

審査報告書

令和 8 年 7 月 29 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 7 年 11 月 7 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（4）新効能医薬品
- [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 2～17 歳の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における肺炎球菌による感染症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。

[効能又は効果]

高齢者又は 2 歳以上の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~~成人者~~者における肺炎球菌による感染症の予防

（取消線部削除、下線部追加）

[用法及び用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

（変更なし）

[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 8 年 6 月 17 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 7 年 11 月 7 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]

高齢者又は 2 歳以上 で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~~者 における肺炎球菌による感染症の予防

(取消線部削除、下線部追加)

[申請時の用法・用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

(変更なし)

[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	3
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
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
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	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[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。また、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)。

小児においても特定の基礎疾患を有する場合、健康小児と比較して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 (Pediatrics 2008; 122: e26-e32、J Infect 2012; 65(1): 17-24 等)。本邦においては、2014～2022 年の全国 10 道県の小児 IPD サーベイランス調査では、0～14 歳の小児 IPD 患者は 1,033 例報告され、このうち基礎疾患を有する者の割合は、5 歳未満では 16.8%、5～14 歳では 51.2%であった (Vaccine 2025; 54: 127138)。5～14 歳の小児 IPD 患者における主な基礎疾患は、神経疾患・てんかん、血液疾患・がん、腎疾患、髄液漏・人工内耳・頭部外傷、染色体異常、先天性心疾患、先天性免疫不全状態等であった¹⁾。

現在、本邦で使用されている肺炎球菌ワクチンのうち、小児の肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い者 (ハイリスク者) に対して使用可能なものとして、PCV15 (販売名: バクニューバンス水性懸濁注シリンジ)、PCV20 (販売名: プレベナー20 水性懸濁注) 及び PPSV23 (販売名: ニューモバックス NP シリンジ) があり、含まれる血清型の数や種類が異なっている。

乳幼児に対する PCV 接種が推奨されている国では、既承認 PCV に含まれる血清型に起因する IPD が顕著に減少している。一方で、IPD のうち既承認 PCV に含まれない血清型に起因する IPD の割合が増加している傾向が認められており (Vaccine 2025; 54: 127138)、既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型に起因する肺炎球菌感染症の発症は、小児のハイリスク者において特に懸念される。

本剤は、肺炎球菌の 21 種類の血清型 (他の既承認肺炎球菌ワクチンに含まれる 13 種類の血清型 (3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F、及び 33F) 及び他の既承認肺炎球菌ワクチンに含まれない 8 種類の固有血清型 (15A、15B の O-脱アセチル化体 (deOAc15B)、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B)) を含む。本剤は、成人における IPD の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開発された製剤であるが、本邦の 2025 年の小児 IPD サーベイランス調査では、本剤の 8 種類の固有血清型が小児 IPD の原因血清型の約 46%を占めていた²⁾。

今般、特定の基礎疾患を有する 2～17 歳の者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (013 試験) の成績に基づき、2～17 歳のハイリスク者に対する効能・効果の追加に係る本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2026 年 4 月時点で、本剤は、成人に対し本邦、米国及び欧州を含む 50 の国又は地域で承認されており、2～17 歳のハイリスク者に対する適応については、欧州で承認されている。

¹⁾ 一般社団法人日本感染症学会. 64 歳以下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 4 版. 2026 年 2 月 9 日. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi_260209.pdf (最終確認日: 2026 年 6 月 17 日)

²⁾ 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌型血清型分布 (2025 年 1 月～12 月) のうち 15A、15C、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B の株数から算出した。 <https://ipd-information.com/child/status/> (最終確認日: 2026 年 6 月 17 日)

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、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ことから³⁾、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性評価の測定方法については、7.R.1.1 項に記載する。

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評価資料として、表 1 に示す臨床試験成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象者	登録例数 (日本人例数)	用法・用量 の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	013 試験 (jRCT2031230559)	III	2～17 歳の ハイリスク者	882 例 (49 例) 本剤群 531 例 (24 例) PPSV23 群 351 例 (25 例)	本剤 0.5 mL を単回筋肉 内注射	安全性 免疫原性

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 013 試験、実施期間 : 2024 年 1 月～2025 年 2 月)

本試験に登録される少なくとも 8 週間前までに乳幼児期の PCV 接種レジメン⁴⁾を完了した、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性肝疾患又は慢性腎臓病のいずれか 1 つ以上の基礎疾患を有する 2～17

³⁾ WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series, No. 927; 2005. Annex 1: WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines 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 日付け医薬薬審発 0327 第 1 号)

⁴⁾ 2 歳までに、PCV7、PCV10 又は PCV13 のいずれかを初回免疫 (計 2 回) 及び追加免疫 (1 回) (2+1 レジメン)、又は初回免疫 (計 3 回) 及び追加免疫 (1 回) (3+1 レジメン)。

歳⁵⁾のハイリスク者（目標症例数 820 例⁶⁾（本剤群 492 例、PPSV23 群 328 例）を対象に、本剤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並行群間比較試験が 13 カ国⁷⁾ 92 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は PPSV23 を 0.5 mL、筋肉内に単回接種することとされた。

本剤群及び PPSV23 群に 3 : 2 の比で無作為化割付け⁸⁾された 882 例（本剤群 531 例、PPSV23 群 351 例、以下同順）のうち、6 例（3 例、3 例）を除く 876 例（528 例、348 例）に治験薬が接種され、このうち 2 例（1 例、1 例）⁹⁾を除く 874 例（527 例、347 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬が接種された治験参加者のうち、免疫原性評価項目の結果に重大な影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がない治験参加者が 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。治験薬が接種された 876 例のうち、67 例（37 例、30 例）¹⁰⁾が全ての免疫原性解析対象集団から除外された。

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、以下の①及び②の両方の基準を満たした場合に、本剤群の PPSV23 群に対する非劣性及び優越性が検証されたと判断することとされた。なお、85 例（49 例、36 例）¹¹⁾が免疫原性解析対象集団から除外された。

- ① 本剤及び PPSV23 の 12 共通血清型（3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F 及び 33F）について、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の PPSV23 群に対する本剤群の比の両側 95%CI の下限値が非劣性の限界値である 0.5 を超える
- ② PPSV23 に含まれず本剤のみに含まれる 9 非共通血清型（6A、15A、deOAc15B（分子構造が類似する 15C に対応）、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B）について、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の PPSV23 群に対する本剤群の比の両側 95%CI の下限値が優越性の限界値である 2.0 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 2 のとおりであり、12 共通血清型の全てで①の非劣性基準を達成し、また、9 非共通血清型の全てで②の優越性基準を達成した。①及び②の両方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。

⁵⁾ 18 歳 3 カ月の治験参加者 1 例が組み入れられたが、3 カ月の逸脱は主要な免疫原性及び安全性の評価に大きな影響を与えないと判断されたことから、当該治験参加者を免疫原性及び安全性解析対象集団の両方に含めた。

⁶⁾ 本剤の成人対象の 004 試験の結果を踏まえて、以下の仮定に基づき、本剤群と PPSV23 群の割付け比 3 : 2 にて、主要評価項目である OPA GMT について、①12 種類の共通血清型で本剤群の PPSV23 群に対する非劣性（OPA GMR に関する限界値 0.5）、②9 種類の非共通血清型で本剤群の PPSV23 群に対する優越性（OPA GMR に関する限界値 2.0）を有意水準片側 0.025 のもとと同時に検証する検出力を 90% 超確保可能な例数を設定した。

- ・①の群間比較における GMR は、0.84～1.74。自然対数変換後の抗体価の標準偏差は、本剤群 0.93～1.43、PPSV23 群 0.96～1.43。
- ・②の群間比較における GMR は、2.90～23.72。自然対数変換後の抗体価の標準偏差は、本剤群 1.03～1.52、PPSV23 群 1.05～2.54。
- ・免疫原性解析対象集団の採用割合は 90%。

⁷⁾ カナダ、チリ、コロンビア、フィンランド、フランス、イスラエル、日本、ポーランド、スペイン、スウェーデン、トルコ、タイ及び米国。

⁸⁾ 肺炎球菌感染症のリスク因子の数（1、2 以上）並びに肺炎球菌ワクチン接種歴及び年齢（PCV7 単独接種、PCV7 接種及び PPSV23 接種の単回接種、PCV10 単独接種で 2 歳以上 6 歳未満、PCV10 単独接種で 6 歳以上 18 歳未満、PCV10 接種及び PPSV23 接種の単回接種、PCV13 単独接種で 2 歳以上 6 歳未満、PCV13 単独接種で 6 歳以上 18 歳未満、PCV13 接種及び PPSV23 の単回接種）を因子とした層別割付け。

⁹⁾ 文書による初回の同意がなかったため、全ての解析対象集団から除外された。

¹⁰⁾ 除外理由の内訳：同意なし 2 例（本剤群 1 例、PPSV23 群 1 例、以下同順）、医学的状态による免疫不全 1 例（0 例、1 例）、リスク因子の選択基準に非該当 13 例（9 例、4 例）、治験参加前に使用した治療薬又はワクチンの規定違反 8 例（4 例、4 例）、肺炎球菌ワクチン接種歴なし又は治験参加前に接種した肺炎球菌ワクチンの規定違反 45 例（25 例、20 例）。なお、内訳は複数の理由により除外された治験参加者の重複を含む。

¹¹⁾ 除外理由の内訳：規定期間外の採血 27 例（本剤群 11 例、PPSV23 群 16 例、以下同順）、免疫原性成績の欠測 40 例（23 例、17 例）、intrinsic killing test 陽性 15 例（13 例、2 例）、intrinsic killing test 結果なし 40 例（23 例、17 例）、併用禁止薬・併用禁止ワクチンの使用 4 例（3 例、1 例）。なお、内訳は複数の理由により除外された治験参加者の重複を含む。また、全ての免疫原性解析対象集団から除外された治験参加者の重複を含む。

表 2 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		PPSV23 群		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	488	526.6 [482.7, 574.4]	314	517.0 [464.3, 575.7]	1.02 [0.89, 1.17]
7F	486	20618.1 [18645.0, 22800.1]	315	14207.2 [12541.0, 16094.8]	1.45 [1.24, 1.70]
8	485	12294.5 [11342.3, 13326.6]	313	8966.9 [8106.6, 9918.5]	1.37 [1.20, 1.56]
9N	485	35556.8 [32314.3, 39124.7]	315	18587.8 [16496.8, 20943.7]	1.91 [1.64, 2.23]
10A	485	13719.7 [12389.5, 15192.7]	311	5363.8 [4724.3, 6089.8]	2.56 [2.18, 3.00]
11A	486	10396.3 [9334.5, 11578.8]	312	3129.8 [2734.2, 3582.6]	3.32 [2.80, 3.95]
12F	486	14752.0 [13376.8, 16268.6]	314	4820.1 [4268.7, 5442.8]	3.06 [2.62, 3.58]
17F	481	40011.8 [36154.5, 44280.6]	312	11267.4 [9931.2, 12783.5]	3.55 [3.02, 4.17]
19A	486	9009.8 [8133.9, 9980.0]	314	9797.6 [8627.5, 11126.3]	0.92 [0.78, 1.08]
20A	480	37532.2 [33519.8, 42024.9]	311	14787.0 [12899.7, 16950.5]	2.54 [2.13, 3.02]
22F	487	20162.7 [18251.0, 22274.6]	313	7770.3 [6865.7, 8794.0]	2.59 [2.21, 3.04]
33F	488	73201.8 [66174.2, 80975.8]	314	40609.0 [35801.9, 46061.7]	1.80 [1.54, 2.11]
9 非共通血清型					
6A	480	16910.9 [14938.2, 19144.0]	311	5653.8 [4845.7, 6596.6]	2.99 [2.46, 3.64]
15A	485	69527.8 [62870.4, 76890.2]	315	5332.2 [4711.0, 6035.3]	13.04 [11.13, 15.27]
15C	480	34539.1 [30049.7, 39699.3]	308	4398.4 [3693.2, 5238.3]	7.85 [6.29, 9.81]
16F	485	31544.9 [28732.1, 34633.0]	313	5449.7 [4859.8, 6111.2]	5.79 [5.01, 6.69]
23A	474	28591.7 [25488.3, 32072.9]	296	4882.0 [4225.1, 5641.2]	5.86 [4.88, 7.03]
23B	485	5988.2 [4980.6, 7199.6]	312	370.5 [292.6, 469.1]	16.16 [12.03, 21.72]
24F	478	11102.2 [10029.4, 12289.8]	297	2771.8 [2427.4, 3165.0]	4.01 [3.40, 4.72]
31	484	46163.7 [41212.5, 51709.7]	311	2563.0 [2228.5, 2947.7]	18.01 [15.09, 21.50]
35B	482	40102.8 [36443.5, 44129.6]	311	7812.5 [6953.1, 8778.0]	5.13 [4.45, 5.93]

a) GMT、GMR 及び 95%CI は、cLDA モデルにより推定。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、肺炎球菌ワクチンの接種歴、時点と肺炎球菌ワクチンの接種歴の交互作用、リスク因子の数、時点とリスク因子の数の交互作用を固定効果として含めた。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。

安全性の主な収集項目及び観察期間は以下のとおりとされた。

- ・ 治験薬接種後 5 日間の特定有害事象 ¹²⁾ (局所性(紅斑、疼痛、腫脹)及び全身性(関節痛、疲労、頭痛、易刺激性、倦怠感、筋肉痛、発熱(38℃以上)、傾眠及び蕁麻疹)) (治験参加者又は治験参加者の保護者が参加者日誌に入力することにより収集)
- ・ 治験薬接種後 30 日間の特定外有害事象(治験薬接種後 5 日間における特定有害事象を除く)
- ・ 治験期間中の重篤な有害事象

治験薬接種後 5 日間に認められた特定有害事象及び副反応の発現割合は表 3 のとおりであった。なお、局所性特定有害事象は全て副反応とされた。

¹²⁾ 有害事象の重症度は FDA のガイダンス (Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) を参考に設定、評価された。

表3 治験薬接種後5日間に認められた特定有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	有害事象		副反応	
	本剤群 (527 例)	PPSV23 群 (347 例)	本剤群 (527 例)	PPSV23 群 (347 例)
局所性	72.3 (381)	58.2 (202)	72.3 (381)	58.2 (202)
注射部位疼痛	67.7 (357)	54.5 (189)	67.7 (357)	54.5 (189)
注射部位紅斑	24.3 (128)	16.4 (57)	24.3 (128)	16.4 (57)
注射部位腫脹	18.8 (99)	18.2 (63)	18.8 (99)	18.2 (63)
全身性	45.7 (241)	40.3 (140)	42.3 (223)	38.6 (134)
疲労	20.1 (106)	21.0 (73)	18.6 (98)	18.7 (65)
頭痛	17.1 (90)	15.3 (53)	15.2 (80)	14.4 (50)
倦怠感	13.3 (70)	9.2 (32)	12.3 (65)	8.9 (31)
易刺激性	11.6 (61)	11.0 (38)	10.8 (57)	10.7 (37)
傾眠	9.5 (50)	9.2 (32)	9.1 (48)	8.4 (29)
筋肉痛	6.3 (33)	5.2 (18)	6.3 (33)	4.9 (17)
発熱	4.6 (24)	5.8 (20)	4.6 (24)	5.8 (20)
関節痛	4.4 (23)	5.5 (19)	4.2 (22)	4.6 (16)
蕁麻疹	2.7 (14)	1.7 (6)	2.5 (13)	1.7 (6)

発現割合%（発現例数）、MedDRA Version 27.1

治験薬接種後30日間にいずれかの群で1%以上に認められた特定外有害事象及び副反応の発現割合は表4のとおりであった。

表4 治験薬接種後30日間にいずれかの群で1%以上に認められた特定外有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	有害事象		副反応	
	本剤群 (527 例)	PPSV23 群 (347 例)	本剤群 (527 例)	PPSV23 群 (347 例)
全体	30.7 (162)	28.0 (97)	5.7 (30)	5.2 (18)
上咽頭炎	5.1 (27)	3.5 (12)	0	0.3 (1)
上気道感染	2.7 (14)	1.4 (5)	0	0
発熱	2.1 (11)	1.4 (5)	0.2 (1)	0
気道感染	1.9 (10)	1.4 (5)	0	0
頭痛	1.7 (9)	0.6 (2)	0	0
下痢	1.5 (8)	1.7 (6)	0.9 (5)	0.3 (1)
咳嗽	1.5 (8)	1.7 (6)	0	0
口腔咽頭痛	1.1 (6)	0.6 (2)	0	0.3 (1)
気管支炎	0.9 (5)	1.4 (5)	0	0
喘息	0.9 (5)	1.2 (4)	0	0
嘔吐	0.8 (4)	2.3 (8)	0.2 (1)	0.6 (2)
鼻閉	0.6 (3)	1.4 (5)	0	0.3 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA Version 27.1

重篤な有害事象は、本剤群 5.5% (29/527 例、喘息及び尿路感染各 4 例、肺炎及び糖尿病性ケトアシドーシス各 3 例、デング熱、心原性ショック及びウイルス性肺炎各 2 例、ウイルス性気道感染、心不全、周期性嘔吐症候群、気管支炎、COVID-19、蜂巣炎、ロタウイルス胃腸炎、下気道感染、細菌性肺炎、RSウイルス肺炎、細菌性気道感染、ウイルス感染、腹部創離開、前腕骨折、失神、自殺企図、喘息クリーゼ及び咯血各 1 例、重複あり) 及び PPSV23 群 7.2% (25/347 例、喘息、ウイルス性気道感染及びアナフィラキシー反応各 2 例、肺炎、糖尿病性ケトアシドーシス、デング熱、心肺不全、便秘、炎症性腸疾患、アクロモバクター感染、ウイルス性膀胱炎、胃腸炎、医療機器使用部位感染、メタニューモウイルス感染、中耳炎、腹膜炎、百日咳、敗血症性ショック、扁桃炎、水痘、ウイルス性咽頭炎、四肢損傷、糖尿病性代謝代償不全、熱性痙攣、痙攣発作、ウイルス感染及び空気塞栓症各 1 例、重複あり) に認められた。このうち 3 例（本剤群の失神 1 例及び PPSV23 群のアナフィラキシー反応 2 例）は治験薬との因果関係ありと判断されたものの、いずれも投薬又は無処置で回復した。

死亡に至った有害事象は、PPSV23 群 0.6% (2/347 例、敗血症性ショック¹³⁾ 及び心肺不全¹⁴⁾ 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.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 評価指標について

申請者は、有効性の評価指標について、以下のように説明している。

2 歳未満の小児を対象とした PCV の開発の免疫原性の評価項目は、IgG 抗体濃度を使用した評価が利用可能であることが WHO のガイドライン¹⁵⁾ において述べられている。今回の申請対象である 2 歳～17 歳のハイリスク者は、既に肺炎球菌ワクチン接種を受けている集団であるため、IgG 抗体濃度を指標とした評価は困難である。そのため、肺炎球菌感染症の予防効果を評価する上で重要な指標とされる血清型特異的 OPA GMT を 013 試験の免疫原性の主要評価項目として設定した。通常、OPA 抗体価は機能的免疫応答の評価項目であり、肺炎球菌ワクチンの有効性の代替マーカーと考えられている。血清型特異的 OPA GMT、IgG GMC、接種前に対する接種後 30 日目の OPA GMFR 及び IgG GMFR、並びに血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった者の割合 (SRR) は、新規の PCV の評価に用いられている評価項目であり、小児及び成人における複数の臨床試験で血清型特異的 OPA 抗体価と IgG 抗体濃度の良好な相関が示されている (Clin Exp Immunol 1999; 118: 402-7、MMWR Recomm Rep 2010; 59 (RR-11): 1-18 等)。本剤の臨床試験では、OPA 抗体価及び IgG 抗体濃度をそれぞれ検証済みの MOPA 法及び Pn ECL 法を用いて評価した。各測定法における各血清型の定量下限は表 5 のとおりであった。

¹³⁾ 1 歳男性。既往歴は、慢性腎臓病、腎奇形、膀胱尿管逆流、水腎症、薬物過敏症、肛門直腸奇形、人工肛門造設及び肛門瘻。PPSV23 接種後 35 日目に大腸吻合及び人工肛門閉鎖術の予定手術等のため入院。2 日後 (接種後 37 日目) に人工肛門閉鎖、大腸吻合及び腹膜癒着剥離術を施行。5 日後 (接種後 42 日目)、腹腔内感染が疑われ、腹膜炎と診断された。5 日後 (接種後 47 日目)、敗血症性ショックと診断され、翌日 (接種後 48 日目) 死亡した。腹膜炎及び敗血症性ショックのいずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁴⁾ 1 歳男性。既往歴は、先天性心疾患、気管支肺異形成、心顔皮膚症候群、喉頭狭窄を伴う咽頭障害、肺奇形を伴う気管軟化症、左室流出路狭窄を伴う肥大型心筋症、ジスキネジア、胃食道逆流症及び心停止。PPSV23 接種後 47 日目、起床の 2 時間後、口腔から出血を認め反応がない状態で発見され救急搬送された。心肺蘇生が実施されたが 30 分後に死亡した。発熱、異常分泌、誤嚥及び外傷等は認められず、主たる死因は心肺不全とされた。治験薬との因果関係は否定された。

¹⁵⁾ WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series, No. 977; 2013. Annex 3: Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, p.91-151

表5 MOPA 法及び Pn ECL 法における各血清型の定量下限

血清型	MOPA (1/dil)	Pn ECL ^{a)} (µg/mL)
3		
6A		
7F		
8		
9N		
10A		
11A		
12F		
15A		
15B		
15C		
16F		
17F		
19A		
20A		
22F		
23A		
23B		
24F		
31		
33F		
35B		

a) サンプル 1,000 倍希釈時

ワクチン接種後の免疫原性の評価時期については、免疫学的観点から、接種後約 30 日目が免疫応答のピークに到達した状態を適切に評価できる時期であると考えたこと（Plotkin's Vaccines, 8th ed. Elsevier; 2023. p17-36）及び WHO により初回免疫完了後約 4 週間後に免疫原性を評価することが推奨されており¹⁵⁾、約 4 週間という時期は臨床試験において PCV の免疫応答を比較する際の国際的基準として広く採用されていることから、治験薬接種後 30 日目（許容範囲：30～44 日目）を主要評価項目の評価時期として設定した。なお、WHO の推奨では乳幼児での免疫原性評価を想定しているものの、その考え方は乳幼児に限定されるものではなく、PCV の免疫応答に関する一般原則に基づくものと考えられる。また、既承認 PCV においても、免疫原性評価の主要評価時期は治験薬接種後 30 日前後が一貫して用いられている。

対照薬について、PPSV23 は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する小児に対して世界でも多くのガイドラインが推奨する肺炎球菌ワクチンであり、本剤と最も多くの共通血清型（12 種類）を有することから、013 試験の対照薬として選択した。12 共通血清型に対しては、血清型特異的 OPA GMT 比（本剤／PPSV23）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を超えることを非劣性基準に設定した。この基準は既承認 PCV における臨床試験の設定と同一であり、WHO のワクチン臨床評価に関するガイドライン¹⁶⁾においても、GMT 比又は GMC 比に基づいてワクチン間の非劣性を検証する場合、感染防御と関連する免疫原性の指標が特定されているか否かを考慮し、非劣性の限界値として 0.5 を許容することが示されており、ワクチンの無作為化対照試験では非劣性基準として一般的に用いられている。9 非共通血清型に対しては、血清型特異的 OPA GMT 比（本剤／PPSV23）の両側 95%CI の下限値が 2.0 を超えることを優越性基準に設定した。9 非共通血清型については、本剤群の対照群に対する免疫応答の優越性を示すことが臨床的有用性の観点から重要であるため、1 より大きい基準を用いた。また、ワクチンの臨床試験のシステマティックレビュー（Vaccine 2015; 33: 1426-32）において、GMT 比の優越性の限界値として 1.5 又は 2.0 が最も一般的に使用されていることが示されており、013 試験で 9 非共通血清型に対して設定した優越性基準は、ワクチンの臨床試験において国際的に広く受け入れられていると考える。

¹⁶⁾ WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series, No. 1004; 2017. Annex 9: Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924)

機構は、013 試験の主要評価項目及び評価時期の設定は受入れ可能と考える。また、対照薬を PPSV23 とし、12 共通血清型については本剤群の PPSV23 群に対する非劣性を、9 非共通血清型については本剤群の PPSV23 群に対する優越性を評価するとしたこと、及びそれぞれの基準値についても受入れ可能と考える。

7.R.1.2 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

013 試験の結果、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 について、12 共通血清型で本剤群は PPSV23 群に対する非劣性基準を満たし、9 非共通血清型で本剤群は PPSV23 群に対する優越性基準を満たした（表 2）。また、副次評価項目について、治験薬接種後 30 日目の 12 共通血清型及び 9 非共通血清型の血清型特異的 IgG GMC を接種群間で比較した結果は、主要評価項目である血清型特異的 OPA GMT の結果と同様の傾向を示した（表 6）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 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに SRR は、12 共通血清型では両接種群で概して同程度であり、9 非共通血清型では PPSV23 群より本剤群で高かった（表 7、表 8）。

表 6 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC (PP 集団)

血清 型	本剤群		PPSV23 群		GMC 比 ^{a)} (本剤群/PPSV23 群) [両側 95% CI]
	解析例数	GMC [両側 95% CI] ^{a)}	解析例数	GMC [両側 95% CI] ^{a)}	
12 共通血清型					
3	462	1.56 [1.42, 1.70]	299	1.88 [1.68, 2.10]	0.83 [0.72, 0.95]
7F	462	7.33 [6.67, 8.05]	299	7.37 [6.54, 8.30]	0.99 [0.86, 1.15]
8	462	13.68 [12.58, 14.88]	299	17.86 [16.06, 19.84]	0.77 [0.67, 0.87]
9N	462	7.11 [6.47, 7.82]	299	9.41 [8.35, 10.60]	0.76 [0.65, 0.88]
10A	462	8.47 [7.49, 9.57]	299	4.69 [4.03, 5.46]	1.81 [1.50, 2.17]
11A	462	7.47 [6.78, 8.24]	299	4.32 [3.83, 4.88]	1.73 [1.49, 2.01]
12F	462	1.78 [1.58, 2.00]	299	1.38 [1.19, 1.61]	1.28 [1.07, 1.54]
17F	462	14.75 [13.34, 16.30]	298	6.13 [5.41, 6.94]	2.41 [2.06, 2.81]
19A	462	13.50 [12.12, 15.03]	299	15.97 [13.94, 18.29]	0.85 [0.71, 1.00]
20A	462	9.09 [8.11, 10.19]	299	5.75 [5.00, 6.62]	1.58 [1.34, 1.87]
22F	462	14.20 [12.80, 15.75]	299	10.23 [8.97, 11.67]	1.39 [1.17, 1.64]
33F	462	6.75 [6.04, 7.54]	299	9.34 [8.14, 10.71]	0.72 [0.61, 0.85]
9 非共通血清型					
6A	462	11.98 [10.64, 13.48]	299	6.25 [5.39, 7.25]	1.92 [1.59, 2.31]
15A	462	12.00 [10.60, 13.58]	299	1.24 [1.07, 1.44]	9.67 [8.07, 11.60]
15C	462	13.54 [11.85, 15.48]	299	2.55 [2.16, 3.00]	5.32 [4.35, 6.50]
16F	462	2.35 [2.10, 2.63]	299	0.18 [0.16, 0.21]	12.97 [11.04, 15.24]
23A	462	7.17 [6.25, 8.22]	299	1.05 [0.88, 1.24]	6.84 [5.56, 8.43]
23B	462	6.47 [5.76, 7.26]	299	1.29 [1.11, 1.49]	5.03 [4.18, 6.04]
24F	462	2.39 [2.09, 2.72]	299	0.22 [0.19, 0.26]	10.72 [8.83, 13.01]
31	462	4.67 [4.21, 5.19]	299	0.27 [0.24, 0.31]	17.38 [14.92, 20.24]
35B	462	8.96 [8.05, 9.97]	299	0.89 [0.78, 1.01]	10.10 [8.72, 11.70]

a) GMC、GMC 比及び 95%CI は、cLDA モデルにより推定。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、肺炎球菌ワクチンの接種歴、時点と肺炎球菌ワクチンの接種歴の交互作用、リスク因子の数、時点とリスク因子の数の交互作用を固定効果として含めた。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。

¹⁷⁾ 接種後 30 日目の評価時点について、IgG 応答では 168 例（本剤群 91 例、PPSV23 群 77 例、以下同順）が除外された。除外理由の内訳：規定期間外の採血 27 例（11 例、16 例）、免疫原性成績の欠測 142 例（80 例、62 例）、併用禁止薬・併用禁止ワクチンの使用 2 例（1 例、1 例）。なお、内訳は複数の理由により除外された治験参加者の重複を含む。また、全ての免疫原性解析対象集団から除外された治験参加者の重複を含む。

表 7 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答 (PP 集団)

血清型	本剤群			PPSV23 群		
	解析 例数	GMFR [95%CI]	SRR [95%CI] (%)	解析 例数	GMFR [95%CI]	SRR [95%CI] (%)
12 共通血清型						
3	413	7.9 [6.8, 9.1]	64.6 [59.8, 69.3]	274	7.6 [6.4, 9.0]	66.1 [60.1, 71.6]
7F	417	15.8 [13.7, 18.3]	84.2 [80.3, 87.5]	271	10.5 [9.0, 12.4]	79.7 [74.4, 84.3]
8	391	30.5 [25.9, 36.0]	92.3 [89.2, 94.8]	255	21.7 [17.8, 26.4]	90.6 [86.3, 93.9]
9N	412	13.9 [12.1, 15.9]	82.8 [78.8, 86.3]	265	8.0 [6.8, 9.3]	71.7 [65.9, 77.0]
10A	373	15.4 [12.5, 19.0]	73.5 [68.7, 77.9]	255	6.0 [4.7, 7.5]	47.5 [41.2, 53.8]
11A	387	18.6 [14.9, 23.4]	76.2 [71.7, 80.4]	249	5.9 [4.5, 7.8]	46.2 [39.9, 52.6]
12F	420	452.7 [378.6, 541.4]	96.7 [94.5, 98.2]	275	149.3 [122.1, 182.6]	96.0 [93.0, 98.0]
17F	395	33.3 [28.3, 39.2]	92.4 [89.3, 94.8]	258	9.9 [8.2, 11.8]	74.0 [68.2, 79.3]
19A	408	6.6 [5.6, 7.7]	57.8 [52.9, 62.7]	272	7.2 [6.1, 8.7]	64.0 [58.0, 69.7]
20A	361	10.4 [9.0, 12.0]	77.8 [73.2, 82.0]	256	4.1 [3.5, 4.9]	48.0 [41.8, 54.4]
22F	402	22.2 [18.3, 26.8]	84.1 [80.1, 87.5]	262	8.4 [6.8, 10.3]	65.3 [59.2, 71.0]
33F	416	18.2 [16.1, 20.5]	88.9 [85.5, 91.8]	267	10.0 [8.6, 11.6]	74.2 [68.5, 79.3]
9 非共通血清型						
6A	380	22.1 [17.8, 27.4]	76.3 [71.7, 80.5]	246	7.1 [5.6, 9.0]	55.7 [49.2, 62.0]
15A	400	26.6 [23.3, 30.4]	91.3 [88.0, 93.8]	268	2.0 [1.8, 2.3]	22.8 [17.9, 28.3]
15C	365	124.5 [95.0, 163.3]	90.7 [87.2, 93.5]	241	13.4 [10.2, 17.7]	68.9 [62.6, 74.7]
16F	400	7.6 [6.7, 8.6]	67.5 [62.7, 72.1]	259	1.5 [1.3, 1.6]	13.5 [9.6, 18.3]
23A	323	14.2 [11.7, 17.2]	75.2 [70.2, 79.8]	219	2.2 [1.8, 2.7]	27.4 [21.6, 33.8]
23B	390	92.9 [70.3, 122.8]	78.2 [73.8, 82.2]	241	6.2 [4.5, 8.4]	42.7 [36.4, 49.2]
24F	357	4.4 [3.8, 5.1]	47.6 [42.3, 52.9]	214	1.1 [0.9, 1.3]	7.9 [4.7, 12.4]
31	386	28.8 [24.1, 34.4]	89.9 [86.4, 92.7]	250	1.6 [1.3, 1.8]	13.6 [9.6, 18.5]
35B	387	6.0 [5.3, 6.8]	60.7 [55.7, 65.6]	256	1.3 [1.2, 1.4]	7.8 [4.8, 11.8]

表 8 治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 応答 (PP 集団)

血清型	本剤群			PPSV23 群		
	解析 例数	GMFR [95%CI]	SRR [95%CI] (%)	解析 例数	GMFR [95%CI]	SRR [95%CI] (%)
12 共通血清型						
3	359	5.8 [5.0, 6.6]	59.3 [54.1, 64.5]	230	6.6 [5.5, 7.9]	62.2 [55.6, 68.5]
7F	359	23.0 [20.4, 26.0]	92.5 [89.2, 95.0]	230	23.3 [20.2, 26.9]	97.4 [94.4, 99.0]
8	359	34.5 [30.4, 39.1]	94.4 [91.5, 96.6]	230	40.5 [34.4, 47.7]	94.8 [91.1, 97.3]
9N	359	22.5 [19.5, 26.0]	88.0 [84.2, 91.2]	230	31.5 [26.4, 37.7]	92.2 [87.9, 95.3]
10A	359	20.4 [17.9, 23.2]	88.0 [84.2, 91.2]	230	12.3 [10.3, 14.8]	80.9 [75.2, 85.7]
11A	359	13.7 [11.7, 16.0]	77.2 [72.5, 81.4]	230	7.5 [6.2, 8.9]	63.9 [57.3, 70.1]
12F	359	22.6 [20.1, 25.3]	93.3 [90.2, 95.7]	230	17.5 [14.8, 20.6]	88.7 [83.9, 92.5]
17F	358	41.6 [36.6, 47.4]	95.5 [92.8, 97.4]	230	16.7 [14.2, 19.7]	87.4 [82.4, 91.4]
19A	359	8.1 [6.9, 9.5]	63.8 [58.6, 68.8]	230	9.3 [7.5, 11.4]	67.0 [60.5, 73.0]
20A	359	11.4 [10.1, 12.9]	78.8 [74.2, 82.9]	230	7.1 [6.1, 8.3]	66.1 [59.6, 72.2]
22F	359	41.8 [34.7, 50.4]	85.5 [81.4, 89.0]	230	35.7 [28.5, 44.8]	87.0 [81.9, 91.0]
33F	359	19.9 [17.7, 22.3]	91.1 [87.6, 93.8]	230	26.3 [22.1, 31.2]	91.3 [86.9, 94.6]
9 非共通血清型						
6A	358	25.9 [21.7, 31.0]	83.8 [79.6, 87.5]	230	13.1 [10.8, 15.9]	76.5 [70.5, 81.8]
15A	359	32.0 [27.8, 36.9]	92.8 [89.6, 95.2]	230	3.3 [2.8, 3.9]	37.4 [31.1, 44.0]
15C	359	42.4 [36.8, 48.9]	94.2 [91.2, 96.3]	230	7.4 [6.2, 9.0]	63.9 [57.3, 70.1]
16F	359	15.4 [13.6, 17.5]	85.8 [81.7, 89.2]	230	1.4 [1.2, 1.5]	7.0 [4.0, 11.1]
23A	359	28.8 [24.8, 33.5]	89.4 [85.8, 92.4]	230	4.1 [3.4, 4.8]	43.9 [37.4, 50.6]
23B	359	18.3 [15.3, 21.9]	76.0 [71.3, 80.4]	230	3.4 [2.9, 4.1]	39.6 [33.2, 46.2]
24F	359	12.6 [10.8, 14.7]	75.2 [70.4, 79.6]	230	1.1 [1.0, 1.2]	3.0 [1.2, 6.2]
31	358	25.3 [22.4, 28.6]	93.3 [90.2, 95.7]	230	1.5 [1.4, 1.7]	7.4 [4.4, 11.6]
35B	359	10.1 [8.8, 11.5]	76.6 [71.9, 80.9]	230	1.0 [1.0, 1.1]	0.9 [0.1, 3.1]

本剤に含まれる血清型 15C に対応する抗原 (deOAc15B) により交差免疫が誘導され则认为られる血清型 15B は、PPSV23 には含まれているものの本剤には含まれないため本剤固有の血清型とはみなさず、PPSV23 に対する優越性を検証する血清型には含めなかった。しかしながら、血清型 15B に対する免疫応答は、本剤の免疫学的特性を理解する上で有用と考えたことから、免疫原性の主要評価項目の解

析と同様の方法で事後解析を行った。事後解析の結果は表 9 のとおりであり、本剤は血清型 15B に対する免疫応答を誘導すると考えられた。

表 9 血清型 15B の血清型特異的 OPA GMT (事後解析、PP 集団)

血清型	本剤群		PPSV23 群		GMR [両側 95% CI]
	解析例数	GMT [両側 95% CI]	解析例数	GMT [両側 95% CI]	
15B	483	18395.6 [16013.9, 21131.5]	307	4863.4 [4081.7, 5794.8]	3.78 [3.03, 4.73]

013 試験の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 は表 10 のとおりであり、本剤は 12 共通血清型では PPSV23 と同程度以上の、9 非共通血清型では PPSV23 より高い免疫応答を誘導した。また、日本人集団において、治験薬接種後 30 日目の 12 共通血清型及び 9 非共通血清型の血清型特異的 IgG GMC について、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を示した。治験薬接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに SRR は、12 共通血清型では両接種群で概して同程度であり、9 非共通血清型では血清型 6A の血清型特異的 IgG 応答の SRR が両接種群で同程度であった (本剤群 95.5%、PPSV23 群 95.8%) ことを除き、PPSV23 群より本剤群で高かった。血清型 6A について SRR が両接種群で同程度であった理由としては、血清型 6A は PPSV23 には含有されていないものの PPSV23 に含有される血清型 6B による血清型 6A に対する交差反応性があること、また、血清型 6A は PCV13 に含有されることから乳幼児期に PCV13 を接種した者においては特異的免疫記憶の誘導による影響が考えられる。また、交差反応性血清型 15B について、免疫原性の主要評価項目の解析と同様の方法で事後解析を行った結果、血清型特異的 OPA GMT [両側 95%CI] は本剤群 (23 例) で 2,2701.3 [13552.3, 38026.6]、PPSV23 群 (24 例) で 3,772.2 [2251.9, 6318.8]、OPA GMR [両側 95%CI] は 6.02 [2.88, 12.58] であった。

表 10 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 (PP 集団)

血清型	本剤群		PPSV23 群		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	23	843.4 [576.3, 1234.4]	24	1057.7 [728.5, 1535.1]	0.80 [0.47, 1.36]
7F	23	37714.9 [25090.1, 56692.1]	24	23628.0 [15854.4, 35213.0]	1.60 [0.90, 2.83]
8	23	15911.8 [10462.3, 24199.7]	24	9120.3 [6100.1, 13635.9]	1.74 [0.99, 3.09]
9N	23	53972.7 [35527.0, 81995.5]	24	19654.6 [12936.9, 29860.5]	2.75 [1.56, 4.84]
10A	23	17349.5 [11357.5, 26502.8]	24	2767.8 [1811.9, 4228.1]	6.27 [3.42, 11.47]
11A	23	9982.2 [5679.0, 17546.0]	24	2378.4 [1369.7, 4129.9]	4.20 [1.89, 9.34]
12F	23	17148.0 [11362.8, 25878.7]	24	3069.2 [2051.6, 4591.5]	5.59 [3.13, 9.97]
17F	23	45877.7 [30729.8, 68492.6]	24	10202.5 [6890.3, 15107.1]	4.50 [2.58, 7.83]
19A	23	22832.8 [14567.2, 35788.6]	24	17533.1 [11288.3, 27232.7]	1.30 [0.70, 2.42]
20A	23	53506.8 [33192.1, 86254.6]	24	20325.8 [13275.3, 31120.8]	2.63 [1.40, 4.96]
22F	23	33057.5 [20384.0, 53610.8]	24	4192.5 [2612.3, 6728.4]	7.88 [3.97, 15.65]
33F	23	88690.5 [55821.9, 140912.4]	24	24493.1 [15416.0, 38914.9]	3.62 [1.90, 6.89]
9 非共通血清型					
6A	23	37907.8 [21739.5, 66100.8]	24	13720.8 [7953.6, 23669.7]	2.76 [1.31, 5.84]
15A	23	50841.3 [33635.4, 76848.6]	24	4885.0 [3260.4, 7319.0]	10.41 [5.81, 18.63]
15C	23	39645.6 [22015.5, 71394.1]	24	5592.2 [3146.4, 9939.2]	7.09 [3.09, 16.24]
16F	23	40447.6 [26186.0, 62476.6]	24	9124.5 [5907.3, 14094.0]	4.43 [2.46, 7.99]
23A	23	27468.6 [16213.6, 46536.5]	24	5749.7 [3430.1, 9637.8]	4.78 [2.32, 9.85]
23B	23	9366.7 [4649.6, 18869.0]	24	2751.3 [1387.2, 5457.0]	3.40 [1.27, 9.12]
24F	23	16133.3 [11190.5, 23259.2]	24	4803.4 [3333.4, 6921.6]	3.36 [2.04, 5.54]
31	23	58425.6 [34480.3, 99000.1]	24	2729.6 [1611.0, 4625.2]	21.40 [10.08, 45.46]
35B	23	38473.0 [26550.5, 55749.4]	23	6298.1 [4407.9, 8999.1]	6.11 [3.79, 9.85]

a) GMT、GMR 及び 95%CI 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を固定効果として含めた。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。

013 試験における年齢層別（2～5 歳、6～11 歳、及び 12～17 歳）の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の結果は、表 11 のとおりであり、12 共通血清型及び 9 非共通血清型で、全集団の血清型特異的 OPA GMT と概して同様の傾向であった。

表 11 年齢層別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT（PP 集団）

血 清 型	2～5 歳				6～11 歳				12～17 歳			
	本剤群		PPSV23 群		本剤群		PPSV23 群		本剤群		PPSV23 群	
	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)}
12 共通血清型												
3	153	650.1 〔568.4, 743.6〕	94	570.0 〔480.6, 675.9〕	238	516.6 〔453.9, 588.1〕	160	544.7 〔466.4, 636.2〕	96	397.3 〔323.6, 487.9〕	60	387.7 〔297.8, 504.8〕
7F	152	20244.1 〔17049.0, 24038.0〕	94	15727.9 〔12672.9, 19519.3〕	237	22827.6 〔19686.2, 26470.3〕	161	14872.8 〔12431.6, 17793.3〕	96	16295.0 〔12982.4, 20452.8〕	60	10589.5 〔7916.9, 14164.2〕
8	152	13310.6 〔11582.7, 15296.2〕	93	7845.2 〔6578.1, 9356.3〕	236	12607.6 〔11199.1, 14193.2〕	161	9563.1 〔8275.7, 11050.6〕	96	10054.4 〔8435.0, 11984.7〕	59	9545.1 〔7599.7, 11988.3〕
9N	152	32790.5 〔27693.7, 38825.2〕	94	13333.5 〔10735.0, 16561.1〕	236	41444.1 〔36126.0, 47545.0〕	161	21887.4 〔18537.2, 25842.9〕	96	27848.5 〔22626.8, 34275.3〕	60	19585.0 〔14987.3, 25593.1〕
10A	152	12561.9 〔10471.3, 15069.8〕	94	2927.3 〔2319.3, 3694.8〕	237	14997.0 〔12992.1, 17311.3〕	158	6556.1 〔5512.0, 7797.9〕	95	12581.2 〔10088.8, 15689.3〕	59	8227.3 〔6182.3, 10948.7〕
11A	152	9335.8 〔7464.4, 11676.4〕	94	1985.7 〔1488.5, 2648.8〕	238	11382.5 〔9924.4, 13054.8〕	158	3578.9 〔3028.1, 4229.9〕	95	9663.2 〔7652.3, 12202.7〕	60	4494.3 〔3322.1, 6080.2〕
12F	153	15401.3 〔13038.0, 18193.1〕	94	3742.0 〔3028.3, 4623.9〕	237	15035.9 〔13117.0, 17235.6〕	160	5071.6 〔4300.6, 5980.9〕	95	13147.6 〔10193.6, 16957.7〕	60	6358.1 〔4589.8, 8807.6〕
17F	149	34314.0 〔28502.2, 41310.8〕	92	7367.4 〔5825.5, 9317.4〕	235	42876.5 〔37284.3, 49307.6〕	161	14284.1 〔12038.1, 16949.3〕	96	40733.6 〔32395.9, 51217.1〕	59	12391.6 〔9266.0, 16571.4〕
19A	152	9636.3 〔8094.7, 11471.6〕	94	10004.6 〔8029.6, 12465.3〕	238	9375.6 〔8071.0, 10891.1〕	160	9984.7 〔8321.6, 11980.2〕	95	7221.6 〔5713.4, 9127.9〕	60	9451.8 〔6983.9, 12791.8〕
20A	149	33450.1 〔27285.4, 41007.6〕	93	8815.4 〔6866.9, 11316.8〕	234	42015.6 〔35895.8, 49178.6〕	158	17680.5 〔14678.1, 21296.9〕	96	34056.1 〔26319.7, 44066.6〕	60	20249.9 〔14734.3, 27830.2〕
22F	153	19562.1 〔16210.1, 23607.2〕	93	5364.9 〔4229.2, 6805.6〕	237	21922.4 〔19094.7, 25168.8〕	161	9099.2 〔7698.3, 10755.0〕	96	17039.7 〔13798.3, 21042.6〕	59	9627.8 〔7345.2, 12619.6〕
33F	153	69779.3 〔58446.0, 83310.3〕	94	26638.9 〔21352.9, 33233.6〕	238	78646.8 〔68513.6, 90278.7〕	161	47371.3 〔39977.7, 56132.4〕	96	67191.8 〔52454.5, 86069.6〕	59	51919.3 〔37830.9, 71254.1〕
9 非共通血清型												
6A	149	14010.0 〔11256.3, 17437.4〕	93	4793.4 〔3641.3, 6310.1〕	235	21352.4 〔17858.6, 25529.7〕	158	6296.8 〔5062.0, 7833.0〕	95	12511.2 〔9493.8, 16487.6〕	60	5532.1 〔3887.7, 7872.2〕
15A	151	62253.9 〔52745.1, 73477.0〕	94	3924.1 〔3198.5, 4814.3〕	237	73953.6 〔64235.9, 85141.4〕	161	5271.3 〔4449.5, 6244.9〕	96	69217.1 〔53375.8, 89759.8〕	60	9125.1 〔6508.5, 12793.5〕
15C	151	24598.8 〔18918.9, 31984.1〕	90	1604.5 〔1132.9, 2272.6〕	235	41172.1 〔34352.3, 49345.7〕	160	6220.3 〔4989.4, 7754.9〕	93	37690.0 〔27640.8, 51392.7〕	58	7909.8 〔5365.6, 11660.5〕
16F	153	26023.2 〔21921.5, 30892.4〕	93	4024.3 〔3244.3, 4991.9〕	235	35580.4 〔31223.3, 40545.5〕	160	6336.7 〔5425.3, 7401.1〕	96	32417.1 〔26382.5, 39832.0〕	60	5438.0 〔4183.2, 7069.1〕
23A	151	20294.6 〔16723.4, 24628.4〕	87	3978.7 〔3094.0, 5116.4〕	234	33939.9 〔28968.1, 39765.1〕	151	5016.8 〔4122.7, 6104.8〕	88	31645.4 〔23460.8, 42685.4〕	58	6517.9 〔4497.9, 9445.1〕
23B	153	4779.2 〔3426.3, 6666.4〕	92	355.4 〔232.2, 544.1〕	235	7044.2 〔5443.5, 9115.6〕	160	450.6 〔324.5, 625.7〕	96	5834.5 〔3752.6, 9071.6〕	60	245.6 〔138.0, 437.1〕
24F	148	8389.3 〔6858.9, 10261.3〕	87	1946.9 〔1467.8, 2582.4〕	234	13797.0 〔12020.1, 15836.6〕	153	3299.6 〔2777.8, 3919.4〕	95	10030.3 〔8132.1, 12371.6〕	57	2978.9 〔2251.4, 3941.3〕
31	152	40302.6 〔32193.0, 50455.1〕	93	1853.1 〔1393.8, 2463.8〕	237	54664.1 〔46872.4, 63751.0〕	160	2897.9 〔2410.0, 3484.6〕	94	36609.8 〔28682.1, 46728.7〕	58	3197.9 〔2351.3, 4349.3〕
35B	151	31076.1 〔25912.3, 37268.9〕	90	6663.7 〔5308.7, 8364.5〕	236	45513.6 〔40095.2, 51664.1〕	161	7828.6 〔6732.1, 9103.7〕	94	44220.3 〔35010.3, 55853.0〕	60	9777.2 〔7323.4, 13053.2〕

a) GMT、GMR 及び 95%CI は、cLDA モデルにより推定。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、肺炎球菌ワクチンの接種歴、時点と肺炎球菌ワクチンの接種歴の交互作用、リスク因子の数、時点とリスク因子の数の交互作用を固定効果として含めた。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。

リスク因子（慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性肝疾患又は慢性腎臓病）の数及び種類別の部分集団について、治験参加者数の内訳は接種群間で同程度であり（表 12）、リスク因子を 2 つ以上有する治験参加者は両接種群ともに少なかった。リスク因子の種類別の治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の結果は、全集団と概して一貫していた。

表 12 リスク因子の数及び種類（全集団）

	本剤群（527 例）	PPSV23 群（347 例）
リスク因子を 1 つ有する	96.4（508）	95.1（330）
リスク因子を 2 つ以上有する	3.6（19）	4.9（17）
リスク因子		
慢性心疾患	15.9（84）	17.0（59）
慢性肺疾患	58.1（306）	55.6（193）
糖尿病	14.8（78）	16.4（57）
慢性肝疾患	6.5（34）	7.5（26）
慢性腎臓病	8.7（46）	8.6（30）

治験参加者割合％（治験参加者例数）

肺炎球菌ワクチン接種歴別及び乳幼児期の PCV 接種レジメン別の部分集団について、治験参加者数の内訳は接種群間で同程度であり（表 13）、治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の結果は、全集団と概して一貫していた。

表 13 肺炎球菌ワクチン接種歴及び乳幼児期の PCV 接種レジメンの内訳（全集団）

	本剤群（527 例）	PPSV23 群（347 例）
肺炎球菌ワクチン接種歴		
PCV7 のみ	5.9（31）	6.9（24）
PCV7 及び PPSV23	0.4（2）	0.6（2）
PCV10 のみ	33.4（176）	32.0（111）
PCV10 及び PPSV23	0.8（4）	0.6（2）
PCV13 のみ	57.3（302）	56.2（195）
PCV13 及び PPSV23	0.9（5）	1.2（4）
その他	1.1（6）	2.6（9）
不明	0.2（1）	0
PCV 接種レジメン		
3+1 レジメン	38.1（201）	40.3（140）
2+1 レジメン	57.5（303）	54.5（189）
その他	4.2（22）	5.2（18）
不明	0.2（1）	0

治験参加者割合％（治験参加者例数）

機構は、013 試験の結果から、2～17 歳のハイリスク者において、本剤の免疫原性は認められたとする申請者の説明は受入れ可能であり、有効性が期待できると考える。

7.R.1.3 有効性の持続について

申請者は、本剤の有効性の持続について、以下のように説明している。

013 試験では、本剤接種後 30 日目時点の免疫応答を評価しており本剤の免疫原性の持続は評価しなかったものの、この時点以降の免疫原性の持続を 010 試験で評価している。010 試験は、肺炎球菌ワクチン未接種の 50 歳以上の成人において、本剤及び PPSV23 の安全性及び免疫原性を比較する無作為化二重盲検試験であり、治験薬接種後 24 カ月までの OPA 応答及び IgG 応答を評価する探索的な長期免疫原性評価サブスタディが組み込まれた（Clin Infect Dis 2017; 65: 787-95）。サブスタディの結果、本剤に含まれる 21 種類全ての血清型及び 2 つの交差反応性血清型（6C¹⁸⁾ 及び 15B）における血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC は、本剤接種後 30 日目に上昇し、接種後 6、12、18 及び 24 カ月時点で低下したものの、いずれの血清型においても本剤接種前を上回る水準を維持していた。一般的に、高齢者では免疫老化により免疫反応性が低下することが知られており、50 歳以上の成人よりも、小児での免疫応答は良好であると考えられることから、本剤は 2～17 歳においても 50 歳以上の成人と同等以上の免疫応答を

¹⁸⁾ 血清型 6A による交差反応性血清型。

示し、免疫原性の持続が期待できるものとする。なお、他の PCV の臨床研究では、免疫原性の持続は 2～5 年確認されており（Clin Infect Dis 2017; 65: 787-95、Pharmacoeconomics 2019; 37: 1093-127 等）、米国の Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）は、PCV の免疫応答は 5 年間有効でありその後 10 年間で減弱していくと想定している（Vaccine 2025; 44: 126567）。

以上より、2～17 歳のハイリスク者においても、本剤は長期的な有効性が期待できると考える。

機構は、本剤の有効性の持続に関するデータは肺炎球菌ワクチン未接種の 50 歳以上の成人における接種後 24 カ月までと限られるものの、本剤は 2～17 歳のハイリスク者においても長期に亘る有効性が期待できる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。

013 試験における全集団及び日本人集団の有害事象の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 全集団及び日本人集団の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	本剤群（527 例）	PPSV23 群（347 例）	本剤群（23 例）	PPSV23 群（25 例）
全ての有害事象	80.8（426）	76.1（264）	95.7（22）	92.0（23）
特定有害事象	76.9（405）	67.1（233）	95.7（22）	88.0（22）
局所性特定有害事象	72.3（381）	58.2（202）	95.7（22）	80.0（20）
全身性特定有害事象	45.7（241）	40.3（140）	43.5（10）	16.0（4）
特定外有害事象	30.7（162）	28.0（97）	43.5（10）	40.0（10）
全ての副反応	76.7（404）	67.4（234）	95.7（22）	88.0（22）
特定副反応	76.3（402）	66.3（230）	95.7（22）	88.0（22）
局所性特定副反応	72.3（381）	58.2（202）	95.7（22）	80.0（20）
全身性特定副反応	42.3（223）	38.6（134）	39.1（9）	16.0（4）
特定外副反応	5.7（30）	5.2（18）	13.0（3）	8.0（2）
Grade3 以上の有害事象	11.6（61）	12.7（44）	30.4（7）	4.0（1）
死亡	0	0.6（2）	0	0
重篤な有害事象	5.5（29）	7.2（25）	0	4.0（1）
重篤な副反応	0.2（1）	0.6（2）	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

① 全集団における有害事象について

特定有害事象の発現割合は、全身性特定有害事象は接種群間で同程度であり、局所性特定有害事象は PPSV23 群と比較して本剤群で高く、主に注射部位疼痛の発現割合の差（本剤群 67.7%、PPSV23 群 54.5%）によるものと考えられた（表 3）。特定有害事象の多くは、重症度が軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重度（Grade 3）の割合はいずれの群も 5%未満であり、生命を脅かす（Grade 4）事象は認められなかった。ほとんどの事象の持続期間は 3 日以内であった。持続期間が 10 日を超えた事象は各群 1 例であり、本剤群の注射部位紅斑 1 例は軽度（Grade 1）で 12 日後に回復し、PPSV23 群の注射部位疼痛 1 例は重度（Grade 3）で 12 日後に回復した。

特定外有害事象の発現割合は、接種群間で同程度であり（表 4）、ほとんどが軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重度（Grade 3）の割合はいずれの群も 5%未満であった。生命を脅かす（Grade 4）事象は、本剤群 1.3%（7/527 例、肺炎及び尿路感染 2 例、周期性嘔吐症候群、デング熱、下気道感染、気道感染及び糖尿病性ケトアシドーシス各 1 例、重複あり）、PPSV23 群 1.4%（5/347 例、アナフィラキシー反応 2 例、ウイルス性膀胱炎、ウイルス性気道感染、ウイルス感染及びウイルス性咽頭炎各 1 例、

重複あり）に認められた。生命を脅かす（Grade 4）事象のうち、PPSV23 群で認められたアナフィラキシー反応 2 例は治験薬との因果関係ありと判断されたものの、いずれも投薬後に回復した。

重篤な有害事象の発現割合は、いずれの群も低く、本剤群 1 例（失神）及び PPSV23 群 2 例（いずれもアナフィラキシー反応）が、治験薬との因果関係ありと判断されたものの、本剤群の失神 1 例は無処置で回復し、PPSV23 群のアナフィラキシー反応 2 例はいずれも投薬後に回復した。

死亡に至った有害事象は、PPSV23 群に 2 例（敗血症性ショック及び心肺不全各 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。

年齢別の有害事象の発現割合は表 15 のとおりであった。6～11 歳の年齢層では、他の年齢層と比較して局所性特定有害事象の発現割合が高かったものの、ほとんどが軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重度（Grade 3）の事象はいずれも回復したことから、年齢層の違いによる安全性上の問題は無いと考える。

表 15 年齢別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	2～5 歳		6～11 歳		12～17 歳	
	本剤群 (165 例)	PPSV23 群 (107 例)	本剤群 (250 例)	PPSV23 群 (170 例)	本剤群 (111 例)	PPSV23 群 (70 例)
全ての有害事象	75.8 (125)	73.8 (79)	87.6 (219)	76.5 (130)	73.0 (81)	78.6 (55)
特定有害事象	65.5 (108)	57.0 (61)	86.4 (216)	71.2 (121)	72.1 (80)	72.9 (51)
局所性特定有害事象	58.8 (97)	49.5 (53)	83.2 (208)	63.5 (108)	68.5 (76)	58.6 (41)
全身性特定有害事象	39.4 (65)	31.8 (34)	49.2 (123)	41.2 (70)	46.8 (52)	51.4 (36)
特定外有害事象	34.5 (57)	37.4 (40)	30.0 (75)	25.9 (44)	27.0 (30)	18.6 (13)
全ての副反応	65.5 (108)	57.0 (61)	85.6 (214)	71.2 (121)	73.0 (81)	74.3 (52)
特定副反応	64.8 (107)	57.0 (61)	85.6 (214)	70.0 (119)	72.1 (80)	71.4 (50)
局所性特定副反応	58.8 (97)	49.5 (53)	83.2 (208)	63.5 (108)	68.5 (76)	58.6 (41)
全身性特定副反応	37.0 (61)	31.8 (34)	44.8 (112)	39.4 (67)	44.1 (49)	47.1 (33)
特定外副反応	5.5 (9)	2.8 (3)	5.2 (13)	7.1 (12)	7.2 (8)	4.3 (3)
Grade 3 以上の有害事象	13.9 (23)	14.0 (15)	10.0 (25)	12.4 (21)	11.7 (13)	11.4 (8)
死亡	0	1.9 (2)	0	0	0	0
重篤な有害事象	9.7 (16)	9.3 (10)	3.2 (8)	7.1 (12)	4.5 (5)	4.3 (3)
重篤な副反応	0.6 (1)	0	0	1.2 (2)	0	0

発現割合%（発現例数）

リスク因子の種類別の有害事象の発現割合は表 16 のとおりであった。リスク因子の種類別の治験参加者数は限られ、評価には限界があるものの、特定のリスク因子の集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、リスク因子の種類による安全性上の問題は無いと考える。

表 16 リスク因子の種類別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	慢性心疾患のみ		慢性腎臓病のみ		慢性肝疾患のみ	
	本剤群 (73 例)	PPSV23 群 (49 例)	本剤群 (41 例)	PPSV23 群 (28 例)	本剤群 (25 例)	PPSV23 群 (23 例)
全ての有害事象	80.8 (59)	77.6 (38)	68.3 (28)	64.3 (18)	88.0 (22)	82.6 (19)
特定有害事象	79.5 (58)	65.3 (32)	56.1 (23)	60.7 (17)	80.0 (20)	73.9 (17)
局所性特定有害事象	78.1 (57)	59.2 (29)	48.8 (20)	50.0 (14)	72.0 (18)	60.9 (14)
全身性特定有害事象	43.8 (32)	28.6 (14)	34.1 (14)	42.9 (12)	52.0 (13)	52.2 (12)
特定外有害事象	26.0 (19)	28.6 (14)	26.8 (11)	17.9 (5)	44.0 (11)	26.1 (6)
全ての副反応	79.5 (58)	65.3 (32)	58.5 (24)	60.7 (17)	80.0 (20)	73.9 (17)
特定副反応	79.5 (58)	65.3 (32)	56.1 (23)	60.7 (17)	76.0 (19)	73.9 (17)
局所性特定副反応	78.1 (57)	59.2 (29)	48.8 (20)	50.0 (14)	72.0 (18)	60.9 (14)
全身性特定副反応	42.5 (31)	28.6 (14)	31.7 (13)	42.9 (12)	44.0 (11)	52.2 (12)
特定外副反応	6.8 (5)	4.1 (2)	2.4 (1)	3.6 (1)	16.0 (4)	8.7 (2)
Grade 3 以上の有害事象	15.1 (11)	6.1 (3)	12.2 (5)	7.1 (2)	16.0 (4)	17.4 (4)
死亡	0	0	0	3.6 (1)	0	0
重篤な有害事象	5.5 (4)	4.1 (2)	9.8 (4)	3.6 (1)	4.0 (1)	8.7 (2)
重篤な副反応	0	2.0 (1)	0	0	0	0
	慢性肺疾患のみ		糖尿病のみ			
	本剤群 (294 例)	PPSV23 群 (178 例)	本剤群 (75 例)	PPSV23 群 (52 例)		
全ての有害事象	81.0 (238)	76.4 (136)	84.0 (63)	80.8 (42)		
特定有害事象	77.2 (227)	68.0 (121)	82.7 (62)	71.2 (37)		
局所性特定有害事象	72.1 (212)	57.9 (103)	78.7 (59)	63.5 (33)		
全身性特定有害事象	46.6 (137)	42.7 (76)	52.0 (39)	40.4 (21)		
特定外有害事象	31.6 (93)	28.1 (50)	29.3 (22)	34.6 (18)		
全ての副反応	77.2 (227)	68.0 (121)	80.0 (60)	73.1 (38)		
特定副反応	77.2 (227)	66.3 (118)	80.0 (60)	71.2 (37)		
局所性特定副反応	72.1 (212)	57.9 (103)	78.7 (59)	63.5 (33)		
全身性特定副反応	44.6 (131)	39.9 (71)	44.0 (33)	40.4 (21)		
特定外副反応	6.1 (18)	5.6 (10)	1.3 (1)	5.8 (3)		
Grade 3 以上の有害事象	11.2 (33)	12.9 (23)	10.7 (8)	13.5 (7)		
死亡	0	0	0	0		
重篤な有害事象	5.4 (16)	7.3 (13)	5.3 (4)	7.7 (4)		
重篤な副反応	0.3 (1)	0.6 (1)	0	0		

発現割合%（発現例数）

乳幼児期に接種した PCV の種類別及び乳幼児期の PCV 接種レジメン別の有害事象の発現割合は表 17 及び表 18 のとおりであり、全集団と概して一貫していた。

表 17 乳幼児期に接種した PCV の種類別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	PCV7 のみ		PCV10 のみ		PCV13 のみ	
	本剤群 (31 例)	PPSV23 群 (24 例)	本剤群 (176 例)	PPSV23 群 (111 例)	本剤群 (302 例)	PPSV23 群 (195 例)
全ての有害事象	64.5 (20)	87.5 (21)	83.5 (147)	73.9 (82)	80.5 (243)	74.4 (145)
特定有害事象	64.5 (20)	83.3 (20)	77.8 (137)	61.3 (68)	76.8 (232)	66.7 (130)
局所性特定有害事象	61.3 (19)	58.3 (14)	72.2 (127)	54.1 (60)	72.5 (219)	58.5 (114)
全身性特定有害事象	35.5 (11)	62.5 (15)	46.6 (82)	36.9 (41)	46.0 (139)	38.5 (75)
特定外有害事象	22.6 (7)	12.5 (3)	35.2 (62)	29.7 (33)	28.1 (85)	27.7 (54)
全ての副反応	64.5 (20)	79.2 (19)	77.8 (137)	64.0 (71)	76.5 (231)	66.2 (129)
特定副反応	64.5 (20)	79.2 (19)	77.3 (136)	61.3 (68)	76.2 (230)	65.6 (128)
局所性特定副反応	61.3 (19)	58.3 (14)	72.2 (127)	54.1 (60)	72.5 (219)	58.5 (114)
全身性特定副反応	35.5 (11)	58.3 (14)	45.5 (80)	36.9 (41)	40.7 (123)	36.4 (71)
特定外副反応	6.5 (2)	4.2 (1)	4.5 (8)	4.5 (5)	6.3 (19)	5.6 (11)
Grade 3 以上の有害事象	19.4 (6)	12.5 (3)	10.2 (18)	11.7 (13)	11.3 (34)	13.8 (27)
死亡	0	0	0	0.9 (1)	0	0.5 (1)
重篤な有害事象	3.2 (1)	0	8.5 (15)	7.2 (8)	3.3 (10)	8.2 (16)
重篤な副反応	0	0	0.6 (1)	0	0	1.0 (2)

発現割合%（発現例数）

表 18 乳幼児期の PCV 接種レジメン別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	3+1 レジメン		2+1 レジメン		その他	
	本剤群 (201 例)	PPSV23 群 (140 例)	本剤群 (303 例)	PPSV23 群 (189 例)	本剤群 (22 例)	PPSV23 群 (18 例)
全ての有害事象	77.1 (155)	77.9 (109)	82.8 (251)	74.1 (140)	86.4 (19)	83.3 (15)
特定有害事象	74.6 (150)	71.4 (100)	77.6 (235)	63.0 (119)	86.4 (19)	77.8 (14)
局所性特定有害事象	70.6 (142)	62.9 (88)	72.6 (220)	53.4 (101)	81.8 (18)	72.2 (13)
全身性特定有害事象	44.3 (89)	41.4 (58)	46.2 (140)	39.7 (75)	50.0 (11)	38.9 (7)
特定外有害事象	23.4 (47)	22.9 (32)	36.6 (111)	31.7 (60)	18.2 (4)	27.8 (5)
全ての副反応	74.1 (149)	70.7 (99)	77.6 (235)	64.0 (121)	86.4 (19)	77.8 (14)
特定副反応	74.1 (149)	70.0 (98)	77.2 (234)	62.4 (118)	81.8 (18)	77.8 (14)
局所性特定副反応	70.6 (142)	62.9 (88)	72.6 (220)	53.4 (101)	81.8 (18)	72.2 (13)
全身性特定副反応	39.3 (79)	37.9 (53)	43.9 (133)	39.2 (74)	45.5 (10)	38.9 (7)
特定外副反応	6.0 (12)	5.7 (8)	5.3 (16)	4.8 (9)	9.1 (2)	5.6 (1)
Grade 3 以上の有害事象	9.5 (19)	13.6 (19)	12.9 (39)	12.7 (24)	9.1 (2)	5.6 (1)
死亡	0	0.7 (1)	0	0.5 (1)	0	0
重篤な有害事象	3.0 (6)	8.6 (12)	6.9 (21)	6.3 (12)	4.5 (1)	5.6 (1)
重篤な副反応	0	0.7 (1)	0.3 (1)	0.5 (1)	0	0

発現割合%（発現例数）

以上より、乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了した 2～17 歳のハイリスク者において、本剤は PPSV23 と同様の安全性プロファイルを示し、年齢、リスク因子の種類、乳幼児期に接種した PCV の種類及び乳幼児期の PCV 接種レジメンの各部分集団における本剤の安全性プロファイルに特段の懸念は認められず、成人における本剤の既知の安全性プロファイルと概ね同様であり、新たな安全性上の懸念はないと考える。

② 日本人集団における有害事象について

全ての有害事象の発現割合は本剤群（95.7%）と PPSV23 群（92.0%）で同程度であった。特定有害事象の発現割合は、局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象ともに、PPSV23 群と比較して本剤群で高かった。重篤な有害事象は PPSV23 群に 1 例（中耳炎）認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった（表 14）。

特定有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、いずれの事象の発現割合も PPSV23 群と比較して本剤群で高かった。特定有害事象のほとんどは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重度（Grade 3）以上の特定有害事象の発現割合は、本剤群 21.7%（5/23 例）、PPSV23 群 0%（0/25 例）であった。本剤群に認められた重度（Grade 3）以上の特定有害事象は、注射部位腫脹 4 例、注射部位紅斑 3 例及び疲労 1 例であり、いずれも持続期間は 7 日以内であり、回復した。

表 19 日本人集団における特定有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 (23 例)	PPSV23 群 (25 例)
局所性	95.7 (22)	80.0 (20)
注射部位紅斑	47.8 (11)	28.0 (7)
注射部位疼痛	91.3 (21)	68.0 (17)
注射部位腫脹	43.5 (10)	32.0 (8)
全身性	43.5 (10)	16.0 (4)
関節痛	8.7 (2)	0
疲労	13.0 (3)	8.0 (2)
頭痛	17.4 (4)	4.0 (1)
易刺激性	0	0
倦怠感	13.0 (3)	0
筋肉痛	8.7 (2)	0
発熱	17.4 (4)	4.0 (1)
傾眠	17.4 (4)	4.0 (1)
蕁麻疹	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA Version 27.1

全集団と比較して日本人集団では有害事象の発現割合が高い傾向にあった（全集団：本剤群 80.8%、PPSV23 群 76.1%、日本人集団：本剤群 95.7%、PPSV23 群 92.0%）（表 14）。この傾向は、局所性特定有害事象の発現割合が全集団（本剤群 72.3%、PPSV23 群 58.2%）と比較して日本人集団（本剤群 95.7%、PPSV23 群 80.0%）で高い傾向であることに主に起因していた。局所性特定有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、以下、同順）の発現割合は、いずれの事象も全集団（本剤群：67.7%、24.3%、18.8%、PPSV23 群：54.5%、16.4%、18.2%）と比較して日本人集団（本剤群：91.3%、47.8%、43.5%、PPSV23 群：68.0%、28.0%、32.0%）で高い傾向であった（表 3、表 19）。

013 試験の全集団及び日本人集団における年齢層別の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、12～17 歳の日本人は PPSV23 群の 1 例のみであった。日本人集団における全有害事象及び局所性有害事象の発現割合は、2～5 歳及び 6～11 歳の年齢層において本剤群及び PPSV23 群ともに全集団より高く、全年齢層（2～17 歳）での傾向と一貫していた。また、局所性特定有害事象の各事象の発現割合について、2～5 歳及び 6～11 歳の年齢層において、いずれの群でも全集団と比較して日本人集団で高い傾向が認められた。

表 20 全集団及び日本人集団における年齢層別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
2～5 歳	本剤群 (165 例)	PPSV23 群 (107 例)	本剤群 (7 例)	PPSV23 群 (6 例)
全ての有害事象	75.8 (125)	73.8 (79)	85.7 (6)	83.3 (5)
局所性有害事象	58.8 (97)	49.5 (53)	85.7 (6)	66.7 (4)
6～11 歳	本剤群 (250 例)	PPSV23 群 (170 例)	本剤群 (16 例)	PPSV23 群 (18 例)
全ての有害事象	87.6 (219)	76.5 (130)	100 (16)	94.4 (17)
局所性有害事象	83.2 (208)	63.5 (108)	100 (16)	83.3 (15)
12～17 歳	本剤群 (111 例)	PPSV23 群 (70 例)	本剤群 (0 例)	PPSV23 群 (1 例)
全ての有害事象	73.0 (81)	78.6 (55)	0	100 (1)
局所性有害事象	69.4 (77)	58.6 (41)	0	100 (1)

発現割合%（発現例数）

なお、本剤の他の年齢層を対象とした臨床試験のうち、肺炎球菌ワクチン接種歴のある 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）のコホート 1（接種歴：PPSV23）及びコホート 2（接種歴：PCV13）、並びに 18～64 歳のハイリスク者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（008 試験）において、本剤群で全有害事象及び局所性有害事象の発現割合が全集団より日本人集団で高い傾向は認められなかった（表 21）。

表 21 本剤の他の年齢層を対象とした臨床試験における全集団及び日本人集団における有害事象の発現割合

		全集団		日本人集団	
50 歳以上の成人	006 試験コホート 1	本剤群 (230 例)	対照群 ^{a)} (117 例)	本剤群 (31 例)	対照群 ^{a)} (19 例)
	全ての有害事象	51.3 (118)	64.1 (75)	38.7 (12)	47.4 (9)
	局所性有害事象	40.4 (93)	47.9 (56)	25.8 (8)	42.1 (8)
	006 試験コホート 2	本剤群 (174 例)	対照群 ^{b)} (85 例)	本剤群 (11 例)	対照群 ^{b)} (2 例)
	全ての有害事象	52.9 (92)	65.9 (56)	18.2 (2)	100 (2)
18～64 歳のハイリスク者	局所性有害事象	43.1 (75)	54.1 (46)	9.1 (1)	100 (2)
	008 試験	本剤群 ^{c)} (386 例)	対照群 ^{d)} (130 例)	本剤群 ^{c)} (31 例)	対照群 ^{d)} (5 例)
	全ての有害事象	68.7 (265)	90.8 (118)	61.3 (19)	100 (5)
	局所性有害事象	53.4 (206)	82.3 (107)	48.4 (15)	100 (5)

発現割合% (発現例数)

a) PCV15

b) PPSV23

c) 本剤を接種し、その 8 週間後に生理食塩水を接種

d) PCV15 を接種し、その 8 週間後に PPSV23 を接種

013 試験において、日本人集団で一貫して全集団と比較して有害事象の発現割合が高い理由について、年齢以外の部分集団（性別及びリスク因子の種類）の安全性プロファイルを確認したものの、組み入れられた日本人参加者数に限りがあったこともあり、明確な要因を特定することは困難であった。しかしながら、以下を踏まえると、2～17 歳のハイリスク者における本剤の安全性について、日本人特有の懸念はないと考える。

- 013 試験の日本人集団における全ての有害事象の発現割合に接種群間の大きな差はなかったこと。
- 013 試験において、重度（Grade 3）以上の有害事象の発現割合は全集団より日本人集団で高く、日本人集団において PPSV23 群に比べ本剤群で高かったものの、いずれも回復したこと。また、重篤な有害事象の発現割合は、全集団と日本人集団で大きな差はないことから、臨床的に安全性上の問題は無いと考えられること。
- 本剤の他の年齢層における臨床試験では、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかったこと。

③ 市販後の安全性について

本剤は、2024 年 6 月 17 日に成人の適応に対して米国で承認され、2026 年 4 月時点で欧州を含む 50 の国又は地域で承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（調査単位期間：2025 年 6 月 17 日～2025 年 12 月 16 日）に基づくと、全世界で販売された本剤の推定流通量は約 [REDACTED] 回分であり、各被接種者が 1 回接種したと仮定すると、約 [REDACTED] 万人が本剤を接種したと推定される。本剤が海外で販売開始されてから 2025 年 12 月 16 日までに、重篤な副反応は国内外で累計 392 件報告され、5 件以上報告された重篤な副反応は表 22 のとおりであった。

表 22 国内外の市販後の重篤な副反応（5 件以上）

	自発報告 ^{a)} （件）	試験等からの報告 ^{b)} （件）	計
総件数	316	76	392
発熱	16	1	17
意識消失	9	0	9
頭痛	7	2	9
ギラン・バレー症候群	8	0	8
失神	8	0	8
末梢腫脹	5	3	8
嘔吐	6	0	6
疲労	4	1	5
四肢痛	4	1	5
呼吸困難	4	1	5
紅斑	3	2	5

a) 規制当局からの報告及び文献報告を含む

b) 非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告

MedDRA Version 28.1

以上より、初回承認時から新たな安全性の懸念は特定されておらず、引き続き「重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）」は重要な特定されたリスクとして、今後も本剤の安全性プロファイルを注意深く監視していく。なお、本邦において小児に適応を有する他の肺炎球菌ワクチンの添付文書の重大な副反応に記載されている「痙攣」及び「血小板減少性紫斑病」については、013 試験では発現が認められておらず、本剤の他の臨床試験及び国内外の市販後の安全性データにおける集積状況からも、本剤の接種対象者において本剤接種と当該事象との関連性を示唆する十分な根拠は認められていないことから、現時点では、2～17 歳のハイリスク者に対する特別な注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了した 2～17 歳のハイリスク者における本剤の安全性について、既承認の成人での安全性プロファイルと同様であり、新たに注意喚起が必要な重大な懸念は認められず、許容可能と判断した。なお、013 試験において全集団と比較して日本人集団で有害事象の発現割合が高かったことについて、日本人集団の例数が限られておりその理由を特定することはできなかったものの、本剤群と PPSV23 群間では全ての有害事象の発現割合に大きな違いはなかったこと、PPSV23 群と比べて本剤群で発現割合が高かった特定有害事象及び重度（Grade 3）以上の有害事象についていずれの事象も転帰は回復であったこと、本剤群に重篤な有害事象は認められていないことから、2～17 歳のハイリスク者において日本人特有の新たな安全性の懸念は認められていないと判断した。

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。

国立感染症研究所（現国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所）の 2018～2021 年における感染症発生動向調査によると、5 歳未満の小児の IPD の病型は髄膜炎が 6%、菌血症を伴う肺炎が 15%、感染巣症状を伴わない菌血症が 68%であった（IASR 2023; 44: 1-2）。2008～2024 年の全国 10 道県の小児 IPD サーベイランス調査によると、5 歳未満の小児 IPD の 10 万人当たりの発生率は、PCV7 公費助成前の 25.0 から、PCV7 及び PCV13 の小児定期接種導入後は 2019 年には約 10.0、新型コロナウイルス感染症流行下の 2020～2023 年には約 5.0 に減少した。2014～2022 年の国内小児 IPD サーベイランス調査では、1,033 例の小児 IPD 患者が報告され、小児 IPD 患者のうち基礎疾患を有する者の割合は、5 歳未満では 16.8%であるのに対して、5～14 歳では 51.2%と高かった（Vaccine 2025; 54: 127138）。また、5～14 歳の

小児 IPD 患者における主な基礎疾患は、神経疾患・てんかん、血液疾患・がん、腎疾患、髄液漏・人工内耳・頭部外傷、染色体異常、先天性心疾患、先天性免疫不全状態等であった¹⁾。

ワクチン接種は、肺炎球菌感染症の主要な予防法である。現在使用されている肺炎球菌ワクチンには、PPSV と PCV の 2 種類があり、いずれも莢膜に対する血清型特異的な防御抗体の誘導によって作用し、小児及び成人の両方において、ワクチン血清型に起因する IPD の予防に有効であることが示されている (N Engl J Med 2015; 372: 1114-25、Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-95 等)。PCV は 2000 年以降、小児の定期接種として世界各国で広く採用され、小児における IPD の罹患率が有意に減少した (Vaccines 6th ed. Elsevier; 2013. p504-41、Clin Infect Dis 2017; 65: 990-8 等)。現在、140 を超える国又は地域において、乳幼児に対して PCV 定期接種プログラムが導入されている。定期接種では、通常、生後 2 カ月で初回接種を行い、生後 12 カ月までに 2 回又は 3 回接種することで初回免疫を行い、その後生後約 12~15 カ月で 1 回接種し追加免疫を行う (Adv Ther 2014; 31: 1011-44、Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38: 785-91)。また、乳幼児期の PCV 接種レジメンに加えて、2 歳以上のハイリスク小児に対しては、以下のように追加接種が推奨されている。

- 米国 ACIP では、2~18 歳のハイリスク者に対して、6 歳までに推奨される全ての PCV 接種を完了している場合、PCV の最終接種から少なくとも 8 週間の間隔をあけて PCV20 又は PPSV23 を接種することが推奨されている¹⁹⁾。
- 多くの欧州諸国、オーストラリア、ニュージーランド及び南米諸国では、2 歳以上のハイリスク小児に対し、PPSV23 の単回接種が最も広く推奨されている。
- 本邦の「64 歳以下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」¹⁾では、PCV13、PCV15 又は PCV20 未接種の者に対しては、PCV20 又は PCV15 と PPSV23 の連続接種が、PCV13 又は PCV15 の接種歴がある者に対しては PCV20 又は PPSV23 の接種が選択肢として挙げられている。

乳幼児に対する PCV 接種が推奨されている国では、既承認 PCV に含まれる血清型に起因する IPD が顕著に減少している一方、既承認 PCV に含まれない血清型に起因する IPD が増加している。2 歳以上のハイリスク小児においては、既承認の肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型に起因する肺炎球菌感染症の発症が懸念されることから、依然として肺炎球菌感染症にはアンメットメディカルニーズが存在する。

本剤は、21 種類の血清型を有する。他の既承認肺炎球菌ワクチンに含まれず本剤のみに含まれる 8 種類の固有血清型 (15A、15B の O-脱アセチル化体 (deOAc15B)、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B) は、米国の 2015~2019 年の調査では、18 歳未満のハイリスク者における IPD の原因血清型の約 40%を (Pediatr Infect Dis J 2025; 44: 564-70)、本邦の 2025 年の小児 IPD サーベイランス調査では小児 IPD の原因血清型の約 46%を占めていた²⁾。

本剤は 8 種類の固有血清型を含み、既承認 PCV の中で最も多くの血清型に対応することから、乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了したハイリスク小児に本剤を追加接種することで、より広範な血清型に対する予防効果が期待できる。

013 試験の結果、乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了した 2~17 歳のハイリスク者において、本剤は PPSV23 と同様の安全性プロファイル及び良好な忍容性を示し、PPSV23 と比較して 12 共通血清型で同程度以上の、9 非共通血清型で高い免疫応答を誘導することが示された。また、事後的な解析ではあるものの、本剤に含まれる血清型 deOAc15B に対応する交差反応性血清型 15B に対する免疫応答も誘導することが示唆された。

¹⁹⁾ <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (最終確認日：2026 年 6 月 17 日)

013 試験では、肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子として、試験の実施可能性及びリスク因子とされる疾患等の有病率に基づき慢性心疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性腎臓病又は糖尿病を選択した。これらのリスク因子は、いずれも慢性基礎疾患等に伴う臓器障害により感染防御機能が低下した状態である。013 試験の対象には、本剤の現行添付文書の効能・効果に関連する注意に記載しているリスク因子のうち、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は含まれていないものの、これらの状態と 013 試験の対象集団は、いずれも臓器障害、代謝異常若しくは解剖学的要因に伴う生体防御の低下又は免疫能の低下により肺炎球菌に対する宿主防御が破綻しやすく、肺炎球菌感染症に罹患しやすいという点で類似した状態だと考えられる。また、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も 013 試験の対象には含まれていないものの、18 歳以上の HIV 患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験（007 試験）において、本剤は良好な忍容性を示し、本剤に含まれる 21 種類全ての血清型に対して免疫応答を誘導した²⁰⁾。013 試験の対照薬である PPSV23 の効能又は効果には、これらの 013 試験に含まれなかった対象と類似する疾患又は状態を有する者（「脾摘患者、鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者」、「慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者」及び「免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上之余裕のある患者」）がハイリスク者として定義されていること、013 試験において、リスク因子の種類別の本剤の有効性は全集団と概して一貫しており、安全性プロファイルに特段の懸念は認められなかったことを踏まえると、本剤は 013 試験の対象以外のリスク因子又は基礎疾患や治療により免疫能が低下した状態を有する 2～17 歳のハイリスク者に対しても、有効性及び安全性を有することが期待できる。なお、本剤の既承認適応では、18～64 歳のハイリスク者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 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（007 試験）の試験成績に基づき、ハイリスク者に対する適応を取得し、これら 2 試験に組み入れられたリスク因子に加え、その他のリスク因子も含めて、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いと考えられる疾患又は状態として、現行添付文書の効能・効果に関連する注意に設定している²⁰⁾。

以上のことから、本剤の 2～17 歳のハイリスク者に対する適応について効能・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は妥当と考える。

〔効能・効果〕

高齢者又は 2 歳以上で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~~成人者~~における肺炎球菌による感染症の予防

（取消線部削除、下線部追加）

〔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。

²⁰⁾ キャップバックス筋注シリンジ審査報告書（2025 年 8 月 8 日承認）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250828001/170050000_30700AMX00129_A100_1.pdf

○ 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者とは、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

(取消線部削除、下線部追加)

機構は、以下のように考える。

本邦では、PCV7 及び PCV13 の導入後に、肺炎球菌感染症罹患率の減少が認められた一方で、PCV13 には含まれない血清型の莢膜多糖体抗原を持つ肺炎球菌による感染症の相対的又は絶対的増加が認められる血清型置換が観察され (IASR 2023; 44(1): No.515)、より幅広い血清型をカバーする PCV15 (PCV13 に含まれる血清型 + 血清型 22F、33F) 及び PCV20 (PCV15 に含まれる血清型 + 血清型 8、10A、11A、12F、15B) が導入された。本邦において 2020 年 3 月から 2023 年 4 月にかけて実施されたサーベイランス調査では、15 歳未満の IPD の小児から分離された肺炎球菌において最も多く検出された血清型は 15B/15C (23.0%)、15A (11.1%) 及び 24B (10.3%) であり、ワクチンカバー率は PCV13 が 0.8%、PCV15 が 13.5%、PCV20 が 42.1%と報告されており (J Med Microbiol 2025; 74: 002105)、さらに幅広い血清型をカバーする肺炎球菌ワクチンが望まれている。

本剤は、乳幼児期の PCV 接種が広く行われている状況下で主に成人における肺炎球菌感染症の予防を目的として設計された肺炎球菌ワクチンであるものの、上記の本邦のサーベイランス調査で多く検出された血清型 15A 及び血清型 15C に対応する deOAc15B を含む、既承認の肺炎球菌ワクチンには含まれない 8 種類の固有血清型が含まれる。013 試験において、本剤は PPSV23 と同様の安全性プロファイル及び良好な忍容性を示し、PPSV23 と比較して 12 共通血清型で同程度以上、9 非共通血清型で高い免疫応答を示したことから、乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了した 2～17 歳のハイリスク者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。

なお、日本小児科学会は、2 歳以上のハイリスク小児 (慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病、髄液漏、人工内耳、鎌状赤血球症等の異常ヘモグロビン症、脾機能低下症、HIV 感染症、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の患者、免疫抑制療法や放射線治療を受けている者、原発性免疫不全症患者) に対し、乳幼児期の PCV13 又は PCV15 の最終接種後 8 週間以上の間隔をあけて PPSV23 を 1 回接種し、5 年後に PPSV23 の追加接種を検討することを推奨している²¹⁾。

以上のような背景及び申請者の説明を踏まえると、013 試験では、本剤の現行添付文書の効能・効果に関連する注意に記載しているリスク因子のうち、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、並びに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が組み入れられていないものの、これらの疾患又は状態を効能・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

²¹⁾ 公益社団法人日本小児科学会. 予防接種・感染症対策委員会. 任意接種ワクチンの小児 (15 歳未満) への接種. 2025 年 10 月改訂. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20251024_ninni.pdf (最終確認日: 2026 年 6 月 17 日)

態に設定することは妥当と考える。ただし、効能・効果については申請内容を一部記載整備し、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2歳以上の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~~成人者~~における肺炎球菌
による感染症の予防

(取消線部削除、下線部追加)

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、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

013 試験では、類薬である PCV15 及び PPSV23 は、ハイリスク小児に対して成人と同一の用法・用量
を用いた場合の安全性及び免疫原性が確認されていること (Blood Adv 2023; 7: 414-21、Vaccine 1995; 13:
1533-8 等) を踏まえ、2～17 歳のハイリスク者に対して、本剤の成人のハイリスク者の承認用法・用量
と同一の用法・用量を用いることとした。013 試験の結果、乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了した 2～
17 歳のハイリスク者に対し、本剤の有効性及び安全性が示されたことから (7.R.1 項及び 7.R.2 項参照)、
本剤の 2～17 歳のハイリスク者に対する用法・用量は、013 試験で用いた用法・用量である「1 回 0.5 mL
を筋肉内に注射する」とすることが妥当と考えた。

本剤を接種する場合の PCV 接種歴及び本剤の接種時期については、以下のように考える。

① PCV 接種歴

本剤は乳幼児期の PCV 接種が完了している者を主たる接種対象とし、より広範な血清型に対応でき
る追加の PCV として接種されることを想定している。013 試験の対象者は、試験への登録の少なくとも
8 週間前までに PCV7、PCV10 又は PCV13 のいずれかを用いた乳幼児期の PCV 接種レジメンを完了し
ている者であり、本邦の乳幼児期の定期接種に使用されている PCV15 又は PCV20 を用いた乳幼児期の
PCV 接種を完了した者は対象外であったものの、以下の点を踏まえると、PCV15 又は PCV20 で乳幼児
期の PCV 接種を完了した小児等における本剤の免疫原性及び安全性プロファイルは、013 試験で得られ
た知見と概ね同様であると考ええる。

- 013 試験では、本剤の免疫原性及び安全性に、本剤接種前の PCV の種類による明らかな差は認めら
れなかったこと。
- 本邦の乳幼児期の定期接種で使用されている PCV15 及び PCV20 は 013 試験で乳幼児期の PCV 接
種として用いられた既承認 PCV (PCV7、PCV10 又は PCV13) と作用機序が類似していること。
- 乳幼児を対象とした臨床試験において、PCV15 及び PCV20 はいずれも PCV13 との共通血清型にお
いて同程度の免疫原性を誘導し、安全性プロファイルも概ね同様であったこと (npj Vaccines 2024;
9: 257、Pediatr Infect Dis J 2024; 43: 596-603)。

また、乳幼児期の定期接種が未完了の者に対する試験は実施していないものの、以下の点を踏まえる
と、本剤は乳幼児期の PCV 接種が完了していない者に対しても接種可能であると考ええる。

- 013 試験では、乳幼児期の PCV 接種レジメンによらず本剤の免疫応答は概ね同程度であり、乳幼児
期の PCV 接種回数は本剤の免疫原性に大きな影響を与えないことが示唆されたこと、PCV13 非含
有かつ本剤及び PPSV23 含有の血清型 (8、9N、10A、11A、12F、17F、20A、22F 及び 33F) につい

て、本剤は PPSV23 に非劣性を示したことから、本剤は乳幼児期の PCV 接種が完了していない者においても本剤が対象とする血清型に対して良好な免疫応答を誘導すると考えること。

- 本剤の成人における安全性データの集積及び 013 試験成績に基づく、乳幼児期の PCV 接種を完了していない 2～17 歳のハイリスク者に本剤を接種することについても特段の懸念はないと考えること。

② 本剤の接種時期

013 試験では、ハイリスク小児及び青少年に関する米国 ACIP の推奨¹⁹⁾に基づき、乳幼児期の PCV 接種完了から本剤接種までに少なくとも 8 週間の間隔を設けた。また、本邦においても「64 歳以下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」¹⁾において、PCV13 又は PCV15 の接種歴があるものの PPSV23 未接種の場合は、最後の PCV 接種から 8 週間以上の間隔をあけて、PCV20 又は PPSV23 を 1 回接種することが推奨されている。以上のことから、013 試験の設定及び国内外の推奨を踏まえ、乳幼児期の PCV による定期接種を完了してから少なくとも 8 週間以上あけて本剤を接種することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

013 試験結果に基づく検討を踏まえ（7.R.1 項及び 7.R.2 項参照）、2～17 歳のハイリスク者に対する本剤の用法・用量を申請どおり「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。

また、013 試験では本剤接種前の PCV のワクチンの種類によって免疫原性及び安全性に大きな違いは認められなかったことを踏まえると、本邦の乳幼児期の定期接種に使用されている PCV15 又は PCV20 を用いて乳幼児期の PCV 接種を完了した小児等においても本剤の有効性及び安全性は概ね同様であるとする申請者の説明は理解可能であり、本剤の主たる接種対象者を乳幼児期の PCV 接種が完了している者とするのは妥当と考える。013 試験の対象とされなかった乳幼児期の PCV による定期接種が完了していない者への接種については、以下の点を踏まえると、PCV15 や PCV20 等の PCV 接種を適切に行った上で本剤を接種することが望ましいと考える。

- 013 試験は乳幼児期の PCV 接種を完了した者のみを対象としており、未完了の者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていないこと。
- PCV15 又は PCV20 の添付文書において、18 歳未満又は 6 歳未満の接種もれ者に対する用法・用量が記載されていること。
- 「64 歳以下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」¹⁾では、乳幼児期の PCV が未接種の者に対しては、PCV20 又は PCV15 の接種及びその後 8 週間以上の間隔をあけて PPSV23 を接種することが推奨されていること。

本剤の接種時期について、乳幼児期の PCV 接種を完了してから少なくとも 8 週間以上の間隔をあけるとすることは妥当であり、添付文書において情報提供することが適切と考える。

以上の機構の判断について、専門協議で議論したい。

7.R.4.2 他のワクチンとの同時接種について

申請者は、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。

013 試験では、他のワクチンとの同時接種は認めていなかったものの、一部の治験参加者（本剤群 32 例、PPSV23 群 17 例）で他のワクチンとの同時接種が行われた。同時接種された主なワクチンは、インフルエンザワクチン（本剤群 14 例、PPSV23 群 10 例）及び HPV ワクチン（本剤群 5 例、PPSV23 群 2

例)であった。治験参加者数が少ないため、有効性及び安全性評価には限界があるものの、治験薬と他のワクチンを同時接種した治験参加者での血清型特異的 OPA GMT の結果は、12 共通血清型及び 9 非共通血清型ともに、全集団の血清型特異的 OPA GMT と概して同様の傾向であった。また、治験薬と他のワクチンを同時接種した治験参加者の安全性プロファイルも全集団と概して一貫していた。

一方、小児を対象として本剤と他のワクチンを同時接種した際の他のワクチンの免疫原性への影響を評価した臨床試験はない。しかしながら、50 歳以上の成人を対象に、本剤をインフルエンザワクチンと同時接種した際の免疫原性、忍容性及び安全性を評価した海外第Ⅲ相試験 (005 試験) において、本剤及びインフルエンザワクチンは、いずれも免疫原性を示し、本剤とインフルエンザワクチンを同時接種した際の安全性プロファイルは、本剤を単独接種した際の安全性プロファイルと概して一貫していた²⁰⁾。また、小児を対象とした複数の臨床試験で、類薬である PCV と他のワクチンとの同時接種による他のワクチンの免疫原性及び安全性への影響は認められなかったと報告されている (Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 1096-104、Vaccine 2025; 68: 127916 等)。さらに、日本小児科学会による「日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方」²²⁾ において、複数のワクチンを同時接種した際に、それぞれのワクチンに対する有効性について、互いのワクチンによる干渉がないこと、各ワクチンの有害事象及び副反応の頻度が上がることはないことが示されている。

以上より、既承認の成人への接種と同様に、本剤と他のワクチンとの同時接種による本剤の有効性及び安全性プロファイルへの影響はなく、また、他のワクチンの免疫原性及び安全性への影響もないと考えることから、他のワクチンとの同時接種は可能と考える。

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、以下のように説明している。

本剤の接種対象として追加される 2～17 歳のハイリスク者について、臨床試験成績等に基づく全集団及び日本人集団の安全性評価から新たな安全性の懸念は認められていないため (7.R.2 項参照)、2～17 歳のハイリスク者固有の安全性検討事項を設定する必要はないと考える。

また、医薬品リスク管理計画において既に本剤の安全性検討事項として設定している「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、013 試験の本剤群では関連する事象の発現は認められなかった。本剤に関連する重度のアレルギー反応 (ショック、アナフィラキシー等) の発現頻度は非常に低いと考えられることから、引き続き通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集を行い、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

013 試験より、2～17 歳のハイリスク者特有の副反応や重大な安全性の懸念は認められていないことから、新たに追加すべき安全性検討事項はないと考える。

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) について、013 試験の本剤群では発現が認められず、使用実態下において発現頻度が低いことが想定され

²²⁾ 公益社団法人日本小児科学会、日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方 2020 年 11 月 24 日改訂。
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/doi_sessyu20201112.pdf (最終確認日: 2026 年 6 月 17 日)

ることから、引き続き通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行い、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討するとの申請者の考えは受入れ可能と考える。

一方で、013 試験において検討された 2～17 歳のハイリスク者の合併症や既往歴等の背景因子は限られることから、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国内外の情報を収集し、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要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。

以上の製造販売後の対応については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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 5.3.5.1.1）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、本品目の 2～17 歳の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考える。本品目は 21 血清型の PnPs を含み、2～17 歳の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に対し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。

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 8 年 7 月 29 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 7 年 11 月 7 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.5 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「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、本剤の接種時期について、乳幼児期の PCV 接種を完了してから少なくとも 8 週間以上の間隔をあけるとすることを添付文書で情報提供するよう申請者に求めた。申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

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」の項における検討を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 24 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。

表 23 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		

本申請において変更なし

表 24 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（小児）	・市販直後調査による情報提供（小児）

なお、肺炎球菌ワクチンの導入後には血清型置換が生じ、ワクチンカバー率の低下による臨床効果減弱の可能性が知られていることから（日本化学療法学会雑誌 2017; 65: 803-5、IASR 2026; 47: 26-8）、機構は、今回接種対象者として追加される 2～17 歳のハイリスク者における IPD の原因血清型分布の推移について、疫学調査や公表文献等より情報収集し、得られた知見を医療現場に情報提供するよう申請者に求めた。申請者は適切に対応する旨を回答した。

2. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 15 年 8 月 7 日まで）と設定する。

[効能・効果]

高齢者又は 2 歳以上の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~~者における肺炎球菌による感染症の予防

（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

（変更なし）

[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
9 非共通血清型	—	PPSV23 に含まれず本剤のみに含まれる 9 種類の血清型 (6A、15A、deOAc15B、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B)
12 共通血清型	—	本剤及び PPSV23 に共通する 12 種類の血清型 (3、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F 及び 33F)
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	予防接種諮問委員会
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	— (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
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
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
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
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV7	7- valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン
PCV10	10- valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 10 価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)
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)
Pn ECL	Pneumococcal electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV	Pneumococcal polysaccharide vaccine	肺炎球菌多糖体ワクチン
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 シリンジ)
SRR	Sero-response rate	血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった者の割合
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

固有血清型	—	本剤に含まれ、他の既承認肺炎球菌ワクチンに含まれない 8 種類の血清型（15A、deOAc15B、16F、23A、23B、24F、31 及び 35B）
本剤	—	キャップボックス筋注シリンジ