

の平均値におけるばらつきが示唆されている。程度は低いと同様のばらつきが莢膜血清11A、12F及び18C型について認められる。-70±10℃での長期保存試験の結果に基づき、米国メルク社は、残りの莢膜血清型について-55±10℃で検討すべきであるとは考えない。

機構は、経時的に分子量が低下しているのか、あるいは試験方法のばらつきによるものかを明らかにするためにも、最新のデータを確認する必要があると考える。

表2-5 -70±10℃における莢膜血清型ポリサッカライド原薬の安定性

莢膜血清型	分子量の規格	製造年月	平均分子量 (kDa)								
			開始時	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
1	≥370 (kDa)	2009年11月	829	NT	NT	NT	833	804	795	616	TBT
		2009年12月	877	NT	NT	NT	869	962	793	618	TBT
2	≥770 (kDa)	2009年11月	2123	NT	NT	1964	NT	1645	1698	TBT	TBT
		2009年12月	788	NT	NT	NT	NT	857 695 ^a	848	713	TBT
8	≥520 (kDa)	2009年11月	NT	808	NT	NT	666	766	767	665 ^b	TBT
		2009年12月	1343	NT	NT	NT	1439	1393	1592 ^c	1327	1144
11A	≥780 (kDa)	2009年11月	NT	1346	NT	1326	NT	1247	1395	1168	TBT
12F	≥270 (kDa)	2009年11月	481	NT	468	NT	NT	491	415	381	TBT
18C	≥480 (kDa)	2009年11月	809	NT	NT	NT	NT	727	611	592 739 ^d	TBT
		2009年12月	NT	647	636	NT	NT	603	673	553 737 ^e	TBT

NT：試験を実施していない

TBT：試験実施予定

a：7箇月の測定値。

b：追加試験を24～27箇月に実施した。3回の結果（621, 605, 769）の平均値。

c：12箇月に試験が実施されなかったため、試験を13箇月に実施した。

d：安定性データの初期傾向からはずれたため、33箇月で追試験を実施した。

e：安定性データの初期傾向からはずれたため、26箇月で追試験を実施した。

2) 製剤

pH 試験結果は、30ヶ月間の保存で明らかな低下を示していた（7.2⇒6.4、7.2⇒6.5、7.2⇒6.6）ことから、申請者に対し原因を説明するよう求めた。申請者は、長期保存期間中に pH が経時的に低下する真の理由は不明である。二酸化炭素がバイアルの上部空間から溶液中に溶解することにより、溶液中に炭酸が形成された結果であるのかもしれないが、試験終了時においても、規格の範囲内であることから、製剤の品質に影響を与えるものではない、と回答した。

1 バイアル中の液量は約 0.8mL であり、この溶液の pH が 0.8 低下するために必要な二酸化炭素の体積（気体）を考えると、申請者の回答は非現実的であり、了承できない。30ヶ月間の保存でフェノール含量（%）も低下している（0.257⇒0.246、0.259⇒0.242、0.262⇒0.240）ことから、継続して検討したい。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験は臨床第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。また、海外臨床試験 1 試験が参考資料として提出された。

(1) 国内第 I 相臨床試験 (資料 5.3.5.1.1、RCP23B001 試験、公表論文なし)

概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない 20~40 歳の健常成人を対象に、新製剤 V110 (以下 V110) 及び従来製剤ニューモバックス (以下ニューモバックス) の筋肉内接種における血中抗体価上昇及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (RCP23B001 試験、以下 B001 試験) が国内 2 施設で行われた。治験実施期間は 20■年■月~20■年■月であった。

用法・用量は V110 あるいはニューモバックスの 1 バイアル 0.5 mL を 1 回筋肉内に接種することとされた。

結果

本試験には計画症例数各群 65 例、計 130 例に対し、192 例が登録された。うちスクリーニング検査による不適格者 40 例、自己都合による治験不参加者 6 例及び治験薬を接種しなかった 16 例を除いた 130 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 65 例) が治験薬の接種を受けた。

接種を受けた 130 例全例が安全性解析対象集団とされた。29 日目の来院日に来院しなかったため治験中止とされたニューモバックス群の 1 例 (被験者識別コード 002044) を除く治験完了者 129 例 (V110 群 65 例、ニューモバックス群 64 例) が Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団とされ、3 件の逸脱 (治験実施手順不遵守 2 件、併用薬剤違反 1 件) のうち重要な逸脱とされた併用薬剤違反の 1 例 (被験者識別コード 001060、V110 群) を除いた 128 例 (V110 群 64 例、ニューモバックス群 64 例) が Per Protocol Set (PPS) 解析対象集団とされた。血中抗体価の主要な解析対象は PPS 解析対象集団とされた。

本試験に組み入れられた 130 例の被験者背景は、性別：V110 群；男性 30 例、女性 35 例、ニューモバックス群；男性 31 例、女性 34 例、年齢 (平均値±標準偏差) (歳)：V110 群；26.72±5.78、ニューモバックス群；27.43±5.92、身長 (cm)：V110 群；165.76±6.89、ニューモバックス群；164.46±8.14、体重 (kg)：V110 群；58.42±11.63、ニューモバックス群；56.34±8.91 であった。

1) 有効性

本治験の主要評価項目は 23 種類の莢膜血清型それぞれについての V110 及びニューモバックス接種後の血中抗体価とされ、接種前 (1 日目) と接種後 29 日目における 23 種類の肺炎球菌莢膜血清型に対する血中抗体価が測定された。V110 及びニューモバックスの類似性を示すための統計学的な基準は、各莢膜血清型の治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比 (V110/ニューモバックス) の点推定値が 0.5 より大きいこととされた。

また、副次的に治験薬接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率 (接種後/接種前) 及び抗体反応率 (接種後の抗体価が接種前から 2 倍以上に増加を示した被験者の割合) が検討された。

PPS 解析対象集団の、23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比とその 95%信頼区間は以下の表のとおりである。

表4-1 治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均及び幾何平均比

莢膜血清型	V110	ニューモバックス	V110/ニューモバックス	
	幾何平均 (μ g/mL)	幾何平均 (μ g/mL)	幾何平均比	95% 信頼区間
1	4.3	3.4	1.28	(0.86, 1.90)
2	8.8	6.8	1.3	(0.98, 1.71)
3	1.5	1.4	1.06	(0.90, 1.25)
4	3.6	5.1	0.7	(0.50, 0.97)
5	7.2	5.8	1.24	(0.83, 1.86)
6B	7	6.2	1.14	(0.80, 1.61)
7F	9.9	7.2	1.38	(1.01, 1.87)
8	11.2	9.3	1.21	(0.97, 1.51)
9N	3.1	2.6	1.19	(0.91, 1.56)
9V	5.6	4.5	1.25	(0.97, 1.62)
10A	3.3	3.5	0.94	(0.64, 1.39)
11A	4.2	3.7	1.14	(0.86, 1.51)
12F	2.1	1.7	1.2	(0.89, 1.62)
14	21.9	20	1.1	(0.79, 1.52)
15B	9.5	13.2	0.72	(0.52, 1.01)
17F	6.3	5.4	1.16	(0.85, 1.59)
18C	10.5	9.3	1.13	(0.86, 1.49)
19A	9.3	10.7	0.88	(0.59, 1.29)
19F	11.1	10.6	1.05	(0.76, 1.44)
20	9	8.6	1.06	(0.76, 1.46)
22F	2.8	2.3	1.18	(0.82, 1.70)
23F	12	10	1.2	(0.88, 1.63)
33F	9.2	10.9	0.84	(0.63, 1.14)

23 種類の莢膜血清型における治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比の点推定値は 0.70~1.38 であり、すべての値が類似性の基準として事前に定義した 0.5 よりも大きいという結果が得られた。また、幾何平均比の 95%信頼区間の下限は 0.50~1.01 と、0.5 を上回った。

表4-2 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率(Per-Protocol Set解析対象)

薬剤群	莢膜血清型	n	接種前		接種後		上昇率		抗体反応率	
			幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	幾何平均	95% 信頼区間	割合	95% 信頼区間
V110	1	64	0.3	(0.2, 0.4)	4.5	(3.4, 5.9)	15.3	(11.2, 20.9)	89.1	(79.1, 94.6)
	2	64	0.7	(0.6, 0.9)	8.4	(6.8, 10.5)	12	(9.4, 15.2)	96.9	(89.3, 99.1)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.5	(1.3, 1.7)	2.3	(2.0, 2.6)	51.6	(39.6, 63.4)
	4	64	0.4	(0.3, 0.5)	3.6	(2.8, 4.6)	8.8	(6.7, 11.5)	92.2	(83.0, 96.6)
	5	64	0.7	(0.6, 0.8)	7.5	(5.5, 10.4)	10.6	(7.8, 14.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	6B	64	1.3	(1.0, 1.7)	7.4	(5.2, 10.6)	5.7	(4.4, 7.4)	85.9	(75.4, 92.4)
	7F	64	0.7	(0.5, 1.0)	8.7	(6.8, 11.2)	12	(9.1, 15.8)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1.1	(0.9, 1.4)	11.7	(9.8, 14.0)	10.3	(8.5, 12.4)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	3.1	(2.5, 3.9)	10.9	(8.7, 13.6)	96.9	(89.3, 99.1)
	9V	64	0.8	(0.6, 1.0)	5.3	(4.2, 6.7)	7	(5.6, 8.9)	92.2	(83.0, 96.6)
	10A	64	0.5	(0.4, 0.7)	3.9	(2.6, 6.1)	7.8	(5.8, 10.3)	84.4	(73.6, 91.3)
	11A	64	0.7	(0.5, 0.9)	4.3	(3.5, 5.3)	6	(4.7, 7.6)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.1, 0.2)	1.9	(1.5, 2.5)	11.1	(9.0, 13.7)	96.9	(89.3, 99.1)
	14	64	3.2	(2.4, 4.1)	21	(15.6, 28.4)	6.6	(5.2, 8.5)	87.5	(77.2, 93.5)
	15B	64	0.9	(0.7, 1.3)	8.7	(6.4, 11.9)	9.4	(7.3, 11.9)	93.8	(85.0, 97.5)
	17F	64	0.5	(0.3, 0.6)	6.6	(5.2, 8.5)	14.7	(11.3, 19.1)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.4	(1.0, 1.9)	10.7	(8.2, 13.9)	7.6	(5.8, 9.9)	82.8	(71.8, 90.1)
	19A	64	1.1	(0.7, 1.6)	8.4	(5.5, 12.9)	7.8	(5.9, 10.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	19F	64	1.8	(1.4, 2.2)	10.3	(7.4, 14.3)	5.8	(4.7, 7.3)	90.6	(81.0, 95.6)
	20	64	1.7	(1.3, 2.2)	8.8	(6.7, 11.5)	5.2	(4.1, 6.6)	82.8	(71.8, 90.1)
	22F	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.9	(2.0, 4.1)	10.3	(7.6, 13.9)	90.6	(81.0, 95.6)
	23F	64	1.4	(1.0, 1.9)	12.2	(9.3, 16.1)	8.6	(6.7, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)
	33F	64	1.1	(0.9, 1.5)	8.6	(6.5, 11.4)	7.8	(6.1, 9.9)	95.3	(87.1, 98.4)
ニューモボックス	1	64	0.2	(0.2, 0.3)	3.2	(2.4, 4.3)	14.6	(10.7, 19.9)	98.4	(91.7, 99.7)
	2	64	0.8	(0.7, 1.1)	7	(5.6, 8.8)	8.5	(6.7, 10.7)	90.6	(81.0, 95.6)
	3	64	0.6	(0.5, 0.8)	1.4	(1.1, 1.7)	2.1	(1.9, 2.5)	56.3	(44.1, 67.7)
	4	64	0.4	(0.3, 0.6)	5.2	(3.9, 6.9)	12.4	(9.4, 16.3)	93.8	(85.0, 97.5)
	5	64	0.6	(0.5, 0.8)	5.6	(4.1, 7.6)	8.9	(6.7, 11.8)	90.6	(81.0, 95.6)
	6B	64	1.1	(0.8, 1.5)	5.9	(4.3, 8.1)	5.2	(4.0, 6.7)	79.7	(68.3, 87.7)
	7F	64	1.2	(1.0, 1.4)	8.1	(6.3, 10.4)	6.9	(5.7, 8.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	8	64	1	(0.8, 1.2)	8.9	(7.4, 10.8)	9.3	(7.6, 11.3)	96.9	(89.3, 99.1)
	9N	64	0.3	(0.2, 0.4)	2.6	(2.1, 3.2)	9	(7.2, 11.4)	95.3	(87.1, 98.4)
	9V	64	0.9	(0.7, 1.2)	4.7	(3.8, 5.9)	5	(4.0, 6.3)	85.9	(75.4, 92.4)
	10A	64	0.3	(0.3, 0.5)	2.9	(2.0, 4.2)	8.5	(6.5, 11.0)	93.8	(85.0, 97.5)
	11A	64	0.6	(0.5, 0.8)	3.5	(2.7, 4.7)	5.6	(4.5, 7.1)	87.5	(77.2, 93.5)
	12F	64	0.2	(0.2, 0.3)	1.8	(1.3, 2.5)	9.2	(7.4, 11.4)	98.4	(91.7, 99.7)
	14	64	3.6	(2.8, 4.7)	20.8	(15.8, 27.3)	5.8	(4.5, 7.5)	85.9	(75.4, 92.4)
	15B	64	1.2	(0.9, 1.7)	14.4	(10.4, 19.7)	12	(9.2, 15.7)	95.3	(87.1, 98.4)
	17F	64	0.3	(0.3, 0.4)	5.2	(4.1, 6.6)	14.8	(11.2, 19.5)	96.9	(89.3, 99.1)
	18C	64	1.3	(1.0, 1.7)	9.2	(7.3, 11.5)	7	(5.6, 8.7)	93.8	(85.0, 97.5)
	19A	64	1.4	(1.0, 2.0)	11.9	(8.2, 17.3)	8.5	(6.4, 11.2)	90.6	(81.0, 95.6)
	19F	64	2.1	(1.5, 2.7)	11.3	(8.1, 15.8)	5.5	(4.4, 6.9)	85.9	(75.4, 92.4)
	20	64	1.8	(1.4, 2.3)	8.8	(6.4, 12.0)	4.8	(3.7, 6.1)	81.3	(70.0, 88.9)
	22F	64	0.2	(0.2, 0.3)	2.2	(1.7, 3.0)	9.1	(7.1, 11.6)	92.2	(83.0, 96.6)
	23F	64	1.3	(0.9, 2.0)	9.8	(7.1, 13.6)	7.4	(5.6, 9.8)	87.5	(77.2, 93.5)
	33F	64	1.4	(1.0, 1.8)	11.5	(9.0, 14.8)	8.4	(6.7, 10.6)	93.8	(85.0, 97.5)

抗体反応率は、23種類の各莢膜血清型について両群で同程度の値を示し、3型を除く22種類の莢膜血清型ではほぼ80%以上(ニューモボックス群で6B型が79.7%)に達した。3型の抗体反応率はV110群及びニューモボックス群で各々51.6%及び56.3%で、いずれも80%に満たなかった。

2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。本試験の自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動の有害事象名は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.7.0の基本語(preferred term)を用いて集計された。また、有害事象の重篤度は「重篤」、「重篤でない」の2段階に分類され、

程度は軽度、中等度、重度の3段階で判定された。臨床検査値異常変動（正常から異常への有意な変動及び異常値の有意な悪化）については程度の判定は不要とされ、変動の種類について上昇（増加）、低下（減少）の2段階で判定された。

臨床症状における有害事象と副作用の発現はどちらもV110群で49/65例（75.4%）、ニューモバックス群で60/65例（92.3%）に認められた。

いずれかの群で5%以上みられた主な有害事象はそれぞれV110群、ニューモバックス群の順で、注射部位では、注射部位疼痛〔72.3%（47/65例）、89.2%（58/65例）〕、注射部位紅斑〔26.2%（17/65例）、23.1%（15/65例）〕、注射部位腫脹〔23.1%（15/65例）、29.2%（19/65例）〕であった。また、注射部位以外では頭痛〔6.2%（4/65例）、7.7%（5/65例）〕であった。以上の事象は全て治験薬との因果関係あり（副作用）と判定された。

注射部位疼痛の程度はV110群で症状なし27.7%（18/65例）、軽度55.4%（36/65例）、中等度15.4%（10/65例）、重度1.5%（1/65例）であり、ニューモバックス群では症状なし10.8%（7/65例）、軽度56.9%（37/65例）、中等度32.3%（21/65例）、重度0.0%（0/65例）であった。

臨床検査値異常変動における有害事象はV110群で2/65例（3.1%）に2件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）に4件認められた。V110群の2例は被験者識別コード001072の「白血球数増加」、被験者識別コード002016の「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」であった。また、ニューモバックス群の4件は被験者識別コード001044の「白血球数増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「C-反応性蛋白増加」であった。そのうちV110群の「白血球数増加」以外は副作用と判定され、副作用はV110群で1/65例（1.5%）1件、ニューモバックス群で1/65例（1.5%）4件であった。

V110及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡に至った症例、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象による中止例もなかった。

(2) 海外臨床試験（資料5.3.5.4.1、009試験、公表論文なし、参考資料）

概要

肺炎球菌ワクチンの接種歴のない50歳以上の健常成人を対象に8種類の新製法ポリサッカライド（莢膜血清型1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F型）と15種類の従来製法ポリサッカライド（莢膜血清型2、3、5、7F、8、9N、10A、11A、12F、15B、17F、19A、20、22F、33F）を含有するPn23（8+15）製剤とニューモバックスの安全性、忍容性、及び血中抗体価の上昇を比較検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検検証試験が海外（米国）5施設で行われた。治験実施期間は19■■年■■月～19■■年■■月であった。

用法・用量はPn23（8+15）製剤あるいはニューモバックスの1バイアル0.5 mLを1回筋肉内に接種することとされた。

結果

本試験には計画症例数各群310例、計620例に対し、621例（Pn23（8+15）製剤群312例、ニューモバックス群309例）が登録され、全例が治験を完了した。

組み入れられた621例全例が安全性解析対象集団とされた。ニューモバックス群の2例（被験者番号AN00635、AN00645）が被験薬投与15日前にインフルエンザワクチンを接種する逸脱を

認めたと、両者ともすべての解析集団に含まれた。治験実施手順不遵守（採血日の間違い）の4例（各群2例）は血中抗体価の上昇の解析（per-protocol analyses）からは除外された。1例（被験者番号 AN00008）は試験実施計画書に規定された治験実施手順範囲外に血液採取されたものの、統計解析計画に記載された実施手順範囲内であったため血中抗体価の上昇解析（per-protocol analyses）からは除外されなかった。治験中止に至る逸脱例はなかった。

本試験に組み入れられた621例の被験者背景は、性別：Pn23（8+15）製剤群；男性106例、女性206例、ニューモバックス群；男性99例、女性210例、年齢（平均値±標準偏差）：Pn23（8+15）製剤；57.7±6.8（歳）、ニューモバックス群；58.2±6.8（歳）、人種：Pn23（8+15）製剤群；アジア人0例、黒人5例、白人303例、ヒスパニック3例、白人/アジア人1例、ニューモバックス群；アジア人2例、黒人5例、白人302例、ヒスパニック0例、白人/アジア人0例であった。

1) 有効性

治療開始前のベースライン解析の解析対象は全登録例621例とされ、ワクチン接種後及び抗体反応率の解析対象は617例（Pn23（8+15）製剤群310例、ニューモバックス群307例）とされた。

有効性の主要評価項目は抗体反応率（ワクチン接種前と比較し、接種後に抗体レベルが2倍以上の増加を示した被験者の割合）とされ、0日目と28日目（±7日）に8種類の肺炎球菌莢膜血清型（1、4、6B、9V、14、18C、19F、23F）に対する血中抗体価が酵素免疫測定法（ELISA）により測定された。

8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別の幾何平均抗体価（GMT）、幾何平均増加倍率（ベースライン対ワクチン接種後）、抗体反応率及び対応する両側95%信頼区間が、8種類の莢膜血清型すべてについて治療群別に計算された。また、治験実施施設と年齢（50～64歳と65歳以上）について調整した抗体反応率の差（「Pn23（8+15）製剤群の抗体反応率」－「ニューモバックス群の抗体反応率」）とその両側90%信頼区間が示され、各莢膜血清型において差が15%以下である場合にPn23（8+15）製剤群の抗体反応率とニューモバックス群の抗体反応率は類似していると判断することとされた。なお主要な血中抗体価の上昇解析はper-protocol setに基づいて行われた。

各莢膜血清型の接種前後の抗体価、上昇率、抗体反応率は以下の表の通りである。

表4-3 接種前後の血中抗体価の幾何平均、抗体価の上昇率及び抗体反応率

	荚膜血清型	接種前			接種後			上昇率			抗体反応率			
		N	GMT (μg/mL)	95% 信頼区間	N	GMT (μg/mL)	95% 信頼区間	N	幾何平均増加倍率	95% 信頼区間	N	N	割合(%)	95% 信頼区間
Pn23 (8+15)	1	312	0.3	(0.3, 0.4)	310	5.5	(4.8, 6.3)	310	15	(13.0, 17.2)	300	310	96.8	(94.1, 98.44)
	4	312	0.8	(0.7, 0.8)	310	8.9	(7.8, 10.1)	310	11.8	(10.3, 13.1)	301	310	97.1	(94.6, 98.67)
	6B	312	1.2	(1.1, 1.4)	310	9.1	(7.7, 10.6)	310	7.3	(6.5, 8.3)	276	310	89	(85.0, 92.29)
	9V	312	1	(0.9, 1.2)	310	13.3	(11.5, 15.4)	310	12.4	(10.9, 14.0)	293	310	94.5	(91.4, 96.76)
	14	312	5.7	(5.1, 6.4)	310	34.2	(29.5, 39.6)	310	6	(5.3, 6.7)	266	310	85.8	(81.4, 89.50)
	18C	312	1.6	(1.4, 1.8)	310	17.4	(15.2, 19.9)	310	10.6	(9.4, 12.1)	285	310	91.9	(88.3, 94.72)
	19F	312	2.6	(2.3, 2.9)	310	18.9	(16.3, 21.8)	310	7.2	(6.4, 8.1)	276	310	89	(85.0, 92.29)
	23F	312	1.3	(1.2, 1.5)	310	9.9	(8.6, 11.43)	310	7.3	(6.5, 8.3)	274	310	88.4	(84.3, 91.74)
ニューモ ボックス	1	309	0.4	(0.3, 0.4)	307	5.3	(4.7, 6.1)	307	13.2	(11.5, 15.1)	287	307	93.5	(90.1, 95.99)
	4	309	0.9	(0.8, 1.0)	307	9.4	(8.3, 10.8)	307	10.1	(8.9, 11.4)	292	307	95.1	(92.1, 97.24)
	6B	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	10.6	(9.0, 12.5)	307	8.9	(6.0, 7.9)	260	307	84.7	(80.2, 88.53)
	9V	309	1.2	(1.0, 1.4)	307	12.4	(10.8, 14.3)	307	10.2	(9.0, 11.5)	284	307	92.5	(89.0, 95.20)
	14	309	5.3	(4.7, 6.0)	307	33.2	(28.7, 38.5)	307	6.2	(5.5, 7.0)	268	307	87.3	(83.0, 90.82)
	18C	309	1.9	(1.6, 2.2)	307	19	(16.4, 22.0)	307	10	(8.8, 11.4)	279	307	90.9	(87.1, 93.86)
	19F	309	2.5	(2.3, 2.8)	307	18.2	(15.7, 21.2)	307	7.3	(6.4, 8.2)	274	307	89.3	(85.2, 92.49)
	23F	309	1.5	(1.3, 1.7)	307	9.4	(8.1, 10.8)	307	6.2	(5.5, 7.0)	264	307	86	(81.6, 89.68)

抗体反応率の差の点推定及びその 90%信頼区間は下表の通りである。

表4-4 抗体反応率及び抗体反応率の差の点推定

荚膜血清型	接種群				抗体反応率の差の点推定 (90%信頼区間)
	Pn23 (8+15) 製剤 (登録数=312)		ニューモボックス (登録数=309)		
	N	抗体反応率	N	抗体反応率	
1	310	96.8%	307	93.5%	3.3 (0.5~6.4)
4	310	97.2%	307	95.1%	2 (-0.6~4.8)
6B	310	89.2%	307	84.7%	4.5 (0.0~9.1)
9V	310	94.6%	307	92.8%	1.8 (-1.6~5.3)
14	310	85.8%	307	87.3%	-1.5 (-6.0~3.0)
18C	310	91.9%	307	90.9%	1.1 (-2.7~4.9)
19F	310	89.1%	307	89.2%	0 (-4.2~4.2)
23F	310	88.5%	307	85.9%	2.6 (-1.8~7.2)

結果として、8種類の荚膜血清型すべてについて類似性の基準を満たし、Pn23 (8+15) 製剤とニューモボックスの抗体反応率の類似性が示されたとされた。

2) 安全性

安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。安全性パラメータは、各登録被験者が記入したワクチン日誌により収集され、体温、注射部位有害事象、全身性有害事象、接種薬剤及び治験用ワクチンの接種後 14 日間の追跡調査期間中に受けたワクチン類の情報が収集された。体温としてワクチン接種者における口腔内体温が接種後 4 日間測定された。

有害事象の程度は軽度、中等度、重度の 3 段階で判定された。

表4-5 1%以上に認められた注射部位以外の有害事象

有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309		有害事象	Pn23(8+15) N=312		ニューモバックス N=309	
	n	%	n	%		n	%	n	%
倦怠感	61	19.6	68	22	肩部痛	6	1.9	4	1.3
悪寒	32	10.3	32	10.4	筋肉の凝り	6	1.9	3	1
発熱	4	1.3	5	1.6	眩暈	3	1	1	0.3
下痢	4	1.3	8	2.6	頭痛	82	26.3	83	26.9
消化不良	6	1.9	6	1.9	不眠	4	1.3	0	0
嘔気	4	1.3	2	0.6	鼻閉	3	1	5	1.6
歯痛	5	1.6	0	0	咳嗽	5	1.6	4	1.3
嘔吐	3	1	1	0.3	咽頭違和感	2	0.6	3	1
筋肉痛	57	18.3	58	18.8	上気道感染	24	7.7	21	6.8
上肢痛	4	1.3	7	2.3	咽頭炎	15	4.8	9	2.9
背部痛	10	3.2	7	2.3	鼻漏	4	1.3	4	1.3
腰痛	3	1	2	0.6	副鼻腔炎	0	0	3	1
頸部痛	5	1.6	3	1					

少なくとも 1 件の有害事象の発現が、Pn23 (8+15) 製剤群で 81.4% (254/312 例)、ニューモバックス群で 85.1% (263/309 例) に認められた。

注射部位における有害事象は、Pn23 (8+15) 製剤群で 70.2% (219/312 例)、ニューモバックス群で 75.4% (233/309 例) に認められ、これらは全て、ワクチンと因果関係ありと判定された。

全身性の有害事象は Pn23 (8+15) 製剤群で 55.8% (174/312 例)、ニューモバックス群で 57.6% (178/309 例) に認められ、前者で 34.3% (107/312 例)、後者で 37.9% (117/309 例) がワクチンと因果関係ありと判定された。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な有害事象は、それぞれ Pn23 (8+15) 製剤群、ニューモバックス群の順で、注射部位疼痛 [66.7% (208/312 例)、71.5% (221/309 例)]、注射部位紅斑 [20.8% (65/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位腫脹 [23.1% (72/312 例)、22.0% (68/309 例)]、注射部位掻痒 [1.3% (4/312 例)、1.0% (3/309 例)]、注射部位斑状出血 [1.0% (3/312 例)、1.0% (3/309 例)]、であった。また、注射部位以外では頭痛 [26.3% (82/312 例)、26.9% (83/309 例)]、倦怠感 [19.6% (61/312 例)、22.0% (68/309 例)]、悪寒 [10.3% (32/312 例)、10.4% (32/309 例)]、筋肉痛 [18.3% (57/312 例)、18.8% (58/309 例)]、上気道感染 [7.7% (24/312 例)、6.8% (21/309 例)] であった。

治験薬（ワクチン）との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は Pn23（8+15）製剤群で 75.0%（234/312 例）、ニューモバックス群で 80.9%（250/309 例）に認められた。注射部位の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 70.2%（219/312 例）、ニューモバックス群で 75.4%（233/309 例）に認められた。全身性の副作用は Pn23（8+15）製剤群で 34.3%（107/312 例）、ニューモバックス群で 37.9%（117/309 例）に認められた。

いずれかの群で 1%以上にみられた主な全身性の副作用は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、頭痛〔17.0%（53/312 例）、15.9%（49/309 例）〕、倦怠感〔16.0%（50/312 例）、19.1%（59/309 例）〕、悪寒〔8.0%（25/312 例）、10.0%（31/309 例）〕、筋肉痛〔14.4%（45/312 例）、14.6%（45/309 例）〕、筋肉の凝り〔1.6%（5/312 例）、1.0%（3/309 例）〕、発熱〔1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）〕、上肢疼痛〔1.0%（3/312 例）、1.3%（4/309 例）〕、頸部疼痛〔1.0%（3/312 例）、1.0%（3/309 例）〕、肩疼痛〔1.0%（3/312 例）、0.6%（2/309 例）〕、不眠〔1.0%（3/312 例）、0%（0/309 例）〕であった。

注射部位における有害事象及び副作用の発現率は Pn23（8+15）製剤群とニューモバックス群で有意差は認めなかった。また、注射部位における重度の有害事象及び副作用は疼痛（Pn23（8+15）製剤群 11/312 例、ニューモバックス群 7/309 例）、腫脹（Pn23（8+15）製剤群 9/312 例、ニューモバックス群 5/309 例）、搔痒（Pn23（8+15）製剤群 1/312 例）に認められた。

また、いずれかの群に 2 例以上に認められた重度の全身性有害事象は、それぞれ Pn23（8+15）製剤群、ニューモバックス群の順で、倦怠感（5/312 例、3/309 例）、悪寒（2/312 例、2/309 例）、下痢（0/312 例、2/309 例）、筋肉痛（6/312 例、7/309 例）、背部痛（2/312 例、0/309 例）、頭痛（6/312 例、4/309 例）、鼻閉（1/312 例、2/309 例）、上気道感染（3/312 例、5/309 例）、咽頭炎（2/312 例、0/309 例）であった。

体温上昇（接種後 0～3 日間の最高温度 37.8℃以上）の発現は、Pn23（8+15）製剤群 1.3%（4/312 例）、ニューモバックス群 1.0%（3/309 例）に見られた。

臨床検査値の調査はなされなかったため、臨床検査値異常変動のデータはない。

Pn23（8+15）製剤及びニューモバックスのいずれの接種群においても、治験期間中に死亡例は認めなかった。

重篤な有害事象として転移性肺癌が Pn23（8+15）製剤群に 1 例（症例番号 AN 00872）認められたが、ワクチンとの因果関係はないと判断された。

有害事象による中止例は認められなかった。

<機構における審査の概略>

今回提出された評価資料について

今回提出された評価資料及び参考資料の概略は以下の表の通りである。

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
国内試験 評価資料	B001	多施設共同無作為化 二重盲検	20～40歳の健康成人 (130)	V110/ニューモバックス	単回

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
海外試験 参考資料	009	多施設共同無作為化 二重盲検	50歳以上の健康成人 (617)	Pn23(8+15)/ニューモボックス	単回

今回提出された試験は、いずれも現行ワクチン（ニューモボックス）との血中抗体価上昇比較試験であり、本剤（V110）の有効性を検証する無作為化比較試験は実施されていない。これについて申請者は、現行ワクチンの承認を得るための有効性試験が初回承認時に実施済みであり、B001試験において本剤と現行ワクチンとの血中抗体価上昇の同等性が確認されたことから、さらに試験を実施する必要はないと判断したと説明している。

肺炎球菌性肺炎は特に高齢者や基礎疾患を有する患者では重篤化しやすく、死亡率も高い(*Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 308-318) ことから、肺炎球菌ワクチンの主たる接種対象者は高齢者であると考えられる。申請者も、本剤使用の最適時期に関する見解として、特に基礎疾患を有する者においては、接種を開始すべき対象年齢は65歳（基礎疾患がない高齢者においては、70歳以上）が最適であると説明している。機構は、以上にもかかわらずB001試験では20～40歳を対象とし、高齢者を対象とした試験を実施しなかった理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。B001試験の目的は、本剤（V110）の血中抗体価上昇及び安全性について現行ワクチンを対照薬として比較検討することであり、2群間で治験薬以外の要因を同一とし評価のバイアスを避ける必要があると考えたため、被験者を合併症の少ない若年健康成人とした。現行ワクチンの初回承認時の国内臨床試験では、30例について23種の莢膜血清型に対する血中抗体価を測定したところ、若年成人1症例（3.3%）で抗体反応を示した莢膜血清型の割合が6種類（<30%）にとどまったが、その他の29症例（うち65歳以上は10例）は14種類以上（>60%）の莢膜血清型で抗体反応を認めており、ワクチン接種後にほとんど抗体反応を起こさなかった日本人の高齢者は1例も認められていなかったことから、現行ワクチンの高齢者における有効性を否定する結果は得られていない。また、少なくとも3年以上前に23価の肺炎球菌ワクチン接種を1回受けた後のニューモボックス再接種と初回接種としてのニューモボックス1回接種の比較のため50歳以上の成人を対象に実施された海外臨床試験（007試験）では8種類の莢膜血清型に対する特異抗体が測定された。両群を50～64歳と65歳以上の2つの年齢層に層別した比較において、初回接種、再接種の何れについても両年齢層で同様の抗体価の上昇が認められたことから、年齢による差はないと考えている。さらに、Rubinsらの報告(*J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431-440)において、接種後の抗体価の幾何平均値及び2倍より高い抗体上昇を示す被験者の割合