

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) バクニユバンス®水性懸濁注シリンジ (V114) 臨床試験成績等の概要

第27回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会
2024年9月4日

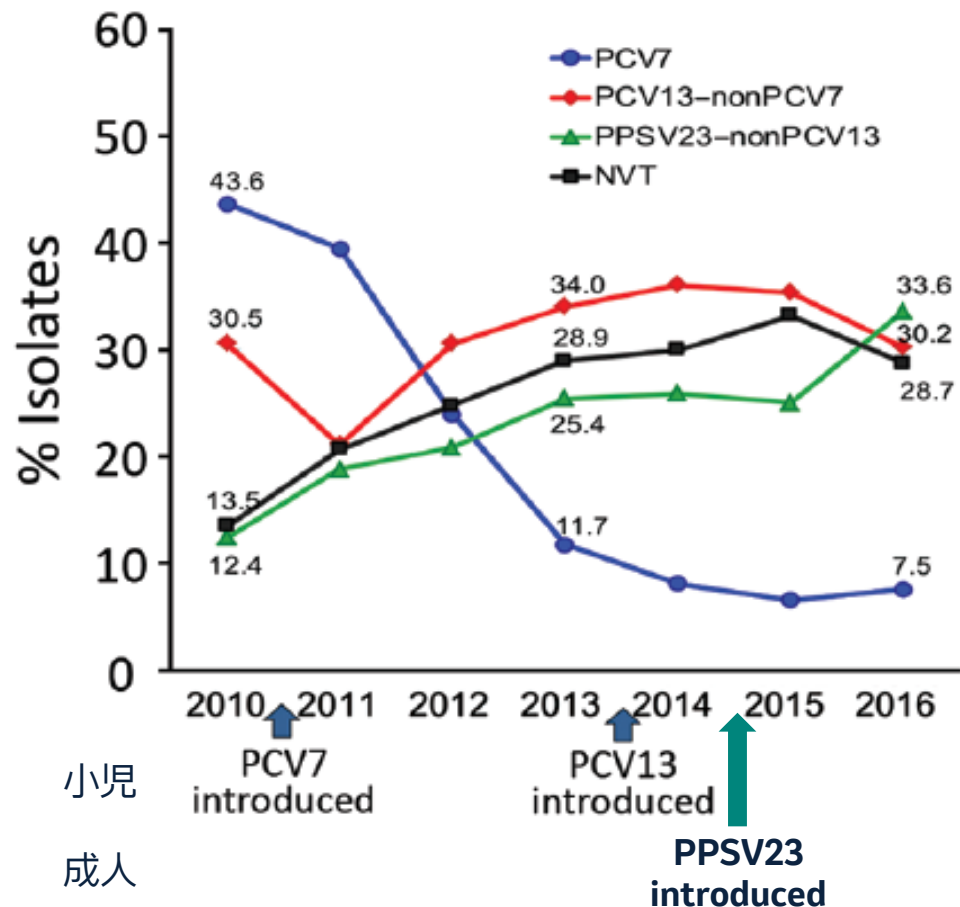
MSD株式会社

製品概要：バクニューバンス®水性懸濁注シリンジ

貯法	2～8°C、凍結を避けること
有効期間	製造日から30箇月
効能又は効果	<p>○ 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者における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防</p> <p>○ 小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防</p>
用法及び用量	<p>〈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18歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉 1回0.5mLを筋肉内に注射する。</p> <p>〈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18歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉 1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。</p> <p>〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉 初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。 追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。</p>

成人侵襲性肺炎球菌性疾患 (IPD) 由来肺炎球菌血清型の変化

日本における成人IPD由来肺炎球菌血清型の経年変化
(2010年4月～2017年3月) ¹⁾



各ワクチンでカバーされる成人IPD由来肺炎球菌の割合 (%)
(2014年～2023年) ²⁾

	n	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPSV23
2014	205	13	45	56	69	67
2015	221	8	45	53	68	68
2016	292	8	32	40	65	63
2017	416	7	29	36	66	66
2018	391	8	30	35	61	62
2019	437	10	28	34	56	57
2020	181	8	27	33	54	54
2021	172	5	25	28	47	46
2022	149	7	27	30	46	47
2023	208		26	30	45	45

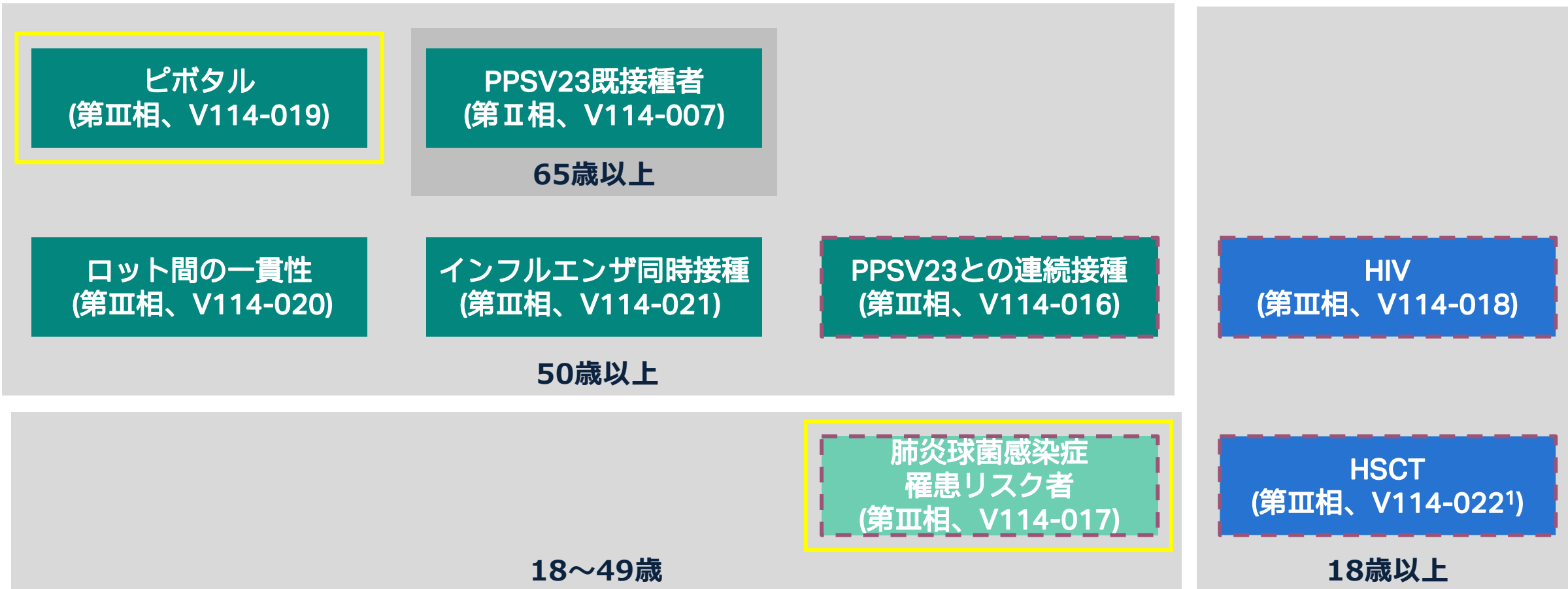
1) Ubukata K. et al. Emerg Infect Dis. 2018 Nov;24(11):2010-2020.より一部改変

2) 厚生労働科学研究 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究

「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」(研究代表者 明田幸宏)

<https://ipd-information.com/adult/overview/> (2023/5/23及び2024/8/23アクセス) より作表

15価肺炎球菌結合型ワクチン（V114）成人開発プログラム 肺炎球菌性疾患予防のアンメットメディカルニーズがある集団



HIV : ヒト免疫不全ウイルス、HSCT : 造血幹細胞移植

1 V114-022: 小児及び成人の自家HSCT患者におけるV114の安全性及び免疫原性試験

50歳以上の成人を対象として15価肺炎球菌結合型ワクチンである
V114の安全性、忍容性及び免疫原性をPCV13と比較する
第Ⅲ相試験 (PNEU-AGE)

PNEU-AGE (V114-019): 試験デザイン

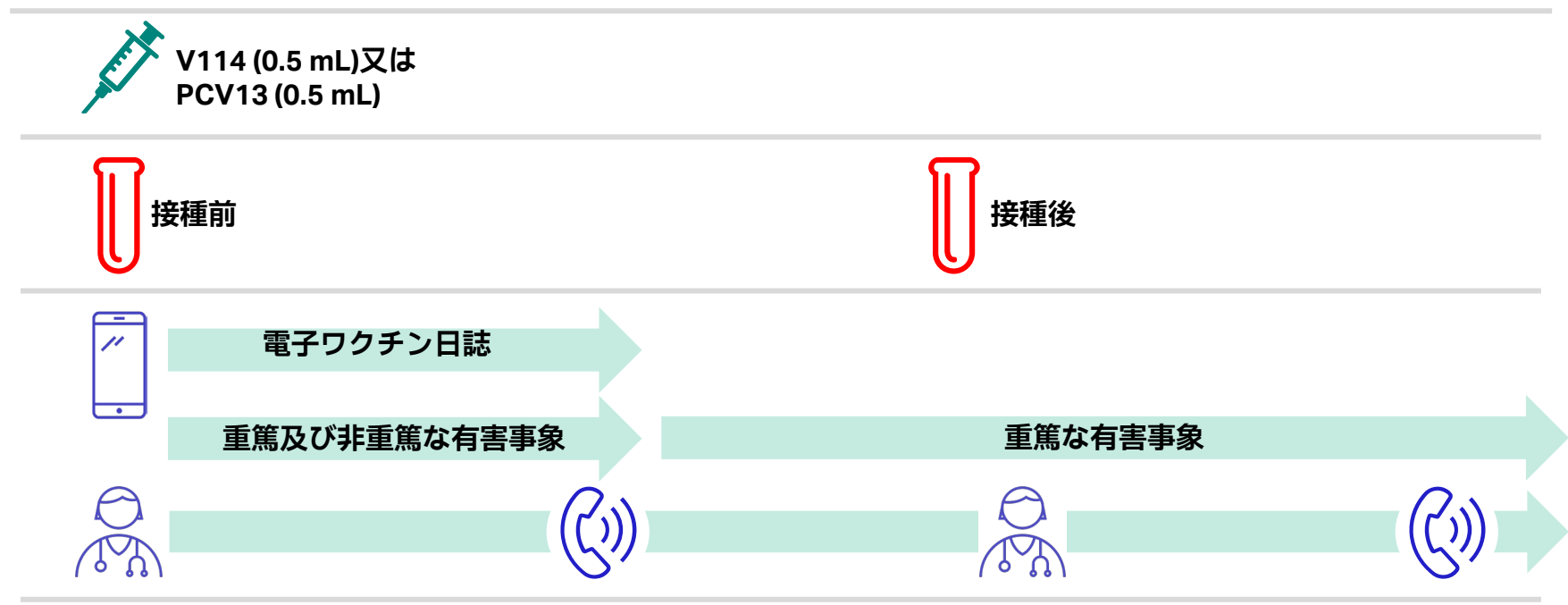


目標症例数
N=1200

1:1 割付

年齢で層別

- 50 to 64歳
- 65 to 74歳
- ≥75歳



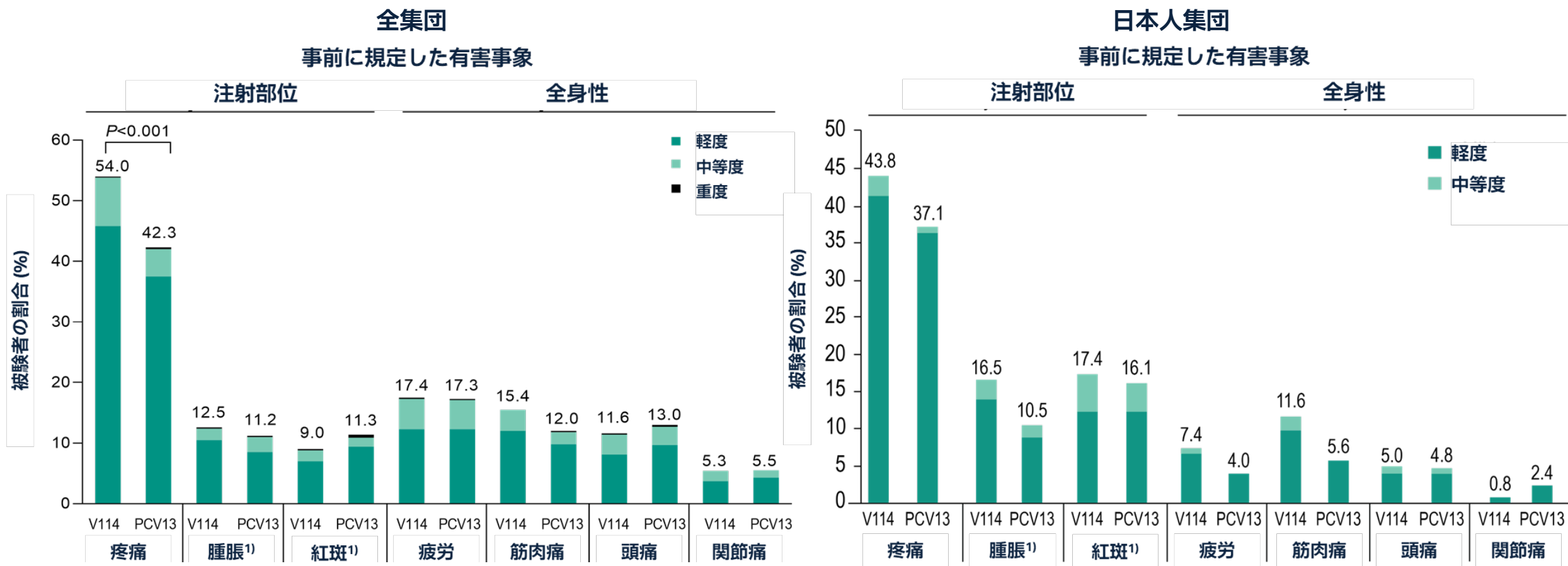
- 全身状態が良好または安定した慢性疾患を有する50歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種の成人を組み入れた。
- 日本から65歳以上の成人245例が参加した。

PNEU-AGE:有害事象の要約 (全集団/日本人集団)

	全集団		日本人集団	
	V114 (N=602) n (%)	PCV13 (N=600) n (%)	V114 (N=121) n (%)	PCV13 (N=124) n (%)
有害事象の発現	409 (67.9)	349 (58.2)	84 (69.4)	72 (58.1)
注射部位	362 (60.1)	293 (48.8)	70 (57.9)	60 (48.4)
全身性	231 (38.4)	208 (34.7)	36 (29.8)	25 (20.2)
副作用の発現 ¹⁾	385 (64.0)	329 (54.8)	78 (64.5)	67 (54.0)
注射部位	362 (60.1)	293 (48.8)	70 (57.9)	60 (48.4)
全身性	169 (28.1)	156 (26.0)	26 (21.5)	16 (12.9)
重篤な有害事象の発現 (6ヵ月間)	9 (1.5)	13 (2.2)	2 (1.7)	1 (0.8)
重篤な副作用の発現	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

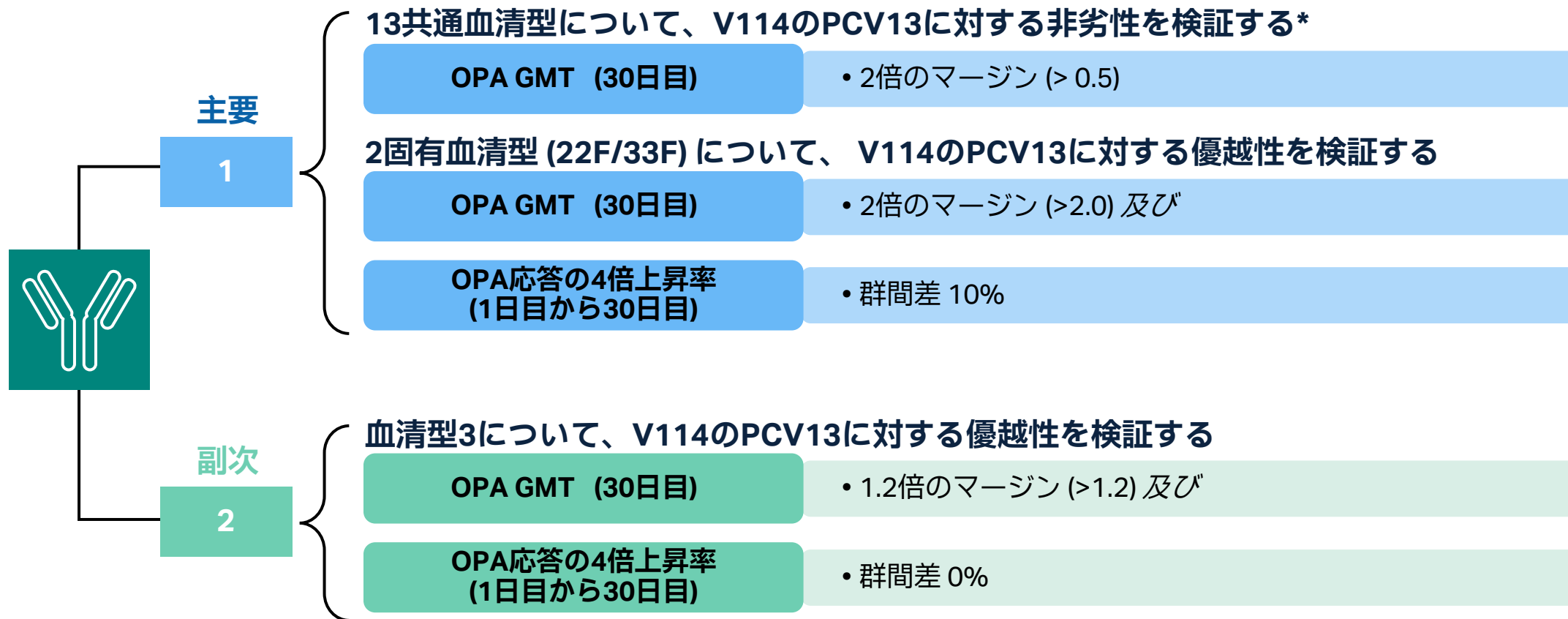
¹⁾ 注射部位の事象はすべて副作用とした。全身性有害事象は治験担当医師が治験薬との関連性を評価した。

PNEU-AGE: 事前に規定した有害事象 (全集団/日本人集団)



¹⁾ 事前に規定した注射部位紅斑及び注射部位腫脹は、> 0 から ≤ 5 cmを軽度、> 5 から ≤ 10 cmを中等度、及び>10 cmを重度とした。

PNEU-AGE: 免疫原性評価



- 免疫原性の評価は群間での差の95%信頼区間の下限に基づく。
OPA : オプソニン化食活性、GMT : 幾何平均抗体価

PNEU-AGE: V114接種後30日目の血清型特異的OPA GMT (全集団)

PCV13に対する非劣性評価 (13共通血清型)

OPA GMT比 (30日目)

13共通血清型

	V114 (n=596-598)	PCV13 (n=597-598)	GMT ratio (95% CI)
	GMT	GMT	
1	256.3	322.6	0.79 (0.66, 0.96)
3	216.2	135.1	1.60 (1.38, 1.85)
4	1125.6	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)
5	447.3	563.5	0.79 (0.64, 0.98)
6A	5407.2	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)
6B	4011.7	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)
7F	4617.3	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)
9V	1817.3	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)
14	1999.3	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)
18C	2757.7	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)
19A	3194.3	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)
19F	1695.1	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)
23F	2045.4	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)

重要な副次免疫原性評価

血清型3の
血清型特異的OPA GMTの評価において
V114はPCV13に対して優越性を示した
(優越性マージン：1.2倍)

13共通血清型の
血清型特異的OPA GMTの評価において
V114はPCV13に対して非劣性を示した
(非劣性マージン：2倍)

非劣性マージン

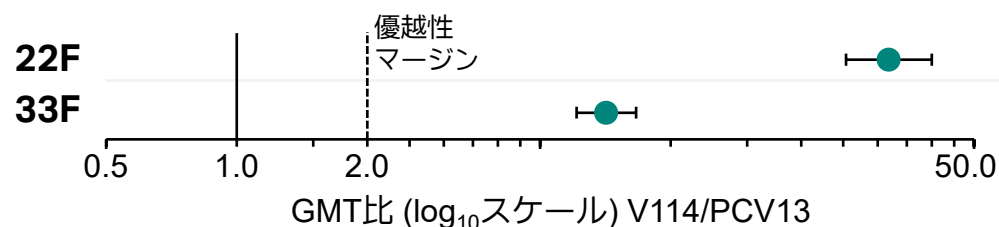
GMT比 (log₁₀スケール) V114/PCV13

PNEU-AGE: V114接種後30日目の血清型特異的OPA GMT (全集団)

PCV13に対する優越性評価 (2固有血清型)

OPA GMT比 (30日目)

2固有血清型



	V114 (n=594-598)	PCV13 (n=586-597)	GMT ratio (95% CI)
	GMT	GMT	
22F	2375.2	74.6	31.83 (25.35, 39.97)
33F	7994.7	1124.9	7.11 (6.07, 8.32)

OPA 4倍上昇率 (1日目から30日目)

2固有血清型

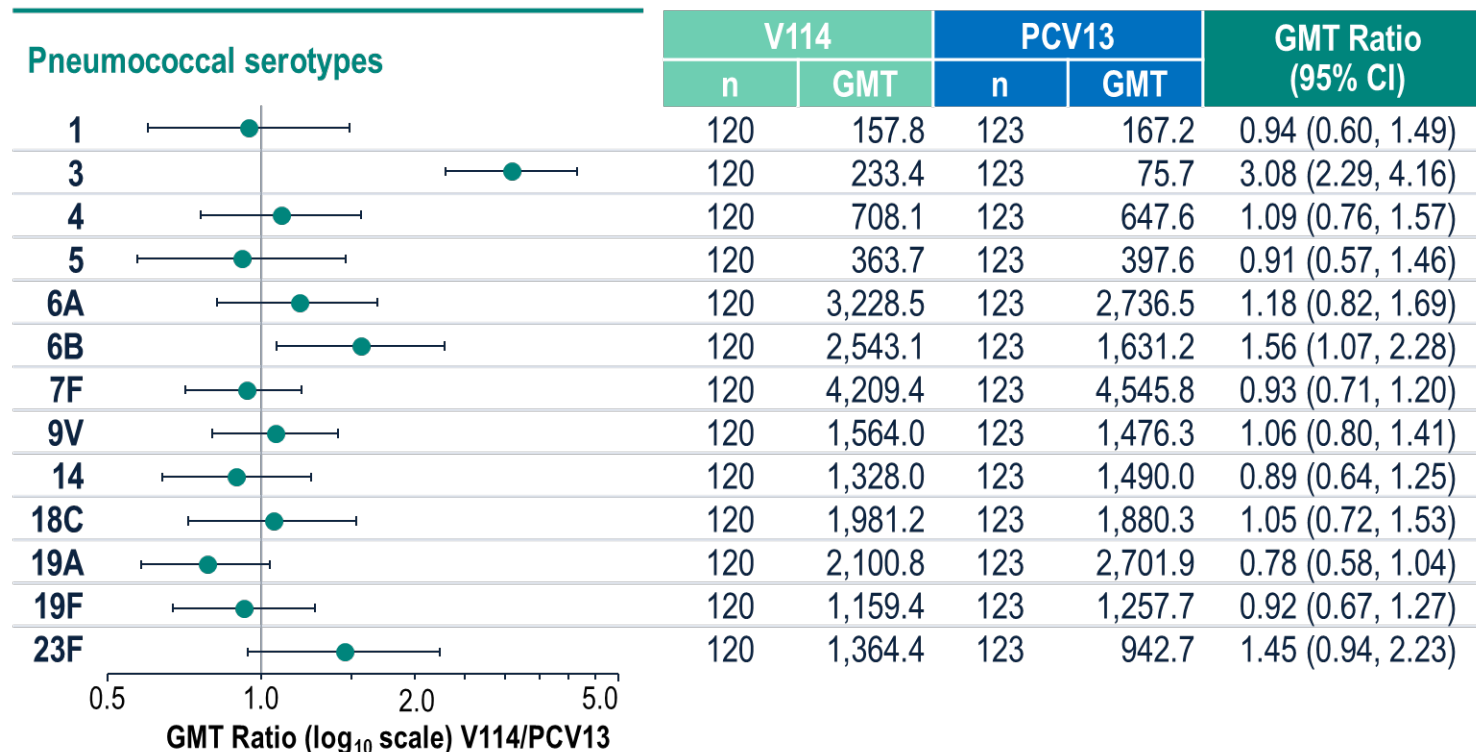
	V114	PCV13	% difference (V114-PCV13)
	Observed response %	Observed response %	Estimate (95% CI)
22F	71.4	14.3	57.1 (52.0, 61.8)
33F	56.7	6.3	50.5 (45.9, 54.9)

V114の2固有血清型の血清型特異的OPA GMT及びOPA4倍上昇率の評価においてV114はPCV13に対して優越性を示した (優越性マージン: 2倍及び10%)

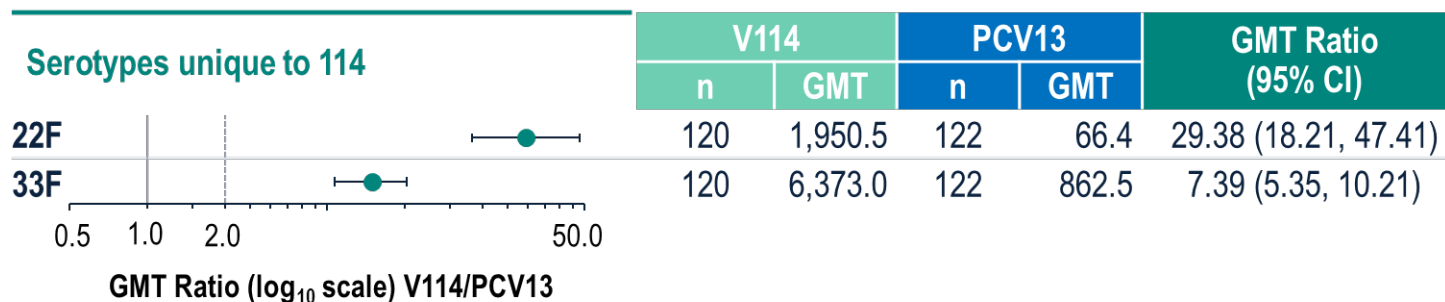
PNEU-AGE: V114接種後30日目の血清型特異的OPA GMT (日本人集団)

OPA GMT比 (30日目)

13共通血清型



2固有血清型



PNEU-AGE (V114-019)のまとめ

- **50歳以上の成人 (PNEU-AGE) :**

- V114の忍容性は良好で、安全性プロファイルはPCV13と同様であった。
- V114の免疫原性
 - 13共通血清型について、V114はPCV13に対して非劣性であった。
 - 2固有血清型22F及び33F、並びに共通血清型3について、V114はPCV13に対して優越性を示した。

- **65歳以上の日本人成人 (PNEU-AGE) :**

- 65歳以上の日本人成人におけるV114の安全性及び免疫原性は全体集団と一貫していた
 - 忍容性は良好で、安全性プロファイルはPCV13と同様であった。
 - 免疫原性は13共通血清型ではPCV13とおおむね同程度、血清型3、22F及び33Fの値は数値的に高かった。

その他の高齢者を含む成人におけるV114試験結果

- **V114とPPSV23の連続接種 (V114-016 : 65歳以上の成人、V114接種12ヵ月後にPPSV23接種)**

- V114のPPSV23との連続接種の忍容性は良好で、安全性プロファイルはPCV13のPPSV23との連続接種と同様であった。
- V114のPPSV23との連続接種 (12ヵ月間隔) は15血清型に対する免疫原性を示した。

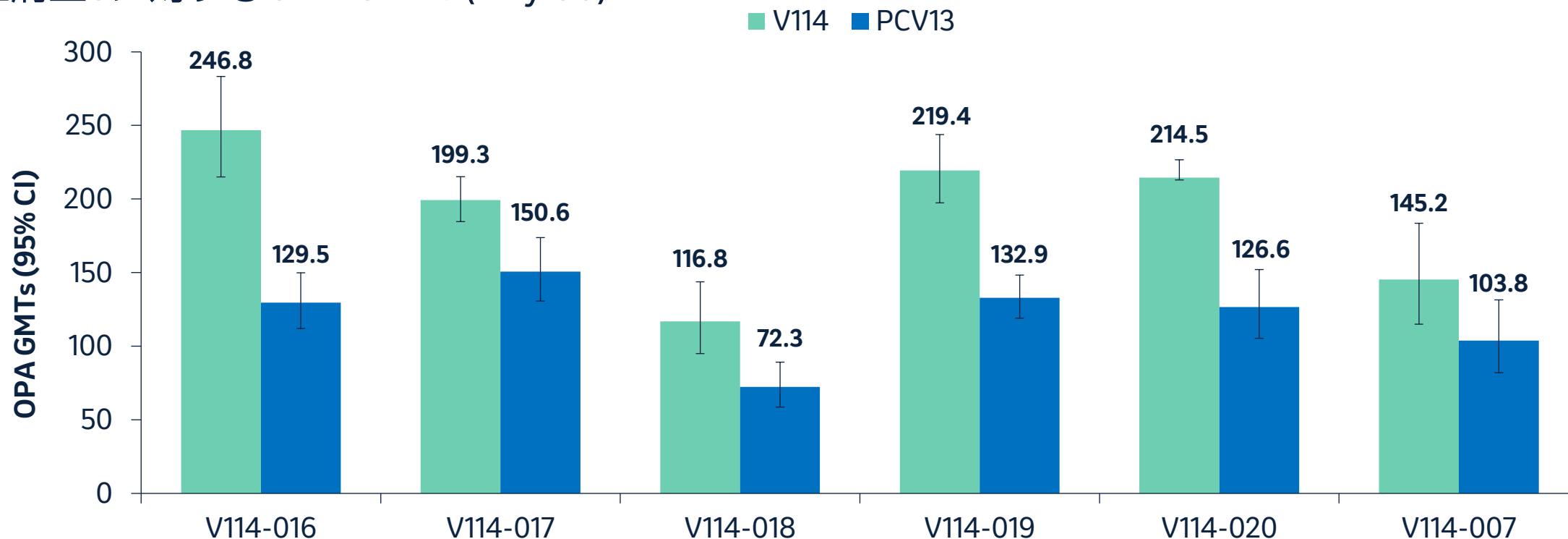
- **V114とインフルエンザワクチンの同時接種 (V114-021 : 50歳以上の成人)**

- V114 とインフルエンザワクチンの同時接種の忍容性は良好で、安全性プロファイルは非同時接種と同様であった。
- V114はインフルエンザワクチンとの同時接種においても免疫原性を示し、同時接種が可能である。

- バクニューバンス (V114) は幅広い成人集団における安全性及び免疫原性が確認されている
- バクニューバンス (V114) は成人において、対応する15血清型に起因する肺炎球菌感染症の疾病負担に対応できる

V114は血清型3に対して強固なOPA応答を誘導

血清型3に対するOPA GMTs (Day 30)



**V114は評価したすべての成人集団において、
PCV13と比較して血清型3に対する強固な免疫応答を一貫して誘導した。
V114は成人における血清型3に関連する肺炎球菌感染症に
対処できる可能性がある。**

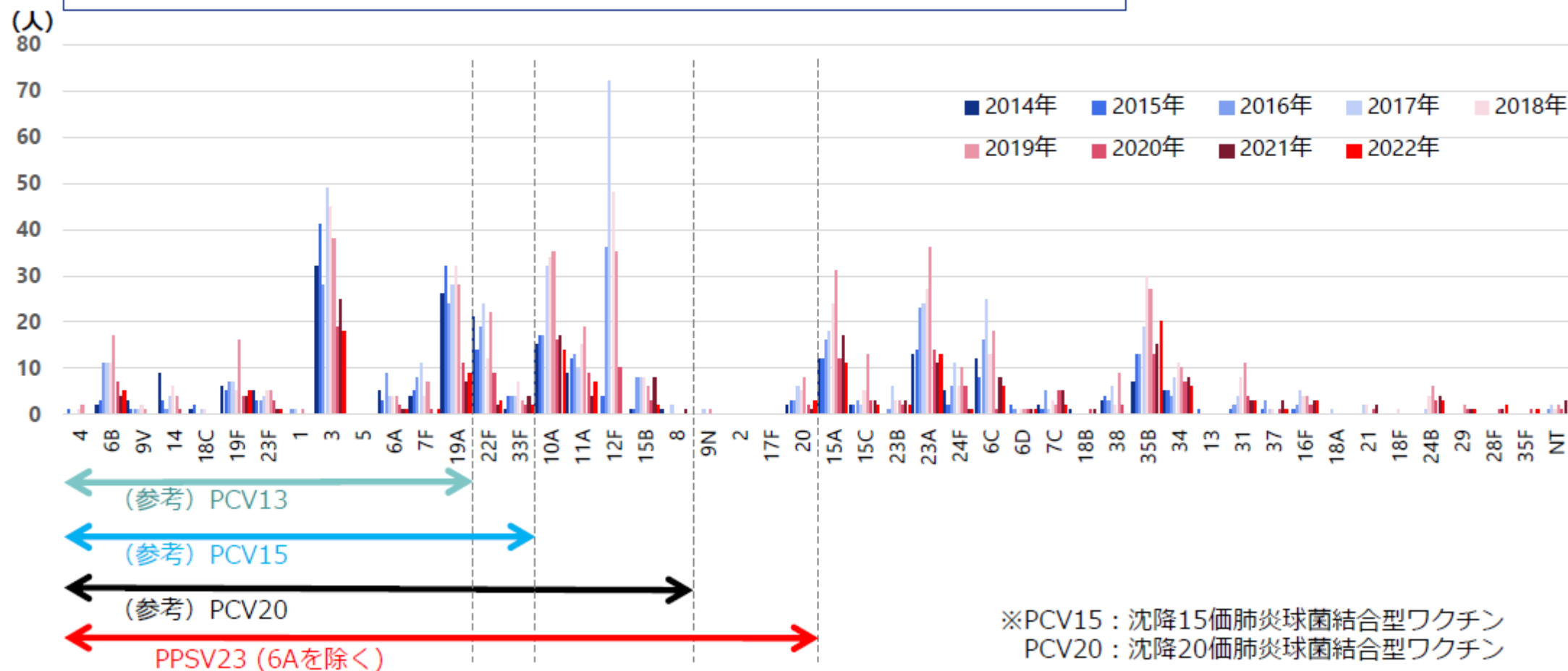
ワクチンバンス (V114) の供給に関して

- 成人を対象とした臨床試験の結果から、
 - V114の忍容性は良好であり、免疫原性についてはPCV13に対して共通型では非劣性、固有血清型 (22F及び33F) では優越性が示された。
 - V114は高齢者を含めた成人での肺炎球菌感染症の疾病負担が大きい血清型3に対して高い免疫原性を誘導することが示された。
- 弊社は現在の成人定期接種ワクチンであるPPSV23の安定供給に努めており、V114についても成人定期接種に指定された際は安定供給に努める所存です。

參考資料

成人侵襲性肺炎球菌性疾患 (IPD) 由来肺炎球菌の血清型分布

15歳以上のIPD症例における血清型分布の変化：(2014年から2022年)



第22回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会、「高齢者に対する肺炎球菌ワクチンについて」より引用。

【出典】厚生労働科学研究 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究「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」(研究代表者 明田幸宏)



50歳以上の健康な成人を対象としてV114接種の1年後に PNEUMOVAX™23を接種した際の安全性、忍容性及び免疫原性を評価 する海外第Ⅲ相試験 (PNEU-PATH)

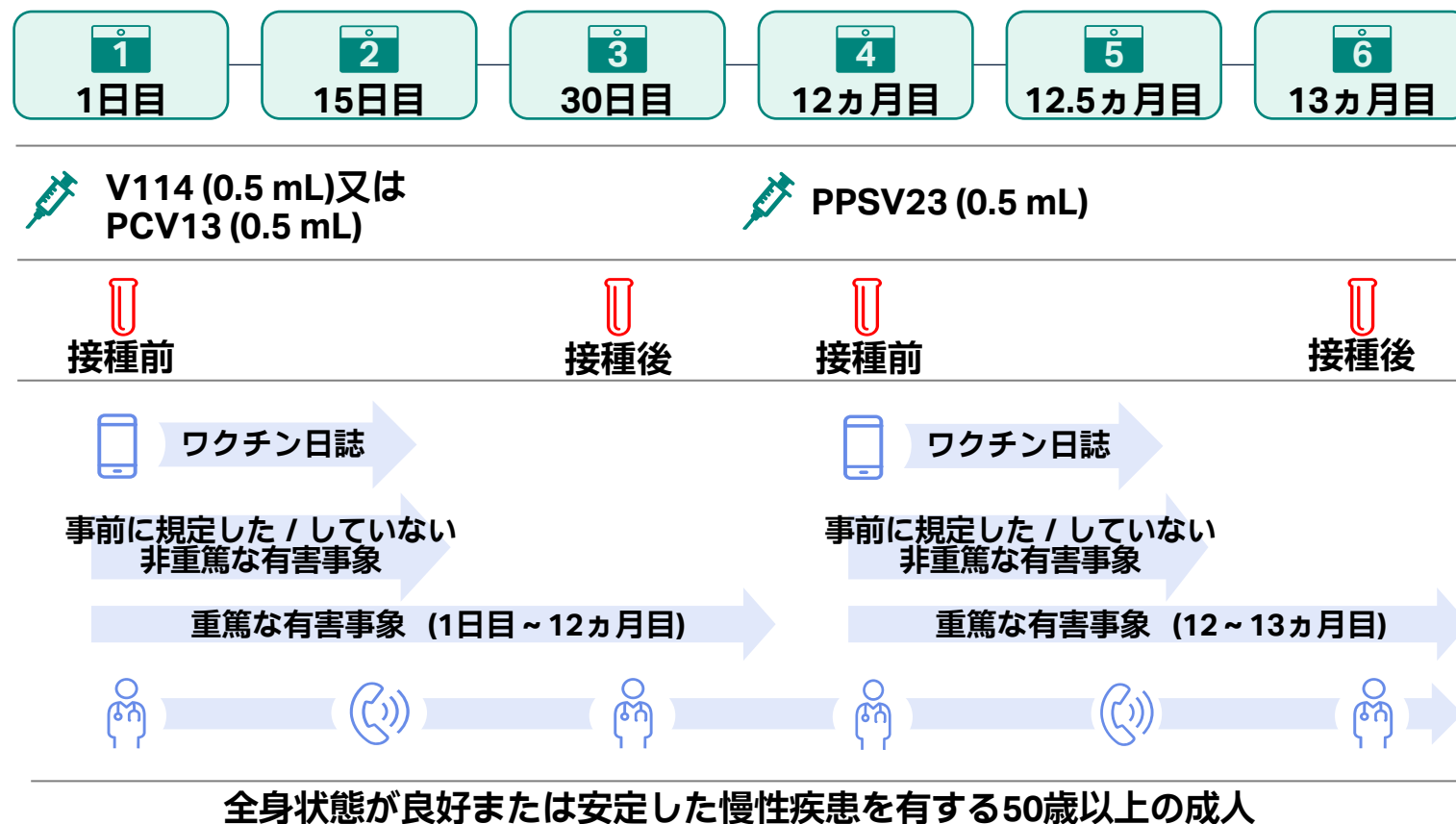
Song JY, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* . 2021 Oct 15;39(43):6422-6436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489128/>

PNEU-PATH (V114-016): 試験デザイン

目標症例数
N=674

22施設
V114:PCV13 = 1:1 割付

年齢で層別
50～64歳
65～74歳
75歳以上

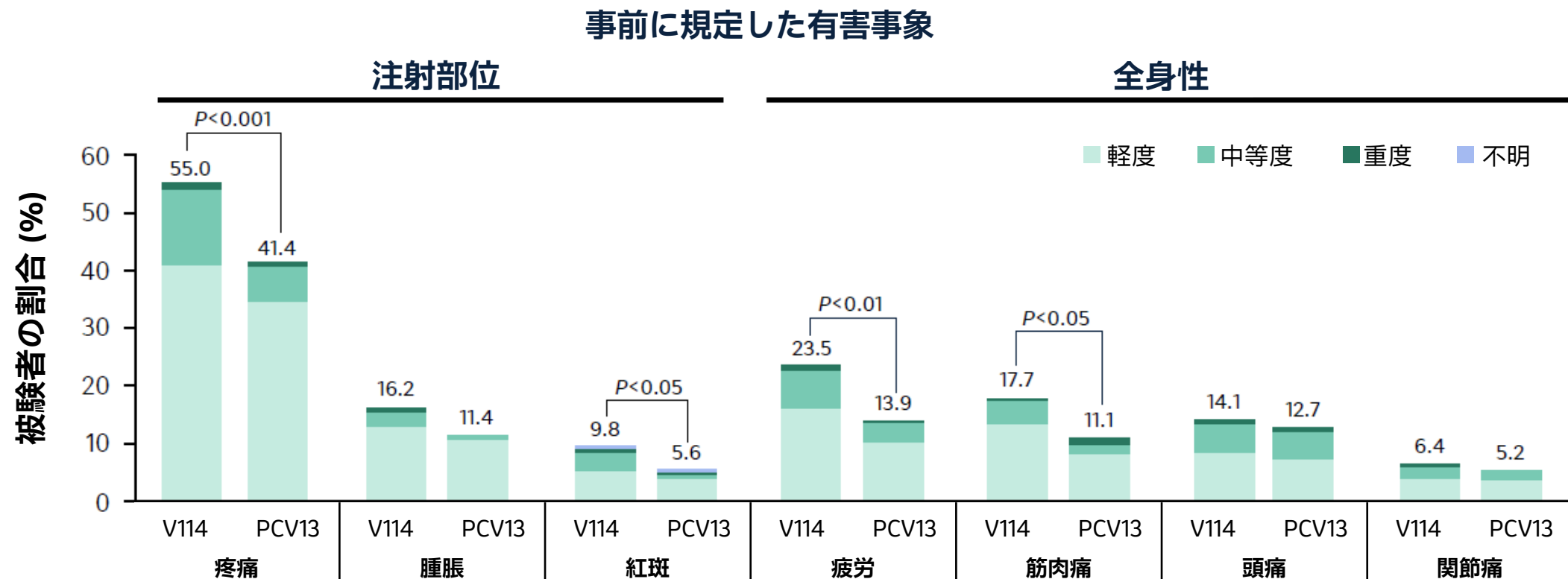


PCV13 : 13価肺炎球菌結合型ワクチン、PPSV23 : 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン、
V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン

PNEU-PATH: 有害事象の要約

	V114又はPCV13接種後		PPSV23接種後	
	V114 (N = 327) n (%)	PCV13 (N = 324) n (%)	V114 (N = 298) n (%)	PCV13 (N = 302) n (%)
有害事象	237 (72.5)	201 (62.0)	220 (73.8)	213 (70.5)
注射部位の有害事象	200 (61.2)	156 (48.1)	202 (67.8)	192 (63.6)
全身性の有害事象	162 (49.5)	123 (38.0)	141 (47.3)	124 (41.1)
重篤な有害事象	17 (5.2)	19 (5.9)	1 (0.3)	2 (0.7)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位の有害事象 (1日目～5日目)				
注射部位疼痛	180 (55.0)	134 (41.4)	185 (62.1)	177 (58.6)
注射部位腫脹	53 (16.2)	37 (11.4)	84 (28.2)	79 (26.2)
注射部位紅斑	32 (9.8)	18 (5.6)	52 (17.4)	51 (16.9)
全身性の有害事象 (1日目～14日目)				
疲労	77 (23.5)	45 (13.9)	77 (25.8)	66 (21.9)
筋肉痛	58 (17.7)	36 (11.1)	64 (21.5)	50 (16.6)
頭痛	46 (14.1)	41 (12.7)	36 (12.1)	38 (12.6)
関節痛	21 (6.4)	17 (5.2)	25 (8.4)	25 (8.3)

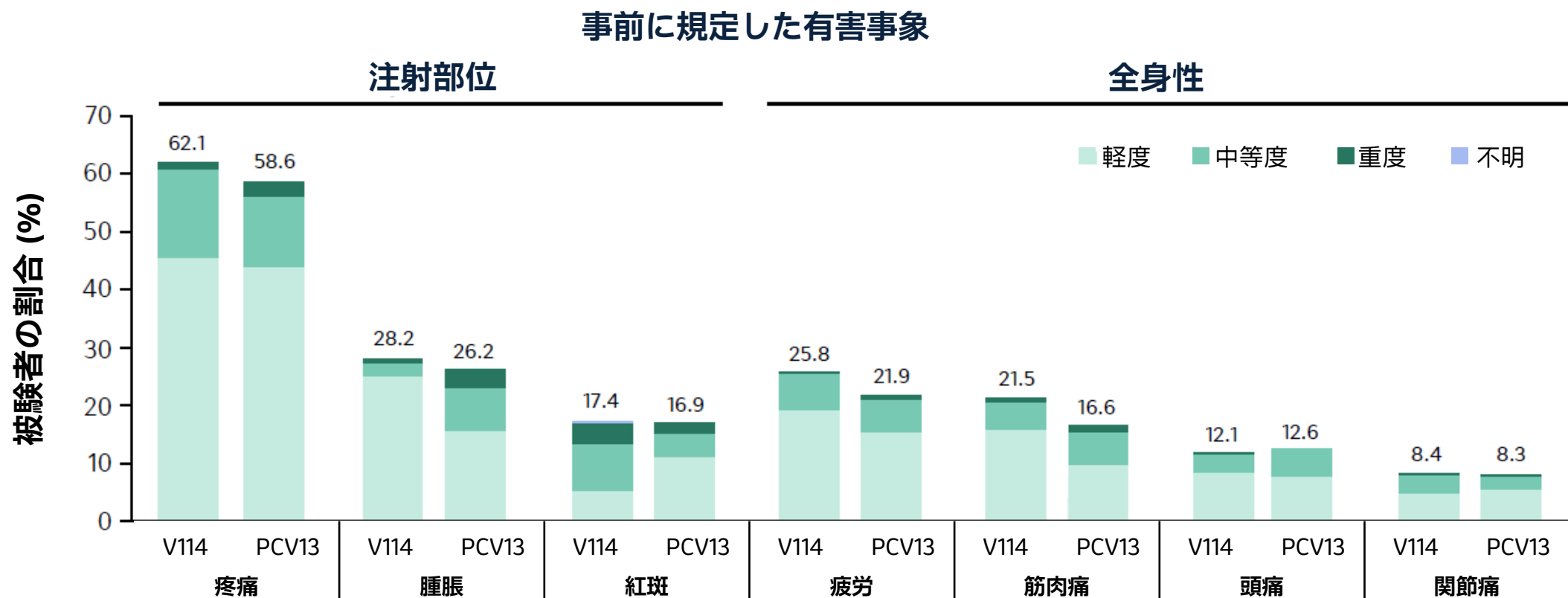
PNEU-PATH: V114又はPCV13接種後の有害事象



PCV13 : 13価肺炎球菌結合型ワクチン、V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン

Song JY, et al.; V114-016 (PNEU-PATH) study group. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). Vaccine. 2021 Oct 15;39(43):6422-6436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489128/>

PNEU-PATH: PPSV23接種後の有害事象

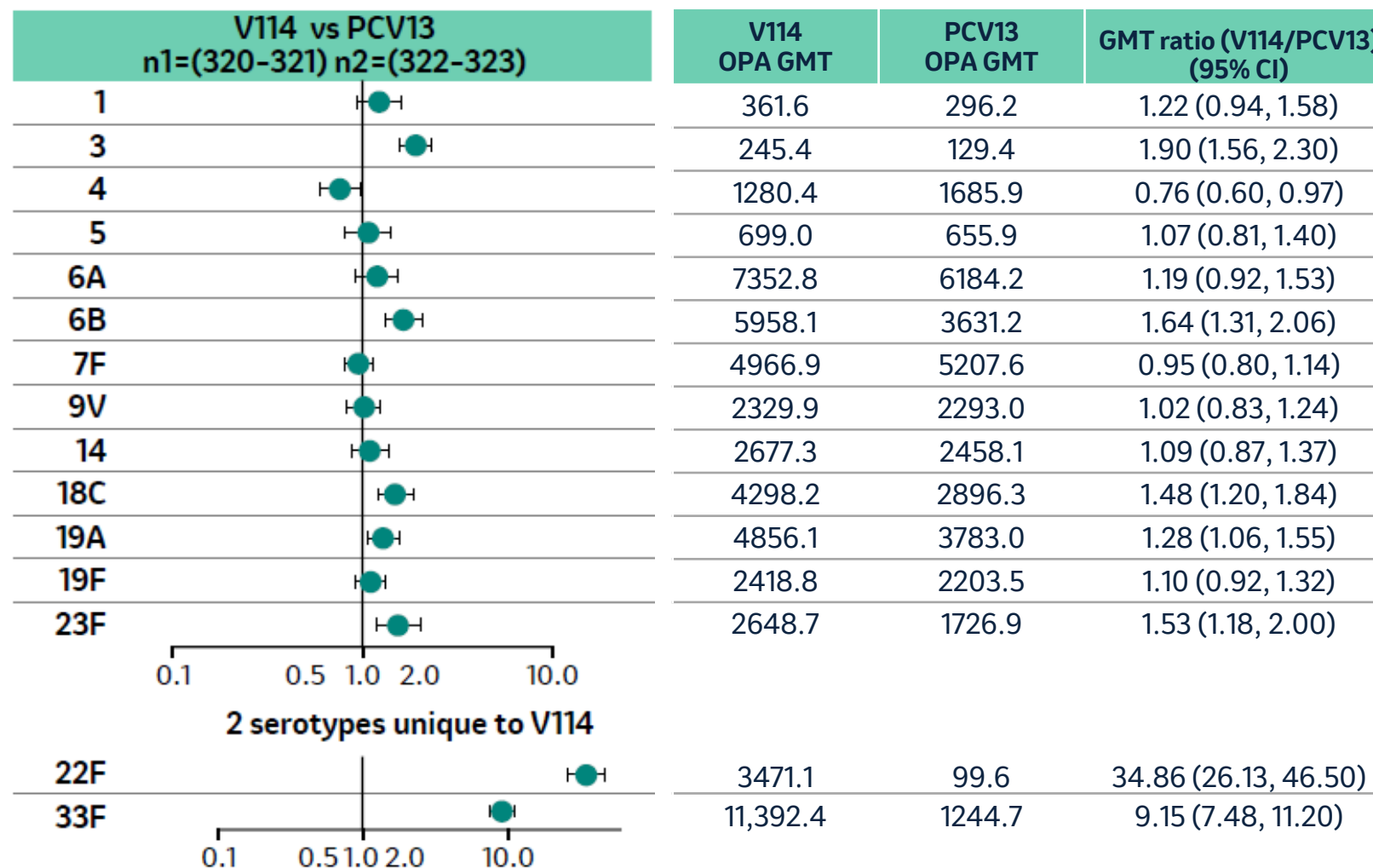


PCV13 : 13価肺炎球菌結合型ワクチン、V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン

Song JY, et al.; V114-016 (PNEU-PATH) study group. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). Vaccine. 2021 Oct 15;39(43):6422-6436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489128/>

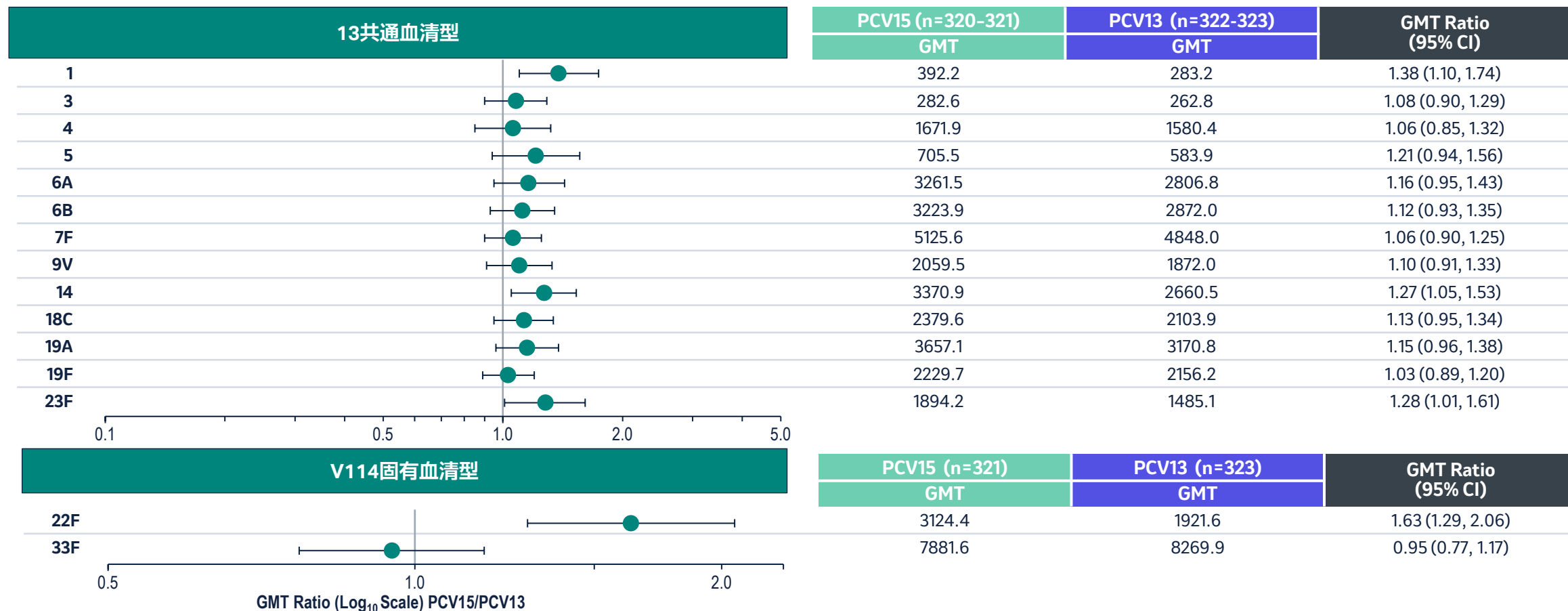
PNEU-PATH:

V114又はPCV13接種後30日目の血清型特異的OPA GMT比



CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均抗体価 (1/dil)、OPA : オプソニン化貪食活性、PCV13 : 13価肺炎球菌結合型ワクチン、V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン、n1 : V114群の例数、n2 : PCV13群の例数

PNEU-PATH: PPSV23接種後30日目の血清型特異的OPA GMT比

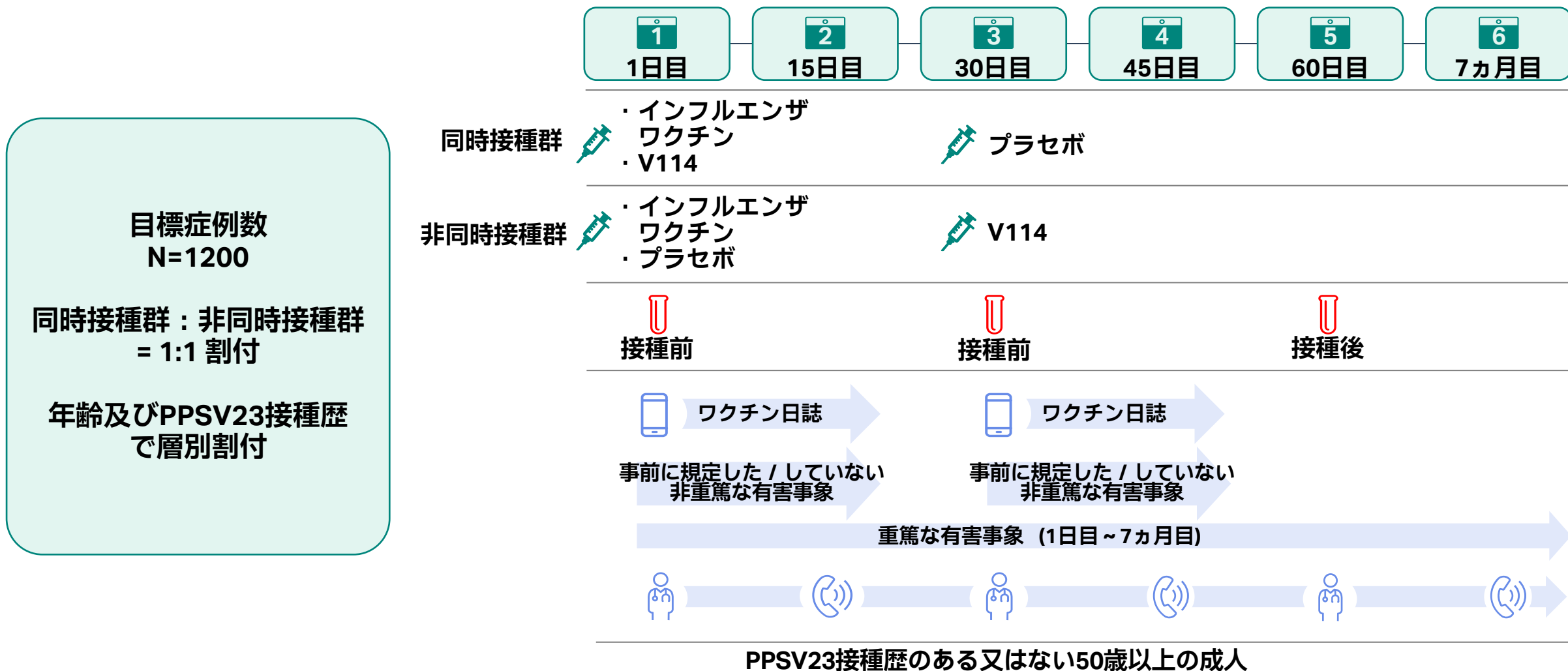


CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均抗体価 (1/dil)、OPA : オプソニン化貪食活性、PCV13 : 13価肺炎球菌結合型ワクチン、V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン、
n1 : V114群の例数、n2 : PCV13群の例数

50歳以上の健康成人を対象としてインフルエンザワクチンと同時 接種した際のV114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する 海外第Ⅲ相試験 (PNEU-FLU)

Severance R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU) Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34726574/>

PNEU-FLU (V114-021): 試験デザイン



PNEU-FLU: 有害事象の要約

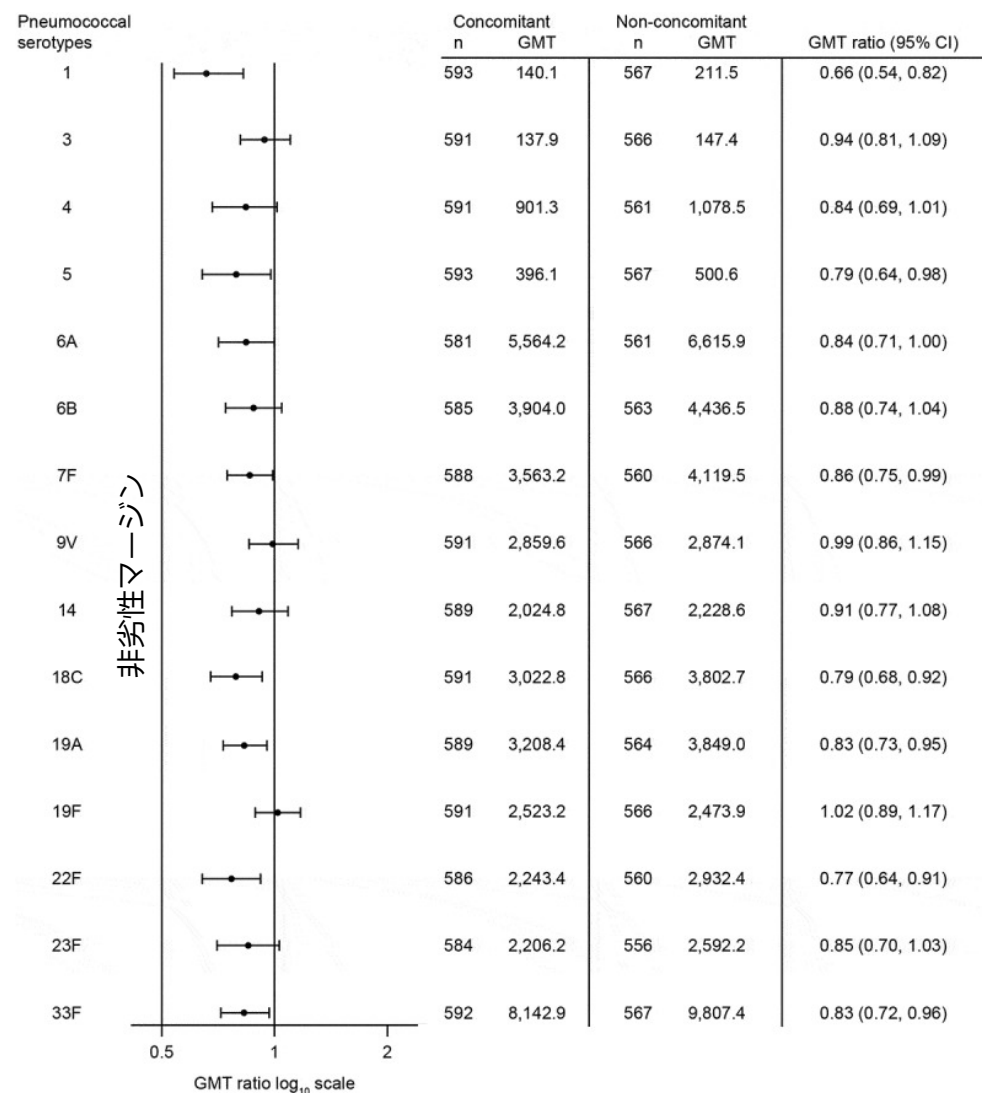
	同時接種群		非同時接種群	
	n	(%)	n	(%)
安全性解析例数	600		596	
注射部位の有害事象	430	(71.7)	440	(73.8)
全身性の有害事象	341	(56.8)	345	(57.9)
重篤な有害事象	22	(3.7)	14	(2.3)
重篤な副作用	0	0	0	0
死亡	1 ^c	0.2	0	0
注射部位の有害事象 (1日目～5日目) ^a	426	(71.0)	438	(73.5)
注射部位疼痛	411	(68.5)	424	(71.1)
注射部位腫脹	85	(14.2)	97	(16.3)
注射部位紅斑	64	(10.7)	69	(11.6)
全身性の有害事象 (1日目～14日目) ^b	278	(46.3)	300	(50.3)
疲労	163	(27.2)	179	(30.0)
筋肉痛	142	(23.7)	127	(21.3)
頭痛	129	(21.5)	141	(23.7)
関節痛	56	(9.3)	69	(11.6)

^a 事前に規定した注射部位の有害事象 (疼痛、紅斑、腫脹) は治験薬接種後1日目から5日目まで収集した。

^b 事前に規定した全身性の有害事象 (疲労、関節痛、筋肉痛、頭痛) は治験薬接種後1日目から14日目まで収集した。

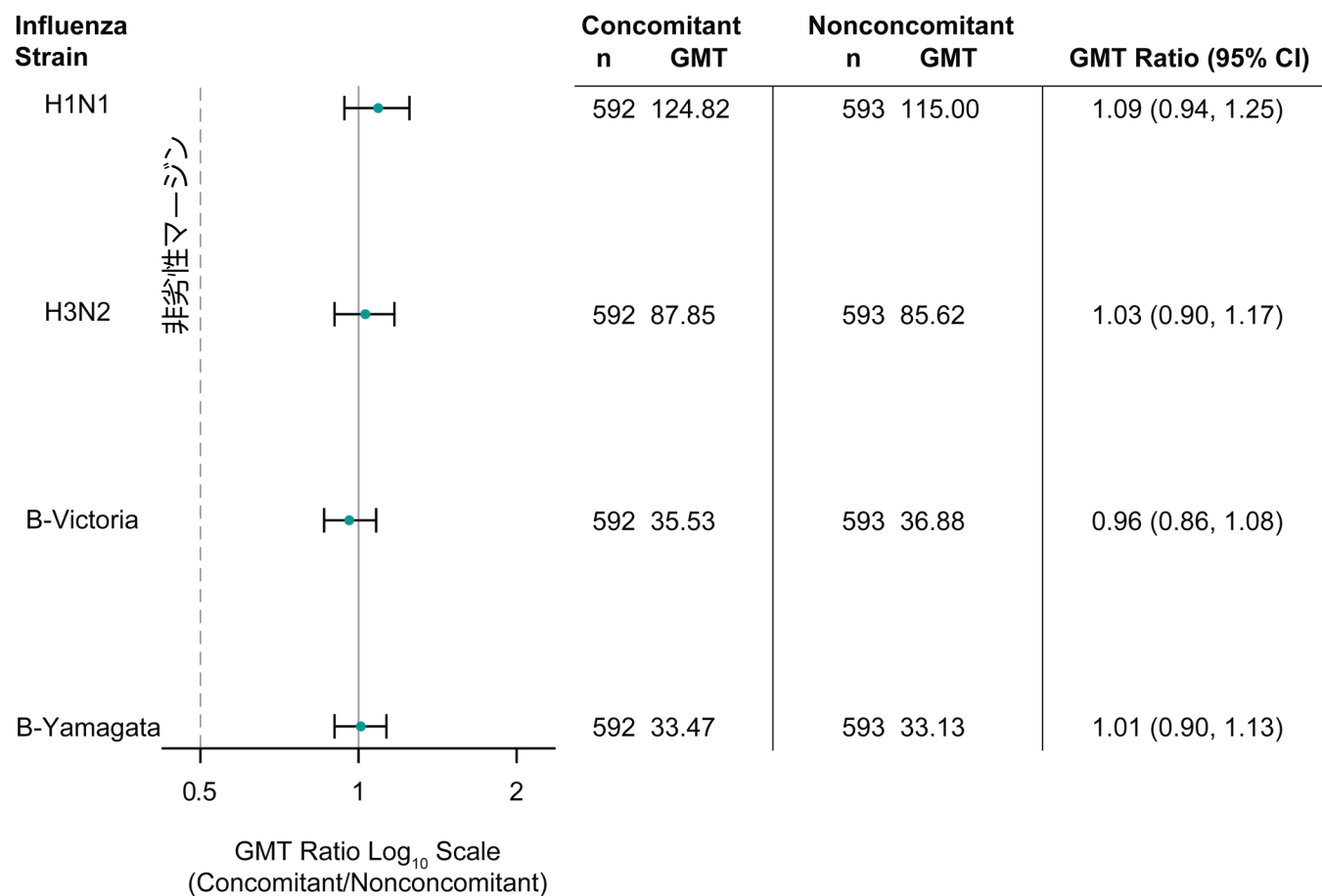
^c プラセボ接種10日後に心筋梗塞が発生し2日後に死亡。治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

PNEU-FLU: 治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT比



血清型特異的OPA GMTの評価において
V114とインフルエンザワクチンの同時接種群
は非同時接種群に対して非劣性を示した
(非劣性マージン：2倍)

PNEU-FLU: V114接種後30日目のウイルス株特異的HAI GMT



V114接種後30日目のウイルス株特異的HAI GMTの評価において、V114とインフルエンザワクチンの同時接種群は非同時接種群に対して非劣性を示した (非劣性マージン：2倍)

CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均抗体価 (1/dil)、OPA : オプソニン化貪食活性、V114 : 15価肺炎球菌結合型ワクチン
HAI : hemagglutination inhibition

まとめ

• 50歳以上の成人 (PNEU-PATH: V114とPPSV23の連続接種)

- V114 のPPSV23との連続接種の忍容性は良好で、安全性プロファイルはPCV13のPPSV23との連続接種と同様であった。
- V114のPPSV23との連続接種 (12ヵ月間隔) は15血清型に対する免疫原性を示した。

• 50歳以上の成人 (PNEU-FLU : V114とインフルエンザワクチンの同時接種)

- V114 とインフルエンザワクチン同時接種の忍容性は良好で、安全性プロファイルは非同時接種と同様であった。
- V114とインフルエンザワクチン同時接種は免疫応答を誘導し、非劣性基準を満たした。
 - V114とインフルエンザワクチンの同時接種でV114は免疫応答を誘導し、V114接種後30日目の血清型特異的OPA GMT は15血清型すべてについて非同時接種群に対する非劣性基準を満たした。
 - V114とインフルエンザワクチンの同時接種でインフルエンザワクチンは免疫応答を誘導し、インフルエンザワクチン接種後30日目のウイルス株特異的HAI GMT はインフルエンザウイルス4株すべてについて非同時接種群に対する非劣性基準を満たした。
 - 以上からV114とインフルエンザワクチンの同時接種は可能であることが示された。