

審議結果報告書

令和 7 年 7 月 31 日

医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]	キャップボックス筋注シリンジ
[一 般 名]	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）
[申 請 者 名]	MSD株式会社
[申請年月日]	令和6年11月8日

[審議結果]

令和7年7月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(修正反映版)

令和7年7月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] キャップボックス筋注シリンジ

[一般名] 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）

[申請者] MSD 株式会社

[申請年月日] 令和6年11月8日

令和7年7月3日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	31～32	(削除)	<u>以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年7月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] キャップボックス筋注シリンジ
[一 般 名] 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）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和6年11月8日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.5 mL）中に、血清型 3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B の O-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び 35B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）結合体をそれぞれ 4 µg（ポリサッカライド量として）含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

[用法及び用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 23 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] キャップボックス筋注シリンジ
- [一 般 名] 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）
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ（0.5 mL）中に、血清型 3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B の O-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び 35B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドー無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）結合体をそれぞれ 4 µg（ポリサッカライド量として）含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

50 歳以上の成人又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌（血清型 3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び 35B）による感染症の予防

[申請時の用法・用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	63
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (PnPs) の抗原性により、100 種類以上の血清型に分類されるグラム陽性球菌であり、主要な呼吸器病原菌である (mBio 2020; 11: e00937-20)。肺炎球菌は鼻咽頭粘膜に定着し、上咽頭から下気道に菌が進展すると、気管支炎、肺炎等の下気道感染症を起こす。肺炎球菌感染症は、血液、髄液、関節液等の本来無菌的な部位から菌が検出される侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) とそれ以外の非侵襲性肺炎球菌感染症 (非 IPD) に分類される。本邦の感染症発生動向調査における 2021 年の IPD 患者の届出報告数は全年齢で 1,398 例であり、5 歳未満が 279 例 (20.0%)、65 歳以上が 799 例 (57.2%) と二峰性を示している (病原微生物検出情報 2023; 44: 1-2)。また、乳幼児や高齢者以外にも、慢性の心疾患、肺疾患、肝疾患及び腎疾患を有する者や自己免疫疾患等を有する者は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いことが報告されている (Vaccine 2016; 34: 4293-7、Open Forum Infect Dis 2014; 1: ofu024 等)。

本邦では高齢者及び肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 (ハイリスク者) に対する肺炎球菌ワクチンとして、現在、15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15、販売名: バクニューバン ス水性懸濁注シリンジ)、20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20、販売名: プレベナー 20 水性懸濁注) 及び 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23、販売名: ニューモバックス NP シリンジ) が製造販売されている。

本剤は、成人における IPD 原因血清型の血清型分布に注目し、主要な原因血清型に対処するよう設計されており、PCV15 と共通する 6 血清型 (3、6A、7F、19A、22F、33F) に加え、15 血清型 (8、9N、10A、11A、12F、15A、15B の O-脱アセチル化体 (deOAc15B)、16F、17F、20A、23A、23B、24F、31 及び 35B) の PnPs-ジフテリア交差反応性物質 197 (CRM₁₉₇) 結合体を有効成分とする 21 価肺炎球菌結合型ワクチンである。今般、健康成人やハイリスク成人を対象とした国内外の臨床試験の成績等に基づき、50 歳以上及びハイリスク成人における本剤の製造販売承認申請が行われた。

2025 年 3 月時点で、本剤は 18 歳以上の成人を対象として米国、欧州を含む 5 つの国又は地域で製造販売承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬たる 21 血清型の単価結合体バルクの製造に用いられる CRM₁₉₇ は、PCV15 の製造に用いられている CRM₁₉₇ と製造方法及び管理が同一である。PCV15 の審査において、CRM₁₉₇ は評価済みであるため、CRM₁₉₇ についての記載を省略する。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

2.1.1.1 肺炎球菌の細胞基材の調製及び管理

各血清型の肺炎球菌は、3、6A、8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F 型については、ペンシルベニア大学から、7F 型についてはニューヨーク州立大学から、9N、16F、20A 及び 23A 型については ATCC (アメリカンタイプカルチャーコレクション) から、15A、17F、19A 及び 35B 型については FDA 生物製剤局から、並びに 23B、24F 及び 31 型についてはアラバマ大学バーミングハム校から入手し、生物由来原料を含まない培地により培養し、MCB 及び WCB が調製された。

MCB 及び WCB について出荷試験（培養純度、確認試験（コロニー形態、グラム染色、オプトヒン感受性試験、膨化反応による血清学的同定試験¹⁾）及び生菌数試験）が実施され、シードの適格性が確認された。なお、21 血清型のうち 14 血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15B、17F、19A、20A、22F 及び 33F 型）の肺炎球菌は、PPSV23 又は PCV15 の原薬の製造に用いられており、それらの試験結果は PPSV23 又は PCV15 の承認審査時に提出済みである。

MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬（単価結合体バルク）の製造工程は、CRM₁₉₇、PnPs 及び単価結合体バルクの製造工程からなる。

• PnPs の製造工程

21 血清型の PnPs の製造工程は、種培養、生産培養、不活化、清澄化、限外ろ過、ポリッシング、目的物質回収、分注及び保存工程からなる。重要工程は、生産培養、不活化、限外ろ過、ポリッシング及び目的物質回収工程とされている。

14 血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15B、17F、19A、20A、22F 及び 33F）の PnPs の製造工程については、PPSV23 又は PCV15 と同じであり、これらの承認審査時に、実生産スケールでのプロセスバリデーション成績が提出されている。また、7 血清型（15A、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B）の PnPs の製造工程については、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

• 単価結合体バルクの製造工程

原薬たる 21 血清型の単価結合体バルクの製造工程は、PnPs 溶解、PnPs 分子量低減[] [] [] []、限外ろ過、PnPs 活性化、限外ろ過、凍結乾燥、CRM₁₉₇ との結合、[] []、最終限外ろ過、最終ろ過、最終希釈及び分注／保存工程、試験からなる。重要工程は、PnPs 活性化、結合、[] []、最終限外ろ過、最終ろ過及び最終希釈工程とされている。

単価結合体バルクの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

血清型 [] の PnPs の製造工程において、生物由来原料等として、ウシ由来のカザミノ酸（限外ろ過工程で添加されるエンドヌクレアーゼの製造に使用）が用いられている。カザミノ酸については、健康な牛から得られた乳に由来し、その製造工程において病原体の不活化／除去処理が行われており、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程において、製造方法の変更がされており、主な変更点は、単価結合体バルクの製造工程について製造所及び製造スケールの変更、並びに一部の血清型の PnPs における分子量低減工程の変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、第 I / II 相試験及び第 I 相試験には変更前製法、第 III 相試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、単価結合体バルクについて、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の同等性／同質性が確認されている。

¹⁾ 21 血清型のうち 8 血清型（6A、15A、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B）以外の 13 血清型の肺炎球菌の MCB 及び WCB について実施。なお、21 血清型の各 PnPs について、製造工程において核磁気共鳴スペクトルにより血清型が同定される。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

PnPs 及び原薬（単価結合体バルク）について、表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

PnPs	構造解析・物理的・化学的性質	核磁気共鳴スペクトル、O-アセチル含量（血清型 7F、11A、15B、16F、17F、20A、22F、31、33F 及び 35B）、平均分子量、ポリサッカライド含量、PnPs 活性化状態（アルデヒド含量）、活性化 PnPs の平均分子量
単価結合体バルク	構造解析・物理的・化学的性質	共有結合の確認、平均分子量、ポリサッカライド：タンパク質比、O-アセチル含量（血清型 7F、11A、16F、17F、20A、22F、31、33F 及び 35B）、ヒスチジン含量、ポリソルベート 20 濃度、塩化物濃度

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

PnPs の目的物質由来不純物は特定されていない。単価結合体バルクの目的物質由来不純物は、遊離ポリサッカライド及び遊離タンパク質（CRM₁₉₇ 由来）とされた。遊離タンパク質は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。遊離ポリサッカライド及び遊離タンパク質は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

PnPs 及び単価結合体バルクの目的物質関連物質は特定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

PnPs の製造工程由来不純物は、細胞由来 C-ポリサッカライド、細胞由来タンパク質、細胞由来核酸、有機溶媒（エタノール、2-プロパノール及びフェノール）、酢酸ナトリウム、ポリエチレンイミン、トリス及びエンドヌクレアーゼ（血清型 ■）とされた。細胞由来タンパク質、細胞由来核酸、ポリエチレンイミン、トリス及びエンドヌクレアーゼ（血清型 ■）は PnPs の製造工程で十分に除去され、細胞由来 C-ポリサッカライド、有機溶媒（エタノール、2-プロパノール及びフェノール）及び酢酸ナトリウムは、PnPs 及び単価結合体バルクの製造工程で十分に除去されることが確認されている。細胞由来タンパク質、細胞由来核酸及びフェノール含量は、PnPs の工程内管理試験により管理される。

単価結合体バルクの製造工程由来不純物は、*不純物A、^{*不純物B}、シアン化物、*不純物C、*不純物D 及び DMSO とされた。*不純物A、^{*不純物B}、*不純物C、*不純物D 及び DMSO は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。シアン化物（血清型 ■、■、■ 及び ■ を除く）は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬は各血清型の単価結合体バルクとして管理される。規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA）、pH、平均分子量測定試験（HPSEC）、ポリサッカライド：タンパク質比（HPSEC）、純度試験（遊離ポリサッカライド（HPSEC）、遊離タンパク質（ミセル動電クロマトグラフィー）、残留シアン（HPLC）（血清型 ■、■、■ 及び ■ を除く））、バイオバーデン、エンドトキシン及び総ポリサッカライド含量（HPSEC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2 原薬の主要な安定性試験

	原薬製法	各血清型のロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-80～-60℃	12 カ月 ^{a)} 、18 カ月 ^{b)} 又は 24 カ月 ^{c)}	製ボトル
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 血清型、及びの原薬。120 カ月まで安定性試験継続中

b) 血清型、及びの原薬。120 カ月まで安定性試験継続中

c) 血清型及びの原薬。120 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。光安定性試験の結果、光に安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、製ボトルを用いて-80～-60℃で保存するとき、血清型、及びの原薬は 12 カ月、血清型、及びの原薬は 18 カ月、血清型及びの原薬は 24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (0.5 mL) あたり、21 血清型の PnPs-CRM197 結合体を、PnPs 量として各 4 µg 含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、ポリソルベート 20、塩化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。本剤は、あらかじめ薬液がガラス製シリンジに充てんされている医薬品たるコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤処方化（及びの調製、原薬の混合、バイオバーデン低減ろ過、及び定容）、充てん（バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過及び充てん）、試験、表示、包装及び保管工程からなる。

重要工程は、充てん工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、製造方法の変更がされており、主な変更は、製剤処方、充填容器、製造所、製剤スケール及び製造パラメータの変更である（変更前後の製法をそれぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、第 I/II 相試験及び第 I 相試験には変更前製法、第 III 相試験には申請製法で製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 20 含量（HPLC）及び定量法（ポリサッカライド含量（ELISA））が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 製剤の主要な安定性試験

	製剤製法 ^{a)}	ロット数 ^{b)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	2～8℃	18 カ月 ^{c)}	スチレンブタジエン製又はイソプレンブチル製製のチップキャップ付きガラス製シリンジ及びブチル製ブランジャーゴム栓
加速試験	申請製法	3	25℃	14 週	
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 原薬の製法は申請製法である

b) 製シリンジ及び 製シリンジの各ロット数

c) 36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通して明確な変化は認められなかった。

加速試験では、不溶性微粒子の増加傾向が認められたが、それ以外の品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、一次包装のみの製剤は光に不安定であったが、二次包装された製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてスチレンブタジエン製又はイソブレンブロモブチル製のチップキャップ付きガラス製シリンジ及びブロモブチル製プランジャーゴム栓を用いて、遮光下で2～8℃に保存するとき18カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。PCV15 の審査において、CRM₁₉₇ は評価済みであるため、CRM₁₉₇ についての記載を省略する。

- COA（重要品質特性）の特定

本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす品質特性として、以下の CQA が特定された。

➤ 原薬中間体 (PnPs)

[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]

➤ 原薬（単価結合体バルク）

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED],
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]

➤ 製劑

■、ポリソルベート 20 含量、ポリサッカライド含量、■、採取容量、
 性状、■、■、エンドトキシン、無菌、注射針通過試験（シリンジ注射
 針からの液体の排出）、■

- 工程の特性解析

工程の特性解析において、本剤と PnPs／原薬の製造方法が同様であり、製剤の製造方法が同様である PPSV23 及び PCV15 での製造実績を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、各工程パラメータのリスクのレベル付けが行われ、CQA に重要な影響を及ぼす重要工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウス免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1.1)

マウスに本薬を 2 週間間隔で 3 回腹腔内又は筋肉内投与したときの血清中の血清型特異的 IgG 抗体価 (ECL 法) 及び OPA 抗体価 (MOPA) が測定された (表 4)。

表 4 マウス免疫原性試験

試験番号	試験系	例数	投与回数	用量・用法	採血時点
MS-5B	雌マウス (Swiss Webster)	10 例/群	3 回	本薬 ^{a) b)} 0.1 mL を Day 0、14 及び 28 に腹腔内投与	Day 0、35
MS-10	雌マウス (CD-1)	10 例/群	3 回	本薬 ^{c)} 0.1 mL を Day 0、14 及び 28 に筋肉内投与	Day 0、35

a) 開発初期ロット。本剤に含まれる 21 血清型のうち血清型 6A に代えて 6C を含む。

b) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs を 0.016、0.08、0.4、2 又は 4 µg 含む。

c) 0.1 mL 中に各血清型の PnPs を 0.4 µg 含む。

いずれの試験でも、本薬 3 回目投与 1 週間後において、本薬に含まれる全ての 21 血清型に加え血清型 15B について、血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた。本薬には血清型 15C と構造が類似した deOAc15B が含まれており、いずれの試験でも血清型 15B 及び deOAc15B (15C) 間の交差反応性が確認され、MS-10 試験において、血清型 6A 及び 6C 間の交差反応性が確認された。また、MS-5B 試験において、本薬 3 回目投与 1 週間後の抗体価は、高用量群 (各 PnPs 2 及び 4 µg) では各血清型で同程度であり、低用量群 (各 PnPs 0.016、0.08 及び 0.4 µg) では特定の血清型で用量依存的な上昇が認められた。

3.1.2 サル免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1.2)

アカゲザルに本薬を筋肉内投与したときの血清中の血清型特異的 IgG 抗体価 (ECL 法) 及び OPA 抗体価 (MOPA) が測定された (表 5)。

表 5 サル免疫原性試験

試験番号	試験系	例数	投与回数	用量・用法	採血時点
ARM-1	雌雄 アカゲザル	8 例/群	3 回	本薬 ^{a) b)} 0.25 mL を Day 0、28 及び 56 に筋肉内投与	Day 0、14、42、70
ARM-3	雌雄 アカゲザル	5 例/群	単回	本薬 ^{b)} 、本薬 ^{b)} +アジュバント ^{c)} 、PCV13、PCV15 又は PPSV23 0.25 mL を Day 0 に筋肉内投与	Day 0、28

a) 開発初期ロット。本剤に含まれる 21 血清型のうち血清型 6A に代えて 6C を含む。

b) 0.25 mL 中に各血清型の PnPs を 1 µg 含む。

c) 0.25 mL 中にリン酸アルミニウムアジュバントを 62.5 µg 含む。

ARM-1 試験において、本薬の単回投与により本薬に含まれる全ての 21 血清型に加え血清型 15B について血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 抗体の誘導が認められた。また、ほとんどの血清型において、本薬 1～3 回目の各投与 2 週間後の血清型特異的 IgG 抗体価及び OPA 抗体価は、同程度であった。

ARM-3 試験において、本薬、PCV15 及び PCV13 で共通する血清型について、血清型特異的 IgG 抗体価及び OPA 抗体価は、概ね同程度であった。また、本薬と PPSV23 で共通する血清型について、PPSV23 群と比較して本薬群で、血清型特異的 IgG 抗体価は高い傾向が認められ、OPA 抗体価は概ね同程度であった。本薬の単独投与時とアジュバント併用投与時において血清型特異的 IgG 抗体価及び OPA 抗体価は同程度であった。

3.1.3 マウス感染防御試験 (CTD 4.2.1.1.1)

MS-5B 試験 (表 4) において、Swiss Webster マウス (雌 10 例/群) に本薬³⁾ 0.1 mL (各血清型の PnPs を 0.016、0.08、0.4、2 及び 4 µg 含む) を 2 週間隔で 3 回腹腔内投与し、3 回目投与 3 週間後に本薬群及び対照群 (本薬非投与。雌 10 例/群) に致死量 (10^5 CFU/個体) の肺炎球菌 (血清型 24F) を気管内投与した際の生存割合が検討された。その結果、肺炎球菌曝露後の生存割合には用量依存性が認められなかったものの、いずれの用量でも本薬群は対照群と比較して高い生存割合を示した。

MS-10 試験 (表 4) において、CD-1 マウス (雌 10 例/群) に本薬 0.1 mL (各血清型の PnPs を 0.4 µg 含む) を 2 週間隔で 3 回筋肉内投与し、3 回目投与 3 週間後に本薬群及び対照群 (本薬非投与。雌 10 例/群) に致死量 (10^5 CFU/個体) の肺炎球菌 (血清型 24F) を気管内投与した際においても、本薬群は対照群と比較して高い生存割合を示した。

3.1.4 マウス T 細胞応答試験 (CTD 4.2.1.1.4)

CD-1 マウスに本薬 (0.1 mL 中に各血清型の PnPs 0.8 µg を含む) を 4 週間間隔で 3 回筋肉内投与し、本薬 3 回目投与 2 週間後の脾臓細胞を CRM₁₉₇ ペプチドにより刺激した後、CRM₁₉₇ 特異的 T 細胞応答 (ELISpot 法及びイムノアッセイ法) が検討された。

ELISpot 法により、本薬投与群で対照群 (本薬非投与) と比較して Th1 関連サイトカイン IFN-γ 及び Th2 関連サイトカイン IL-4 産生 T 細胞数の増加が認められた。また、イムノアッセイ法により、本薬投与群で対照群と比較して Th1 関連サイトカイン IFN-γ 及び IL-2、Th2 関連サイトカイン IL-4、IL-5、IL-10、IL-1β 及び IL-12 p70 の産生増加が認められた。

3.2 安全性薬理試験

本剤に関する独立した安全性薬理試験は実施されていない。本剤の安全性薬理は、ラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験 (5.2 項参照) における一般状態観察及び病理組織学的所見で評価され、申請者は、本薬投与による心血管系、呼吸系及び中枢神経系の生理機能への影響が懸念される所見は認められていないと説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

³⁾ 開発初期ロット。本剤に含まれる 21 血清型のうち血清型 6A に代えて 6C を含む。

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明している。

本剤は、キャリアタンパク質として CRM₁₉₇ と結合させた 21 血清型の PnPs を含有する肺炎球菌結合型ワクチンである。肺炎球菌結合型ワクチンの作用機序には、キャリアタンパク質に特異的な T 細胞及び多糖体を認識する B 細胞が関与しており、最終的には親和性成熟を経てメモリーB 細胞が誘導される (Nat Med 2011; 17:1602-9、Nat Rev Immunol 2009; 9: 213-20 等)。

マウス及びアカゲザルへの本薬の投与により、本剤に含まれる全ての 21 血清型に加え血清型 15B に対する血清型特異的 IgG 抗体及び血清型特異的 OPA 抗体が誘導された (3.1 項参照)。また、マウスへの本薬投与により Th1 及び Th2 関連サイトカインの産生が認められ、キャリアタンパク質特異的 T 細胞応答の誘導が示唆された。さらに、これらのサイトカインの発現は、PCV15 において実施又は報告された結果を反映しており、本剤も T 細胞依存的なメモリーB 細胞を形成させうると考えられる (Vaccine 2017; 35: 865-72)。これらの非臨床試験の結果より、本剤は肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による感染症を予防する効果を期待できると考える。

機構は、本剤の作用機序に関する申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン (WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂) (令和 6 年 3 月 27 日付け医薬審発 0327 第 1 号) において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤に関する単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の単回投与時の毒性 (急性毒性) は、ラットを用いた本薬の反復投与毒性試験の初回投与後の結果から評価され、死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本薬のラットを用いた反復投与毒性試験が実施され (表 6)、投与部位の炎症が認められた。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見 ^{e)}	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	筋肉内 ^{a)}	3週間 (2回 ^{b)}) + 休薬4週間	PBS 又は本薬 ^{c)} 42 µg ^{d)}	投与部位の炎症 ^{f)} 回復性：あり	42 µg ^{d)}	4.2.3.2.1

a) 0.25 mL/site として、左右2カ所 (合計 0.5 mL) の大腿四頭筋に投与。

b) 試験1及び22日目に投与。

c) 0.1%ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び20 mM ヒスチジンを含有する溶液 (pH5.8) に総 PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を 84 µg/mL (PnPs として)、各血清型 PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を 4 µg/mL (PnPs として) 含有する製剤。

d) 1 個体当たり投与した総 PnPs 量 (µg/body) として記載。

e) 本薬群では試験 15 又は 36 日目において、3つの血清型 (12F、24F 及び 23A) を除く 19 血清型 (交差反応性血清型 15B を含む) の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体に対して、それぞれ 42~100%の動物で血清型特異的 IgG 抗体産生が認められた。

f) 所見の特徴及び程度は対照群と同様であり、本薬投与に起因する所見ではないと申請者は説明している。

5.3 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のラットを用いた受胎能、胚胎発生及び出生後の発生に関する試験が実施され、本薬投与による母動物、胚・胎児及び出生児への影響は認められなかった (表 7)。

表 7 生殖発生毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌ラット (Wistar)	筋肉内	交配 28 日前～授乳 7 日目 (計 4 回 ^{a)})	PBS 又は本薬 ^{b)} 42 µg ^{c)}	母動物 ^{d)} ：なし 胚・胎児 ^{e)} ：なし F1 出生児 ^{f)} ：なし	42 µg ^{c)}	4.2.3.5.2.1

a) 交配 28 及び 7 日前、妊娠 6 日目及び授乳 7 日目に 0.25 mL/site として左又は右大腿四頭筋 1 カ所に接種。

b) 0.1%ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び20 mM ヒスチジンを含有する溶液 (pH5.8) に総 PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を 168 µg/mL (PnPs として)、各血清型 PnPs-CRM₁₉₇ 結合体を 8 µg/mL (PnPs として) 含有する製剤。

c) 1 個体当たり投与した総 PnPs 量 (µg/body) として記載。

d) 本薬群では妊娠 21 日目又は授乳 21 日目において、2つの血清型 (12F 及び 24F) を除く 19 血清型の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体に対して、それぞれ 48~100%の母動物で血清型特異的 IgG 抗体産生が認められた。

e) 本薬群では妊娠 21 日目において、11 血清型 (6A、10A、12F、15A、deOAc-15B、20A、23A、23B、24F、33F 及び 35B) を除く 10 血清型の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体に対して、それぞれ 40~100%の胎児ブール血清で血清型特異的 IgG 抗体産生が認められた。

f) 本薬群では授乳 21 日目において、5 血清型 (10A、12F、23A、24F 及び 33F) を除く 16 血清型の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体に対して、それぞれ 55~100%の F1 出生児で血清型特異的 IgG 抗体産生が認められた。

5.6 局所刺激性試験

本剤の筋肉内投与時の局所刺激性について、本薬のラットを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) における投与部位の所見等をもとに評価された。申請者は、反復投与毒性試験に用いられた製剤と本剤の PnPs-CRM₁₉₇ 結合体濃度は異なるものの、両者の局所刺激性に関連する品質特性 (pH 及び浸透圧) は類似しており、また、本剤と同一組成の被験物質を用いた生殖発生毒性試験 (5.5 項参照) において、投与部位に被験物質投与と関連する所見は認められていないことから、本剤の局所刺激性に関する忍容性は良好であると説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の肺炎球菌に対する血清型特異的 IgG 抗体濃度は Pn ECL (肺炎球菌電気化学発光) 法 (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 の定量下限はそれぞれ 、、、、、、、、、、、 μg/mL)、OPA 抗体価は MOPA (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 の定量下限はそれぞれ 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

6.2 臨床薬理試験

本申請において、「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 8 に示す臨床試験成績が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象者	治験薬接種例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	002	I	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	本剤群 51 例 PPSV23 群 51 例	本剤 1.0 mL 又は PPSV23 0.5 mL を 単回筋肉内接種	安全性
海外	001	I / II	第 I 相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18～49 歳の健康成人 第 II 相パート 肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人	第 I 相パート 本剤 0.5 mL 群 30 例 本剤 1.0 mL 群 30 例 PPSV23 群 30 例 第 II 相パート 本剤群 254 例 PPSV23 群 254 例	第 I 相パート 本剤 0.5 mL 若しくは 1.0 mL 又は PPSV23 0.5 mL を単回筋肉内接種 第 II 相パート 本剤 1.0 mL 又は PPSV23 0.5 mL を 単回筋肉内接種	安全性 免疫原性
国内	009	III	肺炎球菌ワクチン接種歴がない 65 歳以上の日本人成人	本剤群 225 例 PPSV23 群 225 例	本剤又は PPSV23 0.5 mL を単回筋 肉内接種	安全性 免疫原性
海外	003	III	肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18 歳以上の成人 コホート 1 : 50 歳以上 コホート 2 : 18～49 歳	コホート 1 (50 歳以上) 本剤群 1,179 例 PCV20 群 1,177 例 コホート 2 (18～49 歳) 本剤群 200 例 PCV20 群 100 例	本剤又は PCV20 0.5 mL を単回筋 肉内接種	安全性 免疫原性
国際 共同	006	III	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 : PPSV23 接種歴有 コホート 2 : PCV13 接種歴有 コホート 3 : PCV13+PPSV23、 PCV15+PPSV23、 PCV15、PCV20 又は PPSV23+PCV13 接 種歴有	コホート 1 本剤群 229 例 (日本人 31 例) PCV15 群 119 例 (日本人 19 例) コホート 2 本剤群 174 例 (日本人 11 例) PPSV23 群 85 例 (日本人 2 例) コホート 3 本剤群 105 例	本剤、PCV15 又は PPSV23 0.5 mL を単回筋肉内接種	安全性 免疫原性
国際 共同	008	III	肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18～64 歳のハイリスク成人	本剤/saline 群 386 例 (日本人 31 例) PCV15/PPSV23 群 130 例 (日本人 5 例)	本剤/saline 群 : 本剤 0.5 mL を筋肉内接種し、8 週 後に saline 0.5 mL を筋肉内接種 PCV15/PPSV23 群 : PCV15 0.5 mL を筋肉内接種し、8 週 後に PPSV23 0.5 mL を筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外	007	III	肺炎球菌ワクチン接種歴を問わ ない 18 歳以上の HIV 感染患者	本剤/saline 群 156 例 PCV15/PPSV23 群 157 例	本剤/saline 群 : 本剤 0.5 mL を筋肉内接種し、8 週 後にプラセボ 0.5 mL を筋肉内接種 PCV15/PPSV23 群 : PCV15 0.5 mL を筋肉内接種し、8 週 後に PPSV23 0.5 mL を筋肉内接種	安全性 免疫原性

7.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 002 試験、実施期間 : 2021 年 2 月～同年 4 月)

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 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 : 100 例 (各群 50 例)) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤⁵⁾ 1.0 mL 又は PPSV23 を 0.5 mL、単回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 102 例 (各群 51 例) の全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象は、副反応とされた。

表 9 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (51 例)	PPSV23 群 (51 例)
局所性	54.9 (28)	66.7 (34)
注射部位疼痛	54.9 (28)	66.7 (34)
注射部位腫脹	13.7 (7)	13.7 (7)
注射部位紅斑	9.8 (5)	9.8 (5)
全身性	23.5 (12)	27.5 (14)
筋肉痛	17.6 (9)	19.6 (10)
疲労	13.7 (7)	9.8 (5)
頭痛	9.8 (5)	9.8 (5)
関節痛	3.9 (2)	3.9 (2)
発熱 ^{a)}	0	5.9 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 24.0

a) 腋窩温 37.5℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群 66.7% (34/51 例) 及び 64.7% (33/51 例)、PPSV23 群 68.6% (35/51 例) 及び 68.6% (35/51 例) であった。いずれかの群で 4 例以上に認められた事象は、注射部位疼痛 (本剤群 30 例、PPSV23 群 34 例)、注射部位腫脹 (本剤群 9 例、PPSV23 群 7 例)、注射部位紅斑 (本剤群 9 例、PPSV23 群 5 例)、筋肉痛 (本剤群 9 例、PPSV23 群 10 例)、疲労 (本剤群 7 例、PPSV23 群 5 例) 及び頭痛 (本剤群 6 例、PPSV23 群 5 例) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2 : 001 試験、実施期間 : 2019 年 12 月～2021 年 7 月)

肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 : 第Ⅰ相パート (18～49 歳) 90 例 (本剤 0.5 mL 群、本剤 1.0 mL 群及び PPSV23 群各 30 例)、第Ⅱ相パート (50 歳以上) 500 例 (本剤群及び PPSV23 群各群 250 例)) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が、米国 20 施設 (第Ⅰ相パート 2 施設、第Ⅱ相パート 18 施設) で実施された。

<第Ⅰ相パート>

用法・用量は、本剤⁵⁾ 0.5 mL 若しくは 1.0 mL 又は PPSV23 0.5 mL を、単回筋肉内接種することとされた。

無作為化された 90 例 (各群 30 例) の全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。

⁴⁾ 治験薬管理、調製、接種に関わる治験実施施設のスタッフは非盲検とされた。

⁵⁾ 各血清型ポリサッカライドの含量 : 4 µg/1.0 mL

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象は、副反応とされた。

表 10 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤 0.5 mL 群 (30 例)	本剤 1.0 mL 群 (30 例)	PPSV23 群 (30 例)
局所性	76.7 (23)	76.7 (23)	60.0 (18)
注射部位疼痛	73.3 (22)	76.7 (23)	56.7 (17)
注射部位腫脹	20.0 (6)	16.7 (5)	13.3 (4)
注射部位紅斑	10.0 (3)	23.3 (7)	20.0 (6)
全身性	43.3 (13)	46.7 (14)	36.7 (11)
頭痛	30.0 (9)	20.0 (6)	16.7 (5)
筋肉痛	26.7 (8)	30.0 (9)	13.3 (4)
疲労	26.7 (8)	26.7 (8)	16.7 (5)
関節痛	16.7 (5)	10.0 (3)	6.7 (2)
発熱 ^{a)}	0	0	0

発現割合 (発現例数)、MedDRA version 23.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象及び副反応の発現割合は、本剤 0.5 mL 群 76.7% (23/30 例) 及び 76.7% (23/30 例)、本剤 1.0 mL 群 80.0% (24/30 例) 及び 80.0% (24/30 例)、PPSV23 群 73.3% (22/30 例) 及び 66.7% (20/30 例) であった。いずれかの群で 4 例以上に認められた事象は、いずれも特定有害事象であり、注射部位疼痛 (本剤 0.5 mL 群 22 例、本剤 1.0 mL 群 23 例、PPSV23 群 17 例)、頭痛 (本剤 0.5 mL 群 10 例、本剤 1.0 mL 群 6 例、PPSV23 群 5 例)、筋肉痛 (本剤 0.5 mL 群 8 例、本剤 1.0 mL 群 9 例、PPSV23 群 4 例)、疲労 (本剤 0.5 mL 群 8 例、本剤 1.0 mL 群 8 例、PPSV23 群 5 例)、注射部位腫脹 (本剤 0.5 mL 群 6 例、本剤 1.0 mL 群 5 例、PPSV23 群 4 例)、関節痛 (本剤 0.5 mL 群 5 例、本剤 1.0 mL 群 3 例、PPSV23 群 2 例) 及び注射部位紅斑 (本剤 0.5 mL 群 3 例、本剤 1.0 mL 群 7 例、PPSV23 群 6 例) であった。このうち、局所性の有害事象に加え、筋肉痛 (本剤 0.5 mL 群 8 例、本剤 1.0 mL 群 9 例、PPSV23 群 4 例)、疲労 (本剤 0.5 mL 群 7 例、本剤 1.0 mL 群 8 例、PPSV23 群 4 例)、頭痛 (本剤 0.5 mL 群 7 例、本剤 1.0 mL 群 6 例、PPSV23 群 2 例) 及び関節痛 (本剤 0.5 mL 群 5 例、本剤 1.0 mL 群 3 例、PPSV23 群 2 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

<第Ⅱ相パート>

用法・用量は、本剤⁵⁾ 1.0 mL 又は PPSV23 を 0.5 mL、単回筋肉内接種することとされた。

無作為化⁶⁾ された 510 例 (本剤群 254 例、PPSV23 群 256 例) のうち、PPSV23 群 2 例を除く 508 例 (本剤群 254 例、PPSV23 群 254 例) に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 11 のとおりであった。

⁶⁾ 無作為化時点における年齢 (50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上) を層別因子とした無作為化が実施された。

表 11 治験薬接種後 30 日目における血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (254 例)		PPSV23 群 (254 例)		GMR [両側 95%CI] ^{a)}
	例数	OPA GMT [両側 95%CI] ^{a)}	例数	OPA GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
12 共通血清型					
3	252	226.3 [196.3, 260.8]	254	226.2 [196.0, 261.0]	1.00 [0.82, 1.22]
7F	252	3535.4 [2953.1, 4232.5]	254	2906.8 [2425.3, 3483.8]	1.22 [0.95, 1.56]
8	252	1504.7 [1303.3, 1737.2]	254	1526.8 [1320.7, 1764.9]	0.99 [0.80, 1.21]
9N	252	10327.1 [8588.5, 12417.8]	254	9106.3 [7561.2, 10967.2]	1.13 [0.87, 1.47]
10A	252	6062.2 [5092.8, 7216.2]	254	5092.1 [4255.6, 6092.9]	1.19 [0.93, 1.52]
11A	252	2840.4 [2385.9, 3381.4]	254	1252.3 [1049.5, 1494.2]	2.27 [1.78, 2.90]
12F	252	2549.4 [2028.4, 3204.3]	254	991.1 [787.0, 1248.2]	2.57 [1.86, 3.55]
17F	252	18394.1 [15076.4, 22442.0]	254	11249.9 [9205.1, 13749.0]	1.64 [1.24, 2.16]
19A	252	2388.1 [2028.1, 2812.0]	254	2116.1 [1794.3, 2495.8]	1.13 [0.90, 1.41]
20A	252	9305.3 [7751.7, 11170.3]	254	5068.0 [4215.6, 6092.8]	1.84 [1.43, 2.36]
22F	252	8213.6 [6553.8, 10293.7]	254	5192.2 [4135.1, 6519.5]	1.58 [1.16, 2.16]
33F	252	28129.2 [22954.0, 34471.2]	254	29974.6 [24388.0, 36840.8]	0.94 [0.71, 1.24]
9 非共通血清型					
6A	252	2757.5 [2129.4, 3571.0]	254	457.0 [351.9, 593.4]	6.03 [4.23, 8.62]
15A	252	11640.0 [9787.7, 13842.8]	254	1711.4 [1434.0, 2042.5]	6.80 [5.37, 8.62]
15C	252	12611.8 [10473.3, 15186.8]	254	4200.7 [3476.1, 5076.5]	3.00 [2.31, 3.90]
16F	252	9820.7 [7641.8, 12620.9]	254	539.2 [417.2, 696.8]	18.21 [12.98, 25.57]
23A	252	11554.5 [8567.7, 15582.4]	254	593.9 [435.9, 809.2]	19.45 [12.87, 29.40]
23B	252	3137.2 [2392.1, 4114.3]	254	105.0 [79.8, 138.2]	29.88 [20.72, 43.09]
24F	252	7640.8 [5917.0, 9866.8]	254	238.7 [182.7, 311.7]	32.02 [22.83, 44.89]
31	252	4462.0 [3422.6, 5817.0]	254	127.8 [97.3, 167.9]	34.90 [24.25, 50.23]
35B	252	15704.6 [13151.1, 18754.0]	254	1745.2 [1459.0, 2087.4]	9.00 [7.19, 11.26]

a) GMT、GMT 比及び両側 95%CI は cLDA モデルを用いて算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用、年齢区分 (50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上) 及び時点と年齢区分の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象は、副反応とされた。

表 12 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (254 例)	PPSV23 群 (254 例)
局所性	51.2 (130)	40.9 (104)
注射部位疼痛	46.5 (118)	37.8 (96)
注射部位腫脹	11.0 (28)	7.9 (20)
注射部位紅斑	8.7 (22)	6.7 (17)
全身性	34.6 (88)	29.5 (75)
疲労	19.3 (49)	12.2 (31)
頭痛	16.9 (43)	13.4 (34)
筋肉痛	11.0 (28)	9.4 (24)
関節痛	4.3 (11)	4.3 (11)
発熱 ^{a)}	0.4 (1)	0.4 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 24.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 66.5% (169/254 例)、PPSV23 群 59.4% (151/254 例) であった。いずれかの群で 4 例以上に認められた事象は、注射部位疼痛 (本剤群 118 例、PPSV23 群 96 例)、頭痛 (本剤群 51 例、PPSV23 群 48 例)、疲労 (本剤群 50 例、PPSV23 群 34 例)、筋肉痛 (本剤群 34 例、PPSV23 群 28 例)、注射部位腫脹 (本剤群 30 例、PPSV23 群 20 例)、注射部位紅斑 (本剤群 26 例、PPSV23 群 17 例)、関節痛 (本剤群 15 例、PPSV23 群 14 例)、背部痛 (本剤群 5 例、PPSV23 群 5 例)、下痢 (本剤群 5 例、PPSV23 群 5 例)、COVID-19 (本剤群 4 例、PPSV23 群 2 例)、悪心 (本剤群 3 例、PPSV23 群 6 例)、口腔咽頭痛 (本剤群 3 例、PPSV23 群 7 例)、咳嗽 (本剤群 1 例、PPSV23 群 5 例) 及び鼻閉 (本剤群 0 例、PPSV23 群 4 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 34.3% (87/254 例)、PPSV23 群 26.8% (68/254 例) であった。局所性の有害事象は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (本剤群 45 例、PPSV23 群 28 例)、頭痛 (本剤群 44 例、PPSV23 群 32 例) 及び筋肉痛 (本剤群 25 例、PPSV23 群 18 例) であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例 (COVID-19⁷⁾) に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

治験期間中に重篤な有害事象は、本剤群 1.6% (4/254 例：心房細動、COVID-19、頸髄神経根障害、胃腸出血及び肩回旋筋腱板症候群各 1 例、重複あり)、PPSV23 群 1.2% (3/254 例：急性冠動脈症候群、急性腎障害、ブドウ球菌性菌血症及び尿路感染各 1 例、重複あり) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.8 : 009 試験、実施期間 : 2023 年 1 月～同年 5 月)

肺炎球菌ワクチン接種歴がない 65 歳以上の日本人成人 (状態が安定している慢性基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 : 440 例 (本剤群及び PPSV23 群各 220 例)⁸⁾) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本剤⁹⁾ 又は PPSV23 を 0.5 mL、単回筋肉内接種することとされた。

無作為化¹⁰⁾ された 450 例 (本剤群及び PPSV23 群各群 225 例) の全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、治験薬を接種された全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」及び「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合 (治験薬接種前から接種後 30 日目の OPA 上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合)」とされ、それぞれ以下の①及び②、並びに③の全ての基準を満たした場合に、本剤群の PPSV23 群に対する非劣性 (①) 及び優越性 (②及び③) が検証されたと判断することとされた。

- ① 治験薬接種後 30 日目の 12 共通血清型及び交差反応性血清型 15B に対する血清型特異的 OPA GMT の PPSV23 群に対する本剤群の比 (GMR) の 95%CI の下限値が 0.5 を超える

⁷⁾ 71 歳女性。胃食道逆流性疾患、高コレステロール血症、不眠症等の既往歴。本剤接種 24 日後に発熱、悪心、浮動性めまい、脱力及び 3 日続く息切れで病院を受診し、重症 COVID-19 の診断で入院。翌日には呼吸不全により人工呼吸となり、治験薬接種 28 日後に死亡。剖検は実施されなかった。治験薬との因果関係は否定された。

⁸⁾ 国内第Ⅰ相試験 (002 試験) における 65 歳以上の部分集団の結果を踏まえ、主要評価項目である OPA GMT 及び OPA 応答割合について、以下の仮定に基づき、①12 共通血清型及び交差反応性血清型 15B で本剤群の PPSV23 群に対する非劣性 (OPA GMR に関する許容限界値 0.5)、②非共通血清型 15C で本剤群の PPSV23 群に対する優越性 (OPA GMR に関する限界値 1.0)、③血清型 15C を除く 8 非共通血清型で本剤群の PPSV23 群に対する優越性 (OPA 応答割合の差に関する限界値 0%) の全てを有意水準片側 0.025 のもとと同時に検証する検出力を約 95%確保可能な例数として各群 200 例を算出し、10%の評価対象からの除外を想定して、目標被験者数は各群 220 例とされた。

- ・①の群間比較における GMR は 1.11～3.02、自然対数変換後の抗体価の標準偏差は 1.00～1.88。
- ・②の群間比較における GMR は 2.88、自然対数変換後の抗体価の標準偏差は 1.67。
- ・③の群間比較における本剤群の OPA 応答割合は 58.8～87.9%であり、PPSV23 群の結果を 17.6～67.7%上回る。

⁹⁾ 各血清型ポリサッカライドの含量 : 4 µg/0.5 mL

¹⁰⁾ 年齢区分 (65～74 歳、75～84 歳又は 85 歳以上) を層別因子とした無作為化が実施された。

- ② 治験薬接種後 30 日目の非共通血清型 15C に対する血清型特異的 OPA GMR の 95%CI の下限値が 1.0 を超える
- ③ 治験薬接種後 30 日目の血清型 15C を除く 8 非共通血清型に対する血清型特異的 OPA 応答割合 (%) の本剤群と PPSV23 群の差の 95%CI の下限値が 0%を超える

免疫原性について、本剤群及び PPSV23 群の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は表 13 のとおりであり、12 共通血清型の全て及び交差反応性血清型 15B で①の非劣性基準を達成し、非共通血清型 15C で②の優越性基準を達成した。また、本剤群及び PPSV23 群の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合は表 14 のとおりであり、8 非共通血清型の全てで、③の優越性基準を達成した。①～③の全ての基準を満たしたため、免疫原性の主要目的は達成された。

表 13 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (225 例)		PPSV23 群 (225 例)		GMR [両側 95%CI] ^{a)}
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
12 共通血清型					
3	224	157.3 [134.3, 184.3]	224	167.9 [143.3, 196.7]	0.94 [0.75, 1.17]
7F	225	2648.7 [2284.5, 3070.9]	225	2442.6 [2106.1, 2832.9]	1.08 [0.88, 1.33]
8	225	1289.9 [1126.8, 1476.6]	225	1148.6 [1002.2, 1316.4]	1.12 [0.93, 1.36]
9N	222	2853.5 [2461.2, 3308.4]	222	2709.5 [2343.7, 3132.3]	1.05 [0.86, 1.29]
10A	224	1493.8 [1232.9, 1809.9]	224	904.9 [746.3, 1097.3]	1.65 [1.28, 2.14]
11A	224	1288.8 [1086.6, 1528.6]	224	849.9 [715.5, 1009.6]	1.52 [1.20, 1.92]
12F	225	984.9 [781.8, 1240.7]	224	500.2 [395.9, 632.1]	1.97 [1.43, 2.72]
17F	224	3056.4 [2596.3, 3597.9]	224	1911.1 [1623.5, 2249.8]	1.60 [1.28, 2.00]
19A	225	1328.9 [1120.4, 1576.2]	225	1148.3 [967.5, 1362.9]	1.16 [0.93, 1.45]
20A	222	2576.1 [2212.4, 2999.5]	224	1784.0 [1526.1, 2085.4]	1.44 [1.18, 1.77]
22F	225	1810.4 [1527.2, 2146.1]	224	1301.8 [1097.3, 1544.3]	1.39 [1.10, 1.76]
33F	225	7658.2 [6364.1, 9215.4]	225	8816.9 [7315.8, 10625.9]	0.87 [0.68, 1.12]
交差反応性血清型					
15B	224	2084.3 [1700.4, 2555.0]	221	1460.7 [1193.3, 1788.1]	1.43 [1.07, 1.89]
非共通血清型					
15C	223	2478.8 [2021.8, 3039.0]	224	1209.1 [980.6, 1490.9]	2.05 [1.56, 2.70]

a) GMT、GMR 及び 95%信頼区間は、cLDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用、年齢区分 (65～74 歳、75 歳以上) 及び時点と年齢区分の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

表 14 治験薬接種後 30 日目の 8 非共通血清型 (血清型 15C を除く) の血清型特異的 OPA 応答割合 (PP 集団)

血清型	本剤群 (225 例)	PPSV23 群 (225 例)	群間差 [両側 95%CI] ^{a)}
6A	72.8 (134/184)	45.3 (86/190)	27.6 [17.8, 36.9]
15A	59.7 (108/181)	26.0 (44/169)	33.7 [23.6, 43.0]
16F	50.3 (99/197)	11.9 (24/201)	38.3 [29.8, 46.4]
23A	57.6 (83/144)	27.9 (31/111)	29.5 [17.4, 40.6]
23B	82.1 (165/201)	43.7 (87/199)	38.3 [29.3, 46.7]
24F	42.9 (85/198)	16.0 (28/175)	27.1 [18.3, 35.6]
31	70.3 (154/219)	13.1 (28/214)	57.3 [49.3, 64.4]
35B	52.9 (117/221)	6.0 (13/218)	47.0 [39.5, 54.1]

被験者割合% (該当例数/解析例数)

a) 群間差及び両側 95%CI は、年齢区分 (65～74 歳、75 歳以上) を層とした層別 Miettinen-Nurminen 法により算出。

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 15 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象は、副反応とされた。

表 15 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (225 例)	PPSV23 群 (225 例)
局所性	30.2 (68)	39.1 (88)
注射部位疼痛	26.2 (59)	36.0 (81)
注射部位紅斑	5.8 (13)	10.7 (24)
注射部位腫脹	4.0 (9)	7.6 (17)
全身性	10.7 (24)	14.7 (33)
疲労	6.7 (15)	11.1 (25)
頭痛	3.6 (8)	2.2 (5)
筋肉痛	2.7 (6)	2.2 (5)
発熱 ^{a)}	0	0.4 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.1

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 38.2% (86/225 例)、PPSV23 群 44.4% (100/225 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (本剤群 60 例、PPSV23 群 81 例)、注射部位紅斑 (本剤群 19 例、PPSV23 群 24 例)、疲労 (本剤群 15 例、PPSV23 群 25 例) 及び注射部位腫脹 (本剤群 14 例、PPSV23 群 17 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 35.6% (80/225 例)、PPSV23 群 43.1% (97/225 例) であった。局所性の有害事象は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (本剤群 15 例、PPSV23 群 23 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験期間中に重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (ラクナ梗塞) に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.4 : 003 試験、実施期間 : 2022 年 7 月～2023 年 5 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 18 歳以上の成人 (医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 2,600 例 : コホート 1 (50 歳以上) 2,300 例¹¹⁾ (本剤群 1,150 例、PCV20 群 1,150 例)、コホート 2 (18～49 歳) 300 例¹²⁾ (本剤群 200 例、PCV20 群 100 例)) を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が 11 の国又は地域¹³⁾ の 112 施設で実施された。

用法・用量は、本剤⁹⁾ 又は PCV20 を 0.5 mL、単回筋肉内接種することとされた。

¹¹⁾ 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (001 試験) の結果等を踏まえ、以下の仮定に基づき、主要評価項目である OPA GMT 及び OPA 応答割合について、①10 共通血清型で本剤群の PCV20 群に対する非劣性 (OPA GMR に関する限界値 0.5)、②11 非共通血清型で本剤群の PCV20 群に対する優越性 (OPA GMR に関する限界値 2.0)、③11 非共通血清型で本剤群の PCV20 群に対する優越性 (OPA 応答割合の差に関する限界値 10%) の全てを有意水準片側 0.025 のもと同時に検証する検出力を約 90%確保可能な例数として各群 1,035 例を算出し、10%の評価対象からの除外を想定して、目標被験者数は各群 1,150 例とされた。

- ・①の群間比較における GMR は、10 共通血清型のうち、4 血清型において 1.0、6 血清型において 0.68。自然対数変換後の抗体価の標準偏差は、4 血清型において本剤群 1.06～1.64、PCV20 群 1.31～2.22、6 血清型において本剤群 1.27～1.73、PCV20 群 1.69～2.13。
- ・②の群間比較における GMR は、11 非共通血清型のうち、血清型 15C において 2.0、その他の 10 血清型において 6.0。自然対数変換後の抗体価の標準偏差は、11 非共通血清型において本剤群及び PCV20 群で 1.25～1.95。
- ・③の群間比較における OPA 応答割合について、11 非共通血清型いずれにおいても本剤群 80%、PCV20 群は最大でも 50%。

¹²⁾ 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (001 試験) の結果等を踏まえ、以下の仮定に基づき、主要評価項目である OPA GMT について、10 共通血清型及び 11 非共通血清型で、コホート 1 の本剤群 (50～64 歳の成人) に対するコホート 2 の本剤群 (18～49 歳の成人) の非劣性 (OPA GMR に関する限界値 0.5) を有意水準片側 0.025 のもと検証する検出力を 90%超確保可能な例数として、コホート 2 の本剤群の目標被験者数は 200 例とされた。

- ・評価対象からの除外割合は 10%。なお、コホート 1 の被験者のうち 50～64 歳の成人が占める割合は 50%。
- ・コホート間の比較における血清型特異的 OPA GMR は 1.0。自然対数変換後の抗体価の標準偏差は、コホート 2 の本剤群 (18～49 歳の成人) において 0.66～1.73、コホート 1 の本剤群 (50～64 歳の成人) において 1.06～1.92。

¹³⁾ 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

<コホート 1>

無作為化¹⁴⁾された2,362例(本剤群1,181例、PCV20群1,181例)のうち、6例(本剤群2例、PCV20群4例)を除く2,356例(本剤群1,179例、PCV20群1,177例)に治験薬が接種され、このうち4例¹⁵⁾(本剤群及びPCV20群各2例)を除く2,352例(本剤群1,177例、PCV20群1,175例)が安全性解析対象集団とされた。治験薬が接種された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者がPP集団と定義され、治験薬を接種された全例がPP集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT」及び「治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA 応答割合」とされ、それぞれ以下の①及び②、並びに③の全ての基準を満たした場合に、本剤群のPCV20群に対する非劣性(①)及び優越性(②及び③)が検証されたと判断することとされた。

- ① 治験薬接種後30日目の10共通血清型に対する血清型特異的OPA GMTのPCV20群に対する本剤群の比(GMR)の95%CIの下限値が0.5を超える
- ② 治験薬接種後30日目の11非共通血清型に対する血清型特異的OPA GMRの95%CIの下限値が2.0を超える
- ③ 治験薬接種後30日目の11非共通血清型に対する血清型特異的OPA 応答割合(%)の本剤群とPCV20群の差の95%CIの下限値が10%を超える

免疫原性について、本剤群及びPCV20群の治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMTは表16のとおりであった。①については10共通血清型の全てで非劣性が示され、②については血清型15Cを除く10非共通血清型で優越性基準を達成した。また、本剤群及びPCV20群の治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA 応答割合は表17のとおりであり、③については血清型15Cを除く10非共通血清型で、優越性基準を達成した。

¹⁴⁾ 年齢区分(50～64歳、65～74歳、75～84歳又は85歳以上)を層別因子とした無作為化が実施された。

¹⁵⁾ 2例の被験者が2回の無作為割付をされ(割付番号上では4例)、1回目にPCV20、2回目に本剤が接種された。1回目の治験参加時は試験を完了し、2回目の治験参加時には試験を中止した。

表 16 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (1,179 例)		PCV20 群 (1,177 例)		GMR [両側 95%CI] ^{a)}
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
10 共通血清型					
3	1,154	274.0 [254.7, 294.7]	1,161	176.7 [164.2, 190.2]	1.55 [1.40, 1.72]
6A	1,148	2302.0 [2105.1, 2517.4]	1,153	2972.5 [2716.7, 3252.4]	0.77 [0.68, 0.88]
7F	1,152	3637.4 [3363.0, 3934.2]	1,158	3429.9 [3171.1, 3709.9]	1.06 [0.95, 1.18]
8	1,155	2501.3 [2330.6, 2684.5]	1,158	1811.1 [1686.4, 1945.0]	1.38 [1.25, 1.53]
10A	1,161	3893.4 [3609.1, 4200.0]	1,159	4678.0 [4328.6, 5055.5]	0.83 [0.75, 0.93]
11A	1,145	3232.6 [2995.3, 3488.6]	1,150	2092.8 [1939.2, 2258.5]	1.54 [1.39, 1.72]
12F	1,160	2641.2 [2403.9, 2901.9]	1,161	2499.6 [2272.8, 2749.1]	1.06 [0.92, 1.21]
19A	1,159	2136.1 [1990.3, 2292.6]	1,162	2817.8 [2623.0, 3027.1]	0.76 [0.69, 0.84]
22F	1,147	3874.5 [3562.5, 4213.9]	1,154	4770.1 [4382.4, 5192.1]	0.81 [0.72, 0.92]
33F	1,154	13558.9 [12347.4, 14889.2]	1,157	11742.1 [10691.0, 12896.5]	1.15 [1.01, 1.32]
11 非共通血清型					
9N	1,147	7470.7 [6929.9, 8053.6]	1,150	1640.4 [1524.7, 1765.0]	4.55 [4.12, 5.04]
15A	1,107	5237.2 [4789.7, 5726.4]	1,102	1589.0 [1450.8, 1740.3]	3.30 [2.91, 3.74]
15C	1,153	4216.2 [3810.2, 4665.5]	1,158	2072.3 [1872.3, 2293.6]	2.03 [1.77, 2.34]
16F	1,151	4868.2 [4489.7, 5278.7]	1,153	846.3 [781.6, 916.4]	5.75 [5.16, 6.41]
17F	1,148	7764.9 [7053.9, 8547.5]	1,156	460.4 [419.7, 505.1]	16.86 [14.90, 19.09]
20A	1,161	6099.2 [5610.8, 6630.0]	1,155	631.1 [580.8, 685.7]	9.66 [8.66, 10.79]
23A	1,132	3737.2 [3319.3, 4207.7]	1,104	461.5 [408.2, 521.8]	8.10 [6.86, 9.55]
23B	1,160	1082.5 [954.4, 1227.8]	1,160	107.3 [94.6, 121.8]	10.09 [8.48, 12.00]
24F	1,153	2728.6 [2462.1, 3024.0]	1,130	70.5 [63.4, 78.4]	38.71 [33.87, 44.25]
31	1,153	3132.5 [2800.6, 3503.8]	1,154	144.4 [129.4, 161.2]	21.69 [18.68, 25.18]
35B	1,153	8527.8 [7919.5, 9182.8]	1,159	1383.0 [1286.7, 1486.6]	6.17 [5.59, 6.80]

a) GMT、GMR 及び 95%信頼区間は、cLDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用、年齢区分 (50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上) 及び時点と年齢区分の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

表 17 治験薬接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答割合 (PP 集団)

血清型	本剤群 (1,179 例)	PCV20 群 (1,177 例)	群間差 [両側 95%CI] ^{a)}
11 非共通血清型			
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 [40.7, 48.6]
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 [25.8, 35.8]
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 [5.6, 12.9]
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 [47.1, 54.9]
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 [62.8, 69.6]
20A	67.3 (675/1,003)	9.6 (97/1,011)	57.7 [54.2, 61.1]
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 [37.6, 46.6]
23B	85.5 (873/1,021)	49.6 (506/1,021)	35.9 [32.1, 39.6]
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 [71.1, 77.1]
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 [54.8, 62.1]
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 [49.6, 56.6]

被験者割合% (該当例数/解析例数)

a) 群間差及び両側 95%CI は、年齢区分 (50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上) を層とした層別 Miettinen-Nurminen 法により算出

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副作用とされた。

表 18 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (1,177 例)	PCV20 群 (1,175 例)
局所性	41.4 (487)	53.6 (630)
注射部位疼痛	39.4 (464)	51.7 (607)
注射部位腫脹	6.0 (71)	8.3 (98)
注射部位紅斑	5.4 (64)	6.3 (74)
全身性	28.4 (334)	27.5 (323)
疲労	20.1 (237)	19.6 (230)
頭痛	11.5 (135)	12.9 (152)
筋肉痛	5.9 (70)	6.7 (79)
発熱 ^{a)}	1.3 (15)	1.3 (15)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 58.2% (685/1,177 例)、PCV20 群 66.2% (778/1,175 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛（本剤群 471 例、PCV20 群 608 例）、疲労（本剤群 240 例、PCV20 群 235 例）、頭痛（本剤群 162 例、PCV20 群 174 例）、注射部位紅斑（本剤群 82 例、PCV20 群 86 例）、注射部位腫脹（本剤群 79 例、PCV20 群 103 例）及び筋肉痛（本剤群 75 例、PCV20 群 82 例）であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 51.7% (609/1,177 例)、PCV20 群 60.9% (715/1,175 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労（本剤群 211 例、PCV20 群 212 例）、頭痛（本剤群 125 例、PCV20 群 137 例）及び筋肉痛（本剤群 68 例、PCV20 群 74 例）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 4 例（敗血症¹⁶⁾、脳血管発作¹⁷⁾、心筋梗塞¹⁸⁾、肝硬変¹⁹⁾及び肝性脳症¹⁹⁾各 1 例、重複あり）、PCV20 群 2 例（心停止²⁰⁾及び腹部膿瘍²¹⁾各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中に重篤な有害事象は、本剤群 19 例（敗血症及び脳血管発作各 2 例、心停止、心筋梗塞、上腹部痛、穿孔性十二指腸潰瘍、単径ヘルニア、口腔粘膜びらん、肝硬変、肝壊死、肝被膜下血腫、腹壁膿瘍、虫垂炎、憩室炎、腹膜炎、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック、上肢骨折、コントロール不良の糖尿病、低ナトリウム血症、変形性関節症、浸潤性乳管癌、直腸腺癌、浮動性めまい、肝性脳症、医療機器閉塞、アルコール症、振戦譫妄、腎結石症、急性呼吸不全及び呼吸困難各 1 例、重複あり）、PCV20 群 24 例（心筋梗塞 4 例、心停止、冠動脈塞栓症、回転性めまい、腹痛、大腸炎、小腸閉塞、非心臓性胸痛、薬物過敏症、腹部膿瘍、ウイルス性脳炎、胃腸炎、肺炎、脳挫傷、股関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症、前立腺癌、脳症、虚血性脳卒中、代謝性脳症、橈骨神経麻痺、アルコール離脱症候群、急性腎障害及び腎結石症各 1 例、重複あり）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

<コホート 2>

無作為化された 301 例（本剤群 201 例、PCV20 群 100 例）のうち、1 例（本剤群 1 例）を除く 300 例（本剤群 200 例、PCV20 群 100 例）に治験薬が接種され、全例が安全性検討対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与える治験実施計画書からの逸脱がない

¹⁶⁾ 7 歳女性。治験薬（本剤）接種 25 日後に肝生検を施行。その際に肝臓の皮膜下血腫を認め、同日、肝動脈塞栓術を施行。治験薬接種 27 日後に敗血症性ショックにより入院し、翌日には心停止に至ったが、蘇生。心臓超音波検査で大動脈狭窄を認めた。治験薬接種 36 日後に CT で肝壊死及び肝周囲液体貯留が認められ、ドレナージした肝周囲液体からは *E. hirae*、*K. variicola* 及び *E. coli* が培養された。治験薬接種 39 日後にドレナージカテーテルを留置。状態改善し、治験薬接種 61 日後に退院。治験薬接種 86 日後に再度敗血症性ショックで入院。その 6 日後に再度ドレナージ及びカテーテル留置し、治験薬接種 111 日後に退院したが、その 15 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

¹⁷⁾ 5 歳女性。治験薬（本剤）接種 43 日後に脳血管発作で死亡。治験薬との因果関係は否定された。

¹⁸⁾ 5 歳女性。治験薬（本剤）接種 178 日後に心筋梗塞で死亡。治験薬との因果関係は否定された。

¹⁹⁾ 7 歳男性。治験薬（本剤）接種 19 日後にめまい、錯乱及び転倒のため入院。脊髄及び頭部 CT に異常なく、腹部 CT で腹水を認めた。2 日後に退院したが、その翌日に再度錯乱のため入院。腹部超音波検査で脾腫及び腹水の増加を認め、肝硬変及び肝性脳症と診断され、治験薬接種 85 日後に退院するも、その後も改善なく、治験薬接種 128 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²⁰⁾ 7 歳男性。心臓ペースメーカー挿入の既往歴。治験薬（PCV20）接種 9 日後に心停止し死亡。治験薬との因果関係は否定された。

²¹⁾ 6 歳女性。胃腸炎及び *H. pylori* 感染の既往歴。治験薬（PCV20）接種 13 日後に、およそ 1 カ月半続く悪心、嘔吐、腹痛及び体重減少で入院。CT 検査により腹部膿瘍と診断された。治験薬接種 14 日後に腹腔内に穿刺ドレナージカテーテルを留置し、その 3 日後に腹腔鏡手術を施行。その後も抗菌治療を続けたが、治験薬接種 62 日後に死亡。治験薬との因果関係は否定された。

被験者が PP 集団と定義され、治験薬を接種された全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、治験薬接種後 30 日目の全 21 血清型に対する血清型特異的 OPA GMT の本剤群（コホート 1（50～64 歳の成人））に対する本剤群（コホート 2（18～49 歳の成人））の比（GMR）の 95%CI の下限値が 0.5 を超えた場合に、18～49 歳と 50～64 歳の成人の免疫ブリッジングが検証されたと判断することとされた。本剤群（18～49 歳の成人）及び本剤群（50～64 歳の成人）の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は表 19 のとおりであり、全ての血清型で免疫ブリッジングの基準を達成した。

表 19 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）

血清型	本剤群（18～49 歳） （200 例）		本剤群（50～64 歳） （589 例）		GMR [両側 95%CI] ^{a)}
	例数	GMT ^{a)}	例数	GMT ^{a)}	
3	194	308.6 [260.4, 365.8]	572	282.7 [256.7, 311.3]	1.09 [0.90, 1.33]
6A	196	5289.6 [4289.2, 6523.4]	569	2572.9 [2281.7, 2901.3]	2.06 [1.61, 2.62]
7F	198	6447.2 [5427.2, 7659.0]	571	4278.8 [3871.1, 4729.5]	1.51 [1.23, 1.84]
8	197	4516.0 [3873.1, 5265.7]	571	3004.7 [2751.6, 3281.0]	1.50 [1.26, 1.79]
9N	197	17283.2 [14346.2, 20821.5]	570	8791.4 [7934.3, 9741.0]	1.97 [1.59, 2.43]
10A	197	6808.1 [5661.8, 8186.3]	575	4382.6 [3942.1, 4872.4]	1.55 [1.26, 1.92]
11A	196	5871.6 [4909.1, 7022.9]	564	3785.8 [3413.2, 4199.0]	1.55 [1.26, 1.91]
12F	196	6150.4 [5046.0, 7496.4]	574	3561.2 [3177.3, 3991.4]	1.73 [1.37, 2.17]
15A	184	11319.2 [9418.9, 13602.9]	550	5901.2 [5321.4, 6544.2]	1.92 [1.55, 2.37]
15C	195	10194.0 [8033.0, 12936.4]	570	5708.0 [4986.7, 6533.6]	1.79 [1.36, 2.35]
16F	193	8877.0 [7418.6, 10622.2]	571	5720.0 [5167.3, 6331.9]	1.55 [1.26, 1.91]
17F	194	16070.6 [13078.4, 19747.3]	568	10068.0 [8980.3, 11287.5]	1.60 [1.26, 2.02]
19A	198	2773.2 [2368.9, 3246.5]	574	2374.6 [2166.9, 2602.3]	1.17 [0.97, 1.40]
20A	197	13150.0 [10799.8, 16011.7]	575	7562.7 [6763.6, 8456.1]	1.74 [1.39, 2.18]
22F	198	9299.6 [7649.0, 11306.5]	568	4683.6 [4185.6, 5240.9]	1.99 [1.58, 2.49]
23A	192	8848.7 [7026.8, 11143.0]	561	4739.5 [4147.0, 5416.5]	1.87 [1.43, 2.44]
23B	198	2140.1 [1643.8, 2786.1]	575	1420.9 [1220.6, 1654.1]	1.51 [1.11, 2.04]
24F	197	4137.6 [3451.9, 4959.4]	570	3047.2 [2744.4, 3383.5]	1.36 [1.10, 1.67]
31	195	8005.6 [6442.7, 9947.6]	570	3820.7 [3373.5, 4327.2]	2.10 [1.63, 2.69]
33F	197	34805.5 [27692.5, 43745.6]	570	17607.4 [15448.4, 20068.3]	1.98 [1.52, 2.57]
35B	198	13933.4 [11745.5, 16528.8]	573	9053.9 [8215.3, 9978.1]	1.54 [1.26, 1.87]

a) GMT、GMR 及び 95%信頼区間は、LDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、年齢区分（コホート）、時点と年齢区分（コホート）の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

本剤群及び PCV20 群において治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副反応とされた。

表 20 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群（200 例）	PCV20 群（100 例）
局所性	72.0 (144)	75.0 (75)
注射部位疼痛	71.5 (143)	74.0 (74)
注射部位紅斑	15.5 (31)	13.0 (13)
注射部位腫脹	14.0 (28)	14.0 (14)
全身性	53.5 (107)	44.0 (44)
疲労	40.5 (81)	34.0 (34)
頭痛	29.5 (59)	24.0 (24)
筋肉痛	16.5 (33)	14.0 (14)
発熱 ^{a)}	3.5 (7)	1.0 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 82.0% (164/200 例)、PCV20 群 79.0% (79/100 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (本剤群 143 例、PCV20 群 74 例)、疲労 (本剤群 81 例、PCV20 群 34 例)、頭痛 (本剤群 59 例、PCV20 群 26 例)、筋肉痛 (本剤群 33 例、PCV20 群 14 例)、注射部位紅斑 (本剤群 32 例、PCV20 群 13 例) 及び注射部位腫脹 (本剤群 28 例、PCV20 群 14 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 79.5% (159/200 例)、PCV20 群 78.0% (78/100 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (本剤群 77 例、PCV20 群 30 例)、頭痛 (本剤群 54 例、PCV20 群 23 例) 及び筋肉痛 (本剤群 33 例、PCV20 群 12 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験期間中の重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (歯膿瘍 1 例)、PCV20 群 3 例 (空腸穿孔、蜂巣炎及び下肢骨折各 1 例) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.7 : 006 試験、実施期間 : 2022 年 7 月～2023 年 5 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がある²²⁾ 50 歳以上の成人 (医学的状態が安定した基礎疾患を有する者を含む) (目標被験者数 700 例²³⁾ : コホート 1 300 例 (本剤群 200 例、PCV15 群 100 例)、コホート 2 300 例 (本剤群 200 例、PPSV23 群 100 例)、コホート 3 本剤群 100 例) を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験 (コホート 1 及び 2) 及び非盲検単群試験 (コホート 3) が 9 の国又は地域²⁴⁾ の 51 施設で実施された。

<コホート 1>

用法・用量は、本剤⁹⁾ 又は PCV15 を 0.5 mL 単回筋肉内接種することとされた。

無作為化²⁵⁾ された 350 例 (本剤群 231 例、PCV15 群 119 例) のうち、2 例 (本剤群 2 例) を除く 348 例 (本剤群 229 例、PCV15 群 119 例) に治験薬が接種され、誤った治験薬が接種された PCV15 群 2 例²⁶⁾ のうち PPSV23 が接種された 1 例を除く 347 例 (本剤群 230 例、PCV15 群 117 例) が安全性解析対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、治験薬を接種された全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 21 のとおりであった。

²²⁾ コホート 1 は PPSV23 の接種歴あり、コホート 2 は PCV13 の接種歴あり、コホート 3 は PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PPSV23+PCV13、PCV15 又は PCV20 の接種歴あり。いずれのコホートも、肺炎球菌ワクチンの接種歴は組入れの 1 年以上前とされた。

²³⁾ 本試験では記述統計に基づき免疫原性及び安全性を評価することとされ、統計学的な仮説検定は計画されなかった。そのため、目標被験者数についても統計学的仮説に基づく設定はなされなかった。

²⁴⁾ 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

²⁵⁾ 年齢区分 (50～64 歳又は 65 歳以上) 及び肺炎球菌ワクチンの最終接種時からの期間 (1～4 年、5～9 年又は 10 年以上) を層別因子とした無作為化が実施された。

²⁶⁾ PCV15 ではなく本剤又は PPSV23 (各 1 例) が誤接種された。

表 21 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (229 例)		PCV15 群 (119 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
6 共通血清型				
3	197	262.1 [224.0, 306.8]	103	226.3 [182.0, 281.4]
6A	191	1653.5 [1347.2, 2029.4]	94	2076.1 [1571.4, 2742.8]
7F	209	2184.4 [1891.4, 2522.8]	110	1750.3 [1404.7, 2181.0]
19A	204	1513.8 [1318.4, 1738.1]	109	2022.9 [1634.1, 2504.3]
22F	206	1983.8 [1698.3, 2317.4]	108	1595.6 [1227.1, 2074.6]
33F	188	4311.9 [3625.1, 5128.9]	99	3397.2 [2665.3, 4330.0]
15 非共通血清型				
8	208	1273.0 [1115.1, 1453.3]	113	345.8 [250.5, 477.5]
9N	191	3805.1 [3324.0, 4356.0]	111	2176.5 [1809.6, 2617.9]
10A	209	1986.2 [1637.7, 2408.9]	112	467.5 [337.0, 648.5]
11A	197	1998.5 [1696.9, 2353.8]	100	335.6 [228.9, 491.8]
12F	212	981.8 [782.4, 1232.1]	114	80.5 [54.0, 120.1]
15A	175	4184.9 [3548.3, 4935.6]	93	877.2 [616.2, 1248.7]
15C	206	2307.8 [1878.4, 2835.4]	110	539.6 [371.1, 784.6]
16F	187	3060.5 [2633.8, 3556.3]	107	392.3 [301.3, 510.8]
17F	194	3599.8 [3134.5, 4134.3]	108	939.6 [693.7, 1272.6]
20A	195	2847.4 [2433.3, 3331.8]	110	1058.9 [829.9, 1351.1]
23A	202	2363.9 [1857.4, 3008.5]	91	310.2 [202.1, 476.0]
23B	197	673.2 [517.1, 876.4]	110	153.0 [98.7, 237.1]
24F	201	1822.6 [1411.6, 2353.3]	97	106.6 [69.7, 162.9]
31	194	3018.4 [2473.6, 3683.3]	108	113.2 [74.5, 172.1]
35B	194	6703.1 [5732.7, 7837.8]	107	1019.1 [739.9, 1403.7]

a) GMT 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、95%CI 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

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 22 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副反応とされた。

表 22 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (230 例)	PCV15 群 (117 例)
局所性	40.0 (92)	47.9 (56)
注射部位疼痛	35.7 (82)	43.6 (51)
注射部位腫脹	8.3 (19)	8.5 (10)
注射部位紅斑	7.4 (17)	7.7 (9)
全身性	20.9 (48)	21.4 (25)
疲労	14.3 (33)	17.1 (20)
筋肉痛	7.4 (17)	2.6 (3)
頭痛	7.0 (16)	9.4 (11)
発熱 ^{a)}	1.7 (4)	2.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 51.3% (118/230 例)、PCV15 群 64.1% (75/117 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (本剤群 82 例、PCV15 群 51 例)、疲労 (本剤群 33 例、PCV15 群 20 例)、注射部位腫脹 (本剤群 20 例、PCV15 群 10 例)、注射部位紅斑 (本剤群 19 例、PCV15 群 9 例)、頭痛 (本剤群 17 例、PCV15 群 11 例) 及び筋肉痛 (本剤群 17 例、PCV15 群 5 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 46.5% (107/230 例)、PCV15 群 56.4% (66/117 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (本剤群 31 例、PCV15 群 20 例)、筋肉痛 (本剤群 17 例、PCV15 群 4 例) 及び頭痛 (本剤群 16 例、PCV15 群 11 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験期間中の重篤な有害事象は、本剤群 2 例（うつ血性心不全及び注射部位蜂巣炎各 1 例）、PCV15 群 4 例（心不全、心筋虚血、大動脈腸管瘻、マロリー・ワイス症候群、小腸穿孔、肺炎及び低血圧各 1 例、重複あり）に認められ、このうち本剤群の注射部位蜂巣炎は本剤との因果関係が否定されなかったものの、消失した。

<コホート 2>

用法・用量は、本剤⁹⁾又は PPSV23 を 0.5 mL 単回筋肉内接種することとされた。

無作為化²⁵⁾された 261 例（本剤群 176 例、PPSV23 群 85 例）のうち、2 例（本剤群 2 例）を除く 259 例（本剤群 174 例、PPSV23 群 85 例）に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、治験薬を接種された全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 23 のとおりであった。

表 23 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (174 例)		PPSV23 群 (85 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
12 共通血清型				
3	149	391.1 [332.8, 459.6]	75	583.1 [453.5, 749.6]
7F	150	3129.8 [2609.9, 3753.3]	70	4057.0 [3211.2, 5125.6]
8	161	2320.1 [1987.3, 2708.7]	75	2723.2 [2197.4, 3374.8]
9N	143	7214.4 [6062.9, 8584.6]	58	6482.5 [4908.9, 8560.7]
10A	155	3976.8 [3360.7, 4705.8]	73	1797.6 [1136.2, 2843.9]
11A	142	2846.6 [2411.0, 3360.8]	71	1736.6 [1367.1, 2206.0]
12F	160	2552.6 [2120.5, 3072.9]	73	1402.5 [912.2, 2156.4]
17F	125	5963.8 [5036.6, 7061.7]	67	4367.3 [3372.5, 5655.7]
19A	158	2528.9 [2201.7, 2904.9]	74	3241.5 [2646.0, 3971.0]
20A	138	6005.5 [4919.8, 7330.8]	72	3393.9 [2536.9, 4540.5]
22F	143	4389.2 [3541.1, 5440.3]	71	2524.0 [1834.5, 3472.5]
33F	131	8162.9 [6407.2, 10399.7]	59	8761.9 [6157.4, 12468.1]
9 非共通血清型				
6A	152	3624.0 [3099.2, 4237.7]	74	1812.3 [1226.6, 2677.6]
15A	134	6185.2 [5179.3, 7386.6]	63	1668.2 [1234.4, 2254.5]
15C	152	4334.4 [3563.8, 5271.5]	72	1470.4 [978.6, 2209.3]
16F	146	4626.5 [3861.8, 5542.6]	74	832.8 [604.3, 1147.6]
23A	156	4253.4 [3417.6, 5293.5]	60	433.6 [247.5, 759.5]
23B	160	1530.7 [1196.5, 1958.3]	75	203.9 [127.6, 325.6]
24F	151	2746.1 [2257.9, 3339.9]	63	48.5 [28.6, 82.1]
31	146	4413.5 [3530.2, 5517.7]	68	171.8 [99.9, 295.6]
35B	148	8143.5 [6761.4, 9808.1]	76	1527.7 [1169.5, 1995.5]

a) GMT 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、95%CI 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

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副作用とされた。

表 24 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (174 例)	PPSV23 群 (85 例)
局所性	43.1 (75)	54.1 (46)
注射部位疼痛	41.4 (72)	47.1 (40)
注射部位紅斑	7.5 (13)	9.4 (8)
注射部位腫脹	4.6 (8)	16.5 (14)
全身性	25.9 (45)	23.5 (20)
疲労	19.0 (33)	12.9 (11)
頭痛	10.3 (18)	11.8 (10)
筋肉痛	9.8 (17)	9.4 (8)
発熱 ^{a)}	2.9 (5)	1.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 52.9% (92/174 例)、PPSV23 群 65.9% (56/85 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (本剤群 72 例、PPSV23 群 40 例)、疲労 (本剤群 33 例、PPSV23 群 12 例)、頭痛 (本剤群 18 例、PPSV23 群 10 例)、筋肉痛 (本剤群 17 例、PPSV23 群 9 例)、注射部位紅斑 (本剤群 14 例、PPSV23 群 8 例) 及び注射部位腫脹 (本剤群 8 例、PPSV23 群 14 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 50.0% (87/174 例)、PPSV23 群 61.2% (52/85 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (本剤群 32 例、PPSV23 群 12 例)、頭痛 (本剤群 18 例、PPSV23 群 10 例) 及び筋肉痛 (本剤群 17 例、PPSV23 群 8 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験期間中の重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (裂肛、慢性閉塞性肺疾患各 1 例)、PPSV23 群 3 例 (胆管炎、虚血性脳卒中、慢性閉塞性肺疾患各 1 例) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

< コホート 3 >

用法・用量は、本剤⁹⁾を 0.5 mL 単回筋肉内接種することとされた。

106 例が組み入れられ、105 例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。組み入れられた被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、治験薬を接種された全例が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 25 のとおりであった。

表 25 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤群 (105 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
3	85	318.3 [250.0, 405.3]
6A	93	2097.3 [1693.4, 2597.6]
7F	96	2051.3 [1630.2, 2581.0]
8	98	1486.8 [1230.5, 1796.6]
9N	90	4054.5 [3389.4, 4850.2]
10A	96	2564.0 [1959.1, 3355.6]
11A	87	2373.0 [1905.4, 2955.4]
12F	99	1235.3 [948.3, 1609.2]
15A	86	4328.6 [3378.7, 5545.7]
15C	89	2191.9 [1573.2, 3053.9]
16F	89	2477.0 [1887.2, 3251.2]
17F	82	3836.7 [3063.4, 4805.1]
19A	93	1533.8 [1272.4, 1848.9]
20A	88	2433.4 [1880.5, 3148.9]
22F	99	1913.5 [1453.5, 2519.0]
23A	86	3967.2 [2764.8, 5692.7]
23B	97	844.0 [608.2, 1171.4]
24F	90	2041.5 [1500.8, 2777.1]
31	90	3285.5 [2485.0, 4343.8]
33F	88	4654.3 [3532.1, 6133.1]
35B	90	5836.8 [4693.6, 7258.6]

a) GMT 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、95%CI 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

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 26 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副反応とされた。

表 26 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (105 例)
局所性	43.8 (46)
注射部位疼痛	43.8 (46)
注射部位腫脹	10.5 (11)
注射部位紅斑	7.6 (8)
全身性	24.8 (26)
疲労	21.9 (23)
頭痛	8.6 (9)
筋肉痛	8.6 (9)
発熱 ^{a)}	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、本剤群 52.4% (55/105 例) であり、5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (46 例)、疲労 (23 例)、注射部位腫脹 (11 例)、筋肉痛 (9 例)、頭痛 (9 例) 及び注射部位紅斑 (8 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、本剤群 48.6% (51/105 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、5%以上に認められた全身性の副反応は、疲労 (23 例)、筋肉痛 (9 例) 及び頭痛 (9 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

治験期間中の重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (胆石症及び尿路感染各 1 例) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.9 : 008 試験、実施期間 : 2023 年 2 月～2024 年 3 月)

肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 18～64 歳のハイリスク成人²⁷⁾（目標被験者数 500 例（本剤/saline 群 375 例、PCV15/PPSV23 群 125 例）²⁸⁾）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が 8 カ国²⁹⁾ の計 44 施設で実施された。

用法・用量は、本剤⁹⁾ 又は PCV15 を 0.5 mL 筋肉内接種し、接種後 60～74 日目に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV15 を接種した場合は PPSV23 を各 0.5 mL 筋肉内接種することとされた。

無作為化³⁰⁾ された 518 例（本剤/saline 群 387 例、PCV15/PPSV23 群 131 例）のうち、2 例（本剤/saline 群 1 例、PCV15/PPSV23 群 1 例）を除く 516 例（本剤/saline 群 386 例、PCV15/PPSV23 群 130 例）に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 27 のとおりであった。

表 27 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤/saline 群 (386 例)		PCV15/PPSV23 群 (130 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
13 共通血清型				
3	352	216.2 [188.6, 247.8]	104	192.9 [156.7, 237.4]
6A	347	3734.9 [3204.3, 4353.4]	92	2443.8 [1779.0, 3357.1]
7F	355	4261.2 [3781.6, 4801.6]	109	3218.5 [2627.3, 3942.6]
8	357	3460.8 [3083.1, 3884.7]	106	3406.4 [2635.8, 4402.2]
9N	354	7553.9 [6664.1, 8562.5]	107	4548.4 [3696.8, 5596.2]
10A	355	4502.0 [3933.7, 5152.4]	107	2542.0 [1897.0, 3406.2]
11A	358	3761.7 [3375.8, 4191.7]	106	1697.2 [1338.4, 2152.2]
12F	356	2432.3 [2082.7, 2840.6]	107	1364.5 [956.1, 1947.4]
17F	354	10425.3 [9099.2, 11944.7]	104	4331.7 [3248.3, 5776.3]
19A	356	2837.2 [2535.2, 3175.2]	106	2437.2 [2008.5, 2957.5]
20A	357	8091.5 [7169.4, 9132.3]	99	3749.8 [2932.4, 4795.2]
22F	357	4432.7 [3914.2, 5020.0]	108	2717.4 [2201.7, 3353.8]
33F	347	24512.8 [21149.8, 28410.7]	101	11395.1 [8884.5, 14615.3]
8 非共通血清型				
15A	353	7274.6 [6398.7, 8270.4]	104	1791.8 [1361.7, 2357.8]
15C	353	7923.1 [6726.7, 9332.3]	107	2269.8 [1651.8, 3118.9]
16F	356	9546.6 [8396.2, 10854.6]	105	1626.2 [1224.4, 2159.8]
23A	346	5875.3 [5005.5, 6896.2]	100	1493.9 [1009.1, 2211.5]
23B	354	2316.9 [1925.9, 2787.3]	108	117.0 [73.4, 186.4]
24F	354	5677.1 [5098.2, 6321.8]	92	1666.8 [1257.6, 2209.1]
31	359	5803.9 [4991.8, 6748.1]	105	360.7 [233.0, 558.5]
35B	347	13141.3 [11584.8, 14906.9]	104	1812.1 [1408.6, 2331.2]

a) GMT 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、95%CI 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

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副反応として取り扱うこととされた。

²⁷⁾ 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

²⁸⁾ 本試験では記述統計に基づき免疫原性及び安全性を評価することとされ、統計学的な仮説検定は計画されなかった。そのため、目標被験者数についても統計学的仮説に基づく設定はなされなかった。

²⁹⁾ 米国、カナダ、韓国、オーストラリア、ニュージーランド、ポーランド、チリ及び日本

³⁰⁾ 年齢区分（18～49 歳又は 50～64 歳）及び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）を層別因子とした無作為化が実施された。なお、18～49 歳の集団を全体の 20%以上、リスク因子を有する集団をリスク因子毎にそれぞれ 5%以上組み入れることとされた。

表 28 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	1 回目		2 回目	
	本剤/saline 群 (386 例)	PCV15/PPSV23 群 (130 例)	本剤/saline 群 (374 例)	PCV15/PPSV23 群 (128 例)
局所性	50.5 (195)	63.8 (83)	9.6 (36)	77.3 (99)
注射部位疼痛	49.5 (191)	63.1 (82)	8.3 (31)	72.7 (93)
注射部位紅斑	7.0 (27)	3.8 (5)	2.7 (10)	23.4 (30)
注射部位腫脹	6.5 (25)	7.7 (10)	2.7 (10)	35.2 (45)
全身性	32.9 (127)	30.8 (40)	20.6 (77)	43.0 (55)
疲労	24.6 (95)	24.6 (32)	14.4 (54)	32.8 (42)
頭痛	15.8 (61)	12.3 (16)	10.4 (39)	18.0 (23)
筋肉痛	8.0 (31)	5.4 (7)	4.5 (17)	11.7 (15)
発熱 ^{a)}	1.8 (7)	0	1.9 (7)	4.7 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.1

a) 口腔温 38.0℃以上

有害事象の発現割合は、1 回目接種後 1～30 日目に本剤/saline 群 62.7% (242/386 例)、PCV15/PPSV23 群 75.4% (98/130 例) であり、2 回目接種後 1～30 日目に本剤/saline 群 32.1% (120/374 例)、PCV15/PPSV23 群 82.8% (106/128 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 191 例及び PCV15/PPSV23 群 82 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 31 例及び PCV15/PPSV23 群 93 例)、疲労 (1 回目接種後に本剤/saline 群 95 例及び PCV15/PPSV23 群 32 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 55 例及び PCV15/PPSV23 群 42 例)、頭痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 67 例及び PCV15/PPSV23 群 17 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 45 例及び PCV15/PPSV23 群 24 例)、筋肉痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 31 例及び PCV15/PPSV23 群 7 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 17 例及び PCV15/PPSV23 群 15 例)、注射部位紅斑 (1 回目接種後に本剤/saline 群 31 例及び PCV15/PPSV23 群 6 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 10 例及び PCV15/PPSV23 群 30 例) 及び注射部位腫脹 (1 回目接種後に本剤/saline 群 27 例及び PCV15/PPSV23 群 10 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 10 例及び PCV15/PPSV23 群 45 例) であった。

副反応の発現割合は、1 回目接種後 1～30 日目に本剤/saline 群 58.5% (226/386 例)、PCV15/PPSV23 群 70.8% (92/130 例) であり、2 回目接種後 1～30 日目に本剤/saline 群 22.2% (83/374 例)、PCV15/PPSV23 群 80.5% (103/128 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に求められた全身性の副反応は、疲労 (1 回目接種後に本剤/saline 群 92 例及び PCV15/PPSV23 群 29 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 45 例及び PCV15/PPSV23 群 38 例)、頭痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 60 例及び PCV15/PPSV23 群 15 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 36 例及び PCV15/PPSV23 群 19 例) 及び筋肉痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 31 例及び PCV15/PPSV23 群 7 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 17 例及び PCV15/PPSV23 群 15 例) であった。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、1 回目接種後～2 回目接種前では本剤/saline 群 1.8% (7/386 例、胃食道逆流性疾患、閉塞性膵炎、尿路性敗血症、四肢損傷、低血糖、悪性黒色腫、喘息、肺障害及び肺水腫各 1 例、重複あり)、PCV15/PPSV23 群 3.1% (4/130 例、冠動脈狭窄、心室性頻脈、失神、急性腎障害及び深部静脈血栓症各 1 例、重複あり) であり、2 回目接種後～治験終了時では本剤/saline 群 0.8% (3/374 例、急性腎盂腎炎、睡眠時無呼吸症候群及び大動脈狭窄各 1 例)、PCV15/PPSV23 群 2.3% (3/128 例、急性膵炎、細菌性肺炎及び痙攣発作各 1 例) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.10：007 試験、実施期間：2022 年 7 月～2023 年 7 月）³¹⁾

肺炎球菌ワクチンの接種歴を問わない³²⁾ 18 歳以上の HIV 感染患者³³⁾（目標被験者数 300 例³⁴⁾（本剤/saline 群 150 例、PCV15/PPSV23 群 150 例））を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が 6 カ国³⁵⁾ の計 20 施設で実施された。

用法・用量は、本剤⁹⁾ 又は PCV15 を 0.5 mL 筋肉内接種し、接種後 56～70 日目に 2 回目接種として、1 回目に本剤を接種した場合は生理食塩水、PCV15 を接種した場合は PPSV23 を 0.5 mL 筋肉内接種することとされた。

無作為化³⁶⁾された 313 例（本剤/saline 群 156 例、PCV15/PPSV23 群 157 例）のうち、1 例（PCV15/PPSV23 群 1 例）を除く 312 例（本剤/saline 群 156 例、PCV15/PPSV23 群 156 例）に少なくとも 1 回治験薬が接種され、誤った治験薬が投与された 2 例³⁷⁾（本剤/saline 群 1 例、PCV15/PPSV23 群 1 例）を除く 310 例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与える治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、「治験薬接種後 30 日目（本剤接種後 30 日目及び PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT」とされ、結果は表 29 のとおりであった。

³¹⁾ パート A（本剤/saline 群及び PCV15/PPSV23 群の比較試験）及びパート B（パート A の本剤/saline 群に対して PCV15 を接種）からなる試験であるが、パート B は試験継続中であり、本申請ではパート A に関する結果が提出された。

³²⁾ 肺炎球菌ワクチンの接種歴がある被験者について、PCV13 単独では 8 週間以上、PCV13/PPSV23 では 4 年以上、又は PPSV23 単独では 4 年以上、治験薬接種までに経過していることとされた。

³³⁾ スクリーニング時に抗レトロウイルス療法が 6 週間以上継続されており、CD4 陽性 T 細胞数が 50 cells/ μ L 以上かつ血漿中 HIV RNA 量が 50,000 コピー/mL 未満。なお、医学的状態が安定した基礎疾患を有する者も含む。

³⁴⁾ 本試験では記述統計に基づき免疫原性及び安全性を評価することとされ、統計学的な仮説検定は計画されなかった。そのため、目標被験者数についても統計学的仮説に基づく設定はなされなかった。

³⁵⁾ 米国、チリ、ベルギー、フランス、南アフリカ及びタイ

³⁶⁾ 肺炎球菌ワクチン接種状況（PCV13 及び PPSV23 の接種なし、PCV13 のみ接種歴あり、PPSV23 のみ接種歴あり、又は PCV13 及び PPSV23 の接種歴あり）、CD4 陽性 T 細胞数（50 cells/ μ L 以上 500 cells/ μ L 未満又は 500 cells/ μ L 以上）を層別因子とした無作為化が実施された。

³⁷⁾ 本剤/saline 群 1 例で本剤ではなく PCV15、PCV15/PPSV23 群 1 例で PPSV23 ではなく PCV15 が誤接種された。

表 29 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (PP 集団)

血清型	本剤/saline 群 (156 例)		PCV15/PPSV23 群 (156 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
13 共通血清型				
3	128	170.7 [132.5, 220.0]	126	172.0 [138.4, 213.7]
6A	131	3896.0 [2929.7, 5181.1]	123	3979.5 [3210.6, 4932.5]
7F	135	3482.3 [2815.8, 4306.6]	126	3275.6 [2658.1, 4036.6]
8	137	1847.5 [1470.9, 2320.6]	129	2262.9 [1776.5, 2882.5]
9N	129	5763.0 [4552.8, 7294.7]	126	5970.0 [4786.9, 7445.6]
10A	137	3693.0 [2870.2, 4751.5]	128	3652.8 [2731.4, 4885.1]
11A	134	3742.5 [3050.7, 4591.1]	123	1722.3 [1277.1, 2322.7]
12F	136	2585.4 [1993.5, 3353.0]	128	2292.4 [1653.2, 3178.8]
17F	135	8698.6 [7046.1, 10738.5]	124	5886.3 [4489.8, 7717.1]
19A	137	2178.9 [1777.1, 2671.7]	130	2667.0 [2193.2, 3243.1]
20A	135	7249.1 [5854.9, 8975.4]	130	5753.3 [4634.0, 7143.0]
22F	129	3622.4 [2902.8, 4520.4]	129	3979.8 [3214.5, 4927.1]
33F	123	14642.5 [11314.9, 18948.6]	123	11864.5 [9283.8, 15162.5]
8 非共通血清型				
15A	127	5859.0 [4684.9, 7327.4]	124	1970.5 [1555.1, 2496.8]
15C	131	5613.0 [4136.7, 7616.3]	126	2438.0 [1791.5, 3317.7]
16F	129	6703.0 [5494.0, 8178.1]	127	1839.0 [1474.3, 2293.9]
23A	130	5053.5 [3781.3, 6753.5]	111	1674.9 [1209.9, 2318.7]
23B	135	1593.8 [1182.7, 2147.9]	125	151.0 [98.1, 232.6]
24F	132	3725.6 [3161.1, 4391.0]	98	567.9 [375.4, 859.1]
31	137	5699.4 [4435.1, 7324.2]	125	530.8 [364.2, 773.7]
35B	135	11306.2 [9364.7, 13650.1]	128	2977.7 [2425.5, 3655.8]

a) GMT 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、95%CI 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

治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。なお、全ての局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目の発熱は、副反応とされた。

表 30 治験薬接種後 1～5 日目に認められた局所性及び全身性の特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	1 回目		2 回目	
	本剤/saline 群 (155 例)	PCV15/PPSV23 群 (155 例)	本剤/saline 群 (153 例)	PCV15/PPSV23 群 (151 例)
局所性	48.4 (75)	61.3 (95)	12.4 (19)	70.9 (107)
注射部位疼痛	48.4 (75)	60.0 (93)	11.8 (18)	70.2 (106)
注射部位腫脹	5.8 (9)	8.4 (13)	2.6 (4)	15.2 (23)
注射部位紅斑	2.6 (4)	2.6 (4)	2.6 (4)	9.9 (15)
全身性	31.6 (49)	29.0 (45)	22.9 (35)	29.8 (45)
疲労	21.3 (33)	20.6 (32)	15.0 (23)	23.2 (35)
頭痛	16.8 (26)	13.5 (21)	9.8 (15)	8.6 (13)
筋肉痛	9.7 (15)	7.7 (12)	3.9 (6)	10.6 (16)
発熱 ^{a)}	1.3 (2)	1.9 (3)	0.7 (1)	1.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 26.0

a) 口腔温 38.0℃以上

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象の発現割合は、1 回目接種後に本剤/saline 群 63.2% (98/155 例)、PCV15/PPSV23 群 70.3% (109/155 例) であり、2 回目接種後に本剤/saline 群 42.5% (65/153 例)、PCV15/PPSV23 群 76.2% (115/151 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 75 例及び PCV15/PPSV23 群 93 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 18 例及び PCV15/PPSV23 群 106 例)、疲労 (1 回目接種後に本剤/saline 群 33 例及び PCV15/PPSV23 群 33 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 23 例及び PCV15/PPSV23 群 35 例)、頭痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 29 例及び PCV15/PPSV23 群 21 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 17 例及び PCV15/PPSV23 群 14 例)、筋肉痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 15 例及び PCV15/PPSV23 群 12 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 7 例及び PCV15/PPSV23 群 16 例)、注射部位腫脹 (1 回目接種後に本剤/saline

群 9 例及び PCV15/PPSV23 群 13 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 4 例及び PCV15/PPSV23 群 23 例)、注射部位紅斑 (1 回目接種後に本剤/saline 群 4 例及び PCV15/PPSV23 群 4 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 4 例及び PCV15/PPSV23 群 15 例) 及び下痢 (1 回目接種後に本剤/saline 群 2 例及び PCV15/PPSV23 群 8 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 0 例及び PCV15/PPSV23 群 1 例) であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた副反応の発現割合は、1 回目接種後に本剤/saline 群 56.1% (87/155 例)、PCV15/PPSV23 群 67.1% (104/155 例) であり、2 回目接種後に本剤/saline 群 28.1% (43/153 例)、PCV15/PPSV23 群 72.8% (110/151 例) であった。局所性の有害事象及び治験薬接種後 1～5 日目に認められた発熱は全て副反応とされ、いずれかの群で 5%以上に求められた全身性の副反応は、疲労 (1 回目接種後に本剤/saline 群 32 例及び PCV15/PPSV23 群 32 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 21 例及び PCV15/PPSV23 群 34 例)、頭痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 27 例及び PCV15/PPSV23 群 20 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 15 例及び PCV15/PPSV23 群 13 例) 及び筋肉痛 (1 回目接種後に本剤/saline 群 15 例及び PCV15/PPSV23 群 12 例、2 回目接種後に本剤/saline 群 6 例及び PCV15/PPSV23 群 16 例) であった。

死亡に至った有害事象は、本剤/saline 群に 1 例 (原因不明の死亡³⁸⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現割合は、1 回目接種後～2 回目接種前では本剤/saline 群 0.6% (1/155 例、脳血管発作 1 例)、PCV15/PPSV23 群 1.3% (2/155 例、細菌性関節炎及び肺炎各 1 例) であり、2 回目接種後～治験終了時では本剤/saline 群 2.6% (4/153 例、胸部不快感、足関節部骨折、失語症及び死亡各 1 例)、PCV15/PPSV23 群 2.6% (4/151 例、神経梅毒、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、髄膜転移及び痙攣発作各 1 例) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された臨床試験成績のうち、主に 5 つの第Ⅲ相試験 (肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 18 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (003 試験) コホート 1 (50 歳以上の成人)、肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 65 歳以上の日本人成人を対象とした国内第Ⅲ相試験 (009 試験)、肺炎球菌ワクチンの接種歴がある 50 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (006 試験)、肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 18～64 歳のハイリスク成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) 及び 18 歳以上の HIV 感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (007 試験)) の成績から本剤の有効性を評価し、7.R.1.1 項及び 7.R.1.2 項での検討の結果、65 歳以上の成人及び 18 歳以上のハイリスク成人に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、50～64 歳の健康成人については、臨床試験成績から 65 歳以上の成人と比較して本剤により免疫応答が強く誘導されることは確認されたものの、肺炎球菌感染症の予防効果と相関する免疫原性の閾値が確立していないことや対照薬である既存の肺炎球菌ワクチン (PPSV23、PCV20 又は PCV15) は本邦において 65 歳未満の健康成人に対する適応を取得していないことを踏まえ、

³⁸⁾ 41 歳男性。1 回目の治験薬 (本剤) 接種 62 日後に軽度の慢性閉塞性肺疾患及び気管狭窄と診断され、その翌日 (1 回目の治験薬接種 63 日後) に 2 回目の治験薬 (生理食塩水) を接種。2 回目の治験薬 (生理食塩水) 接種 61 日後に多量の飲酒。2 回目の治験薬接種 62 日後に不調を感じ左胸部痛を認め、その翌日に受診し、鎮痛薬を処方された。2 回目の治験薬接種 64 日後に左胸部痛及び浅表性呼吸を認め、自宅で倒れた。病院に搬送されたが、到着時には心肺停止状態であり、死亡が確認された。死亡時に慢性閉塞性肺疾患及び気管狭窄の改善は認められなかったが、死因は不明。治験薬との因果関係は否定された。

65 歳以上の成人及びハイリスク成人と同様の有効性が本剤接種により得られるかは明確ではないと考える。

7.R.1.1 50 歳以上の成人における有効性について

申請者は、本剤の有効性評価の方針及び 50 歳以上の成人に対する本剤の有効性について、以下のよう

に説明している。

以下の理由から、本剤の臨床試験では、国内外で成人における肺炎球菌感染症の予防に係る適応を取得している PPSV23、PCV20 又は PCV15 と免疫原性を比較することで、本剤の有効性を説明することとした。

- ・ 国内外で複数の肺炎球菌ワクチンが承認されていることから、プラセボ対照試験は実施困難であること。
- ・ 実薬対照試験において肺炎球菌感染症の発症や死亡等の臨床的イベントを評価するためには、非常に多くの例数が必要となり実施困難であること。
- ・ 成人での OPA 応答は、肺炎球菌感染症に対する生体内の予防メカニズムを反映しており、肺炎球菌感染症に対する予防効果と相関する OPA 抗体価は確立されていないものの、肺炎球菌感染症に対するワクチンによる予防作用において OPA が重要であるとされ、OPA GMT が肺炎球菌ワクチンの免疫原性を評価するための重要な評価指標とされていること (J Infect Chemother 2013; 19: 412-25)。

以下のとおり、①肺炎球菌ワクチン接種歴のない 50 歳以上の成人に対する有効性、②肺炎球菌ワクチン接種歴がある 50 歳以上の成人に対する有効性について、それぞれ海外第Ⅲ相試験 (003 試験) コホート 1 及び国内第Ⅲ相試験 (009 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (006 試験) の成績から検討を行い、肺炎球菌ワクチンの接種歴の有無にかかわらず、50 歳以上の成人において本剤の有効性が期待できると考える。

①肺炎球菌ワクチン接種歴のない 50 歳以上の成人に対する有効性

海外第Ⅲ相試験 (003 試験) コホート 1 及び国内第Ⅲ相試験 (009 試験) の結果は、以下のとおりであった。

<海外第Ⅲ相試験 (003 試験) コホート 1>

003 試験コホート 1 (50 歳以上の成人) において、本剤と PCV20 の両方に含まれる 10 共通血清型と、本剤のみに含まれる 11 非共通血清型について、それぞれ以下のように免疫原性を評価する計画とした。なお、下記の主要評価項目に関する非劣性基準及び優越性基準の全てを満たした場合に、003 試験コホート 1 の免疫原性に関する主要目的が達成されたと判断することとした。

- ・ 10 共通血清型については、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT を主要評価項目として、PCV20 に対する非劣性を評価する計画とした。WHO は、新規肺炎球菌ワクチンの開発において、既承認ワクチンと免疫原性を比較することを推奨しているものの、非劣性及び優越性の基準は明確に設定しておらず (Vaccine 2009; 27: 3681-8)、新規ワクチンの比較対照試験では、GMR の非劣性の限界値を 0.5 と設定していることが多いこと (Vaccine 2015; 33: 1426-32)、成人を対象とした PCV13 の海外第Ⅲ相試験では、PPSV23 との比較において PCV13 と PPSV23 の共通血清型の OPA GMT の非劣性の限界値が 0.5 と設定された (Vaccine 2013; 31: 3577-84) こと等を踏まえ、OPA GMT の非劣性の限界値を 0.5 と設定し、本剤の PCV20 に対する OPA GMT の 95%CI の下限値が 0.5 を超えた場合に、非劣性基準を満たしたと判断することとした。

- ・ 11 非共通血清型については、①治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び②治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合を主要評価項目として、それぞれ PCV20 に対する優越性を評価する計画とした。①OPA GMR の 95%CI の下限値が 2.0 を超え、②OPA 応答割合の差の 95%CI の下限値が 10%を超えた場合に、優越性基準を満たしたと判断することとした。

003 試験コホート 1 の主要評価項目の結果について、10 共通血清型の全てで非劣性基準を満たし、11 非共通血清型のうち 15C を除く 10 非共通血清型で優越性基準を満たした (7.3.2 項参照)。また、血清型 15C に対応する抗原 (deOAc15B) により交差免疫が誘導されと考えられる血清型 15B についても、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合を副次的に評価した結果、本剤群で 64.7% (95%CI : 61.4~67.8) であり、95%CI の下限値は申請者が設定した許容可能な免疫応答の閾値 (50%) を上回った。

治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC について副次評価項目として評価した結果、本剤接種後に全ての血清型で上昇が確認され、本剤群と PCV20 群を比較した結果は血清型特異的 OPA GMT と同様の傾向であった。治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMR について 11 非共通血清型のうち、血清型 15C では優越性基準を満たさなかったものの、本剤接種後 30 日目に血清型 15C に対する OPA GMT は顕著に上昇し、本剤接種前に対する接種後 30 日目の OPA GMFR (38.0) は、本剤群のその他の血清型の OPA GMFR の範囲内であった (10 共通血清型 : 8.4 (血清型 3) ~77.4 (血清型 12F) 、11 非共通血清型 : 7.2 (血清型 35B) ~51.4 (血清型 23B))。血清型 15C に対する OPA 応答割合は 83.4%であり、本剤群のその他の血清型の OPA 応答割合の範囲内であった (10 共通血清型 : 64.4% (血清型 19A) ~89.0% (血清型 12F) 、11 非共通血清型 : 60.0% (血清型 35B) ~85.5% (血清型 23B))。また、本剤接種後の血清型 15C に対する IgG 抗体応答についても、OPA 応答と同様の結果であった。なお、PCV20 に血清型 15B が含まれることから PCV20 接種後に血清型 15C に対する交差免疫が誘導されたことが、血清型 15C で PCV20 に対する優越性基準を満たすことができなかった一因であると考えられる。以上を踏まえて、免疫原性の各評価項目の血清型 15C に対する本剤接種後の免疫応答は一貫しており、本剤の血清型 15C に対する有効性は期待できると考える。

なお、年齢層別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は表 31 のとおりであり。50~64 歳の成人では、65 歳以上の成人と比較して、血清型特異的 OPA GMT が高い傾向が認められた。また、血清型特異的 OPA GMT について、各部分集団と全集団で概ね同様の結果であった。

表 31 年齢層別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (003 試験コホート 1、PP 集団)

血清型	50～64 歳				65 歳以上			
	本剤群 (589 例)		PCV20 群 (587 例)		本剤群 (590 例)		PCV20 群 (590 例)	
	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
10 共通血清型								
3	572	284.3 [257.2, 314.2]	577	173.0 [156.5, 191.2]	582	264.1 [237.5, 293.7]	584	180.5 [162.1, 200.9]
6A	569	2598.3 [2299.0, 2936.5]	573	3193.6 [2826.7, 3608.2]	579	2040.3 [1790.6, 2324.9]	580	2783.5 [2438.1, 3177.8]
7F	571	4297.9 [3866.3, 4777.6]	577	3889.0 [3498.9, 4322.7]	581	3085.9 [2748.6, 3464.5]	581	3027.6 [2696.1, 3399.9]
8	571	3007.6 [2733.0, 3309.8]	577	2111.5 [1920.3, 2321.8]	584	2094.2 [1887.5, 2323.4]	581	1556.4 [1399.0, 1731.6]
10A	575	4379.3 [3940.2, 4867.2]	577	5285.7 [4744.2, 5889.1]	586	3464.0 [3106.6, 3862.6]	582	4149.3 [3711.3, 4639.1]
11A	564	3781.9 [3404.4, 4201.3]	571	2518.5 [2270.2, 2793.8]	581	2771.4 [2482.2, 3094.5]	579	1742.5 [1558.4, 1948.4]
12F	574	3559.3 [3165.2, 4002.4]	577	3052.4 [2713.6, 3433.6]	586	1967.5 [1698.4, 2279.2]	584	2058.2 [1772.0, 2390.7]
19A	574	2384.7 [2165.6, 2626.1]	577	3273.8 [2970.5, 3608.0]	585	1916.2 [1728.2, 2124.8]	585	2432.7 [2189.8, 2702.5]
22F	568	4669.0 [4151.9, 5250.5]	579	5485.0 [4876.4, 6169.6]	579	3219.3 [2854.6, 3630.7]	575	4153.1 [3674.9, 4693.6]
33F	570	17551.7 [15421.3, 19976.5]	575	13974.8 [12275.3, 15909.6]	584	10518.0 [9186.7, 12042.2]	582	9899.3 [8644.1, 11336.8]
11 非共通血清型								
9N	570	8523.5 [7671.7, 9469.9]	571	1777.4 [1605.7, 1967.5]	577	6562.5 [5894.9, 7305.6]	579	1516.2 [1364.4, 1684.8]
15A	550	5879.2 [5217.0, 6625.4]	552	1815.6 [1609.7, 2047.8]	557	4666.0 [4085.8, 5328.7]	550	1391.5 [1213.6, 1595.5]
15C	570	5697.5 [4964.8, 6538.3]	574	2508.8 [2186.1, 2879.0]	583	3141.2 [2708.4, 3643.2]	584	1720.6 [1482.7, 1996.7]
16F	571	5698.6 [5085.1, 6386.0]	576	989.4 [885.4, 1105.5]	580	4175.8 [3721.5, 4685.5]	577	725.2 [646.9, 812.9]
17F	568	9798.1 [8548.2, 11230.7]	576	517.9 [454.7, 589.8]	580	6190.2 [5407.5, 7086.3]	580	410.2 [359.5, 467.9]
20A	575	7713.5 [6860.3, 8672.8]	574	679.6 [605.3, 763.1]	586	4829.4 [4288.8, 5438.0]	581	589.3 [523.2, 663.8]
23A	561	4808.7 [4086.0, 5659.2]	547	568.2 [481.2, 671.0]	571	2918.0 [2455.5, 3467.6]	557	376.8 [314.4, 451.6]
23B	575	1408.8 [1179.3, 1683.0]	577	107.1 [89.8, 127.8]	585	835.8 [699.5, 998.5]	583	108.0 [90.2, 129.3]
24F	570	2981.1 [2577.4, 3447.9]	563	81.1 [69.9, 94.0]	583	2508.2 [2168.8, 2900.7]	567	61.4 [52.7, 71.4]
31	570	4029.7 [3434.6, 4727.9]	575	192.3 [164.8, 224.5]	583	2420.7 [2069.0, 2832.4]	579	109.5 [93.6, 128.1]
35B	573	9208.9 [8313.5, 10200.7]	578	1575.8 [1428.2, 1738.7]	580	7898.0 [7096.0, 8790.5]	581	1213.8 [1091.7, 1349.5]

a) GMT は cLDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

< 国内第Ⅲ相試験 (009 試験) >

009 試験において、本邦で 65 歳以上に対する適応を有し定期接種にも使用されている PPSV23 を対照薬として用いることとし、12 共通血清型と、交差反応性血清型 15B 及び 9 非共通血清型について、それぞれ以下のように免疫原性を評価する計画とした。なお、下記の主要評価項目に関する非劣性基準及び優越性基準の全てを満たした場合に、009 試験の免疫原性に関する主要目的が達成されたと判断することとした。

- 12 共通血清型及び交差反応性血清型 15B については、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT を主要評価項目として、PPSV23 に対する非劣性を評価する計画とした。003 試験と同様に、非劣性の限界値を 0.5 と設定し、本剤の PPSV23 に対する OPA GMT の 95%CI の下限値が 0.5 を超えた場合に、非劣性基準を満たしたと判断することとした。
- 非共通血清型 15C については、PPSV23 には血清型 15C と構造的に類似した血清型 15B が含まれており (Clin Vaccine Immunol 2017; 24: e00099-17)、001 試験及び 002 試験の結果、PPSV23 群では非共通血清型 15C に対する交差免疫が誘導された (7.2 項参照)。一方で、PPSV23 の血清型 15C に対する発症予防効果は確認されていないことから、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT を主要評価項目として、PPSV23 に対する優越性を評価する計画とした。GMT に関する優越性の限界値は一般的に用いられる 1.0 と設定した。血清型 15C 以外の 8 非共通血清型については、PPSV23 に含まれていないことから、血清型特異的 OPA GMT ではなく、OPA 応答割合を主要評価項目として、PPSV23 に対する優越性を評価することとした。OPA 応答割合の差に関する優越性の限界値は、一般的に臨床試験で 0% が用いられること、及び成人を対象とした PCV13 の臨床試験において、

PPSV23 との比較の際にも 0%が用いられていたことから (Vaccine 2013; 31: 3577-84)、0%と設定した。その上で、非共通血清型 15C については OPA GMR の 95%CI の下限値が 1.0 を超えた場合に、血清型 15C 以外の 8 非共通血清型については OPA 応答割合の差の 95%CI の下限値が 0%を超えた場合に、それぞれ本剤の PPSV23 に対する優越性基準を満たしたと判断することとした。

009 試験の主要評価項目の結果について、12 共通血清型及び交差反応性血清型 15B に関しては、いずれも非劣性基準を満たし、非共通血清型 15C 及び 8 非共通血清型に関しては、いずれも優越性基準を満たしたことから、免疫原性に関する主要目的が達成された (7.3.1 項参照)。

また、副次評価項目の結果について、治験薬接種後 30 日目の 8 非共通血清型 (血清型 15C を除く) の血清型特異的 OPA GMT は、本剤群で PPSV23 群より高かった (表 32)。血清型特異的 OPA 応答割合は、12 共通血清型では本剤群と 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 では本剤群で PPSV23 群より高かった (表 33)。21 血清型及び交差免疫反応性血清型 15B に対する治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMFR は、12 共通血清型では接種群間で同程度であり、9 非共通血清型では本剤群で PPSV23 群より高かった (表 34)。なお、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC について、本剤接種後に本剤に含まれる全ての血清型で上昇が認められ、本剤群と PPSV23 群を比較した結果は血清型特異的 OPA GMT の結果と同様の傾向であった。

表 32 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (009 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (225 例)		PPSV23 群 (225 例)		GMR [両側 95%CI] ^{a)}
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
8 非共通血清型					
6A	223	1341.5 [1095.7, 1642.4]	224	591.5 [482.0, 726.0]	2.27 [1.73, 2.97]
15A	224	2763.7 [2324.9, 3285.3]	219	800.2 [669.3, 956.8]	3.45 [2.71, 4.41]
16F	225	4032.6 [3491.7, 4657.3]	225	1186.9 [1026.0, 1373.0]	3.40 [2.82, 4.09]
23A	218	2078.7 [1669.5, 2588.3]	194	687.8 [535.9, 882.7]	3.02 [2.18, 4.19]
23B	223	1390.1 [1082.3, 1785.3]	223	198.6 [153.8, 256.4]	7.00 [5.05, 9.71]
24F	225	2526.3 [2203.2, 2896.9]	218	1026.6 [887.3, 1187.7]	2.46 [2.02, 3.00]
31	225	2251.6 [1837.2, 2759.4]	225	235.9 [192.0, 289.9]	9.54 [7.35, 12.39]
35B	225	4847.2 [4213.4, 5576.4]	225	1029.0 [894.0, 1184.4]	4.71 [3.94, 5.63]

a) GMT、GMR 及び 95%信頼区間は、cLDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用、年齢区分 (65~74 歳、75 歳以上) 及び時点と年齢区分の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

表 33 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合 (009 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (225 例)	PPSV23 群 (225 例)	群間差 [両側 95%CI] ^{a)}
12 共通血清型			
3	73.8 (138/187)	71.3 (139/195)	2.5 [-6.5, 11.4]
7F	68.5 (148/216)	69.6 (151/217)	-1.1 [-9.8, 7.6]
8	79.8 (170/213)	81.0 (171/211)	-1.1 [-8.6, 6.4]
9N	57.6 (102/177)	58.8 (104/177)	-1.2 [-11.5, 9.0]
10A	69.3 (140/202)	59.7 (114/191)	9.6 [0.2, 19.0]
11A	69.3 (140/202)	55.8 (110/197)	13.5 [4.0, 22.8]
12F	84.3 (182/216)	74.3 (153/206)	10.0 [2.3, 17.7]
17F	66.1 (123/186)	62.6 (119/190)	3.4 [-6.3, 13.0]
19A	58.1 (126/217)	61.0 (130/213)	-3.1 [-12.3, 6.1]
20A	54.1 (111/205)	42.3 (83/196)	11.8 [2.0, 21.3]
22F	62.0 (129/208)	52.3 (104/199)	9.8 [0.2, 19.3]
33F	58.0 (123/212)	63.7 (137/215)	-5.8 [-15.0, 3.4]
非共通血清型			
15C	81.0 (162/200)	65.4 (125/191)	15.5 [6.8, 24.1]
交差反応性血清型			
15B	67.2 (125/186)	54.6 (101/185)	12.7 [2.7, 22.4]

被験者割合% (該当例数/解析例数)

a) 群間差及び両側 95%CI は、年齢区分 (65~74 歳、75 歳以上) を層とした層別 Miettinen-Nurminen 法により算出。

表 34 治験薬接種前後の血清型特異的 OPA GMFR (009 試験、PP 集団)

血清型	本剤群 (225 例)		PPSV23 群 (225 例)	
	解析例数	GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMFR [両側 95%CI] ^{a)}
12 共通血清型				
3	187	7.2 [6.1, 8.5]	195	7.2 [6.1, 8.5]
7F	216	10.0 [8.0, 12.6]	217	9.8 [8.0, 12.1]
8	213	20.6 [16.4, 25.8]	211	19.1 [15.5, 23.7]
9N	177	6.9 [5.6, 8.5]	177	6.6 [5.3, 8.1]
10A	202	10.1 [8.2, 12.4]	191	7.6 [5.9, 9.9]
11A	202	13.6 [10.5, 17.7]	197	7.3 [5.7, 9.4]
12F	216	32.2 [25.7, 40.3]	206	17.1 [13.2, 22.1]
17F	186	9.8 [7.8, 12.4]	190	7.1 [5.9, 8.6]
19A	217	6.7 [5.5, 8.1]	213	5.8 [4.8, 6.9]
20A	205	5.6 [4.7, 6.6]	196	4.1 [3.4, 4.8]
22F	208	8.9 [6.9, 11.5]	199	6.9 [5.4, 8.8]
33F	212	6.4 [5.2, 7.8]	215	7.3 [6.0, 8.8]
9 非共通血清型				
6A	184	9.4 [7.5, 11.6]	190	3.7 [3.0, 4.5]
15A	181	6.7 [5.3, 8.5]	169	2.0 [1.6, 2.4]
15C	200	19.1 [15.2, 24.1]	191	9.3 [7.4, 11.7]
16F	197	4.7 [4.0, 5.6]	201	1.5 [1.4, 1.7]
23A	144	5.9 [4.2, 8.2]	111	1.8 [1.4, 2.4]
23B	201	26.2 [20.5, 33.6]	199	4.2 [3.3, 5.4]
24F	198	3.8 [3.1, 4.6]	175	1.5 [1.2, 1.8]
31	219	13.6 [10.6, 17.3]	214	1.4 [1.2, 1.6]
35B	221	5.5 [4.6, 6.5]	218	1.2 [1.0, 1.3]
交差反応性血清型				
15B	186	7.4 [5.7, 9.5]	185	4.8 [3.7, 6.2]

a) GMFR 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、95%CI 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

上記のとおり、50 歳以上の外国人成人を対象とした 003 試験コホート 1 では血清型 15C 以外の血清型では主要評価項目の非劣性又は優越性基準を満たし、65 歳以上の日本人成人を対象とした 009 試験では全ての血清型で主要評価項目の非劣性又は優越性基準を満たした。なお、003 試験コホート 1 において、血清型 15C について主要評価項目では優越性基準を満たさなかったものの、003 試験及び 009 試験いずれの試験においても本剤群では本剤接種後 30 日目に血清型 15C に関する血清型特異的 OPA GMT は顕著に上昇し、その他の血清型と大きく変わらない程度に免疫応答が誘導されたこと等を踏まえると、本剤の血清型 15C に対する有効性は期待できると考える。

また、009 試験の 65 歳以上の日本人の結果と 003 試験コホート 1 の年齢層別の部分集団解析の結果より、65 歳以上の成人において本剤は国内外で同様に免疫応答を誘導した。さらに、003 試験コホート 1 の年齢層別の結果より、加齢とともに免疫応答が低下する傾向が認められ、50～64 歳の免疫応答は 65 歳以上と比較して高かったことから、50～64 歳の日本人成人においても、65 歳以上の日本人成人と同程度以上の免疫応答が誘導されると考えられる。

②肺炎球菌ワクチン接種歴のある 50 歳以上の成人に対する有効性

肺炎球菌ワクチン接種歴のある ²²⁾ 50 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (006 試験) において、主要評価項目とされた治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT について、本剤に含まれる全ての 21 血清型において上昇が認められた (表 21、表 23、表 25)。コホート 1 (PPSV23 の接種歴あり) において、6 共通血清型では本剤群と PCV15 群で同程度であり、15 非共通血清型では本剤群は PCV15 群よりも高値を示した。コホート 2 (PCV13 の接種歴あり) において、12 共通血清型では本剤群と PPSV23 群で同程度であり、9 非共通血清型では本剤群で PPSV23 群よりも高値を示した。

また、全てのコホートにおいて治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC について、本剤接種後に本剤に含まれる全ての 21 血清型に対して上昇が認められ、コホート 1 及び 2 において本剤群と PCV15 群又は PPSV23 群を比較した結果は血清型特異的 OPA GMT の群間比較結果と同様の傾向であった。

006 試験の各コホートの年齢層別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT について、50～64 歳の例数が少ないこと等を踏まえると、年齢層間の結果の比較には限界があるものの、50～64 歳の成人における血清型特異的 OPA GMT が 65 歳以上の成人を大きく下回ることはないと考えられる。

006 試験のコホート 1 及びコホート 2 の日本人集団において、主要評価項目である治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は表 35 及び表 36 のとおりであり、全集団での結果と類似していた。なお、日本人集団の全例が 65 歳以上であり、コホート 3 には、日本人が組み入れられなかった。

表 35 日本人集団における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (006 試験コホート 1、PP 集団)

血清型	本剤群 (31 例)		PCV15 群 (19 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
6 共通血清型				
3	30	219.6 [134.8, 357.9]	19	209.9 [124.2, 354.8]
6A	29	967.1 [551.2, 1696.5]	17	1042.5 [494.0, 2199.6]
7F	31	1723.5 [1174.2, 2529.8]	19	960.8 [553.5, 1668.0]
19A	30	974.7 [647.8, 1466.5]	18	1301.6 [844.6, 2005.9]
22F	30	1349.3 [936.7, 1943.6]	18	717.8 [342.9, 1502.7]
33F	27	3609.9 [2236.0, 5827.9]	17	2323.4 [1432.1, 3769.6]
15 非共通血清型				
8	30	615.6 [414.6, 914.2]	19	234.9 [112.9, 488.8]
9N	31	2820.3 [2148.7, 3701.8]	18	2898.5 [1789.7, 4694.3]
10A	30	1018.9 [549.9, 1888.2]	18	450.8 [215.3, 944.1]
11A	28	1107.8 [575.6, 2132.0]	18	130.4 [42.8, 397.7]
12F	31	294.7 [140.3, 618.9]	19	85.5 [31.9, 229.4]
15A	25	2697.1 [1933.5, 3762.1]	16	541.7 [200.4, 1464.4]
15C	31	1029.6 [529.7, 2001.1]	19	672.1 [249.5, 1810.6]
16F	31	1784.6 [1264.2, 2519.1]	19	322.7 [199.4, 522.4]
17F	31	2343.7 [1697.5, 3236.1]	19	1888.0 [1144.0, 3116.0]
20A	31	1771.3 [1171.9, 2677.4]	18	1004.1 [511.4, 1971.5]
23A	30	535.4 [242.8, 1180.4]	15	160.3 [50.6, 507.5]
23B	31	349.8 [169.7, 721.1]	19	126.4 [47.9, 333.5]
24F	29	1182.6 [588.4, 2377.0]	18	79.3 [31.5, 199.5]
31	28	1362.9 [755.2, 2459.5]	18	62.6 [23.1, 169.8]
35B	28	3284.7 [2254.5, 4785.8]	18	441.1 [147.1, 1323.1]

a) GMT 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、95%CI 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

表 36 日本人集団における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (006 試験コホート 2、PP 集団)

血清型	本剤群 (11 例)		PPSV23 群 (2 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT ^{b)}
12 共通血清型				
3	11	287.3 [101.4, 813.9]	2	964.6
7F	9	1972.5 [1377.2, 2825.2]	2	3580.9
8	11	1639.2 [923.9, 2908.5]	2	1783.2
9N	10	7505.3 [3489.9, 16140.8]	1	4261.0
10A	10	3824.5 [2078.1, 7038.6]	2	95.5
11A	11	2447.1 [1448.1, 4135.2]	2	1459.8
12F	11	1562.2 [563.9, 4327.9]	2	2241.9
17F	11	7077.4 [5021.8, 9974.4]	2	1068.5
19A	10	1863.0 [1222.4, 2839.2]	2	2775.7
20A	11	5800.0 [2830.0, 11886.6]	2	576.5
22F	10	2010.2 [480.0, 8419.0]	2	143.6
33F	8	4893.9 [2648.9, 9041.8]	2	6516.3
9 非共通血清型				
6A	10	2065.4 [1043.1, 4089.6]	1	85.0
15A	9	5185.0 [3311.2, 8119.1]	0	-
15C	11	4585.2 [2278.5, 9227.1]	2	127.2
16F	11	3358.1 [1700.8, 6630.3]	2	875.1
23A	11	2853.8 [1479.2, 5505.6]	2	103.8
23B	11	885.6 [248.8, 3152.2]	2	477.5
24F	11	4247.8 [2402.7, 7510.0]	1	10.5
31	11	2721.2 [1355.5, 5462.9]	2	74.5
35B	11	5050.0 [2349.4, 10854.9]	2	124.7

a) GMT 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、95%CI 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

b) 例数が少ないため 95%CI を算出していない

以上の結果から、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、50 歳以上の成人において、本剤は既存の肺炎球菌ワクチン (PCV20、PPSV23 又は PCV15) と共通する血清型に対しては同程度、また、非共通の血清型については既存の肺炎球菌ワクチンよりも免疫応答を強く誘導することが示された。

機構は、以下のように考える。

肺炎球菌感染症の発症予防と関連する血清型特異的免疫応答の閾値は確立していないものの、臨床的イベントを評価する臨床試験が実施困難であることや、肺炎球菌感染症に対するワクチンによる予防作用において OPA が重要であるとの報告等も踏まえると、65 歳以上の成人及びハイリスク成人の肺炎球菌感染症に対する効能・効果を有する PCV20 及び PPSV23 と本剤の免疫原性を比較することで、65 歳以上の成人及びハイリスク成人における本剤の有効性を考察するとの方針は一定の合理性はあると考える。その際、PCV13 の開発等に基づき、003 試験コホート 1 及び 009 試験において、共通血清型及び交差反応性 15B (009 試験のみ) については本剤群の対照群に対する非劣性を評価することとし、非共通血清型については本剤群の対照群に対する優越性を評価することとしたことも受入れ可能と考える。対照薬として、003 試験では PCV20、009 試験では PPSV23 を用いたことについても、肺炎球菌ワクチンの国内外の承認及び推奨や、国内での定期接種ワクチンの状況を踏まえ、受入れ可能と考える。

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た 009 試験において、主要評価項目について、本剤の PPSV23 に対する非劣性又は優越性が示されたことから、本剤の有効性が期待できると考える。なお、009 試験では主要評価項目の一つとして、本剤の抗原に含まれない交差反応性血清型 15B の血清型特異的 OPA GMT も評価し、本剤により免疫応答が誘導されることを確認した。一方で、50 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない外国人を対象とした 003 試験コホート 1 では、主要評価項目のうち、血清型 15C の治験薬接種後 30 日目の OPA GMT は本剤の PCV20 に対する優越性基準を満たさ

なかった。血清型 15C に関しては、003 試験では本剤接種後 30 日目の OPA GMT は顕著に上昇したことで、本剤接種前に対する接種後 30 日目の OPA GMFR 及び OPA 応答割合は、本剤群の他の各血清型の結果の範囲内であったこと等から、本剤の血清型 15C に対する有効性は期待できるという申請者の考えは理解可能であること、009 試験においては血清型 15C についても主要評価項目で本剤の PPSV23 に対する優越性基準が満たされており、国内外の試験における血清型 15C に関する抗体価の推移は同様の結果であったことから、本剤では血清型 15C についても有効性が期待できるとの申請者の考えは受入れ可能と判断した。また、003 試験コホート 1 の年齢層別の部分集団解析の結果から、血清型特異的 OPA GMT については 65 歳以上の部分集団と全集団で概ね同様の結果が得られていること、003 試験コホート 1 と 009 試験において 65 歳以上で免疫原性の結果に大きな違いがないことを確認した。さらに、006 試験において、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず本剤は免疫応答を誘導すると考えられた。以上より、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらず、65 歳以上の日本人成人に対して本剤は有効性が期待できると考えられる。

50～64 歳の成人について、003 試験コホート 1 における年齢別の部分集団解析から、65 歳以上の部分集団と比較して 50～64 歳の成人では免疫応答が強く誘導されていることを確認した。しかしながら、50～64 歳の健康成人において、対照薬である既存の肺炎球菌ワクチン（PCV20、PPSV23 又は PCV15）は本邦で 65 歳未満の健康成人に対する適応を取得していないことを踏まえ、65 歳以上の成人及びハイリスク成人と同様の有効性が本剤接種により得られるかは明確ではないと考える。

なお、50～64 歳のハイリスク成人における有効性については、18～49 歳のハイリスク成人の有効性と合わせて、7.R.1.2 項において検討する。

7.R.1.2 ハイリスク成人における有効性について

申請者は、ハイリスク成人に対する有効性について、以下のように説明している。

肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子は様々であるが、国内外の報告（日本呼吸器学会感染症・結核学会部会ワクチン WG／日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・合同委員会「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第 3 版 2025 年 4 月、Open Forum Infect Dis 2015; 2: ofv020 等）を踏まえると、全身的な免疫機能の低下、慢性基礎疾患等に伴う臓器障害による感染防御能の低下及び解剖学的要因により生体防御能の低下が懸念される疾患又は症状を有する者がハイリスク集団として認知されていると考えられる。具体的には、慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患、糖尿病、基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者、先天的又は後天的無脾症、鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症、人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した者が、PCV15 及び PCV20 の添付文書において肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い状態として挙げられている。ハイリスク成人に対する本剤の有効性について、以下のとおり、海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1、国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）及び海外第Ⅲ相試験（007 試験）の成績から検討を行い、リスク因子の数や種類に関わらずハイリスク成人において本剤の有効性が期待できると考える。

<海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1>

003 試験コホート 1（50 歳以上の成人）において、被験者の約 36%が事前に規定した 1 つ以上の肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子（アルコール症、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患、

糖尿病又は喫煙)を有しており、そのリスク因子数(0、1又は2以上)別及び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(表37)。

表 37 リスク因子の内訳(003試験コホート1、全集団)

	本剤群 (1,179 例)	PCV20 群 (1,177 例)
リスクを有しない	62.1 (732)	65.3 (768)
リスクを有する	37.9 (447)	34.7 (409)
糖尿病	18.0 (212)	15.5 (182)
喫煙	11.8 (139)	11.3 (133)
慢性肺疾患	11.5 (135)	11.1 (131)
慢性腎臓病	2.2 (26)	1.9 (22)
慢性心疾患	2.1 (25)	1.4 (16)
慢性肝疾患	1.8 (21)	1.9 (22)
アルコール依存症	0.3 (3)	0.3 (3)

被験者割合%(被験者例数)

リスク因子数別の部分集団解析における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び血清型特異的 OPA 応答割合について、各部分集団間(リスク因子数 0、1、2 以上)で被験者数に偏りはあるものの、結果は各部分集団間で同程度であり、全集団とも概して同様であった(表 38 及び表 39)。

表 38 リスク因子数別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (003 試験コホート 1、PP 集団)

血清型	リスク因子なし				リスク因子 1 つ				リスク因子 2 つ以上			
	本剤群 (732 例)		PCV20 群 (768 例)		本剤群 (347 例)		PCV20 群 (328 例)		本剤群 (100 例)		PCV20 群 (81 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
10 共通血清型												
3	717	286.6 [262.0, 313.6]	759	173.7 [159.0, 189.7]	340	265.1 [230.9, 304.3]	321	195.9 [169.6, 226.3]	97	221.3 [166.2, 294.6]	81	138.9 [101.6, 189.7]
6A	711	2409.4 [2157.2, 2691.1]	752	3019.5 [2706.3, 3369.0]	340	2277.9 [1924.8, 2695.7]	321	3088.1 [2599.8, 3668.0]	97	1579.0 [1109.4, 2247.2]	80	2303.6 [1575.7, 3367.8]
7F	714	3900.7 [3532.6, 4307.1]	757	3607.7 [3272.1, 3977.7]	341	3312.5 [2875.0, 3816.5]	321	3130.5 [2712.5, 3612.8]	97	3066.5 [2278.8, 4126.5]	80	2902.5 [2099.4, 4012.6]
8	717	2699.3 [2477.0, 2941.6]	756	1881.2 [1728.3, 2047.6]	342	2318.8 [2032.9, 2644.9]	321	1730.6 [1508.8, 1985.1]	96	1872.5 [1367.8, 2563.4]	81	1484.8 [1056.8, 2086.3]
10A	721	4148.7 [3773.9, 4560.7]	758	4661.3 [4238.0, 5126.9]	343	3586.6 [3128.6, 4111.6]	321	4701.1 [4072.0, 5427.4]	97	3188.8 [2332.0, 4360.3]	80	4559.3 [3252.6, 6390.8]
11A	708	3394.6 [3088.8, 3730.6]	751	2139.0 [1951.3, 2344.7]	341	2892.9 [2487.1, 3364.9]	320	2024.1 [1730.2, 2367.8]	96	3266.4 [2531.8, 4214.1]	79	1923.9 [1456.3, 2541.6]
12F	720	2694.7 [2392.3, 3035.4]	758	2592.5 [2303.9, 2917.2]	343	2721.5 [2314.2, 3200.4]	323	2416.0 [2043.8, 2855.9]	97	2139.1 [1429.8, 3200.2]	80	1935.5 [1243.9, 3011.7]
19A	719	2212.0 [2023.9, 2417.6]	759	2882.1 [2638.7, 3148.0]	343	2038.9 [1779.8, 2335.7]	322	2764.0 [2399.2, 3184.3]	97	1945.6 [1544.2, 2451.5]	81	2440.4 [1896.8, 3139.7]
22F	711	4070.6 [3666.5, 4519.2]	756	4882.0 [4401.0, 5415.7]	339	3414.4 [2908.3, 4008.6]	318	4697.1 [3980.3, 5543.0]	97	4187.4 [3079.6, 5693.7]	80	4082.9 [2928.0, 5693.1]
33F	716	14595.1 [12996.2, 16390.7]	757	12770.4 [11386.6, 14322.5]	342	11848.7 [9894.0, 14189.7]	321	11131.3 [9266.0, 13372.1]	96	12276.4 [8820.2, 17087.1]	79	6761.7 [4761.5, 9602.2]
11 非共通血清型												
9N	709	7845.2 [7160.5, 8595.4]	750	1727.4 [1583.2, 1884.8]	341	7027.2 [6048.3, 8164.6]	320	1436.9 [1237.2, 1668.9]	97	6449.4 [4890.2, 8505.6]	80	1664.7 [1245.4, 2225.3]
15A	696	5257.0 [4708.8, 5869.0]	716	1717.3 [1537.0, 1918.6]	319	5112.7 [4295.8, 6085.0]	308	1345.1 [1123.9, 1609.9]	92	5289.8 [3813.4, 7337.9]	78	1535.2 [1082.7, 2176.8]
15C	714	4610.0 [4075.0, 5215.1]	755	2239.0 [1981.6, 2529.7]	342	3656.0 [2988.8, 4472.0]	322	1793.4 [1462.2, 2199.7]	97	3485.2 [2422.0, 5015.1]	81	1750.7 [1190.1, 2575.5]
16F	714	5009.3 [4531.8, 5537.1]	753	924.3 [839.7, 1017.5]	340	5021.4 [4298.5, 5865.8]	319	714.1 [609.6, 836.4]	97	3544.5 [2645.8, 4748.4]	81	698.3 [511.5, 953.3]
17F	711	7674.0 [6789.6, 8673.6]	755	454.2 [404.7, 509.8]	340	8141.7 [6833.0, 9701.0]	321	493.6 [414.4, 588.0]	97	6831.3 [4855.7, 9610.7]	80	420.3 [296.2, 596.3]
20A	720	6443.7 [5800.4, 7158.5]	755	640.9 [578.2, 710.5]	344	5724.7 [4894.0, 6696.5]	319	637.0 [543.4, 746.9]	97	5124.5 [3836.7, 6844.7]	81	513.5 [378.8, 696.0]
23A	704	3757.4 [3239.5, 4358.1]	717	485.8 [417.4, 565.5]	332	3942.9 [3158.3, 4922.5]	310	399.2 [315.1, 505.9]	96	3002.2 [1914.0, 4709.1]	77	491.4 [310.8, 776.9]
23B	719	1174.3 [1001.1, 1377.4]	756	104.1 [89.0, 121.9]	344	983.7 [784.2, 1234.0]	323	116.8 [92.5, 147.4]	97	808.1 [498.8, 1309.0]	81	100.6 [60.3, 167.9]
24F	716	2669.7 [2353.8, 3027.9]	739	74.8 [65.8, 85.0]	340	2975.9 [2443.9, 3623.8]	313	64.6 [52.6, 79.2]	97	2448.5 [1618.2, 3704.8]	78	57.7 [37.1, 89.8]
31	716	3260.2 [2834.7, 3749.7]	754	156.5 [136.7, 179.2]	340	3001.8 [2421.4, 3721.3]	319	118.8 [95.9, 147.1]	97	2800.4 [1896.0, 4136.2]	81	140.0 [92.2, 212.6]
35B	718	8507.4 [7778.7, 9304.2]	758	1434.6 [1316.6, 1563.2]	339	9137.1 [7849.9, 10635.3]	321	1315.9 [1131.0, 1531.1]	96	6775.8 [5242.7, 8757.0]	80	1217.5 [929.3, 1595.2]

a) GMT、GMR 及び 95%信頼区間は、cLDA モデルにより算出。当該モデルでは、自然対数変換したベースライン及び接種後 30 日時点の抗体価を反応変数とし、時点、接種群、時点と接種群の交互作用、年齢区分 [50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上] 及び時点と年齢区分の交互作用項を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

表 39 リスク因子数別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答割合 (003 試験コホート 1、PP 集団)

血清型	リスク因子なし		リスク因子 1 つ		リスク因子 2 つ以上	
	本剤群 (732 例)	PCV20 群 (768 例)	本剤群 (347 例)	PCV20 群 (328 例)	本剤群 (100 例)	PCV20 群 (81 例)
11 非共通血清型						
9N	65.2 (376/577)	20.3 (130/641)	63.7 (167/262)	18.4 (49/266)	64.2 (52/81)	22.5 (16/71)
15A	66.8 (300/449)	37.6 (173/460)	67.2 (133/198)	32.3 (62/192)	63.0 (29/46)	33.3 (18/54)
15C	85.3 (515/604)	75.5 (459/608)	79.6 (215/270)	71.3 (186/261)	82.1 (64/78)	73.5 (50/68)
16F	69.6 (401/576)	21.3 (136/638)	77.6 (201/259)	16.5 (42/254)	69.3 (52/75)	31.9 (22/69)
17F	74.6 (402/539)	9.2 (58/629)	78.2 (197/252)	10.1 (26/258)	76.1 (54/71)	9.2 (6/65)
20A	68.8 (438/637)	10.1 (67/666)	66.5 (189/284)	8.4 (23/275)	58.5 (48/82)	10.0 (7/70)
23A	78.8 (383/486)	37.3 (180/483)	77.8 (168/216)	33.3 (63/189)	83.9 (47/56)	43.5 (27/62)
23B	86.4 (554/641)	48.9 (328/671)	84.0 (246/293)	51.1 (141/276)	83.9 (73/87)	50.0 (37/74)
24F	79.4 (470/592)	6.5 (37/569)	82.9 (213/257)	5.8 (14/240)	81.6 (62/76)	6.3 (4/63)
31	76.7 (442/576)	19.2 (121/629)	77.8 (200/257)	14.3 (37/258)	70.9 (56/79)	19.4 (13/67)
35B	60.4 (351/581)	6.9 (45/656)	60.8 (160/263)	6.1 (16/263)	53.4 (39/73)	8.7 (6/69)

被験者割合% (該当例数/解析例数)

<国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）>

008 試験では、肺炎球菌感染症に罹患するリスク（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）を有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18～64 歳³⁹⁾の成人を組み入れた。肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子として、194 例（37.6%）は糖尿病のみ、84 例（16.3%）は慢性心疾患のみ、23 例（4.5%）は慢性腎臓病のみ、34 例（6.6%）は慢性肝疾患のみ、99 例（19.2%）は慢性肺疾患のみ、82 例（15.9%）はリスク因子を 2 つ以上有していた。

主要評価項目は、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT とされ、本剤/saline 群の血清型特異的 OPA GMT について、13 共通血清型では PCV15/PPSV23 群と同程度、8 非共通血清型では PCV15/PPSV23 群よりも高かった（7.3.4 項参照）。また、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA 応答割合についても、血清型特異的 OPA GMT と同様の結果であった。さらに、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 IgG GMC 及び IgG 応答割合についても、OPA 応答と同様の結果であった。

リスク因子数別の部分集団解析における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は各部分集団間（リスク因子数 1 つ又は 2 つ以上）で被験者数に偏りはあるものの同程度であり、全集団とも概して同様であった（表 40）。

また、日本人集団の治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT は、概して全集団の結果と同様であった（表 41）。

³⁹⁾ 年齢の中央値（範囲）は 55 歳（18～64 歳）。

表 40 リスク因子数別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (008 試験、PP 集団)

血清型	リスク因子 1 つ				リスク因子 2 つ以上			
	本剤/saline 群 (326 例)		PCV15/PPSV23 群 (108 例)		本剤/saline 群 (60 例)		PCV15/PPSV23 群 (22 例)	
	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析 例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
13 共通血清型								
3	299	220.2 [190.2, 254.9]	88	181.0 [143.8, 227.9]	53	195.1 [133.2, 285.7]	16	273.3 [168.0, 444.7]
6A	297	3974.4 [3402.4, 4642.5]	78	2388.1 [1706.9, 3341.2]	50	2582.1 [1514.3, 4402.7]	14	2778.7 [974.5, 7923.4]
7F	303	4127.0 [3616.0, 4710.2]	93	3295.4 [2641.7, 4110.8]	52	5134.6 [3917.8, 6729.4]	16	2805.7 [1591.0, 4947.9]
8	304	3532.0 [3118.7, 4000.1]	90	3716.6 [2826.8, 4886.4]	53	3078.9 [2238.5, 4234.7]	16	2086.3 [985.3, 4417.7]
9N	303	7725.1 [6788.7, 8790.7]	91	4714.4 [3717.6, 5978.4]	51	6612.3 [4341.8, 10070.2]	16	3709.6 [2636.4, 5219.7]
10A	303	4437.9 [3807.9, 5172.2]	91	2660.6 [1918.7, 3689.5]	52	4894.1 [3858.1, 6208.4]	16	1961.1 [998.5, 3851.8]
11A	305	3919.8 [3496.4, 4394.5]	91	1666.6 [1272.1, 2183.4]	53	2968.2 [2152.3, 4093.5]	15	1895.3 [1243.6, 2888.5]
12F	305	2544.2 [2160.8, 2995.6]	92	1494.6 [1034.0, 2160.2]	51	1858.9 [1153.9, 2994.8]	15	780.8 [223.1, 2732.9]
17F	303	10537.3 [9099.7, 12202.0]	88	4202.5 [3052.2, 5786.4]	51	9784.1 [6717.6, 14250.4]	16	5116.1 [2507.9, 10436.6]
19A	304	2915.3 [2594.2, 3276.1]	90	2519.7 [2044.8, 3105.0]	52	2420.8 [1677.7, 3493.0]	16	2021.2 [1150.0, 3552.4]
20A	306	8013.9 [7063.9, 9091.7]	83	3902.0 [2950.7, 5160.1]	51	8573.3 [5793.8, 12686.2]	16	3050.5 [1828.5, 5089.2]
22F	304	4456.8 [3887.9, 5108.9]	92	2757.8 [2176.5, 3494.5]	53	4297.4 [3158.3, 5847.4]	16	2496.0 [1576.7, 3951.5]
33F	297	26116.1 [22218.5, 30697.5]	86	11632.1 [8808.4, 15360.9]	50	16824.9 [11848.0, 23892.3]	15	10126.8 [5631.2, 18211.5]
8 非共通血清型								
15A	302	7352.0 [6395.9, 8451.1]	89	1904.9 [1405.8, 2581.3]	51	6832.6 [4865.0, 9596.0]	15	1246.0 [644.9, 2407.5]
15C	302	7477.3 [6286.6, 8893.6]	92	2271.2 [1580.8, 3263.3]	51	11163.9 [6886.6, 18097.9]	15	2260.8 [1333.2, 3834.0]
16F	304	9470.3 [8236.1, 10889.4]	90	1601.5 [1163.8, 2203.9]	52	10005.6 [7141.2, 14018.8]	15	1782.6 [974.8, 3260.1]
23A	294	6070.3 [5117.3, 7200.6]	85	1614.9 [1058.5, 2463.7]	52	4885.2 [3072.7, 7766.6]	15	960.9 [301.4, 3063.6]
23B	301	2249.4 [1844.2, 2743.6]	92	113.4 [68.5, 187.8]	53	2740.8 [1636.4, 4590.5]	16	139.8 [35.9, 545.0]
24F	303	5598.9 [5002.7, 6266.2]	81	1820.2 [1405.6, 2357.1]	51	6164.9 [4380.9, 8675.3]	11	871.5 [183.5, 4138.9]
31	306	5753.1 [4906.6, 6745.6]	89	394.8 [246.6, 632.0]	53	6106.4 [3858.4, 9664.3]	16	218.4 [60.6, 787.0]
35B	297	13393.3 [11682.8, 15354.2]	88	1893.4 [1429.3, 2508.2]	50	11739.2 [8384.4, 16436.4]	16	1423.5 [788.2, 2570.8]

a) GMT 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、95%CI 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

表 41 日本人集団における治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (008 試験、PP 集団)

血清型	本剤/saline 群 (31 例)		PCV15/PPSV23 群 (5 例)	
	解析例数	GMT [95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [95%CI] ^{a)}
13 共通血清型				
3	29	191.6 [117.4, 312.9]	5	154.7 [37.7, 634.4]
6A	30	2778.1 [1903.8, 4053.9]	5	3412.0 [2535.7, 4591.3]
7F	30	6160.4 [4331.6, 8761.4]	5	4516.6 [1825.5, 11174.7]
8	30	3525.5 [2390.3, 5199.8]	5	4054.2 [2352.8, 6985.8]
9N	29	5711.4 [4220.8, 7728.5]	5	3978.0 [1022.5, 15475.8]
10A	28	3754.0 [2460.2, 5728.4]	4	715.7 [69.9, 7325.0]
11A	30	2799.3 [1911.7, 4099.0]	5	1369.7 [215.2, 8716.4]
12F	30	1471.8 [926.3, 2338.5]	5	1209.1 [21.7, 67350.5]
17F	30	6811.6 [4321.6, 10736.1]	5	4641.1 [820.3, 26257.7]
19A	30	2021.6 [1230.7, 3320.6]	5	2924.5 [1009.1, 8475.3]
20A	30	6692.3 [4325.3, 10354.5]	5	3969.7 [433.5, 36351.0]
22F	30	3027.4 [2142.0, 4278.9]	5	5855.2 [3492.2, 9817.2]
33F	30	21611.8 [14035.9, 33276.6]	5	10804.9 [2087.0, 55938.5]
8 非共通血清型				
15A	29	5595.0 [3494.7, 8957.5]	5	1890.6 [339.0, 10545.2]
15C	28	8722.3 [5188.1, 14664.0]	4	1089.8 [108.1, 10988.9]
16F	29	8572.3 [5529.4, 13289.8]	5	1337.3 [144.2, 12403.5]
23A	30	4695.1 [3095.4, 7121.5]	5	1106.2 [56.6, 21628.8]
23B	28	2213.3 [1117.3, 4384.3]	5	720.5 [22.2, 23418.7]
24F	28	4312.9 [3175.7, 5857.3]	4	722.4 [7.8, 67058.0]
31	30	4331.5 [2773.0, 6766.1]	5	157.0 [5.0, 4911.5]
35B	29	8952.7 [6115.1, 13106.9]	5	2457.2 [191.0, 31604.3]

a) GMT 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、95%CI 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

< 海外第Ⅲ相試験 (007 試験) >

007 試験では、18 歳以上 ⁴⁰⁾ の HIV 感染患者が組み入れられ、主要評価項目は、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT とされ、本剤/saline 群の血清型特異的 OPA GMT は、13 共通血清型では PCV15/PPSV23 群と同程度、8 非共通血清型では PCV15/PPSV23 群よりも高かった（7.3.5 項参照）。また、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA 応答割合についても、血清型特異的 OPA GMT と同様であった。さらに、治験薬接種後 30 日目（本剤又は PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 IgG GMC 及び IgG 応答割合についても、OPA 応答と同様であった。

CD4 陽性 T 細胞数別の部分集団解析の結果は表 42 のとおりであった。50 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満の集団よりも 500 cells/μL 以上の集団で血清型特異的 OPA GMT は高い傾向にあるものの、全集団と同様に、13 共通血清型では PCV15/PPSV23 群と同程度、8 非共通血清型では PCV15/PPSV23 群よりも高かった。

⁴⁰⁾ 年齢の中央値（範囲）は 45 歳（19～86 歳）。

表 42 CD4 陽性 T 細胞数別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (007 試験、PP 集団)

血清型	CD4 陽性 T 細胞数 50 cells/ μ L 以上 500 cells/ μ L 未満				CD4 陽性 T 細胞数 500 cells/ μ L 以上			
	本剤/saline 群 (38 例)		PCV15/PPSV23 群 (41 例)		本剤/saline 群 (118 例)		PCV15/PPSV23 群 (115 例)	
	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	解析例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}
13 共通血清型								
3	32	168.5 [98.3, 288.6]	34	116.4 [73.6, 184.2]	96	171.5 [128.0, 229.8]	92	198.6 [155.7, 253.4]
6A	31	2326.3 [1274.0, 4247.5]	34	2853.3 [1804.9, 4510.8]	100	4571.4 [3310.4, 6312.8]	89	4518.7 [3553.7, 5745.7]
7F	34	3848.2 [2508.3, 5903.9]	35	2705.0 [1479.1, 4946.7]	101	3367.1 [2625.9, 4317.5]	91	3525.9 [2939.3, 4229.5]
8	34	1436.2 [827.9, 2491.5]	35	2357.6 [1434.2, 3875.4]	103	2007.7 [1568.8, 2569.3]	94	2228.6 [1681.7, 2953.5]
9N	32	4297.1 [2391.3, 7722.0]	35	4778.9 [3018.7, 7565.5]	97	6348.9 [4940.3, 8159.0]	91	6503.5 [5049.1, 8376.9]
10A	34	3334.6 [2128.8, 5223.6]	33	2484.6 [1365.6, 4520.7]	103	3819.5 [2816.9, 5179.0]	95	4176.1 [2989.7, 5833.3]
11A	34	3686.2 [2477.1, 5485.5]	32	1045.3 [557.2, 1960.8]	100	3761.8 [2952.8, 4792.4]	91	2052.9 [1463.9, 2879.0]
12F	33	2012.9 [1245.9, 3252.3]	35	1498.3 [679.5, 3303.9]	103	2801.2 [2055.4, 3817.8]	93	2690.3 [1909.7, 3789.9]
17F	33	7396.2 [4463.5, 12256.0]	35	4576.8 [2379.6, 8803.0]	102	9167.2 [7279.4, 11544.6]	89	6498.6 [4895.5, 8626.6]
19A	34	2148.4 [1414.8, 3262.3]	35	1900.7 [1306.7, 2764.7]	103	2189.1 [1726.2, 2776.1]	95	3021.5 [2405.1, 3795.9]
20A	34	6048.8 [3773.9, 9695.0]	35	5153.1 [3438.6, 7722.4]	101	7704.6 [6053.9, 9805.5]	95	5991.6 [4621.1, 7768.6]
22F	33	3333.7 [2213.4, 5021.0]	35	2976.8 [1678.9, 5278.1]	96	3727.3 [2856.5, 4863.6]	94	4434.1 [3609.9, 5446.5]
33F	30	13304.3 [7684.7, 23033.2]	34	7793.6 [4494.4, 13514.6]	93	15102.2 [11220.2, 20327.3]	89	13930.7 [10680.9, 18169.1]
8 非共通血清型								
15A	33	3887.0 [2389.6, 6322.5]	32	2500.2 [1364.8, 4580.1]	94	6766.9 [5279.3, 8673.6]	92	1813.9 [1418.4, 2319.6]
15C	33	2997.9 [1366.4, 6577.5]	33	2367.5 [1321.8, 4240.4]	98	6933.0 [5088.7, 9445.6]	93	2463.5 [1703.5, 3562.6]
16F	32	6858.8 [4646.5, 10124.6]	34	1199.4 [726.5, 1980.2]	97	6652.4 [5258.5, 8415.8]	93	2150.0 [1694.4, 2728.1]
23A	32	3612.3 [1935.1, 6743.2]	26	911.1 [473.0, 1754.9]	98	5639.0 [4054.6, 7842.4]	85	2017.8 [1390.4, 2928.3]
23B	33	939.0 [435.8, 2023.1]	33	82.3 [34.8, 194.7]	102	1891.4 [1389.1, 2575.3]	92	187.8 [113.8, 309.8]
24F	30	3313.6 [2373.0, 4627.1]	28	441.5 [195.1, 999.1]	102	3856.3 [3185.6, 4668.2]	70	628.1 [384.9, 1025.0]
31	34	3596.8 [2195.9, 5891.6]	33	338.9 [148.5, 773.3]	103	6634.7 [4965.9, 8864.2]	92	623.5 [408.5, 951.7]
35B	33	10322.0 [6661.7, 15993.5]	34	2678.6 [1905.6, 3765.0]	102	11644.2 [9442.7, 14359.1]	94	3094.0 [2400.5, 3987.7]

a) GMT 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、95%CI 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

機構は、003 試験コホート 1、008 試験及び 007 試験の成績から、リスク因子の数や種類にかかわらずハイリスク成人において本剤の有効性が期待できるとの申請者の考えは受入れ可能と考える。

7.R.1.3 有効性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について、以下のように説明している。

本剤の免疫原性の持続性は、本申請に含まれる臨床試験の一部としては評価しなかったものの、現在、海外において、肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の成人を対象に、本剤又は PPSV23 を単回接種した際の安全性、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 (V116-010 試験) を実施中である。本試験には、接種後 24 カ月にわたって OPA 及び IgG 応答を含む免疫応答を評価する

探索的目的を設定した長期免疫原性評価サブスタディが組み込まれており、20 年第 四半期に終了予定である。さらに、肺炎球菌性肺炎に対する本剤の有効性を評価するため、test-negative case control design を用いたリアルワールドでの観察研究を計画中である。

一方、一般にPCVはT細胞依存性の免疫応答を誘導し、メモリーB細胞を産生すると考えられている。これまでに実施された臨床研究におけるPCVの免疫応答の持続性の評価は2～5年に限られているものの（Clin Infect Dis 2017; 65: 787-95、Clin Infect Dis 2015; 61: 1835-8等）、Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は、最近のPCVの評価において、有効性の持続性が15年間であると推測している（Vaccine 2025; 44: 126567）。

本剤の非臨床試験で Th1 及び Th2 関連サイトカインの誘導が確認されていること（3.1.4 項参照）から、本剤が T 細胞依存性の免疫誘導を介してメモリーB細胞を産生できることが示唆されている。そのため、本剤は多糖体ワクチンと比較して長期間の免疫応答を誘導すると考えられ、本剤も既承認の PCV と同程度の長期的な予防効果が期待できると考える。

機構は、現時点で本剤による有効性の持続性に関するデータは得られていないものの、本剤は他の PCV と同様に長期間にわたる有効性が期待されとする申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

① 50 歳以上の成人における本剤の安全性について

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 50 歳以上の成人に対する安全性、肺炎球菌ワクチン接種歴のある 50 歳以上の成人に対する安全性について、それぞれ海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1 及び国内第Ⅲ相試験（009 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（006 試験）の試験成績から、以下のとおり検討を行った。その結果、50 歳以上の成人において本剤の安全性は、肺炎球菌ワクチンの接種歴の有無にかかわらず、PCV20、PPSV23 又は PCV15 と同様であり、日本人に特有の安全性の懸念はなく、許容可能と考える。

● 肺炎球菌ワクチン接種歴のない 50 歳以上の成人に対する安全性

海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1 及び国内第Ⅲ相試験（009 試験）の結果は、以下のとおりであった。

<海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1>

003 試験コホート 1 における有害事象の概要は、表 43 のとおりであった。

表 43 有害事象の概要 (003 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	本剤群 (1,177 例)	PCV20 群 (1,175 例)
全ての有害事象 ^{a)}	58.2 (685)	66.2 (778)
特定有害事象 ^{b)}	51.0 (600)	60.3 (708)
特定注射部位反応	41.4 (487)	53.6 (630)
特定全身反応	28.4 (334)	27.5 (323)
非特定有害事象 ^{a) c)}	21.3 (251)	21.4 (252)
全ての副反応 ^{a)}	51.7 (609)	60.9 (715)
非特定副反応 ^{a) c)}	6.4 (75)	6.4 (75)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	2.3 (27)	3.4 (40)
死亡 ^{e)}	0.3 (4)	0.2 (2)
重篤な有害事象 ^{e)}	1.6 (19)	2.0 (24)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象のうち、注射部位疼痛が本剤群で PCV20 群よりも低かったことを除き、特定注射部位反応、発熱及び特定全身反応は、接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) であり、接種群間で同程度であった。重度 (Grade 3) 以上の特定有害事象は本剤群 0.6% (7 例)、PCV20 群 1.0% (12 例) であった。本剤群 1 例に Grade 4 の発熱を認めたものの、臨床症状から、被験者により誤った値が入力されたと判定された。また、ほとんどの事象の持続日数は 3 日以内であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた主な有害事象は、特定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り、注射部位疼痛を除き、接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) であり、接種群間で同程度であった。重度 (Grade 3) 以上の有害事象の発現割合はそれぞれ、Grade 3 は本剤群 0.7% (8 例) 及び PCV20 群 1.4% (16 例)、Grade 4 は本剤群 1.6% (19 例) 及び PCV20 群 2.0% (24 例) であり、いずれの事象も単独で 0.5% を超えなかった。いずれかの群で 5% 以上に認められた全身性の副反応は、特定有害事象である疲労、頭痛及び筋肉痛で、非特定副反応の発現割合はいずれの群でも低く、同程度であった。

治験期間中に認められた死亡及び重篤な有害事象は、7.3.2 項のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

なお、年齢層別の安全性の概要及び特定有害事象は、表 44 及び表 45 のとおりであった。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ものの、有害事象の発現割合はいずれの年齢層でも同様の傾向を示した。

表 44 年齢層別の有害事象の概要 (003 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	50～64 歳		65 歳以上	
	本剤群 (587 例)	PCV20 群 (585 例)	本剤群 (590 例)	PCV20 群 (590 例)
全ての有害事象 ^{a)}	62.9 (369)	72.8 (426)	53.6 (316)	59.7 (352)
特定有害事象 ^{b)}	57.2 (336)	69.1 (404)	44.7 (264)	51.5 (304)
特定注射部位反応	48.7 (286)	64.3 (376)	34.1 (201)	43.1 (254)
特定全身反応	32.4 (190)	32.0 (187)	24.4 (144)	23.1 (136)
非特定有害事象 ^{a) c)}	21.1 (124)	21.7 (127)	21.5 (127)	21.2 (125)
全ての副反応 ^{a)}	57.9 (340)	68.5 (401)	45.6 (269)	53.2 (314)
非特定副反応 ^{a) c)}	7.0 (41)	6.2 (36)	5.8 (34)	6.6 (39)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	2.2 (13)	2.2 (13)	2.4 (14)	4.6 (27)

死亡 ^{e)}	0.3 (2)	0	0.3 (2)	0.3 (2)
重篤な有害事象 ^{e)}	1.4 (8)	1.4 (8)	1.9 (11)	2.7 (16)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

表 45 年齢層別の特定有害事象の発現状況 (003 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	50～64 歳		65 歳以上	
	本剤群 (587 例)	PCV20 群 (585 例)	本剤群 (590 例)	PCV20 群 (590 例)
特定注射部位反応	48.7 (286)	64.3 (376)	34.1 (201)	43.1 (254)
注射部位疼痛	48.0 (282)	62.2 (364)	30.8 (182)	41.2 (243)
注射部位腫脹	6.8 (40)	10.3 (60)	5.3 (31)	6.4 (38)
注射部位紅斑	5.6 (33)	6.8 (40)	5.3 (31)	5.8 (34)
特定全身反応	32.4 (190)	32.0 (187)	24.4 (144)	23.1 (136)
疲労	22.7 (133)	22.6 (132)	17.6 (104)	16.6 (98)
頭痛	14.3 (84)	15.9 (93)	8.6 (51)	10.0 (59)
筋肉痛	7.0 (41)	7.4 (43)	4.9 (29)	6.1 (36)
発熱	1.0 (6)	1.0 (6)	1.5 (9)	1.5 (9)

発現割合% (発現例数)

< 国内第Ⅲ相試験 (009 試験) >

009 試験における有害事象の概要は、表 46 のとおりであった。

表 46 有害事象の概要 (009 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (225 例)	PPSV23 群 (225 例)
全ての有害事象 ^{a)}	38.2 (86)	44.4 (100)
特定有害事象 ^{b)}	32.0 (72)	44.0 (99)
特定注射部位反応	30.2 (68)	39.1 (88)
特定全身反応	10.7 (24)	14.7 (33)
非特定有害事象 ^{a) c)}	10.7 (24)	4.9 (11)
全ての副反応 ^{a)}	35.6 (80)	43.1 (97)
非特定副反応 ^{a) c)}	5.3 (12)	2.2 (5)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	0.4 (1)	0.4 (1)
死亡 ^{e)}	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	0.4 (1)	0
重篤な副反応 ^{e)}	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象について、注射部位疼痛の発現割合が本剤群で低かったことを除き、特定注射部位反応、発熱及び特定全身反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は軽度 (Grade 1) であり、接種群間で同程度であった。重度 (Grade 3) 以上の特定有害事象は本剤群では認められず、PPSV23 群で Grade 3 が 0.4% (1 例) に認められた。ほとんどの事象の持続日数は 3 日以内であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた主な有害事象は、特定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り、発現割合は接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は

軽度（Grade 1）であり、接種群間で同程度であった。重度（Grade 3）以上の有害事象は、Grade 3 は本剤群 0 例及び PPSV23 群 0.4%（1 例）、Grade 4 は本剤群 0.4%（1 例）及び PPSV23 群 0 例に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、特定有害事象である疲労であり、非特定副反応の発現割合はいずれの群でも低く、同程度であった。

治験期間中に死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例（ラナナ梗塞）に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

● 肺炎球菌ワクチン接種歴のある 50 歳以上の成人に対する安全性

国際共同第Ⅲ相試験（006 試験）の成績から検討を行い、有害事象の概要は表 47 のとおりであった。

表 47 有害事象の概要（006 試験コホート 1、2 及び 3、安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2		コホート 3
	本剤群 (230 例)	PCV15 群 (117 例)	本剤群 (174 例)	PPSV23 群 (85 例)	本剤群 (105 例)
全ての有害事象 ^{a)}	51.3 (118)	64.1 (75)	52.9 (92)	65.9 (56)	52.4 (55)
特定有害事象 ^{b)}	46.5 (107)	55.6 (65)	49.4 (86)	61.2 (52)	48.6 (51)
特定注射部位反応	40.0 (92)	47.9 (56)	43.1 (75)	54.1 (46)	43.8 (46)
特定全身反応	20.9 (48)	21.4 (25)	25.9 (45)	23.5 (20)	24.8 (26)
非特定有害事象 ^{a) c)}	13.9 (32)	17.9 (21)	12.6 (22)	16.5 (14)	10.5 (11)
全ての副反応 ^{a)}	46.5 (107)	56.4 (66)	50.0 (87)	61.2 (52)	48.6 (51)
非特定副反応 ^{a) c)}	5.2 (12)	1.7 (2)	2.9 (5)	2.4 (2)	2.9 (3)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	3.0 (7)	5.1 (6)	4.0 (7)	3.5 (3)	3.8 (4)
死亡 ^{e)}	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	0.9 (2)	3.4 (4)	1.1 (2)	3.5 (3)	1.9 (2)
重篤な副反応 ^{e)}	0.4 (1)	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象について、コホート 1 及びコホート 2 では、コホート 2 の PPSV23 群で本剤群と比較して発現割合が高かった注射部位腫脹を除き、特定注射部位反応、発熱及び特定全身反応の発現割合は、接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、接種群間で同様であった。重度（Grade 3）の特定有害事象は、コホート 1 では本剤群 1.7%（4 例）及び PCV15 群 1.7%（2 例）、コホート 2 では本剤群 2.9%（5 例）及び PPSV23 群 0 例、コホート 3 では本剤群 1.9%（2 例）に認められ、Grade 4 の特定有害事象は認められなかった。ほとんどの事象の持続日数は 3 日以内であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象のうち、3 つのコホート全てで最も多く認められた有害事象（発現割合 5%以上）は、特定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 の本剤群を除く）、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。コホート 1 及び 2 において、各有害事象の発現割合は、コホート 2 の注射部位腫脹を除き、接種群間で概して同程度であった。ほとんどの事象は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、接種群間で同程度であった。重度（Grade 3）以上の有害事象の発現割合は、コホート 1 では Grade 3 は本剤群 1.7%（4 例）及び PCV15 群 1.7%（2 例）、Grade 4 は本剤群 1.3%（3 例）及び PCV15 群 3.4%（4 例）、コホート 2 では Grade 3 は本剤群 2.9%（5 例）及び PPSV23 群 0 例、Grade 4 は本剤群 1.1%（2 例）及び PPSV23 群 3.5%

(3 例)、コホート 3 では Grade 3 は本剤群 1.9% (2 例)、Grade 4 は本剤群 1.9% (2 例) であった。3 つのコホート全てで、いずれかの群で 5%以上に認められた全身性の副反応は、特定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、非特定副反応の発現割合はいずれの群でも低く、同程度であった。

治験期間中に死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、7.3.3 項のとおりであり、このうち、コホート 1 の本剤群で認められた注射部位蜂巣炎は本剤との因果関係が否定されなかったものの、消失した。

年齢層別の有害事象の概要及び特定有害事象は、表 48 及び表 49 のとおりであった。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ものの、いずれの年齢層でも、本剤群と PCV15 群及び PPSV23 群の発現割合は同様の傾向であった。

表 48 年齢層別の有害事象の概要 (006 試験コホート 1、2 及び 3、安全性解析対象集団)

	50～64 歳					65 歳以上				
	コホート 1		コホート 2		コホート 3	コホート 1		コホート 2		コホート 3
	本剤群 (48 例)	PCV15 群 (25 例)	本剤群 (80 例)	PPSV23 群 (39 例)	本剤群 (17 例)	本 剤 群 (182 例)	PCV15 群 (92 例)	本剤群 (94 例)	PPSV23 群 (46 例)	本剤群 (88 例)
全ての有害事象 ^{a)}	58.3 (28)	68.0 (17)	57.5 (46)	74.4 (29)	47.1 (8)	49.5 (90)	63.0 (58)	48.9 (46)	58.7 (27)	53.4 (47)
特定有害事象 ^{b)}	50.0 (24)	56.0 (14)	56.3 (45)	69.2 (27)	47.1 (8)	45.6 (83)	55.4 (51)	43.6 (41)	54.3 (25)	48.9 (43)
特定注射部位反応	47.9 (23)	56.0 (14)	52.5 (42)	64.1 (25)	47.1 (8)	37.9 (69)	45.7 (42)	35.1 (33)	45.7 (21)	43.2 (38)
特定全身反応	20.8 (10)	28.0 (7)	22.5 (18)	30.8 (12)	23.5 (4)	20.9 (38)	19.6 (18)	28.7 (27)	17.4 (8)	25.0 (22)
非特定有害事象 ^{a) c)}	29.2 (14)	16.0 (4)	8.8 (7)	17.9 (7)	11.8 (2)	9.9 (18)	18.5 (17)	16.0 (15)	15.2 (7)	10.2 (9)
全ての副反応 ^{a)}	54.2 (26)	56.0 (14)	57.5 (46)	69.2 (27)	47.1 (8)	44.5 (81)	56.5 (52)	43.6 (41)	54.3 (25)	48.9 (43)
非特定副反応 ^{a) c)}	14.6 (7)	4.0 (1)	2.5 (2)	2.6 (1)	0	2.7 (5)	1.1 (1)	3.2 (3)	2.2 (1)	3.4 (3)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	6.3 (3)	8.0 (2)	1.3 (1)	0	11.8 (2)	2.1 (4)	4.4 (4)	6.4 (6)	6.5 (3)	2.3 (2)
死亡 ^{e)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	2.1 (1)	8.0 (2)	1.3 (1)	0	0	0.5 (1)	2.2 (2)	1.1 (1)	6.5 (3)	2.3 (2)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

表 49 年齢層別の特定有害事象の発現状況 (006 試験コホート 1、2 及び 3、安全性解析対象集団)

	50～64 歳					65 歳以上				
	コホート 1		コホート 2		コホート 3	コホート 1		コホート 2		コホート 3
	本剤群 (48 例)	PCV15 群 (25 例)	本剤群 (80 例)	PPSV23 群 (39 例)	本剤群 (17 例)	本剤群 (182 例)	PCV15 群 (92 例)	本剤群 (94 例)	PPSV23 群 (46 例)	本剤群 (88 例)
特定注射部位反応	47.9 (23)	56.0 (14)	52.5 (42)	64.1 (25)	47.1 (8)	37.9 (69)	45.7 (42)	35.1 (33)	45.7 (21)	43.2 (38)
注射部位紅斑	10.4 (5)	12.0 (3)	6.3 (5)	15.4 (6)	11.8 (2)	6.6 (12)	6.5 (6)	8.5 (8)	4.3 (2)	6.8 (6)
注射部位疼痛	45.8 (22)	52.0 (13)	52.5 (42)	56.4 (22)	47.1 (8)	33.0 (60)	41.3 (38)	31.9 (30)	39.1 (18)	43.2 (38)
注射部位腫脹	8.3 (4)	12.0 (3)	5.0 (4)	23.1 (9)	17.6 (3)	8.2 (15)	7.6 (7)	4.3 (4)	10.9 (5)	9.1 (8)
特定全身反応	20.8 (10)	28.0 (7)	22.5 (18)	30.8 (12)	23.5 (4)	20.9 (38)	19.6 (18)	28.7 (27)	17.4 (8)	25.0 (22)
疲労	14.6 (7)	24.0 (6)	13.8 (11)	20.5 (8)	17.6 (3)	14.3 (26)	15.2 (14)	23.4 (22)	6.5 (3)	22.7 (20)
頭痛	12.5 (6)	12.0 (3)	12.5 (10)	17.9 (7)	17.6 (3)	5.5 (10)	8.7 (8)	8.5 (8)	6.5 (3)	6.8 (6)
筋肉痛	12.5 (6)	0	13.8 (11)	15.4 (6)	23.5 (4)	6.0 (11)	3.3 (3)	6.4 (6)	4.3 (2)	5.7 (5)
発熱	0	4.0 (1)	1.3 (1)	0	0	2.2 (4)	2.2 (2)	4.3 (4)	2.2 (1)	0

発現割合% (発現例数)

コホート 1 及びコホート 2 の日本人集団における有害事象の概要及び特定有害事象は、表 50 及び表 51 のとおりであった。日本人被験者数はいずれのコホートでも少なかったものの、コホート 1 の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本剤群で低く、全集団と比較して、いずれの接種群でも同程度又は日本人集団で低かった。コホート 2 でも、日本人集団における本剤群の有害事象及び副

反応の発現割合は全集団よりも低かった。全ての有害事象はコホート 1 では軽度（Grade 1）、コホート 2 では軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。また、いずれのコホートでも死亡及び重篤な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 50 日本人集団における安全性の概要（006 試験コホート 1 及び 2、安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2	
	本剤群 (31 例)	PCV15 群 (19 例)	本剤群 (11 例)	PPSV23 群 (2 例)
全ての有害事象 ^{a)}	38.7 (12)	47.4 (9)	18.2 (2)	100 (2)
特定有害事象 ^{b)}	35.5 (11)	42.1 (8)	18.2 (2)	100 (2)
特定注射部位反応	25.8 (8)	42.1 (8)	9.1 (1)	100 (2)
特定全身反応	9.7 (3)	5.3 (1)	9.1 (1)	0
非特定有害事象 ^{a) c)}	9.7 (3)	10.5 (2)	0	100 (2)
全ての副反応 ^{a)}	32.3 (10)	42.1 (8)	18.2 (2)	100 (2)
非特定副反応 ^{a) c)}	3.2 (1)	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	0	0	0	0
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

表 51 日本人集団における特定有害事象の発現状況（006 試験コホート 1 及び 2、安全性解析対象集団）

	コホート 1		コホート 2	
	本剤群 (31 例)	PCV15 群 (19 例)	本剤群 (11 例)	PPSV23 群 (2 例)
特定注射部位反応	25.8 (8)	42.1 (8)	9.1 (1)	100 (2)
注射部位紅斑	0	0	0	50.0 (1)
注射部位疼痛	25.8 (8)	36.8 (7)	9.1 (1)	50.0 (1)
注射部位腫脹	0	10.5 (2)	0	100 (2)
特定全身反応	9.7 (3)	5.3 (1)	9.1 (1)	0
疲労	9.7 (3)	5.3 (1)	9.1 (1)	0
頭痛	0	5.3 (1)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

②ハイリスク成人における安全性について

ハイリスク成人における本剤の安全性について、003 試験コホート 1、009 試験、007 試験及び 008 試験の試験成績から、以下のとおり検討を行った。その結果、ハイリスク成人において本剤の安全性は、肺炎球菌ワクチンの接種歴、リスク因子の数や種類にかかわらず、PPSV23 及び PCV15 と同様であり、日本人に特有の安全性の懸念はなく、許容可能と考える。

<海外第Ⅲ相試験（003 試験）コホート 1>

003 試験コホート 1（50 歳以上の被験者）において、被験者の約 36%が事前に規定した 1 つ以上の肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子を有していた（7.R.1.2 項参照）。リスク因子数別の部分集団解析における有害事象の概要は表 52 のとおりであり、特定有害事象については表 53 のとおりであった。

表 52 有害事象の概要 (003 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	リスク因子なし		リスク因子 1 つ		リスク因子 2 つ以上	
	本剤群 (730 例)	PCV20 群 (766 例)	本剤群 (347 例)	PCV20 群 (328 例)	本剤群 (100 例)	PCV20 群 (81 例)
全ての有害事象 ^{a)}	59.9 (437)	68.5 (525)	54.2 (188)	63.4 (208)	60.0 (60)	55.6 (45)
特定有害事象 ^{b)}	51.8 (378)	62.4 (478)	48.1 (167)	59.5 (195)	55.0 (55)	43.2 (35)
特定注射部位反応	43.0 (314)	56.8 (435)	38.6 (134)	50.3 (165)	39.0 (39)	37.0 (30)
特定全身反応	28.6 (209)	28.9 (221)	25.6 (89)	27.1 (89)	36.0 (36)	16.0 (13)
非特定有害事象 ^{a) c)}	21.5 (157)	24.5 (188)	20.2 (70)	15.2 (50)	24.0 (24)	17.3 (14)
全ての副反応 ^{a)}	52.6 (384)	62.9 (482)	49.0 (170)	60.1 (197)	55.0 (55)	44.4 (36)
非特定副反応 ^{a) c)}	6.8 (50)	7.7 (59)	5.5 (19)	4.3 (14)	6.0 (6)	2.5 (2)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	1.9 (14)	3.0 (23)	1.7 (6)	3.7 (12)	7.0 (7)	6.2 (5)
死亡 ^{e)}	0.3 (2)	0.1 (1)	0.3 (1)	0	1.0 (1)	1.2 (1)
重篤な有害事象 ^{e)}	1.4 (10)	1.7 (13)	0.9 (3)	2.4 (8)	6.0 (6)	3.7 (3)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 治験薬接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 治験薬接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 治験期間中に認められた事象

表 53 特定有害事象の発現状況 (003 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	リスク因子なし		リスク因子 1 つ		リスク因子 2 つ以上	
	本剤群 (730 例)	PCV20 群 (766 例)	本剤群 (347 例)	PCV20 群 (328 例)	本剤群 (100 例)	PCV20 群 (81 例)
特定注射部位反応	43.0 (314)	56.8 (435)	38.6 (134)	50.3 (165)	39.0 (39)	37.0 (30)
注射部位紅斑	5.6 (41)	7.2 (55)	5.2 (18)	4.9 (16)	5.0 (5)	3.7 (3)
注射部位疼痛	41.4 (302)	54.6 (418)	36.3 (126)	49.1 (161)	36.0 (36)	34.6 (28)
注射部位腫脹	5.5 (40)	9.8 (75)	5.8 (20)	5.8 (19)	11.0 (11)	4.9 (4)
特定全身反応	28.6 (209)	28.9 (221)	25.6 (89)	27.1 (89)	36.0 (36)	16.0 (13)
疲労	19.5 (142)	21.1 (162)	19.0 (66)	18.9 (62)	29.0 (29)	7.4 (6)
頭痛	11.5 (84)	12.7 (97)	10.4 (36)	14.0 (46)	15.0 (15)	11.1 (9)
筋肉痛	6.0 (44)	7.3 (56)	4.3 (15)	6.7 (22)	11.0 (11)	1.2 (1)
発熱	1.4 (10)	1.2 (9)	1.2 (4)	1.2 (4)	1.0 (1)	2.5 (2)

発現割合% (発現例数)

有害事象について、各部分集団間で被験者数に偏りはあるものの発現割合は同程度であり、全集団と同様の結果であった。特定有害事象のうち、特定全身反応についてリスク因子 1 つと 2 つ以上の集団間で 10%を超える発現割合の差があり、特に疲労で 10%以上の差が認められた。しかしながら、リスク因子 2 つ以上の集団における疲労の重症度は全て軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) であり、持続期間はほとんどの事象が短期間 (3 日以下) であり、リスク因子数なし又は 1 つの集団での重症度及び持続期間と顕著な差は認められなかった。また、リスク因子 2 つ以上の集団では、特定有害事象の発現割合が本剤群で PCV20 群よりもわずかに高く、さらに特定全身反応 (特に疲労及び筋肉痛) の発現割合が本剤群で PCV20 群よりも高かった。当該部分集団では、女性の割合が本剤群で PCV20 群よりも顕著に高かったこと (それぞれ 53%及び 38.3%) が、特定全身反応、特に自己申告によるものに認められた発現割合の差に寄与している可能性があり、本剤の安全性に懸念はないと考える。

< 国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験) >

肺炎球菌感染症に罹患するリスク (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) を有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18～64 歳の成人を組み入れた国際共同第Ⅲ相試験 (008 試験)

における有害事象の概要は表 54 のとおりであった（リスク因子に関する被験者背景については、7.R.1.2 項参照）。

表 54 有害事象の概要（008 試験、安全性解析対象集団）

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤/saline 群 (386 例)	PCV15/PPSV23 群 (130 例)	本剤/saline 群 (374 例)	PCV15/PPSV23 群 (128 例)
全ての有害事象 ^{a)}	62.7 (242)	75.4 (98)	32.1 (120)	82.8 (106)
特定有害事象 ^{b)}	58.5 (226)	70.8 (92)	24.9 (93)	81.3 (104)
特定注射部位反応	50.5 (195)	63.8 (83)	9.6 (36)	77.3 (99)
特定全身反応	32.9 (127)	30.8 (40)	20.6 (77)	43.0 (55)
非特定有害事象 ^{a) c)}	19.2 (74)	26.9 (35)	11.8 (44)	13.3 (17)
全ての副反応 ^{a)}	58.5 (226)	70.8 (92)	22.2 (83)	80.5 (103)
非特定副反応 ^{a) c)}	5.2 (20)	3.1 (4)	0.8 (3)	2.3 (3)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	2.6 (10)	3.1 (4)	1.3 (5)	14.8 (19)
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	1.8 (7)	3.1 (4)	0.8 (3)	2.3 (3)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合（発現例数）

a) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

e) 1 回目接種後 1 日目～8 週後（2 回目接種前）又は 2 回目接種後～治験終了時まで

治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象について、特定注射部位反応の発現割合は、本剤/saline 群の 1 回目では、PCV15/PPSV23 群の 1 回目及び 2 回目接種後よりも発現割合が低かった。特定全身反応の発現割合は、本剤/saline 群の 1 回目接種後では PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後と同程度であり、PCV15/PPSV23 群の 2 回目接種後よりも低かった。ほとんどの事象は、本剤/saline 群の 1 回目及び 2 回目接種、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後では軽度（Grade 1）であり、PCV15/PPSV23 群の 2 回目接種後では軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。重度（Grade 3）の事象は、本剤/saline 群の 1 回目接種後 0.8%（3 例）及び 2 回目接種後 0.3%（1 例）、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後 0 例及び 2 回目接種後 13.3%（17 例）に認められ、Grade 4 の事象は、本剤/saline 群の 2 回目接種後に 0.3%（1 例）認めたのみであった。ほとんどの事象の持続日数は 3 日以内であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象において、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、特定有害事象である注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、疲労、筋肉痛及び頭痛であった。いずれの群においてもほとんどの事象は軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。重度（Grade 3）以上の全ての有害事象の発現割合は、本剤/saline 群の 1 回目接種後では Grade 3 が 1.3%（5 例）及び Grade 4 は 1.3%（5 例）、2 回目接種後では Grade 3 が 0.5%（2 例）及び Grade 4 は 0.8%（3 例）、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後では Grade 3 が 0.8%（1 例）及び Grade 4 は 2.3%（3 例）、2 回目接種後では Grade 3 が 12.5%（16 例）及び Grade 4 は 2.3%（3 例）であった。Grade 4 の有害事象のいずれも、2 例以上に認められなかった。

治験期間中に死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。重篤な有害事象は、7.3.4 項のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、リスク因子数別の有害事象の概要は表 55 のとおりであり、各部分集団間で被験者数に偏りはあるものの安全性プロファイルは同様であり、全集団と同様の結果であった。リスク因子の種類別の安全性プロファイルについても検討した結果、リスク因子の種類にかかわらず安全性プロファイルは同様で

あった。年齢別の部分集団（18～49 歳及び 50～64 歳）の安全性プロファイルについても検討した結果、18～49 歳で 50～64 歳よりも有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、全集団と同様の結果であった。

表 55 リスク因子数別の有害事象の概要（008 試験、安全性解析対象集団）

	リスク因子 1 つ		リスク因子 2 つ以上	
	本剤/saline 群 (326 例)	PCV15/PPSV23 群 (108 例)	本剤/saline 群 (60 例)	PCV15/PPSV23 群 (22 例)
全ての有害事象 ^{a)}	70.2 (229)	89.8 (97)	60.0 (36)	95.5 (21)
特定有害事象 ^{b)}	64.7 (211)	88.0 (95)	53.3 (32)	81.8 (18)
特定注射部位反応	53.1 (173)	83.3 (90)	50.0 (30)	77.3 (17)
特定全身反応	43.3 (141)	54.6 (59)	26.7 (16)	59.1 (13)
非特定有害事象 ^{a) c)}	24.5 (80)	36.1 (39)	26.7 (16)	22.7 (5)
全ての副反応 ^{a)}	63.8 (208)	87.0 (94)	55.0 (33)	81.8 (18)
非特定副反応 ^{a) c)}	4.9 (16)	6.5 (7)	8.3 (5)	0
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	4.0 (13)	14.8 (16)	3.3 (2)	31.8 (7)
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	2.5 (8)	1.9 (2)	3.3 (2)	22.7 (5)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

a) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

e) 1 回目接種後 1 日目～8 週後（2 回目接種前）又は 2 回目接種後～治験終了時まで

日本人集団における安全性の概要及び特定有害事象は、表 56 及び表 57 のとおりであった。日本人集団の結果は全集団と同様であり、本剤/saline 群の 1 回目及び 2 回目接種後の全ての有害事象、全ての副反応及び非特定有害事象の発現割合は、いずれの事象においても PCV15/PPSV23 群と同程度又は本剤/saline 群で低かった。特定有害事象について、1 回目接種後の注射部位腫脹の発現割合が本剤/saline 群 12.9%（4 例）で PCV15/PPSV23 群 0 例に比べて高かったが、全て軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、持続期間はいずれも短期間（3 日以内）であった。重篤な有害事象について、本剤/saline 群の 2 回目接種後に 1 例（睡眠時無呼吸症候群）認めたものの、治験薬との因果関係は否定された。いずれの群でも死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 56 日本人集団における有害事象の概要（008 試験、安全性解析対象集団）

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤/saline 群 (31 例)	PCV15/PPSV23 群 (5 例)	本剤/saline 群 (31 例)	PCV15/PPSV23 群 (5 例)
全ての有害事象 ^{a)}	54.8 (17)	100 (5)	16.1 (5)	100 (5)
特定有害事象 ^{b)}	54.8 (17)	100 (5)	6.5 (2)	100 (5)
特定注射部位反応	48.4 (15)	100 (5)	0	100 (5)
特定全身反応	16.1 (5)	60.0 (3)	6.5 (2)	20.0 (1)
非特定有害事象 ^{a) c)}	9.7 (3)	20.0 (1)	9.7 (3)	40.0 (2)
全ての副反応 ^{a)}	54.8 (17)	100 (5)	6.5 (2)	100 (5)
非特定副反応 ^{a) c)}	3.2 (1)	20.0 (1)	0	0
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	0	0	3.2 (1)	0
死亡 ^{e)}	0	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	0	0	3.2 (1)	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

a) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 各治験薬（1 回目又は 2 回目）接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月）に基づき評価された

e) 1 回目接種後 1 日目～8 週間 (2 回目接種前) 又は 2 回目接種後～治験終了時まで

表 57 日本人集団における特定有害事象の発現状況 (008 試験、安全性解析対象集団)

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤/saline 群 (31 例)	PCV15/PPSV23 群 (5 例)	本剤/saline 群 (31 例)	PCV15/PPSV23 群 (5 例)
特定注射部位反応	48.4 (15)	100 (5)	0	100 (5)
注射部位紅斑	6.5 (2)	0	0	20.0 (1)
注射部位疼痛	48.4 (15)	100 (5)	0	100 (5)
注射部位腫脹	12.9 (4)	0	0	40.0 (2)
特定全身反応	16.1 (5)	60.0 (3)	6.5 (2)	20.0 (1)
疲労	16.1 (5)	60.0 (3)	3.2 (1)	20.0 (1)
頭痛	0	0	6.5 (2)	20.0 (1)
筋肉痛	0	20.0 (1)	0	0
発熱	0	0	0	20.0 (1)

発現割合% (発現例数)

< 海外第Ⅲ相試験 (007 試験) >

007 試験では、肺炎球菌ワクチンの接種歴を問わない³²⁾ 18 歳以上の HIV 感染患者が組み入れられ、有害事象の概要は表 58 のとおりであった。

表 58 有害事象の概要 (007 試験、安全性解析対象集団)

	1 回目接種後		2 回目接種後	
	本剤/saline 群 (155 例)	PCV15/PPSV23 群 (155 例)	本剤/saline 群 (153 例)	PCV15/PPSV23 群 (151 例)
全ての有害事象 ^{a)}	63.2 (98)	70.3 (109)	42.5 (65)	76.2 (115)
特定有害事象 ^{b)}	56.1 (87)	66.5 (103)	28.8 (44)	72.8 (110)
特定注射部位反応	48.4 (75)	61.3 (95)	12.4 (19)	70.9 (107)
特定全身反応	31.6 (49)	29.0 (45)	22.9 (35)	29.8 (45)
非特定有害事象 ^{a) c)}	23.2 (36)	21.3 (33)	22.2 (34)	19.2 (29)
全ての副反応 ^{a)}	56.1 (87)	67.1 (104)	28.1 (43)	72.8 (110)
非特定副反応 ^{a) c)}	5.2 (8)	3.2 (5)	1.3 (2)	2.6 (4)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	1.3 (2)	2.6 (4)	3.3 (5)	5.3 (8)
死亡 ^{e)}	0	0	0.7 (1)	0
重篤な有害事象 ^{e)}	0.6 (1)	1.3 (2)	2.6 (4)	2.6 (4)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1～30 日目に認められた事象

b) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1～5 日目に認められた事象

c) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1～5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 1 回目接種後 1 日目～8 週間 (2 回目接種前) 又は 2 回目接種後～治験終了時まで

治験薬接種後 1～5 日目の特定有害事象について、特定注射部位反応の発現割合は、本剤/saline 群の 1 回目接種後は、PCV15/PPSV23 群の 1 回目及び 2 回目接種後よりも発現割合は低かった。特定全身反応については、本剤/saline 群の 1 回目接種後は PCV15/PPSV23 群の 1 回目及び 2 回目接種後と同程度であった。ほとんどの事象は、軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) であった。重度 (Grade 3) の特定有害事象は、本剤/saline 群の 1 回目接種後 0.6% (1 例) 及び 2 回目接種後 0.7% (1 例)、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後 0 例及び 2 回目接種後 2.6% (4 例) に認められ、Grade 4 の事象は、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後に 0.6% (1 例) 認めたのみであった。ほとんどの事象の持続日数は 3 日以内であった。

治験薬接種後 1～30 日目に認められた有害事象において、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は、ほとんどが特定有害事象であり、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、疲労、筋肉痛、頭痛、及び下痢であった。いずれの群においても重症度のほとんどが軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade

2) であった。重度 (Grade 3) 以上の全ての有害事象はそれぞれ、本剤/saline 群の 1 回目接種後では Grade 3 が 0.6% (1 例) 及び Grade 4 は 0.6% (1 例)、2 回目接種後では Grade 3 が 0.7% (1 例) 及び Grade 4 は 2.6% (4 例)、PCV15/PPSV23 群の 1 回目接種後では Grade 3 が 0.6% (1 例) 及び Grade 4 は 1.9% (3 例)、2 回目接種後では Grade 3 が 3.3% (5 例) 及び Grade 4 は 2.0% (3 例) であった。いずれの Grade 4 の有害事象も、2 例以上に認められなかった。

治験期間中に死亡に至った有害事象は、本剤/saline 群に 1 例 (原因不明の死亡³⁸⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、7.3.5 項のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

CD4 陽性 T 細胞数別の有害事象の概要は表 59 のとおりであり、CD4 陽性 T 細胞数によらず、安全性プロファイルは全集団と同様であった。

表 59 CD4 陽性 T 細胞数別の有害事象の概要 (007 試験、安全性解析対象集団)

	CD4 陽性 T 細胞数 50 cells/μL 以上 500 cells/μL 未満		CD4 陽性 T 細胞数 500 cells/μL 以上	
	本剤/saline 群 (37 例)	PCV15/PPSV23 群 (41 例)	本剤/saline 群 (118 例)	PCV15/PPSV23 群 (114 例)
全ての有害事象 ^{a)}	64.9 (24)	90.2 (37)	73.7 (87)	91.2 (104)
特定有害事象 ^{b)}	56.8 (21)	82.9 (34)	63.6 (75)	89.5 (102)
特定注射部位反応	45.9 (17)	80.5 (33)	52.5 (62)	85.1 (97)
特定全身反応	37.8 (14)	41.5 (17)	44.9 (53)	43.9 (50)
非特定有害事象 ^{a) c)}	40.5 (15)	29.3 (12)	37.3 (44)	37.7 (43)
全ての副反応 ^{a)}	56.8 (21)	82.9 (34)	63.6 (75)	89.5 (102)
非特定副反応 ^{a) c)}	10.8 (4)	2.4 (1)	4.2 (5)	7.0 (8)
Grade 3 以上の有害事象 ^{a) d)}	10.8 (4)	2.4 (1)	1.7 (2)	8.8 (10)
死亡 ^{e)}	2.7 (1)	0	0	0
重篤な有害事象 ^{e)}	10.8 (4)	0	0	5.3 (6)
重篤な副反応 ^{e)}	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{e)}	0	0	0	0

発現割合% (発現例数)

a) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1~30 日目に認められた事象

b) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1~5 日目に認められた事象

c) 各治験薬 (1 回目又は 2 回目) 接種後 1~5 日目の特定有害事象を除く

d) Grade は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関する FDA ガイダンス (Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された

e) 1 回目接種後 1 日目~8 週後 (2 回目接種前) 又は 2 回目接種後~治験終了時まで

また、007 試験に組み入れられた被験者の肺炎球菌ワクチン接種歴の内訳は、接種歴がない被験者は本剤/saline 群 100 例及び PCV15/PPSV23 群 98 例、PCV13 単独の接種歴がある被験者は本剤/saline 群 18 例及び PCV15/PPSV23 群 18 例、PPSV23 単独又は PCV13/PPSV23 の接種歴がある被験者は本剤/saline 群 37 例及び PCV15/PPSV23 群 39 例であった。PCV13 単独の接種歴がある被験者において、副反応の発現割合 (接種歴がない: 本剤/saline 群 63.0% (63 例) 及び PCV15/PPSV23 群 84.7% (83 例)、PCV13 単独の接種歴がある: 本剤/saline 群 77.8% (14 例) 及び PCV15/PPSV23 群 100% (18 例)、PPSV23 単独又は PCV13/PPSV23 の接種歴がある: 本剤/saline 群 51.4% (19 例) 及び PCV15/PPSV23 群 89.7% (35 例)) 及び特定有害事象の発現割合 (接種歴がない: 本剤/saline 群 63.0% (63 例) 及び PCV15/PPSV23 群 84.7% (83 例)、PCV13 単独の接種歴がある: 本剤/saline 群 77.8% (14 例) 及び PCV15/PPSV23 群 100% (18 例)、PPSV23 単独又は PCV13/PPSV23 の接種歴がある: 本剤/saline 群 51.4% (19 例) 及び PCV15/PPSV23 群 89.7% (35 例)) が高い傾向にあったが、肺炎球菌ワクチンの接種歴にかかわらず、安全性プロファイルは全集団と同様であった。

③海外製造販売後の安全性情報

本剤は2024年6月17日に18歳以上の成人に対する適応で米国にて初めて承認された。第1回PSURの報告期間(2024年6月17日～2024年12月16日)の推定接種回数は約[REDACTED]回である。本剤の製造販売後の報告として、30例105件の有害事象が報告され、そのうち5例14件が重篤な事象であった。主に報告された副反応は、発疹及び発熱(各5件)、注射部位疼痛、予防接種の効果不良及び紅斑(各4件)であった。最も多く報告された重篤な事象は意識消失(2件)であるが、いずれも転帰は回復であり、本剤との因果関係を裏付ける情報は不十分であった。現時点で、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある新たな安全性情報は得られていない。

機構は、以下のように考える。

009試験、003試験コホート1、006試験、008試験及び007試験の成績から、以下の点について確認し、50歳以上の成人及びハイリスク成人における本剤の安全性について重大な懸念は認められず、既存の肺炎球菌ワクチン(PPSV23、PCV15及びPCV20)と安全性プロファイルが同様であり、本剤の安全性は許容可能と判断した。なお、日本人における本剤の接種経験は限られていること等を踏まえると、引き続き安全性の情報収集を行い、新たな安全性の懸念が認められた場合には、速やかに医療現場に情報提供するとともに、得られた情報に基づき、必要に応じて安全性検討事項の設定、添付文書改訂等の適切な対応を検討する必要がある。

- ・ 本剤接種後に半数程度で有害事象が発現したものの、有害事象の多くが他のワクチン接種でも一般的に認められる局所性又は全身性の特定有害事象であり、ほとんどが軽度(Grade 1)又は中等度(Grade 2)であった。また、ほとんどの特定有害事象の持続期間は3日以内であったこと。
- ・ 本剤接種後に認められた有害事象の多くは、対照群(PPSV23群、PCV20群、PCV15群、PCV15/PPSV23群)と同程度の発現割合であったこと。
- ・ 本剤接種後に死亡に至った有害事象が003試験コホート1及び007試験で認められたものの、発現割合は低く、対照群(PCV20群又はPCV15/PPSV23群)と同程度であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されていること。
- ・ 本剤接種後に重篤な有害事象が認められたものの、発現割合は低く、対照群(PPSV23群、PCV20群、PCV15群、PCV15/PPSV23群)と同程度であった。また、重篤な副反応は、006試験の本剤群で認められた注射部位蜂巣炎のみであり、抗菌薬治療により接種後16日目には後遺症なく回復しており、治験薬接種手技に伴う事象と考えられること。
- ・ 年齢、リスク因子の数や種類、過去の肺炎球菌ワクチン接種歴の有無で特有の安全性の懸念は認められていない。また、日本人特有の安全性の懸念は認められなかったこと。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

肺炎は本邦における死因の上位であり(2023年次人口動態調査 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20230&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&cycle_facet=tclass1%3Atclass2%3Atclass3&tclass4val=0 (最終確認日:2023年5月23日))、肺炎球菌は肺炎の主要な起因菌である(BMC Infect Dis 2014; 14: 534、Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 985-95)。また、肺炎球菌による髄膜炎や菌血症等のIPDは、特に高齢者、特定の基礎疾患を有する者、免疫能が低下している者

等において罹患率や死亡率が高く (BMJ Open 2018; 8: e018553、J Infect 2012; 65: 17-24、J Infect Chemother 2021; 27: 1311-8)、これらの者において肺炎球菌感染症の予防対策は重要である。

本邦では、肺炎球菌感染症に対する予防ワクチンとして PPSV23、PCV15 及び PCV20 が承認されている。PPSV23 は 23 血清型をカバーする肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンであり、2014 年から高齢者の定期接種ワクチンに導入されている。PCV15 及び PCV20 はそれぞれ 15 及び 20 血清型をカバーする肺炎球菌結合型ワクチンであり、PnPs を T 細胞依存性抗原である CRM₁₉₇ に結合させることにより、T 細胞依存性の免疫応答により、メモリー B 細胞が誘導されることから、PPSV23 とは異なる免疫原性プロファイルを有する。そのため、免疫能が未発達な乳児においても免疫応答を誘導することが可能であり、2024 年から小児の定期接種ワクチンに導入されている (2013 年から 2024 年までは PCV13 が小児の定期接種ワクチンに導入されていた)。PCV15 及び PCV20 は高齢者の定期接種ワクチンには導入されていないものの、ハイリスク成人に対して、リスクに応じて、PPSV23 による定期接種に加え、PCV15-PPSV23 の連続接種及び PCV20 の単回接種も含めた推奨がされている (日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第 3 版 2025 年 4 月)。

小児において PCV13 の定期接種が導入されたことで、本邦において、ワクチン血清型に起因する IPD 罹患率は大幅に低下し (病原微生物検出情報 2023; 44: 11-12)、その間接効果により、成人においてもワクチン血清型に起因する IPD 罹患率は低下した (Vaccine 2022; 40: 3338-44)。しかしながら、本邦における成人 IPD サーベイランス (厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究 2022～2024 年度 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報) によると、既承認肺炎球菌ワクチンに含まれる血清型について、その比率は低下傾向にあるものの、血清型 3、19A 及び 22F をはじめ、残存する血清型による疾病負担は依然として多く残存しており⁴¹⁾、さらに、既承認肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型 (特に血清型 35B、15A 及び 23A) による IPD 罹患率は増加傾向にある。既承認肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型のうち、35B、15A 及び 23A による IPD はいずれも予後不良例が多く、ペニシリン耐性率も高い傾向にあるとされており (J Infect Chemother 2021; 27: 1311-8、J Infect Public Health 2020; 13: 1094-1100 等)、一般的に、抗菌薬に対する肺炎球菌の耐性率が増加すると治療無効及び死亡率や医療費の増大につながると考えられることから (J Infect 2020; 81: 557-66、J Infect Public Health 2020; 13: 1094-100)、成人の疫学に基づいた新たな予防対策が必要と考えられる。本剤は、小児の肺炎球菌感染症予防を主な目的として開発されてきた既承認の PCV と異なり、小児 PCV 導入下における成人の疫学に基づき、現存する主要な肺炎球菌感染症の原因血清型に対処するよう成人に特化して設計された PCV であり、血清型 35B、15A 及び 23A を含む、いずれの既承認の肺炎球菌ワクチンにも含まれない新たな 8 血清型、及び、血清型 3、19A 及び 22F をはじめとした、既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれるものの依然として多く残存する血清型をカバーしている。本剤は、2014 年以降に成人 IPD サーベイランスにおいて認められた成人 IPD 由来肺炎球菌血清型の約 80%前後を一貫してカバーしており、本邦において本剤を導入することで、成人の肺炎球菌感染症に対して、現状よりも臨床的に意味のある改善を示すと考えられる。

本邦における既承認の肺炎球菌ワクチン (PPSV23、PCV20 又は PCV15) は、50～64 歳の健康成人に対する適応を有していないものの、50 歳以上の成人は年齢とともに肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高まる状況であり (国立感染症研究所感染症疫学センター 2021 年 10 月 20 日付け「侵襲性肺炎球菌感染

⁴¹⁾ 本邦における成人 IPD サーベイランスによると、2014 年から 2023 年にかけて、PCV13 含有血清型は 45%から 26%、PCV15 含有血清型は 56%から 30%、PCV20 含有血清型は 69%から 45%、PPSV23 含有血清型は 67%から 45%に推移

症の届出状況、2014 年第 1 週～2021 年第 35 週」、Emerg Infect Dis 2018; 24: 2010-20 等)、50～64 歳の成人では、65 歳以上と同様に疾病負担が存在していることから、本邦の成人における肺炎球菌感染症の予防を拡大する上で本剤の適応年齢を 50 歳以上の健康成人として、ワクチンへのアクセスを可能にすることに意義があると考え、本申請においては、65 歳以上の成人及び 18 歳以上のハイリスク成人に加え、50～64 歳の健康成人も本剤の接種対象とすることが妥当と考えた。

本剤について、7.R.1 項及び 7.R.2 項での検討の結果、50 歳以上の成人及び 18 歳以上のハイリスク成人において、本剤に含まれる 21 血清型及び交差反応性血清型 15B による肺炎球菌感染症の予防効果が期待でき、安全性上の重大な懸念は認められず安全性は許容可能と考える。また、先天的又は後天的無脾症、鎌状赤血球症、異常ヘモグロビン症、並びに人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した成人については、本剤の臨床試験に組み入れられなかったものの、これらの疾患又は状態は、国内外のガイドライン⁴²⁾において肺炎球菌ワクチンによる予防が推奨されていることから、既承認の肺炎球菌ワクチンと同様に、ハイリスク者と考えられる状態として効能・効果に関連する注意に設定することが妥当と考えた。なお、これらの疾患又は状態は、罹患率が低く試験期間中に評価可能例数を組み入れることが困難であったものの、国際共同第Ⅲ相試験(008 試験)及び海外第Ⅲ相試験(007 試験)に組み入れられた被験者と類似した免疫状態が想定され、臨床試験の結果を踏まえると、これらの疾患又は状態においても本剤は良好な忍容性及び有効性が期待できると考えられる。

以上のことから、本剤は 50 歳以上の成人及びハイリスク成人における未だ満たされない医療ニーズに対応可能であり、既承認の肺炎球菌結合型ワクチンに置き換わり得る新たな選択肢になることが期待される。また、本剤の申請効能・効果を「50 歳以上の成人又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌(血清型 3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び 35B)による感染症の予防」とし、効能・効果に関連する注意において、ハイリスク者と考えられる状態について既承認の肺炎球菌ワクチンと同様に設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、小児 PCV 導入下における成人の肺炎球菌感染症の疫学に基づき、現存する主要な肺炎球菌感染症の原因血清型に対処するよう成人に特化して設計された PCV であり、昨今増加傾向にある侵襲性が高い血清型 35B、15A 及び 23A を含む、いずれの既承認の肺炎球菌ワクチンにも含まれない新たな 8 血清型、並びに血清型 3、19A 及び 22F をはじめとした既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれるものの依然として多く残存する血清型をカバーしたワクチンであり、成人の肺炎球菌感染症に対する本邦における本剤の臨床的意義に関する申請者の考えは理解可能である。

本剤の有効性及び安全性について、7.R.1 項及び 7.R.2 項での検討の結果、65 歳以上の成人及び 18 歳以上のハイリスク成人において、本剤に含まれる 21 血清型及び交差反応性血清型 15B による肺炎球菌感染症の予防効果が期待でき、安全性上の重大な懸念は認められず安全性は許容可能との申請者の考えは受入れ可能である。また、本剤の臨床試験に組み入れられなかった先天的又は後天的無脾症、鎌状赤血球症、異常ヘモグロビン症、並びに人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した成人についても、国内外のガイドラインで肺炎球菌感染症への予防が推奨されていることや、

⁴²⁾ 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチン WG/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第 3 版 2025 年 4 月、Morb Mortal Wkly Rep 2025; 74: 1-8

これらの疾患又は状態の稀少性を踏まえると、既承認の肺炎球菌ワクチンと同様に、効能・効果に関連する注意におけるハイリスク者と考えられる状態に設定することは妥当と考える。

一方で、50～64 歳の健康成人については、7.R.1 項の検討の結果、本剤により免疫応答が誘導されることは確認されたものの、対照薬である既存の肺炎球菌ワクチン（PPSV23、PCV15 又は PCV20）は本邦において 65 歳未満の健康成人に対する適応を取得していないことから、65 歳以上の成人及びハイリスク成人と同様の有効性が本剤接種により得られるかは明らかではない。また、50 歳以上の成人は年齢とともに肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高まっていくとする申請者の説明は理解するものの、50～64 歳の健康成人は、ハイリスク成人や 65 歳以上の成人に比べると肺炎球菌感染症に対するリスクは低い傾向にあり（BMJ Open 2018; 8: e018553、Int J Infect Dis 2022; 116: 216-22）、50～64 歳における肺炎球菌感染症の罹患率はハイリスク者に該当する場合が多数を占める（日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会／日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・合同委員会「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第 3 版 2025 年 4 月）。さらに、本邦での 50～64 歳の健康成人に対する肺炎球菌感染症予防の医療ニーズは明らかではなく、現状の 65 歳の高齢者及び 60～64 歳のハイリスク者を対象とした PPSV23 による定期接種（B 類疾病）の接種率も低いことを踏まえると、50～64 歳の健康成人に対する適応を含める意義が明確ではないと考える。したがって、本剤の接種対象者に、50～64 歳の健康成人を含めることは妥当ではないと考える。

なお、本剤の有効性が期待される血清型について、効能・効果に記載したとしても医療現場に有意義な情報提供になるとは考えにくいこと等を踏まえ、効能・効果から全ての血清型を削除し、効能・効果に関連する注意に記載することが妥当と考える。

以上の検討や既存の肺炎球菌ワクチン（PPSV23、PCV15 又は PCV20）の設定を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが妥当と考える。

〔効能・効果〕

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

〔効能・効果に関連する注意〕

- 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）以外の肺炎球菌による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
- ジフテリアの予防接種に転用することはできない。
- 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人とは、以下のような状態の者を指す。
 - ・ 慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
 - ・ 糖尿病
 - ・ 基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
 - ・ 先天的又は後天的無脾症
 - ・ 鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
 - ・ 人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した者
 - ・ 上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（001 試験、7.2 項参照）の第Ⅱ相パートの結果、本剤の安全性プロファイルが PPSV23 と同様であり、また、肺炎球菌感染症に対する予防効果に関連する機能的 OPA 免疫応答を誘導することが示唆された。そのため、001 試験と同様の用法・用量で、第Ⅲ相試験を実施することが適切と考えた。なお、001 試験では各血清型ポリサッカライドの含量が 4 µg/1.0 mL である製剤が用いられたものの、第Ⅲ相試験では処方を変更し、各血清型ポリサッカライドの含量が 4 µg/0.5 mL である製剤が用いられた。7.R.1 項及び 7.R.2 項での検討の結果、50 歳以上の成人及びハイリスク成人において本剤接種により免疫応答が誘導され、本剤の安全性プロファイルは既存の肺炎球菌ワクチン（PPSV23、PCV20 又は PCV15）と同様であることを確認した。

以上のことから、本剤の用法・用量を「1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する」と設定することは妥当と考える。

機構は、7.R.3 項に記載したとおり、本剤の接種対象者は 65 歳以上の成人及びハイリスク成人とすることが妥当と考える。その上で、臨床試験の結果から、65 歳以上の成人及びハイリスク成人に対する本剤の免疫原性及び安全性について、既存の肺炎球菌ワクチン（PPSV23、PCV20 又は PCV15）と同程度の免疫応答が確認され、安全性についても特段の懸念が認められていないこと等を踏まえ、本剤の用法・用量を「1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する」と設定することは可能と判断した。

7.R.4.2 ワクチンの同時接種について

申請者は、本剤と他のワクチンとの同時接種について、以下のように説明している。

50 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（005 試験）において、本剤と季節性不活化インフルエンザワクチン（SIIV、4 価インフルエンザワクチン）の同時接種による免疫原性及び安全性を検討した。

用法は、本剤及び SIIV を筋肉内接種し、29 日後に生理食塩水を筋肉内接種する（同時接種群）、又は SIIV 及び生理食塩水を筋肉内接種し、29 日後に本剤を筋肉内接種する（非同時接種群）こととされた。なお、用量は、本剤⁹⁾ 及び生理食塩水は各 0.5 mL、SIIV は推奨用量が接種された。

無作為化された 1,080 例（同時接種群 540 例、非同時接種群 540 例）のうち、1,072 例（同時接種群 536 例、非同時接種群 536 例）に少なくとも 1 回は治験薬が接種され、そのうち 3 例⁴³⁾ を除く 1,069 例が安全性解析対象集団とされた。全ての無作為化された被験者のうち、免疫原性評価に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない被験者が PP 集団と定義され、「本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 抗体価」の解析については 1,024 例（同時接種群 525 例、非同時接種群 499 例）、「SIIV 接種後 30 日目の株特異的 HAI 抗体価」の解析については 1,052 例（同時接種群 526 例、非同時接種群 526 例）が PP 集団とされ、主要な免疫原性解析対象集団とされた。

本剤の免疫原性の主要評価項目は、「本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT」とされ、本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の GMR（非同時接種群に対する同時接種群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.50 を上回る場合に、同時接種群の非同時接種群に対する非劣性基準を満たしたと判断することとされた。SIIV の免疫原性の主要評価項目は、「SIIV 接種後 30 日目の株特異的 HAI GMT」とさ

⁴³⁾ Visit 1 で本剤又は生理食塩水いずれを接種したのか不明であるため除外された（同時接種群 2 例、非同時接種群 1 例）。

れ、SIIV 接種後 30 日目の各株特異的 HAI GMT の GMR（非同時接種群に対する同時接種群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回る場合に、同時接種群の非同時接種群に対する非劣性基準を満たしたと判断することとされた。なお、以上の非劣性基準を全て満たした場合に免疫原性の主要目的が達成したと判断することとされた。

免疫原性について、血清型特異的 OPA GMR は、0.56（血清型 23B）～0.84（血清型 3 及び 33F）であり、21 血清型のうち血清型 23B を除く 20 血清型で両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回ったものの、血清型 23B の OPA GMR の両側 95%CI の下限値は 0.44 であった。血清型 23B の OPA GMFR（本剤接種前に対する本剤接種後 30 日目の OPA 抗体価の比）は同時接種群 42.9、非同時接種群 60.9 であり、本剤接種前に対する本剤接種後 30 日目の OPA 応答割合は同時接種群 83.0%、非同時接種群 84.7%と高かった。また、株特異的 HAI GMR は 0.79（A/H3N2 亜型）～0.89（B/山形系統）であり、4 種類の株⁴⁴⁾のうち A/H3N2 亜型を除く 3 種類の株で両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回ったものの、A/H3N2 亜型の HAI GMR の両側 95%CI の下限値は 0.67 であった。A/H3N2 亜型の SIIV 接種 29 日後の HAI 抗体価が 1 : 40 以上の被験者割合は、同時接種群 84.2%、非同時接種群 85.5%であり、HAI GMFR（SIIV 接種前に対する本剤接種後 30 日目の HAI 抗体価の比）は同時接種群 5.6、非同時接種群 7.1 であった。以上を踏まえ、一部の血清型及び株で非劣性基準を満たさなかったものの、同時接種した際にも十分な効果が期待できると考える。

安全性について、治験薬接種後 5 日間の特定副反応（注射部位反応及び全身反応）の発現割合は、表 60 のとおりであった。特定副反応の発現割合は、本剤及び SIIV を同時接種した際と、本剤を単独接種した際で同程度であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、治験薬接種後 30 日間の有害事象の発現割合は、本剤及び SIIV を同時接種した際と、本剤又は SIIV を単独接種した際で同程度であった。

表 60 治験薬接種後 5 日間の特定注射部位反応及び特定全身反応の発現割合（005 試験、安全性解析対象集団）

	同時接種群		非同時接種群	
	本剤+SIIV 同時接種後	生理食塩水接種後	生理食塩水+SIIV 同時接種後	本剤接種後
特定注射部位反応 ^{a)}	52.2 (279/534)	7.5 (39/522)	12.7 (68/535)	48.3 (250/518)
特定全身反応	35.6 (190/534)	15.1 (79/522)	28.2 (151/535)	27.6 (143/518)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) 本剤又は生理食塩水を接種した腕に発現した注射部位反応

死亡に至った有害事象は、3 例（同時接種群 1 例：遠隔転移を伴う悪性黒色腫⁴⁵⁾、非同時接種群 2 例：敗血症性ショック⁴⁶⁾、殺人の被害者⁴⁷⁾各 1 例）認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁴⁴⁾ A/H1N1 亜型、A/H3N2 亜型、B/山形系統、B/ビクトリア系統

⁴⁵⁾ 61 歳女性。便秘、薬物過敏症、頭痛、甲状腺機能低下症、背部痛、側弯症、心雑音、高脂血症、大動脈硬化症、肺高血圧症、歯状態不良、無力症、悪性黒色腫、変形性関節症の既往症。SIIV と本剤を同時接種。治験薬（SIIV と本剤）接種 17 日後にタール便、疲労感、脱力感、嘔気が出現し救急部門を受診。同日、胃潰瘍出血、急性失血性貧血、低カリウム血症の診断で入院。治験薬接種 21 日後、低カリウムの改善（ 2.5 mmol/L ）。治験薬接種 22 日後、血中カリウムの低下（ 2.0 mmol/L ）。また、胃潰瘍出血、肺高血圧は消失し、急性出血性貧血、消化管出血と診断され、退院。治験薬接種 23 日後、胃潰瘍と診断。治験薬接種 28 日後、入院。肺高血圧症に対する長期利尿療法により、低カリウム血症が悪化。また、下痢、出血性胃潰瘍、*H.pylori* 感染による低カリウム血症と低マグネシウム血症。治験薬接種 29 日後、血中カリウムは正常範囲内であった。低マグネシウム血症は消失し、低カリウム血症と診断され退院。失血性貧血のため、二回目の治験薬接種の中止。治験薬接種 67 日後、ヘリコバクター感染は消失。治験薬接種 211 日後、転移性悪性黒色腫のため、死亡。胃潰瘍、出血性貧血、低カリウム血症、低ナトリウム血症は消失。なお、転移性悪性黒色腫は、治験薬との因果関係は否定された。

⁴⁶⁾ 61 歳男性。SIIV と本剤を非同時接種。治験薬（本剤）接種 25 日後、胸痛、呼吸困難、倦怠感のため救急部門を受診。気管内挿管、昇圧剤及び強心剤を必要とする難治性多臓器不全を発症し、敗血症ショックと診断。翌日、死亡。治験薬との因果関係は否定された。

⁴⁷⁾ 61 歳男性。SIIV と本剤を非同時接種。治験薬（本剤）接種 163 日後、殺人者としての報告。治験薬との因果関係は否定された。

以上の結果を踏まえ、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種は可能と考える。また、医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる旨を、用法・用量に関連する注意で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の国内外の臨床試験成績より、本剤接種による主な副反応は注射部位疼痛、頭痛、疲労、筋肉痛や発熱等であり、本剤の忍容性は良好であることが示されている（7.R.2 項参照）。また、臨床試験で本剤接種後に認められた有害事象は、対照薬（PPSV23、PCV20 又は PCV15）で認められた有害事象と同様であり、本剤に特有の安全性の懸念は認められていない（7.R.2 項参照）。

本剤の重要な特定されたリスクと設定した「重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）」について、本剤の臨床試験において認められた事象は、005 試験の本剤群における気管支痙攣 1 例のみであり、発現頻度が非常に低いと考えられる。したがって、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等から情報収集を行うことは困難であり、通常の医薬品安全性監視活動として、国内外の副反応報告や文献調査等により、被接種者を限定せずに広範囲な情報を積極的に収集することがより適切と考える。以上より、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の計画は不要と考えるが、今後、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集及び評価を踏まえ、新たな安全性に係る検討が必要となった場合には、追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動の可否を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績から、本剤は PPSV23、PCV20 又は PCV15 と同様の安全性プロファイルを有すると考えられ、現時点で本剤特有の安全性の懸念は認められていない（7.R.2 項参照）。また、安全性検討事項として設定された重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）は、使用実態下においても発現頻度が低いことが想定され、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等から情報収集することは実施可能性の観点から困難であるとの申請者の説明は理解可能である。一方で、本剤の臨床試験において検討されたハイリスク成人の合併症や既往歴等の背景因子は限定的であることから、本剤の接種対象となる全ての者における本剤の安全性について、引き続き情報収集及び評価を行う必要があると考える。したがって、通常の医薬品安全性監視活動により広く情報収集を行い、本剤の安全性に関する懸念事項が新たに認められた場合には、製造販売後調査等の可否を含む追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動を検討することが重要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.1.9）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防効果は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 21 血清型の PnPs を含み、肺炎球菌ワクチンの新たな選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考ええる。

また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 2 日

申請品目

〔販 売 名〕	キャップボックス筋注シリンジ
〔一 般 名〕	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）
〔申 請 者〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 11 月 8 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の発症予防効果を評価することは重要と考えるため、実施中の海外第Ⅲ相試験（V116-010 試験）や計画中的である test-negative case control design を用いたリアルワールドでの観察研究（7.R.1.3 項参照）の結果が得られた段階で、医療現場に情報提供することが適切と考える。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」における検討及び専門協議での議論を踏まえた情報提供活動を含め、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。機構は、本剤の有効性の持続期間や本剤導入後の肺炎球菌による感染症の原因血清型分布の変化について、実施中の海外第Ⅲ相試験や計画中の観察研究に加え、疫学調査や文献情報等から情報収集を行い、得られた知見に関して医療現場に情報提供するよう申請者に求め、申請者は了解した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
25	19	全ての無作為化された被験者のうち	組み入れられた被験者のうち

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

〔効能・効果〕

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

〔用法・用量〕

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
CRM ₁₉₇	Cross reactive material 197	ー (無毒性変異ジフテリア毒素)
deOAc15B	De-O-acetylated polysaccharide from serotype 15B	血清型 15B の O-脱アセチル化体
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECL	Electrochemiluminescent	電気化学発光
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FDA	Food and Drug Agency	アメリカ食品医薬品局
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
HPSEC	High performance size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
LDA	Longitudinal data analysis	経時データ解析
LIVCA 細胞	Cells at the limit of in vitro cell age	in vitro 細胞齢の上限の段階にある細胞
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MOPA	Multiplexed opsonophagocytic activity assay	多重オプソニン化食食アッセイ
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化食食活性
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV13	13- valent pneumococcal conjugate vaccine	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) (販売名: プレベナー13 水性懸濁注)
PCV15	15- valent pneumococcal conjugate vaccine	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) (販売名: バクニュバンス水性懸濁注シリンジ)
PCV20	20- valent pneumococcal conjugate vaccine	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) (販売名: プレベナー20 水性懸濁注)
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23	23- valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (販売名: ニューモバックス NP 及びニューモバックス NP シリンジ)
SIIV	Seasonal inactivated influenza vaccine	季節性不活化インフルエンザワクチン
Th1	T helper (cell), type 1	ー
Th2	T helper (cell), type 2	ー
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	ー	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	ー	キャップボックス筋注シリンジ

本薬	—	21 種類の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、deOAc15B、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び 35B）の PnPs-CRM ₁₉₇ 結合体を含有する製剤
----	---	--