

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2024年8月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

876311

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

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）

プレベナー20[®]水性懸濁注Prevenar20[®] Suspension Liquid for Injection

剤形	懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ中 ポリサッカライド血清型1 2.2μg ポリサッカライド血清型11A 2.2μg ポリサッカライド血清型3 2.2μg ポリサッカライド血清型12F 2.2μg ポリサッカライド血清型4 2.2μg ポリサッカライド血清型14 2.2μg ポリサッカライド血清型5 2.2μg ポリサッカライド血清型15B 2.2μg ポリサッカライド血清型6A 2.2μg ポリサッカライド血清型18C 2.2μg ポリサッカライド血清型6B 4.4μg ポリサッカライド血清型19A 2.2μg ポリサッカライド血清型7F 2.2μg ポリサッカライド血清型19F 2.2μg ポリサッカライド血清型8 2.2μg ポリサッカライド血清型22F 2.2μg ポリサッカライド血清型9V 2.2μg ポリサッカライド血清型23F 2.2μg ポリサッカライド血清型10A 2.2μg ポリサッカライド血清型33F 2.2μg CRM ₁₉₇ ：約51μg（たん白質量として）
一般名	和名：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） 洋名：Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine adsorbed (Mutated diphtheria CRM ₁₉₇ conjugate)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2024年8月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2024年8月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	12
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	12
6. 製剤の各種条件下における安定性	13
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14
9. 溶出性	14
10. 容器・包装	14
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	22
VI. 薬効薬理に関する項目	78
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	78
2. 薬理作用	78
VII. 薬物動態に関する項目	82
1. 血中濃度の推移	82
2. 薬物速度論的パラメータ	82
3. 母集団（ポピュレーション）解析	83
4. 吸収	83
5. 分布	83

6. 代謝	84
7. 排泄	84
8. トランスポーターに関する情報	84
9. 透析等による除去率	84
10. 特定の背景を有する患者	84
11. その他	84
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85
1. 警告内容とその理由	85
2. 接種不適合者	85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85
5. 重要な基本的注意とその理由	86
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	87
7. 相互作用	89
8. 副反応	90
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	94
10. 過量投与	94
11. 適用上の注意	95
12. その他の注意	98
IX. 非臨床試験に関する項目	99
1. 薬理試験	99
2. 毒性試験	99
X. 管理的事項に関する項目	102
1. 規制区分	102
2. 有効期間	102
3. 包装状態での貯法	102
4. 取扱い上の注意	102
5. 患者向け資材	102
6. 同一成分・同効薬	102
7. 国際誕生年月日	102
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	103
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	103
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	103
11. 再審査期間	103
12. 投薬期間制限に関する情報	103
13. 各種コード	103
14. 保険給付上の注意	104
XI. 文献	105
1. 引用文献	105
2. その他の参考文献	106
XII. 参考資料	107
1. 主な外国での発売状況	107
2. 海外における臨床支援情報	111
XIII. 備考	114
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	114
2. その他の関連資料	114

[略語表]

略語	略語内容	
7vPnC	7-valent pneumococcal conjugate vaccine	7 価肺炎球菌結合型ワクチン
13vPnC	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	13 価肺炎球菌結合型ワクチン
AE	Adverse event	有害事象
CI	Confidence interval	信頼区間
CRM ₁₉₇	Cross-reactive material 197	ジフテリア交差反応性物質 197 (無毒性変異ジフテリア毒素)
dLIA	direct Luminex immunoassay	直接結合 Luminex イムノアッセイ
DTaP	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき
DTaP-IPV	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, inactivated poliovirus	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス
DTaP-IPV-HBV	Diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, inactivated poliovirus, and hepatitis B virus	ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス、B 型肝炎ウイルス
EU	European Union	欧州連合
FHA	Filamentous hemagglutinin	線維状赤血球凝集素
FIB	Fibrinogen	フィブリノゲン
GM	Geometric mean	幾何平均
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	ヘモフィリスインフルエンザ菌 b 型
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MMR	Measles, mumps, rubella	麻疹・おたふくかぜ・風しん
NDCMC	Newly diagnosed chronic medical condition	新たに診断された慢性疾患
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホホワイト種
OPA	Opsonophagocytic activity	オブソニン化貪食活性
PD	Pneumococcal disease	肺炎球菌疾患
PnC	Pneumococcal Conjugate Vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	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
PRN	Pertactin (of <i>Bordetella pertussis</i>)	(百日せき菌の) 外膜タンパク質
PT	Pertussis toxin	百日せきトキソイド
RCDC	Reverse cumulative distribution curve	逆累積分布曲線
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SIIV	Seasonal inactivated influenza vaccine	季節性不活化インフルエンザワクチン
SOC	System organ class	器官別大分類
VT	Vaccine-type	ワクチン血清型
WHO	World Health Organization	世界保健機関
本剤		プレバナー20 水性懸濁注

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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¹⁾。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を起こす。肺炎球菌感染症は、血液、髄液、関節液等、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 2020 年の IPD 患者の届出報告数のうち、5 歳未満が 16.9%、65 歳以上が 60.3%と二峰性を示している (「侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況、2014 年第 1 週～2021 年第 35 週」、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)。小児では特に IPD のリスクが高く、死亡に至る場合や、難聴や精神発達遅滞等の後遺症が残る場合もある。高齢者では肺炎球菌による感染症で最も頻繁に認められる肺炎が、死因の上位とされている。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^{2, 3)}。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。また、肺炎球菌は多くの国で抗菌薬耐性率が上昇していることから、世界保健機関 (WHO) は 2017 年に新規抗菌薬の開発優先度の高い病原体の 1 つとして肺炎球菌を挙げており、耐性菌に対処するためには予防対策も重要としている⁴⁾。

本邦では 2024 年 3 月現在、小児に対する肺炎球菌ワクチンとして、13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13vPnC) 及び 15 価肺炎球菌結合型ワクチンが製造販売されており、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に対する肺炎球菌ワクチンとして、13vPnC、15 価肺炎球菌結合型ワクチン及び 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) が製造販売されている。PPSV23 は T 細胞非依存性抗原であるため、免疫系の未熟な 2 歳未満の乳幼児では十分な抗体産生が誘導されない。そのため、PnPs にキャリアタンパク質を結合させることにより T 細胞依存性反応を誘導し、2 歳未満の乳幼児においても免疫反応を惹起し、免疫記憶を誘導することが可能な肺炎球菌結合型ワクチン (PnC) としてプレベナー (7vPnC) ※ (血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F を含む 7 価の肺炎球菌結合型ワクチン) が開発された。その後、7vPnC に含まれる 7 つの血清型に加え、1、3、5、6A、7F 及び 19A が含まれる 13 価肺炎球菌結合型ワクチンであるプレベナー13 水性懸濁注 (13vPnC) が開発された。

本邦では 2010 年 2 月に乳幼児に対する IPD 予防を適応として 7vPnC が承認され、2013 年 4 月に定期予防接種制度に導入された。2013 年 11 月に定期接種に用いられる製剤が 7vPnC から 13vPnC へ切替えられ、2024 年 4 月から 15 価肺炎球菌結合型ワクチンも定期接種で使用されることとなった。13vPnC に含まれる血清型に起因する IPD 症例の減少が認められた⁵⁾。一方で、小児 IPD の起因血清型のほとんどが 13vPnC に含まれない血清型であることが報告されており⁶⁾、小児での 13vPnC に含まれない血清型に起因する肺炎球菌感染症の罹患リスクは依然として大きい⁷⁾。本邦の成人の IPD の原因菌の解析では、13vPnC に含まれる血清型による成人の IPD の割合は減少し⁸⁾、成人 IPD 症例の原因菌の血清型の分布は 15～64 歳及び 65 歳以上の両年齢層において、13vPnC に含まれ 7vPnC に含まれない血清型の割合に有意な減少が認められている⁹⁾。一方で、本邦の感染症発生動向調査の IPD 報告数に大きな変化はなく、成人において 13vPnC 及び PPSV23 の接種率が低いこと、13vPnC に含まれない血清型による IPD の増加が原因の可能性があり、既承認の肺炎球菌ワクチンでカバーされない血清型に起因する肺炎球菌感染症の疾病負担が依然として存在している。また、65 歳以上の高齢者の定期予防接種に推奨されている非結合型ワクチンである PPSV23 は、免疫不全状態の成人では頑健な免疫応答が誘導されず、免疫記憶が持続しないという課題がある¹⁰⁾。プレベナー20 水性

懸濁注（以下、本剤）は、13vPnC と共通する 13 血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）に加え、7つの血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）の PnPs-ジブテリア交差反応性物質 197（CRM₁₉₇）結合体を有効成分とし、アジュバント（免疫補助剤）として、リン酸アルミニウムを添加した米国ファイザー社が開発した 20 価肺炎球菌結合型ワクチンである。7つの追加血清型は、世界的な IPD 及び粘膜疾患の罹患率^{11、12}、だけでなく、抗菌薬耐性（血清型 10A、11A、15B、22F 及び 33F）^{13~16}、アウトブレイクとの関連性（血清型 8 及び 12F）^{17~20}、並びに髄膜炎との関連^{21~23}又は高い致死率など疾患重症度が高くなる傾向（血清型 10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）^{24、25}を含む、医学的に重要な特性に基づいて選択された。2024 年 4 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 51 の国又は地域で製造販売承認されている。小児適応については、米国、欧州、本邦を含む 37 の国で製造販売承認されている。本邦では 2023 年 3 月に健康小児を対象とした国内外の臨床試験の成績に基づき製造販売承認申請を行い、2024 年 3 月に、2 ヶ月齢以上 6 歳未満の「小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防」を効能又は効果として承認された。2024 年 4 月に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を対象とした国内外の臨床試験の成績等に基づき、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2024 年 8 月に「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、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」を効能又は効果として承認された。

※：本邦では、7vPnC は 13vPnC に切替わり、承認整理がされているため現在使用できない。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、キャリアタンパク質である CRM₁₉₇ に結合した 20 種類の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）を含む肺炎球菌結合型ワクチンである。

（「IV-2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」及び「VI-2. (1) 作用機序」の項参照）

(2) 本剤で追加された 7つの血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）は、世界的な IPD 及び粘膜疾患の罹患率、抗菌薬耐性（血清型 10A、11A、15B、22F 及び 33F）、アウトブレイクとの関連性（血清型 8 及び 12F）、並びに髄膜炎との関連又は高い致死率など疾患重症度が高くなる傾向（血清型 10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）を含み、医学的に重要な特性に基づいて選択された。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

(3) 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^{*1}及び 2 ヶ月齢以上 6 歳未満の小児における本剤の接種により、T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。また、メモリーB細胞の産生を誘導することにより、肺炎球菌に対する免疫記憶が成立する。

（「V-1. 効能又は効果」及び「VI-2. (1) 作用機序」の項参照）

- (4) 肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B7471009 試験) において、本剤接種後 1 ヶ月の各血清型特異的オプソニン化食食活性 (OPA) 抗体価は 13 共通血清型の全ての血清型で、7 追加血清型のうち血清型 8 を除く 6 血清型で非劣性基準^{※2}を満たした。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (5) 2~6 ヶ月齢の日本人健康乳幼児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (B7471016 試験) において、本剤皮下接種群における初回免疫 1 ヶ月後の事前に規定した免疫グロブリン G (IgG) 抗体濃度^{※3}に達した治験参加者の割合は、13 共通血清型のうち血清型 6A 及び 6B を除く 11 血清型で、7 追加血清型のうち血清型 10A 及び 12F を除く 5 血清型で 13vPnC に対する非劣性基準^{※4}を満たした。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (6) 2 ヶ月齢以上 6 歳未満の小児においては、皮下注射又は筋肉内注射のいずれによる接種も可能である。

(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

- (7) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、痙攣 (熱性痙攣を含む) (0.1%)、血小板減少性紫斑病 (頻度不明) が認められている。

(「Ⅷ-8. 副反応」の項参照)

※1: 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 (無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等)
- ・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機能が低下した者
- ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

※2: 接種 1 ヶ月後の各血清型特異 OPA 抗体価の GMR (13vPnC/PPSV23 群に対する本剤/生理食塩液群の比) の両側 95%信頼区間 (CI) の下限値が 0.5 を上回る

※3: 血清型 5: $\geq 0.23 \mu\text{g/mL}$ 、血清型 6B: $\geq 0.10 \mu\text{g/mL}$ 、血清型 19A: $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、それ以外の本剤に含まれる血清型: $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$

※4: 本剤皮下投与群-13vPnC 皮下投与群の割合の差の両側 95%CI の下限が非劣性の成功基準である-10%を上回る

注意: 本剤をジフテリアの予防接種に転用することはできない。本剤を CRM₁₉₇ とは異なるキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤との互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月日：令和6年8月30日）

1. 1. 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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・痙攣（熱性痙攣を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板減少性紫斑病 	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価、分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 		通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（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） ・市販直後調査（小児） ・特定使用成績調査（小児） 		追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（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） ・市販直後調査による情報提供（小児）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレベナー20 水性懸濁注

(2) 洋名

Prevenar20 Suspension Liquid for Injection

(3) 名称の由来

プレベナー13 水性懸濁注に準じた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

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) (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)

Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine adsorbed (Mutated diphtheria CRM₁₉₇ conjugate)

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

PnPS (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) -CRM₁₉₇ 結合体は、PnPS を型別に、CRM₁₉₇ と還元的アミノ化反応又は求核置換反応により結合させたものである。

PnPS (血清型*) -CRM₁₉₇ 結合体 (*は血清型の番号) の化学構造につき、CRM₁₉₇ のリシン残基がポリサッカライドに対する結合可能な部位であるが、分子構造が複雑であるため、正確な結合部位は不明である。

4. 分子式及び分子量

PnPS (血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) -CRM₁₉₇ 結合体の化学構造式は、未だ明らかにされていないため、正確な分子量については不明である。

5. 化学名（命名法）又は本質

本剤は、肺炎球菌莢膜血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F（デンマーク式命名法）から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ CRM₁₉₇ と共有結合させ、これらを混合した液にアルミニウム塩を加えて不溶性とした液剤である。振り混ぜるとき、均等に白濁する。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：20vPnC

略号：PCV20（WHO、FDA）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）の安定性試験結果

試験	保存条件		実施期間	試験結果
	温度	容器		
長期保存試験	2～8℃	プラスチック容器	24～48 ヶ月	血清型により 12 ヶ月、18 ヶ月 又は 24 ヶ月又は 48 ヶ月まで規 格内
光安定性試験	2～8℃、総照度 120 万 lux・hr 及 び総近紫外放射エ ネルギー200W・ hr/m ²		—	規格内

試験項目：

[長期保存試験] 性状、pH、遊離サッカライド、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量、タンパク質量、溶解タンパク質含量

[光安定性試験] 性状、pH、遊離サッカライド、分子量分布、サッカライド含量、タンパク質量、溶解タンパク質含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

スロットブロット法 (CRM₁₉₇、ポリサッカライド)

定量法

ポリサッカライド含量：定量的速度比濁法

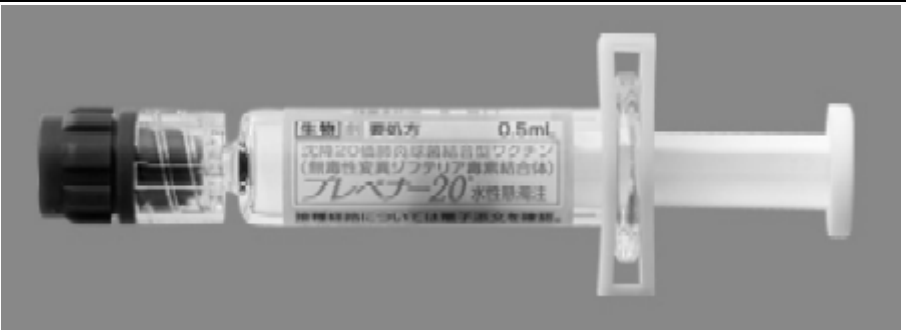
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤：コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	プレベナー20 水性懸濁注
外観	
pH	5.5～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プレベナー20 水性懸濁注
有効成分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量	ポリサッカライド血清型 1 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 3 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 4 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 5 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 6A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 6B : 4.4 μg ポリサッカライド血清型 7F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 8 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 9V : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 10A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 11A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 12F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 14 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 15B : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 18C : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 19A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 19F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 22F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 23F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型 33F : 2.2 μg CRM ₁₉₇ : 約 51 μg (たん白質量として)
添加剤	塩化ナトリウム 4.4mg、ポリソルベート 80 0.1mg、コハク酸 0.295mg、リン酸アルミニウム 0.125mg (アルミニウム換算)、pH 調節剤 (適量)

〈参考〉

製法の概要

上記 20 種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株 (Corynebacterium diphtheriae C7 (β 197) /pPX3520) より産生させ、回収・精製した CRM₁₉₇ と、還元的アミノ化反応又は求核置換反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、CRM₁₉₇ の製造工程において、カザミノ酸 (ウシ乳由来成分) を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

ポリサッカライド血清型 1	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 3	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 4	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 5	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 6A	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 6B	:	4.4 μ g
ポリサッカライド血清型 7F	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 8	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 9V	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 10A	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 11A	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 12F	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 14	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 15B	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 18C	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 19A	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 19F	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 22F	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 23F	:	2.2 μ g
ポリサッカライド血清型 33F	:	2.2 μ g

5. 混入する可能性のある夾雑物

本品に由来する不純物は、ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体の分解により生じる遊離たん白質及びポリサッカライドの分解物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃ (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	48 ヶ月	48 ヶ月でポリサッカライド含量が規格外、その他は規格内
加速試験	25±2℃/60±5% RH (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、pH、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	1 ヶ月	規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5% RH (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、pH、ポリサッカライド含量	14 日間	規格内
熱サイクル試験	25±2℃/60±5% RH で 1 ヶ月保存後、5±3℃で保存 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
	-5±3℃及び25±2℃/60±5% RH で各3日間の保存を3サイクル繰り返しした後、5±3℃で保存 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
	5±3℃で24ヶ月保存後、-5±3℃及び25±2℃/60±5% RH で各3日間の保存を3サイクル (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、不溶性異物、容器施栓系の完全性、pH、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、ポリサッカライド含量	24 ヶ月	規格内
光安定性試験	2~8℃、総照度120万lux・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² *以上 (水平)	結合タンパク質、総タンパク質、性状、pH、ポリサッカライド含量	—	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は、他剤と混合しないこと。
（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 シリンジ 0.5mL 1本

(3) 予備容量

1回投与量 0.5mL を確実に投与できるよう、過量充填されている。

(4) 容器の材質

シリンジ	:	ガラス
チップキャップ	:	合成ゴム
リジッドキャップ	:	プラスチック
ルアーロックアダプター	:	プラスチック
プランジャーゴム栓	:	合成ゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

<解説>

本剤は、13vPnC と共通する 13 の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）に加え、小児において重要とされ、成人の肺炎球菌感染症の原因菌の多くを占める 7 追加血清型（8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F）の PnPs を含む肺炎球菌結合型ワクチンである。

65 歳以上の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の肺炎球菌感染症の予防に係る臨床試験の結果から、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について、13 血清型及び 7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対してそれぞれ 13vPnC 及び PPSV23 と同程度の予防に寄与する可能性が示唆され、安全性についても重大な懸念は認められておらず、許容可能とされた。また、小児を対象とした本剤及び 13vPnC の国内外の第Ⅲ相試験の結果から、本剤は 13vPnC と同様に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小児に対しても、予防効果が期待され、安全性は許容可能とされた。

また、健康小児を対象とする臨床試験の結果から、13 共通血清型による肺炎球菌感染症に対しては、13vPnC と同程度の予防効果が期待でき、7 追加血清型による肺炎球菌感染症に対する予防にも寄与する可能性が示唆された。安全性についても重大な懸念は認められておらず、許容可能とされた。以上により、本剤は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及び小児に対して、13 共通血清型に対しては 13vPnC と同程度の予防効果を有し、かつ 7 追加血清型に対しても予防効果が期待されることから、本剤の効能又は効果を設定した。

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外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。
- 5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。
- 5.3 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とは、以下のような状態の者を指す。[9.1.1、9.1.2、9.2、9.3 参照]
- ・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（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
 - ・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機能が低下した者
 - ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

<解説>

- 5.1 本剤により予防効果が期待できる肺炎球菌血清型を明確にするために設定した。
本剤は、本剤に含まれる 20 の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）に起因する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の肺炎球菌感染症及び小児の IPD に対して予防効果が期待される。本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症に対する本剤の予防効果は認められていない。
- 5.2 本剤は、PnPS を CRM₁₉₇ に結合させた結合型ワクチンであるため、ジフテリア毒素に対する抗体反応を示すこともある。しかし、ジフテリアに対する予防接種には転用できないことから設定した。
- 5.3 本剤の接種対象「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」を明確にするために設定した。（「V-5. (7) その他」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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6歳以上の者：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。

〈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6歳未満の者：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。

〈小児：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、3回目接種から60日間以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用量は、13vPnCの開発時と同様のアプローチを用いて検討し、1回0.5mL（ポリサッカライド量として血清型6Bは4.4 μ g、それ以外の各血清型は2.2 μ g）を選択した。

〈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6歳以上の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

60～64歳の成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（B7471002試験²⁶⁾、筋肉内接種）の結果、本剤の安全性プロファイルは13vPnCと同様であり、本第Ⅱ相試験で安全性シグナルは特定されなかった。また、本剤は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された。そのため、肺炎球菌ワクチン接種歴のない60歳以上の成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B7471009試験²⁷⁾）及び肺炎球菌ワクチンの接種歴のない18歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（B7471007試験^{28、29)}）では、B7471002試験と同じ用法及び用量（本剤0.5mLを1回筋肉内接種）で本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。その結果、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成人において、本剤接種により全20血清型に対する免疫応答が誘導され、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは13vPnCと同様であった。また、6～64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を対象とした13vPnCの国内第Ⅲ相試験（B1851172試験³⁰⁾）において、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小児においても13vPnCの免疫原性及び安全性が確認されていることから、本剤においても、免疫応答が期待でき、安全性に特段の懸念はないとされ、13vPnCと同様に設定した。

〈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6歳未満の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

医療現場の混乱を防止する観点から、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6歳未満の者に対する本剤の接種経路として皮下又は筋肉内に注射することとした。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

日本小児科学会から不活化ワクチン接種方法として海外と同様に筋肉内接種も可能となるよう要望されている（社団法人日本小児科学会「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更について」平成 23 年 6 月 16 日）こと等を踏まえ、本邦では 13vPnC の接種経路である皮下接種に加え筋肉内接種を検討することとした。

乳幼児を対象とした海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験^{31~33}）、筋肉内接種）の結果、本剤の安全性プロファイルは 13vPnC と類似しており、本剤の 4 回目接種後に 20 血清型すべてに対する頑健かつ機能的な免疫応答を誘導することが示された。その後、B7471003 試験と同様の用法及び用量を用い、2~6 ヶ月齢の日本人乳幼児を対象に国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験^{33~35}）を実施し、本剤を 4 回接種（皮下接種又は筋肉内接種）したときの安全性及び免疫原性を評価した〔治験参加者を本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種（対照薬）群又は本剤筋肉内接種群のいずれかに無作為に割り付け、治験薬を 4 回接種（1 回目：2~6 ヶ月齢、2 及び 3 回目：前回接種後 4~8 週、4 回目：12~15 ヶ月齢）〕。その結果、本剤を皮下又は筋肉内に初回免疫（3 回接種）後に全 20 血清型に対する免疫応答が誘導され、追加免疫（4 回目接種）後にブースター応答が認められた。また、局所反応及び全身反応の発現割合は本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群とで概ね同様であり、本剤筋肉内接種群における注射部位の腫脹及び発赤の発現割合は他の皮下接種群と比べて低かった。

以上より、皮下接種及び筋肉内接種のいずれにおいても本剤の有効性が示され、安全性は許容可能とされ、設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

7.1 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2ヵ月齢以上6歳未満の間にある者に行う。

標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12ヵ月齢未満までに完了し、追加免疫は12ヵ月齢以降、標準として12～15ヵ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

(1) 7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満（接種もれ者）

- ・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、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：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12ヵ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。

(2) 12ヵ月齢以上24ヵ月齢未満（接種もれ者）

- ・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

(3) 24ヵ月齢以上6歳未満（接種もれ者）

- ・1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。

〈効能共通〉

7.2 CRM₁₉₇とは異なるキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤との互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

7.3 同時接種

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。[8.4、14.1.1参照]

<解説>

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

7.1 ●標準接種スケジュール

標準的な接種スケジュールとして、13vPnCの定期接種スケジュールと同様に、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始し、3回目接種については12ヵ月齢未満までに完了すること、追加免疫は12～15ヵ月の間に行うことと設定した。また、本剤の接種経路（皮下又は筋肉内）に基づき設定した。



●接種もれ者

接種未完了者を含む15ヵ月齢から17歳までの健康小児を対象とした海外第Ⅲ相試験(B7471014試験)において、本剤単回筋肉内接種により、高年齢層を含む全ての年齢層の健康小児で一貫

した免疫応答が確認され、安全性についても特段の懸念は認められていない。しかしながら、13vPnC の接種推奨の対象外である 6 歳以上の健康小児については、IPD の報告は少なく、全ての小児に対して接種が必要な状況ではないため、本剤について、13vPnC と同様に、本剤の接種対象年齢は 2 ヶ月齢以上 6 歳未満とすることとした。

また、海外第Ⅲ相試験（B7471014 試験）において 13vPnC の接種歴を有する 5 歳未満の小児及び肺炎球菌結合型ワクチン（7vPnC 又は 13vPnC）の接種歴を問わない 5 歳以上 6 歳未満の小児における本剤の接種（キャッチアップ接種）の有効性及び安全性が支持されており、13vPnC の添付文書も踏まえ、接種もれ者（定期接種未完了者）における本剤の接種スケジュールを設定した。



●接種スケジュールの切替え

本剤の免疫原性及び安全性が 13vPnC と同様であることに基づくと、7 追加血清型に対する予防効果を獲得するために、13vPnC の接種歴があるものの定期接種が完了していない小児では、接種スケジュールの任意の時点で本剤に切替えて予防接種を完了することも可能である。15 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴があるものの定期接種が完了していない小児では、15 価肺炎球菌結合型ワクチンから本剤への切替えに関する安全性及び有効性に関する情報は得られていないことから、今後の本邦における肺炎球菌結合型ワクチンの接種体制の動向を踏まえた上で、接種スケジュールの任意の時点で本剤への切替えによる予防接種の完了を検討することが適切である。

<参考>

●肺炎球菌結合型ワクチンの接種が必要な回数完了した者

13vPnC の導入により IPD の発症率は大幅に減少したものの、本剤に含まれる 7 追加血清型に起因する疾病負担は依然として残っており、本剤接種により IPD 症例に対する血清型カバー率は 13vPnC 及び 15 価肺炎球菌結合型ワクチンに比べて高くなる。また、海外第Ⅲ相試験（B7471014 試験）の（15 ヶ月齢以上 24 ヶ月齢未満）及びコホート 2（2 歳以上 5 歳未満）において、13vPnC の必要な回数の接種を完了している健康小児（コホート 1：75.1%及びコホート 2：88.4%）に対し、本剤を単回接種することで、7 追加血清型及び 13 共通血清型に対して免疫応答の誘導及び安全性が確認されている。また、6 歳以上の健康小児については IPD の報告が少なく全ての小児に対して接種が必要な状況ではないことを考慮して、13vPnC の接種を完了している 7 ヶ月齢以上 6 歳未満の健康小児に対して本剤を最終接種から 2 ヶ月以上空けて単回接種することは可能である。一方で、15 価肺炎球菌結合型ワクチンの必要な回数の接種を完了している健康小

児に対して本剤を接種する場合は、安全性及び有効性に関する情報は得られていない旨を医療現場に情報提供した上で、医師による本剤の追加接種の必要性の検討が必要である。

〈効能共通〉

7.2 本剤は、キャリアタンパク質である CRM₁₉₇ に結合した 20 種類の血清型の PnPS を含有する結合型ワクチンであり、免疫応答能の低下している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、及び免疫系の発達が未熟な小児に対して有効な T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。CRM₁₉₇ 以外のキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

7.3 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」、平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」及び令和 2 年 2 月 28 日付薬生安発 0228 第 5 号「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」に基づき、不活化ワクチン類共通の注意として記載した。

海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験^{33, 36)}) において、治験薬 (本剤又は 13vPnC) と他のワクチンを同時接種した際の同時接種したワクチンの免疫原性を評価した。治験薬 1~3 回目の筋肉内接種と同時にジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス及び B 型肝炎ウイルス (HBV) の混合ワクチン (DTaP-IPV-HBV) 並びにヘモフィリスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが筋肉内接種され、主要評価項目である「3 回目接種 1 ヶ月後の各抗原特異的 IgG 抗体保有率」の結果は後述の表のとおりであり [「V-5. (4) 1) 有効性検証試験 (小児:肺炎球菌による侵襲性感染症の予防) ②」の項参照]、本剤筋肉内接種群の 13vPnC 筋肉内接種群に対する非劣性が検証された。各抗原の IgG 幾何平均濃度 (GMC) も両群で同程度であった。また、治験薬 4 回目の筋肉内接種と同時に麻しん・おたふくかぜ・風しん (MMR) ワクチン及び水痘ワクチンが皮下接種され、4 回目接種 1 ヶ月後の各抗原特異的 IgG GMC は以下の表のとおりであり、治験薬 4 回目接種時に同時接種した各ワクチン抗原全てにおいて、両群で同程度であった。各抗原特異的 IgG 抗体保有率も両群で同程度であった。

4 回目接種 1 ヶ月後における各抗原特異的 IgG GMC
(B7471011 試験、4 回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	本剤筋肉内接種群		13vPnC 筋肉内接種群	
	例数	IgG GMC (95%CI)	例数	IgG GMC (95%CI)
麻疹 (AU/mL)	234	277.74 (243.88, 316.30)	232	215.41 (184.61, 251.35)
おたふくかぜ (AU/mL)	234	36.96 (30.82, 44.33)	232	34.19 (28.94, 40.39)
風疹 (IU/mL)	234	49.63 (43.88, 56.13)	232	40.44 (35.19, 46.48)
水痘 (mIU/mL)	231	233.05 (207.25, 262.06)	229	234.78 (208.84, 263.94)

海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) の結果から、小児期に本剤との同時接種が想定されるジフテリア、破傷風、無菌性百日咳、HBV、ポリオウイルス、Hib、麻疹、風疹、おたふくかぜ及び水痘ウイルスの各ワクチン抗原に対する免疫応答は、本剤又は 13vPnC と同時接種した際と同程度の免疫応答が確認されており、本剤と同時接種されたワクチンの IgG 抗体保有率及び抗原特異的 IgG GMC への影響は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (B7471011 試験) 及びその他の臨床試験において、本剤の安全性に特段の懸念は確認されていない。

また、日本人健康小児を対象とした 13vPnC の国内第Ⅲ相試験 (6096A1-3024 試験) の結果から、13vPnC (皮下接種) とジフテリア・破傷風・無菌体百日せき (DTaP) ワクチン (皮下接種) との同時接種は、DTaP ワクチンの免疫反応を妨げるものではなく、同時接種が可能であることが確認されている。

以上より、本剤と他のワクチンの同時接種は可能と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号及び デザイン (国・地域) (資料区分)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール	効能又は効果の対象		
					高齢者	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	小児
B7471002 試験 60～64 歳の成人を 対象とした無作為 化、実薬対照、二重 盲検試験 NCT03313037 (米国) (評価資料)	II	・本剤を単回接種したと きの安全性及び免疫原性 を評価	本剤／生理 食塩液群： 222 例 13vPnC / PPSV23 群： 222 例	本剤又は 13vPnC 単回 接種の 28～35 日後に 生理食塩液又は PPSV23 を単回接種	○		
B7471003 試験 乳幼児を対象に安全 性及び免疫原性を 評価する第 II 相、無作為化、実薬 対照、二重盲検試 験 NCT03512288 (米国) (評価資料)	II	・乳幼児における本剤の 安全性及び免疫原性を評 価	本剤群：232 例 13vPnC 群： 228 例	2、4、6 及び 12～15 カ 月齢時に接種 1～3 回目接種時に DTaP-IPV-HBV ワクチン を同時接種 ^{a)}			○
B7471009 試験 肺炎球菌ワクチン 接種歴のない 60 歳 以上の成人を対象 とした無作為化、 実薬対照、二重盲 検試験 NCT04875533 (日本、韓国、台 湾) (評価資料)	III	主要目的： ・本剤の安全性プロファ イルを評価 ・本剤群の 13 共通血清型 (1 に対する免疫応答に ついて、13vPnC の各血清 型に対する非劣性を検証 ・本剤群の 7 追加血清型 に対する免疫応答につい て、PPSV23 の各血清型 に対する非劣性を検証 副次目的： ・本剤群の全 20 血清型に 対する免疫応答を評価	20vPnC / 生 理食塩液群： 713 例 13vPnC / PPSV23 群： 712 例	本剤又は 13vPnC 単回 接種の 28～42 日後に 生理食塩液又は PPSV23 を単回接種	○	○	

試験番号及びデザイン (国・地域) (資料区分)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール	効能又は効果の対象		
					高齢者	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	小児
B7471007 試験 肺炎球菌ワクチン接種歴のない18歳以上の成人を対象とした年齢に基づく3コホートデザインを用いた無作為化、実薬対照、二重盲検試験 NCT03760146 (米国、スウェーデン) (評価資料)	III	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価 ・60歳以上の成人を対象として、本剤により誘導された13共通血清型に対する免疫応答の13vPnCに対する非劣性を検証 ・60歳以上の成人を対象として、本剤により誘導された7追加血清型に対する免疫応答のPPSV23に対する非劣性を検証 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・50～59歳の成人に本剤を接種したときに誘導された20ワクチン血清型(VT)に対する免疫応答について、60～64歳の成人に本剤を接種したときに誘導された免疫応答に対する非劣性を検証 ・18～49歳の成人に本剤を接種したときに誘導された20VTに対する免疫応答について、60～64歳の成人に本剤を接種したときに誘導された免疫応答に対する非劣性を検証 ・60歳以上、50～59歳及び18～49歳の成人に本剤を接種したときの免疫応答を評価 	<p>コホート1 (60歳以上) 本剤／生理食塩液群： 1514例 13vPnC / PPSV23 群： 1495例 コホート2 (50～59歳) 本剤群：334例 13vPnC 群： 111例 コホート3 (18～49歳) 本剤群：336例 13vPnC 群： 112例</p>	<p>コホート1： 本剤又は13vPnC単回接種の28～42日後に生理食塩液又はPPSV23を単回接種</p> <p>コホート2、3： 本剤又は13vPnCを単回接種</p>	○	○	
B1851172 試験 肺炎球菌感染症の罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない6～65歳未満の者を対象とした13vPnCの単群、非盲検試験 NCT03571607 (日本) (評価資料)	III	<ul style="list-style-type: none"> ・13vPnCを単回接種したときの安全性及び忍容性を評価 ・13vPnCを単回接種したときの免疫応答を評価 	<p>6～18歳未満群：53例 18～65歳未満群：153例</p>	13vPnCを単回接種		○	

試験番号及びデザイン (国・地域) (資料区分)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール	効能又は効果の対象		
					高齢者	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	小児
B7471016 試験 乳幼児を対象とした安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 NCT04530838 (日本) (評価資料)	Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> ・乳幼児に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価 ・本剤（皮下接種）に対する免疫応答について 13vPnC（皮下接種）を対照に非劣性を検証 ・本剤（筋肉内接種）に対する免疫応答を本剤（皮下接種）に対する免疫応答と比較 ・本スケジュールで接種したときの本剤に対する免疫応答をさらに評価 	本剤皮下接種群：226 例 本剤筋肉内接種群：218 例 13vPnC 皮下接種群：224 例	2～6 ヶ月齢時に接種を開始、乳児期に 4～8 週間隔で 3 回接種、12～15 ヶ月齢時に 4 回目接種 日本小児科学会が推奨する接種スケジュールに基づき事前に規定したスケジュールに従い、Hib、B 型肝炎、ロタウイルス、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき、不活化ポリオウイルス (DTaP-IPV)、MR 及び水痘ワクチンを本剤又は 13vPnC と同時接種		○	○
B7471011 試験 乳幼児を対象とした安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験 NCT04382326 (米国、プエルトリコ) (評価資料)	Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> ・乳幼児に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価 ・本剤に対する免疫応答について 13vPnC を対照に非劣性を検証 ・本剤と同時接種した特定のワクチンに対する免疫応答について 13vPnC との同時接種ワクチンを対照に非劣性を検証 ・本剤に対する免疫応答をさらに評価 	本剤群：1,004 例 13vPnC 群：993 例	2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に接種 1～3 回目接種時に DTaP-IPV-HBV 及び Hib ワクチン、4 回目接種時に MMR ワクチン及び水痘ワクチンを同時接種 ^{b)}			○
B7471006 試験 肺炎球菌ワクチンの接種歴がある 65 歳以上の成人を対象とした 3 コホートデザインを用いた無作為化、実薬対照、非盲検試験 NCT03835975 (米国、スウェーデン) (参考資料)	Ⅲ	主要目的： <ul style="list-style-type: none"> ・成人に本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価 ・PPSV23 もしくは 13vPnC の接種歴がある成人又は 13vPnC 及び PPSV23 の両方の接種歴がある成人に 20vPnC を接種したときの免疫応答を評価 副次目的： <ul style="list-style-type: none"> ・PPSV23 もしくは 13vPnC の接種歴がある成人又は 13vPnC 及び PPSV23 の両方の接種歴がある成人に 20vPnC を接種したときの免疫応答をさらに評価 	コホート A 本剤群：253 例 13vPnC 群：122 例 コホート B 本剤群：248 例 PPSV23 群：127 例 コホート C 本剤群：125 例	コホート A： 本剤又は 13vPnC を単回接種 コホート B： 本剤又は PPSV23 を単回接種 コホート C： 本剤を単回接種	○		

試験番号及びデザイン (国・地域) (資料区分)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール	効能又は効果の対象		
					高齢者	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	小児
B7471008 試験 肺炎球菌ワクチン接種歴のない18～49歳の成人を対象とした無作為化、実薬対照、二重盲検、4群、並行群間比較、ロット一貫性確認試験 NCT03828617 (米国) (参考資料)	III	主要目的： ・成人に本剤を接種したときの安全性プロファイルの評価 ・本剤によって誘導された20血清型に対する免疫応答が3ロット間で同等であることを検証 副次目的： ・本剤に対する免疫応答を評価	本剤ロット1群：489例 本剤ロット2群：490例 本剤ロット3群：486例 13vPnC 群：245例	本剤又は13vPnCを単回接種		○	
B7471004 試験 65歳以上の成人を対象とした本剤と季節性不活化インフルエンザワクチン(SIIV)の無作為化、二重盲検試験 NCT04526574 (米国) (参考資料)	III	・本剤をSIIVと同時に接種又は別々に接種したときの安全性プロファイルの評価 ・本剤により誘導される免疫応答をSIIV同時接種時と別々の接種時と比較 ・SIIVにより誘導される免疫応答を本剤同時接種時と別々の接種時と比較 ・SIIVと同時に接種したときの本剤に対する免疫応答をさらに評価	グループ1 本剤とSIIVを同時接種：898例 グループ2 SIIV接種の1ヵ月後に本剤を接種：898例	グループ1： SIIV及び本剤の同日単回接種の1ヵ月後に生理食塩液を単回接種 グループ2： SIIV及び生理食塩液の同日単回接種の1ヵ月後に本剤を単回接種	○	○	
B7471026 試験 65歳以上の成人を対象とした本剤とBNT162b2(ブースター接種)の無作為化、二重盲検試験 NCT04887948 (米国) (参考資料)	III	・本剤をBNT162b2(ブースター接種)と同時に接種又は別々に接種したときの安全性プロファイルの評価 ・本剤により誘導される免疫応答をBNT162b2(ブースター接種)同時接種時と別々の接種時で評価 ・BNT162b2(ブースター接種)により誘導される免疫応答を本剤同時接種時と別々の接種時で評価 ・BNT162b2(ブースター接種)と同時に接種又は別々に接種したときの本剤に対する免疫応答をさらに評価 ・本剤と同時に接種又は別々に接種したときのBNT162b2(ブースター接種)に対する免疫応答をさらに評価	本剤とBNT162b2を同時接種群：190例 本剤と生理食塩液を同時接種群：191例 BNT162b2と生理食塩液を同時接種群：189例	本剤及びBNT162b2、又は20vPnC及び生理食塩液、又は生理食塩液及びBNT162b2を同日に単回接種	○	○	

試験番号及びデザイン (国・地域) (資料区分)	相	試験の目的	接種群： 被接種者数	接種スケジュール	効能又は効果の対象		
					高齢者	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	小児
B7471014 試験 15ヵ月齢～17歳の小児(年齢層別の4コホート)を対象に安全性及び免疫原性を評価する第III相、単群試験 NCT04642079 (米国) (参考資料)	III	・本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価 ・7追加血清型に対する免疫応答を評価 ・本剤に含まれる血清型に対する免疫応答をさらに評価	コホート1 [15ヵ月齢以上24ヵ月齢未満の13vPnC接種歴(3回以上)あり]:210例 コホート2[2歳以上5歳未満13vPnC接種歴(3回以上)あり]:219例 コホート3(5歳以上10歳未満):203例 コホート4(10歳以上18歳未満):207例	本剤を単回接種 ^{b)}		○	○
B7471013 試験 乳幼児を対象に忍容性及び安全性を評価する第III相、無作為化、二重盲検試験 NCT04379713 (アルゼンチン、カナダ、チリ、チェコ共和国、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、スペイン、米国、プエルトリコ) (参考資料)	III	・本剤を接種したときの安全性プロファイルを評価	本剤群：1,006例 13vPnC群：505例	2、4、6及び12～15ヵ月齢時に接種			○

注：国内臨床試験（B7471016 試験）を除く全試験における本剤及び13vPnCの接種経路は筋肉内である。

- a) 他の定期の小児ワクチン（Hib、MMR、ロタウイルス、髄膜炎菌及びインフルエンザワクチン）は接種可能とした。髄膜炎菌結合型ワクチンは最後の採血後まで接種しないこととした。DTaP-IPV-HBV ワクチンは本邦未承認薬。
- b) B7471011 試験及びB7471014 試験において、定期の小児ワクチン接種は可能とした。髄膜炎菌結合型ワクチンは最後の採血後まで接種しないこととした。DTaP-IPV-HBV 及びMMR ワクチンは本邦未承認薬。

略号：BNT162b2=SARS-CoV-2 mRNA ワクチン

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与

該当資料なし

2) 反復投与

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈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：肺炎球菌による感染症の予防〉

海外第Ⅱ相試験（B7471002 試験：米国）²⁶⁾（外国人データ）

60～64歳の成人を対象とした多価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性と免疫原性を評価する第Ⅱ相試験

試験デザイン	第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験
対象	肺炎球菌ワクチン接種歴のない60～64歳の成人444例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・登録時に60歳以上64歳以下の成人、男性又は女性 ・既往歴、身体所見、スクリーニング時の臨床検査結果、及び治験担当医師の臨床的判断に基づき、治験ワクチン接種前3ヵ月以内に治療の重要な変更を必要としない又は入院を要さない疾患と定義される安定状態にある成人を含む健康成人
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な慢性疾患を有する者：転移性悪性腫瘍、酸素補給を要する重度の慢性閉塞性肺疾患、末期腎疾患（透析の有無を問わない）、臨床的に安定していない心疾患又は治験担当医師が治験への参加を不適切と判断した他の疾患を含む ・その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態（直近1年以内あるいは現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり、治験参加や治験ワクチン接種により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者、あるいは治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者 ・既承認又は治験中の肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者、又は治験期間中に接種を予定する者 ・微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者 ・細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療中である者、又は本治験の最終採血時までこれら治療を受ける予定のある者。急性疾患の治療目的で、副腎皮質ステロイドの全身投与を短期間（14日未満）受けていた場合、その使用の中止後から治験ワクチン接種まで28日以上経過するまで、治験に組み入れてはならない。なお、吸入／ネブライザー、関節内、滑液包内又は外用（皮膚又は眼）による副腎皮質ステロイドの使用は許容される ・免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いがある者 以下を含むがこれらに限定されない：免疫グロブリンクラス又はサブクラス欠損症、全身性の悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス（HIV感染）、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植
試験方法	本剤接種又は13vPnC接種のいずれかに均等に無作為に割り付け〔本剤／生理食塩液群：222例、13vPnC／PPSV23群（対照群）：222例〕、1回目は本剤又は13vPnCを単回接種、2回目はその28～35日後に生理食塩液又はPPSV23を、1回あたり0.5mLを単回筋肉内接種

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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6歳以上の者：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。

〈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6歳未満の者：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。

〈小児：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、3回目接種から60日間以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

主要評価項目	安全性 ・治験薬 1 回目接種後 10 日間の電子日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛） ・治験薬 1 回目接種後 7 日間の電子日誌により収集された全身反応（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛） ・治験薬各回接種後 1 ヶ月間の有害事象（AE）（1 回目接種後の局所反応、全身反応を除く） ・治験薬各回接種後 6 ヶ月までの重篤な有害事象（SAE）
副次評価項目	免疫原性 ・治験薬接種後 1 ヶ月時の肺炎球菌血清型特異的 OPA 幾何平均抗体価（GMT） ・治験約接種前に対する接種後 1 ヶ月時の肺炎球菌血清型特異的 OPA GMFR
探索的評価項目	免疫原性 ・治験薬接種前、接種後 1 ヶ月及び接種後 12 ヶ月時の肺炎球菌血清型特異的 IgG GMC ・治験薬接種後 12 ヶ月時の肺炎球菌血清型特異的 OPA GMT

安全性の結果

主要評価項目

- ・治験薬 1 回目接種後 10 日間に認められた局所反応及び治験薬 1 回目接種後 7 日間に認められた全身反応の発現状況は、表のとおりであった。局所反応の発現日（中央値）は 1 回目治験薬接種後 1～2 日の間であり、両接種群ともに持続期間（中央値）は 1～2 日間でおおむね消失した。全身反応の発現日（中央値）は 1 回目治験薬接種後 1～3 日の間であり、両接種群ともに持続期間（中央値）は 1～2 日間でおおむね消失した。

治験薬 1 回目接種後 10 日間の局所反応及び 7 日間の全身反応（安全性解析対象集団）

	本剤／生理食塩液群（220 例）	13vPnC／PPSV23 群（222 例）
局所反応	134 (60.9)	126 (56.8)
注射部位疼痛	127 (57.7)	119 (53.6)
注射部位腫脹	29 (13.2)	25 (11.3)
注射部位発赤	25 (11.4)	15 (6.8)
全身反応	120 (54.5)	124 (55.9)
筋肉痛	95 (43.2)	81 (36.5)
疲労	68 (30.9)	67 (30.2)
頭痛	46 (20.9)	54 (24.3)
関節痛	33 (15.0)	32 (14.4)
発熱	0	1 (0.5)

発現例数 [発現割合 (%)]

- ・AE 及び副反応の発現割合は、1 回目接種後 1 ヶ月間に本剤／生理食塩液群 12.2% (27/221 例) 及び 1.8% (4/221 例)、13vPnC／PPSV23 群 13.1% (29/222 例) 及び 1.4% (3/222 例) であり、2 回目接種後 1 ヶ月間に本剤／生理食塩液群 7.0% (15/213 例) 及び 0.9% (2/213 例)、13vPnC／PPSV23 群 18.7% (40/214 例) 及び 7.5% (16/214 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた AE 及びその副反応の発現状況は、表のとおりであった。

各回接種後1カ月間のAE及び副反応（安全性解析対象集団）

	AE				副反応			
	1回目		2回目		1回目		2回目	
	本剤/ 生食群 (221例)	13vPnC/ PPSV23群 (222例)	本剤/ 生食群 (213例)	13vPnC/ PPSV23群 (214例)	本剤/ 生食群 (221例)	13vPnC/ PPSV23群 (222例)	本剤/ 生食群 (213例)	13vPnC/ PPSV23群 (214例)
全体	27 (12.2)	29 (13.1)	15 (7.0)	40 (18.7)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (0.9)	16 (7.5)
上気道 感染	7 (3.2)	5 (2.3)	6 (2.8)	8 (3.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (1.4)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
気管支炎	2 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0
尿路感染	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位 疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	8 (3.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	8 (3.7)
急性副鼻 腔炎	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
アレルギー 性鼻炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
転倒	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
注射部位 腫脹	0	0	0	8 (3.7)	0	0	0	8 (3.7)
発疹	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.5)

本剤/生食群：本剤/生理食塩液群

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA version 21.1

・ 治験期間中に死亡及び治験中止に至ったAEは認められなかった。

・ SAEの発現割合は、治験薬1回目接種後1ヵ月間に本剤/生理食塩液群0% (0/221例)、13vPnC/PPSV23群0.5% (1/222例、肺炎球菌髄膜炎1例)、治験薬2回目接種後1ヵ月間に本剤/生理食塩液群0% (0/213例)、13vPnC/PPSV23群1.9% (4/214例、前立腺癌、一過性脳虚血発作、腎結石症及び呼吸困難各1例)、治験薬2回目接種1ヵ月後から1回目接種6ヵ月後までに本剤/生理食塩液群2.3% (5/213例、腺癌、紡錘細胞肉腫、子宮癌、ラクナ梗塞及び一過性脳虚血発作各1例)、13vPnC/PPSV23群1.9% (4/214例、脳血管発作2例、心筋症及び変形性関節症各1例)であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

免疫原性の結果

副次評価項目

・OPA GMT

ベースライン時（1回目治験薬接種前）では、20血清型すべてに対するOPA GMTは、本剤／生理食塩液群と13vPnC／PPSV23群で同程度であった。本剤接種後では、本剤／生理食塩液群で20血清型すべてに対するOPA GMTの増加が認められた。

1回目治験薬接種後1ヵ月時の13vPnC血清型に対するOPA GMTの95%信頼区間（CI）は接種群間で重なっていたが、血清型19Fでは重なりはわずかであった。

7追加血清型に対するOPA GMTの95%CIについて、本剤／生理食塩液群の1回目治験薬接種後1ヵ月時及び13vPnC／PPSV23群の2回目ワクチン接種後1ヵ月時では、血清型10A、15B、22F及び8では重ならなかった。本剤／生理食塩液群の本剤接種後1ヵ月時の血清型10A、15B及び22Fに対するOPA GMTは、13vPnC／PPSV23群のPPSV23接種後1ヵ月時に比べて高かったが、血清型8に対するOPA GMTは低かった。

想定されたように、13vPnC／PPSV23群では13vPnC接種後1ヵ月時に、7追加血清型に対する免疫応答は認められなかった。13vPnC／PPSV23群（対照群）では、PPSV23接種後1ヵ月時の13血清型に対するOPA GMTは、13vPnC接種後1ヵ月時と比べて同程度又はわずかに高かった。このことから、13vPnC接種後にPPSV23を接種する方法は本治験の対照群として適切であることが支持された。

・OPA GMFR

本剤接種後1ヵ月時の20血清型すべてに対するOPA GMFRは6倍以上であった。

本剤又は13vPnC接種後の13共通血清型に対するOPA GMFR（1回目接種前に対する1回目接種後1ヵ月時）の95%CIは、接種群間で重なっていたが、血清型1、5、9V及び19Fでの重なりはわずかであった。

7追加血清型に対するOPA GMFRの95%CIは、本剤／生理食塩液群での1回目接種前に対する1回目接種後1ヵ月時と、13vPnC／PPSV23群での1回目接種前に対する2回目接種後1ヵ月時とで、血清型8、11A、12F及び33Fで接種群間の重なりが認められた。

本剤／生理食塩液群での1回目接種前に対する20vPnC接種後1ヵ月時の血清型10A、15B及び22Fに対するOPA GMFRは、13vPnC／PPSV23群での1回目接種前に対するPPSV23接種後1ヵ月時のOPA GMFRに比べて高く、95%CIは重ならなかった。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験：米国）^{31~33)}（外国人データ）

健康乳児を対象とした多価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価する第Ⅱ相試験

試験デザイン	第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験
対象	42 日齢以上 98 日齢以下の健康乳幼児 460 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験参加者の法定代理人が本治験に関連するすべての情報を得たことを示す、同意説明文書への直筆の署名及び日付を記入できる者 ・ 妊娠 36 週を超えて出生し、同意取得時に 2 ヶ月齢（42～98 日）の男児又は女児（出生日は生後 1 日とする） ・ 病歴調査、身体所見及び臨床的判断により本治験への参加が適格であると判断された健康乳児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に肺炎球菌ワクチン（治験薬を含む）の接種を受けた者 ・ 各ワクチンの製品情報によりジフテリア、破傷風、百日せき又は 13vPnC のワクチン接種が禁忌と考えられる者 ・ 微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者 ・ 重大な神経系疾患又は熱性痙攣を含む痙攣発作歴、重大な持続性又は進行性の神経系疾患（例：脳性麻痺、脳症、水頭症）、もしくはその他重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状（例：エルブ麻痺及び／又は筋緊張低下－反応性低下発作）は除く。 ・ その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加や治験薬接種により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者、あるいは治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者 ・ 細胞障害性治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療中である者、又は本治験の最終採血時までこれらの治療を受ける予定のある者。急性疾患の治療目的で、副腎皮質ステロイドの全身投与を短期間（14 日未満）受けていた場合、その使用の中止後から治験薬接種まで 28 日以上経過するまで、治験に組み入れてはならない。なお、吸入／ネブライザー、関節内注射、滑液包内注射又は外用（皮膚又は眼）による副腎皮質ステロイドの使用は許容される。 ・ 免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いのある者。以下を含むがこれらに限定されない：免疫グロブリンクラス／サブクラス欠損症、ディジョージ症候群、全身性の悪性腫瘍、HIV 感染、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植
試験方法	<p>本剤接種又は 13vPnC 接種のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付け [本剤群：232 例、13vPnC 群：228 例]、2、4 及び 6 ヶ月齢時（初回免疫：1～3 回目接種）並びに 12 ヶ月齢時（追加免疫：4 回目接種）に 1 回あたり 0.5mL を筋肉内接種^{a)}。</p> <p>DTaP-IPV-HBV ワクチンを 1～3 回目接種に同時接種^{b)}。</p> <p>他の小児定期接種ワクチン [Hib、MMR、ロタウイルス、髄膜炎菌、インフルエンザ] は治験実施計画書の規定に従って接種可能</p>

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

（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 6 歳以上の者：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。

（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 6 歳未満の者：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。

（小児：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、3 回目接種から 60 日間以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

主要評価項目	安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬各回接種後 7 日間の電子日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性及び傾眠状態／睡眠増加） ・ 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月後まで、及び 4 回目接種から 4 回目接種後 1 ヶ月までの有害事象（AE） ・ 1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに重篤な有害事象（SAE）及び新たに診断された慢性疾患（NDCMC）
副次評価項目	免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 3 回目接種 1 ヶ月後の事前に規定した IgG 抗体濃度 ・ 4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度
探索的評価項目	免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> ・ OPA GMT

a) 13vPnC の小児筋肉内接種は本邦未承認

b) DTaP-IPV-HBV、MMR ワクチンは本邦未承認薬

安全性の結果

主要評価項目

- ・ 本剤各回接種後 7 日間に認められた局所反応及び全身反応の発現状況は、以下のとおりであった。なお、局所反応及び全身反応は全て副反応とみなすこととされた。

治験薬各回接種後 7 日間での局所反応及び全身反応（安全性解析対象集団）

	本剤筋肉内接種群（231 例）	13vPnC 筋肉内接種群（225 例）
局所反応	180 (77.9)	185 (82.2)
注射部位疼痛	163 (70.6)	167 (74.2)
注射部位発赤	112 (48.5)	120 (53.3)
注射部位腫脹	76 (32.9)	80 (35.6)
全身反応	217 (93.9)	220 (97.8)
易刺激性	214 (92.6)	206 (91.6)
傾眠状態	188 (81.4)	189 (84.0)
食欲減退	134 (58.0)	136 (60.4)
発熱	90 (39.0)	90 (40.0)

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA version 25.0

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

- ・ AE 及び副反応の発現割合は、2 群で同程度であった。本剤筋肉内接種群 64.5%（149/231 例）及び 3.0%（7/231 例）、13vPnC 筋肉内接種群 64.8%（147/227 例）及び 2.6%（6/227 例）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応の発現状況は以下のとおりであった。よくみられた AE は上気道感染及び中耳炎であった。

いずれかの群で5%以上に発現したAE及びその副反応（安全性解析対象集団）

	AE		副反応	
	本剤 筋肉内接種群 (231例)	13vPnC 筋肉内接種群 (227例)	本剤 筋肉内接種群 (231例)	13vPnC 筋肉内接種群 (227例)
全体	149 (64.5)	147 (64.8)	7 (3.0)	6 (2.6)
上気道感染	40 (17.3)	44 (19.4)	0	0
中耳炎	25 (10.8)	21 (9.3)	0	0
ウイルス性上気道感染	16 (6.9)	11 (4.8)	0	0
上咽頭炎	15 (6.5)	16 (7.0)	0	0
細気管支炎	12 (5.2)	11 (4.8)	0	0
結膜炎	12 (5.2)	11 (4.8)	0	0
発熱	12 (5.2)	10 (4.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻閉	12 (5.2)	7 (3.1)	0	0
生歯	10 (4.3)	16 (7.0)	0	0
急性中耳炎	8 (3.5)	15 (6.6)	0	0

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA version 25.0

各回接種後7日間の局所反応及び全身反応について、1回目接種から4回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

- ・ 治験薬と関連ありと判断されたAEはほとんど認められなかった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断されたAEは、器官別大分類(SOC)の一般・全身障害及び投与部位の状態であった。重度のAEはほとんど認められず、即時型のAEはまれであった。
- ・ 重篤な有害事象は、本剤筋肉内接種群5.2% (12/231例、貧血、細気管支炎、ウイルス性気管支炎、感染性クループ、胃腸炎、ウイルス性髄膜炎、RSウイルス細気管支炎、敗血症、尿路感染、ウイルス性上気道感染、発育不全、栄養障害、乏尿及び呼吸窮迫各1例、重複含む)及び13vPnC筋肉内接種群2.2% (5/227例、胃腸炎、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎、RSウイルス感染及び発作様現象各1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・ 本治験期間中に報告されたSAE又はNDCMCのうち、治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。治験中止に至ったSAEは本剤筋肉内接種群1例(発育不全)であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

免疫原性の結果

副次評価項目

- ・ 本剤の3回目接種1ヵ月後の、事前に規定したIgG抗体濃度を示した治験参加者の割合及びIgG GMCの結果から、すべての20血清型に対する頑健な免疫応答が認められた。
- ・ 4回目接種1ヵ月後のIgG抗体濃度は、3回目接種1ヵ月後及び4回目接種直前のIgG抗体濃度と比較して、すべての血清型に対して頑健な免疫応答(ブースター効果)が認められた。

探索的評価項目

- ・ OPA GMTの測定結果から、本剤の3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後に、20血清型すべてに対して機能的OPA反応が認められた。IgG反応と同様に、すべての血清型で頑健な追加免疫反応が認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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：肺炎球菌による感染症の予防〉

①国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験：日本、韓国、台湾）²⁷⁾

日本、韓国及び台湾で実施した肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、第三者非盲検試験
対象	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 60 歳以上の成人 1425 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時点で 60 歳以上の男性又は女性 病歴調査及び臨床的判断を含む臨床的評価により、治験への参加が適格であると判断された成人（過去 6 週間に重要な治療の変更を要さなかった、又は治験薬接種前 12 週間に疾患の増悪による入院を要さなかった疾患と定義する安定した基礎疾患を有する成人を含む） 日本の治験実施医療機関で登録された 60～64 歳の成人のみ： <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌疾患の罹患リスクが高く、安定した慢性基礎疾患（例：慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、糖尿病、慢性腎臓病）を有する者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンに関連する重度の有害反応の既往及び／又は本剤、13vPnC、その他のジフテリアトキソイドを含むワクチン、もしくは PPSV23 の構成成分に対して重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の既往を有する者 重篤な慢性疾患を有する者：転移性悪性腫瘍、酸素補給を要する重度の慢性閉塞性肺疾患、末期腎疾患（透析の有無を問わない）、肝硬変、臨床的に安定していない心疾患又は治験担当医師が治験への参加を不適切と判断した他の疾患を含む 過去に肺炎球菌ワクチン（治験薬を含む）の接種を受けた者、又は治験参加中に接種予定のある者
試験方法	本剤接種又は 13vPnC 接種のいずれかに治験実施医療機関ごとに年齢（60～64 歳及び 65 歳以上）で層別化し、無作為に割り付け [本剤／生理食塩液群：713 例、13vPnC／PPSV23 群（対照群）：712 例]、本剤又は 13vPnC の各 0.5mL を筋肉内接種し（接種 1）、接種 1 後 28～42 日に 2 回目接種として生理食塩液又は PPSV23 の各 0.5mL を筋肉内接種（接種 2）

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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 6 歳以上の者：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。

〈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 6 歳未満の者：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。

〈小児：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、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

<p>主要評価項目</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬 1 回目^{a)} 接種後 10 日間の電子日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛） ・ 治験薬 1 回目^{a)} 接種後 7 日間の電子日誌により収集された全身反応（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛） ・ 治験薬各回接種後 1 ヶ月間の有害事象（AE）（局所反応、全身反応を除く）及び重篤な有害事象（SAE） <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤により誘導された 13 共通血清型に対する免疫応答について、13vPnC により誘導された免疫応答に対する非劣性：接種 1 後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価 ・ 本剤により誘導された 7 追加血清型に対する免疫応答について、PPSV23 により誘導された免疫応答に対する非劣性：PPSV23 接種後 1 ヶ月時に対する本剤接種後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価 <p>非劣性基準：</p> <p>以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、本剤の 13vPnC / PPSV23 群に対する非劣性が検証されたと判断した</p> <p>① 13 共通血清型：治験薬（本剤又は 13vPnC）接種 1 ヶ月後の各血清型特異 OPA 抗体価の GMR（13vPnC / PPSV23 群に対する本剤 / 生理食塩液群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回る</p> <p>② 7 追加血清型：治験薬（本剤又は PPSV23）接種 1 ヶ月後の各血清型特異 OPA 抗体価の GMR（13vPnC / PPSV23 群に対する本剤 / 生理食塩液群の比）の両側 95%CI の下限値が 0.5 を上回る</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>免疫原性：各 20 血清型の評価可能例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各接種群における治験薬接種後 1 ヶ月時^{b)} の血清型特異的 OPA GMT ・ 各接種群における治験薬接種前に対する接種後 1 ヶ月時^{b)} の血清型特異的 OPA 抗体価の GMFR ・ 各接種群における治験薬接種前に対する接種後 1 ヶ月時^{b)} の血清型特異的 OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合 ・ 各接種群における治験薬接種後 1 ヶ月時^{b)} の血清型特異的 OPA 抗体価が定量下限（LLOQ）以上であった治験参加者の割合 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 接種 2（PPSV23 又は生理食塩液）後 10 日間に局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）を報告した治験参加者の割合 ・ 接種 2（PPSV23 又は生理食塩液）後 7 日間に全身反応（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛）を報告した治験参加者の割合

a) 日本の治験実施医療機関では、被験者は 2 回目接種後も電子日誌に記録することとされた。

b) 「治験薬接種後 1 ヶ月時」とは、本剤接種後 1 ヶ月時（本剤 / 生理食塩液群）、又は 13vPnC 接種後 1 ヶ月時（13 共通血清型、13vPnC / PPSV23 群）もしくは PPSV23 接種後 1 ヶ月時（7 追加血清型、13vPnC / PPSV23 群）とする。

安全性の結果

主要評価項目

- ・接種1後10日間（局所の副反応）又は7日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後1～7日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後2～6日（中央値）に発現し、持続期間は1～3.5日（中央値）であった。

主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤／生理食塩液			13vPnC／PPSV23		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}
局所反応							
発赤 ^{c)}	1	710	88 (12.4)	10 (1.4)	710	69 (9.7)	9 (1.3)
腫脹 ^{c)}	1	710	74 (10.4)	4 (0.6)	710	53 (7.5)	6 (0.8)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	710	371 (52.3)	1 (0.1)	710	360 (50.7)	2 (0.3)
全身反応							
疲労 ^{d)}	1	710	147 (20.7)	0 (—)	710	163 (23.0)	2 (0.3)
頭痛 ^{d)}	1	710	65 (9.2)	0 (—)	710	78 (11.0)	2 (0.3)
筋肉痛 ^{d)}	1	710	125 (17.6)	1 (0.1)	710	127 (17.9)	1 (0.1)
関節痛 ^{d)}	1	710	48 (6.8)	0 (—)	710	56 (7.9)	0 (—)
発熱 ^{d,e)}	1	710	1 (0.1)	0 (—)	710	4 (0.6)	1 (0.1)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が10cmを超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は13vPnC接種後10日間評価した

d) 本剤又は13vPnC接種後7日間評価した

e) 38.0℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。40.0℃を超える発熱の報告はなかった。

MedDRA version 25.1

- AE及び副反応は、接種1後1ヵ月間に本剤／生理食塩液群 5.6% (40/711例) 及び 2.1% (15/711例)、13vPnC／PPSV23群 5.9% (42/710例) 及び 1.1% (8/710例)、接種2後1ヵ月間に本剤／生理食塩液群 3.7% (26/695例) 及び 0.4% (3/695例)、13vPnC／PPSV23群 4.7% (33/699例) 及び 2.0% (14/699例) に認められた。いずれの群及び接種回においても発現割合が1.0%を超えるAEは認められなかった。治験薬接種後1ヵ月間にいずれかの群で2例以上に認められた副反応は、接種1後では、注射部位疼痛7例(本剤／生理食塩液群6例、13vPnC／PPSV23群1例)、注射部位そう痒感3例(本剤／生理食塩液群2例、13vPnC／PPSV23群1例)及び筋肉痛2例(本剤／生理食塩液群2例)であり、接種2後では、注射部位疼痛8例(本剤／生理食塩液群1例、13vPnC／PPSV23群7例)、腫脹5例(13vPnC／PPSV23群5例)、注射部位紅斑3例(13vPnC／PPSV23群3例)、注射部位腫脹3例(13vPnC／PPSV23群3例)、関節痛2例(13vPnC／PPSV23群2例)及び紅斑2例(13vPnC／PPSV23群2例)であった。
- 治験期間中に、死亡は認められなかった。
- SAEは、接種1後1ヵ月間に本剤／生理食塩液群 0.4% (3/711例、回転性めまい、COVID-19及び椎間板突出各1例)、13vPnC／PPSV23群 0.6% (4/710例、発熱、COVID-19、ウイルス性発疹、尿管結石症及び蕁麻疹各1例(重複あり))、接種2後1ヵ月間に本剤／生理食塩液群 0.6% (4/695例、COVID-19 2例、心筋梗塞、細菌性肺炎、脳梗塞、気胸、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各1例(重複あり))、13vPnC／PPSV23群 0.4% (3/699例、心房細動、鼠径ヘルニア及びCOVID-19各1例) に認められた。そのうち、接種1後1ヵ月間に13vPnC／PPSV23群の同一の1例に認められた発熱及び蕁麻疹は副反応とされたが、いずれも回復した。
- 治験中止に至ったAEは、本剤／生理食塩液群 0.8% (6/713例、注射部位疼痛3例、疲労、筋肉痛、腫脹、頭痛、紅斑、胃腸炎、細菌性肺炎、深部静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓症、膵癌、COVID-19、SARS-CoV-2抗体試験陽性各1例(重複あり))、13vPnC／PPSV23群 0.6% (4/712例、蜂窩織炎、発熱、蕁麻疹、食物アレルギー及びウイルス性発疹各1例(重複あり)) に認められた。そのうち、本剤／生理食塩液群で3例(注射部位疼痛3例)、13vPnC／PPSV23群で2例(蜂窩織炎、発熱及び蕁麻疹各1例(重複あり)) に認められた事象は副反応とされ、本剤／生理食塩液群の注射部位疼痛1例は回復しなかったものの、その他の事象は回復した。

免疫原性の結果

主要評価項目

- ・本剤接種後1ヵ月時の各血清型に対する OPA GMT は 50 (血清型 3) ~6675 (血清型 33F) の範囲であった (表)。

本剤、13vPnC 又は PPSV23 接種後 1 ヶ月時の OPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		
	本剤	13vPnC	PPSV23
共通血清型			
1	207 (177, 242)	267 (229, 311)	—
3	50 (45, 55)	56 (50, 62)	—
4	813 (696, 949)	1029 (881, 1202)	—
5	96 (82, 112)	125 (107, 145)	—
6A	1286 (1088, 1520)	1475 (1249, 1742)	—
6B	1399 (1196, 1637)	1537 (1314, 1798)	—
7F	1735 (1578, 1907)	2076 (1889, 2282)	—
9V	1467 (1285, 1674)	1663 (1459, 1895)	—
14	704 (602, 824)	647 (554, 756)	—
18C	1325 (1142, 1538)	1826 (1575, 2117)	—
19A	864 (750, 994)	1172 (1018, 1349)	—
19F	365 (310, 431)	574 (487, 676)	—
23F	290 (239, 351)	361 (298, 437)	—
追加血清型			
8	561 (490, 642)	—	971 (850, 1110)
10A	1661 (1422, 1939)	—	777 (667, 906)
11A	3331 (2834, 3913)	—	1933 (1644, 2274)
12F	3543 (2976, 4217)	—	2104 (1766, 2507)
15B	1265 (1039, 1539)	—	593 (487, 723)
22F	2818 (2345, 3388)	—	1737 (1445, 2089)
33F	6675 (5751, 7748)	—	5853 (5046, 6788)

CI : 信頼区間

- ・本剤により誘導された全 13 共通血清型に対する免疫応答は、13vPnC により誘導された免疫応答に対して非劣性であった。
- ・本剤により誘導された 7 追加血清型のうち 6 血清型に対する免疫応答は、PPSV23 により誘導された免疫応答に対して非劣性であった。

副次評価項目

- 本剤接種後 1 ヶ月時の血清型 8 に対する免疫応答は、統計学的な非劣性基準をわずかに満たさなかった [GMR=0.58, 95%CI (0.50, 0.67)]。しかし、OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合に基づくと、血清型 8 に対する免疫応答は、非劣性基準を満たした本剤の他の 19 血清型と同程度の予防効果があることが示唆される。
- 60 歳以上の成人では、OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合に基づくと、本剤接種後 1 ヶ月時で 20 血清型すべてに対して頑健な免疫応答が認められた。
- 20 血清型すべてに対する免疫応答は、3 国のいずれでも 20vPnC 接種後に増加した。

②海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験：米国、スウェーデン）^{28、29}（外国人データ）

18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴のない成人を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を検討する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験
対象	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18 歳以上の成人 3902 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・コホート 1：60 歳以上の男性又は女性 ・コホート 2：50～59 歳の男性又は女性 ・コホート 3：18～49 歳の男性又は女性 ・病歴調査及び臨床的判断を含む臨床的評価により、治験への参加が適格であると判断された成人（過去 6 週間に重要な治療の変更を要さなかった、又は治験薬接種前 12 週間に疾患の増悪による入院を要さなかった疾患と定義する安定した基礎疾患を有する成人を含む）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に肺炎球菌ワクチン（治験薬を含む）の接種を受けた者、又は本治験期間中に接種を予定する者 ・ワクチンに関連する重度の有害反応の既往又は本剤、13vPnC、その他のジフテリアトキソイドを含むワクチン又は PPSV23 の構成成分に対する重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の既往を有する者 ・重篤な慢性疾患を有する者：転移性悪性腫瘍、酸素補給を要する重度の慢性閉塞性肺疾患、末期腎疾患（透析の有無を問わない）、臨床的に安定していない心疾患又は治験担当医師が治験への参加を不適切と判断した他の疾患を含む ・その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態（直近 1 年以内又は現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり、治験参加や治験薬接種により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者、あるいは治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者 ・微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者 ・細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療中である者、又は本治験の最終採血時までこれら治療を受ける予定のある者。急性疾患の治療目的で、副腎皮質ステロイドの全身投与を短期間（14 日未満）受けていた場合、その使用の中止後から治験ワクチン接種まで 28 日以上経過するまで、治験に組み入れてはならない。なお、吸入／ネブライザー、関節内、滑液包内又は外用（皮膚又は眼）による副腎皮質ステロイドの使用は許容される。 ・免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いがある者。以下を含むがこれらに限定されない：免疫グロブリンクラス又はサブクラス欠損症、全身性の悪性腫瘍、HIV 感染、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植

試験方法	<p>組み入れ時の年齢に基づいて3つのコホートのいずれかに割り付けた</p> <p>コホート1：60～64歳及び65歳以上の治験参加者を年齢で層別化し、本剤／生理食塩液群又は13vPnC／PPSV23群に1：1の比で無作為に割り付け〔本剤／生理食塩液群 1,514例、13vPnC／PPSV23群 1,495例〕、本剤又は13vPnCの各0.5mLを筋肉内接種し（接種1）、接種1後28～42日に生理食塩液又はPPSV23の各0.5mLを筋肉内接種（接種2）</p> <p>コホート2：50～59歳の治験参加者を本剤群又は13vPnC群に3：1の比で無作為に割り付け〔本剤群：334例、13vPnC群：111例〕、治験薬を1回あたり0.5mLを単回筋肉内接種</p> <p>コホート3：18～49歳の治験参加者を本剤群又は13vPnC群に3：1の比で無作為に割り付け〔本剤群：336例、13vPnC群：112例〕、治験薬を1回あたり0.5mLを単回筋肉内接種</p>
主要評価項目	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬接種後^{a)}10日間の電子日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛） ・ 治験薬接種後^{a)}7日間の電子日誌により収集された全身反応（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛及び関節痛） ・ 治験薬接種後1ヵ月の有害事象（AE）（局所反応、全身反応を除く） ・ 治験薬接種後6ヵ月の重篤な有害事象（SAE） <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 60歳以上の成人（コホート1）を対象として、本剤により誘導された13共通血清型に対する免疫応答の13vPnCに対する非劣性：治験薬接種後1ヵ月時の血清型特異的OPA抗体価 ・ 60歳以上の成人（コホート1）を対象として、本剤により誘導された7追加血清型に対する免疫応答のPPSV23に対する非劣性：治験薬接種後1ヵ月時の血清型特異的OPA抗体価 <p>非劣性基準：</p> <p>以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、本剤の13vPnC／PPSV23群に対する非劣性が検証されたと判断した</p> <p>①13共通血清型：治験薬（本剤又は13vPnC）接種1ヵ月後の各血清型特異OPA抗体価のGMR（13vPnC／PPSV23群に対する本剤／生理食塩液群の比）の両側95%CIの下限値が0.5を上回る</p> <p>②7追加血清型：治験薬（本剤又はPPSV23）接種1ヵ月後の各血清型特異OPA抗体価のGMR（13vPnC／PPSV23群に対する本剤／生理食塩液群の比）の両側95%CIの下限値が0.5を上回る</p>

a) コホート1では接種1後

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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6歳以上の者：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。

〈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6歳未満の者：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。

〈小児：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、3回目接種から60日間以上の間隔において、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

副次評価項目	<p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> 50～59 歳の成人（コホート 2）に本剤を接種したときに誘導された 20 血清型に対する免疫応答について、60～64 歳の成人に本剤を接種したときに誘導された免疫応答に対する非劣性：治験薬接種後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価 18～49 歳の成人（コホート 3）に本剤を接種したときに誘導された 20 血清型に対する免疫応答について、60～64 歳の成人に本剤を接種したときに誘導された免疫応答に対する非劣性：治験薬接種後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価 60 歳以上、50～59 歳及び 18～49 歳の成人（全コホート）に本剤を接種したときの免疫応答：治験薬接種前に対する接種後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価の上昇倍率、4 倍以上上昇した治験参加者の割合、定量下限 LLOQ 以上であった治験参加者の割合
探索的評価項目	<p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患又は重篤な肺炎球菌感染症罹患リスクを高める他の因子（喘息、糖尿病、慢性肺疾患、喫煙等）を有する 18 歳以上の成人に本剤を接種したときに誘導される 20 血清型に対する免疫応答：治験薬接種後 1 ヶ月時の血清型特異的 OPA 抗体価

安全性の結果

主要評価項目

- ・コホート 1 : 60 歳以上

各群において本剤又は 13vPnC の各 0.5mL を筋肉内接種（接種 1）後 10 日間（局所の副反応）又は 7 日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況の評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2.5 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。さらに、全身性の副反応は接種後 1～3 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。

主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤／生理食塩液			13vPnC／PPSV23		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}
発赤 ^{c)}	1	1505	110 (7.3)	12 (0.8)	1483	92 (6.2)	3 (0.2)
腫脹 ^{c)}	1	1505	113 (7.5)	5 (0.3)	1483	118 (8.0)	4 (0.3)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	1505	834 (55.4)	3 (0.2)	1483	803 (54.1)	5 (0.3)
疲労 ^{d)}	1	1505	454 (30.2)	18 (1.2)	1483	455 (30.7)	18 (1.2)
頭痛 ^{d)}	1	1505	324 (21.5)	10 (0.7)	1483	345 (23.3)	5 (0.3)
筋肉痛 ^{d)}	1	1505	588 (39.1)	6 (0.4)	1483	553 (37.3)	7 (0.5)
関節痛 ^{d)}	1	1505	190 (2.6)	5 (0.3)	1483	203 (13.7)	3 (0.2)
発熱 ^{d, e)}	1	1505	14 (0.9)	1 (0.0)	1483	12 (0.8)	0

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が 10cm を超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は 13vPnC 接種後 10 日間評価した

d) 本剤又は 13vPnC 接種後 7 日間評価した

e) 38.0℃以上、38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤群で 5 例、13vPnC 群で 3 例の治験参加者に 40℃を超える発熱が生じた。

・コホート 2：50～59 歳

各群において本剤又は 13vPnC を各 0.5mL 筋肉内接種後 10 日間（局所の副反応）又は 7 日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2.5 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2.5 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～5 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～3 日（中央値）であった。

主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤			13vPnC		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}
発赤 ^{c)}	1	331	27 (8.2)	1 (0.3)	111	6 (5.4)	0
腫脹 ^{c)}	1	331	29 (8.8)	0	111	12 (10.8)	0
注射部位疼痛 ^{c)}	1	331	240 (72.5)	4 (1.2)	111	77 (69.4)	1 (0.9)
疲労 ^{d)}	1	331	130 (39.3)	3 (0.9)	111	40 (36.0)	3 (2.7)
頭痛 ^{d)}	1	331	107 (32.3)	3 (0.9)	111	40 (36.0)	1 (0.9)
筋肉痛 ^{d)}	1	331	165 (49.8)	2 (0.6)	111	55 (49.5)	1 (0.9)
関節痛 ^{d)}	1	331	51 (15.4)	0	111	23 (20.7)	1 (0.9)
発熱 ^{d,e)}	1	331	5 (1.5)	1 (0.3)	111	1 (0.9)	0

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が 10cm を超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は 13vPnC 接種後 10 日間評価した

d) 本剤又は 13vPnC 接種後 7 日間評価した

e) 38.0℃以上、38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤で 1 例の治験参加者に 40℃を超える発熱が生じた。

・コホート 3：18～49 歳

各群において本剤又は 13vPnC の各 0.5mL を筋肉内接種後 10 日間（局所の副反応）又は 7 日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～3 日（中央値）であった。

主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
		本剤			13vPnC		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}
発赤 ^{c)}	1	335	30 (9.0)	2 (0.6)	112	11 (9.8)	0
腫脹 ^{c)}	1	335	39 (11.6)	0	112	14 (12.5)	0
注射部位疼痛 ^{c)}	1	335	272 (81.2)	1 (0.3)	112	92 (82.1)	1 (0.9)
疲労 ^{d)}	1	335	143 (42.7)	6 (1.8)	112	49 (43.8)	4 (3.6)
頭痛 ^{d)}	1	335	130 (38.8)	9 (2.7)	112	38 (33.9)	1 (0.9)
筋肉痛 ^{d)}	1	335	223 (66.6)	4 (1.2)	112	83 (74.1)	1 (0.9)
関節痛 ^{d)}	1	335	45 (13.4)	0	112	20 (17.9)	1 (0.9)
発熱 ^{d,e)}	1	335	4 (1.2)	1 (0.3)	112	2 (1.8)	2 (1.8)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が 10cm を超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は 13vPnC 接種後 10 日間評価した

d) 本剤又は 13vPnC 接種後 7 日間評価した

e) 38.0℃以上、38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。40.0℃を超える発熱の報告はなかった。

- ・ AE 及び副反応の発現割合は、コホート 1 の接種 1 後 1 ヶ月間に、本剤／生理食塩液群 9.8%（148/1,507 例）及び 0.9%（14/1,507 例）、13vPnC／PPSV23 群 11.1%（166/1,490 例）及び 1.5%（23/1,490 例）、コホート 1 の接種 2 後 1 ヶ月間に、本剤／生理食塩液群 7.4%（108/1,461 例）及び 0.4%（6/1,461 例）、13vPnC／PPSV23 群 12.2%（176/1,445 例）及び 6.4%（93/1,445 例）、コホート 2 の治験薬接種後 1 ヶ月間に、本剤群 10.2%（34/334 例）及び 0.9%（3/334 例）、13vPnC 群 8.1%（9/111 例）及び 0.9%（1/111 例）、コホート 3 の治験薬接種後 1 ヶ月間に、本剤群 15.2%（51/335 例）及び 1.2%（4/335 例）、13vPnC 群 11.6%（13/112 例）及び 0.9%（1/112 例）であった。いずれかの群で 1.0% を超えて発現した有害事象は、コホート 1 の接種 1 後は該当する事象はなく、コホート 1 の接種 2 後に注射部位疼痛（13vPnC／PPSV23 群 2.8%）、注射部位腫脹（13vPnC／PPSV23 群 2.1%）及び注射部位紅斑（本

剤／生理食塩液群 0.1%、13vPnC／PPSV23 群 1.7%)、コホート 2 では上気道感染（本剤群 1.2%、13vPnC 群 2.7%）及び転倒（本剤群 1.2%）、コホート 3 ではインフルエンザ（本剤群 2.1%、13vPnC 群 0.9%）、上気道感染（本剤群 2.1%、13vPnC 群 0.9%）及び上咽頭炎（本剤群 1.8%、13vPnC 群 1.8%）が認められた。いずれかの群で 1.0%を超えて発現した副反応は、コホート 1 の 2 回目接種後に、注射部位疼痛（13vPnC／PPSV23 群 2.6%）、注射部位腫脹（13vPnC／PPSV23 群 2.0%）、注射部位紅斑（本剤／生理食塩液群<0.1%、13vPnC／PPSV23 群 1.6%）であった。

- 死亡は、コホート 1 の本剤／生理食塩液群に 1 例^{注)}（自殺既遂）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

注) 6 歳男性。_度の自殺未遂、鬱病の既往歴。2 回目の治験薬（生理食塩水）接種 48 日後に、_____自殺を図り、死亡。治験薬との因果関係は否定された。

- 接種 1 後 6 カ月間の認められた SAE は、表のとおりである。発現割合は、コホート 1 の接種 1 後では本剤／生理食塩液群 2.4%（36/1,507 例）、13vPnC／PPSV23 群 1.9%（29/1,490 例）、コホート 2 では本剤群 0.3%（1/334 例）、13vPnC 群 0.9%（1/111 例）、コホート 3 では本剤群 0.6%（2/335 例）、13vPnC 群 0.9%（1/112 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤又は 13vPnC 接種後 6 カ月間の SAE（安全性解析対象集団）

コホート 1 (接種 1 後)	本剤／ 生理食塩液群	冠動脈疾患 3 例、虫垂炎、蜂巣炎、変形性関節症、前立腺癌、急性腎障害及び呼吸困難各 2 例、心房細動、心筋梗塞、ヘルニア、非心臓性胸痛、胆汁性嚢胞、感染性関節炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、丹毒、大腿骨骨折、銃創、頭部損傷、熱疲労、低ナトリウム血症、関節痛、横紋筋融解症、腹膜転移、移行上皮癌、脳血管発作、肝性脳症、虚血性脳卒中、失神、一過性脳虚血発作、自殺既遂、血尿、腎不全及び肺塞栓症各 1 例
	13vPnC／ PPSV23 群	うっ血性心不全 2 例、失血性貧血、心房細動、冠動脈疾患、無症候性心筋梗塞、大腸炎、胃腸出血、上部消化管出血、胸痛、全身性炎症反応症候群、蜂巣炎、憩室炎、腎感染、上腕骨骨折、半月板損傷、筋断裂、処置後血尿、ストレス骨折、血圧上昇、脱水、高血糖、2 型糖尿病、頸部腫瘤、結腸癌、多発性神経膠芽細胞腫、悪性黒色腫、膀胱癌、失神、医療機器機能不良、末期腎疾患、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、低酸素症、肺水腫及び呼吸不全各 1 例
コホート 2	本剤群	腎結石症及び尿管閉塞各 1 例
	13vPnC 群	皮膚細菌感染 1 例
コホート 3	本剤群	急性心筋梗塞及び肺塞栓症各 1 例
	13vPnC 群	単純ヘルペス髄膜炎 1 例

MedDRA version 22.1

- 治験中止に至った有害事象は、コホート 1 の本剤／生理食塩液群 0.8%（12/1,507 例、注射部位腫脹 2 例、血管浮腫、自殺既遂、動悸、不安、注射部位そう痒感、失神寸前の状態、異常感、そう痒症、アトピー性皮膚炎、過敏症、冠動脈疾患、関節炎及び注射部位紅斑各 1 例（重複あり）、13vPnC／PPSV23 群 0.5%（8/1,490 例、膀胱炎、注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、下気道感染、注射部位反応、筋断裂、気管支過敏症及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例（重複あり））に

認められた。そのうち、本剤／生理食塩液群 5 例（注射部位腫脹 2 例、動悸、不安、注射部位
そう痒感、失神寸前の状態、異常感及びそう痒症各 1 例（重複あり））及び 13vPnC／PPSV23 群
4 例（注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、注射部位反応及び気管支過敏症各 1 例（重複あり））に認
められた事象は副反応とされたが、いずれも回復した。

免疫原性の結果

主要評価項目

評価可能免疫原性集団のうち、重篤な肺炎球菌感染症のリスク因子として喫煙（12.8%）、慢性心
血管疾患（5.3%）、喘息を含む慢性肺疾患（8.5%）、慢性肝疾患（0.4%）及び糖尿病（13.9%）
などが含まれた。

- ・コホート 1：60 歳以上

本剤接種後 1 カ月時の各血清型に対する OPA GMT は 40.7（血清型 3）～5125.9（血清型 33F）
の範囲であった。

本剤、13vPnC 又は PPSV23 接種後 1 カ月時の OPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		
	本剤	13vPnC	PPSV23
共通血清型			
1	123.4 (112.3, 135.5)	153.8 (140.2, 168.8)	—
3	40.7 (38.0, 43.6)	47.8 (44.7, 51.2)	—
4	508.7 (456.5, 566.9)	626.9 (563.5, 697.4)	—
5	91.6 (83.4, 100.5)	109.7 (100.1, 120.3)	—
6A	889.0 (795.0, 994.1)	1165.1 (1043.3, 1301.0)	—
6B	1115.2 (1003.1, 1239.8)	1341.3 (1208.5, 1488.8)	—
7F	968.8 (887.0, 1058.3)	1129.2 (1034.7, 1232.4)	—
9V	1455.5 (1317.5, 1608.0)	1567.8 (1420.5, 1730.5)	—
14	746.7 (679.0, 821.2)	746.7 (679.8, 820.1)	—
18C	1252.6 (1123.1, 1397.0)	1482.3 (1330.5, 1651.5)	—
19A	517.9 (472.2, 568.0)	645.3 (588.9, 707.1)	—
19F	265.8 (240.2, 294.1)	333.3 (301.5, 368.3)	—
23F	276.5 (242.5, 315.2)	335.1 (294.4, 381.4)	—
追加血清型			
8	465.6 (422.5, 513.1)	—	848.1 (769.1, 935.2)
10A	2007.6 (1808.0, 2229.1)	—	1079.9 (972.1, 1199.7)
11A	4426.8 (3965.5, 4941.8)	—	2534.9 (2276.8, 2822.3)
12F	2538.7 (2255.3, 2857.7)	—	1716.6 (1521.8, 1936.3)
15B	2398.2 (2090.6, 2751.2)	—	768.5 (669.7, 881.9)
22F	3666.2 (3244.4, 4143.0)	—	1846.2 (1636.6, 2082.6)
33F	5125.9 (4611.3, 5698.0)	—	3720.6 (3356.2, 4124.6)

CI：信頼区間

- ・本剤により誘導された 13vPnC の 13 共通血清型に対する免疫応答は、13vPnC により誘導された
免疫応答に対して非劣性であった。

- 本剤により誘導された7追加血清型のうち6血清型に対する免疫応答は、PPSV23により誘導された免疫応答に対して非劣性であった。
- 本剤により誘導された血清型8に対する免疫応答は、接種後1ヵ月時で統計的非劣性基準をわずかに満たさなかった [GMR=0.55、95%CI (0.49, 0.62)]。しかし、OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が4倍以上上昇した治験参加者の割合及びOPA 抗体価がLLOQ以上であった治験参加者の割合に基づく、血清型8に対する免疫応答は、非劣性基準を満たした20vPnCの他の19血清型と同程度の予防効果があることが示唆される。

副次評価項目

- コホート2：50～59歳
治験参加者における本剤接種後1ヵ月時の各血清型に対するOPA GMTは43.3（血清型3）～6416.9（血清型11A）の範囲であった。

各コホートにおける本剤接種後1ヵ月時のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)	
	本剤（コホート2：50～59歳）	本剤（コホート1：60～64歳）
共通血清型		
1	135.9 (113.1, 163.4)	131.8 (117.2, 148.3)
3	43.3 (38.0, 49.4)	40.9 (37.6, 44.5)
4	633.3 (513.9, 780.4)	577.9 (505.5, 660.6)
5	84.6 (70.3, 101.8)	96.5 (85.8, 108.6)
6A	1203.9 (968.1, 1497.1)	997.1 (866.5, 1147.5)
6B	1502.7 (1228.2, 1838.5)	1199.0 (1054.3, 1363.4)
7F	1047.0 (884.0, 1240.2)	1173.0 (1052.9, 1306.9)
9V	1725.7 (1424.4, 2090.6)	1687.9 (1493.7, 1907.3)
14	926.2 (761.8, 1126.0)	742.3 (655.8, 840.2)
18C	1805.0 (1459.6, 2232.2)	1355.2 (1184.3, 1550.7)
19A	618.4 (519.9, 735.5)	600.3 (537.5, 670.6)
19F	286.7 (236.0, 348.2)	290.4 (256.4, 329.0)
23F	549.1 (425.4, 708.9)	327.5 (278.2, 385.6)
追加血清型		
8	486.9 (400.6, 591.9)	502.3 (442.8, 569.8)
10A	2520.4 (2076.0, 3060.0)	2437.0 (2149.8, 2762.5)
11A	6416.9 (5131.9, 8023.6)	5248.9 (4564.5, 6035.9)
12F	3445.1 (2807.8, 4227.1)	3105.2 (2722.7, 3541.4)
15B	3355.9 (2582.0, 4361.8)	2873.7 (2438.1, 3387.1)
22F	3808.1 (2998.2, 4836.8)	4228.4 (3629.6, 4926.0)
33F	5571.3 (4495.7, 6904.2)	5445.2 (4749.2, 6243.2)

CI：信頼区間

- 50～59歳の成人で本剤により誘導された20血清型に対する免疫応答は、60～64歳の成人での免疫応答に対して非劣性であった。

- ・コホート 3：18～49 歳
治験参加者における本剤接種後 1 ヶ月時の各血清型に対する OPA GMT は 42.1（血清型 3）～7976.9（血清型 33F）の範囲であった。

各コホートにおける本剤接種後 1 ヶ月時の OPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)	
	本剤（コホート 3：18～49 歳）	本剤（コホート 1：60～64 歳）
共通血清型		
1	162.6 (135.1, 195.6)	132.0 (117.7, 148.1)
3	42.1 (36.9, 48.1)	42.0 (38.7, 45.7)
4	1966.7 (1599.5, 2418.3)	594.5 (522.9, 675.9)
5	107.9 (89.4, 130.1)	96.9 (86.2, 109.0)
6A	3930.5 (3176.0, 4864.4)	1022.8 (896.1, 1167.4)
6B	4260.0 (3461.3, 5243.1)	1250.4 (1102.3, 1418.4)
7F	1872.8 (1564.2, 2242.4)	1187.2 (1064.4, 1324.2)
9V	6041.4 (4962.5, 7354.9)	1726.7 (1529.2, 1949.7)
14	1848.4 (1514.7, 2255.7)	772.8 (684.7, 872.3)
18C	4460.5 (3584.6, 5550.4)	1395.3 (1220.9, 1594.5)
19A	1415.0 (1181.8, 1694.2)	611.3 (547.8, 682.3)
19F	654.8 (538.2, 796.8)	301.2 (266.7, 340.1)
23F	1559.2 (1208.1, 2012.2)	324.5 (277.1, 380.1)
追加血清型		
8	867.0 (709.7, 1059.2)	508.1 (448.8, 575.3)
10A	4157.3 (3410.9, 5067.0)	2569.7 (2274.0, 2903.7)
11A	7169.3 (5735.7, 8961.1)	5419.7 (4737.7, 6199.7)
12F	5875.4 (4719.8, 7314.1)	3074.5 (2697.9, 3503.7)
15B	4601.0 (3487.9, 6069.4)	3019.0 (2562.8, 3556.4)
22F	7568.2 (5927.4, 9663.2)	4482.5 (3862.7, 5201.8)
33F	7976.9 (6341.7, 10033.7)	5693.2 (4970.1, 6521.5)

CI：信頼区間

- ・18～49 歳の成人で本剤により誘導された 20 血清型に対する免疫応答は、60～64 歳の成人での免疫応答に対して非劣性であった。
- ・60 歳以上、50～59 歳及び 18～49 歳（全コホート）
OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合に基づくと、本剤接種後 1 ヶ月時で 20 血清型すべてに対する頑健な免疫応答が認められた。

探索的評価項目

- 18 歳以上の成人において、OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合に基づくと、本剤接種により血清型 15C に対する機能的免疫応答が誘導された。
- 18 歳以上の成人において、OPA GMT、OPA GMFR、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合及び OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合に基づくと、重篤な肺炎球菌感染症罹患リスクの高低にかかわらず、本剤接種後 1 ヶ月時で 20 血清型すべてに対する頑健な免疫応答が認められた。

③国内第Ⅲ相試験（参考：プレベナー13 水性懸濁注、B1851172 試験）³⁰⁾

肺炎球菌疾患（PD）罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない6～64歳の日本人を対象とした13vPnCの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、単群、非盲検試験
対象	PD 罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない6～64歳の日本人 206例
主な登録基準	<p>以下の基準をすべて満たした者を本試験に組み入れ可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意文書に、試験参加者本人又は試験参加者が日本の基準で未成年（6～20歳未満）の場合、その代諾者、親又は法的保護者による署名及び日付が記入されていること。 ・本試験組み入れ時に6～65歳未満の日本人男女 ・試験期間を通して本試験に参加可能で、予定されている来院、試験計画、及び試験ワクチン接種日から7日間（Day 1～Day 7）（6～18歳未満）又は14日間（Day 1～Day 14）（18～65歳未満）の電子日誌（e-diary）の入力を含むその他の試験手順に従う意志及び能力を有している試験参加者（6～18歳未満の場合はその代諾者、親、又は法的保護者） ・病歴の記録、診察、及び試験担当医師の臨床的判断に基づき、PD 罹患リスクを有すると判断された者。リスクには安定した慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患、又は腎疾患；糖尿病；血液又は固形臓器の悪性腫瘍；基礎疾患又は治療により免疫不全状態である又はその状態であることが疑われる者；人工内耳又は慢性髄液漏などの解剖学的生体防御の異常を有する者が含まれるがこの限りでないとした。 ・試験期間を通して電話連絡が可能な試験参加者（6～18歳未満の場合はその代諾者、親、又は法的保護者） ・生殖可能な男性及び妊娠が可能な女性でそのパートナーと性活動があり、妊娠のリスクがあると試験担当医師によって判断された者は、試験期間を通し、かつ試験ワクチン接種後少なくとも28日間、1種類の効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならないこととした。妊娠が可能でない女性の試験参加者は、以下の基準を少なくとも1つ満たさなければならないこととした。 <ul style="list-style-type: none"> a. 閉経後の女性：病理学的又は生理学的な要因がなく月経が連続して12ヵ月以上認められない；血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）の濃度により閉経後であることを確認してもよいこととした。 b. 子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を受けた記録を有する女性 c. 医学的に卵巣機能不全と確定された女性 d. 9歳未満の女子。ただし、9歳未満であっても初潮後の場合は妊娠が可能とみなした。 <p>上記以外の女性試験参加者はすべて妊娠が可能な試験参加者とみなした（卵管結紮を行った女性試験参加者を含む）。</p>

<p>主な除外基準</p>	<p>以下の基準のいずれかに該当する者は本治験から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・あらゆる承認された肺炎球菌ワクチン又は試験用肺炎球菌ワクチンの接種を過去に受けたことのある者、又は本治験期間中に接種を予定する者 ・治験ワクチン接種前 6 週間に治療方法の大幅な変更^{a)}又は基礎疾患の増悪による入院が必要な、症状が安定しない慢性の基礎疾患を有する者 ・末期の疾患。これには転移性^{b)}の悪性腫瘍、酸素療法を必要とする高度の慢性閉塞性肺疾患、透析療法の有無は問わない末期の腎疾患などが含まれるがこの限りでないとした。 ・移植片対宿主病 (GVHD) を発症した者、治験ワクチン接種前 6 ヶ月間に固形臓器移植を受けた者、もしくは過去に造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた者、又は本治験参加期間中に固形臓器移植又は HSCT を受ける可能性のある者 ・治験ワクチン接種前 3 ヶ月間に細胞毒性を有する化学療法又は血液製剤の投与を受けた者、もしくは治験ワクチン接種前 6 ヶ月間に anti-B-cell antibodies の投与を受けた者、又はこれらの投与を治験参加期間中に受ける予定のある者 ・あらゆるワクチン又はその構成成分が禁忌である者。あらゆるワクチン又はその構成成分によるアナフィラキシーの既往を有する者 ・注射が禁忌となるような出血傾向又は出血時間の延長に関連する状態にある者 ・治験ワクチン接種 6 ヶ月前から治験終了までの期間中、ジフテリアを含有するワクチン又はトキソイドの接種歴又は接種予定のある者 ・治験ワクチン接種前 5 年間に、肺炎球菌感染症の罹患に関する医療上の記録を有する者 ・上腕三角筋にワクチン接種を受けるのに十分な筋肉量がないと治験担当医師が判断した者 ・高齢者福祉施設、長期療養施設、又は部分的介護を要する者。なお、高齢者専用住宅に居住する歩行可能な治験参加者は本治験への組み入れを適格とした。 ・重度の視力低下により、独力で文字を読むことができない者 ・本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフ及びその親類縁者、治験担当医師から指示を受けている治験実施医療機関のスタッフ、あるいは本治験の実施に直接関わっているファイザー社員及びその親類縁者 ・本治験組み入れ前 28 日間又は治験期間中に治験薬又は治験ワクチンを使用する他の治験に参加する者。純粋な観察試験への参加は認められることとした。 ・その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態（直近 1 年以内又は現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり、治験参加や治験ワクチン接種により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者、あるいは治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者 ・尿を用いた妊娠検査から妊娠が確認された女性（ヒト絨毛性ゴナドトロピンを検出）。授乳婦。子供をもうけることができる男性治験参加者及び妊娠可能な女性治験参加者で、治験期間中かつ治験ワクチン接種後少なくとも 28 日間、1 種類の効果の高い避妊法を使用する意思のない者、又は使用することができない者
---------------	---

a) 同種・同効内での用量又は治療変更 [例：ある非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を別の NSAID に変更する] は可。また、新たな治療法への変更 (例：外科的手術、異なる種類の治療薬の追加) は、その変更が治療を受けている疾患の増悪によらない場合に限り可。なお、治療を受けている疾患の増悪により治療内容を変更する場合は大幅な変更とみなすこととした。

b) リンパ節転移及び／又は遠隔転移

試験方法	13vPnC ^{a)} 1回あたり 0.5mL を単回筋肉内接種
主要評価項目	安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・6～18歳未満の集団での、ワクチン接種後7日間に局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）を報告した治験参加者数及び割合並びにその重症度 ・18～65歳未満の集団での、ワクチン接種後14日間に局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）を報告した治験参加者数及び割合並びにその重症度 ・6～18歳未満の集団での、ワクチン接種後7日間に全身反応（発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）を報告した治験参加者数及び割合並びにその重症度 ・18～65歳未満の集団での、ワクチン接種後14日間に全身反応（発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）を報告した治験参加者数及び割合並びにその重症度 ・すべての年齢集団での、Visit 2までにAE及びSAE（MedDRA）に基づく分類]を報告した治験参加者数及び割合
副次評価項目	免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> ・すべての年齢集団での、ワクチン接種後1ヵ月時の血清型特異的OPA GMT ・すべての年齢集団での、ワクチン接種前に対する接種後1ヵ月時の血清型特異的OPA抗体価のGMFR ・すべての年齢集団での、ワクチン接種後1ヵ月時の血清型特異的IgG GMC ・すべての年齢集団での、ワクチン接種前に対する接種後1ヵ月時の血清型特異的IgG GMFR

a) 13vPnCの小児筋肉内接種は本邦未承認

・ベースライン特性

6～18歳未満集団の既往歴について、PD罹患リスクを増大させると考えられる慢性疾患のうち、治験参加者の5%以上で認められたMedDRAのSOCは「心臓障害」、「先天性、家族性及び遺伝性障害^{b)}」、「肝胆道系障害」、「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」、「腎及び尿路障害」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」であった。PD罹患リスクの増大をきたすと治験担当医師が判断した疾患のうち、よくみられた基本語（PT）は喘息、1型糖尿病、ネフローゼ症候群、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝及び急性リンパ性白血病であった。さらに、本治験期間中に、PD罹患リスクを増大させる要因の一つと考えられる免疫抑制療法を受けていた治験参加者の割合は15.1%であった。

b) 治験責任医師がPD罹患リスクを増大させると判断したSOC「先天性、家族性及び遺伝性障害」下のPTは、良性家族性天疱瘡、内臓逆位症、肥大型心筋症、左心低形成症候群、原発性線毛機能不全、原発性免疫不全症候群、腎発育不全及び単心室であった。

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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6歳以上の者：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。

〈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6歳未満の者：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。

〈小児：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、3回目接種から60日間以上の間隔において、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に注射する。

18～65 歳未満グループの既往歴について、PD 罹患リスクを増大させると考えられる慢性疾患のうち、治験参加者の 5%以上で認められた MedDRA SOC は「心臓障害」、「肝胆道系障害」、「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」、「腎及び尿路障害」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」であった。PD 罹患リスクの増大をきたすと治験担当医師が判断した疾患のうち、よくみられた PT は 2 型糖尿病、関節リウマチ、非アルコール性脂肪肝、喘息及び非定型マイコプラズマ下気道感染であった。さらに、本治験期間中に、PD 罹患リスクを増大させる要因の一つと考えられる免疫抑制療法を受けていた治験参加者の割合は 24.8%であった。

安全性の結果

主要評価項目

- ・ 治験ワクチン接種後 7 日間（接種当日含む）に局所（注射部位）の副反応^{a)}が報告された 6～18 歳未満の治験参加者の割合は 43/52 例（82.7%）で、主なものは、疼痛:41/52 例（78.8%）、腫脹：16/47 例（34.0%）、及び紅斑：10/47 例（21.3%）であった。治験ワクチン接種後 14 日間（接種当日含む）に、局所（注射部位）の副反応^{b)}が報告された 18～65 歳未満の治験参加者の割合は 98/146 例（67.1%）で、主なものは、疼痛：96/145 例（66.2%）、腫脹：17/136 例（12.5%）、及び紅斑：10/135 例（7.4%）であった。いずれの年齢グループでも、よくみられた局所反応は注射部位疼痛であった。重度の腫脹が認められた 6～18 歳未満の 1 例及び重度の注射部位疼痛が認められた 18～65 歳未満の 2 例を除き、局所反応の多くは、軽度又は中等度であった。局所反応が報告された治験参加者の割合は、18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満で全般的に高かった。
 - ・ 治験ワクチン接種後 7 日間（接種当日含む）に全身性の副反応^{a)}が報告された 6～18 歳未満の治験参加者の割合は 31/51 例（60.8%）で、主なものは、疲労:18/48 例（37.5%）、筋肉痛：15/49 例（30.6%）、頭痛:12/49 例（24.5%）及び発熱：7/48 例（14.6%）であった。治験ワクチン接種後 14 日間に全身性の副反応^{b)}が報告された 18～65 歳未満の治験参加者の割合は 85/145 例（58.6%）で、疲労:47/142 例（33.1%）、筋肉痛:38/139 例（27.3%）、頭痛:33/141 例（23.4%）、下痢：26/141（18.4%）及び関節痛：19/138（13.8%）であった。いずれの年齢グループでも、よくみられた全身反応は疲労、筋肉痛及び頭痛の 3 事象であった。6～18 歳未満における重度の疲労（1 例）及び頭痛（1 例）並びに 18～65 歳未満における重度の下痢（1 例）、筋肉痛（1 例）及び関節痛（1 例）を除き、全身反応の多くは、軽度又は中等度であった。全身反応が報告された治験参加者の割合は、6～18 歳未満及び 18～65 歳未満で全般的に同様であった。
- a) 治験参加者が電子日誌にて報告したもの。発現割合は、各副反応を少なくとも 1 日「有り」又は全日「なし」と報告した治験参加者数を分母として算出した。
- b) 治験参加者が電子日誌にて報告したもの。発現割合は、各副反応を少なくとも 1 日「有り」又は全日「なし」と報告した治験参加者数を分母として算出した。
- ・ 全体として、AE^{c)}が報告された治験参加者の割合は 16.0%であった。治験期間中に SAE、生命を脅かす AE、又は即時性 AE は報告されなかった。死亡は認められず、治験期間中に安全性関連の理由で中止した治験参加者もいなかった。
- c) MedDRA に基づき分類した。日本語訳は MedDRA/J version 21.1 を用いた。
- ・ 治験担当医師により 13vPnC と関連ありと判断された AE は、6 例（2.9%）に発現した。治験ワクチンと関連ありと判断された AE は、食欲減退及び中期不眠症の各 1 例を除いて治験ワクチンの接種部位反応に関連する軽度な事象であった。
 - ・ 重度の AE が 2 例に報告され、その内訳は背部痛及び喘息が各 1 例で、いずれも治験ワクチンと関連なしと判断された。

免疫原性の結果

副次評価項目

- 6～65 歳未満の治験参加者で、治験ワクチン接種後 1 ヶ月時の 13 種の血清型の OPA GMT は、治験ワクチン接種前と比較して高かった。治験ワクチン接種前から 13vPnC 接種後 1 ヶ月時に対する OPA GMFR は 5.5～61.7 の範囲であり、OPA GMFR の両側 95%CI の下限値は、13 種の全血清型で 1 を上回り、治験ワクチン接種による免疫応答が示された。18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満では、OPA GMT は増加し、OPA GMFR は全般的に高かった。
- 6～65 歳未満の治験参加者の大半 (78.9%～95.0%) で、治験ワクチン接種後 1 ヶ月時の 13 種の血清型の OPA 抗体価はいずれも LLOQ 以上に達した。18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満では、OPA 抗体価が LLOQ 以上に達した治験参加者の割合は全般的に高かった。
- 6～65 歳未満の治験参加者の大半 (56.4%～80.9%) で、13 種の血清型の OPA 抗体価はいずれも 4 倍以上上昇した。18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満では、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は全般的に高かった。
- 13 種の全血清型の逆累積分布曲線 (RCDC) から、6～65 歳未満の治験参加者では、抗体価の全範囲にわたり、13vPnC 接種前と比較して接種後 1 ヶ月時に所定の OPA 抗体価に達した治験参加者の割合が高かった。13 種の各血清型について、治験ワクチン接種後 1 ヶ月時に所定の肺炎球菌 OPA 抗体価に達した治験参加者の割合は、抗体価の全範囲にわたり、18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満で全般的に高かった。

13vPnC の接種 1 ヶ月後の OPA GMT の比較

血清型	接種前	接種後	GMFR (95%CI)
1	10	150	15.6 (12.33, 19.82)
3	11	62	5.5 (4.59, 6.54)
4	18	1113	61.7 (42.80, 88.99)
5	16	182	11.2 (8.69, 14.34)
6A	59	2050	34.7 (24.39, 49.44)
6B	74	1617	21.9 (15.71, 30.51)
7F	169	2035	12.1 (9.84, 14.76)
9V	204	1386	6.8 (5.36, 8.62)
14	133	1756	13.2 (9.63, 18.04)
18C	63	1675	26.7 (19.39, 36.86)
19A	38	949	24.9 (19.05, 32.66)
19F	42	1107	26.6 (19.89, 35.63)
23F	14	700	50.4 (35.70, 71.16)

CI:信頼区間、GMFR:幾何平均上昇倍率

- 6～65 歳未満の治験参加者の IgG GMC は、13 種の血清型のいずれについても、治験ワクチン接種前は低値であったが、接種後 1 ヶ月時は高値であった。治験ワクチン接種前から接種後 1 ヶ月時に対する IgG GMFR は 4.605～47.565 の範囲であり、両側 95%CI の下限値は 13 種の全血清型で 1 を上回り、13vPnC 接種による免疫応答が示された。18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満では、IgG GMC は増加し、IgG GMFR は全般的に高かった。

- 6～65 歳未満の治験参加者の大半（73.3%～89.3%）で、血清型 3 を除く各血清型の IgG 濃度は 4 倍以上上昇した（血清型 3 では治験参加者の 49.0%）。6～18 歳未満では 18～65 歳未満と比較して、IgG 濃度が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は全般的に高かった。
- 13 種の全血清型の RCDC から、6～65 歳未満の治験参加者では、治験ワクチン接種前と比較して、接種後 1 ヶ月時に所定の IgG 濃度に達した治験参加者の割合が高かった。13 種の各血清型について、ワクチン接種後 1 ヶ月時に所定の肺炎球菌 IgG 濃度に達した治験参加者の割合は、抗体濃度の全範囲にわたり、18～65 歳未満と比較して 6～18 歳未満で全般的に高かった。

13vPnC の接種 1 ヶ月後の IgG GMC の比較

血清型	接種前 ($\mu\text{g/mL}$)	接種後 ($\mu\text{g/mL}$)	GMFR (95%CI)
1	0.132	4.427	33.445 (26.374, 42.413)
3	0.115	0.531	4.605 (3.839, 5.524)
4	0.055	1.826	32.960 (25.331, 42.886)
5	0.058	2.779	47.565 (36.867, 61.368)
6A	0.173	4.070	23.587 (18.010, 30.890)
6B	0.105	2.354	22.421 (17.045, 29.493)
7F	0.117	4.670	39.843 (31.473, 50.438)
9V	0.067	1.483	22.232 (17.426, 28.362)
14	0.335	7.769	23.161 (17.179, 31.227)
18C	0.168	5.187	30.833 (24.008, 39.597)
19A	0.496	7.616	15.354 (12.116, 19.459)
19F	0.217	4.315	19.892 (15.552, 25.443)
23F	0.181	6.283	34.809 (26.436, 45.833)

CI:信頼区間、GMFR:幾何平均上昇倍率

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

①国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）^{33～35)}

日本人健康乳幼児を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検、第三者非盲検、非劣性試験
対象	2～6 ヶ月齢の健康乳幼児 668 例
主な登録基準	・ 治験参加者の親／法的保護者による同意取得時点で2～6 ヶ月齢（満2 ヶ月齢の第1 日目～満6 ヶ月齢の最終日）の日本人健康乳幼児（男女）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチンに関連する重度の有害反応の既往及び／又は治験薬、規定した同時接種ワクチンもしくはジフテリアトキソイドを含むワクチンの構成成分に対して重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の既往を有する者 ・ 肺炎球菌結合型ワクチン又は規定した同時接種ワクチンの接種が禁忌の者 ・ 重大な神経系疾患又は痙攣発作歴を有する者 ・ 重大な先天性奇形又は重篤な慢性疾患に罹患している者 ・ 肺炎球菌が検出された侵襲性疾患の既往を有する者 ・ 免疫不全又は免疫抑制を有する者又はその疑いのある者 ・ 先天性、機能的又は外科的無脾症 ・ その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり、治験参加により危険性が増す可能性がある者 ・ 過去に肺炎球菌ワクチン（治験薬を含む）の接種を受けた者 ・ Hib、B 型肝炎、ロタウイルス、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき（DTaP）及び／又はポリオ抗原を含むワクチンの接種を受けた者 ・ 免疫抑制剤の治療を受けている者 ・ 誕生時又は投与予定時から本治験の最終採血時まで、血液／血漿製剤又は免疫グロブリン製剤（B 型肝炎免疫グロブリン製剤及びモノクローナル抗体を含む）の投与を受けた者
試験方法	<p>本剤皮下接種、本剤筋肉内接種又は13vPnC 皮下接種（対照薬）の1 つに1：1：1 の比で（医療機関ごとに）無作為に割り付け〔本剤皮下接種群：226 例、本剤筋肉内接種群：218 例、13vPnC 皮下接種群：224 例〕、2～6 ヶ月齢時、1 回目接種後4～8 週時、2 回目接種後4～8 週時及び12～15 ヶ月齢時に治験薬各0.5mL を計4 回（初回免疫として3 回、追加免疫として1 回）皮下接種又は筋肉内接種</p> <p>日本小児科学会が推奨する接種スケジュールに基づき事前に規定したスケジュールに従い、Hib、B 型肝炎、ロタウイルス、DTaP-IPV、MR 及び水痘ワクチンを本剤又は13vPnC と同時接種</p>

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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6 歳以上の者：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。

〈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6 歳未満の者：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。

〈小児：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、3 回目接種から60 日間以上の間隔において、0.5mL を1 回皮下又は筋肉内に注射する。

主要評価項目	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬各回接種後 7 日間の電子日誌により収集された局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、傾眠状態／睡眠増加及び易刺激性） ・ 治験薬 1 回目接種～3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種 1 ヶ月後の有害事象（AE） ・ 同意取得時から治験薬 4 回目接種 1 ヶ月後までの重篤な有害事象（SAE）、新たに診断された慢性疾患（NDCMC） <p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤皮下接種の 13vPnC 皮下接種に対する非劣性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後における 13 共通血清型及び 7 追加血清型に対する事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 ・ 本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 <p>非劣性基準：</p> <p>以下の①及び②の非劣性基準をいずれも満たした場合に、本剤の 13vPnC 皮下接種群に対する非劣性が検証されたと判断した</p> <p>①13 共通血清型：本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群の各血清型特異的 IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限値が-10%を超える</p> <p>②7追加血清型：13vPnC皮下接種群の13共通血清型（血清型3を除く*）のうち、IgG抗体保有率が最も低い血清型を対照として、本剤皮下接種群との各血清型特異的IgG抗体保有率の差の95%CIの下限値が-10%を超える</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤皮下接種の 13vPnC 皮下接種に対する非劣性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後の IgG GMC（13 共通血清型、7 追加血清型） ・ 本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：初回免疫（3 回接種）1 ヶ月後の IgG GMC
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 ・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後の IgG GMC ・ 免疫原性評価時点での IgG 幾何平均上昇倍率（GMFR） ・ 追加免疫（4 回目接種）1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合 ・ OPA 抗体価

*）13vPnC の米国で実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種後の血清型 3 に対する IgG GMC は、7vPnC で最も低い応答の血清型に対して、非劣性基準を満たさなかった。一方で、ドイツで実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の血清型 3 に対する免疫応答は 7vPnC で最も低い応答の血清型に対して非劣性基準を満たした。欧州やアジアの複数の国で実施した他の 13vPnC の臨床試験では、血清型 3 に対する IgG 濃度は初回免疫後にピークとなり、追加免疫後のブースター応答は認められなかった。しかしながら、米国等の臨床試験では、血清型 3 に対する追加免疫後のブースター応答が認められた。これら血清型 3 に対する免疫応答は、他の血清型に対する応答と比べると典型的ではないため、新規血清型に対する免疫原性の比較に際し、血清型 3 はあまり有用ではないと考えられた。

安全性の結果

主要評価項目

各治験薬接種後 7 日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～5 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～3 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。

接種後に局所及び全身反応を報告した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群でおおむね同程度であった。腫脹及び発赤を報告した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群及び 13vPnC 皮下接種群と比較して本剤筋肉内接種群で低かった。最も多く報告された局所反応は、いずれの接種群でも注射部位の発赤であった。局所反応及び全身反応の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）										
	接種回数	本剤皮下接種			本剤筋肉内接種			13vPnC 皮下接種		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3 ^{b)}
発赤	1	225	176 (78.2)	0 (-)	217	81 (37.3)	0 (-)	224	168 (75.0)	0 (-)
	2	223	170 (76.2)	0 (-)	215	68 (31.6)	0 (-)	222	187 (84.2)	0 (-)
	3	222	175 (78.8)	0 (-)	215	68 (31.6)	0 (-)	221	190 (86.0)	0 (-)
	4	218	189 (86.7)	1 (0.5)	212	69 (32.5)	0 (-)	220	189 (85.9)	1 (0.5)
腫脹	1	225	154 (68.4)	0 (-)	217	62 (28.6)	0 (-)	224	148 (66.1)	0 (-)
	2	223	153 (68.6)	0 (-)	215	56 (26.0)	0 (-)	222	163 (73.4)	0 (-)
	3	222	153 (68.9)	0 (-)	215	59 (27.4)	0 (-)	221	166 (75.1)	0 (-)
	4	218	175 (80.3)	1 (0.5)	212	51 (24.1)	0 (-)	220	171 (77.7)	0 (-)
注射部位	1	225	39 (17.3)	0 (-)	217	35 (16.1)	1 (0.5)	224	36 (16.1)	0 (-)
	2	223	37 (16.6)	0 (-)	215	25 (11.6)	0 (-)	222	38 (17.1)	0 (-)
	3	222	32 (14.4)	0 (-)	215	22 (10.2)	1 (0.5)	221	35 (15.8)	0 (-)
	4	218	46 (21.1)	0 (-)	212	29 (13.7)	0 (-)	220	49 (22.3)	0 (-)
食欲減退	1	225	12 (5.3)	0 (-)	217	14 (6.5)	0 (-)	224	24 (10.7)	1 (0.4)
	2	223	23 (10.3)	0 (-)	215	21 (9.8)	0 (-)	222	26 (11.7)	0 (-)
	3	222	18 (8.1)	1 (0.5)	215	17 (7.9)	0 (-)	221	24 (10.9)	0 (-)
	4	218	30 (13.8)	0 (-)	212	27 (12.7)	2 (0.9)	220	32 (14.5)	0 (-)
睡眠増加	1	225	93 (41.3)	0 (-)	217	102 (47.0)	0 (-)	224	100 (44.6)	1 (0.4)
	2	223	96 (43.0)	0 (-)	215	90 (41.9)	0 (-)	222	117 (52.7)	0 (-)
	3	222	58 (26.1)	0 (-)	215	73 (34.0)	0 (-)	221	76 (34.4)	0 (-)
	4	218	56 (25.7)	0 (-)	212	67 (31.6)	0 (-)	220	57 (25.9)	0 (-)
易刺激性	1	225	61 (27.1)	3 (1.3)	217	54 (24.9)	1 (0.5)	224	59 (26.3)	4 (1.8)
	2	223	58 (26.0)	3 (1.3)	215	58 (27.0)	3 (1.4)	222	71 (32.0)	1 (0.5)
	3	222	57 (25.7)	1 (0.5)	215	60 (27.9)	2 (0.9)	221	44 (19.9)	0 (-)
	4	218	49 (22.5)	2 (0.9)	212	53 (25.0)	1 (0.5)	220	61 (27.7)	2 (0.9)
発熱 ^{c)}	1	225	22 (9.8)	0 (-)	217	21 (9.7)	0 (-)	224	29 (12.9)	0 (-)
	2	223	45 (20.2)	4 (1.8)	215	39 (18.1)	3 (1.4)	222	47 (21.2)	3 (1.4)
	3	222	34 (15.3)	1 (0.5)	215	33 (15.3)	2 (0.9)	221	44 (19.9)	2 (0.9)
	4	218	93 (42.7)	14 (6.4)	212	81 (38.2)	17 (8)	220	87 (39.5)	10 (4.5)

a) 電子日誌より評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が7cmを超える

注射部位疼痛：腕の動きが制限される

食欲減退：食事の拒否

睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）

易刺激性：泣き止まない状態

c) 37.5℃以上、38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、1例の治験参加者に40℃を超える発熱が生じた。

治験薬 1 回目接種～3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種 1 ヶ月後までに報告された AE 及び副反応の発現割合は、本剤皮下接種群 62.7% (141/225 例) 及び 8.9% (20/225 例)、本剤筋肉内接種群 72.8% (158/217 例) 及び 1.4% (3/217 例)、13vPnC 皮下接種群 71.0% (159/224 例) 及び 11.6% (26/224 例) であった。いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応の発現状況は表のとおりであった。

いずれかの群で 5%以上に発現した AE 及びその副反応 (安全性解析対象集団)

	AE			副反応		
	本剤皮下接種群 (225 例)	本剤筋肉内接種群 (217 例)	13vPnC 皮下接種群 (224 例)	本剤皮下接種群 (225 例)	本剤筋肉内接種群 (217 例)	13vPnC 皮下接種群 (224 例)
全体	141 (62.7)	158 (72.8)	159 (71.0)	20 (8.9)	3 (1.4)	26 (11.6)
上咽頭炎	49 (21.8)	66 (30.4)	64 (28.6)	0	0	0
湿疹	22 (9.8)	32 (14.7)	19 (8.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)
上気道の炎症	18 (8.0)	15 (6.9)	11 (4.9)	0	0	0
上気道感染	12 (5.3)	8 (3.7)	8 (3.6)	0	0	0
気管支炎	8 (3.6)	11 (5.1)	8 (3.6)	0	0	0
乳児湿疹	6 (2.7)	13 (6.0)	16 (7.1)	0	0	0

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA version 24.1

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

1 回目接種後に NDCMC を報告した治験参加者の割合は低く (10.7%以下)、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群及び本剤筋肉内接種群で同程度であった。

SAE は、本剤皮下接種群 6.2% (14/225 例)、本剤筋肉内接種群 7.4% (16/217 例)、13vPnC 皮下接種群 4.0% (9/224 例) に認められ、内訳は表のとおりであった。死亡例は本剤筋肉内接種群で 1 例 (心肺停止) 認められたが、溺水に伴うものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。当該事象及び報告された SAE は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

SAE (安全性解析対象集団)

本剤皮下接種群	RS ウイルス感染及び RS ウイルス細気管支炎各 4 例、熱性痙攣 2 例、発熱、RS ウイルス肺炎、第 2 度熱傷、鎖骨骨折及び喘息各 1 例 (重複含む)
本剤筋肉内接種群	発熱及び尿路感染各 2 例、心肺停止、喉頭軟化症、食物アレルギー、無症候性 COVID-19、眼窩周囲蜂巣炎、感染性ク룹、突発性発疹、咽頭炎、肺炎、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、RS ウイルス細気管支炎、RS ウイルス感染、溺水、喘息、結核疹及び川崎病各 1 例 (重複含む)
13vPnC 皮下接種群	RS ウイルス細気管支炎 2 例、先天性僧帽弁閉鎖不全、動脈管開存症、乳アレルギー、細気管支炎、気管支炎、伝染性単核球症、咽頭炎、細菌性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス感染及び喘息各 1 例 (重複含む)

MedDRA version 24.1

治験中止に至ったAEは、13vPnC皮下接種群1例（即時型の全身性紅斑）認められ、副反応とされたものの、回復した。

免疫原性の結果

主要評価項目

- ・本剤皮下接種の13vPnC皮下接種に対する非劣性：初回免疫（3回接種）1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合

13 共通血清型

初回免疫（3回接種）1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合について、本剤皮下接種群は13vPnC皮下接種群と比較して、13共通血清型のうち11血清型（6A及び6Bを除くすべての血清型）で非劣性基準を満たした。非劣性基準を満たした血清型では、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で89.6%（血清型23F）～100%（血清型19F）、13vPnC皮下接種群で93.6%（血清型23F）～100%（血清型19F）であった。

血清型6A及び6Bでは非劣性基準を満たさなかった。血清型6A及び6Bに対し、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合では、その差の両側95%CI下限はそれぞれ-13.0%、-14.0%であり、わずかに非劣性基準を満たさなかった（-10%の基準から5%未満の差）。本剤皮下接種群の大部分の治験参加者（血清型6Aで90.0%、血清型6Bで87.8%）は、3回目接種1ヵ月後に、これらの血清型に対して事前に規定したIgG抗体濃度に達した。また、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、4回目接種1ヵ月後に本剤皮下接種群で増加し（血清型6A及び6Bで100%）、13vPnC皮下接種群と同程度であった。

初回免疫（3回接種）1ヵ月後の別途規定したIgG抗体濃度（0.15 μ g/mL以上）を用いた事後解析の結果、血清型6Aは、同じ非劣性基準を用いた13vPnC皮下接種群に対する本剤皮下接種群の比較において非劣性基準を満たした。

7 追加血清型

初回免疫（3回接種）1ヵ月後の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合について、本剤皮下接種群は13vPnC皮下接種群の最も低い血清型（23F）と比較して、7追加血清型のうち5血清型（10A及び12Fを除くすべての血清型）で非劣性基準を満たした。非劣性基準を満たした血清型で、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で95.0%（血清型33F）～100%（血清型11A及び22F）であった。

血清型10A及び12Fでは、差の両側95%CI下限がそれぞれ-40.7%、-25.7%であり、非劣性基準を満たさなかった。しかしながら、本剤皮下接種群の多くの治験参加者（血清型10Aで60.2%、血清型12Fで74.7%）は、初回免疫（3回接種）1ヵ月後に、事前に規定したIgG抗体濃度に達し、4回目接種1ヵ月後にその割合は増加し、全7追加血清型で98.2%以上であった。7追加血清型について、初回免疫（3回接種）後の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は13vPnC皮下接種群に比べて十分に高かった。

初回免疫（3回接種）1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、7追加血清型では、13vPnC皮下接種群に比べて本剤皮下接種群で顕著に高かった〔差の両側95%CI下限（多重性調整なし）は51.5%以上〕。

本剤（皮下接種もしくは筋肉内接種）又は13vPnC皮下接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（%）

血清型	事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合 ^{a)} （%）（95%CI）			本剤皮下接種及び13vPnC皮下接種における割合の差（%）（95%CI）
	本剤皮下接種	本剤筋肉内接種	13vPnC皮下接種	
共通血清型				
1	97.7 (94.8, 99.3)	92.0 (87.5, 95.3)	99.1 (96.8, 99.9)	-1.4 (-4.4, 1.3)
3	96.4 (93.0, 98.4)	95.3 (91.5, 97.7)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.7 (-6.2, 0.1)
4	96.8 (93.6, 98.7)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.3 (-5.6, 0.5)
5	92.3 (88.0, 95.5)	93.0 (88.7, 96.0)	97.3 (94.2, 99.0)	-5.0 (-9.6, -0.9)
6A	90.0 (85.3, 93.7)	94.8 (90.9, 97.4)	98.2 (95.4, 99.5)	-8.1 (-13.0, -4.0)
6B	87.8 (82.7, 91.8)	82.2 (76.3, 87.1)	96.4 (93.0, 98.4)	-8.6 (-14.0, -3.7)
7F	95.9 (92.4, 98.1)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-3.2 (-6.8, -0.3)
9V	95.9 (92.4, 98.1)	93.0 (88.7, 96.0)	98.6 (96.1, 99.7)	-2.7 (-6.4, 0.4)
14	96.8 (93.6, 98.7)	96.2 (92.7, 98.4)	97.7 (94.8, 99.3)	-0.9 (-4.4, 2.4)
18C	96.8 (93.6, 98.7)	94.8 (90.9, 97.4)	99.1 (96.8, 99.9)	-2.3 (-5.6, 0.5)
19A	99.5 (97.5, 100.0)	99.1 (96.6, 99.9)	99.5 (97.5, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
19F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
23F	89.6 (84.8, 93.3)	88.7 (83.7, 92.6)	93.6 (89.6, 96.5)	-4.0 (-9.5, 1.2)
追加血清型				
8	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	0.9 (0.1, 3.3)	5.9 ^{b)} (3.0, 10.0)
10A	60.2 (53.4, 66.7)	59.6 (52.7, 66.3)	1.8 (0.5, 4.6)	-33.5 ^{b)} (-40.7, -26.2)
11A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	2.7 (1.0, 5.8)	6.4 ^{b)} (3.8, 10.4)
12F	74.7 (68.4, 80.3)	74.6 (68.3, 80.3)	0.9 (0.1, 3.2)	-19.0 ^{b)} (-25.7, -12.5)
15B	99.1 (96.8, 99.9)	98.6 (95.9, 99.7)	8.2 (4.9, 12.6)	5.5 ^{b)} (2.2, 9.6)
22F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.9 (0.1, 3.2)	6.4 ^{b)} (3.8, 10.4)
33F	95.0 (91.2, 97.5)	92.5 (88.0, 95.6)	3.2 (1.3, 6.4)	1.3 ^{b)} (-3.2, 6.0)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23μg/mL以上、血清型6Bに対しては0.10μg/mL以上、血清型19Aに対しては0.12μg/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35μg/mL以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては13vPnC皮下接種群での共通血清型の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型3を除いた最も低い値（血清型23F、93.6%）を割合の差及びCIの算出に使用した。

本剤（皮下接種もしくは筋肉内接種）又は13vPnC皮下接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（％）

血清型	事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合 ^{a)} (%) (95%CI)			本剤皮下接種及び13vPnC皮下接種における割合の差 ^{b)} (%) (95%CI)
	本剤皮下接種	本剤筋肉内接種	13vPnC皮下接種	
共通血清型				
1	99.1 (96.7, 99.9)	98.6 (95.9, 99.7)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.9 (-3.3, 0.8)
3	91.7 (87.2, 95.0)	91.5 (86.9, 94.9)	98.6 (96.1, 99.7)	-6.9 (-11.5, -3.2)
4	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
5	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
6A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
6B	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.8, 1.7)
7F	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
9V	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
14	99.1 (96.7, 99.9)	100.0 (98.3, 100.0)	99.5 (97.5, 100.0)	-0.5 (-2.9, 1.7)
18C	99.5 (97.5, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
19A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
19F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	0.0 (-1.7, 1.7)
23F	99.5 (97.5, 100.0)	99.5 (97.4, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.5 (-2.6, 1.3)
追加血清型				
8	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	3.2 (1.3, 6.5)	0.5 ^{c)} (-1.3, 2.5)
10A	99.1 (96.7, 99.9)	99.5 (97.4, 100.0)	0.9 (0.1, 3.2)	-0.5 ^{c)} (-2.9, 1.7)
11A	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	5.9 (3.2, 9.9)	0.5 ^{c)} (-1.3, 2.5)
12F	98.2 (95.3, 99.5)	98.6 (95.9, 99.7)	0.0 (0.0, 1.7)	-1.4 ^{c)} (-4.2, 0.9)
15B	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	8.6 (5.3, 13.2)	0.5 ^{c)} (-1.3, 2.5)
22F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	1.8 (0.5, 4.6)	0.5 ^{c)} (-1.3, 2.5)
33F	100.0 (98.3, 100.0)	100.0 (98.3, 100.0)	2.7 (1.0, 5.8)	0.5 ^{c)} (-1.3, 2.5)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23 μ g/mL以上、血清型6Bに対しては0.10 μ g/mL以上、血清型19Aに対しては0.12 μ g/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35 μ g/mL以上に達した治験参加者の割合
- b) 事後解析
- c) 追加血清型に対しては13vPnC皮下接種群での共通血清型の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型3を除いた最も低い値（血清型14、99.5％）を割合の差及びCIの算出に使用した。

・本剤の筋肉内接種と皮下接種の類似性：3回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合

3回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、20血清型のいずれでも、本剤筋肉内接種群と本剤皮下接種群でおおむね同程度であり（血清型間では一貫した傾向はなかった）、差の点推定値は-5.7%（血清型1）～4.8%（血清型6A）であった。

血清型10A及び12Fを除く血清型では、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は80%以上であった。

事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（点推定値）の範囲は-0.5%（血清型1）～0.9%（血清型14）であり、全20血清型で本剤筋肉内接種群と本剤皮下接種群はよく類似し、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は全20血清型で90%以上であった。

副次評価項目

・本剤皮下接種の13vPnC皮下接種に対する非劣性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

13共通血清型

3回目接種1ヵ月後の本剤皮下接種群のIgG GMCは、13vPnC皮下接種群と比較して、13共通血清型のうち10血清型で非劣性基準を満たした。本剤皮下接種群の3回目接種1ヵ月後のIgG GMCは、10血清型のいずれでも1.29 μ g/mL以上であった。

血清型5、6A及び6Bでは非劣性基準を満たさなかった。血清型5及び6Aでは、わずかに非劣性基準を満たさず、IgG GMRの両側95% CI下限は、それぞれ0.49、0.50であった。血清型6Bに対するIgG GMRの両側95% CI下限は0.40であった。

7追加血清型

3回目接種1ヵ月後の本剤皮下接種群のIgG GMCは、13vPnC皮下接種群の最も低い血清型（6B）と比較して、7追加血清型のうち6血清型で非劣性基準を満たした。

非劣性が示された6血清型では、血清型12F（0.79 μ g/mL）を除き、本剤皮下接種群の3回目接種1ヵ月後のIgG GMCが1.70 μ g/mL以上であった。

血清型10Aでは、わずかに非劣性基準を満たさなかった（GMR=0.60、両側95% CI：0.48、0.76）。

3回目接種1ヵ月後のIgG GMCは、全7追加血清型で、13vPnC皮下接種群に比べて本剤皮下接種群で顕著に高かった [IgG GMRの両側95% CI下限（多重性調整なし）は27.41以上]。

・本剤筋肉内接種と本剤皮下接種の類似性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

3回目接種1ヵ月後の本剤筋肉内接種群及び本剤皮下接種群のIgG GMCは、いずれの血清型においてもおおむね同程度であり、IgG GMR（本剤筋肉内接種群／本剤皮下接種群）の点推定値は0.85（血清型1及び3）～1.19（血清型6A）であった。

探索的評価項目

- ・4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合

13 共通血清型

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（本剤皮下接種群－13vPnC皮下接種群）の両側95%CI下限は、13共通血清型のうち12血清型で-10%を上回った（主要評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型3における治験参加者の割合の差（両側95%CI）は-6.9%（-11.5%、-3.2%）であった。

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群と13vPnC皮下接種群で同程度であった。本剤皮下接種群での割合は、全13共通血清型で90%を超え、その範囲は91.7%（血清型3）～100.0%（血清型4、6A、6B、19A及び19F）であり、13vPnC皮下接種群では98.6%（血清型3）～100.0%（血清型3及び14を除く全血清型）であった。

7 追加血清型

4回目接種1ヵ月後に事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合の差（本剤皮下接種群－13vPnC皮下接種群での最低値）の両側95%CI下限は、すべての7追加血清型〔13vPnC皮下接種群の最も低い血清型（血清型3を除く）との比較〕で-10%を上回った（主要評価項目で用いた非劣性基準を適用）。

予測されたとおり、本剤皮下接種群では、事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合が3回目接種1ヵ月後より4回目接種1ヵ月後で高く、13vPnC皮下接種群に比べて顕著に高かった。本剤皮下接種群での割合は98.2%（血清型12F）～100%（血清型8、11A、15B、22F及び33F）であった。

- ・4回目接種1ヵ月後のIgG GMC

13 共通血清型

本剤皮下接種群の13共通血清型に対するIgG GMCは、4回目接種1ヵ月後で3回目接種1ヵ月後より高く、13vPnC皮下接種群よりわずかに低かったものの、おおむね同程度であった。13共通血清型に対するIgG GMCは、本剤皮下接種群で0.97 µg/mL（血清型3）～11.90 µg/mL（血清型6A）、13vPnC皮下接種群で1.44 µg/mL（血清型3）～17.25 µg/mL（血清型6A）であった。非劣性基準を満たさなかった3血清型（血清型5、6A及び6B）に対するIgG GMCは、3回目接種後より4回目接種後に顕著に高かった。IgG GMR（本剤皮下接種群／13vPnC皮下接種群）の両側95%CI下限は、13共通血清型のうち12血清型（23Fを除くすべての血清型）で0.5を上回っていた（副次評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型23FにおけるIgG GMRは0.60（両側95%CI: 0.50, 0.71）であった。

7 追加血清型

本剤皮下接種群の7追加血清型に対するIgG GMCは、4回目接種1ヵ月後で3回目接種1ヵ月後より高く、2.73 µg/mL（血清型12F）～18.45 µg/mL（血清型15B）であった。予測されたとおり、7追加血清型に対するIgG GMCは、13vPnC皮下接種群より本剤皮下接種群で顕著に高かった。IgG GMR（本剤皮下接種群／13vPnC皮下接種群）の両側95%CI下限は、7追加血清型のうち6血清型（12Fを除くすべての血清型）で0.5を上回っていた（副次評価項目で用いた非劣性基準を適用）。血清型12FにおけるIgG GMRは0.59（両側95%CI: 0.50, 0.70）であった。

・免疫原性評価時点での IgG GMFR

13 共通血清型では、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに、4 回目接種前から接種 1 ヶ月後に IgG 抗体濃度が上昇した。IgG GMFR は本剤皮下接種群で 4.3 (血清型 14) ~34.2 (血清型 19A)、13vPnC 皮下接種群で 4.4 (血清型 14) ~37.6 (血清型 19A) であり、おおむね同程度であった。

7 追加血清型では、本剤皮下接種群で 4 回目接種前から接種 1 ヶ月後に IgG 抗体濃度が大きく上昇し、本剤皮下接種群の IgG GMFR は 5.7 (血清型 33F) ~10.8 (血清型 8) であり、13vPnC 皮下接種群では、7 追加血清型に対する IgG 抗体濃度は変動しなかったか、軽微であった。

3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の IgG GMFR は、13 共通血清型の多くの血清型で上昇した。これらの血清型に対する IgG GMFR は、本剤皮下接種群で 0.7 (血清型 3) ~17.1 (血清型 6B)、13vPnC 皮下接種群で 0.8 (血清型 3) ~12.6 (血清型 6B) であった。

7 追加血清型での 3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の IgG GMFR は、本剤皮下接種群で 1.0 (血清型 11A) ~14.0 (血清型 10A) であった。血清型 11A に対する IgG GMFR は低かったが、3 回目接種後の IgG GMC が比較的高かったことに起因する可能性がある。予測されたとおり、13vPnC 皮下接種群では IgG 抗体濃度は変動しなかったか、軽微の変動であった。

・4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合

4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに、13 共通血清型の多くの血清型で 90%を超えた。本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに 90%未満であった血清型は、血清型 3 (それぞれ 74.7%、82.7%)、血清型 7F (それぞれ 70.0%、77.7%) 及び血清型 14 (それぞれ 52.5%、48.2%) であった。

7 追加血清型に対し、4 回目接種 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度が 4 回目接種前から 4 倍以上上昇した治験参加者の割合は、本剤皮下接種群で 66.4% (血清型 33F) ~85.7% (血清型 8) であった。予測されたとおり、13vPnC 皮下接種群では、IgG 抗体濃度が 4 倍以上上昇した治験参加者は極めて少なかった (0.5~12.7%)。

・3 回目接種後、4 回目接種後の OPA GMT

13 共通血清型のほとんどの血清型 (主要評価項目で非劣性が示されなかった血清型 6A 及び 6B を含む) では、3 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が、本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群でおおむね同程度であった。

7 追加血清型では、3 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が 13vPnC 皮下接種群よりも本剤皮下接種群で顕著に高かった。3 回目接種後に血清型 10A 及び 12F に対する頑健な OPA 応答が認められ、OPA GMT はそれぞれ 6,977、35,278 であった。

13 共通血清型のほとんどの血清型では、4 回目接種 1 ヶ月後の OPA GMT が本剤皮下接種群と 13vPnC 皮下接種群で数値的に同程度であり、7 追加血清型では、13vPnC 皮下接種群よりも本剤皮下接種群で顕著に高かった。

肺炎球菌結合型ワクチンで一般的に認められるように、20 血清型に対する OPA GMT は、本剤皮下接種群では 3 回目接種 1 ヶ月後から 4 回目接種前で減少し、13vPnC 皮下接種群の 13 共通血清型に対する OPA GMT と数値的に同程度であった。各評価時点での OPA GMT の抗体応答推移では、本剤皮下接種群、13vPnC 皮下接種群ともに、4 回目接種後に 13 共通血清型に対するブースター効果が認められ、本剤皮下接種群では 7 追加血清型に対しても同様のパターンが認められた。

②海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験：米国、プエルトリコ）^{33, 36)}（外国人データ）

健康乳幼児を対象とした本剤の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験
対象	約 2 ヶ月齢（42～98 日齢）の健康乳幼児 1,997 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠 36 週を超えて出生し、治験参加者の親／法的保護者による同意取得時に 2 ヶ月齢（生後 42 日以上 98 日以下）の男児又は女児 ・病歴調査及び臨床的判断を含む臨床の評価により、治験への参加が適格であると判断された健康乳幼児
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンに関連する重度の有害反応の既往及び／又は治験薬の構成成分もしくはジフテリアトキソイドを含むワクチンに対する重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の既往を有する者 ・重大な神経系疾患又は熱性痙攣を含む痙攣発作の既往、あるいは重大な持続性又は進行性の神経系疾患（例：脳性麻痺、脳症、水頭症）、もしくはその他の重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状（例：エルブ麻痺及び／又は筋緊張低下－反応性低下発作）は除く。 ・重大な先天性奇形又は重篤な慢性疾患に罹患している者 ・微生物学的に侵襲性肺炎球菌疾患の診断歴を有する者 ・免疫不全又は免疫抑制状態にある者、あるいはその疑いのある者。以下を含むがこれらに限定されない：免疫グロブリンクラス／サブクラス欠損症、ディジョージ症候群、全身性の悪性腫瘍、HIV 感染、白血病、リンパ腫又は臓器もしくは骨髄移植 <p>使用禁止の前治療／併用療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既承認もしくは治験中の肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者又は治験期間中に接種を予定する者 ・過去に DTaP、ポリオ及び／又は Hib ワクチンの接種を受けた者
試験方法	<p>本剤又は 13vPnC^{a)}（対照薬）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付け [本剤群：1,004 例、13vPnC 群：993 例]、2、4、6 及び 12～15 ヶ月齢時に治験薬を 1 回あたり 0.5mL を計 4 回筋肉内接種</p> <p>同時接種ワクチンとして、1、2 及び 3 回目接種で DTaP-IPV-HBV 及び Hib ワクチン、4 回目接種で MMR 及び水痘ワクチンを同時接種^{b)}</p>

a) 13vPnC の小児筋肉内接種は本邦未承認

b) DTaP-IPV-HBV 及び MMR ワクチンは本邦未承認薬

注) 国内で承認された本剤の効能又は効果、用法及び用量：

【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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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 6 歳以上の者：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。

〈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 6 歳未満の者：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。

〈小児：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、3 回目接種から 60 日間以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

<p>主要評価項目</p>	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬各回接種後 7 日間の局所反応（発赤、腫脹及び注射部位疼痛）及び全身反応（発熱、食欲減退、傾眠状態／睡眠増加及び易刺激性） ・ 治験薬 1 回目接種～3 回目接種後 1 ヶ月後及び 4 回目接種～4 回目接種後 1 ヶ月の有害事象（AE） ・ 治験薬 4 回目接種 6 ヶ月後までの重篤な有害事象（SAE） ・ 新たに診断された慢性疾患（NDCMC） <p>免疫原性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合、4 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する IgG GMC <p>非劣性基準：</p> <p>それぞれ以下の①及び②、並びに③及び④の非劣性基準を満たした場合に、本剤筋肉内接種群の 13vPnC 筋肉内接種群に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 3 回目接種 1 ヶ月後の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率の本剤筋肉内接種群と 13vPnC 筋肉内接種群の差の 95%CI の下限値が-10%を超える ② 3 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率について、本剤筋肉内接種群と 13vPnC 筋肉内接種群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型（血清型 3 を除く*）との差の 95%CI の下限値が-10%を超える ③ 4 回目接種 1 ヶ月後の 13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC の 13vPnC 筋肉内接種群に対する本剤筋肉内接種群の比の 95%CI の下限値が 0.5 を超える ④ 4 回目接種 1 ヶ月後の 7 追加血清型に対する血清型特異的 IgG GMC について、13vPnC 筋肉内接種群の 13 共通血清型のうち血清型特異的 IgG GMC が最も低い血清型（血清型 3 を除く）に対する本剤 IM 群の比の 95% CI の下限値が 0.5 を超える <ul style="list-style-type: none"> ・ 同時接種ワクチンに対する免疫応答：3 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種したときの事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合、13vPnC と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 [ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原（PT、FHA 及び PRN）、HBsAg、ポリオウイルス株及び Hib] の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合
---------------	--

*) 13vPnC の米国で実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の IgG 抗体保有率及び 4 回目接種後の血清型 3 に対する IgG GMC は、7vPnC で最も低い応答の血清型に対して、非劣性基準を満たさなかった。一方で、ドイツで実施した臨床試験では、13vPnC の 3 回目接種後の血清型 3 に対する免疫応答は 7vPnC で最も低い応答の血清型に対して非劣性基準を満たした。欧州やアジアの複数の国で実施した他の 13vPnC の臨床試験では、血清型 3 に対する IgG 濃度は初回免疫後にピークとなり、追加免疫後のブースター応答は認められなかった。しかしながら、米国等の臨床試験では、血清型 3 に対する追加免疫後のブースター応答が認められた。これら血清型 3 に対する免疫応答は、他の血清型に対する応答と比べると典型的ではないため、新規血清型に対する免疫原性の比較に際し、血清型 3 はあまり有用ではないと考えられた。

重要な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の 13vPnC に対する非劣性： 3 回目接種 1 ヶ月後における本剤群の 13 共通血清型及び 7 追加血清型に対する IgG GMC
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 同時接種ワクチンに対する免疫応答： 3 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 [ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原 (PT、FHA 及び PRN)、HBsAg、ポリオウイルス株及び Hib] の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合 4 回目接種 1 ヶ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原 (麻疹、ムンプス、風疹及び水痘ウイルス) の抗体レベルの幾何平均 (GM)
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各 20 血清型における各接種群のワクチン 3 回目接種 1 ヶ月後、4 回目接種前及び 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合 各 20 血清型における各接種群のワクチン 3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種前、4 回目接種前に対する 4 回目接種 1 ヶ月後及び 3 回目接種 1 ヶ月後に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 OPA GMFR 各 20 血清型における各接種群のワクチン 4 回目接種前に対する 4 回目接種 1 ヶ月後の血清型特異的 IgG 抗体濃度、OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合

免疫原性の結果

主要評価項目

・ 3 回目接種 1 ヶ月後に事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合、4 回目接種 1 ヶ月後の IgG GMC

IPD に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫 1 ヶ月後の IgG 抗体濃度 $0.35 \mu\text{g/mL}$ (又は同等の閾値濃度) が WHO から提示されている³⁷⁾。本剤を接種したときの初回免疫後及び追加免疫後の IgG 抗体濃度が規定値に達した治験参加者の割合は、それぞれ 52.1~98.3% 及び 73.6~99.9% であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対する IgG GMC は、それぞれ $0.36 \mu\text{g/mL}$ (血清型 3) ~ $4.40 \mu\text{g/mL}$ (血清型 15B)、 $0.56 \mu\text{g/mL}$ (血清型 3) ~ $12.59 \mu\text{g/mL}$ (血清型 15B) の範囲であった。

本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が
事前の規定値に達した治験参加者の割合 (%)

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 ^{a)} (%) (95%CI)		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における割合の差 (%) (95%CI)
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			
1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
追加血清型			
8	96.8 (95.3, 97.9)	85.5 (82.9, 87.9)	11.2 ^{b)} (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	85.5 (82.9, 87.9)	-3.3 ^{b)} (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	85.5 (82.9, 87.9)	7.1 ^{b)} (4.2, 10.2)
12F	67.5 (64.2, 70.6)	85.5 (82.9, 87.9)	-18.1 ^{b)} (-22.1, -14.0)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	85.5 (82.9, 87.9)	12.7 ^{b)} (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	85.5 (82.9, 87.9)	12.8 ^{b)} (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	85.5 (82.9, 87.9)	1.1 ^{b)} (-2.2, 4.5)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23 μ g/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10 μ g/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12 μ g/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35 μ g/mL 以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 23F、85.5%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が
事前の規定値に達した治験参加者の割合 (%)

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 ^{a)} (%) (95%CI)		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における 割合の差 (%) (95%CI)
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			
1	94.3 (92.4, 95.8)	97.2 (95.7, 98.2)	-2.9 (-5.0, -0.8)
3	73.6 (70.3, 76.8)	85.8 (83.1, 88.2)	-12.1 (-16.2, -8.1)
4	98.9 (97.9, 99.5)	99.1 (98.1, 99.6)	-0.1 (-1.3, 1.0)
5	97.9 (96.6, 98.8)	97.7 (96.4, 98.7)	0.2 (-1.4, 1.7)
6A	99.5 (98.6, 99.9)	99.7 (99.0, 100.0)	-0.3 (-1.1, 0.5)
6B	99.1 (98.1, 99.6)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.4 (-1.4, 0.6)
7F	99.5 (98.6, 99.9)	99.9 (99.3, 100.0)	-0.4 (-1.2, 0.3)
9V	98.5 (97.4, 99.3)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.4 (-1.6, 0.8)
14	98.9 (97.9, 99.5)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.5 (-1.6, 0.4)
18C	98.9 (97.9, 99.5)	98.7 (97.5, 99.4)	0.3 (-0.9, 1.5)
19A	99.9 (99.3, 100.0)	99.7 (99.0, 100.0)	0.1 (-0.5, 0.9)
19F	98.8 (97.7, 99.5)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.1 (-1.3, 1.1)
23F	97.2 (95.8, 98.3)	98.1 (96.9, 99.0)	-0.9 (-2.5, 0.7)
追加血清型			
8	99.5 (98.6, 99.9)	4.7 (3.3, 6.5)	2.3 ^{b)} (1.1, 3.8)
10A	97.7 (96.4, 98.7)	2.0 (1.1, 3.3)	0.6 ^{b)} (-1.1, 2.3)
11A	98.8 (97.7, 99.5)	4.2 (2.8, 5.9)	1.6 ^{b)} (0.2, 3.2)
12F	95.2 (93.5, 96.6)	0.3 (0.0, 1.0)	-1.9 ^{b)} (-4.0, 0.0)
15B	99.7 (99.0, 100.0)	4.6 (3.2, 6.3)	2.6 ^{b)} (1.4, 4.0)
22F	99.6 (98.8, 99.9)	1.5 (0.7, 2.6)	2.4 ^{b)} (1.3, 3.9)
33F	99.5 (98.6, 99.9)	1.7 (0.9, 3.0)	2.3 ^{b)} (1.1, 3.8)

CI：信頼区間

- a) 事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23 μ g/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10 μ g/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12 μ g/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35 μ g/mL 以上に達した治験参加者の割合
- b) 追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 1、97.2%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

重要な副次評価項目

・本剤の13vPnCに対する非劣性：3回目接種1ヵ月後のIgG GMC

3回目接種1ヵ月後の全13共通血清型に対するIgG GMCについて、本剤群は13vPnC群に対して、非劣性基準を満たした。また、全7追加血清型について、本剤群は13vPnC群の血清型3を除く最も低いIgG GMCを示す血清型(19A)に対して非劣性基準を満たした。

副次評価項目

・同時接種ワクチンに対する免疫応答：

3回目接種1ヵ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原[ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、百日せき抗原(PT、FHA及びPRN)、HBsAg、ポリオウイルス株及びHib]の抗体レベルが事前に規定した抗体レベルに達した治験参加者の割合は、13vPnCと同時接種したときに対して非劣性基準を満たした。

3回目接種1ヵ月後における各抗原特異的IgG抗体保有率(1011試験、3回目接種評価可能免疫原性集団)

抗原	各抗体の事前に規定した値	本剤IM群	13vPnC IM種群	群間差 [95%CI] % (本剤IM群-13vPnC IM群)
ジフテリア毒素	≥0.1 IU/mL	93.5 (346/370)	97.8 (355/363)	-4.3 [-7.5, -1.4]
破傷風トキソイド	≥0.1 IU/mL	99.7 (369/370)	99.4 (361/363)	0.3 [-1.0, 1.7]
百日せき毒素	≥14.40 EU/mL	94.9 (351/370)	95.0 (345/363)	-0.2 [-3.5, 3.1]
FHA	≥26.60 EU/mL	95.7 (354/370)	95.0 (345/363)	0.6 [-2.5, 3.9]
PRN	≥13.00 EU/mL	93.8 (347/370)	95.0 (345/363)	-1.3 [-4.7, 2.2]
HBsAg	≥10 mIU/mL	100 (118/118)	100 (127/127)	0.0 [-3.2, 2.9]
ポリオウイルス1型	≥1:8	100 (111/111)	100 (117/117)	0.0 [-3.4, 3.2]
ポリオウイルス2型	≥1:8	100 (115/115)	99.2 (119/120)	0.8 [-2.4, 4.6]
ポリオウイルス3型	≥1:8	100 (115/115)	100 (120/120)	0.0 [-3.2, 3.1]
Hib	≥0.15 μg/mL	100 (124/124)	100 (125/125)	0.0 [-3.0, 3.0]

IgG抗体保有率% (事前に規定されたIgG抗体濃度に達した例数/解析対象例数)

IM：筋肉内接種

4回目接種1ヵ月後の、本剤と同時接種した特定の同時接種ワクチン抗原(麻疹、ムンプス、風疹及び水痘ウイルス)の抗体レベルの幾何平均(GM)は、13vPnCと同時接種したときに対して非劣性基準を満たした。

探索的評価項目

4回目接種1ヵ月後の血清型特異的IgG抗体濃度は、4回目接種前の血清型特異的IgG抗体濃度と比較して、20血清型に対して頑健な免疫応答(ブースター効果)を示し、3回目接種1ヵ月後から4回目接種1ヵ月後までにIgG抗体濃度の上昇も認められた。

OPA GMT、GMFR、4倍以上上昇した治験参加者の割合、OPA抗体価がLL0Q以上であった治験参加者の割合の結果から、3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後に、本剤は全20血清型に対して機能的OPA応答も誘導した。IgG応答と同様に、全血清型でOPAのブースター効果が認められた。

3回目接種1ヵ月後及び4回目接種1ヵ月後の7追加血清型に対するIgG応答及びOPA応答について、本剤群は13vPnC群と比較して顕著に高かった。

事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合の結果から、本剤の 3 回目接種 1 ヶ月後及び 4 回目接種 1 ヶ月後に、性別及び人種の各部分集団で全 20 血清型に対する頑健な免疫応答が認められ、13vPnC のほとんどの血清型に対する応答とおおむね同様であった。

全体のデータから、本剤により誘導された免疫応答は、ワクチンに含まれる血清型に起因する疾患に対する有効性を示唆できることが裏付けられた。本剤の 3 回目接種 1 ヶ月後の結果は、血清型 1、3、4、9V 及び 23F（共通血清型）並びに血清型 12F（追加血清型）に対し、統計学的な非劣性基準を満たさなかった。しかし、IgG 及び OPA GMFR、OPA GMT、IgG 抗体濃度及び OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した治験参加者の割合、OPA 抗体価が LLOQ 以上であった治験参加者の割合並びに IgG 及び OPA RCDC の結果から、3 回目及び 4 回目接種後に、本剤のこれらの血清型に対する頑健な応答が認められ、13vPnC に対する応答と同様であることを裏付ける重要なエビデンスが得られた。これらの結果から、乳幼児への接種後にワクチンに含まれる血清型に対して誘導される記憶応答や機能性抗体を含め、本剤は 13vPnC とおおむね同様の応答を誘導することが示された。これらの血清型に対する免疫応答は、非劣性基準を満たした他の血清型と同様の予防効果があると考えられた。

安全性の結果

主要評価項目

各治験薬接種後 7 日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～3 日（中央値）であった³⁸⁾。

主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）							
	接種回数	本剤筋肉内接種			13vPnC 筋肉内接種		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3 ^{b)}
発赤	1	993	253 (25.5)	0	974	240 (24.6)	0
	2	940	218 (23.2)	0	924	244 (26.4)	0
	3	914	232 (25.4)	0	901	245 (27.2)	0
	4	826	194 (23.5)	0	815	217 (26.6)	0
腫脹	1	993	163 (16.4)	1 (0.1)	974	183 (18.8)	0
	2	940	146 (15.5)	0	924	160 (17.3)	0
	3	914	156 (17.1)	0	901	159 (17.6)	1 (0.1)
	4	826	123 (14.9)	0	815	141 (17.3)	0
注射部位 疼痛	1	993	488 (49.1)	1 (0.1)	974	441 (45.3)	0
	2	940	414 (44.0)	0	924	385 (41.7)	0
	3	914	353 (38.6)	0	901	351 (39.0)	0
	4	826	295 (35.7)	3 (0.4)	815	292 (35.8)	0
食欲減退	1	993	242 (24.4)	2 (0.2)	974	233 (23.9)	3 (0.3)
	2	940	248 (26.4)	2 (0.2)	924	217 (23.5)	5 (0.5)
	3	914	188 (20.6)	4 (0.4)	901	202 (22.4)	3 (0.3)
	4	826	205 (24.8)	3 (0.4)	815	205 (25.2)	6 (0.7)
睡眠増加	1	993	667 (67.2)	9 (0.9)	974	643 (66.0)	11 (1.1)
	2	940	514 (54.7)	7 (0.7)	924	514 (55.6)	8 (0.9)
	3	914	403 (44.1)	5 (0.5)	901	397 (44.1)	8 (0.9)
	4	826	326 (39.5)	5 (0.6)	815	322 (39.5)	5 (0.6)
易刺激性	1	993	704 (70.9)	45 (4.5)	974	698 (71.7)	38 (3.9)
	2	940	673 (71.6)	38 (4.0)	924	636 (68.8)	39 (4.2)
	3	914	589 (64.4)	16 (1.8)	901	568 (63.0)	20 (2.2)
	4	826	504 (61.0)	22 (2.7)	815	498 (61.1)	11 (1.3)
発熱 ^{c)}	1	993	102 (10.3)	7 (0.7)	974	73 (7.5)	3 (0.3)
	2	940	163 (17.3)	21 (2.2)	924	151 (16.3)	20 (2.2)
	3	914	115 (12.6)	13 (1.4)	901	123 (13.7)	17 (1.9)
	4	826	120 (14.5)	22 (2.7)	815	114 (14.0)	24 (2.9)

a) 電子日誌より評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が7cmを超える

注射部位疼痛：腕の動きが制限される

食欲減退：食事の拒否

睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）

易刺激性：泣き止まない状態

c) 38.0℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤接種群で6例、13vPnC接種群で1例の治験参加者に40℃を超える発熱が生じた。

接種後に全身反応を報告した治験参加者の割合は、本剤群と 13vPnC 群とで同程度であった。最も多く報告された全身反応は、いずれの接種群でも易刺激性であり、次いで傾眠状態であった。全身反応の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、持続期間（中央値）は 1～3 日間でおおむね回復した。発熱を報告した治験参加者の割合は、本剤群と 13vPnC 群とで同程度であり（7.5%～17.3%）、38.9℃を超える発熱はまれであった。

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月まで及び 4 回目接種から 4 回目接種後 1 ヶ月までの AE 及び副反応の発現割合は、本剤筋肉内接種群 41.1%（411/1,001 例）及び 0.7%（7/1,001 例）、13vPnC 筋肉内接種群 43.5%（429/987 例）及び 0.8%（8/987 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現したその他の AE 及びその副反応の発現状況は表のとおりであった。

いずれかの群で 2%以上に発現した AE 及びその副反応（安全性解析対象集団）

	AE		副反応	
	本剤筋肉内接種群（1,001 例）	13vPnC 筋肉内接種群（987 例）	本剤筋肉内接種群（1,001 例）	13vPnC 筋肉内接種群（987 例）
全体	411（41.1）	429（43.5）	7（0.7）	8（0.8）
上気道感染	114（11.4）	112（11.3）	0	0
中耳炎	56（5.6）	50（5.1）	0	0
急性中耳炎	38（3.8）	37（3.7）	0	0
上咽頭炎	27（2.7）	32（3.2）	0	0
ウイルス性上気道感染	27（2.7）	20（2.0）	0	0
アトピー性皮膚炎	25（2.5）	25（2.5）	1（0.1）	0
細気管支炎	24（2.4）	24（2.4）	0	0
胃食道逆流性疾患	24（2.4）	22（2.2）	0	1（0.1）
発熱	23（2.3）	21（2.1）	1（0.1）	1（0.1）
湿疹	22（2.2）	28（2.8）	0	0
鼻閉	22（2.2）	19（1.9）	0	0
咳嗽	22（2.2）	18（1.8）	0	0
脂漏性皮膚炎	16（1.6）	23（2.3）	0	0

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA version 25.0

各回接種後 7 日間の局所反応及び全身反応について、1 回目接種から 4 回目接種までのデータを合算した発現例数及び発現割合

1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに SAE を報告した治験参加者の割合は、本剤筋肉内接種群 4.5%（5/1,001 例）及び 13vPnC 筋肉内接種群 3.1%（31/987 例）に認められ、内訳は表のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

SAE（安全性解析対象集団）

本剤筋肉内接種群	RS ウイルス細気管支炎 7 例、RS ウイルス感染 5 例、細気管支炎 4 例、肺炎、脱水、発育不全及び熱性痙攣各 2 例、貧血、免疫性血小板減少症、嘔吐、全身性炎症反応症候群、アデノウイルス感染、水疱性膿痂疹、蜂巣炎、コロナウイルス感染、感染性クループ、デング熱、ノロウイルス性胃腸炎、ウイルス性消化管感染、扁桃腺炎、手足口病、急性中耳炎、RS ウイルス肺炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、ウイルス感染、偶発的製品曝露、硬膜外血腫、転倒、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫及び川崎病各 1 例（重複含む）
13vPnC 筋肉内接種群	胃腸炎 5 例、細気管支炎 4 例、RS ウイルス細気管支炎 3 例、大腸菌性尿路感染、RS ウイルス感染及び熱性痙攣各 2 例、小球性貧血、腸重積症、COVID-19、手足口病、メタニューモウイルス細気管支炎、肺炎、壊死性肺炎、ウイルス性気道感染、シュードモナス性尿路感染、ウイルス感染、偶発的中毒、熱傷、脱水、発育不全、低血糖性痙攣、部分発作、てんかん重積状態、急性呼吸不全及び喘息各 1 例（重複含む）

MedDRA version 25.0

治験中止に至った AE は、本剤筋肉内接種群 2 例（発育不全及び痙攣発作各 1 例）及び 13vPnC 筋肉内接種群 3 例（発育不全 1 例、てんかん及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、13vPnC 筋肉内接種群で認められた蕁麻疹 1 例が副反応とされたが、回復した。

1 回目接種から 4 回目接種後 6 ヶ月までに NDCMC を報告した治験参加者の割合は低く、本剤筋肉内接種群（5.0%）と 13vPnC 筋肉内接種群（5.9%）とで同程度であり、この集団で起こりうる医学的事象と一致していた。

本剤又は 13vPnC の接種後に局所反応、全身反応及び AE を報告した治験参加者の割合は、性別、人種及びインフルエンザワクチンの同時接種の有無の各部分集団間でおおむね同程度であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
小児に対する特定使用成績調査（検討中）
小児に対する製造販売後の使用実態下での本剤の安全性を検討予定である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

肺炎球菌ワクチン

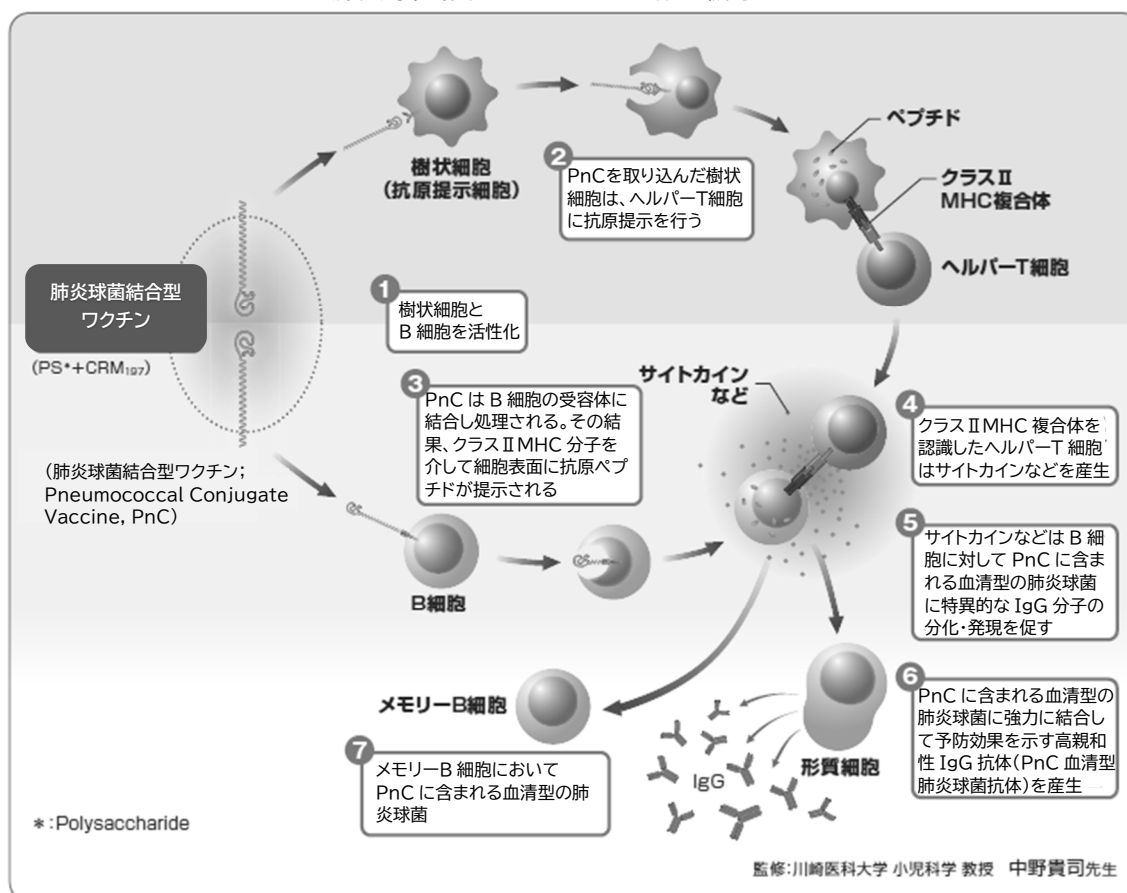
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、キャリアタンパク質である CRM₁₉₇ に結合した 20 種類の血清型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有する。本剤の接種により、ポリサッカライドに対する T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、産生された抗体は肺炎球菌に対するオプソニン化、貪食作用及び殺菌作用を促進し、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。また、メモリー B 細胞の産生を誘導することにより、肺炎球菌に対する免疫記憶を成立させる^{39、40}。

肺炎球菌結合型ワクチンの作用機序^{40、41)}



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウスでの7種の新たな結合型ポリサッカライドの免疫原性評価⁴²⁾

マウスを用いて、本剤に新たに追加する7種の血清型の抗原として選択した結合型ポリサッカライドの免疫原性を評価した。Swiss Webster マウス (各群 N=30) に血清型 8、10A、11A、12F、15B、22F 又は 33F の結合型ポリサッカライドを単価ワクチンとしてそれぞれ 0.001、0.01 及び 0.1 μg の用量 [投与容量は 0.1mL とし、リン酸アルミニウムを 100 μg (アルミニウム換算) 含有] で試験 0 週及び 3 週に皮下投与した (血清型 33F のみ試験 6 週に追加投与した)。試験 0 週及び 4 週 (血清型 33F は試験 7 週) に採取した血清を用いてそれぞれに対応する血清型の OPA 測定を行った。その結果、表に示すように、いずれの血清型においても OPA GMT の用量依存的な上昇が認められた。これらのデータから、本剤に新たに追加する7種の血清型 (8、10A、11A、12F、15B、22F 及び 33F) の結合型ポリサッカライドは、それぞれ対応する血清型の肺炎球菌に対してマウスで免疫原性を示すことが確認された。

本剤に新たに追加する各血清型の結合型ポリサッカライドを単価ワクチンとして投与した
マウスでの OPA GMT (各群 N=30)

血清型	OPA GMT (95%信頼区間)		
	0.001 μg	0.01 μg	0.1 μg
8	7 (4-11)	184 (87-387)	1934 (1, 313-2, 847)
10A	858 (556-1324)	1, 015 (610-1, 691)	4461 (3, 065-6, 494)
11A	326 (260-408)	1, 391 (794-2, 437)	4366 (3, 063-6, 223)
12F	40 (15-106)	417 (163-1, 065)	880 (396-1, 958)
15B	485 (413-569)	804 (565-1, 145)	1563 (1, 048-2, 330)
22F	36 (16-78)	683 (373-1, 252)	9015 (6, 016-13, 509)
33F	8 (5-13)	131 (54-314)	17567 (9, 469-32, 593)

2) ラットでの7種の新たな結合型ポリサッカライドの免疫原性評価⁴²⁾

ラットを用いて、本剤に新たに追加する7種の血清型の抗原として選択した結合型ポリサッカライドの免疫原性を評価した。7価ワクチンを調製し(0.5mLあたり各血清型の結合型ポリサッカライドを2.2 μ g、リン酸アルミニウムを125 μ g含有)、Wistar Han ラット(N=30)に0.1mLの投与容量で試験0、3及び6週に皮下投与した。試験0及び8週に採取した血清を用いて、Luminex社のマルチプレックス分析法である直接結合Luminexイムノアッセイ(dLIA)によりIgG GMCを、OPA測定によりOPA GMTを求めた。その結果、表に示すように、いずれの血清型においても7価ワクチンの投与によりIgG GMC及びOPA GMTの上昇が認められた。これらのデータから、本剤に新たに追加する7種の血清型(8、10A、11A、12F、15B、22F及び33F)の結合型ポリサッカライドの多価ワクチンは、それぞれ対応する血清型の肺炎球菌に対してラットで免疫原性を示すことが確認された。

本剤に新たに追加する血清型の結合型ポリサッカライドから成る7価ワクチンを投与したラットでのIgG GMC及びOPA GMT (N=30)

血清型	IgG (dLIA)				OPA			
	0週 GMC U/mL	8週 GMC U/mL	8週 95%信頼区間	GMC比 8週:0週	0週 GMT	8週 GMT	8週 95%信頼区間	GMT比 8週:0週
8	0.1	358	264-485	3,580	8	1,493	1,092-2,041	187
10A	0.1	273	180-412	2,730	1,356	33,250	30,546-36,193	25
11A	0.1	2,043	1,488-2,804	20,430	3,161	17,389	14,039-21,538	6
12F	0.1	816	487-1,368	8,160	5	6,209	4,048-9,523	1,242
15B	0.1	280	181-434	2,800	5	3,372	2,215-5,131	674
22F	0.1	2,758	2,020-3,766	27,580	11	20,745	16,301-26,401	1,886
33F	0.1	165	95-287	1,650	916	22,176	17,407-28,252	24

注：IgG濃度が定量下限値未満の場合は、便宜上0.1U/mLとした。

3) ウサギでの本剤の免疫原性評価⁴²⁾

ウサギを用いて、本剤の免疫原性を評価した。雌ニュージーランドホワイト種(NZW)ウサギ(N=10)に本剤[0.5mLあたり各血清型の結合型ポリサッカライドを2.2 μ g(血清型6Bのみ4.4 μ g)、リン酸アルミニウムを125 μ g(アルミニウム換算)含有]を0.5mLの投与容量(ヒト投与容量と同量)で試験0週及び2週に筋肉内投与した。試験0週及び4週に採取した血清を用いてdLIAによりIgG GMCを、OPA測定によりOPA GMTを求めた。なお、測定の時期は、これまでの経験から抗体反応のピークと予想される試験4週と設定した。

IgG GMC及びOPA GMTの投与前値(試験0週)はいずれの血清型においても検出下限値未満又は極めて低値であった。試験4週では、いずれの血清型においてもIgG GMC及びOPA GMTの顕著な上昇が認められた。各血清型のIgG GMCは投与前値の120倍~3,681倍まで上昇し、試験4週のOPA GMTは投与前値の27倍~1,434倍であった。

本剤を投与したウサギでの IgG GMC 及び OPA GMT (N=10)

血清型	IgG (dLIA)				OPA			
	0週 GMC U/mL	4週 GMC U/mL	4週 95%信頼区間	GMC比 4週:0週	0週 GMT	4週 GMT	4週 95%信頼区間	GMT比 4週:0週
1	0.08	28	19-43	379	4	106	69-164	27
3	0.08	116	76-176	1,542	4	286	193-425	72
4	0.08	62	39-97	821	4	1,477	1,005-2,163	369
5	0.08	49	33-71	648	4	509	350-742	127
6A	0.03	30	14-66	1,209	4	3,682	2,743-4,944	849
6B	0.08	58	36-94	775	4	4,469	3,002-6,653	1,117
7F	0.02	62	39-101	3,681	6	3,226	2,226-4,675	500
9V	0.05	30	19-48	644	6	956	634-1,442	150
14	0.08	34	20-60	457	12	506	348-736	42
18C	0.05	106	67-166	2,115	4	1,942	1,263-2,986	485
19A	0.08	112	73-171	1,493	4	1,580	1,071-2,332	395
19F	0.08	178	119-266	2,372	4	3,392	2,085-5,519	848
23F	0.05	48	23-103	960	4	1,514	889-2,577	378
8	0.13	144	100-207	1,149	4	1,388	988-1,949	333
10A	0.13	54	31-94	433	5	1,129	732-1,741	236
11A	0.13	178	125-254	1,423	7	10,483	6,373-17,241	1,434
12F	0.08	31	15-63	408	4	828	608-1,127	191
15B	0.05	70	51-98	1,410	6	1,332	949-1,869	210
22F	0.10	172	118-250	1,811	5	1,304	1,000-1,700	279
33F	0.12	14	10-20	120	54	1,490	1,117-1,989	28

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

新たな接種経路、新規アジュバント又は賦形剤が用いられる場合を除き、通常、ワクチン製剤では薬物動態試験は求められていない。本剤においては、いずれも用いられていないため、薬物動態試験は実施していない。なお、WHO の非臨床試験ガイドライン^{43、44} 及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 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は求められていない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし

- (4) 髄液への移行性
該当資料なし

- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 接種不相当者

2. 接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.2 明らかな発熱を呈している者
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

<解説>

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることが適当でない者を記載した。

- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを起こしたことがある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により同様の症状を発現する可能性がある。
- 2.2 明らかな発熱を呈している者への本剤の接種は避けること。
なお、明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関又は施設で行い、接種前に健康状態を把握すること。
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者への本剤の接種は避けること。重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明である。
なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。
- 2.4 前記 2.1 から 2.3 以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。接種不相当者は、個別のケース毎に接種医が判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者、その介護者又は保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること（小児への同時接種については厚生労働省のホームページ⁴⁵⁾を参照）。[7.3 参照]

<解説>

- 8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠すること。
以下に厚生労働省のホームページより該当する URL を記載する。
予防接種実施規則
https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=333M50000100027
定期接種実施要領
<https://www.mhlw.go.jp/content/001092480.pdf>
- 8.2 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。「接種不相当者」、「接種要注意者」等を識別するために大変重要であるので、本剤の接種前に、問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって被接種者の健康状態を必ず確認すること。
- 8.3 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者、その介護者又は保護者に対して、留意するよう伝えること。
- 8.4 本剤は他のワクチンと同様に、同時接種により少ない受診回数で多数の抗原に対する免疫の獲得が期待されるという利点があるが、それぞれ単独接種することもできる旨を説明すること。特に重篤な基礎疾患に罹患している被接種者に同時接種する場合は、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
[5.3 参照]

9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[5.3、9.2、9.3 参照]

9.1.3 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉内注射部位の出血のおそれがある。

<解説>

9.1.1、9.1.2 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者、その介護者又は保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。なお、これらの状態は、本剤の接種対象「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（肺炎球菌による感染症の予防）」に含まれる（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）。

9.1.3～9.1.5 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者、その介護者又は保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

9.1.6 これらの被接種者に対しては、筋肉内注射部位の出血のおそれがあるため、注意して接種すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。 [5.3、9.1.2 参照]

<解説>

平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。腎機能障害を有する被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者、その介護者又は保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。なお、腎機能障害を有する被接種者は、本剤の接種対象「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（肺炎球菌による感染症の予防）」に含まれる（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。 [5.3、9.1.2 参照]

<解説>

平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」及び平成 25 年 9 月 11 日健発 0911 第 1 号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき、ワクチン類共通の注意として記載した。肝機能障害を有する被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、被接種者、その介護者又は保護者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。なお、肝機能障害を有する被接種者は、本剤の接種対象「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（肺炎球菌による感染症の予防）」に含まれる（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していないため、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳婦に対する安全性は確立していないため、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。

(7) 小児等

9.7 小児等

生後 6 週未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の Company Core Data Sheet (CCDS : 企業中核データシート) に基づき設定した。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副反応

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副反応と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.1%^注）

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

注）国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験）においては発現はなく、国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）及び海外臨床試験（B7471003 試験、B7471011 試験）における発現頻度を記載

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験²⁷⁾）、国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験^{33~35)}）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験^{31~33)}）、海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験^{28、29)}）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験^{33、36)}）の結果及び「プレベナー13 水性懸濁注」電子添文に基づき設定した。

(2) その他の副反応

11.2 その他の副反応

〈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：肺炎球菌による感染症の予防〉

	10%以上 ^{a)}	1~10%未満 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明
皮膚			発疹、そう痒症、多汗症、脂肪腫	血管性浮腫、多形紅斑、蕁麻疹、蕁麻疹様発疹
呼吸器			咳嗽、鼻咽頭炎	呼吸困難、気管支痙攣
局所症状（注射部位）	疼痛・圧痛（59.6%） ^{b, f)}	紅斑 ^{b)} 、腫脹 ^{b)}	そう痒感、血腫、熱感、蕁麻疹	皮膚炎、硬結、上腕の可動性の低下
胃腸障害			胃炎、下痢、腹部不快感	食欲減退、嘔吐、悪心
血管及びリンパ系障害				注射部位に限局したリンパ節症
筋・骨格系	筋肉痛（38.2%） ^{b)} 、関節痛（11.6%） ^{b)}		筋浮腫、筋骨格硬直	筋肉痛増悪、関節痛増悪
精神神経系	頭痛（21.7%） ^{b)}		不安、味覚不全	中期不眠症、易刺激性、傾眠状態、睡眠増加、不安定睡眠、不眠
循環器			動悸	
過敏症反応				顔面浮腫、呼吸困難、気管支痙攣
その他	疲労（30.3%） ^{b)}		悪寒、腫脹、発熱 ^{b)} 、異常感、疼痛	

a) 発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験）の結果を合算して集計

b) 国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験）において電子日誌により収集した副反応の発現割合

f) 動かしにくくなるほどの注射部位疼痛・圧痛を含む

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

	10%以上 ^{c)}	1~10%未満 ^{c)}	1%未満 ^{c)}	頻度不明
皮膚			発疹 ^{e)} 、紫斑 ^{e)} 、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎	蕁麻疹、蕁麻疹様発疹、血管性浮腫、多形紅斑
呼吸器				感冒（鼻咽頭炎等）
局所症状 （注射部位）	疼痛・圧痛 (59.9%) ^{d,e,f)} 、 紅斑(57.3%) ^{d,e)} 、 腫脹(45.1%) ^{d,e)}		硬結 ^{e)}	蕁麻疹、皮膚炎、そう痒感
胃腸障害	食欲減退(46.2%) ^{d,e)}		下痢、嘔吐	
血管及び リンパ系障害				注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系	易刺激性(79.3%) ^{d,e)} 、傾眠状態(78.5%) ^{d,e)}			泣き、筋緊張低下-反応性低下発作、不安定睡眠
過敏症反応			注射部位過敏反応	顔面浮腫、呼吸困難、気管支痙攣
その他	発熱(39.4%) ^{d,e)}			

c) 発現頻度は国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果を合算して集計

d) 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）において電子日誌により収集した副反応の発現割合

e) 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）での本剤皮下接種群及び本剤筋肉内接種群を合算して集計

f) 動かしにくくなるほどの注射部位疼痛・圧痛を含む

〈解説〉

国際共同第Ⅲ相試験（B7471009 試験²⁷⁾）、国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験^{33~35)}）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験^{31~33)}）、海外第Ⅲ相試験（B7471007 試験^{28, 29)}）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験^{22, 25)}）の結果に基づき設定した。なお、頻度不明欄には上記試験ではみとめられなかったが、「プレベナー13 水性懸濁注」電子添文に記載のある事象及び本剤のCCDS（企業中核データシート）に記載のある事象を設定した。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

◆項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈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：肺炎球菌による感染症の予防〉

器官分類		症例数 / 全症例数	発現頻度 (%)
皮膚	発疹	4 / 2887	0.1
	そう痒感	2 / 2887	0.1
	多汗症	1 / 2887	0
	脂肪腫	1 / 2887	0
局所症状（注射部位）	疼痛・圧痛	1717 / 2881	59.6
	紅斑	255 / 2881	8.9
	腫脹	255 / 2881	8.9
	そう痒感	4 / 2887	0.1
	熱感	1 / 2887	0
	蕁麻疹	1 / 2887	0
	血腫	1 / 2887	0
呼吸器	鼻咽頭炎	2 / 2887	0.1
	咳嗽	1 / 2887	0
循環器	動悸	1 / 2887	0
筋・骨格系	筋肉痛	1101 / 2881	38.2
	関節痛	334 / 2881	11.6
	筋浮腫	1 / 2887	0
	筋骨格硬直	1 / 2887	0
胃腸障害	下痢	1 / 2887	0
	胃炎	1 / 2887	0
	腹部不快感	1 / 2887	0
精神神経系	頭痛	626 / 2881	21.7
	不安	1 / 2887	0
	味覚不全	1 / 2887	0
その他	疲労	874 / 2881	30.3
	発熱	24 / 2881	0.8
	腫脹	2 / 2887	0.1
	悪寒	1 / 2887	0
	異常感	1 / 2887	0
	疼痛	1 / 2887	0

(2023年12月 社内集計)

MedDRA/J v25.1 (B7471007 試験、B7471009 試験)

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

器官分類		症例数 / 全症例数	発現頻度 (%)
皮膚	アトピー性皮膚炎	1 / 1674	0.1
	接触皮膚炎	1 / 1674	0.1
	発疹	1 / 1674	0.1
	紫斑	1 / 1674	0.1
局所症状（注射部位）	疼痛・圧痛	1001 / 1671	59.9
	紅斑	957 / 1671	57.3
	腫脹	754 / 1671	45.1
	硬結	13 / 1674	0.8
	注射部位過敏反応	1 / 1674	0.1
胃腸障害	食欲減退	772 / 1671	46.2
	下痢	4 / 1674	0.2
	嘔吐	1 / 1674	0.1
精神神経系	易刺激性	1325 / 1671	79.3
	傾眠状態	1312 / 1671	78.5
	痙攣	1 / 1674	0.1
その他	発熱	658 / 1671	39.4

(2023年6月 社内集計)

MedDRA/J v24.1 (B7471016 試験)、v25.0 (B7471003 試験、B7471011 試験)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。
- (2) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。
- (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 [7.3 参照]
- (4) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。 [7.3 参照]
- (5) 接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁すること。シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とすること。もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜること。
- (6) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- (7) 本剤を凍結しないこと。凍結した場合は廃棄すること。

14.1.2 筋肉内注射時

- (1) 通常、三角筋中央部に、1歳未満は大腿前外側部（外側広筋）に、1～2歳は大腿前外側部（外側広筋）又は三角筋中央部にアルコール等で消毒した上で、接種すること。なお、明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部（外側広筋）に接種することも可能である。臀部には接種しないこと。また、血管内への投与は行わないこと。
- (2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等の損傷を避けるため、以下の点に注意すること。
 - ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防、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6歳未満の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

14.1.3 皮下注射時

皮下接種する場合、通常、上腕伸側に、アルコール等で消毒した上で、接種すること。また、血管内への投与は行わないこと。

〈解説〉

〈効能共通〉

- 14.1.1 (1) 本剤のCCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。
- 14.1.1 (2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 14.1.1 (3) 他剤との混合はしないこと。また、混合接種については、本剤で経験がなく、9価肺炎球菌ワクチンとジフテリア、百日せき、破傷風混合ワクチンを混合した場合、ジフテリア、百日せき、破傷風の各抗体価が混合しない場合より低い傾向にあったことが示されている⁴⁶⁾。（「V-4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- 14.1.1 (4) 他剤との同時接種時の注意として設定した。

- 14.1.1 (5) 本剤は懸濁液である。使用前には後述の【使用方法】に従って、接種準備を行うこと。
- 14.1.1 (6) 本剤は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6歳以上の者に対して肺炎球菌による感染症の予防を目的に接種する場合には筋肉内接種、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6歳未満の者に対して肺炎球菌による感染症の予防を目的に接種する場合及び2ヵ月齢～6歳未満の小児に対して肺炎球菌による侵襲性感染症の予防を目的に接種する場合には皮下接種又は筋肉内接種にて使用する製剤である。血管内に注射針の先端が入っていないことを確認してから使用すること。
- 14.1.1 (7) 本剤のCCDSに基づき設定した。
- 14.1.2 (1) 日本小児科学会発行「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第2版）」及び本剤のCCDSに基づき設定した。
- 14.1.2 (2)
- ・使用する注射針には、筋肉内まで届き、かつ組織や血管あるいは骨には到達しない長さのものを被接種者の体格を勘案し選択すること。
 - ・神経走行部位を避けて、筋肉内接種にて使用すること。
 - ・注射針を刺したとき、被接種者が激痛を訴えたり、血液の逆流がみられた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて使用すること。
- 〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防、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6歳未満の者：肺炎球菌による感染症の予防〉
- 14.1.3 接種部位は原則として上腕伸側とし、アルコール消毒を行った上で皮下接種にて使用すること。
- *CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

【使用方法】

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。
また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

●2～8℃で保管してください。

● 接種液の調製

1 接種に使用する注射針^{注)}を用意する。

被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。

注：本剤には注射針が添付されていない。



2 プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ調体（パレル部）をつまんで取り出す。



3 接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。（気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。）

もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。注射針をシリンジに取り付けた状態、またシリンジ内部の気泡を抜いた状態では、混和が不十分となる場合があるため、シリンジキャップをはずす前に、懸濁を行うこと。



4 シリンジキャップをはずす。

ルアーロックアダプターを保持し、シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルアーロックアダプターからはずす。（シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。）



5 注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルアーロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。（取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。）



6 注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルアーロックアダプターを保持し、注射針の回転が止まるまで、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。

（回転が止まった後も無理に回転させた場合、注射針の針基が破損する場合がある。また、回転が途中の場合、シリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。）



7 接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。それから、接種直前に気泡を上部に集めてからプランジャー（押子）をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

（注射針とシリンジの接続部からの液漏れの有無を確認する。）



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈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：肺炎球菌による感染症の予防〉

プレベナー13 水性懸濁注の海外臨床試験において、造血幹細胞移植を受けた者に本剤を4回接種（初回免疫として1ヵ月以上の間隔で3回、3回目接種から6ヵ月の間隔をおき追加免疫として1回）した時の血清IgG濃度は、同じ年齢群の健常人に本剤を1回接種した時と同様であることが示唆された⁴⁷⁾。

〈解説〉

15.1 HSCTを受けた2歳以上の者に対してプレベナー13 水性懸濁注を4回接種した際の安全性及び免疫原性に関する情報は、電子添文において情報提供すべき重要な情報と考え、HSCTを受けた2歳以上の者を対象としたプレベナー13 水性懸濁注の海外臨床試験⁴⁷⁾の結果を客観的な情報として記載した。

なお、本海外臨床試験の接種スケジュールは、日本造血細胞移植学会の造血細胞移植ガイドライン予防接種（第4版）⁴⁸⁾にて推奨する接種スケジュールとは異なる。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施していない。感染症ワクチンの開発及び承認取得を目的とした安全性薬理試験は、生理機能に対する懸念が認められない限り不要と考えられている。なお、ウサギを用いた反復投与毒性試験では、心血管系、呼吸器系又は神経系に対する影響を示唆する一般状態の変化はみられなかった。また、本剤の臨床試験では、特段懸念される心臓に関連する有害事象及び心筋トロポニン I 濃度の上昇は認められていない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁹⁾

本剤の単回投与毒性試験は実施していないが、ウサギを用いた反復投与毒性試験の初回投与時に単回投与毒性を評価した。その結果、被験物質による毒性変化は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 ^{a)} (mL)	概略の致死量 (mL)
ウサギ	筋肉内	0、0.5、1.0	>1.0

a) ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F の PnPS-CRM₁₉₇ 結合体を 4.4 μ g/mL、血清型 6B の PnPS-CRM₁₉₇ 結合体を 8.8 μ g/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾

雌雄 NZW ウサギ (10 例/性/群) に、生理食塩液又は溶媒 (対照 : 0.5mL/回) もしくは本剤 (臨床用量又はその 2 倍量 : 0.5mL/回又は 1.0mL/回) を 2 週間に 1 回、計 5 回筋肉内投与して毒性を評価した。また、最終投与後 4 週間の休薬期間を設けて回復性を評価した。

すべての動物が予定剖検日まで生存した。体温、体重、摂餌量、眼科学的所見、血液学的検査値、尿検査値、剖検所見及び器官重量には本剤投与に起因する影響は認められなかった。

一般状態観察では、投与部位の結節 (小さく硬い) が投与期間中及び休薬期間中に認められた。これらの結節は一過性で、剖検時にはみられなかった。低頻度で一過性の所見であり、7vPnC 及び 13vPnC を含むアルミニウム含有ワクチンの筋肉内又は皮下投与後にもみられた変化で想定されたものであることから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した⁵¹⁾。

本剤の投与に関連するフィブリノゲン (FIB) 及び C 反応性蛋白 (CRP) の増加が認められたが、いずれの変化も一過性で、ワクチン抗原に起因する想定内の免疫応答⁵²⁾ であったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

病理組織学的検査では、投与部位において、投与期間終了時に軽微から中等度の慢性活動性炎症と筋線維の変性・壊死が認められた。慢性炎症は軽微であり、回復性が認められた。投与部位の炎症反応は、注射の刺し跡に沿って皮膚や筋肉に局限してみられることが多かった。本剤投与群における投与部位反応の重症度は、溶媒対照群と同等であったが、生理食塩液対照群よりも高かった。投与期間終了時の病理組織学的検査において脾臓及び腸骨・鼠径リンパ節での胚中心におけるリンパ球の増加が軽微から軽度のみられたが、休薬期間終了時には回復性が示された。本剤投与群における当該所見の発現頻度及び重症度は、生理食塩液対照群よりもわずかに高かった。リンパ組織における未熟 B リンパ球による胚中心の拡大は、ワクチン抗原に対する生理的な免疫応答として想定されたものであり⁵³⁾、程度も軽かったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。病理組織学的検査において心臓の心筋細胞の変性・壊死を伴う炎症又は線維化がみられた。これらの所見は本剤とは関連がなく、動物の取り扱いや実験操作に伴うストレスによって認められた可能性が高いと考えられた。

以上のように、ウサギに臨床用量の 2 倍量の本剤を 5 回 (2 週間に 1 回) 筋肉内投与したところ、想定された可逆性の局所炎症反応がみられ、全身性の影響は確認されなかった。したがって本剤の無毒性量はいずれも臨床用量の 2 倍量と判断した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 ^{a)} (mL/回)	無毒性量 (mL/回)	毒性所見
ウサギ	2 週間に 1 回、 計 5 回投与	筋肉内	0、0.5、1.0	1.0	なし

a) ポリサッカライドとして、血清型 1、3、4、5、6A、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F の PnPS-CRM₁₉₇ 結合体を 4.4 µg/mL、血清型 6B の PnPS-CRM₁₉₇ 結合体を 8.8 µg/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾

雌 NZW ウサギ (44 例/群) に、生理食塩液 (対照) 又は本剤 (臨床用量) を交配開始前 17 日及び 4 日並びに妊娠 10 日及び 24 日の計 4 回、筋肉内投与した。各群 44 例の雌ウサギを 2 つのサブグループに分け、無処置雄と交配させた後、22 例については妊娠 29 日に帝王切開を行い、胚・胎児発生への影響を評価した (帝王切開サブグループ)。残りの 22 例については分娩させ、生後 35 日の離乳まで出生児の発達を評価した (分娩サブグループ)。

本剤投与に関連する母動物の交配及び受胎能への影響並びに卵巣及び子宮内容物の異常はみられなかった。また、胎児の生存及び成長への影響並びに外表、内臓及び骨格の奇形、異常及び変異は認められず、出生児の聴覚性驚愕反射及び瞳孔収縮反射への影響も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁵⁵⁾

本剤の筋肉内投与における局所刺激性を、反復投与毒性試験の一般状態観察、投与部位観察及び投与部位の病理組織学的検査によって評価した。投与部位でみられた所見は、他のアルミニウム含有ワクチンの投与でみられたものと一致しており⁵⁶⁾、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

雌 NZW ウサギ (6 例) に臨床用量の本剤 (投与容量として 0.5mL) を単回皮下投与し、局所刺激性を評価した。投与後、3 例については 3 日間、残りの 3 例については 14 日間観察し、それぞれ試験 4 日又は 15 日に剖検した。本剤投与に起因すると考えられる紅斑及び浮腫が高頻度でみられ、本剤投与部位の結節が 1 例に認められたが、一過性の想定された所見であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。その他に本剤の投与に関連する変化はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プレベナー20 水性懸濁注 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 23F）-CRM₁₉₇ 結合体 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

シリンジは水平方向に保管すること。シリンジを立てて保管した場合、薬液中の沈殿物が懸濁しにくくなるおそれがある。

5. 患者向け資料

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：【効能共通】接種記録カード、接種記録シール

【小児】予防接種予診票（日本語版、英語版）、小児肺炎球菌ワクチンを接種するお子さんの保護者向け冊子等

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：プレベナー13 水性懸濁注、バクニューバンス水性懸濁注シリンジ、ニューモバックス NP シリンジ

7. 国際誕生年月日

2021年6月8日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
プレベナー20 水性懸濁注	2024年3月26日	30600AMX00115	薬価基準未収載	2024年8月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2024年8月28日追加

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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

用法及び用量：〈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 6 歳以上の者：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。

〈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 6 歳未満の者：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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

小児：2024年3月26日～2032年3月25日（8年）

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：2032年3月25日まで（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プレベナー20 水性懸濁注	薬価基準未収載	631140LC1023	182136901	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意
薬価基準未収載

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ganaie, F. et al. : mBio. 2020 ; 11 (3) : e00937- e00920 (PMID : 32430472)
- 2) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013 ; 62 (25) : 521-524 (PMID : 23803961)
- 3) Open Forum Infect Dis 2014 ; 1 (11) : ofu024 (PMID : 25734097)
- 4) <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (最終確認日 2023 年 12 月 12 日)
- 5) https://ipd-information.com/?page_id=46 (最終確認日 2023 年 12 月 12 日)
- 6) Infect Agent Surveil Report 2023 ; 1 : 11-12
- 7) Wahl, B. et al. : Lancet Glob Health. 2018 ; 6 (7) : e744-e757 (PMID : 29903376)
- 8) Ubukata, K. et al. : Emerg Infect Dis 2018 ; 24 (11) : 2010-2020 (PMID : 30334707)
- 9) Tamura, K. et al. : Vaccine 2022 ; 40 (24) : 3338-3344 (PMID : 35489986)
- 10) Iyer, A.S. et al. : Expert Rev Vaccines 2015 ; 14 (1) : 85-97 (PMID : 25269650)
- 11) Quesada, M. G. et al. : Open Forum Infect Dis. 2021 ; 8 (Supplement_1) : S683-S684
- 12) Nakano, S. et al. : Vaccine. 2020 ; 38 (7) : 1818-1824 (PMID : 31882246)
- 13) Mendes, R.E. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 59 (9) : 5595-5601 (PMID : 26124173)
- 14) Metcalf, B.J. et al. : Clin Microbiol Infect. 2016 ; 22 (1) : 60. e9-60. e29 (PMID : 26363404)
- 15) Tomczyk, S. et al. : Clin Infect Dis. 2016 ; 62 (9) : 1119-1125 (PMID : 26908787)
- 16) Amin-Chowdhury, Z. et al. : Vaccine. 2021 ; 39 (14) : 1997-2004 (PMID : 33715901)
- 17) Zulz, T. et al. : J Clin Microbiol. 2013 ; 51 (5) : 1402-1407 (PMID : 23408692)
- 18) Ikuse, T. et al. : Epidemiol Infect. 2018 ; 146 (14) : 1793-1796 (PMID : 30070189)
- 19) Zivich, P.N. et al. : Pneumonia (Nathan). 2018 ; 10 : 11 (PMID : 30410854)
- 20) Rokney, A. et al. : Emerg Infect Dis. 2018 ; 24 (3) : 453-461 (PMID : 29460732)
- 21) Thigpen, M.C. et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 (21) : 2016-2025 (PMID : 21612470)
- 22) Olarte, L. et al. : Clin Infect Dis. 2015 ; 61 (5) : 767-775 (PMID : 25972022)
- 23) Amin-Chowdhury, Z. et al. : Clin Infect Dis. 2020 ; 71 (8) : e235-e243 (PMID : 31955196)
- 24) Oligbu, G. et al. : Clin Infect Dis. 2017 ; 65 (2) : 308-314 (PMID : 28605414)
- 25) Harboe, Z.B. et al. : PLoS Med. 2009 ; 6 (5) : e1000081 (PMID : 19468297)
- 26) 社内資料 : 海外第Ⅱ相試験 (安全性評価試験、60~64 歳の肺炎球菌ワクチン接種歴のない成人、B7471002 試験) (2024 年 8 月 28 日承認 CTD2.7.6.2)
- 27) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 (B7471009 試験)
- 28) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (非劣性試験、18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴のない成人、B7471007 試験) (2024 年 8 月 28 日承認 CTD2.7.6.3)
- 29) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (B7471007 試験) 補助資料
- 30) 社内資料 : プレベナー13 水性懸濁注国内第Ⅲ相試験 (オープン試験、未接種者、B1851172 試験)
- 31) 社内資料 : 海外第Ⅱ相試験 (B7471003 試験) (2024 年 3 月 26 日承認 CTD2.7.6.4)
- 32) Senders, S. et al. : Pediatr Infect Dis J. 2021 ; 40 (10) : 944-951 (PMID : 34525007)
- 33) プレベナー20 水性懸濁注審査報告書 (2024 年 2 月 19 日)
- 34) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (B7471016 試験) (2024 年 3 月 26 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.4.2)
- 35) Ishihara, Y. et al. : Int J Infect Dis. 2024 ; 141 : 106942 (PMID : 38242195)

- 36) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）（2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2）
- 37) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In:WHO Technical Report Series No 977, Sixtieth report, 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p.91-151.
- 38) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）補助資料
- 39) Pilishvili, T. et al. :Vaccine. 2015 ; 33 (Suppl. 4) : D60-D65 (PMID : 26116257)
- 40) Clutterbuck, E. A. et al. : J Infect Dis. 2012 ; 205 (9) : 1408-1416 (PMID : 22457293)
[本研究は、ファイザー社の支援を受けた]
- 41) Lindberg, A. A. :Vaccine. 1999 ; 17 (Suppl 2) : S28-36 (10506406)
- 42) 社内資料：マウス、ラット、ウサギにおける薬理試験（2023年3月26日承認 CTD2.6.2.2.5.1、CTD2.6.2.2.5.2、CTD2.6.2.2.5.3）
- 43) WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005
- 44) WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014
- 45) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についての Q&A（厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016yw1.html>
- 46) Obaro, S. K. et al. : Pediatr Infect Dis J. 2002 ; 21 (10) : 940-947 (PMID : 12394817)
- 47) 社内資料：プレベナー13 水性懸濁注海外第Ⅲ相試験（オープン試験、HSCT を受けた者、6115A1-3003 試験）
- 48) 日本造血細胞移植学会の造血細胞移植ガイドライン予防接種(第4版)
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_05_vaccination_ver04.pdf
2024/08/23 参照
- 49) 社内資料：単回投与毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.2）
- 50) 社内資料：反復投与毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.3.1）
- 51) Fawcett, H.A. et al. : Arch Dermatol. 1984 ; 120 (10) : 1318-1322 (PMID : 6207779)
- 52) Destexhe, E. et al. : J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 ; 68 (3) : 367-373 (PMID : 23624216)
- 53) Elmore, S.A. : Toxicol Pathol. 2006 ; 34 (5) : 648-655 (PMID : 17067950)
- 54) 社内資料：生殖発生毒性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.6.1）
- 55) 社内資料：局所刺激性試験（ウサギ）（2023年3月26日承認 CTD2.6.6.7.1）
- 56) Lambrecht, B.N. et al. : Curr Opin Immunol. 2009 ; 21 (1) : 23-9 (PMID : 19246182)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年4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51の国又は地域で製造販売承認されている。小児適応については、米国、欧州、本邦を含む37の国で製造販売承認されている。

外国における発売状況

(2023年4月時点)

国名	米国
会社名	Pfizer Inc. (製造元: Wyeth Pharmaceuticals LLC)
販売名	PREVNAR 20
承認年月日	2021年
剤形及び含量	0.5 mL single-dose pre-filled syringe
効能又は効果	<p>Pevnar 20 is a vaccine indicated for</p> <ul style="list-style-type: none">• active immunization for the prevention of invasive disease caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 6 weeks of age and older.• active immunization for the prevention of otitis media caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F in individuals 6 weeks through 5 years of age.• active immunization for the prevention of pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 18 years of age and older. <p>The indication for the prevention of pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, and 33F in individuals 18 years of age and older is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA) assay. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.</p>
用法及び用量	<p>2.2 Administration</p> <p>For intramuscular injection only.</p> <p>Each 0.5-mL dose is to be injected intramuscularly using a sterile needle attached to the supplied pre-filled syringe.</p> <p>2.3 Vaccination Schedule for Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age</p> <p>Administer Pevnar 20 as a 4-dose series at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age (and at least 2 months after the third dose). The first dose may be given as early as 6 weeks of age.</p>

2.4 Catch-Up Vaccination Schedule for Unvaccinated Individuals 7 Months Through 17 Years of Age

Individuals 7 months through 17 years of age who have never received a pneumococcal conjugate vaccine may receive Prevnar 20 according to the schedule in Table 1:

Table 1. Catch-Up Vaccination Schedule for Individuals Initiating Vaccination at 7 Months Through 17 Years of Age*

Age at First Dose	Total Number of 0.5-mL Doses
7 through 11 months of age	3 [†]
12 through 23 months of age	2 [‡]
24 months of age and above	1

*The vaccination schedule is based on the catch-up schedule for Prevnar 13 (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM₁₉₇ Protein]).

[†]The first 2 doses at least 4 weeks apart; third dose after the one-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.

[‡]Two doses at least 2 months apart.

2.5 Catch-Up Vaccination Schedule for Individuals Previously Vaccinated With One or More Doses of a Lower Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine

Administer a single dose of Prevnar 20 to individuals 15 months through 17 years of age previously vaccinated with one or more doses of a lower valency pneumococcal conjugate vaccine. The dose of Prevnar 20 should be administered at least 8 weeks after the last dose of the lower valency pneumococcal conjugate vaccine.

2.6 Vaccination Schedule for Individuals 18 Years of Age and Older

Prevnar 20 is administered as a single dose.

(2024年3月時点)

国名	欧州連合 (EU)									
会社名	Pfizer Ltd									
販売名	Prevenar 20 suspension for injection in pre-filled syringe									
承認年月日	2022年2月									
剤形及び含量	suspension for injection in pre-filled syringe One dose (0.5 mL) contains									
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Active immunisation for the prevention of invasive disease, pneumonia, and acute otitis media caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in infants, children, and adolescents from 6 weeks to less than 18 years of age.</p> <p>Active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in individuals 18 years of age and older.</p> <p>Prevenar 20 should be used in accordance with official recommendations.</p>									
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>It is recommended that infants who receive a first dose of Prevenar 20 complete the vaccination course with Prevenar 20.</p> <table border="1" data-bbox="464 1059 1366 1966"> <thead> <tr> <th colspan="2">Vaccination schedule in infants and children 6 weeks to 15 months of age</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>4-dose series (three-dose primary series followed by a booster dose)</i></td> <td>The primary infant series consists of three doses, each of 0.5mL, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 4 weeks between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Vaccination schedule for individuals 18 years of age and older</th> </tr> <tr> <td><i>Individuals 18 years of age and older</i></td> <td>Prevenar 20 is to be administered as a single dose to individuals 18 years of age and older. The need for revaccination with a subsequent dose of Prevenar 20 has not been established. No data on sequential vaccination with other pneumococcal vaccines or a booster dose are available for Prevenar 20. Based on the clinical experience with Prevenar 13 (a pneumococcal conjugate vaccine</td> </tr> </tbody> </table>		Vaccination schedule in infants and children 6 weeks to 15 months of age		<i>4-dose series (three-dose primary series followed by a booster dose)</i>	The primary infant series consists of three doses, each of 0.5mL, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 4 weeks between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age.	Vaccination schedule for individuals 18 years of age and older		<i>Individuals 18 years of age and older</i>	Prevenar 20 is to be administered as a single dose to individuals 18 years of age and older. The need for revaccination with a subsequent dose of Prevenar 20 has not been established. No data on sequential vaccination with other pneumococcal vaccines or a booster dose are available for Prevenar 20. Based on the clinical experience with Prevenar 13 (a pneumococcal conjugate vaccine
Vaccination schedule in infants and children 6 weeks to 15 months of age										
<i>4-dose series (three-dose primary series followed by a booster dose)</i>	The primary infant series consists of three doses, each of 0.5mL, with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 4 weeks between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. The fourth (booster) dose is recommended between 11 and 15 months of age.									
Vaccination schedule for individuals 18 years of age and older										
<i>Individuals 18 years of age and older</i>	Prevenar 20 is to be administered as a single dose to individuals 18 years of age and older. The need for revaccination with a subsequent dose of Prevenar 20 has not been established. No data on sequential vaccination with other pneumococcal vaccines or a booster dose are available for Prevenar 20. Based on the clinical experience with Prevenar 13 (a pneumococcal conjugate vaccine									

	<div data-bbox="917 264 1364 539" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>consisting of 13 polysaccharide conjugates that are also in Prevenar 20), if the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax 23 [PPSV23]) is considered appropriate, Prevenar 20 should be given first.</p> </div> <p><u>Method of administration</u> For intramuscular use only. The vaccine (0.5 mL) should be given by intramuscular injection. The preferred sites are the anterolateral aspect of the thigh (vastus lateralis muscle) in infants or the deltoid muscle of the upper arm in children and adults. Prevenar 20 should be administered, with care to avoid injection into or near nerves and blood vessels.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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者

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○小児

肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

【用法及び用量】

〈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 6 歳以上の者：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。

〈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 6 歳未満の者：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。

〈小児：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、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2023年4月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of Prevnar 20 in pregnant women. Available data on Prevnar 20 administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy. A developmental toxicity study was performed in female rabbits administered Prevnar 20 prior to mating and during gestation. The dose was 0.5 mL at each occasion (a single human dose is 0.5 mL). This study revealed no evidence of harm to the fetus due to Prevnar 20.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a developmental toxicity study, female rabbits were administered Prevnar 20 by intramuscular injection twice prior to mating (17 days and 4 days prior to mating) and twice during gestation (Gestation Days 10 and 24), 0.5 mL/rabbit/occasion (a single human dose). No adverse effects on pre-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known whether Prevnar 20 is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of Prevnar 20 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental</p>

	and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Pevnar 20 and any potential adverse effects on the breastfed child from Pevnar 20 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2024年1月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類

Category : B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

生後6週未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年4月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety of Prevnar 20 has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of invasive disease caused by <i>S. pneumoniae</i> serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 in infants and children initiating vaccination at 7 months through 17 years of age and in children 15 months through 17 years of age previously vaccinated or incompletely vaccinated with a pneumococcal conjugate vaccine is supported by evidence from clinical studies in younger children who received a 4-dose series of Prevnar 20 and by evidence from clinical studies of catch-up vaccination with Prevnar 13 and Prevnar.</p> <p>The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of pneumonia has not been established in individuals younger than 18 years of age.</p> <p>The safety and effectiveness of Prevnar 20 in individuals younger than 6 weeks of age have not been established.</p>
EU (2024年3月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>No or only limited data are available for Prevenar 20 in infants below 6 weeks, preterm, older unvaccinated, or partially vaccinated infants and children. The following dosing recommendations are predominantly based on experience with Prevenar 13.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

