

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

細菌ワクチン類

生物学的製剤基準

沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン

（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

バクニューバンス[®] 水性懸濁注シリンジVAXNEUVANCE[®]Aqueous Suspension Syringes

剤形	注射剤（水性懸濁注シリンジ）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 シリンジ（0.5 mL）中、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F を各 2.0 µg、6B を 4.0 µg、CRM197 を約 30 µg 含む。
一般名	和名：沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体） 洋名：Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：適用外 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本 IF は 2022 年 9 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	44
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... 44	
1. 販売名	4	2. 薬理作用	44
2. 一般名	4	VII. 薬物動態に関する項目	45
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移	45
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	45
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	45
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	46
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	46
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	46
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	46
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	47
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由	47
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 47	
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 47	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	48
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	48
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	50
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用	50
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	53
		10. 過量投与	53

11. 適用上の注意.....	54	XI . 文献.....	59
12. その他の注意.....	54	1. 引用文献.....	59
IX. 非臨床試験に関する項目.....	55	2. その他の参考文献.....	60
1. 薬理試験.....	55	XII . 参考資料.....	61
2. 毒性試験.....	55	1. 主な外国での発売状況.....	61
X. 管理的事項に関する項目.....	57	2. 海外における臨床支援情報.....	62
1. 規制区分.....	57	XIII. 備考.....	63
2. 有効期間.....	57	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.....	63
3. 包装状態での貯法.....	57	2. その他の関連資料.....	63
4. 取扱い上の注意.....	57		
5. 患者向け資材.....	57		
6. 同一成分・同効薬.....	57		
7. 国際誕生年月日.....	57		
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.....	57		
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.....	57		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	57		
11. 再審査期間.....	57		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	57		
13. 各種コード.....	58		
14. 保険給付上の注意.....	58		

略語表

略語	定義	
ACP	Alternative Carrier Protein	代替キャリアタンパク質
APaT/ASaT	All Participants as Treated/All Subjects as Treated	—
AUDIT-C	Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption	—
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis	制約付き経時データ解析
CRM	Cross-reactive material	—
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
MOPA	Multiplexed Opsonophagocytic Assay	—
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCV13	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PnECL	Pneumococcal Electrochemiluminescence	肺炎球菌電気化学発光
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPSV23	23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、主要な呼吸器病原性菌であり、小児、成人に中耳炎、副鼻腔炎や菌血症を伴わない肺炎などの非侵襲性感染症を引き起こす。また、本菌が血液中に侵入した場合には、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こす¹⁾。IPD 及び肺炎球菌性肺炎を含む肺炎球菌性疾患は、その予防を目的としたワクチンが存在するものの、高齢者、基礎疾患 (慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、慢性腎疾患、糖尿病等) を有する者、及び免疫不全 (HIV 感染、造血幹細胞移植等) の状態にある者での疾病負担は依然として大きい²⁾。日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会による「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」では、これらの疾患・状態を有する者での肺炎球菌ワクチン接種の考え方が示されている³⁾。

国内では、成人の肺炎球菌性疾患の予防に使用可能な肺炎球菌ワクチンとして、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23 : ニューモバックス[®]NP) と沈降 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) (PCV13) がある。乳児への肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) の定期接種導入による間接効果により、成人でも既承認の PCV に含まれる血清型が原因となる肺炎球菌性疾患の発生率は減少しているが、血清型 3 による肺炎球菌性疾患は多くの地域で依然として重大な公衆衛生上の問題となっている^{4),5)}。また、既承認の PCV に含まれていない血清型による肺炎球菌性疾患への対応として、新たな血清型を含むワクチンを開発することが重要である。

バクニュバンス[®]水性懸濁注シリンジ (以降、バクニュバンス[®]) は、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) により開発された、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) である。有効成分として、遺伝子組換え *Pseudomonas fluorescens* に由来する CRM₁₉₇ キャリアタンパク質に結合した 15 の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含む。本剤には、PCV13 に含まれる 13 種類の血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F) に加えて、2 種類の血清型 (22F 及び 33F) の抗原が含まれている。血清型 22F 及び 33F は、既承認の PCV が現在カバーしていない血清型の中でも、相対的に侵襲性が高いこと、重篤な臨床転帰との関連を有することが報告されている^{6),7)}。

国内では第 I 相臨床試験 (015 試験) を実施するとともに、国際共同第 III 相臨床試験 (019 試験) へ参加し、免疫原性、安全性を評価した。これらの臨床試験成績に加え、様々な基礎疾患を有する者を対象とした海外第 III 相試験 (017 試験 : PNEU-DAY、018 試験 : PNEU-WAY) 等の海外の臨床試験成績をもとに、バクニュバンス[®]の製造販売承認申請を行い、2022 年 9 月に承認された。

なお、海外では 2020 年 11 月に米国及び EU で承認申請が行われ、米国では 2021 年 7 月に、EU では 2021 年 12 月に製造販売承認を取得している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、15 種類の異なる血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを、それぞれ CRM₁₉₇ キャリアタンパク質に結合させた沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチンである。(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」、「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 免疫原性において PCV13 と比較して、13 共通血清型で非劣性を示した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (3) 免疫原性において PCV13 と比較して、本剤固有の 2 血清型 (22F 及び 33F) で優越性を示した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 免疫原性において PCV13 と比較して、PCV13 に含まれる血清型 3 で優越性を示した。(V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

- (5) 肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子のある免疫能が正常な成人及び HIV 感染を有する免疫不全患者に対して良好な忍容性を示し、本剤に含まれる血清型に対する免疫応答を誘導した。
（「V. 5. (7) その他（017、018 試験）」の項参照）
- (6) 日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験（019 試験：PNEU-AGE）[†]において、本剤接種後の注射部位有害事象の発現頻度は 60.1%（362/602 例）であり、大部分が事前に規定した本剤接種後 5 日間の接種部位疼痛 54.0%（325/602 例）、接種部位腫脹 12.5%（75/602 例）及び接種部位紅斑 9.0%（54/602 例）であった。また、本剤接種後の全身性の有害事象は 38.4%（231/602 例）であり、大部分が事前に規定した本剤接種後 14 日間の疲労 17.4%（105/602 例）、筋肉痛 15.4%（93/602 例）、頭痛 11.6%（70/602 例）及び関節痛 5.3%（32/602 例）であった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

[†]：肺炎球菌ワクチンの接種歴がない 50 歳以上の成人 1,205 例（65 歳以上の日本人 245 例を含む）を対象に、本剤又は PCV13 を 1 回筋肉内に接種する二重盲検比較試験

3. 製品の製剤学的特性

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

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	重度のアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー等）	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動 ・電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バクニューバンス®水性懸濁注シリンジ

(2) 洋名

VAXNEUVANCE® Aqueous Suspension Syringes

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

(2) 洋名 (命名法)

Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質については、「IV. 12. その他」の項参照

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬名：V114

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-80~-60℃	10年	プラスチック容器	血清型により18ヵ月、 24ヵ月まで規格内 (試験継続中)
光安定性試験	総照度として120万lux・hr以上、 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上 (ICH Q1B ガイドライン)			規格内

測定項目：

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

[光安定性試験]総ポリサッカライド含量、ポリサッカライド：タンパク質比、平均分子量、遊離タンパク質、
遊離ポリサッカライド

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

酵素免疫測定法による

定量法

サイズ排除クロマトグラフィーによる

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

懸濁性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

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

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存容器：シリンジ

試験	保存条件	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	2～8℃	36 ヶ月	含量 性状 pH エンドトキシン 無菌	24 ヶ月まで規格内 (試験継続中)
加速試験	23～27℃	8 週間	含量 性状 pH エンドトキシン 無菌	規格内
光安定性試験†	総照度として120万 lux・hr以上、総近紫外放射エネルギーとして200 W・h/m ² 以上 (ICH Q1B ガイドライン)		含量 性状	規格内

†：市販包装形態のシリンジ

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

他のワクチンと混合してはならない。

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ 0.5 mL 1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ本体：ガラス

チップキャップ：スチレンブタジエンゴム

プランジャー栓：臭化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジの使用法

12. その他

製法の概要

本剤は、15種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養し、各型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に過ヨウ素酸ナトリウムで活性化し、還元的アミノ化によりキャリアタンパク質 CRM₁₉₇ と結合させる。CRM₁₉₇ は組換え *Pseudomonas fluorescens* (菌株 CS472-030) により産生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体は、アジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させ、製剤化する。

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤に含まれている血清型以外の肺炎球菌による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
- 5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。
- 5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人とは、以下のような状態の者を指す。
- ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
 - ・糖尿病
 - ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
 - ・先天的又は後天的無脾症
 - ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
 - ・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した者
 - ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 5.1 本剤は、本剤に含まれる 15 の肺炎球菌血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）に起因する肺炎球菌による感染症に対して予防効果が期待される。本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症に対する本剤の予防効果は認められていない。
- 5.2 本剤は、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを無毒性変異ジフテリア毒素に結合させた結合型ワクチンであるため、ジフテリア毒素に対する抗体反応を示す可能性がある。しかし、ジフテリアに対する予防接種には転用できないことから設定した。
- 5.3 肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人として、国内外のガイドラインを参考に、全身的な免疫機能の低下、慢性基礎疾患等に伴う臓器障害による感染防御能の低下及び解剖学的要因により生体防御能の低下が懸念される疾患又は症状を有する者とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠⁸⁾

若年成人を対象とした海外第 I 相試験⁹⁾及び 50 歳以上の成人を対象とした海外第 II 相試験¹⁰⁾の成績から、本剤のアルミニウムアジュバントを含む初期製剤は、許容可能な安全性プロファイルを有し、ワクチンに含まれる 15 の血清型に対して血清型特異的な免疫応答を誘導することが示された。一方、健康乳幼児を対象とした海外第 II 相試験での免疫原性結果から¹¹⁾、ワクチン製剤の最適化を検討し、新製剤（Formulation B[†]）を海外第 I / II 相臨床試験（005 試験）で評価した¹²⁾。肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人及び乳児を対象とした海外第 I / II 相臨床試験において、Formulation B[†]の異なる組成の 4 製剤〔中用量、高用量、中用量（ACP 結合製剤[‡]）、高用量（ACP 結合製剤）〕の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した¹²⁾（「V. 5. (3) 用量反応探索試験①」の項参照）。成人での免疫応答は、15 の血清型すべてに対して各製剤群で同程度であった。また、乳児でも、中用量群と高用量群の免疫応答をそれぞれ PCV13 群と比較した結果、いずれも 13 共通血清型では PCV13 群と概して同程度で、2 非共通血清型では PCV13 群より高かった。成人及び

V. 治療に関する項目

乳児を対象とした第Ⅱ相試験でも中用量製剤を使用し^{13),14),15)}、それらの成績から、その後の第Ⅲ相試験でも、最終製剤として Formulation B[†]を用いることとした。

日本人を対象とした臨床試験を含む、本臨床データパッケージに含まれるすべての第Ⅲ相試験から、本剤が 15 の血清型すべてに対して免疫原性を示すことが確認された。臨床データパッケージに含まれるすべての試験の用法及び用量は、1 回 0.5 mL の筋肉内への単回接種であり、高齢者又は肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における免疫原性の結果は、本剤を単回接種することを支持するデータであった。

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

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

‡：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM₁₉₇ タンパク質を結合させた製剤。

注意：本剤の承認されている効能又は効果は、「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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」である。

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 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)

「定期接種実施要領」第 1 総論 19 他の予防接種との関係「(2) 2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1 つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行う事ができること。」に準拠し記載した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料（試験目的：安全性、忍容性及び免疫原性の評価）

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数 [†]	対象被験者
第Ⅰ／Ⅱ相 海外 005 試験 ^{12),16)}	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	成人コホート：計 80 例 ・中用量群：20 例 ・高用量群：20 例 ・中用量群（ACP 結合製剤 [‡] ）：20 例 ・高用量群（ACP 結合製剤）：20 例 乳児コホート：計 256 例 ・中用量群：50 例 ・高用量群：50 例 ・中用量群（ACP 結合製剤）：52 例 ・高用量群（ACP 結合製剤）：52 例 ・PCV13 群：52 例	成人コホート：18 ～49 歳の健康成 人 乳児コホート：6 ～12 週（42～90 日） 齢の健康乳児
第Ⅱ相 海外 006 試験 ^{13),17)}	無作為化、実薬 対照、多施設共 同、二重盲検	・ Formulation A [§] 群：231 例 ・ Formulation B 群：231 例 ・ PCV13 群：227 例	50 歳以上の健康 成人
第Ⅰ相 国内 015 試験 ¹⁸⁾	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	コホート A ・ 本剤群：52 例 ・ PCV13 群：51 例 コホート B ・ 本剤群：21 例 ・ PCV13 群：20 例	50 歳以上の日本人健 康成人 ・ コホート A：65 歳以 上 ・ コホート B：50 歳以 上 65 歳未満
第Ⅲ相 海外 017 試験 ^{19),20)}	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	・ 本剤群：1,133 例 本剤を単回接種、6 ヶ月目に PPSV23 を単回接種 ・ PCV13 群：378 例 PCV13 を単回接種、6 ヶ月目に PPSV23 を単回接種	18～49 歳の肺炎球菌 性疾患に罹患するリ スク因子を持つ又は 持たない成人
第Ⅲ相 海外 018 試験 ^{21),22)}	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	・ 本剤群：152 例 本剤を単回接種、8 週目に PPSV23 を単回接種 ・ PCV13 群：150 例 PCV13 を単回接種、8 週目に PPSV23 を単回接種	18 歳以上の成人 HIV 感染患者
第Ⅲ相 国内及び海外 019 試験 ^{23),24),25)}	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	・ 本剤群：602 例 ・ PCV13 群：600 例 （うち日本人 245 例 ・ 本剤群：121 例 ・ PCV13 群：124 例）	50 歳以上の健康 成人（日本人は 65 歳以上の健康 成人）
第Ⅲ相 海外 021 試験 ^{26),27)}	無作為化、プラ セボ対照、並行 群間、多施設共 同、二重盲検	・ 同時接種群：599 例 本剤及びインフルエンザワクチンを単回接種、 30 日目にプラセボを単回接種 ・ 非同時接種群：598 例 インフルエンザワクチン及びプラセボを単回接 種、30 日目に本剤を単回接種	50 歳以上の健康 成人

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

‡：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM₁₉₇ タンパク質を結合させた製剤。

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

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

注意：本剤の承認されている効能又は効果は、「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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」である。

V. 治療に関する項目

参考資料（試験目的：安全性、忍容性及び免疫原性の評価）

Phase 実施地域 試験番号	試験デザイン	接種群：被験者数†	対象被験者
第Ⅱ相 海外 007 試験 ¹⁴⁾	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤群：127 例 ・PCV13 群：126 例 	65 歳以上の健康成人
第Ⅲ相 海外 016 試験 ²⁸⁾	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤群：326 例 本剤を単回接種、12 ヶ月目に PPSV23 を単回接種 ・PCV13 群：324 例 PCV13 を単回接種、12 ヶ月目に PPSV23 を単回接種 	50 歳以上の健康成人
第Ⅲ相 海外 020 試験 ²⁹⁾	無作為化、実薬 対照、並行群 間、多施設共 同、二重盲検	<ul style="list-style-type: none"> ・Lot 1 群：698 例 ・Lot 2 群：704 例 ・Lot 3 群：700 例 ・PCV13 群：231 例 	50 歳以上の健康成人

†：治験薬の接種を受けた全被験者数（安全性解析対象集団）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

①海外第 I / II 相試験 (005 試験) ^{12),16)}

主に成人コホートについて記載した。

目的	健康成人及び乳児を対象として、本剤の異なる製剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。			
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検			
対象	18～49歳の健康成人 80例（成人コホート）と 6～12週（42～90日）齢の健康乳児 258例（乳児コホート）			
主な登録基準	成人コホート：18～49歳の肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人			
試験方法	以下の群で本剤の4製剤のうち1製剤、0.5 mLを筋肉内接種した。			
	接種群	各血清型の含有量		
		1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F	6B	リン酸アルミニウム含有量
	中用量群	2 µg	4 µg	125 µg (アルミニウムとして)
	高用量群	4 µg	8 µg	250 µg (アルミニウムとして)
	中用量群 (ACP結合製剤†)	2 µg	4 µg	125 µg (アルミニウムとして)
高用量群 (ACP結合製剤†)	4 µg	8 µg	250 µg (アルミニウムとして)	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬接種後 1日目から 5日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛） ・ 治験薬接種後 1日目から 14日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） ・ 治験薬接種後 1日目から 14日目までの事前に規定しなかったその他の注射部位及び全身性の有害事象 ・ 被験者の参加同意から試験終了（治験薬接種後約 30日）までの重篤な有害事象 ・ 治験薬接種後 1日目から 5日目までの体温 ・ 有害事象の重症度 成人コホートでは主要免疫原性評価項目を設けなかった。			
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ PnECL法で測定した本剤の15の血清型に対する治験薬接種後1ヵ月目の血清型特異的 IgG GMC 及び治験薬接種前からの上昇倍率 			
解析対象	<u>安全性</u> 安全性の解析は ASaT 集団を用いた。 ASaT 集団：治験薬を接種されたすべての被験者 <u>免疫原性</u> 免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者			

†：ACP 結合製剤：特定の血清型に代替キャリアタンパク質を結合させ、それ以外の血清型に CRM₁₉₇ タンパク質を結合させた製剤。

注意：本剤の承認されている効能又は効果は、「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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」である。

【結果】

安全性の結果（成人コホート）

試験終了（治験薬接種後約 30 日）までの注射部位の有害事象の発現頻度は、中用量群で 85.0%（17/20 例）、高用量群で 95.0%（19/20 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 90.0%（18/20 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 90.0%（18/20 例）であった。

全身性の有害事象の発現頻度は、中用量群で 75.0%（15/20 例）、高用量群で 70.0%（14/20 例）、中用量群（ACP 結合製剤）で 65.0%（13/20 例）、高用量群（ACP 結合製剤）で 75.0%（15/20 例）であった。

治験期間中に重篤な有害事象及び死亡例はなかった。

免疫原性の結果（成人コホート）

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

副次評価項目

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

探索的評価項目

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

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅱ相試験 (006 試験) ^{13),17)}

目的	肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。												
試験デザイン	無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検												
対象	肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人 690 例 (Formulation A [†] 群 : 231 例、Formulation B [‡] 群 : 231 例、PCV13 群 : 228 例)												
主な登録基準	侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない、及び肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の健康成人 (慢性基礎疾患を有している場合は、容態が安定していること)												
試験方法	<p>基準を満たした被験者を以下の接種群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>接種群</th> <th>用量及び接種頻度</th> <th>接種経路</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Formulation A 群</td> <td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td> <td>筋肉内接種</td> </tr> <tr> <td>Formulation B 群</td> <td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td> <td>筋肉内接種</td> </tr> <tr> <td>PCV13 群</td> <td>1 日目に 0.5 mL 単回接種</td> <td>筋肉内接種</td> </tr> </tbody> </table>	接種群	用量及び接種頻度	接種経路	Formulation A 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種	Formulation B 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種	PCV13 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種
接種群	用量及び接種頻度	接種経路											
Formulation A 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種											
Formulation B 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種											
PCV13 群	1 日目に 0.5 mL 単回接種	筋肉内接種											
主要評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤各製剤群又は PCV13 群について、MOPA 法で測定した 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目における血清型特異的 OPA GMT <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象を含む関連するすべての安全性評価項目 												
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 本剤各製剤群又は PCV13 群について、PnECL 法で測定した 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目における血清型特異的 IgG GMC 												
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団 : 治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は ASaT 集団を用いた。 ASaT 集団 : 本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</p>												

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

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

V. 治療に関する項目

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

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

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

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

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

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

[‡] : 13 共通血清型の非劣性は、推定 GMT 比 (Formulation B/PCV13) の両側 95%CI の下限が 0.33 を超える (片側 p 値<0.025) ことに基づく。

[§] : 2 非共通血清型の優越性は、推定 GMT 比 (Formulation B/PCV13) の両側 95%CI の下限が 1.0 を超える (片側 p 値<0.025) ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

副次評価項目

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

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

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

安全性の結果

本剤又はPCV13接種後の注射部位有害事象の発現頻度は、Formulation A群で66.2%（153/231例）、Formulation B群で65.8%（152/231例）、PCV13群で57.3%（130/227例）であった。

本剤又はPCV13接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、Formulation A群で47.2%（109/231例）、Formulation B群で40.7%（94/231例）、PCV13群で41.0%（93/227例）であった。

重篤な有害事象は、本剤群の3例（Formulation A群で1例、Formulation B群で2例）に発現したが、治験担当医師はいずれも治験薬との関連なしと判定した。死亡例はなかった。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験 (019 試験 : PNEU-AGE) ^{23),24),25)}

目的	50歳以上の健康成人を対象として本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。				
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検				
対象	50歳以上の健康成人 1,205例 (本剤群 604例、PCV13群 601例、65歳以上の成人 831例) (うち日本人 245例、本剤群 121例、PCV13群 124例)				
主な登録基準	侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない及び肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50歳以上の健康な男女 (日本のみ、年齢を 65歳以上とした)				
試験方法	被験者を本剤群又は PCV13 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。				
	接種群	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法
	本剤群	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種
	PCV13 群	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種
主要評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合 (OPA 応答率) <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象 (発赤/紅斑、腫脹、及び圧痛/疼痛) 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象 (筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労) 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 6 ヶ月目までの重篤な副反応 				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 血清型 3 に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 血清型 3 に対する本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合 (OPA 応答率) 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答 				
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団 : 治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団 : 本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</p>				

V. 治療に関する項目

【結果】

全集団

主要評価項目

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

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

本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT

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

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

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

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

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

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

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

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

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

優越性は、被験者の割合の差 (本剤-PCV13) の両側 95%CI の下限が 0.1 を超えることに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 接種後 30 日目の OPA が接種前から 4 倍以上上昇した被験者数

副次評価項目

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

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

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

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

†：GMT、GMT 比、両側 95%CI 及び p 値の推定には制約付き経時測定データ解析 (cLDA 法) を使用した。優越性は、推定 GMT 比 (本剤/PCV13) の両側 95%CI の下限が 1.2 を超える (片側 p 値<0.025) ことに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

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

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

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

優越性は、被験者の割合の差 (本剤-PCV13) の両側 95%CI の下限が 0 を超えることに基づく。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数、m = 接種後 30 日目の OPA が接種前から 4 倍以上上昇した被験者数

V. 治療に関する項目

65 歳以上の部分集団

主要評価項目

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

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

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

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

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

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

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

日本人集団

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

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

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

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

V. 治療に関する項目

安全性の結果

全集団

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

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

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

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

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

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

[†]: 本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目

[‡]: 本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

65 歳以上の部分集団

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

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

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

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

V. 治療に関する項目

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

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

†：本剤又はPCV13接種後1～5日目

‡：本剤又はPCV13接種後1～14日目

日本人集団

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

重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群で1.7%（2/121例）、PCV13群で0.8%（1/124例）であった。日本人集団の本剤群では死亡例はなかった。

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

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

†：本剤又はPCV13接種後1～5日目

‡：本剤又はPCV13接種後1～14日目

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(7) その他

①国内第 I 相試験 (015 試験) ¹⁸⁾

目的	日本人健康成人を対象として、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。															
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検															
対象	50 歳以上の日本人健康成人 144 例 (コホート A : 103 例、コホート B : 41 例)															
主な登録基準	50 歳以上の日本人健康成人 (慢性基礎疾患を有している場合は、容態が安定していること)															
試験方法	<p>65 歳以上の被験者をコホート A に、50～64 歳の被験者をコホート B に組み入れ、それぞれ本剤群又は PCV13 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。いずれのコホートも同時期に組み入れを開始した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>接種群</th> <th>用量</th> <th>接種頻度</th> <th>接種経路</th> <th>ワクチン接種方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>0.5 mL</td> <td>1 回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>来院 1 に単回接種</td> </tr> <tr> <td>PCV13 群</td> <td>0.5 mL</td> <td>1 回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>来院 1 に単回接種</td> </tr> </tbody> </table>	接種群	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法	本剤群	0.5 mL	1 回	筋肉内接種	来院 1 に単回接種	PCV13 群	0.5 mL	1 回	筋肉内接種	来院 1 に単回接種
接種群	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法												
本剤群	0.5 mL	1 回	筋肉内接種	来院 1 に単回接種												
PCV13 群	0.5 mL	1 回	筋肉内接種	来院 1 に単回接種												
主要評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 65 歳以上の日本人健康成人での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC 65 歳以上の日本人健康成人での本剤の 15 の血清型 (1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) に対する本剤又は PCV13 接種前の血清型特異的 IgG GMC、本剤又は PCV13 接種前から接種後 30 日目までの GMFR 及び上昇倍率が 4 倍以上であった被験者の割合 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 65 歳以上の日本人健康成人での有害事象及び口腔体温 															
主な副次評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の年齢群での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC 50～64 歳の日本人健康成人 50 歳以上の日本人健康成人 以下の年齢群での 13 共通血清型及び 2 非共通血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 65 歳以上の日本人健康成人 50～64 歳の日本人健康成人 50 歳以上の日本人健康成人 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の年齢群での有害事象及び口腔体温 50～64 歳の日本人健康成人 50 歳以上の日本人健康成人 															
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は ASaT 集団を用いた。 ASaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</p>															

V. 治療に関する項目

【結果】

免疫原性の結果（コホート A）

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

主要評価項目

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

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

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

†：GMC 比の推定には制約付き経時測定データ解析（cLDA 法）を使用した。

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

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

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

V. 治療に関する項目

安全性の結果

本剤又は PCV13 接種後の注射部位有害事象の発現頻度は、本剤群で 76.9% (40/52 例)、PCV13 群で 66.7% (34/51 例) であった。そのうち、事前に規定した注射部位の有害事象の発現頻度は、本剤群で 76.9% (40/52 例)、PCV13 群で 60.8% (31/51 例) であった。

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

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

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

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

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

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相試験（017 試験：PNEU-DAY）^{19),20)}

目的	18～49 歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスクのある免疫能が正常な成人を対象として、本剤接種後 6 ヶ月目に PPSV23 を接種した際の、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。																												
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検																												
対象 [†]	18～49 歳の肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子を持つ又は持たない、肺炎球菌ワクチン接種歴がない免疫能が正常な成人 1,515 例（本剤群 1,135 例、PCV13 群 380 例）																												
主な登録基準	18～49 歳の肺炎球菌感染リスク因子を持つ又は持たない、肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人。肺炎球菌感染リスク因子は、基礎疾患（すなわち、糖尿病、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性心疾患）及び生活習慣（現在喫煙習慣がある、飲酒増加）を含む。																												
試験方法	被験者を本剤群又は PCV13 群に 3 : 1 の比で無作為に割り付けた。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>接種群</th> <th>薬剤名</th> <th>用量</th> <th>接種頻度</th> <th>接種経路</th> <th>ワクチン接種方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>本剤</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>1日目に単回接種</td> </tr> <tr> <td>PPSV23</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>6ヵ月目に単回接種</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PCV13群</td> <td>PCV13</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>1日目に単回接種</td> </tr> <tr> <td>PPSV23</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>6ヵ月目に単回接種</td> </tr> </tbody> </table>	接種群	薬剤名	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法	本剤群	本剤	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	6ヵ月目に単回接種	PCV13群	PCV13	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	6ヵ月目に単回接種
接種群	薬剤名	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法																								
本剤群	本剤	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種																								
	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	6ヵ月目に単回接種																								
PCV13群	PCV13	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種																								
	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	6ヵ月目に単回接種																								
主要評価項目	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛） 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） 本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 6 ヶ月目までの重篤な副反応 <p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 																												
主な副次評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答 本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種前、接種後 6 ヶ月目及び 7 ヶ月目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PPSV23 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛） PPSV23 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） 																												
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</p>																												

†：本試験は、効能又は効果に示す高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人には該当しない 18～49 歳の成人（381 例、25.2%）を含む。

注意：本剤の承認されている効能又は効果は、「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成人における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防」である。

V. 治療に関する項目

【結果】

リスク因子の内訳

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

N=解析対象例数

免疫原性の結果

主要評価項目

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

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

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

†: 得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

副次評価項目

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

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

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

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

リスク因子を持つ被験者

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

本剤接種後30日目の血清型特異的OPA GMT（リスク因子のない被験者）

（リスク因子を1つ持つ被験者）（リスク因子を2つ以上持つ被験者）

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

†：得られたOPA抗体価の値を記述的に要約して得られたGMT

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

安全性の結果

主要評価項目

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

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

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

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

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

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

[†]: 本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目

[‡]: 本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

V. 治療に関する項目

副次評価項目

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

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

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

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

†：PPSV23 接種後 1～5 日目

‡：PPSV23 接種後 1～14 日目

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

V. 治療に関する項目

③海外第Ⅲ相試験（018 試験：PNEU-WAY）^{21),22)}

目的	成人 HIV 感染患者を対象として、本剤接種後 8 週目に PPSV23 を接種した際の、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。																												
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検																												
対象	18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人 HIV 感染患者 302 例（本剤群 152 例、PCV13 群 150 例）																												
主な登録基準	18 歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない、HIV に感染し、スクリーニング時に CD4 陽性 T 細胞が 50 cells/ μ L 以上かつ血漿中 HIV RNA が 50,000 copies/mL 未満の男女。																												
試験方法	<p>被験者を本剤群又は PCV13 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>接種群</th> <th>薬剤名</th> <th>用量</th> <th>接種頻度</th> <th>接種経路</th> <th>ワクチン接種方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>本剤</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>1日目に単回接種</td> </tr> <tr> <td>PPSV23</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>8週目に単回接種</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PCV13群</td> <td>PCV13</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>1日目に単回接種</td> </tr> <tr> <td>PPSV23</td> <td>0.5 mL</td> <td>1回</td> <td>筋肉内接種</td> <td>8週目に単回接種</td> </tr> </tbody> </table>	接種群	薬剤名	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法	本剤群	本剤	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	8週目に単回接種	PCV13群	PCV13	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	8週目に単回接種
接種群	薬剤名	用量	接種頻度	接種経路	ワクチン接種方法																								
本剤群	本剤	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種																								
	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	8週目に単回接種																								
PCV13群	PCV13	0.5 mL	1回	筋肉内接種	1日目に単回接種																								
	PPSV23	0.5 mL	1回	筋肉内接種	8週目に単回接種																								
主要評価項目	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛） ・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） ・本剤又は PCV13 接種後 1 日目から 8 週間までの重篤な副反応 <p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC 																												
主な副次評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の 15 の血清型に対する本剤又は PCV13 接種後 12 週目の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・PPSV23 接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹及び圧痛／疼痛） ・PPSV23 接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） 																												
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団：本剤又は PCV13 を接種されたすべての被験者</p>																												

V. 治療に関する項目

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

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

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

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

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

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

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

†：得られた IgG 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMC

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

副次評価項目

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

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

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

†：得られた OPA 抗体価の値を記述的に要約して得られた GMT

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

V. 治療に関する項目

安全性の結果

主要評価項目

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

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

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

有害事象により死亡した、又は試験を中止した被験者はなかった。

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

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

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

[†]: 本剤又は PCV13 接種後 1～5 日目

[‡]: 本剤又は PCV13 接種後 1～14 日目

V. 治療に関する項目

副次評価項目

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

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

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

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

[†] : PPSV23 接種後 1～5 日目

[‡] : PPSV23 接種後 1～14 日目

V. 治療に関する項目

④海外第Ⅲ相試験（021 試験：PNEU-FLU）^{26),27)}

目的	50 歳以上の健康成人を対象として、インフルエンザワクチン [†] と同時に接種された本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。				
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検				
対象 [‡]	50 歳以上の健康成人 1,200 例（同時接種群 600 例、非同時接種群 600 例）				
主な登録基準	侵襲性肺炎球菌感染症の既往歴がない及び PCV 接種歴がない 50 歳以上の健康な男女。PPSV23 接種歴の有無は共に組入れ可能とした（ただし、PPSV23 接種は本試験参加から 1 年以上前とした）。2018～2019 年のインフルエンザシーズンにインフルエンザワクチンを接種した場合は対象外とした（治験期間は 2018 年 9 月 24 日～2019 年 6 月 24 日）。				
試験方法	被験者を同時接種群又は非同時接種群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。				
	接種群	薬剤名	用量	接種経路	ワクチン接種方法
	同時接種群	本剤	0.5 mL	左腕 筋肉内接種	1 日目に単回接種
		インフルエンザ ワクチン	0.5 mL	右腕 筋肉内接種	1 日目に単回接種
		プラセボ（生理 食塩水）	0.5 mL	左腕 筋肉内接種	30 日目に単回接種
	非同時 接種群	プラセボ（生理 食塩水）	0.5 mL	左腕 筋肉内接種	1 日目に単回接種
		インフルエンザ ワクチン	0.5 mL	右腕 筋肉内接種	1 日目に単回接種
		本剤	0.5 mL	左腕 筋肉内接種	30 日目に単回接種
主要評価項目	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT ・インフルエンザウイルス 4 株に対するワクチン接種後 30 日目のウイルス株特異的 HAI GMT <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、及び圧痛／疼痛） ・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 14 日目までの事前に規定した全身性の有害事象（筋肉痛、関節痛、頭痛及び疲労） ・本剤及びインフルエンザワクチン接種後 1 日目から 7 ヶ月目までの重篤な副反応 				
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種後 30 日目の血清型特異的 IgG GMC ・本剤の 15 の血清型に対する本剤接種前及び接種後 30 日目の血清型特異的 OPA 及び IgG 抗体応答 				
解析対象	<p><u>免疫原性</u></p> <p>免疫原性の解析は PP 集団を用いた。 PP 集団：治験実施計画書を逸脱していない被験者</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性の解析は APaT 集団を用いた。 APaT 集団：本剤又はインフルエンザワクチンを接種されたすべての被験者</p>				

†：国内未承認

‡：本試験は、効能又は効果に示す高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人には 50～64 歳の成人を含む

V. 治療に関する項目

【結果】

免疫原性の結果

主要評価項目

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

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

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

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

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

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

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

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

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

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

N = 無作為化及びワクチン接種された被験者数、n = 解析された被験者数

安全性の結果

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

本剤又は PCV13 接種後の全身性の有害事象の発現頻度は、本剤群で 56.8% (341/600 例)、PCV13 群で 57.9% (345/596 例) であった。そのうち事前に規定した全身性の有害事象の発現頻度は、同時接種群で 46.3% (278/600 例)、非同時接種群で 50.3% (300/596 例) であった。

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

肺炎球菌ワクチン

注意：関連のあるワクチンの効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、それぞれがキャリアタンパク質（CRM₁₉₇）と結合した血清型特異的な肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有しており、肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による疾患を予防する。本剤は T 細胞依存性免疫応答を誘導する。キャリアタンパク質特異的ヘルパーT細胞は、血清型特異的 B 細胞の親和性成熟や記憶 B 細胞の誘導に寄与する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績³⁰⁾

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

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

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

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

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

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

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

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

2) 幼若アカゲザルにおける 15 価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性

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

Formulation A は、含有するほとんどの血清型で開発初期製剤よりも高い抗体応答を示した。

Formulation B は、PCV13 と共通する 13 種類の血清型で、おおむね同程度の抗体応答を生じた。

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

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

2.2 明らかな発熱を呈している者

2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

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

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

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

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその介護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため、記載した。
- 8.2 予診については、「定期接種実施要領」第1総論「10 予診並びに予防接種不適合者及び予防接種要注意者」に準じて記載した。
- 8.3 「定期接種実施要領」第1総論「12 接種時の注意」に準じて記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

- 9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
免疫抑制療法を受けている等、免疫能が変化している者では本剤への免疫反応が低下することがある。[10.2 参照]
- 9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3 参照]
- 9.1.3 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.4 過去に痙攣の既往のある者
- 9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイド含有ワクチンに対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉注射部位の出血のおそれがある。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 9.1.1 の接種要注意者は、国内における既承認ワクチンの添付文書を参考にして、「定期接種実施要領」第1総論「7 予防接種の実施計画」に基づき設定した。
- 9.1.2～9.1.4 の接種要注意者は、「定期接種実施要領」第1総論「7 予防接種の実施計画」に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の記載として設定した。
- 9.1.5 本剤は無毒性変異ジフテリア毒素結合体であり、ジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアレルギー反応を呈したことがある者は注意を要するため、「定期接種実施要領」に基づき設定した。
- 9.1.6 これらの被接種者では筋肉注射部位の出血のおそれがあり、注意して接種する必要があるため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。 [9.1.2 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」第1総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。 [9.1.2 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」第1総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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

(解説)

動物試験では母動物毒性及び発生毒性は認められなかったものの、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していないため、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。

(解説)

母乳栄養児に対する又は乳汁産生及び乳汁移行への影響は評価されておらず、授乳中の曝露に関するデータは得られていないため、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児を対象とした臨床試験が国内外で実施されているものの評価は未実施であり、安全性及び有効性は確立していないことから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

（解説）

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

8. 副作用

11. 副反応

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

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

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

（解説）

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応		
	10%以上 ^{注2)}	1～10%未満 ^{注2)}
神経系障害	頭痛	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、関節痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛（76.9%）、注射部位腫脹、注射部位紅斑、疲労	注射部位そう痒感、発熱

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

（解説）

発現頻度は、報告頻度が最も高い個々の試験又は部分集団での数値（治験担当医師による因果関係判定にかかわらず、有害事象の発現割合）を用いて、保守的な値を提供した。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

有害事象の集計（本剤群で発現割合が 0%超）（日本人集団）
（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）（019 試験）

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

各症例は 1 回しかカウントされていない。

†：事前に規定した注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹は接種後 1～5 日目、事前に規定した疲労、関節痛、筋肉痛、頭痛は接種後 1～14 日目。

MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.23.0 で作成。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

最高体温（日本人集団）
（本剤又は PCV13 接種後）（APaT 集団）（019 試験）

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

[†]：接種後 1～5 日目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。 [7.1 参照]
- (2) 冷蔵庫から取り出し常温になってから速やかに使用すること。
- (3) 使用前に、本剤を水平に保持し、よく振り混ぜて均一な乳白色の懸濁液にして速やかに使用すること。
- (4) 使用前には必ず、粒子状物質又は変色がないかを確認すること。粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。
- (5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

- (1) 接種部位は、通常、上腕の三角筋部とし、接種前にアルコール等で消毒する。なお、臀部又は主要な神経幹及び血管が存在する可能性のある部位には注射しないこと。
- (2) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。
- (3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等の損傷を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・針長は筋肉内注射に足る長さで、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。
 - ・神経走行部位に接種しないこと。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

14.1.1

- (1) 本剤を他のワクチンと混合して接種した経験はないため設定した。
- (2) 本剤の安定性を考慮し設定した。
- (3) 本剤を均一の懸濁液にするにはよく振り混ぜる必要があることを注意喚起するため設定した。
- (4) よく振り混ぜても粒子状物質や変色が認められた場合は、本剤の品質が変化している可能性があるため、使用しないこととした。
- (5) 本剤の用法は筋肉内注射であり、血管内に投与しないよう注意喚起するため設定した。

14.1.2

- (1)～(3) 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」及び他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていない³¹⁾。本剤の安全性薬理は、ラットにおける反復投与毒性試験の結果から評価され、本剤投与による心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められていない（「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照）。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

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

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

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

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

[†]: 0.25 mL/site を大腿四頭筋 (2 ヲ所) に投与

[‡]: 0.5 mL/site を背部皮下 (1 ヲ所) に投与

[§]: 試験開始後 1、22、43、64 及び 85 日に投与

^{||}: 溶媒: 0.2% ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液

[¶]: 試験開始後 15 及び 99 日に本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められてい
る。

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験³⁵⁾

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

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

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

†：交配前 28 及び 7 日、妊娠 6 日並びに分娩後 7 日に、0.25 mL/site を大腿四頭筋 (2 カ所) に投与

‡：溶媒：0.2%ポリソルベート 20、150 mM 塩化ナトリウム及び 20 mM ヒスチジン含有水溶液

§：妊娠 21 日 (帝王切開時) 及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日 (帝王切開時) の胎児、並びに分娩後 21 日の出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

||：本剤群の出生児において、同時対照 (PBS) 群と比較した際に腎盂拡張の発生増加が認められたが、同試験施設の無処置ラット (WI Han) における出生児 (分娩後 21 日：66 例) と比較して、発生頻度の増加は認められず、当該所見は本剤投与と関連しない所見と考えられる。

¶：分娩後 21 日における母動物及び出生児において、本剤に含まれる肺炎球菌 15 血清型に対する血清型特異的 IgG が認められている。

(6) 局所刺激性試験³⁷⁾

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

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体 劇薬

2. 有効期間

有効期間：製造日から 24 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃、凍結を避けること

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：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）、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン

7. 国際誕生年月日

2021 年 7 月 16 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バクニュバンス® 水性懸濁注 シリンジ	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00410000	適用外	未定

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

該当しない

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

8 年：2022 年 9 月 26 日～2030 年 9 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バクニューバンス® 水性懸濁注 シリンジ	—	631140KG1020	未定	—

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（肺炎球菌ワクチン）ファクトシート、国立感染症研究所
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000376451.pdf>
- 2) Imai k, et al. *BMJ Open*. 2018; 8(3): e018553.(PMID : 29500201)
- 3) 6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方（2021年3月17日）、日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会
<https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/statement/20210521172047.html>
- 4) Tamura K, et al. *Vaccine*. 2022; 40(24): 3338-3344.(PMID : 35489986)
- 5) Chang B, et al. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 617573.(PMID : 33869075)
- 6) Yildirim I, et al. *Vaccine*. 2010; 29(2): 283-288.(PMID : 21029807)
- 7) Jansen AG, et al. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(2): e23-9.(PMID : 19522653)
- 8) 社内資料：用法・用量の設定根拠（2022年9月26日承認、CTD1.8.3.2）
- 9) McFetridge R, et al. *Vaccine*. 2015; 33(24): 2793-2799.(PMID : 25913828)
- 10) Ermlich SJ, et al. *Vaccine*. 2018; 36(45): 6875-6882.(PMID : 29559167)
- 11) Greenberg D, et al. *Vaccine*. 2018; 36(45): 6883-6891.(PMID : 30244873)
- 12) Rupp R, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3): 549-559.(PMID : 30689507)
- 13) Stacey HL, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(3): 530-539.(PMID : 30648919)
- 14) Peterson JT, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 5(3): 540-548.(PMID : 30427749)
- 15) Platt HL, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(8): 763-770.(PMID : 32639460)
- 16) 社内資料：海外第Ⅰ／Ⅱ相試験 [005試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1、2.7.3.2、2.7.4.2）
- 17) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 [006試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2）
- 18) 社内資料：国内第Ⅰ相試験 [015試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.3、2.7.3.2、2.7.4.7）
- 19) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 [017試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.4、2.7.3.2、2.7.4.2）
- 20) Hammitt LL, et al. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 9(3): ofab605.(PMID : 35146039)
- 21) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 [018試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.5、2.7.3.2、2.7.4.5）
- 22) Mohapi L, et al. *AIDS*. 2022; 36(3): 373-382.(PMID : 34750291)
- 23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 [019試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2、2.7.4.7）
- 24) Platt HL, et al. *Vaccine*. 2022; 40(1): 162-172.(PMID : 34507861)
- 25) Kishino H, et al. *Jpn J Infect Dis*. 2022 Jul 29. Online ahead of print.(PMID : 35908869)
- 26) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 [021試験]（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.7、2.7.3.2、2.7.4.5）
- 27) Severance R, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(1): 1-14.(PMID : 34726574)
- 28) Song JY, et al. *Vaccine*. 2021; 39(43): 6422-6436.(PMID : 34489128)
- 29) Simon JK, et al. *Vaccine*. 2022; 40(9): 1342-1351.(PMID : 35039194)
- 30) 社内資料：効力を裏付ける試験（2022年9月26日承認、CTD 2.4.2.1、2.6.2.2）
- 31) 社内資料：安全性薬理試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.2.3）
- 32) 社内資料：単回投与（急性）毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.1）
- 33) 社内資料：反復投与毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.2）
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.3）
- 35) 社内資料：がん原性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.4）
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.5）
- 37) 社内資料：局所刺激性試験（2022年9月26日承認、CTD2.4.4.6）

X I . 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

米国での承認状況（2022年9月時点）

国名	米国
販売名	VAXNEUVANCE™
承認年月	2021年7月：18歳以上の成人における肺炎球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F に起因する侵襲性疾患の予防 2022年6月：小児（生後6週から17歳）における肺炎球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F に起因する侵襲性疾患の予防
剤型／含量	0.5 mL の単回接種プレフィルドシリンジ 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F を各 2.0 µg、6B を 4.0 µg、CRM ₁₉₇ を約 30 µg 含む
効能又は効果	6 週齢以上の者における肺炎球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F に起因する侵襲性疾患の予防
用法及び用量	筋肉内接種のみ。 1回 0.5 mL とする。 小児 生後 2、4、6 及び 12～15 ヶ月時に計 4 回接種する。 成人 18 歳以上の成人には、単回接種する。

(2022年6月の米国添付文書)

EUでの承認状況（2022年9月時点）

国名	EU
販売名	VAXNEUVANCE
承認年月	2021年12月
剤型／含量	0.5 mL の単回接種プレフィルドシリンジ 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型 1、3、4、5、6A、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F を各 2.0 µg、6B を 4.0 µg、CRM ₁₉₇ を約 30 µg 含む
効能又は効果	18 歳以上の成人における肺炎球菌血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F に起因する侵襲性疾患及び肺炎の予防
用法及び用量	1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。

(2022年4月のEU添付文書)

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。

<p>米国の添付文書 (2022年6月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of VAXNEUVANCE in pregnant women. Available data on VAXNEUVANCE administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy. Developmental toxicity studies have been performed in female rats administered a human dose of VAXNEUVANCE on four occasions; twice prior to mating, once during gestation and once during lactation. These studies revealed no evidence of harm to the fetus due to VAXNEUVANCE [see Animal Data below].</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Developmental toxicity studies have been performed in female rats. In these studies, female rats received a human dose of VAXNEUVANCE by intramuscular injection on day 28 and day 7 prior to mating, and on gestation day 6 and on lactation day 7. No vaccine related fetal malformations or variations were observed. No adverse effect on pup weight up to post-natal day 21 was noted.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Human data are not available to assess the impact of VAXNEUVANCE on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breastfed child. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for VAXNEUVANCE and any potential adverse effects on the breastfed child from VAXNEUVANCE or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.</p>
------------------------------	--

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<p>米国の添付文書 (2022年6月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of VAXNEUVANCE have been established in individuals 6 weeks through 17 years of age [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]. The safety and effectiveness of VAXNEUVANCE in individuals younger than 6 weeks of age have not been established.</p>
------------------------------	---

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

バクニュバンス®水性懸濁注シリンジの使用方法

