVRC	Electronic vaccination report card	電子ワクチン日誌
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCV13	Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Prevnar 13™)	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PCV15	Pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (VAXNEUVANCE™)	沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PCV20	Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine (Prevnar 20™)	沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23/PPV23	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
V114	VAXNEUVANCE™ (Serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)	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）
V116	Xxx　™ (Serotypes)	21価肺炎球菌結合型ワクチン

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本2.7.4 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、臨床的安全性に関する結果の概要を示す。

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。

安全性評価

第Ⅲ相試験では、同じ安全性評価方法を用いた。被験者は eVRC を使用して安全性情報を報告した。また、全ての被験者を治験薬接種後30分以上観察し、即時型反応の有無を確認した。

ワクチン接種後の安全性評価には以下を含めた。

- 事前に規定した注射部位の有害事象：治験薬接種後1日目から5日目までに認められた発赤（紅斑）、疼痛／圧痛（疼痛）及び腫脹
- 事前に規定した全身性の有害事象：治験薬接種後1日目から5日目までに認められた頭痛、全身筋肉痛（筋肉痛）及び疲労
- 事前に規定した体温：治験薬接種後1日目から5日目までに認められた体温
  治験薬接種後1日目から5日目までに100.4°F（38.0°C）以上の体温が認められた場合は、発熱として事前に規定した全身性の有害事象として報告された。
- 事前に規定していない有害事象：治験薬接種後1日目から30日目までに認められた有害事象（治験薬接種後1日目から5日目までに認められた事前に規定した有害事象を除く）

重篤な有害事象は試験期間を通じて収集した。なお被験者が2回以上のワクチン接種を受けた005試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象も評価した。

その他の海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）及び国内第Ⅰ相試験（002試験）の安全性評価は、各治験総括報告書[5.3.5.1.1: P001V01] [5.3.5.1.2: P001] [5.3.5.1.3: P002]に示す。

安全性解析

各試験の安全性解析は、APaT 集団（無作為に割り付け、治験薬を1回以上接種した全ての被験者と定義）を用いて実施した。安全性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（[5.3.5.1.1: P001V01] 10.3、[5.3.5.1.2: P001] 10.3.2、[5.3.5.1.3: P002] 10.3.2、[5.3.5.1.4: P003] 10.1、[5.3.5.1.5: P004] 10.3.2、[5.3.5.1.6: P005] 10.3.2、[5.3.5.1.7: P006] 10.3.2及び[5.3.5.1.8: P009] 10.3.2項）。

2.7.4.1.2　臨床試験の要約

V116の安全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 2.7.4-1]に示す。

表 2.7.4-1　　V116 の安全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	安全性の主要評価項目
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 主要評価項目： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応 第Ⅱ相パート 主要評価項目： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

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	安全性の主要評価項目
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	主要評価項目： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応
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（コホート1及びコホート2）： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

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	安全性の主要評価項目
		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： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

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	安全性の主要評価項目
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： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

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	安全性の主要評価項目
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： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

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	安全性の主要評価項目
		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： ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・試験期間中の重篤な副反応

HAI=赤血球凝集阻止、OPA=オプソニン化貪食活性、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。

C Confidential

2.7.4.1.3　全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1　曝露

本2.7.4 項に示す7試験で、7,727例の被験者が V116又は対照薬のいずれかを接種された[表 2.7.4-2]。なお、V116を接種された被験者のうち、001試験第Ⅰ相パートの30例では、各血清型の PnPs 2 μg を含む用量0.5 ml が、001試験第Ⅰ相パートの30例、第Ⅱ相パート（254例）及び002試験（51例）では、各血清型の PnPs 4 μg を含む用量1.0 ml が接種された。

表 2.7.4-2　V116 又は対照薬を接種された被験者数
（001 試験、002 試験、003 試験、004 試験、005 試験、006 試験及び 009 試験）

	試験の相	試験番号	対象年齢	接種された被験者数（日本人）	
				V116	対照薬†
肺炎球菌ワクチン接種歴なし	Ⅰ	001試験　第Ⅰ相パート	18～49歳	60‡§	30
	Ⅱ	001試験　第Ⅱ相パート	50歳以上	254§	254
	Ⅰ	002試験	20歳以上	51§（51§）	51（51）
	Ⅲ	003試験	18～49歳	200	100
	Ⅲ	003試験	50歳以上	1,179	1,177
	Ⅲ	004試験	18～49歳	1,616	541
	Ⅲ	005試験	50歳以上	738	N/A
	Ⅲ	009試験	65歳以上	225（225）	225（225）
小計				4,323（276）	2,378（276）
肺炎球菌ワクチン接種歴あり	Ⅲ	005試験	50歳以上	314	N/A
	Ⅲ	006試験	50歳以上	509（42）	203（21）
小計				823（42）	203（21）
合計				5,146（318）	2,581（297）

N/A＝該当なし
† 対照薬には、PCV15、PCV20又は PPSV23を含む。
‡001試験第Ⅰ相パートの30例には、各血清型の PnPs 2 μg を含む用量0.5 ml の V116が接種された。
§001試験第Ⅰ相パートの30例、第Ⅱ相パート及び002試験の被験者には、各血清型の PnPs 4 μg を含む用量1.0 ml の V116が接種された。

Source: [5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-1、[5.3.5.1.2: P001] Table 10-1、[5.3.5.1.3: P002] Table 10-1、[5.3.5.1.4: P003] 10 項、Table 14.1-4、Table 14.1-5、[5.3.5.1.5: P004] Table 10-1、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.1-17、[5.3.5.1.7: P006] Table 10-1、[5.3.5.1.8: P009] Table 10-1

2.7.4.1.3.2　被験者の内訳

いずれの臨床試験でも、無作為割付けされた被験者のほとんどが V116又は対照薬を接種され、試験を完了した。また、試験を中止した被験者の割合は、V116群と対照群で概して同程度であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-1、[5.3.5.1.2: P001] Table 10-1、[付録 2.7.4-4] [付録 2.7.4-9] [5.3.5.1.5: P004] Table 10-1、[5.3.5.1.6: P005] Table 10-1、[付録 2.7.4-21]）。

009試験では、V116群及び PPSV23群にそれぞれ225例が無作為化された。全例が治験薬を接種され試験を完了した[表 2.7.4-3]。また、006試験の日本人集団の内訳は全集団と概して一貫していた[付録 2.7.4-32]。

表 2.7.4-3　　被験者の内訳（009 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	V116		PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	225		225		450	
Vaccinated at Visit 1						
V116	225	(100.0)	0	(0.0)	225	(50.0)
PPSV23	0	(0.0)	225	(100.0)	225	(50.0)
Trial Disposition						
Completed	225	(100.0)	225	(100.0)	450	(100.0)
Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record. PPSV23= PNEUMOVAX™23.						

Source:　[P009V116: adam-adsl; adex]

2.7.4.1.4　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

臨床試験間で治験対象集団や無作為割付け比などの試験デザインが異なるため、年齢分布に差が認められた場合があるものの、いずれの臨床試験でも安全性解析対象集団の被験者の人口統計学的特性は V116群と対照群で概して一貫していた（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-5、[5.3.5.1.2: P001] Table 10-3、[付録 2.7.4-5] [付録 2.7.4-10] [5.3.5.1.5: P004] Table 10-2、[5.3.5.1.6: P005] Table 10-2、[付録 2.7.4-22]）。

日本人を対象とした009試験では、被験者の43.3%が女性で、年齢の中央値は70.0歳（範囲：65～89歳）であり、被験者の25.1%が75歳以上で、接種群間で概して一貫していた[表 2.7.4-4]。同様に002試験でも性別、年齢は接種群間で概して一貫しており[付録 2.7.4-5]、006試験の日本人集団の被験者の人口統計学的特性は全集団と概して一貫していた[付録 2.7.4-33]。

表 2.7.4-4　人口統計学的特性（治験薬を接種された全ての被験者）（009 試験）

Participant Characteristics
(All Vaccinated Participants)

	V116		PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	225		225		450	
Sex						
Male	126	(56.0)	129	(57.3)	255	(56.7)
Female	99	(44.0)	96	(42.7)	195	(43.3)
Age (Years)						
65 to 74	169	(75.1)	168	(74.7)	337	(74.9)
75 to 84	52	(23.1)	52	(23.1)	104	(23.1)
>=85	4	(1.8)	5	(2.2)	9	(2.0)
Mean	70.9		70.9		70.9	
SD	5.7		5.6		5.7	
Median	70.0		69.0		70.0	
Range	65 to 89		65 to 88		65 to 89	
Race						
Asian	225	(100.0)	225	(100.0)	450	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	225	(100.0)	225	(100.0)	450	(100.0)

SD=Standard deviation.
PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

国内第Ⅲ相試験（009試験）

各接種群で、約40%の被験者に1件以上の有害事象が発現し、注射部位の有害事象及び全身性の有害事象を含む有害事象並びに副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-5]。また、死亡に至った有害事象及び重篤な副反応は認められなかった[表 2.7.4-5]。

表 2.7.4-5　　有害事象の要約（APaT 集団）（009 試験）

Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)

	V116		PPSV23	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	225		225	
with one or more adverse events	86	(38.2)	100	(44.4)
injection-site	74	(32.9)	88	(39.1)
systemic	39	(17.3)	37	(16.4)
with no adverse event	139	(61.8)	125	(55.6)
with vaccine-related[a] adverse events	80	(35.6)	97	(43.1)
injection-site	74	(32.9)	88	(39.1)
systemic	27	(12.0)	31	(13.8)
with serious adverse events	1	(0.4)	0	(0.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] 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.

PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adaece]

国内第Ⅰ相試験（002試験）[1]

いずれの接種群においても、大半の被験者に有害事象が認められた。注射部位の有害事象、全身性の有害事象及び副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-6]。また、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった[表 2.7.4-6]。

[1] V116 群は、各血清型の PnPs 4 µg を含む用量 1.0 ml が接種された。

表 2.7.4-6　　有害事象の要約（APaT 集団）（002 試験）

Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)

	pPCV		PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	51		51		102	
with one or more adverse events	34	(66.7)	35	(68.6)	69	(67.6)
injection-site	31	(60.8)	34	(66.7)	65	(63.7)
systemic	14	(27.5)	17	(33.3)	31	(30.4)
with no adverse event	17	(33.3)	16	(31.4)	33	(32.4)
with vaccine-related[a] adverse events	33	(64.7)	35	(68.6)	68	(66.7)
injection-site	31	(60.8)	34	(66.7)	65	(63.7)
systemic	13	(25.5)	15	(29.4)	28	(27.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Determined by the investigator to be related to the vaccine.
SAEs are collected from Day 1 through the duration of an individual's study participation.
Non-serious AEs are collected from Day 1 to Day 30 following vaccination.
Solicited adverse events were collected from Day 1 to Day 5 following vaccination but may have been reported spontaneously after Day 5.
pPCV= polyvalent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23=PNEUMOVAX™23.

Source:　[P002V116: adam-adsl; adae]

海外第Ⅲ相試験（003試験）

- コホート1

  50歳以上を対象としたコホート1では、いずれの接種群でも大半の被験者に有害事象が認められた。また、注射部位の有害事象及び副反応の発現割合はV116群でPCV20群よりも低く、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象の発現割合は接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-7]。各接種群で認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された[2.7.4.2.1.3.1 項] [表 2.7.4-7]。

- コホート2

  18歳以上49歳以下を対象としたコホート2は、いずれの接種群でもほとんどの被験者に有害事象が認められた。また、注射部位の有害事象、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象の発現割合は接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-11]。いずれの接種群でも、死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された[付録 2.7.4-11]。

表 2.7.4-7　　有害事象の要約（APaT 集団）（003 試験　コホート 1）

Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)
(Cohort 1)

	V116		PCV20	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	1,177		1,175	
with one or more adverse events	685	(58.2)	778	(66.2)
injection-site	505	(42.9)	642	(54.6)
systemic	461	(39.2)	470	(40.0)
with no adverse event	492	(41.8)	397	(33.8)
with vaccine-related[a] adverse events	609	(51.7)	715	(60.9)
injection-site	505	(42.9)	642	(54.6)
systemic	322	(27.4)	316	(26.9)
with serious adverse events	19	(1.6)	24	(2.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	4	(0.3)	2	(0.2)

[a] 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.

PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adaece]

海外第Ⅲ相試験（004試験）

- V116のロット間比較

  V116の3ロットを接種されたほとんどの被験者に1件以上の有害事象が発現した[付録 2.7.4-16]。注射部位の有害事象、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、V116の3ロット間で概して同程度であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 12-1、Table 14.3-2）。V116の3ロットを通じて、重篤な有害事象の発現割合は低く（1.5%以下）、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。V116の3ロットを通じて死亡に至った有害事象は認められなかった[付録 2.7.4-16]。

- V116（ロット併合）と PPSV23との比較

  V116群（ロット併合）及び PPSV23群のほとんどの被験者に1件以上の有害事象が発現した[付録 2.7.4-17]。全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、V116群（ロット併合）と PPSV23群で概して同程度であった[付録 2.7.4-17]。注射部位の有害事象（注射部位の副反応を含む）の発現割合は、PPSV23群と比較して V116群で高かった[付録 2.7.4-17]。いずれの接種群でも重篤な有害事象の発現割合は低く（1.1%以下）、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された[付録 2.7.4-17]。PPSV23群で1例の死亡に至った有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された[付録 2.7.4-17] [2.7.4.2.1.3.1 項]。

海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）第Ⅰ相パート[2]

各接種群のほとんどの被験者で有害事象が発現し、その発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 12-1、Table 14.3-2）。V116-1群及びV116-2群は、事前に規定した有害事象の発現割合が高かったため、PPSV23群と比較して副反応の発現割合が高かった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）第Ⅱ相パート[3]

各接種群の大半の被験者で有害事象が発現し、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度で、注射部位の有害事象（注射部位の副反応を含む）の発現割合は、PPSV23群と比較してV116群で高かった[付録 2.7.4-1]。重篤な有害事象の発現割合は低く（2%未満）、重篤な副反応は認められなかった[付録 2.7.4-1]。V116群で1例の死亡が認められたものの、治験薬との因果関係は関連なしと判定された[付録 2.7.4-1]（[5.3.5.1.2: P001] 12.2.1.1）。

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

国際共同第Ⅲ相試験（006試験）：全集団

全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-8]。各接種群で重篤な有害事象の発現割合は低かった（4%未満）。コホート1のV116群で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が1例（注射部位蜂巣炎）に認められた（[5.3.5.1.7: P006] 16.2.7.2）。死亡に至った有害事象は認められなかった。

[2] V116-1 群は、各血清型の PnPs 2 µg を含む用量 0.5 ml が、V116-2 群は、各血清型の PnPs 4 µg を含む用量 1.0 ml が接種された。

[3] V116 群は、各血清型の PnPs 4 µg を含む用量 1.0 ml が接種された。

表 2.7.4-8　有害事象の要約（APaT 集団）（006 試験）（全集団）

Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)
(Cohort 1, Cohort 2, and Cohort 3)

	V116		PCV15		PPSV23	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	509		117		85	
with one or more adverse events	265	(52.1)	75	(64.1)	56	(65.9)
injection-site	214	(42.0)	56	(47.9)	46	(54.1)
systemic	158	(31.0)	44	(37.6)	33	(38.8)
with no adverse event	244	(47.9)	42	(35.9)	29	(34.1)
with vaccine-related[a] adverse events	245	(48.1)	66	(56.4)	52	(61.2)
injection-site	214	(42.0)	56	(47.9)	46	(54.1)
systemic	122	(24.0)	27	(23.1)	21	(24.7)
with serious adverse events	6	(1.2)	4	(3.4)	3	(3.5)
with serious vaccine-related adverse events	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] 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.

V116 includes participants from Cohort 1, Cohort 2, and Cohort 3; PCV15 includes participants from Cohort 1; PPSV23 includes participants from Cohort 2.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adaece]

国際共同第Ⅲ相試験（006試験）：日本人集団

被験者数が少ないため評価には注意が必要であるものの、コホート1の日本人集団における有害事象及び副反応の発現割合は、接種群間で同程度又はV116群で低く[表 2.7.4-9]、全集団と比較した場合も、いずれの接種群でも概して同程度又は日本人集団で低かった。コホート2も被験者数が少なく、比較は困難であるものの、V116群の有害事象、副反応及び重篤な副反応の発現割合は、全集団よりも低かった。

また、いずれのコホートでも重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、コホート3に日本人は組入れられなかった。

表 2.7.4-9　有害事象の要約（APaT 集団）（006 試験）（日本人集団）

Adverse Event Summary by Cohort
(All Participants as Treated Population)
(Japan Subgroup)

	Cohort 1				Cohort 2			
	V116		PCV15		V116		PPSV23	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	31		19		11		2	
with one or more adverse events	12	(38.7)	9	(47.4)	2	(18.2)	2	(100.0)
injection-site	8	(25.8)	8	(42.1)	1	(9.1)	2	(100.0)
systemic	6	(19.4)	3	(15.8)	1	(9.1)	2	(100.0)
with no adverse event	19	(61.3)	10	(52.6)	9	(81.8)	0	(0.0)
with vaccine-related[a] adverse events	10	(32.3)	8	(42.1)	2	(18.2)	2	(100.0)
injection-site	8	(25.8)	8	(42.1)	1	(9.1)	2	(100.0)
systemic	2	(6.5)	1	(5.3)	1	(9.1)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] 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.

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adaece]

C Confidential

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

2.7.4.2.1.2.1.1　国内第Ⅲ相試験（009試験）

有害事象／副反応

注射部位疼痛の発現割合がV116群で低かったことを除き、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-10]。

各接種群で治験薬接種後1日目から30日目までに認められた主な有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、注射部位紅斑、疲労及び注射部位腫脹であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-4）。また、治験薬接種後1日目から30日目までに認められた個々の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-5）。治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（6%未満）であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-8）。

注射部位の有害事象は、全て副反応と判定された。治験薬接種後1日目から30日目までの副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-5]。最も多く認められた全身性の副反応は、両接種群ともに事前に規定した全身性の有害事象である疲労であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-10）。事前に規定していない副反応の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（6%未満）（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-11）。

表 2.7.4-10　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009 試験）

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

	V116		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	225		225		
with one or more solicited adverse events	72	(32.0)	99	(44.0)	
with no solicited adverse events	153	(68.0)	126	(56.0)	
Solicited injection site adverse event	**68**	**(30.2)**	**88**	**(39.1)**	
注射部位紅斑	13	(5.8)	24	(10.7)	-4.9 (-10.2, 0.2)
注射部位疼痛	59	(26.2)	81	(36.0)	-9.8 (-18.2, -1.2)
注射部位腫脹	9	(4.0)	17	(7.6)	-3.6 (-8.2, 0.8)
Solicited systemic adverse event	**24**	**(10.7)**	**33**	**(14.7)**	
疲労	15	(6.7)	25	(11.1)	-4.4 (-9.9, 0.8)
頭痛	8	(3.6)	5	(2.2)	1.3 (-2.0, 4.9)
筋肉痛	6	(2.7)	5	(2.2)	0.4 (-2.8, 3.8)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	-0.4 (-2.5, 1.2)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method 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; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adaece]

重症度

事前に規定した有害事象の重症度は、多くが軽度（Grade 1）であった[表 2.7.4-11] [表 2.7.4-12]。重症度別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度で、V116群ではGrade 3以上、PPSV23群では Grade 4以上の事前に規定した有害事象はなかった。また、全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）についても同様の傾向であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-14）。

表 2.7.4-11 重症度別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009 試験）

Participants With Solicited Adverse Events by Maximum Intensity Grade
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)

	Intensity Grade	V116		PPSV23	
		n	(%)	n	(%)
Participants in population		225		225	
with one or more solicited adverse events	Total	72	(32.0)	99	(44.0)
	Mild (Grade 1)	66	(29.3)	80	(35.6)
	Moderate (Grade 2)	6	(2.7)	18	(8.0)
	Severe (Grade 3)	0	(0.0)	1	(0.4)
Solicited injection site adverse event					
注射部位紅斑	Total	13	(5.8)	24	(10.7)
	Mild (Grade 1)	13	(5.8)	20	(8.9)
	Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	4	(1.8)
注射部位疼痛	Total	59	(26.2)	81	(36.0)
	Mild (Grade 1)	55	(24.4)	70	(31.1)
	Moderate (Grade 2)	4	(1.8)	11	(4.9)
注射部位腫脹	Total	9	(4.0)	17	(7.6)
	Mild (Grade 1)	9	(4.0)	14	(6.2)
	Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Severe (Grade 3)	0	(0.0)	1	(0.4)
Solicited systemic adverse event					
疲労	Total	15	(6.7)	25	(11.1)
	Mild (Grade 1)	12	(5.3)	22	(9.8)
	Moderate (Grade 2)	3	(1.3)	3	(1.3)
頭痛	Total	8	(3.6)	5	(2.2)
	Mild (Grade 1)	7	(3.1)	5	(2.2)
	Moderate (Grade 2)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉痛	Total	6	(2.7)	5	(2.2)
	Mild (Grade 1)	4	(1.8)	4	(1.8)

Participants With Solicited Adverse Events by Maximum Intensity Grade
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)

	Intensity Grade	V116		PPSV23	
		n	(%)	n	(%)
筋肉痛	Moderate (Grade 2)	2	(0.9)	1	(0.4)
発熱	Total	0	(0.0)	1	(0.4)
	Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	1	(0.4)

Every participant is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.

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

Injection site erythema and injection site swelling from Day 1 through Day 5 postvaccination are graded according to size and presented as intensity grade as follows: 0 to ≤5.0 cm=Mild; >5.0 to ≤10.0 cm=Moderate; >10.0 cm=Severe.

Pyrexia from Day 1 through Day 5 postvaccination is graded according to maximum temperature and presented as intensity grade as follows: 38.0°C (100.4°F) to <38.5°C (101.3°F)=Mild; 38.5°C (101.3°F) to <39.0°C (102.2°F)=Moderate; 39.0°C (102.2°F) to <40.0°C (104.0°F)=Severe; ≥40.0°C (104.0°F)= Potentially Life-threatening.

Intensity grades are adapted from and aligned with the FDA Guidance for Industry, September 2007.

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

PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source: [P009V116: adam-adsl; adaece]

表 2.7.4-12　最大サイズ別の事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹（0%超）（APaT 集団）（009 試験）

Participants With Solicited Injection Site Erythema or Injection Site Swelling by Maximum Size (Incidence >0 % in One or More Vaccination Groups)

(All Participants as Treated Population)

	Size (cm), Intensity Grade	V116		PPSV23	
		n	(%)	n	(%)
Participants in population		225		225	
注射部位紅斑	Total	13	(5.8)	24	(10.7)
	0 to <=2.4, Mild (Grade 1)	9	(4.0)	17	(7.6)
	>2.4 to <=5.0, Mild (Grade 1)	4	(1.8)	3	(1.3)
	>5.0 to <=7.4, Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	2	(0.9)
	>7.4 to <=10.0, Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Unknown	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位腫脹	Total	9	(4.0)	17	(7.6)
	0 to <=2.4, Mild (Grade 1)	8	(3.6)	7	(3.1)
	>2.4 to <=5.0, Mild (Grade 1)	0	(0.0)	7	(3.1)
	>5.0 to <=7.4, Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	>7.4 to <=10.0, Moderate (Grade 2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	>10.0, Severe (Grade 3)	0	(0.0)	1	(0.4)
	Unknown	1	(0.4)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable specific injection site adverse event, and is classified according to the highest non-missing size rating.
Injection site erythema and injection site swelling were solicited from Day 1 to Day 5 postvaccination.
Intensity grades are adapted from and aligned with the FDA Guidance for Industry, September 2007.
MedDRA version 26.1 was used in the reporting of this study.
PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adaece; adex]

持続期間

いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象の持続期間は短く（3日以下）、持続期間が10日を超えた被験者は少数（2例以下）であった[表 2.7.4-13]。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

表 2.7.4-13　持続期間別の事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（009 試験）

Participants With Solicited Adverse Events by Maximum Duration
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)

	Maximum Duration	V116		PPSV23	
		n	(%)	n	(%)
Participants in population		225		225	
with one or more solicited adverse events	Total	72	(32.0)	98	(43.6)
	<=3 days	68	(30.2)	81	(36.0)
	>3 days and <=5 days	1	(0.4)	15	(6.7)
	>5 days and <=10 days	1	(0.4)	2	(0.9)
	>10 days	2	(0.9)	0	(0.0)
Solicited injection site adverse event					
注射部位紅斑	Total	13	(5.8)	24	(10.7)
	<=3 days	11	(4.9)	21	(9.3)
	>3 days and <=5 days	1	(0.4)	3	(1.3)
	>10 days	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Total	59	(26.2)	81	(36.0)
	<=3 days	56	(24.9)	71	(31.6)
	>3 days and <=5 days	3	(1.3)	9	(4.0)
	>5 days and <=10 days	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位腫脹	Total	9	(4.0)	17	(7.6)
	<=3 days	9	(4.0)	15	(6.7)
	>3 days and <=5 days	0	(0.0)	2	(0.9)
Solicited systemic adverse event					
疲労	Total	15	(6.7)	25	(11.1)
	<=3 days	13	(5.8)	20	(8.9)
	>3 days and <=5 days	0	(0.0)	4	(1.8)
	>5 days and <=10 days	1	(0.4)	1	(0.4)
	>10 days	1	(0.4)	0	(0.0)
頭痛	Total	8	(3.6)	5	(2.2)
	<=3 days	8	(3.6)	4	(1.8)
	>5 days and <=10 days	0	(0.0)	1	(0.4)

Participants With Solicited Adverse Events by Maximum Duration
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)

	Maximum Duration	V116		PPSV23	
		n	(%)	n	(%)
筋肉痛	Total	6	(2.7)	5	(2.2)
	<=3 days	5	(2.2)	5	(2.2)
	>3 days and <=5 days	1	(0.4)	0	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the longest duration.
Ongoing adverse events are categorized as having duration >10 days.
Injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 to Day 5 postvaccination.
MedDRA version 26.1 was used in the reporting of this study.
PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adaece]

2.7.4.2.1.2.1.2　国内第Ⅰ相試験（002試験）[4]

有害事象／副反応

事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-14]（[5.3.5.1.3: P002] Figure 14.3-1）。各接種群で、事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は50%未満で、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-15]（[5.3.5.1.3: P002] Figure 14.3-2）。

治験薬接種後1日目から30日目までに各接種群で多く認められた有害事象は、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象で、注射部位疼痛が最も多く認められた（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.3-3、Table 14.3-4）。

注射部位の有害事象は、全て副反応と判定された。治験薬接種後1日目から30日目までの副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.3-15）。発現割合が高かった全身性の副反応（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である筋肉痛、疲労及び頭痛であった。2例以上の被験者で認められた全身性の副反応は、発熱のみであった（PPSV23群：3例）。

[4] V116 群は、各血清型の PnPs 4 µg を含む用量 1.0 ml が接種された。

表 2.7.4-14　事前に規定した注射部位の有害事象（0%超）（APaT 集団）（002 試験）

Analysis of Participants With Solicited Injection Site Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Day 1 to Day 5 Postvaccination)

	pPCV		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population with follow-up	51		51		
with one or more solicited injection site adverse events	28	(54.9)	34	(66.7)	-11.8 (-30.0, 7.3)
with no solicited injection site adverse events	23	(45.1)	17	(33.3)	11.8 (-7.3, 30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**28**	**(54.9)**	**34**	**(66.7)**	**-11.8 (-30.0, 7.3)**
注射部位紅斑[b]	5	(9.8)	5	(9.8)	0.0 (-12.7, 12.7)
注射部位疼痛[b]	28	(54.9)	34	(66.7)	-11.8 (-30.0, 7.3)
注射部位腫脹[b]	7	(13.7)	7	(13.7)	0.0 (-14.1, 14.1)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

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

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

[b] These events were solicited from Day 1 to Day 5 following vaccination.

MedDRA version 24.0 was used in the reporting of this study.

pPCV= polyvalent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23=PNEUMOVAX™23.

Source:　[P002V116: adam-adsl; adae]

表 2.7.4-15　事前に規定した全身性の有害事象（0%超）（APaT 集団）（002 試験）

Analysis of Participants With Solicited Systemic Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Day 1 to Day 5 Postvaccination)

	pPCV		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population with follow-up	51		51		
with one or more solicited systemic adverse events	12	(23.5)	14	(27.5)	-3.9 (-20.9, 13.2)
with no solicited systemic adverse events	39	(76.5)	37	(72.5)	3.9 (-13.2, 20.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(13.7)**	**5**	**(9.8)**	**3.9 (-9.4, 17.5)**
疲労[b]	7	(13.7)	5	(9.8)	3.9 (-9.4, 17.5)
筋骨格系および結合組織障害	**9**	**(17.6)**	**11**	**(21.6)**	**-3.9 (-19.7, 11.9)**
関節痛[b]	2	(3.9)	2	(3.9)	0.0 (-9.9, 9.9)
筋肉痛[b]	9	(17.6)	10	(19.6)	-2.0 (-17.5, 13.6)
神経系障害	**5**	**(9.8)**	**5**	**(9.8)**	**0.0 (-12.7, 12.7)**
頭痛[b]	5	(9.8)	5	(9.8)	0.0 (-12.7, 12.7)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.
Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
[b] These events were solicited from Day 1 to Day 5 following vaccination.
MedDRA version 24.0 was used in the reporting of this study.
pPCV= polyvalent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23=PNEUMOVAX™23.

Source:　[P002V116: adam-adsl; adae]

重症度

重症度別の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度で、いずれの接種群においても、発現した有害事象の大半は軽度であった[付録 2.7.4-6]。

事前に規定した注射部位の有害事象（注射部位紅斑又は注射部位腫脹）のサイズ別の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-7]。いずれの接種群でも、注射部位紅斑及び注射部位腫脹の多くは最大径が2.4 cm 以下で、最大径が5 cm を超えた割合は低かった（各群2例以下）。

持続期間

いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象の持続期間は短かった（3日以下）。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-8]。

2.7.4.2.1.2.1.3　海外第Ⅲ相試験（003試験）

有害事象／副反応

コホート1では、注射部位疼痛がV116群でPCV20群よりも低かったことを除き、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-16]。治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（6%未満）であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-12）。各接種群で治験薬接種後1日目から30日目までに認められた主な有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び筋肉痛であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-4）。

コホート2では、事前に規定した注射部位及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-12]。治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（4%以内）であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-14）。各接種群で治験薬接種後1日目から30日目までに認められた主な有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び筋肉痛であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-5）。

各コホートで、両接種群の主な有害事象（発現割合5%以上）は事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び筋肉痛であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-4、Table 14.3-5、Figure 14.3-1、Figure 14.3-2）。

治験薬接種後1日目から5日目までに認められた注射部位の有害事象及び発熱は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.4: P003] Table 12-1、Table 12-2）。いずれのコホートでも、各接種群で多く認められた全身性の副反応（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である疲労、頭痛及び筋肉痛で、各接種群で事前に規定していない副反応（注射部位及び全身）の発現割合は低かった（7%以下）（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-17、Table 14.3-18、Table 14.3-19、Table 14.3-20）。また、いずれのコホートでも、副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

表 2.7.4-16　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（003 試験　コホート 1）

Analysis of Participants With Solicited Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Cohort 1)

	V116		PCV20		Difference in % vs PCV20
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	1,177		1,175		
with one or more solicited adverse events	600	(51.0)	708	(60.3)	
with no solicited adverse events	577	(49.0)	467	(39.7)	
Solicited injection site adverse event	**487**	**(41.4)**	**630**	**(53.6)**	
注射部位紅斑	64	(5.4)	74	(6.3)	-0.9 (-2.8, 1.1)
注射部位疼痛	464	(39.4)	607	(51.7)	-12.2 (-16.2, -8.2)
注射部位腫脹	71	(6.0)	98	(8.3)	-2.3 (-4.4, -0.2)
Solicited systemic adverse event	**334**	**(28.4)**	**323**	**(27.5)**	
疲労	237	(20.1)	230	(19.6)	0.6 (-2.7, 3.8)
頭痛	135	(11.5)	152	(12.9)	-1.5 (-4.1, 1.2)
筋肉痛	70	(5.9)	79	(6.7)	-0.8 (-2.8, 1.2)
発熱	15	(1.3)	15	(1.3)	-0.0 (-1.0, 1.0)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method 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; PCV20=pneumococcal 20-valent conjugate vaccine.

Source:　[P003V116: adam-adsl; adaece]

重症度

コホート1では、事前に規定した有害事象の重症度は、多くが軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）で、Grade 3の事前に規定した有害事象の発現割合は低く（1%以下）、重症度別の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-13] [付録 2.7.4-14]。また、全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）についても同様の傾向であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-23）。V116群で1例 Grade 4の発熱が認められたものの、体温は被験者により入力されたものであり、被験者の臨床症状から治験担当医師は誤った値であると判定した（[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.4）。

コホート2でも、事前に規定した有害事象の重症度は、多くが軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）で、Grade 3の事前に規定した有害事象の発現割合は低く（5%以下）、重症度別の有害事象の発現

割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-24、Table 14.3-25）。また、全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）についても同様の傾向であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-26）。

持続期間

いずれのコホートでも、事前に規定した有害事象の持続期間は短く（3日以下）、持続期間が10日を超えた被験者は少数（4例以下）であった[付録 2.7.4-15]（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-28）。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

2.7.4.2.1.2.1.4　海外第Ⅲ相試験（004試験）

[2.7.4.2.1 項]のV116の3ロット間を比較した結果に基づき、3ロットを併合したV116群（ロット併合）とPPSV23群を比較した安全性解析結果を以下に示す。

有害事象／副反応

V116群（ロット併合）及びPPSV23群の被験者の大半に、事前に規定された注射部位の有害事象又は事前に規定した全身性の有害事象が発現した[付録 2.7.4-18]。事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、注射部位疼痛がPPSV23群と比較してV116群（ロット併合）で高かったことを除き、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-18]。治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（5%未満）であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-8）。

治験薬接種後1日目から30日目までに認められた事前に規定していない有害事象（治験薬接種後1日目から5日目までに認められた事前に規定された有害事象を除く）を発現した被験者の割合は低く（28%以下）、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-9）。

治験薬接種後に追跡不能となったために因果関係を確認できなかった1例を除き、注射部位の有害事象及び発熱（治験薬接種後1日目から5日目までに発現）は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.3）。高頻度（発現割合5%以上）に認められた全身性の副反応は、いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象である疲労、頭痛及び筋肉痛であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-10）。副反応（注射部位及び全身性）の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（12%未満）（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-11）。全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-3）。

重症度

事前に規定した有害事象の重症度のほとんどは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-12、Table 14.3-13）。重症度別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定し

ていない有害事象）も同様の結果が得られた（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-14）。重度（Grade 3）の事前に規定した有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも低く（6%未満）（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-12）、Grade 4の有害事象（発熱）は3例（V116 Lot3群：2例、PPSV23群：1例）でのみ認められた（[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.4）。

持続期間

いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象の持続期間は短く（3日以下）、持続期間が10日を超えた事象は少なかった（3例）（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-15）。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

2.7.4.2.1.2.1.5　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験　第Ⅰ相パート）[5]

有害事象／副反応

事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、PPSV23群よりもV116-1群及びV116-2群で高かった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 12-2、Table 14.3-7、Table 12-3、Table 14.3-9）。いずれかの接種群で4例以上に発現した有害事象は、事前に規定した注射部位の有害事象（注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位腫脹）及び事前に規定した全身性の有害事象（疲労、関節痛、筋肉痛及び頭痛）であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-3）。各接種群で認められた事前に規定していない注射部位の有害事象及び全身性の有害事象の多くは、それぞれ1例のみの発現で、いずれかの接種群で2例以上に認められた事前に規定していない有害事象は、上気道感染及び注射部位内出血であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-4、Table 14.3-5）。

注射部位の有害事象は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 12-1）。治験薬接種後1日目から30日目までの全身性の副反応の発現割合は、PPSV23群と比較してV116-1群及びV116-2群で高かった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-10）。いずれかの接種群で4例以上に認められた全身性の副反応は、事前に規定した有害事象である筋肉痛、疲労、頭痛及び関節痛であった。いずれかの接種群で、2例以上で認められた事前に規定していない副反応は、発熱（PPSV23群、2例）のみであった。

重症度／Grade

重症度別の有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）の発現割合は、接種群間で概して同程度であり、いずれの接種群でも、多くは軽度であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-11、Table 14.3-12）。サイズ別の事前に規定した注射部位の有害事象（注射部位紅斑及び注射部位腫脹）は、V116-1群及びPPSV23群では2.4 cm以下、V116-2群では5.0 cm以下

[5] V116-2群は、各血清型のPnPs 4 μgを含む用量1.0 mlが接種された。

が多かった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-13）。

また、Grade 別の有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）の発現割合は、接種群間で概して同程度であり、いずれの接種群でも、多くは Grade 1であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-14）。

持続期間

いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象の持続期間は短かった（3日以下）。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-15）。

2.7.4.2.1.2.1.6　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験　第Ⅱ相パート）[6]

有害事象／副反応

事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、器官別大分類別及び基本語別で、接種群間で概して同程度であった[付録 2.7.4-2] [付録 2.7.4-3]。

両接種群で、多く認められた有害事象（発現割合10%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、頭痛、疲労、筋肉痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-2）。

注射部位の有害事象は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.2: P001] Table 12-1）。治験薬接種後1日目から30日目までの全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-7）。主な全身性の副反応（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である頭痛、疲労及び筋肉痛であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 12-4）。

重症度／Grade

Grade 別の有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）の発現割合は、接種群間で概して同程度であり、いずれの接種群でもほとんどが Grade 1であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-9、Table 14.3-10）。また、重症度別の有害事象の発現割合も、Grade 別の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-11、Table 14.3-12）。V116群の2例（3件）に Grade 4の有害事象（回旋腱板症候群／頚部神経根症、COVID-19）が発現し、重篤な有害事象として報告されたものの、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[5.3.5.1.2: P001] 12.2.1.2）。

サイズ別の事前に規定した注射部位の有害事象（注射部位紅斑及び注射部位腫脹）の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-13）。各接種群で認められた注

[6] V116 群は、各血清型の PnPs 4 µg を含む用量 1.0 ml が接種された。

射部位紅斑及び注射部位腫脹のうち、半数以上が2.4 cm 以下で、10 cm 超は少なかった（1%未満）。

持続期間

いずれの接種群でも、事前に規定した有害事象の持続期間は短く（3日以下）、持続期間が10日を超えた事象は少なかった（1%未満）。持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-14）。

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

2.7.4.2.1.2.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）：全集団

有害事象／副反応

コホート1及びコホート2では、事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、PPSV23群（コホート2）で高かった注射部位腫脹を除き、接種群間で概して同程度であった[表 2.7.4-17]。また、コホート1及び2では、治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（4%未満）で、コホート3では治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象はなかった（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-18～Table 14.3-20）。

3つのコホート全てで、接種群で最も多く認められた有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹（コホート2の V116群を除く）、注射部位紅斑、頭痛及び筋肉痛（コホート1の PCV15群を除く）であった（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-5～Table 14.3-10、Table 14.3-13）。コホート1及び2において、個々の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-11、Table 14.3-12）。

3つのコホート全てで、治験薬接種後1日目から30日目までに認められた事前に規定していない有害事象（1日目から5日目までに認められた事前に規定した有害事象を除く）の発現割合は18%未満で（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-21、Table 14.3-22、Table 14.3-23）、コホート1及びコホート2では、接種群間で概して同程度であった。

注射部位の有害事象及び発熱（治験薬接種後1日目から5日目までに発現）は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.7: P006] Table 12-1）。3つのコホート全てで、各接種群で最も多く（発現割合5%以上）認められた全身性の副反応は、事前に規定した全身性の有害事象である疲労、筋肉痛（コホート1の PCV15群を除く）及び頭痛であった（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-24～Table 14.3-26）。コホート1及びコホート2では、全身性の副反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。副反応（注射部位及び全身性）の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（6%未満）（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-27～Table 14.3-29）。

表 2.7.4-17　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（006 試験）

Participants With Solicited Adverse Events by Cohort
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)

	Cohort 1				Cohort 2				Cohort 3	
	V116		PCV15		V116		PPSV23		V116	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	230		117		174		85		105	
with one or more solicited adverse events	107	(46.5)	65	(55.6)	86	(49.4)	52	(61.2)	51	(48.6)
with no solicited adverse events	123	(53.5)	52	(44.4)	88	(50.6)	33	(38.8)	54	(51.4)
Solicited injection site adverse event	**92**	**(40.0)**	**56**	**(47.9)**	**75**	**(43.1)**	**46**	**(54.1)**	**46**	**(43.8)**
注射部位紅斑	17	(7.4)	9	(7.7)	13	(7.5)	8	(9.4)	8	(7.6)
注射部位疼痛	82	(35.7)	51	(43.6)	72	(41.4)	40	(47.1)	46	(43.8)
注射部位腫脹	19	(8.3)	10	(8.5)	8	(4.6)	14	(16.5)	11	(10.5)
Solicited systemic adverse event	**48**	**(20.9)**	**25**	**(21.4)**	**45**	**(25.9)**	**20**	**(23.5)**	**26**	**(24.8)**
疲労	33	(14.3)	20	(17.1)	33	(19.0)	11	(12.9)	23	(21.9)
頭痛	16	(7.0)	11	(9.4)	18	(10.3)	10	(11.8)	9	(8.6)
筋肉痛	17	(7.4)	3	(2.6)	17	(9.8)	8	(9.4)	9	(8.6)
発熱	4	(1.7)	3	(2.6)	5	(2.9)	1	(1.2)	0	(0.0)

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 but may have been reported spontaneously after Day 5 without reported temperature.

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

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

Source:　[P006V116: adam-adsl; adaece]

重症度

3つのコホートの各接種群で、事前に規定した有害事象の重症度の多くは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった[付録 2.7.4-23]～[付録 2.7.4-28]。コホート1及びコホート2では、重症度別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度で、重度（Grade 3）の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（3%未満）。また、全ての有害事象においても、いずれの接種群でも Grade 4の有害事象の発現割合は低かった（4%未満）（[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-36～Tble14.3-38）。コホート1の V116群の注射部位蜂巣炎は、重篤な副反応と判定された（[5.3.5.1.7: P006] 12.2.1.2）。全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）も同様の結果が得られた（[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-36～Table 14.3-38）。

持続期間

いずれのコホートでも、事前に規定した有害事象の持続期間は短かったが（3日以下）、コホート1の PCV15群で持続期間が10日間を超える注射部位疼痛が認められた[付録 2.7.4-29]～[付録 2.7.4-31]。コホート1及びコホート2では、持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

2.7.4.2.1.2.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）：日本人集団

有害事象／副反応

被験者数が少ないため評価には注意が必要であるものの、コホート1の日本人集団における事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度又は V116群で低く[表 2.7.4-18]、全集団と比較した場合も、いずれの接種群でも日本人集団で低かった。コホート2の日本人集団も被験者数が少なく、比較は困難であるものの、V116群の事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象は、全集団よりも低かった。

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

注射部位の有害事象及び発熱（治験薬接種後1日目から5日目までに発現）は、全て副反応と判定された（[5.3.5.1.7: P006] Table 12-1）。全身性の副反応は、コホート1の V116群で認められた疲労（2例）を除き、全て1例ずつであった（[5.3.5.4.1: P006_J_list] Table 3-15、Table 3-16）。

なお、コホート3に日本人は組み入れられなかった。

表 2.7.4-18　事前に規定した有害事象（0%超）（APaT 集団）（006 試験）（日本人集団）

Participants With Solicited Adverse Events by Cohort
(Incidence > 0% in One or More Vaccination Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Japan Subgroup)

	Cohort 1				Cohort 2			
	V116		PCV15		V116		PPSV23	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	31		19		11		2	
with one or more solicited adverse events	11	(35.5)	8	(42.1)	2	(18.2)	2	(100.0)
with no solicited adverse events	20	(64.5)	11	(57.9)	9	(81.8)	0	(0.0)
Solicited injection site adverse event	**8**	**(25.8)**	**8**	**(42.1)**	**1**	**(9.1)**	**2**	**(100.0)**
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
注射部位疼痛	8	(25.8)	7	(36.8)	1	(9.1)	1	(50.0)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	2	(100.0)
Solicited systemic adverse event	**3**	**(9.7)**	**1**	**(5.3)**	**1**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**
疲労	3	(9.7)	1	(5.3)	1	(9.1)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

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 but may have been reported spontaneously after Day 5 without reported temperature.
MedDRA version 26.0 was used in the reporting of this study.
PCV15=pneumococcal 15-valent conjugate vaccine; PPSV23=pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent).

Source:　[P006V116: adam-adsl; adaece]

重症度

コホート1で認められた事前に規定した有害事象の重症度は全て軽度（Grade 1）で[付録 2.7.4-34]、コホート2でも PPSV23群で認められた中等度（Grade 2）各1例（注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位腫脹）を除き、全て軽度（Grade 1）であった[付録 2.7.4-35]。また、コホート1及びコホート2の V116群で、事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹は認められなかった[付録 2.7.4-36] [付録 2.7.4-37]。

持続期間

いずれのコホートでも、事前に規定した有害事象の持続期間は、全て3日以下であった[付録 2.7.4-38] [付録 2.7.4-39]。

2.7.4.2.1.3　死亡

2.7.4.2.1.3.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

国内試験（009試験、002試験）

009試験及び002試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.8: P009] 12.2.1.1、[5.3.5.1.3: P002] 12.2.1.1）。

海外試験（003試験、004試験、001試験）

003試験のコホート1では、V116群の4例（敗血症、脳血管発作、心筋梗塞並びに肝硬変及び肝性脳症）、PCV20群の2例（心停止及び腹腔内膿瘍）で死亡に至った有害事象が認められた（[5.3.5.1.4: P003] 12.2.1.1）。コホート2では、死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.4: P003] 12.2.1.1）。

004試験では、PPSV23群の1例で交通事故による死亡が認められた（[5.3.5.1.5: P004] 12.2.1.1）。

001試験の第Ⅰ相パートでは、死亡に至った有害事象は認められず（[5.3.5.1.1: P001V01] 12.2）、第Ⅱ相パートでV116群の1例でCOVID-19による死亡が認められた（[5.3.5.1.2: P001] 12.2.1.1）。

海外試験（003試験、004試験、001試験）で認められた死亡に至った有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

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

006試験（全集団）では、死亡に至った有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.7: P006] 12.2.1.1）

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした試験

国内試験（009試験、002試験）

009試験では、V116群の1例で重篤な有害事象（ラクナ梗塞）が治験薬接種後7日目に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[5.3.5.1.8: P009] 12.2.1.2）。

002試験では、重篤な有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.3: P002] 12.2.1）

海外試験（003試験、004試験、001試験）

003試験では、各コホートの接種群の重篤な有害事象の発現割合は低かった（3%以下）（[5.3.5.1.4: P003] 12.2.1.2）。

004試験では、各接種群の重篤な有害事象の発現割合は低かった（1.1%以下）（[5.3.5.1.5: P004] 12.2.1.2）。

001試験の第Ⅰ相パートでは、重篤な有害事象は認められなかった（[5.3.5.1.1: P001V01] 12.2）。第Ⅱ相パートでは各接種群の重篤な有害事象の発現割合は低く（1.6%以下）、いずれも1例のみの

発現であった（[5.3.5.1.2: P001] 12.2.1.2）。

海外試験（003試験、004試験、001試験）で認められた重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

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

006試験（全集団）では、各コホートの重篤な有害事象の発現割合は低く（4%未満）、重篤な副反応はコホート1の V116群の1例（注射部位蜂巣炎）で治験薬接種後5日目に発現したものの、回復が認められた（[5.3.5.1.7: P006] 12.2.1.2）。コホート2及びコホート3では重篤な副反応は認められなかった（[5.3.5.1.7: P006] Table 12-1）。

006試験（日本人集団）では、重篤な有害事象は認められなかった[表 2.7.4-9]。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

全ての死亡及び重篤な有害事象の詳細は個々の治験総括報告書に記載した（[5.3.5.1.8: P009] 16.2.7.2、[5.3.5.1.3: P002] 16.2.7.2、[5.3.5.1.4: P003] 16.2.7.2、[5.3.5.1.2: P001] 16.2.7.2、[5.3.5.1.5: P004] 16.2.7.2、[5.3.5.1.7: P006] 16.2.7.2及び[5.3.5.1.6: P005] 16.2.7.2）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本承認申請に含まれる試験では、臨床検査値の評価は行わなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　体温

いずれの臨床試験でも、治験薬接種後1日目から5日目の被験者の最高体温は大部分（96%超）で38.0°C 未満であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.5-1、[5.3.5.1.3: P002] Table 14.5-1、Table 14.5-2、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.5-1、Table 14.5-2、[5.3.5.1.2: P001] Table 14.5-1、[5.3.5.1.5: P004] Table 14.5-1、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.5-1、Table 14.5-2、Table 14.5-3及び[5.3.5.1.6: P005] Table 14.5-1）。

2.7.4.5　特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

個々の臨床試験で認められた年齢別の結果は、全集団での結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.8: P009] 12.1.3.6、[5.3.5.1.3: P002] 12.1.3.5.1、[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.2: P001] 12.1.3.5.1、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6及び[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6.1）。

003試験、005試験及び006試験で50～64歳の集団を評価したところ、50～64歳の成人では65歳以上よりも有害事象の発現割合が高い傾向が認められた（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-29、Table 14.3-30、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-34、Table 14.3-35、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-42～Table 14.3-47）。一方、50歳以上の成人では、概して18～49歳の成人よりも有害事象の発現割合が低かった（[付録 2.7.4-11]、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-19、付録 2.7.4-16、[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-34、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-42、Table 14.3-44、Table 14.3-46）。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を接種した002試験において、若年層（20～64歳）の注射部位有害事象の発現割合は高齢層（65歳以上）よりも高い傾向が認められたが、日本人成人の安全性は若年層（20～64歳）と高齢層（65歳以上）それぞれで、全集団と概して一貫していた（[5.3.5.1.3: P002] Table 14.3-19～Table 14.3-30）。

また、日本人を対象とした009試験、003試験のコホート1及び006試験の各コホートでの65歳以上の集団（65歳以上、65～74歳又は75歳以上）を評価したところ、試験間で顕著な差は認められなかった（[表 2.7.4-5] [表 2.7.4-10] [5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-16、Table 14.3-17、[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-29、Table 14.3-30、[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-42～Table 14.3-47）。

2.7.4.5.1.2　性別

個々の臨床試験で認められた性別の結果は、全集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.8: P009] 12.1.3.6、[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.2: P001] 12.1.3.5.2、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.5.2及び[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6.2）。

2.7.4.5.1.3　人種

個々の臨床試験で認められた人種別の結果は、全集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.2: P001] 12.1.3.5.3、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6及び[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6.3）。

2.7.4.5.1.4　民族性

個々の臨床試験で認められた民族別の結果は、全集団の結果と概して一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6、[5.3.5.1.2: P001] 12.1.3.5.4、[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6及び[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6.4）。

2.7.4.5.1.5　肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数

009試験では、治験薬を接種された被験者の約26%は、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子（慢

性心疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性肺疾患、糖尿病又は喫煙）を有していた（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.1-7）。リスク因子数（0、1又は2以上）別及び特定のリスク因子別の被験者の割合は、接種群間で概して同程度であった。リスク因子数別の安全性の結果は、被験者数に偏りがあるものの、全集団と概して一貫していた（[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-20）。

また、その他の海外試験で、リスク因子数別の部分集団解析を実施した試験でも、リスク因子数別の安全性の結果は、全集団と概して一貫していた（[5.3.5.1.4: P003] 12.1.3.6、[5.3.5.1.5: P004] 12.1.3.6）。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　肺炎球菌ワクチンの接種歴

2.7.4.5.2.1.1　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）

試験への組入れ1年以上前に肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人における V116の忍容性は良好であり、各コホートにおいて、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）及びコホート3における接種歴（PCV13+PPSV23、PPSV23+PCV13）別に集計した安全性の結果は、全集団と概して一貫していた（[5.3.5.1.7: P006] 12.1.3.6）。

2.7.4.5.2.1.2　海外第Ⅲ相試験（005試験）

005試験では、PCV13及び PPSV23の接種歴の有無にかかわらず被験者を組み入れた。肺炎球菌ワクチン接種歴がある被験者における V116の忍容性は良好であり、安全性の結果は肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者で認められた結果と概して一貫していた。

いずれの接種群でも、PCV13及び PPSV23の接種歴がある被験者では、接種歴がない被験者と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められた（[5.3.5.1.6: P005] 12.1.3.6.5）。

005試験の詳細は、[2.7.4.5.3.1　項]に示す。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.4.5.3.1　QIV との同時接種（005試験）

有害事象の要約

各接種群の被験者の大半に1件以上の有害事象が発現した。注射部位の有害事象、全身性の有害事象及び重篤な有害事象を含む有害事象を発現した被験者の割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった[付録 2.7.4-19]。重篤な有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（4%未満）。

比較的よく見られる有害事象／副反応

事前に規定した注射部位の有害事象及び事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった[付録 2.7.4-20]。また、治験薬接種後6日目以降に認められた事前に規定した有害事象は少数（3%未満）であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-10）。

治験薬接種後1日目から30日目までに認められた事前に規定されていない有害事象（1日目から5日目に認められた事前に規定された有害事象を除く）の発現割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-11）。いずれかの治験薬接種後、同時接種群及び非同時接種群で多く認められた有害事象（発現割合5%以上）は、事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-2、Figure 14.3-1）。個々の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-3、Table 14.3-4）。

個々の治験薬（V116、QIV 又はプラセボ）接種後1日目から30日目までの注射部位の有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-5～Table 14.3-7）。各治験薬接種後1日目から30日目までの全身性の有害事象の発現割合は V116と QIV の同時接種、V116の単独接種及びプラセボと QIV の同時接種で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-8）。プラセボ単独接種時の全身性の有害事象の発現割合は他の接種時と比較して低かったが、これは主に疲労、頭痛及び筋肉痛の発現割合の差によるものであった。

注射部位の有害事象と発熱（治験薬接種後1日目から5日目までに認められた事前に規定した有害事象）は、Visit 3（2回目接種）後に試験を中止したため因果関係を判定できなかった1例（注射部位の有害事象）を除き、全て副反応と判定された[付録 2.7.4-19] [付録 2.7.4-20]。いずれかの治験薬接種後に認められた主な全身性の副反応（5%以上）は、事前に規定した有害事象である疲労、頭痛及び筋肉痛で、全身性の副反応の発現割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-12）。

各治験薬接種後の全身性の副反応の発現割合は V116と QIV の同時接種、V116の単独接種及びプラセボと QIV の同時接種で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-13）。プラセボ単独接種時の全身性の副反応の発現割合は他の接種時と比較して低かったが、これは主に疲労、頭痛及び筋肉痛の発現割合の差によるものであった。

いずれかの治験薬接種後に認められた事前に規定していない副反応の発現割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-14）。個々の治験薬（V116、QIV 又はプラセボ）接種後の事前に規定していない注射部位の副反応及び各治験薬接種回（1回目、2回目）に認められた事前に規定していない全身性の副反応の発現割合は、いずれも低かった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-15～Table 14.3-18）。

重症度

各接種群で、事前に規定した有害事象の重症度の多くは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-19、Table 14.3-20）。重度（Grade 3）の事前に規定した有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも低かった（3%未満）。重症度別の事前に規定した有害事象の発現割合は、同時接種群と非同時接種群で概して同程度であった。

また、全ての有害事象（事前に規定した有害事象及び事前に規定していない有害事象）、個々の治験薬接種後（V116、QIV 又はプラセボ）に認められた事前に規定した注射部位の有害事象及び各治験薬接種回（1回目、2回目）に認められた事前に規定した全身性の有害事象でも、同様の結果であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-21～Table 14.3-28）。

持続期間

各接種群でいずれか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持続期間は短く（3日以下）、持続期間が10日間を超える事象はわずかであった（1.1%以下）（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-29）。また、持続期間別の事前に規定した有害事象の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。

個々の治験薬接種後（V116、QIV 又はプラセボ）に認められた事前に規定した注射部位の有害事象及び各治験薬接種回（1回目、2回目）に認められた事前に規定した全身性の有害事象でも、同様の結果であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-30～Table 14.3-33）。

死亡／その他の重篤な有害事象

3例の死亡（同時接種群1例、非同時接種群2例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

いずれの接種群でも、重篤な有害事象の発現割合は低く（4%未満）、各治験薬接種後の重篤な有害事象の発現割合も同様であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-47、Table 14.3-48）。非同時接種群で認められた重篤な有害事象（気管支痙攣）は、Visit 3（第2回目接種）後30分以内に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定されたが、回復が認められた。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、同時接種群で2例（失血性貧血、注射部位疼痛／倦怠感／注射部位腫脹／注射部位紅斑）、非同時接種群で1例（不動性めまい）に発現した。失血性貧血は、重篤な事象であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連なしと判定され、回復が認められた（[5.3.5.1.6: P005] 12.2.2）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の被験者は、本承認申請に含まれる臨床試験から除外した。

004試験の1例で妊娠が認められた。当該被験者は最終月経の21日前にV116を接種された。妊娠の転帰は、子宮外妊娠破裂であった（[5.3.5.1.5: P004] 12.2.3.1）。

また、乳児又は乳汁産生／排泄に対する影響は評価されておらず、授乳中の曝露に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.5　過量投与

治験実施計画書で規定した過量投与基準に合致した被験者は認められなかった。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　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

自動車の運転及び機械の操作に対するV116の影響を検討する試験は実施されておらず、V116は自動車の運転及び機械の操作に対する影響はないか、あってもごくわずかであると予想される。

2.7.4.6　市販後データ

全世界における市販後データについて、定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report、以下 PBRER）（調査単位期間：2024年6月17日～2024年12月16日）を基に記載する[5.3.6.1: PBRER]。

2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験

V116は、2024年6月17日に米国で初めて承認された。2025年3月時点で5の国又は地域で承認されている。

入手可能なデータに基づくと、2024年6月17日（国際誕生日）から2024年12月16日までに全世界で約[redacted]回分†の本剤が市販されたと推定され、各被接種者が1回接種したと仮定すると、約[redacted]人が本剤を接種したと推定される。

†被接種者数の推定は、入手可能な毎月の医薬品流通量に基づいているため、この累積推定値は、

販売開始から2024年12月16日までではなく、販売開始から2024年11月30日までで算出されている。

2.7.4.6.2　重篤な副作用

本剤が海外で販売開始されてから2024年12月16日までに、累計で15件の重篤な副作用が報告された。器官別大分類（SOC）別の重篤な副作用の発現件数を[表2.7.4-19]に示す。なお、PBRER 公表後に、発疹、感染、末梢腫脹及び皮膚熱感を含む1例が別の症例と重複していることが判明したため、[表2.7.4-19]では重複症例を削除した数字を示した。

表 2.7.4-19　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から 2024 年 12 月 16 日まで）

器官別大分類（SOC）	自発報告（規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
重篤な副作用の総件数	14	0	14
耳および迷路障害	0	0	0
眼障害	0	0	0
胃腸障害	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	2
免疫系障害	1	0	1
感染症および寄生虫症	2	0	2
傷害、中毒および処置合併症	1	0	1
臨床検査	1	0	1
代謝および栄養障害	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1
神経系障害	2	0	2
精神障害	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4	0	4
血管障害	0	0	0

2.7.4.6.3　重要なリスク

当該 PBRER の調査単位期間の終了時点（2024年12月16日）での安全性検討事項の一覧を[表2.7.4-20]に示す。PBRER での安全性検討事項は、ICH E2C（R2）及び GVP Module VII/Annex I に係るガイダンスに基づくものであり、企業中核の医薬品リスク管理計画書（Core RMP）の安全性検討事項とは異なる。

当該 PBRER の調査単位期間中に得られた本剤の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報に関する情報を検討した結果、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

表 2.7.4-20　安全性検討事項（2024 年 12 月 16 日時点）

重要な特定されたリスク	重度のアレルギー反応
重要な潜在的リスク	該当なし
不足情報	該当なし

2.7.4.6.4　市販後データにおける結論

2024年12月16日時点で入手可能な製造販売後データを検討した結果、新たな安全性の懸念は特定されなかった。この製造販売後データの分析により、現在の医薬品安全性監視計画、PBRER での安全性検討事項、日本の医薬品リスク管理計画書の妥当性が示された。本剤のベネフィットリスクバランスは引き続き良好であるが、今後も、本剤の安全性プロファイルを注意深く監視していく。