目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.2.1　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第I相パート）［評価資料］
2.7.6.2.1.1　試験概要
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳
2.7.6.2.1.3　被験者背景
2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.1.5　安全性の結果
2.7.6.2.1.6　結論
2.7.6.2.2　海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験、第Ⅱ相パート）［評価資料］
2.7.6.2.2.1　試験概要
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳
2.7.6.2.2.3　被験者背景
2.7.6.2.2.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.2.5　安全性の結果
2.7.6.2.2.6　結論
2.7.6.2.3　国内第Ⅰ相試験（002試験）［評価資料］
2.7.6.2.3.1　試験概要
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳
2.7.6.2.3.3　被験者背景
2.7.6.2.3.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.3.5　安全性の結果
2.7.6.2.3.6　結論
2.7.6.2.4　海外第III相試験（003試験）［評価資料］
2.7.6.2.4.1　試験概要
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳
2.7.6.2.4.3　被験者背景
2.7.6.2.4.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.4.5　安全性の結果
2.7.6.2.4.6　結論
2.7.6.2.5　海外第III相試験（005試験）［評価資料］
2.7.6.2.5.1　試験概要
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳
2.7.6.2.5.3　被験者背景

2.7.6.2.5.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.5.5　安全性の結果
2.7.6.2.5.6　結論
2.7.6.2.6　国際共同第III相試験（006試験）［評価資料］
2.7.6.2.6.1　試験概要
2.7.6.2.6.2　被験者の内訳
2.7.6.2.6.3　被験者背景
2.7.6.2.6.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.6.5　安全性の結果
2.7.6.2.6.6　結論
2.7.6.2.7　国内第III相試験（009試験）［評価資料］
2.7.6.2.7.1　試験概要
2.7.6.2.7.2　被験者の内訳
2.7.6.2.7.3　被験者の背景
2.7.6.2.7.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.7.5　安全性の結果
2.7.6.2.7.6　結論
2.7.6.2.8　海外第III相試験（004試験）［参考資料］
2.7.6.2.8.1　試験概要
2.7.6.2.8.2　被験者の内訳
2.7.6.2.8.3　被験者背景
2.7.6.2.8.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.8.5　安全性の結果
2.7.6.2.8.6　結論

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2.1-1　有害事象の要約（APaT 集団）（001試験）（第I相パート）
表 2.7.6.2.2-1　有害事象の要約（APaT 集団）（001試験、第II相パート）
表 2.7.6.2.3-1　有害事象の要約（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.6.2.4-1　有害事象の要約（コホート1）（APaT 集団）（003試験）
表 2.7.6.2.4-2　有害事象の要約（コホート2）（APaT 集団）（003試験）
表 2.7.6.2.5-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（005試験）
表 2.7.6.2.6-1　有害事象の要約（APaT 集団）（006試験）
表 2.7.6.2.7-1　有害事象の要約（APaT 集団）（009試験）
表 2.7.6.2.8-1　有害事象の要約（V116ロット別）（APaT 集団）（004試験）
表 2.7.6.2.8-2　有害事象の要約（V116ロット併合）（APaT 集団）（004試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All participants as treated/All subjects as treated	—
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
cLDA	constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	—
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
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
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）
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
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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の種類（資料区分）	実施地域	試験番号	試験目的	試験デザイン	接種群	対象被験者	被験者数†（日本人例数）	試験状況
第Ⅰ／Ⅱ相（評価資料）	海外	001試験第Ⅰ相パート	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	・V116-1群：0.5 mL 単回接種 ・V116-2群：1.0 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種	18～49歳の健康成人	・V116-1群：30 ・V116-2群：30 ・PPSV23群：30	完了
第Ⅰ／Ⅱ相（評価資料）	海外	001試験第Ⅱ相パート	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同	・V116群：1.0 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種	50歳以上の健康成人	・V116群：254 ・PPSV23群：256	完了
第Ⅰ相（評価資料）	国内	002試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	・V116群：1.0 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種	20歳以上の日本人健康成人	・V116群：51（51） ・PPSV23群：51（51）	完了
第Ⅲ相（評価資料）	海外	003試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	コホート1及び2 ・V116群：0.5 mL 単回接種 ・PCV20群：0.5 mL 単回接種	50歳以上の成人（コホート1）、18～49歳の成人（コホート2）	コホート1 ・V116群：1,181 ・PCV20群：1,181 コホート2 ・V116群：201 ・PCV20群：100	完了
第Ⅲ相（評価資料）	海外	005試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	・同時接種群：V116及びインフルエンザワクチンをそれぞれ0.5 mL 単回接種、30日目にプラセボを0.5 mL 単回接種 ・非同時接種群：インフルエンザワクチン及びプラセボをそれぞれ0.5 mL 単回接種、30日目にV116を0.5 mL 単回接種	50歳以上の成人	・同時接種群：540 ・非同時接種群：540	完了
第Ⅲ相（評価資料）	国際共同	006試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間（コホート1、2）、非盲検（コホート3）、多施設共同	コホート1 ・V116群：0.5 mL 単回接種 ・PCV15群：0.5 mL 単回接種 コホート2 ・V116群：0.5 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種 コホート3 ・V116群：0.5 mL 単回接種	50歳以上の成人	コホート1 ・V116群：231（31） ・PCV15群：119（19） コホート2 ・V116群：176（11） ・PPSV23群：85（2） コホート3 ・V116群：106	完了

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験の種類（資料区分）	実施地域	試験番号	試験目的	試験デザイン	接種群	対象被験者	被験者数†（日本人例数）	試験状況
第Ⅲ相（評価資料）	国内	009試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	・V116群：0.5 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種	65歳以上の日本人成人	・V116群：225（225） ・PPSV23群：225（225）	完了
第Ⅲ相（参考資料）	海外	004試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同	・V116 ロット1群：0.5 mL 単回接種 ・V116 ロット2群：0.5 mL 単回接種 ・V116 ロット3群：0.5 mL 単回接種 ・PPSV23群：0.5 mL 単回接種	18～49歳の成人	・V116 ロット1群：541 ・V116 ロット2群：540 ・V116 ロット3群：541 ・PPSV23群：540	完了
† 無作為に割り付けられた被験者数								

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

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

2.7.6.2.1.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA (MSD)

治験実施計画書標題／番号

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、二重盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅰ相

実施医療機関

米国、2施設

治験の状態

完了

治験期間

2019年12月6日～2020年6月17日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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及びV116-2）を評価した第Ⅰ相パートの結果を示す。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116-1群	V116	2 µg/0.5 mL	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
V116-2群	V116	2 µg/0.5 mL	1.0 mL		
PPSV23群	PPSV23	25 µg/0.5 mL	0.5 mL		

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の健康な男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験ではV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 共通血清型：V116及びPPSV23に共通する12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）

主要目的	主要評価項目
• V116-1及びV116-2の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCを記述的に要約する。	• 血清型特異的OPA応答及びIgG応答
• 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を記述的に要約する。	• 血清型特異的OPA応答及びIgG応答

被験者数

第Ⅰ相パートでは合計90例を組み入れる計画であり、90例を無作為に割り付けた（V116-1群：30例、V116-2群：30例及びPPSV23群：30例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団はPP集団とした。PP集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影

響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。IgG GMC 比及び OPA GMT 比（V116/PPSV23）、並びに95%信頼区間は、3つの接種群のデータを用いて cLDA 法で算出した。治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA GMFR 及び IgG GMFR を接種群ごとに推定し、t 分布に基づく95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。接種群ごとに記述統計量を算出した。事前に規定した評価項目の群間差の95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳

- V116-1群：30例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、29例（96.7%）が試験を完了し、1例（3.3%）が試験を中止した。
- V116-2群：30例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、29例（96.7%）が試験を完了し、1例（3.3%）が試験を中止した。
- PPSV23群：30例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-1）。

2.7.6.2.1.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（90例）の年齢の中央値（範囲）は36.0歳（18～49歳）であった。主な人種は白人70例（77.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人14例（15.6%）及びアジア人4例（4.4%）であった。性別は男性が31例（34.4%）、女性が59例（65.6%）であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-5）。

被験者背景は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.1-5）。

2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116-1群及び V116-2群は PPSV23群と同程度であった。
- 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 及び IgG GMC について、V116-1群及び V116-2群は PPSV23群より高かった。

- 治験薬接種前から接種後30日目までの共通血清型の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR について、V116-1群及び V116-2群は PPSV23群と同程度であった。
- 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 応答及び IgG 応答の GMFR について、V116-1群及び V116-2群は PPSV23群より高かった。

2.7.6.2.1.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.1: P001V01] Table 14.3-4及び Table 14.3-5に示す。

- 有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 副反応並びに事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象の発現割合は、V116-1群及び V116-2群で PPSV23群より高かった。
- 事前に規定した有害事象のうち、過半数は、持続期間が短く（3日間以下）、大部分の事象の最大重症度が軽度又は注射部位紅斑及び腫脹の最大径が2.4 cm 以下であった。
- 重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は報告されなかった[表 2.7.6.2.1-1]。

表 2.7.6.2.1-1　有害事象の要約（APaT 集団）（001 試験）（第Ⅰ相パート）

	V116-1		V116-2		PPSV23		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	30		30		30		90	
with one or more adverse events	23	(76.7)	24	(80.0)	22	(73.3)	69	(76.7)
injection-site	23	(76.7)	23	(76.7)	18	(60.0)	64	(71.1)
systemic	16	(53.3)	15	(50.0)	15	(50.0)	46	(51.1)
with no adverse event	7	(23.3)	6	(20.0)	8	(26.7)	21	(23.3)
with vaccine-related[a] adverse events	23	(76.7)	24	(80.0)	20	(66.7)	67	(74.4)
injection-site	23	(76.7)	23	(76.7)	18	(60.0)	64	(71.1)
systemic	14	(46.7)	15	(50.0)	10	(33.3)	39	(43.3)
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.

Nonserious adverse events were collected from Day 1 to Day 30 following vaccination, and serious adverse events were collected from Day 1 through the duration of participation in the study.

PPSV23=PNEUMOVAX™23.

Source:　[P001V01V116: adam-adsl; adae]

2.7.6.2.1.6　結論

肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の健康成人において、以下の結論が得られた。

<u>免疫原性</u>

- 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。
- 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。

安全性

- V116-1及び V116-2は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは PPSV23と同様である。

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

2.7.6.2.2.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA (MSD)

治験実施計画書標題／番号

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、二重盲検、第Ⅰ／Ⅱ相試験（001試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅱ相

実施医療機関

米国、18施設

治験の状態

完了

治験期間

2020年9月23日～2021年7月12日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116群	V116	2 µg/0.5 mL	1.0 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
PPSV23群	PPSV23	25 µg/0.5 mL	0.5 mL		

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の健康な男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験ではV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 共通血清型：V116及びPPSV23に共通する12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMTを評価する。 仮説1：治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116群はPPSV23群に対する非劣性を示す。 ［非劣性基準：OPA GMT比（V116/PPSV23）の95%信頼区間の下限が0.33を超える］ 仮説2：治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116群はPPSV23群に対する優越性を示す。 ［優越性基準：OPA GMT比（V116/PPSV23）の95%信頼区間の下限が1.0を超える］	• 血清型特異的OPA応答
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的IgG GMCを評価する。	• 血清型特異的IgG応答

仮説3：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に対する非劣性を示す。［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］ 仮説4：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群に対する優越性を示す。［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］	
• 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 を評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答
• 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を評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答

被験者数

第Ⅱ相パートでは合計500例を組み入れる計画であり、510例を無作為に割り付けた（V116群：254例及び PPSV23群：256例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。免疫原性の主要目的では、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を V116群と PPSV23群で比較した。GMT 比及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、両接種群のデータを用いて cLDA 法で実施した。

治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC の V116群と PPSV23群の比較は、同様の統計モデルを用いて検討した。その他の全ての免疫原性評価項目は、記述統計量（点推定値及び95%信頼区間）を用いて評価した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。接種群ごとに記述統計量を算出した。事前に規定した評価項目の群間差の95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳

- V116群：254例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、244例（96.1%）が試験を完了し、10例（3.9%）が試験を中止した。
- PPSV23群：256例が無作為に割り付けられ、254例（99.2%）に治験薬を接種し、247例（96.5%）が試験を完了し、9例（3.5%）が試験を中止した（[5.3.5.1.2: P001] Table 10-1）。

2.7.6.2.2.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（508例）の年齢の中央値（範囲）は61.0歳（50～88歳）であった。主な人種は白人442例（87.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人55例（10.8%）及びアジア人5例（1.0%）であった。性別は男性が227例（44.7%）、女性が281例（55.3%）であった。

被験者背景は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.2: P001] Table 10-3）。

2.7.6.2.2.4　免疫原性の結果

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を満たした。
- 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を満たした。

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を満たした。
- 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を満たした。
- 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、共通血清型では両接種群は同程度であり、非共通血清型では V116群は PPSV23群より高かった。
- 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、共通血清型では両接種群は同程度であり、非共通血清型では V116群は PPSV23群より高かった。

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.2: P001] Table 14.3-3及び Table 14.3-4に示す。

- 有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、V116群で PPSV23群より高かった。
- 事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 事前に規定した有害事象の大部分は、持続期間が短く（3日間以下）、最大重症度が Grade 1 又は注射部位紅斑及び腫脹の最大径が2.4 cm 以下であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く（2%未満）、接種群間で同程度であった。重篤な副反応の報告はなかった。
- V116群の1例で COVID-19による死亡が報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連はなしと判定した[表 2.7.6.2.2-1]。

表 2.7.6.2.2-1　有害事象の要約（APaT 集団）（001 試験、第Ⅱ相パート）

	V116		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	254		254		
with one or more adverse events	169	(66.5)	151	(59.4)	7.1 (-1.3, 15.4)
injection-site	131	(51.6)	104	(40.9)	10.6 (2.0, 19.2)
systemic	113	(44.5)	111	(43.7)	0.8 (-7.8, 9.4)
with no adverse event	85	(33.5)	103	(40.6)	-7.1 (-15.4, 1.3)
with vaccine-related[b] adverse events	157	(61.8)	129	(50.8)	11.0 (2.4, 19.5)
injection-site	131	(51.6)	104	(40.9)	10.6 (2.0, 19.2)
systemic	87	(34.3)	68	(26.8)	7.5 (-0.5, 15.4)
with serious adverse events	4	(1.6)	3	(1.2)	0.4 (-2.0, 2.9)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.5, 1.5)
who died	1	(0.4)	0	(0.0)	0.4 (-1.1, 2.2)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

[b] Determined by the investigator to be related to the vaccine.

Reported adverse events include nonserious adverse events that from Day 1 through Day 30 following vaccination and serious adverse events that occurred from Day 1 through the duration of an individual's study participation.

CI=confidence interval; PPSV23=PNEUMOVAX™23.

Source:　[P001V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.2.6　結論

肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の健康成人において、以下の結論が得られた。

<u>免疫原性</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 及び IgG GMC について、V116 は PPSV23に対して非劣性を示す。
- 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 及び IgG GMC について、

V116は PPSV23に対して優越性を示す。

安全性

- V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは PPSV23と同様である。

2.7.6.2.3　国内第Ⅰ相試験（002試験）［評価資料］

2.7.6.2.3.1　試験概要

治験依頼者

MSD 株式会社

治験実施計画書標題／番号

日本人健康成人を対象として、多価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、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、第Ⅰ相試験（002試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅰ相

実施医療機関

日本、2施設

治験の状態

完了

治験期間

2021年2月4日～2021年4月6日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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、二重盲検試験である。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116群	V116	2 µg/0.5 mL	1.0 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
PPSV23群	PPSV23	25 µg/0.5 mL	0.5 mL		

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない20歳以上の健康な日本人男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験では V116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 共通血清型：V116及び PPSV23で共通の12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F 及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC を記述的に要約する。	• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答
• 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 を記述的に要約する。	• 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

被験者数

合計100例を組み入れる計画であり、102例を無作為に割り付けた（V116群：51例、PPSV23群：51例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。治験薬接種後30日目の IgG GMC 比及び OPA GMT 比（V116/PPSV23）並びに95%信頼区間は、cLDA 法で算出した。治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA GMFR 及び IgG GMFR について、接種群別に点推定値及び95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性データの解析には tiered approach を用いた。Tier によって実施する解析が異なった。本試験では「Tier 1」の事象を設定しなかった。「Tier 2」の事象に関しては、M&N 法を用いて、発現割合の群間差の95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳

- V116群：51例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した。
- PPSV23群：51例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した（[5.3.5.1.3: P002] Table 10-1）。

2.7.6.2.3.3　被験者背景

無作為に割り付けられた全被験者（102例）の年齢の中央値（範囲）は66.0歳（27～83歳）であった。人種は全てアジア人（日本人）であった。性別は男性が50例（49.0%）、女性が52例（51.0%）であった。

被験者背景は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.3: P002] Table 10-2）。

2.7.6.2.3.4　免疫原性の結果

- 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群より概して高かった。
- 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群より高かった。
- 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群より概して高かった。
- 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群より高かった。
- 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。

2.7.6.2.3.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.3: P002] Table 14.3-4に示す。

- 全身性の有害事象、注射部位の有害事象及び副反応の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 両接種群とも事前に規定した有害事象の大部分は、持続期間が短く（3日間以下）、最大重症度が軽度又は注射部位紅斑及び腫脹の最大径が2.4 cm 以下であった。
- 重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は報告されなかった[表 2.7.6.2.3-1]。

表 2.7.6.2.3-1　有害事象の要約（APaT 集団）（002 試験）

	pPCV		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	51		51		
with one or more adverse events	34	(66.7)	35	(68.6)	-2.0 (-20.0, 16.2)
injection-site	31	(60.8)	34	(66.7)	-5.9 (-24.2, 12.8)
systemic	14	(27.5)	17	(33.3)	-5.9 (-23.5, 12.1)
with no adverse event	17	(33.3)	16	(31.4)	2.0 (-16.2, 20.0)
with vaccine-related[b] adverse events	33	(64.7)	35	(68.6)	-3.9 (-22.0, 14.4)
injection-site	31	(60.8)	34	(66.7)	-5.9 (-24.2, 12.8)
systemic	13	(25.5)	15	(29.4)	-3.9 (-21.2, 13.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-7.1, 7.1)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-7.1, 7.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-7.1, 7.1)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.

[b] Determined by the investigator to be related to the vaccine.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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]

2.7.6.2.3.6　結論

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において、以下の結論が得られた。

免疫原性

- 治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116 は PPSV23より概して高い。
- 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 及び IgG GMC について、V116は PPSV23より高い。

安全性

- V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは PPSV23と同様である。

2.7.6.2.4　海外第Ⅲ相試験（003試験）［評価資料］

2.7.6.2.4.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象として、V116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験（003試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

11ヵ国、112施設

治験の状態

完了

治験期間

2022年7月13日～2023年5月18日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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。

被験者は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られた。

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。組み入れ時の被験者の年齢により層別割付け（50～64歳、65～74歳、75～84歳、85歳以上）を行った。

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。

コホート	接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
1	V116群	V116	4 μg	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
	PCV20群	PCV20	4.4 μg（6B）、2.2 μg（その他の血清型）			
2	V116群	V116	4 μg			
	PCV20群	PCV20	4.4 μg（6B）、2.2 μg（その他の血清型）			

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

コホート1（50歳以上）及びコホート2（18～49歳）の肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者にV116又はPCV20を単回接種した際の目的及び評価項目を示す。

本試験ではV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 共通血清型：V116及びPCV20に共通する10種類の血清型（3、6A、7F、8, 10A、11A、12F、19A、22F及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる11種類の血清型（9N、15A、15C、16F、17F、20A、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型：V116に含まれる血清型による2種類の交差反応性血清型（6C及び15B）

主要目的	主要評価項目
コホート1及び2（コホートごとに評価する） • V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
コホート1 • 治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMTをV116とPCV20で比較する。 仮説1：治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPCV20に対して非劣性を示す。［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］ 仮説2：治験薬接種後30日目の非共通血清	• 血清型特異的OPA応答

型の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PCV20に対して優越性を示す。 ［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］	
コホート1 • 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について、V116と PCV20を比較する。 仮説3：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について、V116は PCV20に対して優越性を示す。 ［優越性基準：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の差（V116－PCV20）の両側95%信頼区間の下限が0.1を超える］	• 血清型特異的 OPA 応答
コホート2 • 18～49歳の成人（コホート2）の治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を50～64歳の成人（コホート1）と比較する。 仮説4：治験薬接種後30日目の V116に含まれる全ての血清型の血清型特異的 OPA GMT について、18～49歳の成人は50～64歳の成人との免疫ブリッジングに係る成功基準を満たす。 ［免疫ブリッジングに係る成功基準：V116の OPA GMT 比（18～49歳/50～64歳）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］	• 血清型特異的 OPA 応答
副次目的	副次評価項目
コホート1及び2 • 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答を各血清群（6C/6A 及び15B/15C）内で評価する。 仮説5：治験薬接種前から接種後30日目までの V116の各血清群内の血清型特異的 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は50歳以上の成人で許容可能な免疫応答を誘導する。 ［許容可能な免疫応答の基準：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の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］ 仮説6：治験薬接種後30日目の V116の血清型特異的 OPA GMT について、18～49歳	• 血清型特異的 OPA 応答

の成人は50～64歳の成人との免疫ブリッジングに係る成功基準を満たす。 ［免疫ブリッジングに係る成功基準：V116の血清型特異的 OPA GMT 比（18～49歳/50～64歳）の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える］	
コホート1 • 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を V116と PCV20で比較する。	• 血清型特異的 IgG 応答
コホート1 • 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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答

被験者数

合計2,600例を組み入れる計画であり、2,663例を無作為に割り付けた。

- コホート1：2,362例（V116群：1,181例、PCV20群：1,181例）
- コホート2：301例（V116群：201例、PCV20群：100例）

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。コホート1では、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を V116群と PCV20群で比較した。比の推定値及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、両接種群のデータを用いて cLDA 法で実施した。

治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び交差反応性血清型特異的 OPA GMT について、コホート2の18～49歳の成人とコホート1の50～64歳の成人を V116群で比較した。比の推定値及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、コホート1の50～64歳の成人及びコホート2全体の V116群のデータを用いて LDA 法で実施した。

コホート1では非共通血清型及び交差反応性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群と PCV20群を比較した。11種類の非共通血清型については、割合の差の推定値及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、層別 M&N 法で実施した。交差反応性血清型の点推定値及びその95%信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法で算出した。

その他の全ての免疫原性評価項目について、記述統計量、点推定値及び接種群内での95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。各コホートの接種群ごとに記述統計量を算出した。特定の安全性評価項目に対して、M&N 法を用いて発現割合の群間差の95%信頼区間を示した。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳

コホート1

- V116群：1,181例が無作為に割り付けられ、1,179例に治験薬を接種し、1,160例が試験を完了し、21例が試験を中止した。
- PCV20群：1,181例が無作為に割り付けられ、1,177例に治験薬を接種し、1,152例が試験を完了し、29例が試験を中止した（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.1-4）。

コホート2

- V116群：201例が無作為に割り付けられ、200例に治験薬を接種し、195例が試験を完了し、6例が試験を中止した。
- PCV20群：100例が無作為に割り付けられ、100例に治験薬を接種し、96例が試験を完了し、4例が試験を中止した（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.1-5）。

2.7.6.2.4.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（2,656例）の年齢の中央値（範囲）は63.0歳（18～97歳）であった。主な人種は白人1,912例（72.0%）、アジア人369例（13.9%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人258例（9.7%）であった。性別は男性が1,098例（41.3%）、女性が1,558例（58.7%）であった。

被験者背景は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.4: P003] Table 10-2）。

2.7.6.2.4.4　免疫原性の結果

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を満たした。
- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型で PCV20群に対する優越性基準を満

たした。血清型15C では V116は PCV20に対する優越性基準を満たさなかった（OPA GMT 比の95%信頼区間の下限は1.77）。

- 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、11種類の非共通血清型のうち10種類の血清型で PCV20群に対する優越性基準を満たした。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95%信頼区間の下限は5.6%］。
- 18～49歳の成人（コホート2）と50～64歳の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は、21種類の全ての血清型で免疫ブリッジング基準を満たした。

副次評価項目

- 50歳以上の成人（コホート1）において、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。
  - V116は、血清型15B に対して許容可能な免疫応答の基準を満たしたが、血清型6C に対してはこの基準を満たさなかった。
- 血清型15B（血清型15C と交差）に対する治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、18～49歳の成人（コホート2）の 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を満たした。血清型6C（血清型6A と交差）については、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（[5.3.5.1.4: P003] 11.1.2.2）。
- 50歳以上の成人（コホート1）の治験薬接種後30日目の血清型特異的 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。
- 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 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、共通血清型では接種群間で同程度であり、非共通血清型では V116群で高かった。

2.7.6.2.4.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.4: P003] Table 14.3-6及び Table 14.3-8に示す。

- 有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 両接種群で5%以上に発現した有害事象は、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。
- 事前に規定した有害事象を発現した被験者の割合は、コホート1において注射部位疼痛が V116群で PCV20群よりも低かったことを除き、V116群と PCV20群で同程度であった。

- 事前に規定した有害事象を発現した被験者の大部分では、有害事象の持続期間は短く（3日以下）、最大重症度は軽度[1]又は中等度[2]であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く（3%以下）、V116群と PCV20群で同程度であった。重篤な副反応は報告されなかった。
- コホート1で6例の死亡が報告された（V116群：4例、PCV20群：2例）。治験担当医師はいずれも治験薬との関連はなしと判定した[表 2.7.6.2.4-1]。コホート2では死亡例は報告されなかった[表 2.7.6.2.4-2]。

1 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

2 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 超、10 cm 以下

表 2.7.6.2.4-1　有害事象の要約（コホート 1）（APaT 集団）（003 試験）

	V116		PCV20		Difference in % vs PCV20
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	1,177		1,175		
with one or more adverse events	685	(58.2)	778	(66.2)	-8.0 (-11.9, -4.1)
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[b] adverse events	609	(51.7)	715	(60.9)	-9.1 (-13.1, -5.1)
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)	-0.4 (-1.6, 0.7)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.3, 0.3)
who died	4	(0.3)	2	(0.2)	0.2 (-0.3, 0.7)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

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

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

Source:　[P003V116: adam-adsl; adaece]

表 2.7.6.2.4-2　有害事象の要約（コホート 2）（APaT 集団）（003 試験）

	V116		PCV20		Difference in % vs PCV20
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	200		100		
with one or more adverse events	164	(82.0)	79	(79.0)	3.0 (-6.1, 13.2)
injection-site	146	(73.0)	75	(75.0)	
systemic	118	(59.0)	50	(50.0)	
with no adverse event	36	(18.0)	21	(21.0)	
with vaccine-related[b] adverse events	159	(79.5)	78	(78.0)	1.5 (-7.9, 11.9)
injection-site	146	(73.0)	75	(75.0)	
systemic	102	(51.0)	42	(42.0)	
with serious adverse events	1	(0.5)	3	(3.0)	-2.5 (-8.0, 0.3)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-3.7, 1.9)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-3.7, 1.9)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

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

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

Source:　[P003V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.4.6　結論

免疫原性

本試験では以下の免疫原性の結論が得られた。

- 50歳以上の成人における治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PCV20に対して非劣性を示す。
- 50歳以上の成人における治験薬接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的 OPA GMT 及び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は血清型15C を除く10種類の血清型で PCV20に対して優越性基準を満たす。
- 18～49歳の成人における治験薬接種後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50～64歳の成人と同様の免疫原性を示す（免疫ブリッジング）。
- 50歳以上の成人における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は血清型15B（血清型15C と交差）に対して許容可能な免疫応答を誘導する。
- 18～49歳の成人における治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116は、血清型15B（血清型15C と交差）に対して50～64歳の成人と同様の免疫原性を示す（免疫ブリッジング）。

また、以下の主要な免疫原性の結果も得られた。

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、共通血清型では V116群と PCV20群で同程度であり、非共通血清型では V116群で高かった。
- 50歳以上の成人における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。

安全性

本試験では以下の安全性の結論が得られた。

- 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の成人において V116は忍容性を示し、安全性プロファイルは PCV20と同様である。

2.7.6.2.5　海外第Ⅲ相試験（005試験）［評価資料］

2.7.6.2.5.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

50歳以上の成人を対象として、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、第Ⅲ相試験（005試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

米国、56施設

治験の状態

完了

治験期間

2022年9月23日～2023年6月21日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、50歳以上の成人を対象として、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、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験である。

被験者を V116及びインフルエンザワクチンを同時接種した群（同時接種群）、又はインフルエンザワクチン接種後にV116を接種した群（非同時接種群）に1：1の比で無作為に割り付けた。

組入れ時の年齢（50～65歳、65～74歳、75～84歳及び85歳以上）並びにワクチン接種歴（PCV13及びPPSV23接種歴がない、PCV13のみ接種歴がある、PPSV23のみ接種歴がある並びにPCV13及びPPSV23の接種歴がある）を層別因子として無作為に割り付けた。

被験者の少なくとも50%を65歳以上、少なくとも50%を PCV13及び PPSV23の接種歴がない者とした。

接種群	治験薬	V116の各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
同時接種群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
	インフルエンザワクチン	―			
	プラセボ（生理食塩水）	―			来院3（30日目）に単回接種
非同時接種群	インフルエンザワクチン	―			来院1（1日目）に単回接種
	プラセボ（生理食塩水）	―			
	V116	4 µg			来院3（30日目）に単回接種

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がなく、PCV13及び PPSV23の接種歴がある又はない50歳以上の男性又は女性とした。肺炎球菌ワクチンは本試験組入れ12ヵ月以上前に、インフルエンザワクチンは6ヵ月超前に接種した場合に組入れを可とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

50歳以上の成人に V116及びインフルエンザワクチンを同時又は非同時接種した際の目的及び評価項目を示す。

主要目的	主要評価項目
• V116とインフルエンザワクチンを同時接種した際の安全性及び忍容性について、有害事象の発現割合を非同時接種と比較して評価する。	• 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
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を同時接種群と非同時接種群で比較する。 仮説1： V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、同時接種群は非同時接種群に対して非劣性を示す。 ［非劣性基準：OPA GMT 比（同時接種群/非同時接種群）の両側95%信頼区間の下	• 血清型特異的 OPA 応答

限が0.50を超える］	
• インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT を同時接種群と非同時接種群で比較する。 仮説2：インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT について、同時接種群は非同時接種群に対して非劣性を示す。 ［非劣性基準：HAI GMT 比（同時接種群/非同時接種群）の両側95%信頼区間の下限が0.67を超える］	• ウイルス株特異的 HAI 応答
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を同時接種群と非同時接種群で評価する。	• 血清型特異的 IgG 応答
• 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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を各接種群で評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答
• インフルエンザワクチン接種後30日目の HAI GMFR、インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI 抗体価が1：40以上の被験者の割合及びインフルエンザワクチン接種後30日目までに抗体陽転した被験者の割合を各接種群で評価する。	• ウイルス株特異的 HAI 応答

被験者数

合計1000例を組み入れる計画であり、1080例を無作為に割り付けた（同時接種群：540例、非同時接種群：540例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

免疫原性解析対象集団は PP 集団を用いた。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性解析は V116の21種類の血清型ごと及びインフルエンザワクチンの4つのインフルエンザウイルス株ごとに行った。

免疫原性の2つの主要目的のため、V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及びインフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT を同時接種群と非同時接種群で比較した。V116に含まれる21の血清型それぞれに対する血清型特異的 OPA GMT 比及びインフルエンザワクチンに含まれる4株それぞれに対するウイルス株特異的 HAI GMT 比の推定に基づき比較した。それらの比及び95%信頼区間並びに仮説検定の片側 p 値は、Liang and Zeger の cLDA 法により算

出した。

副次目的では、V116接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を同時接種群及び非同時接種群において同様の手法で評価した。

その他の全ての免疫原性評価項目について、記述統計量（点推定値及び95%信頼区間）を算出した。V116接種後30日目の OPA 抗体価及び IgG 濃度の逆累積分布曲線は血清型ごとに図示した。インフルエンザワクチン接種後30日目の HAI 抗体価はウイルス株ごとに図示した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性解析は全ての治験薬接種後に行われた。接種群ごとに記述統計量を求め、有害事象の群間差（同時接種群と非同時接種群）の点推定値及び95%信頼区間を算出した。また、特定の有害事象の発現割合も算出した。事前に規定した有害事象及び発現割合が1%以上であった特定の有害事象は群間差の点推定値及び95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳

- 同時接種群：540例が無作為に割り付けられ、536例に治験薬を接種し、510例が試験を完了し、30例が試験を中止した。
- 非同時接種群：540例が無作為に割り付けられ、536例に治験薬を接種し、507例が試験を完了し、33例が試験を中止した（[5.3.5.1.6: P005] Table 10-1）。

2.7.6.2.5.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（1,072例）の年齢の中央値（範囲）は64.5歳（50～91歳）であった。主な人種は白人822例（76.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人208例（19.4%）であり、アジア人は13例（1.2%）であった。性別は男性が488例（45.5%）、女性が584例（54.5%）であった。組入れ前の治験薬接種状況は PCV13及び PPSV23の接種歴がない757例（70.6%）、PCV13のみ接種58例（5.4%）、PPSV23のみ接種140例（13.1%）、PCV13及び PPSV23接種117例（10.9%）であった。

被験者背景は同時接種群と非同時接種群で同様であった（[5.3.5.1.6: P005] Table 10-2）。

2.7.6.2.5.4　免疫原性の結果

<u>V116の主要評価項目</u>

- 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を満たした。血清型23B では非劣性基準を満たさなかった。

インフルエンザワクチンの主要評価項目

- インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI GMT について、インフルエンザワクチンと V116の同時接種群は、4株中3株で非同時接種群に対する非劣性基準を満たした。A/H3N2株では非劣性基準を満たさなかった。

V116の副次評価項目

- V116接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC の群間比較は、主要評価項目の OPA GMT の結果と一貫していた。
- V116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 は、ほとんどの血清型で同時接種群が非同時接種群よりも低い傾向であった。
- V116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は、ほとんどの血清型で同時接種群が非同時接種群より低い傾向であった。

インフルエンザワクチンの副次評価項目

- ウイルス株特異的 GMFR、HAI 抗体価が1：40以上であった被験者の割合、及びインフルエンザワクチン接種後30日目に抗体陽転した被験者の割合は、同時接種群と非同時接種群で同程度であった。

2.7.6.2.5.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.6: P005] Table 14.3-4に示す。

- いずれかの治験薬接種後の有害事象の発現割合は、全般的に同時接種群と非同時接種群で同程度であった。
- いずれかの治験薬接種後に両接種群で5%以上に発現した有害事象は、いずれも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。事前に規定した有害事象を発現した被験者の割合は、接種群間で同程度であった。
- 両接種群ともに、いずれかの治験薬接種後に発現した事前に規定した有害事象の大部分は、持続期間が短く（3日以下）、最大重症度が軽度[3]又は中等度[4]であった。
- いずれかの治験薬接種後の重篤な有害事象の発現割合は、両接種群ともに低かった（4%未満）。非同時接種群で重篤な副反応（気管支痙攣）が1件報告されたが、これは V116の接種

[3] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

[4] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 超、10 cm 以下

（来院3）後30分以内に発現した。

- 3例の死亡（同時接種群：1例、非同時接種群：2例）が報告されたが、治験担当医師はいずれも治験薬との関連はなしと判定した[表 2.7.6.2.5-1]。

表 2.7.6.2.5-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（005 試験）

	Concomitant Group		Sequential Group	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	534		535	
with one or more adverse events	395	(74.0)	375	(70.1)
injection-site	319	(59.7)	315	(58.9)
systemic	279	(52.2)	298	(55.7)
with no adverse event	139	(26.0)	160	(29.9)
with vaccine-related[a] adverse events	362	(67.8)	343	(64.1)
injection-site	319	(59.7)	314	(58.7)
systemic	206	(38.6)	217	(40.6)
with serious adverse events	10	(1.9)	17	(3.2)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.2)
who died	1	(0.2)	2	(0.4)
discontinued vaccine due to an adverse event	2	(0.4)	1	(0.2)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a serious adverse event	1	(0.2)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	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.

Source:　[P005V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.5.6　結論

免疫原性

本試験の結果より以下の結論が得られた。

- V116接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、21種類の血清型のうち20種類の血清型で同時接種は非同時接種に対して非劣性基準を満たす。
- インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的 HAI-GMT について、4株中3株のインフルエンザ株（A/H3N2株以外）で V116と同時接種したインフルエンザワクチンは非同時接種したインフルエンザワクチンに対して非劣性基準を満たす。

また、以下の免疫原性の結果が得られた。

- V116接種後30日目の IgG GMC の群間比較は、OPA GMT の群間比較と一貫していた。

安全性

本試験の結果より以下の結論が得られた。

- V116とインフルエンザワクチンの同時接種の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはV116とインフルエンザワクチンの非同時接種と同様である。

2.7.6.2.6　国際共同第Ⅲ相試験（006試験）［評価資料］

2.7.6.2.6.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

肺炎球菌ワクチン接種歴のある50歳以上の成人を対象にV116の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験（006試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

9ヵ国、51施設

治験の状態

完了

治験期間

2022年7月12日～2023年5月16日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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第Ⅲ相試験である。

被験者は肺炎球菌ワクチン接種歴により以下の3つのコホートのいずれかに組み入れられた。

- コホート1（二重盲検、並行群間、実薬対照）：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（1日目にV116を接種）又はPCV15群（1日目にPCV15を接種）に無作為に割り付けた。
- コホート2（二重盲検、並行群間、実薬対照）： 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（1日目にV116を接種）又はPPSV23群（1日目にPPSV23を接種）に無作為に割り付けた。

- コホート3（非盲検、単群）：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V116を接種した。

コホート	接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
1	V116群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
	PCV15群	PCV15	4 µg（6B）、2 µg（その他の血清型）			
2	V116群	V116	4 µg			
	PPSV23群	PPSV23	25 µg			
3	V116群	V116	4 µg			

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がある（組入れの1年以上前にPCV13、PCV15、PCV20、PPSV23、PCV13+PPSV23、PPSV23+PCV13又はPCV15+PPSV23を接種）50歳以上の男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

以下のコホートの各接種群別に評価された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目的及び評価項目を示す。

本試験では各コホートでV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- コホート1（PPSV23の接種歴あり、V116又はPCV15を接種）：
  - 共通血清型：V116及びPCV15で共通の6種類の血清型（3、6A、7F、19A、22F及び33F）
  - 非共通血清型：V116のみに含まれる15種類の血清型（8、9N、10A、11A、12F、15A、15C、16F、17F、20A、23A、23B、24F、31及び35B）
- コホート2（PCV13の接種歴あり、V116又はPPSV23を接種）：
  - 共通血清型：V116及びPPSV23で共通の12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F 及び33F）
  - 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- コホート3（PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PPSV23+PCV13、PCV15又はPCV20の接種歴あり、V116を接種）：
  - V116に含まれる21種類の全ての血清型

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を V116に含まれている全ての血清型で評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を V116に含まれている全ての血清型で評価する。	• 血清型特異的 IgG 応答
• 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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を V116に含まれている全ての血清型で評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答

被験者数

合計700例を組み入れる計画であり、717例を無作為に割り付けた。

- コホート1：350例（V116群：231例、PCV15群：119例）
- コホート2：261例（V116群：176例、PPSV23群：85例）
- コホート3：V116群：106例

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の主要目的のため、各コホートの治験薬接種後30日目の OPA GMT の評価には記述統計量及び各接種群内での95%信頼区間を含めた。また、免疫原性の副次目的のため、各コホートの治験薬接種後30日目の IgG GMC の評価には記述統計量及び各接種群内での95%信頼区間を含めた。さらに、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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合には記述統計量及び各接種群内での95%信頼区間を含めた。連続量の評価項目の点推定値は、自然対数変換した平均値を逆変換することにより算出し、接種群ごとの信頼区間は自然対数変換した平均値の t 分布に基づく信頼区間を逆変換し算出した。離散型の評価項目の信頼区間は、Clopper and Pearson が提案した正確な方法に基づいて算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性の評価は、記述統計量により各コホートの各接種群内で要約した。特定の安全性評価項目については、各コホートのワクチン接種群別に点推定値及び接種群内での95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.6.2　被験者の内訳

コホート1

- V116群：231例が無作為に割り付けられ、229例に治験薬を接種し、229例が試験を完了し、2例が試験を中止した。
- PCV15群：119例が無作為に割り付けられ、119例に治験薬を接種し、118例が試験を完了し、1例が試験を中止した。

コホート2

- V116群：176例が無作為に割り付けられ、174例に治験薬を接種し、173例が試験を完了し、3例が試験を中止した。
- PPSV23群：85例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した。

コホート3

- V116群：106例が組み入れられ、105例に治験薬を接種し、105例が試験を完了し、1例が試験を中止した（[5.3.5.1.7: P006] Table 10-1）。

2.7.6.2.6.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（712例）の年齢の中央値（範囲）は68.0歳（50～91歳）であった。主な人種は白人454例（63.8%）、アジア人236例（33.1%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人19例（2.7%）であった。性別は男性が331例（46.5%）、女性が381例（53.5%）であった。

コホート1及び2において被験者背景は接種群間で同様であった（[5.3.5.1.7: P006] Table 10-2）。

2.7.6.2.6.4　免疫原性の結果

主要評価項目

- 全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。

副次評価項目

- 全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。
- 全てのコホート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 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した。

2.7.6.2.6.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.7: P006] Table 14.3-11、Table 14.3-12及び Table 14.3-13に示す。

- 有害事象の発現割合は、肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらず、V116、PCV15又はPPSV23の接種を受けた被験者間で同程度であった。
- 事前に規定した有害事象の発現割合は、肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらず、V116、PCV15又は PPSV23の接種を受けた被験者間で同程度であった。
- 3つのコホートのいずれにおいても各接種群で発現した事前に規定した有害事象の大部分は、事象の持続期間が短く（3日以下）、最大重症度が軽度[5]又は中等度[6]であった。
- 重篤な有害事象が発現した被験者の割合は低く（4%未満）、接種群間で同程度であった。重篤な副反応はコホート1の V116群で1件（注射部位蜂巣炎）が報告された。死亡例は報告されなかった[表 2.7.6.2.6-1]。

[5] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

[6] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 超、10 cm 以下

表 2.7.6.2.6-1　　有害事象の要約（APaT 集団）（006 試験）

	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 adverse events	118	(51.3)	75	(64.1)	92	(52.9)	56	(65.9)	55	(52.4)
injection-site	93	(40.4)	56	(47.9)	75	(43.1)	46	(54.1)	46	(43.8)
systemic	69	(30.0)	44	(37.6)	56	(32.2)	33	(38.8)	33	(31.4)
with no adverse event	112	(48.7)	42	(35.9)	82	(47.1)	29	(34.1)	50	(47.6)
with vaccine-related[a] adverse events	107	(46.5)	66	(56.4)	87	(50.0)	52	(61.2)	51	(48.6)
injection-site	93	(40.4)	56	(47.9)	75	(43.1)	46	(54.1)	46	(43.8)
systemic	50	(21.7)	27	(23.1)	46	(26.4)	21	(24.7)	26	(24.8)
with serious adverse events	2	(0.9)	4	(3.4)	2	(1.1)	3	(3.5)	2	(1.9)
with serious vaccine-related adverse events	1	(0.4)	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)	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

2.7.6.2.6.6　結論

免疫原性

本試験の結果より以下の結論が得られた。

- 肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらず、V116は21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導する。
- 血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、共通血清型では V116、PCV15及びPPSV23で同程度であり、非共通血清型では V116で高い。

安全性

本試験の結果より以下の結論が得られた。

- 50歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がある成人において、V116の忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV15及び PPSV23と同様である。

2.7.6.2.7　国内第Ⅲ相試験（009試験）［評価資料］

2.7.6.2.7.1　試験概要

治験依頼者

MSD 株式会社

治験実施計画書標題／番号

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、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験（009試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

日本、8施設

治験の状態

完了

治験期間

2023年1月10日～2023年5月24日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、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。

来院1（1日目）で肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者を1：1の比で V116群又は PPSV23群に無作為に割り付け、V116又は PPSV23を単回接種した。無作為化時の被験者の年齢により層別割付け（65～74歳、75～84歳及び85歳以上）した。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
PPSV23群	PPSV23	25 µg	0.5 mL		

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験ではV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 共通血清型：V116及びPPSV23に共通する12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型：V116に含まれる血清型による2種類の交差反応性血清型（6C及び15B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
• 治験薬接種後30日目の共通血清型、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について、V116とPPSV23を比較する。 仮説1：治験薬接種後30日目の共通血清型の血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23に対して非劣性を示す。 ［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］ 仮説2：治験薬接種後30日目の交差反応性血清型15Bの血清型特異的OPA GMTについて、V116はPPSV23に対して非劣性を示す。 ［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］	• 血清型特異的OPA応答

仮説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は PPSV23に対して優越性を示す。 ［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］	
• 治験薬接種前から接種後30日目までの血清型15C を除く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について、V116と PPSV23を比較する。 仮説4：治験薬接種前から接種後30日目までの血清型15C を除く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について、V116は PPSV23に対して優越性を示す。 ［優越性基準：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の差（V116－PPSV23）の両側95%信頼区間の下限が0を超える］	• 血清型特異的 OPA 応答
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型15C を除く8種類の非共通血清型及び V116における交差反応性血清型6C の血清型特異的 OPA GMT について、V116と PPSV23を比較する。	• 血清型特異的 OPA 応答
• 治験薬接種後30日目の共通血清型及び非共通血清型の血清型特異的 IgG GMC について、V116と PPSV23を比較する。	• 血清型特異的 IgG 応答
• 治験薬接種前から接種後30日目までの共通血清型、非共通血清型15C 及び V116の2種類の交差反応性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と PPSV23を比較する。	• 血清型特異的 OPA 応答
• 治験薬接種前から接種後30日目までの共通血清型及び非共通血清型の血清型特異的 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及び PPSV23のそれぞれで評価する。	• 血清型特異的 IgG 応答
• 治験薬接種前から接種後30日目までの共通血清型及び非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR について、V116及び PPSV23のそれぞれで評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答

被験者数

合計440例を組み入れる計画であり、450例を無作為に割り付けた（V116群：225例、PPSV23群：

225例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を V116群と PPSV23群で比較した。血清型特異的 OPA GMT 比、95%信頼区間及び p 値は、cLDA 法で算出した。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を V116群と PPSV23群で比較した。割合の差の推定値及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、層別 M&N 法で実施した。その他の全ての免疫原性評価項目について、記述統計量、点推定値及び接種群内での95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性評価項目は接種群ごとに記述統計量を用いて要約した。特定の安全性評価項目に対して、層別しない M&N 法を用いて発現割合の群間差の95%信頼区間を示した。

2.7.6.2.7.2　被験者の内訳

- V116群：225例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した。
- PPSV23群：225例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、全例が試験を完了した（[5.3.5.1.8: P009] Table 10-1）。

2.7.6.2.7.3　被験者の背景

治験薬の接種を受けた全被験者（450例）の年齢の中央値（範囲）は70.0歳（65～89歳）であった。人種は全てアジア人（日本人）であった。性別は男性が255例（56.7%）、女性が195例（43.3%）であった。

被験者背景は、接種群間で同様であった（[5.3.5.1.8: P009] Table 10-2）。

2.7.6.2.7.4　免疫原性の結果

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を満たした。
- 治験薬接種後30日目の交差反応性血清型15B 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を満たした。
- 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を満たした。
- 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（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を満たした。

副次評価項目

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116群は8種類の非共通血清型（血清型15C を除く）及び交差反応性血清型6C で PPSV23群より高かった。
- 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。
- 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群は共通血清型及び交差反応性血清型6C では PPSV23群と同程度であり、交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C では PPSV23群よりも高かった。
- 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。
- 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。

2.7.6.2.7.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.8: P009] Table 14.3-5に示す。

65歳以上の日本人成人において、V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは PPSV23と同様であった。

- 有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- 両接種群で5%以上に発現した有害事象は、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。
- 事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。

- 両接種群で発現した事前に規定した有害事象の多くは、持続期間が短く（3日以下）、最大重症度は軽度[7]であった。
- 重篤な有害事象が V116群で1例報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連はなしと判定した。
- 本試験では死亡は報告されなかった[表 2.7.6.2.7-1]。

表 2.7.6.2.7-1　有害事象の要約（APaT 集団）（009 試験）

	V116		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	225		225		
with one or more adverse events	86	(38.2)	100	(44.4)	-6.2 (-15.2, 2.9)
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[b] adverse events	80	(35.6)	97	(43.1)	-7.6 (-16.5, 1.5)
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)	0.4 (-1.2, 2.5)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.7, 1.7)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

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

CI=confidence interval; PPSV23= PNEUMOVAX™23.

Source:　[P009V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.7.6　結論

免疫原性

本試験の結果から、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、以下の免疫原性の結論が得られた。

- 治験薬接種後30日目の共通血清型及び交差反応血清型15B の血清型特異的 OPA GMT について、V116は PPSV23に対して非劣性を示す。
- 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は PPSV23に対して優越性を示す。
- 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は8種類の非共通血清型（血清型15C を除く）で PPSV23に対

[7] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

して優越性を示す。

また、以下の主要な免疫原性の結果も得られた。

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116は8種類の非共通血清型（血清型15C を除く）及び交差反応性血清型6C に対して PPSV23より高い免疫応答を誘導した。
- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116は共通血清型では PPSV23と同程度であり、非共通血清型では PPSV23より高い免疫応答を誘導した。
- 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は共通血清型及び交差反応性血清型6C では PPSV23と同程度であり、交差反応血清型15B 及び非共通血清型15C では PPSV23よりも高い免疫応答を誘導した。

安全性

本試験の結果から、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、以下の安全性の結論が得られた。

- V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは PPSV23と同様である。

2.7.6.2.8　海外第Ⅲ相試験（004試験）［参考資料］

2.7.6.2.8.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳から49歳までの成人を対象として、異なるロットの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、第Ⅲ相試験（004試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

8ヵ国、72施設

治験の状態

完了

治験期間

2022年8月12日～2023年5月25日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳から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群及びPPSV23群に無作為に割り付けた。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116 ロット1群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院1（1日目）に単回接種
V116 ロット2群					
V116 ロット3群					
PPSV23群	PPSV23	25 µg			

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の男性又は女性とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

18～49歳の肺炎球菌ワクチン接種歴がない被験者に V116又は PPSV23を単回接種した際の目的及び評価項目を示す。

本試験では V116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- 21種類の V116に含まれる全ての血清型
- 共通血清型：V116及び PPSV23に共通する12種類の血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F 及び33F）
- 非共通血清型：V116のみに含まれる9種類の血清型（6A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型： V116に含まれる血清型による2種類の交差反応性血清型（6C 及び15B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性を有害事象の発現割合で評価する。	• 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
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116に含まれる全ての血清型で V116の3つの異なるロットを比較する。 仮説：血清型特異的 OPA GMT について、V116に含まれる全ての血清型で V116の3つの異なるロットは同等である。 （同等性基準：各ロット間の OPA GMT 比	• 血清型特異的 OPA 応答

の95%信頼区間の下限及び上限が0.5から2.0の範囲内にある）	
副次目的	副次評価項目
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、V116に含まれる全ての血清型で V116（ロット併合）と PPSV23 を比較する。	• 血清型特異的 OPA 応答
• 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、V116に含まれる全ての血清型で V116の3つの異なるロットを比較し、さらに V116（ロット併合）と PPSV23を比較する。	• 血清型特異的 IgG 応答
• 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 及び上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116に含まれる全ての血清型で V116の3つの異なるロットごとに評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答
• 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つの異なるロットごとに、交差反応性血清型の免疫応答を血清群内で評価する。	• 血清型特異的 OPA 応答

被験者数

合計2,040例を組み入れる計画であり、2,162例を無作為に割り付けた（V116ロット1群：541例、V116ロット2群：540例、V116ロット3群：541例、PPSV23群：540例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性の解析は血清型ごとに行った。V116に含まれる全ての血清型について、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を V116の3つの異なるロット間で比較した。GMT 比及びその95%信頼区間の計算、並びに仮説検定（片側 p 値による評価）は、V116の3つの異なるロットに割り付けられた被験者のデータを用いて cLDA 法で実施した。

同様の統計モデルを用いて、副次目的である治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を V116の3つのロット間で比較し、OPA GMT 及び IgG GMC についても V116（ロット併合）と PPSV23 を比較した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。ロット間の安全性プロファイルの一貫性は、V116のロットごとに有害事象発現割合の点推定値及び95%信頼区間、並びに事前に規定した有害事象の要約によって評価した。その後、各接種群内の全ての評価項目の記述統計量及び事前に規定した評価項目の群間比較の95%信頼区間を算出し、V116全体（ロット1、2及び3を併合）と PPSV23を比較した。

2.7.6.2.8.2　被験者の内訳

- V116ロット1群：541例が無作為に割り付けられ、539例に治験薬を接種し、521例が試験を完了し、20例が試験を中止した。
- V116ロット2群：540例が無作為に割り付けられ、538例に治験薬を接種し、520例が試験を完了し、20例が試験を中止した。
- V116ロット3群：541例が無作為に割り付けられ、540例に治験薬を接種し、525例が試験を完了し、16例が試験を中止した。
- PPSV23群：540例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、526例が試験を完了し、14例が試験を中止した（[5.3.5.1.5: P004] Table 10-1）。

2.7.6.2.8.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（2,157例）の年齢の中央値（範囲）は35.0歳（18～49歳）であった。主な人種は白人1,824例（84.6%）、アジア人35例（1.6%）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人194例（9.0%）であった。性別は男性が914例（42.4%）、女性が1,243例（57.6%）であった。

被験者背景は接種群間で同様であった（[5.3.5.1.5: P004] Table 10-2）。

2.7.6.2.8.4　免疫原性の結果

<u>主要評価項目</u>

- 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21種類の全ての血清型で同等性基準を満たした。

<u>副次評価項目</u>

- V116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。

- 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）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。
- 治験薬接種前から接種後30日目までの全ての血清型の OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116の3ロットは同程度であった。
- V116は血清型6C 及び15B に対して免疫応答を誘導し、治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT は V116の3ロットで同程度であった。

2.7.6.2.8.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.5: P004] Table 14.3-5に示す。

- 有害事象及び事前に規定した有害事象の発現割合は、V116の3ロット間で同程度であった。
- 有害事象の発現割合は、V116（ロット併合）（80.4%）と PPSV23群（74.9%）で同程度であった。
- V116（ロット併合）及び PPSV23群で5%以上に発現した有害事象は、注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、注射部位紅斑、及び注射部位腫脹であった。
- 事前に規定した有害事象の発現割合は、V116（ロット併合）と PPSV23群で同程度であったが、注射部位疼痛は PPSV23群（60.6%）よりも V116（ロット併合）（73.3%）で高かった。
- 事前に規定した有害事象の大部分は持続期間が短く（3日以下）、最大重症度は軽度[8]又は中等度[9]であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は低く（1%以下）、V116（ロット併合）と PPSV23群で同程度であった。重篤な副反応は報告されなかった。
- PPSV23群で1例の死亡が報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連はなしと判定した[表 2.7.6.2.8-1] [表 2.7.6.2.8-2]。

8 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

9 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 超、10 cm 以下

表 2.7.6.2.8-1　　有害事象の要約（V116 ロット別）（APaT 集団）（004 試験）

	V116 Lot 1			V116 Lot 2			V116 Lot 3		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	539			536			541		
with one or more adverse events	438	(81.3)	(77.7, 84.5)	429	(80.0)	(76.4, 83.3)	433	(80.0)	(76.4, 83.3)
injection-site	400	(74.2)		393	(73.3)		407	(75.2)	
systemic	326	(60.5)		310	(57.8)		292	(54.0)	
with no adverse event	101	(18.7)		107	(20.0)		108	(20.0)	
with vaccine-related[b] adverse events	426	(79.0)	(75.4, 82.4)	416	(77.6)	(73.8, 81.1)	426	(78.7)	(75.1, 82.1)
injection-site	400	(74.2)		393	(73.3)		407	(75.2)	
systemic	279	(51.8)		259	(48.3)		254	(47.0)	
with serious adverse events	8	(1.5)	(0.6, 2.9)	5	(0.9)	(0.3, 2.2)	1	(0.2)	(0.0, 1.0)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 0.7)	0	(0.0)	(0.0, 0.7)	0	(0.0)	(0.0, 0.7)
who died	0	(0.0)	(0.0, 0.7)	0	(0.0)	(0.0, 0.7)	0	(0.0)	(0.0, 0.7)

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

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

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

CI=confidence interval.

Source:　[P004V116: adam-adsl; adaece]

表 2.7.6.2.8-2　有害事象の要約（V116 ロット併合）（APaT 集団）（004 試験）

	V116 (Combined Lots)		PPSV23		Difference in % vs PPSV23
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95 % CI)[a]
Participants in population	1,616		541		
with one or more adverse events	1,300	(80.4)	405	(74.9)	5.6 (1.6, 9.8)
injection-site	1,200	(74.3)	335	(61.9)	
systemic	928	(57.4)	281	(51.9)	
with no adverse event	316	(19.6)	136	(25.1)	
with vaccine-related[b] adverse events	1,268	(78.5)	386	(71.3)	7.1 (2.9, 11.5)
injection-site	1,200	(74.3)	334	(61.7)	
systemic	792	(49.0)	237	(43.8)	
with serious adverse events	14	(0.9)	6	(1.1)	-0.2 (-1.6, 0.6)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.7, 0.2)
who died	0	(0.0)	1	(0.2)	-0.2 (-1.0, 0.1)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method and are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

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

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

Source:　[P004V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.8.6　結論

免疫原性

本試験の結果より下記の結論が得られた。

- 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21種類の全ての血清型で同等の免疫原性を示す。

また、下記の免疫原性の結果が得られた。

- 治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC の3つの製剤ロットの結果は、OPA GMT の結果と一貫していた。
- 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）は共通血清型では PPSV23と同程度、非共通血清型では PPSV23より高かった。

安全性

本試験の結果より下記の結論が得られた。

- 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人において V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは V116のロット間で一貫しており、PPSV23と同様である。

目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.2.1　海外第III相試験（007試験）［評価資料］
2.7.6.2.1.1　試験概要
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳
2.7.6.2.1.3　被験者背景
2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.1.5　安全性の結果
2.7.6.2.1.6　結論
2.7.6.2.2　国際共同第III相試験（008試験）［評価資料］
2.7.6.2.2.1　試験概要
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳
2.7.6.2.2.3　被験者背景
2.7.6.2.2.4　免疫原性の結果
2.7.6.2.2.5　安全性の結果
2.7.6.2.2.6　結論

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2.1-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（007試験）
表 2.7.6.2.2-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（008試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All participants as treated/All subjects as treated	—
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
CD4	Cluster of differentiation 4	—
cLDA	constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
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）
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
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の種類（資料区分）	実施地域	試験番号	試験目的	試験デザイン	接種群	対象被験者	被験者数†（日本人例数）	試験状況
第Ⅲ相（評価資料）	海外	007試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	［パートA］ ・V116+プラセボ群：1日目にV116を、8週目にプラセボをそれぞれ0.5 mL 単回接種 ・PCV15+PPSV23群：1日目にPCV15を、8週目にPPSV23をそれぞれ0.5 mL 単回接種 ［パートB］ ・パートAでV116を接種した被験者に、1日目にPCV15を0.5 mL 単回接種	18歳以上のHIV感染患者	・V116+プラセボ群：156 ・PCV15+PPSV23群：157	パートA：完了 パートB：継続中
第Ⅲ相（評価資料）	国際共同	008試験	安全性、忍容性及び免疫原性の評価	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・V116+プラセボ群：1日目にV116を、8週目にプラセボをそれぞれ0.5 mL 単回接種 ・PCV15+PPSV23群：1日目にPCV15を、8週目にPPSV23をそれぞれ0.5 mL 単回接種	18～64歳の肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人	・V116+プラセボ群：387（31） ・PCV15+PPSV23群：131（5）	完了

† 無作為に割り付けられた被験者数

Confidential

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　海外第Ⅲ相試験（007試験）［評価資料］

2.7.6.2.1.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

成人 HIV 感染患者を対象として、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、二重盲検、第Ⅲ相試験（007試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

6ヵ国、20施設

治験の状態

実施中（パート A：完了、パート B：継続中）

本試験は2パート（パート A 及びパート B）からなる。パート A では V116又は PCV15+PPSV23 を接種し、パート B ではパート A で V116を接種した被験者に PCV15を接種して評価した。

治験期間

2022年7月13日～（継続中）

本項の内容は、パート A の最終解析（データカットオフ日：2023年7月13日）の結果に基づく。

治験デザイン、用法及び用量

パート A は、18歳以上の HIV 感染患者を対象として、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、二重盲検試験である。

被験者を1 : 1の比で、V116+プラセボ群（1日目に V116を接種し8週目にプラセボを接種する群）又は PCV15+PPSV23群（1日目に PCV15を接種し8週目に PPSV23を接種する群）に無作為に割り付けた。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116+プラセボ群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院2（1日目）に単回接種
	プラセボ（生理食塩水）	―			来院5（8週目）に単回接種
PCV15+PPSV23群	PCV15	4 µg（6B）、2 µg（その他の血清型）			来院2（1日目）に単回接種
	PPSV23	25 µg			来院5（8週目）に単回接種

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がなく、肺炎球菌ワクチン接種歴がない又はある（PCV13又はPPSV23）18歳以上の HIV 感染患者で、スクリーニング時点で一定の ART が6週間以上継続されており、CD4陽性 T 細胞数が50 cells/µL 以上、血漿中 HIV RNA が50,000 copies/mL 未満である患者とした。慢性基礎疾患を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験では V116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- V116及び PCV15+PPSV23の共通血清型：V116及び PCV15+PPSV23に共通する13種類の血清型
  - V116及び PCV15の共通血清型：V116及び PCV15に共通する6種類の血清型（3、6A、7F、19A、22F 及び33F）
  - V116及び PPSV23の共通血清型：V116及び PPSV23に共通し、PCV15に含まれない7種類の血清型（8、9N、10A、11A、12F、17F 及び20A）
- V116及び PCV15+PPSV23の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15+PPSV23に含まれない8種類の血清型（15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- V116及び PCV15の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15に含まれない15種類の非共通血清型（8、9N、10A、11A、12F、17F、20A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型：V116に含まれる血清型による2種類の交差反応性血清型（6C 及び15B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性について有害事象の発現割合で評価する。	• 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（パート A）中の重篤な副反応
• V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT を接種群別に評価する。	血清型特異的 OPA 応答 • V116及び PCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及び PCV15+PPSV23の非共通血清型
副次目的	副次評価項目
• V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC を接種群別に評価する。	血清型特異的 IgG 応答 • V116及び PCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及び PCV15+PPSV23の非共通血清型
• V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を接種群別に評価する。	血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答 • V116及び PCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及び PCV15+PPSV23の非共通血清型
探索的目的	探索的評価項目
• V116+プラセボ群における治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC を PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目と比較して評価する。	血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答 • V116及び PCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及び PCV15+PPSV23の非共通血清型
• V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC を評価し、V116及び PCV15における治験薬接種前から接種後30日目の血清型特異的 GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を接種群別に評価する。	血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答 • V116及び PCV15の共通血清型 • V116及び PCV15の非共通血清型
• V116接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答を各血清群（6C/6A 及び15B/15C）内で評価する。	血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答 • 交差反応性血清型

被験者数

合計300例を組み入れる計画であり、313例を無作為に割り付けた（V116+プラセボ群：156例、PCV15+PPSV23群：157例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団は PP 集団とした。PP 集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性解析は V116の21種類の血清型ごとに行った。V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群

における治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC は、各接種群の点推定値及び95%信頼区間により評価した。血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合は、V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目のデータを基に算出し、それぞれ各接種群の点推定値及び95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、少なくとも1回治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性プロファイルは、特定の安全性評価項目における群間差の点推定値及び95%信頼区間により評価した。安全性パラメータは、全ての安全性評価項目について接種群別に要約し、特定の安全性評価項目については各治験薬接種後に治験薬別に要約した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳

V116+プラセボ群 : 156例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬を接種し、152例がパート A を完了し、4例が試験を中止した。

PCV15+PPSV23群 : 157例が無作為に割り付けられ、156例に治験薬を接種し、152例がパート A を完了し、5例が試験を中止した（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 10-1）。

2.7.6.2.1.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（312例）の年齢の中央値（範囲）は45.0歳（19～86歳）であった。主な人種は白人が149例（47.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が124例（39.7%）、アジア人が33例（10.6%）であった。性別は男性が221例（70.8%）、女性が91例（29.2%）であった。

組入れ前の治験薬接種状況は PCV13及び PPSV23の接種歴なしが199例（63.8%）、PCV13のみ接種歴ありが36例（11.5%）、PPSV23のみ接種歴あり又は PCV13及び PPSV23の接種歴ありが77例（24.7%）であった。

CD4陽性 T 細胞数は50 cells/μL 以上500 cells/μL 未満が79例（25.3%）、500 cells/μL 以上が233例（74.7%）であった。HIV ウイルス量は検出可能が53例（17.0%）、検出不能（20 copies/mL 未満）が259例（83.0%）であった。

被験者背景は V116+プラセボ群と PCV15+PPSV23群で同様であった（[5.3.5.1.10: P007V01] Table 10-2）。

2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果

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、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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

副次評価項目

- V116接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 IgG GMC について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。
- V116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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

主な探索的評価項目

- V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116接種後は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15接種後と同程度であり、PCV15に含まれず V116に含まれる15種類の非共通血清型では PCV15接種後より高かった。

2.7.6.2.1.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.10: P007V01] Table 14.3-4に示す。

- いずれかの治験薬接種後の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群（91.0%）よりも V116+プラセボ群（71.6%）で低かった。その主な理由は、V116+プラセボ群の方が注射部位の有害事象の発現割合が低いためであった。

- いずれかの治験薬接種後に両接種群で5%以上に発現した有害事象は、いずれも事前に規定した有害事象である注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛及び注射部位腫脹であった。
- いずれかの治験薬接種後の事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であった。
- いずれかの治験薬接種後の事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群（83.9%）よりもV116+プラセボ群（51.0%）で低かった。その主な理由は、V116+プラセボ群の方が注射部位疼痛及び注射部位腫脹の有害事象の発現割合が低いためであった。
- 両接種群ともに、いずれかの治験薬接種後の事前に規定した有害事象の大部分は持続期間が短く（3日以下）、最大重症度は軽度[1]又は中等度[2]であった。
- いずれかの治験薬接種後の重篤な有害事象の発現割合は、両接種群ともに低く（4%未満）、接種群間で同程度であった。重篤な副反応は報告されなかった。
- V116+プラセボ群で1例の死亡が報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連はなしと判定した[表 2.7.6.2.1-1]。

1 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 以下

2 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が 5 cm 超、10 cm 以下

表 2.7.6.2.1-1　有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（007 試験）

	V116 + Placebo		PCV15 + PPSV23	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	155		155	
with one or more adverse events	111	(71.6)	141	(91.0)
injection-site	79	(51.0)	130	(83.9)
systemic	98	(63.2)	92	(59.4)
with no adverse event	44	(28.4)	14	(9.0)
with vaccine-related[a] adverse events	96	(61.9)	136	(87.7)
injection-site	79	(51.0)	130	(83.9)
systemic	67	(43.2)	70	(45.2)
with serious adverse events	4	(2.6)	6	(3.9)
with serious vaccine-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	1	(0.6)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued vaccine due to a serious vaccine-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

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

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

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

Source:　[P007V01V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.1.6　結論

本試験の結果から、成人 HIV 感染患者において以下の結論が得られた。

免疫原性

- 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。
- 血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、共通血清型では V116+プラセボ群と PCV15+PPSV23群で同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群よりも V116+プラセボ群で高い。

安全性

- 肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらず、V116の忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV15+PPSV23と同様である。
- 注射部位の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群よりも V116+プラセボ群で低い。

2.7.6.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（008試験）［評価資料］

2.7.6.2.2.1　試験概要

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA

治験実施計画書標題／番号

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人を対象に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、二重盲検、第Ⅲ相試験（008試験）

対象疾患

肺炎球菌感染症

開発の相

第Ⅲ相

実施医療機関

8ヵ国、44施設

治験の状態

完了

治験期間

2023年2月13日～2024年2月16日

治験デザイン、用法及び用量

本試験は、糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患又は慢性肺疾患により肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人を対象として、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、二重盲検試験である。

被験者を3 : 1の比で、V116+プラセボ群（1日目にV116を接種し8週目にプラセボを接種する群）又はPCV15+PPSV23群（1日目にPCV15を接種し8週目にPPSV23を接種する群）に無作為に割り

付けた。

無作為割付け時の年齢（18～49歳又は50～64歳）並びに肺炎球菌感染症のリスク因子の種類及び数（糖尿病のみ、慢性心疾患のみ、慢性腎臓病のみ、慢性肝疾患のみ、慢性肺疾患のみ又はリスク因子2つ以上）により層別割付けした。

接種群	治験薬	各血清型ポリサッカライドの含量	用量	接種経路	接種方法
V116+プラセボ群	V116	4 µg	0.5 mL	筋肉内	来院2（1日目）に単回接種
	プラセボ（生理食塩水）	―			来院5（8週目）に単回接種
PCV15+PPSV23群	PCV15	4 µg（6B）、2 µg（その他の血清型）			来院2（1日目）に単回接種
	PPSV23	25 µg			来院5（8週目）に単回接種

主な選択基準

侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がなく、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人で、リスク因子である糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患又は慢性肺疾患のいずれか1つ以上に罹患している者とした。その他の合併症を有している場合、治験担当医師により疾患が安定していると判断されている者については組入れを可とした。

目的及び評価項目

本試験ではV116に含まれる21種類の血清型を以下のように分類する。

- V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型：V116及びPCV15+PPSV23に共通する13種類の血清型
  - V116及びPCV15の共通血清型：V116及びPCV15に共通する6種類の血清型（3、6A、7F、19A、22F及び33F）
  - V116及びPPSV23の共通血清型：V116及びPPSV23に共通し、PCV15に含まれない7種類の血清型（8、9N、10A、11A、12F、17F及び20A）
- V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15+PPSV23に含まれない8種類の血清型（15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- V116及びPCV15の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15に含まれない15種類の非共通血清型（8、9N、10A、11A、12F、17F、20A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型：V116に含まれる血清型による2種類の交差反応性血清型（6C及び15B）

主要目的	主要評価項目
• V116の安全性及び忍容性について有害事象の発現割合で評価する。	• 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
• V116+プラセボ群及びPCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及びPPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的OPA GMTを接種群別に評価する。	血清型特異的OPA応答 • V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型
副次目的	副次評価項目
• V116+プラセボ群及びPCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目の血清型特異的IgG GMCを接種群別に評価する。	血清型特異的IgG応答 • V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型
• V116+プラセボ群及びPCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目の血清型特異的OPA応答及びIgG応答のGMFR並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を接種群別に評価する。	血清型特異的OPA応答及びIgG応答 • V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型
探索的目的	探索的評価項目
• V116+プラセボ群における治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCをPCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目と比較して評価する。	血清型特異的OPA応答及びIgG応答 • V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型 • V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型
• V116又はPCV15接種後30日目の血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCを評価し、V116及びPCV15における治験薬接種前から接種後30日目の血清型特異的GMFR並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合を接種群別に評価する。	血清型特異的OPA応答及びIgG応答 • V116及びPCV15の共通血清型 • V116及びPCV15の非共通血清型
• V116接種後30日目の血清型特異的OPA応答及びIgG応答を各血清群（6C/6A及び15B/15C）内で評価する。	血清型特異的OPA応答及びIgG応答 • 交差反応性血清型

被験者数

合計500例を組み入れる計画であり、518例を無作為に割り付けた（V116+プラセボ群：387例、PCV15+PPSV23群：131例）。

統計手法

＜免疫原性解析＞

主要な免疫原性解析対象集団はPP集団とした。PP集団は免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱のない全ての無作為化された被験者で構成された。

免疫原性解析はV116の21種類の血清型ごとに行った。V116+プラセボ群及びPCV15+PPSV23群

における治験薬接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC は、各接種群の点推定値及び95%信頼区間により評価した。血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合は、V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目のデータを基に算出し、それぞれ各接種群の点推定値及び95%信頼区間を算出した。

＜安全性解析＞

安全性解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は無作為化され、少なくとも1回治験薬を接種された全ての被験者で構成された。

安全性及び忍容性は、有害事象及び治験薬接種後の体温を含む全ての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性プロファイルは、特定の安全性評価項目における群間差の点推定値及び95%信頼区間により評価した。安全性パラメータは、全ての安全性評価項目について接種群別に要約し、特定の安全性評価項目については各治験薬接種後に治験薬別に要約した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳

V116+プラセボ群：387例が無作為に割り付けられ、386例に治験薬を接種し、372例が試験を完了し、15例が試験を中止した。

PCV15+PPSV23群：131例が無作為に割り付けられ、130例に治験薬を接種し、129例が試験を完了し、2例が試験を中止した（[5.3.5.1.9: P008] Table 10-1）。

2.7.6.2.2.3　被験者背景

治験薬の接種を受けた全被験者（516例）の年齢の中央値（範囲）は55.0歳（18～64歳）であり、18～49歳が160例（31.0%）、50～64歳が356例（69.0%）であった。主な人種は白人が395例（76.6%）、アジア人が74例（14.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びハワイ先住民又は他の太平洋諸島民が各18例（3.5%）であった。性別は男性が283例（54.8%）、女性が233例（45.2%）であった。

リスク因子の種類及び数は糖尿病のみが194例（37.6%）、慢性心疾患のみが84例（16.3%）、慢性腎臓病のみが23例（4.5%）、慢性肝疾患のみが34例（6.6%）、慢性肺疾患のみが99例（19.2%）及びリスク因子2つ以上が82例（15.9%）であった。

被験者背景は V116+プラセボ群と PCV15+PPSV23群で同様であった（[5.3.5.1.9: P008] Table 10-2）。

2.7.6.2.2.4　免疫原性の結果

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、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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA GMT について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

副次評価項目

- V116接種後30日目の血清型特異的 IgG GMC について、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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 IgG GMC について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。
- V116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 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116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した。
  - V116+プラセボ群及び PCV15+PPSV23群における治験薬接種前から接種後30日目［V116接種後30日目（30日目）及び PPSV23接種後30日目（12週目）］の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116+プラセボ群は共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

主な探索的評価項目

- V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116接種後は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15接種後と同程度であり、PCV15に含まれず V116に含まれる15種類の非共通血清型では PCV15接種後より高かった。

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

全ての有害事象は[5.3.5.1.9: P008] Table 14.3-4に示す。

- いずれかの治験薬接種後の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群（90.8%）よりも V116+プラセボ群（68.7%）で低かった。
- いずれかの治験薬接種後に両接種群で5%以上に発現した有害事象は、いずれも事前に規定

した有害事象である注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹、頭痛、注射部位紅斑及び筋肉痛であった。

- いずれかの治験薬接種後の事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群（82.3%）よりもV116+プラセボ群（52.6%）で低かった。
- いずれかの治験薬接種後の事前に規定した全身性の有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群（55.4%）よりもV116+プラセボ群（40.7%）で低かった。
- 両接種群ともに、いずれかの治験薬接種後の事前に規定した有害事象の大部分は持続期間が短く（3日以下）、最大重症度は軽度[3]又は中等度[4]であった。
- いずれかの治験薬接種後の重篤な有害事象の発現割合は、両接種群ともに低く（5.4%以下）、接種群間で同程度であった。重篤な副反応は報告されなかった。
- 本試験では死亡は報告されなかった[表 2.7.6.2.2-1]。

[3] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が5 cm以下

[4] 注射部位紅斑及び注射部位腫脹では最大径が5 cm超、10 cm以下

表 2.7.6.2.2-1 有害事象の要約（APaT 集団）（いずれかの治験薬接種後）（008 試験）

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

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

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

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

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

Source: [P008V116: adam-adsl; adaece]

2.7.6.2.2.6　結論

本試験の結果から、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人において以下の結論が得られた。

免疫原性

- 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。
- 血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、共通血清型では V116+プラセボ群と PCV15+PPSV23群で同程度であり、非共通血清型では PCV15+PPSV23群よりも V116+プラセボ群で高い。

安全性

- V116の忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV15+PPSV23と同様である。

また、以下の重要な安全性の結果も得られた。

- 注射部位の有害事象、全身性の有害事象及び副反応を含めた有害事象の発現割合は、PCV15+PPSV23群よりも V116+プラセボ群で低かった。