2023年9月改訂（第10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）

プレベナー13®水性懸濁注

Prevenar13® Suspension Liquid for Injection

剤形	懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1シリンジ中 ポリサッカライド血清型 1 ：2.2μg　ポリサッカライド血清型 9V ：2.2μg ポリサッカライド血清型 3 ：2.2μg　ポリサッカライド血清型 14 ：2.2μg ポリサッカライド血清型 4 ：2.2μg　ポリサッカライド血清型 18C：2.2μg ポリサッカライド血清型 5 ：2.2μg　ポリサッカライド血清型 19A：2.2μg ポリサッカライド血清型 6A：2.2μg　ポリサッカライド血清型 19F：2.2μg ポリサッカライド血清型 6B：4.4μg　ポリサッカライド血清型 23F：2.2μg ポリサッカライド血清型 7F：2.2μg CRM_{197}：約34μg（たん白質量として）
一般名	和名：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） 洋名：Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM_{197} Protein)
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： 2013年 6月18日 薬価基準収載年月日： 薬価基準適用外 販売開始年月日： 2013年10月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社　製品情報センター 学術情報ダイヤル　0120-664-467　　FAX　03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2021年9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（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 4

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

III. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 11
4. 力価 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 12
7. 調製法及び溶解後の安定性 12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 12
9. 溶出性 13
10. 容器・包装 13
11. 別途提供される資材類 13
12. その他 13

V. 治療に関する項目 14
1. 効能又は効果 14
2. 効能又は効果に関連する注意 15
3. 用法及び用量 16
4. 用法及び用量に関連する注意 18
◆高齢者：肺炎球菌による感染症の予防 24
5. 臨床成績 24
◆肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防 49
5. 臨床成績 49
◆小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防 61
5. 臨床成績 61

VI. 薬効薬理に関する項目 116
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 116
2. 薬理作用 116

VII. 薬物動態に関する項目 125
1. 血中濃度の推移 125
2. 薬物速度論的パラメータ 125
3. 母集団（ポピュレーション）解析 126
4. 吸収 126

5. 分布 126
6. 代謝 127
7. 排泄 127
8. トランスポーターに関する情報 127
9. 透析等による除去率 127
10. 特定の背景を有する患者 128
11. その他 128

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 129
1. 警告内容とその理由 129
2. 禁忌内容とその理由 129
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 129
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 129
5. 重要な基本的注意とその理由 130
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 131
7. 相互作用 133
8. 副作用 133
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 142
10. 過量投与 142
11. 適用上の注意 142
12. その他の注意 145

IX. 非臨床試験に関する項目 146
1. 薬理試験 146
2. 毒性試験 146

X. 管理的事項に関する項目 151
1. 規制区分 151
2. 有効期間 151
3. 包装状態での貯法 151
4. 取扱い上の注意 151
5. 患者向け資材 151
6. 同一成分・同効薬 151
7. 国際誕生年月日 151
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 151
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 152
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 152
11. 再審査期間 152
12. 投薬期間制限に関する情報 152
13. 各種コード 152
14. 保険給付上の注意 152

XI. 文献 153
1. 引用文献 153
2. その他の参考文献 155

XII. 参考資料 156
1. 主な外国での発売状況 156
2. 海外における臨床支援情報 159

XIII. 備考 161
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 161
2. その他の関連資料 161

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）は小児及び高齢者における細菌性感染症の主要な原因であり、細菌性髄膜炎、菌血症、菌血性肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease：IPD）や、急性中耳炎、非菌血性肺炎など非侵襲性の局所感染症を引き起こす。これらの肺炎球菌感染症は、小児及び高齢者における疾病負担が高く[1)、2)、3)]、その予防を目的とした効果的なワクチンが求められていた。

肺炎球菌の莢膜ポリサッカライドはＴ細胞非依存型抗原であるため、免疫系の未熟な2歳未満の乳幼児では免疫反応が惹起されない。そのため、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドにキャリアたん白を結合することによりＴ細胞依存型の抗原へと変換し、2歳未満の乳幼児においても免疫反応を惹起できるとともに、免疫記憶を誘導することが可能な肺炎球菌結合型ワクチンとしてプレベナー（7vPnC）[*1]が開発された。

肺炎球菌は90種類以上の血清型に分類されるが、7vPnCはそのうち血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23Fを含む7価の肺炎球菌結合型ワクチンであった。その後、世界的には、より価数が多く血清型のカバー率が高い肺炎球菌結合型ワクチンへの移行が進んでいる。

プレベナー13（13vPnC）は、7vPnCに含まれる7つの血清型に加え、1、3、5、6A、7F及び19Aが含まれる13価肺炎球菌結合型ワクチンである。これら6つの血清型は、現在、欧米における小児IPDの主要起炎菌であり、日本においてもその増加が懸念されている[4)]。また、13vPnCに含まれる13血清型は、成人の市中肺炎やIPDで頻繁に同定されるだけでなく、IPDにおける死亡リスク及びペニシリン耐性率が高い血清型であることが知られている[5)、6)、7)、8)]。

13vPnCは小児を対象に128か国で承認（2019年11月時点）、98か国で小児の定期接種プログラムに導入されている（2015年3月時点）。日本では2007年より第Ⅲ相臨床試験を開始し、2012年7月に承認申請を行い、2か月齢以上6歳未満における「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防」を効能・効果として2013年6月に承認を取得した。

また、13vPnCは、成人[*2]を対象に112か国で承認されている（2017年3月時点）。日本では2007年より65歳以上を対象とした第Ⅲ相臨床試験を開始し、2014年6月に65歳以上における「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防」の効能・効果が追加された。

6歳以上65歳未満に対する使用は承認されていなかったが、米国及び欧州をはじめとする80か国以上では、生後6週から青年（18歳未満）、さらに全年齢の成人に対して既に承認されており（2019年1月時点）、また、2017年5月には、乳幼児及び高齢者以外の肺炎球菌による疾患に罹患するリスクを有する者に対しても本剤を接種可能とすることを求める要望書が、予防接種推進専門協議会から厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び健康局健康課長宛てに提出された（「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンの接種対象者拡大に関する要望」、平成29年5月8日付け）。そのため、日本では2018年に第Ⅲ相臨床試験を実施し、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[*3]に対する効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020年5月に承認された。

＊1：国内では、7vPnCは13vPnCに切り替わり、承認整理がされているため現在使用できない。
＊2：2017年3月当時、国内では65歳以上の高齢者が接種対象であった。
＊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（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）／鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症／人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者／上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

2. 製品の治療学的特性

(1) プレベナー13（13vPnC）は、13種類の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）を含む13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) 小児を対象に世界128か国で承認（2019年11月時点）、98か国で小児の定期接種プログラムに導入されています（2015年3月時点）。また、成人*を対象に世界112か国で承認されています（2017年3月時点）。

＊：2017年3月当時、国内では65歳以上の高齢者が対象であった。

（「Ⅰ-1. 開発の経緯」、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照）

(3) T細胞依存型の免疫応答により、2か月齢から6歳未満の乳幼児や高齢者、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者*においても高い免疫応答を誘導する。

（「Ⅴ-5. 臨床成績◆高齢者（4）1）①-非劣性試験（B1851088試験）」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆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（5）患者・病態別試験」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆小児（4）1）②-単独接種試験（6069A1-3003試験）」、「Ⅵ-2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

＊：肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。；慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患／糖尿病／基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者／先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）／鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症／人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者／上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

(4) 高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者の「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防」、及び小児（2か月齢以上6歳未満の間にある者）の「肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防」を効能・効果として有している。

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」の項参照）

(5) 13種類すべての血清型に対し、高齢者ではオプソニン化貪食活性（OPA）*の上昇が、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では免疫グロブリンG（IgG）抗体上昇及びOPAの上昇が、小児ではWHOの規定する防御レベル（0.35μg/mL）以上のIgG抗体上昇及びOPAの上昇が認められた。

＊：OPAは、抗体がオプソニン化（抗原に抗体と補体が結合することにより、抗原が貪食細胞に取り込まれやすくなる現象）と貪食をもたらす能力の指標。OPAは、肺炎球菌ワクチン接種により誘導された特異抗体を介した肺炎球菌貪食殺菌能の指標であり、肺炎予防効果との相関を示すものではない。

（「Ⅴ-5. 臨床成績◆高齢者」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆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」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆小児」の項参照）

(6) 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、痙攣、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明）が認められている。また、その他の副反応（発現頻度10%以上）は、高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者では投与部位（注射部位）の副反応として疼痛（49.3%）、紅斑（19.6%）、腫脹（17.0%）、上腕の可動性の低下（16.4%）、全身性の副反応として頭痛（13.2%）、筋肉痛（21.6%）、疲労（21.0%）が認められた。小児では投与部位（注射部位）の副反応として紅斑（84.0%）、腫脹（69.7%）、疼痛・圧痛（28.2%）、全身性の副反応として食欲減退（31.4%）、傾眠状態（52.1%）、易刺激性（45.2%）、不安定睡眠（38.0%）、発熱（71.3%）が認められた。

（「Ⅴ-5. 臨床成績◆高齢者」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆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」、「Ⅴ-5. 臨床成績◆小児」、「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：肺炎球菌ワクチン誤接種防止のためのお願い （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
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。（「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照）その内容は以下のとおりである。

(1) 安全性検討事項

1) 重要な特定されたリスク

ショック／アナフィラキシー、注射部位局所反応 a)、過敏症、痙攣、無呼吸 b)

2) 重要な潜在的リスク

他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤、接種対象および接種経路選択に関する過誤、血小板減少性紫斑病 b)、突然死 b)、喘鳴、不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）C)

3) 重要な不足情報

他のワクチンとの同時接種時の安全性、妊娠 37 週未満で出生した早産児への接種における安全性 b)、13vPnC を再接種した者における安全性 d)、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種歴を有する 2 歳以上に 13vPnC を接種した際の安全性 e)

a) リスクとなる対象群：皮下接種

b) リスクとなる対象群：6 歳未満の小児

c) リスクとなる対象群：小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）

d) リスクとなる対象群：6 歳以上

e) リスクとなる対象群：2 歳以上

(2) 有効性検討事項

該当なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月：令和 5 年 6 月）

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック,アナフィラキシー 注射部位局所反応 過敏症 痙攣 無呼吸	他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤 接種対象および接種経路選択に関する過誤 血小板減少性紫斑病 突然死 喘鳴 不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）	他のワクチンとの同時接種時の安全性 妊娠 37 週未満で出生した早産児への接種における安全性 13vPnC を再接種した者における安全性 多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種歴を有する 2 歳以上に 13vPnC を接種した際の安全性
1.2.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

2.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
追加の医薬品安全性監視活動 なし
3.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

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ニューモバックス®NP との接種過誤防止の活動 接種対象および接種経路選択に関する過誤防止の活動

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレベナー13 水性懸濁注

(2) 洋名

Prevenar13 Suspension Liquid for Injection

(3) 名称の由来

海外に準じた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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）（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM_{197} Protein) (FDA)

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent、adsorbed) (欧州薬局方)

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）-CRM_{197} 結合体は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）と還元的アミノ化反応により結合させたものである。

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）-CRM_{197} 結合体の化学構造式については、分子構造が複雑であることから、CRM_{197} とサッカライドの正確な結合部位は未だ明らかにされていない。CRM_{197} のリジン残基がサッカライドに対する可能な結合部位ではあるが、正確な結合部位は不明である。

4. 分子式及び分子量

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）-CRM_{197} 結合体の化学構造式は、未だ明らかにされていないため、正確な分子量については不明である。

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：13vPnC

略号：PCV13（WHO、FDA）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は、無色～微黄色の澄明またはわずかに濁った液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F）の安定性試験結果

試験	保存条件		実施期間	試験結果
	温度	容器		
長期保存試験	2～8℃	プラスチック容器	24～36 か月	血清型により 12 か月、18 か月又は 24 か月まで規格内
光安定性試験	2～8℃、総照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2		5～20 日	規格内

試験項目：

［長期保存試験］性状、pH、遊離サッカライド、エンドトキシン、無菌、分子量分布、サッカライド含量、たん白質量、溶解たん白質含量

［光安定性試験］性状、pH、遊離サッカライド、分子量分布、サッカライド含量、たん白質量、溶解たん白質含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

スロットブロット法（CRM_{197}、ポリサッカライド）

定量法

ポリサッカライド含量：フェノール硫酸法（血清型 1 及び 5）

アントロン法（血清型3、4、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び23F）

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤：コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

販　売　名	プレベナー13 水性懸濁注
外　　観	
容　　量	0.5mL
含　　量 (1シリンジ中)	ポリサッカライド血清型　1　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　3　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　4　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　5　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　6A：　2.2μg ポリサッカライド血清型　6B：　4.4μg ポリサッカライド血清型　7F：　2.2μg ポリサッカライド血清型　9V：　2.2μg ポリサッカライド血清型 14　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 18C：　2.2μg ポリサッカライド血清型 19A：　2.2μg ポリサッカライド血清型 19F：　2.2μg ポリサッカライド血清型 23F：　2.2μg CRM_{197}：約34μg（たん白質量として）
性　　状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

〈参考〉

製法の概要

上記 13 種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株（*Corynebacterium diphtheriae* C7（β197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、CRM_{197}の製造工程において、カザミノ酸（ウシ乳由来成分）を使用している。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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	プレベナー13 水性懸濁注
有 効 成 分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体
容　　量	0.5mL
含　　量 (1シリンジ中)	ポリサッカライド血清型　1　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　3　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　4　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　5　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　6A　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　6B　：　4.4μg ポリサッカライド血清型　7F　：　2.2μg ポリサッカライド血清型　9V　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 14　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 18C　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 19A　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 19F　：　2.2μg ポリサッカライド血清型 23F　：　2.2μg 及びたん白質量としてCRM_{197}約34μgを含有

添加剤（1シリンジ中）：塩化ナトリウム4.25mg、ポリソルベート80 0.1mg、コハク酸0.295mg、リン酸アルミニウム0.125mg（アルミニウム換算）、pH調節剤（適量）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

ポリサッカライド血清型 1	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 3	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 4	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 5	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 6A	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 6B	:	4.4 μg
ポリサッカライド血清型 7F	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 9V	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 14	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 18C	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 19A	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 19F	:	2.2 μg
ポリサッカライド血清型 23F	:	2.2 μg

5. 混入する可能性のある夾雑物

本品に由来する不純物は、ポリサッカライド-CRM_{197} 結合体の分解により生じる遊離たん白質及びポリサッカライドの分解物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性[9)]

試験	保存条件[注)]	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃ (正立及び倒立)	性状、pH、エンドトキシン、無菌、総たん白質、結合たん白質、ポリサッカライド含量	36か月	規格内
加速試験	25℃/60%RH (倒立)	性状、pH、エンドトキシン、無菌、総たん白質、結合たん白質、ポリサッカライド含量	6か月	規格内
苛酷試験 (温度サイクル)	(2～8℃［4日間］、25℃/60%RH［4日間］)を3サイクル実施後、2～8℃で保存（倒立）	性状、pH、エンドトキシン、無菌、総たん白質、結合たん白質、ポリサッカライド含量	24か月	規格内
光安定性試験	2～8℃、総照度153.6万lux・hr及び総紫外放射エネルギー528W・hr/m^2 (水平)	性状、pH、総たん白質、結合たん白質、ポリサッカライド含量	5日	規格内

注）:保存条件の行の正立保存とはチップキャップを下にした状態での保存を、倒立保存とはチップキャップを上にした状態での保存をいう。

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）

本剤は、他剤と混合しないこと。

（Ⅷ-11.適用上の注意　「接種時の注意」の14.1.1－（3）を参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1シリンジ 0.5mL 1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

接種記録シール

［https://www.pfizermedicalinformation.jp］「資材請求」参照

12. その他

該当しない

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

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

○小児

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

〈解説〉

本剤は、2009 年に小児での肺炎球菌による侵襲性肺炎感染症予防を目的に、本邦で承認された 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、7vPnC）に含まれる 7 つの共通血清型（4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）に加え、新たな 6 つの追加血清型（1、3、5、6A、7F 及び 19A）を含有する製剤である。

高齢者：肺炎球菌による感染症の予防

本邦では、23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、23vPS）が「肺炎球菌による感染症の予防」の適応で承認されている。本剤は、高齢者を対象とした国内外臨床試験[10)、11)]において、23vPS の接種歴に関係なく、本剤及び 23vPS に含まれる 12 共通血清型に対して、23vPS と同等または高い免疫応答が確認された。また、本剤のみに含まれる血清型 6A に対しては、さらに高い免疫応答が示された。したがって、本剤は、本剤に含有される血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）に起因する肺炎球菌感染症に対して予防効果が期待される。

なお、23vPS に対する非劣性を評価するための指標としては、肺炎球菌に対する防御指標であることが知られている[12)]オプソニン化貪食活性（OPA）を用いた。

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

肺炎球菌疾患（以下、PD）罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6～65 歳未満の日本人を対象とした国内臨床試験[13)]において、本剤は免疫応答を誘導した。被験者全体（6～65 歳未満）及び 6～18 歳未満と 18～65 歳未満の各年齢グループで、本剤接種後 1 か月時の OPA 幾何平均抗体価（GMT）及び IgG 幾何平均抗体濃度（GMC）は接種前と比較して全 13 血清型で上昇した［OPA 幾何平均上昇倍率（GMFR）あるいは IgG GMFR の両側 95%信頼区間の下限が 1 を上回った］。また、事後解析で、リスク被験者及びハイリスク被験者の部分集団*でも被験者全体（6～65 歳未満）と同様な免疫応答が認められた。国内臨床試験[13)]の被験者全体（6～65 歳未満）で認められた OPA 抗体応答の結果は、65 歳以上の日本人を対象とした国内臨床試験[10)]の本剤接種後 1 か月時の OPA 抗体応答の結果とおおむね同様であった。

*治験責任医師が症例報告書に報告した病歴（選択基準および除外基準に基づき PD リスクと判断した疾患）および併用薬（免疫抑制作用を有する薬剤）に基づき、「リスク集団：慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、糖尿病および喫煙」と「ハイリスク集団：慢性腎疾患、血液または固形臓器の悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、免疫抑制作用を有する薬剤の使用、その他（上記に分類されなかった疾患：潰瘍性大腸炎、無脾症候群、原発性免疫不全症候群、結合組織障害）」に分類した。[注)]

注）本剤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とは、以下のような状態の者を指す。

- 慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- 糖尿病
- 基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- 先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）

・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者
・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防

本剤は、小児を対象とした国内外臨床試験[14)、15)]において、7vPnC に含まれる 7 つの共通血清型に対して、7vPnC と同様の免疫応答が確認され、6 つの追加血清型に対しても十分な免疫応答が示された。したがって、本剤は小児に対して、7 つの共通血清型による IPD に対して、7vPnC と同様の有効性が十分に期待され、6 つの追加血清型による IPD に対する有効性も期待される。
なお、本剤の有効性（免疫原性）の評価には、肺炎球菌ワクチンの IPD に対する有効性を評価するための指標として、世界保健機関（WHO）が推奨している[16)]抗莢膜 IgG 抗体濃度 0.35μg/mL を用いた。

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

〈解説〉
本剤により予防効果が期待できる肺炎球菌血清型を明確にするために設定した。
本剤は、本剤に含まれる 13 の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）に起因する高齢者の肺炎球菌感染症及び小児の IPD に対して予防効果が期待される。本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症に対する本剤の予防効果は認められていない。

5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

〈解説〉
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（以下、CRM_{197}）に結合させた結合型ワクチンであるため、ジフテリア毒素に対する抗体反応を示すこともある。しかし、ジフテリアに対する予防接種には転用できないことから設定した。

5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。
・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
・糖尿病
・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
・先天的又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御機能が低下した者
・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

〈解説〉
本剤の接種対象「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者」を明確にするために設定した。（「Ⅴ-5.（7）その他」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者:肺炎球菌による感染症の予防〉

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

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

・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。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

高齢者：肺炎球菌による感染症の予防

●本剤の1回接種あたりの用量（有効成分量）

23vPS未接種の高齢者を対象とした海外臨床試験[17]において、小児に用いた7vPnCの1倍用量、2倍用量及び4倍用量について免疫原性及び安全性を検討した。その結果、各用量間で免疫原性に対する統計学的な有意差は認められず、1倍用量においても十分な免疫原性が確認された。また、安全性について、用量依存的に局所反応の増加がみられたことから、高齢者においても小児と同じ用量（1回0.5mL）を設定した。

●接種経路

海外では筋肉内接種がワクチンの一般的な接種経路であり、乳幼児、小児及び成人を接種対象に海外で承認された本剤の接種経路も筋肉内接種である。また、本邦においても、成人を接種対象とする他ワクチンのうちいくつかは、筋肉内接種が接種経路として承認されている。そのため、本剤の高齢者を対象とした国内臨床試験[10]、[18]は筋肉内接種で実施した。その結果、本剤の良好な免疫原性及び忍容性が確認されたことから、接種経路として筋肉内接種を設定した。

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

●本剤の1回接種あたりの用量（有効成分量）

健康被験者及びPD罹患リスクを有する被験者を対象とした海外の臨床試験で、本剤（0.5mL）単回接種時の忍容性、安全性及び免疫原性は確認されており、米国、欧州及びその他の海外諸国では、0.5mLの単回接種が6～65歳未満に対する推奨用量である。本邦で実施したPD罹患リスクを有する6～65歳未満を対象とした国内臨床試験[13]で1回用量0.5mLの本剤を単回筋肉内接種したときの安全性及び忍容性は良好で高い免疫原性が示された。被験者全体（6～65歳未満）及び各年齢グループ（6～18歳未満、18～65歳未満）で本剤接種後1か月時のIgG及びOPAに基づく免疫応答は接種前と比較して高かった。また、事後解析においてリスク被験者及びハイリスク被験者の部分集団*でも被験者全体（6～65歳未満）と同様な免疫応答が認められたことから、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者（肺炎球菌による感染症の予防、接種年齢の制限は無い）に対する用量として1回0.5mLを設定した。

●接種経路

本邦で実施したPD罹患リスクを有する6～65歳未満を対象とした国内臨床試験[13]で1回用量0.5mLの本剤を単回筋肉内接種したときの安全性及び忍容性は良好で高い免疫原性が示された。被験者全体（6～65歳未満）及び各年齢グループ（6～18歳未満、18～65歳未満）で本剤接種後1か月時のIgG及びOPAに基づく免疫応答は接種前と比較して高かった。また、事後解析において、リスク被験者及びハイリスク被験者の部分集団*でも被験者全体（6～65歳未満）と同様な免疫応答が認められた。よって、PD 罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防、接種年齢の制限は無い）に対する接種経路として、筋肉内接種を設定した。

*治験責任医師が症例報告書に報告した病歴（選択基準および除外基準に基づきPDリスクと判断した疾患）および併用薬（免疫抑制作用を有する薬剤）に基づき、「リスク集団：慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、糖尿病および喫煙」と「ハイリスク集団：慢性腎疾患、血液または固形臓器の悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、免疫抑制作用を有する薬剤の使用、その他（上記に分類されなかった疾患：潰瘍性大腸炎、無脾症候群、原発性免疫不全症候群、結合組織障害)」に分類した。[注)]

注）本剤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とは、以下のような状態の者を指す。

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

小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防

●本剤の1回接種あたりの用量（有効成分量）

7vPnCに含まれる7つの共通血清型については、本邦においても海外と同じ用量（1回接種あたり血清型6Bは4.4μg、それ以外の血清型は2.2μg）を設定することが妥当と判断され、7vPnCが承認されている。また、7vPnCでの有効性及び安全性の検討結果も踏まえ、本剤の6つの追加血清型についても2.2μgの用量を検討した。小児を対象とした国内臨床試験[14)、19)]の結果、選択された用量において本剤の免疫原性及び忍容性が確認されたことから、これらを小児に対する用量として設定した。

●接種経路

本邦では、小児の予防接種は一般的に皮下接種で行われており、7vPnCも皮下接種として承認されていることから、本剤の国内臨床試験[14)、19)]は皮下接種で実施した。国内臨床試験[19)]（皮下接種）で得られた免疫原性データを海外臨床試験[15)]（筋肉内接種）の免疫原性データと比較した結果、本剤を皮下接種した場合にも良好な免疫応答が得られることが確認された。また、安全性については、接種経路の違い（皮下接種 対 筋肉内接種）によると考えられる局所（注射部位）反応について、皮下接種の方が筋肉内接種よりも高い発現頻度であったが、日本人乳幼児における本剤の安全性プロファイルは、外国人乳幼児と概ね同様であると考えられた。

よって、本剤の接種経路として皮下接種を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者・接種時期

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

本剤の接種は2か月齢以上6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下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

(1) 7か月齢以上12か月齢未満（接種もれ者）

・初回免疫:1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。

・追加免疫:1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12か月齢以降、皮下に注射する。

(2) 12か月齢以上24か月齢未満（接種もれ者）

・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

(3) 24か月齢以上6歳未満（接種もれ者）

・1回0.5mLを皮下に注射する。

〈解説〉

小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防

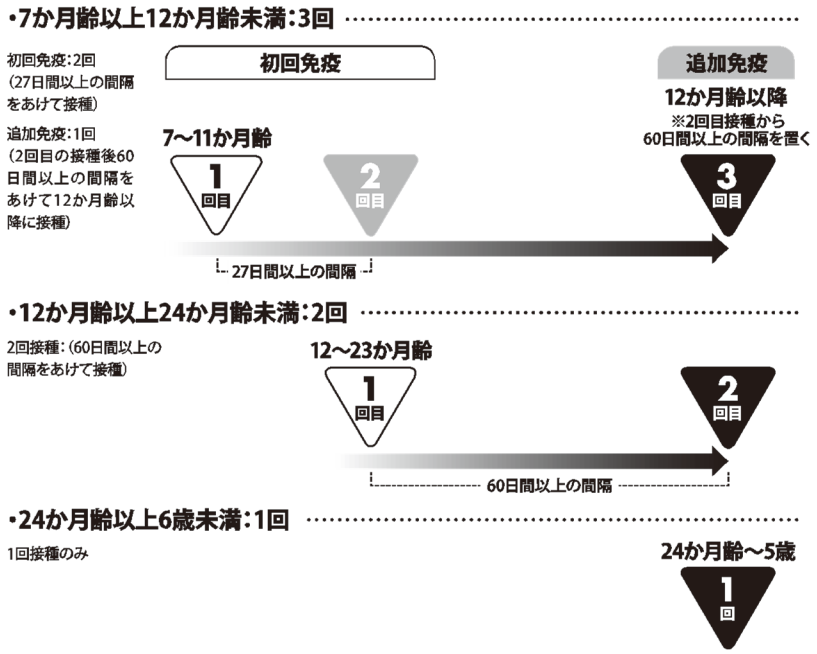
●標準接種スケジュール

国内臨床試験[19]において、7vPnCと同様の接種スケジュールで、2～6か月齢で接種を開始した健康乳幼児に対する免疫原性及び安全性が確認された。よって、本剤の標準接種スケジュールは、以下のとおり「2～6か月齢」から開始し、初回免疫として3回の接種を、いずれも27日間以上の間隔をおいて12か月齢未満までに行うとともに、初回免疫終了後(3回接種後)の追加免疫については、12か月齢以降、60日間以上の間隔を開けて接種することとした。なお、この追加免疫は1回のみの接種となるが、「12～15か月齢」の間に行うこと。

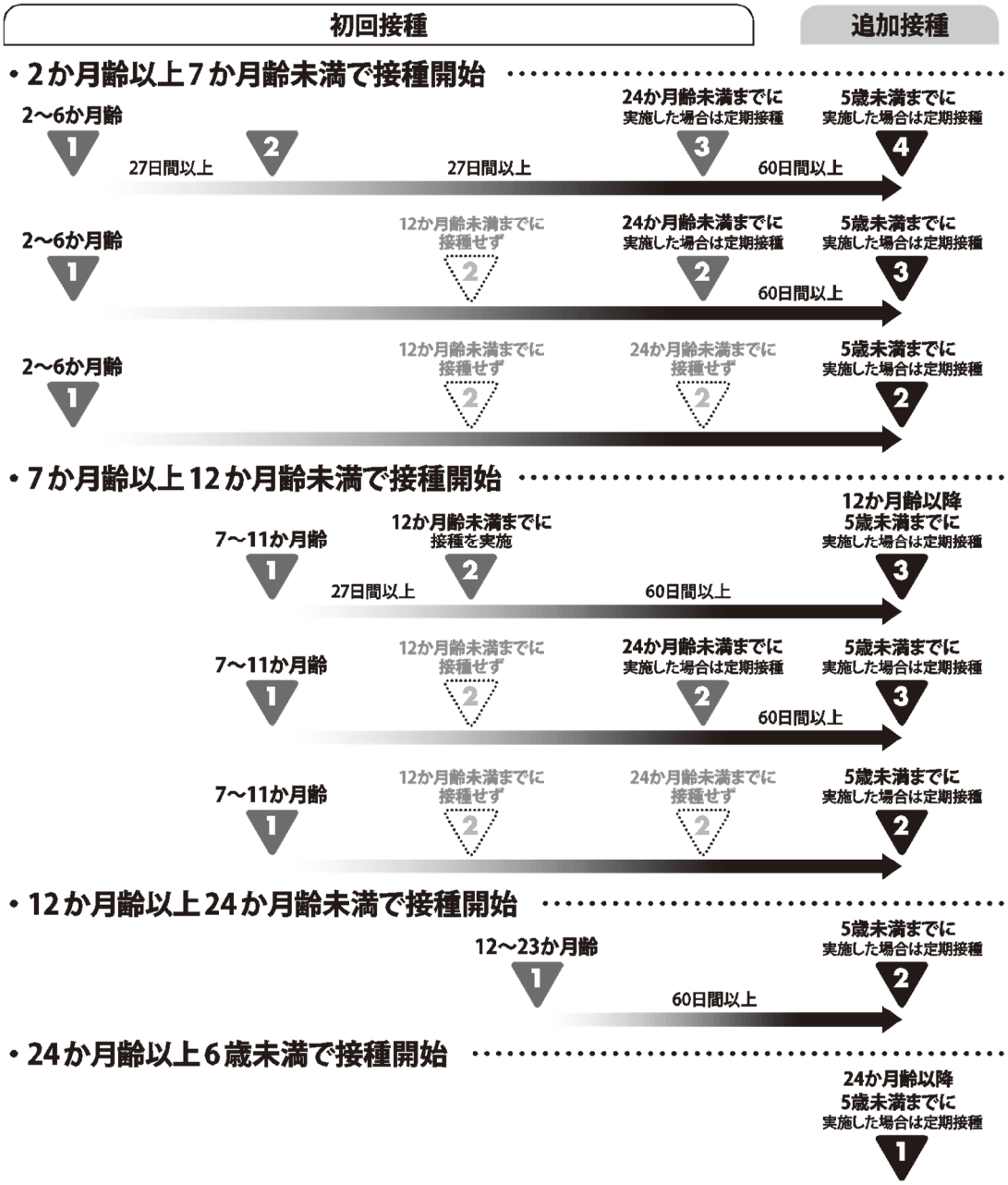
IPD（髄膜炎・菌血症等）発症予防には、適切な時期に、適切な間隔をおいて、必要な回数を接種することで、十分な免疫応答を得ることができる。

●接種もれ者

海外臨床試験[20]において、生後 2～6 か月齢までに接種を開始できなかった乳幼児に対し接種開始時期に応じて本剤の接種回数を減らした場合の免疫原性及び安全性を検討した。その結果、生後 7 か月齢以降に本剤の接種を開始した場合にも、規定した接種スケジュールに従って本剤を接種することにより、免疫原性及び安全性が確認された。よって、接種もれ者に対して、海外と同様の接種スケジュールを設定した。



＜参考＞ 2014年4月の定期接種実施要領改正に伴う プレベナー13の小児に対する定期接種スケジュール



「予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」（健康局長通知）平成 26 年 3 月 24 日付健発 0324 第 11 号[21]より作図

注）本スケジュールは予防接種実施規則及び定期接種実施要領に基づいて作成しており、電子添文の記載と一部異なる。

7.2 CRM_{197}とは異なるキャリアたん白を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤又は沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。

〈解説〉

本剤は、CRM_{197}をキャリアたん白として結合しているため、免疫応答能の低下している高齢者や、免疫系の発達が未熟な乳幼児に対しても有効なT細胞依存型の免疫応答を惹起するという特徴がある。しかし、CRM_{197}以外のキャリアたん白を結合した肺炎球菌結合型ワクチンとの互換性に関する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

7.3 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。[14.1.1参照]

〈解説〉

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

海外臨床試験において、他のワクチン（単味または混合：ジフテリア、破傷風、百日せき、インフルエンザ菌b型、不活化ポリオ、B型肝炎、C型髄膜炎菌、麻疹、おたふくかぜ、風疹、水痘）と本剤を同時に接種した結果、本剤の免疫原性及び安全性プロファイルに影響を与えないことが示された。また、接種部位や経路は異なるが、本剤をロタウイルスワクチンやA型肝炎ワクチンと同時に接種した結果、本剤の安全性プロファイルに影響は与えなかった。これらの結果から、医師が必要と認めた場合には、他の生ワクチン及び不活化ワクチンと同時接種することができるよう、その旨を記載した。また、混合接種については、本剤で経験がなく、9価肺炎球菌ワクチンとジフテリア、百日せき、破傷風混合ワクチンを混合した場合、ジフテリア、百日せき、破傷風の各抗体価が混合しない場合より低い傾向にあったことが示されている[22)]。

略語一覧

7vPnC	7価肺炎球菌結合型ワクチン
13vPnC	13価肺炎球菌結合型ワクチン
13vPnC+P80	処方にポリソルベート80を含む13vPnC
13vPnC-P80	処方にポリソルベート80を含まない13vPnC
23vPS	23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
CI	信頼区間
CRM_{197}	ジフテリア交差反応物質
Dip	ジフテリア
DPT	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
DPT/DTaP	ジフテリア、破傷風及び百日せき無菌体ワクチン
ELISA	酵素免疫測定法
FHA	線維状赤血球凝集素
FIM	線毛凝集原
GMC	幾何平均抗体濃度
GMFR	幾何平均上昇倍率
GMR	幾何平均比
GMT	幾何平均抗体価
HAV	A型肝炎ウイルスワクチン
HBV	B型肝炎ウイルスワクチン
Hib	インフルエンザ菌b型
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	造血幹細胞移植
IgG	免疫グロブリンG
IPD	侵襲性肺炎球菌感染症
IPV	不活化ポリオウイルスワクチン
mcOPA	機能的微小コロニーOPA
MedDRA	国際医薬用語集
MMR	麻しん、おたふくかぜ、風しん（ワクチン）
MnC	髄膜炎菌C群
NA	該当しない
OPA	オプソニン化貪食活性
PD	肺炎球菌疾患
PnC	肺炎球菌結合型ワクチン
PnPS	肺炎球菌ポリサッカライド
PRN	パータクチン
PRP	ポリリボシルリビトールリン酸
PT	百日せきトキソイド
QIV	4価不活化インフルエンザワクチン
SBA	血清殺菌試験
SC	皮下接種
SCD	鎌状赤血球症
Tet	破傷風
TIV	3価不活化インフルエンザ菌

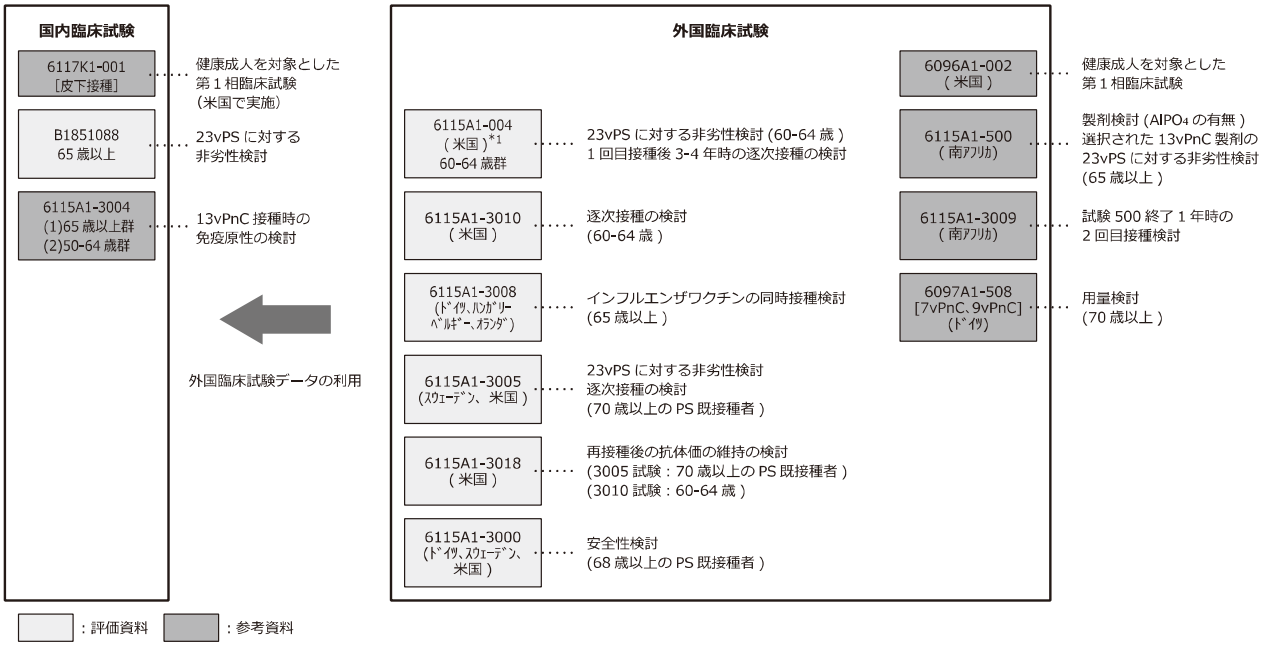
販売名とワクチン成分

ActHIB	インフルエンザ菌b型
Biopolio	経口ポリオウイルス
Easyfive	ジフテリア、破傷風、百日せき（全菌体）、インフルエンザ菌b型及びB型肝炎ウイルス
Engerix-B	B型肝炎ウイルス
Havrix	A型肝炎ウイルス
Infanrix hexa	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、B型肝炎ウイルス及びインフルエンザ菌b型
Infanrix-IPV+Hib	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
Meningitec	髄膜炎菌C群
Menitorix	インフルエンザ菌b型及び髄膜炎菌C群
MMR II	麻しん、おたふくかぜ及び風しん
NeisVac-C	髄膜炎菌C群
Pediacel	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
Pediarix	ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）、B型肝炎ウイルス及び不活化ポリオウイルス
PedvaxHIB	インフルエンザ菌b型
Pentavac	ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）、インフルエンザ菌b型及び不活化ポリオウイルス不活化ポリオウイルス
Pentaxim	ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）、インフルエンザ菌b型及び不活化ポリオウイルス
Pentacel	ジフテリア、破傷風、百日せき（無菌体）、インフルエンザ菌b型及び不活化ポリオウイルス
Priorix	麻しん、おたふくかぜ及び風しん
ProQuad	麻しん、おたふくかぜ及び風しん及び水痘ウイルス
Varivax	水痘ウイルス
VAQTA	A型肝炎ウイルス

◆高齢者：肺炎球菌による感染症の予防

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ



PS= 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン、AlPO4= リン酸アルミニウム

*1: 試験 004 として、CTD には 2 つの CSR(original,extension) が含まれる。Original CSR には 2 つの年齢群 (60-64 歳、50-59 歳) が含まれる。

13vPnC臨床試験の概要

試験	実施国	主要目的	対象[注1)]	治験ワクチン接種スケジュール	対象者数	概要
B1851088 [評価試験]	日本	23vPSに対する非劣性試験 免疫原性、安全性	≥65 歳 健康[注 2)] 23vPS 未接種者	①13vPnCまたは ②23vPSを1回筋肉内接種	①13vPnC：382 ②23vPS：382	第Ⅲ相試験 多施設共同 並行群間 無作為割付け 実薬対照 modified二重盲検[注3)]
6115A1-3004 [参考試験]	日本	13vPnC接種時の免疫応答評価試験 免疫原性、安全性	≥65歳 (グループ1) 50～64歳 (グループ2) 健康[注 2)] 23vPS未接種者	13vPnCを1回筋肉内接種	65歳以上：136 50～64歳：134	第Ⅲ相試験 多施設共同 単群 オープンラベル
6117K1-001 [参考試験]	米国 (被験者は日本人健康成人)	安全性、免疫原性	20～50歳 (日本健康成人) 23vPS 未接種者	①13vPnCまたは ②23vPSを1回皮下接種	①13vPnC：16 ②23vPS：15	第Ⅰ相試験 無作為割付け 実薬対照 オープンラベル

13vPnC臨床試験の概要（続き）

試験	実施国	主要目的	対象[注1)]	治験ワクチン 接種スケジュール	対象者数	概要
6115A1-004 [評価試験] 評価試験はコホート1 のみ	米国	23vPSに対する非劣性試験 免疫原性、安全性	【コホート1】 60～64歳 【コホート2】 50～59歳 健康[注2)] 23vPS未接種者	【コホート1】 ①13vPnCまたは ②23vPSを1回筋肉内接種 【コホート2】 ③13vPnCを1回筋肉内接種	【コホート1】 ①13vPnC：418 ②23vPS：417 【コホート2】 ③13vPnC：404	第Ⅲ相試験 【コホート1】 多施設共同 並行群間 無作為割付け 実薬対照 modified二重盲検[注3)] 【コホート2】 多施設共同 オープンラベル
6115A1-004 延長試験 (004Extension) [評価試験] 評価試験はコホート1 のみ	米国	23vPSとの免疫応答比較試験 免疫原性、安全性	試験004において治験ワクチン接種者	試験004の1回目接種（接種1）の3～4年後に以下ワクチンを1回筋肉内接種 【コホート1】 ①13vPnC群：13vPnC ②13vPnC群：23vPS ③23vPS群：23vPS 【コホート2】 ④13vPnC	【コホート1】 ①13vPnC/13vPnC：108 ②13vPnC/23vPS：108 ③23vPS/23vPS：189 【コホート2】 ④13vPnC/13vPnC：214	第Ⅲ相試験 多施設共同 実薬対照 オープンラベル
6115A1-3005 [評価試験]	米国、スウェーデン	23vPSに対する非劣性試験 免疫原性、安全性	≥70歳（歩行可能） 23vPS既接種者 (5年以上前)	【接種1】 ①13vPnCまたは ②23vPSを1回筋肉内接種 【接種2】 接種1の1年後に全被験者に13vPnCを1回筋肉内接種	【接種1】 ①13vPnC：464 ②23vPS：474 【接種2】 ③13vPnC：391 ④23vPS：404	第Ⅲ相試験 多施設共同 並行群間 無作為割付け 実薬対照 modified二重盲検[注3)]
6115A1-3010 [評価試験]	米国	逐次接種の検討及び肺炎球菌非劣性試験 免疫原性、安全性	60～64歳 健康[注2)] 23vPS未接種者	【接種1】 ①13vPnCまたは ②23vPSを1回筋肉内接種 【接種2】 接種1の1年後に以下ワクチンを1回筋肉内接種 ③13vPnC群：13vPnC ④13vPnC群：23vPS ⑤23vPS群：13vPnC	【接種1】 ①13vPnC：482 ②23vPS：238 【接種2】 ③13vPnC/13vPnC：180 ④13vPnC/23vPS：302 ⑤23vPS/13vPnC：238	第Ⅲ相試験 多施設共同 並行群間 無作為割付け 実薬対照 modified二重盲検[注3)]
6115A1-3018 [評価試験]	米国	抗体レベルの持続性の検討 免疫原性、安全性	試験3005、試験3010において、接種1及び接種2の両方接種者	該当なし	試験3005: 13vPnC/13vPnC:221 23vPS/13vPnC:222 試験3010: 13vPnC/13vPnC:130 13vPnC/23vPS:210 23vPS/13vPnC:179	第Ⅲ相試験 多施設共同 オープンラベル
6115A1-3008 [評価試験]	ドイツ、ハンガリー、ベルギー、オランダ	インフルエンザワクチン（TIV）と同時接種時の免疫原性比較試験 免疫原性、安全性	≥65歳 健康[注2)] 23vPS未接種者	①13vPnC+TIV接種後、1か月後にプラセボを筋肉内接種 ②プラセボ+TIV接種後、1か月後に13vPnCを筋肉内接種	① 13vPnC+TIV/プラセボ：577 ②プラセボ+TIV/13vPnC：575 ※1回目接種を受けた被験者数	第Ⅲ相試験 多施設共同 並行群間 無作為割付け 二重盲検
6115A1-3000 [評価試験]	米国、スウェーデン、ドイツ	安全性、反応原性の評価試験	≥68歳（歩行可能） 23vPS 既接種者 (3年以上前)	13vPnCを1回筋肉内接種	13vPnC：1049	第Ⅲ相試験 多施設共同 単群 オープンラベル

13vPnC臨床試験の概要（続き）

試験	実施国	主要目的	対象[注1)]	治験ワクチン 接種スケジュール	対象者数	概要
6115A1-500 [参考試験]	南アフリカ	製剤選択試験 及び23vPSに対する非劣性試験 免疫原性、安全性	≥65歳（歩行可能） 23vPS未接種者	【接種1】 ①13vPnC+AlPO$_4$または ②13vPnC-AlPO$_4$または ③23vPSを1回筋肉内接種 【接種2】 接種1の1年後に以下ワクチンを1回筋肉内接種 13vPnC+AlPO$_4$群：13vPnC+AlPO$_4$または23vPS 13vPnC-AlPO$_4$群：23vPS 23vPS群：接種なし	①13vPnC+AlPO$_4$：309 ②13vPnC-AlPO$_4$：305 ③23vPS：301 ※接種1の被験者数	第Ⅱ相試験 多施設共同 並行群間 無作為割付け 実薬対照 オープンラベル
6115A1-3009 [参考試験]	南アフリカ	肺炎球菌免疫応答比較試験 免疫原性、安全性	≥65歳 試験500で13vPnC+AlPO$_4$/23vPSの順序での接種者	試験500の接種2の1年後に13vPnCを1回筋肉内接種	13vPnC：105	第Ⅲ相試験 多施設共同 単群 オープンラベル
6096A1-002 [参考試験]	米国	安全性、免疫原性	18～50歳 健康成人 23vPS未接種者	①13vPnCまたは ②23vPSを1回筋肉内接種	①13vPnC：15 ②23vPS：15	第Ⅰ相試験 無作為割付け 実薬対照 オープンラベル
6097A1-508 [参考試験]	ドイツ	用量検討比較試験 免疫原性、安全性	≥70歳（歩行可能） 23vPS未接種者	【接種1】 3用量レベルの肺炎球菌結合型ワクチン（7vPnC、2x、4x）または23vPSを1回筋肉内接種 【接種2】 接種1の1年後に以下ワクチンを1回筋肉内接種 7vPnC、2x、4x群：同ワクチンまたは23vPS 23vPS群：7vPnC	7vPnC：105 2x：110 4x：108 23vPS：103 ※接種1の被験者数	第Ⅰ相試験 多施設共同 無作為割付け 比較対照 オープンラベル

注1）：本剤の適応対象は2か月齢以上6歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

注2）：健康被験者；健康成人または安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前12週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患）を有する者（ただし治験実施計画書に定めた除外基準に規定された疾患を除く）。

注3）：modified二重盲検は、治験ワクチンを調剤し接種する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者、安全性の評価者、被験者自身は盲検下にあったことを示す。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床試験

非劣性試験（B1851088 試験）[10)]

23vPS の接種歴のない 65 歳以上の高齢者を対象に 13vPnC または 23vPS 単回接種後の免疫原性、忍容性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、modified 二重盲検比較試験* ＊:modified 二重盲検は、治験ワクチンを調剤し接種する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者、安全性の評価者、被験者自身は盲検下にあったことを示す。
対象	23vPS 未接種の 65 歳以上の日本人高齢者 764 例
主な登録基準	・組入れ時に65歳以上の日本人男女高齢者 ・病歴調査、診察及び臨床的判断により、本試験に適格と判断された健康な被験者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前12週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。 等
主な除外基準	1.免疫不全状態であるまたはその状態であることが疑われる者。 2.治験ワクチン接種6か月前から試験終了までの期間中、ジフテリアを含有するワクチンまたはトキソイドの接種歴または接種予定のある者。 3.ワクチンまたはその構成成分による、アナフィラキシーなどの過敏症を含む高度の有害事象の既往を有する者。 4.承認された肺炎球菌ワクチンまたは他の治験用肺炎球菌ワクチンの接種歴を有する者。 5.治験ワクチン接種前5年間に、肺炎球菌感染症の罹患に関する医療上の記録を有する者。 6.介護施設、長期療養施設、その他の施設に居住する者、もしくは半熟練介護を必要とする者。 等
試験方法	1：1の比率で13vPnC群 382例、23vPS群 382例に無作為割付けされ接種を受けた。 接種方法：13vPnCまたは23vPS、1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。
主要目的	・治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）抗体価を指標として、13vPnCと23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（23vPS）に含有される12共通血清型について、13vPnCにより誘導される免疫応答の23vPSに対する非劣性を示す。 ・治験ワクチン接種後1か月時において、13vPnCを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合が、23vPSを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合に比べて統計学的に有意に高いことを示す。
主要評価項目	免疫原性： 治験ワクチン接種後1か月時の13vPnC及び23vPSに含まれる12共通血清型に対する血清型特異的OPA幾何平均抗体価(GMT)（非劣性の検証)、及び治験ワクチン接種後1か月時に13vPnCのみに含まれる血清型6Aに対するOPA抗体価が接種前に比べて4

	倍以上上昇した被験者の割合（統計学的有意性の検証）。 安全性： 局所反応及び全身反応： 治験ワクチン接種後14日間（治験ワクチン接種日をDay1とする）、被験者自身が、あらかじめ規定した接種部位における局所反応（発赤、腫脹、疼痛及び腕の動きの制限）及び全身反応（体温、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、発疹、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化、症状の治療のための解熱剤及び鎮痛剤の使用）に関する質問への回答を電子日誌に入力することにより収集された、局所反応及び全身反応。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。 その他の有害事象： 同意説明文書への署名から接種後1か月時（28～42日）（治験ワクチン接種後の採血時）までの間に治験責任（分担）医師が収集した有害事象（AE）。
副次評価項目	治験ワクチン接種後1か月時の12共通血清型及び血清型6Aに対する血清型特異的OPA GMT（統計学的有意性の検証）。

有効性の結果（免疫原性）

13vPnC と 23vPS に含まれる全 12 共通血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の血清型特異的 OPA GMT は、23vPS 接種群と比較して非劣性であり（OPA GMT 比の両側 95%信頼区間(CI)下限が 0.5 を上回った）、12 共通血清型中 9 血清型（血清型 4、5、6B、7F、9V、18C、19A、19F 及び 23F）及び血清型 6A について統計学的に有意に高かった（OPA GMT 比の両側 95%CI 下限が、9 血清型について 1 を上回り、血清型 6A について 2 を上回った）。また、13vPnC のみに含まれる血清型 6A について、OPA 抗体価が、ワクチン接種前から接種後 1 か月時までに 4 倍以上上昇した被験者の割合は、13vPnC 接種群 204/280 例（72.9%）であり、23vPS 接種群 127/277 例（45.8%）と比較して統計学的に有意に高かった（OPA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合の差は 27.0%[19.0、34.8]であり、割合の差の両側 95%CI 下限が 0 を上回った）。

13vPnC 又は 23vPS の接種後 1 か月時の OPA GMT の比較

血清型	OPA GMT (95%CI[a])		比[c] (95%CI[d])
	13vPnC n[b]=308-323	23vPS n[b]=305-323	
共通血清型			
1	101 (81.3、124.3)	76 (61.5、95.1)	1.3 (0.97、1.78)
3	43 (37.0、51.0)	62 (53.1、71.8)	0.7 (0.56、0.88)
4	959 (792.5、1160.7)	408 (323.7、514.4)	2.4 (1.74、3.17)
5	342 (274.5、426.6)	114 (93.5、138.7)	3.0 (2.24、4.04)
6B	1935 (1614.8、2319.7)	1356 (1137.0、1616.3)	1.4 (1.11、1.84)
7F	1935 (1670.4、2242.1)	1374 (1161.0、1625.0)	1.4 (1.13、1.76)
9V	790 (611.1、1020.1)	380 (285.9、504.6)	2.1 (1.42、3.04)
14	983 (818.5、1179.7)	1016 (850.4、1214.7)	1.0 (0.75、1.25)
18C	1937 (1589.3、2360.1)	881 (691.8、1122.2)	2.2 (1.61、3.00)
19A	909 (767.2、1075.9)	411 (340.1、496.9)	2.2 (1.72、2.85)
19F	698 (539.0、905.1)	356 (276.7、458.2)	2.0 (1.37、2.81)
23F	424 (333.0、540.9)	177 (139.0、226.5)	2.4 (1.70、3.37)
13vPnCにのみ含まれる血清型			
6A	2043 (1701.6、2452.7)	657 (518.7、833.0)	3.1 (2.31、4.18)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価
a. 信頼区間は、対数抗体価の平均値に対して Student の t 分布に基づき算出した信頼区間を逆変換
b. n=各血清型に対して確定した OPA 抗体価を有する被験者数
c. OPA GMT 比(13vPnC/23vPS)は、対数測定値のワクチン群間の平均値の差を逆変換して算出
d. OPA GMT 比の信頼区間は、対数測定値の平均値の差（13vPnC-23vPS）に対して Student の t 分布に基づき算出した信頼区間を逆変換

安全性の結果

局所反応

治験ワクチン接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、13vPnC 接種群で 179/321 例（55.8%）、23vPS 接種群で 144/320 例（45.0%）であり 13vPnC 接種群で統計学的に有意に高かった(p=0.007)。両ワクチン群でみられた局所反応は、疼痛［13vPnC 接種群で 141/317 例(44.5%)、23vPS 接種群で 120/312 例（37.6%)］、発赤［86/312 例（27.6%)、33/314 例（10.5%)］、腫脹［65/310 例 (21.0%)、20/312 例 (6.4%)］及び上腕の可動性の低下［48/312 例 (15.4%)、55/314 例（17.5%)］であった。

腫脹、疼痛、腕の動きの制限の平均持続期間は、両ワクチン群間で同程度であり、2.9 日間を超えなかった。発赤の平均持続期間は、13vPnC 接種群（3.9 日間）の方が 23vPS 接種群（1.9 日間）に比べてわずかに長かった。

局所反応は、両ワクチン群ともに、1～4 日目において高い発現率であった。13vPnC 群では、局所反応の発現率は 5 日目までに低下したが、その後、6～9 日目で上昇し、14 日間の観察期間の残りの期間では低下した。

全身反応

治験ワクチン接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、13vPnC 接種群で 119/314 例（37.9%）、23vPS 接種群で 110/317 例（34.7%）であった。両ワクチン群でみられた主な全身反応は、新規の全身性筋肉痛［13vPnC 接種群で 58/311 例（18.6%）、23vPS 接種群で 55/313 例（17.6%）］、疲労［13vPnC 接種群で 50/309 例（16.2%）、23vPS 接種群で 50/314 例（15.9%）］及び頭痛［13vPnC 接種群で 28/308 例（9.1%）、23vPS 接種群で 36/314 例（11.5%）］であった。発疹の発現率は、13vPnC 接種群 26/308 例（8.4%）、23vPS 接種群 10/312 例（3.2%）であり、13vPnC 接種群で統計学的に有意に高かった（p=0.005）。

全身反応の平均持続期間は両ワクチン群間で同様であり、4.6 日間を超えなかった。13vPnC 接種群の全身反応発現率は、1～2 日目において最も高く、4 日目までに低下したが、5～9 日目に上昇した。

その他の有害事象

治験期間中に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC 接種群 13/333 例（3.9%）、23vPS 接種群 5/331 例（1.5%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、13vPnC 接種群で注射部位紅斑 1/333 例（0.3%）、23vPS 接種群 0/331 例（0.0%）であった。

重篤な有害事象

本治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、両群 1 例ずつ認められたが、いずれも因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象

本治験において、有害事象による中止例はなかった。

②海外臨床試験

ｉ）同時接種ワクチン免疫原性比較試験（高齢者、欧州）（6115A1-3008 試験）[23)～25)]

23vPS 接種歴のない 65 歳以上の健康成人を対象に、13vPnC と 3 価不活化インフルエンザワクチン（TIV）を同時接種したときの安全性、免疫原性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、二重盲検比較試験
対象	23vPS 未接種の 65 歳以上の健康成人 1,160 例
主な登録基準	・組入れ時に65歳以上の男女成人 ・病歴調査、診察及び治験責任医師により、本試験に適格と判断された者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前12週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。　等
主な除外基準	1.治験ワクチン接種前6か月以内にTIVの接種を受けた者。 2.治験ワクチン接種前6か月以内にジフテリア含有ワクチンの接種を受けた者、または試験完了前にジフテリア含有ワクチンの接種を計画している者。 3.卵たん白（卵または卵製品）及び鶏たん白に対してアレルギーを有する者。 4.免疫不全状態であるまたはその状態であることが疑われる者 5.重篤な慢性疾患、末期の腎疾患、臨床的に不安定な心疾患等を有する者　等
試験方法	1：1の比率で13vPnCとTIVを同時接種し、1か月後にプラセボを接種する群（[13vPnC+TIV]/プラセボ群、同時接種群）580例と、プラセボとTIVを同時接種し、1か月後に13vPnCを接種する群（[プラセボ+TIV]/13vPnC群、単独接種群）580例に無作為割付けされ接種を受けた。 接種方法：1回目のワクチン各0.5mLを1回、異なる腕に筋肉内接種し、その1か月後に2回目のワクチンを接種した。
主要目的	・TIV接種後1か月時において、A/H1N1、A/H3N2及びBワクチン株に対する標準赤血球凝集抑制試験（HI）により測定する抗体価を指標として、13vPnCと同時接種したときのTIVで誘導された免疫応答について、TIV単独接種で誘導された免疫応答に対する非劣性を示す。 ・部分被験者集団を対象に、血清型特異的IgG抗体濃度を指標として、TIVと同時接種したときの13vPnCで誘導された13の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）に対する免疫応答について、TIV接種の1か月後に接種した13vPnCで誘導された免疫応答に対する非劣性を示す。
主要評価項目	免疫原性： TIV；TIV接種後1か月時（29～43日）で、各インフルエンザウイルス株に対するHI抗体価が4倍以上上昇した被験者（抗体陽転者）の割合（非劣性の検証）。 肺炎球菌応答；605例の部分集団における、13vPnC接種後1か月時（29～43日）に測定した血清型特異的肺炎球菌IgG GMC（非劣性の検証）。 安全性： 治験ワクチン接種後14日間（治験ワクチン接種日をDay1とする）、被験者自身が、あらかじめ規定した接種部位における局所反応（発赤、腫脹、疼痛及び腕の動きの制限）及び全身反応（体温、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、発疹、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化、症状の治療のための解熱剤及び鎮痛剤の使用）に関する質問への回答を電子日誌に入力することにより収集された、局所反応及び全身反応。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。 その他の有害事象： 同意説明文書への署名からvisit3（visit2での最終の治験ワクチン接種後29～43日）までの間に発現した有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）。

有効性の結果（免疫原性）

TIV に対する免疫応答

TIV に含まれる 3 つのウイルス抗原(A/H1N1、A/H3N2 及び B 株)について、[13vPnC+TIV]/プラセボ群（13vPnC+TIV 同時接種群）の 1 か月後の HI 抗体価は、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群（TIV 単独接種群）と比較して、A/H1N1 株及び B 株について非劣性が示された（HI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合の差の両側 95%CI 下限が-0.10 を上回った）が、A/H3N2 株について、わずかに非劣性基準を下回った。

1 回目の治験ワクチン接種後 1 か月時の HI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者（抗体陽転者）の比較

	[13vPnC+TIV]/プラセボ群 (13vPnC+TIV 同時接種群)	[プラセボ+TIV]/13vPnC 群 (TIV 単独接種群)	割合の差 (95%CI)
A/H1N1 株	440/548 例（80.3%）	429/546 例（78.6%）	1.7% (-3.1、6.5)
A/H3N2 株	316/545 例（58.0%）	341/545 例（62.6%）	-4.6% (-10.4、1.3)
B 株	286/548 例（52.2%）	295/546 例（54.0%）	-1.8% (-7.8、4.1)

一方、欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)[26] において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準（>30%）を用いて免疫原性の評価を行ったところ、13vPnC+TIV 同時接種群の 1 回目接種後 1 か月時の HI 抗体価は、3 株とも評価基準をすべて満たした。

13vPnC に対する免疫応答

13vPnC に含まれる 13 血清型について、[13vPnC+TIV]/プラセボ群の 1 回目接種（13vPnC+TIV 同時接種）後 1 か月時の IgG GMC は、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群の 2 回目接種（13vPnC 単独接種）と比較して、13 血清型中 12 血清型（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A 及び 23F）について非劣性が示された（IgG GMC 比の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った）が、血清型 19F について、IgG GMC 比の 95%CI 下限が 0.49 で非劣性基準をわずかに下回った。13vPnC＋TIV 同時接種後 1 か月時の OPA GMT は、13vPnC 単独接種群と比較して、血清型 4、7F 及び 9V を除くすべての血清型について非劣性であった（OPA GMT 比の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った)。

[13vPnC+TIV]/プラセボ群の1回目接種(13vPnC+TIV同時接種)後と
[プラセボ+TIV]/13vPnC群の2回目接種(13vPnC単独接種)後のOPA GMTの比較

血清型	OPA GMT (95%CI[a])		比[c] (95%CI[d])
	[13vPnC+TIV]/プラセボ群 1回目接種(13vPnC+TIV同時接種)後 n[b]=235-259	[プラセボ+TIV]/13vPnC群 2回目接種(13vPnC単独接種)後 n[b]=234-255	
1	88 (71.1、108.3)	95 (76.8、117.9)	0.9 (0.68、1.24)
3	46 (37.9、56.1)	51 (41.7、61.7)	0.9 (0.69、1.20)
4	997 (766.3、1296.0)	1486 (1174.7、1879.8)	0.7 (0.47、0.95)
5	124 (97.3、158.8)	112 (85.1、146.3)	1.1 (0.77、1.60)
6A	1220 (950.6、1566.7)	1597 (1256.4、2030.3)	0.8 (0.54、1.08)
6B	1564 (1239.4、1973.9)	2017 (1564.8、2599.9)	0.8 (0.55、1.09)
7F	607 (444.2、828.8)	835 (619.9、1123.9)	0.7 (0.47、1.12)
9V	477 (348.5、652.7)	723 (528.1、988.9)	0.7 (0.42、1.03)
14	975 (781.6、1215.5)	1088 (858.4、1379.1)	0.9 (0.65、1.24)
18C	1158 (909.5、1475.1)	1415 (1122.0、1785.8)	0.8 (0.59、1.14)
19A	445 (365.1、542.1)	539 (427.8、679.7)	0.8 (0.61、1.12)
19F	378 (295.8、483.8)	467 (360.7、605.1)	0.8 (0.57、1.16)
23F	245 (180.2、332.4)	295 (217.9、400.8)	0.8 (0.54、1.27)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価

a. 信頼区間は、対数抗体価の平均値に対してStudentのt分布に基づき算出した信頼区間を逆変換

b. n=各血清型に対して確定したOPA抗体価を有する被験者数

c. [プラセボ+TIV]/13vPnC群に対する[13vPnC+TIV]/プラセボ群のOPA GMT比は、対数測定値のワクチン群間の平均値の差を逆変換して算出

d. 比の信頼区間は、対数測定値の平均値の差（[13vPnC+TIV]/プラセボ群-[プラセボ+TIV]/13vPnC 群）に対してStudentのt分布に基づき算出した信頼区間を逆変換

安全性の結果

局所反応

13vPnC 接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、[13vPnC+TIV]/プラセボ群 1 回目接種（13vPnC+TIV 同時接種）で 229/488 例（46.9%）、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群 2 回目接種（13vPnC 単独接種）で 219/470 例（46.6%）であり、TIV との同時接種により局所反応の発現率が上昇することはなかった。

全身反応

13vPnC 接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、[13vPnC+TIV]/プラセボ群 1 回目接種（13vPnC+TIV 同時接種）で 307/510 例（60.2%）であり、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群 2 回目接種（13vPnC 単独接種）の 237/488 例（48.6%）と比較して高かった。

主な全身反応は、疲労 178/476 例（37.4%）、130/456 例（28.5%）、頭痛 154/472 例（32.6%）、111/449 例（24.7%）、新規の全身性筋肉痛 126/468 例（26.9%）、105/448 例（23.4%）であった。

その他の有害事象

治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、[13vPnC+TIV]/プラセボ群 1 回目接種（13vPnC+TIV 同時接種）で 10/576 例（1.7%）、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群 2 回目接種（13vPnC 単独接種）で 6/558 例（1.1%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、報告されなかった。

重篤な有害事象

本治験中に 2 例の死亡が認められたが、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

重篤な有害事象は、[13vPnC+TIV]/プラセボ群で 11 例、[プラセボ+TIV]/13vPnC 群で 5 例報告されたが、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

治験中止に至った有害事象

本治験において、有害事象による中止例が 1 例、[13vPnC+TIV]/プラセボ群でプラセボ接種後に認められたが、治験ワクチンと関連しないと判断された。

ⅱ）23vPS 接種歴を有する高齢者を対象とした試験（米国、スウェーデン）（6115A1-3005 試験）[11)、27)]

試験への組入れの少なくとも 5 年以上前に 23vPS を 1 回接種した 70 歳以上の高齢者[注)] を対象に、23vPS 接種を対照として 13vPnC を接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性を比較検討した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、modified 二重盲検比較試験* *:modified 二重盲検は、治験ワクチンを調剤し接種する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者、安全性の評価者、被験者自身は盲検下にあったことを示す。
対象	試験組入れの少なくとも 5 年以上前に 23vPS を 1 回接種した 70 歳以上の歩行可能な高齢者 938 例
主な登録基準	・組入れ時に70歳以上の男女高齢者 ・病歴調査、診察及び臨床的判断により、本試験に適格と判断された被験者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前12週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。等
主な除外基準	1.免疫不全状態であるまたはその状態であることが疑われる者。 2.治験ワクチン接種前6か月以内にジフテリア含有ワクチンの接種を受けた者、または試験完了前にジフテリア含有ワクチンの接種を計画している者。 3.ワクチンによる高度の有害事象の既往を有する者。 4.組入れ前に23vPSを2回以上接種した被験者または過去に肺炎球菌結合型ワクチンの接種を受けた者。 5.過去5年以内に肺炎球菌感染の記録がある者。 6.介護施設、長期療養施設、その他の施設に居住する者、もしくは半熟練介護を必要とする者。 等
試験方法	1：1の比率で13vPnC群 464例、23vPS群 474例の2群に無作為に割付けされ接種を受けた。接種後1年時に全被験者に13vPnCを接種した（13vPnC/13vPnC群:391例、23vPS/13vPnC群:404例）。 接種方法：13vPnCまたは23vPS、1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。
主要目的	・治験ワクチン1回目接種（Year0）後1か月時の血清型特異的OPA抗体価を指標として、13vPnCと23vPSに含有される12共通血清型について、13vPnCにより誘導される免疫応答の23vPSに対する非劣性を示す。 ・治験ワクチン1回目接種（Year0）後1か月時において、13vPnCを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合が、23vPSを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合に比べて統計学的に有意に高いことを示す。
主要評価項目	免疫原性： 12共通血清型について、1回目の治験ワクチン接種後1か月時の各血清型のOPA GMT（非劣性の検証）。 血清型6Aについて、1回目の治験ワクチン接種後1か月時の血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合（統計学的有意性の検証）。 安全性： 局所反応及び全身反応： 治験ワクチン接種後14日間（治験ワクチン接種日をDay1とする）、被験者自身が、あらかじめ規定した接種部位における局所反応（発赤、腫脹、疼痛及び腕の動きの制限）及び全身反応（体温、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、発疹、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化、症状の治療のための解熱剤及び鎮痛剤の使用）に関する質問への回答を電子日誌に入力することにより収集された、局所反応及び全身反応。 その他の有害事象： 同意説明文書への署名から治験ワクチン接種後1か月時（29～43日）までの間に発現した有害事象（AE）及び治験ワクチン接種後約6か月間に発現した新たに診断さ

	れた慢性の医学的状態（自己免疫疾患、神経炎症性疾患など）、重篤な有害事象（SAE）、試験期間中（同意署名～試験終了時）に発現した死亡。
副次評価項目	12共通血清型及び血清型6Aについて、1回目の治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的OPA GMT。 12共通血清型及び血清型6Aについて、2回目の治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的OPA GMT。

有効性の結果（免疫原性）

1回目接種

13vPnCと23vPSに含まれる全12共通血清型について、13vPnC接種後1か月時のOPA GMTは、23vPS接種群と比較して非劣性であり（OPA GMT比の両側95%CI下限が0.5を上回った）、12共通血清型中10血清型（血清型1、4、5、6B、7F、9V、18C、19A、19F及び23F）及び血清型6Aについて統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CI下限が、10血清型について1を上回り、血清型6Aについて2を上回った）。また、13vPnCのみに含まれる血清型6Aについて、OPA抗体価が、治験ワクチン接種前から接種後1か月時までに4倍以上上昇した被験者の割合は、13vPnC接種群290/408例（71.1%）であり、23vPS接種群112/411例（27.3%）と比較して統計学的に有意に高かった（OPA抗体が4倍以上上昇した被験者の割合の差は43.8%[37.4、49.9]であり、割合の差の両側95%CI下限が0を上回った）。

これらの結果より、少なくとも5年以上前に23vPSを1回接種した70歳以上の高齢者に13vPnCを接種した場合、23vPSを再接種した場合と比較して良好な免疫応答が示された。

13vPnC または 23vPS の接種後 1 か月時の OPA GMT の比較

血清型	OPA GMT (95%CI[a])		比[c] (95%CI[d])
	13vPnC n[b]=400-426	23vPS n[b]=395-445	
共通血清型			
1	81 (68.4、95.9)	55 (46.2、64.8)	1.5 (1.17、1.88)
3	55 (47.7、62.9)	49 (42.9、56.9)	1.1 (0.91、1.35)
4	545 (441.9、672.3)	203 (157.1、262.2)	2.7 (1.93、3.74)
5	72 (59.7、86.6)	36 (29.5、43.1)	2.0 (1.55、2.63)
6B	1261 (1024.7、1552.6)	417 (330.5、526.7)	3.0 (2.21、4.13)
7F	245 (191.9、312.4)	160 (123.5、207.9)	1.5 (1.07、2.18)
9V	181 (138.0、237.0)	90 (67.8、119.7)	2.0 (1.36、2.97)
14	280 (227.5、345.5)	285 (228.9、354.3)	1.0 (0.73、1.33)
18C	907 (761.9、1080.1)	481 (385.1、600.7)	1.9 (1.42、2.50)
19A	354 (307.7、408.4)	200 (170.0、234.4)	1.8 (1.43、2.20)
19F	333 (273.2、404.8)	214 (174.3、262.8)	1.6 (1.17、2.06)
23F	158 (126.0、198.6)	43 (34.2、53.5)	3.7 (2.69、5.09)
13vPnC にのみ含まれる血清型			
6A	903 (726.7、1121.3)	94 (74.1、118.5)	9.6 (7.00、13.26)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価

a：信頼区間は、対数抗体価の平均値に対して Student の t 分布に基づき算出した信頼区間を逆変換

b：n=各血清型に対して確定した OPA 抗体価を有する被験者数

c：OPA GMT 比(13vPnC/23vPS)は、対数測定値のワクチン群間の平均値の差を逆変換して算出

d：OPA GMT 比の信頼区間は、対数測定値の平均値の差（13vPnC-23vPS）に対して Student の t 分布に基づき算出した信頼区間を逆変換

2回目接種

13血清型すべてのOPA GMTについて13vPnC/13vPnC接種後の応答は13vPnCの1回目接種後と同等の免疫応答であり、13vPnC/13vPnC接種後の応答は23vPSの1回目接種後の応答と比較して非劣性であった（両側95%CI下限が0.5を上回った）。12共通血清型中11血清型（血清型1、3、4、5、6B、7F、9V、18C、19A、19F及び23F）及び血清型6Aについて、13vPnC/13vPnC接種順序で誘導される免疫応答は23vPS/13vPnC接種順序に比べて統計学的に有意に高かった（GMRの両側95%CI下限が1を上回った）。すべての血清型について、23vPS/13vPnC接種後のOPA GMTは、13vPnCの1回目接種後に比べて統計学的に有意に低かった（GMRの両側95%CI上限が1を下回った）。

安全性の結果

局所反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、13vPnC 接種群で 209/370 例（56.5%）、23vPS 接種群で 248/387 例（64.1%）であった。

治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 191/304 例（62.8%）、23vPS/13vPnC 接種群で 189/311 例（60.8%）であった。

全身反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、13vPnC 接種群で 234/388 例（60.3%）、23vPS 接種群で 275/403 例（68.2%）であった。

治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 161/290 例（55.5%）、23vPS/13vPnC 接種群で 174/299 例（58.2%）であった。

その他の有害事象

治験ワクチン 1 回目接種後約 1 か月間に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC 接種群 8/463 例（1.7%）、23vPS 接種群 16/473 例（3.4%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、13vPnC 接種群では認められず（0/463 例）、23vPS 接種群では 1/473 例 2 件（0.2%）であり、注射部位運動障害及びワクチン接種部位疼痛であった。

治験ワクチン 2 回目接種後約 1 か月間に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 10/391 例（2.6%）、23vPS/13vPnC 接種群で 6/404 例（1.5%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象

本治験期間中に死亡例が 9 例認められたが、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

6 か月追跡調査で因果関係があると判断された重篤な有害事象は、1 件（23vPS/13vPnC 接種群）で特発性血小板減少性紫斑病であった。

治験中止に至った有害事象

13vPnC/13vPnC 接種群の 5 例及び 23vPS/13vPnC 接種群の 6 例は、有害事象のため治験を中止したが、いずれの治験ワクチンと関連しないと判断された。

注）：本剤の適応対象は 2 か月齢以上 6 歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

iii）23vPS 接種歴のない成人を対象とした逐次接種試験（米国）（6115A1-3010 試験）[28)]

23vPS 接種歴のない 60～64 歳の成人[注)] を対象に 1 年の接種間隔で 13vPnC を 2 回接種または 13vPnC と 23vPS を交互に逐次接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、modified 二重盲検比較試験* ＊:modified 二重盲検は、治験ワクチンを調剤し接種する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者、安全性の評価者、被験者自身は盲検下にあったことを示す。
対象	23vPS 未接種の 60～64 歳の健康成人[注)] 720 例
主な登録基準	・組入れ時に60～64歳の男女成人[注)]。 ・病歴調査、診察及び治験責任医師により本試験に適格と判断された者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前12週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。　等
主な除外基準	1.免疫不全状態であるまたはその状態であることが疑われる者。 2.治験ワクチン接種前6か月以内にジフテリア含有ワクチンの接種を受けた者、または試験完了前にジフテリア含有ワクチンの接種を計画している者。 3.ワクチンによる高度の有害事象の既往を有する者。 4.過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 5.過去5年以内に肺炎球菌感染の記録がある者。　等
試験方法	3：5：4の比率で、1回目接種治験ワクチン/2回目接種治験ワクチンとして、13vPnC/13vPnC接種群、13vPnC/23vPS接種群または23vPS/13vPnC接種群の3群に無作為に割付け(13vPnC/13vPnC群：180例、13vPnC/23vPS群：302例、23vPS/13vPnC群：238例)、接種順序に従い、1年後に2回目の治験ワクチンを接種した。 接種方法：13vPnCまたは23vPS、1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。
主要目的	・治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的OPA抗体価を指標として、13vPnCの1回目接種（Year0）後1年時の23vPS接種（2回目接種、Year1）により誘導された12共通血清型に対する免疫応答について、23vPSの1回目接種で誘導された免疫応答に対する非劣性を示す。OPAのGMTの比（幾何平均比：$GMT_{13vPnC/23vPS}/GMT_{23vPS}$）の両側95%CIの下限が0.5を上回る場合に非劣性（2倍基準）が示されるとした。 ・治験ワクチン接種後1か月時のOPA抗体価を指標として、13vPnCの1回目接種後1年時の23vPS接種により誘導された12共通血清型に対する免疫応答について、23vPSの1回目接種後1年時の13vPnC接種で誘導された免疫応答に対する非劣性を示す。幾何平均比（$GMT_{13vPnC/23vPS}/GMT_{23vPS/13vPnC}$）の両側95%CIの下限が0.5を上回る場合に非劣性（2倍基準）が示されるとした。
主要評価項目	免疫原性： 各ワクチン群における各接種回の治験ワクチン接種後1か月時のOPA GMT（非劣性の検証）。 安全性： 治験ワクチン接種後14日間（治験ワクチン接種日をDay1とする）、被験者自身が、あらかじめ規定した接種部位における局所反応（発赤、腫脹、疼痛及び腕の動きの制限）及び全身反応（体温、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、発疹、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化、症状の治療のための解熱剤及び鎮痛剤の使用）に関する質問への回答を電子日誌に入力することにより収集された、局所反応及び全身反応。

	その他の有害事象： 同意説明文書への署名からvisit2（治験ワクチン接種後29～43日）までの間、visit4からvisit5（治験ワクチン接種後29～43日）までの間に発現した有害事象（AE）及び治験ワクチン接種後6か月間に発現した新たに診断された慢性の医学的状態（自己免疫疾患、神経炎症性疾患など）、重篤な有害事象（SAE）、試験期間中（同意署名～試験終了時）に発現した死亡。
副次評価項目	各ワクチン群における各接種回の治験ワクチン接種後1か月時のOPA GMT（統計学的有意差の検証）。

有効性の結果（免疫原性）

全12共通血清型について、2倍の非劣性基準に合致した（OPA GMT比の両側95%CIの下限が0.5を上回る）ため、13vPnC/23vPS接種（2回目接種）後のOPA GMTの23vPSの1回目接種後に対する非劣性が示された（主要目的）。13vPnC/23vPS接種後のOPA GMTは、23vPSの1回目接種後と比較し、12共通血清型中6血清型（血清型3、5、6B、7F、19F及び23F）で統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CIの下限が1を上回る）（副次目的）。

全12共通血清型について、13vPnC/23vPSで誘導されたOPA GMTについて、23vPS/13vPnC接種後のOPA GMTに対する非劣性が示された（OPA GMT比の両側95%CIの下限が0.5を上回る）（主要目的）。OPA応答は、12共通血清型中11血清型（血清型14を除く）において、13vPnC/23vPS接種後では23vPS/13vPnC接種後に比べ統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CIの下限が1を上回る）（副次目的）。

安全性の結果

局所反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、13vPnC 接種群で 267/374 例（71.4%）、23vPS 接種群で 112/180 例（62.2%）であり統計学的に有意に高かった（p=0.032）。個々の局所反応のほとんどについては、統計学的な有意差は認められなかった。

治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間に認められた局所反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 102/130 例（78.5%）、13vPnC/23vPS 接種群で 203/234 例（86.8%）、23vPS/13vPnC 接種群で 122/171 例（71.3%）であった。

全身反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、13vPnC 接種群で 287/383 例（74.9%）、23vPS 接種群で 158/202 例（78.2%）であった。

治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間に認められた全身反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 83/117 例（70.9%）、13vPnC/23vPS 接種群で 175/222 例（78.8%）、23vPS/13vPnC 接種群で 106/169 例（62.7%）であった。

その他の有害事象

治験ワクチン 1 回目接種後約 1 か月間に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC 接種群 15/478 例（3.1%）、23vPS 接種群 3/237 例（1.3%）であり、治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、認められなかった。

治験ワクチン 2 回目接種後約 1 か月間に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 1/160 例（0.6%）、13vPnC/23vPS 接種群で 5/267 例（1.9%）、23vPS/13vPnC 接種群で 2/223 例（0.9%）であり、治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象

本治験期間中に死亡例は認められなかった。また、因果関係があると判断された重篤な有害事象も認められなかった。

治験中止に至った有害事象

13vPnC/13vPnC 接種群または 13vPnC/23vPS 接種群は、有害事象による中止例はなかった。23vPS/13vPnC 接種群の 2 例は、有害事象のため治験を中止したが、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

注）：本剤の適応対象は2か月齢以上6歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

ⅳ）13vPnC 接種後の抗体価の持続性試験（米国）（6115A1-3018 試験）[29)]

先行する2つの外国第Ⅲ相試験（6115A1-3005試験、6115A1-3010試験）において、13vPnCを2回接種または13vPnCと23vPSを交互に逐次接種した成人[注)]を対象として、13vPnCにより誘導された抗体応答の持続性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
対象	6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験のいずれかを完了した健康成人 962 例[注)]
主な登録基準	6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験において、visit 1 及び visit 4 の両方で治験ワクチンの接種を受けた者。　等
主な除外基準	6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験の組入れ以降、承認された肺炎球菌ワクチンまたは試験用肺炎球菌ワクチン（6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験において許容された治験ワクチン以外）を接種した者。　等
試験方法	6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験の治験ワクチン 2 回目接種日から約 1 年後（351～420 日後）に採血し、13vPnC の各血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）に対する OPA 抗体価を mcOPA 測定法にて測定し、OPA GMT を算出した。
主要目的	3010 試験 ・血清型特異的 OPA GMT を指標として、13vPnC/13vPnC 群、13vPnC/23vPS 群及び 23vPS/13vPnC 群での 2 回目接種後 1 年時の抗体価を評価する。 3005 試験 ・血清型特異的 OPA GMT を指標として、13vPnC/13vPnC 群及び 23vPS/13vPnC 群での 2 回目接種後 1 年時の抗体価を評価する。
主要評価項目	6115A1-3005 試験または 6115A1-3010 試験に参加した被験者における 2 回目接種後 1 年時の血清型特異的 OPA GMT。
副次評価項目	2回目接種後1年時、2回目接種後1か月時、2回目接種の接種前（1回目接種後1年時）及び1回目接種後1か月時並びに1回目接種の接種前での抗体応答のOPA GMT。

有効性の結果（免疫原性）

【23vPS接種歴のない被験者（3010試験からの被験者）】2回目接種後1年時のOPA GMTの接種順序間での比較：13vPnC/23vPS群、23vPS/13vPnC群、13vPnC/13vPnC群

23vPS接種歴のない被験者におけるワクチン接種順序間での2回目接種後1年時のOPA GMTの評価において、13vPnC/23vPS群のOPA GMTは23vPS/13vPnC群と比較し、すべての血清型で同等以上で、12共通血清型中10血清型（血清型1、3、4、5、6B、7F、18C、19A、19F及び23F）及び血清型6Aで統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95％CI下限が1を上回った）。また、13vPnC/13vPnC群のOPA GMTは23vPS/13vPnC群と比較し、12共通血清型中5血清型（血清型1、4、6B、19A及び23F）及び血清型6Aで統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95％CI下限が1を上回った）。

【23vPS接種歴を有する被験者（3005試験からの被験者）】2回目接種後1年時のOPA GMTの接種順序間での比較：13vPnC/13vPnC群、23vPS/13vPnC群

23vPS接種歴を有する被験者における治験ワクチン接種順序間での2回目接種後1年時のOPA GMTの評価において、13vPnC/13vPnC群のOPA GMTは23vPS/13vPnC群と比較し、12共通血清型中血清型14を除く11血清型及び血清型6Aで高く、5血清型（血清型1、4、18C、19F及び23F）及び血清型6Aで統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95％CI下限が1を上回った）。

【23vPS接種歴のない被験者（3010試験からの被験者）】2回目接種後1年時と1回目接種後1年時のOPA GMTの比較：13vPnC/13vPnC群、13vPnC群

23vPS接種歴のない被験者において、13vPnCの1回目接種後1年時と2回目接種後1年時のOPA GMTを比較した場合、OPA GMFRは、13vPnCに含まれる13血清型中10血清型（血清型1、3、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）で1以上であり、このうち6血清型（血清型6B、7F、9V、14、19A、19F）に対するOPA応答は、1回目接種後1年時と比較して2回目接種後1年時で統計学的に有意に高かった（OPA GMFRの両側95％CI下限が1を上回った）。

【23vPS接種歴を有する被験者（3005試験からの被験者）】：2回目接種後1年時と1回目接種後1年時のOPA GMTの比較：13vPnC/13vPnC群、13vPnC群

23vPS接種歴を有する被験者において、13vPnCの1回目接種後1年時と2回目接種後1年時のOPA GMTを比較した場合、OPA GMFRは、13vPnCに含まれる13血清型中12血清型（血清型1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）で1以上であり、2回目接種1年後のOPA GMTは1回目接種後1年時と比較して統計学的に有意に高かった（OPA GMFRの両側95％CI下限が1を上回った）。

これらの結果より、2回目接種後1年時のOPA GMTと1回目接種後1年時のOPA GMTとの比較では、2回目接種に対する1回目接種のOPA応答に対する効果が持続することが示された。

また、2回目接種後少なくとも1年は、両試験（6115A1-3005試験、6115A1-3010試験）でみられた免疫応答が持続していることが示された。

注）：本剤の適応対象は２か月齢以上６歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

ｖ）非劣性試験（米国）（6115A1-004 試験及び延長試験 コホート 1）[30)～32)]

23vPS 接種歴のない 60～64 歳[注1)] の健康成人を対象に、23vPS 接種を対照として 13vPnC を接種したときの安全性、免疫原性を検討した。

試験デザイン	6115A1-004 試験 コホート 1： 多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、modified 二重盲検比較試験* 6115A1-004 延長試験 コホート 1: 多施設共同、無作為割付け、実薬対照、オープンラベル試験 ＊:modified二重盲検は、治験ワクチンを調剤し接種する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者、安全性の評価者、被験者自身は盲検下にあったことを示す。
対象	23vPS 未接種の 60～64 歳[注1)] の健康成人 835 例
主な登録基準	6115A1-004 試験 コホート 1： ・コホート1：6115A1-004試験の組入れ時に60～64歳[注1)] の男女成人 ・病歴調査、診察及び治験責任医師により、本試験に適格と判断された者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前6週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。 等 6115A1-004 延長試験 コホート 1: ・6115A1-004試験において適格とされ、1回目接種を受けた者 ・コホート1：6115A1-004試験の組入れ時に60～64歳[注1)] の男女成人 ・病歴調査、診察及び治験責任医師により、本試験に適格と判断された者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前6週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。 等
主な除外基準	6115A1-004 試験 コホート 1： 1.免疫不全状態（免疫グロブリンクラス欠損及びサブクラス欠損）であるまたはその状態であることが疑われる者。 2.治験ワクチン接種前6か月以内にジフテリア含有ワクチンの接種を受けた者または試験完了前にジフテリア含有ワクチンの接種を計画している者。 3.ワクチンによる高度の有害事象の既往を有する者。 4.過去5年以内に肺炎球菌感染の記録がある者。 等 6115A1-004 延長試験 コホート 1: 1.6115A1-004試験の1日目以降、他の市販または臨床試験中の肺炎球菌ワクチンの接種を受けた者または試験期間中に接種を計画している者。 2.免疫不全状態（免疫グロブリンクラス欠損及びサブクラス欠損）であるまたはその状態であることが疑われる者。 3.治験の評価に影響する可能性があると治験責任医師が判断した、ワクチンによる高度の有害事象の既往を有する者。 4.1回目治験ワクチン接種後、肺炎球菌感染の記録がある者。 等
試験方法	6115A1-004試験 コホート1： 1：1の比率で13vPnC群(418例)、23vPS群(417例)に無作為割付けされ接種を受けた。 接種方法：13vPnCまたは23vPS、1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。 6115A1-004延長試験 コホート1： 1回目に13vPnCを接種した被験者は、1:1の比率で13vPnC群(108例)、23vPS群(108例)に無作為割付けされ、3～4年後に2回目接種を受けた。[注2)] 1回目に23vPSを接種した被験者は、3～4年後の2回目接種で23vPS(189例)を受けた。 接種方法：13vPnCまたは23vPS、1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。

主要目的	6115A1-004試験 コホート1： ・治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的OPA抗体価を指標として、13vPnCと23vPSに含有される12共通血清型について、13vPnCにより誘導される免疫応答の23vPSに対する非劣性を示す。 ・13vPnCを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合が、23vPSを接種し、血清型6Aに対するOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合より統計学的に有意に高いことを示す。 6115A1-004延長試験 コホート1： ・OPAのGMTを指標として、60～64歳の被験者における13vPnCの1回目接種後3～4年時に23vPSを接種したときの免疫応答を23vPSの1回目接種時と比較する（13vPnC/23vPS vs 23vPS）。 ・OPA GMTを指標として、60～64歳の被験者における13vPnCの1回目接種後3～4年時に23vPSを接種したときの免疫応答を23vPSの1回目接種後3～4年時に23vPSを接種したときの免疫応答と比較する（13vPnC/23vPS vs23vPS/23vPS）。
主要評価項目	免疫原性： 6115A1-004 試験 コホート 1： 12共通血清型について、治験ワクチン接種後1か月時の両ワクチンに含まれる血清型特異的OPA GMT（非劣性の検証）。 血清型6Aに対するOPA抗体価が治験ワクチン接種前からワクチン接種後1か月時までに4倍以上上昇した被験者の割合（統計学的有意性の検証）。 6115A1-004 延長試験 コホート 1: 13血清型について、血清型特異的OPA GMT。 安全性： 6115A1-004 試験 コホート 1： 治験ワクチン接種後14日以内に発現した反応原性（局所反応及び全身反応）及びday 29までに発現したAEを評価した。また、新たに診断された慢性の医学的状態（自己免疫疾患、神経炎症性疾患など）及び重篤な有害事象（SAE）について、各ワクチン接種後約6か月間評価を行った。さらに試験期間中（同意取得時～試験終了時）に発現した死亡について評価した。 6115A1-004 延長試験 コホート 1: 治験ワクチンの2回目接種後14日以内に発現した反応原性（局所反応及び全身反応）及び治験ワクチンの2回目接種後約1か月間に発現したAEを評価した。また、新たに診断された慢性の医学的状態（自己免疫疾患、神経炎症性疾患など）、重篤な有害事象（SAE）及び死亡について、各ワクチン接種後約6か月間評価を行った。
副次評価項目	6115A1-004 試験 コホート 1： 12共通血清型及び血清型6Aについて、治験ワクチン接種後1か月時のOPA抗体価が定量下限（LLOQ）以上に達した被験者の割合。 12共通血清型及び血清型6Aについて、治験ワクチン接種後1か月時の血清型特異的OPA GMT。 6115A1-004 延長試験 コホート 1: 13血清型について、OPA GMT（GMFR）及びIgG GMC。

有効性の結果（免疫原性）

1回目の治験ワクチン接種後1か月時のOPA

全12共通血清型について、13vPnC接種後1か月時のOPA GMTは、23vPS接種群と比較して非劣性であり（OPA GMT比の両側95%CI下限が0.5を上回った）、12共通血清型中8血清型（血清型1、4、6B、7F、9V、18C、19A及び23F）及び血清型6Aについて統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CI下限が、8血清型について1を上回り、血清6Aについて2を上回った）。

また、血清型6Aについて、治験ワクチン接種後1か月時のOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合は、13vPnC群331/374例（88.5%）であり、23vPS群186/377例（49.3%）と比較して統計学的に有意に高かった（OPA抗体が4倍以上上昇した被験者の割合の差は39.2%[33.0、45.1]であり、割合の差の両側95%CI下限が0を上回った）。

さらに、全12共通血清型及び血清型6Aに対して、治験ワクチン接種後1か月時にOPA抗体価がLLOQ以上に達した13vPnC群の被験者の割合は、23vPS群の被験者の割合と比較して非劣性であり（割合の差の両側95%CI下限が-10%を上回った）、12共通血清型中7血清型（血清型1、6B、7F、9V、18C、19A及び23F）及び血清型6Aについて統計学的に有意に高かった（割合の差の両側95%CI下限が0を上回った）。

2回目の治験ワクチン接種後1か月時のOPA

【13vPnC/23vPS群と23vPS群のOPA】

全12共通血清型について、13vPnC/23vPS逐次接種後1か月時のOPA GMTは、23vPS群と比較して非劣性であり（OPA GMT比の両側95%CI下限が0.5を上回った）、12共通血清型中9血清型（血清型1、3、5、6B、7F、18C、19A、19F及び23F）について統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CI下限が1を上回った）。

また、IgG GMCにおいても、13vPnCと23vPSに含まれる全12共通血清型について、13vPnC/23vPS群の抗体応答は23vPS群と比較して非劣性であった（IgG GMC比の両側95%CI下限が0.5を上回った）。

【13vPnC/23vPS群と23vPS/23vPS群のOPA】

13vPnCに含まれる13血清型について、13vPnC/23vPS逐次接種後のOPA GMTは23vPS/23vPS逐次接種後と比較して統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CI下限が、12共通血清型について1を上回り、血清型6Aについて2を上回った）。

また、IgG GMCにおいても、13vPnCに含まれる13血清型について、13vPnC/23vPS群の抗体応答は23vPS/23vP群と比較して非劣性であった（IgG GMC比の両側95%CI下限が0.5を上回った）。

【13vPnC/13vPnC群と23vPS/23vPS群のOPA】

13vPnCに含まれる13血清型について、13vPnC/13vPnC逐次接種後1か月時のOPA GMTは23vPS/23vPS逐次接種後と比較して非劣性であり（OPA GMT比の両側95%CI下限が0.5を上回った）、13vPnC/13vPnC群のOPA GMTは23vPS/23vPS群と比較して統計学的に有意に高かった（OPA GMT比の両側95%CI下限が、12共通血清型について1を上回り、血清6Aについて2を上回った）。

また、IgG GMCにおいても、13vPnCに含まれる13共通血清型について、13vPnC/13vPnC群の抗体応答は23vPS/23vPS群と比較して非劣性であった（IgG GMC比の両側95%CI下限が0.5を上回った）。

【13vPnC/23vPS 群と 13vPnC 群の OPA】
13vPnC に含まれる 13 血清型中 11 血清型（血清型 1、3、4、5、6B、7F、14、18C、19A、19F 及び 23F）について、13vPnC/23vPS 逐次接種後 1 か月時の OPA GMT は 13vPnC 接種後と比較して非劣性であり（OPA GMFR の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った）、13 血清型中 7 血清型（血清型 1、3、5、7F、14、19A 及び 19F）について、13vPnC/23vPS 群の OPA GMT は 13vPnC 群と比較して統計学的に有意に高く（OPA GMFR の両側 95%CI 下限が 1 を上回った）、3 血清型（血清型 4、6A 及び 9V）について、13vPnC/23vPS 群の OPA GMT は 13vPnC 群と比較して統計学的に有意に低かった（OPA GMFR の両側 95%CI 上限が 1 を下回った）。
また、IgG GMC においては、13 血清型中 10 血清型（血清型 1、3、4、5、6A、6B、9V、14、19A 及び 19F）について、13vPnC/23vPS 群の抗体応答は 13vPnC 群と比較して非劣性であった（OPA GMFR の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った）。

【13vPnC/13vPnC 群と 13vPnC 群の OPA】
13vPnC に含まれる 13 血清型中 12 血清型（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、14、18C、19A、19F 及び 23F）について、13vPnC/13vPnC 逐次接種後 1 か月時の OPA GMT は 13vPnC 接種後と比較して非劣性であった（OPA GMRF の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った）。また、13 血清型中 7 血清型（血清型 1、5、6B、14、19A、19F 及び 23F）について、13vPnC/13vPnC 群の OPA GMT は 13vPnC 群と比較して統計学的に有意に高かった（OPA GMFR の両側 95%CI 下限が 1 を上回った）。
また、IgG GMC においては、13 血清型中 11 血清型（血清型 1、3、4、5、6A、6B、9V、14、19A、19F 及び 23F）について、13vPnC/13vPnC 群の抗体応答は 13vPnC 群と比較して非劣性であった（OPA GMFR の両側 95%CI 下限が 0.5 を上回った）。

安全性の結果

局所反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間（接種当日を含む）に認められた局所反応の発現率は、13vPnC 接種群で 277/337 例（82.2%）、23vPS 接種群で 233/307 例（75.9%）であった。
治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間（接種当日を含む）に認められた局所反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 66/80 例（82.5%）、13vPnC/23vPS 接種群で 77/89 例（86.5%）、23vPS/23vPS 接種群で 143/167 例（85.6%）であった。

全身反応

治験ワクチン 1 回目接種後 14 日間（接種当日を含む）に認められた全身反応の発現率は、13vPnC 接種群で 270/327 例（82.6%）、23vPS 接種群で 271/330 例（82.1%）であった。
治験ワクチン 2 回目接種後 14 日間（接種当日を含む）に認められた全身反応の発現率は、13vPnC/13vPnC 接種群で 64/80 例（80.0%）、13vPnC/23vPS 接種群で 67/83 例（80.7%）、23vPS/23vPS 接種群で 138/162 例（85.2%）であった。

その他の有害事象

治験ワクチン1回目接種後1か月以内に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC接種群5/417例（1.2%）、23vPS接種群7/414例（1.7%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象は、1/417例（0.2%）1件（13vPnC接種群）で蜂巣炎であった。

6か月追跡調査では、治験ワクチンと関連する有害事象は報告されなかった。

治験ワクチン2回目接種後1か月以内に認められた治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、13vPnC/13vPnC接種群で1/108例（0.9%）、13vPnC/23vPS接種群で1/108例（0.9%）、23vPS/23vPS接種群で7/189例（3.7%）であった。

治験ワクチンと関連する高度の有害事象及び6か月追跡調査において、治験ワクチンと関連する有害事象は報告されなかった。

重篤な有害事象

治験ワクチン1回目接種後に1例の死亡例が認められたが、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。治験ワクチン2回目接種後に死亡例は認められなかった。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象も認められなかった。

治験中止に至った有害事象

本治験において、有害事象による中止例の報告はなかった。

注1）：本剤の適応対象は2か月齢以上6歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

注2）：本剤の高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）に対する用法及び用量は1回0.5mLを筋肉内に注射である。

2）安全性試験

安全性、反応原性の評価試験（米国、スウェーデン、ドイツ）（6115A1-3000 試験）[33)]

治験以外で 23vPS 接種を 1 回以上受けてから少なくとも 3 年後に 13vPnC を単回接種したときの安全性、反応原性（局所反応及び全身反応）を検討した。

試験デザイン	多施設共同、単群、オープンラベル試験
対象	3 年以上前に 23vPS を接種した歩行可能な 68 歳以上[注)] の健康成人 1049 例
主な登録基準	・試験組入れの少なくとも3年前に23vPSを1回以上接種した記録を有する68歳以上[注)]の男女高齢者 ・病歴調査、診察及び治験責任医師により、本試験に適格と判断された者。安定した基礎疾患（治験ワクチンの接種前6週間に、治療の重要な変更または疾患の増悪による入院を要しなかった疾患と定義）を有する者は適格とした。　等
主な除外基準	1.治験ワクチン接種前28日以内に何らかのワクチン接種（インフルエンザワクチンを除く）を受けた者。 2.過去5年以内に肺炎球菌感染の記録がある者。 3.免疫不全状態であるまたはその状態であることが疑われる者 4.重篤な慢性疾患、末期の腎疾患、臨床的に不安定な心疾患等を有する者　　等
試験方法	3年以上前に23vPSを接種した高齢者に13vPnCを接種した。 接種方法：1回接種量0.5mLを筋肉内単回接種した。
主要目的	局所反応、全身反応及びその他の有害事象（AE）の発現率を指標とした、試験以外で23vPS接種を1回以上受けてから少なくとも3年後に13vPnCを単回接種したときの安全性プロファイルの受容性の評価。
主要評価項目	安全性： 局所反応及び全身反応： 治験ワクチン接種後14日間（治験ワクチン接種日をDay1とする）、被験者自身が、あらかじめ規定した接種部位における局所反応（発赤、腫脹、疼痛及び腕の動きの制限）及び全身反応（体温、悪寒、疲労、頭痛、嘔吐、発疹、食欲減退、新規の全身性筋肉痛、全身性筋肉痛の悪化、新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化、症状の治療のための解熱剤及び鎮痛剤の使用）に関する質問への回答を電子日誌に入力することにより収集された、局所反応及び全身反応。 その他の有害事象： 同意説明文書への署名からvisit2（治験ワクチン接種後29～43日）までの間に発現した有害事象（AE）、visit3（治験ワクチン接種後166～194）までの間に発現した新たに診断された慢性の医学的状態（自己免疫疾患、神経炎症性疾患など）、重篤な有害事象（SAE）。

安全性の結果

局所反応及び全身反応の多くは軽度であり、短期間（平均 4.6 日以下）で消失した。

局所反応

治験ワクチン接種後 14 日間に報告された局所反応の発現率は、454/802 例（56.6%）であった。高度の局所反応は、17/643 例（2.6%）22 件であり、その内訳は、腕の動きの制限 10 件、発赤 7 件、腫脹 4 件、疼痛 1 件であった。

全身反応

治験ワクチン接種後 14 日間に報告された全身反応の発現率は、486/832 例（58.4%）であり、主な全身反応は、疲労[252/733 例(34.4%)、高度は 13/639 例(2.0%)]、頭痛[183/702 例(26.1%)、高度は 5/637 例（0.8%）]及び新規の全身性筋肉痛[177/700（25.3%)、高度は 4/636 例（0.6%）]であった。

疼痛治療のために薬剤を使用したのは、115/677 例（17.0%）であった。また、発熱治療のために薬剤を使用したのはのは、42/655 例（6.4%）であった。

その他の有害事象

13vPnC 接種後 1 か月以内に報告された治験ワクチンと関連する有害事象発現率は、16/1049 例（1.5%）であった。主な副反応は、悪心、注射部位疼痛、筋肉痛で、それぞれ 2/1049 例（0.2%）で認められた。

重篤な有害事象

本治験中に 3 例の死亡例が認められたが、いずれの死亡も 13vPnC と関連しないと判断された。

6 か月追跡調査の結果、重篤な有害事象報告は 41/1049 例（3.9%）であった。そのうち、ギラン・バレー症候群の 1 件は 13vPnC 接種との関係が否定できないと判断された。その他はいずれも、13vPnC 接種と関連しないと判断された。

治験中止に至った有害事象

本治験では、13vPnC を 1 回接種後、安全性のみを目的に 6 か月後追跡調査を行った。結果、安全性に関連した理由での中止例はなかった。

注）：本剤の適応対象は 2 か月齢以上 6 歳未満の小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）及び高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）である。

(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

（承認条件については「Ⅰ-5.（1）承認条件」の項を参照）

(7) その他

該当資料なし

◆肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

13vPnC臨床試験の概要

試験	実施国	試験目的	対象	治験ワクチン[a] 接種スケジュール	組み入れ被験者数	概要
B1851172 (評価試験)	日本	安全性 忍容性 免疫原性	6～65 歳未満 PD の罹患リスクを有する者 肺炎球菌ワクチン接種歴なし	13vPnC（1回接種）	全体：206 6～17歳：53 18～64歳：153	多施設共同、単群、非盲検試験
6115A1-3003 /B1851022 (評価試験)	ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、米国、スウェーデン、スペイン	免疫原性 安全性 忍容性	2歳以上 同種HSCTを受けた患者 HSCT後に肺炎球菌ワクチン接種歴なし	13vPnC（4回接種）、1から3回目は1か月間隔、4回目は3回目の6か月後 +23vPS（1回接種）、13vPnCの4回目接種1か月後	251	多施設共同、単群、非盲検試験
6115A1-3002 /B1851021 (参考試験)	南アフリカ、ルーマニア	免疫原性 安全性 忍容性	6歳以上 HIV感染者 肺炎球菌ワクチン接種歴なし	13vPnC（3回接種） +23vPS（1回接種）、1か月間隔	303	多施設共同、単群、非盲検試験
6115A1-3017 /B1851028 (参考試験)	米国	免疫原性 安全性 忍容性	18歳以上 HIV感染者 23vPS接種歴あり	13vPnC（3回接種）、6か月間隔	331	多施設共同、単群、非盲検試験
6096A1-3014 /B1851013 (参考試験)	米国、英国、イタリア、レバノン、エジプト、フランス、サウジアラビア	免疫原性 安全性 忍容性	6～18歳未満 SCD患者 23vPS接種歴あり	13vPnC（2回接種） 2回目接種は1回目の182日から224日後	158	多施設共同、単群、非盲検試験
6096A1-3011[注)] /B1851010 (参考試験) (注：本資料にはグループ3およびグループ4のみを含む)	米国	免疫原性 安全性 忍容性	グループ3： 5～10歳未満の健康小児[b] 肺炎球菌ワクチン接種歴あり グループ4： 10～18歳未満の健康小児[b] 肺炎球菌ワクチン接種歴なし	グループ3および4： 13vPnC（1回接種）	グループ3：299 グループ4：299	多施設共同、非盲検試験
6115A1-004/B1851019 (参考試験)	米国	免疫原性 安全性 忍容性	コホート2： 50～59歳の健康成人[b] 23vPS接種歴なし コホート3： 18～49歳の健康成人[b] 23vPS接種歴なし	コホート2および3： 13vPnC（1回接種）	コホート2：404 コホート3：900	コホート2および3： 多施設共同 非盲検試験

a. 各治験ワクチンの1回接種量は、すべて0.5mLであった。、b. 安定した基礎疾患を有する者を含む。

c. コホート1は65歳以上の成人における肺炎球菌による感染症予防の適応症承認申請時に検討済みである。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

造血幹細胞移植（HSCT）を受けた者を対象とした 13vPnC の 4 回接種[注)]（米国、カナダ、欧州）［6115A1-3003（B1851022）試験］[34)、35)]

試験デザイン	多施設共同*、単群、非盲検試験 *ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン及び米国、全 37 施設
対象	HSCT 施行後肺炎球菌ワクチン接種歴のない 2 歳以上の患者 251 例 （2 歳以上 18 歳未満の被験者：61 例、18 歳以上の被験者：190 例）
主な登録基準	・本治験組み入れ時に2歳以上の男女 ・血液疾患に対する同種HSCTが施行された者 等
主な除外基準	1. 自家HSCTが施行された者。 2. 本治験組み入れ前28日間にドナーリンパ球輸注療法を受けた者。 3. コントロール不良の移植片対宿主病（GVHD）のため、本治験への組み入れを不適切と治験責任医師が判断した者。 4. Lansky/Karnofskyスコアが60%以下の者。 5. 本治験組み入れ前60日間に血漿製剤または免疫グロブリンの投与を受けた者 等
試験方法	HSCT施行から約3～6か月（91～203日）後に、全被験者に対し13vPnCを4回接種し、続いて23vPSを1回接種することとした。[注)] 13vPnCの1回目から3回目までの接種は、各回の接種間隔を約1か月とし、13vPnCの3回目接種後約6か月時に4回目接種を実施した。さらに、13vPnCの4回目接種後約1か月時に23vPSを接種した。 接種方法：13vPnCおよび23vPSの1回接種量0.5mLを上記の接種スケジュールに従い筋肉内接種した。
主要目的	2歳以上の被験者において、血清型特異的免疫グロブリンG（IgG）幾何平均抗体濃度（GMC）の上昇倍率（GMFR）を指標として13vPnCの3回目接種後1か月時の免疫応答を評価する。
安全性主要目的	局所反応、全身反応および有害事象が報告された被験者の割合を指標として、13vPnCの安全性プロファイルの許容性を評価する。

副次目的	・2歳以上の被験者において、血清型特異的IgG GMCを指標として13vPnCの3回目接種後1か月時の免疫応答を評価する。 ・2歳以上の被験者において、血清型特異的IgG GMC及びIgG GMFRを指標として13vPnCの4回目接種後1か月時の免疫応答を評価する。 ・小児被験者の部分集団（2～18歳未満）及び成人被験者の部分集団（18歳以上）において、血清型特異的IgG GMC及びIgG GMFRを指標として、13vPnCの3回目接種後1か月時及び4回目接種後1か月時の免疫応答を評価する。
評価項目･方法	免疫原性： 13vPnCに含まれる13肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）それぞれについて、各血液検体を用い酵素結合免疫吸着測定法（ELISA法）により測定した血清型特異的IgG抗体濃度。 安全性： 局所反応及び全身反応： 各回の13vPnC接種後1日目（＝接種当日）から14日目まで、被験者または被験者の親／法的保護者（該当する場合）が局所反応及び全身反応を電子日誌（e-diary）に記録した。局所反応は、13vPnC接種部位の疼痛、発赤及び腫脹とした。全身反応は、発熱、嘔吐、下痢、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛ならびに13vPnC接種に伴う症状に対する解熱剤及び鎮痛剤の使用とした。 その他の有害事象： 少なくとも1回の治験ワクチン接種を行った時点から最終来院日までの期間にわたり、有害事象を症例報告書（CRF）に記録した。被験者からの同意説明書（ICF）署名時からVisit4（Visit3での最終の治験ワクチン接種後28～42日）まで、及びVisit5（Visit3での最終の治験ワクチン接種後182～224日）からVisit7（Visit6での最終の治験ワクチン接種後28～42日）までの期間にわたり、あらゆる有害事象をCRFに報告した。Visit5及びVisit8（最終接種日から6か月時の電話連絡による追跡調査時）には、前回の来院以降に発現した新規に診断された慢性疾患（自己免疫疾患、神経炎症性疾患等）及び当該期間中に報告されたすべての重篤な有害事象を記録した。Visit1からVisit8までの期間に消失した全有害事象について、消失日を収集した。

有効性の結果（免疫原性）

【13vPnC の 1 回目接種前と 3 回目接種後の比較】

13vPnC の 3 回目接種後 1 か月時の IgG GMC は、13vPnC の 1 回目接種前と比較して、被験者全体（2 歳以上）、2～18 歳未満及び 18 歳以上のいずれにおいても、全血清型で統計学的に有意な上昇が認められた（GMFR の両側 95%信頼区間の下限が 1 を上回った）。（主要目的）

13vPnC の 1 回目接種前及び 3 回目接種後の肺炎球菌 IgG GMC（μg/mL）及び GMFR：評価可能免疫原性集団

血清型	年齢群	1回目 接種前	3回目 接種後	GMFR	(95%CI)
1	≥2	0.13	2.34	17.96	(13.63, 23.66)
	2-<18	0.13	3.49	27.64	(16.75, 45.62)
	≥18	0.13	2.04	15.54	(11.20, 21.56)
3	≥2	0.16	0.80	5.07	(3.98, 6.46)
	2-<18	0.22	1.66	7.58	(4.74, 12.13)
	≥18	0.14	0.63	4.43	(3.35, 5.88)
4	≥2	0.09	2.19	23.85	(17.61, 32.30)
	2-<18	0.10	4.13	40.83	(23.84, 69.95)
	≥18	0.09	1.77	19.86	(13.83, 28.52)
5	≥2	0.81	2.41	2.99	(2.46, 3.63)
	2-<18	1.03	4.23	4.11	(2.86, 5.90)
	≥18	0.75	2.01	2.70	(2.15, 3.39)
6A	≥2	0.77	4.11	5.35	(4.18, 6.85)
	2-<18	1.03	7.70	7.49	(4.79, 11.72)
	≥18	0.70	3.35	4.79	(3.57, 6.44)
6B	≥2	0.71	3.69	5.18	(3.99, 6.74)
	2-<18	1.09	6.58	6.02	(3.79, 9.55)
	≥18	0.62	3.07	4.94	(3.60, 6.77)
7F	≥2	0.45	4.66	10.28	(8.15, 12.96)
	2-<18	0.50	7.34	14.65	(9.63, 22.28)
	≥18	0.44	4.02	9.15	(6.95, 12.05)
9V	≥2	0.49	2.80	5.76	(4.63, 7.17)
	2-<18	0.55	4.17	7.64	(5.40, 10.82)
	≥18	0.47	2.46	5.26	(4.02, 6.87)
14	≥2	1.24	6.12	4.95	(3.72, 6.58)
	2-<18	1.24	6.22	5.01	(2.83, 8.86)
	≥18	1.24	6.08	4.92	(3.53, 6.87)
18C	≥2	0.40	3.32	8.22	(6.36, 10.62)
	2-<18	0.33	4.17	12.59	(7.84, 20.21)
	≥18	0.43	3.08	7.13	(5.27, 9.65)
19A	≥2	1.41	5.49	3.90	(3.10, 4.89)
	2-<18	1.64	8.26	5.04	(3.38, 7.51)
	≥18	1.34	4.79	3.58	(2.72, 4.70)
19F	≥2	0.59	3.98	6.73	(5.15, 8.78)
	2-<18	0.76	5.80	7.66	(4.67, 12.57)
	≥18	0.55	3.51	6.44	(4.69, 8.85)
23F	≥2	0.56	4.48	8.01	(6.11, 10.51)
	2-<18	0.69	6.74	9.73	(5.79, 16.34)
	≥18	0.52	3.91	7.52	(5.46, 10.35)

CI:信頼区間、GMFR：幾何平均上昇倍率

【13vPnC の 1 回目接種前と 4 回目接種後の比較】
13vPnC の 4 回目接種後 1 か月時の IgG GMC は、13vPnC の 1 回目接種前と比較して、被験者全体（2 歳以上）、2～18 歳未満及び 18 歳以上のいずれにおいても、全血清型で統計学的に有意な上昇が認められた。（副次目的）

【13vPnC の 3 回目接種後と 4 回目接種後の比較】
13vPnC の 4 回目接種後の IgG GMC は、13vPnC の 3 回目接種後と比較して、2～18 歳未満の血清型 3 を除き、被験者全体（2 歳以上）、2～18 歳未満及び 18 歳以上のいずれにおいても、全血清型で統計学的に有意な上昇が認められた。（副次目的）

安全性の結果

局所反応

安全性集団全体（2 歳以上）、2～18 歳未満及び 18 歳以上において、13vPnC 接種後 14 日間に局所反応が報告された被験者の割合は、1 回目接種後がそれぞれ 77.1%、84.6%及び 74.9%、2 回目接種後がそれぞれ 77.8%、85.4%及び 75.8%、3 回目接種後がそれぞれ 73.7%、75.7%及び 73.2%、4 回目接種後がそれぞれ 84.1%、97.1%及び 80.2%であった。局所反応の多くは軽度から中等度であり、全年齢グループにおいて 4 回目接種後に最も多く発現した。
安全性集団全体（2 歳以上）において、13vPnC 接種後によくみられた局所反応は疼痛であり、報告された被験者の割合は、1 回目接種後が 74.3%、2 回目接種後が 75.3%、3 回目接種後が 72.6%、4 回目接種後が 79.0%であった。局所反応の疼痛の多くは、軽度であった。
2～18 歳未満及び 18 歳以上においても、よくみられた局所反応は疼痛であり、報告された被験者の割合は、2～18 歳未満では 13vPnC の 1 回目接種後が 78.4%、2 回目接種後が 77.5%、3 回目接種後が 70.3%、4 回目接種後が 86.7%であり、18 歳以上では 1 回目接種後が 73.1%、2 回目接種後が 74.7%、3 回目接種後が 73.2%、4 回目接種後が 77.0%であった。局所反応の疼痛の多くは、いずれの年齢グループにおいても軽度であり、全年齢グループにおいて 4 回目接種後に最も多く発現した。

発赤及び腫脹が発現した被験者の割合

安全性集団全体（2 歳以上）において、発赤及び腫脹が発現した被験者の割合は、13vPnC の 1 回目接種後がそれぞれ 13.7%及び 14.7%、13vPnC の 2 回目接種後がそれぞれ 21.9%及び 18.8%、13vPnC の 3 回目接種後がそれぞれ 14.2%及び 14.9%であった。発赤及び腫脹が発現した被験者の割合は、13vPnC の 4 回目接種後が最も高かった（それぞれ 33.0%及び 38.0%）。2～18 歳未満の年齢グループでは、それぞれ、1 回目接種後では 21.1%及び 25.0%、2 回目接種後では 42.9%及び 35.7%、3 回目接種後では 32.0%及び 35.7%、4 回目接種後では 71.4%及び 66.7%であった。18 歳以上の年齢グループでは、1 回目接種後ではいずれも 11.5%、2 回目接種後では 16.5%及び 14.3%、3 回目接種後では 9.5%及び 8.6%、4 回目接種後では 22.8%及び 28.4%であった。

全身反応

安全性集団全体（2 歳以上）において、13vPnC の各回接種後 14 日間に報告された全身反応の被験者の割合は、1 回目接種後が 79.8%、2 回目接種後が 76.4%、3 回目接種後が 69.7%、4 回目接種後が 81.8%であった。2～18 歳未満では 13vPnC の 1 回目接種後が 76.5%、2 回目接種後が 75.6%、3 回目接種後が 64.3%、4 回目接種後が 84.4%であり、18 歳以上では 1 回目接種後が 80.8%、2 回目接種後が 76.7%、3 回目接種後が 71.3%、4 回目接種後が 81.0%であった。

13vPnC の 1 回目接種後、2 回目接種後、3 回目接種後及び 4 回目接種後 14 日間によくみられた全身反応

安全性集団全体（2 歳以上）において、13vPnC の 1 回目接種後、2 回目接種後、3 回目接種後及び 4 回目接種後 14 日間によくみられた全身反応は、疲労（それぞれ 58.3%、57.3%、49.0%及び 67.2%）、筋肉痛（それぞれ 51.2%、45.0%、40.1%及び 60.2%）、及び頭痛（それぞれ 44.4%、34.9%、37.3%及び 46.5%）であった。2～18 歳未満の年齢グループでは、疲労（それぞれ 53.3%、60.5%、48.6%及び 67.9%）、筋肉痛（それぞれ 55.3%、44.4%、45.7%及び 58.3%）、頭痛（それぞれ 45.2%、32.3%、37.5%及び 52.4%）であった。18 歳以上の年齢グループでは、疲労（それぞれ 59.7%、56.4%、49.2%及び 67.0%）、筋肉痛（それぞれ 50.0%、45.2%、38.5%及び 60.6%）、頭痛（それぞれ 44.2%、35.5%、37.3%及び 45.2%）であった。

38.0℃以上の発熱が発現した被験者の割合

安全性集団全体（2 歳以上）において、13vPnC の 1 回目接種後、2 回目接種後、3 回目接種後及び 4 回目接種後に 38.0℃以上の発熱が発現した被験者の割合はそれぞれ 7.7%、9.9%、6.7%及び 17.7%であった。2～18 歳未満の被験者では、13vPnC の 1 回目接種後では 12.8%、2 回目接種後では 23.1%、3 回目接種後では 14.8%、4 回目接種後では 27.8%であった。18 歳以上の被験者では、13vPnC の 1 回目接種後では 6.2%、2 回目接種後では 6.7%、3 回目接種後では 4.3%、4 回目接種後では 15.4%であった。

13vPnC 接種後に鎮痛剤及び解熱剤を使用した被験者の割合

安全性解析対象集団全体（2 歳以上）において、13vPnC 接種後に鎮痛剤及び解熱剤を使用した被験者の割合は、それぞれ、11.3%（2 回目）～17.2%（4 回目）及び 14.9%（2 回目）～18.3%（3 回目）であった。2～18 歳未満の被験者では、それぞれ、18.8%（4 回目）～25.0%（1、2 回目）及び 23.5%（4 回目）～33.3%（2 回目）であった。18 歳以上の被験者では、それぞれ、7.6%（2 回目）～16.9%（4 回目）及び 10.3%（2 回目）～15.8%（3 回目）であった。

その他の有害事象

治験ワクチンと関連ありと判断された有害事象は 13vPnC の 1 回目接種後から 3 回目接種後の 1 ヵ月時の採血までの期間および 13vPnC の 4 回目接種後から 4 回目接種後 1 ヵ月時の採血までの期間で同程度［安全性解析対象集団全体（2 歳以上）でそれぞれ、6.1%及び 6.8%］であった。いずれの集計期間においても、治験ワクチンと関連ありと判断された有害事象を報告した被験者の割合は 18 歳以上の年齢グループよりも 2～18 歳未満年齢グループで高かった。いずれの年齢グループにおいても、治験ワクチンと関連ありと判断された主な有害事象 SOC（器官別大分類）は一般・全身障害および投与部位の状態であった。

重篤な有害事象

治験期間中に、2～18 歳未満の 2 例及び 18 歳以上の 12 例が死亡した。いずれの死亡も治験ワクチンとの関連はなく、概して被験者の原疾患の合併症による死亡であった。

13vPnC と関連すると治験責任医師により判断された重篤な有害事象は、2～18 歳未満では 1 例に 2 件（発熱および注射部位紅斑）、18 歳以上では 4 例に 6 件［肺炎球菌感染の可能性による両側性肺炎（肺炎球菌尿中抗原陽性）／自己免疫性溶血性貧血／血小板減少症／温式溶血性貧血／第 7 脳神経麻痺／ギラン・バレー症候群］発現した。ギラン・バレー症候群は 23vPS 接種後に発現したが、13vPnC および 23vPS の両方と関連があると判断された。

さらに、23vPS と関連すると判断された重篤な有害事象は、2～18 歳未満の 1 例に 1 件（蜂巣炎）

発現した。
治験ワクチンの最終接種後約1年時に、治験ワクチンの13vPnC及び23vPSと関連すると判断された重篤な有害事象が、18歳以上の1例に1件（膜性増殖性糸球体腎炎）発現した。

治験中止に至った有害事象
治験中止に至った有害事象は、2～18歳未満では13件、18歳以上では38件であった。治験中止に至った有害事象のうち3件は、治験ワクチンの13vPnC接種との関連が認められた。このうち、1件が2～18歳未満（発熱）で、2件（自己免疫性溶血性貧血／第7脳神経麻痺）が18歳以上で発現した。

注）：本剤の高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）に対する用法及び用量は1回0.5mLを筋肉内に注射である。

（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

①製造販売後調査

23vPS接種歴のある50歳以上の成人を対象とした4価不活化インフルエンザワクチン（QIV）との同時接種試験（米国）[36)]

肺炎球菌ワクチン接種歴のある50歳以上の成人882例を対象に、13vPnCとQIVを同時接種する製造販売後臨床試験（無作為化二重盲検試験）を実施した。

1：1比（各群441例）で、1回目接種ワクチン/2回目接種ワクチンとして、13vPnC+QIV/プラセボ（同時接種群）又はプラセボ+QIV/13vPnC（単独接種群）の2群に無作為に割付け、1回目のワクチン各0.5mLを1回、異なる腕に筋肉内接種し、その1か月後に2回目のワクチンを接種した。

観察期間（1回目接種後から2回目接種の28～42日後まで）に発現した副反応[注1)]は、13vPnC+QIV/プラセボ（同時接種群）で13/439例（3.0%）、プラセボ+QIV/13vPnC（単独接種群）で12/432例（2.8%）にみられた。主な副反応は、注射部位疼痛で、同時接種群1.8%、単独接種群0.7%であった。

免疫原性:13vPnCに含まれる13血清型全てについて、同時接種群の13vPnC+QIV接種1か月後のOPA GMTは、単独接種群の13vPnC接種1か月後と比較して非劣性[注2)]が示された。また、QIVに含まれる4つのウイルス抗原（A/H1N1、A/H3N2、B/Brisbane及びB/Massachusetts）全てについて、同時接種群の13vPnC+QIV接種1か月後の標準赤血球凝集抑制試験（HAI）GMTは、単独接種群のプラセボ+QIV接種1か月後と比較して非劣性[注3)]が示された。

注1)：来院時に被験者からの聞き取りにより報告された事象を症例報告書で収集したもの

注2)：OPA GMT比の両側95% CI下限>0.5

注3)：HAI GMT比の両側95% CI下限>0.5

13vPnC+QIV/プラセボ[a)]（同時接種群）の1回目接種後とプラセボ+QIV/13vPnC[a)]（単独接種群）の2回目接種後のOPA GMTの比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比[b)] (95% CI)
	13vPnC+QIV/プラセボ[a)] (同時接種群) 1回目接種後	プラセボ+QIV/13vPnC[a)] (単独接種群) 2回目接種後	
1	75 (65.0, 87.0)	83 (71.1, 96.1)	0.9 (0.74, 1.12)
3	41 (36.2, 46.0)	49 (43.6, 55.3)	0.8 (0.70, 0.98)
4	587 (489.9, 702.5)	824 (692.2, 980.0)	0.7 (0.55, 0.91)
5	97 (83.8, 111.7)	101 (86.6, 117.2)	1.0 (0.78, 1.18)
6A	953 (805.7, 1126.3)	1413 (1203.3, 1659.4)	0.7 (0.53, 0.85)
6B	867 (722.3, 1039.6)	1041 (860.5, 1260.0)	0.8 (0.64, 1.08)
7F	651 (582.4, 728.0)	670 (599.7, 748.5)	1.0 (0.83, 1.14)
9V	699 (613.7, 797.2)	838 (734.2, 957.5)	0.8 (0.69, 1.00)
14	574 (496.8, 663.0)	760 (665.6, 868.0)	0.8 (0.62, 0.92)
18C	713 (598.9, 849.9)	865 (726.4, 1030.5)	0.8 (0.64, 1.06)
19A	337 (294.9, 384.6)	390 (344.4, 441.1)	0.9 (0.72, 1.04)
19F	324 (274.8, 382.5)	360 (302.7, 427.9)	0.9 (0.71, 1.14)
23F	278 (223.9, 344.7)	364 (294.3, 451.3)	0.8 (0.56, 1.03)

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価
a：1回目接種ワクチン/2回目接種ワクチン
b：OPA GMT比（同時接種群/単独接種群）

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

（承認条件については「Ⅰ-5.（1）承認条件」の項を参照）

（7）その他

国内第Ⅲ相試験

PD 罹患リスクを有する者を対象とした 13vPnC の単回接種（B1851172 試験）[13)]

試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象	肺炎球菌ワクチン接種歴のない 6 歳以上 65 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 206 例 （6 歳以上 18 歳未満の被験者：53 例、18 歳以上 65 歳未満の被験者：153 例）
主な登録基準	・本治験に関する情報が適切に伝えられたことを示す同意文書に、被験者本人又は被験者が日本における未成年（6～20歳未満）の場合、その代諾者、親又は法的保護者による署名及び日付が記入されていること。 ・本治験組み入れ時に6～65歳未満の日本人男女 ・記録された病歴、診察、及び治験責任医師の医学的判断に基づき、PD罹患リスクを有すると判断された者。リスクには慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性肝疾患、、慢性腎疾患、糖尿病、血液又は固形臓器の悪性腫瘍、HIV感染、免疫抑制作用を有する薬剤での治療、その他の疾患（潰瘍性大腸炎、無脾症候群、原発性免疫不全症候群、結合組織障害）が含まれた。 等
主な除外基準	1. あらゆる承認された肺炎球菌ワクチン又は試験用肺炎球菌ワクチンの接種を過去に受けたことのある者、又は本治験期間中に接種を予定する者。 2. 治験ワクチン接種前6週間に治療方法の大幅な変更[注1)] 又は基礎疾患の増悪による入院が必要な、症状が安定しない慢性の基礎疾患を有する者。 3. 末期の疾患。これには転移性[注2)] の悪性腫瘍、酸素療法を必要とする高度の慢性閉塞性肺疾患、透析療法の有無は問わない末期の腎疾患などが含まれるがこの限りでないとした。 4. 移植片対宿主病（GVHD）を発症した者、治験ワクチン接種前6か月間に固形臓器移植を受けた者、もしくは過去に造血幹細胞移植（HSCT）を受けた者、又は本治験参加期間中に固形臓器移植又はHSCTを受ける可能性のある者。 5. 治験ワクチン接種前3か月以内に細胞毒性を有する化学療法又は血液製剤の投与を受けた者、もしくは治験ワクチン接種前6か月以内にanti-B-cell antibodiesの投与を受けた者、またはこれらの投与を治験参加期間中に受ける予定のある者。 等
試験方法	組み入れられた全被験者へ13vPnC 1回0.5mLを1回筋肉内接種した。
主要目的	局所反応、全身反応、有害事象及び重篤な有害事象が報告された被験者の割合を指標として、13vPnCを単回接種したときの安全性及び忍容性を評価する。

主要評価項目	• 6～17歳の年齢グループで13vPnC接種後7日間に報告された局所反応（治験ワクチン接種部位の発赤、腫脹、疼痛）およびその重症度に基づく被験者数ならびにその割合 • 18～64歳の年齢グループで13vPnC接種後14日間に報告された局所反応（治験ワクチン接種部位の発赤、腫脹、疼痛）およびその重症度に基づく被験者数ならびにその割合 • 6～17歳の年齢グループで13vPnC接種後7日間に報告された全身反応（発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛）およびその重症度に基づく被験者数ならびにその割合 • 18～64歳の年齢グループで13vPnC接種後14日間に報告された全身反応（発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛）およびその重症度に基づく被験者数ならびにその割合 • 全年齢グループで来院２までに国際医薬用語集（MedDRA）に基づいて分類した有害事象および重篤な有害事象を発現した被験者数ならびにその割合
副次目的	13vPnCを単回接種したときの免疫応答を記述する。
副次評価項目	• 全年齢グループにおける13vPnC接種後1ヵ月時の血清型特異的オプソニン貪食活性の幾何平均抗体価（OPA GMT） • 全年齢グループにおける13vPnC接種前に対する接種後1ヵ月時の血清型特異的OPA抗体価の幾何平均上昇倍率（GMFR） • 全年齢グループにおける13vPnC接種後1ヵ月時の血清型特異的免疫グロブリンG（IgG）の幾何平均抗体濃度（IgG GMC） • 全年齢グループにおける13vPnC接種前に対する接種後1ヵ月時の血清型特異的IgG抗体濃度のGMFR
評価方法	免疫原性： 全被験者からベースライン及び治験ワクチン接種後1か月時に採取した血液検体で、13肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）に対する血清型特異的OPAを測定し、その結果を血清型特異的OPA抗体価として報告した。また、Luminex測定法（Luminex-based antibody-binding assay）により血清型特異的IgG抗体濃度を測定した。 安全性： 局所反応及び全身反応： 治験ワクチン接種日から、6～18歳未満の被験者では被験者の代諾者、親又は法的保護者が7日間、18～65歳未満の被験者では被験者が14日間、局所反応、全身反応、及び症状治療を目的とした解熱薬又は鎮痛薬の使用について電子日誌（e-diary）へ記録した。局所反応は、治験ワクチン接種部位の疼痛、発赤及び腫脹とした。全身反応は、発熱、疲労、頭痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛とした。発熱は37.5℃以上と定義した。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。 その他の有害事象： 有害事象は、同意説明文書（ICF）署名から29日目（Visit2）までを記録することとした。治験ワクチン接種後30分以内に発現した急性反応を評価し、即時性有害事象として症例報告書（CRF）の有害事象欄に記録した。

有効性の結果（免疫原性）

評価可能免疫原性集団において、6～65 歳未満の被験者で、13vPnC に含まれる全血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の OPA GMT は、接種前と比較して上昇した。OPA 幾何平均上昇倍率（GMFR）（以下、OPA GMFR）（接種後／接種前）は 5.5（血清型 3）～61.7（血清型 4）の範囲であり、OPA GMFR の両側 95%CI の下限は全血清型で 1 を上回った。

評価可能免疫原性集団において、6～65 歳未満の被験者で、13vPnC に含まれる全血清型について、13vPnC 接種 1 か月後の IgG [注3)] 幾何平均濃度（GMC）は、接種前と比較して上昇した。IgG GMFR（接種後／接種前）は 4.605（血清型 3）～47.565（血清型 5）の範囲であり、IgG GMFR の両側 95%CI の下限は全血清型で 1 を上回った。

13vPnC の接種 1 か月後の OPA GMT の比較

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

CI:信頼区間、GMFR：幾何平均上昇倍率

13vPnC の接種 1 か月後の IgG GMC の比較

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

CI:信頼区間、GMFR：幾何平均上昇倍率

安全性の結果

局所反応

18 歳以上 65 歳未満の年齢グループでは、13vPnC 接種後 14 日間（接種当日含む）に、局所（注射部位）の副反応は、98/146 例（67.1%）で認められ、疼痛:96/145 例（66.2%）［軽度:78/145 例（53.8%）、中等度:16/145 例（11.0%）、重度:2/145 例（1.4%）］、腫脹：17/136 例（12.5%）［軽度:7/136 例（5.1%）、中等度:10/136 例（7.4%）、重度:0/136 例（0.0%）］、及び発赤：10/135 例（7.4%）［軽度:7/135 例（5.2%）、中等度:3/135 例（2.2%）、重度:0/135 例（0.0%）］であった。

6 歳以上 18 歳未満の年齢グループでは、13vPnC 接種後 7 日間（接種当日含む）に、局所（注射部位）の副反応は、43/52 例（82.7%）で認められ、疼痛:41/52 例（78.8%）［軽度:30/52 例（57.7%）、中等度:11/52 例（21.2%）、重度:0/52 例（0.0%）］、腫脹：16/47 例（34.0%）［軽度:7/47 例（14.9%）、中等度:8/47 例（17.0%）、重度:1/47 例（2.1%）］及び発赤 10/47 例（21.3%）［軽度:5/47 例（10.6%）、中等度:5/47 例（10.6%）、重度:0/47 例（0.0%）］であった。

全身反応

18 歳以上 65 歳未満の年齢グループでは、13vPnC 接種後 14 日間（接種当日含む）に、全身性の副反応は、85/145 例（58.6%）で認められ、主なものは、疲労:47/142 例（33.1%）、筋肉痛:38/139 例（27.3%）、頭痛:33/141 例（23.4%）であった。

6 歳以上 18 歳未満の年齢グループでは、13vPnC 接種後 7 日間（接種当日含む）に、全身性の副反応は、31/51 例（60.8%）で認められ、主なものは、疲労:18/48 例（37.5%）、筋肉痛：15/49 例（30.6%）、頭痛:12/49 例（24.5%）であった。

その他の有害事象

治験期間中に報告された治験ワクチンと関連ありと判断された有害事象は、6～65 歳未満の全被験者で 6 例（2.9%）であり、6 歳以上 18 歳未満の年齢グループ及び 18 歳以上 65 歳未満の年齢グループでそれぞれ 3 例に発現した。6～18 歳未満では、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び食欲減退が各 1 例に発現した。18～65 歳未満では、注射部位疼痛が 2 例に、中期不眠症が 1 例に発現した。

全体として高度の有害事象は 2 件（6～18 歳未満：喘鳴、18～65 歳未満：背部痛）報告されたが、いずれも治験ワクチンと関連なしと判断された。本治験期間中に、生命を脅かす有害事象および治験ワクチン接種後 30 分以内に発現した有害事象は報告されなかった。

重篤な有害事象

治験期間中に、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。

治験中止に至った有害事象

治験期間中に、安全性に関する理由により投与中止に至った被験者は報告されなかった。

注 1）：同種・同効内での用量または治療変更［例：ある非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を別の NSAID に変更する］は可。また、新たな治療法への変更（例：外科的手術、異なる種類の治療薬の追加）は、その変更が治療を受けている疾患の増悪によらない場合に限り可。なお、治療を受けている疾患の増悪により治療内容を変更する場合は大幅な変更とみなすこととした。

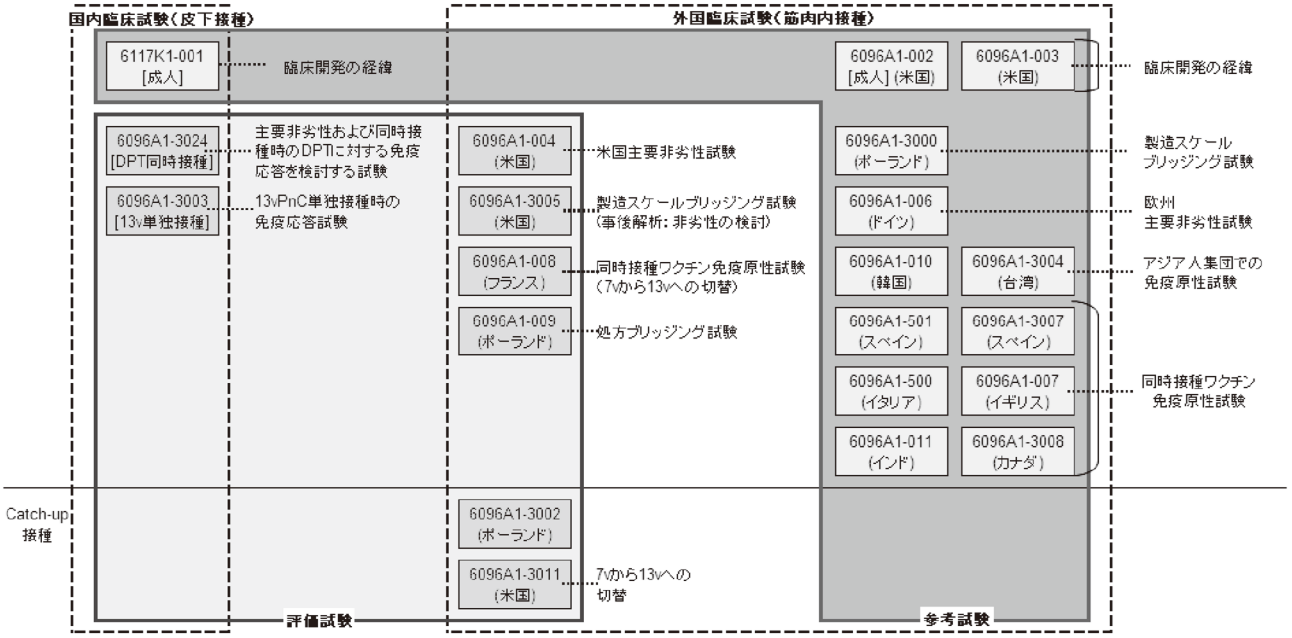
注 2）：リンパ節転移及び／または遠隔転移

注 3）：IgG は direct Luminex immunoassay（dLIA）を用いて測定

◆小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ



13vPnC臨床試験の概要

試験	実施国	主要目的	治験ワクチンスケジュール（月齢）	同時接種ワクチンスケジュール（月齢）	接種被験者数/群（割付け群）
処方ブリッジング試験					
6096A1-009 ［評価試験］	ポーランド	初回免疫後1か月時における13vPnC+P80接種後の13血清型に対する免疫応答が13vPnC-P80と比較して非劣性であることを検証する。	13vPnC+P80または13vPnC-P80 （2、3、4、12）	Pentaxim (2、3、4) Engerix-B (2) Priorix (12)	13vPnC+P80：250 13vPnC-P80：250
主要肺炎球菌非劣性試験					
6096A1-3024 ［評価試験］	日本	初回免疫後1か月時における13vPnCにより誘導された13血清型に対する免疫応答が7vPnCにより誘導された免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。初回免疫後1か月時におけるDip、Tet、PT及びFHAに対する免疫応答について、13vPnC+DPT同時接種群とDPT単独接種群を比較し、その類似性を検討する。	13vPnC+DPT、7vPnC+DPTまたはDPT 単独（SC） （推奨：3～6、12～15）[a]	DPT（3～6、12～15）[a] ActHIB（3～6、12～15）[a]	13vPnC+DPT：183 7vPnC+DPT：183 DPT 単独：183
6096A1-004 ［評価試験］	米国	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された肺炎球菌血清型特異的IgG 応答（0.35μg/mL以上での応答者の割合）が7vPnCまたは7vPnC対照[b] で誘導された応答と比較して非劣性であることを検証する。追加免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された血清型特異的IgG幾何平均抗体濃度が7vPnCまたは7vPnC対照[b]で誘導された応答と比較して非劣性であることを検証する。肺炎球菌及び同時接種ワクチンの第3回目接種後1か月時における抗原特異的応答（Dip、PT、FHA、PRN及びHib）の13vPnC群の7vPnC群と比較した非劣性を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、12～15）	Pediarix (2、4、6) ActHIB (2、4、6) PedvaxHIB (12～15) ProQuad (12～15) VAQTA (12～15)	13vPnC：332 7vPnC：331
6096A1-006 ［参考試験］	ドイツ	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された肺炎球菌血清型特異的IgG応答が7vPnCまたは7vPnC対照[b]で誘導された応答と比較して非劣性であることを検証する。肺炎球菌及び同時接種ワクチンの第3回目接種後1か月時における抗原特異的応答（Dip、HBV及びHib）の13vPnC群の7vPnC群と比較した非劣性を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、3、4、11～12）	Infanrix hexa （2、3、4、11～12）	13vPnC：300 7vPnC：303
製造スケールブリッジング試験					
6096A1-3005 ［評価試験］	米国	初回免疫後1か月時の測定において3ロットの13vPnCで誘導された免疫応答が同等であることを検証する。初回免疫後1か月時における13vPnCと同時接種されたPediarixで誘導された免疫応答が7vPnCと同時接種されたPediarixで誘導された免疫応答と比較して非劣性であることを検証する（評価する抗原：Tet、poliovirus types 1、2、3、HBV）。	13vPnC パイロットロット1、13vPnCパイロットロット2、13vPnC 製造ロットまたは7vPnC （2、4、6、12）	Pediarix (2、4、6) ActHIB (2、4、6) MMR Ⅱ及び Varivax (12) Havrix (12)	13vPnCパイロットロット1：486 13vPnCパイロットロット2：484 13vPnC製造ロット：485 7vPnC：244
6096A1-3000 ［参考試験］	ポーランド	初回免疫後1か月時の測定において製造スケール13vPnCで誘導された肺炎球菌応答をパイロットスケール13vPnCと比較評価する（免疫原性は追加免疫については評価しなかった。）。	13vPnCパイロットロットまたは13vPnC製造ロット （2、3、4、12）	Pentaxim (2、3、4) Engerix-B (2) Priorix (12)	13vPnCパイロットロット：134 13vPnC 製造ロット：134

13vPnC臨床試験の概要（続き）

試験	実施国	主要目的	治験ワクチンスケジュール（月齢）	同時接種ワクチンスケジュール（月齢）	接種被験者数/群（割付け群）
日本人乳幼児を含む東アジア人乳幼児における試験（試験6096A1-3024 を除く）					
6096A1-3003［評価試験］	日本	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された13肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）に対する免疫応答を評価する。	13vPnC（SC）（推奨：2、4、6、12～15）[c]	NA	13vPnC：193
6096A1-010［参考試験］	韓国	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答と7vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答を比較評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、12）	DTaP（2、4、6） IPV（2、4、6） Hib（2、4、6） HBV（6）	13vPnC：88 7vPnC：89
6096A1-3004［参考試験］	台湾	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答と7vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答を比較評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、15）	DTaP-IPV-Hib（2、4） DTaP-IPV-Hib-HBV（6）	13vPnC：83 7vPnC：84
追加のワクチンスケジュール及び同時接種ワクチン免疫原性試験					
6096A1-008［評価試験］	フランス	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したPentavac（評価する抗原：PT、FHA、Hib、Dip、Tet、poliovirustypes 1、2、3）後の免疫応答が7vPnCと同時接種したPentavac後の免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。肺炎球菌結合型ワクチンに対する応答についての目的（PnC目的）：初回免疫後1か月時の測定において13vPnCに対する免疫応答を評価する。下記の順序（初回免疫/追加免疫）での追加免疫後1か月時のPnC応答を評価する：13vPnC/13vPnC及び7vPnC/13vPnC の7vPnC/7vPnCとの比較。13vPnC/13vPnCで誘導された追加免疫後の肺炎球菌応答の7vPnC/13vPnCとの比較評価も実施した。	13vPnCまたは7vPnC（2、3、4、12）	Pentavac（2、3、4、12）	13vPnC：302 7vPnC：309
6096A1-007［参考試験］	イギリス	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したNeisVac-C 後の免疫応答（MnC、SBAを使用）を7vPnCと同時接種したNeisVac-C後の免疫応答と比較評価する。初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したPediacel（評価する抗原:PT、FHA、PRN、FIM、Hib）後の免疫応答を7vPnCと同時接種したPediacel後の免疫応答と比較評価する。PnC目的：初回免疫後1か月時並びに追加免疫前及び1か月後の測定において13vPnCに対する免疫応答（IgG）を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、12）	NeisVac-C（2、4） Pediacel（2、3、4） Menitorix（12）	13vPnC：139 7vPnC：139
6096A1-011［参考試験］	インド	初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したEasyfiveすなわち、DTP-Hib-HBV ワクチン（評価する抗原：PT、FHA、PRN）後の免疫応答を7vPnCと同時接種したDTP-Hib-HBV後の免疫応答と比較評価する。PnC目的：初回免疫後1か月時の測定において13vPnC後のPnC免疫応答を7vPnCと比較評価する。	13vPnCまたは7vPnC（6、10、14週、12か月）	Easyfive（6、10、14週） Biopolio（6、10、14週）	13vPnC：353 7vPnC：353

13vPnC臨床試験の概要（続き）

試験	実施国	主要目的	治験ワクチンスケジュール（月齢）	同時接種ワクチンスケジュール（月齢）	接種被験者数/群（割付け群）
追加のワクチンスケジュール及び同時接種ワクチン免疫原性試験					
6096A1-500［参考試験］	イタリア	追加免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したInfanrix hexa（評価する抗原：HBV）後の免疫応答が7vPnCと同時接種したInfanrix hexa 後の免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。PnC目的：初回免疫後1か月時及び追加免疫直前の測定において13vPnCに対する免疫応答を評価する。追加免疫後1か月時の測定において13vPnCで誘導された免疫応答を7vPnCと比較評価する。	13vPnCまたは7vPnC（3、5、11）	Infanrix hexa（3、5、11）	13vPnC：302 7vPnC：302
6096A1-501［参考試験］	スペイン	2回のMeningitec初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したMeningitec（評価する抗原：MnC、SBAを使用）後の免疫応答が7vPnCと同時接種したMeningitec後の免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。13vPnCと同時接種したInfanrix hexa後のPT、FHA、PRN、Dip、Tet及びpoliovirustypes 1、2、3に対する免疫応答の7vPnCと同時接種したInfanrix hexa後の免疫応答と比較した非劣性を評価する。PnC目的：初回免疫第2回目接種後1か月時、第3回目接種後1か月時及び追加免疫後1か月時の測定において13vPnCに対する免疫応答を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、15）	Infanrix hexa（2、4、6） Meningitec（2、4、15） Infanrix-IPV+Hib（15） MMR II（12）	13vPnC：314 7vPnC：302
6096A1-3007［参考試験］	スペイン	2回のNeisVac-C初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したNeisVac-C（評価する抗原：MnC、SBAを使用）後の免疫応答が7vPnCと同時接種したNeisVac-C後の免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。3回の初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したInfanrix hexa（評価する抗原：Dip、Tet）後の免疫応答が7vPnCと同時接種したInfanrix hexa 後の免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。PnC 目的:初回免疫第2回目接種後1か月時及び第3回目接種後1か月時の測定において13vPnCに対する免疫応答を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、15）	Infanrix hexa（2、4、6） NeisVac-C（2、4、15） Priorix（12） Infanrix-IPV+Hib（15）	13vPnC：218 7vPnC：226
6096A1-3008［参考試験］	カナダ	NeisVac-C初回免疫の第2回目接種後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したNeisVac-C（評価する抗原：MnC、SBAを使用）で誘導された免疫応答が7vPnCと同時接種したNeisVac-Cで誘導された免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。3回の初回免疫後1か月時の測定において13vPnCと同時接種したPentacel（評価する抗原：Hib、PT、FHA、PRN、FIM）で誘導された免疫応答が7vPnCと同時接種したPentacelで誘導された免疫応答と比較して非劣性であることを検証する。PnC目的：3回の初回免疫後1か月時の測定において13vPnCに対する免疫応答（IgG）を評価する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、12）	NeisVac-C（2、6、12） Pentacel（2、4、6） MMR II（12） 水痘（12）	13vPnC：300 7vPnC：303

13vPnC臨床試験の概要（続き）

試験	実施国	主要目的	治験ワクチンスケジュール（月齢）	同時接種ワクチンスケジュール（月齢）	接種被験者数/群（割付け群）
年長幼児及び若齢小児における試験					
6096A1-3002［評価試験］	ポーランド	各年齢群における規定の最終接種後1か月時の測定において13vPnCで誘導されたPnC応答を評価する。	13vPnC： 第1群：（3回接種）7～<12か月、1か月後、及び12～16か月 第2群：（2回接種）12～<24か月及び56～70日後 第3群：（1回接種）24～<72か月	NA	第1群：90 第2群：112 第3群：152
6096A1-3011［評価試験］	米国	（注：本資料には第1群及び第2群のみを含む。）年齢別の4群で、13vPnCの最終接種後1か月時において13vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答を評価する。この目的については、第1群（コホート1）、第2群（コホート1）で評価する。局所反応、全身反応及び有害事象の発現率により、13vPnCの安全性プロファイルについて、その許容性を検討する。	13vPnC： 第1群：［2回接種］>15か月～<2歳及び1か月後 第2群：［1回接種］≥2～<5歳	NA	第1群： コホート1：124 コホート2：175 第2群： コホート1：179 コホート2：118
第1～2相臨床試験					
6096A1-002［参考試験］	米国	（注:本試験において免疫原性は副次目的であった。）13vPnCにおける13肺炎球菌血清型に対する接種後応答を評価する。肺炎球菌の抗体測定法の今後の開発、検証及び標準化のための試薬として用いる血清を得る。	13vPnCまたは23vPSの単回接種	NA	23vPS：15 13vPnC：15
6117K1-001（日本人成人）［参考試験］	米国	（注:本試験において免疫原性は副次目的であった。）13vPnCにおける13肺炎球菌血清型に対する皮下接種後応答を評価する。	13vPnCまたは23vPSの単回接種（SC）	NA	23vPS：14 13vPnC：16
6096A1-003［参考試験］	米国	13vPnCの3回接種後の7共通血清型に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合を7vPnCの3回接種後と比較する。	13vPnCまたは7vPnC（2、4、6、12～15）	Pediarix（2、4、6） ActHIB（2、4、6、12～15）	13vPnC：121 7vPnC：126

a. 第1回目接種を生後3～6か月に、各28日以上の間隔で第2回目接種及び第3回目接種、生後12～15か月に追加免疫。
b. 試験004及び006において、13vPnC群の追加血清型に対する値を、7vPnC群の7共通血清型中の最低値と定義された7vPnCの対照値と比較する。
c. 第1回目接種を生後2～6か月に、各28日以上の間隔で第2回目接種及び第3回目接種、生後12～15か月に追加免疫。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床試験

国内臨床試験において、乳幼児を対象とした2つの国内臨床試験成績を以下に示す。

非劣性試験（6069A1-3024 試験）[14)]

生後 3～6 か月齢の日本人健康乳幼児を対象に 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する第 3 相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	生後満 3～6 か月（生後満 3 か月の第 1 日目～生後満 6 か月の最終日）の日本人健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン及びジフテリア、百日せきまたは破傷風を含むワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣発作歴を有する者。または、重大な持続性または不可逆性の神経系疾患（例：脳性麻痺、脳症、水頭症）もしくはその他重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状（例：エルブ麻痺）は除く。 等
試験方法	健康乳幼児 551 例を、以下の 3 群に無作為割付けした。 1) 13vPnC＋DPT 群：183 例 2) 7vPnC＋DPT 群：184 例 3) DPT 単独群：184 例 接種方法：1 回あたりそれぞれ 0.5mL を皮下注射にて計 4 回（初回免疫として 3 回、追加免疫として 1 回）接種した。 13vPnC+DPT 群及び 7vPnC+DPT 群は、13vPnC または 7vPnC を左腕、DPT を右腕に同時接種した。 接種時期：第1回目接種：生後満3～6か月 第2回目接種：第1回目接種から4～8週間後 第3回目接種：第2回目接種から4～8週間後 第4回目接種：生後満12～15か月 さらに、DPT単独群の被験者に対して、3回のDPT初回免疫後及びDPT追加免疫後に、catch-up接種として計3回のPrevenar（国内市販用7vPnC）を接種した。また、ActHIBは治験ワクチンとして接種されなかったが、親または法的保護者の裁量により接種を受けた。

免疫原性主要評価項目	<u>肺炎球菌ワクチン</u> ・13vPnC 及び 7vPnC 双方に含まれる 7 つの共通血清型に対しては、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する初回免疫 1 か月後の血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35μg/mL※以上であった被験者の割合（以下、IgG 抗体保有率）及び IgG GMC 比。 ・13vPnC にのみ含まれる 6 つの追加血清型に対しては、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する初回免疫 1 か月後の IgG 抗体保有率。 ※WHO ガイダンス（WHO TRS 927）[37] では、侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチン有効性を評価するための指標となる IgG 抗体濃度として、乳幼児期におけるワクチンの初回免疫（3 回接種）後 1 か月時の IgG 抗体濃度 0.35μg/mL を提言している。WHO は、新規肺炎球菌結合型ワクチンの 7vPnC に対する非劣性を検討するための主要評価項目として、この IgG 抗体濃度の使用を推奨していることから、この基準を免疫原性の評価項目として用いた。 <u>DPT ワクチン</u> DPT に含まれるジフテリア毒素、破傷風毒素及び百日せき毒素（PT 及び FHA）に対する事前に規定された抗体濃度に達した被験者の割合。（事前に規定された抗体濃度：ジフテリア：0.1 IU/mL、破傷風：0.01 IU/mL、PT：5EU/mL、FHA：5EU/mL）
安全性評価	<u>局所反応</u> 13vPnC＋DPT 群及び 7vPnC＋DPT 群における肺炎球菌結合型ワクチン（13vPnC または 7vPnC）接種部位並びに DPT 単独群における DPT 接種部位における局所反応（圧痛、発赤及び腫脹）を、親または法的保護者が、各回接種後 7 日間、毎日観察し、情報を電子日誌（e-diary）に入力した。 <u>全身反応</u> 全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少、蕁麻疹及び症状の予防または治療のための解熱剤使用）は、親または法的保護者が、治験ワクチン（DPT 単独群における Prevenar の catch-up 接種以外）の各ワクチン接種後 7 日間、電子日誌（e-diary）を用いて毎日記録した。発熱は、腋窩の体温として、37.5℃以上と定義した。 発現頻度は、各副反応を少なくとも 1 日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。 <u>有害事象</u> 有害事象は、同意説明文書（ICF）の署名から初回免疫後の採血まで、及び追加免疫から追加免疫後の採血までの期間について被験者ごとに記録することとした。なお、DPT 単独群のみ ICF の署名から Prevenar の catch-up 第 2 回目接種後の follow-up まで、及び追加免疫から Prevenar の catch-up 第 2 回目接種後の follow-up まで記録した。重篤な有害事象（SAE）は、ICF への署名から治験終了までの試験期間中、記録した。

i）有効性の結果（免疫原性）

【肺炎球菌ワクチン】

IgG 抗体濃度（初回免疫後）

7 共通血清型

13vPnC＋DPT 群の IgG 抗体保有率は 97.7%（血清型 6B 及び 23F）から 100.0%（血清型 4、9V、14 及び 18C）の範囲であり、7vPnC＋DPT 群の IgG 抗体保有率は 96.6%（血清型 19F）から 100.0%（血清型 4、9V、14 及び 18C）の範囲であった。13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限は-5.2（血清型 6B）から-1.1（血清型 19F）の範囲であり、全 7 共通血清型で非劣性基準（IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限が-10%を上回る）に合致した。

13vPnC＋DPT 群の IgG GMC は、13vPnC＋DPT 群では 3.64μg/mL（血清型 23F）から 13.86μg/mL（血清型 14）の範囲であり、7vPnC＋DPT 群の IgG GMC は 4.53μg/mL（血清型 23F）から 16.79μg/mL（血清型 14）の範囲であった。13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG GMC 比の 95%CI の下限は 0.63（血清型 18C）から 0.72（血清型 19F）の範囲であり、全 7 共通血清型で非劣性基準（IgG GMC 比の 95%CI の下限が 0.5 を上回る）に合致した。

6 追加血清型

6 追加血清型についての主要比較では、7vPnC＋DPT 群における 7 共通血清型でみられた最も低い免疫応答を対照とした（7vPnC 対照値）。13vPnC＋DPT 群の IgG 抗体保有率は、98.3%（血清型 6A）から 100%（血清型 1、7F 及び 19A）の範囲であった。IgG 抗体保有率について、7vPnC 対照値（血清型 19F、96.6%）と比較した場合、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限は-1.9（血清型 6A）から 1.0（血清型 19A）の範囲であり、全 6 追加血清型において非劣性基準に合致した。

また、7vPnC＋DPT 群の実際の IgG 抗体保有率は、1.2%（血清型 1）、4.5%（血清型 3）、79.1%（血清型 5）、81.0%（血清型 6A）、12.1%（血清型 7F）及び 97.2%（血清型 19A）であった。

副次評価である IgG GMC について、7vPnC 対照値（血清型 23F、4.53）と比較した場合、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG GMC 比の 95%CI の下限は 0.86（血清型 5）から 1.59（血清型 19A）の範囲であり、全 6 追加血清型で非劣性基準に合致した。また、7vPnC＋DPT 群の実際の IgG GMC は、0.03（血清型 1）、0.04（血清型 3）、0.94（血清型 5）、1.11（血清型 6A）、0.08（血清型 7F）及び 1.23（血清型 19A）であった。

13vPnC＋DPT又は7vPnC＋DPTの初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合

血清型	0.35μg/mL以上の抗体保有率[a]（%）（95%CI）		抗体保有率の差（%）（95%CI）
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	100.0 (97.9、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.2、2.1)
6B	97.7 (94.3、99.4)	99.4 (96.9、100.0)	-1.7 (-5.2、1.1)
9V	100.0 (97.9、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.1、2.1)
14	100.0 (97.9、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.1、2.1)
18C	100.0 (97.9、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.1、2.2)
19F	98.9 (96.0、99.9)	96.6 (92.7、98.7)	2.3 (-1.1、6.3)
23F	97.7 (94.3、99.4)	98.3 (95.1、99.6)	-0.6 (-4.2、2.9)
追加血清型			
1	100.0 (97.9、100.0)	96.6 [b]	3.4 (0.9、7.3)
3	99.4 (96.9、100.0)	96.6 [b]	2.9 (-0.2、6.7)
5	99.4 (96.9、100.0)	96.6 [b]	2.9 (-0.2、6.7)
6A	98.3 (95.1、99.6)	96.6 [b]	1.7 (-1.9、5.8)
7F	100.0 (97.9、100.0)	96.6 [b]	3.4 (0.9、7.3)
19A	100.0 (97.9、100.0)	96.6 [b]	3.4 (1.0、7.3)

CI：信頼区間
a：IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合
b：7vPnC＋DPT群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値（血清型19F：96.6%）を使用
網掛け：主要評価項目の結果

13vPnC+DPT又は7vPnC+DPTの初回免疫後のIgG GMC

血清型	IgG GMC（μg/mL）（95%CI）		IgG GMC比（95%CI）
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	9.40 (8.48、10.41)	11.54 (10.51、12.67)	0.81 (0.71、0.94)
6B	4.50 (3.90、5.21)	5.71 (4.93、6.63)	0.79 (0.64、0.97)
9V	5.04 (4.52、5.62)	6.80 (6.15、7.52)	0.74 (0.64、0.86)
14	13.86 (12.16、15.80)	16.79 (15.03、18.76)	0.83 (0.70、0.98)
18C	5.30 (4.75、5.91)	7.26 (6.53、8.08)	0.73 (0.63、0.85)
19F	7.37 (6.43、8.46)	8.38 (7.17、9.80)	0.88 (0.72、1.08)
23F	3.64 (3.16、4.19)	4.53 (3.96、5.18)	0.80 (0.66、0.98)
追加血清型			
1	8.14 (7.23、9.18)	4.53 [a]	1.80 (1.50、2.15)
3	4.90 (4.43、5.42)	4.53 [a]	1.08 (0.92、1.28)
5	4.64 (4.14、5.20)	4.53 [a]	1.03 (0.86、1.22)
6A	4.71 (4.15、5.34)	4.53 [a]	1.04 (0.87、1.25)
7F	8.26 (7.45、9.17)	4.53 [a]	1.83 (1.54、2.16)
19A	8.56 (7.67、9.56)	4.53 [a]	1.89 (1.59、2.25)

CI：信頼区間
a：7vPnC＋DPT群での共通血清型のIgG GMCのうち、最も低い値（血清型23F：4.53）を使用
網掛け：主要評価項目の結果

IgG 抗体濃度（追加免疫後）

追加免疫 1 か月後の免疫原性は副次評価として実施し、主要評価項目と同様に検討した。

7 共通血清型

13vPnC＋DPT 群の IgG 抗体保有率は 98.7%（血清型 19F）から 100.0%（血清型 4、6B、9V、14、18C 及び 23F）の範囲であり、7vPnC＋DPT 群の IgG 抗体保有率は 99.4%（血清型 19F）から 100.0%（血清型 4、6B、9V、14、18C 及び 23F）の範囲であった。13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限は-3.9（血清型 19F）から-2.4（血清型 4、6B、9V、14、18C 及び 23F）の範囲であり、全 7 共通血清型で非劣性基準に合致した。

13vPnC 群の IgG GMC は、7.00μg/mL（血清型 9V）から 19.70μg/mL（血清型 14）の範囲であり、7vPnC＋DPT 群の IgG GMC は 8.64μg/mL（血清型 9V）から 20.69μg/mL（血清型 14）の範囲であった。13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG GMC 比の 95%CI の下限は 0.67（血清型 9V、18C）から 1.39（血清型 19F）の範囲であり、全 7 共通血清型で非劣性基準に合致した。

6 追加血清型

6 追加血清型についての主要比較では、7vPnC＋DPT 群における 7 共通血清型でみられた最も低い応答を対照とした（7vPnC 対照値）。IgG 抗体保有率について、7vPnC 対照値（血清型 19F、99.4%）と比較した場合、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG 抗体保有率の差の 95%CI の下限は-2.9（血清型 1 及び 3）から-1.7（血清型 5、6A、7F 及び 19A）の範囲であり、全 6 追加血清型において非劣性基準に合致した。また、7vPnC＋DPT 群の実際の IgG 抗体保有率は、3.4%（血清型 1）、10.2%（血清型 3）、86.9%（血清型 5）、96.7%（血清型 6A）、17.5%（血清型 7F）、97.4%（血清型 19A）であった。

IgG GMC について、7vPnC 対照値（血清型 9V、8.64）と比較した場合、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する IgG GMC 比の 95%CI の下限は 0.24（血清型 3）から 1.54（血清型 19A）の範囲であり、6 追加血清型中 5 血清型（血清型 3 を除く）で非劣性基準に合致した。また、7vPnC＋DPT 群の実際の IgG GMC は、0.03（血清型 1）、0.07（血清型 3）、1.13（血清型 5）、2.98（血清型 6A）、0.11（血清型 7F）及び 2.31（血清型 19A）であった。

13vPnC又は7vPnCの追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合

血清型	0.35μg/mL以上の抗体保有率[a]（%）（95%CI）		抗体保有率の差（%）（95%CI）
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
6B	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
9V	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
14	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
18C	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
19F	98.7 (95.5、99.8)	99.4 (96.4、100.0)	-0.6 (-3.9、2.4)
23F	100.0 (97.7、100.0)	100.0 (97.6、100.0)	0.0 (-2.4、2.4)
追加血清型			
1	99.4 (96.5、100.0)	99.4 [b]	0.0 (-2.9、3.0)
3	99.4 (96.5、100.0)	99.4 [b]	0.0 (-2.9、3.0)
5	100.0 (97.7、100.0)	99.4 [b]	0.6 (-1.7、3.6)
6A	100.0 (97.7、100.0)	99.4 [b]	0.6 (-1.7、3.6)
7F	100.0 (97.7、100.0)	99.4 [b]	0.6 (-1.7、3.6)
19A	100.0 (97.7、100.0)	99.4 [b]	0.6 (-1.7、3.6)

CI：信頼区間
a：IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合
b：7vPnC＋DPT群での共通血清型の抗体保有率のうち、最も低い値（血清型19F：99.4%）を使用

13vPnC又は7vPnCの追加免疫後のIgG GMC

血清型	IgG GMC（μg/mL）（95%CI）		IgG GMC比（95%CI）
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	15.34 (13.23、17.79)	16.35 (14.19、18.83)	0.94 (0.77、1.15)
6B	17.05 (14.47、20.08)	13.91 (11.93、16.21)	1.23 (0.98、1.53)
9V	7.00 (6.11、8.03)	8.64 (7.54、9.89)	0.81 (0.67、0.98)
14	19.70 (17.69、21.93)	20.69 (18.25、23.47)	0.95 (0.81、1.12)
18C	8.10 (6.94、9.47)	9.88 (8.64、11.30)	0.82 (0.67、1.01)
19F	16.73 (14.20、19.71)	9.55 (8.11、11.26)	1.75 (1.39、2.21)
23F	8.64 (7.46、10.01)	10.00 (8.61、11.62)	0.86 (0.70、1.07)
追加血清型			
1	13.96 (11.94、16.31)	8.64 [a]	1.62 (1.31、1.99)
3	2.48 (2.17、2.85)	8.64 [a]	0.29 (0.24、0.35)
5	11.10 (9.83、12.53)	8.64 [a]	1.28 (1.07、1.54)
6A	15.17 (13.31、17.30)	8.64 [a]	1.76 (1.46、2.12)
7F	10.90 (9.54、12.45)	8.64 [a]	1.26 (1.04、1.52)
19A	16.02 (14.07、18.25)	8.64 [a]	1.85 (1.54、2.24)

CI：信頼区間
a：7vPnC＋DPT群での共通血清型のIgG GMCのうち、最も低い値（血清型9V：8.64）を使用

OPA 抗体価

十分な量の血清が得られた被験者については、13 の肺炎球菌血清型により誘導されたオプソニン貪食活性（OPA）を、初回免疫 1 か月後及び追加免疫 1 か月後に得られた血液検体より測定し、副次評価として実施した。

初回免疫 1 か月後において、7 共通血清型に対する OPA GMT は、13vPnC＋DPT 群では 470（血清型 19F）～7414（血清型 18C）の範囲、7vPnC＋DPT 群では 201（血清型 19F）～7240（血清型 18C）の範囲であった。6 追加血清型に対する OPA GMT は、13vPnC＋DPT 群では 128（血清型 5）～4882（血清型 6A）の範囲、7vPnC＋DPT 群では 4（血清型 1、3 及び 5）～456（血清型 6A）の範囲であった。

追加免疫 1 か月後において、7 共通血清型に対する OPA GMT は、13vPnC＋DPT 群では 1053（血清型 19F）～11457（血清型 18C）の範囲、7vPnC＋DPT 群では 399（血清型 19F）～12308（血清型 18C）の範囲であった。6 追加血清型に対する OPA GMT は、13vPnC＋DPT 群では 178（血清型 5）～5799（血清型 6A）の範囲、7vPnC＋DPT 群では 4（血清型 1 及び 5）～1047（血清型 6A）の範囲であった。

初回免疫 1 か月後及び追加免疫 1 か月後の血清型 5 及び 19A の OPA GMT は、7vPnC＋DPT 群では低く、13vPnC＋DPT 群では高かったが、これは ELISA 法により 7vPnC＋DPT 群で比較的高い IgG 抗体濃度がみられているにも関わらず、7vPnC＋DPT 群においては、これらの血清型に対する機能的活性が欠如していることを示している。7vPnC における血清型 6A の OPA GMT は血清型 6A 及び 6B 間で機能的抗体応答について交差反応を示すことと一致していた。この明らかな交差反応にも関わらず、13vPnC＋DPT 群の 7vPnC＋DPT 群に対する OPA GMT 比は、共通血清型である血清型 6B よりも追加血清型の血清型 6A で初回免疫では 7 倍、追加免疫では 5.5 倍の高値を示した。

13vPnCまたは7vPnCの初回免疫後のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		OPA GMT比[a] (95%CI)
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	1298 (1142.5、1475.6)	1242 (1095.7、1407.5)	1.0 (0.87、1.25)
6B	4338 (3504.0、5370.0)	2854 (2104.5、3870.3)	1.5 (1.05、2.19)
9V	906 (662.9、1237.4)	904 (678.7、1205.3)	1.0 (0.66、1.53)
14	3530 (3041.5、4097.3)	4070 (3399.1、4873.5)	0.9 (0.69、1.09)
18C	7414 (6564.2、8373.3)	7240 (6320.1、8293.4)	1.0 (0.85、1.23)
19F	470 (397.2、556.6)	201 (154.0、261.4)	2.3 (1.72、3.20)
23F	1944 (1543.6、2447.2)	2103 (1682.2、2628.3)	0.9 (0.67、1.27)
追加血清型			
1	186 (161.9、214.5)	4 (3.9、4.2)	45.9 (39.80、53.00)
3	263 (234.7、293.8)	4 (4.0、4.6)	60.9 (53.50、69.34)
5	128 (111.4、146.8)	4 (-、-)	32.0 (27.86、36.66)
6A	4882 (4206.4、5665.3)	456 (301.0、691.3)	10.7 (6.97、16.44)
7F	4224 (3847.2、4638.7)	7 (5.5、9.9)	570.7 (425.99、764.67)
19A	557 (493.1、628.9)	9 (7.3、12.0)	59.8 (45.42、78.70)

CI：信頼区間
a. GMT比（Group 1［13vPnC＋DPT群］/Group 2［7vPnC＋DPT群］）。

13vPnCまたは7vPnCの追加免疫後のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		OPA GMT比[a] (95%CI)
	13vPnC＋DPT	7vPnC＋DPT	
共通血清型			
4	2061 (1746.0、2433.6)	1935 (1640.8、2281.7)	1.1 (0.84、1.34)
6B	5310 (4237.1、6654.4)	4556 (3413.5、6081.7)	1.2 (0.81、1.68)
9V	2855 (2455.1、3319.9)	2674 (2321.0、3079.7)	1.1 (0.87、1.31)
14	2840 (2429.6、3320.0)	2833 (2442.1、3285.8)	1.0 (0.81、1.24)
18C	11457 (9603.4、13668.2)	12308 (10501.7、14426.0)	0.9 (0.74、1.18)
19F	1053 (876.7、1265.7)	399 (310.9、512.4)	2.6 (1.94、3.59)
23F	3289 (2717.2、3981.7)	3921 (3157.2、4870.4)	0.8 (0.63、1.12)
追加血清型			
1	461 (388.7、547.0)	4 (3.9、4.4)	111.2 (93.30、132.61)
3	354 (321.4、391.0)	6 (5.1、7.2)	58.7 (48.10、71.55)
5	178 (147.4、214.3)	4 (3.9. 4.2)	43.6 (36.03、52.70)
6A	5799 (4938.7、6808.4)	1047 (711.2、1542.0)	5.5 (3.65、8.40)
7F	2990 (2593.2、3447.8)	7 (5.3、10.1)	407.1 (286.66、578.09)
19A	1287 (1109.0、1494.1)	24 (17.3、34.5)	52.7 (36.27、76.61)

CI：信頼区間
a. GMT比（Group 1［13vPnC＋DPT 群］/Group 2［7vPnC＋DPT群］）。

【DPTワクチン】
ジフテリア毒素、破傷風毒素及び百日せき抗原（PT 及び FHA）に対する免疫原性の主要評価項目である初回免疫後 1 か月時に測定した IgG 抗体濃度が、事前に規定した抗体濃度に達した被験者の割合は、13vPnC＋DPT 群と DPT 単独群あるいは 7vPnC＋DPT 群と DPT 単独群の間で、明らかな違いは認められなかった。
13vPnC＋DPT 群、7vPnC＋DPT 群及び DPT 単独群のすべての被験者が、初回免疫 1 か月後において、破傷風毒素について事前に規定した抗体濃度に達し、ジフテリア毒素、PT 及び FHA に対してもほとんどの被験者が事前に規定した抗体濃度に達した（13vPnC＋DPT 群:99.4%、7vPnC＋DPT 群：96.6%、DPT 単独群:100%）。3 ワクチン群すべてにおいて、初回免疫 1 か月後にジフテリア毒素、PT 及び FHA に対して事前に規定した抗体濃度に達した被験者の割合は、初回免疫前に比べて、明らかに増加していた。
追加免疫 1 か月後において、13vPnC＋DPT 群、7vPnC＋DPT 群及び DPT 単独群のすべての被験者がジフテリア毒素、破傷風毒素、PT 及び FHA について事前に規定した抗体濃度に達した。
よって、13vPnC と DPT との同時接種は、DPT の免疫反応を妨げるものではなく、同時接種が可能であることが確認され、ジフテリア、破傷風及び百日せきに対する予防効果は DPT 単独接種時と同程度であると考えられた。

ii）安全性の結果

局所反応

13vPnC＋DPT 群において、接種後 7 日間（接種当日を含む）に、局所反応は、第 1 回目接種では 119/175 例（68.0%）、第 2 回目接種では 119/167 例（71.3%）、第 3 回目接種では 106/171 例（62.0%）、第 4 回目接種では 105/153 例（68.6%）で認められ、主なものは、発赤：第 1 回目 100/171 例（58.5%）、第 2 回目 104/166 例（62.7%）、第 3 回目 90/168 例（53.6%）、第 4 回目 92/148 例（62.2%）、腫脹：第 1 回目 69/168 例（41.1%）、第 2 回目 77/160 例（48.1%）、第 3 回目 72/164 例（43.9%）、第 4 回目 73/149 例（49.0%）であった。
圧痛の発現割合は初回免疫において、13vPnC＋DPT 群で 7.8%～14.5%、7vPnC＋DPT 群で 4.5%～7.1%、DPT 単独群で 1.2%～2.6%であり、腫脹の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で 41.1%～48.1%、7vPnC＋DPT 群で 35.7%～50.9%、DPT 単独群で 4.9%～24.1%であり、発赤の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で 53.6%～62.7%、7vPnC＋DPT 群で 51.2%～61.9%、DPT 単独群で 10.3%～36.6%であった。追加免疫では、圧痛の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で 14.1%、7vPnC＋DPT 群で 10.0%、DPT 単独群で 5.6%であり、腫脹の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で 49.0%、7vPnC＋DPT 群で 45.8%、DPT 単独群で 26.4%であり、発赤の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で 62.2%、7vPnC＋DPT 群で 57.2%、DPT 単独群で 34.9%であった。
いずれの事象も、13vPnC＋DPT 群及び 7vPnC＋DPT 群において、第 1 回目接種から追加免疫にかけた発現割合の変化に明らかな傾向はみられなかった。13vPnC 接種部位の局所反応を DPT 単独群における DPT 接種部位での反応と比較した場合、局所反応の発現割合は 13vPnC＋DPT 群で高かったが、7vPnC＋DPT 群での発現割合と同程度であった。

全身反応

13vPnC＋DPT 群において、接種後 7 日間（接種当日を含む）に、全身反応は、第 1 回目接種では 108/177 例（61.0%）、第 2 回目接種では 104/170 例（61.2%）、第 3 回目接種では 97/168 例（57.7%）、第 4 回目接種では 93/148 例(62.8%)で認められ、主なものは、発熱(37.5℃以上):1 回目 61/168 例(36.3%)、2 回目 61/166 例（36.7%）、3 回目 57/163 例（35.0%）、4 回目 71/145 例（49.0%）であった。

発熱：軽度の発熱（37.5℃以上 39℃以下）の発現割合は初回免疫において 13vPnC＋DPT 群で 34.6%～36.7%、7vPnC＋DPT 群で 30.4%～36.6%、DPT 単独群で 21.8%～24.2%であった。追加免疫では 13vPnC＋DPT 群で 49.0%、7vPnC＋DPT 群で 49.3%、DPT 単独群で 31.5%であった。発熱の多くは軽度であった。中等度の発熱（39℃超 40℃以下）の発現率は初回免疫において 13vPnC＋DPT 群で 0.6%～3.3%、7vPnC＋DPT 群で 1.2%～3.9%、DPT 単独群で 0.6%～3.3%であった。追加免疫では 13vPnC＋DPT 群で 4.3%、7vPnC＋DPT 群で 8.8%、DPT 単独群で 3.5%であった。高度の発熱（40℃超）は、13vPnC＋DPT 群で 2 例（追加免疫 2 例）、7vPnC＋DPT 群で 4 例（初回免疫 1 例、追加免疫 3 例）、にみられた。DPT 単独群について発現がなかった。発熱について、13vPnC＋DPT 群の発現割合は DPT 単独群の発現割合よりは高い傾向が認められたものの、13vPnC＋DPT 群と 7vPnC+DPT 群では発現割合は同程度であった。

食欲減退、易刺激性、睡眠増加及び睡眠減少：発現率は全般的に 13vPnC＋DPT 群と 7vPnC＋DPT 群で同程度であった。

有害事象

13vPnC＋DPT 群で治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象は、初回免疫において 5/183 例（2.7%）、追加免疫において 3/162 例（1.9%）にみられた。初回免疫後から追加免疫までの期間にはみられなかった。MedDRA 器官別大分類別では、「一般・全身障害及び投与部位の状態」（初回免疫:1.6%、追加免疫：1.2%）及び「皮膚及び皮下組織障害」（初回免疫：1.1%、追加免疫：0.6%）で因果関係を否定できない有害事象がみられた。治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象のうち 2 例以上にみられた事象は注射部位紅斑（初回免疫：1 例、追加免疫：2 例）のみであった。全般的に、治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象の種類（MedDRA 器官別大分類）は 13vPnC＋DPT 群と 7vPnC＋DPT 群で同様であった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13vPnC＋DPT 群で 17 例、7vPnC＋DPT 群で 26 例、DPT 単独群で 21 例認められたが、いずれも治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は 13vPnC＋DPT 群で 8 例、7vPnC＋DPT 群で 11 例、DPT 単独群で 9 例認められた。

13vPnC 群では 6 例、7vPnC 群では 9 例、DPT 単独群では 7 例に熱性痙攣がみられ、試験全体で熱性痙攣は 22 例に報告された。熱性痙攣はすべて重篤な有害事象と判断され、かつ治験中止に至ったが、治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係を否定できないと判断されたものはなく、それらのほとんどがウイルス感染に伴う発熱により惹起されたものであった。

②非盲検試験：単独接種試験（6069A1-3003試験）[19)]

生後満2～6か月の日本人健康乳幼児を対象に13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する、第3相、単群、オープン試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、オープン試験、単群
対象	生後満2～6か月（生後満2か月の第1日目～生後満6か月の最終日）の日本人健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患または熱性痙攣を含む痙攣発作歴を有する者。または、重大な持続性または不可逆性の疾患（例：脳性麻痺、脳症、水頭症）もしくはその他重大な神経系疾患を有する者。ただし、出産時外傷等による可逆性の神経症状（例：エルブ麻痺）は除く。 等
試験方法	対象例数：193例 接種方法：1回あたり13vPnC 0.5mLを皮下注射にて計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）接種した。 接種時期：第1回目接種：生後満2～6か月 第2回目接種：第1回目接種から28日以上 第3回目接種：第2回目接種から28日以上 第4回目接種：生後満12～15か月（3回目の接種から60日以上の間隔をあける）
免疫原性主要評価項目	<u>肺炎球菌ワクチン</u> 13vPnCの各血清型に対する初回免疫1か月後の血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上であった被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）。
安全性評価	<u>局所反応</u> 13vPnC接種（第1回目接種、第2回目接種、第3回目接種及び追加免疫）ごとに、局所反応（圧痛、腫脹、発赤）を親または法的保護者が、各回接種後7日間、毎日観察し、情報を電子日誌（e-diary）に入力した。 <u>全身反応</u> 13vPnC接種（第1回目接種、第2回目接種、第3回目接種及び追加免疫）ごとに全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少、蕁麻疹及びワクチンに関係した症状の治療または予防を目的とした解熱剤の使用）を親または法的保護者が、各回接種後7日間、毎日観察し、情報を電子日誌（e-diary）に入力した。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。 <u>有害事象</u> 13vPnC接種（第1回目接種、第2回目接種、第3回目接種及び追加免疫）ごとに、有害事象の発現率、及び初回免疫期間中のいずれの時期に発現した事象について要約した。

i）有効性の結果（免疫原性）

IgG抗体濃度(初回免疫後)

初回免疫1か月後のIgG抗体保有率は97.2%（血清型19F）から100.0%（血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C及び19A）の範囲であった。IgG GMCは、2.57μg/mL（血清型23F）から14.69μg/mL（血清型14）の範囲であった。

IgG抗体濃度(追加免疫後)

追加免疫1か月後のIgG抗体保有率は、13すべての血清型に対して98.9%以上であった。IgG GMCは、2.06μg/mL（血清型3）～16.33μg/mL（血清型14）の範囲であり、追加免疫1か月後のIgG GMCは追加免疫前のIgG GMCと比較し高く、ブースター効果が確認された。血清IgG抗体濃度の追加免疫前に対する追加免疫後1か月の比を示す幾何平均上昇倍率（GMFR）は2.83～7.48の範囲であった。

初回免疫後の肺炎球菌IgG 抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）及びIgG GMC

血清型	初回免疫後のIgG抗体保有率[a]（%）(95%CI)	初回免疫後の肺炎球菌IgG GMC[b]（μg/mL）(95%CI[c])
共通血清型		
4	100.0 (97.9、100.0)	6.76 (6.02、7.59)
6B	98.3 (95.1、99.6)	4.77 (4.07、5.59)
9V	100.0 (97.9、100.0)	3.39 (3.03、3.78)
14	100.0 (97.9、100.0)	14.69 (13.26、16.26)
18C	100.0 (97.9、100.0)	3.68 (3.27、4.14)
19F	97.2 (93.5、99.1)	5.71 (4.90、6.65)
23F	97.7 (94.3、99.4)	2.57 (2.21、3.00)
追加血清型		
1	100.0 (97.9、100.0)	5.11 (4.48、5.82)
3	100.0 (97.9、100.0)	2.87 (2.55、3.24)
5	100.0 (97.9、100.0)	3.85 (3.42、4.33)
6A	100.0 (97.9、100.0)	3.77 (3.35、4.25)
7F	100.0 (97.9、100.0)	5.78 (5.19、6.45)
19A	100.0 (97.9、100.0)	6.97 (6.25、7.77)

a. 観察された被験者の割合に対する正確な両側信頼区間(CI)。
b. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
c. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均値に対してStudentのt分布に基づき算出したCI を逆変換した。

追加免疫後の肺炎球菌IgG 抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）及びIgG GMC

血清型	追加免疫後のIgG抗体保有率[a]（%）(95%CI)	追加免疫後の肺炎球菌IgG GMC[b]（μg/mL）(95%CI[c])
共通血清型		
4	100.0 (97.9、100.0)	9.70 (8.43、11.17)
6B	100.0 (97.9、100.0)	14.61 (12.52、17.05)
9V	100.0 (97.9、100.0)	4.49 (4.00、5.06)
14	100.0 (97.9、100.0)	16.33 (14.49、18.41)
18C	100.0 (97.9、100.0)	6.09 (5.34、6.95)
19F	98.9 (96.0、99.9)	12.20 (10.37、14.35)
23F	98.9 (96.0、99.9)	6.55 (5.53、7.75)
追加血清型		
1	100.0 (97.9、100.0)	9.85 (8.62、11.27)
3	99.4 (96.9、100.0)	2.06 (1.83、2.32)
5	100.0 (97.9、100.0)	7.31 (6.52、8.20)
6A	100.0 (97.9、100.0)	11.03 (9.69、12.55)
7F	100.0 (97.9、100.0)	8.31 (7.39、9.35)
19A	100.0 (97.9、100.0)	15.97 (14.07、18.13)

a. 観察された被験者の割合に対する正確な両側信頼区間（CI）。
b. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
c. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均値に対してStudent のt 分布に基づき算出したCI を逆変換した。

ii）安全性の結果

局所反応

13vPnC接種後7日間（接種当日を含む）に、局所反応は、第1回目接種では139/186例（74.7%）、第2回目接種では136/180例（75.6%）、第3回目接種では123/174例（70.7%）、第4回目接種では122/170例(71.8%)で認められ、主なものは、発赤:第1回目138/186例(74.2%)、第2回目134/180例(74.4%)、第3回目116/171例（67.8%）、第4回目113/166例（68.1%）、腫脹：第1回目83/176例（47.2%）、第2回目93/173例（53.8%）、第3回目89/165例（53.9%）、第4回目93/163例（57.1%）であった。

圧痛の発現割合は初回免疫において、13.3%～19.9%、腫脹の発現割合は47.2%～53.9%、発赤の発現割合は67.8%～74.4%であった。追加免疫では、圧痛の発現割合は18.2%、腫脹の発現割合は57.1%、発赤の発現割合は68.1%であった。

いずれの事象も、第1回目接種から追加免疫にかけて発現割合の変化に明らかな傾向はみられなかった。

全身反応

全身反応は、第1回目接種では119/182例（65.4%）、第2回目接種では114/177例（64.4%）、第3回目接種では93/162例(57.4%)、第4回目接種では106/160例(66.3%)で認められ、主なものは、発熱(37.5℃以上)：第1回目56/170例（32.9%）、第2回目54/163例（33.1%）、第3回目62/154例（40.3%）、第4回目76/150例（50.7%）であった。

発熱：軽度の発熱（38℃以上39℃以下）の発現割合は初回免疫において6.7%～12.2%、追加免疫では20.4%であった。発熱の多くは軽度であった。中等度の発熱（39℃超40℃以下）の発現率は初回免疫において1.2%～2.8%、追加免疫では5.3%であった。高度の発熱（40℃超）は、第2回目接種後の1例のみであった。初回免疫の食欲減退の発現割合は9.7%～16.5%、追加免疫では18.1%であった。初回免疫の易刺激性では23.5%～36.1%、追加免疫では26.4%、睡眠増加及び睡眠減少は初回免疫ではそれぞれ22.2%～40.6%、15.9～23.1%、追加免疫ではそれぞれ24.5%、12.3%であった。

有害事象

治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象は、初回免疫において61/193例（31.6%）、追加免疫において32/185例（17.3%）にみられた。MedDRA器官別大分類別では、「一般・全身障害及び投与部位の状態」（初回免疫：20.2%、追加免疫：12.4%）、「皮膚及び皮下組織障害」（初回免疫：4.7%、追加免疫：1.6%）及び「感染症及び寄生虫症」（初回免疫：4.7%、追加免疫：2.2%）で因果関係を否定できない有害事象がみられた。治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象のうち事象数の多かったものは初回免疫で、注射部位紅斑21/193例（10.9%）、注射部位硬結16/193例（8.3%）、下痢10/193例（5.2%）に対し、追加免疫では注射部位紅斑18/185例（9.7%）のみであった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は合計で22例（11.4%）で30件が報告されたが、いずれも治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は3例認められた。1例が注射部位腫脹で、治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係が否定できないとされた。残る2例は熱性痙攣であり、治験ワクチンとの因果関係は否定された。

②外国非劣性試験（米国、6096A1-004試験）[15)]

米国において、生後2か月（生後42～98日）の健康乳幼児を対象に13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性の、7価肺炎球菌結合型ワクチンと比較した非劣性を検討する、第3相、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	生後2か月（生後42～98日）の健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・過去にHib結合型、ジフテリア、破傷風、百日せき、ポリオ、麻しん、おたふくかぜ、風しん、水痘またはA型肝炎ワクチンの接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣の既往、もしくは脳性麻痺、脳症、水頭症等の重大な安定または進行性の疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する者。 等
試験方法	健康乳幼児666例を、以下の2群に無作為割付けした。 1）13vPnC群：334例 2）7vPnCT群：332例 接種方法：1回あたりそれぞれ0.5mLを皮下注射にて計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）、左大腿に筋肉内接種した。 接種時期：第1回目接種：生後2か月 第2回目接種：生後4か月 第3回目接種：生後6か月 第4回目接種：生後満12～15か月 すべての被験者に、生後2、4及び6か月にPediarix（DTaP-IPV-HBV 混合ワクチン）及びActHIB（Hib結合型ワクチン）を、生後12～15か月にProQuad（MMR-水痘混合ワクチン）、Pedvax HIB（Hib結合型ワクチン）及びVAQTA（A型肝炎ウイルス［HAV］ワクチン）を同時接種した。Pediarixは右大腿前外側上部に、ActHIBは右大腿前外側下部に、筋肉内接種した。Pedvax HIBは右大腿前外側下部に、VAQTA は右大腿前外側上部に筋肉内接種、ProQuadは上腕に皮下接種した。
免疫原性主要評価項目	<u>肺炎球菌ワクチン</u> 13vPnCの各血清型に対する、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度が0.35μg/mL以上であった被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）及び追加免疫後のIgG GMC。 <u>同時接種ワクチン</u> 同時接種ワクチンに含まれるジフテリア、百日せき、麻しん、おたふくかぜ、風しん、水痘には、事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合とした。各抗原に対して事前に規定した抗体濃度：ジフテリア：ELISA 0.1 IU/mL、百日せき：（7vPnC群の被験者の95%が達した実測値以上）、PRP：0.15μg/mL、麻しん：1.10 I.V.、おたふくかぜ：1.10 I.V.、風しん：15 IU/mL、水痘：1.09 I.V）

安全性評価	局所反応 左足（肺炎球菌結合型ワクチン接種部位）における局所反応（発赤、腫脹及び圧痛）を各回接種後7日間毎日観察し、親または法的保護者がe-diaryに毎日入力した。 全身反応 全身反応（食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少及び蕁麻疹）は、各回接種後7日間毎日観察し、親または法的保護者がe-diaryに入力した。 発熱が疑われる場合は各日の最高温を、発現した場合には、体温は発熱が回復するまで（体温が1日中38℃未満）毎日記録した。発熱は深部体温（直腸温）が38.0℃以上と定義した。また、解熱剤の使用についても、毎日記録した。 有害事象 有害事象は同意説明文書（ICF）への署名から初回免疫後の採血まで、及び追加免疫から追加免疫後の採血まで記録した。追加免疫時には初回免疫後の採血以後のすべての新たに診断された慢性症状を記録した。すべての重篤な有害事象（SAE）をICFへの署名から最終の治験ワクチン接種後6か月まで記録した。最終の治験ワクチン接種後6か月時に（接種回数は問わない）、最終の治験visit以後に発現した、すべての新たに診断された慢性症状、入院、SAE及びその他の報告すべき情報を記録するため、電話連絡することとした。

i）有効性の結果（免疫原性）

【肺炎球菌ワクチン】

IgG抗体保有率（初回免疫後）

7共通血清型

初回免疫後において、IgG抗体保有率で、非劣性の基準（IgG抗体保有率の差［13vPnC-7vPnC］の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致したのは、7共通血清型中5血清型（血清型6B及び9V以外）であった。血清型6B及び9Vについては、わずかに非劣性基準に達しなかった。血清型6Bに対するIgG抗体保有率は13vPnC群及び7vPnC群でそれぞれ87.3%及び92.8%で、-5.5%の差（13vPnC-7vPnC）であり、差の95%CI下限は-10.9%であった。血清型9Vに対するIgG抗体保有率は13vPnC群及び7vPnC群でそれぞれ90.5%及び98.4%で、-7.9%の差であり、差の95%CI下限は-12.4%であった。

6追加血清型

6追加血清型についての主要比較では、7vPnC群における7共通血清型でみられた最も低い応答を対照とした（7vPnC対照値）。初回免疫後において、IgG抗体保有率で、非劣性の基準（IgG抗体保有率の差［13vPnC-7vPnC対照］の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致したのは、6追加血清型中5血清型（血清型3以外）であった。血清型3については、13vPnC群のIgG抗体保有率（63.5%）と7vPnC対照値（血清型6B、92.8%）の差は-29.3%で、差の95%CI下限は-36.2%であったが、13vPnC群のIgG抗体保有率は実際の7vPnC群の14倍高かった（63.5%対4.6%）。

IgG GMC（初回免疫後）

7共通血清型及び6追加血清型

初回免疫後のIgG GMCをワクチン群間で比較したとき、13肺炎球菌血清型中12血清型（血清型3以外）が、非劣性基準（IgG GMC比［13vPnC-7vPnC対照］の95%CI下限が0.5を上回る）に合致した。血清型3については、13vPnC群の7vPnC対照値（血清型9V、1.40μg/mL）に対するIgG GMC比は0.35（95%CIは0.30～0.41）であったが、実際のIgG GMCは13vPnC群及び7vPnC群でそれぞれ0.49μg/mL及び0.04μg/mLであった。

初回免疫後の肺炎球菌IgG 抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合

血清型	13vPnC（%）(95%CI[a])	7vPnC対照（%）(95%CI[a])	差[b] (95%CI[c])
共通血清型			
4	94.4 (90.9、96.9)	98.0 (95.4、99.4)	-3.6 (-7.3、-0.1)
6B	87.3 (82.5、91.1)	92.8 (88.9、95.7)	-5.5 (-10.9、-0.1)
9V	90.5 (86.2、93.8)	98.4 (96.0、99.6)	-7.9 (-12.4、-4.0)
14	97.6 (94.9、99.1)	97.2 (94.4、98.9)	0.4 (-2.7、3.5)
18C	96.8 (93.8、98.6)	98.4 (96.0、99.6)	-1.6 (-4.7、1.2)
19F	98.0 (95.4、99.4)	97.6 (94.9、99.1)	0.4 (-2.4、3.4)
23F	90.5 (86.2、93.8)	94.0 (90.4、96.6)	-3.6 (-8.5、1.2)
追加血清型			
1	95.6 (92.3、97.8)	92.8 (88.9、95.7)	2.8 (-1.3、7.2)
3	63.5 (57.1、69.4)	92.8 (88.9、95.7)	-29.3 (-36.2、-22.4)
5	89.7 (85.2、93.1)	92.8 (88.9、95.7)	-3.1 (-8.3、1.9)
6A	96.0 (92.8、98.1)	92.8 (88.9、95.7)	3.2 (-0.8、7.6)
7F	98.4 (96.0、99.6)	92.8 (88.9、95.7)	5.6 (1.9、9.7)
19A	98.4 (96.0、99.6)	92.8 (88.9、95.7)	5.6 (1.9、9.7)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応する割合。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型6Bの割合。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）の正確な両側CI。
網掛け：主要評価項目の結果

初回免疫後の肺炎球菌IgG GMC

血清型	13vPnC GMC[a] (μg/mL) (95%CI[b])	7vPn対照 GMC[a] (μg/mL) (95%CI[b])	比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	1.31 (1.19、1.45)	1.93 (1.75、2.13)	0.68 (0.59、0.78)
6B	2.10 (1.77、2.49)	3.14 (2.64、3.74)	0.67 (0.52、0.85)
9V	0.98 (0.89、1.08)	1.40 (1.27、1.55)	0.70 (0.61、0.80)
14	4.74 (4.18、5.39)	5.67 (5.02、6.40)	0.84 (0.70、1.00)
18C	1.37 (1.24、1.52)	1.79 (1.63、1.96)	0.77 (0.67、0.88)
19F	1.85 (1.69、2.04)	2.24 (2.01、2.50)	0.83 (0.72、0.96)
23F	1.33 (1.17、1.51)	1.90 (1.68、2.15)	0.70 (0.59、0.84)
追加血清型			
1	2.03 (1.78、2.32)	1.40 (1.27、1.55)	1.45 (1.23、1.71)
3	0.49 (0.43、0.55)	1.40 (1.27、1.55)	0.35 (0.30、0.41)
5	1.33 (1.18、1.50)	1.40 (1.27、1.55)	0.95 (0.81、1.11)
6A	2.19 (1.93、2.48)	1.40 (1.27、1.55)	1.56 (1.33、1.83)
7F	2.57 (2.28、2.89)	1.40 (1.27、1.55)	1.83 (1.57、2.13)
19A	2.07 (1.87、2.30)	1.40 (1.27、1.55)	1.48 (1.28、1.71)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMC比（13vPnC-7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応するGMC。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型9VのGMC。
d. 比のCIは、対数濃度の平均値の差（13vPnC-7vPnC対照）に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

IgG抗体保有率（追加免疫後）

7 共通血清型及び 6 追加血清型

追加免疫後において、13vPnC群の7vPnC群に対するIgG抗体保有率の差は血清型3以外の全てで、非劣性の基準（IgG抗体保有率の差［13vPnC-7vPnC対照］の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。血清型3では、13vPnC群のIgG抗体保有率（90.5%）と7vPnC対照値（血清型19F、98.7%）の差は-8.1%で、差の95%CI下限は-12.8%であった。実際の13vPnC群のIgG抗体保有率は13vPnC群及び7vPnC群でそれぞれ90.5%及び10.7%であった。

IgG GMC（追加免疫後）

7共通血清型及び6追加血清型

追加免疫後の主要評価項目であるIgG GMCのワクチン群間での比較において、13肺炎球菌血清型中12血清型（血清型3以外）が、非劣性基準（IgG GMC比［13vPnC/7vPnC対照］の95%CI下限が0.5を上回る）に合致した。血清型3については、13vPnC群の7vPnC対照値（血清型9V、3.63μg/mL）に対するIgG GMC比は0.26（95%CIは0.22～0.30）であった。実際のIgG GMCは13vPnC群及び7vPnC群でそれぞれ0.94μg/mL及び0.07μg/mLであった。追加免疫後のIgG GMCは、ほとんどの血清型で初回免疫後より2倍以上高かった。

追加免疫後の肺炎球菌IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合

血清型	13vPnC（%）(95%CI[a])	7vPnC対照（%）(95%CI[a])	差[b] (95%CI[c])
共通血清型			
4	99.1 (97.0、99.9)	100.0 (98.4、100.0)	-0.9 (-3.1、0.8)
6B	99.6 (97.6、100.0)	100.0 (98.4、100.0)	-0.4 (-2.4、1.3)
9V	99.1 (96.9、99.9)	99.6 (97.5、100.0)	-0.4 (-2.6、1.7)
14	98.7 (96.3、99.7)	99.1 (96.8、99.9)	-0.4 (-2.9、2.1)
18C	98.7 (96.3、99.7)	100.0 (98.4、100.0)	-1.3 (-3.7、0.4)
19F	100.0 (98.4、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	1.3 (-0.3、3.9)
23F	99.6 (97.6、100.0)	100.0 (98.4、100.0)	-0.4 (-2.4、1.3)
追加血清型			
1	100.0 (98.4、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	1.3 (-0.3、3.9)
3	90.5 (86.0、94.0)	98.7 (96.1、99.7)	-8.1 (-12.8、-4.0)
5	99.6 (97.7、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	0.9 (-1.2、3.5)
6A	100.0 (98.4、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	1.3 (-0.3、3.9)
7F	99.6 (97.7、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	0.9 (-1.2、3.5)
19A	100.0 (98.4、100.0)	98.7 (96.1、99.7)	1.3 (-0.3、3.9)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応する割合。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型19Fの割合。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）の正確な両側CI。

追加免疫後の肺炎球菌IgG GMC

血清型	13vPnC GMC[a] (μg/mL) (95%CI[b])	7vPn対照 GMC[a] (μg/mL) (95%CI[b])	比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	3.73 (3.28、4.24)	5.49 (4.91、6.13)	0.68 (0.57、0.80)
6B	11.53 (9.99、13.30)	15.63 (13.80、17.69)	0.74 (0.61、0.89)
9V	2.62 (2.34、2.94)	3.63 (3.25、4.05)	0.72 (0.62、0.85)
14	9.11 (7.95、10.45)	12.72 (11.22、14.41)	0.72 (0.60、0.86)
18C	3.20 (2.82、3.64)	4.70 (4.18、5.28)	0.68 (0.57、0.81)
19F	6.60 (5.85、7.44)	5.60 (4.87、6.43)	1.18 (0.98、1.41)
23F	5.07 (4.41、5.83)	7.84 (6.91、8.90)	0.65 (0.54、0.78)
追加血清型			
1	5.06 (4.43、5.80)	3.63 (3.25、4.05)	1.40 (1.17、1.66)
3	0.94 (0.83、1.05)	3.63 (3.25、4.05)	0.26 (0.22、0.30)
5	3.72 (3.31、4.18)	3.63 (3.25、4.05)	1.03 (0.87、1.20)
6A	8.20 (7.30、9.20)	3.63 (3.25、4.05)	2.26 (1.93、2.65)
7F	5.67 (5.01、6.42)	3.63 (3.25、4.05)	1.56 (1.32、1.85)
19A	8.55 (7.64、9.56)	3.63 (3.25、4.05)	2.36 (2.01、2.76)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMC比（13vPnC/7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応するGMC。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型9VのGMC。
d. 比のCIは、対数濃度の平均値の差（13vPnC-7vPnC対照）に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

網掛け：主要評価項目の結果

OPA 抗体価

13 の肺炎球菌血清型についての OPA は、初回免疫後 1 か月時及び追加免疫後 1 か月時の無作為に選択されたワクチン群あたり 100 例の部分集団の血液検体より測定した。

7共通血清型（初回免疫後）

OPA GMTは、13vPnC群で54.42（血清型19F）～4035.40（血清型9V）の範囲であり、7vPnC群で44.92（血清型19F）～3259.01（血清型9V）の範囲であった。OPA GMT比（13vPnC/7vPnC）は、0.67（血清型4）～1.24（血清型9V）の範囲であった。

6追加血清型（初回免疫後）

OPA GMTは、13vPnC群で51.83（血清型1）～9493.77（血清型7F）の範囲であり、7vPnC群で4.15（血清型5）～128.00（血清型7F）の範囲であった。全追加血清型に対し、OPA GMTは13vPnC群では7vPnC群と比較して少なくとも10倍高かった。OPA GMT比は9.76（血清型6A）～74.17（血清型7F）の範囲であり、血清型3に対するOPA GMT比は18.00であった。

7共通血清型（追加免疫後）

OPA GMTは、13vPnC群で199.65（血清型19F）～11856.03（血清型9V）の範囲であり、7vPnC群で167.20（血清型19F）～18032.33（血清型9V）の範囲であった。OPA GMT比（13vPnC/7vPnC）は、0.55（血清型23F）～1.19（血清型19F）の範囲であった。追加免疫後のOPA GMTは一般に初回免疫後より数倍高かった。

6追加血清型（追加免疫後）

OPA GMTは、13vPnC群で164.23（血清型1）～11629.44（血清型7F）の範囲であり、7vPnC群で4.69（血清型5）～538.54（血清型6A）の範囲であった。全追加血清型に対し、OPA GMTは13vPnC群では7vPnC群と比較して少なくとも4倍高かった。OPA GMT比は4.16（血清型6A）～64.07（血清型5）の範囲であり、血清型3に対するOPA GMT比は32.20であった。

また、13vPnC群において、追加免疫後のOPA GMTは、ほとんどの場合、初回免疫後より数倍高く、血清型3に対するOPA GMTは追加免疫後では初回免疫後より3倍高かった（初回免疫後：120.67、追加免疫後：380.41）。

初回免疫後の肺炎球菌OPA GMT

血清型	13vPnC GMT[a] (95%CI[b])	7vPnC GMT[a] (95%CI[b])	比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	359.32 (276.04、467.72)	535.68 (421.13、681.37)	0.67 (0.47、0.96)
6B	1054.65 (817.34、1360.87)	1513.66 (1206.64、1898.81)	0.70 (0.50、0.98)
9V	4035.40 (2932.68、5552.75)	3259.01 (2288.43、4641.25)	1.24 (0.77、1.99)
14	1240.41 (934.93、1645.69)	1480.55 (1133.40、1934.02)	0.84 (0.57、1.23)
18C	275.59 (210.33、361.10)	375.64 (291.68、83.75)	0.73 (0.51、1.06)
19F	54.42 (40.20、73.65)	44.92 (33.90、59.52)	1.21 (0.80、1.83)
23F	791.07 (604.96、1034.44)	923.56 (708.59、1203.74)	0.86 (0.59、1.25)
追加血清型			
1	51.83 (38.84、69.16)	4.41 (4.06、4.80)	11.75 (8.72、15.83)
3	120.67 (92.38、157.62)	6.70 (5.27、8.52)	18.00 (12.60、25.72)
5	90.86 (67.10、123.02)	4.15 (3.94、4.38)	21.88 (16.17、29.61)
6A	979.68 (783.04、1225.71)	100.35 (66.22、52.08)	9.76 (6.11、15.61)
7F	9493.77 (7339.13、12280.98)	128.00 (79.55、205.97)	74.17 (43.68、125.93)
19A	151.94 (105.16、219.52)	6.53 (5.01、8.50)	23.28 (14.83、36.52)

a. 幾何平均抗体価（GMT）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数抗体価の平均に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GM比（13vPnC/7vPnC）。
d. 比のCIは、対数抗体価の平均値の差（13vPnC-7vPnC）に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

追加免疫後の肺炎球菌OPA GMT

血清型	13vPnC GMT[a] (95%CI[b])	7vPnC GMT[a] (95%CI[b])	比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	1179.98 (847.34、1643.20)	1492.46 (1114.40、1998.78)	0.79 (0.51、1.22)
6B	3099.51 (2337.02、4110.79)	4066.22 (3243.42、5097.76)	0.76 (0.53、1.09)
9V	11856.03 (8809.85、15955.49)	18032.33 (14124.99、23020.53)	0.66 (0.45、0.96)
14	2002.23 (1452.54、2759.93)	2365.87 (1870.56、2992.34)	0.85 (0.57、1.25)
18C	993.27 (754.08、1308.33)	1722.16 (1326.59、2235.67)	0.58 (0.40、0.84)
19F	199.65 (144.22、276.38)	167.20 (121.35、230.37)	1.19 (0.76、1.88)
23F	2723.25 (1960.67、3782.41)	4981.68 (3885.71、6386.76)	0.55 (0.36、0.82)
追加血清型			
1	164.23 (113.83、236.93)	5.01 (4.22、5.96)	32.75 (21.99、48.78)
3	380.41 (300.19、482.08)	11.81 (8.68、16.08)	32.20 (21.82、47.52)
5	300.41 (229.39、393.40)	4.69 (3.99、5.51)	64.07 (47.08、87.20)
6A	2241.79 (1706.71、2944.63)	538.54 (374.83、773.75)	4.16 (2.65、6.55)
7F	11629.44 (9053.62、14938.11)	267.84 (164.49、436.11)	43.42 (25.15、74.97)
19A	1024.00 (774.12、1354.54)	28.65 (18.58、44.17)	35.74 (21.34、59.85)

a. 幾何平均抗体価（GMT）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数抗体価の平均に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMT比（13vPnC/7vPnC）。
d. 比のCIは、対数抗体価の平均値の差（13vPnC-7vPnC）に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した

【同時接種ワクチン】

Pediarix に含有される抗原（ジフテリア及び百日せき）、ActHIB 及び PedvaxHIB（PRP）、ProQuad（麻しん、おたふくかぜ、風しん及び水痘）に対し、抗体レベルの両方で、非劣性の基準に合致し、またその抗体レベルに達した被験者の割合は同様であった。同時接種ワクチン抗原に対する IgG GMC を両ワクチン群で比較したとき、GMC 比（13vPnC/7vPnC 対照）の 95%CI の下限は各同時接種ワクチン抗原に対して 0.5（2 倍基準）、百日せき抗原に対して 0.67（1.5 倍基準）を上回った。

初回免疫後に、ジフテリアに対する主要抗体レベルである 0.1 IU/mL に達した被験者の割合は 13vPnC 群及び 7vPnC 群でそれぞれ 95.7%及び 96.1%であった。被験者の割合の差（13vPnC-7vPnC）は-0.4%で 95%CI の下限は-4.3%であった。IgG GMC 比は 0.92（95%CI は 0.77 ～1.10）であった。百日せきについては、7vPnC 群の 95%の被験者が達した値を規定レベルとし、FHA、PT 及び PRN に対してそれぞれ 40.5EU/mL、16.5EU/mL 及び 26EU/mL であった。初回免疫後、これらの主要抗体レベルに達した被験者の割合は、13vPnC 群で FHA、PT 及び PRN に対しそれぞれ 96.7%、94.1%及び 93.7%、7vPnC 群でそれぞれ 95.0%、95.0%及び 95.8%であった。差は FHA、PT 及び PRN に対しそれぞれ 1.7%（95%CI は-2.1%～5.6%）、-0.9%（95%CI は-5.2%～3.4%）及び-2.1%（95%CI は-6.4%～2.0%）であ

った。IgG GMC 比は FHA、PT 及び PRN に対しそれぞれ 0.97（95%CI は 0.85～1.09）、0.94（95%CI は 0.82～1.08）及び 1.03（95%CI は 0.89～1.20）であった。
追加免疫後、第 2 の抗体レベルである PRP 1.0μg/mL に達した被験者の割合は 13vPnC 群及び 7vPnC 群でそれぞれ 90.4%及び 92.1%であった。その差は-1.6%で 95%CI の下限は-7.1%であった。IgG GMC 比は 0.91（95%CI は 0.72～1.15）であった。
麻しん、おたふくかぜ、風しん及び水痘に対する事前に規定した 1.10 I.V.、1.10 I.V.、15 IU/mL 及び 1.09 I.V.に達した被験者の割合は、13vPnC 群でそれぞれ 96.4%、76.5%、91.9%及び 26.7%、7vPnC 群でそれぞれ 97.1%、72.9%、90.7%及び 21.9%であった。IgG GMC 差は麻しん、おたふくかぜ、風しん及び水痘に対しそれぞれ-0.8%（95%CI は-4.5%～2.9%）、3.6%（95%CI は-4.7%～11.9%）、1.2%（95%CI は-4.4%～6.9%）及び 4.8%（95%CI は-3.4%～13.0%）であった。IgG GMC は麻しん、おたふくかぜ、風しん及び水痘に対しそれぞれ 0.98（95%CI は 0.86～1.11）、1.03（95%CI は 0.90～1.19）、0.83（95%CI は 0.65～1.07）及び 1.01（95%CI は 0.92～1.11）であった。

初回免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合

		ワクチン群（割付け群）		
同時接種ワクチン抗原	比較レベル	13vPnC（%）（95%CI[a]）	7vPnC（%）（95%CI[a]）	差[b]（95%CI[c]）
Hib(PRP)	0.15 μg/mL	97.9 (95.1、99.3)	97.8 (95.0、99.3)	0.1 (-2.9、3.1)
	1.0 μg/mL	77.6 (71.8、82.8)	78.3 (72.4、83.4)	-0.6 (-8.3、7.0)
ジフテリア	0.1 IU/mL	95.7 (92.2、97.9)	96.1 (92.7、98.2)	-0.4 (-4.3、3.5)
百日せき[d]				
FHA	≥40.5 EU/mL	96.7 (93.5、98.5)	95.0 (91.4、97.4)	1.7 (-2.1、5.6)
PT	≥16.5 EU/mL	94.1 (90.4、96.8)	95.0 (91.4、97.4)	-0.9 (-5.2、3.4)
PRN	≥26 EU/mL	93.7 (89.9、96.4)	95.8 (92.5、98.0)	-2.1 (-6.4、2.0)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）の正確な両側CI。
d. 比較レベル=7vPnC群の被験者の95%が達したレベル。

追加免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合

		ワクチン群（割付け群）		
同時接種ワクチン抗原	比較レベル	13vPnC（%）（95%CI[a]）	7vPnC（%）（95%CI[a]）	差[b]（95%C[c]）
Hib(PRP)	0.15 μg/mL	100.0 (98.4、100.0)	100.0 (98.3、100.0)	0.0 (-1.6、1.7)
	1.0 μg/mL	90.4 (85.9、93.9)	92.1 (87.6、95.3)	-1.6 (-7.1、3.8)
麻しん	≥1.10 I.V.	96.4 (93.0、98.4)	97.1 (93.9、98.9)	-0.8 (-4.5、2.9)
おたふくかぜ	≥1.10 I.V.	76.5 (70.3、81.9)	72.9 (66.3、78.7)	3.6 (-4.7、11.9)
風しん	≥15 IU//mL	91.9 (87.3、95.2)	90.7 (85.8、94.3)	1.2 (-4.4、6.9)
水痘	≥1.09 I.V.	26.7 (21.0、33.0)	21.9 (16.5、28.1)	4.8 (-3.4、13.0)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）の正確な両側CI。

ii）安全性の結果

局所反応

圧痛の発現割合は初回免疫において、13vPnC 群で 72.7%～78.7%、7vPnC 群で 72.2～80.9%であり、腫脹の発現割合は 13vPnC 群で 27.4%～37.9%、7vPnC 群で 23.6%～36.9%、発赤の発現割合は 13vPnC 群で 35.6%～48.9%、7vPnC 群で 32.3%～50.0%であった。追加免疫では、圧痛の発現割合は 13vPnC 群で 81.2%、7vPnC 群で 84.4%であり、腫脹の発現割合は 13vPnC 群で 44.0%、7vPnC 群で 50.7%であり、発赤の発現割合は 13vPnC 群で 54.4%、7vPnC 群で 65.5%であった。
局所反応のほとんどは軽度であった。初回免疫の各回接種及び追加免疫後 7 日間に重要な局所の圧痛が報告された被験者は、両群とも 16%未満であった。両群とも、初回免疫の各回接種及び追加免疫後において、接種部位に高度の腫脹または高度の発赤を発現した被験者はいなかった。

全身反応

発熱:軽度の発熱(38.0℃以上39.0℃以下)の発現割合は初回免疫において13vPnC群で24.0%～43.2%、7vPnC群で21.2%～40.4%であった。追加免疫では13vPnC群で53.5%、7vPnC群で51.3%であった。発熱の多くは軽度であった。中等度の発熱（39℃超 40℃以下）の発現率は初回免疫において 13vPnC群で2.5%～8.5%、7vPnC群で0%～4.9%であった。追加免疫では13vPnC群で6.6%、7vPnC群で12.5%であった。高度の発熱（40℃超）は、13vPnC群では追加免疫で1例、7vPnC群では初回免疫で2例にみられた。

初回接種または追加接種期間中のe-diaryに記録された、17例18件の蕁麻疹が疑われる報告のうち、1件は蕁麻疹であると判断された。残りの報告のうち7件は治験責任医師によって蕁麻疹ではないと判断されたが、10件は蕁麻疹であるとも、蕁麻疹ではないとも、いずれの判断もなされなかった。

有害事象

13vPnC群で治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象は、初回免疫において16/332例(4.8%)であった。追加免疫においては、4/267例（1.5%）にみられた。治験ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象のうち2例以上にみられた事象は嘔吐(6/332例)、下痢(4/332例)、上気道感染(3/332例）であり、追加免疫ではみられなかった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。

初回免疫期間中、13vPnC接種被験者の17例及び7vPnC接種被験者の16例でSAEが報告された。ほとんどのSAEは感染によるもので、治験ワクチンと関連しないと判断された。13vPnCの第2回目接種を受けた1例の被験者で、治験ワクチンと関連すると判断されたSAE（発熱、熱性痙攣）が発現した。

初回免疫後追加免疫前に、12例の被験者（13vPnC群5例及び7vPnC群7例）でSAEが報告され、1件（7vPnC 群の腎芽細胞腫）が生命を脅かす程度であり、治験責任医師により治験ワクチンと関連すると判断されたが、試験のメディカルモニターは関連しないと判断した。追加免疫期間中、SAEは13vPnC群の3例及び7vPnC群の4例で報告され、すべて中等度で、治験ワクチンと関連すると判断されたものはなかった。6か月追跡調査で、SAEは13vPnC群の9例及び7vPnC群の5例で報告された。ほとんどのSAEは「感染症及び寄生虫症」に関連していた。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は13vPnC群で4例、7vPnC群で3例で認められた。

13vPnC群において試験またはワクチン接種の中止理由となった有害事象は、溺水、血小板減少症、痙攣及び熱性痙攣で、治験責任医師により治験ワクチンと関連すると判断されたものはなかった。7vPnC群において試験またはワクチン接種の中止理由となった有害事象は、筋力低下、腎芽細胞腫及び水痘で、腎芽細胞腫のみが治験責任医師により治験ワクチンと関連すると判断された。

②7vPnCからの切換え試験（フランス、6096A1-008試験）[38)]

フランスにおいて、生後2か月齢の健康乳幼児を対象に小児期定期接種ワクチンと同時接種したときの、13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する第3相、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	組入れ時に生後2か月（生後42～98日）の健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・過去にHib結合型、ジフテリア、破傷風、百日せきまたはポリオワクチンの接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣の既往、もしくは脳性麻痺、脳症、水頭症等の重大な安定または進行性の疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する者。 等
試験方法	組入れ例数：614例を以下の3群に無作為割付けした（1例はスクリーニングを実施したが割付けられなかった）。初回免疫及び追加免疫の治験ワクチン名をスラッシュ（/）で接続して示す（例：初回免疫及び追加免疫ともに13vPnCを接種した場合は13vPnC/13vPnCと表記する）。 1）13vPnC/13vPnC群：304例 2）7vPnC/7vPnC群：158例 3）7vPnC/13vPnC群：151例 接種方法：1回あたり13vPnCまたは7vPnC 0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）、左大腿前外側に筋肉内接種した。各回Pentavac（ジフテリア、破傷風、百日せき［無菌体］、不活化ポリオ及びHib抗原を含む）を左大腿に同時接種した。 接種時期：生後2、3及び4か月（初回免疫）並びに生後12か月（追加免疫）
免疫原性主要評価項目	初回免疫後1か月時における、3群（13vPnC/13vPnC群、7vPnC/7vPnC群、7vPnC/13vPnC群）で13vPnCまたは7vPnCと同時接種したPentavacで誘導された抗原（百日せきトキソイド［PT］及び線維状赤血球凝集素［FHA］、インフルエンザ菌b型（Hib）、ジフテリア、破傷風並びにポリオウイルスI、Ⅱ及びⅢ型）に対する免疫応答の非劣性を検証。同時接種ワクチン抗原について事前に規定した主要抗体濃度は、PRP≧0.15μg/mL、ジフテリア≧0.1 IU/mL、破傷風≧0.1 IU/mL、ポリオ中和抗体≧1：8、及び百日せき抗原（PT及びFHA）≧5EU/mLとした。 なお、探索的目的として、追加免疫後1か月時における、血清型特異的肺炎球菌IgG応答及びOPA応答（6追加血清型［1、3、5、6A、7F及び19A］のみ、すべての解析終了後に測定）を指標とし、13vPnC/13vPnC及び7vPnC/13vPnC（7vPnC初回免疫/13vPnC追加免疫）で誘導された肺炎球菌免疫応答を、7vPnC/7vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答と比較検討した。さらに、13vPnC/13vPnCで誘導された肺炎球菌免疫応答を、7vPnC/13vPnCと比較検討した。

安全性評価	局所反応： 治験ワクチン各回接種後4日間の局所反応（ワクチン接種部位の発赤、腫脹及び圧痛）は、電子日誌（e-diary）を用いて被験者の親または法的保護者が観察し、記録した。 全身反応： 治験ワクチン各回接種後4日間の全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加及び睡眠減少）並びに予防または治療のための解熱剤の使用は、e-diaryを用いて親または法的保護者が観察し、記録した。すべての反応の消失日はe-dialyから判断した。 体温の測定は、治験ワクチン各回接種後4日間の就寝前に測定した。また、発熱が疑われる場合は、4日間のいつでも測定した。発熱は、38.0℃以上とし、体温は解熱（1日中体温が38.0℃未満）するまで測定した。 有害事象： 同意書署名から初回免疫1か月時まで、及び追加免疫時から追加免疫1か月時まで記録した。追加免疫時には初回免疫1か月以後に新たに診断されたすべての慢性症状を記録した。重篤な有害事象（SAE）は、同意書署名から追加免疫1か月時まで記録した。また、最終の治験ワクチン接種後6か月時、最終治験visit以後に生じた新たに診断されたすべての慢性症状、入院、SAE及びその他の報告すべき情報を記録するため、親または法的保護者に電話連絡した。

i）有効性の結果（免疫原性）

【同時接種ワクチン抗原に対する免疫応答】

初回免疫

各群の事前に規定した主要な抗体レベルに達した被験者の割合に関して、13vPnC と同時接種された Pentavac で誘導された免疫応答は、8 種の同時接種ワクチン抗原中 6 種（破傷風、Hib、ポリオウイルスⅠ及びⅢ型、並びに百日せき[FHA 及び PT]）について、併合 7vPnC 群（7vPnC/13vPnC 及び 7vPnC/7vPnC 群）に対し非劣性基準（割合の差［13vPnC-7vPnC］における 95%CI 下限値が-10%を上回る）に合致した。しかしながら、ジフテリア（95%CI 下限値は-14.9%）及びポリオウイルスⅡ型（95%CI 下限値は-11.4%）は、非劣性の基準（[13vPnC-7vPnC] 割合の差における 95%CI 下限値が-10%を上回る）に合致しなかった。

ジフテリアに対する主要評価項目は（0.1 IU/mL 以上に達した被験者の割合）は、13vPnC 群及び併合 7vPnC 群のいずれも予測より低く（それぞれ 76.5%及び 84.6%）、非劣性の基準に合致しなかった。しかしながら、副次評価項目の 0.01 IU/mL 以上に達した被験者の割合については、両群の被験者の割合は 100.0%であり、非劣性の基準に合致した。13vPnC 群及び併合 7vPnC 群における IgG GMC はそれぞれ 0.19 IU/mL 及び 0.24 IU/mL であり、これらも非劣性の基準に合致した。

ポリオウイルスⅡ型に対する応答は、13vPnC 群及び併合 7vPnC 群のいずれも主要評価項目の 1：8 以上の被験者の割合が予測より低く（それぞれ 77.7%及び 82.0%）、非劣性の基準に合致しなかった。しかしながら、ポリオウイルスⅡ型に対する GMT は両群で同様であり（17.75 対 21.55）、非劣性の基準に合致した。

初回免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の比較－初回免疫の評価可能免疫原性集団

同時接種ワクチン抗原	比較レベル	ワクチン群（割付け群） 13vPnC N[a]	n[b]	%	(95%CI[c])	併合7vPnC N[a]	n[b]	%	(95%CI[c])	差[d]	(95%CI[e])
ジフテリア	≥0.1 IU/mL	264	202	76.5	(70.9、81.5)	259	219	84.6	(79.6、88.7)	-8.0	(-14.9、-1.2)
	≥0.01 IU/mL	264	264	100.0	(98.6、100.0)	259	259	100.0	(98.6、100.0)	0.0	(-1.4、1.4)
破傷風	≥0.1 IU/mL	259	220	84.9	(80.0、89.1)	253	208	82.2	(76.9、86.7)	2.7	(-3.7、9.2)
	≥0.01 IU/mL	259	259	100.0	(98.6、100.0)	253	253	100.0	(98.6、100.0)	0.0	(-1.5、1.5)
Hib(PRP)	≥0.15 μg/mL	244	233	95.5	(92.1、97.7)	241	228	94.6	(91.0、97.1)	0.9	(-3.2、5.0)
	≥1.0 μg/mL	244	143	58.6	(52.1、64.9)	241	152	63.1	(56.6、69.2)	-4.5	(-13.2、4.4)
ポリオウイルス											
Ⅰ型	≥1：8 抗体価	258	229	88.8	(84.3、92.3)	256	233	91.0	(86.8、94.2)	-2.3	(-7.6、3.0)
Ⅱ型	≥1：8 抗体価	260	202	77.7	(72.1、82.6)	256	210	82.0	(76.8、86.5)	-4.3	(-11.4、2.6)
Ⅲ型	≥1：8 抗体価	258	239	92.6	(88.7、95.5)	256	238	93.0	(89.1、95.8)	-0.3	(-5.0、4.3)
百日せき											
PT	≥5 EU/mL	263	263	100.0	(98.6、100.0)	262	262	100.0	(98.6、100.0)	0.0	(-1.4、1.4)
PT[f]	≥26.00 EU/mL	263	248	94.3	(90.8、96.8)	262	249	95.0	(91.7、97.3)	-0.7	(-4.8、3.3)
FHA	≥5 EU/mL	263	263	100.0	(98.6、100.0)	262	262	100.0	(98.6、100.0)	0.0	(-1.4、1.4)
FHA	≥7.82 EU/mL	263	263	100.0	(98.6、100.0)	262	262	100.0	(98.6、100.0)	0.0	(-1.4、1.4)
FHA[f]	≥36.00 EU/mL	263	246	93.5	(89.9、96.2)	262	251	95.8	(92.6、97.9)	-2.3	(-6.4、1.7)

略号：Hib(PRP)=Hibポリリボシルリビトールリン酸、FHA=線維状赤血球凝集素、PT=百日せきトキソイド
a. N=各同時接種抗原に対する初回免疫後の抗体濃度または抗体価が測定された被験者数。
b. n=各同時接種抗原に対する抗体濃度または抗体価が事前に規定したレベル以上であった被験者数。
c. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
d. 割合（%）の差（13vPnC-併合7vPnC）。
e. 割合（%）の差（13vPnC-併合7vPnC）の正確な両側CI。
f. 比較レベル＝併合 7vPnC 群の被験者の 95%が達したレベル。

追加免疫

追加免疫後の同時接種ワクチン抗原に対する免疫応答の非劣性は本試験の目的ではないが、追加免疫後の抗体応答を、事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合及び血清抗体濃度について初回免疫の非劣性基準を用いて13vPnC/13vPnC群及び7vPnC/7vPnC群間で比較した。

追加免疫において、8種の同時接種ワクチン抗原（ジフテリア、破傷風、Hib、ポリオウイルスI、Ⅱ及びⅢ型、並びに百日せき［FHA及びPT］）について、13vPnC/13vPnC群における事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合及びIgG GMCまたはGMTは、7vPnC/7vPnC群と比較して非劣性が示された。全般に、全群の追加免疫後の事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合は初回免疫後よりも高かった。

追加免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の比較－追加免疫の評価可能免疫原性集団

		ワクチン群（割付け群）									
		13vPnC/13vPnC				7vPnC/7vPnC					
同時接種ワクチン抗原	比較レベル	N[a]	n[b]	%	(95%CI[c])	N[a]	n[b]	%	(95%CI[c])	差[d]	(95%CI[e])
ジフテリア	≥0.1 IU/mL	241	239	99.2	(97.0、99.9)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	-0.8	(-3.1、1.8)
	≥0.01 IU/mL	241	241	100.0	(98.5、100.0)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	0.0	(-1.7、2.7)
破傷風	≥0.1 IU/mL	239	230	96.2	(93.0、98.3)	133	131	98.5	(94.7、99.8)	-2.3	(-5.8、1.8)
	≥0.01 IU/mL	239	239	100.0	(98.5、100.0)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	0.0	(-1.7、2.7)
Hib（PRP）	≥0.15 μg/mL	240	240	100.0	(98.5、100.0)	132	132	100.0	(97.2、100.0)	0.0	(-1.7、2.8)
	≥1.0 μg/mL	240	235	97.9	(95.2、99.3)	132	129	97.7	(93.5、99.5)	0.2	(-3.1、4.5)
ポリオウイルス											
Ⅰ型	≥1：8 抗体価	239	234	97.9	(95.2、99.3)	129	127	98.4	(94.5、99.8)	-0.5	(-3.6、3.5)
Ⅱ型	≥1：8 抗体価	239	236	98.7	(96.4、99.7)	129	128	99.2	(95.8、100.0)	-0.5	(-3.1、3.0)
Ⅲ型	≥1：8 抗体価	239	237	99.2	(97.0、99.9)	129	129	100.0	(97.2、100.0)	-0.8	(-3.1、1.9)
百日せき											
PT	≥5 EU/mL	241	241	100.0	(98.5、100.0)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	0.0	(-1.7、2.7)
PT[f]	≥17.00 EU/mL	241	237	98.3	(95.8、99.5)	133	128	96.2	(91.4、98.8)	2.1	(-1.4、6.8)
FHA	≥5 EU/mL	239	239	100.0	(98.5、100.0)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	0.0	(-1.7、2.7)
FHA	≥7.82 EU/mL	239	239	100.0	(98.5、100.0)	133	133	100.0	(97.3、100.0)	0.0	(-1.7、2.7)
FHA[f]	≥75.00 EU/mL	239	221	92.5	(88.4、95.5)	133	127	95.5	(90.4、98.3)	-3.0	(-8.0、2.5)

略号：Hib（PRP)=Hib ポリリボシルリビトールリン酸、FHA=線維状赤血球凝集素、PT=百日せきトキソイド

a. N=各同時接種抗原に対する追加免疫後の抗体濃度または抗体価が測定された被験者数。

b. n=各同時接種抗原に対する抗体濃度または抗体価が事前に規定したレベル以上であった被験者数。

c. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。

d. 割合（%）の差（13vPnC/13vPnC-7vPnC/7vPnC）。

e. 割合（%）の差（13vPnC/13vPnC-7vPnC/7vPnC）の正確な両側 CI。

f. 比較レベル=7vPnC/7vPnC 群の被験者の 95%が達したレベル。

【肺炎球菌結合型ワクチンに対する免疫応答（追加免疫、探索的目的）】

IgG抗体濃度

追加免疫1か月後において、血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）は、7共通血清型においては、13vPnC/13vPnC群及び7vPnC/13vPnC群は7vPnC/7vPnC群に対して、また13vPnC/13vPnC群は7vPnC/13vPnC群に対して非劣性基準（IgG抗体保有率の差の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。6追加血清型については13vPnC/13vPnC群は7vPnC/7vPnC群（7vPnC/7vPnC群の7共通血清型においてIgG抗体保有率が最も低い値を対照値とした）に対して、全6追加血清型で非劣性基準に合致し、7vPnC/13vPnC群は7vPnC/7vPnC群（対照値）に対して、6追加血清型中、血清型3、5及び6Aを除く3血清型（1、7F及び19A）で非劣性基準に合致した。

追加免疫1か月後において、13vPnC/13vPnC群のIgG GMCは、全7共通血清型において7vPnC/7vPnC群に対して非劣性基準（IgG GMC比の95%CIの下限が0.5を上回る）に合致した。13vPnC/13vPnC群は、6追加血清型において血清型3を除き、7vPnC/7vPnC群（7vPnC/7vPnC群の7共通血清型においてIgG GMCが最も低い値を対照値とした）に対して非劣性であった。同様に、7vPnC/13vPnCのIgG GMCは、全7共通血清型で7vPnC/7vPnC群（対照値）に対して非劣性であり、6追加血清型中4血清型（血清型3及び5を除く）で7vPnC/7vPnC群に対して非劣性であった。

追加免疫後の肺炎球菌IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の比較－追加免疫の評価可能免疫原性集団

血清型	ワクチン群（割付け群）		要約統計量			
	第1群	第2群	第1群	第2群	差[a]	(95%CI[b])
共通血清型						
4	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	100.0	0.0	(-1.7、2.9)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	99.1	0.9	(-0.9、4.9)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.1	100.0	-0.9	(-4.9、2.1)
6B	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.6	99.2	0.4	(-1.8、3.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	99.6	98.1	1.4	(-1.1、5.9)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	98.1	99.2	-1.1	(-5.8、2.7)
9V	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	100.0	0.0	(-1.7、2.9)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	100.0	0.0	(-1.8、3.3)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	100.0	0.0	(-3.3、3.0)
14	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.6	100.0	-0.4	(-2.5、2.4)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	99.6	99.1	0.5	(-1.8、4.4)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.1	100.0	-0.9	(-4.9、2.1)
18C	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.6	99.2	0.4	(-1.8、3.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	99.6	98.2	1.3	(-1.1、5.7)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	98.2	99.2	-1.0	(-5.5、2.8)
19F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	97.9	97.6	0.2	(-3.1、4.7)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	97.9	97.3	0.5	(-2.9、5.4)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	97.3	97.6	-0.3	(-5.5、4.4)
23F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.6	99.2	0.4	(-1.8、3.9)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	99.6	99.1	0.5	(-1.9、4.4)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	99.1	99.2	-0.1	(-4.1、3.7)
追加血清型						
1	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(0.2、6.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	95.5	4.5	(1.5、10.1)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	95.5	97.6	-2.1	(-7.9、3.0)
3	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	94.8	97.6	-2.8	(-6.9、1.9)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	94.8	93.8	1.0	(-4.0、7.4)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	93.8	97.6	-3.8	(-10.2、1.5)
5	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(0.2、6.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	90.1	9.9	(5.1、17.0)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	90.1	97.6	-7.5	(-14.8、-1.4)
6A	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(0.2、6.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	89.9	10.1	(5.1、17.3)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	89.9	97.6	-7.7	(-15.1、-1.5)
7F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(0.2、6.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	100.0	0.0	(-1.8、3.3)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(-0.9、6.8)
19A	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(0.2、6.8)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	100.0	100.0	0.0	(-1.9、3.2)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	100.0	97.6	2.4	(-1.0、6.8)

a. 割合（%）の差（第1群-第2群）。7vPnC血清型については、対照値は第2群の対応する割合、追加血清型については、第2群が7vPnC/7vPnCのときは、対照値は7vPnC/7vPnC群の血清型19Fの割合。

b. 割合（%）の差（第1群-第2群）の正確な両側信頼区間（CI）。

追加免疫後の肺炎球菌IgG GMC（μg/mL）の比較－追加免疫の評価可能免疫原性集団

血清型	ワクチン群（割付け群）		要約統計量			
	第1群	第2群	GMC_1[a]	GMC_2[a]	比[b]	(95%CI[c])
共通血清型						
4	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	4.20	4.85	0.87	(0.73、1.03)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	4.04	4.85	0.83	(0.67、1.03)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	4.20	4.04	1.04	(0.86、1.26)
6B	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	8.99	9.63	0.93	(0.77、1.13)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	10.33	9.63	1.07	(0.82、1.40)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	8.99	10.33	0.87	(0.69、1.10)
9V	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	2.59	3.24	0.80	(0.68、0.94)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	2.29	3.24	0.71	(0.59、0.85)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	2.59	2.29	1.13	(0.95、1.33)
14	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	9.52	10.83	0.88	(0.73、1.06)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	7.81	10.83	0.72	(0.58、0.90)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	9.52	7.81	1.22	(1.00、1.49)
18C	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	2.30	2.81	0.82	(0.69、0.97)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	2.43	2.81	0.86	(0.69、1.08)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	2.30	2.43	0.95	(0.78、1.15)
19F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	5.18	4.11	1.26	(1.00、1.59)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	3.73	4.11	0.91	(0.68、1.20)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	5.18	3.73	1.39	(1.08、1.79)
23F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	3.01	3.69	0.81	(0.67、1.00)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	3.12	3.69	0.85	(0.67、1.07)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	3.01	3.12	0.96	(0.78、1.19)
追加血清型						
1	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	4.08	2.81	1.45	(1.21、1.73)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	1.83	2.81	0.65	(0.53、0.81)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	4.08	1.83	2.22	(1.83、2.71)
3	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	0.99	2.81	0.35	(0.30、0.42)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	1.32	2.81	0.47	(0.38、0.58)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	0.99	1.32	0.75	(0.62、0.91)
5	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	3.30	2.81	1.17	(0.98、1.40)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	1.14	2.81	0.41	(0.33、0.50)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	3.30	1.14	2.89	(2.38、3.50)
6A	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	6.14	2.81	2.18	(1.83、2.60)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	2.60	2.81	0.92	(0.69、1.24)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	6.14	2.60	2.36	(1.86、3.00)
7F	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	4.52	2.81	1.61	(1.37、1.88)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	3.71	2.81	1.32	(1.08、1.61)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	4.52	3.71	1.22	(1.03、1.44)
19A	13vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	9.50	2.81	3.38	(2.82、4.04)
	7vPnC/13vPnC	7vPnC/7vPnC	5.33	2.81	1.90	(1.54、2.33)
	13vPnC/13vPnC	7vPnC/13vPnC	9.50	5.33	1.78	(1.47、2.15)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は追加免疫後の採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. GMC比；第1群に対する第2群。7vPnC血清型については、対照値は第2群の対応するGMC、追加血清型については、第2群が7vPnC/7vPnCのときは、対照値は7vPnC/7vPnC群の血清型18CのGMC。
c. 比の信頼区間（CI）は、対数濃度の平均値の差（第1群-第2群）に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

OPA抗体価（6追加血清型のみ）

6追加血清型について、追加免疫後のOPA抗体価が1：8以上に達した被験者の割合は、13vPnC/13vPnC群では98.8%以上、7vPnC/13vPnC群では97.8%以上であった。また、追加免疫後のOPA GMTは両群ともに高値で、13vPnC/13vPnC群では126.00（血清型1）～8126.24（血清型7F）、7vPnC/13vPnC群では61.58（血清型1）～17034.59（血清型7F）であった。

OPA機能抗体の結果は、6追加血清型に対して、7vPnC初回免疫後の13vPnC追加免疫（7vPnC/13vPnC）により、適切なレベルまで肺炎球菌IgG抗体が誘導されるとの結論を支持するものであった。

ii）安全性の結果

局所反応

初回免疫：圧痛の発現割合は13vPnC群で33.2%～38.3%、併合7vPnC群で32.0%～42.2%であり、腫脹の発現割合は13vPnC群で41.3%～50.0%、併合7vPnC群で38.7%～54.5%であり、発赤の発現割合は13vPnC群で44.5%～55.8%、併合7vPnC群で46.9%～59.2%であった。

局所反応の重症度はほとんどが軽度であった。初回免疫において、高度の腫脹または高度の発赤が報告された被験者はなく、重要な圧痛が報告された被験者の割合は各回接種後の各群で7%未満であった。局所反応を発現した被験者の割合は、各反応及び初回免疫（3回）を通じて、13vPnC群と併合7vPnC群で同様であった。

追加免疫：圧痛の発現割合は13vPnC/13vPnC群で50.3%、7vPnC/7vPnC群で44.8%、7vPnC/13vPnC群で64.0%であり、腫脹の発現割合は13vPnC/13vPnC群で53.5%、7vPnC/7vPnC群で57.6%、7vPnC/13vPnC群で59.8%であり、発赤の発現割合は13vPnC/13vPnC群で66.8%、7vPnC/7vPnC群で60.4%、7vPnC/13vPnC群で63.6%であった。

全般に、追加免疫後の各局所反応の発現率は初回免疫期間中にみられた発現率よりもやや高かった。腫脹の発現率（約53%～60%）は、発赤の発現率（約60%～67%）と同様に群間で同様であった。しかし、圧痛の発現率は13vPnC/13vPnC群（50.3%）及び7vPnC/7vPnC群（44.8%）と比較し、7vPnC/13vPnC群（64.0%）でやや高かった。重要な圧痛は各群で8.0%以下の被験者で報告され、13vPnC/13vPnC群の1例の被験者が高度の腫脹及び発赤を発現した。

全身反応

初回免疫：発熱の重症度のほとんどは軽度であり、3回のいずれの接種においても、13vPnC及び併合7vPnC群間に発現率の差はなかった。発熱の発現率は第2回目接種及び第3回目接種（各群で19.8%～27.9%）より第1回目接種後（各群で13.5%以下）で低かった。中等度の発熱の発現率は、いずれの群においても、各回接種後で2.4%を超えなかった。高度の発熱（＞40℃）が第3回目接種後に13vPnC群の1例で報告された。他の全身反応の発現割合は、各回接種後において両群間全般に同様であった。

追加免疫：軽度の発熱の発現率は群間で同様であった（36.8%～42.2%）。中等度の発熱は各群の4.6%以下の被験者で発現した。13vPnC/13vPnC群の1例で高度の発熱が発現した。全般に、軽度及び中等度の発熱の発現頻度は、追加免疫後では初回免疫後のいずれの接種後よりも高かった。いずれの群においても、全身反応の重症度のほとんどは軽度であった。

有害事象

初回免疫：治験ワクチンと関連する有害事象は、13vPnC群で8.3%（25/301例）に36件、併合7vPnC群で6.1%（19/309例）に33件が報告された。最も多く報告された治験ワクチンと関連する有害事象は、MedDRA器官別大分類別で「一般・全身障害及び投与部位の状態」に分類された事象（13vPnC群：6.3%［19/301例］、併合7vPnC群：5.8%［18/309例］）であり、注射部位紅斑（13vPnC群：5.6%［17/301例］、併合7vPnC群：4.9%［15/309例］）の報告が最も多かった。

追加免疫：治験ワクチンと関連する有害事象の発現率は13vPnC/13vPnC群で3.3%（9/272例）、7vPnC/7vPnC群で2.0%（3/150例）及び7vPnC/13vPnC群で1.5%（2/134例）であった。いずれかの群で治験ワクチンと関連する有害事象のうち2例以上にみられた事象は注射部位紅斑（13vPnC/13vPnC群及び7vPnC/7vPnC群：各3例）、発熱（13vPnC/13vPnC群：2例）及び発疹（13vPnC/13vPnC群：2例）であった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は13vPnC/13vPnC群で21例、7vPnC/7vPnC群で8例、7vPnC/13vPnC群で5例認められたが、いずれも治験責任医師により治験ワクチンと関連しないと判断された。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は、13vPnC/13vPnC 群の 2 例で認められた。有害事象は蕁麻疹及び溶血性貧血であり、いずれも治験責任医師により治験ワクチンと関連しないと判断された。

③処方ブリッジング試験（ポーランド、6096A1-009試験）[39)]

ポーランドにおいて、生後2か月齢の健康乳幼児を対象に小児期定期接種ワクチンと同時接種したときの、ポリソルベート80（P80）を含有及び含有しない13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第3相、無作為割付け、二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、二重盲検比較試験
対象	組入れ時に生後 2 か月（生後 42～98 日）の健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・過去にインフルエンザ菌b型（Hib）結合型、ジフテリア、破傷風、百日せきまたはポリオワクチンの接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣の既往、もしくは脳性麻痺、脳症、水頭症等の重大な安定または進行性の疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する者。 等
試験方法	組入れ例数：500 例を以下の 2 群に無作為割付した。 1）13vPnC+P80（P80含有）群：250例 2）13vPnC-P80（P80含有なし）群：250例 免疫原性解析対象例数（評価可能免疫原性集団）： 処方決定解析350例：13vPnC+P80群174例、13vPnC-P80群176例 初回接種解析476例：13vPnC+P80群238例、13vPnC-P80群238例 追加接種解析465例：13vPnC+P80群227例、13vPnC-P80群238例 接種方法：1回あたり13vPnC+P80または13vPnC-P80 0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）、左大腿に筋肉内接種した。 生後2、3及び4か月にPentaxim*（ジフテリア、破傷風、百日せき[無菌体]、不活化ポリオ及びHib結合抗原を含む）、生後2か月にEngerix-B*（B型肝炎ワクチン）、生後12か月にPriorix（麻しん、おたふくかぜ、風しんワクチン）を右大腿に同時接種（筋肉内接種）した。 *：最低4～5cm離して接種する。 接種時期：生後2、3及び4か月（初回免疫）並びに生後12か月（追加免疫）
免疫原性主要評価項目	初回免疫1か月後における、13vPnC+P80群と13vPnC-P80群の各血清型に対するIgG抗体濃度が0.35μg/mL以上であった被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）。

安全性評価	局所反応： 治験ワクチン各回接種後4日間の局所反応（ワクチン接種部位の発赤、腫脹及び圧痛）は、電子日誌（e-diary）を用いて被験者の親または法的保護者が観察し、記録した。 全身反応： 治験ワクチン各回接種後4日間の全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加及び睡眠減少）並びに予防または治療のための解熱剤の使用は、e-diaryを用いて親または法的保護者が観察し、記録した。すべての反応の消失日はe-diaryから判断した。 体温の測定は、治験ワクチン各回接種後4日間の就寝前に測定した。また、発熱が疑われる場合は、4日間のいつでも測定した。発熱は、38.0℃以上とし、体温は解熱（1日中体温が38.0℃未満）するまで測定した。 有害事象： 同意書署名から初回免疫1か月時まで、及び追加免疫時から追加免疫1か月時）まで記録した。追加免疫時には初回免疫1か月以後のすべての重篤な有害事象（SAE）及び新たに診断された慢性症状を記録した。最終治験ワクチン接種後6か月時、最終の治験visit以後に発現したすべての新たに診断された慢性症状、入院、SAE及びその他の報告すべき情報を記録するため、電話連絡した。

i）有効性の結果（免疫原性）

IgG抗体濃度

初回免疫

初回免疫1か月後の免疫原性データが評価可能例として各群約150例得られた時点で、処方決定のための最初の中間解析（処方決定解析）を実施した。処方決定解析について、IgG抗体保有率は、ほとんどの血清型において、13vPnC+P80群で低かった。IgG抗体保有率の差の99.8%CIに基づき、13血清型中の5血清型が非劣性の基準（IgG抗体保有率の差の99.8%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。2つの製剤処方（13vPnC+P80及び13vPnC-P80）の非劣性は処方決定解析からは示すことができなかった。

処方決定解析において全血清型が非劣性の基準に合致しなかったことから、2回目の解析を全例の初回接種データについて実施した（初回接種解析）。初回接種解析では、初回免疫後1か月時のIgG抗体保有率は、13の血清型のほとんどの血清型において、13vPnC+P80群で低かった。非劣性の基準（IgG抗体保有率の差の95%CIの下限が-10%を上回る）には、13血清型中11血清型が合致した。血清型6B及び23Fは非劣性の基準に合致しなかった。これらの2つの血清型については、95%CIの下限はそれぞれ-14.2%及び-12.1%であった。

初回免疫解析における評価可能免疫原性集団での肺炎球菌IgG GMCは、処方決定解析の結果と同様に群間に顕著な差はなかった。各血清型のIgG GMC比（13vPnC+P80 対13vPnC-P80）の95%CIの下限は、全血清型で非劣性基準（IgG GMC比の95%CI下限が0.5を上回る）に合致した。IgG GMC比は血清型19F及び23F（0.84）並びに血清型6B（0.90）で低かった。IgG GMCは13vPnC+P80群では0.51μg/mL（血清型6B）～2.68μg/mL（血清型19A）の範囲で、13vPnC-P80群では0.57μg/mL（血清型6B）～2.94μg/mL（血清型19A）の範囲であった。血清型6B及び23Fに対する応答が予想よりも低かった理由は、現時点では明らかでない。ただし、両群で最もIgG GMCが低かった血清型6Bに対するIgG GMCの95%CIの下限は、13vPnC+P80及び13vPnC-P80群でそれぞれ0.44μg/mL及び0.48μg/mLで、いずれも0.35μg/mLを超えていた。13vPnC処方にP80を含めることの決定は、より安定した製造工程であること、13vPnC+P80により誘導された免疫応答が13vPnC-P80と比較して全般に同様であることにより支持された。

初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合（IgG抗体保有率）

血清型	13vPnC+P80 (N=238[a]) 初回免疫後のIgG抗体保有率（%）(95%CI[b])	13vPnC-P80(N=238[a]) 初回免疫後のIgG抗体保有率（%）(95%CI[b])	差[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	93.3 (89.3、96.1)	94.1 (90.3、96.7)	-0.8 (-5.4、3.7)
6B	60.9 (54.4、67.2)	66.4 (60.0、72.4)	-5.5 (-14.2、3.3)
9V	97.1 (94.0、98.8)	97.5 (94.6、99.1)	-0.4 (-3.7、2.8)
14	94.5 (90.8、97.1)	97.5 (94.6、99.1)	-2.9 (-6.9、0.7)
18C	97.9 (95.2、99.3)	97.9 (95.2、99.3)	0.0 (-3.0、3.0)
19F	95.8 (92.4、98.0)	98.3 (95.8、99.5)	-2.5 (-6.1、0.6)
23F	86.1 (81.1、90.3)	92.4 (88.3、95.5)	-6.3 (-12.1、-0.7)
追加血清型			
1	95.8 (92.4、98.0)	92.4 (88.3、95.5)	3.4 (-0.9、7.9)
3	97.9 (95.2、99.3)	99.2 (97.0、99.9)	-1.3 (-4.1、1.1)
5	94.1 (90.3、96.7)	92.4 (88.3、95.5)	1.7 (-3.0、6.4)
6A	86.6 (81.6、90.6)	86.1 (81.1、90.3)	0.4 (-5.8、6.7)
7F	98.7 (96.4、99.7)	99.6 (97.7、100.0)	-0.8 (-3.2、1.2)
19A	98.7 (96.4、99.7)	100.0 (98.5、100.0)	-1.3 (-3.6、0.3)

a. N=各血清型に対するIgG 抗体濃度が測定された被験者数。
b. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
c. 割合（%）の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80）。
d. 割合（%）の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80）の正確な両側CI。

初回免疫後の肺炎球菌IgG GMCの比較

血清型	13vPnC+P80(N=238[a]) 初回免疫後の肺炎球菌IgG GMC[b]（μg/mL）(95%CI[c])	13vPnC-P80(N=238[a]) 初回免疫後の肺炎球菌IgG GMC[b]（μg/mL）(95%CI[c])	比[d] (95%CI[e])
共通血清型			
4	1.47 (1.30、1.65)	1.53 (1.36、1.72)	0.96 (0.81、1.13)
6B	0.51 (0.44、0.60)	0.57 (0.48、0.68)	0.90 (0.72、1.14)
9V	1.46 (1.34、1.60)	1.51 (1.38、1.65)	0.97 (0.85、1.10)
14	2.37 (2.06、2.73)	2.48 (2.20、2.80)	0.96 (0.79、1.15)
18C	1.84 (1.67、2.03)	1.87 (1.71、2.04)	0.98 (0.86、1.13)
19F	1.46 (1.30、1.65)	1.75 (1.60、1.91)	0.84 (0.72、0.97)
23F	0.93 (0.83、1.05)	1.11 (1.00、1.24)	0.84 (0.71、0.98)
追加血清型			
1	1.39 (1.26、1.55)	1.48 (1.32、1.66)	0.94 (0.81、1.10)
3	1.50 (1.38、1.63)	1.62 (1.49、1.75)	0.93 (0.83、1.04)
5	1.26 (1.13、1.40)	1.30 (1.16、1.44)	0.97 (0.83、1.13)
6A	0.99 (0.88、1.12)	1.04 (0.92、1.17)	0.96 (0.81、1.13)
7F	1.98 (1.81、2.15)	1.89 (1.73、2.06)	1.05 (0.93、1.18)
19A	2.68 (2.44、2.95)	2.94 (2.69、3.21)	0.91 (0.80、1.04)

a. N=各血清型に対するIgG 抗体濃度が測定された被験者数。
b. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
c. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均値に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
d. GMC比（13vPnC+P80 対13vPnC-P80）。
e. 比のCIは、対数濃度の平均値の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80 ）に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

追加免疫

追加免疫後1か月時において、13vPnC+P80群の13vPnC-P80群に対するIgG抗体保有率の差の95%CIの下限は、全13血清型で非劣性の基準に合致し、追加免疫後1か月時の測定で2つの製剤処方が同等の免疫原性を有することが示された。追加免疫後、13vPnC+P80群におけるIgG抗体保有率（95%CI）は95.1%（血清型3）～100.0%（血清型18C、1、7F、19A）の範囲であり、13vPnC-P80群では94.5%（血清型3）～100.0%（血清型9V、5、6A、7F、19A）の範囲であった。IgG GMC比（13vPnC+P80対13vPnC-P80）は全血清型に対して0.91以上、95%CIの下限は0.78以上で、同様に追加免疫後の13vPnC+P80で誘導された免疫応答が、13vPnC-P80で誘導された免疫応答に対し非劣性であることが示された。両処方は追加免疫前から追加免疫後で5倍を超えるIgG GMCの上昇を示した。13血清型中の12血清型のGMCは、血清型3を除き、追加免疫後では初回免疫後と比較して高かった。

追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35μg/mLに達した被験者の割合（IgG抗体保有率）

血清型	13vPnC+P80追加免疫後のIgG抗体保有率（%）（95%CI[a]）	13vPnC-P80追加免疫後のIgG抗体保有率（%）（95%CI[a]）	差[b]（95%CI[c]）
共通血清型			
4	99.6 (97.6、100.0)	99.6 (97.7、100.0)	-0.0 (-2.1、1.9)
6B	99.6 (97.5、100.0)	99.2 (97.0、99.9)	0.4 (-1.7、2.6)
9V	99.6 (97.6、100.0)	100.0 (98.5、100.0)	-0.4 (-2.4、1.1)
14	99.6 (97.6、100.0)	99.6 (97.7、100.0)	-0.0 (-2.1、1.9)
18C	100.0 (98.4、100.0)	99.6 (97.7、100.0)	0.4 (-1.2、2.3)
19F	99.1 (96.8、99.9)	98.7 (96.3、99.7)	0.4 (-2.0、2.9)
23F	98.7 (96.2、99.7)	99.6 (97.7、100.0)	-0.9 (-3.4、1.1)
追加血清型			
1	100.0 (98.4、100.0)	99.2 (97.0、99.9)	0.8 (-0.8、3.0)
3	95.1 (91.3、97.5)	94.5 (90.8、97.0)	0.6 (-3.7、4.9)
5	99.6 (97.6、100.0)	100.0 (98.5、100.0)	-0.4 (-2.4、1.1)
6A	99.6 (97.6、100.0)	100.0 (98.5、100.0)	-0.4 (-2.4、1.2)
7F	100.0 (98.4、100.0)	100.0 (98.5、100.0)	0.0 (-1.7、1.6)
19A	100.0 (98.4、100.0)	100.0 (98.5、100.0)	0.0 (-1.7、1.6)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80）。
c. 割合（%）の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80）の正確な両側CI。

追加免疫後の肺炎球菌IgG GMCの比較

血清型	13vPnC+P80追加免疫後の肺炎球菌IgG GMC[a]（μg/mL）（95%CI[b]）	13vPnC-P80追加免疫後の肺炎球菌IgG GMC[a]（μg/mL）（95%CI[b]）	比[c]（95%CI[d]）
共通血清型			
4	5.25 (4.65、5.92)	5.38 (4.78、6.07)	0.97 (0.82、1.15)
6B	9.89 (8.70、11.23)	10.65 (9.40、12.06)	0.93 (0.78、1.11)
9V	3.01 (2.73、3.31)	3.10 (2.80、3.42)	0.97 (0.85、1.11)
14	11.72 (10.26、13.40)	11.95 (10.42、13.71)	0.98 (0.81、1.19)
18C	3.40 (3.06、3.78)	3.10 (2.79、3.45)	1.10 (0.94、1.27)
19F	9.63 (8.45、10.97)	10.27 (8.99、11.73)	0.94 (0.78、1.13)
23F	3.88 (3.44、4.38)	4.15 (3.73、4.62)	0.94 (0.80、1.10)
追加血清型			
1	6.03 (5.36、6.78)	6.11 (5.43、6.87)	0.99 (0.84、1.17)
3	1.09 (0.99、1.20)	1.16 (1.05、1.29)	0.94 (0.81、1.08)
5	3.80 (3.41、4.23)	3.98 (3.59、4.41)	0.95 (0.82、1.11)
6A	7.48 (6.66、8.40)	8.19 (7.38、9.09)	0.91 (0.78、1.07)
7F	5.36 (4.89、5.88)	4.95 (4.50、5.44)	1.08 (0.95、1.24)
19A	13.20 (11.88、14.67)	13.02 (11.88、14.27)	1.01 (0.88、1.16)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数濃度の平均値に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMC比（13vPnC+P80 対13vPnC-P80）。
d. 比のCIは、対数濃度の平均値の差（13vPnC+P80-13vPnC-P80）に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

OPA抗体価

初回免疫

13の血清型におけるOPA GMT比は、13vPnC+P80または13vPnC-P80の接種を受けた被験者で同程度であった。OPA GMTの範囲は、38.39（血清型1）～7121.57（血清型7F）であった。OPA GMT比の範囲は0.74（血清型5）～1.21（血清型9V）であり、95%CIの下限は、0.55以上（血清型5）であった。

初回免疫後の肺炎球菌OPA GMT

血清型	13vPnC+P80 GMT[a] (95%CI[b])	13vPnC-P80 GMT[a] (95%CI[b])	比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	1211.37 (1010.70、1451.88)	1164.56 (945.93、1433.71)	1.04 (0.79、1.37)
6B	784.79 (607.69、1013.51)	747.74 (555.96、1005.68)	1.05 (0.71、1.55)
9V	2728.97 (2098.39、3549.05)	2261.18 (1713.72、2983.51)	1.21 (0.83、1.76)
14	1770.57 (1336.23、2346.10)	1921.69 (1462.68、2524.76)	0.92 (0.62、1.36)
18C	903.89 (758.58、1077.03)	766.23 (643.21、912.78)	1.18 (0.92、1.51)
19F	120.18 (96.88、149.09)	144.35 (124.33、167.61)	0.83 (0.64、1.08)
23F	1263.34 (971.82、1642.31)	1302.38 (1084.59、1563.92)	0.97 (0.71、1.33)
追加血清型			
1	38.39 (31.25、47.16)	45.25 (37.25、54.98)	0.85 (0.64、1.12)
3	200.85 (176.33、228.79)	205.60 (179.15、235.94)	0.98 (0.81、1.18)
5	105.21 (85.77、129.07)	142.48 (114.96、176.60)	0.74 (0.55、0.99)
6A	975.50 (843.57、1128.07)	940.67 (775.79、1140.60)	1.04 (0.82、1.32)
7F	7121.57 (5857.01、8659.16)	6564.24 (5483.79、7857.57)	1.08 (0.83、1.41)
19A	301.22 (247.78、366.19)	292.75 (238.65、359.13)	1.03 (0.78、1.36)

a. 幾何平均抗体価（GMT）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 両側信頼区間（CI）は対数抗体価の平均値に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMT比（13vPnC+P80/13vPnC-P80）。
d. 比のCIは、対数抗体価の平均値の差（13vPnC+P80- 13vPnC-P80）に対してStudentのt分布に基づき算出したCI を逆変換した。

ii）安全性の結果

局所反応

初回免疫:圧痛の発現割合は13vPnC+P80群で24.8%～27.7%、13vPnC-P80群で23.1%～32.9%であり、腫脹の発現割合は13vPnC+P80群で22.9%～36.7%、13vPnC-P80群で30.5%～38.2%であり、発赤の発現割合は13vPnC+P80群で29.8%～46.8%、13vPnC-P80群で39.5%～50.0%であった。

局所反応の重症度はほとんどが軽度であった。初回免疫において、高度の腫脹または高度の発赤が報告された被験者はなく、重要な圧痛が報告された被験者の割合は各回接種後の各群で5%未満であった。

追加免疫：圧痛の発現割合は13vPnC+P80群で42.1%、13vPnC-P80群で43.1%であり、腫脹の発現割合は13vPnC+P80群で29.9%、13vPnC-P80群で34.8%であり、発赤の発現割合は13vPnC+P80群で42.1%、13vPnC-P80群で52.0%であった。

圧痛の発現率に両群で差はなかった。13vPnC+P80群では13vPnC-P80群と比較して軽度の発赤の発現が少なく、中等度の腫脹が少ない傾向であった。13vPnC-P80群で1件の高度の発赤及び腫脹(最大径>7.0cm)がみられた。圧痛、腫脹及び発赤の持続期間は2つの処方で同様であった。

全身反応

初回免疫：第2回目接種後の食欲減退（13vPnC+P80群16.3%及び13vPnC-P80群24.1%；p=0.045）を除き、個々の全身反応が報告された被験者の割合には両群間で統計学的な有意差は認められなかった。
全3回の各接種回において、38℃以上39℃以下の発熱は両群で約14.0%～20.6%の被験者で報告された。いずれの接種においても、高度の発熱（>40℃）が報告された被験者はなかった。
追加免疫：発熱及びその他の全身反応の発現率には、症状の予防または治療のための解熱剤使用を含め、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。
易刺激性及び食欲減退の持続期間は、13vPnC-P80群での1～14日と比較して、13vPnC+P80群では1～25日の範囲であった。これは13vPnC+P80群の1例の被験者が14日を超えて易刺激性及び食欲減退を持続したことに起因していると考えられた。

有害事象

初回免疫：治験ワクチンと関連する有害事象は、13vPnC+P80群で3.2%（8/249例）に、13vPnC-P80群で2.0%（5/249例）が報告された。治験ワクチンとの因果関係が否定できない有害事象で、2例以上報告されたものはなかった。
追加免疫：治験ワクチンと関連する有害事象の発現率は13vPnC+P80群で1.3%（3/239例）、13vPnC-P80群で0.4%（1/244例）であった。いずれかの群で治験ワクチンと関連する有害事象のうち2例以上にみられた事象は下痢（13vPnC+P80群：2例）のみであった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、初回免疫期間中に13vPnC+P80群で15例、13vPnC-P80群で21例、初回免疫後追加免疫前に13vPnC+P80群で24例、13vPnC-P80群で16例、追加免疫後に13vPnC+P80群で3例、13vPnC-P80群で2例、6か月追跡期間中に13vPnC+P80群で13例、13vPnC-P80群で14例の報告があった。このうち初回免疫期間中に13vPnC-P80群で報告のあった1例（気管支炎）が治験責任医師により、治験ワクチンとの因果関係を否定できないと判断された。

治験中止に至った有害事象

初回免疫では、4例が有害事象のために治験または治験ワクチン接種を中止した。13vPnC+P80群の1例が肺炎及び胃食道逆流性疾患のため、また13vPnC-P80群の1例が気管支炎のため治験を中止し、気管支炎は治験ワクチンと関連すると判断された。また、13vPnC-P80群の2例が筋緊張亢進（1例）、髄膜炎菌性敗血症、髄膜炎菌性髄膜炎及び水頭症（1例）のため治験ワクチン接種を中止したが、いずれの有害事象も治験ワクチンと関連しないと判断された。水頭症は6か月追跡期間中に診断されたものであり、本有害事象のため、本被験者は治験を中止した。
初回免疫後に13vPnC+P80群の2例が有害事象（息こらえ及び白血球増加症）のため治験を中止した。6か月追跡期間中に水頭症が13vPnC-P80群の1例で報告され、本有害事象のため、本被験者は治験を中止した。
13vPnC+P80群の1例（気管支炎）を除き、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 外国製造スケールブリッジング試験（米国、6096A1-3005試験）[40)]

米国において、生後2か月（生後42～98日）の健康乳幼児を対象に異なる製造スケール3ロットの13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する第3相、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為割付け、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	生後2か月（生後42～98日）の健康乳幼児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌、インフルエンザ菌b型（Hib）結合型、ジフテリア、破傷風、百日せき、ポリオ、A型肝炎、麻しん、おたふくかぜ、風しんまたは水痘ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣の既往、もしくは脳性麻痺、脳症、水頭症等の重大な安定または進行性の疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する者。 等
試験方法	組入れ例数：1712例を、以下の4群に2：2：2：1の比で無作為割付けした。 1）13vPnC パイロットスケールロット1（P1）群：489例 2）13vPnC パイロットスケールロット2（P2）群：488例 3）13vPnC 製造スケールロット（M）群：489例 4）7vPnC群：246例 接種方法：1回あたりそれぞれ0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）筋肉内接種した。 接種時期：第1回目接種：生後2か月 第2回目接種：生後4か月 第3回目接種：生後6か月 第4回目接種：生後12か月 すべての被験者に、生後2、4及び6か月にPediarix（DTaP-HBV-IPV［ジフテリア、破傷風、百日せき［無菌体］、B型肝炎及び不活化ポリオ］混合ワクチン）及びActHIB（Hib結合型ワクチン）を、生後12か月に市販のMMR-水痘［麻しん、おたふくかぜ、風しん及び水痘］（またはMMR及び水痘）及びA型肝炎ワクチンを同時接種した。Pediarixは右大腿前外側上部に、ActHIBは右大腿前外側下部に、それぞれ離して筋肉内接種した。MMR-水痘（またはMMR及び水痘）ワクチンは上腕に皮下接種、A型肝炎ワクチン（HAV）は右大腿前外側上部に筋肉内接種した。

免疫原性主要評価項目	免疫原性： 肺炎球菌結合型ワクチン 主要目的は3ロットの13vPnCの同等性を検証することとした。各肺炎球菌血清型についての主要評価項目は、13vPnCの3ロットの中の1ロットを接種された被験者における初回接種後1か月時に測定した血清型特異的IgG抗体の幾何平均抗体濃度（GMC）とした。 両側95％信頼区間（CI）は対数変換した抗体濃度の平均値に対してStudentのt分布を用いて算出したCIを逆変換した。ロットの同等性の評価は、それぞれ2群ごとに、ワクチンロットを自然対数変換したGMCの差の95％CIの絶対値が0.693(=log 2)より小さいことを示すことにより行った。 さらに、追加解析として、各7共通血清型について、13vPnC（3ロット併合）と7vPnCの間の免疫原性を評価するために、血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上であった被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）の差（13vPnC-7vPnC）及びIgG GMC比（13vPnC/7vPnC）を算出した。6追加血清型については、7共通血清型のうち7vPnC群でIgG抗体保有率またはIgG GMCが最小であった血清型を対照値とした。 同時接種ワクチン Pediarixに含まれる破傷風、ポリオウイルスⅠ、Ⅱ及びⅢ型、並びにB型肝炎に対する事前に規定された抗体濃度に達した被験者の割合。（事前に規定された抗体濃度：破傷風：0.1 IU/mL、ポリオ中和抗体価：1：8、B型肝炎抗体：10.0 mIU/mL）
安全性評価	局所反応 左大腿部（肺炎球菌結合型ワクチン接種部位）における局所反応（発赤、腫脹および圧痛）を、親または法的保護者が、各回接種後7日間、毎日観察し、情報を電子日誌（e-diary）に入力した。 全身反応 親または法的保護者は、全身反応（食欲減退、易刺激性、蕁麻疹、睡眠増加および睡眠減少）を各回接種後の7日間（day1～7）毎日調査し、情報をe-diaryに記録した。また、発熱の場合（深部体温［直腸温］が38.0℃以上）は、体温を発熱が回復するまで（体温が1日中38.0℃未満）毎日記録した。 有害事象 被験者の有害事象は同意説明文書（ICF）への署名から初回免疫後の採血まで、及び追加免疫から追加免疫後の採血まで記録した。追加免疫時には、初回免疫後の採血以後の新たに診断された慢性症状を記録した。すべての重篤な有害事象（SAE）をICFへの署名から最終の治験ワクチン接種後6か月まで記録した。治験期間中、すべての有害事象、SAE及びその他の報告すべき情報について、事象が消失、接種前まで回復、または永続的障害の場合には状態が安定するまで、治験完了visit後となっても追跡することとした。

①有効性の結果

IgG抗体濃度

13vPnC各ロット間の同等性の検証

13vPnCの3ロットは、それぞれの群間比較において対数変換したIgG抗体濃度の平均値の差の95%CIが絶対値で0.693未満であり、血清型を通じて同等と考えられた。

13vPnC（3ロット併合）と7vPnCとの非劣性

7共通血清型

初回免疫：IgG抗体保有率は、3ロットいずれにおいても7共通血清型に対し87%以上であった。13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC群の比較では、初回免疫後の7共通血清型のそれぞれについて、13vPnCは7vPnCのIgG抗体保有率に対して、非劣性基準（差の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。

7共通血清型のIgG GMCは、13vPnC（全ロット併合）群では1.09μg/mL（血清型9V）～5.10μg/mL（血清型14）、7vPnC群では1.35μg/mL（血清型9V）～6.21μg/mL（血清型14）の範囲であった。

7共通血清型におけるIgG GMC比（13vPnC/7vPnC）は、0.69～0.94の範囲であり、IgG GMC比の95%CIの下限は0.59以上であったことから、全7共通血清型が非劣性基準（IgG GMC比の95%CIの下限が0.5を上回る）に合致した。

追加免疫：IgG抗体保有率は、13vPnC群で98.9%以上、7vPnC群で98.3%以上であった。IgG抗体保有率の差は-0.5%以上であり、差の95%CIの下限は-1.6%以上であったことから、全7共通血清型が非劣性基準（差の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。

IgG GMCは、13vPnC（全ロット併合）群では1.95μg/mL（血清型9V）～10.12μg/mL（血清型6B）、7vPnC群では1.97μg/mL（血清型9V）～9.47μg/mL（血清型6B）の範囲であった。IgG GMC比の95%CIの下限は0.63以上であり、全7共通血清型が非劣性基準（IgG GMC比の95%CIの下限が0.5を超える）に合致した。

6追加血清型

6追加血清型についての主要比較では、7vPnC群における7共通血清型でみられた最も低い応答を対照とした（7vPnC対照値）。

初回免疫：IgG抗体保有率は、3ロットいずれにおいても血清型3を除くすべての血清型に対し90%以上であった。13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC対照値（血清型23Fの95.2%）のIgG抗体保有率の比較では、血清型3を除くすべての追加血清型について、13vPnCは7vPnCに対して、非劣性基準に合致した。血清型3のIgG抗体保有率の差の95%CIの下限は-25.6%であった。

13vPnC（全ロット併合）群でのIgG GMCは、0.56μg/mL（血清型3）～2.58μg/mL（血清型7F）の範囲であった。13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC対照値（血清型9Vの1.35μg/mL）のIgG GMCは、0.92（血清型5）～1.91（血清型7F）の範囲であり、血清型3を除き、IgG GMC比の95%CIの下限は0.80以上であり、非劣性基準に合致した。血清型3のIgG GMC比は0.42であり、IgG GMC比の95%CIの下限は0.37であった。13vPnC（全ロット併合）群を実際の7vPnC群のIgG GMCと直接比較した場合、血清型3を含めて、すべての6追加血清型において、免疫応答は13vPnC（全ロット併合群）群で高かった。

追加免疫：IgG抗体保有率は、血清型3（84.3%）を除き、13vPnC（全ロット併合）群で99.4%以上であった。13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC対照値（血清型19Fの98.3%）のIgG抗体保有率の比較では、血清型3を除くすべての追加血清型について、非劣性基準に合致した。血清型3のIgG抗体保有率の差は-13.9%であり、95%CIの下限は-16.7%であった。13vPnC（全ロット併合）群の抗体濃度を7vPnC群の実際の抗体濃度と直接比較した場合、6追加血清型の免疫応答は、血清型19A（IgG抗体保有率の差は0.6%、差の95%CIの下限は-0.1%）を除き、13vPnC群で高かった。

初回免疫後の肺炎球菌IgG GMC

	ワクチン群（割付け群）			対数変換した幾何平均の差(95%CI)		
血清型	13vPnC P1 GMC[a]（μg/mL） (95%CI[b])	13vPnC P2 GMC[a]（μg/mL） (95%CI[b])	13vPnC M GMC[a]（μg/mL） (95%CI[b])	13vPnC P1- 13vPnC P2	13vPnC P1- 13vPnC M	13vPnC P2- 13vPnC M
共通血清型						
4	1.33 (1.24、1.43)	1.34 (1.25、1.44)	1.75 (1.63、1.88)	-0.01 (-0.11、0.09)	-0.27 (-0.38、-0.17)	-0.27 (-0.37、-0.16)
6B	2.89 (2.58、3.23)	2.15 (1.91、2.42)	2.54 (2.27、2.85)	0.30 (0.13、0.46)	0.13 (-0.04、0.29)	-0.17 (-0.33、-0.01)
9V	1.05 (0.98、1.12)	1.11 (1.04、1.19)	1.11 (1.04、1.19)	-0.06 (-0.16、0.04)	-0.06 (-0.16、0.04)	0.00 (-0.10、0.10)
14	4.97 (4.59、5.37)	5.13 (4.70、5.59)	5.18 (4.72、5.69)	-0.03 (-0.15、0.09)	-0.04 (-0.16、0.08)	-0.01 (-0.13、0.11)
18C	1.30 (1.22、1.38)	1.34 (1.24、1.44)	1.48 (1.38、1.58)	-0.03 (-0.13、0.07)	-0.13 (-0.23、-0.03)	-0.10 (-0.20、-0.00)
19F	1.85 (1.71、1.99)	2.07 (1.92、2.24)	2.59 (2.40、2.78)	-0.11 (-0.22、-0.01)	-0.34 (-0.44、-0.23)	-0.22 (-0.33、-0.11)
23F	1.24 (1.13、1.36)	1.27 (1.15、1.40)	1.03 (0.94、1.14)	-0.03 (-0.16、0.11)	0.18 (0.04、0.31)	0.20 (0.07、0.34)
追加血清型						
1	1.62 (1.50、1.76)	1.81 (1.66、1.98)	1.91 (1.76、2.07)	-0.11 (-0.23、0.01)	-0.16 (-0.28、-0.04)	-0.05 (-0.17、0.06)
3	0.52 (0.48、0.55)	0.56 (0.52、0.61)	0.61 (0.57、0.66)	-0.09 (-0.19、0.02)	-0.18 (-0.28、-0.07)	-0.09 (-0.19、0.02)
5	1.35 (1.24、1.47)	1.05 (0.96、1.14)	1.35 (1.25、1.47)	0.25 (0.13、0.37)	0.00 (-0.12、0.12)	-0.25 (-0.37、-0.13)
6A	2.40 (2.21、2.61)	2.10 (1.92、2.29)	2.12 (1.96、2.30)	0.14 (0.02、0.25)	0.12 (0.01、0.24)	-0.01 (-0.13、0.11)
7F	2.54 (2.37、2.71)	2.52 (2.35、2.70)	2.67 (2.50、2.85)	0.01 (-0.09、0.10)	-0.05 (-0.14、0.04)	-0.06 (-0.15、0.04)
19A	1.85 (1.71、2.00)	2.00 (1.85、2.16)	1.88 (1.74、2.02)	-0.08 (-0.19、0.03)	-0.02 (-0.12、0.09)	0.06 (-0.05、0.17)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数値の抗体濃度の平均値に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

初回免疫後における肺炎球菌IgG GMCの13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC群

	ワクチン群（割付け群）		
血清型	13vPnC併合 GMC[a]（μg/mL） (95%CI[b])	7vPnC GMC[a] （μg/mL） (95%CI[b])	GMC比[c] (95%CI[d])
共通血清型			
4	1.46 (1.40、1.52)	1.95 (1.73、2.19)	0.75 (0.66、0.85)
6B	2.52 (2.36、2.69)	2.93 (2.47、3.48)	0.86 (0.71、1.04)
9V	1.09 (1.05、1.14)	1.35 (1.23、1.49)	0.81 (0.72、0.90)
14	5.10 (4.85、5.36)	6.21 (5.40、7.14)	0.82 (0.71、0.95)
18C	1.37 (1.32、1.43)	1.61 (1.44、1.80)	0.85 (0.76、0.95)
19F	2.15 (2.06、2.25)	2.30 (2.02、2.61)	0.94 (0.83、1.07)
23F	1.18 (1.11、1.25)	1.71 (1.48、1.97)	0.69 (0.59、0.81)
追加血清型			
1	1.78 (1.70、1.87)	1.35 (1.23、1.49)	1.32 (1.15、1.51)
3	0.56 (0.54、0.59)	1.35 (1.23、1.49)	0.42 (0.37、0.47)
5	1.24 (1.19、1.31)	1.35 (1.23、1.49)	0.92 (0.80、1.06)
6A	2.21 (2.11、2.32)	1.35 (1.23、1.49)	1.64 (1.42、1.88)
7F	2.58 (2.48、2.68)	1.35 (1.23、1.49)	1.91 (1.70、2.13)
19A	1.91 (1.83、2.00)	1.35 (1.23、1.49)	1.41 (1.24、1.60)

a. 幾何平均抗体濃度（GMC）は追加免疫後の採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。
b. 信頼区間（CI）は対数濃度または対数上昇倍率の平均値に対して、Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。
c. GMC比。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応する割合。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型9Vの値。
d. 比のCIは、対数値の抗体濃度の平均値の差に対してStudentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

初回免疫後における肺炎球菌IgG 抗体保有率の13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC群（対照）の比較

血清型	13vPnC（全ロット併合）（%）(95%CI[a])	7vPnC（%）(95%CI)	差[b] (95%CI[c])
共通血清型			
4	97.2 (96.1、98.1)	98.8 (95.7、99.9)	-1.6 (-3.2、1.4)
6B	93.0 (91.4、94.3)	97.0 (93.1、99.0)	-4.0 (-6.6、-0.1)
9V	95.8 (94.5、96.9)	98.7 (95.5、99.8)	-2.9 (-4.7、0.2)
14	98.8 (98.0、99.3)	99.4 (96.6、100.0)	-0.6 (-1.7、2.1)
18C	97.2 (96.1、98.1)	98.8 (95.7、99.9)	-1.6 (-3.2、1.4)
19F	98.2 (97.3、98.9)	97.6 (93.9、99.3)	0.6 (-1.3、4.0)
23F	88.9 (87.0、90.6)	95.2 (90.7、97.9)	-6.3 (-9.5、-1.8)
追加血清型			
1	97.8 (96.8、98.5)	95.2 (90.7、97.9)	2.6 (-0.3、6.9)
3	73.3 (70.7、75.8)	95.2 (90.7、97.9)	-21.8 (-25.6、-16.9)
5	93.0 (91.4、94.4)	95.2 (90.7、97.9)	-2.2 (-5.2、2.3)
6A	97.3 (96.2、98.1)	95.2 (90.7、97.9)	2.1 (-0.8、6.4)
7F	99.5 (98.9、99.8)	95.2 (90.7、97.9)	4.4 (1.7、8.6)
19A	98.6 (97.8、99.2)	95.2 (90.7、97.9)	3.4 (0.6、7.7)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応する割合。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型23Fの値。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）の正確な両側CI。

追加免疫後における肺炎球菌IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC群（対照）の比較

血清型	13vPnC（全ロット併合）（%）(95%CI[a])	7vPnC（%）(95%CI[a])	差[b] (95%CI[c])
共通血清型			
4	99.4 (98.8、99.8)	99.4 (96.8、100.0)	0.0 (-0.9、2.4)
6B	100.0 (99.7、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-0.5、2.1)
9V	99.5 (98.9、99.8)	99.4 (96.8、100.0)	0.1 (-0.8、2.5)
14	99.9 (99.5、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	-0.1 (-0.6、1.9)
18C	99.0 (98.1、99.5)	99.4 (96.8、100.0)	-0.5 (-1.6、2.1)
19F	98.9 (98.0、99.4)	98.3 (95.0、99.6)	0.6 (-1.0、3.6)
23F	99.0 (98.1、99.5)	99.4 (96.8、100.0)	-0.5 (-1.6、2.1)
追加血清型			
1	99.4 (98.8、99.8)	98.3 (95.0、99.6)	1.2 (-0.3、4.2)
3	84.3 (82.0、86.5)	98.3 (95.0、99.6)	-13.9 (-16.7、-10.4)
5	99.6 (99.0、99.9)	98.3 (95.0、99.6)	1.4 (-0.1、4.4)
6A	99.9 (99.5、100.0)	98.3 (95.0、99.6)	1.6 (0.1、4.7)
7F	99.6 (99.0、99.9)	98.3 (95.0、99.6)	1.4 (-0.1、4.4)
19A	100.0 (99.7、100.0)	98.3 (95.0、99.6)	1.7 (0.4、5.0)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）。共通血清型については、対照値は7vPnC群の対応する割合。追加血清型については、対照値は7vPnC群の血清型23Fの値。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC対照）の正確な両側CI。

同時接種ワクチン（初回免疫）

13vPnC群及び7vPnC群における破傷風に対する抗体濃度が事前に規定した抗体レベル（0.1 IU/mL）に達した被験者の割合は、それぞれ98.4%及び98.5%であり、非劣性の基準（差の95%CIの下限が-10%を上回る）に合致した。破傷風に対するIgG GMCは13vPnC群では0.73 IU/mL、7vPnC群では0.77 IU/mLで、IgG GMC比は0.96であった。95%CIの下限は0.80で、非劣性の基準（IgG GMC比の95%CIの下限が0.5を上回る）に合致した。

各ワクチン群において、100%の被験者がポリオウイルスI型に対して事前に規定した1：8のレベルに達した。差の95%CIの下限は-2.1%であった。ポリオウイルスⅡ型に対しては、1：8の抗体価に達した被験者の割合は13vPnC群で98.9%、7vPnC群で99.5%であり、割合の差は-0.6%、95%CIの下限は-3.4%あった。ポリオウイルスⅢ型に対しては、1：8の抗体価に達した被験者の割合は13vPnC群で100%、7vPnC群で99.5%であり、割合の差は0.5%、95%CIの下限は-1.5%であった。各ポリオウイルス抗原に対し、事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合について非劣性の基準に合致した。ポリオウイルスI及びⅡ型抗原に対する幾何平均抗体価(GMT)は、13vPnC群では7vPnC群より低かった。GMT比はそれぞれ0.91及び0.93で、95%CIの下限はI及びⅡ型ともに0.72であった。ポリオウイルスⅢ型に対しては、GMTは13vPnC群で7vPnC群より高く、GMT比は1.33(比の95%CIの下限は1.03)であった。全ポリオウイルス抗原に対して、非劣性基準（2倍基準）に合致した。B型肝炎のカットオフレベル

10.0　mIU/mL以上に達した被験者の割合は各群100%であった。2群間に差はなく、非劣性の基準に合致した。B型肝炎に対するIgG GMCは13vPnC群では7vPnC群より低かった。しかしながら、IgG GMC比は0.94で、比の95%CIの下限は0.74であり、非劣性の基準に合致した。

同時接種ワクチン（追加免疫）

水痘ワクチン及びMMRワクチンは、生後12か月の来院時に、治験ワクチンと同時接種された。

13vPnC（全ロット併合）群と7vPnC群で事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合は同程度で、13vPnC（全ロット併合）群及び7vPnC群ともに、全例が1.25gpELISA units/mL以上の抗体価に達しており、13vPnC（全ロット併合）群及び7vPnC群のそれぞれ98.8%及び97.7%の被験者で、5.00gpELISA units/mL以上の抗体価に達していた。GMは、13vPnC（全ロット併合）群及び7vPnC群では、それぞれ15.38gpELISA units/mL及び16.04gpELISA units/mLであった。

おたふくかぜの抗体価が10.0抗体価（Ab）　units/mL以上に到達していた被験者の割合は、13vPnC（全ロット併合）群では95.7%、7vPnC群では97.6%であった。追加免疫後のおたふくかぜの抗体価のGMは、13vPnC（全ロット併合）群では58.55Ab units/mL、7vPnC群では66.91Ab units/mLであった。GMR（13vPnC-7vPnC）は0.88であり、GMRの95%CIの下限は0.71であった。

これらの結果は、13vPnCとの同時接種は、水痘またはおたふくかぜ抗原に対する免疫応答を妨げないことを示唆している。

初回免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体レベルに達した被験者の比較

	ワクチン群（割付け群）			
同時接種ワクチン抗原	比較レベル	13vPnC（%）（95%CI[a]）	7vPnC（%）（95%CI[a]）	差[b]（95%CI[c]）
破傷風トキソイド	≧0.1 IU/mL	98.4 (95.3、99.7)	98.5 (95.6、99.7)	-0.1 (-3.3、3.0)
ポリオウイルス				
I型	≧1：8 抗体価	100.0 (98.0、100.0)	100.0 (98.0、100.0)	0.0 (-2.1、2.0)
II型	≧1：8 抗体価	98.9 (96.1、99.9)	99.5 (97.1、100.0)	-0.6 (-3.4、2.0)
III型	≧1：8 抗体価	100.0 (98.0、100.0)	99.5 (97.1、100.0)	0.5 (-1.5、3.0)
B型肝炎	≧10.0 IU/mL	100.0 (97.6、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.4、2.2)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）の正確な両側CI。

追加免疫後に同時接種ワクチン抗原に対して事前に規定した抗体濃度に達した被験者の比較

	ワクチン群（割付け群）			
同時接種ワクチン抗原	比較レベル	13vPnC（%）（95%CI[a]）	7vPnC（%）（95%CI[a]）	差[b]（95%CI[c]）
水痘	≧1.25gp ELISA units/mL	100.0 (97.8、100.0)	100.0 (97.9、100.0)	0.0 (-2.3、2.2)
	≧5.00 gpELISA units/mL	98.8 (95.6、99.9)	97.7 (94.2、99.4)	1.1 (-2.3、4.7)
おたふくかぜ	≧10.0 Ab units/mL	95.7 (91.4、98.3)	97.6 (94.0、99.3)	-1.9 (-6.5、2.3)

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間（CI）。
b. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）。
c. 割合（%）の差（13vPnC-7vPnC）の正確な両側CI。

②安全性の結果

局所反応

初回免疫：圧痛の発現割合は13vPnC群で55.0%～67.3%、7vPnC群で64.7%～67.0%であり、腫脹の発現割合は13vPnC群で16.6%～28.7%、7vPnC群で17.7%～30.5%、発赤の発現割合は13vPnC群で19.4%～39.6%、7vPnC群で22.8%～39.4%であった。

追加免疫：圧痛の発現割合は13vPnC群で57.3%、7vPnC群で63.4%であり、腫脹の発現割合は13vPnC群で31.5%、7vPnC群で43.6%、発赤の発現割合は13vPnC群で42.6%、7vPnC群で52.9%であった。

全身反応

初回免疫：13vPnC群及び7vPnC群ともに、各回接種後に最も多く報告された全身反応は易刺激性（13vPnC：79.5%～89.1%、7vPnC：81.1%～87.6%）及び睡眠増加（13vPnC：55.4%～72.7%、7vPnC：51.4%～72.6%）であった。いずれの項目においても7vPnC群より13vPnC群で発現率が高かった。第3回目接種後では、睡眠減少において統計学的な有意差が認められ、その発現率は13vPnC群より7vPnC群で高かった。

追加免疫：全身反応が認められた被験者の割合は、解熱剤の使用を除き、13vPnC（全ロット併合）群では90.5%、7vPnC群では88.9%であった。発熱では、軽度の発熱（≧38℃、<39℃）の発現頻度が最も高く、13vPnC（全ロット併合）群では28.8%、7vPnC群では29.9%であった。中等度の発熱が認められた被験者の割合は、13vPnC（全ロット併合）群では4.4%、7vPnC群では5.3%であった。高度の発熱は、13vPnC（全ロット併合）群では6例（1.0%）で報告され、7vPnC群では報告されなかった。両群において、ほぼ同程度の割合の被験者が、治療のために解熱剤を使用され（13vPnC［全ロット併合］群63.0%；7vPnC群64.6%）、予防のために解熱剤を使用された（13vPnC［全ロット併合］群71.7%；7vPnC群72.0%）。他の全身反応が認められた被験者の割合は両群で概して同程度であった。最も多く報告された全身反応は易刺激性及び食欲減退であり、易刺激性は13vPnC（全ロット併合）群では81.8%、7vPnC群では80.0%に、食欲減退はそれぞれ51.9%、50.4%に報告された。睡眠増加はそれぞれ47.8%、47.6%、睡眠減少はそれぞれ46.9%、42.7%に報告された。蕁麻疹はそれぞれ2.1%、5.2%に報告された。大半の全身反応は最初の2日間に発現し、発現期間（平均値）は、13vPnC接種後3.7日、7vPnC接種後5.6日であった。

有害事象

初回免疫：有害事象は群間を通じて82%～85%の被験者で報告され、そのほとんどはこの年齢の乳幼児で予測される種類の状態または症状であった。最も報告が多かったのは上気道感染、中耳炎及び細気管支炎であった。初回免疫における有害事象発現率にワクチン群間で統計学的な有意差（$p<0.05$）が認められたのはMedDRA器官別大分類「耳及び迷路障害」及び以下の事象であった：嘔吐、蜂巣炎、足変形、耳痛中耳炎、急性副鼻腔炎、脂漏性皮膚炎及び排尿困難。これらの有害事象を発現した被験者の割合はすべて13vPnC群より7vPnC群で高かった。この器官分類の事象は3例に4件報告され、すべて7vPnC群での発現であった。

高度の有害事象のうち、3件がワクチン接種と関連すると判断された。13vPnC P1群及び13vPnC P2群の各1例で高度の発熱が報告され、13vPnC P1群の1例で高度の細気管支炎が報告された。

追加免疫：追加免疫期間中、13vPnC（全ロット併合）群の438例（36.2%）、7vPnC群の76例（36.5%）の被験者に有害事象が報告され、最も多く報告された有害事象はMedDRA器官別大分類「感染症及び寄生虫症」であり、主な事象は、中耳炎（13vPnC［全ロット併合］群5.8%、7vPnC群では9.6%）及び上気道感染（13vPnC［全ロット併合］群5.1%、7vPnC群では5.3%）であった。中耳炎の発現率は13vPnC（全ロット併合）群（5.8%）よりも7vPnC群（9.6%）で高く、便秘の発現率も13vPnC（全ロット併合）群（0.2%）よりも7vPnC群（1.4%）で高かった。

治験ワクチンと関連する有害事象は、13vPnC（全ロット併合）群の21例（1.7%）、7vPnC群の1例（0.5%）に報告された。最も多く報告された治験ワクチンと関連する有害事象は器官別大分類「一般・全身障害及び投与部位の状態」であった。これらの事象の大部分は、同時接種したワクチンの接種部位に発現しており、その他はe-diaryで記録されなかった反応を示すものであった（挫傷または接種部位のしこり［knot］）。発熱及び発疹も高頻度に報告された治験ワクチンと関連する有害事象であった。発熱は、13vPnC（全ロット併合）群の3例（0.2%）、7vPnC群の1例（0.5%）に報告された。報告された発疹4件は、いずれも13vPnC（全ロット併合）群の4例（0.3%）に報告された事象であった。

高度または生命を脅かす程度の有害事象が13vPnC（全ロット併合）群の7例（0.6%）、7vPnC群の2例（1.0%）に報告された。生命を脅かす程度の有害事象として、溺水が13vPnC（全ロット併合）群の被験者で1件報告された。複数の被験者で報告された高度の有害事象はなかった。

重篤な有害事象

治験期間中に3例の死亡例が報告されたが、いずれの死亡もワクチン接種と関連しなかった。

初回免疫後追加免疫前、追加免疫期間中及び6か月追跡期間中に死亡の報告はなかった。

重篤な有害事象（死亡例を含む）は、初回免疫期間中に13vPnC P1群で13例、13vPnC P2群で23例、13vPnC M群で17例、7vPnC群で15例、初回免疫後追加免疫前で13vPnC P1群で12例、13vPnC P2群で8例、13vPnC M群で6例、7vPnC群で3例、追加免疫期間中に13vPnC P1群で3例、13vPnC P2群で2例、13vPnC M群で4例、7vPnC群で1例、6か月追跡期間中に13vPnC P1群で6例、13vPnC P2群で7例、13vPnC M群で8例、7vPnC群で7例で報告された。初回免疫期間中の13vPnC P1群1例（細気管支炎）、13vPnC P2群1例（発熱）、13vPnC M群1例（ワクチンアレルギー）、7vPnC群1例（乳児突然死症候群）、追加免疫期間中の13vPnC M群1例（気管支反応性亢進）を除き、いずれも治験ワクチンと関連しないと判断された。

治験中止に至った有害事象

初回免疫期間中5例の被験者が有害事象のため治験を中止し、そのうち3例(発熱、蕁麻疹、注射部位反応：各1名)はワクチン接種に関連すると考えられる反応により中止した。初回免疫後追加免疫前に4例（13vPnC P1群及び13vPnC P2群で各2例）が有害事象のため治験を中止したが、治験ワクチンと関連すると判断された事象はなかった。6か月追跡期間中に、1例が細菌性心内膜炎のSAEにより治験を中止したが、ワクチン接種との関連性は無いと判断された。追加免疫期間中には有害事象のため治験を中止した被験者はいなかった。

2）外国非盲検試験：単独接種（米国、6096A1-3011試験）[41]

米国において、生後15か月超～18歳未満の健康小児を対象とする13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第3相非盲検臨床試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	生後15か月を超え18歳未満の小児
主な除外基準	・ワクチンまたはその構成成分に対して、アナフィラキシー反応の既往を有する者。 ・重大な神経系疾患、または痙攣の既往、もしくは重大な安定または進行性の疾患（例：脳性麻痺、脳症、水頭症）、もしくは、その他の重大な疾患を有する者。　等
試験方法	計画例数として、米国食品医薬品局（FDA）の要求に基づき、被験者数を1200例（各群300例）に増加する治験実施計画書の改訂（改訂第3版）を行った。この被験者の追加は、多くの安全性データを得ることを目的として行った。治験実施計画書改訂（改訂第3版）時までに第1群及び第2群に組入れられた被験者集団をコホート1、第3版改訂後に第1群及び第2群に組入れられた被験者集団をコホート2とし、安全性評価のみ実施した。 組入れ例数 コホート1：307例（第1群：126例、第2群：181例） コホート2：295例（第1群：176例、第2群：119例） 接種方法：13vPnC 0.5 mLを左腕または左脚に筋肉内接種した。 接種時期：第1群：生後15か月を超え2歳未満（2回接種、第2回目接種は第1回目接種から56～70日後） 第2群：2歳以上5歳未満（1回接種） 治験実施計画書改訂（改訂第3版）までに組入れられた被験者集団（コホート1）の第1群及び第2群での免疫原性及び安全性成績、並びに治験実施計画書改訂（改訂第3版）後に組入れられた被験者集団（コホート2）の第1群及び第2群の安全性成績を記載する。
免疫原性主要評価項目	13vPnCを最終接種後1か月時に測定した血清型特異的肺炎球菌IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）とした。

安全性評価	局所反応 治験ワクチン接種後7日間の局所反応(ワクチン接種部位の発赤、腫脹及び圧痛)については、治験依頼者から提供された電子日誌（e-diary）を用いて被験者の親または法的保護者が観察し、記録した。圧痛はなし、ありまたは四肢の動きを妨げる、として記録した。 全身反応 ワクチン接種後7日間の全身反応（発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少及び皮疹［蕁麻疹］）並びに予防または治療のための解熱剤の使用を親または法的保護者によってワクチン接種後7日間記録した。すべての反応の消失日はe-dialyまたは症例記録用紙のいずれかから判断した。 体温の測定は、年齢に即した方法で行い、ワクチン接種後7日間の就寝前に測定した、また発熱が疑われる場合は、7日間のいつでも測定した。発熱は、38.0℃以上とし、体温は解熱（1日中体温が38.0℃未満）するまで測定した。 有害事象 同意書署名時から最終接種の約6か月後までの間に、重篤な有害事象、入院または新たに診断された慢性疾患の有無を被験者の親または法的保護者から聴き取る方法で収集した。また、治験ワクチン接種後30分間における重大な急性反応の有無を観察した。

①有効性の結果（免疫原性）

コホート1における13vPnC最終接種後のIgG抗体保有率は、7共通血清型について、第1群では98.2%（血清型4）～100%（血清型4及び23Fを除くすべて）の範囲であり、第2群では100%であった。6追加血清型については、第1群でのIgG抗体保有率は94.5%（血清型3）～100%（血清型3を除くすべて）の範囲であり、第2群では92.0%（血清型3）～100%（血清型1、3及び5を除くすべて）の範囲であった。13vPnC接種前の血清型5、6A及び19AのIgG抗体保有率は高かったが（それぞれ、第1群で72.6%、80.4%及び97.2%、第2群では83.2%、93.1%及び97.7%）、13vPnC接種後、第2群の血清型5（98.9%）を除き、両群のこれらの血清型のIgG抗体保有率はすべて100%であった。

本試験の被験者（15か月を超え5歳未満）において、治験ワクチン接種後のIgG抗体保有率は接種前と比較して高かった。すべての被験者が7vPnCを3回以上接種していたことから、13vPnC接種により7共通血清型に対してブースター効果がもたらされた。

13vPnCの最終接種後に肺炎球菌血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）－評価可能免疫原性集団

血清型	ワクチン群（組入れ群）			
	13vPnC 第1群(N[a]=109)		13vPnC 第2群(N[a]=173-175)	
	(%)	(95%CI)	(%)	(95%CI)
共通血清型				
4	98.2	(93.5、99.8)	100.0	(97.9、100.0)
6B	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
9V	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
14	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
18C	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
19F	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
23F	99.1	(95.0、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
追加血清型				
1	100.0	(96.7、100.0)	98.9	(95.9、99.9)
3	94.5	(88.4、98.0)	92.0	(86.9、95.5)
5	100.0	(96.7、100.0)	98.9	(95.9、99.9)
6A	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
7F	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)
19A	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.9、100.0)

CI：信頼区間、a. N=各血清型に対するIgG抗体濃度が測定された被験者数

②安全性の結果

局所反応

コホート1：第1回目接種後7日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は、第1群及び第2群でそれぞれ63.6%及び70.9%であった。最も多く報告された局所反応は圧痛であり、第1群で50.9%、第2群で61.9%であった。重要な圧痛は第1群では7.6%、第2群では10.6%の被験者に報告された。

第2回目接種後7日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は64.4%であり、第1回目接種後と同様であった。圧痛、腫脹及び発赤は、それぞれ57.5%、23.3%及び35.5%の被験者に報告された。高度の腫脹及び発赤はみられず、ほとんどが0～2.4cmであった。

コホート2：第1回目接種後7日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は、第1群及び第2群でそれぞれ48.3%及び72.5%であった。コホート1と同様に、最も多く報告された局所反応は圧痛であり、第1群及び第2群でそれぞれ、45.3%及び62.7%であった。重要な圧痛は第1群で5.3%、第2群で13.0%の被験者に報告された。

第2回目接種後7日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は61.1%であり、コホート1の第2回接種後と同様であった。また、圧痛、腫脹及び発赤はそれぞれ55.2%、17.1%及び23.6%であり、コホート1と同様であった。

コホート1及び2を通して、大半の局所反応の重症度は軽症または中等症だった。

全身反応

全身反応の発現率はコホート1の第1群で78.6%であり、51.0%の第2群と比較して高く、同じ傾向がコホート2でもみられた（第1群:81.2%、第2群:69.2%）。

最も発現率が高い全身反応はいずれのコホートも易刺激性で、発現率は39.7%（コホート1の第2群）～72.4%（コホート2の第1群）であった。

発熱に関しては、第1回目接種後7日間でみられた発熱の重症度は、コホート1、2において両群ともにほとんどの被験者で軽度であった。

コホート1：第1群では、軽度（38℃以上39℃以下）が16.3%、中等度（39℃を超え40℃以下）は4.4%であり、高度の発熱（40℃を超える）はみられなかった。第2群では、軽度が5.1%、中等度が0.7%及び高度が0.7%であった。第2回目接種後7日間でみられた発熱の重症度は、ほとんどの被験者で軽度であり、軽度が14.3%、中等度が4.4%、高度は報告されなかった。

コホート2：第1群では、軽度が17.5%、中等度は4.6%であり、高度の発熱はみられなかった。第2群では、軽度が14.4%、中等度が3.4%であり、高度が1.1%であった。

有害事象

コホート1では、第1回目接種後の有害事象の発現率は第1群が第2群より高かった。第1回目接種後の有害事象は、第1群の48.4%（60/124例）に113件、第2群の26.8%（48/179例）に78件が報告された。コホート2では、第1回目接種後の有害事象は第1群の44.6%（78/175例）に149件、第2群の25.4%（30/118例）に51件が報告された。報告された有害事象は、同年齢の一般小児で多く認められる疾患と同様であり、13vPnCの安全性プロファイルは許容されるものであった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート1において3例に4件（肺炎、喘鳴、RSウイルス細気管支炎及びロタウイルス胃腸炎）、コホート2において5例に5件（ブドウ球菌感染、溺水、細気管支炎、喘息及びロタウイルス胃腸炎）認められた。これらの事象はすべて治験ワクチンとの関連性はないと判断され、全例が回復に至った。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3）外国非盲検試験：単独接種（ポーランド、6096A1-3002試験）[20]

生後7か月超～72か月未満の健康小児を対象とする13価肺炎球菌結合型ワクチンの安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第3相非盲検臨床試験を実施した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	生後7か月を超え72か月未満の小児
主な除外基準	・過去に肺炎球菌ワクチン（治験ワクチンを含む）の接種を受けた者。 ・重大な神経系疾患、または熱性痙攣を含む痙攣の既往、もしくは脳性麻痺、脳症、水頭症等の重大な安定または進行性の疾患、もしくはその他の重大な疾患を有する者。 等
試験方法	組入れ例数：355例（第1群90例、第2群112例、第3群153例） 組入れ後、第3群の1例で肺炎球菌感染の既往が確認されたため試験に不適格と判定され、治験ワクチンの接種を受けなかった。 接種方法：13vPnC 0.5 mLを左大腿筋肉または左三角筋に1～3回筋肉内接種した。 接種時期： 第1群；3回接種（生後7か月以上12か月未満、第1回目接種後28～42日、生後12～16か月で第2回目接種後28日以上） 第2群；2回接種（生後12か月以上24か月未満、第1回目接種後56～70日） 第3群；1回接種（生後24か月以上72か月未満）
免疫原性主要評価項目	13vPnCを最終接種後1か月時の血清型特異的肺炎球菌IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（以下、IgG抗体保有率）
安全性評価	局所反応 治験ワクチン接種後4日間、電子日誌（e-diary）を用いて被験者の親または法的保護者が記録し、局所反応または全身反応が報告された被験者の割合を要約した。 局所反応：圧痛、腫脹、発赤 全身反応：発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡眠減少及び解熱剤の使用 有害事象 同意取得後から最終接種後採血日まで、被験者の親または法的保護者からこの期間の有害事象について聴き取る方法で記録した。 各回接種について年齢別に要約し、有害事象及び重篤な有害事象の要約は年齢群及び接種回別に少なくとも1件の事象を発現した被験者数と割合及び事象数を示した。

①有効性の結果（免疫原性）

13vPnC最終接種後1か月のIgG抗体保有率は、第3群の血清型14（88.1%）を除き全血清型に対して全ての年齢群で92.7%～100.0%の範囲であった。

7共通血清型について、第1群では97.6%（血清型19F）～100%（血清型4、14及び18C）、第2群では92.7%（血清型23F）～100%（血清型9V及び23Fを除く全て）の範囲であり、第3群では血清型14（88.1%）を除き、93.4%以上であった。6追加血清型については、第1群では97.6%（血清型5）～100%（血清型3及び5を除く全て）、第2群では98.2%（血清型6A）～100%（血清型5及び6Aを除く全て）、第3群では96.6%（血清型1）～100%（血清型6A及び19A）の範囲であった。

13vPnC最終接種後に肺炎球菌血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）－評価可能免疫原性集団

血清型	年齢群（組入れ群）					
	13vPnC 第1群 (N[a]=82-84)		13vPnC 第2群 (N[a]=104-110)		13vPnC 第3群 (N[a]=142-152)	
	(%)	(95%CI)	(%)	(95%CI)	(%)	(95%CI)
共通血清型						
4	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.7、100.0)	99.3	(96.4、100.0)
6B	98.8	(93.5、100.0)	100.0	(96.7、100.0)	99.3	(96.3、100.0)
9V	98.8	(93.5、100.0)	99.0	(94.8、100.0)	98.6	(95.2、99.8)
14	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.6、100.0)	88.1	(81.5、93.1)
18C	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.7、100.0)	98.7	(95.3、99.8)
19F	97.6	(91.7、99.7)	100.0	(96.7、100.0)	98.0	(94.2、99.6)
23F	98.8	(93.5、100.0)	92.7	(86.2、96.8)	93.4	(88.2、96.8)
追加血清型						
1	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.6、100.0)	96.6	(92.3、98.9)
3	98.8	(93.5、100.0)	100.0	(96.6、100.0)	97.3	(93.3、99.3)
5	97.6	(91.7、99.7)	99.1	(94.9、100.0)	98.7	(95.3、99.8)
6A	100.0	(95.7、100.0)	98.2	(93.6、99.8)	100.0	(97.6、100.0)
7F	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.6、100.0)	99.3	(96.1、100.0)
19A	100.0	(95.7、100.0)	100.0	(96.7、100.0)	100.0	(97.6、100.0)

CI：信頼区間、 a. N=各血清型に対するIgG抗体濃度が測定された被験者数

②安全性の結果

局所反応

第1回目接種後4日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は、第1群、第2群及び第3群でそれぞれ53.5%（46/86例）、75.5%（83/110例）及び67.5%（102/151例）であった。最も多く報告された局所反応は発赤で、第1群、第2群及び第3群でそれぞれ48.8%（42例）、70.0%（77例）及び50.0%（75例）であった。

高度の腫脹及び発赤はみられなかった。圧痛は年齢とともに増加傾向がみられたが（第1群15.1%、第2群33.3%及び第3群42.3%）、重要な圧痛は第1群で1.2%、第3群で4.1%の被験者に報告された。

第2回目接種後4日間に1件以上の局所反応が報告された被験者の割合は第1群及び第2群でそれぞれ50.6%（44/87例）及び69.2%（74/107例）、最も多く報告されたのは発赤（第1群及び第2群でそれぞれ46.0%及び54.7%）で、第1回目接種後と同様であった。

全身反応

第1回目接種後4日間の全身反応の発現率は第1群、第2群及び第3群でそれぞれ47.2.%（42/89例）、50.0%（54/108例）及び35.1%（52/148例）であった。発現率が高い全身反応は易刺激性（第1群、第2群及び第3群でそれぞれ24.1%、30.6%及び14.3%）、食欲減退（19.5%、22.2%及び16.3%）、睡眠減少（24.1%、19.4%及び6.8%）、睡眠増加（9.2%、13.0%及び11.6%）であった。

2回目接種後4日間の全身反応発現率は第1群及び第2群でそれぞれ50.0%（44/88例）及び56.0%（56/100例）であった。最も発現率が高い全身反応は易刺激性（第1群及び第2群でそれぞれ34.5%及び34.0%）で、1回目接種後と同様であった。

いずれの群でも高度の発熱が報告された被験者はなく、中等度の発熱の発現率は各回で2.3%以下であった。

有害事象

有害事象（第1回目及び2回目接種後併合）は、第1群で42.2%（38/90例）に39件、第2群の55.4%（62/112例）に111件が、また第3群（第1回目接種後）では25.0%（38/152例）に46件が報告され、「感染症及び寄生虫症」（15.1%～46.4%）または「胃腸障害」（1.1%～11.6%）に分類されたものが多かった。報告された有害事象のうち治験ワクチンと関連すると判断されたのは第1群の2例3件（下痢、注射部位結節、鼻炎）、第2群の3例3件（注射部位紅斑、注射部位痛、鼻炎）であった。第3群においては、治験ワクチンと関連する有害事象の報告はなかった。

また、高度の有害事象の発現率は低く（第1群及び第2群：0.9%～2.2%）、第3群では報告されなかった。

報告された有害事象は各年齢相応のもので、標準の小児期の疾病と一致しており、3群のいずれにおいても特異な事象や事象の集積はなく、有害事象の発現率に顕著な差はみられなかった。

重篤な有害事象

治験期間中に死亡例は認められなかった。

試験期間中にみられた重篤な有害事象は、第1群の5例に6件（胃腸感染、熱傷、下痢、熱性痙攣、突発性発疹、肺炎）、第2群の2例に4件（嘔吐、中耳炎、口内炎、咽頭炎）及び第3群の2例に2件（咽頭炎、消化不良）が報告されたが、これらの事象はすべて治験ワクチンとの関連性はないと判断された。

治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった。

（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

（承認条件については「Ⅰ-5.（1）承認条件」の項を参照）

（7）その他

該当資料なし

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

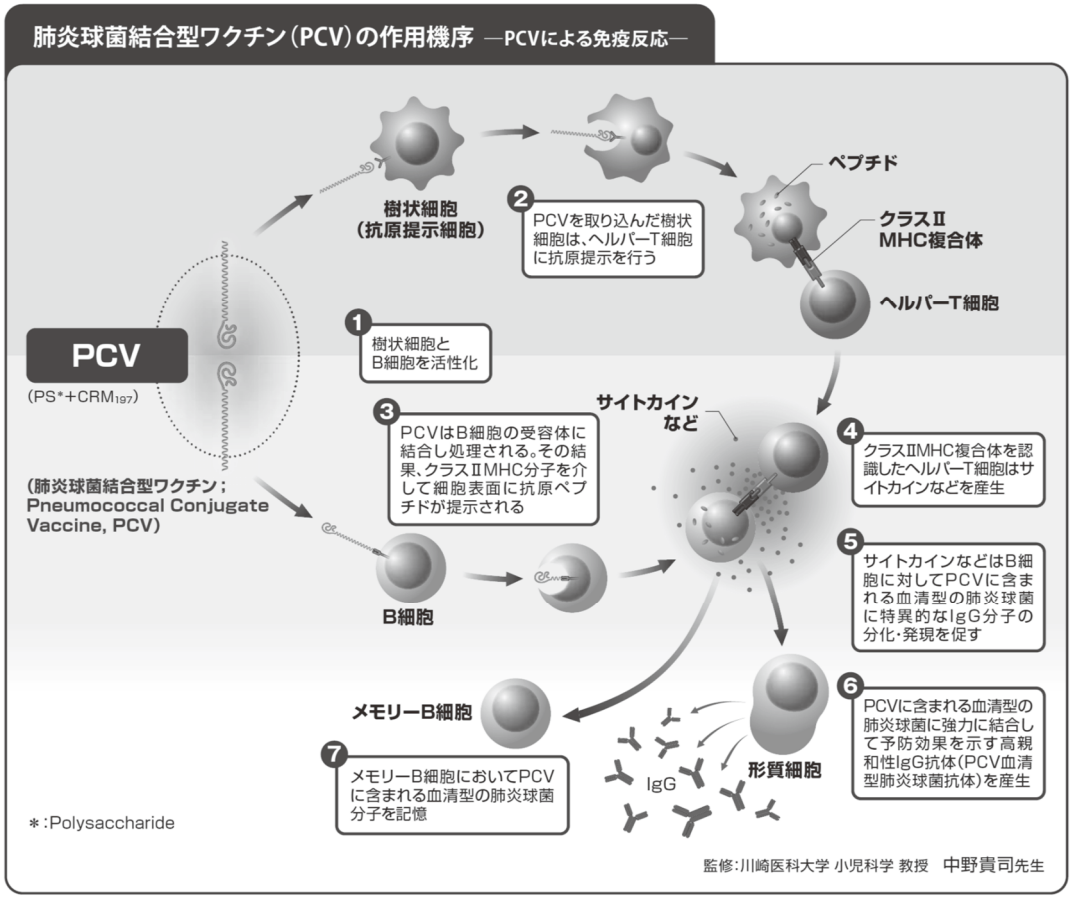
肺炎球菌ワクチン

注意：関連のある化合物の効能・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

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T 細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、T 細胞依存性抗原として機能するため免疫記憶が成立し、乳幼児及び成人において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている[32)、42)、43)]。抗体が肺炎球菌の莢膜に結合すると、抗体を介して貪食細胞に認識され、貪食作用による肺炎球菌の除去が促進される（オプソニン作用）[44)]。T 細胞依存型の免疫応答により産生された抗体は T 細胞非依存型免疫応答に比べ、より強力なオプソニン作用を示す。また、T 細胞依存型免疫応答はメモリーB 細胞を誘導し、肺炎球菌に感染した際に免疫記憶による迅速な二次免疫応答を誘導する[45)]。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫原性

①成熟ラットを用いた 13 週間皮下投与による免疫原性 [46)]

雌雄の SD ラット（n=10/性/群）に、13vPnC（0.5mL/回）を 2 週間隔で計 7 回（試験 1、15、29、43、57、71 及び 85 日）皮下投与した。

試験 87 日（最終投与 2 日後）及び試験 115 日（最終投与 4 週後）の結果を以下の表に示す。13vPnC を皮下投与したラットにおいては、13vPnC に含まれるすべての血清型に特異的な IgG 抗体が産生され、最終投与 4 週間後においても IgG 抗体が維持されることが確認された。

13vPnC を皮下投与したラットにおける血清中抗 PnPS IgG 抗体価

血清型	血清中抗PnPS IgG抗体価（GMT比[a]）—試験87日—			血清中抗 PnPS IgG 抗体価（GMT 比[b]）—試験 115 日—		
	対照群（生理食塩液）	対照群（溶媒）	13vPnC 群	対照群（生理食塩液）	対照群（溶媒）	13vPnC 群
	（雄 10、雌 9）	（雄 9、雌 9）	（雄 10、雌 10）	（雄 10、雌 8）	（雄 10、雌 10）	（雄 10、雌 9）
1	−	−	183.3 (112.8-297.9	−	−	67.7 (36.6-125.4)
3	−	−	13.6 (8.5-21.7)	−	−	2.9 (1.5-5.6)
4	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.4)	211.3 (122-365.9)	0.3 (0.2-0.4)	0.4 (0.3-0.5)	120.8 (50.5-289.2)
5	−	−	140.1 (80.7-243.5)	−	−	74.2 (37.5-146.9)
6A	−	−	195.3 (110-346.8)	−	−	53.7 (28-102.9)
6B	0.8 (0.4-1.5)	0.4 (0.3-0.5)	51.4 (30.8-85.9)	0.4 (0.3-0.7)	0.6 (0.5-0.9)	14.8 (8.6-25.4)
7F	−	−	109.2 (67.7-176.1)	−	−	16.9 (7.8-36.8)
9V	0.5 (0.3-0.9)	0.5 (0.4-0.6)	73.0 (39.9-133.5)	0.5 (0.4-0.7)	0.7 (0.5-1)	37.9 (17.2-83.6)
14	2.6 (1.6-4.1)	4.5 (2.9-7)	93.7 (51-172.2)	2.0 (1.4-2.9)	4.1 (2.6-6.3)	53.1 (28.6-98.5)
18C	0.7 (0.4-1)	0.3 (0.2-0.5)	217.5 (134.7-351.2	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	82.3 (44.9-151)
19A	−	−	94.6 (60.3-148.2)	−	−	32.8 (12-90.2)
19F	0.5 (0.3-0.9)	0.5 (0.3-0.7)	29.0 (15-55.9)	0.5 (0.3-0.9)	0.9 (0.6-1.4)	38.4 (24.4-60.5)
23F	0.9 (0.5-1.8)	0.5 (0.3-0.6)	94.4 (54.2-164.3)	0.4 (0.3-0.6)	0.7 (0.4-1)	77.4 (35.3-169.6)

a. 試験 87 日の GMT/投与前の GMT（GMT:各血清型特異的 IgG の幾何平均抗体価）
b. 試験 115 日の GMT/投与前の GMT
(　) は 95%信頼区間を示す。
測定下限未満の IgG 抗体価は GMT 算出に際して測定下限の 1/2 の値（50）として取り扱った。
Pneumococcal Polisaccharide（PnPS）：肺炎球菌ポリサッカライド

②幼若ラット皮下投与による免疫原性[46)]

雌雄の幼若 SD ラット（n=10/性/群）に、13vPnC を 2 週間隔で計 5 回（生後 7、21、35、49 及び 63 日）皮下投与した。投与量は生後 7 日に 0.15mL/回、その後は 0.5mL/回とした。

生後 23 日（2 回目投与 2 日後）及び 65 日（最終投与 2 日後）の結果を以下の表に示す。13vPnC を皮下投与した幼若ラットにおいても、含まれるすべての血清型に特異的な IgG 抗体が成熟ラットと同様に産生され、追加投与により抗体価の増加傾向が示された。

13vPnC を皮下投与した幼若ラットにおける血清中抗 PnPS IgG 抗体価（GMT）

血清型	出生後 23 日		出生後 65 日	
	対照群	13vPnC 群	対照群	13vPnC 群
	（雄 10、雌 10）	（雄 10、雌 10）	（雄 10、雌 10）	（雄 10、雌 10）
1	305.3 (202.2-461.1)	1591.0 (1052.7-2404.5)	357.8 (274.1-467.0)	4977.7 (3297.6-7513.7)
3	697.8 (502.7-968.5)	1384.6 (915.3-2094.6)	655.3 (382.7-1122.0)	2119.9 (1587.0-2831.7)
4	229.9 (158.6-333.3)	940.4 (639.9-1382.0)	202.0 (146.8-277.9)	2406.5 (1565.4-3699.5)
5	866.7 (623.0-1205.6)	2398.0 (1685.6-3411.7)	723.9 (597.5-877.0)	16168.9 (11111.1-23528.8)
6A	1466.8 (847.6-2538.1)	3276.7 (2271.8-4726.2)	644.6 (478.4-875.0)	9192.5 (6096.1-13861.5)
6B	629.6 (420.7-942.2)	2457.7 (1682.2-3590.7)	604.1 (432.4-844.0)	7502.4 (5075.0-11090.7)
7F	343.6 (260.5-453.4)	1906.0 (1394.8-2604.7)	610.7 (513.0-727.1)	25039.4 (17698.0-35426.1
9V	378.5 (266.8-536.8)	1269.9 (838.1-1924.0)	449.2 (358.5-562.8)	60299.8 (40301.2-90222.1)
14	71.9 (54.4-95.0)	197.1 (117.6-330.4)	77.0 (51.2-115.7)	304.1 (229.8-402.5)
18C	50.0 (50.0-50.0)	129.9 (78.2-215.7)	76.0 (56.5-102.2)	3772.7 (2064.2-6895.2)
19A	1306.9 (800.3-2134.4)	1748.6 (1248.7-2448.5)	1045.2 (767.9-1422.6)	29820.7 (20037.5-44380.5)
19F	449.5 (276.5-730.9)	1301.1 (910.8-1858.5)	137.0 (87.6-214.3)	3098.9 (2056.1-4670.5)
23F	510.8 (359.0-726.8)	2082.5 (1461.1-2968.1)	526.7 (377.1-735.6)	16403.5 (1098.5-24705.0)

（ ）は 95%信頼区間を示す。
測定下限未満の IgG 抗体価は GMT 算出に際して測定下限の 1/2 の値（50）として取り扱った。
Pneumococcal Polisaccharide（PnPS）：肺炎球菌ポリサッカライド

③サルを用いた13週間反復皮下投与による免疫原性[46)]

雌雄のカニクイザル（n=6/性/群）に、13vPnC（0.5mL/回）及び生理食塩液（対照群）を2週間隔で計7回（試験1、15、29、43、57、71及び85日）皮下投与した。

試験87日（最終投与2日後）及び試験115日（最終投与4週後）の結果を以下の表に示す。

13vPnCを皮下投与したサルにおいても、13vPnCに含まれるすべての血清型に特異的なIgG抗体が産生することが示され、最終投与4週間後においてもIgG抗体が維持されることが確認された。

13vPnCを皮下投与したサルにおける血清中抗PnPS IgG抗体価（初回投与前抗体価との比）

血清型	対照群[a]		13vPnC群[a]	
	試験87日	試験115日	試験87日	試験115日
	（雄6、雌6）	（雄3、雌3）	（雄6、雌6）	（雄3、雌3）
1	1.1	0.5	186.8	123.1
3	0.7	0.9	26.1	13.1
4	1.5	1.2	388.5	222.5
5	1.1	1.1	53.5	21.2
6A	1.2	0.8	153.5	96.7
6B	1.2	1.0	309.6	230.2
7F	0.7	0.6	44.3	14.4
9V	1.4	1.3	164.8	77.6
14	0.9	1.2	75.3	157.8
18C	0.9	1.0	591.7	226.0
19A	1.5	1.0	26.7	25.8
19F	1.1	0.9	129.7	84.1
23F	0.8	0.9	268.6	107.8
CRM_{197}	0.8	0.8	1013.1	629.9

a．同一個体における抗体価の比率（各試験日／初回投与前）を群ごとに幾何学平均した値

測定下限未満のIgG抗体価はGMT算出に際して測定下限の1/2の値（25）として取り扱った。

Pneumococcal Polisaccharide（PnPS）：肺炎球菌ポリサッカライド

④ウサギを用いた単回筋肉内投与による免疫原性[47)]

雌のNZWウサギ（n=12/群）に、13vPnC［0.5mL中に肺炎球菌莢膜ポリサッカライド30.8μg、CRM_{197} 34μg、$AlPO_4$ 0.125mg（アルミニウム換算）含有］または$AlPO_4$（対照群）［0.5mL中に$AlPO_4$ 0.125mg（アルミニウム換算）含有］を単回筋肉内投与した。

13vPnCに含まれる肺炎球菌各血清型に対するIgG抗体価について、投与前、投与15日後及び29日後の結果を以下の表に示す。

13vPnCを単回筋肉内投与したウサギにおいても、すべての血清型特異的IgG抗体が産生され、投与29日後においてもIgG抗体価が維持されることが確認された。

13vPnCを単回筋肉内投与したウサギにおける各血清型特異的IgG GMT

血清型	$AlPO_4$群			13vPnC群		
	投与前	投与15日後	投与29日後	投与前	投与15日後	投与29日後
	(雌12)	(雌12)	(雌12)	(雌12)	(雌12)	(雌12)
1	0.25 (0.13-0.48)	0.23 (0.14-0.39)	0.21 (0.15-0.28)	0.17 (0.17-0.17)	220.8 (88.81-548.7)	238.1 (111.5-508.7)
3	0.64 (0.64-0.64)	0.64 (0.64-0.64)	0.64 (0.64-0.64)	0.91 (0.42-2.01)	80.28 (48.78-132.1)	169.5 (98.34-292.3)
4	0.29 (0.29-0.29)	0.29 (0.29-0.29)	0.29 (0.29-0.29)	0.29 (0.29-0.29)	315.8 (170.3-585.7)	514.2 (262.6-1007)
5	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	405.0 (214.0-766.4)	435.5 (257.0-737.8)
6A	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	64.72 (14.77-283.6)	210.5 (57.69-767.9)
6B	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	18.15 (5.48-60.04)	64.83 (22.22-189.1)
7F	0.22 (0.18-0.25)	0.23 (0.17-0.30)	0.22 (0.18-0.26)	0.24 (0.16-0.34)	1847 (288.3-11834)	5244 (3387-8120)
9V	0.97 (0.31-3.04)	1.93 (0.49-7.67)	2.40 (0.58-10.00)	0.32 (0.32-0.32)	793.0 (402.1-1564)	1428 (675.2-3020)
14	0.48 (0.48-0.48)	0.52 (0.43-0.64)	0.48 (0.48-0.48)	0.48 (0.48-0.48)	392.0 (136.6-1125)	667.8 (229.2-1946)
18C	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	234.6 (131.4-418.7)	976.0 (509.2-1871)
19A	0.11 (0.11-0.11)	0.11 (0.11-0.11)	0.11 (0.11-0.11)	0.11 (0.11-0.11)	32.78 (14.84-72.41)	186.6 (76.41-455.7)
19F	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.07-0.07)	113.7 (45.02-287.3)	1338 (593.0-3020)
23F	0.32 (0.32-0.32)	0.32 (0.32-0.32)	0.32 (0.32-0.32)	0.32 (0.32-0.32)	5.41 (2.23-13.12)	30.89 (16.10-59.26)

（　）は95%信頼区間を示す。

測定下限未満のIgG抗体価は測定下限の1/2の値をIgG GMT及び95%信頼区間の算出に用いた。

⑤ウサギを用いた13週間反復筋肉内投与による免疫原性[47)]

雌雄のNZWウサギ（n=10/性/群）に、13vPnC［0.5mL中に肺炎球菌莢膜ポリサッカライド30.8μg、CRM_{197} 34μg、$AlPO_4$ 0.125mg（アルミニウム換算）を含有］、$AlPO_4$［0.5mL中に0.125mg（アルミニウム換算）含有］または生理食塩液（対照群）を3週間隔で計4回（試験1、22、43及び64日）筋肉内投与した。

13vPnCに含まれる肺炎球菌各血清型に対するIgG抗体価について、投与前及び試験84日（最終投与20日後）の結果を以下の表に示す。

13vPnCを反復筋肉内投与したウサギにおいても、すべての血清型特異的IgG抗体が産生されることが確認された。

13vPnCを反復筋肉内投与したウサギにおける各血清型特異的IgG GMT

血清型	対照群		$AlPO_4$群		13vPnC群	
	投与前[a]	試験84日[b]	投与前[a]	試験84日[b]	投与前[a]	試験84日[b]
	（雄10、雌10）	（雄10、雌10）	（雄10、雌10）	（雄10、雌10）	（雄10、雌10）	（雄10、雌10）
1	0.18 (0.16-0.2)	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	0.18 (0.16-0.2)	223.25 (146.69-339.76)
3	0.76 (0.58-1.01)	0.67 (0.60-0.74)	0.64 (0.64-0.64)	0.67 (0.60-0.74)	0.72 (0.60-0.86)	357.40 (233.11-547.96)
4	0.30 (0.27-0.34)	0.30 (0.27-0.32)	0.29 (0.29-0.29)	0.31 (0.26-0.35)	0.29 (0.29-0.29)	4031.47 (2736.2-5939.9)
5	0.20 (0.14-0.29)	0.21 (0.14-0.32)	0.17 (0.17-0.17)	0.17 (0.17-0.17)	0.21 (0.13-0.35)	518.10 (351.34-764.01)
6A	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.10-0.10)	388.75 (231.68-652.3)
6B	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	0.26 (0.26-0.26)	1119.86 (729.75-1718.52)
7F	0.38 (0.21-0.69)	0.31 (0.21-0.48)	0.43 (0.22-0.82)	0.40 (0.25-0.65)	0.25 (0.19-0.32)	1253.39 (806.41-1948.13)
9V	1.22 (0.44-3.42)	1.13 (0.44-2.86)	1.71 (0.55-5.32)	1.28 (0.39-4.18)	0.80 (0.32-1.9)	1653.10 (956.23-2857.85)
14	2.35 (0.79-6.97)	5.66 (1.79-17.91)	2.09 (0.66-6.65)	3.16 (1.09-9.15)	4.47 (1.00-20.04)	1214.07 (691.36-2131.99)
18C	0.13 (0.06-0.26)	0.11 (0.06-0.18)	0.09 (0.06-0.13)	0.08 (0.07-0.10)	0.07 (0.07-0.07)	649.93 (365.75-1154.9)
19A	0.11 (0.11-0.11)	0.11 (0.11-0.11)	0.11 (0.11-0.11)	0.12 (0.09-0.16)	0.11 (0.11-0.11)	585.91 (391.95-875.86)
19F	0.09 (0.05-0.15)	0.10 (0.06-0.17)	0.07 (0.07-0.07)	0.07 (0.06-0.10)	0.08 (0.05-0.14)	566.16 (309.29-1036.38)
23F	0.32 (0.32-0.32)	0.33 (0.30-0.35)	0.32 (0.32-0.32)	0.32 (0.32-0.32)	0.32 (0.32-0.32)	1023.03 (720.33-1452.93)

a. 初回投与の6日前

b. 最終投与（4回目投与）の20日後

（　）は95%信頼区間を示す。

測定下限未満のIgG抗体価は測定下限の1/2の値をIgG GMT及び95%信頼区間の算出に用いた。

2）免疫原性への影響[46)]

①アジュバント添加

アジュバント添加による抗体産生能への影響を検討するため、NZWウサギ(n=12/群)に$AlPO_4$添加または無添加の13vPnC（0.5mL/回）を2週間隔で計2回筋肉内投与した。ワクチン投与前及び投与後4週目に採血し、13vPnCの各血清型に対するIgG抗体価をELISA法にて測定するとともに、オプソニン化貪食試験によりOPA力価を測定した。その結果、$AlPO_4$を添加した13vPnCは、$AlPO_4$無添加の13vPnCに比べ、より高い各血清型IgG産生誘導能を示し、オプソニン化貪食能の誘導も高いことが示された。

アジュバントの有無による 13vPnC 投与後のウサギ血清中 IgG GMT の比較

血清型	$AlPO_4$ [a]			13vPnC／$AlPO_4$なし			13vPnC／$AlPO_4$あり		
	投与前	投与4週後	GMT比(投与4週後/投与前)	投与前	投与4週後(95%信頼区間)	GMT比(投与4週後/投与前)	投与前	投与4週後(95%信頼区間)	GMT比(投与4週後/投与前)
1	50	50	1.0	50	5926 (2758-12733)	119	50	11091 (5327-23093)	222
3	50	50	1.0	50	6647 (2773-15932)	133	58	16443 (7096-38106)	284
4	50	50	1.0	50	13554 (8031-22875)	271	50	29183 (15342-55508)	584
5	134	50	0.4	50	5859 (2450-14009)	117	50	16714 (6959-40140)	334
6A	141	50	0.4	74	22415 (11987-41914)	303	83	63734 (21141-192146)	768
6B	50	50	1.0	57	8108 (3564-18444)	142	54	23505 (11286-48955)	435
7F	3859	579	0.2	97	43591 (26931-70557)	449	73	84888 (46445-155151)	1163
9V	289	995	3.4	126	15780 (7193-34616)	125	200	43331 [b] (26256-71510)	217
14	437	177	0.4	61	6906 (3416-13962)	113	50	16076 (9649-26785)	322
18C	50	50	1.0	50	21283 (15770-28725)	426	50	35040 (24708-49692)	701
19A	50	50	1.0	121	113599 (54518-236707)	939	144	280976 (119587-660167)	1951
19F	50	50	1.0	50	14365 (7346-28090)	287	50	24912 (9243-67141)	498
23F	50	50	1.0	50	5323 (1894-14962)	106	50	15041 (4711-48018)	301

a. 採取した血清を各個体から同量を集め、これをプール血清とした。
b. p=0.022（$AlPO_4$を含まない群との有意差）
測定下限未満の IgG 抗体価は GMT 算出に際して測定下限の 1/2 の値（50）として取り扱った。

アジュバント添加の有無による 13vPnC 投与後のウサギ血清中 OPA 力価の比較

血清型	13vPnC／$AlPO_4$なし [a]			13vPnC／$AlPO_4$あり		
	投与前	投与4週後	OPA比(投与4週後/投与前)	投与前	投与4週後	OPA比(投与4週後/投与前)
1	4	64	16	4	64	16
3	4	8	2	4	16	4
4	4	16	4	4	32	8
5	4	128	32	4	512	128
6A	8	128	16	8	512	64
6B	4	256	64	8	1024	128
7F	8	64	8	8	128	16
9V	8	64	8	8	128	16
14	16	32	2	16	32	2
18C	8	256	32	4	256	64
19A	4	256	64	4	1024	256
19F	4	128	32	4	512	128
23F	8	64	8	4	256	64

a. 投与後に採取した血清を各個体から同量を集め、これをプール血清とした。
測定下限未満の OPA 力価は測定下限の 1/2 の値（4）として取り扱った。

②CRM_{197}結合

各血清型ポリサッカライドとキャリアたん白との結合による抗体産生能への影響を検討するため、NZW ウサギ(n=10/群)に 13vPnPS（遊離ポリサッカライド)、13vPnPS+CRM_{197}（遊離ポリサッカライドと CRM_{197} の混合物）または 13vPnC（ポリサッカライドと CRM_{197} の結合型）(0.5mL/回）を 2 週間隔で計 2 回筋肉内投与した。ワクチン投与前及び投与後 4 週目に採血し、13vPnC の各血清型に対する IgG 抗体価を ELISA 法にて測定するとともに、オプソニン化貪食試験により OPA 力価を測定した。その結果、13vPnC 群において 13vPnPS 及び 13vPnPS+CRM_{197} 群よりも、高い抗体産生能が示され、オプソニン化貪食能の誘導も高いことが示された。

CRM_{197} 結合の有無による 13vPnC 投与後のウサギ血清中 IgG GMT の比較

血清型	遊離ポリサッカライド			遊離ポリサッカライド＋CRM_{197}			CRM_{197} 結合型		
	投与前	第4週 (95%信頼区間)	GMT比 (第4週/投与前)	投与前	第4週 (95%信頼区間)	GMT比 (第4週/投与前)	投与前	第4週 (95%信頼区間)	GMT比 (第4週/投与前)
1	50	379 (150-959)	7.58	50	607 (313-1178)	12.14	50	12890 (9117-18224)	257.80
3	63	727 (384-1375)	11.54	62	745 (384-1440)	12.02	131	33599 (22934-49222)	256.48
4	50	104 (48-195)	2.08	55	169 (74-390)	3.07	50	50033 (34765-72007)	1000.66
5	66	298 (117-757)	4.52	50	195 (71-535)	3.90	50	20121 (12087-32138)	402.42
6A	89	1555 (655-3688)	17.47	66	761 (300-1935)	11.53	101	71451 (32745-124641)	707.43
6B	61	1362 (559-3317)	22.33	61	991 (370-2654)	16.25	67	19358 (12553-33173)	288.93
7F	73	1085 (487-2420)	14.86	121	638 (311-1311)	5.27	68	45972 (25134-84089)	676.06
9V	378	2209 (843-5790)	5.84	395	1959 (809-4739)	4.96	472	35970 (29130-44417)	76.21
14	57	240 (64-908)	4.21	89	163 (74-358)	1.83	50	10414 (10414-16676)	208.28
18C	343	226 (113-450)	0.66	50	321 (147-701)	6.42	50	35264 (24467-50824)	705.28
19A	154	466 (316-688)	3.03	98	210 (95-464)	2.14	163	234245 (167152-328283)	1437.09
19F	50	61 (39-95)	1.22	50	72 (47-111)	1.44	50	35702 (24350-52347)	714.04
23F	50	89 (44-179)	1.78	50	80 (39-163)	1.60	50	23485 (12857-42723)	469.70

測定下限未満の IgG 抗体価は GMT 算出に際して測定下限の 1/2 の値（50）として取り扱った。

CRM_{197}結合の有無による13vPnC投与後のウサギ血清中OPA力価の比較

血清型	投与群[a]						
	非処置群	遊離ポリサッカライド		遊離ポリサッカライド＋CRM_{197}		CRM_{197}結合型	
	投与前[b]	第4週	OPA比（第4週/投与前）	第4週	OPA比（第4週/投与前）	第4週	OPA比（第4週/投与前）
1	4	16	4	16	4	128	32
3	4	4	1	4	1	32	8
4	4	4	1	4	1	256	64
5	4	32	8	16	4	256	64
6A	8	64	8	32	4	512	64
6B	8	64	8	32	4	256	32
7F	16	32	2	16	1	256	16
9V	16	16	1	32	2	128	8
14	16	16	1	16	1	32	2
18C	4	16	4	16	4	256	64
19A	8	8	1	8	1	512	64
19F	4	4	1	4	1	256	64
23F	16	32	2	16	1	512	32

a．採取した血清を各個体から同量を集め、これをプール血清とした（N=10）。
b．全群の接種前値として使用。
測定下限未満のOPA力価は測定下限の1/2の値（4）として取り扱った。

（3）作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

通常ワクチン製剤では、新しい接種経路、新規アジュバントまたは賦形剤が用いられる場合を除き、薬物動態試験は求められていない。本剤は新規の接種経路またはアジュバントを使用していないため、本剤の薬物動態特性を検討するヒト生体試料を用いた試験は実施していない。13vPnC に含まれるポリサッカライド量は 30.8μg であるため、血液中及び全身組織への移行は極めて少量であり、検出不可能であることから、13vPnC の薬物動態に関する試験は実施しなかった。

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

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によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

2.2 明らかな発熱を呈している者

2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

〈解説〉

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

2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを起こしたことがある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により同様の症状を発現する可能性がある。

2.2 明らかな発熱を呈している者への本剤の接種は避けること。
なお、明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関または施設で行い、接種前に健康状態を把握すること。

2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者への本剤の接種は避けること。重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明である。
なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.4 前記 2.1 から 2.3 以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。接種不適当者は、個別のケース毎に接種医が判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照して使用すること。

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 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること（小児への同時接種については厚生労働省のホームページ[3)]を参照）。

〈解説〉

8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照すること。
以下に厚生労働省のホームページより該当するURLを記載する。
予防接種実施規則　https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027
定期接種実施要領　https://www.mhlw.go.jp/content/000858764.pdf

8.2 平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」及び平成25年9月11日健発0911第1号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。「接種不適当者」、「接種要注意者」等を識別するために大変重要であるので、本剤の接種前に、問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって被接種者の健康状態を必ず確認すること。

8.3 平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」及び平成25年9月11日健発0911第1号「予防接種法施行規則及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」に基づき設定した。本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者又はその保護者に対して、留意するよう伝えること。

8.4 本剤は他のワクチンと同様に、同時接種により少ない受診回数で多数の抗原に対する免疫の獲得が期待されるという利点があるが、それぞれ単独接種することもできる旨を説明すること。特に重篤な基礎疾患に罹患している被接種者に同時接種する場合は、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

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

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〉

9.1.1、9.1.2

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

9.1.3～9.1.5

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

9.1.6 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への接種経路が筋肉内接種であることから、記載した。これらの被接種者に対しては、筋肉注射部位の出血のおそれがあるため、同様に注意して接種すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

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

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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

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

(6) 授乳婦

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

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

(7) 小児等

9.7 小児等
〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉
9.7.1 6歳未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。
〈小児：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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉
肺炎球菌による感染症の予防については、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる6歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。また、肺炎球菌による侵襲性感染症の予防については、生後6週未満の小児に対して臨床試験を実施しておらず、安全性及び有効性は確認できていないため設定した。

(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
設定されていない

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) 重大な副反応と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

〈解説〉

国内市販後において、小児の症例報告が認められている。本剤接種後は、被接種者の状態を十分に観察し、疑われる症状が認められた場合には、症状や重症度に応じて適切な処置を行い、次回以降の接種を中止すること。

〈アナフィラキシーショックに対する緊急対策[48)]〉

アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行い以下の手順で治療を行う。

A：気道　B：呼吸　C：循環　D：意識　E：脱衣

・皮膚粘膜症状
　全身紅斑、蕁麻疹
・消化器症状
　悪心、嘔吐、腹痛

→ H1受容体拮抗薬内服または点滴

呼吸症状
・喘鳴、嗄声

→ ①
1. 0.1%アドレナリン筋肉注射（小児：0.01mL/kg、最大0.3mL）
   成人：0.3-0.5mL
2. 酸素投与（マスクで6-8L/分）
3. ステロイド薬 点滴
   Hydrocortisone 小児：5mg/kg　成人100-200mgまたは
   Methylprednisolone 小児：1mg/kg　成人：40mg
   6-8時間間隔
4. H1受容体拮抗薬 点滴
5. β2刺激薬吸入
6. 呼吸器不全時：気管内挿管または気管切開

循環器症状
・動悸、冷汗
・血圧低下、意識障害

→ できれば集中治療室での管理
①に加えて
1. 急速輸液（最初の5分間は生理食塩水5-10mL/kgで点滴静注）後、等張性電解質液に変更。収縮期血圧90mmHgを保つようにする。
2. 5-30分間隔で小児：0.1%アドレナリン筋肉注射（小児：0.01mL/kg、最大0.3mL）または0.01%アドレナリン0.1mL/kg#を5分以上かけて緩徐に静注
   5-30分間隔で成人：0.1%アドレナリン筋肉注射0.3-0.5mgまたは0.1mg/mLを5分以上かけて緩徐に静注
3. ドパミン製剤（2-20μg/kg/分）

注意：β遮断薬内服時、アドレナリンの代わりにグルカゴン1-5mg（20-30μg/kg 5分以上）静注。以後、5-15μg/分で維持点滴する。
#：RedBook2012を参照

重篤副作用疾患別対応マニュアル　アナフィラキシー（平成20年3月厚生労働省）を一部改変

11.1.2 痙攣（頻度不明）

〈解説〉

国内市販後において、小児の症例報告が認められている。本剤接種後は、被接種者の状態を十分に観察し、疑われる症状が認められた場合には、症状や重症度に応じて適切な処置を行い、次回以降の接種を中止すること。

〈けいれんに対する緊急対策[48)]〉

数分以内であれば、襟元を楽にして静かに寝かせ、けいれんの型、持続期間等を観察する。短時間でけいれんが止まらない場合は、以下の処置を行い、直ちに専門医療機関へ搬送する。

ジアゼパム坐薬　0.4～0.5mg/kg

人工呼吸と静脈路確保が可能な場所であれば

ジアゼパム静脈注射　0.3mg/kg（呼吸停止に注意）

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

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

〈解説〉

国内市販後において、小児の症例報告が認められている。本剤接種後は、被接種者の状態を十分に観察し、疑われる症状が認められた場合には、症状や重症度に応じて適切な処置を行い、次回以降の接種を中止すること。

〈特発性血小板減少性紫斑病に対する緊急時の治療[49)]〉

診断時、消化管出血や頭蓋内出血などの重篤な出血を認める症例や脾摘など外科的処置が必要な症例には、ガンマグロブリン大量療法やメチルプレドニゾロンパルス療法にて血小板数をすみやかに増加させ出血をコントロールする必要がある。血小板輸血は一般には行わないが、急性特発性血小板減少性紫斑病の重症例では治療抵抗性であることもあり、このような場合には血小板輸血も考慮する。

処方例：下記のいずれか、または併用する。

1)　献血ベニロン-Ⅰ注、献血グロベニン-Ⅰ注、献血ヴェノグロブリンⅠH注など
　1回400mg/kg　1日1回　連続5日間

2)　ソル・メドロール注　1回1g　1日1回　点滴静注　3日間、以後　1回500mg　1日1回　点滴静注　1日、1回250mg　1日1回　点滴静注　1日、以後経口投与（保険適応外）

(2) その他の副反応

11.2 その他の副反応

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹		血管性浮腫、多形紅斑、蕁麻疹、蕁麻疹様発疹
呼吸器				呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	疼痛（49.3%）、紅斑（19.6%）、腫脹（17.0%）、上腕の可動性の低下（16.4%）		そう痒感	皮膚炎、蕁麻疹、硬結、圧痛
消化器		下痢、食欲減退	嘔吐、悪心	
血液			注射部位に限局したリンパ節症	
精神神経系	頭痛（13.2%）		中期不眠症	易刺激性、傾眠状態、睡眠増加、不安定睡眠、不眠
筋・骨格系	筋肉痛（21.6%）	関節痛		筋肉痛増悪、関節痛増悪
その他	疲労（21.0%）	発熱、悪寒		

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		蕁麻疹、発疹		血管性浮腫、蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器		感冒（鼻咽頭炎等）		呼吸困難、気管支痙攣
投与部位（注射部位）	紅斑（84.0%）、腫脹（69.7%）、疼痛・圧痛（28.2%）	硬結		皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	食欲減退（31.4%）	下痢	嘔吐	
血液				注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系	傾眠状態（52.1%）、易刺激性（45.2%）、不安定睡眠（38.0%）		泣き	筋緊張低下－反応性低下発作
その他	発熱（71.3%）			

〈解説〉

高齢者を対象とした国内臨床試験[10)、18)]、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者を対象とした国内臨床試験[13)]、及び小児を対象とした国内臨床試験[14)、19)]において、本剤の接種後に認められた副反応を頻度欄に記載した（Ⅷ-8.副作用の項 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧）。肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者を対象とした国内臨床試験[13)]の結果と高齢者を対象とした国内臨床試験[10)、18)]の結果は合算して記載した。また、海外において報告されている副反応は、頻度不明欄に記載した。

参考として、予防接種ガイドライン[48)]の「副反応（健康被害）と対策　② 副反応対策　ア 通常みられる反応に対する対策」を示す。

〈通常みられる反応に対する対策〉

（ア） 局所発赤・腫脹、硬結

一般に発赤・腫脹は3～4日で消失するが、熱感、発赤の強いときには局所の冷湿布を行う。硬結は次第に小さくなるが1か月後でもなお残る場合もある。これについては放置してよい。前回の接種で局所反応が出現した場合、次回からの接種は、なるべく皮下深く接種する。

（イ） 発熱

発熱の対策は一般的処置として冷却、アセトアミノフェン等の解熱剤を投与する。他の原因による発熱も考えられるので観察が重要である。

項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

高齢者：国内臨床試験（B1851088 試験[10] 及び 3004 試験[18] の 65 歳以上の年齢グループ）における副反応発現状況※1

	1回目接種	
	例数	頻度（%）
安全性解析対象	469	－
副反応発現症例数	294	62.69
局所の副反応※2	254	54.16
紅斑	109	23.24
腫脹	81	17.27
疼痛	192	40.94
上腕の可動性の低下	111	23.67
全身の副反応※3	180	38.38
発熱（≧37.5℃）	12	2.56
疲労	77	16.42
頭痛	44	9.38
悪寒	18	3.84
発疹	40	8.53
嘔吐	4	0.85
食欲減退	20	4.26
筋肉痛（新規の全身性筋肉痛及び全身性筋肉痛の悪化）	93	19.83
関節痛（新規の全身性関節痛及び全身性関節痛の悪化）	40	8.53
その他の副反応※4	22	4.69
血液及びリンパ系障害	2	0.43
リンパ節症	2	0.43
胃腸障害	5	1.07
下痢	2	0.43
上腹部痛	1	0.21
便秘	1	0.21
胃食道逆流性疾患	1	0.21
悪心	1	0.21

	1回目接種	
	例数	頻度（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	9	1.92
注射部位疼痛	3	0.64
注射部位紅斑	2	0.43
腋窩痛	1	0.21
悪寒	1	0.21
注射部位そう痒感	1	0.21
注射部位腫脹	1	0.21
ワクチン接種部位そう痒感	1	0.21
感染症及び寄生虫症	2	0.43
鼻咽頭炎	1	0.21
上気道感染	1	0.21
筋骨格系及び結合組織障害	1	0.21
背部痛	1	0.21
神経系障害	1	0.21
頭痛	1	0.21
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0.21
咳嗽	1	0.21
皮膚及び皮下組織障害	1	0.21
そう痒症	1	0.21
血管障害	2	0.43
高血圧	2	0.43

（2014 年 3 月　社内集計）
MedDRA/J v15.1

※1 安全性解析対象例数をパーセンテージ算出のための分母とした。
※2 プロトコール上で予め調査項目と規定した局所の副反応（対象期間：接種後 14 日間）
※3 プロトコール上で予め調査項目と規定した全身の副反応（対象期間：接種後 14 日間）
※4 ※2 及び※3 以外の副反応（対象期間：1 回目接種から 1 回目接種後の採血まで）を含む。

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：国内臨床試験（B1851172試験）における副反応発現状況[13]	6～17歳	18～64歳
	n/N（%）	n/N（%）
局所反応※	43/52（82.7）	98/146（67.1）
注射部位発赤	10/47（21.3）	10/135（7.4）
注射部位腫脹	16/47（34.0）	17/136（12.5）
注射部位疼痛	41/52（78.8）	96/145（66.2）
全身反応※	31/51（60.8）	85/145（58.6）
発熱[a]	7/48（14.6）	8/134（6.0）
疲労	18/48（37.5）	47/142（33.1）
頭痛	12/49（24.5）	33/141（23.4）
嘔吐	0/47（0.0）	2/136（1.5）
下痢	4/48（8.3）	26/141（18.4）
筋肉痛	15/49（30.6）	38/139（27.3）
関節痛	3/48（6.3）	19/138（13.8）

N：各年齢層の安全性解析対象集団から、1日以上報告自体がない、かつ報告のあった全ての日で「局所反応又は全身反応がなし」であった被験者を除いた例数　n：発現例数　a）37.5℃以上　MedDRA/J v21.1

※6～17歳：プロトコール上で予め調査項目と規定した局所又は全身の副反応（対象期間：接種後7日間）を保護者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

18～64歳：プロトコール上で予め調査項目と規定した局所又は全身の副反応（対象期間：接種後14日間）を被験者が電子日誌にて報告したもの。発現頻度は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した被験者数を分母として算出した。

	安全性解析対象（N=206）※1
	副反応発現症例数（%）※2
その他の副反応※3	6（2.9）
一般・全身障害および投与部位の状態	4（1.9）
注射部位疼痛	3（1.5）
注射部位紅斑	1（0.5）
代謝および栄養障害	1（0.5）
食欲減退	1（0.5）
精神障害	1（0.5）
中期不眠症	1（0.5）

※1 安全性解析対象例数をパーセンテージ算出のための分母とした。MedDRA/J v21.1

※2 当該事象を少なくとも1 回発現した被験者数及びその割合

※3 局所反応及び全身反応以外の副反応（対象期間：接種後1ヵ月）を含む。

小児：国内臨床試験（3024 試験及び 3003 試験）における副反応発現状況 [50)※1]

	初回免疫								追加免疫		初回免疫＋追加免疫	
	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		初回免疫 小計		4 回目接種			
	例数	頻度（%）	例数	頻度（%）	例数	頻度（%）	例数	頻度（%）	例数	頻度（%）	例数	頻度（%）
安全性解析対象	376	－	373	－	373	－	376	－	368	－	376	－
副反応発現症例数	331	88.03	310	83.11	299	80.16	360	95.74	290	78.80	368	97.87
局所の副反応※2	258	68.62	255	68.36	229	61.39	310	82.45	227	61.68	326	86.70
圧痛	44	11.70	54	14.48	33	8.85	86	22.87	46	12.50	106	28.19
腫脹	152	40.43	170	45.58	161	43.16	228	60.64	166	45.11	262	69.68
紅斑	238	63.30	238	63.81	206	55.23	298	79.26	205	55.71	315	83.78
全身の副反応※3	227	60.37	218	58.45	190	50.94	310	82.45	199	54.08	324	86.17
発熱	117	31.12	115	30.83	119	31.90	224	59.57	147	39.95	268	71.28
食欲減退	40	10.64	44	11.80	29	7.77	88	23.40	53	14.40	118	31.38
易刺激性	83	22.07	89	23.86	62	16.62	151	40.16	63	17.12	170	45.21
睡眠増加	120	31.91	84	22.52	65	17.43	181	48.14	61	16.58	196	52.13
睡眠減少	66	17.55	67	17.96	51	13.67	129	34.31	35	9.51	143	38.03
蕁麻疹	7	1.86	6	1.61	3	0.80	16	4.26	5	1.36	21	5.59
その他の副反応※4	41	10.90	40	10.72	29	7.77	66	17.55	35	9.51	80	21.28
胃腸障害	6	1.60	6	1.61	2	0.54	11	2.93	2	0.54	12	3.19
下痢	5	1.33	6	1.61	2	0.54	10	2.66	1	0.27	11	2.93
嘔吐	1	0.27	1	0.27	0	－	2	0.53	1	0.27	3	0.80
一般・全身障害及び投与部位の状態	30	7.98	27	7.24	21	5.63	42	11.17	25	6.79	49	13.03
注射部位紅斑	17	4.52	19	5.09	18	4.83	22	5.85	20	5.43	28	7.45
注射部位硬結	10	2.66	6	1.61	3	0.80	17	4.52	2	0.54	18	4.79
発熱	3	0.80	4	1.07	3	0.80	6	1.60	4	1.09	8	2.13
注射部位腫瘤	1	0.27	2	0.54	0	－	3	0.80	1	0.27	3	0.80
注射部位刺激感	0	－	0	－	1	0.27	1	0.27	0	－	1	0.27
注射部位腫脹	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
注射部位熱感	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
ワクチン接種部位硬結	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
肝胆道系障害	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
肝障害	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
感染症及び寄生虫症	2	0.53	4	1.07	4	1.07	9	2.39	4	1.09	13	3.46
上気道感染	0	－	0	－	2	0.54	2	0.53	3	0.82	5	1.33
胃腸炎	0	－	1	0.27	2	0.54	3	0.80	0	－	3	0.80
鼻咽頭炎	2	0.53	1	0.27	0	－	3	0.80	0	－	3	0.80
咽頭炎	0	－	0	－	1	0.27	1	0.27	1	0.27	2	0.53
気管支炎	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
感染性クループ	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
突発性発疹	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
神経系障害	0	－	2	0.54	0	－	2	0.53	0	－	2	0.53
泣き	0	－	2	0.54	0	－	2	0.53	0	－	2	0.53
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	1	0.27	2	0.53
喘息	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
鼻漏	0	－	0	－	0	－	0	－	1	0.27	1	0.27
皮膚及び皮下組織障害	4	1.06	4	1.07	3	0.80	11	2.93	4	1.09	15	3.99
湿疹	1	0.27	1	0.27	1	0.27	3	0.80	1	0.27	4	1.06
発疹	1	0.27	1	0.27	1	0.27	3	0.80	0	－	3	0.80
紅斑	1	0.27	0	－	1	0.27	2	0.53	0	－	2	0.53
蕁麻疹	0	－	0	－	0	－	0	－	2	0.54	2	0.53
アレルギー性皮膚炎	0	－	0	－	0	－	0	－	1	0.27	1	0.27
乳児湿疹	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
過角化	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
紅斑性皮疹	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27
脂漏性皮膚炎	1	0.27	0	－	0	－	1	0.27	0	－	1	0.27

（2013 年 5 月　社内集計）
MedDRA/J v14.1

※1 安全性解析対象例数をパーセンテージ算出のための分母とした。
※2 プロトコール上で予め調査項目と規定した局所の副反応（対象期間：接種後 7 日間）
※3 プロトコール上で予め調査項目と規定した全身の副反応（対象期間：接種後 7 日間）
※4 ※2 及び※3 以外の副反応（対象期間：1 回目接種から 3 回目接種［初回免疫］後の採血まで、追加免疫前から追加免疫後の採血まで）を含む。

小児：国内臨床試験（3024 試験及び 3003 試験）における発熱症例※（副反応）の体温毎の例数 [50)]

本剤の各回接種後 7 日間、電子日誌を用いて体温を毎日記録した。各回接種後 7 日間に少なくとも 1 日、37.5℃以上の発熱が報告された被験者の割合は、1 回目 117/338 例(34.6%)、2 回目 115/329 例(35.0%)、3 回目 119/317 例（37.5%）及び 4 回目 147/295 例（49.8%）であった。

体温を詳細に分類し、該当する発熱区分の体温が報告された被験者の割合を下表に示す※※。

	初回免疫									追加免疫		
	1 回目接種			2 回目接種			3 回目接種			4 回目接種		
	解析対象	例数	頻度(%)	解析対象	例数	頻度(%)	解析対象	例数	頻度(%)	解析対象	例数	頻度(%)
発熱（≧37.5℃～＜38℃）	335	95	28.4	323	93	28.8	313	103	32.9	290	111	38.3
発熱（≧38℃～＜38.5℃）	325	21	6.5	314	24	7.6	296	18	6.1	279	50	17.9
発熱（≧38.5℃～≦39℃）	322	9	2.8	312	16	5.1	293	12	4.1	274	24	8.8
発熱（＞39℃～≦40℃）	322	3	0.9	311	7	2.3	293	9	3.1	274	13	4.7
発熱（＞40℃）	321	0	－	309	1	0.3	292	0	－	271	2	0.7

（2013年6月　社内集計）

※7日間で1日以上発熱が報告された被験。発熱については、電子日誌で少なくとも1日「有」と報告、又は全日「無」と報告された被験者数をパーセンテージ算出のための分母とした。報告のあったすべての日で「無」であっても、報告のなかった日が1日以上あった場合は除外される。

※※被験者は複数の発熱区分に含まれることがある

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) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。

(2) 「プレベナー13 水性懸濁注の使用方法」に従い接種準備を行うこと。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3 参照]

(4) 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

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

接種部位は、通常、上腕三角筋とし、アルコールで消毒する。なお、臀部には注射しないこと。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

14.1.3 筋肉内注射時

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

〈解説〉

14.1.1 接種時

(1) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(2) 本剤は懸濁液である。使用前には次頁の【プレベナー13 水性懸濁注の使用方法】に従って、接種準備を行うこと。

(3) 他剤との混合はしないこと。また、混合接種については、本剤で経験がなく、9価肺炎球菌ワクチンとジフテリア、百日せき、破傷風混合ワクチンを混合した場合、ジフテリア、百日せき、破傷風の各抗体価が混合しない場合より低い傾向にあったことが示されている[22]。
（「V-4.用法及び用量に関連する注意」の項参照）

(4) 本剤は高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対して肺炎球菌による感染症の予防を目的に接種する場合には筋肉内接種、2 か月齢～6 歳未満の小児に対して肺炎球菌による侵襲性感染症の予防を目的に接種する場合には皮下接種にて使用する製剤である。血管内に注射針の先端が入っていないことを確認してから使用すること。

14.1.2 接種部位

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

接種部位は原則として上腕三角筋とし、アルコール消毒を行った上で筋肉内接種にて使用すること。臀部には注射しないこと。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

接種部位は原則として上腕伸側とし、アルコール消毒を行った上で皮下接種にて使用すること。

14.1.3 筋肉内注射時

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

(1) 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対しては筋肉内接種にて使用する。使用する注射針には、筋肉内まで届き、かつ組織や血管あるいは骨には到達しない長さのものを被接種者の体格を勘案し選択すること。

(2) 神経走行部位を避けて、筋肉内接種にて使用すること。

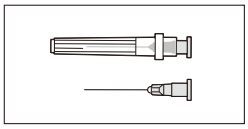
(3) 注射針を刺したとき、被接種者が激痛を訴えたり、血液の逆流がみられた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて使用すること。

【プレベナー13 水性懸濁注の使用方法】

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

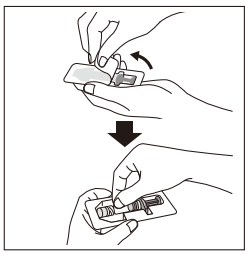
①接種に使用する注射針[注)] を用意する。

被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。
（筋肉内注射については⑧の1）も参照）
注：本剤には注射針が添付されていない。



②ブリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

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

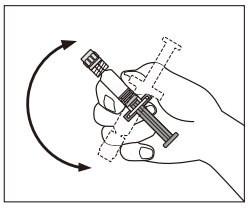


③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

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

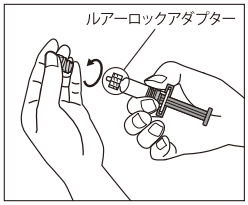
もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。

注射針をシリンジに取り付けた状態、またシリンジ内部の気泡を抜いた状態では、混和が不十分となる場合があるため、シリンジキャップをはずす前に、懸濁を行うこと。



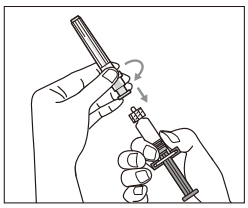
④シリンジキャップをはずす。

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



⑤注射針をシリンジに取り付ける。

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



⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

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

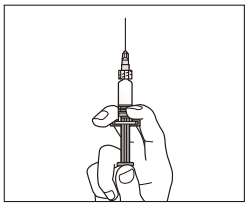
（回転が止まった後も無理に回転させた場合、注射針の針基が破損する場合がある。また、回転が途中の場合、シリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。）

⑦接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。

それから、接種直前に気泡を上部に集めてからプランジャー（押子）をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

（注射針とシリンジの接続部からの液漏れの有無を確認する。）



〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉

⑧筋肉内に接種する。

上腕三角筋部を完全に露出させる。

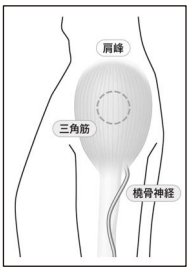
皮膚面に**垂直に**針を刺し、上腕三角筋に筋肉内注射する。

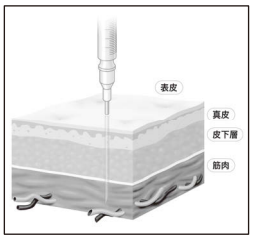
上腕三角筋内に針が十分達するよう刺入すること。

臀部には注射しないこと。

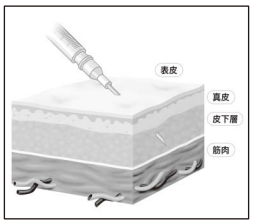
筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
2) 神経走行部位を避けること。
3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。





〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
⑧皮下に接種する。
上腕伸側を完全に露出させる。皮膚をつまみ上げ、皮膚面に**斜めに**針を刺し、皮下注射する。



★調製時に液漏れが認められた場合は使用しないこと。
★接種後の注射針及びシリンジは、医療廃棄物として所定の方法に従い廃棄すること。
★注射針及びシリンジは被接種者ごとに取り換え、開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉
海外臨床試験において、造血幹細胞移植を受けた者に本剤を 4 回接種（初回免疫として 1 か月以上の間隔で 3 回、3 回目接種から 6 か月の間隔をおき追加免疫として 1 回）した時の血清 IgG 濃度は、同じ年齢群の健常人に本剤を 1 回接種した時と同様であることが示唆された[34]。

〈解説〉
造血幹細胞移植（HSCT）を受けた 2 歳以上の者に対して本剤を 4 回接種した際の安全性及び免疫原性に関する情報は、電子添文において情報提供すべき重要な情報と考え、HSCT を受けた 2 歳以上の者を対象とした海外臨床試験[34] の結果を客観的な情報として記載した。
「V-5.（5）患者・病態別試験」の項参照
なお、本海外臨床試験の接種スケジュールは、日本造血細胞移植学会の造血細胞移植ガイドライン予防接種（第 3 版）[51]にて推奨する接種スケジュールとは異なる。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		動物種・系統	投与経路	投与量（mL）	例数/性/群	試験結果の概要
中枢神経系	機能観察総合評価法	ラット	皮下	0[a]、1[b]	8/雄	13vPnC に起因する中枢神経系への影響は認められなかった。
呼吸系	呼吸数、1 回換気量、毎分換気量	ラット	皮下	0[a]、1[b]	8/雄	13vPnC に起因する呼吸系への影響は認められなかった。
心血管系	血圧、脈圧、心拍数及び ECG	サル	皮下	0[a]、1[b]	4/雄、4/雌	13vPnC に起因する心血管系への影響はみられなかった。

a. 生理食塩液
b. 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（61.6μg ポリサッカライド、CRM_{197} 58μg 及び $AlPO_4$ 0.25mg を含む）（臨床用量の 2 倍に相当）

(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

皮下投与試験（ラット、サル）[52)]

単回投与毒性は反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。雌雄 SD ラット（n=20/性/群）及び雌雄カニクイザル（n=6/性/群）に 13vPnC（0.5mL）を単回皮下投与したところ、13vPnC 投与に起因した死亡はみられず、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。
また、雌雄幼若 SD ラット（出生後 7 日、n＝40/性/群）に 13vPnC（0.15mL）を単回皮下投与したところ、13vPnC 投与に起因した死亡はみられず、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

筋肉内投与試験（ウサギ）[53)]

単回投与毒性は反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。雌雄 NZW ウサギ（n=10/性/群）に 13vPnC（0.5mL）を筋肉投与したところ、死亡例は認められず、一般状態及び投与部位の変化も認められなかった。

単回投与毒性

動物種 (数)	投与群	投与容量 (mL) (投与経路)	最大非致死量	特記すべき所見
ラット[a] (n=20/性/群)	生理食塩液 $AlPO_4$（アルミウム投与群）[b] ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 34μg $AlPO_4$ 0.125mg[c、d]	0.5 (皮下)	ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 34μg $AlPO_4$ 0.125mg	13vPnC投与に起因した死亡はみられなかった。 一般状態観察で、結節（皮下の小結節）が13vPnC投与群の雄3例及び雌4例、浮腫が対照群の雌2例、$AlPO_4$投与群の雄2例、13vPnC投与群の雄3例、雌6例に紅斑は対照群の雌1例にみられた。 13vPnC投与群の雄ではグロブリンの有意な増加及びA/G比の有意な低下が認められた。これらの変化は被験物質の皮下投与による免疫応答と考えられ、全身状態に影響を及ぼす毒性変化を伴うものではなかった。
幼若 ラット[a] (n=40/性/群)	生理食塩液 ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 29μg $AlPO_4$ 0.125mg[c、e]	0.15 (皮下)	ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 29μg $AlPO_4$ 0.125mg	死亡はみられず、一般状態観察でも異常は認められなかった。 また、投与部位に異常はみられなかった。
サル[a] (n=6/性/群)	生理食塩液 ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 29μg $AlPO_4$ 0.125mg[c、e]	0.5 (皮下)	ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 29μg $AlPO_4$ 0.125mg	死亡はみられず、一般状態観察でも異常は認められなかった。 また、投与部位に異常はみられなかった。
ウサギ[a] (n=10/性/群)	生理食塩液 $AlPO_4$ 0.125mg ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 34μg $AlPO_4$ 0.125mg[c、d]	0.5 (筋肉)	ポリサッカライド 30.8μg CRM_{197} 34μg $AlPO_4$ 0.125mg	死亡はみられず、一般状態観察でも異常は認められなかった。 また、投与部位に異常はみられなかった。

$AlPO_4$=リン酸アルミニウム、CRM_{197}＝無毒性変異ジフテリア毒素
a. 反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。
b. 溶媒は0.025%ポリソルベート80及び0.15M塩化ナトリウム含有5mMコハク酸塩緩衝液（pH 6.0）。
c. アジュバントのリン酸アルミニウム（アルミニウムとして0.125mg）を含む13vPnC（臨床使用量）。
d. 溶媒は0.02%ポリソルベート80及び0.85%塩化ナトリウム含有5mMコハク酸塩緩衝液（pH 5.8）。
e. 溶媒は0.85%塩化ナトリウム含有5mMコハク酸塩緩衝液（pH 5.8）。

(2) 反復投与毒性試験

皮下投与試験（ラット、サル）[54)]

ラット、幼若ラット及びサルに、13vPnC（0.5mL/回：臨床用量と同量）を 2 週間隔で計 7 回皮下投与した（幼若ラットには計 5 回投与し、初回投与量は 0.15mL とした）。

投与部位に回復性のある炎症性変化が認められた。また、免疫応答に関連した変化が認められたが、全身状態に影響を及ぼす変化は認められなかった。なお、13vPnC に含まれる各血清型に対する抗体価の上昇がみられた。

筋肉内投与試験（ウサギ）[55)]

雌雄の NZW ウサギ（n=10/性/群）に 13vPnC（0.5mL/回：臨床用量と同量）、$AlPO_4$（0.5mL/回にアルミニウムとして 0.125mg）及び生理食塩水（対照：0.5mL/回）を 3 週間間隔で合計 5 回、筋肉内投与した。

試験期間を通じて死亡例は認められず、一般状態、投与部位、体温、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見に異常はみられなかった。

投与期間終了時の病理組織学的検査において、13vPnC 投与群及び $AlPO_4$ 投与群で、投与部位に限局性の慢性炎症及び変性／壊死が認められ、$AlPO_4$ 投与群では極軽度であったのに対し、13vPnC 投与群では極軽度から軽度と重篤度が増し、発現頻度も 13vPnC 投与群のほうがやや高かった。これら投与部位の変化はアジュバントとして投与されたアルミニウムに起因し、13vPnC 投与による免疫応答により増悪したものと考えられたが、全身状態への影響を示唆する変化はみられず、関連する一般症状、血液学的検査及び血液生化学的検査ならびに剖検所見の変化もみられなかった。投与終了 4 週間後には投与部位における変性／壊死は回復し、慢性炎症も回復傾向を示した。

反復投与毒性

動物種 (数)	投与期間 (投与回数)	投与群	投与容量 (mL/回) (投与経路)	特記すべき所見
ラット (n=20/性/群)	13 週 [a] (計 7 回)	生理食塩液 $AlPO_4$ 13vPnC [c]	0.5 (皮下)	アルミニウムアジュバントに起因する投与部位に限局性の炎症が認められたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられなかった。 また、13vPnC を投与することにより抗体産生が認められた。
幼若ラット (n=40/性/群)	8 週 [a] (計 5 回)	生理食塩液 13vPnC	0.5 (初回投与量 : 0.15mL) (皮下)	アルミニウムアジュバントに起因する投与部位に限局性の炎症が認められたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられなかった。 また、13vPnC を投与することにより抗体産生が認められた。
サル (n=6/性/群)	13 週 [a] (計 7 回)	生理食塩液 13vPnC	0.5 (皮下)	アルミニウムアジュバントに起因する投与部位に限局性の炎症が認められたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられなかった。 また、13vPnC を投与することにより抗体産生が認められた。
ウサギ (n=10/性/群)	13 週 [b] (計 5 回)	生理食塩液 $AlPO_4$ 13vPnC [c]	0.5 (筋肉内)	アルミニウムアジュバントに起因する投与部位に限局性の炎症が認められたが、全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられなかった。 また、13vPnC を投与することにより抗体産生が認められた。

a. 1 回投与/2 週間
b. 1 回投与/3 週間
c. ポリサッカライド 30.8μg、CRM_{197} 34μg 及びアルミニウムとして 0.125mg の $AlPO_4$ を含む

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

13vPnC は CRM_{197} 及び肺炎球菌ポリサッカライドを有効成分とするが、これらの変異原性の報告はない。また、WHO ガイドライン[注1)] 及び EMEA ガイダンス[注2)] でもワクチンのがん原性試験は求められていない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

13vPnC は CRM_{197} 及び肺炎球菌ポリサッカライドを有効成分とするが、これらのがん原性の報告はない。また、WHO ガイドライン[注1)] 及び EMEA ガイダンス[注2)] でもワクチンのがん原性試験は求められていない。

注 1) :World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 927、2005: Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.
注 2) :EMEA/CPMP/SWP/465/95: Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines. 17 December 1997

(5) 生殖発生毒性試験[56)]

ウサギを用いた筋肉内投与による受胎能、出生前及び出生後の発生毒性試験では、13vPnC 投与による母動物への影響は認められなかった。母動物とともに、妊娠 29 日の胎児及び生後 21 日の出生児の血清中にも抗 13vPnC が検出されたが、次世代動物の発生及び発育への影響はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

皮下投与試験（ラット、サル）[57)]

皮下投与による局所刺激性は、ラット及びサルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験並びに幼若ラットを用いた 8 週間反復皮下投与毒性試験において評価した。投与部位の剖検及び病理組織学的検査を行った結果、いずれの試験においても、投与部位に紅斑、腫脹、結節等の限局性の炎症が認められたが、動物の全身状態に影響を及ぼす毒性変化はみられなかった。投与部位の浮腫、紅斑及び結節は、臨床使用における 7vPnC の筋肉内投与でも報告されており、また、皮下の肉芽腫性結節はアルミニウムアジュバントの皮下投与で報告されている。投与部位の炎症性変化は、投与されたワクチンに対する免疫応答の賦活化によるものであると考えられた。この炎症性変化は休薬により回復した。

筋肉内投与試験（ウサギ）[58)]

雄の NZW ウサギ（n=3/群）に 13vPnC（0.5mL/回に 30.8μg のポリサッカライド、29μg の CRM_{197} 及びアルミニウムとして 0.125mg の $AlPO_4$ を含む）、$AlPO_4$ を含まない 13vPnC（0.5mL/回）及び生理食塩水（対照群：0.5mL/回）を単回筋肉内投与した。$AlPO_4$ の有無にかかわらず 13vPnC に起因した死亡は認められず、毒性学的に意義のある一般状態の変化も認められなかった。一般状態及び投与部位の観察、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査でも、13vPnC 投与に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

新添加物の毒性試験[59)]

ウサギを用いたコハク酸及びリン酸アルミニウム単回筋肉内投与局所刺激性試験

雄の NZW ウサギ（n=3/群）に、5mmol/L コハク酸塩緩衝液を溶媒として 13vPnC（0.5mL/回に 30.8μg のポリサッカライド、29μg の CRM_{197} 及びアルミニウムとして 0.125mg の $AlPO_4$ を含む）、$AlPO_4$ を含まない 13vPnC（0.5mL/回）及び生理食塩水（対照群：0.5mL/回）を単回筋肉内投与した。対照群及び $AlPO_4$ の有無にかかわらず死亡は認められず、一般状態及び投与部位の観察、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査でも、ほぼ同様で、コハク酸及び $AlPO_4$ の影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　剤　：　プレベナー13水性懸濁注　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分　：　肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）-CRM_{197}結合体　劇薬

2. 有効期間

製造日から3年（最終有効年月を外箱等に記載）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

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
その他の患者向け資材：肺炎球菌ワクチン接種希望者用冊子、ワクチン接種記録帳
「XIII-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同　効　薬：ニューモバックスNP、バクニュバンス水性懸濁注シリンジ

7. 国際誕生年月日

2009年7月10日（欧州）

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
プレベナー13水性懸濁注	2013年6月18日	22500AMX00917	薬価基準適用外	2013年10月28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

2014 年 6 月 20 日　高齢者の効能・効果、用法・用量の追加

2020 年 5 月 29 日　肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者の効能・効果の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈小児〉

8 年：2013 年 6 月 18 日～2021 年 6 月 17 日（終了）

〈高齢者〉

初回承認に係る再審査期間の残余期間：2014 年 6 月 20 日～2021 年 6 月 17 日（終了）

〈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〉

初回承認に係る再審査期間の残余期間：2020 年 5 月 29 日～2021 年 6 月 17 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
プレベナー13 水性懸濁注	薬価基準適用外	631140EC1022	182092803	薬価基準適用外

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) World Health Organization：Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007；82（12）：93-104（PMID：17380597）
http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf　2021/09/29 参照
2) World Health Organization：23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008；83（42）：373-384（PMID：18927997）
http://www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf　2021/09/29 参照
3) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についての Q&A（厚生労働省　健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課）
http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016ywl.html　2021/09/29 参照　［L20110331078］
4) 庵原 俊昭ほか：厚生労働科学研究費補助金　平成 24 年度総括・分担研究報告書.新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究.「小児細菌性髄膜炎および全身性感染症調査」に関する研究（全国調査結果）　［L20130611004］
5) 大石 和徳：臨牀と研究. 2005；82（12）：1983　［L70020005226］
6) 厚生労働科学研究（H22-新興- 一般－013）、研究代表 生方公子（北里大学 特任教授）厚生労働省新興・再興感染症研究事業.
http://strep.umin.jp/index.html　2021/09/29 参照
7) 千葉 菜穂子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2011；59（6）：561　［L20140519001］
8) 千葉 菜穂子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2003；51（9）：551　［L20031022300］
9) 社内資料：製剤の安定性　［L20130606070］
10) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験、未接種者、B1851088 試験）　[L20140228005]
11) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非劣性試験、既接種者、3005 試験）　[L20140228006]
12) Romero-Steiner, S. et al.：Clin Vaccine Immunol. 2006；13（2）：165-169（PMID：16467321）　［L70020004432］
13) 社内資料:国内第Ⅲ相試験（オープン試験、未接種者、B1851172 試験）
14) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験、同時接種、3024 試験）（2013 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.3.2.3.1）　［L20130606059］
15) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（米国非劣性試験・同時接種、004 試験）　［L20130617001］
16) World Health Organization Technical Report Series. 2005；927：92-98　［L70010000144］
17) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（用量設定、508 試験）　[L20140228008]
18) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン、未接種者、3004 試験）　[L20140228009]
19) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン試験、単独接種、3003 試験）（2013 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.3.2.5.1）　［L20130606060］
20) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（Catch-up 接種・単独、3002 試験）　［L20130606062］
21)「予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行等について」（健康局長通知）平成 26 年 3 月 24 日付健発 0324 第 11 号　[L20140402006]
22) Obaro, S. K. et al.：Pediatr Infect Dis J. 2002；21（10）：940-947（PMID：12394817）　［L20110418045］
23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非劣性試験、TIV 併用、3008 試験）（2013 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.3.2.6.6）　［L20140228007］

24） Schwarz, T. F. et al. : Vaccine. 2011 ; 29 （32）: 5195-5202 （PMID : 21619909）
［L20130410074］
25） Schwarz, T. F. et al. : Vaccine. 2013 ; 31 （2）: 291-294 （PMID : 23123107）
［L20130410018］
26) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). 1997 ; 1-18 ［L20140606015］
27） Jackson, L. A. et al. : Vaccine. 2013 ; 31 （35）: 3585-3593 （PMID : 23688527）
［L20130808108］
28) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非劣性試験、未接種者、3010 試験） ［L20140228003］
29) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（オープン、持続性評価、3018 試験） ［L20140609003］
30) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非劣性試験、未接種者、004 試験・004 Extension 試験）
［L20140228004］
31） Jackson, L. A. et al. : Vaccine. 2013 ; 31 （35）: 3577-3584 （PMID : 23688526）
［L20130808109］
32） Jackson, L. A. et al. : Vaccine. 2013 ; 31 （35）: 3594-3602 （PMID : 23688525）
［L20130808110］
33) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（オープン、安全性評価、3000 試験） ［L20140609005］
34) 社内資料:海外第Ⅲ相試験（オープン試験、HSCT を受けた者、6115A1-3003 試験）
35) Cordonnier, C. et al. :Clin Infect Dis. 2015 ; 61 (3) :313-323 (PMID : 25870329)
36) 社内資料：製造販売後臨床試験（非劣性試験、QIV 併用、B1851138 試験）
37) WHO : EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines October 2009
http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf
2021/09/29参照
38) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（切り替え・同時接種、008 試験） ［L20130606061］
39) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ポーランド、009 試験） ［L20130730002］
40) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（米国非劣性試験、3005 試験） ［L20130730001］
41) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（supplemental dose 試験・単独接種、3011 試験）
［L20130617003］
42） Lindberg, A. A. et al. : Vaccine. 1999 ; 17 （Suppl.2） : S28-S36 （PMID : 10506406）
［L70040000148］
43） Clutterbuck, E. A. et al.:J Infect Dis. 2012 ; 205(9):1408-1416 （PMID : 22457293）
［L20120606093］
44) Jackson, L. A.:Vaccines. 6th ed. 2013 ; 542 ［L20140619002］
45) Siegrist, C. A.:Vaccines. 6th ed. 2013 ; 14 ［L20140515218］
46) 社内資料：ウサギ、ラット、サルにおける薬理試験 ［L20130606064］
47) 社内資料：ウサギにおける薬理試験（単回投与、反復投与） ［L20140228010］
48) 執筆、監修 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2014 年度版 公益財団法人予防接種リサーチセンター：36、2014
49) 冨山佳昭：今日の治療指針 2013 年版 医学書院：621、 2013 ［L20130723012］
50) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（副反応 社内集計） ［L20130606063］

51) 日本造血細胞移植学会の造血細胞移植ガイドライン予防接種(第3版)
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_05_vaccination_ver03.pdf
2023/08/28参照
52) 社内資料：単回投与毒性試験（ラット、サル） ［L20130606065］
53) 社内資料：単回投与毒性試験（ウサギ） ［L20140228011］
54) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット、サル） ［L20130606066］
55) 社内資料：反復投与毒性試験（ウサギ） ［L20140228012］
56) 社内資料：生殖発生毒性試験（ウサギ） ［L20130606067］
57) 社内資料：局所刺激性試験（ラット、サル） ［L20130606068］
58) 社内資料：局所刺激性試験（ウサギ） ［L20140228013］
59) 社内資料：その他の毒性試験（ウサギ） ［L20130606069］

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

小児を対象に世界 128 か国で承認（2019 年 11 月時点）、98 か国で小児の定期接種プログラムに導入されている（2015 年 3 月時点）。また、成人*を対象に世界 112 か国で承認されている（2017 年 3 月時点）。

＊：2017 年 3 月当時、国内では 65 歳以上の高齢者が対象であった。

〈参考〉

米国における添付文書の概略　　(2021年9月現在)

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>PREVNAR 13</td></tr>
<tr><td>販売元</td><td>Pfizer Inc.（製造元： Wyeth Pharmaceuticals Inc.）</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2010年2月</td></tr>
<tr><td>製剤・含量</td><td>0.5mLの単回使用のプレフィルドシリンジに充填された筋注用懸濁液で1回接種量である0.5mL中に、ポリサッカライドとして血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、23Fをそれぞれ約2.2μg、6Bを4.4μg、CRM_{197}キャリアたん白質を34μg、ポリソルベート80を100μg、コハク酸を295μg、アジュバントのリン酸アルミニウムをアルミニウムとして125μg含有する。</td></tr>
<tr><td>適応症及び使用方法（抜粋）</td><td><u>生後6週～5歳（6歳の誕生日前日まで）の小児</u>
・肺炎球菌の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23Fによる侵襲性感染症の予防
・肺炎球菌の血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23Fによる中耳炎の予防。血清型1、3、5、6A、7F及び19Aによる中耳炎についての有効性データは得られていない。
<u>6～17歳（18歳の誕生日前日まで）の小児</u>
・肺炎球菌の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23Fによる侵襲性感染症の予防
<u>18歳以上の成人</u>
・肺炎球菌の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23Fによる肺炎及び侵襲性感染症の予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量（抜粋）</td><td>本剤は筋肉内注射でのみ使用する。
1回0.5mLをプレフィルドシリンジに付属する滅菌針を用いて筋肉内に注射する。注射部位としては、乳児では大腿前外側部、また幼児、小児及び成人では上腕三角筋部が望ましい。臀部又は主要な神経幹や血管が存在する可能性のある部位には注射しないこと。
<u>生後6週～5歳（6歳の誕生日前日まで）の小児</u>
本剤を生後2、4、6及び12～15か月齢時に計4回接種する。
<table>
<tr><td colspan="5">乳幼児に対するワクチン接種スケジュール</td></tr>
<tr><td>接種回</td><td>初回注1)、注2)</td><td>2回目注2)</td><td>3回目注2)</td><td>4回目注3)</td></tr>
<tr><td>接種時の月齢</td><td>2か月</td><td>4か月</td><td>6か月</td><td>12～15か月</td></tr>
</table>
注1）1回目の接種は生後6週から行うことができる。
注2）4～8週間の接種間隔をあけることが推奨される。
注3）4回目の接種は生後約12～15か月齢で行い、3回目接種から2か月以上の間隔をあけること。
<table>
<tr><td colspan="2">7か月齢以上5歳以下の未接種の小児に対する接種スケジュール</td></tr>
<tr><td>初回接種時の月齢又は年齢</td><td>1回0.5mLの合計接種回数</td></tr>
<tr><td>7～11か月齢</td><td>3注4)</td></tr>
<tr><td>12～23か月齢</td><td>2注5)</td></tr>
<tr><td>24か月齢～5歳（6歳の誕生日前日まで）</td><td>1</td></tr>
</table>
注4）最初の2回の接種は4週間以上の間隔をあける。3回目接種は1歳の誕生日以降とし、2回目接種から2か月以上の間隔をあける。
注5）2か月以上の間隔をあけて2回接種する。
<u>6～17歳（18歳の誕生日前日まで）の小児</u>
1回接種する。プレベナーが接種されている場合は、その接種から8週間以上あける。
<u>18歳以上の成人</u>
1回接種する。</td></tr>
</table>

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

［効能・効果］**○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者**
肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防
○小児
肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

［接種対象者・接種時期］小児　2か月齢以上6歳未満の間にある者

［用法・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者：肺炎球菌による感染症の予防〉**

1回0.5mLを筋肉内に注射する。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

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

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

欧州における添付文書の概略　（2021年9月現在）

地域	EU
販売名	PREVENAR 13
販売元	Pfizer Limited
承認年月	2009年12月
製剤・含量	0.5mLの単回使用のプレフィルドシリンジに充填された筋注用懸濁液で1回接種量である0.5mL中に、ポリサッカライドとして血清型1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、23Fをそれぞれ2.2μg、6Bを4.4μg、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）キャリアたん白質と結合させて、リン酸アルミニウム（アルミニウムとして0.125mg）に吸着させた。
適応症及び使用方法（抜粋）	生後6週～17歳の乳幼児、小児及び青年 ・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歳以上の成人及び高齢者 ・肺炎球菌による侵襲性感染症及び肺炎の予防
用法・用量（抜粋）	生後6週～5歳の乳幼児及び小児 本剤の第1回目接種を受けた乳幼児は、本剤による接種スケジュールを完了することが推奨される。 生後6週～6か月の乳幼児 ①3回接種による初回免疫 推奨される接種スケジュールは各回0.5mLの4回接種からなる。初回免疫では3回接種を行い、通常、第1回目接種は生後2か月時点とし、第2回目接種及び第3回目接種は少なくとも1か月の接種間隔をおく。第1回目接種は早ければ生後6週で行うことができる。第4回目接種（追加免疫）は、生後11～15か月の間に接種することを推奨する。 ②2回接種による初回免疫 本剤を小児の定期接種プログラムの一環として接種する場合には、別の接種スケジュールとして、各回0.5mLを3回接種することができる。第1回目接種を生後2か月から、第2回目接種をその2か月後、第3回目接種（追加免疫）を生後11～15か月の間に実施することを推奨する。 早産児（妊娠37週未満） 早産児で勧奨される接種スケジュールは各回0.5mLの4回接種からなる。初回免疫では3回接種を行い、第1回目接種は生後2か月時点とし、第2回目接種及び第3回目接種は少なくとも1か月の接種間隔をおく。第1回目接種は早ければ生後6週で行うことができる。第4回目接種（追加免疫）は、生後11～15か月の間に接種することを推奨する。 肺炎球菌ワクチン接種歴のない生後7か月以上の乳幼児及び小児 ①生後7～11か月の乳幼児 各回0.5mLを2回接種し、第2回目接種は少なくとも1か月の接種間隔をおく。第3回目は1歳時に接種することを推奨する。 ②生後12～23か月の小児 各回0.5mLを2回接種し、第2回目接種は少なくとも2か月の接種間隔をおく。 ③2～17歳の小児及び青年 0.5mLの1回接種。 過去にプレベナー（7価）（血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F）の接種を受けた乳幼児及び小児に対する本剤の接種スケジュール 本剤は、プレベナーに含まれる血清型と同じ7血清型を含有し、同じキャリアたん白質CRM_{197}を使用している。プレベナーで接種を開始した乳幼児及び小児は、接種スケジュールのいずれの時点においても本剤への切り替えが可能である。

	プレベナー（7価）による接種が完了した若齢小児（生後12～59か月）：追加された血清型6に対する免疫応答を誘導するために本剤0.5mLを1回接種すること。本剤の接種は、プレベナー（7価）の最終接種から少なくとも8週間後に実施すること。 5～17歳の小児が過去にプレベナー（7価）を1回以上接種した場合：本剤を1回接種することが可能である。本剤の接種は、プレベナー（7価）の最終接種から少なくとも8週間後に実施すること。 18歳以上の成人及び高齢者 1回接種。なお、本剤の追加接種の必要性は確立していない。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

［効能・効果］**○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者**
肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による感染症の予防
○小児　肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

［接種対象者・接種時期］小児　2か月齢以上6歳未満の間にある者

［用法・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者：肺炎球菌による感染症の予防〉**
1回0.5mLを筋肉内に注射する。
〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における【9.特定の背景を有する者に関する注意】「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）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。

FDA（米国添付文書の記載）
8.1 Pregnancy
Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Available data on Prevnar 13 administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study has been performed in female rabbits administered Prevnar 13 prior to mating and during gestation. Each dose was approximately 20 times the human dose. This study revealed no evidence of harm to the fetus due to Prevnar 13 (see 8.1 Data).

Data

Animal

In a developmental toxicity study, female rabbits were administered Prevnar 13 by intramuscular injection twice prior to mating (17 days and 3 days prior to mating) and twice during gestation (gestation days 10 and 24), 0.5 mL/rabbit/occasion (each dose approximately 20 times the human dose). No adverse effects on pre-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.

8.2 Lactation
Risk Summary

Data are not available to assess the effects of Prevnar 13 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Prevnar 13 and any potential adverse effects on the breastfed child from Prevnar 13 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における【9.特定の背景を有する者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国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：肺炎球菌による感染症の予防〉
9.7.1 6歳未満の者を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。
〈小児：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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年7月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of Prevnar 13 in children below the age of 6 weeks have not been established.

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

・医療従事者向け資材：肺炎球菌ワクチン誤接種防止のためのお願い
[https://www.pfizermedicalinformation.jp]参照

・患者向け資材：肺炎球菌ワクチン接種希望者用冊子、ワクチン接種記録帳
[https://www.pfizermedicalinformation.jp]参照

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

PRV13N001A