2026年10月改訂（第9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15価肺炎球菌結合型ワクチン
（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ

VAXNEUVANCE®Aqueous Suspension Syringes

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（0.5 mL）中、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33Fを各2.0 μg、6Bを4.0 μg、CRM_{197}を約30 μg含む。
一般名	和名：沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体） 洋名：Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine
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：2022年9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：2023年4月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2026年10月改訂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

－日本病院薬剤師会－

（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（http://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 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 96

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 96
2. 薬理作用 96

Ⅶ．薬物動態に関する項目 98

1. 血中濃度の推移 98
2. 薬物速度論的パラメータ 98
3. 母集団（ポピュレーション）解析 98
4. 吸収 98
5. 分布 99
6. 代謝 99
7. 排泄 99
8. トランスポーターに関する情報 99
9. 透析等による除去率 99
10. 特定の背景を有する患者 99
11. その他 99

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 100

1. 警告内容とその理由 100
2. 禁忌内容とその理由 100
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 100
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 100
5. 重要な基本的注意とその理由 101
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 101
7. 相互作用 103
8. 副作用 103
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 109
10. 過量投与 109

11. 適用上の注意 110
12. その他の注意 111
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 112
1. 薬理試験 112
2. 毒性試験 112
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 114
1. 規制区分 114
2. 有効期間 114
3. 包装状態での貯法 114
4. 取扱い上の注意 114
5. 患者向け資材 114
6. 同一成分・同効薬 114
7. 国際誕生年月日 114
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 114
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 115
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 115
11. 再審査期間 115
12. 投薬期間制限に関する情報 115
13. 各種コード 115
14. 保険給付上の注意 116
Ⅺ. 文献 117
1. 引用文献 117
2. その他の参考文献 118
Ⅻ. 参考資料 119
1. 主な外国での発売状況 119
2. 海外における臨床支援情報 122
XIII. 備考 124
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 124
2. その他の関連資料 124

略語表

略語	定義	
ACP	Alternative Carrier Protein	代替キャリアタンパク質
APaT/ASaT	All Participants as Treated/All Subjects as Treated	—
AUDIT-C	Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption	—
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis	制約付き経時データ解析
CRM	Cross-reactive material	—
DPT-IPV	Diphtheria, Pertussis, Tetanus - Inactivated Poliovirus vaccine	ジフテリア・百日せき・破傷風・ポリオ混合ワクチン
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
Hib	*Haemophilus influenzae* type b	ヘモフィルス-インフルエンザ b 型菌
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
IM	Intramuscular	筋肉内
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
MOPA	Multiplexed Opsonophagocytic Assay	—
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCV13	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PnECL	Pneumococcal Electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV23	23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
PRP	Polyribosylribitol phosphate	ポリリボシルリビトールリン酸
SC	Subcutaneous	皮下

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）は、主要な呼吸器病原性菌であり、小児、成人に中耳炎、副鼻腔炎や菌血症を伴わない肺炎などの非侵襲性感染症を引き起こす。また、本菌が髄液や血液中に侵入した場合には、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を引き起こす[1)]。IPD及び肺炎球菌性肺炎を含む肺炎球菌性疾患は、その予防を目的としたワクチンが存在するものの、小児、高齢者、基礎疾患（慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、糖尿病等）を有する者、及び免疫不全（HIV感染、造血幹細胞移植等）の状態にある者での疾病負担は依然として大きい[2),3),4)]。

小児への肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）の定期接種導入後の間接効果により、成人でも既存のPCVに含まれる血清型が原因となる肺炎球菌性疾患の発生率は減少しているが、小児及び成人において、血清型3による肺炎球菌性疾患は多くの地域で依然として重大な公衆衛生上の問題となっている[5),6)]。また、既存のPCVに含まれていない血清型による肺炎球菌性疾患への対応として、新たな血清型を含むワクチンを開発することが重要である。

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ（以降、バクニュバンス®）は、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USAにより開発された、沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）である。有効成分として、組換え *Pseudomonas fluorescens* に由来するキャリアタンパク質 CRM_{197} に結合した15の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含む。本剤には、PCV13に含まれる13種類の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）に加えて、2種類の血清型（22F及び33F）の抗原が含まれている。血清型22F及び33Fは、既存のPCVがカバーしていない血清型の中でも、相対的に侵襲性が高いこと、重篤な臨床転帰との関連を有すること、及び5歳未満のIPDにおいて検出が増加していることなどが報告されている[6),7),8)]。

成人を対象とした開発にあたり、国内では第Ⅰ相臨床試験（015試験）を実施するとともに、国際共同第Ⅲ相臨床試験（019試験）へ参加し、免疫原性、安全性を評価した。これらの臨床試験成績に加え、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を有する者を対象とした海外第Ⅲ相試験（017試験、018試験）等の結果をもとに、バクニュバンス®の製造販売承認申請を行い、2022年9月に成人に対する適応で製造販売承認を取得した。

なお、海外では2020年11月に米国及びEUで承認申請が行われ、米国では2021年7月に、EUでは2021年12月に成人に対する適応を取得している。

さらに、小児を対象とした開発にあたり、国内第Ⅰ相試験（028試験）、海外第Ⅲ相試験（024試験、027試験、029試験及び031試験）、国内第Ⅲ相試験（033試験）等の臨床試験を行い本剤の免疫原性及び安全性を評価した。これらの臨床試験成績に加え、リスク因子を有する者を対象とした海外第Ⅲ相試験（022試験、023験及び030試験）等の結果をもとに、小児に関する効能又は効果、用法及び用量の追加に係る承認申請を行い、2023年6月に承認された。

なお、海外では2021年9月に米国で、2021年12月にEUで小児に対する適応で承認申請が行われ、米国では2022年6月に、EUでは2022年10月に小児での適応を取得している。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、15種類の異なる血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを、それぞれキャリアタンパク質 CRM_{197} に結合させた沈降15価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」、「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 50歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（019試験）では、血清型特異的OPA GMTにおいて、本剤とPCV13に含まれる13共通血清型ではPCV13に対する非劣性が示され、2非共通血清型ではPCV13に対する優越性が示された。（「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(3) 健康乳児（2～6 ヵ月齢）を対象とした国内第Ⅲ相試験（033 試験）では、3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率及び血清型特異的 IgG GMC において、本剤と PCV13 に含まれる 13 共通血清型で PCV13 群に対する非劣性が示された。（「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ成人（017 試験）、小児及び成人の HIV 感染患者（030、018 試験）、小児及び成人の同種 HSCT 患者（022 試験）、小児鎌状赤血球症患者（023 試験）、在胎 37 週未満の早産児（027 試験、029 試験、031 試験）において良好な忍容性を示し、本剤に含まれる血清型に対する免疫応答を誘導した。（「Ⅴ．5．(7) その他（017、030、018、022、023、027、029、031 試験）」の項参照）

(5) 臨床試験に基づく主な副反応（発現頻度 10%以上）は以下のとおりであった。

・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 18 歳以上の者：注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛

・2 歳未満の小児：注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位疼痛、発熱（38℃以上）、食欲減退、易刺激性、傾眠

・2 歳以上の小児：注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位硬結、疲労、頭痛、筋肉痛

（「Ⅷ．8．(2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、プレフィルドシリンジ製剤である。（「Ⅳ．1．(1) 剤形の区別」参照）

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、参照先等
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

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】
なし	・重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等） ・早産児における無呼吸 ・痙攣（熱性痙攣を含む） ・血小板減少性紫斑病	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（小児）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・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
追加のリスク最小化活動 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

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ

(2) 洋　　名

VAXNEUVANCE® Aqueous Suspension Syringes

(3) 名称の由来

ワクチン（vaccine）から“VAX”を、肺炎球菌感染症（Pneumococcal disease）から“NEU”を、とり、バクニュバンス（VAXNEUVANCE）と命名された。

2.　一般名

(1) 和名（命名法）

沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

(2) 洋名（命名法）

Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine

(3) ステム（stem）

該当しない

3.　構造式又は示性式

該当しない

4.　分子式及び分子量

該当しない

5.　化学名（命名法）又は本質

本質については、「Ⅳ．12．その他」の項参照

6.　慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬名：V114

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-80～-60℃	10 年	プラスチック容器	72 ヵ月まで規格内 （試験継続中）
光安定性試験	総照度として 120 万 lux･hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200 W･h/m^2 以上 （ICH Q1B ガイドライン）			規格内

測定項目：
［長期保存試験］総ポリサッカライド含量、ポリサッカライド：タンパク質比、平均分子量、遊離タンパク質、遊離ポリサッカライド、エンドトキシン
［光安定性試験］総ポリサッカライド含量、ポリサッカライド：タンパク質比、平均分子量、遊離タンパク質、遊離ポリサッカライド

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験
酵素免疫測定法による

定量法
サイズ排除クロマトグラフィーによる

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）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ
性状	振り混ぜるとき乳白色の均質な懸濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ
pH	5.3～6.3
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

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	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ
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	0.5 mL
含量	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 3：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 4：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 5：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 6A：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 6B：4.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 7F：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 9V：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 14：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 18C：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 19A：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 19F：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 22F：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 23F：2.0 μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 33F：2.0 μg CRM_{197}：約 30 μg（タンパク質量として）
添加剤	塩化ナトリウム：4.50 mg ポリソルベート 20：1 mg L-ヒスチジン：1.50 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.056 mg 塩酸：適量 リン酸アルミニウム：125 μg（アルミニウムとして）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

「Ⅳ．2．(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の目的物質由来不純物（遊離ポリサッカライド及び遊離タンパク質）である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存容器：シリンジ

試験	保存条件	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	2～8℃	36 ヵ月	含量 性状 pH エンドトキシン 無菌	規格内
加速試験	23～27℃	8 週間	含量 性状 pH エンドトキシン 無菌	規格内
光安定性試験†	総照度として 120 万 lux･hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200 W･h/m^2 以上 （ICH Q1B ガイドライン）		含量 性状	規格内

†：市販包装形態のシリンジ

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（物理化学的変化）

該当しない

他のワクチンと混合してはならない。

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

シリンジ　0.5 mL　1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ本体：ガラス
チップキャップ：スチレンブタジエンゴム
プランジャー栓：臭化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジの使用方法

12. その他

製法の概要

本剤は、15 種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養し、各型の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過ヨウ素酸ナトリウムで活性化し、還元的アミノ化によりキャリアタンパク質 CRM_{197} と結合させる。CRM_{197} は組換え *Pseudomonas fluorescens*（菌株 CS472-030）により産生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197} 結合体は、アジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させ、製剤化する。本剤は肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程で、ウシ乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した酵素を使用している。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 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における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○ 小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

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血清型以外の肺炎球菌による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

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。

・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
・糖尿病
・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
・先天的又は後天的無脾症
・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した者
・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 本剤は、本剤に含まれる 15 の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）に起因する肺炎球菌による感染症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、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを無毒性変異ジフテリア毒素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可能性がある。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 肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者として、国内外のガイドラインを参考に、全身的な免疫機能の低下、慢性基礎疾患等に伴う臓器障害による感染防御能の低下及び解剖学的要因により生体防御能の低下が懸念される疾患又は症状を有する者とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL 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 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 [9),10)]

＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

若年成人を対象とした海外第Ⅰ相試験[11)]及び 50 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅱ相試験[12)]の成績から、本剤のアルミニウムアジュバントを含む初期製剤は、許容可能な安全性プロファイルを有し、ワクチンに含まれる 15 の血清型に対して血清型特異的な免疫応答を誘導することが示された。一方、健康乳幼児を対象とした海外第Ⅱ相試験での免疫原性結果から[13)]、ワクチン製剤の最適化を検討し、新製剤（Formulation B†）を海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（005 試験）で評価した[14)]。

肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人及び乳児を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において、Formulation B†の異なる組成の 4 製剤［中用量、高用量、中用量（ACP 結合製剤‡）、高用量（ACP 結合製剤）］の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した[14)]（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験①」の項参照）。成人での免疫応答は、15 の血清型すべてに対して各製剤群で同程度であった。また、乳児でも、中用量群と高用量群の免疫応答をそれぞれ PCV13 群と比較した結果、いずれも 13 共通血清型では PCV13 群と概して同程度で、2 非共通血清型では PCV13 群より高かった。成人及び乳児を対象とした第Ⅱ相試験でも中用量製剤を使用し[15),16),17)]、それらの成績から、その後の第Ⅲ相試験でも、最終製剤として Formulation B†を用いることとした。

日本人を対象とした臨床試験を含む、臨床データパッケージに含まれるすべての第Ⅲ相試験から、本剤が 15 の血清型すべてに対して免疫原性を示すことが確認された。また、高齢者又は肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者を対象に、本剤の 1 回 0.5 mL の筋肉内への単回接種を評価した臨床試験では、本剤の単回接種を支持する安全性及び免疫原性の結果が得られた。

以上より、18 歳以上の日本人での本剤の用法及び用量は、1 回 0.5 mL を筋肉内へ接種することが適切と考えられた。

†：Formulation B：15 種類の血清型のうち 7 種類について改良された結合法を用いた製剤。最終製剤として第Ⅲ相臨床試験で評価された。

‡：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM_{197} タンパク質を結合させた製剤。

＜肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

小児鎌状赤血球症患者（023 試験[18)]）、小児 HIV 感染患者（030 試験[19)]）、成人及び小児の同種 HSCT 患者（022 試験）の試験結果から、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小児において、本剤の安全性プロファイルは良好で、血清型特異的な免疫応答を誘導することが示された。また、日本人を対象とした臨床試験を含む、小児を対象とした臨床データパッケージに含まれるすべての試験の用法及び用量は、1 回 0.5 mL の筋肉内又は皮下への接種であり、用法及び用量を支持する結果が得られた。

以上より、18 歳未満の日本人での本剤の用法及び用量は、1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内へ接種することが適切と考えられた。

＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

小児の第Ⅲ相試験及び国内第Ⅰ相試験（028 試験 [20]）では、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（005 試験 [14]）で検討及び選択され、海外第Ⅱ相試験（008 試験 [17]）で免疫原性及び安全性が確認された製剤及び用量（Formulation B、1 回 0.5 mL）を用いた。

接種経路

国内第Ⅰ相試験（028 試験）では日本人健康乳児に本剤を 4 回皮下又は筋肉内接種及び PCV13 を 4 回皮下接種し、免疫原性及び安全性を比較した。その結果、本剤の免疫応答は、13 共通血清型で PCV13 と同程度、2 非共通血清型で PCV13 より高かった。全身性の有害事象及び副反応の発現割合は接種群間で同程度であった。この結果をもとに国内第Ⅲ相試験（033 試験）では日本人健康乳児に本剤又は PCV13 を 4 回皮下接種したところ、028 試験と同様の免疫応答が得られ、忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV13 と同様であり、海外で健康乳児を対象とした試験の結果と同様であった。以上より、日本人小児に対する皮下接種及び筋肉内接種が可能と判断した。

接種回数

海外第Ⅲ相試験（029 試験 [21]）では、約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢で本剤又は PCV13 を 4 回接種した健康乳児（組入れ時：42～90 日齢）において、本剤は 15 の血清型すべてに対して免疫応答を誘導した。また、2～6 ヵ月齢の日本人健康乳児を対象とした国内第Ⅲ相試験（033 試験）及び海外の安全性併合解析集団（027 試験 [22]の第 1 群及び第 5 群、029 試験並びに 031 試験）では、本剤又は PCV13 各接種後及びすべての時点の接種後における注射部位の有害事象、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む接種後の有害事象の発現割合は接種群間で同程度であった。以上より健康乳児における本剤の 4 回接種（初回免疫 3 回及び追加免疫 1 回）が支持された。

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
〈効能共通〉
7.1 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。［14.1.1、14.1.2、17.1.5 参照］

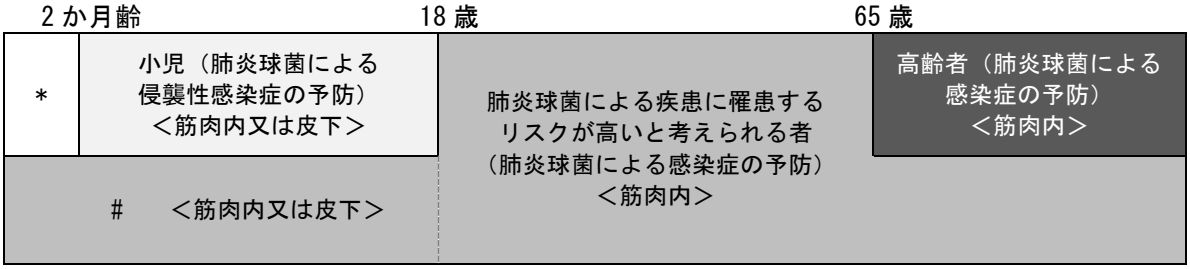
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
7.2 接種対象者・接種時期
本剤の接種は 2 か月齢以上 18 歳未満の間にある者に行う。
標準として 2 か月齢以上 7 か月齢未満で接種を開始すること。ただし、3 回目接種については、12 か月齢未満までに完了し、追加免疫は 12 か月齢以降、標準として 12～15 か月齢の間に行うこと。
また、接種もれ者に対しては、以下の接種間隔及び回数により接種することができる。［17.1.6 参照］
(1) 7 か月齢以上 12 か月齢未満
・初回免疫：1 回 0.5 mL ずつを 2 回、27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
・追加免疫：1 回 0.5 mL を 1 回、2 回目の接種後 60 日間以上の間隔で、12 か月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。
(2) 12 か月齢以上 24 か月齢未満
・1 回 0.5 mL 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 か月齢以上 18 歳未満
・1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 「定期接種実施要領」第 1 総論 19 他の予防接種との関係「（2）2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1 つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができること。」に準拠し記載した。
海外第Ⅲ相試験（029 試験及び 027 試験）では、本剤又は PCV13 と同時接種された他のワクチンの各抗原に対する免疫応答について、本剤との同時接種は PCV13 との同時接種に対する非劣性を示した（「Ⅷ．11．適用上の注意」及び「Ⅴ．5．(4) 1) 有効性検証試験（029 試験）　(7)その他（027 試験）」の項参照）。

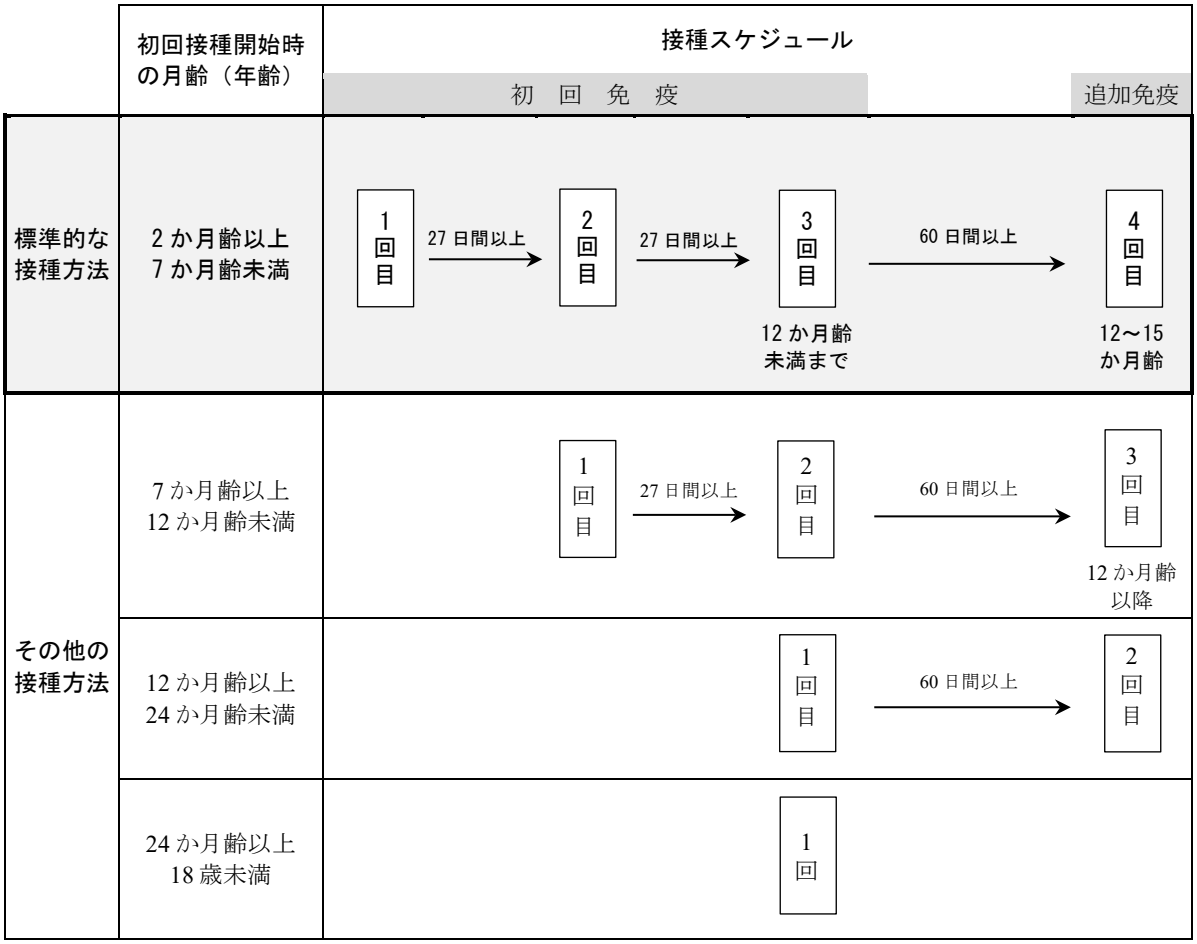
7.2 海外第Ⅲ相試験（024 試験）において、7 ヵ月齢～17 歳の小児に本剤をキャッチアップ接種（7～11 ヵ月齢は 3 回、12～23 ヵ月齢は 2 回、2～17 歳は 1 回）したところ、本剤は 13 共通血清型、2 非共通血清型で免疫応答を誘導した。また、本剤のキャッチアップ接種は、いずれの年齢層においても忍容性は良好であり、本剤を 1～3 回キャッチアップ接種した後の安全性プロファイルは、PCV13 と類似していた（「Ⅷ．11．適用上の注意」及び「Ⅴ．5．(7)その他（024 試験）」の項参照）。

【電子添文】＜接種対象・接種経路・適応年齢＞



* 小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）の対象外、生後 6 週未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。
# 3 歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

【電子添文】＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞



【定期接種実施要領】＜小児の肺炎球菌感染症の定期接種＞

	初回接種開始時の月齢	接種スケジュール 初　回　接　種				追加接種
標準的な接種方法	生後 2 月～7 月に至るまで	1回目	27 日以上 →	2回目（※1）	27 日以上 →	3回目 生後 12 月まで（※1）	60 日以上 →	4回目 生後 12～15 月
その他の接種方法	生後 7 月に至った日の翌日～12 月に至るまで	1回目	27 日以上 →	2回目 生後 12 月まで（※2）	60 日以上 →	3回目 生後 12 月以降
	生後 12 月に至った日の翌日～24 月に至るまで	1回目	60 日以上 →	2回目
	生後 24 月に至った日の翌日～60 月に至るまで	1回

※1 初回接種のうち2回目及び3回目の注射は、生後24月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと。また、生後12月を超えて初回接種のうち2回目の注射を行った場合は、初回接種のうち3回目の注射は行わないこと。なお、追加接種については、いずれの場合も実施可能であること。

※2 初回接種のうち 2 回目の注射は、生後 24 月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと（追加接種は実施可能）。

定期接種実施要領より作成

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料（試験目的：安全性、忍容性及び免疫原性の評価）

＜成人・小児共通＞

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅰ／Ⅱ相 海外 005 試験 [14),23),24)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	成人コホート：計 80 例 ・中用量群：20 例 ・高用量群：20 例 ・中用量群（ACP 結合製剤‡）：20 例 ・高用量群（ACP 結合製剤）：20 例 乳児コホート：計 256 例 ・中用量群：50 例 ・高用量群：50 例 ・中用量群（ACP 結合製剤）：52 例 ・高用量群（ACP 結合製剤）：52 例 ・PCV13 群：52 例	成人コホート：18～49 歳の健康成人 乳児コホート：6～12 週（42～90 日）齢の健康乳児
第Ⅲ相 海外 022 試験 [25),26)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：139 例 本剤を 3 回接種（1 日目、30 日目及び 60 日目）（筋肉内接種）、同種 HSCT 後 12 ヵ月目に PPSV23 又は本剤を単回接種（筋肉内接種） ・PCV13 群：135 例 PCV13 を 3 回接種（1 日目、30 日目及び 60 日目）（筋肉内接種）、同種 HSCT 後 12 ヵ月目に PPSV23 又は PCV13 を単回接種（筋肉内接種）	3 歳以上の小児及び成人の同種 HSCT 患者

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

‡：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM_{197} タンパク質を結合させた製剤。

＜成人＞

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅱ相 海外 006 試験 [15),27)]	無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検	・Formulation A‡群：231 例 ・Formulation B§群：231 例 ・PCV13 群：227 例	50 歳以上の健康成人
第Ⅰ相 国内 015 試験 [28)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	コホート A・本剤群：52 例 ・PCV13 群：51 例 コホート B・本剤群：21 例 ・PCV13 群：20 例	50 歳以上の日本人健康成人 ・コホート A：65 歳以上 ・コホート B：50 歳以上 65 歳未満
第Ⅲ相 海外 017 試験 [29),30)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：1,133 例 本剤を単回接種、6 ヵ月目に PPSV23 を単回接種 ・PCV13 群：378 例 PCV13 を単回接種、6 ヵ月目に PPSV23 を単回接種	18～49 歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない成人
第Ⅲ相 海外 018 試験 [31),32)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：152 例 本剤を単回接種、8 週目に PPSV23 を単回接種 ・PCV13 群：150 例 PCV13 を単回接種、8 週目に PPSV23 を単回接種	18 歳以上の成人 HIV 感染患者
第Ⅲ相 国内及び海外 019 試験 [33),34),35)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：602 例 ・PCV13 群：600 例 （うち日本人 245 例・本剤群：121 例・PCV13 群：124 例）	50 歳以上の健康成人（日本人は 65 歳以上の健康成人）
第Ⅲ相 海外 021 試験 [36),37)]	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・同時接種群：599 例 本剤及びインフルエンザワクチンを単回接種、30 日目にプラセボを単回接種 ・非同時接種群：598 例 インフルエンザワクチン及びプラセボを単回接種、30 日目に本剤を単回接種	50 歳以上の健康成人

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

‡：Formulation A：15 血清型すべてで同一の結合法を用いた製剤。

§：Formulation B：15 種類の血清型のうち 7 種類について改良された結合法を用いた製剤。最終製剤として第Ⅲ相臨床試験で評価された。

＜小児＞

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅰ相 国内 028 試験 [20),38)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤-SC 群：44 例 本剤を 4 回接種（約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（皮下接種） ・本剤-IM 群：45 例 本剤を 4 回接種（約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・PCV13-SC 群：43 例 PCV13 を 4 回接種（約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（皮下接種）	約 3 ヵ月齢の日本人健康乳児
第Ⅱ相 海外 008 試験 [17),39)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤 Lot 1 群：350 例 本剤 Lot 1 を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・本剤 Lot 2 群：347 例 本剤 Lot 2 を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・PCV13 群：347 例 PCV13 を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種）	約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児
第Ⅲ相 海外 023 試験 [18),40)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：69 例 本剤を単回接種（筋肉内接種） ・PCV13 群：34 例 PCV13 を単回接種（筋肉内接種）	5～17 歳の小児鎌状赤血球症患者
第Ⅲ相 海外 024 試験 [41),42)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：303 例 組入れ時の年齢により本剤を 1～3 回接種（筋肉内接種） ・PCV13 群：303 例 組入れ時の年齢により PCV13 を 1～3 回接種（筋肉内接種） <u>7～11 ヵ月齢</u> （肺炎球菌結合型ワクチン未接種）：3 回接種 1 回目接種：無作為化時 2 回目接種：1 回目接種の 4～8 週後 3 回目接種：2 回目接種の 8～12 週後及び 12 ヵ月齢以上 <u>12～23 ヵ月齢</u> （肺炎球菌結合型ワクチン未接種）：2 回接種 1 回目接種：無作為化時 2 回目接種：1 回目接種の 8～12 週後 <u>2 歳以上 17 歳以下</u> （肺炎球菌結合型ワクチン未接種又は接種歴あり）：単回接種（無作為化時かつ肺炎球菌結合型ワクチン接種歴がある被験者は前の接種の少なくとも 8 週後）	7 ヵ月齢～17 歳の健康小児

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅲ相 海外 027 試験 [22),43)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	以下の 5 つの群で PCV13 又は本剤を以下の順で 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・第 1 群：179 例 PCV13、PCV13、PCV13、PCV13 ・第 2 群：181 例 PCV13、PCV13、PCV13、本剤 ・第 3 群：178 例 PCV13、PCV13、本剤、本剤 ・第 4 群：179 例 PCV13、本剤、本剤、本剤 ・第 5 群：179 例 本剤、本剤、本剤、本剤	約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児
第Ⅲ相 海外 029 試験 [21),44)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：858 例 本剤を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・PCV13 群：856 例 PCV13 を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種）	約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児
第Ⅲ相 海外 030 試験 [19),45)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：203 例 本剤を単回接種（筋肉内接種）、8 週目に PPSV23 を単回接種（筋肉内接種） ・PCV13 群：204 例 PCV13 を単回接種（筋肉内接種）、8 週目に PPSV23 を単回接種（筋肉内接種）	6～17 歳の小児 HIV 感染患者
第Ⅲ相 海外 031 試験 [46)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：1,967 例 本剤を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・PCV13 群：436 例 PCV13 を 4 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種）	約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児
第Ⅲ相 国内 033 試験 [47),48)]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：347 例 本剤を 4 回接種［2～6 ヵ月齢時（来院 1）、来院 1 から 27 日間以上あけた後（来院 2）、来院 2 から 27 日間以上あけた後の来院 3 及び 12～15 ヵ月齢時（来院 5）］（皮下接種） ・PCV13 群：346 例 PCV13 を 4 回接種［2～6 ヵ月齢時（来院 1）、来院 1 から 27 日間以上あけた後（来院 2）、来院 2 から 27 日間以上あけた後（来院 3）及び 12～15 ヵ月齢時（来院 5）］（皮下接種）	2～6 ヵ月齢の健康乳児

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

参考資料（試験目的：安全性、忍容性及び免疫原性の評価）

＜成人＞

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅱ相 海外 007 試験 [16]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：127 例 ・PCV13 群：126 例	65 歳以上の健康成人
第Ⅲ相 海外 016 試験 [49]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：326 例 本剤を単回接種、12 ヵ月目に PPSV23 を単回接種 ・PCV13 群：324 例 PCV13 を単回接種、12 ヵ月目に PPSV23 を単回接種	50 歳以上の健康成人
第Ⅲ相 海外 020 試験 [50]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・Lot 1 群：698 例 ・Lot 2 群：704 例 ・Lot 3 群：700 例 ・PCV13 群：231 例	50 歳以上の健康成人

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

＜小児＞

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅲ相 海外 025 試験 [51]	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検	・本剤群：588 例 本剤を 3 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢及び 11～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種） ・PCV13 群：591 例 PCV13 を 3 回接種（約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢及び 11～15 ヵ月齢時）（筋肉内接種）	約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

＜成人・小児共通＞

①海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（005 試験） [14),23),24)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>健康成人及び乳児を対象として、本剤の異なる製剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18～49 歳の健康成人 80 例（成人コホート）と 6～12 週（42～90 日）齢の健康乳児 258 例（乳児コホート）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>18～49 歳（成人コホート）及び 42～90 日齢（乳児コホート）の肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康な男女</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>成人コホート
以下の群で本剤の 4 製剤のうち 1 製剤、0.5 mL を筋肉内接種した。
<table>
<tr><th rowspan="2">接種群</th><th colspan="2">各血清型の含有量</th><th rowspan="2">リン酸アルミニウム含有量</th></tr>
<tr><th>1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F</th><th>6B</th></tr>
<tr><td>中用量群</td><td>2 μg</td><td>4 μg</td><td>125 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>高用量群</td><td>4 μg</td><td>8 μg</td><td>250 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>中用量群（ACP 結合製剤†）</td><td>2 μg</td><td>4 μg</td><td>125 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>高用量群（ACP 結合製剤†）</td><td>4 μg</td><td>8 μg</td><td>250 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
</table>
乳児コホート
約 2 ヵ月齢、約 4 ヵ月齢、約 6 ヵ月齢及び約 12～15 ヵ月齢に以下の群の 5 製剤のうち 1 製剤、0.5 mL を 4 回筋肉内接種した。
<table>
<tr><th rowspan="2">接種群</th><th colspan="2">各血清型の含有量</th><th rowspan="2">リン酸アルミニウム含有量</th></tr>
<tr><th>1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F</th><th>6B</th></tr>
<tr><td>中用量群</td><td>2 μg</td><td>4 μg</td><td>125 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>高用量群</td><td>4 μg</td><td>8 μg</td><td>250 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>中用量群（ACP 結合製剤†）</td><td>2 μg</td><td>4 μg</td><td>125 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>高用量群（ACP 結合製剤†）</td><td>4 μg</td><td>8 μg</td><td>250 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>2.2 μg</td><td>4.4 μg</td><td>125 μg（アルミニウムとして）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>成人コホート
・治験薬接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・治験薬接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・治験薬接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定しなかったその他の注射部位及び全身性の有害事象</td></tr>
</table>

	・被験者の参加同意から試験終了（治験薬接種後約30日）までの重篤な有害事象 ・治験薬接種後1日目から5日目までの体温 ・有害事象の重症度 成人コホートでは主要免疫原性評価項目を設けなかった。 乳児コホート 安全性 ・治験薬接種後30分までに発現した有害事象 ・治験薬接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）及び事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹） ・治験薬接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定しなかったそのほかの注射部位及び全身性の有害事象 ・被験者の参加同意から治験薬 4 回目接種後 30 日目又は試験終了までの重篤な有害事象 ・治験薬接種後1日目から7日目まで（発熱が疑われる場合はさらに8日目から14日目まで）の体温 免疫原性 ・PnECL法で測定した13共通血清型に対する治験薬3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC
副次評価項目	成人コホート ・PnECL 法で測定した本剤の 15 の血清型に対する治験薬接種後 1 ヵ月目の血清型特異的 IgG GMC 及び治験薬接種前からの上昇倍率 乳児コホート ・治験薬 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合） ・13 共通血清型に対する治験薬 4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
解析対象	安全性 安全性の解析は ASaT 集団を用いた。 ASaT 集団：治験薬を接種されたすべての被験者 免疫原性 免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

†：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM_{197} タンパク質を結合させた製剤。

【結果】

（成人コホート）

安全性の結果

試験終了（治験薬接種後約 30 日）までの注射部位の有害事象の発現頻度は、中用量群で 85.0%（17/20 例）、高用量群で 95.0%（19/20 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 90.0%（18/20 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 90.0%（18/20 例）であった。
全身性の有害事象の発現頻度は、中用量群で 75.0%（15/20 例）、高用量群で 70.0%（14/20 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 65.0%（13/20 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 75.0%（15/20 例）であった。
治験期間中に重篤な有害事象及び死亡例はなかった。

免疫原性の結果

18～49 歳の健康成人において、本剤の異なる 4 製剤はいずれも、15 の血清型すべてに対して免疫応答を誘導した。

副次評価項目

治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC、並びに治験薬接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 IgG GMFR 及び上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合は、15 の血清型において、中用量群及び高用量群で同程度であった。

探索的評価項目

治験薬接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC、並びに治験薬接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 IgG GMFR 及び上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合は、15 の血清型において、中用量群（ACP 結合製剤）及び高用量群（ACP 結合製剤）で同程度であった。

（乳児コホート）

安全性の結果

試験終了（治験薬接種後約 30 日）までの注射部位の有害事象の発現頻度は、中用量群で 80.0%（40/50 例）、高用量群で 80.0%（40/50 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 58.8%（30/51 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 80.8%（42/52 例）、PCV 群で 57.7%（30/52 例）であった。
全身性の有害事象の発現頻度は、中用量群で 92.0%（46/50 例）、高用量群で 92.0%（46/50 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 92.2%（47/51 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 96.2%（50/52 例）、PCV 群で 100%（52/52 例）であった。
重篤な有害事象は、中用量群で 10.0%（5/50 例）、高用量群で 8.0%（4/50 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 2.0%（1/51 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 5.8%（3/52 例）、PCV 群で 7.7%（4/52 例）であったが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。
治験期間中に死亡例はなかった。

免疫原性の結果

主要評価項目

13 共通血清型に対する治験薬 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、血清型によってばらつきがみられたものの、中用量群、高用量群及び PCV13 群で同程度であった。

副次評価項目

13 共通血清型に対する治験薬 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、血清型によってばらつきがみられたものの、中用量群、高用量群及び PCV13 群で同程度であった。2 非共通血清型に対する同時点の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、本剤各製剤群の方が PCV13 群よりも高かった。

13 共通血清型に対する治験薬 4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、血清型によってばらつきがみられたものの、中用量群、高用量群及び PCV13 群で同程度であった。

探索的評価項目

治験薬 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、血清型 3 を除く共通血清型に対しては中用量群（ACP 結合製剤）、高用量群（ACP 結合製剤）及び PCV13 群で同程度であった。血清型 3 に対しては、高用量群（ACP 結合製剤）が PCV13 群よりも高かった。また、2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率は、本剤各製剤群（ACP 結合製剤）が PCV13 群よりも高かった。

＜成人＞

②海外第Ⅱ相試験（006 試験）[15),27)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人 690 例（Formulation A†群：231 例、Formulation B‡群：231 例、PCV13 群：228 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない、及び肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人（慢性基礎疾患を有している場合は、容態が安定していること）</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>基準を満たした被験者を以下の接種群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>用量及び接種頻度</th><th>接種経路</th></tr>
<tr><td>Formulation A 群</td><td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td><td>筋肉内接種</td></tr>
<tr><td>Formulation B 群</td><td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td><td>筋肉内接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td><td>筋肉内接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤各製剤群又は PCV13 群について、MOPA 法で測定した 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目における血清型特異的 OPA GMT

<u>安全性</u>
・有害事象を含む関連するすべての安全性評価項目</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>・本剤各製剤群又は PCV13 群について、PnECL 法で測定した 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目における血清型特異的 IgG GMC</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は ASaT 集団を用いた。
ASaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

†：Formulation A：15 血清型すべてで同一の結合法を用いた製剤。
‡：Formulation B：15 種類の血清型のうち 7 種類について改良された結合法を用いた製剤。最終製剤として第Ⅲ相臨床試験で評価された。

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT について、Formulation A 及び Formulation B はいずれも 13 共通血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）すべてで PCV13 に対して非劣性を示し、2 非共通血清型（22F 及び 33F）では PCV13 に対して優越性を示した。

［13 共通血清型の非劣性基準：GMT 比（Formulation A 群又は Formulation B 群／PCV13 群）の 95%CI の下限が 0.33 を超える、2 非共通血清型の優越性基準：GMT 比（Formulation A 群又は Formulation B 群／PCV13 群）の両側 95%CI の下限が 1.0 を超える］

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
（Formulation B 及び PCV13 の比較）（PP 集団）

血清型	Formulation B（N = 231）		PCV13（N = 227）		GMT 比†（Formulation B／PCV13）（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
13 共通血清型（非劣性‡）						
1	228	139.93	221	120.62	1.16（0.77, 1.75）	<0.001
3	228	61.04	219	32.86	1.86（1.33, 2.59）	<0.001
4	223	922.20	220	1189.65	0.78（0.55, 1.09）	<0.001
5	226	265.10	221	264.46	1.00（0.67, 1.51）	<0.001
6A	227	4869.20	222	4681.75	1.04（0.73, 1.48）	<0.001
6B	224	5092.52	219	3847.94	1.32（0.95, 1.84）	<0.001
7F	226	2877.49	219	3642.19	0.79（0.61, 1.02）	<0.001
9V	225	1929.49	222	2116.03	0.91（0.67, 1.24）	<0.001
14	224	2657.99	222	3094.07	0.86（0.65, 1.14）	<0.001
18C	227	2662.97	219	1524.78	1.75（1.29, 2.37）	<0.001
19A	226	2434.86	220	2027.29	1.20（0.93, 1.56）	<0.001
19F	227	1046.24	222	795.23	1.32（0.96, 1.81）	<0.001
23F	228	2081.62	221	1617.87	1.29（0.89, 1.86）	<0.001
2 非共通血清型（優越性§）						
22F	225	3851.39	209	70.45	54.67（37.61, 79.47）	<0.001
33F	223	12655.50	217	2006.35	6.31（4.70, 8.47）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。
‡：13 共通血清型の非劣性は、推定 GMT 比（Formulation B／PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.33 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
§：2 非共通血清型の優越性は、推定 GMT 比（Formulation B／PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.0 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目
本剤又はPCV13接種後30日目の血清型特異的IgG GMCについて、Formulation A及びFormulation Bはいずれも13共通血清型すべてでPCV13に対して非劣性を示し、2非共通血清型ではPCV13に対して優越性を示した。

［13共通血清型の非劣性基準：GMC比（Formulation A群又はFormulation B群／PCV13群）の両側95%CIの下限が0.5を超える、2非共通血清型の優越性基準：GMC比（Formulation A群又はFormulation B群／PCV13群）の両側95%CIの下限が2.0を超える］

本剤又はPCV13接種前から接種後30日目までのGMFR及び上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、Formulation A又はFormulation B単回接種の免疫応答（血清型特異的OPA及びIgG抗体）は、13共通血清型すべてに対してPCV13と同程度で、2非共通血清型に対しては、PCV13より高かった。

安全性の結果
本剤又はPCV13接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、Formulation A群で66.2%（153/231例）、Formulation B群で65.8%（152/231例）、PCV13群で57.3%（130/227例）であった。
本剤又はPCV13接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、Formulation A群で47.2%（109/231例）、Formulation B群で40.7%（94/231例）、PCV13群で41.0%（93/227例）であった。
重篤な有害事象は、本剤群の3例（Formulation A群で1例、Formulation B群で2例）に発現したが、治験担当医師はいずれも治験薬との関連なしと判定した。死亡例はなかった。

＜小児＞

③国内第Ⅰ相試験（028 試験）[20),38)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>日本人健康乳児を対象として、本剤の 2 つの異なる接種経路（皮下又は筋肉内）の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>3 ヵ月齢の日本人健康乳児 133 例（本剤-SC†群 44 例、本剤-IM‡群 45 例、PCV13-SC 群 44 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>3 ヵ月齢の日本人健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>基準を満たした被験者を以下の接種群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td>本剤-SC 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>皮下接種</td><td>来院 1、2、3 及び 5†（それぞれ約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）に接種</td></tr>
<tr><td>本剤-IM 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院 1、2、3 及び 5†（それぞれ約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13-SC 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>皮下接種</td><td>来院 1、2、3 及び 5†（それぞれ約 3 ヵ月齢、4 ヵ月齢、5 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）に接種</td></tr>
</table>
†：DPT-IPV は来院 1、2、3 及び 5 に本剤又は PCV13 と同時接種する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・1 回目接種後 1 日目から 4 回目接種後 30 日目までの重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・3 回目接種後 30 日目のジフテリア毒素、百日咳毒素、百日咳繊維状赤血球凝集素、破傷風毒素並びにポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型に対する抗体応答</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>安全性</u>
安全性の解析は ASaT 集団を用いた。
ASaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者

<u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</td></tr>
</table>

†：皮下接種
‡：筋肉内接種

【結果】

安全性の結果

本剤-SC、本剤-IM 又は PCV13-SC 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤-SC 群で 100.0%（44/44 例）、本剤-IM 群で 88.9%（40/45 例）、PCV13-SC 群で 100.0%（43/43 例）であった。そのうち、本剤-SC、本剤-IM、PCV13-SC 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は、それぞれ、100.0%（44 例）、88.9%（40 例）、100.0%（43 例）で認められた。また、本剤-SC、本剤-IM、PCV13-SC の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は、それぞれ、紅斑 77.3～84.1%、46.7～62.2%、76.7～85.7%、硬結 68.2～81.8%、40.0～71.1%、79.1～88.1%、腫脹 50.0～70.5%、24.4～47.7%、57.1～76.2%及び疼痛 11.4～27.3%、6.7～15.9%、9.5～28.6%であった。

本剤-SC、本剤-IM、PCV13-SC 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤-SC 群で 97.7%（43/44 例）、本剤-IM 群で 95.6%（43/45 例）、PCV13-SC 群で 97.7%（42/43 例）であった。そのうち、本剤-SC、本剤-IM、PCV13-SC 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は、それぞれ、88.6%（39 例）、77.8%（35 例）、83.7%（36 例）で認められた。また、本剤-SC、本剤-IM、PCV13-SC の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は、それぞれ、易刺激性 34.1～59.1%、33.3～46.7%、41.9～51.2%、傾眠 22.7～47.7%、31.8～40.0%、23.8～60.5%、食欲減退 4.5～15.9%、11.1～15.9%、11.9～23.3%及び蕁麻疹 0.0～4.5%、0.0～4.4%、0.0～4.8%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤-SC 群で 2.3%（1 例）、本剤-IM 群で 6.7%（3 例）、PCV13-SC 群で 4.7%（2 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。本剤-IM 群で 1 例の死亡が報告されたが、治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

免疫原性の結果

副次評価項目

13 共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）は、ほとんどの共通血清型において接種群間で同程度であった。2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率は、本剤-SC 群及び本剤-IM 群が PCV13-SC 群より高かった。

本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤-SC 及び本剤-IM はいずれも免疫応答を誘導した。2 非共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、本剤-SC 群及び本剤-IM 群が PCV13-SC 群より高かった。

3 回目接種後 30 日目の評価項目ごとの DPT-IPV 抗体保有率（感染防御の閾値†となった被験者の割合）において、本剤-SC 群及び本剤-IM 群はすべての評価項目で PCV13-SC 群と同程度であった。

† 各抗体の感染防御の閾値：ジフテリア毒素 ≥0.1 IU/mL、百日咳毒素 ≥10 EU/mL、百日咳繊維状赤血球凝集素 ≥10 EU/mL、破傷風毒素 ≥0.01 IU/mL、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型の中和抗体価 ≥1：8

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率、血清型特異的 IgG GMC 及び DPT-IPV 抗体保有率において、本剤-SC 群及び本剤-IM 群は同程度であった。

④海外第Ⅱ相試験（008 試験）[17),39)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>健康乳児を対象として、本剤の 2 つの異なるロットの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児 1,051 例（本剤 Lot 1 群 351 例、本剤 Lot 2 群 350 例、PCV13 群 350 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>基準を満たした被験者を以下の接種群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td>本剤 Lot 1 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時に接種</td></tr>
<tr><td>本剤 Lot 2 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時に接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・13 共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

<u>安全性</u>
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中の重篤な有害事象</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>・本剤の 15 の血清型に対する 4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は ASaT 集団を用いた。
ASaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

13 共通血清型について、本剤 Lot 1 群及び本剤 Lot 2 群の 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）は、PCV13 群に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：抗体保有率の群間差（本剤 Lot1 又は本剤 Lot2－PCV13）の両側 95%CI の下限が - 15%を超える］

13 共通血清型について、本剤 Lot 1 群、本剤 Lot 2 群及び PCV13 群の 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は同程度であった。

2 非共通血清型について、本剤 Lot 1 群及び本剤 Lot 2 群の 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、PCV13 群より高かった。

副次評価項目

13 共通血清型について、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は血清型によってばらつきが認められたが、本剤 Lot 1 群、本剤 Lot 2 群及び PCV13 群で同程度であった。2 非共通血清型について、本剤 Lot 1 群及び本剤 Lot 2 群の 4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、PCV13 群より高かった。

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤 Lot 1 群で 76.6%（268/350 例）、本剤 Lot 2 群で 77.2%（268/347 例）、PCV13 群で 70.6%（245/347 例）であった。そのうち、本剤 Lot 1、本剤 Lot 2 又は PCV13 接種後の注射部位の副反応（すべての時点の接種後）は 76.6%（268 例）、77.2%（268 例）又は 70.6%（245 例）で認められた。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤 Lot 1 群で 93.7%（328/350 例）、本剤 Lot 2 群で 96.0%（333/347 例）、PCV13 群で 93.9%（326/347 例）であった。そのうち、本剤 Lot 1、本剤 Lot 2 又は PCV13 接種後の全身性の副反応（すべての時点の接種後）は 88.0%（308 例）、92.2%（320 例）又は 91.1%（316 例）で認められた。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 Lot 1 群で 5.1%（18 例）、本剤 Lot 2 群で 5.5%（19 例）、PCV13 群で 4.3%（15 例）であった。重篤な副反応は本剤 Lot 2 群で 2 例（熱性痙攣及び紫斑）であった。本剤 Lot 1 群で 1 例の死亡が報告されたが、治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜成人＞

①国際共同第Ⅲ相試験（019 試験：PNEU-AGE）[33),34),35)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>50 歳以上の健康成人を対象として本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>50 歳以上の健康成人 1,205 例（本剤群 604 例、PCV13 群 601 例、65 歳以上の成人 831 例）（うち日本人 245 例、本剤群 121 例、PCV13 群 124 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない及び肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康な男女（日本のみ、年齢を 65 歳以上とした）</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><td>接種群</td><td>用量</td><td>接種頻度</td><td>接種経路</td><td>ワクチン接種方法</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>1 回</td><td>筋肉内接種</td><td>1 日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>0.5 mL</td><td>1 回</td><td>筋肉内接種</td><td>1 日目に単回接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
・2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（OPA 応答率）

<u>安全性</u>
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、及び圧痛／疼痛）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 6 ヵ月目までの重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・血清型 3 に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
・血清型 3 に対する本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（OPA 応答率）
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

全集団

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤群は 13 共通血清型で PCV13 群に対する非劣性を、2 非共通血清型で PCV13 群に対する優越性を示した。

［13 共通血清型の非劣性基準：GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える、2 非共通血清型の優越性基準：GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 を超える］

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 602）		PCV13（N = 600）		GMT 比†（本剤／PCV13）（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
13 共通血清型（非劣性‡）						
1	598	256.3	598	322.6	0.79（0.66, 0.96）	<0.001
3	598	216.2	598	135.1	1.60（1.38, 1.85）	<0.001
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68（0.57, 0.80）	<0.001
5	598	447.3	598	563.5	0.79（0.64, 0.98）	<0.001
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00（0.84, 1.19）	<0.001
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23（1.02, 1.48）	<0.001
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79（0.68, 0.90）	<0.001
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81（0.70, 0.94）	<0.001
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75（0.64, 0.89）	<0.001
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07（0.91, 1.26）	<0.001
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80（0.70, 0.93）	<0.001
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88（0.76, 1.02）	<0.001
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18（0.96, 1.44）	<0.001
2 非共通血清型（優越性§）						
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83（25.35, 39.97）	<0.001
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11（6.07, 8.32）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。

‡：13 共通血清型の非劣性は、推定 GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。

§：2 非共通血清型の優越性は、推定 GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

2 非共通血清型において、本剤群の本剤接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（OPA 応答率）は、PCV13 群に対する優越性を示した。

［優越性基準：被験者の割合の差（本剤-PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.1 を超える］

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の
2 非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答率

血清型	OPA 応答率（例数）（m/n）		OPA 応答率の差（本剤－PCV13）推定値（両側 95%CI）†
	本剤（N=602）	PCV13（N=600）	
22F	71.4（374/524）	14.3（71/498）	57.1（52.0, 61.8）
33F	56.7（328/578）	6.3（35/560）	50.5（45.9, 54.9）

群間差の推定値の両側 95%CI は、Miettinen & Nurminen 法により算出した。
†：優越性は、被験者の割合の差（本剤-PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.1 を超えることに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 接種後 30 日目の OPA が接種前から 4 倍以上上昇した被験者数

副次評価項目

血清型 3 において、本剤群の本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合（OPA 応答率）は、いずれも PCV13 群に対する優越性を示した。

［OPA GMT の優越性基準：GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.2 を超える、OPA 応答率の優越性基準：被験者の割合の差（本剤-PCV13）の両側 95%CI の下限が 0 を超える］

血清型 3 の本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 602）		PCV13（N = 600）		GMT 比†（本剤／PCV13）（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
3	598	216.2	598	135.1	1.60（1.38, 1.85）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。
優越性は、推定 GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.2 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

血清型 3 の本剤又は PCV13 接種後 30 日目の
2 非共通血清型の血清型特異的 OPA 応答率

血清型	OPA 応答率（例数）（m/n）		OPA 応答率の差（本剤－PCV13）推定値（両側 95%CI）†
	本剤（N=602）	PCV13（N=600）	
3	70.2（407/580）	58.7（338/576）	11.5（6.0, 16.9）

†：群間差の推定値の両側 95%CI は、Miettinen & Nurminen 法により算出した。
優越性は、被験者の割合の差（本剤-PCV13）の両側 95%CI の下限が 0 を超えることに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 接種後 30 日目の OPA が接種前から 4 倍以上上昇した被験者数

また、本剤で IgG GMC の免疫応答も確認された。

65 歳以上の部分集団

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤群は 13 共通血清型で PCV13 群に対する非劣性を、2 非共通血清型で PCV13 群に対する優越性を示した。また、65 歳以上の部分集団の結果は、全集団の結果と一貫していた。

［13 共通血清型の非劣性基準：GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える、2 非共通血清型の優越性基準：GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 を超える］

65 歳以上の成人における
PCV 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 416）		PCV13（N = 414）		GMT 比†（本剤／PCV13）（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
13 共通血清型（非劣性‡）						
1	412	228.7	412	270.8	0.84（0.67, 1.07）	<0.001
3	412	221.8	412	129.2	1.72（1.44, 2.05）	<0.001
4	412	1076.3	412	1453.5	0.74（0.60, 0.91）	<0.001
5	412	414.5	412	438.2	0.86（0.67, 1.10）	<0.001
6A	410	4808.4	412	4615.0	1.04（0.84, 1.30）	<0.001
6B	412	3590.2	412	2745.2	1.31（1.04, 1.65）	<0.001
7F	412	4232.8	412	5269.0	0.80（0.68, 0.95）	<0.001
9V	412	1681.7	411	1937.8	0.87（0.73, 1.04）	<0.001
14	412	1804.5	412	2086.5	0.86（0.71, 1.06）	<0.001
18C	412	2519.1	412	2379.7	1.06（0.87, 1.29）	<0.001
19A	412	2957.1	412	3681.1	0.80（0.67, 0.96）	<0.001
19F	412	1584.1	412	1763.5	0.90（0.75, 1.08）	<0.001
23F	412	1956.0	412	1476.5	1.32（1.04, 1.69）	<0.001
2 非共通血清型（優越性§）						
22F	408	2319.9	405	65.3	35.52（27.05, 46.64）	<0.001
33F	412	7453.0	411	1016.8	7.33（6.02, 8.93）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。
‡：13 共通血清型の非劣性は、推定 GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
§：2 非共通血清型の優越性は、推定 GMT 比（本剤／PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

日本人集団

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤群は 13 共通血清型で PCV13 群と同程度で、2 非共通血清型で PCV13 群より高かった。この結果は、65 歳以上の部分集団及び全集団と同様であった。

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT（日本人集団）

血清型	本剤（N = 121）		PCV13（N = 124）		GMT 比†（本剤／PCV13）（両側 95%CI）†
	n	GMT†	n	GMT†	
13 共通血清型					
1	120	157.8	123	167.2	0.94（0.60, 1.49）
3	120	233.4	123	75.7	3.08（2.29, 4.16）
4	120	708.1	123	647.6	1.09（0.76, 1.57）
5	120	363.7	123	397.6	0.91（0.57, 1.46）
6A	120	3228.5	123	2736.5	1.18（0.82, 1.69）
6B	120	2543.1	123	1631.2	1.56（1.07, 2.28）
7F	120	4209.4	123	4545.8	0.93（0.71, 1.20）
9V	120	1564.0	123	1476.3	1.06（0.80, 1.41）
14	120	1328.0	123	1490.0	0.89（0.64, 1.25）
18C	120	1981.2	123	1880.3	1.05（0.72, 1.53）
19A	120	2100.8	123	2701.9	0.78（0.58, 1.04）
19F	120	1159.4	123	1257.7	0.92（0.67, 1.27）
23F	120	1364.4	123	942.7	1.45（0.94, 2.23）
2 非共通血清型					
22F	120	1950.5	122	66.4	29.38（18.21, 47.41）
33F	120	6373.0	122	862.5	7.39（5.35, 10.21）

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

全集団

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 60.1%（362/602 例）、PCV13 群で 48.3%（293/600 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 59.0%（355/602 例）、PCV13 群で 47.3%（284/600 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 38.4%（231/602 例）、PCV13 群で 34.7%（208/600 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 33.2%（200/602 例）、PCV13 群で 30.3%（182/600 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 1.5%（9/602 例）、PCV13 群で 2.2%（13/600 例）であったが、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

本剤群で 1 例、PCV13 群で 1 例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（全集団）
（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）

	本剤 （N = 602）	PCV13 （N = 600）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	355（59.0）	284（47.3）
注射部位発赤／紅斑	54（9.0）	68（11.3）
注射部位圧痛／疼痛	325（54.0）	254（42.3）
注射部位腫脹	75（12.5）	67（11.2）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	200（33.2）	182（30.3）
関節痛	32（5.3）	33（5.5）
疲労	105（17.4）	104（17.3）
頭痛	70（11.6）	78（13.0）
筋肉痛	93（15.4）	72（12.0）

†：本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目
‡：本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

65 歳以上の部分集団

65 歳以上の部分集団では、本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 55.3%（230/416 例）、PCV13 群で 45.4%（188/414 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 53.6%（223/416 例）、PCV13 群で 43.7%（181/414 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 34.1%（142/416 例）、PCV13 群で 30.4%（126/414 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 28.1%（117/416 例）、PCV13 群で 26.6%（110/414 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 2.2%（9/416 例）、PCV13 群で 1.9%（8/414 例）であった。

65 歳以上の部分集団では、本剤群で 1 例（死因不明）が治験薬接種後 55 日目に死亡したが、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（65 歳以上の部分集団）
（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）

	本剤 （N = 416）	PCV13 （N = 414）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	223（53.6）	181（43.7）
注射部位発赤／紅斑	42（10.1）	49（11.8）
注射部位圧痛／疼痛	198（47.6）	152（36.7）
注射部位腫脹	51（12.3）	42（10.1）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	117（28.1）	110（26.6）
関節痛	21（5.0）	18（4.3）
疲労	58（13.9）	63（15.2）
頭痛	32（7.7）	44（10.6）
筋肉痛	52（12.5）	40（9.7）

†：本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目
‡：本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

日本人集団

日本人集団では、本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 57.9%（70/121 例）、PCV13 群で 48.4%（60/124 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 54.5%（66/121 例）、PCV13 群で 46.8%（58/124 例）であった。本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 29.8%（36/121 例）、PCV13 群で 20.2%（25/124 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 23.1%（28/121 例）、PCV13 群で 12.9%（16/124 例）であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 1.7%（2/121 例）、PCV13 群で 0.8%（1/124 例）であった。日本人集団の本剤群では死亡例はなかった。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（日本人集団）
（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）

	本剤 （N = 121）	PCV13 （N = 124）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	66（54.5）	58（46.8）
注射部位発赤／紅斑	21（17.4）	20（16.1）
注射部位圧痛／疼痛	53（43.8）	46（37.1）
注射部位腫脹	20（16.5）	13（10.5）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	28（23.1）	16（12.9）
関節痛	1（0.8）	3（2.4）
疲労	9（7.4）	5（4.0）
頭痛	6（5.0）	6（4.8）
筋肉痛	14（11.6）	7（5.6）

†：本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目
‡：本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

＜小児＞

②国内第Ⅲ相試験（033 試験）[47),48)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>日本人健康乳児を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>2～6 ヵ月齢の日本人健康乳児 694 例（本剤群 347 例、PCV13 群 347 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>2～6 ヵ月齢の日本人健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を月齢（2 ヵ月齢、3 ヵ月齢、4～6 ヵ月齢）で層別し本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>皮下接種</td><td>2～6 ヵ月齢時（来院 1）、来院 1 から 27 日間以上あけた後（来院 2）、来院 2 から 27 日間以上あけた後（来院 3）及び 12～15 ヵ月齢時（来院 5）に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>皮下接種</td><td>2～6 ヵ月齢時（来院 1）、来院 1 から 27 日間以上あけた後（来院 2）、来院 2 から 27 日間以上あけた後（来院 3）及び 12～15 ヵ月齢時（来院 5）に接種</td></tr>
</table>
他の小児用ワクチンとの同時接種は医師の判断で可能とした。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率
・13 共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

<u>安全性</u>
・本剤接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・本剤接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・試験終了までの重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・2 非共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率
・本剤の 15 の血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 抗体保有率及び OPA GMT
・本剤の 15 の血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 抗体保有率及び OPA GMT</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

13 共通血清型について、本剤群の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）は、PCV13 群に対する非劣性を示した。

血清型 22F について、本剤群の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、PCV13 群の血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い血清型 3 に対する非劣性基準を満たした。血清型 33F について、本剤群はわずかに非劣性基準を満たさなかったが、本剤群の血清型特異的 IgG 抗体保有率は 90.9%であった。

［非劣性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える］

本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率

血清型	本剤（N = 347）	PCV13（N = 346）	差（%）（本剤－PCV13）	
	被験者の割合（%）（m/n）	被験者の割合（%）（m/n）	推定値（両側 95%CI）†	p 値†‡（片側）
13 共通血清型‡				
1	99.7（338/339）	100.0（343/343）	-0.3（-1.7, 0.8）	<0.001
3	100.0（339/339）	97.7（335/343）	2.3（1.0, 4.5）	<0.001
4	100.0（339/339）	100.0（343/343）	0.0（-1.1, 1.1）	<0.001
5	98.8（334/338）	100.0（343/343）	-1.2（-3.0, -0.1）	<0.001
6A	99.1（336/339）	100.0（343/343）	-0.9（-2.6, 0.2）	<0.001
6B	95.0（322/339）	98.8（339/343）	-3.9（-6.9, -1.3）	<0.001
7F	99.7（338/339）	100.0（343/343）	-0.3（-1.7, 0.8）	<0.001
9V	99.7（338/339）	100.0（343/343）	-0.3（-1.7, 0.8）	<0.001
14	99.4（337/339）	99.7（341/342）	-0.3（-1.9, 1.1）	<0.001
18C	98.8（335/339）	100.0（343/343）	-1.2（-3.0, -0.1）	<0.001
19A	99.7（338/339）	100.0（343/343）	-0.3（-1.7, 0.8）	<0.001
19F	100.0（339/339）	100.0（343/343）	0.0（-1.1, 1.1）	<0.001
23F	97.9（331/338）	99.7（341/342）	-1.8（-4.0, -0.2）	<0.001
2 非共通血清型§				
22F	99.7（338/339）	§	2.0（0.4, 4.3）	<0.001
33F	90.9（308/339）	§	-6.8（-10.6, -3.5）	0.048

†：群間差の推定値の両側 95%CI は、Miettinen & Nurminen 法により算出した。

‡：非劣性は、IgG 抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える（片側 p 値 <0.025）ことに基づく。

§：非劣性は、2 非共通血清型と PCV13 の血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い共通血清型（血清型 3）との比較に基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、

m = IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上の被験者数

13 共通血清型について、本剤群の血清型特異的 IgG GMC は PCV13 群に対する非劣性を示した。
［非劣性基準：血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える］

13 共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 347）		PCV13（N = 346）		GMC 比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†	p 値†‡（片側）
1	339	2.39	343	3.95	0.61（0.55, 0.67）	<0.001
3	339	2.63	343	1.42	1.85（1.67, 2.05）	<0.001
4	339	2.98	343	3.54	0.84（0.76, 0.93）	<0.001
5	338	2.59	343	3.35	0.77（0.69, 0.87）	<0.001
6A	339	2.51	343	4.45	0.56（0.50, 0.63）	0.019
6B	339	2.46	343	4.17	0.59（0.51, 0.68）	0.015
7F	339	4.38	343	5.22	0.84（0.75, 0.94）	<0.001
9V	339	3.09	343	3.55	0.87（0.78, 0.97）	<0.001
14	339	8.99	342	12.03	0.75（0.66, 0.85）	<0.001
18C	339	2.85	343	3.85	0.74（0.67, 0.82）	<0.001
19A	339	3.44	343	5.28	0.65（0.59, 0.72）	<0.001
19F	339	4.24	343	5.65	0.75（0.69, 0.82）	<0.001
23F	338	2.42	342	2.95	0.82（0.72, 0.93）	<0.001

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群及び月齢を因子とする分散分析モデルに基づき計算した。
‡：非劣性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

本剤又は PCV13 3 回目接種後

2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC において、本剤は PCV13 より高い IgG 抗体応答を誘導した。

2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 347）		PCV13（N = 346）		GMC 比†（本剤/PCV13）
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†
22F	339	6.59	343	0.06	107.45（96.18, 120.03）
33F	339	1.85	337	0.06	32.48（27.72, 38.05）

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群及び月齢を因子とする分散分析モデルに基づき計算した。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

血清型特異的 OPA 抗体保有率及び OPA GMT において、13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群で同程度、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤又はPCV13 4回目接種後

血清型特異的IgG抗体保有率及びIgG GMCにおいて、13共通血清型では本剤群及びPCV13群で同程度の、2非共通血清型では本剤群がPCV13群より高いIgG抗体応答を誘導した。
血清型特異的OPA抗体保有率及びOPA GMTにおいて、13共通血清型では本剤群及びPCV13群で同程度、2非共通血清型では本剤群がPCV13群より高かった。

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 91.9%（319/347 例）、PCV13 群で 91.3%（316/346 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は91.9%（319例）又は91.3%（316例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は紅斑60.0～66.2%又は62.7～70.8%、硬結55.6～60.9%又は50.0～63.6%、腫脹47.8～50.9%又は43.6～52.3%及び疼痛11.1～16.8%又は8.4～11.3%であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 93.9%（326/347 例）、PCV13 群で 94.5%（327/346 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は75.8%（263例）又は73.7%（255例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は易刺激性 28.8～38.7%又は 26.0～38.4%、傾眠 23.5～35.4%又は 18.8～35.8%、食欲減退 6.7～9.3%又は4.0～10.1%及び蕁麻疹0.9～1.5%又は1.2～1.7%であった。
本剤又はPCV13接種後のその他の主な副反応として、発熱28.5～35.9%又は35.3～44.2%が認められた。
重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で6.9%（24例）、PCV13群で6.6%（23例）であった。重篤な副反応は本剤群で1例（痙攣発作（無熱性））、PCV13群で1例（発熱）であった。本剤群及びPCV13群で死亡の報告はなかった。

③海外第Ⅲ相試験（029 試験：PNEU-PED）[21),44)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>健康乳児を対象として、本剤の 4 回接種レジメンの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児 1,720 例（本剤群 860 例、PCV13 群 860 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院 1、2、3 及び 5（それぞれ約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>0.5 mL</td><td>4 回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院 1、2、3 及び 5（それぞれ約 2 ヵ月齢、4 ヵ月齢、6 ヵ月齢及び 12～15 ヵ月齢時）に接種</td></tr>
</table>
初回免疫（2 ヵ月齢、4 ヵ月齢及び 6 ヵ月齢時）では組換え B 型肝炎ワクチン†、5 価経口生ロタウイルスワクチン及び 5 価混合ワクチン†［ジフテリア及び破傷風トキソイド並びに百日せき（無菌体）（沈降）、不活化ポリオウイルス及びインフルエンザ菌 b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）］又は 5 価混合ワクチン†［ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）、不活化ポリオウイルス及びインフルエンザ菌 b 型結合ワクチン（沈降）］を、追加免疫時（12～15 ヵ月齢時）では、インフルエンザ菌 b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）†、麻疹・おたふく風邪・風疹ウイルス生ワクチン†、水痘ウイルス生ワクチン†及び不活化 A 型肝炎ワクチン†の同時接種を行った。（†：国内未承認）</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

<u>安全性</u>
本剤及び小児ワクチン接種後の
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・試験終了までの重篤な副反応</td></tr>
</table>

主な副次評価項目	・3 回目接種後 30 日目の 5 価混合ワクチンに含まれる抗原に対する抗体応答（ジフテリア毒素、破傷風毒素、百日咳毒素、百日咳繊維状赤血球凝集素、百日咳線毛 2／3 型、百日咳パータクチン、ポリオウイルス 1 型、2 型及び 3 型、Hib-PRP） ・4 回目接種後 30 日目の A 型肝炎ウイルスに対する抗体応答 ・4 回目接種後 30 日目の麻疹ウイルス、おたふく風邪ウイルス及び風疹ウイルスに対する抗体応答 ・4 回目接種後 30 日目の水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗体応答 ・4 回目接種後 30 日目の Hib-PRP に対する抗体応答 ・2 非共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答 ・2 非共通血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答 ・血清型 3 に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答 ・血清型 3 に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答
解析対象	<u>免疫原性</u> 免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者 <u>安全性</u> 安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤又はPCV13 3回目接種後

13 共通血清型について、本剤群の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上の被験者の割合）は、PCV13 群に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える］

13 共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率

血清型	本剤（N = 858）	PCV13（N = 856）	差（%）†（本剤－PCV13）	
	被験者の割合（%）（m/n）	被験者の割合（%）（m/n）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
1	95.7（672/702）	99.1（659/665）	-3.4（-5.2, -1.8）	<0.001
3	94.7（662/699）	79.2（524/662）	15.6（12.1, 19.2）	<0.001
4	96.4（674/699）	98.6（654/663）	-2.2（-4.0, -0.6）	<0.001
5	95.3（669/702）	97.4（647/664）	-2.1（-4.2, -0.2）	<0.001
6A	93.7（658/702）	98.6（654/663）	-4.9（-7.1, -3.0）	<0.001
6B	88.6（619/699）	92.0（609/662）	-3.4（-6.6, -0.3）	<0.001
7F	99.0（694/701）	99.8（664/665）	-0.8（-1.9, -0.1）	<0.001
9V	97.1（680/700）	98.2（649/661）	-1.0（-2.8, 0.6）	<0.001
14	97.9（685/700）	97.9（647/661）	-0.0（-1.6, 1.6）	<0.001
18C	97.4（682/700）	98.3（651/662）	-0.9（-2.6, 0.7）	<0.001
19A	97.9（687/702）	99.7（663/665）	-1.8（-3.2, -0.8）	<0.001
19F	99.0（693/700）	100.0（663/663）	-1.0（-2.1, -0.4）	<0.001
23F	91.5（639/698）	91.8（607/661）	-0.3（-3.2, 2.7）	<0.001

†：推定差及び両側 95%CI は、Miettinen & Nurminen 法に基づく。

‡：非劣性は、IgG 抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える（片側 p 値 <0.025）ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、

m = IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上の被験者数

2 非共通血清型について、本剤群の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、PCV13 群の血清型特異的 IgG 抗体保有率が血清型 3 を除き最も低い血清型 23F に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える］

2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（PCV13 の血清型特異的 IgG 抗体保有率が血清型 3 を除き最も低い共通血清型 23F との比較）

血清型	本剤（N = 858）	血清型	PCV13（N = 856）	差（本剤－PCV13）	
	抗体保有率（m/n）		抗体保有率（m/n）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
22F	98.6（691/701）	23F	§	6.7（4.6, 9.2）	<0.001
33F	87.3（613/702）	23F	§	-4.5（-7.8, -1.3）	<0.001

†：推定差、両側 95%CI、及び p 値は Miettinen &Nurminen 法に基づく。
‡：非劣性は、IgG 抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側 95%CI の下限が-10%を超える（片側 p 値 <0.025）ことに基づく。
§：非劣性は、2 非共通血清型と血清型 3 を除く PCV13 の血清型特異的 IgG 抗体保有率が最も低い共通血清型（血清型 23F）との比較に基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数
m = IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上の被験者数

13 共通血清型のうち 6A を除く 12 の血清型について、本剤群の血清型特異的 IgG GMC は PCV13 群に対する非劣性基準を満たした。血清型 6A は GMC 比（本剤/PCV13）が 0.52（0.48, 0.58）とわずかに非劣性基準を満たさなかった。

［非劣性基準：血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える］

13 共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC 比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
1	702	1.21	665	1.89	0.64（0.59, 0.69）	<0.001
3	699	1.08	662	0.62	1.73（1.61, 1.87）	<0.001
4	699	1.29	663	1.35	0.95（0.88, 1.03）	<0.001
5	702	1.63	664	2.25	0.72（0.66, 0.80）	<0.001
6A	702	1.55	663	2.95	0.52（0.48, 0.58）	0.167
6B	699	1.60	662	1.97	0.81（0.71, 0.93）	<0.001
7F	701	2.48	665	3.23	0.77（0.71, 0.83）	<0.001
9V	700	1.73	661	1.89	0.91（0.84, 1.00）	<0.001
14	700	4.78	661	6.80	0.70（0.63, 0.78）	<0.001
18C	700	1.53	662	2.00	0.76（0.70, 0.83）	<0.001
19A	702	1.63	665	2.29	0.71（0.65, 0.77）	<0.001
19F	700	2.01	663	2.72	0.74（0.69, 0.79）	<0.001
23F	698	1.31	661	1.47	0.89（0.80, 0.99）	<0.001

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
‡：非劣性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 免疫応答のあった被験者数

2非共通血清型について、本剤群の血清型特異的IgG GMCは、PCV13群の血清型特異的IgG GMCが血清型3を除き最も低い血清型4に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える］

2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC（PCV13 の血清型特異的 IgG GMC が血清型 3 を除き最も低い共通血清型 4 との比較）

血清型	本剤（N = 858）		血清型	PCV13（N = 856）		GMC 比（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）		n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
22F	701	4.91	4	§	§	3.64（3.33, 3.98）	<0.001
33F	702	1.67	4	§	§	1.24（1.10, 1.39）	<0.001

†：GMC 比、両側 95%CI、及び p 値の推定は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
‡：非劣性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。
§：非劣性は、2 非共通血清型と血清型 3 を除く PCV13 の血清型特異的 IgG GMC が最も低い共通血清型（血清型 4）との比較に基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤又はPCV13 4回目接種後

13共通血清型について、本剤群の血清型特異的IgG GMCはPCV13群に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：血清型特異的IgG GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が0.5を超える］

13共通血清型に対する本剤又はPCV13 4回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側95%CI）†‡	p値†‡（片側）
1	715	1.35	685	2.03	0.66（0.62, 0.72）	<0.001
3	712	0.96	686	0.71	1.35（1.25, 1.46）	<0.001
4	713	1.23	682	1.60	0.77（0.71, 0.84）	<0.001
5	713	2.49	682	3.95	0.63（0.58, 0.69）	<0.001
6A	713	3.70	682	6.21	0.60（0.54, 0.65）	<0.001
6B	712	4.76	682	6.43	0.74（0.67, 0.81）	<0.001
7F	714	3.42	686	4.85	0.70（0.65, 0.77）	<0.001
9V	716	2.40	686	3.29	0.73（0.67, 0.80）	<0.001
14	716	5.61	685	6.95	0.81（0.73, 0.89）	<0.001
18C	713	2.62	684	3.08	0.85（0.78, 0.93）	<0.001
19A	715	4.10	685	5.53	0.74（0.68, 0.80）	<0.001
19F	715	3.55	685	4.47	0.79（0.74, 0.86）	<0.001
23F	713	2.04	683	3.32	0.61（0.56, 0.68）	<0.001

†：GMC比及び両側95%CIは、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づき計算した。
‡：非劣性は、GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が0.5を超える（片側p値<0.025）ことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

2非共通血清型について、本剤群の血清型特異的IgG GMCは、PCV13群の血清型特異的IgG GMCが血清型3を除き最も低い血清型4に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：血清型特異的IgG GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が0.5を超える］

2非共通血清型に対する本剤又はPCV13 4回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC（PCV13の血清型特異的IgG GMCが血清型3を除き最も低い共通血清型との比較）

血清型	本剤（N = 858）		血清型	PCV13（N = 856）		GMC比（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）		n	GMC（μg/mL）	推定値（両側95%CI）†‡	p値†‡（片側）
22F	714	7.52	4	§	§	4.69（4.30, 5.11）	<0.001
33F	714	4.15	4	§	§	2.59（2.36, 2.83）	<0.001

†：GMC比、両側95%CI、及びp値の推定は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づき計算した。
‡：非劣性は、GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が0.5を超える（片側p値<0.025）ことに基づく。
§：非劣性は、2非共通血清型と血清型3を除くPCV13の血清型特異的IgG GMCが最も低い共通血清型（血清型4）との比較に基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

本剤と同時接種した小児ワクチンの抗体応答の結果

本剤又はPCV13 3回目接種後30日目の5価混合ワクチン†［ジフテリア及び破傷風トキソイド並びに百日せき（無菌体）（沈降）、不活化ポリオウイルス及びインフルエンザ菌 b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）］に含まれている各抗原に対する抗体保有率及び百日咳各抗原に対するGMCにおいて、本剤の同時接種はPCV13の同時接種に対する非劣性を示した。

本剤又はPCV13 4回目接種後30日目のA型肝炎ウイルスに対する抗体保有率において、本剤の同時接種はPCV13の同時接種に対する非劣性を示した。
本剤又はPCV13 4回目接種後30日目の麻疹、おたふく風邪、風疹ウイルス生ワクチン†に含まれる各抗原に対する抗体保有率において、本剤の同時接種は PCV13 の同時接種に対する非劣性を示した。
本剤又は PCV13 4回目接種後 30日目の水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗体保有率において、本剤の同時接種はPCV13の同時接種に対する非劣性を示した。
本剤又はPCV13 4回目接種後30日目の Hib-PRP に対する抗体保有率において、本剤の同時接種はPCV13の同時接種に対する非劣性を示した。

（†：国内未承認）

同時接種した小児ワクチンに含まれる各抗原の評価項目及び非劣性基準

ワクチン	抗原	評価項目	非劣性マージン§
5価混合ワクチン†	ジフテリア毒素	≥0.1 IU/mL‡	-10%
	破傷風毒素	≥0.1 IU/mL‡	-5%
	百日咳毒素	≥5 EU/mL‡ GMC	-10% 0.67
	百日咳繊維状赤血球凝集素	≥5 EU/mL‡ GMC	-10% 0.67
	百日咳線毛2／3型	≥20 EU/mL‡ GMC	-10% 0.67
	百日咳パータクチン	≥5 EU/mL‡ GMC	-10% 0.67
	ポリオウイルス1型、2型及び3型	中和抗体価≥1 : 8の割合（%）	-5%
	Hib-PRP	≥ 0.15 μg/mL‡	-10%
不活化A型肝炎ワクチン†	A型肝炎ウイルス	≥10 mIU/mL‡	-10%
麻疹・おたふく風邪・風疹ウイルス生ワクチン†	麻疹ウイルス	≥255 mIU/mL‡	-5%
	おたふく風邪ウイルス	≥10 mumps Ab units/mL‡	-5%
	風疹ウイルス	≥10 IU/mL‡	-5%
水痘ウイルス生ワクチン†	水痘帯状疱疹ウイルス	≥ 5 gpELISA units/mL‡	-10%
インフルエンザ型b型ワクチン†	Hib-PRP	≥ 0.15 μg/mL‡	-10%

† 国内未承認
‡ 抗体保有率：各抗原に対する抗体濃度が閾値以上となった被験者の割合
§ 非劣性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）又は血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が非劣性マージンを超えることに基づく。

本剤又はPCV13 3回目接種後

2非共通血清型及び血清型3について、本剤群の血清型特異的IgG抗体保有率及びIgG GMCは、PCV13群に対する優越性を示した。

［2非共通血清型における優越性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側95%CIの下限が10%を超える、血清型特異的IgG GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が2.0を超える］
［血清型3における優越性基準：抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側95%CIの下限が0%を超える、特異的IgG GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が1.2を超える］

2非共通血清型に対する本剤又はPCV13 3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体保有率

血清型	本剤（N = 858）	PCV13（N = 856）	差（%）† （本剤－PCV13）	
	被験者の割合（%）（m/n）	被験者の割合（%）（m/n）	推定値（両側95%CI）†‡	p値†‡（片側）
22F	98.6（691/701）	3.5（23/660）	95.1（93.1, 96.5）	<0.001
33F	87.3（613/702）	2.1（14/664）	85.2（82.3, 87.7）	<0.001

†：推定差及び両側95%CIは、Miettinen & Nurminen法に基づく。
‡：優越性は、IgG抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側95%CIの下限が10%より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、
m = IgG抗体濃度が0.35 μg/mL以上の被験者数

2非共通血清型に対する本剤又はPCV13 3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC比† （本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側95%CI）†‡	p値†‡（片側）
22F	701	4.91	660	0.05	92.03（83.47, 101.47）	<0.001
33F	702	1.67	664	0.06	29.50（26.16, 33.26）	<0.001

†：GMC比及び両側95%CIは、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づき計算した。
‡：優越性は、GMC比（本剤/PCV13）の両側95%CIの下限が2.0より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 免疫応答のあった被験者数

血清型3に対する本剤又はPCV13 3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体保有率

血清型	本剤（N = 858）	PCV13（N = 856）	差（%）† （本剤－PCV13）	
	被験者の割合（%）（m/n）	被験者の割合（%）（m/n）	推定値（両側95%CI）†‡	p値†‡（片側）
3	94.7（662/699）	79.2（524/662）	15.6（12.1, 19.2）	<0.001

†：推定差及び両側95%CIは、Miettinen & Nurminen法に基づく。
‡：優越性は、IgG抗体保有率の群間差（本剤－PCV13）の両側95%CIの下限が0%より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、
m = IgG抗体濃度が0.35 μg/mL以上の被験者数

血清型 3 に対する本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC 比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
3	699	1.08	662	0.62	1.73（1.61, 1.87）	<0.001

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
‡：優越性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.2 より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 免疫応答のあった被験者数

本剤群の血清型特異的 OPA 応答は、13 共通血清型で PCV13 群と同程度、2 非共通血清型で PCV13 群より高かった。

本剤又は PCV13 4 回目接種後

2 非共通血清型及び血清型 3 について、本剤群の血清型特異的 IgG GMC は、PCV13 群に対する優越性を示した。

［2 非共通血清型における優越性基準：血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 を超える］
［血清型 3 における優越性基準：血清型特異的 IgG GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.2 を超える］

2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC 比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
22F	714	7.52	682	0.11	68.80（63.10, 75.02）	<0.001
33F	714	4.15	677	0.09	44.91（41.04, 49.14）	<0.001

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
‡：優越性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 2.0 より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

血清型 3 に対する本剤又は PCV13 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 858）		PCV13（N = 856）		GMC 比†（本剤/PCV13）	
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†‡	p 値†‡（片側）
3	712	0.96	686	0.71	1.35（1.25, 1.46）	<0.001

†：GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
‡：優越性は、GMC 比（本剤/PCV13）の両側 95%CI の下限が 1.2 より大きいことに基づく。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 69.7%（598/858 例）、PCV13 群で 69.6%（595/855 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は 69.0%（592 例）又は 69.2%（592 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 21.0～33.3%又は 19.6～31.6%、紅斑 11.7～16.3%又は 13.8～19.4%、腫脹 8.7～12.8%又は 9.1～12.4%及び硬結 10.0～12.3%又は 10.8～13.0%であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 91.5%（785/858 例）、PCV13 群で 89.6%（766/855 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 84.4%（724 例）又は 84.8%（725 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は易刺激性 47.1～57.8%又は 45.8～60.1%、傾眠 22.0～45.0%又は 23.8～48.0%、食欲減退 12.3～15.8%又は 14.4～17.2%及び蕁麻疹 1.2～3.2%又は 1.5～2.7%であった。

本剤又は PCV13 接種後のその他の主な副反応として、発熱 9.2～14.0%又は 10.8～14.4%が認められた。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 10.3%（88 例）、PCV13 群で 9.5%（81 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。本剤群で 1 例、PCV13 群で 1 例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

＜成人＞

①国内第Ⅰ相試験（015 試験）[28)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>日本人健康成人を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>50 歳以上の日本人健康成人 144 例（コホート A：103 例、コホート B：41 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>50 歳以上の日本人健康成人（慢性基礎疾患を有している場合は、容態が安定していること）</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>65 歳以上の被験者をコホート A に、50～64 歳の被験者をコホート B に組み入れ、それぞれ本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。いずれのコホートも同時期に組み入れを開始した。
<table>
<tr><td>接種群</td><td>用量</td><td>接種頻度</td><td>接種経路</td><td>ワクチン接種方法</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>1 回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院 1 に単回接種</td></tr>
<tr><td>PCV13 群</td><td>0.5 mL</td><td>1 回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院 1 に単回接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・65 歳以上の日本人健康成人での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・65 歳以上の日本人健康成人での本剤の 15 の血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）に対する本剤又は PCV13 接種前の血清型特異的 IgG GMC、本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの GMFR 及び上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合

<u>安全性</u>
・65 歳以上の日本人健康成人での有害事象及び口腔体温</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・以下の年齢群での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
50～64 歳の日本人健康成人
50 歳以上の日本人健康成人
・以下の年齢群での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
65 歳以上の日本人健康成人
50～64 歳の日本人健康成人
50 歳以上の日本人健康成人

<u>安全性</u>
・以下の年齢群での有害事象及び口腔体温
50～64 歳の日本人健康成人
50 歳以上の日本人健康成人</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は ASaT 集団を用いた。
ASaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果（コホート A）

65 歳以上の日本人健康成人（コホート A）において、本剤は 15 の血清型すべてに対して免疫応答を誘導した。

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤群は 13 共通血清型において PCV13 群と同程度、2 非共通血清型で PCV13 群よりも高かった。

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC（PP 集団 コホート A）

血清型	本剤（N = 52）		PCV13（N = 51）		GMC 比†（本剤／PCV13）（両側 95%CI）
	n	GMC	n	GMC	
13 共通血清型					
1	52	6.02	51	6.52	0.92（0.57, 1.50）
3	52	0.86	51	0.40	2.18（1.55, 3.07）
4	52	2.48	51	2.48	1.00（0.59, 1.71）
5	52	4.58	51	6.17	0.74（0.46, 1.19）
6A	52	5.91	51	6.47	0.91（0.52, 1.60）
6B	52	8.86	51	5.35	1.66（0.90, 3.05）
7F	52	3.36	51	6.81	0.49（0.31, 0.79）
9V	52	4.87	51	5.49	0.89（0.55, 1.44）
14	52	11.17	51	9.67	1.15（0.68, 1.96）
18C	52	12.62	51	11.86	1.06（0.65, 1.74）
19A	52	12.77	51	15.31	0.83（0.51, 1.37）
19F	52	8.56	51	7.93	1.08（0.65, 1.79）
23F	52	8.90	51	6.80	1.31（0.77, 2.23）
2 非共通血清型					
22F	52	4.12	51	0.31	13.17（9.10, 19.06）
33F	52	16.18	51	1.49	10.83（7.95, 14.75）

†：GMC 比の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤群は 13 共通血清型において PCV13 群と同程度、2 非共通血清型で PCV13 群よりも高かった。

なお、免疫原性の結果は、65 歳以上の被験者（コホート A）、50～64 歳の被験者（コホート B）並びに 50 歳以上の全集団（コホート A 及び B）で一貫した傾向を示した。

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 76.9%（40/52 例）、PCV13 群で 66.7%（34/51 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 76.9%（40/52 例）、PCV13 群で 60.8%（31/51 例）であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 42.3%（22/52 例）、PCV13 群で 49%（25/51 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 36.5%（19/52 例）、PCV13 群で 43.1%（22/51 例）であった。

事前に規定した注射部位の有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）
（本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目）（ASaT 集団、コホート A、65 歳以上）

	本剤 （N = 52）	PCV13 （N = 51）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現	40（76.9）	31（60.8）
注射部位紅斑	6（11.5）	9（17.6）
注射部位疼痛	40（76.9）	28（54.9）
注射部位腫脹	8（15.4）	5（9.8）

事前に規定した全身性の有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）
（本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目）（ASaT 集団、コホート A、65 歳以上）

	本剤 （N = 52）	PCV13 （N = 51）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現	19（36.5）	22（43.1）
関節痛	2（3.8）	3（5.9）
疲労	6（11.5）	12（23.5）
頭痛	2（3.8）	2（3.9）
筋肉痛	16（30.8）	14（27.5）

②海外第Ⅲ相試験（017 試験：PNEU-DAY）[29),30)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>18～49 歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスクのある免疫能が正常な成人を対象として、本剤接種後 6 ヵ月目に PPSV23 を接種した際の、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18～49 歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない、肺炎球菌ワクチン接種歴がない免疫能が正常な成人 1,515 例（本剤群 1,135 例、PCV13 群 380 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>18～49 歳の肺炎球菌感染リスク因子を持つ又は持たない、肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人。肺炎球菌感染リスク因子は、基礎疾患（すなわち、糖尿病、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性心疾患）及び生活習慣（現在喫煙習慣がある、飲酒増加）を含む。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 3：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>薬剤名</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤群</td><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>6ヵ月目に単回接種</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PCV13群</td><td>PCV13</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>6ヵ月目に単回接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>安全性</u>
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 6 ヵ月目までの重篤な副反応

<u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前、接種後 6 ヵ月目及び 7 ヵ月目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答

<u>安全性</u>
・PPSV23 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・PPSV23 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

リスク因子の内訳

	本剤群 （N = 1,133）	PCV 群 （N = 379）
リスク因子なし	285（25.2）	96（25.3）
リスク因子を 1 つ有する	620（54.7）	207（54.6）
慢性肺疾患	163（14.4）	53（14.0）
喫煙	165（14.6）	56（14.8）
糖尿病	157（13.9）	51（13.5）
慢性肝疾患	28（2.5）	9（2.4）
慢性心疾患	57（5.0）	20（5.3）
アルコール摂取（AUDIT-C スコア 5 以上）	50（4.4）	18（4.7）
リスク因子を 2 つ以上有する	228（20.1）	76（20.1）
慢性肺疾患	65（5.7）	19（5.0）
喫煙	155（13.7）	60（15.8）
糖尿病	70（6.2）	22（5.8）
慢性肝疾患	15（1.3）	8（2.1）
慢性心疾患	36（3.2）	13（3.4）
アルコール摂取（AUDIT-C スコア 5 以上）	137（12.1）	38（10.0）

N＝解析対象例数

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の結果から、本剤は 15 の血清型すべてに対して免疫応答を誘導し、13 共通血清型では 2 つの接種群で概して同程度で、2 非共通血清型では本剤群で高かった。

肺炎球菌ワクチン接種歴がなく肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない免疫能が正常な 18～49 歳の成人における本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤 （N = 1,133）			PCV13 （N = 379）		
	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡
13 共通血清型						
1	1019	268.6	（243.7, 296.0）	341	267.2	（220.4, 323.9）
3	1004	199.3	（184.6, 215.2）	340	150.6	（130.6, 173.8）
4	1016	1416.0	（1308.9, 1531.8）	342	2576.1	（2278.0, 2913.2）
5	1018	564.8	（512.7, 622.2）	343	731.1	（613.6, 871.0）
6A	1006	12928.8	（11923.4, 14019.0）	335	11282.4	（9718.8, 13097.5）
6B	1014	10336.9	（9649.4, 11073.4）	342	6995.7	（6024.7, 8123.2）
7F	1019	5756.4	（5410.4, 6124.6）	342	7588.9	（6775.3, 8500.2）
9V	1015	3355.1	（3135.4, 3590.1）	343	3983.7	（3557.8, 4460.7）
14	1016	5228.9	（4847.6, 5640.2）	343	5889.8	（5218.2, 6647.8）
18C	1014	5709.0	（5331.1, 6113.6）	343	3063.2	（2699.8, 3475.5）
19A	1015	5369.9	（5017.7, 5746.8）	343	5888.0	（5228.2, 6631.0）
19F	1018	3266.3	（3064.4, 3481.4）	343	3272.7	（2948.2, 3632.9）
23F	1016	4853.5	（4469.8, 5270.2）	340	3887.3	（3335.8, 4530.0）
2 非共通血清型						
22F	1005	3926.5	（3645.9, 4228.7）	320	291.6	（221.8, 383.6）
33F	1014	11627.8	（10824.6, 12490.7）	338	2180.6	（1828.7, 2600.2）

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT
‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

PPSV23 接種後 30 日目（本剤又は PCV13 接種後 7 ヵ月目）の血清型特異的 OPA GMT の結果から、両接種群で 15 の血清型すべてに対する免疫応答が認められた。

肺炎球菌ワクチン接種歴がなく肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない免疫能が正常な 18～49 歳の成人における本剤又は PCV13 接種後 7 ヵ月目（PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 1,133）			PCV13（N = 379）		
	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡
13 共通血清型						
1	841	266.6	(243.6, 291.8)	281	214.4	(180.7, 254.5)
3	837	211.0	(195.2, 228.1)	279	208.0	(179.7, 240.7)
4	840	1734.5	(1620.7, 1856.4)	283	1980.6	(1771.3, 2214.6)
5	844	595.1	(544.5, 650.5)	283	626.7	(531.7, 738.7)
6A	830	5810.3	(5366.9, 6290.3)	276	5739.9	(4974.4, 6623.1)
6B	843	5215.2	(4863.6, 5592.2)	283	4412.4	(3892.8, 5001.5)
7F	843	6070.5	(5699.7, 6465.6)	283	6223.9	(5595.3, 6923.0)
9V	842	3133.1	(2918.4, 3363.7)	282	3364.1	(2972.2, 3807.6)
14	843	5644.9	(5262.5, 6055.2)	283	5317.6	(4686.1, 6034.1)
18C	842	3260.6	(3057.3, 3477.5)	281	2294.4	(2052.5, 2564.8)
19A	836	4336.2	(4038.6, 4655.6)	283	4286.4	(3838.6, 4786.4)
19F	844	3198.6	(3011.0, 3397.8)	282	3085.4	(2770.7, 3435.9)
23F	839	3057.3	(2823.0, 3311.0)	283	2896.0	(2494.1, 3362.7)
2 非共通血清型						
22F	837	3624.0	(3384.5, 3880.3)	280	4060.2	(3358.6, 4908.4)
33F	837	11356.6	(10492.4, 12291.9)	282	16053.2	(13688.1, 18827.1)

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

リスク因子を持つ被験者

リスク因子を 1 つ又は 2 つ以上持つ被験者（全体集団の 75%）での本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT の結果は、それぞれ全集団と概して同程度であった。

本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT（リスク因子のない被験者）（リスク因子を 1 つ持つ被験者）（リスク因子を 2 つ以上持つ被験者）

血清型	リスク因子のない被験者（N = 285）			リスク因子を 1 つ持つ被験者（N = 620）			リスク因子を 2 つ以上持つ被験者（N = 228）		
	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡
13 共通血清型									
1	266	166.9	（137.2, 202.9）	552	327.7	（287.8, 373.1）	201	292.0	（237.5, 359.1）
3	263	160.2	（137.4, 186.8）	544	208.8	（189.1, 230.6）	197	234.5	（194.1, 283.4）
4	265	1066.5	（918.3, 1238.7）	550	1594.1	（1434.1, 1772.1）	201	1487.6	（1239.0, 1786.0）
5	265	456.8	（371.2, 562.0）	552	618.5	（545.4, 701.4）	201	582.2	（469.5, 722.0）
6A	263	14092.5	（11948.5, 16621.2）	544	12773.3	（11487.3, 14203.2）	199	11924.9	（9847.1, 14441.2）
6B	265	11847.9	（10368.0, 13539.1）	548	10159.2	（9270.5, 11133.1）	201	9053.1	（7673.5, 10680.9）
7F	266	5186.3	（4651.9, 5782.1）	552	5824.1	（5333.2, 6360.3）	201	6399.7	（5561.5, 7364.1）
9V	264	3013.3	（2639.1, 3440.5）	552	3455.9	（3149.4, 3792.4）	199	3563.8	（3069.6, 4137.5）
14	266	6300.5	（5433.0, 7306.5）	549	5120.4	（4628.1, 5665.1）	201	4326.5	（3625.3, 5163.3）
18C	266	5357.5	（4692.4, 6116.9）	549	5840.7	（5322.5, 6409.3）	199	5836.2	（4976.9, 6843.9）
19A	263	5362.3	（4729.5, 6079.7）	551	5508.5	（5022.7, 6041.4）	201	5016.7	（4257.1, 5911.9）
19F	266	3387.7	（3007.3, 3816.3）	552	3327.9	（3045.9, 3636.1）	200	2954.9	（2555.6, 3416.6）
23F	265	5076.5	（4422.7, 5826.9）	550	4911.5	（4372.5, 5516.8）	201	4428.2	（3624.7, 5409.9）
2 非共通血清型									
22F	265	3140.6	（2773.4, 3556.3）	543	4498.2	（4049.2, 4996.9）	197	3645.7	（3069.2, 4330.5）
33F	263	11701.9	（10227.7, 13388.6）	550	12608.2	（11452.0, 13881.1）	201	9240.5	（7778.9, 10976.8）

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 78.7%（893/1134 例）、PCV13 群で 72.0%（272/378 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 78.4%（889/1,134 例）、PCV13 群で 72.0%（272/378 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 62.3%（707/1134 例）、PCV13 群で 63.0%（238/378 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 55.3%（627/1,134 例）、PCV13 群で 55.0%（208/378 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 4.3%（49/1134 例）、PCV13 群で 3.2%（12/378 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

治験期間中の死亡は本剤群で 3 例、PCV13 群で 2 例、接種中止に至った有害事象は本剤群で 3 例認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）

	本剤（N = 1,134）	PCV13（N = 378）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	889（78.4）	272（72.0）
注射部位発赤／紅斑	171（15.1）	53（14.0）
注射部位圧痛／疼痛	860（75.8）	260（68.8）
注射部位腫脹	246（21.7）	84（22.2）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	627（55.3）	208（55.0）
関節痛	144（12.7）	44（11.6）
疲労	389（34.3）	139（36.8）
頭痛	300（26.5）	94（24.9）
筋肉痛	327（28.8）	100（26.5）

†：本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目

‡：本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

副次評価項目

PPSV23 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 71.3%（739/1036 例）、PCV13 群で 69.9%（241/345 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 71.1%（737/1,036 例）、PCV13 群で 69.9%（241/345 例）であった。

PPSV23 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 51.0%（528/1036 例）、PCV13 群で 51.9%（179/345 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 47.7%（494/1,036 例）、PCV13 群で 48.1%（166/345 例）であった。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（PPSV23 接種後）（APaT 集団）

	本剤（N = 1,036）	PCV13（N = 345）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	737（71.1）	241（69.9）
注射部位発赤／紅斑	234（22.6）	88（25.5）
注射部位圧痛／疼痛	713（68.8）	231（67.0）
注射部位腫脹	305（29.4）	111（32.2）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	494（47.7）	166（48.1）
関節痛	124（12.0）	38（11.0）
疲労	312（30.1）	106（30.7）
頭痛	220（21.2）	73（21.2）
筋肉痛	250（24.1）	88（25.5）

†：PPSV23 接種後 1～5 日目
‡：PPSV23 接種後 1～14 日目

肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子が 0、1 又は 2 以上の免疫能が正常な肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18～49 歳の成人における安全性プロファイルは、全集団と概して一貫していた。

③海外第Ⅲ相試験（018 試験：PNEU-WAY）[31),32)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>成人 HIV 感染患者を対象として、本剤接種後 8 週目に PPSV23 を接種した際の、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人 HIV 感染患者 302 例（本剤群 152 例、PCV13 群 150 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない、HIV に感染し、スクリーニング時に CD4 陽性 T 細胞が 50 cells/μL 以上かつ血漿中 HIV RNA が 50,000 copies/mL 未満の男女。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>薬剤名</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤群</td><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>8週目に単回接種</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PCV13群</td><td>PCV13</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>8週目に単回接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>安全性</u>
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 8 週目までの重篤な副反応

<u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 12 週目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC

<u>安全性</u>
・PPSV23 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・PPSV23 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC の結果から、本剤は 15 の血清型すべてに対して免疫応答を誘導した。

肺炎球菌ワクチン接種歴がない HIV 患者における本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 152）			PCV13（N = 150）		
	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡
13 共通血清型						
1	131	238.8	（173.1, 329.3）	131	200.9	（142.7, 282.7）
3	131	116.8	（94.9, 143.7）	130	72.3	（58.6, 89.2）
4	130	824.0	（618.8, 1097.2）	131	1465.5	（1154.5, 1860.3）
5	131	336.7	（242.4, 467.7）	130	276.7	（197.9, 386.7）
6A	126	6421.0	（4890.4, 8430.7）	128	5645.1	（4278.9, 7447.4）
6B	129	4772.9	（3628.3, 6278.7）	130	3554.0	（2751.0, 4591.4）
7F	131	6085.8	（4871.6, 7602.8）	131	6144.3	（4982.8, 7576.6）
9V	129	2836.3	（2311.5, 3480.4）	128	2133.9	（1721.8, 2644.5）
14	131	3508.7	（2730.6, 4508.5）	130	3000.3	（2350.0, 3830.5）
18C	129	3002.2	（2435.5, 3700.8）	129	1560.3	（1213.8, 2005.6）
19A	131	4240.7	（3415.4, 5265.3）	131	3715.9	（2949.2, 4681.8）
19F	131	2438.6	（1972.7, 3014.6）	131	2042.0	（1618.9, 2575.5）
23F	129	1757.4	（1276.1, 2420.2）	127	1787.0	（1309.9, 2437.9）
2 非共通血清型						
22F	128	3943.7	（3049.2, 5100.5）	116	109.3	（66.2, 180.3）
33F	131	11342.4	（9184.3, 14007.6）	129	1807.6	（1357.3, 2407.3）

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

肺炎球菌ワクチン接種歴がない HIV 患者における本剤又は PCV13 接種後 30 日目の
血清型特異的 IgG GMC

血清型	本剤（N = 152）			PCV13（N = 150）		
	n	Observed GMC†	両側 95%CI‡	n	Observed GMC†	両側 95%CI‡
13 共通血清型						
1	139	3.16	(2.48, 4.01)	138	4.27	(3.31, 5.50)
3	139	0.57	(0.48, 0.68)	136	0.50	(0.41, 0.60)
4	138	1.14	(0.90, 1.44)	138	2.00	(1.56, 2.55)
5	139	2.38	(1.89, 3.01)	138	2.03	(1.56, 2.64)
6A	139	5.13	(3.73, 7.04)	138	4.91	(3.49, 6.91)
6B	139	7.17	(5.34, 9.63)	138	5.23	(3.73, 7.35)
7F	139	2.61	(2.00, 3.41)	138	3.74	(2.91, 4.81)
9V	139	3.35	(2.71, 4.14)	137	3.55	(2.77, 4.56)
14	139	15.44	(11.69, 20.39)	138	15.22	(11.56, 20.03)
18C	139	5.58	(4.33, 7.18)	138	5.07	(3.97, 6.48)
19A	139	9.09	(7.08, 11.67)	138	9.61	(7.36, 12.56)
19F	139	6.41	(4.89, 8.39)	138	6.21	(4.73, 8.15)
23F	139	3.92	(2.94, 5.22)	138	4.90	(3.54, 6.77)
2 非共通血清型						
22F	139	3.97	(3.06, 5.15)	137	0.20	(0.17, 0.25)
33F	139	6.83	(5.14, 9.07)	138	0.77	(0.62, 0.95)

†：得られた IgG 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMC
‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

PPSV23 接種後 30 日目（本剤又は PCV13 接種後 12 週目）の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC は、本剤に含まれる 15 血清型すべてにおいて接種群間で同程度であり、本剤群では 15 の血清型で、PCV13 群では 13 共通血清型で、本剤又は PCV13 接種後 30 日目と同程度であった。また、PPSV23 は、PCV13 群においても血清型 22F 及び 33F に対する免疫応答を誘導した。

肺炎球菌ワクチン接種歴がない HIV 患者における本剤又は PCV13 接種後 12 週目（PPSV23 接種後 30 日目）の血清型特異的 OPA GMT

血清型	本剤（N = 152）			PCV13（N = 150）		
	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡	n	Observed GMT†	両側 95%CI‡
13 共通血清型						
1	122	212.0	(160.5, 280.2)	117	154.0	(111.6, 212.4)
3	123	102.8	(83.0, 127.2)	117	96.6	(79.5, 117.4)
4	122	915.4	(722.9, 1159.1)	117	984.7	(772.1, 1255.7)
5	123	418.1	(312.1, 560.3)	117	274.5	(199.9, 376.8)
6A	118	4065.4	(3052.1, 5415.1)	113	4593.2	(3543.0, 5954.7)
6B	122	3661.1	(2735.1, 4900.6)	117	2826.4	(2202.7, 3626.8)
7F	122	5983.5	(4788.9, 7476.1)	117	5516.5	(4522.2, 6729.5)
9V	120	2454.8	(2008.7, 3000.0)	117	1929.9	(1567.7, 2375.7)
14	123	3634.0	(2935.6, 4498.5)	117	2539.3	(1960.6, 3288.9)
18C	122	2511.5	(1958.7, 3220.3)	115	1753.8	(1428.6, 2153.1)
19A	123	3358.1	(2679.6, 4208.4)	117	3300.3	(2638.7, 4127.7)
19F	123	2230.7	(1803.6, 2759.0)	116	1994.1	(1630.7, 2438.4)
23F	120	1641.2	(1217.2, 2212.9)	116	1266.5	(944.3, 1698.5)
2 非共通血清型						
22F	121	3399.9	(2697.6, 4285.0)	116	2952.7	(2207.7, 3949.1)
33F	123	10576.3	(8383.1, 13343.4)	117	11926.3	(9085.9, 15654.6)

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT
‡：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の信頼区間を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 63.8%（97/152 例）、PCV13 群で 54.7%（82/150 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 61.8%（94/152 例）、PCV13 群で 53.3%（80/150 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 42.8%（65/152 例）、PCV13 群で 36.0%（54/150 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 32.2%（49/152 例）、PCV13 群で 26.0%（39/150 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 2%（3/152 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

有害事象により死亡した、又は試験を中止した被験者はなかった。

HIV 感染による免疫不全の 18 歳以上の成人において本剤の安全性プロファイルは免疫能が正常で肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人と概して一貫していた。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）

	本剤（N = 152）	PCV13（N = 150）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	94（61.8）	80（53.3）
注射部位発赤／紅斑	7（4.6）	5（3.3）
注射部位圧痛／疼痛	87（57.2）	77（51.3）
注射部位腫脹	18（11.8）	6（4.0）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	49（32.2）	39（26.0）
関節痛	5（3.3）	6（4.0）
疲労	31（20.4）	20（13.3）
頭痛	20（13.2）	14（9.3）
筋肉痛	19（12.5）	14（9.3）

†：本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目

‡：本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

副次評価項目

PPSV23 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 55.3%（83/150 例）、PCV13 群で 64.9%（96/148 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 55.3%（83/150 例）、PCV13 群で 64.9%（96/148 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 32.7%（49/150 例）、PCV13 群で 34.5%（51/148 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 26.0%（39/150 例）、PCV13 群で 23.6%（35/148 例）であった。

事前に規定した有害事象（いずれかの接種群で発現割合が 0%超）（PPSV23 接種後）（APaT 集団）

	本剤 （N = 150）	PCV13 （N = 148）
	n（%）	n（%）
1 件以上の事前に規定した注射部位の有害事象の発現†	83（55.3）	96（64.9）
注射部位発赤／紅斑	15（10.0）	18（12.2）
注射部位圧痛／疼痛	80（53.3）	91（61.5）
注射部位腫脹	30（20.0）	43（29.1）
1 件以上の事前に規定した全身性の有害事象の発現‡	39（26.0）	35（23.6）
関節痛	4（2.7）	2（1.4）
疲労	19（12.7）	16（10.8）
頭痛	13（8.7）	13（8.8）
筋肉痛	17（11.3）	18（12.2）

†：PPSV23 接種後 1～5 日目

‡：PPSV23 接種後 1～14 日目

④海外第Ⅲ相試験（021 試験：PNEU-FLU）[36),37)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>50 歳以上の健康成人を対象として、インフルエンザワクチン†と同時に接種された本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>50 歳以上の健康成人 1,200 例（同時接種群 600 例、非同時接種群 600 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない及び PCV 接種歴がない 50 歳以上の健康な男女。PPSV23 接種歴の有無は共に組入れ可能とした（ただし、PPSV23 接種は本試験参加から 1 年以上前とした）。2018～2019 年のインフルエンザシーズンにインフルエンザワクチンを接種した場合は対象外とした（治験期間は 2018 年 9 月 24 日～2019 年 6 月 24 日）。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を同時接種群又は非同時接種群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>薬剤名</th><th>用量</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td rowspan="3">同時接種群</td><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>左腕
筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>インフルエンザワクチン</td><td>0.5 mL</td><td>右腕
筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>プラセボ（生理食塩水）</td><td>0.5 mL</td><td>左腕
筋肉内接種</td><td>30日目に単回接種</td></tr>
<tr><td rowspan="3">非同時接種群</td><td>プラセボ（生理食塩水）</td><td>0.5 mL</td><td>左腕
筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>インフルエンザワクチン</td><td>0.5 mL</td><td>右腕
筋肉内接種</td><td>1日目に単回接種</td></tr>
<tr><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>左腕
筋肉内接種</td><td>30日目に単回接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
・インフルエンザウイルス 4 株に対するワクチン接種後 30 日目のウイルス株特異的 HAI GMT

<u>安全性</u>
・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、及び圧痛／疼痛）
・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 7 ヵ月目までの重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又はインフルエンザワクチンを接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

†：国内未承認

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種群は非同時接種群に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：GMT 比（同時接種群／非同時接種群）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える］

50 歳以上の成人における本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

血清型	同時接種群（N = 599）		非同時接種群（N = 598）		GMT 比†（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
1	593	140.1	567	211.5	0.66（0.54, 0.82）	<0.004
3	591	137.9	566	147.4	0.94（0.81, 1.09）	<0.001
4	591	901.3	561	1078.5	0.84（0.69, 1.01）	<0.001
5	593	396.1	567	500.6	0.79（0.64, 0.98）	<0.001
6A	581	5564.2	561	6615.9	0.84（0.71, 1.00）	<0.001
6B	585	3904.0	563	4436.5	0.88（0.74, 1.04）	<0.001
7F	588	3563.2	560	4119.5	0.86（0.75, 0.99）	<0.001
9V	591	2859.6	566	2874.1	0.99（0.86, 1.15）	<0.001
14	589	2024.8	567	2228.6	0.91（0.77, 1.08）	<0.001
18C	591	3022.8	566	3802.7	0.79（0.68, 0.92）	<0.001
19A	589	3208.4	564	3849.0	0.83（0.73, 0.95）	<0.001
19F	591	2523.2	566	2473.9	1.02（0.89, 1.17）	<0.001
22F	586	2243.4	560	2932.5	0.77（0.64, 0.91）	<0.001
23F	584	2206.2	556	2592.2	0.85（0.70, 1.03）	<0.001
33F	592	8142.9	567	9807.4	0.83（0.72, 0.96）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。非劣性は、推定 GMT 比（同時接種／非同時接種）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤接種後 30 日目のウイルス株特異的 HAI GMT において、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種群は非同時接種群に対する非劣性を示した。

［非劣性基準：ウイルス株特異的 HAI GMT 比（同時接種群／非同時接種群）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える］

50 歳以上の成人における本剤接種後 30 日目のウイルス株特異的 HAI GMT

インフルエンザウイルス株	同時接種群（N = 599）		非同時接種群（N = 598）		GMT 比†（両側 95%CI）†	p 値†（片側）
	n	GMT†	n	GMT†		
H1N1	592	124.82	593	115.00	1.09（0.94, 1.25）	<0.001
H3N2	592	87.85	593	85.62	1.03（0.90, 1.17）	<0.001
B-Victoria	592	35.53	593	36.88	0.96（0.86, 1.08）	<0.001
B-Yamagata	592	33.47	593	33.13	1.01（0.90, 1.13）	<0.001

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。非劣性は、推定 GMT 比（同時接種／非同時接種）の両側 95%CI の下限が 0.5 を超える（片側 p 値<0.025）ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

同時接種群又は非同時接種群での注射部位の有害事象の発現頻度は、同時接種群で 71.7%（430/600 例）、非同時接種群で 73.8%（440/596 例）であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、同時接種群で 71.0%（426/600 例）、非同時接種群で 73.5%（438/596 例）であった。

同時接種群又は非同時接種群での接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、同時接種群で 56.8%（341/600 例）、非同時接種群で 57.9%（345/596 例）であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、同時接種群で 46.3%（278/600 例）、非同時接種群で 50.3%（300/596 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は同時接種群で 3.7%（22/600 例）、非同時接種群で 2.3%（14/596 例）に認められ、治験担当医師が治験薬との関連ありと判定した事象はなかった。治験期間中に 1 例が死亡し、3 例が有害事象により治験薬接種を中止した。

同時接種群の安全性プロファイルは、非同時接種群と概して一貫していた。また、PPSV23 接種歴の有無にかかわらず接種群間で類似していた。

＜小児＞

⑤海外第Ⅲ相試験（031 試験：PNEU-LINK）[46)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児を対象として、本剤を 4 回接種（初回免疫として 3 回接種、追加免疫として 1 回接種）した際の本剤の安全性及び忍容性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児 2,409 例（本剤群 1,972 例、PCV13 群 437 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がないかつ肺炎球菌ワクチン接種歴がない約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者のうち、正期産児（在胎 37 週以上）は 5：1 の比で、早産児（在胎 37 週未満）は 1：1 の比で、本剤群又は PCV13 群に無作為に割り付けた。
<table>
<tr><td>接種群</td><td>用量</td><td>接種頻度</td><td>接種経路</td><td>ワクチン接種方法</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>4回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院1、2、3及び5（それぞれ約2ヵ月齢、4ヵ月齢、6ヵ月齢及び12～15ヵ月齢時）に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13群</td><td>0.5 mL</td><td>4回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院1、2、3及び5（それぞれ約2ヵ月齢、4ヵ月齢、6ヵ月齢及び12～15ヵ月齢時）に接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中の重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>早産児における
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者

<u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</td></tr>
</table>

【結果】

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 68.7%（1349/1965 例）、PCV13 群で 61.4%（266/433 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は 68.2%（1341 例）又は 61.2%（265 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 15.9～26.6%又は 14.3～21.0%、紅斑 17.3～21.4%又は 12.9～17.1%、腫脹 9.6～14.0%又は 8.3～10.7%及び硬結 10.6～11.3%又は 10.8～13.6%であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 91.0%（1789/1965 例）、PCV13 群で 90.8%（393/433 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 83.8%（1647 例）又は 80.1%（347 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は易刺激性 45.5～56.4%又は 37.9～51.3%、傾眠 21.7～40.6%又は 21.7～41.1%、食欲減退 14.9～22.0%又は 13.5～17.3%及び蕁麻疹 1.0～2.6%又は 0.9～4.0%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 9.8%（192 例）、PCV13 群で 10.4%（45 例）であった。重篤な副反応は本剤群で 2 例（発熱）であった。PCV 群の重篤な有害事象は治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。本剤群で 1 例、PCV13 群で 1 例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

免疫原性の結果

副次評価項目

健康早産児

本剤の 15 の血清型に対する血清型特異的 IgG GMC において、本剤は血清型特異的免疫応答を誘導した。

13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC は、接種群間で同程度であった。2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG GMC は、本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤群の大部分（86%超）の被験者は本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上であった。

13 共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）は、接種群間で同程度であった。2 非共通血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体保有率は、本剤群が PCV13 群より高かった。

⑥海外第Ⅲ相試験（024 試験：PNEU-PLAN）[41),42)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>健康小児を対象として、本剤キャッチアップ接種の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>7 ヵ月齢～17 歳の健康小児（7～23 ヵ月齢：肺炎球菌ワクチンの接種歴がない、2 歳以上 17 歳以下：肺炎球菌ワクチンの接種歴がない又は接種歴がある）
606 例（本剤群 303 例、PCV13 群 303 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない、既承認の肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7、PCV10 又は PCV13）の接種歴がある（接種は完了していない）、若しくは PCV7 又は PCV10 の接種を完了した、7 ヵ月齢～17 歳の健康小児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者は、1：1 の比で本剤群又は PCV13 群に無作為に割り付けた。
<table>
<tr><td>接種群</td><td>用量</td><td>接種頻度</td><td>接種経路</td><td>ワクチン接種方法</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>組入れ時の年齢により1～3回</td><td>筋肉内接種</td><td rowspan="2">7～11ヵ月齢（肺炎球菌結合型ワクチン未接種）：3回接種
1回目接種：無作為化時
2回目接種：1回目接種の4～8週後
3回目接種：2回目接種の8～12週後及び12ヵ月齢以上
12～23ヵ月齢（肺炎球菌結合型ワクチン未接種）：2回接種
1回目接種：無作為化時
2回目接種：1回目接種の8～12週後
2歳以上17歳以下（肺炎球菌結合型ワクチン未接種又は接種歴あり）：単回接種（無作為化時かつ肺炎球菌結合型ワクチン接種歴がある被験者は前の接種の少なくとも8週後）</td></tr>
<tr><td>PCV13群</td><td>0.5 mL</td><td>組入れ時の年齢により1～3回</td><td>筋肉内接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>免疫原性
本剤の 15 の血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答

安全性
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（7 ヵ月齢～3 歳未満：易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹、3 歳以上：筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中の重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>免疫原性
本剤の 15 の血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>免疫原性
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

安全性
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤の15の血清型に対する最終接種後30日目の血清型特異的IgG GMCにおいて、本剤のキャッチアップ接種は血清型特異的免疫応答を誘導した。13 共通血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、接種群間で同程度であった。2 非共通血清型に対する最終接種後 30 日目の 3 回目接種後血清型特異的 IgG GMC は、本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約（7～11 ヵ月齢）

血清型	本剤（N = 64）			PCV13（N = 64）		
	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	60	2.47	(2.09, 2.92)	59	3.66	(2.98, 4.50)
3	60	2.65	(2.30, 3.05)	59	1.71	(1.40, 2.08)
4	60	2.21	(1.82, 2.68)	59	3.85	(3.12, 4.76)
5	60	3.82	(3.14, 4.63)	59	4.56	(3.58, 5.80)
6A	60	2.23	(1.71, 2.91)	59	4.30	(3.28, 5.65)
6B	60	3.03	(2.41, 3.82)	59	4.17	(3.25, 5.36)
7F	60	5.16	(4.27, 6.23)	59	6.42	(5.25, 7.85)
9V	60	2.61	(2.09, 3.26)	59	3.59	(2.86, 4.51)
14	60	9.62	(7.94, 11.67)	59	13.07	(10.40, 16.42)
18C	60	3.45	(2.80, 4.24)	59	3.50	(2.75, 4.45)
19A	60	4.59	(3.95, 5.33)	59	5.81	(4.92, 6.85)
19F	60	3.49	(2.94, 4.15)	59	4.83	(4.03, 5.79)
23F	60	2.62	(2.02, 3.39)	59	2.79	(2.10, 3.69)
2 非共通血清型						
22F	60	9.04	(7.48, 10.93)	58	0.14	(0.10, 0.19)
33F	60	3.37	(2.78, 4.10)	59	0.13	(0.10, 0.16)

†：両側 95%CI は、t 分布に基づいて自然対数値の平均の信頼区間をべき乗することによって得られた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤又は PCV13 2 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約（12～23 ヵ月齢）

血清型	本剤（N = 62）			PCV13（N = 64）		
	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	56	3.83	(3.07, 4.77)	60	4.20	(3.30, 5.34)
3	56	2.96	(2.44, 3.58)	60	1.68	(1.29, 2.20)
4	56	3.46	(2.67, 4.50)	60	4.89	(3.76, 6.36)
5	56	3.39	(2.65, 4.34)	60	3.12	(2.52, 3.88)
6A	56	2.05	(1.30, 3.23)	60	3.73	(2.64, 5.29)
6B	56	2.69	(1.70, 4.25)	60	2.87	(1.92, 4.30)
7F	56	4.80	(3.63, 6.34)	60	5.42	(4.30, 6.82)
9V	56	2.48	(1.97, 3.11)	60	2.89	(2.21, 3.78)
14	56	8.23	(6.19, 10.94)	60	8.30	(6.56, 10.51)
18C	56	5.09	(3.98, 6.52)	60	3.68	(2.85, 4.75)
19A	56	6.74	(5.29, 8.60)	60	5.87	(4.85, 7.11)
19F	56	5.90	(4.69, 7.43)	60	5.92	(4.93, 7.11)
23F	56	2.85	(1.99, 4.07)	60	2.18	(1.54, 3.07)
2 非共通血清型						
22F	56	15.90	(12.16, 20.78)	60	0.12	(0.09, 0.16)
33F	56	5.17	(3.96, 6.74)	60	0.15	(0.12, 0.19)

†：両側 95%CI は、t 分布に基づいて自然対数値の平均の信頼区間をべき乗することによって得られた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約（2～17 歳）

血清型	本剤（N = 177）			PCV13（N = 175）		
	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†	n	GMC（μg/mL）	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	162	3.00	(2.60, 3.46)	162	3.99	(3.48, 4.58)
3	162	1.37	(1.19, 1.58)	162	1.03	(0.88, 1.21)
4	162	2.53	(2.17, 2.96)	162	5.22	(4.52, 6.03)
5	162	3.43	(2.89, 4.07)	162	4.24	(3.46, 5.20)
6A	162	9.03	(7.07, 11.53)	162	8.81	(6.96, 11.14)
6B	162	13.55	(10.52, 17.46)	161	10.51	(8.01, 13.78)
7F	162	4.03	(3.46, 4.70)	162	4.63	(3.92, 5.46)
9V	162	3.60	(3.06, 4.24)	162	4.35	(3.65, 5.20)
14	162	9.21	(7.11, 11.92)	162	8.04	(6.24, 10.36)
18C	162	7.16	(6.03, 8.52)	162	4.46	(3.76, 5.30)
19A	162	10.99	(9.12, 13.26)	162	14.90	(12.23, 18.16)
19F	162	8.95	(7.45, 10.76)	162	12.28	(10.07, 14.97)
23F	162	5.36	(4.41, 6.50)	162	5.12	(4.12, 6.37)
2 非共通血清型						
22F	162	14.99	(12.73, 17.66)	159	0.31	(0.24, 0.38)
33F	162	4.89	(4.12, 5.80)	160	0.27	(0.22, 0.32)

†：両側 95%CI は、t 分布に基づいて自然対数値の平均の信頼区間をべき乗することによって得られた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目
本剤の 15 の血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体濃度は、本剤群の被験者集団の大部分（83.9～100.0%）で 0.35 μg/mL 以上であった。
13 共通血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）は、接種群間で同程度であった。
2 非共通血清型に対する最終接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率は、本剤群が PCV13 群より高かった。

安全性の結果
安全性解析対象例（7～11 ヵ月齢）において、本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 39.1%（25/64 例）、PCV13 群で 42.2%（27/64 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は 39.1%（25 例）又は 40.6%（26 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は紅斑 11.1～20.3%又は 9.4～31.3%、腫脹 9.4～14.3%又は 6.3～14.1%、疼痛 7.8～14.3%又は 1.6～6.3%及び硬結 6.3～14.1%又は 7.8～9.4%であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 70.3%（45/64 例）、PCV13 群で 67.2%（43/64 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 46.9%（30 例）又は 50.0%（32 例）で認められた。
また、各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は易刺激性 14.3～21.9%又は 14.1～26.6%、傾眠 7.9～12.5%又は 1.6～12.5%、食欲減退 4.8～9.5%又は 4.7～12.5%及び蕁麻疹 0.0～1.6%又は 0.0～3.1%であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 10.9%（7 例）、PCV13 群で 7.8%（5 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。本剤群及び PCV13 群で死亡の報告はなかった。

安全性解析対象例（12～23 ヵ月齢）において、本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 51.6%（32/62 例）、PCV13 群で 37.5%（24/64 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は本剤群 51.6%（32 例）、PCV 群 37.5%（24 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 17.7～24.2%又は 12.5～14.1%、紅斑 11.3%又は 9.4～15.6%、腫脹 6.5～11.3%又は 3.1～9.4%及び硬結 4.8～6.5%又は 3.1～9.4%であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 64.5%（40/62 例）、PCV13 群で 45.3%（29/64 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 48.4%（30 例）又は 32.8%（21 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は易刺激性 16.1～29.0%又は 14.1%、傾眠 16.1～21.0%又は 4.7～12.5%及び食欲減退 9.7～16.1%又は 9.4～14.1%であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 6.5%（4 例）、PCV13 群で 6.3%（4 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。本剤群及び PCV13 群で死亡の報告はなかった。

安全性解析対象例（2～17 歳）において、本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 66.7%（118/177 例）、PCV13 群で 68.0%（119/175 例）であった。
本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象は本剤群 66.7%（118 例）、PCV13 群 68.0%（119 例）で認められた。
また、本剤又は PCV 接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 54.8%（97 例）又は 56.6%（99 例）、腫脹 20.9%（37 例）又は 24.0%（42 例）、紅斑 19.2%（34 例）又は 21.1%（37 例）及び硬結 6.8%（12 例）又は 14.9%（26 例）であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 52.5%（93/177 例）、PCV13 群で 52.6%（92/175 例）であった。
本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象は 40.7%（72 例）又は 38.9%（68 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は、2 歳以上 3 歳未満の被験者で、易刺激性 15.6%（5 例）又は 25.0%（7 例）、傾眠 15.6%（5 例）又は 17.9%（5 例）、食欲減退 12.5%（4 例）又は 17.9%（5 例）及び蕁麻疹 3.1%（1 例）又は 0.0%（0 例）であり、3～17 歳の被験者では、筋肉痛 29.0%（42 例）又は 19.7%（29 例）、疲労 19.3%（28 例）又は 20.4%（30 例）、頭痛 14.5%（21 例）又は 16.3%（24 例）、蕁麻疹 0.7%（1 例）又は 1.4%（2 例）及び関節痛 0.0%（0 例）又は 2.0%（3 例）であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 2.3%（4 例）、PCV13 群で 2.3%（4 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。本剤群及び PCV13 群で死亡の報告はなかった。

⑦海外第Ⅲ相試験（027 試験：PNEU-DIRECTION）[22),43)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>約 2 ヵ月齢の乳児を対象として、肺炎球菌結合型ワクチン混合接種の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児 900 例（第 1 群 179 例、第 2 群 181 例、第 3 群 180 例、第 4 群 180 例、第 5 群 180 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない約 2 ヵ月齢（42～90 日齢）の健康乳児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者は、1：1：1：1：1 の比で下記 5 群に無作為に割り付けた。
<table>
<tr><td rowspan="2">接種群</td><td>1回目接種（来院1、約2ヵ月齢）</td><td>2回目接種（来院2、約4ヵ月齢）</td><td>3回目接種（来院3、約6ヵ月齢）</td><td>4回目接種（来院5、約12～15ヵ月齢）</td></tr>
<tr><td>42日齢以上90日齢以下</td><td>4ヵ月齢～5ヵ月齢の1日前まで</td><td>6ヵ月齢～7ヵ月齢の1日前まで</td><td>12ヵ月齢～16ヵ月齢の1日前まで</td></tr>
<tr><td>第1群</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td></tr>
<tr><td>第2群</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td><td>本剤</td></tr>
<tr><td>第3群</td><td>PCV13</td><td>PCV13</td><td>本剤</td><td>本剤</td></tr>
<tr><td>第4群</td><td>PCV13</td><td>本剤</td><td>本剤</td><td>本剤</td></tr>
<tr><td>第5群</td><td>本剤</td><td>本剤</td><td>本剤</td><td>本剤</td></tr>
</table>
被験者は既承認の小児ワクチン（組換え B 型肝炎ワクチン†及び 5 価経口生ロタウイルスワクチンを含む）も同時接種した。（†：国内未承認）</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・13 共通血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC [混合接種群（第 2～4 群）と PCV13 4 回接種群（第 1 群）との比較]

<u>安全性</u>
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（易刺激性、傾眠／傾眠状態、食欲減退及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中の重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・3 回目接種後 30 日目の抗 HBs 抗体応答[PCV13 3 回接種群（第 1 群及び第 2 群）と本剤 3 回接種群（第 5 群）との比較]
・3 回目接種後 30 日目の抗ロタウイルス IgA 抗体応答[PCV13 3 回接種群（第 1 群及び第 2 群）と本剤 3 回接種群（第 5 群）との比較]
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答[第 1～5 群]
・13 共通血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答[本剤 4 回接種群（第 5 群）と PCV13 4 回接種群（第 1 群）との比較]</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

13 共通血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、PCV13／本剤混合 4 回接種（第 2～4 群）と PCV13 4 回接種（第 1 群）で同程度であった。

13 共通血清型に対する本剤又は PCV13 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC
（第 2～4 群及び第 1 群の比較）

血清型	接種群				GMC 比（第 4,3,2 群/第 1 群）
		N	n	GMC†（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）
1	第 4 群	179	139	1.67	0.83（0.69, 1.00）
	第 3 群	178	128	1.87	0.93（0.77, 1.12）
	第 2 群	181	151	1.67	0.83（0.70, 1.00）
	第 1 群	179	147	2.01	
3	第 4 群	179	139	0.71	1.01（0.86, 1.19）
	第 3 群	178	128	0.66	0.94（0.80, 1.12）
	第 2 群	181	151	0.74	1.06（0.90, 1.25）
	第 1 群	179	148	0.70	
4	第 4 群	179	139	1.44	0.81（0.66, 1.00）
	第 3 群	178	128	1.48	0.84（0.68, 1.03）
	第 2 群	181	151	1.56	0.88（0.72, 1.08）
	第 1 群	179	146	1.77	
5	第 4 群	179	138	3.30	0.79（0.64, 0.98）
	第 3 群	178	128	4.34	1.04（0.84, 1.29）
	第 2 群	181	151	3.84	0.92（0.75, 1.14）
	第 1 群	179	147	4.16	
6A	第 4 群	179	139	5.04	0.80（0.66, 0.98）
	第 3 群	178	128	6.97	1.11（0.91, 1.37）
	第 2 群	181	151	6.98	1.12（0.92, 1.36）
	第 1 群	179	146	6.26	
6B	第 4 群	179	139	6.65	1.08（0.88, 1.31）
	第 3 群	178	128	6.67	1.08（0.88, 1.32）
	第 2 群	181	151	7.61	1.23（1.02, 1.49）
	第 1 群	179	146	6.18	
7F	第 4 群	179	139	3.99	0.78（0.64, 0.95）
	第 3 群	178	128	5.07	0.99（0.81, 1.21）
	第 2 群	181	151	5.70	1.11（0.92, 1.35）
	第 1 群	179	146	5.11	
9V	第 4 群	179	139	2.67	0.84（0.70, 1.01）
	第 3 群	178	128	2.78	0.88（0.73, 1.06）
	第 2 群	181	151	2.99	0.94（0.79, 1.13）
	第 1 群	179	147	3.18	
14	第 4 群	179	139	7.69	1.03（0.83, 1.28）
	第 3 群	178	128	10.66	1.43（1.15, 1.78）
	第 2 群	181	151	10.34	1.39（1.13, 1.71）
	第 1 群	179	146	7.44	

†：GMC、GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群及び層別化因子（登録前の B 型肝炎ワクチン接種状況）を共変量として、血清型特異的 ANCOVA モデルから推定した。
N＝無作為化及びワクチン接種された被験者数、n＝解析された被験者数

血清型	接種群				GMC 比 （第 4,3,2 群/第 1 群）
		N	n	GMC† （μg/mL）	推定値 （両側 95%CI）
18C	第 4 群	179	139	2.91	1.07（0.88, 1.30）
	第 3 群	178	128	3.90	1.44（1.18, 1.76）
	第 2 群	181	151	4.09	1.51（1.25, 1.83）
	第 1 群	179	147	2.71	
19A	第 4 群	179	139	4.94	0.84（0.69, 1.01）
	第 3 群	178	128	5.19	0.88（0.72, 1.07）
	第 2 群	181	151	5.51	0.93（0.77, 1.13）
	第 1 群	179	148	5.91	
19F	第 4 群	179	139	4.96	0.96（0.81, 1.15）
	第 3 群	178	128	5.42	1.05（0.88, 1.26）
	第 2 群	181	151	5.27	1.02（0.86, 1.21）
	第 1 群	179	148	5.17	
23F	第 4 群	179	138	2.40	0.77（0.61, 0.96）
	第 3 群	178	127	2.47	0.79（0.63, 0.99）
	第 2 群	181	150	2.94	0.94（0.76, 1.17）
	第 1 群	179	146	3.12	

†：GMC、GMC 比及び両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群及び層別化因子（登録前の B 型肝炎ワクチン接種状況）を共変量として、血清型特異的 ANCOVA モデルから推定した。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

3 回目接種後 30 日目の抗 HBs 抗体濃度が 10 mIU/mL 以上の被験者の割合において、本剤を同時接種した組換え B 型肝炎ワクチン†の抗体応答は PCV13 を同時接種した組換え B 型肝炎ワクチンの抗体応答に対する非劣性を示した。（†：国内未承認）
3 回目接種後 30 日目の抗ロタウイルス IgA GMT において、本剤を同時接種した 5 価経口生ロタウイルスワクチンの抗体応答は PCV13 を同時接種した 5 価経口生ロタウイルスワクチンの抗体応答に対する非劣性を示した。

［組換え B 型肝炎ワクチンにおける非劣性基準：抗 HBs 抗体保有率の差（第 5 群－第 1 群及び第 2 群）の両側 95%CI の下限が-10%を超える］
［5 価経口生ロタウイルスワクチンにおける非劣性基準：抗ロタウイルス IgA GMT 比（第 5 群/第 1 群及び第 2 群）の両側 95%CI の下限が 0.50 を超える］

血清型特異的 IgG 抗体保有率（血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上となった被験者の割合）及び血清型特異的 IgG GMC において、13 共通血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的抗体応答は、接種群間で同程度であった。
血清型特異的 IgG 抗体保有率及び IgG GMC において、血清型 22F に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的免疫応答は本剤を 1 回接種した群（第 3 群）で高く、同様の抗体応答が本剤を 2 回（第 4 群）及び 3 回（第 5 群）接種した群で認められた。
血清型特異的 IgG 抗体保有率及び IgG GMC において、血清型 33F に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的免疫応答は本剤を 1 回接種した群（第 3 群）で高く、本剤の接種回数が増すごとに高くなった（第 4 群及び第 5 群）。

血清型特異的 IgG GMC 比において、13 共通血清型に対する 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、本剤 4 回接種群（第 5 群）と PCV13 4 回接種群（第 1 群）で同程度であった。

安全性の結果

本剤と PCV13 との混合 4 回接種の安全性プロファイルは本剤及び PCV13 4 回接種と同様であった。

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、第 1 群で 71.5%（128/179 例）、第 2 群で 63.0%（114/181 例）、第 3 群で 69.1%（123/178 例）、第 4 群で 67.6%（121/179 例）、第 5 群で 70.9%（127/179 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は第 1 群で 71.5%（128 例）、第 2 群で 63.0%（114 例）、第 3 群で 68.5%（122 例）、第 4 群で 67.6%（121 例）、第 5 群で 70.9%（127 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は、紅斑は第 1 群で 13.4～22.9%、第 2 群で 14.9～16.7%、第 3 群で 15.2～18.0%、第 4 群で 13.4～22.2%、第 5 群で 17.3～25.4%、硬結は第 1 群で 13.9～16.0%、第 2 群で 8.3～13.3%、第 3 群で 11.2～13.9%、第 4 群で 7.3～13.8%、第 5 群で 8.3～13.9%、疼痛は第 1 群で 16.6～30.2%、第 2 群で 14.3～27.6%、第 3 群で 21.7～29.2%、第 4 群で 21.0～25.1%、第 5 群で 16.1～30.7%、腫脹は第 1 群で 6.3～11.7%、第 2 群で 7.1～8.3%、第 3 群で 7.8～12.4%、第 4 群で 6.8～11.4%、第 5 群で 7.5～14.0% であった。
本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、第 1 群で 89.9%（161/179 例）、第 2 群で 88.4%（160/181 例）、第 3 群で 87.6%（156/178 例）、第 4 群で 89.9%（161/179 例）、第 5 群で 87.2%（156/179 例）であった。
そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は第 1 群で 77.7%（139 例）、第 2 群で 75.1%（136 例）、第 3 群で 77.0%（137 例）、第 4 群で 82.1%（147 例）、第 5 群で 79.9%（143 例）で認められた。
また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は、易刺激性は第 1 群で 37.7～47.2%、第 2 群で 35.7～41.4%、第 3 群で 37.3～44.6%、第 4 群で 38.9～45.6%、第 5 群で 44.0～49.7%、傾眠は第 1 群で 23.0～45.3%、第 2 群で 19.5～38.1%、第 3 群で 19.9～41.6%、第 4 群で 21.6～43.0%、第 5 群で 22.0～44.1%、食欲減退は第 1 群で 11.9～18.2%、第 2 群で 9.2～14.9%、第 3 群で 8.7～13.3%、第 4 群で 8.9～15.1%、第 5 群で 12.7～16.7%、蕁麻疹は第 1 群で 1.1～2.8%、第 2 群で 0.0～1.8%、第 3 群で 1.7～2.0%、第 4 群で 1.2～3.9%、第 5 群で 0.6～3.9%、であった。
重篤な有害事象の発現頻度は、第 1 群で 11.7%（21 例）、第 2 群で 13.3%（24 例）、第 3 群で 8.4%（15 例）、第 4 群で 10.1%（18 例）、第 5 群で 11.7%（21 例）であった。
重篤な副反応は、第 3 群で PCV13 2 回目接種後に 1 例（てんかん）であった。死亡の報告はなかった。

⑧海外第Ⅲ相試験（023 試験：PNEU-SICKLE）[18),40)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>小児鎌状赤血球症患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>鎌状赤血球症と診断された 5～17 歳の小児 104 例（本剤群 70 例、PCV13 群 34 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>肺炎球菌ワクチン接種歴がない、鎌状赤血球症と診断された 5～17 歳の小児</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者は、2：1 の比で本剤群又は PCV13 群に無作為に割り付けた。
<table>
<tr><td>接種群</td><td>用量</td><td>接種頻度</td><td>接種経路</td><td>ワクチン接種方法</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院1に接種</td></tr>
<tr><td>PCV13群</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院1に接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答

<u>安全性</u>
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中での重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答
・本剤の 15 の血清型に対する接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 応答</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤の 15 の血清型に対する接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤は 13 共通血清型及び 2 非共通血清型を含む本剤の 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。

血清型特異的 IgG GMC において、13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群は同程度で、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約

血清型	本剤（N = 69）			PCV13（N = 34）		
	n	Observed Response	両側 95%CI†	n	Observed Response	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	66	2.12	（1.63, 2.75）	32	2.76	（1.95, 3.91）
3	66	1.09	（0.87, 1.38）	31	1.07	（0.70, 1.65）
4	66	1.58	（1.18, 2.10）	31	2.90	（2.00, 4.20）
5	66	4.44	（3.19, 6.17）	31	6.56	（4.09, 10.52）
6A	66	23.29	（17.22, 31.52）	31	15.97	（8.82, 28.91）
6B	66	38.38	（28.53, 51.64）	31	22.94	（13.60, 38.71）
7F	66	5.81	（4.42, 7.64）	32	4.65	（3.06, 7.06）
9V	66	4.46	（3.44, 5.78）	32	5.36	（3.45, 8.33）
14	66	16.03	（11.23, 22.90）	31	20.53	（12.39, 34.03）
18C	66	6.11	（4.47, 8.35）	32	4.20	（2.66, 6.62）
19A	66	19.86	（14.77, 26.70）	32	21.65	（14.45, 32.44）
19F	66	13.88	（9.96, 19.35）	32	12.80	（9.10, 18.01）
23F	63	5.38	（3.88, 7.46）	31	6.88	（4.01, 11.83）
2 非共通血清型						
22F	66	7.30	（5.68, 9.36）	30	0.49	（0.33, 0.73）
33F	66	4.46	（3.38, 5.87）	32	0.97	（0.62, 1.51）

†：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の CI を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

本剤の 15 の血清型に対する接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤は 13 共通血清型及び 2 非共通血清型を含む本剤の 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。

血清型特異的 OPA GMT において、13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群は同程度で、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤の 15 の血清型に対する接種後 1 日目から 30 日目までの血清型特異的 IgG GMC 及び OPA GMT の増加（GMFR）において、本剤は 13 共通血清型及び 2 非共通血清型を含む本剤の 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。

安全性の結果

小児鎌状赤血球症患者における安全性プロファイルは、健康小児と一貫していた。

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 69.6%（48/69 例）、PCV13 群で 76.5%（26/34 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象は 69.6%（48 例）又は 76.5%（26 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 60.9%（42 例）又は 67.6%（23 例）、腫脹 27.5%（19 例）又は 35.3%（12 例）、硬結 8.7%（6 例）又は 8.8%（3 例）及び紅斑 4.3%（3 例）又は 5.9%（2 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 60.9%（42/69 例）、PCV13 群で 55.9%（19/34 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象は 42.0%（29 例）又は 29.4%（10 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は頭痛 24.6%（17 例）又は 17.6%（6 例）、筋肉痛 23.2%（16 例）又は 11.8%（4 例）、疲労 13.0%（9 例）又は 20.6%（7 例）、関節痛 2.9%（2 例）又は 8.8%（3 例）及び蕁麻疹 0.0%（0 例）又は 2.9%（1 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 18.8%（13 例）、PCV13 群で 23.5%（8 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡の報告はなかった。

⑨海外第Ⅲ相試験（030 試験：PNEU-WAY PED）[19),45)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>小児 HIV 感染患者を対象として、本剤接種後 8 週目に PPSV23 を接種した際の、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>HIV に感染した 6～17 歳の小児患者 407 例（本剤群 203 例、PCV13 群 204 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>HIV に感染した小児
［スクリーニング時に CD4 陽性 T 細胞が 200 cells/μL 以上かつ血漿中 HIV RNA が 50,000 copies/mL 未満］</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>薬剤名</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤群</td><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院2（1日目）に接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院4（8週目）に接種</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PCV13群</td><td>PCV13</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院2（1日目）に接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院4（8週目）に接種</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC

<u>安全性</u>
本剤接種後：
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労及び蕁麻疹／膨疹）
・試験期間中の重篤な副反応</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT
・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 接種後 12 週目の血清型特異的 IgG GMC 及び OPA GMT

<u>安全性</u>
PPSV23 接種後：
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労及び蕁麻疹／膨疹）</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td><u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

本剤接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤は本剤の 15 の血清型すべてに対する免疫原性を示した。

本剤及び PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC は、13 共通血清型では両接種群で同程度であり、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤及び PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約

血清型	本剤（N = 203）			PCV13（N = 204）		
	n	Observed Response	両側 95%CI†	n	Observed Response	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	194	2.17	(1.89, 2.48)	196	3.26	(2.82, 3.77)
3	194	1.05	(0.93, 1.19)	196	0.84	(0.73, 0.97)
4	194	2.59	(2.23, 3.00)	196	4.27	(3.57, 5.11)
5	194	2.94	(2.44, 3.54)	196	2.78	(2.30, 3.37)
6A	194	7.98	(6.30, 10.11)	196	7.56	(6.06, 9.45)
6B	194	11.44	(9.07, 14.43)	196	6.92	(5.45, 8.79)
7F	194	4.84	(4.10, 5.71)	196	5.00	(4.29, 5.83)
9V	194	4.15	(3.56, 4.85)	196	4.78	(4.03, 5.66)
14	194	20.38	(16.39, 25.35)	196	18.29	(14.43, 23.17)
18C	194	5.18	(4.32, 6.20)	196	5.15	(4.29, 6.18)
19A	194	14.20	(11.81, 17.07)	196	14.78	(12.45, 17.54)
19F	194	9.76	(8.03, 11.85)	196	8.61	(7.28, 10.18)
23F	194	6.71	(5.42, 8.31)	196	6.35	(5.14, 7.85)
2 非共通血清型						
22F	194	9.28	(7.76, 11.09)	193	0.24	(0.20, 0.29)
33F	194	4.53	(3.80, 5.39)	196	0.29	(0.25, 0.33)

†：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の CI を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤は本剤の 15 の血清型すべてに対する免疫原性を示した。本剤及び PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT は、13 共通血清型では両接種群で同程度であり、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤群で、PPSV23 接種後 30 日目（本剤接種後 12 週目）の血清型特異的 IgG GMC 及び OPA GMT において、本剤の 15 の血清型すべてに対する免疫原性を示した。本剤の 15 の血清型に対する PPSV23 接種後 30 日目（本剤及び PCV13 接種後 12 週目）の血清型特異的 IgG GMC 及び OPA GMT は、両接種群で同程度であった。

安全性の結果

小児 HIV 感染患者における安全性プロファイルは、健康小児と一貫していた。

主要評価項目

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 71.4%（145/203 例）、PCV13 群で 59.8%（122/204 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象は 71.4%（145 例）又は 59.8%（122 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 55.2%（112 例）又は 53.9%（110 例）、腫脹 28.6%（58 例）又は 21.6%（44 例）、硬結 10.3%（21 例）又は 6.4%（13 例）及び紅斑 9.4%（19 例）又は 5.9%（12 例）であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 52.7%（107/203 例）、PCV13 群で 44.1%（90/204 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象は 49.8%（101 例）又は 38.2%（78 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は筋肉痛 34.0%（69 例）又は 25.5%（52 例）、頭痛 14.8%（30 例）又は 10.8%（22 例）、関節痛 9.4%（19 例）又は 10.3%（21 例）、疲労 7.9%（16 例）又は 8.3%（17 例）及び蕁麻疹 0.5%（1 例）又は 1.5%（3 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 0.5%（1 例）、PCV13 群で 0.5%（1 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡の報告はなかった。

副次評価項目

PPSV23 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 72.9%（148/203 例）、PCV13 群で 72.3%（146/202 例）であった。そのうち、PPSV23 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象は本剤群で 72.9%（148 例）、PCV13 群で 72.3%（146 例）で認められた。また、PPSV23 接種後に認められた本剤群又は PCV13 群における事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 51.7%（105 例）又は 55.0%（111 例）、腫脹 47.3%（96 例）又は 34.7%（70 例）、硬結 18.2%（37 例）又は 13.4%（27 例）及び紅斑 10.3%（21 例）又は 12.4%（25 例）であった。

PPSV23 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 56.7%（115/203 例）、PCV13 群で 51.0%（103/202 例）であった。そのうち、PPSV23 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象は本剤群で 54.7%（111 例）、PCV13 群で 49.5%（100 例）で認められた。また、PPSV23 接種後に認められた本剤群又は PCV13 群における事前に規定した全身性の有害事象は筋肉痛 43.3%（88 例）又は 39.1%（79 例）、関節痛 12.8%（26 例）又は 8.4%（17 例）、疲労 12.3%（25 例）又は 11.4%（23 例）、頭痛 10.3%（21 例）又は 9.4%（19 例）及び蕁麻疹 0.0%（0 例）又は 0.5%（1 例）であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 1.0%（2 例）、PCV13 群で 1.0%（2 例）であり、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡の報告はなかった。

⑩海外第Ⅲ相試験の早産児（027 試験、029 試験、031 試験）[52)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>在胎 37 週未満の早産児における本剤の免疫原性及び安全性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>海外第Ⅲ相、二重盲検、実薬対照</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>在胎 37 週未満の早産児 286 例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><td>解析対象集団</td><td>試験番号</td><td>本剤群（例）</td><td>PCV13群（例）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">健康乳幼児（4回接種）</td><td>027†</td><td>64</td><td>74</td></tr>
<tr><td>029</td><td>74</td><td>76</td></tr>
<tr><td>031</td><td>51</td><td>48</td></tr>
<tr><td>全集団</td><td>合計：</td><td>189</td><td>198</td></tr>
</table>
被験者は実際に接種されたワクチンの群に含めた（各列で 1 回のみカウント）。
†：027 試験の第 2 群、第 3 群及び第 4 群のうち 47 例は試験デザインに従い本剤と PCV13 の両方を接種されたため両方の接種群に含めた。
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
<u>免疫原性</u>
027 試験、029 試験、031 試験：
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答
029 試験及び 031 試験：
・本剤の 15 の血清型に対する 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

<u>安全性</u>
・1～4 回目の各接種後及びすべての時点の接種後における注射部位の有害事象、全身性の有害事象、副反応及び重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合
</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>
<u>免疫原性</u>
免疫原性の解析は PP 集団を用いた。
PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者

<u>安全性</u>
安全性の解析は APaT 集団を用いた。
APaT 集団：本剤又は PCV13 の接種を受けたすべての被験者
</td></tr>
</table>

【結果】

免疫原性の結果

早産児併合解析集団の 3 回目接種後 30 日目の 15 の血清型に対する血清型特異的 IgG 抗体濃度において、本剤群の大部分（>89.0%）が 0.35 μg/mL 以上を満たした。

本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率の要約
（早産児併合解析集団）

血清型	本剤（N = 142）		PCV13（N = 144）	
	Observed Response Percentage（m/n）	両側 95%CI†	Observed Response Percentage（m/n）	両側 95%CI†
13 共通血清型				
1	98.1%（104/106）	（93.4, 99.8）	99.0%（101/102）	（94.7, 100.0）
3	95.3%（101/106）	（89.3, 98.5）	78.2%（79/101）	（68.9, 85.8）
4	98.1%（104/106）	（93.4, 99.8）	98.0%（98/100）	（93.0, 99.8）
5	96.2%（102/106）	（90.6, 99.0）	95.0%（96/101）	（88.8, 98.4）
6A	96.2%（102/106）	（90.6, 99.0）	99.0%（99/100）	（94.6, 100.0）
6B	92.5%（98/106）	（85.7, 96.7）	91.0%（91/100）	（83.6, 95.8）
7F	99.1%（105/106）	（94.9, 100.0）	100%（102/102）	（96.4, 100.0）
9V	97.2%（103/106）	（92.0, 99.4）	96.1%（98/102）	（90.3, 98.9）
14	100%（106/106）	（96.6, 100.0）	98.0%（99/101）	（93.0, 99.8）
18C	98.1%（104/106）	（93.4, 99.8）	98.0%（100/102）	（93.1, 99.8）
19A	96.2%（102/106）	（90.6, 99.0）	99.0%（101/102）	（94.7, 100.0）
19F	99.1%（105/106）	（94.9, 100.0）	100%（102/102）	（96.4, 100.0）
23F	91.5%（97/106）	（84.5, 96.0）	91.2%（93/102）	（83.9, 95.9）
2 非共通血清型				
22F	96.2%（102/106）	（90.6, 99.0）	4.0%（4/100）	（1.1, 9.9）
33F	89.6%（95/106）	（82.2, 94.7）	3.9%（4/102）	（1.1, 9.7）

†：両側 95%CI は Clopper-Pearson 正確二項検定に基づく
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数
m = IgG 抗体濃度が 0.35 μg/mL 以上の被験者数

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体保有率において、本剤群は、13 共通血清型で PCV13 群と同程度、2 非共通血清型で PCV13 群より高かった。

早産児併合解析集団の 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤は 15 の血清型すべてに対する免疫応答を誘導した。

本剤又は PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の解析（早産児併合解析集団）

血清型	本剤（N = 142）		PCV13（N = 144）		GMC 比†（本剤/PCV13）
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†
13 共通血清型					
1	106	1.26	102	1.61	0.78（0.65, 0.94）
3	106	1.05	101	0.57	1.83（1.51, 2.22）
4	106	1.34	100	1.27	1.06（0.87, 1.30）
5	106	1.63	101	1.66	0.98（0.76, 1.27）
6A	106	1.54	100	3.04	0.51（0.39, 0.65）
6B	106	1.65	100	2.07	0.80（0.57, 1.11）
7F	106	2.27	102	2.64	0.86（0.71, 1.05）
9V	106	1.86	102	1.56	1.20（0.96, 1.49）
14	106	4.96	101	6.28	0.79（0.62, 1.01）
18C	106	1.62	102	1.64	0.99（0.81, 1.22）
19A	106	1.62	102	2.25	0.72（0.58, 0.89）
19F	106	2.12	102	2.67	0.79（0.66, 0.95）
23F	106	1.37	102	1.16	1.18（0.90, 1.54）
2 非共通血清型					
22F	106	4.32	100	0.05	82.50（60.97, 111.64）
33F	106	1.95	102	0.05	35.87（25.46, 50.54）

†：GMC 比、両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

本剤又は PCV13 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の解析（早産児併合解析集団）

血清型	本剤（N=142）		PCV13（N=144）		GMC 比†（本剤/PCV13）
	n	GMC（μg/mL）	n	GMC（μg/mL）	推定値（両側 95%CI）†
13 共通血清型					
1	105	1.42	116	1.94	0.73（0.61, 0.88）
3	105	1.07	116	0.73	1.46（1.21, 1.77）
4	105	1.40	116	1.50	0.93（0.75, 1.16）
5	105	2.73	116	3.53	0.77（0.62, 0.97）
6A	105	4.04	116	6.48	0.62（0.50, 0.78）
6B	105	5.07	116	6.43	0.79（0.62, 1.01）
7F	105	3.34	116	4.45	0.75（0.60, 0.95）
9V	105	2.89	116	2.80	1.03（0.85, 1.25）
14	105	4.92	116	6.61	0.75（0.58, 0.96）
18C	105	2.96	116	2.50	1.18（0.94, 1.49）
19A	105	4.58	116	5.52	0.83（0.67, 1.02）
19F	105	4.02	116	4.84	0.83（0.69, 1.01）
23F	105	2.20	116	2.75	0.80（0.63, 1.02）
2 非共通血清型					
22F	105	8.43	114	0.10	83.10（65.39, 105.60）
33F	105	4.68	113	0.09	51.88（41.14, 65.43）

†：GMC 比、両側 95%CI は、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t 分布に基づき計算した。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

各評価時点の血清型特異的 IgG GMC 及び IgG 抗体濃度の分布において、本剤群は、13 共通血清型で PCV13 群と同程度、2 非共通血清型で PCV13 群より高かった。本剤を 4 回接種した早産児における 15 の血清型に対する免疫応答は、全集団（早産児及び正期産児）における結果と一貫していた。

また、初回免疫（3 回接種）後の本剤による免疫記憶の誘導が支持された。本剤のほとんどの血清型に対する血清型特異的 IgG GMC は、3 回目接種後 30 日目から 4 回目接種前にかけて減少し、4 回目接種後 30 日目には 3 回目接種後 30 日目よりも高い値に増加した。13 共通血清型に対する血清型特異的免疫応答の経時的変化は、本剤群と PCV13 群で類似していた。

早産児併合解析集団の 3 回目接種後 30 日目、4 回目接種前及び 4 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤は 15 の血清型すべてに対する免疫応答を誘導し、13 共通血清型に対しては接種群間で同程度、2 非共通血清型に対しては本剤群で高かった。
血清型特異的 OPA GMT の経時的変化は、血清型特異的 IgG GMC と一貫していた。

安全性の結果

本剤を 4 回接種された早産児における安全性プロファイル及び免疫原性は、健康乳児の全体集団（正期産児及び早産児）と一貫していた。

＜成人・小児共通＞

⑪海外第Ⅲ相試験（022 試験：PNEU-STEM）[25),26)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>同種 HSCT 患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>3 歳以上の同種 HSCT 患者 277 例（本剤群：成人 131 例及び小児 8 例、PCV13 群：成人 132 例及び小児 6 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>組入れの 90～180 日前に同種 HSCT を受け、移植前に肺炎球菌ワクチン接種歴がない 3 歳以上の小児及び成人</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th>接種群</th><th>薬剤名</th><th>用量</th><th>接種頻度</th><th>接種経路</th><th>ワクチン接種方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">本剤群</td><td>本剤</td><td>0.5 mL</td><td>3回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院2（1日目）、
来院3（30日目）及び
来院4（60日目）に接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23†
又は
本剤‡
（4回目接種）</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院6（同種 HSCT 後 12ヵ月目）に接種</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PCV13群</td><td>PCV13</td><td>0.5 mL</td><td>3回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院2（1日目）、
来院3（30日目）及び
来院4（60日目）に接種</td></tr>
<tr><td>PPSV23†
又は
PCV13‡
（4回目接種）</td><td>0.5 mL</td><td>1回</td><td>筋肉内接種</td><td>来院6（同種 HSCT 後 12ヵ月目）に接種</td></tr>
</table>
†：同種 HSCT 後に移植片対宿主病を発現しなかった被験者には、PPSV23 を接種した。
‡：同種 HSCT 後に移植片対宿主病を発現した被験者には、本剤又は PCV13 を接種した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td><u>免疫原性</u>
・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体応答

<u>安全性</u>
18 歳以上の成人を対象として、本剤又は PCV13 を 3 回接種した際の：
・接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労）
・1 回目接種後 1 日目から同種 HSCT 後 12 ヵ月目までの重篤な副反応

3 歳以上 18 歳未満の小児を対象として、本剤又は PCV13 を 3 回接種した際の：
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、圧痛／疼痛及び硬結）
・接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労及び蕁麻疹／膨疹）
・1 回目接種後 1 日目から同種 HSCT 後 12 ヵ月目までの重篤な副反応</td></tr>
</table>

主な副次評価項目	免疫原性 ・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 応答 ・本剤の 15 の血清型に対する本剤及び PCV13 接種前及び 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG 抗体及び OPA 応答 安全性 18 歳以上の成人を対象として、PPSV23 接種後： ・1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・1 日目から 30 日目又は試験終了までの重篤な副反応 3 歳以上 18 歳未満の小児を対象として、PPSV23 接種後： ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・1 日目から 30 日目又は試験終了までの重篤な副反応 18 歳以上の成人を対象として、本剤又は PCV13 4 回目接種後： ・1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・1 日目から 6 ヵ月目又は試験終了までの重篤な副反応 3 歳以上 18 歳未満の小児を対象として、本剤又は PCV13 4 回目接種後： ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 ・1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象 ・1 日目から 6 ヵ月目又は試験終了までの重篤な副反応
解析対象	免疫原性 免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者 安全性 安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団：本剤又は PCV13 を 1 回以上接種されたすべての被験者

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC において、本剤は 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。血清型特異的 IgG GMC において、13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群は同程度で、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

本剤及び PCV13 3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC の要約

血清型	本剤（N = 139）			PCV13（N = 135）		
	n	Observed Response	両側 95%CI†	n	Observed Response	両側 95%CI†
13 共通血清型						
1	105	2.97	(2.22, 3.99)	88	1.90	(1.34, 2.69)
3	105	0.80	(0.63, 1.02)	88	0.52	(0.38, 0.71)
4	105	1.61	(1.23, 2.11)	88	1.52	(1.04, 2.20)
5	105	2.85	(2.13, 3.81)	88	1.91	(1.32, 2.77)
6A	105	3.40	(2.42, 4.76)	88	2.79	(1.78, 4.38)
6B	105	3.49	(2.45, 4.98)	88	2.86	(1.82, 4.49)
7F	105	3.20	(2.38, 4.30)	88	3.01	(2.07, 4.36)
9V	105	2.56	(1.94, 3.38)	88	1.83	(1.26, 2.65)
14	105	6.50	(4.94, 8.57)	87	4.61	(3.17, 6.69)
18C	105	3.84	(2.83, 5.22)	88	2.58	(1.76, 3.79)
19A	105	5.03	(3.88, 6.53)	88	4.31	(3.00, 6.20)
19F	105	5.03	(3.72, 6.79)	88	3.67	(2.53, 5.33)
23F	105	3.59	(2.64, 4.88)	88	2.62	(1.66, 4.15)
2 非共通血清型						
22F	105	4.09	(3.02, 5.54)	86	0.15	(0.11, 0.20)
33F	105	3.40	(2.58, 4.48)	88	0.39	(0.29, 0.53)

†：両側 95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の CI を逆変換して求めた。
N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

副次評価項目

3 回目接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT において、本剤は 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。血清型特異的 OPA GMT において、13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群は同程度で、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

接種前から 3 回目接種後 30 日目までの血清型特異的 IgG GMFR 及び OPA GMFR 並びに血清型特異的 IgG 抗体濃度及び OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合において、本剤は 15 の血清型すべてで免疫原性を示した。13 共通血清型では本剤群及び PCV13 群は同程度で、2 非共通血清型では本剤群が PCV13 群より高かった。

同種 HSCT の 12 ヵ月後に本剤又は PCV13 のいずれかを接種された被験者において接種後 30 日目の IgG GMC 及び OPA GMT は、13 共通血清型については接種群間で同程度であり、2 非共通血清型については本剤群で高かった。同種 HSCT の 12 ヵ月後に PPSV23 を接種された被験者では、15 血清型すべてについて、接種後 30 日目の IgG GMC 及び OPA GMT は接種群間で同程度であった。

安全性の結果

同種 HSCT を受けた被験者における本剤の安全性プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

成人：本剤及び PCV13（1～3 回目接種後）

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 93.1%（122/131 例）、PCV13 群で 75.2%（97/129 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は 92.4%（121 例）又は 74.4%（96 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 68.3～77.9%又は 58.5～60.7%、腫脹 14.1～17.1%又は 5.4～11.9%及び紅斑 8.4～12.2%又は 4.7～7.6%であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 86.3%（113/131 例）、PCV13 群で 84.5%（109/129 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 70.2%（92 例）又は 65.1%（84 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は筋肉痛 24.2～29.8%又は 14.8～27.1%、疲労 17.9～29.0%又は 16.1～31.0%、頭痛 13.3～19.1%又は 9.3～18.6%及び関節痛 6.9～8.1%又は 5.1～12.4%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 29.0%（38 例）、PCV13 群で 37.2%（48 例）であった。重篤な副反応は本剤群で 1 例（免疫性血小板減少症）であった。本剤群で 7 例、PCV13 群で 9 例の死亡が報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

小児：本剤及び PCV13（1～3 回目接種後）

本剤又は PCV13 接種後の注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 75.0%（6/8 例）、PCV13 群で 100.0%（6/6 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した注射部位の有害事象（すべての時点の接種後）は 75.0%（6 例）又は 100.0%（6 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した注射部位の有害事象は疼痛 28.6～62.5%又は 16.7～66.7%、腫脹 0.0～28.6%又は 16.7～50.0%、硬結 0.0～14.3%又は 0.0～33.3%及び紅斑 0.0%（0 例）又は 16.7～33.3%であった。

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 75.0%（6/8 例）、PCV13 群で 50.0%（3/6 例）であった。そのうち、本剤又は PCV13 接種後 14 日間の事前に規定した全身性の有害事象（すべての時点の接種後）は 50.0%（4 例）又は 33.3%（2 例）で認められた。また、本剤又は PCV13 の各接種後に認められた事前に規定した全身性の有害事象は筋肉痛 14.3～42.9%又は 0.0～16.7%、疲労 12.5～28.6%又は 0.0～16.7%、頭痛 0.0～14.3%又は 0.0～16.7%及び関節痛 0.0～14.3%又は 0.0%であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で 25.0%（2 例）、PCV13 群で 16.7%（1 例）であり、いずれも治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。本剤群で 1 例の死亡が報告されたが、治験薬との関連なしと治験担当医師に判定された。

臨床成績に関連する注意：
本剤の効能又は効果は以下のとおりである。
○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における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防
○小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

本剤の用法及び用量は以下のとおりである。
＜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 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防＞
1 回 0.5 mL 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 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防＞
1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。
＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞
・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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：関連のあるワクチンの効能・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、それぞれがキャリアタンパク質（CRM_{197}）と結合した血清型特異的な肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有しており、肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による疾患を予防する。本剤は T 細胞依存性免疫応答を誘導する。キャリアタンパク質特異的ヘルパーT 細胞は、血清型特異的 B 細胞の親和性成熟や記憶 B 細胞の誘導に寄与する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [53)]

1) New Zealand White（NZW）ウサギにおける 15 価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性

成熟 NZW ウサギを使用し、NZWR-14 試験、NZWR-16 試験及び NZWR-17 試験を実施した。15 価肺炎球菌結合型ワクチンをヒト接種用量の半量†（NZWR-14 試験）又は 5 分の 1 量‡（NZWR-16 試験及び NZWR-17 試験）を、Day 0 及び Day 14 に筋肉内接種した。いずれの試験も Day 0、Day 14 及び Day 28 に解析用血清を採取した。

NZWR-14 試験では、0.2%ポロクサマー188 含有又は非含有の Formulation A§を比較した。NZWR-16 試験及び NZWR-17 試験では、Formulation B‖を PCV13 と比較した。

3 試験すべてにおいて、含有する 15 種類の血清型それぞれに対し、本薬は免疫原性を示した。

†：各肺炎球菌莢膜ポリサッカライドは 1.0 μg（6B のみ 2.0 μg）、リン酸アルミニウムアジュバントはアルミニウム量として 62.5 μg を含む 0.25 mL

‡：各肺炎球菌莢膜ポリサッカライドは 0.4 μg（6B のみ 0.8 μg）、リン酸アルミニウムアジュバントはアルミニウム量として 25 μg を含む 0.1 mL

§：Formulation A：15 血清型すべてで同一の結合法を用いた製剤。臨床試験ではポロクサマー188 含有製剤を使用し、非含有 V114 Formulation A は使用していない。

‖：Formulation B：15 種類の血清型のうち 7 種類について改良された結合法を用いた製剤。最終製剤として第Ⅲ相臨床試験で評価された。

2) 幼若アカゲザルにおける 15 価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性

15 価肺炎球菌結合型ワクチン及び PCV13 の接種後の免疫応答の同等性を幼若アカゲザルを用いて確認した。15 価肺炎球菌結合型ワクチン又は PCV13 を、IRM-6 試験では Day 0、Day 56 及び Day 112 に、また、IRM-9 試験では Day 0、Day 28 及び Day 56 に筋肉内接種†した。IRM-6 試験では、15 価肺炎球菌結合型ワクチンの開発初期製剤又はポロクサマー188 非含有 Formulation A‡を使用した。IRM-9 試験では Formulation B§を使用した。

Formulation A は、含有するほとんどの血清型で開発初期製剤よりも高い抗体応答を示した。Formulation B は、PCV13 と共通する 13 種類の血清型で、おおむね同程度の抗体応答を生じた。

†：各肺炎球菌莢膜ポリサッカライドは 6B のみ 0.8 μg として他は 0.4 μg、リン酸アルミニウムアジュバントはアルミニウム量として 25 μg を含む 0.1 mL

‡：Formulation A：15 血清型すべてで同一の結合法を用いた製剤。臨床試験ではポロクサマー188 含有製剤を使用し、非含有 V114 Formulation A は使用していない。

§：Formulation B：15 種類の血清型のうち 7 種類について改良された結合法を用いた製剤。最終製剤として第Ⅲ相臨床試験で評価された。

(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

本剤の臨床薬理試験は、本製造販売承認申請のためには実施していない。ヒト用医薬品委員会（Committee of Medical Products for Human Use：CHMP）の「Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines」（EMEA/CHMP/VWP/164653/2005）に述べられている通り、ワクチンの評価の一環として臨床薬理試験が実施されることは他のワクチンと同様に一般的ではない。

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. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（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含有ワクチンに対する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）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 本剤は無毒性変異ジフテリア毒素結合体であり、ジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアナフィラキシーを呈したことがある場合には予防接種を受けることが適当でないと考えられることから、予防接種法施行規則に基づき設定した。

2.2 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に、明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である場合も考えられるため、原則予防接種を中止することとしている。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。明らかな発熱を呈している者へ本剤を接種しないこと。

2.3 一般に、発熱を呈している場合（前述）や急性疾患にかかっている場合は、回復するまで接種を延期することとなっている。これはもとの疾患がどう進展するかを観察する必要があること、さらに、もとの疾患の病状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者へ本剤を接種しないこと。

2.4 予診の結果、接種が不適当と考えられるときは医師の判断で、接種しない場合がありうることを想定している。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。予防接種を行うことが不適当な状態にある者へ本剤を接種しないこと。

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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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」に準拠して実施されることが望ましいため、記載した。

8.2 予診については、「定期接種実施要領」第 1 総論「10 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者」に準じて記載した。

8.3 「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」に準じて記載した。

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定を慎重に行い、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
免疫抑制療法を受けている等、免疫能が変化している者では本剤への免疫反応が低下することがある。［10.2 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
［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含有ワクチン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
筋肉注射部位の出血のおそれがある。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 の接種要注意者は、国内における既承認ワクチンの電子添文を参考にして、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に基づき設定した。

9.1.2～9.1.4 の接種要注意者は、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の記載として設定した。

9.1.5 本剤は無毒性変異ジフテリア毒素結合体であり、ジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアレルギー反応を呈したことがある者は注意を要するため、「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.6 これらの被接種者では筋肉注射部位の出血のおそれがあり、注意して接種する必要があるため設定した。

(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。［9.1.2 参照］

（解説）
「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(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。［9.1.2 参照］

（解説）
「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(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）
動物試験では母動物毒性及び発生毒性は認められなかったものの、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。
本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。

（解説）
母乳栄養児に対する又は乳汁産生及び乳汁移行への影響は評価されておらず、授乳中の曝露に関するデータは得られていないため、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
〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防〉
9.7.1 3 歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
9.7.2 生後 6 週未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.7.1 3 歳未満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臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことを示すため設定した。

9.7.2 生後 6 週未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことを示すため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制療法 放射線照射 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤 コルチコステロイド タンパク質製剤 免疫調節剤 ［9.1.1 参照］	抗体産生反応が低下する可能性がある。	免疫抑制的な治療を受けている者は免疫機能が抑制され、本剤に対する免疫応答が低下していることがある。

（解説）
免疫抑制剤等により、免疫機能が低下する。本剤と全身性免疫抑制剤の併用では十分な免疫応答が得られないおそれがあることから、併用注意として設定した。

8. 副作用

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) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注1)]）

ショック、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。

注 1）本剤との因果関係を示す症例が臨床試験では報告されていないため頻度不明とした。

11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.3%[注2)]）

注 2）発現頻度は小児を対象とした臨床試験に基づき算出した。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 他の肺炎球菌結合型ワクチンで認められており、本剤においても発現する可能性は否定できず、本事象の発現後に速やかな処置がなされない場合、重篤な転帰をたどる可能性があるため設定した。

11.1.2 本邦で承認されている他の肺炎球菌結合型ワクチンの電子添文では痙攣が重大な副反応として特定されており、小児を対象とした本剤の国内外の臨床試験において、痙攣（熱性痙攣を含む）が発現しているため設定した。発現頻度は、事象が認められた唯一の集団である 2 歳未満の小児における臨床試験のデータ［0.3%：3,000 例を超える本剤の被接種者データ（024 試験の 7～11 ヵ月齢及び 12～23 ヵ月齢の部分集団、027 試験の第 5 群の部分集団、029、031 及び 033 試験）］に基づき設定した。

(2) その他の副作用

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 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

	10%以上 注3)	1～10%未満 注3)
神経系障害	頭痛	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、関節痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛（76.9%）、注射部位腫脹、注射部位紅斑、疲労	注射部位そう痒感、発熱

注 3）発現頻度は、017 試験（免疫能が正常な 18～49 歳の成人のうち、肺炎球菌感染症に対するリスク因子を 1 つ又は 2 つ以上持つ部分集団のデータ）、018 試験（HIV に感染した 18 歳以上の成人を対象とした試験）及び 019 試験（肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人のうち、65 歳以上の部分集団のデータ）に基づき算出した。

〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

2 歳未満

	10%以上 注4)	1～10%未満 注4)	1%未満 注4)
代謝および栄養障害	食欲減退		
精神障害	易刺激性（56.4%）		
神経系障害	傾眠		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑（66.2%）、注射部位硬結（60.9%）、注射部位腫脹（50.9%）、注射部位疼痛、発熱（38℃以上）（55.6%）注5)	蕁麻疹	注射部位蕁麻疹

注 4）発現頻度は、033 試験、024 試験（7～11 か月齢、12～23 か月齢の部分集団のデータ）及び統合解析［027 試験（本剤 4 回接種の第 5 群の部分集団のデータ）、029 試験及び 031 試験］に基づき算出した。

注 5）40℃以上の発熱の発現頻度は 3.2%である。

2 歳以上

	10%以上 注6)	1～10%未満 注6)
代謝および栄養障害		食欲減退
精神障害		易刺激性
神経系障害	頭痛	傾眠
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛（60.9%）、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位硬結、疲労	発熱（38℃以上）、蕁麻疹

注 6）発現頻度は、024 試験（2～17 歳の部分集団のデータ）、023 試験（鎌状赤血球症を有する 5～17 歳の被験者を対象とした試験）及び 030 試験（HIV に感染した 6～17 歳の被験者を対象とした試験）に基づき算出した。

（解説）

＜成人・小児共通＞

発現頻度は、報告頻度が最も高い個々の試験又は部分集団での数値を用いて、保守的な値を提供した。

発現頻度が 50%以上を、突出して高い発現頻度と考え、該当する事象名に続いて具体的な発現頻度を記載した。

＜小児＞

以下の理由から、小児における反応原性プロファイルは 2 歳未満と 2 歳以上で異なることから、副反応はこれら年齢で分けて記載した。

・2 歳未満の小児は本剤を複数回（開始時の年齢に応じて 2～4 回）接種するが、2 歳以上の小児では本剤を 1 回のみ接種する。
・2 歳未満と 2 歳以上では言語能力の発達程度に違いがある。2 歳未満は言葉を発しない乳幼児を含み、2 歳以上の小児は自覚症状を訴えることができる。

2 歳未満の小児：事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象と、本剤との因果関係について合理的な可能性がある副反応を、海外試験［024 試験（7～11 ヵ月齢の健康小児部分集団 64 例のデータ、12～23 ヵ月齢の健康小児部分集団 62 例のデータ）及び 027 試験、029 試験及び 031 試験の統合解析（健康小児 3,002 例のデータ）］及び国内試験［033 試験（健康小児 347 例のデータ）］での本剤の被接種者データに基づき設定した。

2 歳未満の小児集団における高いグレードの発熱は標準治療ガイドラインに沿った特定の介入を必要とする場合があるため、医療従事者は 38℃以上の全体的な発熱の頻度だけでなく、40℃以上の発熱の頻度も認識しておくことが重要と考え、40℃以上の発熱の頻度を脚注に記載した。

2 歳以上の小児：事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象と、本剤との因果関係について合理的な可能性がある副反応を、海外試験［024 試験（2～17 歳の健康小児部分集団 177 例のデータ）、023 試験（鎌状赤血球症を有する 5～17 歳の小児 69 例のデータ）］及び 030 試験（HIV に感染した 6～17 歳の小児 203 例のデータ）］に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度一覧表

019 試験の日本人集団（成人）における有害事象の発現状況を以下に示す。
各有害事象名は PT（基本語）で示した。

有害事象の集計（本剤群で発現割合が 0%超）（日本人集団）
（本剤接種後）（APaT 集団）（019 試験）

	本剤	
症例数	121	
1 件以上の有害事象を発現した症例数（%）	84（69.4）	
有害事象を発現しなかった症例数（%）	37（30.6）	
有害事象の種類	発症例数	%
眼障害	1	0.8
角膜炎	1	0.8
胃腸障害	1	0.8
下痢	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	74	61.2
疲労†	9	7.4
注射部位紅斑†	23	19.0
注射部位硬結	2	1.7
注射部位疼痛†	53	43.8
注射部位そう痒感	2	1.7
注射部位腫脹†	20	16.5
注射部位熱感	1	0.8
末梢腫脹	1	0.8
発熱	1	0.8
感染症および寄生虫症	3	2.5
上咽頭炎	3	2.5
傷害、中毒および処置合併症	2	1.7
節足動物咬傷	1	0.8
半月板損傷	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	18	14.9
関節痛†	1	0.8
背部痛	1	0.8
四肢不快感	1	0.8
筋骨格硬直	1	0.8
筋肉痛†	14	11.6
神経系障害	6	5.0
頭痛†	6	5.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.8
口腔咽頭不快感	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	1	0.8
水疱	1	0.8

各症例は 1 回しかカウントされていない。
†：事前に規定した注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹は接種後 1～5 日目、事前に規定した疲労、関節痛、筋肉痛、頭痛は接種後 1～14 日目。

033 試験の日本人集団（小児）における有害事象の発現状況を以下に示す。
各有害事象名は PT（基本語）で示した。

有害事象の集計（本剤群で 4 例以上に発現）（日本人集団）
（本剤接種後）（APaT 集団）（033 試験）

	本剤
症例数	347
1 件以上の有害事象を発現した症例数（%）	342（98.6）
有害事象を発現しなかった症例数（%）	5（1.4）

有害事象の種類	発症例数	%
胃腸障害	49	14.1
便秘	8	2.3
下痢	35	10.1
嘔吐	5	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	333	96.0
注射部位紅斑†	306	88.2
注射部位出血	4	1.2
注射部位硬結†	281	81.0
注射部位疼痛†	108	31.1
注射部位腫脹†	263	75.8
注射部位熱感	13	3.7
末梢腫脹	16	4.6
発熱	227	65.4
感染症および寄生虫症	111	32.0
気管支炎	12	3.5
突発性発疹	10	2.9
上咽頭炎	32	9.2
中耳炎	13	3.7
急性中耳炎	5	1.4
咽頭炎	8	2.3
RS ウイルス感染	9	2.6
上気道感染	20	5.8
尿路感染	4	1.2
傷害、中毒および処置合併症	11	3.2
節足動物刺傷	4	1.2
代謝および栄養障害	84	24.2
食欲減退†	83	23.9
神経系障害	195	56.2
傾眠†	194	55.9
精神障害	231	66.6
易刺激性†	231	66.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	7.2
咳嗽	5	1.4
鼻漏	10	2.9
上気道の炎症	9	2.6
皮膚および皮下組織障害	112	32.3
皮膚炎	4	1.2
おむつ皮膚炎	11	3.2
湿疹	8	2.3
乳児湿疹	18	5.2

有害事象の種類	発症例数	%
紅斑	33	9.5
汗疹	7	2.0
発疹	17	4.9
皮膚硬結	23	6.6
蕁麻疹†	14	4.0

各症例は 1 回しかカウントされていない。
†：事前に規定した注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、事前に規定した食欲減退、傾眠、易刺激性、蕁麻疹は接種後 1～14 日目。

019 試験の日本人集団（成人）における臨床検査値異常として、最高体温（口腔温）を以下に示す。

最高体温（日本人集団）
（本剤接種後）（APaT 集団）（019 試験）

	本剤	
症例数	121	
最高体温（口腔温）†	例数	%
38.0℃未満	120	99.2
38.0℃以上 38.5℃未満	1	0.8
38.5℃以上 39.0℃未満	0	0.0
39.0℃以上 39.5℃未満	0	0.0
39.5℃以上 40.0℃未満	0	0.0
40.0℃以上 40.5℃未満	0	0.0
40.5℃以上 41.0℃未満	0	0.0
41.0℃以上	0	0.0

†：接種後 1～5 日目

033 試験の日本人健康乳児における臨床検査値異常として、最高体温（腋下温）を以下に示す。

最高体温（APaT 集団）
（1～4 回目の本剤接種後）（033 試験）

	本剤			
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
症例数	346	344	343	340
最高体温（腋下温）†	例数（%）			
37.5℃未満	247（71.4）	224（65.1）	220（64.1）	216（63.5）
37.5℃以上 38.0℃未満	99（28.6）	120（34.9）	123（35.9）	124（36.5）
38.0℃以上 39.0℃未満	30（8.7）	54（15.7）	54（15.7）	66（19.4）
39.0℃以上 40.0℃未満	6（1.7）	8（2.3）	6（1.7）	20（5.9）
40.0℃以上	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）	5（1.5）

†：接種後 1～7 日目

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
14.1.1 接種時
(1) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.1 参照］
(2) 冷蔵庫から取り出し常温になってから速やかに使用すること。
(3) 使用前に、本剤を水平に保持し、よく振り混ぜて均一な乳白色の懸濁液にして速やかに使用すること。
(4) 使用前には必ず、粒子状物質又は変色がないかを確認すること。粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。
(5) 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。
14.1.2 接種部位
〈効能共通〉
(1) 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。［7.1 参照］
(2) 筋肉内注射時の接種部位は、通常、成人には上腕の三角筋中央部、1 歳以上の小児には上腕の三角筋中央部又は大腿前外側部、1 歳未満は大腿前外側部とし、接種前にアルコール等で消毒する。なお、臀部又は主要な神経幹及び血管が存在する可能性のある部位には注射しないこと。
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉
(3) 皮下注射する場合の接種部位は、通常、上腕伸側とし、接種前にアルコール等で消毒する。
14.1.3 筋肉内注射時
〈効能共通〉
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下記の点に注意すること。
・針長は筋肉内接種に足る長さで、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。
・神経走行部位に接種しないこと。
・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.1
(1) 本剤を他のワクチンと混合して接種した経験はないため設定した。
(2) 本剤の安定性を考慮し設定した。
(3) 本剤を均一の懸濁液にするにはよく振り混ぜる必要があることを注意喚起するため設定した。
(4) よく振り混ぜても粒子状物質や変色が認められた場合は、本剤の品質が変化している可能性があるため、使用しないこととした。
(5) 本剤の用法は筋肉内注射であり、血管内に投与しないよう注意喚起するため設定した。
14.1.2
(1) 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」及び他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。
(2) 他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意及び日本小児科学会の「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）」を参考に更新した。
(3) 他の皮下注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。
14.1.3 皮下接種の用法が追加されたことにより、筋肉内注射時の注意事項を独立させて本項に示した。日本小児科学会の「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）」を参考に設定した。

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

〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防〉

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又は沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV13）を 1 か月間隔で 3 回接種した時の血清型特異的免疫グロブリン G（IgG）幾何平均抗体濃度（GMC）（以下、IgG GMC）及び血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）（以下、OPA GMT）について、PCV13 と本剤で共通の血清型では同程度の免疫原性が確認された[25]。

（解説）

造血幹細胞移植を受けた 3 歳以上の小児及び成人に対して本剤を複数回接種した際の安全性及び免疫原性に関する臨床試験の結果は、電子添文で情報提供すべき重要な情報と考え本項に記載した。

「Ⅴ．5．(7) その他（022 試験）」の項参照

(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

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていない[54)]。本剤の安全性薬理は、ラットにおける反復投与毒性試験の結果から評価され、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められていない（「Ⅸ．2. (2)反復投与毒性試験」の項参照）。

(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[55)]

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ラットにおける反復投与毒性試験の初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められていない。

(2) 反復投与毒性試験[56)]

本剤を用いて、ラットにおける反復投与毒性試験が実施された。主な所見は、いずれも投与部位における炎症性変化であった。

試験系	投与経路	投与期間 （投与回数）	本剤用量 （μg/body）	主な所見	無毒性量 （総 PnPs μg/body）
雌雄 ラット （WI Han）	筋肉内†	85 日間（5 回§） + 休薬 4 週間	本剤（本薬（総 PnPs 32 μg）+リン酸アルミニウム（アルミニウムとして 125 μg）‖ 又は PBS	本剤¶：投与部位の炎症、好中球及び単球の増加、フィブリノゲンの増加 回復性：あり	32
雌雄 ラット （WI Han）	皮下‡	85 日間（5 回§） + 休薬 4 週間	本剤（本薬（総 PnPs 32 μg）+リン酸アルミニウム（アルミニウムとして 125 μg）‖、リン酸アルミニウム（アルミニウムとして 125 μg）‖ 又は PBS	本剤¶：投与部位の炎症、好中球の増加、フィブリノゲンの増加 回復性：あり	32

†：0.25 mL/site を大腿四頭筋（2 ヵ所）に投与
‡：0.5 mL/site を背部皮下（1 ヵ所）に投与
§：試験開始後 1、22、43、64 及び 85 日に投与
‖：溶媒：0.2%ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液
¶：試験開始後 15 及び 99 日に本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

(3) 遺伝毒性試験[57)]

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験 [58)]

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験 [59)]

本剤を用いて、ラットにおける生殖発生毒性試験が実施された。本剤投与による親動物及び次世代への影響は認められなかった。

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間（投与回数）	本剤用量（μg/body）	主な所見	無毒性量（総 PnPs μg/body）
胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット（WI Han）	筋肉内	交配前 28 日～分娩後 7 日（4 回†）	本剤（本薬（総 PnPs 32 μg）+リン酸アルミニウム（アルミニウムとして 125 μg）‡）又は PBS	本剤§： 母動物：なし 胚・胎児：なし 出生児：なし‖	母動物（一般毒性、生殖能）：32 胚・胎児：32 出生児：32
出生後の発生に関する試験					本剤¶： 母動物：なし 出生児：なし	母動物（一般毒性、生殖能）：32 出生児：32

†：交配前 28 及び 7 日、妊娠 6 日並びに分娩後 7 日に、0.25 mL/site を大腿四頭筋（2 ヵ所）に投与
‡：溶媒：0.2%ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液
§：妊娠 21 日（帝王切開時）及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日（帝王切開時）の胎児、並びに分娩後 21 日の出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。
‖：本剤群の出生児において、同時対照（PBS）群と比較した際に腎盂拡張の発生増加が認められたが、同試験施設の無処置ラット（WI Han）における出生児（分娩後 21 日：66 例）と比較して、発生頻度の増加は認められず、当該所見は本剤投与と関連しない所見と考えられる。
¶：分娩後 21 日における母動物及び出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

(6) 局所刺激性試験 [60)]

本剤の筋肉内における局所刺激性は、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度の炎症が認められている。

(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：バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ　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-CRM_{197}結合体　劇薬

2. 有効期間

有効期間：製造日から 36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃、凍結を避けること

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：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）、21 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン

7. 国際誕生年月日

2021 年 7 月 16 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

販売名	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
バクニュバンス® 水性懸濁注 シリンジ	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00410000	適用外	2023 年 4 月 10 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

追加及び変更年月日：2023 年 6 月 26 日

＜効能又は効果の追加及び変更＞

○ 高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○ 小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

＜用法及び用量の追加＞

＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL 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 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

（下線部を追加・変更）

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

＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防＞

8 年：2022 年 9 月 26 日～2030 年 9 月 25 日

＜小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防＞

残余期間：2023 年 6 月 26 日～2030 年 9 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

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
バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ	―	―	182117801	―

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI．文献

1. 引用文献

1）23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（肺炎球菌ワクチン）ファクトシート、国立感染症研究所
https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000376451.pdf
2）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
3）Imai k, et al. *BMJ Open*. 2018; 8(3): e018553.(PMID: 29500201)
4）6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方（第1版）2021年3月17日、日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会
5）Tamura K, et al. *Vaccine*. 2022; 40(24): 3338-3344.(PMID: 35489986)
6）J Varghese, et al. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 512.e1-512.e10.(PMID: 31536818）
7）Yildirim I, et al. *Vaccine*. 2010; 29(2): 283-288.(PMID: 21029807)
8）Jansen AG, et al. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(2): e23-9.(PMID: 19522653)
9）社内資料：用法・用量の設定根拠（2022年9月26日承認、CTD1.8.3.2）
10）社内資料：用法・用量の設定根拠（2023年6月26日承認、CTD1.8.3.2）
11）McFetridge R, et al. *Vaccine*. 2015; 33(24): 2793-2799.(PMID：25913828)
12）Ermlich SJ, et al. *Vaccine*. 2018; 36(45): 6875-6882.(PMID: 29559167)
13）Greenberg D, et al. *Vaccine*. 2018; 36(45): 6883-6891.(PMID: 30244873)
14）Rupp R, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3): 549-559.(PMID: 30689507)
15）Stacey HL, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(3): 530-539.(PMID: 30648919)
16）Peterson JT, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(3): 540-548.(PMID: 30427749)
17）Platt HL, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(8): 763-770.(PMID: 32639460)
18）Quinn CT et al. *Blood Adv*. 2023;7(3):414-421.(PMID: 36383730）
19）Wilck M et al. *AIDS*. 2023; 37(8):1227‐1237.(PMID: 36939067）
20）Ishihara Y et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2180973.(PMID: 36882898）
21）Lupinacci R et al. *Vaccine*. 2023;41(5):1142-1152.(PMID: 36621410）
22）Bili A et al. *Vaccine*. 2023; 41(3):657-665.(PMID: 36522265）
23）社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ相試験［005試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1、2.7.3.2、2.7.4.2）
24）社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（乳児コホート）［005試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.1、2.7.3.2、2.7.4.1）
25）社内資料：海外第Ⅲ相試験［022試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.4、2.7.3.1、2.7.4.5）
26）Wilck M, et al. *Clin Infect Dis.* 2023; 77(8): 1102-1110.(PMID: 37338158)
27）社内資料：海外第Ⅱ相試験［006試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2）
28）社内資料：国内第Ⅰ相試験［015試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.3、2.7.3.2、2.7.4.7）
29）社内資料：海外第Ⅲ相試験［017試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.4、2.7.3.2、2.7.4.2）
30）Hammitt LL, et al. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 9(3): ofab605.(PMID: 35146039)
31）社内資料：海外第Ⅲ相試験［018試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.5、2.7.3.2、2.7.4.5）
32）Mohapi L, et al. *AIDS*. 2022; 36(3): 373-382.(PMID: 34750291)
33）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験［019試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2、2.7.4.7）
34）Platt HL, et al. *Vaccine.* 2022; 40(1): 162-172.(PMID: 34507861)
35）Kishino H, et al. *Jpn J Infect Dis*. 2022 ; 75(6): 575-582.(PMID: 35908869)
36）社内資料：海外第Ⅲ相試験［021試験］（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.7、2.7.3.2、2.7.4.5）
37）Severance R, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(1): 1-14.(PMID: 34726574)

38）社内資料：国内第Ⅰ相試験［028試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2）
39）社内資料：海外第Ⅱ相試験［008試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.3、2.7.3.2、2.7.4.2）
40）社内資料：海外第Ⅲ相試験［023試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.5、2.7.3.2、2.7.4.5）
41）社内資料：海外第Ⅲ相試験［024試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2、2.7.4.5）
42）Banniettis N et al. *Vaccine*. 2022; 40(44):6315-6325.（PMID: 36150974）
43）社内資料：海外第Ⅲ相試験［027試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.7、2.7.3.2、2.7.4.5）
44）社内資料：海外第Ⅲ相試験［029試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.8、2.7.3.2、2.7.4.2）
45）社内資料：海外第Ⅲ相試験［030試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.9、2.7.3.2、2.7.4.5）
46）社内資料：海外第Ⅲ相試験［031試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.10、2.7.3.2、2.7.4.2）
47）社内資料：国内第Ⅲ相試験［033試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.6.2.11、2.7.3.2、2.7.4.2）
48）Suzuki H, et al. *Vaccine.* 2023; 41(34): 4933-4940.(PMID: 37344262)
49）Song JY, et al. *Vaccine.* 2021; 39(43): 6422-6436.(PMID: 34489128)
50）Simon JK, et al. *Vaccine.* 2022; 40(9): 1342-1351.(PMID: 35039194)
51）Martinon-Torres F, et al. *Vaccine.* 2023; 41(21): 3387-3398.(PMID: 37105892)
52）社内資料：安全性併合解析［027,029,031試験］（2023年6月26日承認 CTD2.7.4.1、2.7.3.3、2.7.4.2)
53）社内資料：効力を裏付ける試験（2022年9月26日承認、CTD 2.4.2.1、2.6.2.2）
54）社内資料：安全性薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.2.3）
55）社内資料：単回投与（急性）毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.1）
56）社内資料：反復投与毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.2）
57）社内資料：遺伝毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.3）
58）社内資料：がん原性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.4）
59）社内資料：生殖発生毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.5）
60）社内資料：局所刺激性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.6）

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

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、外国での承認状況とは異なる。

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における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防

○ 小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防

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 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL 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 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防＞

1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。

＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

・初回免疫：通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

・追加免疫：通常、1 回 0.5 mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

米国での承認状況（2026 年 10 月時点）

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>VAXNEUVANCE®</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2021 年 7 月：18 歳以上の成人
2022 年 6 月：6 週齢から 17 歳の者</td></tr>
<tr><td>剤型／含量</td><td>単回接種用プレフィルドシリンジに充填された懸濁性注射剤（0.5 mL）
肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F を各 2.0 μg、6B を 4.0 μg、CRM_{197} を約 30 μg 含む</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>6 週齢以上の者における肺炎球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F に起因する侵襲性感染症の予防</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

＜接種スケジュール＞
<u>小児</u>：2、4、6 及び 12～15 ヵ月齢時（3 回目の接種から 2 ヵ月以上あける）に計 4 回接種する。1 回目の接種は 6 週齢から行うことができる。価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチンで接種を開始した場合、本剤に切り替えて 4 回接種を完了することができる。
<u>成人</u>：18 歳以上の成人には、単回接種する。

＜キャッチアップ接種スケジュール＞
<u>肺炎球菌結合型ワクチンの接種を受けたことがない 7 ヵ月齢から 17 歳の児</u>
<table>
<tr><td>初回接種時の年齢</td><td>接種回数（1 回 0.5 mL）</td></tr>
<tr><td>7～11 ヵ月齢</td><td>3*</td></tr>
<tr><td>12～23 ヵ月齢</td><td>2†</td></tr>
<tr><td>2 歳以上 17 歳未満</td><td>1</td></tr>
</table>
* 最初の 2 回の接種は 4 週以上の間隔をあける：3 回目の接種は 1 歳の誕生日以降に行う。ただし、2 回目の接種から 2 ヵ月以上の間隔をあける。
† 2 ヵ月以上の間隔をあけて 2 回接種。

<u>肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある 2～17 歳の者</u>
他の肺炎球菌結合型ワクチンの接種を完了していない 2～17 歳の者には本剤を 1 回接種する。ただし、他の肺炎球菌結合型ワクチンの最後の接種から少なくとも 2 ヵ月経過していること。</td></tr>
</table>

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

EU での承認状況（2026 年 10 月時点）

<table>
<tr><td>国名</td><td>EU</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>VAXNEUVANCE</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2021 年 12 月：18 歳以上の成人
2022 年 10 月：6 週齢以上 18 歳未満の者</td></tr>
<tr><td>剤型／含量</td><td>0.5 mL の単回接種プレフィルドシリンジ
肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F を各 2.0 μg、6B を 4.0 μg、CRM_{197} を約 30 μg 含む</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>6 週齢以上 18 歳未満の者における肺炎球菌による侵襲性感染症、肺炎及び急性中耳炎の予防
18 歳以上の成人における肺炎球菌による侵襲性感染症及び肺炎の予防</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>接種方法
筋肉内に接種すること。乳児では大腿前外側部、小児及び成人では上腕の三角筋部への接種が望ましい。

用量
<table>
<tr><td colspan="2">6 週齢以上 2 歳未満における定期接種スケジュール</td></tr>
<tr><td>初回免疫として 2 回接種後に追加免疫接種</td><td>1 回 0.5 mL を 3 回接種
1 回目は 6 週齢の早期に接種し、2 回目接種は 8 週後に接種する。3 回目（追加免疫）の接種は、11～15 ヵ月齢の間に行うことが推奨される。</td></tr>
<tr><td>初回免疫として 3 回接種後に追加免疫接種</td><td>1 回 0.5 mL を 4 回接種
1 回目接種は 6 週齢の早期に接種し、その後の接種間隔は 4～8 週とする。4 回目（追加免疫）の接種は、11～15 ヵ月齢の間に、3 回目の接種から 2 ヵ月以上経過後に行うことが推奨される。</td></tr>
<tr><td>早産児（在胎 37 週未満）への接種</td><td>1 回 0.5 mL を 4 回接種
3 回の初回免疫の後に 4 回目（追加免疫）接種が推奨される。「初回免疫として 3 回接種後に追加免疫接種」の用法及び用量が用いられる。</td></tr>
<tr><td>他の肺炎球菌結合型ワクチンの接種歴がある児への接種</td><td>他の肺炎球菌結合型ワクチンで接種を開始した場合には、いずれの時点でも本剤に切り替えることができる。</td></tr>
<tr><td colspan="2">7 ヵ月齢以上 18 歳未満におけるキャッチアップ接種スケジュール</td></tr>
<tr><td>7 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満でワクチン未接種</td><td>1 回 0.5 mL を 3 回接種
最初の 2 回は 4 週以上の間隔をあけて接種する。3 回目の接種（追加免疫）は、2 回目の接種から 2 ヵ月以上の間隔をあけ生後 12 ヵ月以降に行うことが推奨される。</td></tr>
<tr><td>12 ヵ月齢以上 2 歳未満でワクチン未接種</td><td>1 回 0.5 mL ずつを 2 ヵ月間隔で 2 回接種する。</td></tr>
<tr><td>2 歳以上 18 歳未満で、ワクチン未接種又はワクチン接種が完了していない者</td><td>1 回 0.5 mL を接種
過去に肺炎球菌結合型ワクチンを接種したことがある場合は、本剤接種前までに 2 ヵ月以上経過していること。</td></tr>
<tr><td colspan="2">18 歳以上における接種スケジュール</td></tr>
<tr><td>18 歳以上</td><td>1 回 0.5 mL を接種
その後の本剤による再接種の必要性は確立されていない。</td></tr>
</table>
特定の背景を有する者
肺炎球菌性疾患のリスク上昇の素因となる 1 つ以上の基礎疾患を有する者（鎌状赤血球症患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者、同種 HSCT 患者、又は肺炎球菌性疾患のリスク因子を有する 18～49 歳の免疫能正常者など）に本剤を 1 回以上接種できる。</td></tr>
</table>

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。

米国の添付文書（2026 年 10 月時点）	**8.1 Pregnancy** **Risk Summary** All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. 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 VAXNEUVANCE in pregnant women. Available data on VAXNEUVANCE administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy. Developmental toxicity studies have been performed in female rats administered a human dose of VAXNEUVANCE on four occasions; twice prior to mating, once during gestation and once during lactation. These studies revealed no evidence of harm to the fetus due to VAXNEUVANCE *[see Animal Data below]*. **Data** ***Animal Data*** Developmental toxicity studies have been performed in female rats. In these studies, female rats received a human dose of VAXNEUVANCE by intramuscular injection on day 28 and day 7 prior to mating, and on gestation day 6 and on lactation day 7. No vaccine related fetal malformations or variations were observed. No adverse effect on pup weight up to post-natal day 21 was noted. **8.2 Lactation** **Risk Summary** Human data are not available to assess the impact of VAXNEUVANCE on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breastfed child. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VAXNEUVANCE and any potential adverse effects on the breastfed child from VAXNEUVANCE or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

＜肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防＞

9.7.1 3歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

＜小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防＞

9.7.2 生後6週未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2026 年 10 月時点）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of VAXNEUVANCE have been established in individuals 6 weeks through 17 years of age *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]*. The safety and effectiveness of VAXNEUVANCE in individuals younger than 6 weeks of age have not been established.
欧州の添付文書（2026 年 10 月時点）	**4.2 Posology and method of administration**（infants less than 6 weeks） The safety and efficacy of Vaxneuvance in infants less than 6 weeks of age have not been established. No data are available.

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) 粉砕

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

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジの使用方法

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026 年 10 月改訂