

バクニューバンス水性懸濁注シリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 品質試験の概要.....	6
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	6
1.5.2.2.1 非臨床薬理試験.....	6
1.5.2.2.2 毒性試験.....	6
1.5.2.3 臨床試験の概要.....	7
1.5.2.3.1 第I/II相試験.....	7
1.5.2.3.2 第III相試験.....	8

図一覧

	頁
図 1.5-1 開発の経緯図	5

略号及び用語の定義

略号／用語	定義	
CRM ₁₉₇	Cross-reactive material 197	—
EU	European Union	欧州連合
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
NZW(R)	New Zealand White (Rabbit)	New Zealand White (ウサギ)
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV7	Prevnar™	沈降7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	Prevnar 13™/Prevenar 13™	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）
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23	PNEUMOVAX™23/23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
V114	—	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）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

V114は、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 PnPs を含む肺炎球菌結合型ワクチンである。V114には、PCV13 [13価 PCV (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)、Wyeth Pharmaceuticals 社 (ファイザー社の子会社)、米国ペンシルバニア州フィラデルフィア] 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、現在承認されている肺炎球菌結合型ワクチンには含まれていない2種類の血清型 (22F 及び33F) の抗原が含まれている。

V114の組成は、PCV7 [7価 PCV (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)、Wyeth Pharmaceuticals 社 (ファイザー社の子会社)、米国ペンシルバニア州フィラデルフィア] 及び PCV13と概して類似している。3つのワクチンはいずれも各血清型の PnPs を約2.0 µg (6B のみ約4.0 µg) 含有し、各 PnPs を CRM₁₉₇と結合させており、1回接種量あたりリン酸アルミニウム125 µg (アルミニウムとして) を含有する。

本剤は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)により2020年11月に米国及び EU で承認申請が行われ、2021年7月に米国で、2021年12月に EU で肺炎球菌 (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として18歳以上の成人に対する適応を取得している。

本邦では、MSD 株式会社が本ワクチンの開発を担当し、本邦における臨床開発計画は医薬品医療機器総合機構との議論に基づき、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対する肺炎球菌による感染症を予防する筋肉内注射のワクチンとして開発を進めた。

1.5.2 開発の経緯

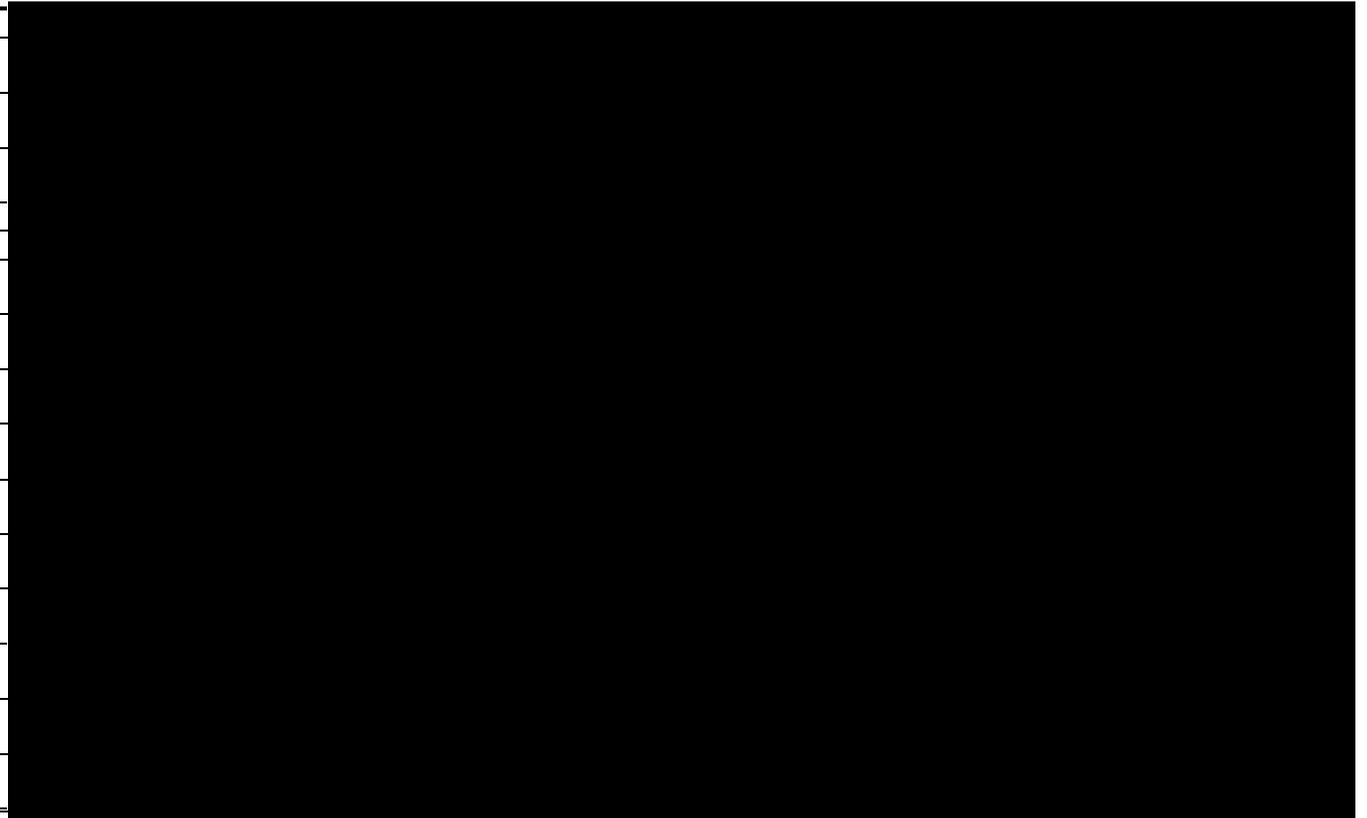
本剤の開発の経緯図を[図 1.5-1]に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

品質試験	安定性試験	原薬：長期保存試験
		製剤：長期保存試験
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験
	毒性試験	反復投与毒性試験 生殖発生毒性試験
臨床試験	評価試験	005試験 (海外第Ⅰ／Ⅱ相試験)
		006試験 (海外第Ⅱ相試験)
		015試験 (国内第Ⅰ相試験)
		017試験 (海外第Ⅲ相試験)
		018試験 (海外第Ⅲ相試験)
		019試験 (国際共同第Ⅲ相試験)
		021試験 (海外第Ⅲ相試験)
	参考試験	007試験 (海外第Ⅱ相試験)
		016試験 (海外第Ⅲ相試験)
		020試験 (海外第Ⅲ相試験)

† 試験用ロットの製造年月

図内の数字は月を示す。



1.5.2.3 臨床試験の概要

1.5.2.3.1 第 I / II 相試験

若年成人を対象とした海外第 I 相試験（001試験）、50歳以上の成人を対象とした海外第 II 相試験（002試験）並びに2、4、6、及び12～15ヵ月齢の健康乳児を対象とした海外第 II 相試験（003試験）を実施し、V114の安全性及び免疫原性を評価した結果、乳児での V114による免疫応答が PCV13より低かったため、V114製剤の変更を実施した。新製剤（V114 Formulation A 及び V114 Formulation B）を使用して、2つの海外第 I / II 相試験（004試験、005試験）を実施し、その結果から V114 Formulation B を用い成人を対象とした2つの第 II 相試験（006試験、007試験）及び乳児を対象としたより大規模な第 II 相試験（008試験）が実施された。

005試験

005試験は、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て、V114の異なる4製剤の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第 I / II 相試験である。肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の健康成人において、V114 Formulation B の異なる4製剤はいずれも、15の血清型に対する免疫原性を示し、治験薬接種後14日以内の安全性プロファイルは、全接種群で類似していた。

006試験

006試験は、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、V114の異なる2製剤（V114 Formulation A 及び V114 Formulation B）の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第 II 相試験である。肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の健康成人において、V114 Formulation A 及び V114 Formulation B は、いずれも13共通血清型で PCV13に対する非劣性を、V114固有の2血清型で PCV13に対する優越性を示し、忍容性は概して良好であった。

007試験

007試験は、V114接種の1年以上前に PPSV23接種歴がある65歳以上の健康成人を対象として、V114（Formulation B）の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第 II 相試験である。V114接種の1年以上前に PPSV23接種歴がある65歳以上の健康成人において、V114は免疫原性を示した。また、忍容性は良好であり、安全性の結果は PPSV23を含む肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人と一貫していた。

015試験

015試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の日本人健康成人を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した国内第 I 相試験である。肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人健康成人（コホート A）において、V114は免疫原性を示し、50歳以上65歳未満の

日本人健康成人（コホート B）及び50歳以上のすべての日本人健康成人（コホート A 及び B、全集団）においても、同様の結果が示された。また、V114の単回投与の良好な忍容性が認められた。

日本人及び非日本人の免疫原性の比較のため、015試験（全集団）と006試験（V114 Formulation B 群）の結果を50歳以上の健康成人において比較した結果、免疫原性の結果は、日本人と非日本人で類似していた。また、全般的に015試験の安全性プロファイルは006試験の50歳以上の健康成人（V114 Formulation B 群）と類似していた。同様に、015試験（コホート A）と006試験（V114 Formulation B 群、65歳以上の部分集団）で65歳以上の健康成人での免疫原性及び安全性を比較した結果、日本人と非日本人で類似していた。これを踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（019試験）に日本の65歳以上の健康成人も参加可能であると判断した。

1.5.2.3.2 第Ⅲ相試験

上述した国内外の第Ⅰ相～第Ⅱ相臨床試験成績から、その後の成人を対象とした V114の第Ⅲ相試験では、最終製剤として V114 Formulation B を用いることとした。

019試験

019試験は、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、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した国際共同第Ⅲ相試験であり、65歳以上の日本人健康成人も組み入れられた。50歳以上の健康成人（全集団）、65歳以上の部分集団及び日本人集団において、V114は免疫応答を誘導した。65歳以上の日本人集団での免疫原性の結果は、全集団（50歳以上）及び65歳以上の部分集団と一貫していた。また、日本人集団において V114の忍容性は良好で、安全性プロファイルは、65歳以上の部分集団及び全集団（50歳以上）の安全性プロファイルと類似していた。

017試験

017試験は、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を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験である。肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子の有無にかかわらず、免疫能が正常な18～49歳の成人において、V114は免疫原性を示した。また、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子（1つ又は複数）を有する18～49歳の被験者における V114の忍容性は良好であり、017試験の全集団の結果と類似していた。

018試験

018試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の成人 HIV 感染患者を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験である。免疫不全により侵襲性肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高い18歳以上の HIV 感染患者において、V114は免疫原性を示した。また、V114の忍容性は良好であり、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

歴がない成人と類似していた。

021試験

021試験は、PPSV23接種歴の有無にかかわらず50歳以上の健康成人を対象として、インフルエンザワクチンと同時接種した際のV114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した海外第Ⅲ相試験である。V114はインフルエンザワクチンとの同時接種においても、50歳以上の健康成人で免疫原性を示した。また、V114とインフルエンザワクチンとの同時接種は忍容性が良好で、肺炎球菌ワクチン接種歴がない免疫能が正常な成人にV114を単独で接種した際の安全性プロファイルと一貫していた。

016試験

016試験は、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、V114の接種から1年後にPPSV23を接種した際のV114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験である。V114又はPCV13接種後12ヵ月目にPPSV23を連続接種した50歳以上の肺炎球菌ワクチン接種歴がない健康成人において、両接種群は同程度の免疫応答を示した。また、V114は良好な忍容性を示し、V114又はPCV13接種後12ヵ月目にPPSV23を連続接種した際の忍容性も良好であった。

020試験

020試験は、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、V114のロットの一貫性を検証した海外第Ⅲ相試験である。肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人において、V114は異なるいずれの3ロットでもすべての血清型に対して同等の免疫原性を示した。また、V114は異なるいずれの3ロットでも一貫して良好な忍容性を示した。

以上の臨床試験成績から、本剤は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対して、臨床的なベネフィットをもたらすと考え、「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」を効能又は効果として製造販売承認申請を行うこととした。

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	4
1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）.....	4
1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）.....	10

表一覧

	頁
表 1.6-1	外国における本剤の使用状況 3
表 1.6-2	肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合（試験2）*（原文 Table 1） 6
表 1.6-3	肺炎球菌性疾患のリスク因子を有する又は有しない18～49歳の肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合（試験4）*（原文 Table 2） 7
表 1.6-4	肺炎球菌ワクチン接種歴がある65歳以上の成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合（試験5）*（原文 Table 3） 8
表 1.6-5	副反応の頻度別集計（原文 Table 1） 14

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

外国における本剤の使用状況は[表 1.6-1]のとおり。

2022年5月現在、本剤は20以上の国又は地域で承認されている。

表 1.6-1 外国における本剤の使用状況

本剤が最初に承認された年月	2021年7月（米国、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）
本剤の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況	すべて承認取得済み。

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

VAXNEUVANCE™／Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

剤型・含量

VAXNEUVANCE は、0.5 mL の単回接種プレフィルドシリンジで供給される筋肉内注射用懸濁液である。

効能・効果

VAXNEUVANCE は、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を目的とした能動免疫を適用とするワクチンである。

用法・用量

0.5 mL を単回接種すること。

プレフィルドシリンジを水平に保持し、使用直前に激しく振とうして、プレフィルドシリンジ内で乳白色の懸濁液とする。再懸濁できない場合はワクチンを使用しないこと。接種前の注射剤に粒子状物質及び変色があるかどうかを目視により確認すること。粒子状物質又は変色が見られた場合は使用しないこと。

警告

該当なし

禁忌

VAXNEUVANCE 又はジフテリアトキソイドのいずれかの成分に対する重度アレルギー反応（アナフィラキシーなど）を呈したことがある者

使用上の注意

免疫能の変化

免疫抑制療法を受けている者を含む免疫能が変化した者の一部では、VAXNEUVANCE に対する免疫応答が低下する可能性がある。

有害事象

1. 臨床試験での経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副反応の発現割合を別の薬剤の臨床試験で認められた発現割合と直接比較することはできず、診療で認められた発現割合を反映していない可能性がある。

18～49歳の成人で最も報告頻度の高かった事前に規定した副反応：注射部位疼痛（75.8%）、疲労（34.3%）、筋肉痛（28.8%）、頭痛（26.5%）、注射部位腫脹（21.7%）、注射部位紅斑（15.1%）、関節痛（12.7%）

50歳以上の成人で最も報告頻度の高かった事前に規定した副反応：注射部位疼痛（66.8%）、筋肉痛（26.9%）、疲労（21.5%）、頭痛（18.9%）、注射部位腫脹（15.4%）、注射部位紅斑（10.9%）、関節痛（7.7%）

臨床試験における安全性評価

VAXNEUVANCEの安全性は、米国、欧州及びアジア太平洋で実施された無作為化二重盲検臨床試験7試験で評価され、18歳以上の成人5,630例に VAXNEUVANCE、1,808例に PCV13 [13価肺炎球菌結合型ワクチン（ジフテリア CRM₁₉₇タンパク質）] を接種した。試験1～3（NCT03950622、NCT03950856及びNCT03480763）では、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人合計3,032例に VAXNEUVANCE、1,154例に PCV13を接種した。試験4（NCT03547167）では、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い者を含む肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の成人に VAXNEUVANCE（N = 1,134）又は PCV13（N = 378）を接種し、その6ヵ月後に PPSV23を接種した。試験5（NCT02573181）では、PPSV23の接種歴がある（治験登録の1年以上前）65歳以上の成人に VAXNEUVANCE（N = 127）又は PCV13（N = 126）を接種した。試験6（NCT03615482）では、50歳以上の成人に VAXNEUVANCE を季節性不活化4価インフルエンザワクチン（Fluarix Quadrivalent）と同時接種（グループ1、N = 600）又はインフルエンザワクチン接種後30日目に非同時接種（グループ2、N = 585）した。この治験対象集団では、20.9%に PPSV23のワクチン接種歴があった。試験7（NCT03480802）では、18歳以上の HIV 感染患者に VAXNEUVANCE（N = 152）又は PCV13（N = 150）、その2ヵ月後に PPSV23を接種した。

臨床試験には、安定した基礎疾患（糖尿病、腎機能障害、慢性心疾患、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患など）及び／又は肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高い行動因子（喫煙、過度の飲酒など）を有する成人が含まれていた。全体的に被験者の平均年齢は58歳であり、女性は54.6%であった。人種分布は、白人72.3%、アジア人9.9%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民8.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人7.4%、ヒスパニック又はラテン系18.1%であった。

いずれの試験でも、接種後14日目までワクチン日誌（VRC）を用いて安全性をモニタリングした。治験実施計画書の定義との一貫性を保証するため、接種後15日目に治験責任医師が被験者とともに VRC を確認した。以下の[表 1.6-2]、[表 1.6-3]、[表 1.6-4]に、治験責任医師による最終評価に基づく情報を示す。口腔体温及び事前に規定した注射部位の副反応は接種後1～5日目まで、事前に規定した全身性の副反応は接種後1～14日目まで、その他の有害事象は接種後1～14日目まで収集した。

VAXNEUVANCE 接種後の重篤な有害事象の収集期間は、試験5が1ヵ月間、試験7が2ヵ月間、試

験1、2、4及び6が6カ月間、試験3が12カ月間であった。

事前に規定した副反応

3試験で VAXNEUVANCE 又は PCV13接種後5日又は14日以内に事前に規定した副反応が発現した被験者の割合を[表 1.6-2]、[表 1.6-3]、[表 1.6-4]に示す。事前に規定した副反応の大部分は継続期間が3日以下であった。

表 1.6-2 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合（試験2）*（原文 Table 1）

	VAXNEUVANCE (%) N = 2,103	PCV13 (%) N = 230
注射部位反応†		
疼痛		
全体	66.8	52.2
グレード3‡	0.9	0.0
紅斑		
全体	10.9	9.6
>10 cm	0.6	0.4
腫脹		
全体	15.4	14.3
>10 cm	0.2	0.0
全身性の反応§		
疲労		
全体	21.5	22.2
グレード3‡	0.7	0.9
頭痛		
全体	18.9	18.7
グレード3‡	0.8	0.0
筋肉痛		
全体	26.9	21.7
グレード3‡	0.4	0.0
関節痛		
全体	7.7	5.7
グレード3‡	0.2	0.0
発熱†¶		
≥38.0°C 及び<38.5°C	0.6	0.4
≥38.5°C 及び<39.0°C	0.1	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

* 試験2 (NCT03950856) は、無作為化 (9:1)、二重盲検、実薬対照、ロット間一貫性試験であった。接種後14日目までワクチン日誌 (VRC) を用いて安全性をモニタリングした。表には、治験実施計画書の定義と一貫性を保証するため、治験責任医師が接種後15日目に VRC を確認した最終評価を示している。

† 接種後1~5日目について事前に規定した

‡ 麻薬性鎮痛薬の使用又は日常活動の抑制

§ 接種後1~14日目について事前に規定した

¶ 割合は、体温データが得られた被験者数に基づいている

N = 接種された被験者数

表 1.6-3 肺炎球菌性疾患のリスク因子を有する又は有しない 18~49 歳の肺炎球菌ワクチン接種歴がない成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合
(試験 4) * (原文 Table 2)

	VAXNEUVANCE (%) N = 1,134	PCV13 (%) N = 378
注射部位反応†		
疼痛 全体	75.8	68.8
グレード3‡	1.1	1.6
紅斑 全体	15.1	14.0
>10 cm	0.5	0.3
腫脹 全体	21.7	22.2
>10 cm	0.4	0.5
全身性の反応§		
疲労 全体	34.3	36.8
グレード3‡	1.0	0.8
頭痛 全体	26.5	24.9
グレード3‡	0.8	0.5
筋肉痛 全体	28.8	26.5
グレード3‡	0.3	0.5
関節痛 全体	12.7	11.6
グレード3‡	0.4	0.0
発熱†¶		
≥38.0°C 及び <38.5°C	1.0	0.3
≥38.5°C 及び <39.0°C	0.3	0.0
≥39.0°C	0.2	0.0

* 試験4 (NCT03547167) は、無作為化 (3:1)、二重盲検、記述的試験であった。接種後14日目までワクチン日誌 (VRC) を用いて安全性をモニタリングした。表には、治験実施計画書の定義との一貫性を保証するため、治験責任医師が接種後15日目に VRC を確認した最終評価を示している。

† 接種後1~5日目について事前に規定した

‡ 麻薬性鎮痛薬の使用又は日常活動の抑制

§ 接種後1~14日目について事前に規定した

¶ 割合は、体温データが得られた被験者数に基づいている

N = 接種された被験者数

表 1.6-4 肺炎球菌ワクチン接種歴がある 65 歳以上の成人における事前に規定した注射部位及び全身性の副反応が認められた被験者の割合（試験 5）*（原文 Table 3）

	VAXNEUVANCE (%) N = 127	PCV13 (%) N = 126
注射部位反応†		
疼痛 全体	55.1	44.4
グレード3‡	0.8	0.0
紅斑 全体	7.9	7.1
>10 cm	0.8	0.0
腫脹 全体	14.2	6.3
>10 cm	0.0	0.0
全身性の反応§		
疲労 全体	18.1	19.0
グレード3‡	0.0	0.0
頭痛 全体	13.4	15.9
グレード3‡	0.0	0.0
筋肉痛 全体	15.7	11.1
グレード3‡	0.8	0.0
関節痛 全体	5.5	8.7
グレード3‡	0.0	0.0
発熱†¶		
≥38.0°C 及び <38.5°C	1.6	0.0
≥38.5°C 及び <39.0°C	0.0	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

* 試験5 (NCT02573181) は、無作為化、二重盲検、記述的試験であった。接種後14日目までワクチン日誌 (VRC) を用いて安全性をモニタリングした。表には、治験実施計画書の定義との一貫性を保証するため、治験責任医師が接種後15日目に VRC を確認した最終評価を示している。

† 接種後1～5日目について事前に規定した

‡ 麻薬性鎮痛薬の使用又は日常活動の抑制

§ 接種後1～14日目について事前に規定した

¶ 割合は、体温データが得られた被験者数に基づいている

N = 接種された被験者数

事前に規定していない副反応

いずれの試験でも、VAXNEUVANCE を接種された成人の最大2.8%に注射部位そう痒感が発現したと報告された。

重篤な有害事象

いずれの試験でも、VAXNEUVANCE (インフルエンザワクチンを同時接種された被験者を除く； N = 5,030) 又は PCV13 (N = 1,808) を接種された18歳以上の被験者では、接種後30日以内に重篤

な有害事象が VAXNEUVANCE を接種された被験者の0.4%及び PCV13を接種された被験者の0.7%で報告された。これらの試験の部分集団では、VAXNEUVANCE を接種された被験者 (N = 4,751) 及び PCV13を接種された被験者 (N = 1,532) のうち、接種後6ヵ月以内に重篤な有害事象が VAXNEUVANCE を接種された被験者の2.5%及び PCV13を接種された被験者の2.4%で報告された。

ワクチン接種群間では、特定カテゴリーの重篤な有害事象に VAXNEUVANCE との因果関係を示唆する注目すべきパターン又は数値的不均衡は認められなかった。

インフルエンザワクチン同時接種の安全性

不活化4価インフルエンザワクチンとの同時接種と非同時接種での VAXNEUVANCE の安全性プロファイルは同等であった。

薬物相互作用

免疫抑制療法

免疫抑制療法により、本ワクチンに対する免疫応答が低下する可能性がある。

特殊集団への投与

1. 妊婦

リスクの概要

いずれの妊婦にも、先天性異常、胎児喪失又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天性異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2~4%及び15~20%であった。

妊婦を対象とした、適切でよく管理された VAXNEUVANCE の試験は実施されていない。妊婦への VAXNEUVANCE 接種について入手可能なデータは、妊娠におけるワクチン関連リスクの情報を得るには不十分である。

ヒト用量の VAXNEUVANCE を雌ラットに交配前2回、妊娠中1回及び授乳中1回の4回で接種する発生毒性試験が実施された。この試験から、VAXNEUVANCE に起因する胎児への害を示す所見は認められなかった [以下の動物のデータ参照]。

データ

動物のデータ

雌ラットを用いた発生毒性試験が実施された。この試験では、ヒト用量の VAXNEUVANCE を交配28日前及び7日前、妊娠6日目、並びに授乳7日目の雌ラットに筋肉内注射で接種した。ワクチン関連の胎児奇形又は変動は認められなかった。子の体重に対する有害作用は、出生21日後まで認められなかった。

2. 授乳婦

リスクの概要

VAXNEUVANCE の乳汁の分泌に対する影響、母乳中の存在又は母乳栄養児に対する影響を評価できるヒトのデータは得られていない。母乳育児による発達及び健康上の利益を、母親における VAXNEUVANCE の臨床的必要性、及び VAXNEUVANCE による、又は母親の基礎疾患による母乳栄養児への有害作用の可能性とともに考慮すべきである。予防ワクチンに関して、基礎疾患を有することはワクチンで予防される疾患罹患の感受性因子である。

3. 小児等への接種

18歳未満の者では、VAXNEUVANCE の安全性及び有効性は確立されていない。

4. 高齢者への接種

VAXNEUVANCE を接種された50歳以上の者4,389例のうち、2,478例（56.5%）は65歳以上、479例（10.9%）は75歳以上であった。全体的に、高齢者層（65～74歳及び75歳以上）の安全性プロファイル又は免疫応答は若年者層と比較して臨床的に重要な差は認められなかった。

5. 肺炎球菌性疾患のリスクが高い者

HIV 感染患者

二重盲検記述的試験（試験7）では、肺炎球菌ワクチン接種歴がなく、CD4+T 細胞数50 cells/ μ L 以上、血漿 HIV RNA 値50,000 copies/mL 未満である18歳以上の HIV 感染患者を対象として VAXNEUVANCE の安全性及び免疫原性を評価した。被験者を VAXNEUVANCE (N = 152) 又は PCV13 (N = 150) の接種後2ヵ月目に PPSV23を接種する群に無作為に割り付けた。VAXNEUVANCE に含まれる15の血清型について、抗肺炎球菌オプソニン化貪食活性 (OPA) の幾何平均抗体価 (GMT) は、VAXNEUVANCE 接種後の方が接種前と比較して高かった。VAXNEUVANCE に含まれる15の血清型のいずれでも、PPSV23の連続接種後30日目に認められた OPA GMT は数値的に2ワクチン接種群間で同程度であった。VAXNEUVANCE の安全性プロファイルは、2ワクチン接種群間にて同様であった。HIV 感染者における VAXNEUVANCE の有効性は評価していない。

過量投与

該当なし

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Vaxneuvance／Merck Sharp & Dohme B.V.

剤型・含量

Vaxneuvance は、0.5 mL の単回接種プレフィルドシリンジで供給される筋肉内注射用懸濁液で

ある。

効能・効果

Vaxneuvance は、18歳以上の成人における肺炎球菌に起因する侵襲性疾患及び肺炎の予防を目的とした能動免疫を適用とするワクチンである。

本ワクチン含有肺炎球菌血清型は1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び33F である。

用法・用量

18歳以上の成人に対し、0.5 mL を単回接種すること。

Vaxneuvance の二回目接種の必要性は確立していない。

小児及び18歳未満の青年の Vaxneuvance の接種の安全性及び有効性は確立していない。

肺炎球菌性疾患の罹患リスクが高くなる1つ以上の基礎疾患を有する成人は Vaxneuvance を単回接種してよいこととする（例：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）を保有している成人又は18～49歳の肺炎球菌疾患のリスク因子を有する免疫応答正常の成人）。

本ワクチンは筋肉内注射すること。接種部位として上腕三角筋が好ましい。

皮下注射又は皮内注射についての入手可能データはない。

禁忌

Vaxneuvance の有効成分及び添加剤、又はジフテリアトキソイド含有ワクチンに対する過敏症を呈したことがある者

警告及び使用上の注意

トレーサビリティー

生物学的医薬品のトレーサビリティーを改善するため、投与した製品名及びバッチ No.を明確に記録すること。

投与経路に関連する注意

血管内への投与は行わないこと。

アナフィラキシー

すべての注射用ワクチンと同様、ワクチン接種後に稀に見られるアナフィラキシーが発現した場合は、適切な医学的処置及び監視を行うこと。

併発疾患

急性かつ重度の熱性疾患又は急性感染症に罹患している者はワクチン接種を延期すること。軽微な感染症又は重症度の低い発熱の場合はワクチン接種を延期する必要はない。

血小板減少症及び血液凝固障害

本ワクチンは他の筋肉内注射剤と同様、抗凝固療法を受けている者又は血小板減少症若しくは血友病などの血液凝固障害を有する者に対して注意して投与すること。筋肉内投与後に出血又は皮下出血が起こる可能性がある。

易感染性

免疫抑制療法、遺伝的欠陥、HIV 感染又はその他の原因で易感染性である者は、能動免疫に対する抗体反応が減弱する可能性がある。

HIV 感染者における Vaxneuvance の安全性及び免疫原性データが入手可能である。その他の特定の易感染性を有する者（例：造血幹細胞移植）における Vaxneuvance の安全性及び免疫原性データは入手可能ではないため、ワクチン接種は個人ごとに検討すべきである。

感染症からの予防

すべてのワクチンと同様、Vaxneuvance 接種によってすべてのワクチン接種者を感染症から予防するものではない。Vaxneuvance はワクチンに含まれる肺炎球菌血清型に対してのみ予防効果をもつ。

ナトリウム

本剤の1回の投与あたりのナトリウム含有量は1 mmol (23 mg) 未満であり、本質的に「ナトリウムフリー」である。

薬物相互作用

Vaxneuvance は4価の季節性インフルエンザワクチン（スプリットワクチン、不活化）と併用投与することが可能である。

Vaxneuvance とその他のワクチンとの併用投与に関するデータはない。

異なる注射用ワクチンを投与する際は、必ず異なる部位に投与すること。

免疫抑制療法はワクチンに対する免疫応答を減弱させる可能性がある。

妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦に対する Vaxneuvance の使用経験は限定的である。

動物試験において、妊娠、胚・胎児の発達、出産又は出産後の発達に関わる直接的及び間接的な悪影響は示されていない。

妊娠中の Vaxneuvance の投与は、母親及び胎児に対する潜在的利益があらゆる潜在的リスクを上回る場合にのみ検討すること。

授乳婦

Vaxneuvance のヒト乳汁中への移行については確認されていない。

受胎能

Vaxneuvance が受胎能に及ぼす影響に関する臨床データはない。雌ラットでの非臨床試験では、有害な影響は示されなかった。

運転及び機械作業への影響

Vaxneuvance の使用が自動車の運転及び機械作業に及ぼす影響はない又はごく僅かである。しかし、4.8項「副反応」に記載された作用の一部は、自動車の運転及び機械操作の能力に一時的に影響を及ぼす可能性がある。

副反応

6つの臨床試験で、18歳以上の健康成人及び免疫応答正常の成人7,136例を対象としてVaxneuvance の安全性を評価した。また、別の臨床試験で、HIV を有する18歳以上の成人302例が評価された。5,630例の成人がVaxneuvance を投与され、うち1,241例は18～49歳、1,911例は50～64歳、2,478例は65歳以上であった。Vaxneuvance を投与された被験者のうち、18～49歳で免疫応答正常、肺炎球菌疾患のリスク因子の数が0 (n=285)、1 (n=620)、又は2以上 (n=229) であったのが1,134例であり、HIV を有する18歳以上の成人が152例であった。5,253例は肺炎球菌ワクチン未接種者であり、377例は試験登録の1年以上前に23価肺炎球菌多糖ワクチン (PPV23) の接種歴を有していた。

Vaxneuvance 接種後に最も高頻度に報告された副反応は、事前に規定したものである。7試験の併合解析で最も高頻度であった副反応は、注射部位疼痛 (64.6%)、疲労 (23.4%)、筋肉痛 (20.7%)、頭痛 (17.3%)、注射部位腫脹 (16.1%)、注射部位紅斑 (11.3%) 及び関節痛 (7.9%) であった。事前に規定した副反応の大部分は軽度 (程度又は大きさ) であり、発現期間は短かった (3日以内)。重度の副反応 (日常の活動を妨げる事象又は大きさが10 cm を超える事象と定義) は本臨床プログラムにおいて1.5%の成人に発現した。

高齢成人では、若年成人と比べて副反応の発現頻度が低かった。

副反応の集計

事前に規定した局所性及び全身性の副反応は、ワクチン接種後にそれぞれ5日間及び14日間、毎日報告された。事前に規定していない副反応は、ワクチン接種後14日間を対象とした。下表はVaxneuvance の接種を受けた成人 (50歳以上4,389例及び18～49歳1,241例) を対象とした7つの臨床試験から得られた安全性データに基づく。

発現頻度は以下のとおりである：

極めてよくみられる (1/10以上)

よくみられる (1/100以上～1/10未満)

ほとんどみられない (1/1,000以上～1/100未満)

稀にみられる (1/10,000以上～1/1,000未満)

極めて稀にみられる (1/10,000未満)

不明 (入手可能なデータから推定不能)

表 1.6-5 副反応の頻度別集計 (原文 Table 1)

器官別大分類	頻度	副反応名
免疫系障害	稀にみられる	蕁麻疹、舌浮腫、潮紅、咽喉絞扼感などの過敏症反応
神経系障害	極めてよくみられる	頭痛
	ほとんどみられない	浮動性めまい [†]
皮膚および皮下組織障害	ほとんどみられない	発疹
胃腸障害	ほとんどみられない	悪心 [†] 、嘔吐
筋骨格系および結合組織障害	極めてよくみられる	筋肉痛
	よくみられる	関節痛*
一般・全身障害および投与部位の状態	極めてよくみられる	注射部位疼痛、疲労、注射部位腫脹、注射部位紅斑
	よくみられる	注射部位そう痒感
	ほとんどみられない	発熱 [†] 、注射部位熱感、注射部位内出血／血腫、悪寒 [†]

*18～49歳の成人に極めてよくみられる

†18～49歳の成人によくみられる

副反応が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に、副反応が疑われる事象 (suspected adverse reaction) を報告することは重要である。これにより当該医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、Appendix Vに記載された国内報告システムを介して副反応が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

過量投与

過量投与に関するデータはない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VAXNEUVANCE safely and effectively. See full prescribing information for VAXNEUVANCE.

**VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine)
Suspension for Intramuscular Injection
Initial U.S. Approval: 2021**

INDICATIONS AND USAGE
VAXNEUVANCE™ is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F in adults 18 years of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION
For intramuscular use only.
Administer a single 0.5 mL dose. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Suspension for injection (0.5 mL dose), supplied as a single-dose prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS
Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of VAXNEUVANCE or to diphtheria toxoid. (4)

ADVERSE REACTIONS
The most commonly reported solicited adverse reactions:
• in individuals 18 through 49 years of age were: injection-site pain (75.8%), fatigue (34.3%), myalgia (28.8%), headache (26.5%), injection-site swelling (21.7%), injection-site erythema (15.1%) and arthralgia (12.7%). (6.1)
• in individuals 50 years of age and older were: injection-site pain (66.8%), myalgia (26.9%), fatigue (21.5%), headache (18.9%), injection-site swelling (15.4%), injection-site erythema (10.9%) and arthralgia (7.7%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised:

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Dosage
 - 2.2 Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Altered Immunocompetence
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 Immunosuppressive Therapies
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation

- 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Individuals at Increased Risk for Pneumococcal Disease
 - 11 DESCRIPTION**
 - 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 - 14 CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 Clinical Trials in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults
 - 14.2 Concomitant Vaccination
 - 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
 - 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
- *Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VAXNEUVANCE™ is indicated for active immunization for the prevention of invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F in adults 18 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use only.

2.1 Dosage

Administer a single 0.5 mL dose.

2.2 Administration

Hold the prefilled syringe horizontally and shake vigorously immediately prior to use to obtain an opalescent suspension in the prefilled syringe. Do not use the vaccine if it cannot be resuspended. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VAXNEUVANCE is a suspension for intramuscular injection supplied in a 0.5 mL single-dose prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer VAXNEUVANCE to individuals with a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of VAXNEUVANCE or to diphtheria toxoid. [See *Description (11)*.]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Altered Immunocompetence

Some individuals with altered immunocompetence, including those receiving immunosuppressive therapy, may have a reduced immune response to VAXNEUVANCE. [See *Drug Interactions (7.1)* and *Use in Specific Populations (8.6)*.]

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most commonly reported solicited adverse reactions in individuals 18 through 49 years of age were: injection-site pain (75.8%), fatigue (34.3%), myalgia (28.8%), headache (26.5%), injection-site swelling (21.7%), injection-site erythema (15.1%) and arthralgia (12.7%).

The most commonly reported solicited adverse reactions in individuals 50 years of age and older were: injection-site pain (66.8%), myalgia (26.9%), fatigue (21.5%), headache (18.9%), injection-site swelling (15.4%), injection-site erythema (10.9%) and arthralgia (7.7%).

Safety Assessment in Clinical Studies

The safety of VAXNEUVANCE was assessed in 7 randomized, double-blind clinical studies conducted in the Americas, Europe and Asia Pacific, in which 5,630 adults 18 years of age and older received VAXNEUVANCE and 1,808 adults received Prevnar 13 [Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇ Protein)]. In Studies 1-3 (NCT03950622, NCT03950856, and NCT03480763), a total of 3,032 adults 50 years of age and older with no history of pneumococcal vaccination received VAXNEUVANCE and 1,154 participants received Prevnar 13. In Study 4 (NCT03547167), adults 18 through 49 years of age with no history of pneumococcal vaccination, including individuals with increased risk of developing pneumococcal disease, received VAXNEUVANCE (N=1,134) or Prevnar 13 (N=378), followed by PNEUMOVAX 23 six months later. In Study 5 (NCT02573181), adults 65 years of age

and older previously vaccinated with PNEUMOVAX 23 (at least 1 year prior to study entry) received VAXNEUVANCE (N=127) or Prevnar 13 (N=126). In Study 6 (NCT03615482), adults 50 years of age and older received VAXNEUVANCE concomitantly with a seasonal inactivated quadrivalent influenza vaccine (Fluarix Quadrivalent; QIV) (Group 1, N=600) or nonconcomitantly 30 days after QIV (Group 2, N=585). In this study population, 20.9% of individuals had a history of prior vaccination with PNEUMOVAX 23. In Study 7 (NCT03480802), HIV-infected adults 18 years of age and older received VAXNEUVANCE (N=152) or Prevnar 13 (N=150), followed by PNEUMOVAX 23 two months later.

The clinical studies included adults with stable underlying medical conditions (e.g., diabetes mellitus, renal disorders, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic lung disease including asthma) and/or behavioral risk factors (e.g., smoking, increased alcohol use) that are known to increase the risk of pneumococcal disease. Overall, the mean age of the participants was 58 years and 54.6% were female. The racial distribution was as follows: 72.3% were White, 9.9% were Asian, 8.1% were American Indian or Alaska Native, 7.4% were Black or African American, and 18.1% were of Hispanic or Latino ethnicity.

In all studies, safety was monitored using a Vaccination Report Card (VRC) for up to 14 days postvaccination. Study investigators reviewed the VRC with the participants 15 days postvaccination to ensure consistency with protocol definitions. The analyses presented in Tables 1-3 below reflect the information based on the final assessment by the study investigators. Oral body temperature and injection-site adverse reactions were solicited on Day 1 through Day 5 postvaccination. Systemic adverse reactions were solicited on Day 1 through Day 14 postvaccination. Unsolicited adverse events were reported on Day 1 through Day 14 postvaccination.

The duration of the safety follow-up period for serious adverse events postvaccination with VAXNEUVANCE was 1 month in Study 5; 2 months in Study 7; 6 months in Studies 1, 2, 4 and 6; and 12 months in Study 3.

Solicited Adverse Reactions

The percentage of participants with solicited adverse reactions that occurred within 5 or 14 days following administration of VAXNEUVANCE or Prevnar 13 in 3 studies are shown in Tables 1-3. The majority of solicited adverse reactions lasted ≤ 3 days.

Table 1: Percentage of Participants with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 50 Years of Age and Older (Study 2)*

	VAXNEUVANCE (%) N=2,103	Pprevnar 13 (%) N=230
Local Reactions[†]		
Pain		
Any	66.8	52.2
Grade 3 [‡]	0.9	0.0
Erythema		
Any	10.9	9.6
>10 cm	0.6	0.4
Swelling		
Any	15.4	14.3
>10 cm	0.2	0.0
Systemic Reactions[§]		
Fatigue		
Any	21.5	22.2
Grade 3 [‡]	0.7	0.9
Headache		
Any	18.9	18.7
Grade 3 [‡]	0.8	0.0
Myalgia		
Any	26.9	21.7
Grade 3 [‡]	0.4	0.0
Arthralgia		
Any	7.7	5.7
Grade 3 [‡]	0.2	0.0
Fever [¶]		
≥38.0°C and <38.5°C	0.6	0.4
≥38.5°C and <39.0°C	0.1	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

* Study 2 (NCT03950856) was a randomized (9:1), double-blind, active comparator-controlled, lot to lot consistency study. Safety was monitored using a Vaccination Report Card (VRC) for up to 14 days postvaccination. The table represents the final assessment by the study investigators upon review of the VRC 15 days postvaccination, to ensure consistency with protocol definitions.

[†] Solicited on Day 1 through Day 5 postvaccination

[‡] Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity

[§] Solicited on Day 1 through Day 14 postvaccination

[¶] Percentages are based on the number of participants with temperature data

N=Number of participants vaccinated

Table 2: Percentage of Participants with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 18 to 49 Years of Age With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease (Study 4)*

	VAXNEUVANCE (%) N=1,134	Pevnar 13 (%) N=378
Local Reactions[†]		
Pain		
Any	75.8	68.8
Grade 3 [‡]	1.1	1.6
Erythema		
Any	15.1	14.0
>10 cm	0.5	0.3
Swelling		
Any	21.7	22.2
>10 cm	0.4	0.5
Systemic Reactions[§]		
Fatigue		
Any	34.3	36.8
Grade 3 [‡]	1.0	0.8
Headache		
Any	26.5	24.9
Grade 3 [‡]	0.8	0.5
Myalgia		
Any	28.8	26.5
Grade 3 [‡]	0.3	0.5
Arthralgia		
Any	12.7	11.6
Grade 3 [‡]	0.4	0.0
Fever [¶]		
≥38.0°C and <38.5°C	1.0	0.3
≥38.5°C and <39.0°C	0.3	0.0
≥39.0°C	0.2	0.0

* Study 4 (NCT03547167) was a randomized (3:1), double-blind, descriptive study. Safety was monitored using a Vaccination Report Card (VRC) for up to 14 days postvaccination. The table represents the final assessment by the study investigators upon review of the VRC 15 days postvaccination, to ensure consistency with protocol definitions.

[†] Solicited on Day 1 through Day 5 postvaccination

[‡] Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity

[§] Solicited on Day 1 through Day 14 postvaccination

[¶] Percentages are based on the number of participants with temperature data

N=Number of participants vaccinated

Table 3: Percentage of Participants with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions in Adults 65 Years of Age and Older with Previous Pneumococcal Vaccination (Study 5)*

	VAXNEUVANCE (%) N=127	Pprevnar 13 (%) N=126
Local Reactions[†]		
Pain		
Any	55.1	44.4
Grade 3 [‡]	0.8	0.0
Erythema		
Any	7.9	7.1
>10 cm	0.8	0.0
Swelling		
Any	14.2	6.3
>10 cm	0.0	0.0
Systemic Reactions[§]		
Fatigue		
Any	18.1	19.0
Grade 3 [‡]	0.0	0.0
Headache		
Any	13.4	15.9
Grade 3 [‡]	0.0	0.0
Myalgia		
Any	15.7	11.1
Grade 3 [‡]	0.8	0.0
Arthralgia		
Any	5.5	8.7
Grade 3 [‡]	0.0	0.0
Fever [¶]		
≥38.0°C and <38.5°C	1.6	0.0
≥38.5°C and <39.0°C	0.0	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

* Study 5 (NCT02573181) was a randomized, double-blind, descriptive study. Safety was monitored using a Vaccination Report Card (VRC) for up to 14 days postvaccination. The table represents the final assessment by the study investigators upon review of the VRC 15 days postvaccination, to ensure consistency with protocol definitions.

[†] Solicited on Day 1 through Day 5 postvaccination

[‡] Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity

[§] Solicited on Day 1 through Day 14 postvaccination

[¶] Percentages are based on the number of participants with temperature data

N=Number of participants vaccinated

Unsolicited Adverse Reactions

Across all studies, injection-site pruritus was reported to occur in up to 2.8% of adults vaccinated with VAXNEUVANCE.

Serious Adverse Events

Across all studies, among participants 18 years of age and older who received VAXNEUVANCE (excluding those who received QIV concomitantly; N=5,030) or Pprevnar 13 (N=1,808), serious adverse events within 30 days postvaccination were reported by 0.4% of VAXNEUVANCE recipients and by 0.7% of Pprevnar 13 recipients. In a subset of these studies, among those who received VAXNEUVANCE (N=4,751) and Pprevnar 13 (N=1,532), serious adverse events within 6 months postvaccination were reported by 2.5% of VAXNEUVANCE recipients and by 2.4% of Pprevnar 13 recipients.

There were no notable patterns or numerical imbalances between vaccination groups for specific categories of serious adverse events that would suggest a causal relationship to VAXNEUVANCE.

Safety with Concomitant Influenza Vaccine Administration

The safety profile was similar when VAXNEUVANCE was administered with or without inactivated quadrivalent influenza vaccine.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Immunosuppressive Therapies

Immunosuppressive therapies may reduce the immune response to this vaccine [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

There are no adequate and well-controlled studies of VAXNEUVANCE in pregnant women. Available data on VAXNEUVANCE administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

Developmental toxicity studies have been performed in female rats administered a human dose of VAXNEUVANCE on four occasions; twice prior to mating, once during gestation and once during lactation. These studies revealed no evidence of harm to the fetus due to VAXNEUVANCE [see *Animal Data below*].

Data

Animal Data

Developmental toxicity studies have been performed in female rats. In these studies, female rats received a human dose of VAXNEUVANCE by intramuscular injection on day 28 and day 7 prior to mating, and on gestation day 6 and on lactation day 7. No vaccine related fetal malformations or variations were observed. No adverse effect on pup weight up to post-natal day 21 was noted.

8.2 Lactation

Risk Summary

Human data are not available to assess the impact of VAXNEUVANCE on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breastfed child. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VAXNEUVANCE and any potential adverse effects on the breastfed child from VAXNEUVANCE or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VAXNEUVANCE in individuals younger than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 4,389 individuals aged 50 years and older who received VAXNEUVANCE, 2,478 (56.5%) were 65 years and older, and 479 (10.9%) were 75 years and older [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Studies (14.1)*]. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety profile or immune responses observed in older individuals (65 to 74 years and 75 years of age and older) when compared to younger individuals.

8.6 Individuals at Increased Risk for Pneumococcal Disease

Adults with HIV Infection

In a double-blind, descriptive study (Study 7), the safety and immunogenicity of VAXNEUVANCE were evaluated in pneumococcal vaccine-naïve HIV-infected adults 18 years of age and older, with CD4+ T-cell count ≥ 50 cells per microliter and plasma HIV RNA value $< 50,000$ copies/mL. Participants were randomized to receive VAXNEUVANCE (N=152) or Prevnar 13 (N=150), followed by PNEUMOVAX 23 two months later [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Anti-pneumococcal opsonophagocytic activity (OPA) geometric mean antibody titers (GMTs) were higher after administration of VAXNEUVANCE, compared to pre-vaccination, for the 15 serotypes contained in VAXNEUVANCE. After sequential administration with PNEUMOVAX 23, OPA GMTs observed at 30 days after PNEUMOVAX 23 vaccination were numerically similar between the two vaccination groups for all 15 serotypes contained in VAXNEUVANCE. The safety profile of

VAXNEUVANCE was similar between the two vaccination groups. The effectiveness of VAXNEUVANCE in HIV-infected individuals has not been evaluated.

11 DESCRIPTION

VAXNEUVANCE (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine) is a sterile suspension of purified capsular polysaccharides from *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F individually conjugated to CRM₁₉₇. Each pneumococcal capsular polysaccharide is activated via sodium metaperiodate oxidation and then individually conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein via reductive amination. CRM₁₉₇ is a non-toxic variant of diphtheria toxin (originating from *Corynebacterium diphtheriae* C7) expressed recombinantly in *Pseudomonas fluorescens*.

Each of the fifteen serotypes is manufactured independently using the same manufacturing steps with slight variations to accommodate for differences in strains, polysaccharides and process stream properties. Each *S. pneumoniae* serotype is grown in media containing yeast extract, dextrose, salts and soy peptone. Each polysaccharide is purified by a series of chemical and physical methods. Then each polysaccharide is chemically activated and conjugated to the carrier protein CRM₁₉₇ to form each glycoconjugate. CRM₁₉₇ is isolated from cultures grown in a glycerol-based, chemically-defined, salt medium and purified by chromatography and ultrafiltration. The final vaccine is prepared by blending the fifteen glycoconjugates with aluminum phosphate adjuvant in a final buffer containing histidine, polysorbate 20 and sodium chloride.

Each 0.5 mL dose contains 2.0 mcg each of *S. pneumoniae* polysaccharide serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F, and 4.0 mcg of polysaccharide serotype 6B, 30 mcg of CRM₁₉₇ carrier protein, 1.55 mg L-histidine, 1 mg of polysorbate 20, 4.50 mg sodium chloride, and 125 mcg of aluminum as aluminum phosphate adjuvant. VAXNEUVANCE does not contain any preservatives.

The tip cap and plunger stopper of the prefilled syringe are not made with natural rubber latex.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Protection against invasive disease is conferred mainly by opsonophagocytic killing of *S. pneumoniae*. VAXNEUVANCE induces opsonophagocytic activity against the serotypes contained in the vaccine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

VAXNEUVANCE has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of male fertility in animals. VAXNEUVANCE administered to female rats had no effect on fertility [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

14 CLINICAL STUDIES

Immune responses elicited by VAXNEUVANCE and Prevnar 13 were measured by a multiplexed opsonophagocytic antibody assay (MOPA) for the 15 pneumococcal serotypes contained in VAXNEUVANCE pre- and post- vaccination.

14.1 Clinical Trials in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults

Study 1

Study 1 assessed serotype-specific opsonophagocytic activity (OPA) responses for each of the 15 serotypes contained in VAXNEUVANCE at 30 days postvaccination in a double-blind, active comparator-controlled study that enrolled pneumococcal vaccine-naïve participants 50 years of age and older. Participants were randomized to receive either VAXNEUVANCE (N=604) or Prevnar 13 (N=601) at sites in USA, Canada, Spain, Taiwan, and Japan. The mean age of participants was 66 years and 57.3% were female. The racial distribution was as follows: 67.7% were White, 25.1% were Asian, 6.1% were Black or African American and 22.0% were of Hispanic or Latino ethnicity.

Table 4 summarizes the OPA geometric mean antibody titers (GMTs) at 30 days postvaccination for the 15 serotypes contained in VAXNEUVANCE. The study demonstrated that VAXNEUVANCE is noninferior

to Prevnar 13 for the 13 shared serotypes and induces statistically significantly greater OPA GMTs compared to Prevnar 13 for shared serotype 3 and for the 2 unique serotypes (22F, 33F).

Table 4: Serotype-Specific OPA GMTs in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 50 Years of Age and Older (Study 1)

Pneumococcal Serotype	VAXNEUVANCE (N = 602)		Prevnar 13 (N = 600)		GMT Ratio* (VAXNEUVANCE/Prevnar 13) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
Serotype [†]					
1	598	257	598	321	0.80 (0.66, 0.97)
3 [‡]	598	215	598	133	1.62 (1.40, 1.87)
4	598	1109	598	1633	0.68 (0.57, 0.80)
5	598	445	598	560	0.79 (0.64, 0.98)
6A	596	5371	596	5276	1.02 (0.85, 1.22)
6B	598	3984	598	3179	1.25 (1.04, 1.51)
7F	596	4575	596	5830	0.78 (0.68, 0.90)
9V	598	1809	597	2193	0.83 (0.71, 0.96)
14	598	1976	598	2619	0.75 (0.64, 0.89)
18C	598	2749	598	2552	1.08 (0.91, 1.27)
19A	598	3177	597	3921	0.81 (0.70, 0.94)
19F	598	1688	598	1884	0.90 (0.77, 1.04)
23F	598	2029	598	1723	1.18 (0.96, 1.44)
Additional Serotypes [§]					
22F	594	2381	585	73	32.52 (25.87, 40.88)
33F	598	8010	597	1114	7.19 (6.13, 8.43)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI are estimated from a cLDA model.

[†] Non-inferiority for the 13 shared serotypes was met if the lower bound of the 95% CI for the GMT ratio (VAXNEUVANCE/Prevnar 13) was > 0.5.

[‡] Statistically significantly greater OPA GMT for serotype 3 was based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (VAXNEUVANCE/Prevnar 13) > 1.2.

[§] Statistically significantly greater OPA GMTs for serotypes 22F and 33F was based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (VAXNEUVANCE/Prevnar 13) > 2.0.

N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis that had at least one pre-dose OPA measurement (VAXNEUVANCE, n=537-597; Prevnar 13, n=545-595) or post-dose OPA measurement (VAXNEUVANCE, n=568-580; Prevnar 13, n=528-574).

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titer; OPA=opsonophagocytic activity

Study 3

In a double-blind, active comparator-controlled, descriptive study (Study 3), pneumococcal vaccine-naïve adults 50 years of age and older were randomized to receive either VAXNEUVANCE (N=327) or Prevnar 13 (N=325), followed by PNEUMOVAX 23 one year later.

Following vaccination with PNEUMOVAX 23, OPA GMTs were numerically similar between the two vaccination groups for the 15 serotypes in VAXNEUVANCE.

Study 4

In a double-blind, descriptive study (Study 4), adults 18 through 49 years of age, including individuals with increased risk of developing pneumococcal disease, were randomized to receive VAXNEUVANCE (N=1,135) or Prevnar 13 (N=380), followed by PNEUMOVAX 23 six months later [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Among those who received VAXNEUVANCE, 620 participants had one risk factor and 228 participants had two or more risk factors for pneumococcal disease.

Table 5 presents OPA GMTs in the overall study population for each of the 15 serotypes 30 days following vaccination with VAXNEUVANCE or Prevnar 13.

Table 5: Serotype-Specific OPA GMTs in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 18 through 49 Years of Age With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease (Study 4)

Pneumococcal Serotype	VAXNEUVANCE (N = 1,133)			Prevnar 13 (N = 379)		
	n	Observed GMT	95% CI*	n	Observed GMT	95% CI*
Serotype						
1	1004	267	(242, 295)	337	267	(220, 324)
3	990	198	(184, 214)	336	150	(129, 173)
4	1001	1401	(1294, 1517)	338	2568	(2268, 2908)
5	1003	560	(508, 618)	339	731	(613, 873)
6A	994	12763	(11772, 13838)	333	11313	(9739, 13141)
6B	999	10164	(9486, 10891)	338	6958	(5987, 8086)
7F	1004	5725	(5382, 6090)	338	7583	(6762, 8503)
9V	1000	3353	(3132, 3590)	339	3969	(3541, 4449)
14	1001	5245	(4860, 5660)	339	5863	(5191, 6623)
18C	999	5695	(5314, 6103)	339	3050	(2685, 3465)
19A	1001	5335	(4985, 5710)	339	5884	(5221, 6632)
19F	1003	3253	(3051, 3468)	339	3272	(2949, 3631)
23F	1001	4828	(4443, 5247)	337	3876	(3323, 4521)
Additional Serotypes						
22F	991	3939	(3654, 4246)	317	291	(221, 383)
33F	999	11734	(10917, 12612)	334	2181	(1826, 2606)

* The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution. N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis. CI=confidence interval; GMT=geometric mean titer; OPA=opsonophagocytic activity.

Following vaccination with PNEUMOVAX 23, the OPA GMTs for the 15 serotypes in VAXNEUVANCE were numerically similar among subjects who had received VAXNEUVANCE or Prevnar 13 for the first vaccination.

14.2 Concomitant Vaccination

In a double-blind, randomized study (Study 6), adults 50 years of age and older were randomized to receive VAXNEUVANCE concomitantly administered with a seasonal inactivated quadrivalent influenza vaccine (Fluarix Quadrivalent; QIV) (Group 1, N=600) or VAXNEUVANCE 30 days after receiving QIV (Group 2, N=600) [see *Adverse Reactions* (6)]. Pneumococcal vaccine serotype OPA GMTs were evaluated 30 days after VAXNEUVANCE and influenza vaccine strain hemagglutinin inhibition assay (HAI) GMTs were evaluated 30 days after QIV. The noninferiority criteria for the comparisons of GMTs [lower limit of the 2-sided 95% confidence interval (CI) of the GMT ratio (Group 1/Group 2) >0.5] were met for the 15 pneumococcal serotypes in VAXNEUVANCE and for the 4 influenza vaccine strains tested.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VAXNEUVANCE is supplied as follows:

Carton of one 0.5 mL single-dose prefilled Luer Lock syringes with tip caps. NDC 0006-4329-02

Carton of ten 0.5 mL single-dose prefilled Luer Lock syringes with tip caps. NDC 0006-4329-03

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Do not freeze. Protect from light.

The tip cap and plunger stopper of the prefilled syringe are not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Discuss the following with the patient:

- Provide the required vaccine information to the patient.
- Inform the patient of the benefits and risks associated with vaccination.

- Inform the patient that vaccination with VAXNEUVANCE may not protect all vaccine recipients.
- Instruct the patient to report any serious adverse reactions to their healthcare provider who in turn should report such events to the vaccine manufacturer or the U.S. Department of Health and Human Services through the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1-800-822-7967, or report online at www.vaers.hhs.gov.

Manufactured by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

U.S. license number 0002

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2021 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-v114-i-2107r000

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vaxneuvance suspension for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 mL) contains:

Pneumococcal polysaccharide serotype 1 ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 3 ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 4 ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 5 ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 6A ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 6B ^{1,2}	4.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 7F ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 9V ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 14 ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 18C ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 19A ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 19F ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 22F ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 23F ^{1,2}	2.0 micrograms
Pneumococcal polysaccharide serotype 33F ^{1,2}	2.0 micrograms

¹Conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein. CRM₁₉₇ is a nontoxic mutant of diphtheria toxin (originating from *Corynebacterium diphtheriae* C7) expressed recombinantly in *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorbed on aluminium phosphate adjuvant.

1 dose (0.5 mL) contains 125 micrograms aluminium (Al³⁺) and approximately 30 micrograms CRM₁₉₇ carrier protein.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection (injection).
The vaccine is an opalescent suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in individuals 18 years of age and older.

See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific pneumococcal serotypes.

The use of Vaxneuvance should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Individuals 18 years of age and older

1 dose (0.5 mL).

The need for revaccination with a subsequent dose of Vaxneuvance has not been established.

Paediatric population

The safety and efficacy of Vaxneuvance in children and adolescents less than 18 years of age have not been established.

Special populations

One dose of Vaxneuvance may be given to individuals who have one or more underlying conditions predisposing them to an increased risk of pneumococcal disease (e.g., adults living with human immunodeficiency virus (HIV) or immunocompetent adults 18 to 49 years of age with risk factors for pneumococcal disease; see section 5.1).

Method of administration

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid muscle of the upper arm.

No data are available for administration via the subcutaneous or intradermal routes.

For instructions on the handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1, or to any diphtheria toxoid-containing vaccine.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Precaution related to route of administration

Vaxneuvance must not be administered intravascularly.

Anaphylaxis

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals suffering from acute severe febrile illness or acute infection. The presence of a minor infection and/or low-grade fever should not delay vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution to individuals receiving anticoagulant therapy, or to those with thrombocytopenia or any coagulation disorder such as haemophilia. Bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Immunocompromised individuals

Immunocompromised individuals, whether due to the use of immuno-suppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunisation.

Safety and immunogenicity data for Vaxneuvance are available for individuals living with HIV infection (see section 5.1). Safety and immunogenicity data for Vaxneuvance are not available for individuals in other specific immunocompromised groups (e.g., haematopoietic stem cell transplant) and vaccination should be considered on an individual basis.

Protection

As with any vaccine, vaccination with Vaxneuvance may not protect all vaccine recipients. Vaxneuvance will only protect against *Streptococcus pneumoniae* serotypes included in the vaccine (see sections 2 and 5.1).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 milligrams) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Vaxneuvance can be administered concomitantly with seasonal quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated).

There are no data on the concomitant administration of Vaxneuvance with other vaccines.

Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites.

Immunosuppressive therapies may reduce the immune responses to vaccines.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There is limited experience with the use of Vaxneuvance in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or post-natal development (see section 5.3).

Administration of Vaxneuvance in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether Vaxneuvance is excreted in human milk.

Fertility

No human data on the effect of Vaxneuvance on fertility are available. Animal studies in female rats do not indicate harmful effects (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vaxneuvance has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section 4.8 “Undesirable effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of Vaxneuvance in healthy and immunocompetent adults was assessed in 6 clinical studies in 7,136 adults ≥ 18 years of age. An additional clinical study assessed 302 adults ≥ 18 years of age living with HIV. Vaxneuvance was administered to 5,630 adults; 1,241 were 18 to 49 years of age, 1,911 were 50 to 64 years of age, and 2,478 were 65 years of age and older. Of those who received Vaxneuvance, 1,134 were immunocompetent adults 18 to 49 years of age who had no ($n=285$), 1 ($n=620$) or ≥ 2 ($n=229$) risk factors for pneumococcal disease and 152 were adults ≥ 18 years of age living with HIV. In addition, 5,253 adults were pneumococcal vaccine-naïve and 377 adults were previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) at least 1 year prior to enrolment.

The most frequently reported adverse reactions following vaccination with Vaxneuvance were solicited. In the pooled analysis of the 7 studies, the most frequent adverse reactions were injection-site pain (64.6%), fatigue (23.4%), myalgia (20.7%), headache (17.3%), injection-site swelling (16.1%), injection-site erythema (11.3%) and arthralgia (7.9%). The majority of solicited adverse reactions were mild (based on intensity or size) and of short duration (≤ 3 days); severe reactions (defined as an event that prevents normal daily activity or size > 10 cm) occurred in $\leq 1.5\%$ of adults across the clinical program.

Older adults reported fewer adverse reactions than younger adults.

Tabulated list of adverse reactions

Local and systemic adverse reactions were solicited daily after vaccination for 5 and 14 days, respectively. Unsolicited adverse reactions were reported for 14 days after vaccination. The table presented below is based on safety data from 7 clinical studies in adults who received Vaxneuvance, of whom 4,389 were ≥ 50 years of age and 1,241 were 18 to 49 years of age.

Frequencies are reported as:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Very rare ($< 1/10,000$)
- Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

System Organ Class	Frequency	Adverse Reactions
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reaction including urticaria, tongue oedema, flushing, and throat tightness
Nervous system disorders	Very Common	Headache
	Uncommon	Dizziness [†]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea [†] Vomiting
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Myalgia
	Common	Arthralgia*
General disorders and administration site conditions	Very Common	Injection-site pain Fatigue Injection-site swelling Injection-site erythema
	Common	Injection-site pruritus
	Uncommon	Pyrexia [†] Injection-site warmth Injection-site bruising/haematoma Chills [†]

*very common in adults 18 to 49 years of age

[†]common in adults 18 to 49 years of age

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There are no data with regard to overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: vaccines, pneumococcal vaccines, ATC code: J07AL02

Mechanism of action

Vaxneuvance contains 15 purified pneumococcal capsular polysaccharides from *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), each conjugated to a carrier protein (CRM₁₉₇). Vaxneuvance elicits a T-cell dependent immune response to induce antibodies that enhance opsonisation, phagocytosis, and killing of pneumococci to protect against pneumococcal disease.

Clinical immunogenicity in immunocompetent adults ≥ 18 years of age

Immune responses following natural exposure to *Streptococcus pneumoniae* or following pneumococcal vaccination can be determined by measuring opsonophagocytic activity (OPA) and immunoglobulin G (IgG) responses. OPA represents functional antibodies capable of opsonizing

pneumococcal capsular polysaccharides for presentation to phagocytic cells for engulfment and subsequent killing, and are considered an important immunologic surrogate measure of protection against pneumococcal disease in adults. OPA titres are expressed as the reciprocal of the highest serum dilution that reduces the survival of the pneumococci by at least 50%. A validated multiplex opsonophagocytic assay (MOPA) was used to measure serotype-specific OPA titres for each of the 15 serotypes in Vaxneuvance.

Five clinical studies (Protocol 007, Protocol 016, Protocol 017, Protocol 019, and Protocol 021) conducted in the Americas, Europe and Asia Pacific evaluated the immunogenicity of Vaxneuvance in healthy and immunocompetent adults across different age groups including individuals with or without previous pneumococcal vaccination. Each clinical study included adults with stable underlying medical conditions (e.g., diabetes mellitus, renal disorders, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic lung disease including asthma) and/or behavioural risk factors (e.g., current tobacco use, increased alcohol consumption) that are known to increase the risk of pneumococcal disease.

In each study, immunogenicity was assessed by serotype-specific OPA and IgG responses at 30 days postvaccination. Study endpoints included OPA geometric mean titres (GMTs) and IgG geometric mean concentrations (GMCs). The pivotal study (Protocol 019) aimed to show noninferiority of the OPA GMTs for 12 of 13 serotypes that Vaxneuvance shares with the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, noninferiority and superiority for the shared serotype 3, and superiority for serotypes 22F and 33F, unique to Vaxneuvance. Superiority assessment of Vaxneuvance to the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine was based on the between-group comparisons of OPA GMTs and the proportions of participants with a ≥ 4 -fold rise in serotype-specific OPA titres from prevaccination to 30 days postvaccination.

Pneumococcal vaccine-naïve adults

In the pivotal, double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 019), 1,205 immunocompetent pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥ 50 years of age were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. The median age of participants was 66 years (range: 50 to 92 years), with approximately 69% over 65 years of age, and approximately 12% over 75 years of age. 57.3% were female and 87% reported history of at least one underlying medical condition.

The study demonstrated that Vaxneuvance is noninferior to the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine for the 13 shared serotypes and superior for the 2 unique serotypes and for the shared serotype 3. Table 2 summarises the OPA GMTs at 30 days postvaccination. IgG GMCs were generally consistent with the results observed for the OPA GMTs.

Table 2: Serotype-specific OPA GMTs at 30 days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults ≥ 50 Years of age (Protocol 019)

Pneumococcal Serotype	Vaxneuvance (N = 602)		13-valent PCV (N = 600)		GMT Ratio* (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 Shared Serotypes [†]					
1	598	256.3	598	322.6	0.79 (0.66, 0.96)
3 [‡]	598	216.2	598	135.1	1.60 (1.38, 1.85)
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)
5	598	447.3	598	563.5	0.79 (0.64, 0.98)
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)
2 Serotypes Unique to Vaxneuvance [§]					
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83 (25.35, 39.97)
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11 (6.07, 8.32)

*GMTs, GMT ratio, and 95% CI are estimated from a cLDA model.

[†]A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being > 0.5.

[‡]A conclusion of superiority for serotype 3 is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being > 1.2.

[§]A conclusion of superiority for the 2 unique serotypes is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being > 2.0.

N=Number of participants randomised and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.

CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titre (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

In a double-blind, descriptive study (Protocol 017), 1,515 immunocompetent subjects 18 to 49 years of age with or without risk factors for pneumococcal disease were randomised 3:1 and received Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 6 months later. Risk factors for pneumococcal disease included the following: diabetes mellitus, chronic heart disease including heart failure, chronic liver disease with compensated cirrhosis, chronic lung disease including persistent asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), current tobacco use, and increased alcohol consumption. Overall, of those who received Vaxneuvance, 285 (25.2%) had no risk factor, 620 (54.7%) had 1 risk factor, and 228 (20.1%) had 2 or more risk factors.

Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs (Table 3) and IgG GMCs. OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in the Vaxneuvance group for the 2 unique serotypes. Following vaccination with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes.

In a subgroup analysis based on the number of reported risk factors, Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs and IgG GMCs at 30 days postvaccination in adults with no, 1, or 2 or more risk factors. The results in each subgroup were generally consistent with those observed in the overall study population. Sequential administration of Vaxneuvance followed 6 months later by PPV23 was also immunogenic for all 15 serotypes contained in Vaxneuvance.

Table 3: Serotype-specific OPA GMTs at 30 days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 18-49 Years of Age With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease (Protocol 017)

Pneumococcal Serotype	Vaxneuvance (N = 1,133)			13-valent PCV (N = 379)		
	n	Observed GMT	95% CI*	n	Observed GMT	95% CI*
13 Shared Serotypes						
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 Serotypes Unique to Vaxneuvance						
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)

*The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.
N=Number of participants randomised and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.
CI=confidence interval; GMT=geometric mean titre (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

Sequential administration of pneumococcal vaccines in adults

The sequential administration of Vaxneuvance followed by PPV23 was assessed in Protocol 016, Protocol 017 (see section 5.1, *Pneumococcal vaccine-naïve adults*), and Protocol 018 (see section 5.1, *Adults living with HIV*).

In a double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 016), 652 pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥ 50 years of age were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 one year later.

Following vaccination with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes in Vaxneuvance.

Immune responses elicited by Vaxneuvance persisted up to 12 months postvaccination as assessed by OPA GMTs and IgG GMCs. Serotype-specific OPA GMTs declined over time, as they were lower at Month 12 than Day 30, but remained above baseline levels for all the serotypes contained in either Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the intervention groups at Month 12 for the 13 shared serotypes and higher for the 2 unique serotypes among recipients of Vaxneuvance.

Adults with prior pneumococcal vaccination

In a double-blind, descriptive study (Protocol 007), 253 subjects ≥ 65 years of age who were previously vaccinated with PPV23 at least one year prior to study entry were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine.

IgG GMCs and OPA GMTs were generally comparable between the two vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in the Vaxneuvance group for the 2 unique serotypes.

In a clinical study, in which another PCV was administered ≤ 1 year after PPV23, reduced immune responses were observed for the common serotypes compared to immune responses observed when PCV was given either alone or before PPV23. The clinical significance of this is unknown.

Clinical immunogenicity in special populations

Adults living with HIV

In a double-blind, descriptive study (Protocol 018), 302 pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥ 18 years of age living with HIV with CD4+ T-cell count ≥ 50 cells/ μ L and plasma HIV ribonucleic acid (RNA) $< 50,000$ copies/mL were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 2 months later. The majority of participants had a CD4+ T-cell count ≥ 200 cells/ μ L; 4 (1.3%) had a CD4+ T-cell count ≥ 50 to < 200 cells/ μ L, 152 (50.3%) had a CD4+ T-cell count ≥ 200 to < 500 cells/ μ L, and 146 (48.3%) had a CD4+ T-cell count ≥ 500 cells/ μ L.

Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs and IgG GMCs at 30 days postvaccination. Immune responses seen in the HIV-infected participants were consistently lower compared to healthy participants but comparable for both vaccination groups, except for serotype 4. OPA GMT and IgG GMC for serotype 4 were lower for Vaxneuvance. After sequential administration with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical study data revealed no hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity and toxicity to reproduction and development.

Vaxneuvance administered to female rats had no effects on mating performance, fertility, embryonic/foetal development, or development of the offspring.

Vaxneuvance administered to pregnant female rats resulted in detectable antibodies to all 15 serotypes in offspring. This was attributable to the acquisition of maternal antibodies via placental transfer during gestation and possibly via lactation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride (NaCl)
L-histidine
Polysorbate 20
Water for injections

For adjuvant, see section 2.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Vaxneuvance should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

In the event of temporary temperature excursions, stability data indicate that Vaxneuvance is stable at temperatures up to 25 °C for 48 hours.

6.5 Nature and contents of container

0.5 mL suspension in pre-filled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (latex-free bromobutyl rubber) and a tip cap (latex-free styrene-butadiene rubber).

Pack sizes of 1 or 10 pre-filled syringes, either without needles, with 1 separate needle, or with 2 separate needles.

Multipacks containing 50 (5 packs of 10) pre-filled syringes without needles.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

- The vaccine should be used as supplied.
- Immediately prior to use, hold the pre-filled syringe horizontally and shake vigorously to obtain an opalescent suspension. Do not use the vaccine if it cannot be resuspended.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Attach a needle with Luer lock connection by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm.
- Exercise care to avoid harm from an accidental needle stick.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1591/001
EU/1/21/1591/002

EU/1/21/1591/003
EU/1/21/1591/004
EU/1/21/1591/005
EU/1/21/1591/006
EU/1/21/1591/007

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{MM/YYYY}>

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – Pre-filled syringe

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vaxneuvance suspension for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose (0.5 mL) contains 2 µg of pneumococcal polysaccharide of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F and 4 µg for serotype 6B conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein, adsorbed on aluminium phosphate adjuvant. One dose (0.5 mL) contains 125 µg Al³⁺.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: NaCl, L-histidine, polysorbate 20, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection

- 1 pre-filled syringe (0.5 mL) without needle
- 10 pre-filled syringes (0.5 mL) without needle
- 1 pre-filled syringe (0.5 mL) + 1 separate needle
- 10 pre-filled syringes (0.5 mL) + 10 separate needles
- 1 pre-filled syringe (0.5 mL) + 2 separate needles
- 10 pre-filled syringes (0.5 mL) + 20 separate needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Shake vigorously immediately before use.
Read the package leaflet before use.
Intramuscular use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1591/001 - pack of 1 without needle
EU/1/21/1591/002 - pack of 10 without needle
EU/1/21/1591/003 - pack of 1 + 1 separate needle
EU/1/21/1591/004 - pack of 10 + 10 separate needles
EU/1/21/1591/005 - pack of 1 + 2 separate needles
EU/1/21/1591/006 - pack of 10 + 20 separate needles

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INNER CARTON WITHOUT BLUE BOX – Multipack

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vaxneuvance suspension for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose (0.5 mL) contains 2 µg of pneumococcal polysaccharide of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F and 4 µg for serotype 6B conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein, adsorbed on aluminium phosphate adjuvant. One dose (0.5 mL) contains 125 µg Al³⁺.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: NaCl, L-histidine, polysorbate 20, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection

10 pre-filled syringes (0.5 mL) without needles. Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Shake vigorously immediately before use.
Read the package leaflet before use.
Intramuscular use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1591/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

Not applicable.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON WITH BLUE BOX – Multipack

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vaxneuvance suspension for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One dose (0.5 mL) contains 2 µg of pneumococcal polysaccharide of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F and 4 µg for serotype 6B conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein, adsorbed on aluminium phosphate adjuvant. One dose (0.5 mL) contains 125 µg Al³⁺.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: NaCl, L-histidine, polysorbate 20, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection

Multipack: 50 (5 packs of 10) pre-filled syringes (0.5 mL) without needles.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Shake vigorously immediately before use.
Read the package leaflet before use.
Intramuscular use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1591/007 50 pre-filled syringes without needles (5 packs of 10)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL – Pre-filled syringe

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Vaxneuvance

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

Injection

IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Shake vigorously before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 mL)

6. OTHER

MSD

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Vaxneuvance suspension for injection in pre-filled syringe Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are vaccinated because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This vaccine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vaxneuvance is and what it is used for
2. What you need to know before you receive Vaxneuvance
3. How Vaxneuvance is given
4. Possible side effects
5. How to store Vaxneuvance
6. Contents of the pack and other information

1. What Vaxneuvance is and what it is used for

Vaxneuvance is a pneumococcal vaccine given to help protect against diseases caused by 15 types of bacteria called *Streptococcus pneumoniae* or pneumococcus in individuals 18 years of age and older.

These diseases include lung infection (pneumonia), inflammation of the coverings of the brain and spinal cord (meningitis), and a severe infection in the blood (bacteraemia).

2. What you need to know before you receive Vaxneuvance

Do not receive Vaxneuvance if:

- you are allergic to the active substances or to any of the ingredients of this vaccine (listed in section 6), or to any vaccine that contains diphtheria toxoid.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you receive Vaxneuvance if:

- your immune system is weak (which means your body is less able to fight off infections) or if you are taking certain medicines that may make your immune system weak (for example, immunosuppressants or steroids).
- you have a high fever or severe infection. In these cases, the vaccination may have to be postponed until you have recovered. However, a mild fever or infection (for example having a cold) itself is not a reason to delay vaccination.
- you have any bleeding problems, bruise easily, or are taking medicines to prevent blood clots.

As with any vaccine, Vaxneuvance may not fully protect all persons who are vaccinated.

Children and adolescents

It has not been established whether Vaxneuvance can be used in children and adolescents younger than 18 years of age.

Other medicines/vaccines and Vaxneuvance

Vaxneuvance can be given at the same time as the flu (inactivated influenza) vaccine.

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if:

- you are taking, have recently taken, or might take any prescription medicines (for example, immunosuppressants or steroids which may make your immune system weak) or any medicines obtained without a prescription.
- you have recently received or plan to receive any other vaccine.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist, or nurse for advice before you receive this vaccine.

Driving and using machines

Vaxneuvance has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section 4 “Possible side effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

Vaxneuvance contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 milligrams) per dose, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How Vaxneuvance is given

One injection of Vaxneuvance is given by your doctor, pharmacist or nurse into your muscle (preferably in your upper arm).

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you have been given a pneumococcal vaccine before.

Special populations

One injection of Vaxneuvance may be given to individuals who have one or more underlying conditions that increase their risk for pneumococcal disease (such as those living with human immunodeficiency virus [HIV]).

If you have any further questions on the use of Vaxneuvance, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all vaccines, Vaxneuvance can cause side effects, although not everybody gets them.

Get medical care right away if you have symptoms of an allergic reaction, which may include:

- Wheezing or trouble breathing
- Swelling of the face, lips, or tongue
- Hives
- Rash

The following side effects can be seen after the use of Vaxneuvance:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Pain, swelling, or redness at the injection site
- Feeling tired
- Muscle aches

- Headaches
- Joint pain (in those 18 to 49 years of age)

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Joint pain (in those 50 years of age and older)
- Nausea (in those 18 to 49 years of age)
- Fever (in those 18 to 49 years of age)
- Itchiness at the injection site
- Dizziness (in those 18 to 49 years of age)
- Chills (in those 18 to 49 years of age)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Fever (in those 50 years of age and older)
- Warmth at the injection site
- Bruising at the injection site
- Dizziness (in those 50 years of age and older)
- Nausea (in those 50 years of age and older)
- Vomiting
- Chills (in those 50 years of age and older)
- Rash

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Allergic reaction such as hives, tongue swelling, flushing, and throat tightness

These side effects are generally mild and last a short time.

Tell your healthcare provider about these side effects or any other unusual symptoms that develop after you receive this vaccine.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vaxneuvance

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and syringe label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Vaxneuvance should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator. However, in circumstances where Vaxneuvance is temporarily held outside of refrigeration, the vaccine is stable at temperatures up to 25 °C for 48 hours.

6. Contents of the pack and other information

What Vaxneuvance contains

The active substances are:

- bacterial sugars from pneumococcus types 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F (2.0 micrograms of each type);
- bacterial sugar from pneumococcus type 6B (4.0 micrograms).

Each bacterial sugar is linked to a carrier protein (CRM₁₉₇). The bacterial sugars and the carrier protein are not alive and do not cause disease.

One dose (0.5 mL) contains approximately 30 micrograms carrier protein, adsorbed on aluminium phosphate (125 micrograms aluminium [Al³⁺]). Aluminium phosphate is included in the vaccine as an adjuvant. Adjuvants are included to improve the immune responses of vaccines.

The other ingredients are sodium chloride (NaCl), L-histidine, polysorbate 20, and water for injections.

What Vaxneuvance looks like and contents of the pack

Vaxneuvance is an opalescent suspension for injection, provided in a single-dose, pre-filled syringe (0.5 mL). Vaxneuvance is available in pack sizes of 1 or 10, either without needles, with 1 separate needle, or with 2 separate needles. Vaxneuvance is also available in multipacks comprising 5 cartons, each containing 10 pre-filled syringes without needles.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

The following information is intended for healthcare professionals only:

Vaxneuvance must not be injected intravascularly.

- Immediately prior to use, hold the pre-filled syringe horizontally and shake vigorously to obtain an opalescent suspension. Do not use the vaccine if it cannot be resuspended.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Attach a needle with Luer lock connection by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm.
- Exercise care to avoid harm from an accidental needle stick.

No data are available for administration via the subcutaneous or intradermal routes.

Vaxneuvance must not be mixed with any other vaccines in the same syringe.

Vaxneuvance can be administered concomitantly with seasonal quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated). Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Vaxneuvance should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

In the event of temporary temperature excursions, stability data indicate that Vaxneuvance is stable at temperatures up to 25 °C for 48 hours.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤である V114の添付文書（案）並びにその同種同効品としてプレベナー13水性懸濁注及びニューモバックス NP シリンジの添付文書（2022年5月時点）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	バクニューバンス水性懸濁注シリンジ	プレバナー13水性懸濁注	ニューモバックス NP シリンジ
一般名	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)	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)	肺炎球菌ワクチン
会社名	MSD 株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社
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	○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	2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者 ○脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 ○肺炎球菌による感染症の予防 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者 3) 高齢者 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の上の余裕のある患者
添付文書改訂日	-	2021年9月	2020年12月

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

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00917
販売開始	2013年10月

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

下記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（CRM₁₉₇）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-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

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

3.2 組成

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	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）
添加剤	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）

3.3 製剤の性状

販売名	プレベナー13水性懸濁注
pH	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤

4. 効能又は効果

○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者

肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、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

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。
- 5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。
- 5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。
 - ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
 - ・糖尿病
 - ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
 - ・先天的又は後天的無脾症（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

6. 用法及び用量

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：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。

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。

7.2 CRM₁₉₇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。

*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]

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¹⁾を参照）。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注者（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。

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注者である。[9.1.2参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注者である。[9.1.2参照]

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。

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。

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。

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）

- 11.1.2 痙攣（頻度不明）

- 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。

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			注射部位に局限したリンパ節症	
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				注射部位に局限したリンパ節症
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%）			

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) 「プレバナー13水性懸濁注の使用法」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。

15. その他の注意

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、同じ年齢群の健康人に本剤を1回接種した時と同様であることが示唆された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

肺炎球菌ワクチン接種歴のない65歳以上の高齢者764例を対象に実薬対照、無作為化割付け、Modified二重盲検試験を実施した。1：1比で本剤（以下、13vPnC）又は23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、23vPS）の2群に無作為に割付け（13vPnC接種群：382例、23vPS接種群：382例）、いずれかのワクチン0.5mLを1回筋肉内接種した³⁾。

13vPnC後14日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注1)}は、179/321例（55.8%）で認められ、主なものは、疼痛：141/317例（44.5%）、紅斑：86/312例（27.6%）、腫脹：65/310例（21.0%）及び上腕の可動性の低下：48/312例（15.4%）であった。また、全身性の副反応^{注1)}は、119/314例（37.9%）で認められ、主なものは、筋肉痛：58/311例（18.6%）、疲労：50/309例（16.2%）及び頭痛：28/308例（9.1%）であった（承認時）。

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オプソニン食食活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）（以下、OPA GMT）は、23vPS接種群と比較して非劣性であった^{注2)}。

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（72.9%）の方が、23vPS接種群（45.8%）と比較して統計学的に有意に高かった^{注3)}。

注1：被験者（高齢者）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。

注2：OPA GMT比（13vPnC/23vPS）の両側95%信頼区間（CI）下限>0.5

注3：OPA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>0

13vPnC又は23vPSの接種1か月後のOPA GMTの比較

血清型	OPA GMT (95%CI)		比 ^{a)} (95%CI)
	13vPnC	23vPS	
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：OPA GMT比（13vPnC/23vPS）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（TIV併用）

23vPS接種歴のない高齢者を対象とした3価不活化インフルエンザワクチン（以下、TIV）との同時接種試験（欧州）

肺炎球菌ワクチン接種歴のない65歳以上の高齢者1160例を対象に、13vPnCとTIVを同時接種する無作為化割付け、二重盲検試験を実施した。1：1比で、1回目接種ワクチン/2回目接種ワクチンとして、13vPnC+TIV/プラセボ（同時接種群）又はプラセボ+TIV/13vPnC（単独接種群）の2群に無作為に割付け（同時接種群：580例、単独接種群：580例）、接種順序に従い、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⁴⁾。

接種後14日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注4)}は、13vPnC+TIV/プラセボ（同時接種群）の1回目接種後で229/488例（46.9%）、プラセボ+TIV/13vPnC（単独接種群）の2回目接種後で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。また、全身性の副反応^{注4)}は、13vPnC+TIV/プラセボ（同時接種群）の1回目接種後で307/510例（60.2%）であり、プラセボ+TIV/13vPnC（単独接種群）の2回目接種後の237/488例（48.6%）と比較して高かった（承認時）。

免疫原性：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同時接種群の1か月後のHI抗体価は、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^{注5)}が示されたが、A/H3N2株について、わずかに非劣性基準を下回った。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）⁵⁾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1か月後のHI抗体価は、3株とも評価基準をすべて満たした。

13vPnCに含まれる13血清型について、13vPnC+TIV同時接種1か月後のIgG抗体濃度の幾何平均濃度（以下、IgG GMC）は、13vPnC単独接種群と比較して、13血清型中12血清型について非劣性^{注6)}が示されたが、血清型19Fについて、IgG GMC比の95%CIの下限が0.49で非劣性基準をわずかに下回った。13vPnC+TIV同時接種1か月後の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^{注7)}であった。

注4：被験者（高齢者）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。

注5：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>0.10

注6：IgG GMC比の両側95%CI下限>0.5

注7：OPA GMT比の両側95%CI下限>0.5

13vPnC+TIV/プラセボ^{a)}（同時接種群）の1回目接種後とプラセボ+TIV/13vPnC^{b)}（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+TIV/プラセボ ^{a)} (同時接種群) 1回目接種後	プラセボ+TIV/13vPnC ^{b)} (単独接種群) 2回目接種後	
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：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）

17.1.3 国内Ⅲ相試験

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例を対象に単群、非盲検試験を実施した。13vPnC 1回0.5mLを1回筋肉内接種した。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⁶⁾。

18歳以上65歳未満の年齢群では、13vPnC接種後14日間（接種当日含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注8)}は、98/146例（67.1%）で認められ、主なものは、疼痛：96/145例（66.2%）、腫脹：17/136例（12.5%）、及び紅斑：10/135例（7.4%）であった。また、全身性の副反応^{注9)}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%）、下痢：26/141（18.4%）及び関節痛：19/138（13.8%）であった。

6歳以上18歳未満の年齢群では、13vPnC接種後7日間（接種当日含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注8)}は、43/52例（82.7%）で認められ、主なものは、疼痛：41/52例（78.8%）、腫脹：16/47例（34.0%）、及び紅斑：10/47例（21.3%）であった。また、全身性の副反応^{注9)}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（30.6%）、頭痛：12/49例（24.5%）及び発熱：7/48（14.6%）であった。

免疫原性：

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。

13vPnCに含まれる全血清型について、13vPnC接種1か月後のIgG^{注10)} GMCは、接種前と比較して上昇した。

注8：被験者が電子日誌にて報告したものの発現頻度は、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。

注9：保護者が電子日誌にて報告したものの発現頻度は、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。

注10：IgGはdirect Luminex immunoassay (dLIA) を用いて測定

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

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

17.1.4 国内Ⅲ相試験（同時接種）

生後3～6か月齢の健康乳幼児551例（本剤 [13vPnC] +DPT同時接種群：183例、沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン [7vPnC] +DPT同時接種群：184例、DPT単独接種群：184例）を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。13vPnC+DPT同時接種群では、13vPnC及びDPTの各0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）皮下接種した⁷⁾。

13vPnC接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注11)}は、1回目接種では119/175例（68.0%）、2回目接種では119/167例（71.3%）、3回目接種では106/171例（62.0%）、4回目接種では105/153例（68.6%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目100/171例（58.5%）、2回目104/166例（62.7%）、3回目90/168例（53.6%）、4回目92/148例（62.2%）、腫脹：1回目69/168例（41.1%）、2回目77/160例（48.1%）、3回目72/164例（43.9%）、4回目73/149例（49.0%）であった。また、13vPnCとDPTを同時接種後7日間（接種当日を含む）に、全身性の副反応^{注11)}は、1回目接種では108/177例（61.0%）、2回目接種では104/170例（61.2%）、3回目接種では97/168例（57.7%）、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（承認時）。

免疫原性：侵襲性肺炎球菌感染症に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1か月後のIgG抗体濃度0.35 μg/mLが、WHOから提示されている⁸⁾。13vPnCを接種したときの初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 μg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.7～100.0%及び98.7～100.0%であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG GMCは、それぞれ3.64 μg/mL（血清型23F）～13.86 μg/mL（血清型14）、2.48 μg/mL（血清型3）～19.70 μg/mL（血清型14）の範囲であった。

注11：保護者が電子日誌にて報告したものの発現頻度は、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。

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

血清型	0.35 μg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
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0.35 μg/mL以上に達した被験者の割合

b：7vPnC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

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0.35 µg/mLに達した被験者の割合 (%)

血清型	0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)		抗体保有率の差 (%) (95%CI)
	13vPnC	7vPnC	
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0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

b：7vPnC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

17.1.5 国内Ⅲ相試験（単独接種）

生後2～6か月齢の健康乳幼児193例を対象に13vPnC 0.5mLを計4回（初回免疫として3回、追加免疫として1回）皮下接種した⁹⁾。

13vPnC接種後7日間（接種当日を含む）に、局所（注射部位）の副反応^{注12)}は、1回目接種では139/186例（74.7%）、2回目接種では136/180例（75.6%）、3回目接種では123/174例（70.7%）、4回目接種では122/170例（71.8%）で認められ、主なものは、紅斑：1回目138/186例（74.2%）、2回目134/180例（74.4%）、3回目116/171例（67.8%）、4回目113/166例（68.1%）、腫脹：1回目83/176例（47.2%）、2回目93/173例（53.8%）、3回目89/165例（53.9%）、4回目93/163例（57.1%）であった。また、全身性の副反応^{注12)}は、1回目接種では119/182例（65.4%）、2回目接種では114/177例（64.4%）、3回目接種では93/162例（57.4%）、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）：1回目56/170例（32.9%）、2回目54/163例（33.1%）、3回目62/154例（40.3%）、4回目76/150例（50.7%）であった（承認時）。

免疫原性：初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.2～100.0%及び98.9～100.0%であった。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG GMCは、それぞれ2.57 µg/mL（血清型23F）～14.69 µg/mL（血清型14）、2.06 µg/mL（血清型3）～16.33 µg/mL（血清型14）の範囲であった。

注12：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。

13vPnCを接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 µg/mLに達した被験者の割合 (%)

血清型	初回免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)
	1	100.0 (97.9, 100.0)
3	100.0 (97.9, 100.0)	99.4 (96.9, 100.0)
4	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
5	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
6B	98.3 (95.1, 99.6)	100.0 (97.9, 100.0)
7F	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
9V	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)

血清型	初回免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 µg/mL以上の抗体保有率 ^{a)} (%) (95%CI)
	14	100.0 (97.9, 100.0)
18C	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19A	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)
19F	97.2 (93.5, 99.1)	98.9 (96.0, 99.9)
23F	97.7 (94.3, 99.4)	98.9 (96.0, 99.9)

CI：信頼区間

a：IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

**17.2 製造販売後調査等

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（以下、QIV）との同時接種試験（米国）

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¹⁰⁾。

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13)}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14)}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15)}が示された。

注13：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と

注14：OPA GMT比の両側95% CIF限>0.5

注15：HAI GMT比の両側95% CIF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）

18. 薬効薬理

18.1 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（CRM₁₉₇）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¹¹⁻¹³。

21. 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。

22. 包装

1シリンジ0.5mL 1本

* * 23. 主要文献

- 1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A（厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016yw1.html>
- 2) 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）
- 3) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（非劣性試験、未接種者、B1851088試験）
[L20140228005]
- 4) 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]
- 5) 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
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（オープン試験、未接種者、B1851172試験）
- 7) 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]
- 8) World Health Organization Technical Report Series. 2005; 927: 92-98
- 9) 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]
- 10) 社内資料：製造販売後臨床試験（非劣性試験、QIV併用、B1851138試験）
- 11) Lindberg, A. A. et al.: Vaccine. 1999; 17 (Suppl.2): S28-S36
- 12) Clutterbuck, E. A. et al.: J Infect Dis. 2012; 205 (9): 1408-1416
- 13) Jackson, L. A. et al.: Vaccine. 2013; 31 (35): 3594-3602

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



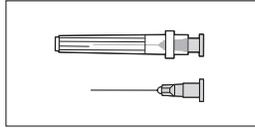
【プレベナー13水性懸濁注の使用法】

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[※]を用意する。

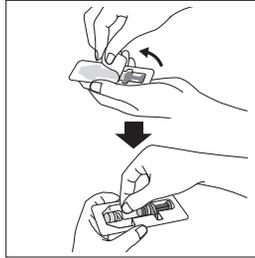
被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。(筋肉内注射については⑧の1)も参照)

注：本剤には注射針が添付されていない。



②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

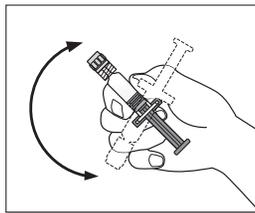
プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体（パレル部）をつまんで取り出す。



**③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)もし反転を繰り返しても沈殿物(塊)があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。

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



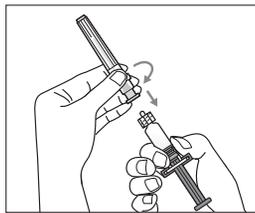
④シリンジキャップをはずす。

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。

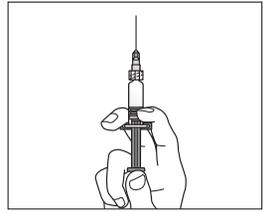
シリンジのルアーロックアダプターを保持し、注射針の回転が止まるまで、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。(回転が止まった後も無理に回転させた場合、注射針の針基が破損する場合がある。また、回転が途中の場合、シリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。)



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。

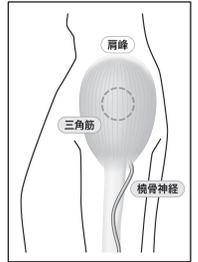
上腕三角筋部を完全に露出させる。皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋に筋肉内注射する。

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。

貯法：2～8℃、凍結を避けること
有効期間：製造日から28箇月

細菌ワクチン類

承認番号	22800AMX00462000
販売開始	2020年12月

生物学的製剤基準

肺炎球菌ワクチン

ニューモバックス®NPシリンジ

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

PNEUMOVAX®NP Syringes



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 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。[18.1 参照]
- 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 本剤の成分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
- 2.5 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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、肺炎球菌中で高頻度にみられる下記23種類の莢膜型の肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した莢膜ポリサッカライドを混合した液剤である。なお、本剤は肺炎球菌の莢膜由来成分からなる不活化ワクチンである。また、種菌を調製する前段階でウシ由来成分（ヘミン）を使用し、製造工程に用いる酵素の製造にウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。

3.2 組成

販売名	ニューモバックス®NPシリンジ
有効成分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
容量	0.5mL
分量： 1シリンジ中	次の23種類の肺炎球菌の莢膜中に存在するポリサッカライドを各型あたり25μgずつ（総計575μg）含有する。 肺炎球菌莢膜型（デンマーク式命名法）： 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F
添加剤	フェノール1.25mg、塩化ナトリウム4.5mg

3.3 製剤の性状

販売名	ニューモバックス®NPシリンジ
pH	6.0～7.4
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色澄明な水性注射剤

4. 効能又は効果

2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人及び患者

- 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防
- 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上余裕のある患者

6. 用法及び用量

1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。

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]

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。
- 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 過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されている^{1)、2)}。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。[9.1.7 参照]

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 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]
 - 9.1.2 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
 - 9.1.3 過去に痙攣の既往のある者
 - 9.1.4 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
 - 9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
 - 9.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
 - 9.1.7 過去に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者 [8.4 参照]
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]
- 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。[9.1.6 参照]
- 9.8 高齢者
接種にあたっては、予診等を十分にを行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
免疫抑制剤等	本剤の効果が得られないおそれがある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下していることがある。

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。

11.1 重大な副反応

11.1.1 アナフィラキシー様反応 (頻度不明)

呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、発汗等があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少 (頻度不明)

小康期にある特発性血小板減少性紫斑病患者において血小板減少の再燃がみられたことが報告されている。

11.1.3 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害 (頻度不明)

11.1.4 蜂巣炎・蜂巣炎様反応、注射部位壊死、注射部位潰瘍 (頻度不明)

本剤接種後、主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応 (発赤、腫脹、疼痛、発熱等) があらわれ、壊死や潰瘍に至ることがある。

11.2 その他の副反応

	5%以上 ^{注)}	1~5%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	頻度不明
全身症状		倦怠感、違和感、悪寒、発熱	ほてり	無力症
筋・骨格系		筋肉痛		関節痛、関節炎、CK上昇
局所症状 (注射部位)	疼痛、熱感、腫脹、発赤	硬結	瘙癢感	可動性の低下
精神神経系		頭痛		感覚異常、熱性痙攣、浮動性めまい
呼吸器			咽頭炎、鼻炎	
消化器			悪心	嘔吐、食欲減退
血液				リンパ節症・リンパ節炎、白血球数増加
皮膚			皮疹	蕁麻疹、多形紅斑
その他		ALT上昇	腋窩痛	血清病、血清C-反応性蛋白 (CRP) 上昇

注) 発現頻度は旧製剤の臨床試験及び使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いること。
- 2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- 3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.1 参照]
- 4) 針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかり固定して、用法・用量に従い全量を投与すること。
- 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。
- 6) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

14.1.2 接種部位

- 1) 通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。
- 2) 筋肉内注射にあたっては、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。
 - ・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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤は、含有する莢膜型以外の型の肺炎球菌による感染に対しては予防効果がない。
- 15.1.2 頭蓋骨骨底骨折あるいは脳脊髄液の外部疎通に起因する肺炎球菌の感染の予防には効果がないと考えられる。
- 15.1.3 肺炎球菌の感染の著しいおそれのある者に対してペニシリン等の抗生物質の予防投与が行われている場合は、本剤の接種後も抗生物質の投与を中止しないことが望ましい。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内2施設で総計130例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。65名の成人に本剤を接種し、23種類すべての莢膜型に対する接種前及び接種後の抗体価をELISA法で測定した。接種後の幾何平均抗体価は接種前の2.3~15.3倍 (中央値8.6倍) の上昇を示し、2倍以上の抗体反応を示した率は各型別に51.6~96.9% (中央値92.2%) であった。承認時において本剤の予防効果を検証した試験は実施されていない。65例中49例 (75.4%) 96件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛47件 (72.3%)、注射部位発赤17件 (26.2%)、注射部位腫脹15件 (23.1%)、頭痛4件 (6.2%)、腋窩痛3件 (4.6%)、注射部位瘙癢感2件 (3.1%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

肺炎球菌は、その莢膜によって体内での食菌作用から保護されており、肺炎球菌莢膜の構成成分であるポリサッカライド (多糖体) に対する抗体が菌体莢膜と結合すると、食菌作用が著しく増強され、菌は貪食される。

本剤は抗原として23種類の肺炎球菌莢膜血清型ポリサッカライドを含む肺炎球菌ワクチンであり、本剤を接種することにより23種類の肺炎球菌莢膜血清型ポリサッカライドに対する抗体価が上昇し、感染防御能を増強すると考えられる³⁾。一般に、莢膜血清型特異的防御抗体レベルの上昇は、ワクチン接種後第3週までに生じる⁴⁾。

細菌莢膜血清型ポリサッカライドは、主にT細胞非依存性メカニズムによって抗体を誘発する。そのため、ほとんどの肺炎球菌莢膜血清型に対する抗体応答は、免疫系が未熟な2歳未満の幼児では一般に乏しいか又は不安定である⁴⁾。23価肺炎球菌ワクチンを用いた臨床試験により、これらの莢膜血清型に対する免疫原性が示された。また、12価、14価及び23価の肺炎球菌ワクチンを2歳以上の小児及び成人に投与した臨床試験により、これらの莢膜血清型に対する免疫原性が示された^{1), 5) -7)}。[2.1 参照]

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

シリンジ 0.5mL 1本

23. 主要文献

- 1) Borgono JM, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1978 ; 157 : 148-54.
- 2) Musher DM, et al. J Infect Dis. 2010 ; 201 : 516-24.
- 3) Austrian R. The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes. New York, Raven Press. 1976 ; 79-89.
- 4) CDC : MMWR. 1997 ; 46 (RR-8) .
- 5) Smit P, et al. JAMA. 1977 ; 238 : 2613-6.
- 6) Hilleman MR, et al. Bull WHO. 1978 ; 56 : 371-5.
- 7) Weibel RE, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1977 ; 156 : 144-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

25. 保険給付上の注意

本剤は「2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7007228302

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

20XX年XX月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876311貯 法：2～8℃、凍結を避けること
有効期間：製造日から24箇月細菌ワクチン類
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）

承認番号	
販売開始	

バクニュバンス®

水性懸濁注シリンジ

VAXNEUVANCE® Aqueous Suspension
Syringes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

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.2 明らかな発熱を呈している者
- 2.3 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、「3.2 組成」の項に示す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。

3.2 組成

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

3.3 製剤の性状

販売名	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ
pH	5.3～6.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	振り混ぜるとき乳白色の均質な懸濁液

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

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

6. 用法及び用量

1回0.5 mLを筋肉内に注射する。

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]

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。

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。

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]

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]

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。

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。

10. 相互作用

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。

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。

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。

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。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（019試験）

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、本剤又は沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV13）を1回筋肉内に接種する二重盲検比較試験を実施した。本剤又はPCV13接種後30日目の血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）（以下、OPA GMT）及び本剤固有の2血清型に対する血清型特異的OPA応答率（治験薬接種前から接種後30日目のOPA上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合）を表1及び表2に示す。

血清型特異的OPAGMTにおいて、本剤とPCV13に含まれる13共通血清型ではPCV13に対する非劣性が示され、本剤固有の2血清型ではPCV13に対する優越性が示された。また、本剤固有の2血清型に対する血清型特異的OPA応答率において、PCV13に対する優越性が示された。本剤で血清型特異的免疫グロブリンG（IgG）幾何平均抗体濃度（GMC）（以下、IgG GMC）の免疫応答も確認された。

表1 本剤又はPCV13接種後30日目の血清型特異的OPA GMT（019試験）

血清型	本剤群（N=602）		PCV13群（N=600）		CMT比* [両側95%CI] * （本剤群/PCV13群）
	n	GMT*	n	GMT*	
13共通血清型†					
1	598	256.3	598	322.6	0.79 [0.66, 0.96]

3	598	216.2	598	135.1	1.60 [1.38, 1.85]
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 [0.57, 0.80]
5	598	447.3	598	563.5	0.79 [0.64, 0.98]
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 [0.84, 1.19]
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 [1.02, 1.48]
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 [0.68, 0.90]
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 [0.70, 0.94]
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 [0.64, 0.89]
18C	598	2757.7	598	2583.	1.07 [0.91, 1.26]
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 [0.70, 0.93]
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 [0.76, 1.02]
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 [0.96, 1.44]
2非共通血清型 [‡]					
22F	594	2375.2	586	74.6	31.83 [25.35, 39.97]
33F	598	7994.7	597	1124.9	7.11 [6.07, 8.32]

*GMT、GMT比及びその95%CIは、制約付き経時測定データ解析（eLDA法）により算出した。

[†]13共通血清型の非劣性は、推定GMT比（本剤/PCV13）の95%CIの下限が0.5を超えることに基づく。

[‡]2非共通血清型の優越性は、推定GMT比（本剤/PCV13）の95%CIの下限が2.0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

CI=信頼区間、GMT=幾何平均抗体価（1/dil）、OPA=オプゾニン化食気活性

表2 本剤又はPCV13接種後30日目の非共通血清型の血清型特異的OPA応答率（019試験）

血清型	OPA 応答率（例数）（m/n）		OPA 応答率の差 （本剤群－PCV13群） 推定値 [両側95%CI] *
	本剤群（N=602）	PCV13群（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

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。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（017試験）

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1,515例を対象に、本剤又はPCV13を1回筋肉内に接種し、その半年後に23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、PPSV23）を接種する二重盲検比較試験を実施した。リスク因子には、基礎疾患（糖尿病、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性心疾患）及び行動因子（喫煙、飲酒）が含まれた。

本剤又はPCV13接種後30日目の血清型特異的OPAGMTを表3に示す。血清型特異的OPAGMT及びIgG GMCは13共通血清型では、2つの接種群で概して同程度で、2固有血清型は本剤群で高かった。また、PPSV23接種後30日目の血清型特異的OPAGMT及びIgG GMCは、本剤に含まれる15血清型すべてで2つの接種群で概して同程度であった。

表3 本剤又はPCV13接種後30日目の血清型特異的OPAGMT（017試験）

血清型	本剤群（N=1,13）			PCV13群（N=379）		
	n	Observed GMT	95% CI*	n	Observed GMT	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)
本剤固有の2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)

*95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の CI を逆変換して求めた。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数
CI=信頼区間、GMT=幾何平均抗体価 (1/dil)、OPA=オプソニン化食生活性

本剤の注射部位有害事象の発現頻度は78.7% (893/1,134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75.8% (860/1,134例)、接種部位腫脹21.7% (246/1,134例) 及び接種部位紅斑15.1% (171/1,134例) であった。また、本剤接種後の全身性の有害事象の発現頻度は62.3% (707/1,134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34.3% (389/1,134例)、筋肉痛28.8% (327/1,134例)、頭痛26.5% (300/1,134例) 及び関節痛12.7% (144/1,134例) であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (018試験)

肺炎球菌ワクチン接種歴がない CD4+T 細胞が50 cells/μL 以上及び血漿ヒト免疫不全ウイルス (HIV) リボ核酸 (RNA) が50,000 copies/mL 未満の18歳以上の HIV 患者302例を対象に、本剤又は PCV13を1回筋肉内に接種し、その8週間後に PPSV23を接種する二重盲検比較試験を実施した。

本剤又は PCV13接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT を表4に示す。また、本剤で血清型特異的 IgG GMC の免疫応答も確認された。PPSV23の連続接種後30日目の OPA GMT 及び IgG GMC は、本剤に含まれる15血清型すべてで2つの接種群で概して同程度であった。

表4 本剤又は PCV13 接種後 30 日目の血清型特異的 OPA GMT (018 試験)

血清型	本剤群 (N=152)			PCV13群 (N=150)		
	n	Observed GMT	95%CI*	n	Observed GMT	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)
本剤固有の2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)

*95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度での濃度の平均値の CI を逆変換して求めた。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数
CI=信頼区間、GMT=幾何平均抗体価 (1/dil)、OPA=オプソニン化食生活性

本剤接種後の注射部位有害事象の発現頻度は63.8% (97/152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57.2% (87/152例)、接種部位腫脹11.8% (18/152例) 及び接種部位紅斑4.6% (7/152例) であった。また、本剤接種後の全身性の有害事象の発現頻度は42.8% (65/152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20.4% (31/152例)、頭痛13.2% (20/152例)、筋肉痛12.5% (19/152例) 及び関節痛3.3% (5/152例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 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、食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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

シリンジ 0.5 mL 1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

25. 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)。

添付文書（案）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）	4
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.3.1 用法・用量（案）	7
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	7
1.8.4 接種上の注意（案）及びその設定根拠.....	8

表一覧

	頁
表 1.8.4-1 接種上の注意（案）及びその設定根拠.....	8

略号及び用語の定義

略語／用語	定義	
ACP	Alternative Carrier Protein	代替キャリアタンパク質
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
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PCV13	Prevnar 13™/Prevenar 13™	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）
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharides	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23/PPV23	PNEUMOVAX™23/23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン
V114	—	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）

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

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

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

V114は、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 PnPs を含む肺炎球菌結合型ワクチンであり、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、現在承認されている肺炎球菌結合型ワクチンには含まれていない2種類の血清型（22F及び33F）の抗原が含まれている。

IPD を含む肺炎球菌性疾患は、成人では、特に高齢者（65歳以上）、基礎疾患（例：慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、糖尿病、喘息）を有する成人、及び免疫不全の成人（例：HIV 感染患者、HSCT 患者）において、高い罹患リスクがある[2.5.1.2.2 項]。

本剤の効能・効果（案）は海外及び国内の臨床試験成績に基づいて設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（019試験）は、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、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した国際共同第Ⅲ相試験である。019試験には、本邦からも65歳以上の日本人健康成人が組み入れられた。本試験の全集団における免疫原性では、13共通血清型でPCV13に対する非劣性を、V114固有の2血清型及び血清型3でPCV13に対する優越性を示した。本邦承認申請に合致した65歳以上の部分集団における免疫原性も、全集団と同様であった。また、65歳以上の日本人集団は、全集団（50歳以上）及び65歳以上の部分集団と一貫した免疫原性の結果を示した[2.5.4.3.1.1.3 項]。日本人集団のV114の忍容性は良好で、日本人集団と65歳以上の部分集団の安全性プロファイルも類似していた[2.5.5.5.2 項]。

さらに、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を対象とした2つの臨床試験（017試験及び018試験）を実施した。

017試験は、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を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した海外第Ⅲ相試験である。肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子の有無にかかわらず、免疫能が正常な18～49歳の成人において、V114は免疫原性を示した。また、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子〔基礎疾患（糖尿病、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、慢性心疾患）及び行動因子（喫煙、飲酒）〕を有する免疫能が正常な18～49歳の成人においても同様であった。この結果は、13共通血清型でPCV13に対する非劣性が、V114固有の2血清型及び血清型3でPCV13に対する優越性が検証された019試験の結果と一貫していた[2.5.4.3.1.2.1 項]。忍容性は、肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子の有無にかかわらず良好であり、V114の安全性プロファイルはPCV13と類似していた[2.5.5.2.3.3 項]。

018試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の成人 HIV 感染患者を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した海外第Ⅲ相試験である。免疫不全状態の被験者（HIV 感染患者）において、V114は免疫原性を示した[2.5.4.3.1.2.2 項]。また、018試験でのV114の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは免疫能が正常な肺炎球菌ワクチン未接種の成人と類似していた[2.5.5.2.3.4 項]。

その他の第Ⅲ相試験として、021試験（インフルエンザワクチンと V114の同時接種）、016試験（V114又はPCV13とPPSV23の連続接種）及び020試験（ロットの一貫性）を実施した。

021試験は、PPSV23接種歴の有無にかかわらず、50歳以上の健康成人を対象として、インフルエンザワクチンと同時接種したV114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した海外第Ⅲ相試験である。本試験では、V114とインフルエンザワクチンの同時接種群は非同時接種群に対する非劣性を示し、PPSV23接種歴の有無にかかわらず免疫原性を示すことが認められた[2.5.4.3.1.3 項]。

016試験は、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、V114の接種から1年後にPPSV23を接種した際のV114の安全性、忍容性及び免疫原性を検証した海外第Ⅲ相試験である。本試験では、V114又はPCV13接種後12ヵ月目にPPSV23を連続接種した場合、V114はPCV13と同程度の免疫原性を示し、V114接種後少なくとも12ヵ月間免疫応答が持続した[2.5.4.3.1.4 項]。

020試験は、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、V114のロットの一貫性を検証した海外第Ⅲ相試験である。本試験では、異なるロットにおいてもV114の15の血清型において一貫した免疫原性を示した[2.5.4.3.1.5 項]。

一方、国内では、第Ⅰ相試験（015試験）を実施し、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の日本人健康成人を対象として、V114の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。65歳以上の日本人健康成人（コホートA）において、V114は免疫原性を示し、50歳以上65歳未満の日本人健康成人（コホートB）及び50歳以上のすべての日本人健康成人（コホートA及びB、全集団）においても、同様の結果が示された。日本人及び非日本人の免疫原性の比較のため、015試験と海外第Ⅱ相試験（006試験）（Formulation B 群）の結果を50歳以上及び65歳以上の健康成人で比較した結果、治験薬接種後30日目の血清型特異的OPA GMT比（V114/PCV13）及びIgG GMC比（V114/PCV13）は、いずれの年齢層でも日本人と非日本人の間で類似していた[2.5.4.3.2.1 項]。また、全般的に日本人健康成人の安全性プロファイルは海外006試験の健康成人と類似していた[2.5.5.5.1 項]。この結果に基づく65歳以上の日本人及び非日本人の免疫原性及び安全性の類似性を踏まえ、019試験に65歳以上の日本人健康成人を組入れ可能であると判断した。

効能・効果（案）を設定するにあたり、50歳以上の健康成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（006試験）及び国内第Ⅰ相試験（015試験）の免疫原性及び安全性の類似性、並びに国際共同第Ⅲ相試験（019試験）における65歳以上の日本人集団と65歳以上の部分集団並びに50歳以上の全集団との安全性及び免疫原性結果の一貫性を踏まえ、日本人におけるV114の免疫原性及び安全性の評価には、日本人が組み入れられた2試験（015試験及び019試験）の結果に加え、海外試験結果を外挿することは可能であると考えた。

019試験の結果、V114は高齢者に対する安全性プロファイルは良好で、血清型特異的な免疫応答

を誘導したことから、65歳以上の日本人高齢者における肺炎球菌による感染症の予防効果は十分に期待できると考え、高齢者における肺炎球菌による感染症の予防を効能・効果（案）として設定した。

なお肺炎球菌性疾患は、高齢者以外に基礎疾患を有する成人及び免疫不全の成人でリスクが高くなる。肺炎球菌性疾患に罹患するリスク因子は多種多様であるが、国内の「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」（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）では慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、糖尿病及び免疫不全などがあげられており、成人 IPD 患者（1,702例）のうち、基礎疾患を有する割合は、慢性心疾患7.2%、慢性閉塞性肺疾患5.8%、慢性腎障害4.7%、慢性肝疾患4.2%及び糖尿病15.0%であった[資料5.4:001]。これら肺炎球菌性疾患に罹患するリスクのある者には肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。

成人を対象とした V114の臨床試験成績のうち、海外017及び018試験の結果、V114は18～49歳の肺炎球菌性疾患リスク因子を有する免疫能が正常な成人及び18歳以上の HIV 感染を有する免疫不全患者に対する安全性プロファイルは良好で、13共通血清型に対する免疫原性は PCV13（リスクのある成人への使用が承認されている唯一の PCV）と同程度であり、V114固有の血清型（22F 及び33F）に対する免疫応答を誘導した。017試験ではリスク因子別及び2つ以上のリスク因子を有する成人においても一貫した免疫応答を誘導した。017試験の対象集団（免疫能が正常な慢性肝疾患、慢性肺疾患、慢性心疾患及び糖尿病等の基礎疾患を有する成人）は、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した状態、018試験の対象集団（HIV 感染患者）は、T 細胞障害に伴う全身的な免疫機能が低下した状態であり、これらの試験に組み入れられた被験者は肺炎球菌性疾患に罹患するリスクのある集団を代表する疾患又は状態であると考えられる。このリスクのある集団に対して V114は免疫応答を誘導したことから、免疫能が正常なその他のリスク因子（慢性髄液漏や人工内耳の装用など）を持つ成人、局所的に免疫機能が低下した成人（慢性腎疾患、無脾症・脾臓摘出者、鎌状赤血球を含む異常ヘモグロビン症など）及び基礎疾患や治療により免疫能が低下した成人に対しても同程度の免疫応答を誘導すると考えられる。

50歳以上の日本人成人及び非日本人成人の免疫原性の類似性から、V114は本邦においても肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子を有する成人に対して海外試験結果と同様な免疫応答を誘導することが考えられ、肺炎球菌による感染の予防効果を示すことが期待できると考える。

これより、肺炎球菌性疾患に罹患するリスクが高いと考えられる日本人成人に対して、肺炎球菌による感染症の予防を効能・効果（案）とし、効能又は効果に関連する注意には、「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」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以下の疾患又は症状を有する者とした。

- 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

なお、PCV13の効能・効果には、「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」が含まれている。PCV13は、肺炎球菌疾患罹患リスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴のない6～64歳の日本人を対象としたPCV13単回接種時の安全性及び免疫原性を評価した臨床試験において、13種の血清型に対する免疫応答を誘導し、安全性プロファイルは許容可能で忍容性は良好であった。この臨床試験では、017試験又は018試験では組み入れられていない血液又は固形臓器の悪性腫瘍、人工内耳又は慢性髄液漏等の解剖学的生体防御の異常を有する者も組入れ対象に含まれていた。

V114は、このPCV13との比較で13共通血清型ではPCV13と同程度の、V114固有の2血清型ではPCV13より高い免疫応答を誘導し、安全性プロファイルも類似していたことから、国内ガイドラインで肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている疾患や状態を有する成人に対しても、安全性及び有効性を示すことが期待される。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

1回0.5 mL を筋肉内に注射する。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

若年成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（001試験）[資料5.4: 002]及び50歳以上の成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（002試験）[資料5.4: 003]成績から、V114のアルミニウムアジュバント製剤は、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（003試験）での免疫原性結果からワクチン製剤の最適化を検討し、変更された新製剤（V114 Formulation B）を海外第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（005試験）で評価した。

005試験では、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て、V114 Formulation Bの異なる組成の4製剤[V114中用量群、V114高用量群、V114中用量群（ACP結合製剤）又はV114高用量群（ACP結合製剤）]の安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。成人での免疫応答は、15の血清型すべてに対してV114の各製剤群で同程度であった。また、乳児でも、V114中用量群とV114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、V114固有の2血清型ではPCV13群より高かった。さらにワクチンで誘導される抗体濃度の観点から、乳児でACPを用いる明確なベネフィットは示されなかった[2.7.6.2.1項]。

そのため、成人を対象とした第Ⅱ相試験（006試験、007試験）及び乳児を対象としたより大規

模な第II相試験（008試験）でのV114製剤（V114 Formulation B）の評価では、005試験のV114中用量群と同じ組成の製剤を使用した。

これらの第I相及び第II相臨床試験成績から、その後の成人を対象とした第III相試験でも、最終製剤としてV114 Formulation Bを用いることとした。

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、V114最終製剤が15の血清型すべてに対して免疫原性を示すことが確認された。また、日本人を対象とした第I相試験（015試験）でもV114最終製剤を用いており、015試験及び国際共同第III相試験（019試験）に組み入れられた65歳以上の日本人集団でも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。[2.7.3.2項]に記載した臨床データパッケージに含まれるすべての試験の用法・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、V114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V114の用法・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る。

1.8.4 接種上の注意（案）及びその設定根拠

接種上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 接種上の注意（案）及びその設定根拠

	接種上の注意（案）	設定根拠
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	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。 2.2～2.4 予防接種法施行規則に基づき、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。
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	8.1～8.3 予防接種実施規則及び定期接種実施要領を参考に予防接種前の一般的注意として設定した。

	接種上の注意（案）	設定根拠
	<p>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。</p>	
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）	<p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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</p> <p>9.1.4 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>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</p> <p>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。</p>	<p>9.1.1 国内における既承認ワクチンの添付文書を参考にして、定期接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>9.1.2～9.1.4 定期接種実施要領に基づき、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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]	定期接種実施要領に基づき、国内におけるワクチン類共通の注意として設定した。
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]	定期接種実施要領に基づき、国内におけるワクチン類共通の注意として設定した。
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。	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

	接種上の注意（案）			設定根拠
				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。
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。			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。
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。			小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことを示すため設定した。
10. 相互作用				
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。
	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。	
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。			副反応に対する一般的な注意事項として設定した。
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。			他の肺炎球菌結合型ワクチンで認められており、本剤においても発現する可能性は否定できず、本事象の発現後に速やかな処置がなされない場合、重篤な転帰をたどる可能性があるため設定した。
11.2 その他の副反応		10%以上 ^{注2)}	1~10%未満 ^{注2)}	Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に記載された副反応について、海外試験 [017試験（リスク因子を持つ部分集団849例のデータ）、018試験（HIV に感染した18歳以上の成人152例のデータ）] 及び国際共
	神経系障害	頭痛		

接種上の注意（案）		設定根拠
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛、関節痛	同試験〔019試験（65歳以上の部分集団416例のデータ）〕に基づき設定した。
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	注射部位その痒感、発熱 発現頻度は、報告頻度が最も高い個々の試験又は部分集団での数値を用いて、保守的な値を提供した。
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。		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。
14. 適用上の注意		
14.1 薬剤接種時の注意		
14.1.1 接種時	<ol style="list-style-type: none"> (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。 	<ol style="list-style-type: none"> (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 接種部位	<ol style="list-style-type: none"> (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 	<ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、本剤のCCDS及び他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。 (2) 本剤と他のワクチンを混合して同一部位に接種した経験はないため設定した。

	接種上の注意（案）	設定根拠
	<p>種する場合、異なる部位に注射すること。</p> <p>(3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経の損傷を避けるため下記の点に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	<p>(3) 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、本剤のCCDS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。</p>

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「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）」とする。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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）					
構造式	なし					
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					
用法・用量	1回0.5 mLを筋肉内に注射する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	<p>原薬：肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体</p> <p>製剤：バクニューバンス水性懸濁注シリンジ 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。</p>					
毒性	急性					
	動物種	性	投与経路	投与量 ^a (mL/body)	初回投与後の死亡	体重換算でのヒトとの投与量比 ^b
	ラット	雌雄	筋肉内	0.5	なし	約200倍
	ラット	雌雄	皮下	0.5	なし	約200倍
	<p>ラットの反復投与毒性試験での初回投与後の結果を示した。</p> <p>a: 0.5 mL中にCRM₁₉₇と結合させた計32 µgの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 µg、6Bを4 µg)及びアルミニウム量として125 µgのリン酸アルミニウムを含有する製剤</p> <p>b: ヒトの体重を60 kgと仮定した際の体重換算での投与量比</p>					
亜急性						
動物種 性	投与経路 投与回数 投与間隔	投与量 ^a [無毒性量] (mL/body/回)	主な所見			
ラット 雌雄	筋肉内 5回 3週間隔	0.5 ^b [0.5 ^b]	好中球・単球・フィブリノゲンの増加、アルブミンの減少、アルブミン／グロブリン比の低下、投与部位（筋肉及び皮下組織）の炎症、投与部位流入領域リンパ節のリンパ組織過形成・組織球浸潤（いずれも回復性あり）			
ラット 雌雄	皮下 5回 3週間隔	0.5 ^b [0.5 ^b]	好中球・単球・フィブリノゲン・α1酸性糖タンパクの増加、アルブミンの減少、アルブミン／グロブリン比の低下、投与部位の腫脹・褐色化・暗色化・肥厚・皮下炎症・好中球浸潤、投与部位流入領域リンパ節の組織球浸潤（いずれも回復性あり）			
<p>a: 0.5 mL中にCRM₁₉₇と結合させた計32 µgの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 µg、6Bを4 µg)及びアルミニウム量として125 µgのリン酸アルミニウムを含有する製剤</p> <p>b: ヒトの体重を60 kgと仮定した際の体重換算での投与量比は約200倍</p>						
慢性 該当資料なし。						

副作用	<p><海外第 III 相試験 (017試験) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤接種後5日間の注射部位の副反応：1134例中889例 (78.4%) 主な副反応：注射部位疼痛860例 (75.8%)、注射部位腫脹246例 (21.7%) 及び注射部位紅斑171例 (15.1%) 本剤接種後14日間の全身性の副反応：1134例中627例 (55.3%) 主な副反応：疲労389例 (34.3%)、筋肉痛327例 (28.8%)、頭痛300例 (26.5%) 及び関節痛144例 (12.7%) <p><海外第 III 相試験 (018試験) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤接種後5日間の注射部位の副反応：152例中94例 (61.8%) 主な副反応：注射部位疼痛87例 (57.2%)、注射部位腫脹18例 (11.8%) 及び注射部位紅斑7例 (4.6%) 本剤接種後14日間の全身性の副反応：152例中49例 (32.2%) 主な副反応：疲労31例 (20.4%)、頭痛20例 (13.2%)、筋肉痛19例 (12.5%) 及び関節痛5例 (3.3%) <p><国際共同第 III 相試験 (019試験、日本参加) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤接種後5日間の注射部位の副反応：602例中355例 (59.0%) 主な副反応：注射部位疼痛325例 (54.0%)、注射部位腫脹75例 (12.5%) 及び注射部位紅斑54例 (9.0%) 本剤接種後14日間の全身性の副反応：602例中200例 (33.2%) 主な副反応：疲労105例 (17.4%)、筋肉痛93例 (15.4%)、頭痛70例 (11.6%) 及び関節痛32例 (5.3%)
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	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）
販売名：	バクニューバンス水性懸濁注シリンジ
申請者：	MSD 株式会社
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
用法・用量：	1 回 0.5 mL を筋肉内に注射する。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 使用した生物由来原料等は以下の細菌であり上記項目では該当なし。 原材料名：組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> （菌株 CS472-030）、肺炎球菌
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（有効成分）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	該当なし
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス試験は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	15 種類の血清型（1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/22F/23F/33F 型）の肺炎球菌を型別に培養し、各型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に過ヨウ素酸ナトリウムで活性化し、還元的アミノ化によりキャリアタンパク質 CRM ₁₉₇ と結合させる。CRM ₁₉₇ は組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> （菌株 CS472-030）により産生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体は、アジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させ、製剤化する。 詳細に関しては添付のフロー図のとおり。

別紙様式 2

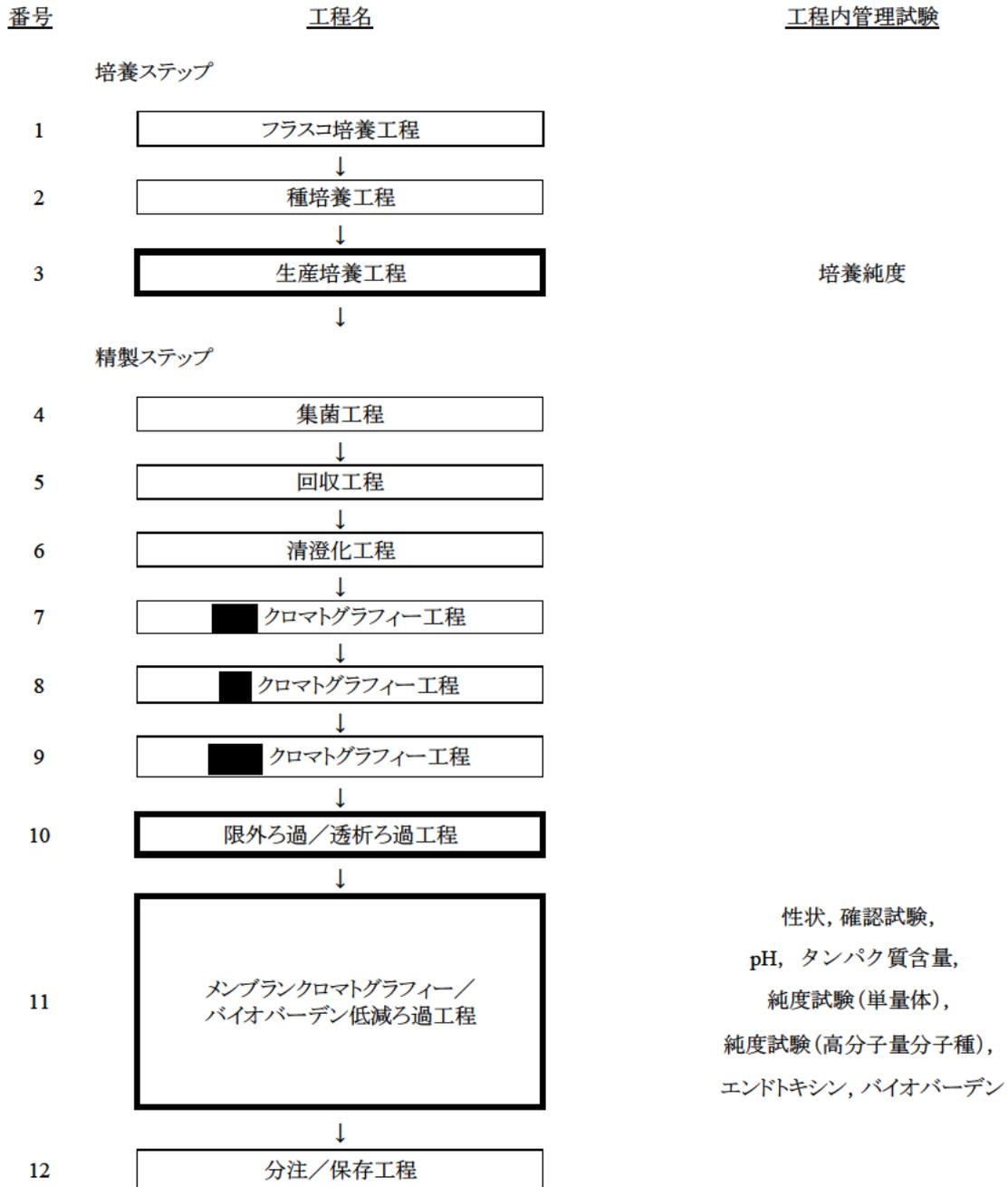
<p>使用した生物由来原料等の名称</p>	<p>組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> (菌株 CS472-030)</p>
<p>使用した生物由来原料等の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>ヒト血液由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト細胞組織、<input type="checkbox"/>ヒト尿由来成分、<input type="checkbox"/>ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、<input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、<input type="checkbox"/>動物由来成分、<input checked="" type="checkbox"/>その他（細菌）</p>
<p>生物由来原料等の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>有効成分、<input checked="" type="checkbox"/>宿主細胞、<input type="checkbox"/>培地添加物、<input type="checkbox"/>その他の製造原料等（精製工程）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容</p>	<p>該当なし</p>
<p>生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容</p>	<p>組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> (菌株 CS472-030) の培養後、ろ過等により菌体及び菌体残渣等を除き、限外ろ過等により精製する。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）</p>	<p>別紙様式 1 参照</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要</p>	<p>該当なし</p>

別紙様式 2

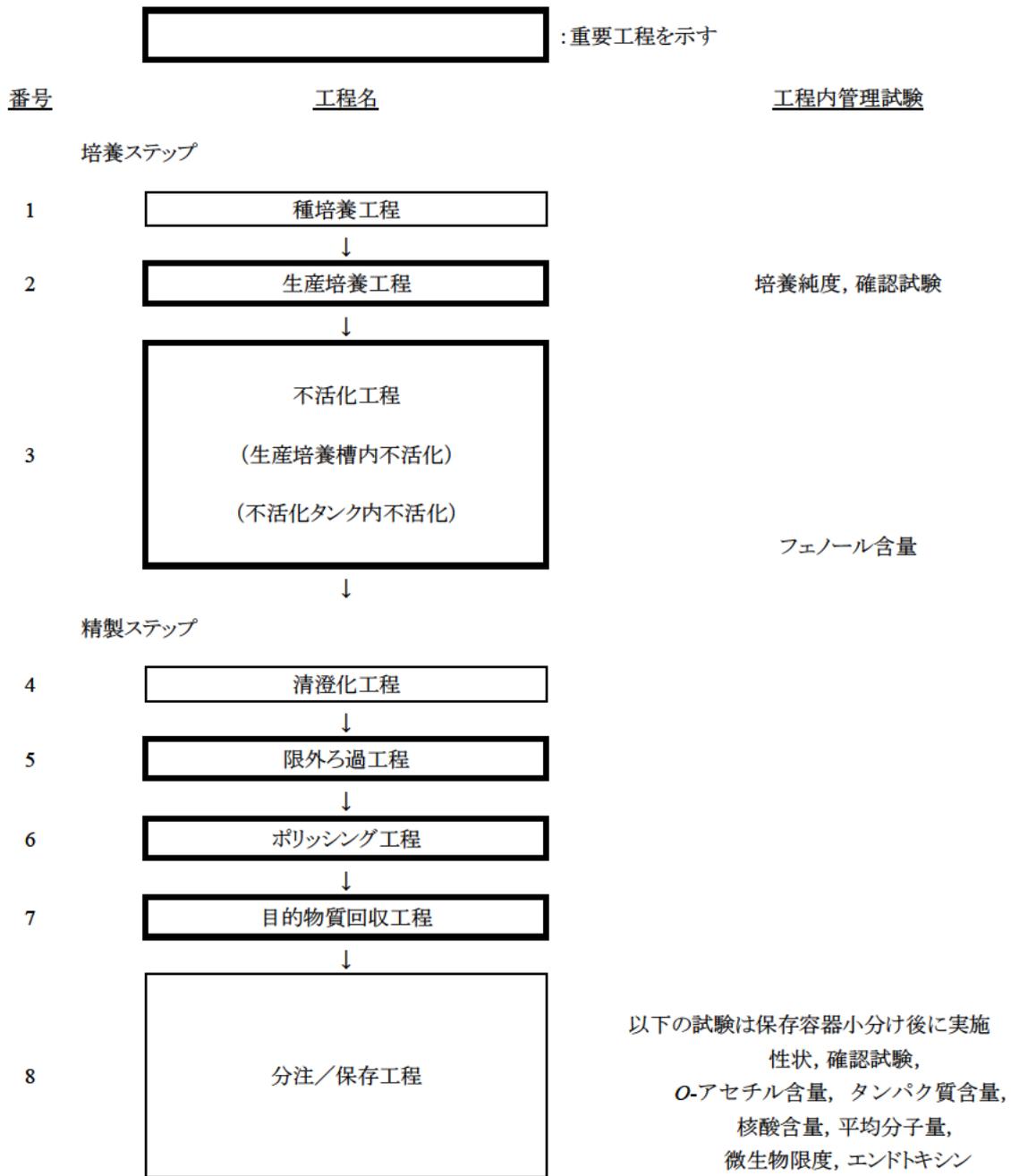
使用した生物由来原料等の名称	肺炎球菌（血清型 1/3/4/5/6A/6B/7F/9V/14/18C/19A/19F/22F/23F/33F）
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（精製工程）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（生産菌）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	肺炎球菌の生産培養後、培養液に液状フェノールを添加し、攪拌して不活化を行う。遠心分離、ろ過、限外ろ過等により菌体及び菌体残渣等を除去し、精製する。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙様式 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	該当なし

キャリアタンパク質 Cross-Reactive Material 197 (CRM₁₉₇) の製造フロー図

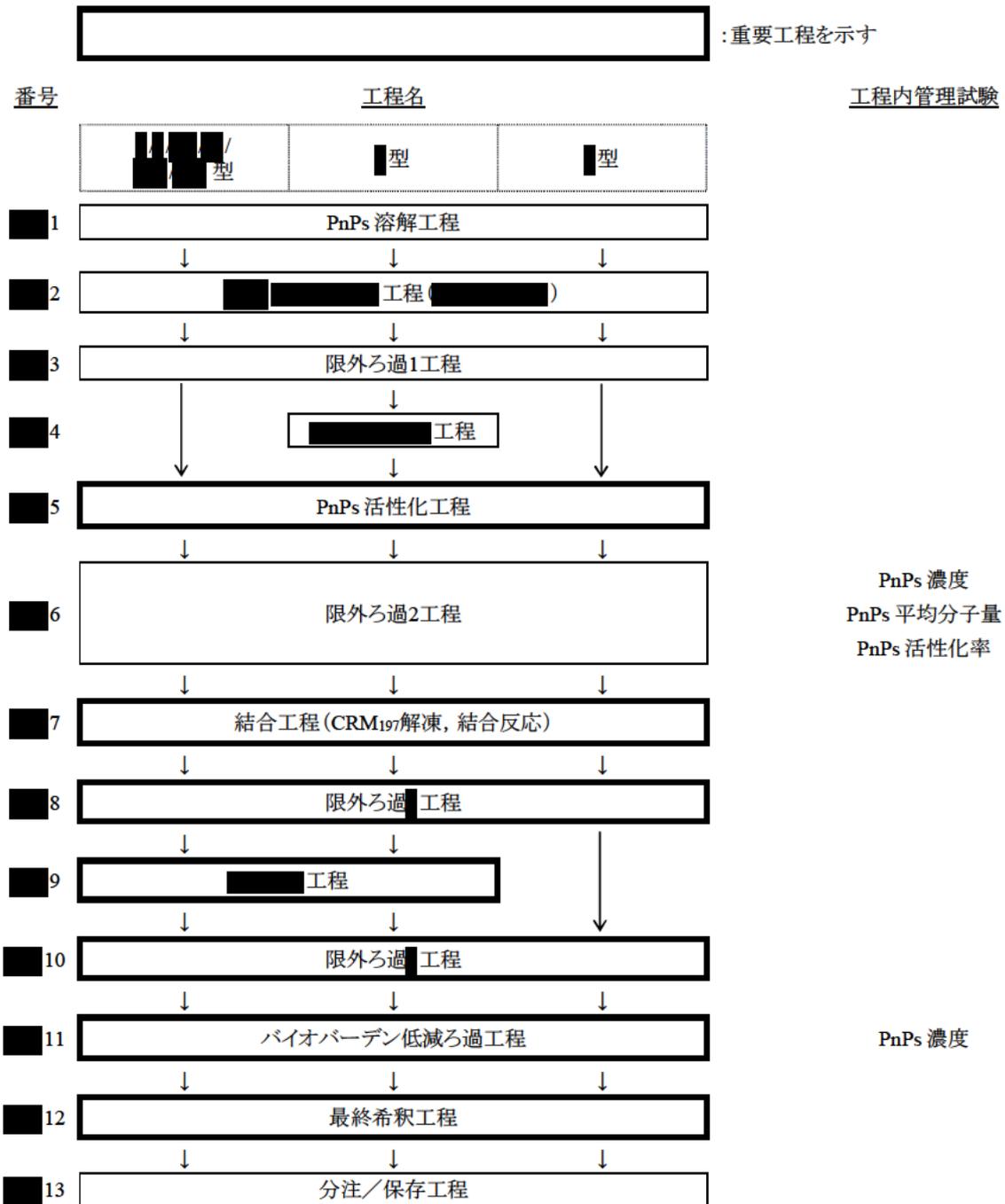
：重要工程を示す



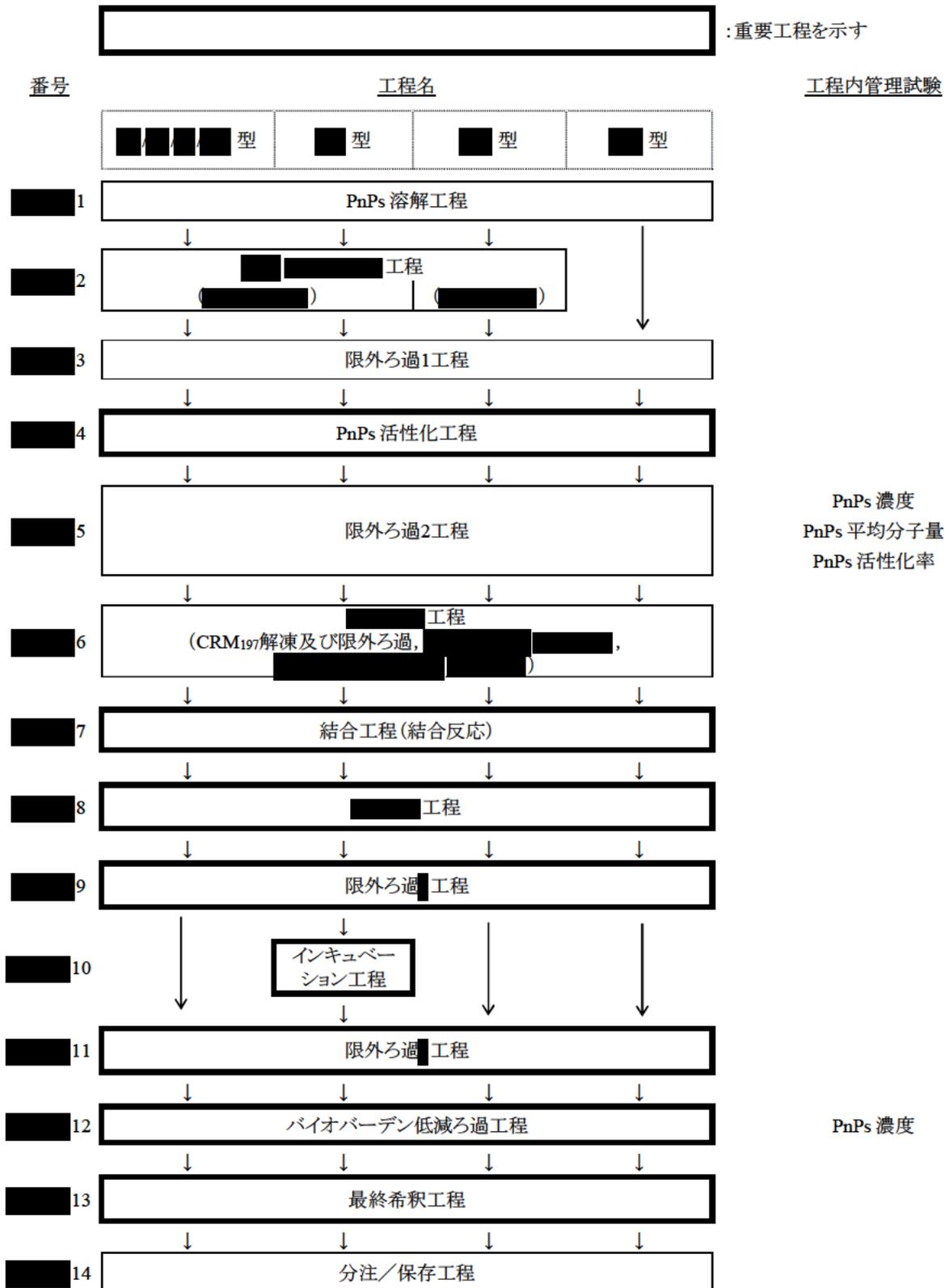
肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (PnPs) の製造フロー図



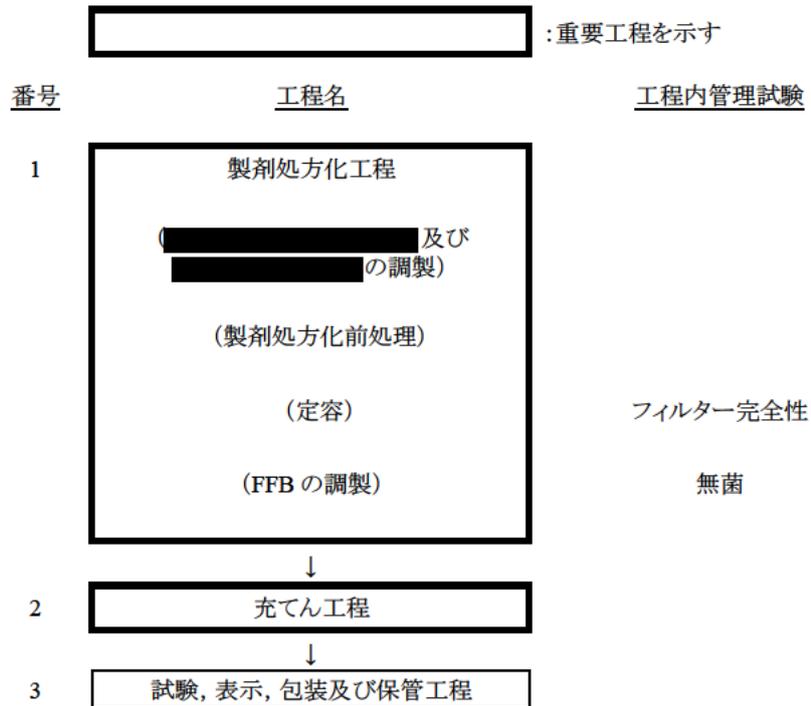
肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体 (MBC) の
製造フロー図 (■■■■ 結合を用いる型)



肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体 (MBC) の
製造フロー図 (結合を用いる型)



製剤の製造フロー図



CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2	データ又は報告書					
3.2.S	Drug Substance					
3.2.S.1	General Information					
3.2.S.1.1	Nomenclature					
3.2.S.1.2	Structure					
3.2.S.1.3	General Properties					
3.2.S.2	Manufacture					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)					
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls					
3.2.S.2.2.1	Overview					
3.2.S.2.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls (PnPs)					
3.2.S.2.2.3	Description of Manufacturing Process and Controls (CRM197)					
3.2.S.2.2.4	Description of Manufacturing Process and Process Controls (MBC)					
3.2.S.2.3	Control of Materials					
3.2.S.2.3.1	Source, History, and Generation of the Cell Substrate (PnPs)					
3.2.S.2.3.2	Working Cell Bank Qualification (PnPs)					
3.2.S.2.3.3	Source, History, and Generation of the Cell Substrate (CRM197)					
3.2.S.2.3.4	Working Cell Bank Qualification (CRM197)					
3.2.S.2.3.5	Raw Materials and Culture Media (PnPs)					
3.2.S.2.3.6	Raw Materials and Culture Media (CRM197)					
3.2.S.2.3.7	Raw Materials, Buffers and Solutions (MBC)					
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates					
3.2.S.2.4.2	Control of Critical Steps and Intermediates (PnPs)					
3.2.S.2.4.3	Specification (PnPs)					
3.2.S.2.4.4	Characteristics (PnPs)					
3.2.S.2.4.5	Identity, O-Acetate and Polysaccharide to Powder Weight Ratio (PnPs)					
3.2.S.2.4.6	Molecular Mass (PnPs)					
3.2.S.2.4.7	Residual Protein (PnPs)					
3.2.S.2.4.8	Residual Nucleic Acid (PnPs)					
3.2.S.2.4.9	Endotoxin (PnPs)					
3.2.S.2.4.10	Microbial Limits (PnPs)					
3.2.S.2.4.11	Purity and ID (Fermentation Broth) (PnPs)					
3.2.S.2.4.12	Phenol (Fermentation Broth) (PnPs)					
3.2.S.2.4.13	Batch Analysis (PnPs)					
3.2.S.2.4.14	Justification of Specification (PnPs)					
3.2.S.2.4.15	Control of Critical Steps and Intermediates (CRM197)					
3.2.S.2.4.16	Specification (CRM197)					
3.2.S.2.4.17	Culture Purity (CRM197)					

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.S.2.4.18	Degree of Coloration (CRM197)					
3.2.S.2.4.20	pH (CRM197)					
3.2.S.2.4.21	Bioburden (CRM197)					
3.2.S.2.4.22	Endotoxin (CRM197)					
3.2.S.2.4.23	Identity (CRM197)					
3.2.S.2.4.24	Protein Concentration (CRM197)					
3.2.S.2.4.25	Intact Monomer (CRM197)					
3.2.S.2.4.26	Aggregation (CRM197)					
3.2.S.2.4.28	Batch Analysis (CRM197)					
3.2.S.2.4.29	Justification of Specification (CRM197)					
3.2.S.2.4.30	Control of Critical Steps and Intermediates (MBC)					
3.2.S.2.4.31	In-Process Methods and Validation (MBC)					
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation					
3.2.S.2.5.1	Overview					
3.2.S.2.5.2	PPQ (PnPs)					
3.2.S.2.5.3	PPQ (CRM197)					
3.2.S.2.5.4	PPQ (MBC)					
3.2.S.2.5.5	PPQ Analytical Procedures (PnPs, CRM197, MBC)					
3.2.S.2.5.6	Final Bulk Intermediate Refiltration (CRM197)					
3.2.S.2.5.7	Shipping Qualification (PnPs, CRM197, MBC)					
3.2.S.2.5.8	Filter Validation (MBC)					
3.2.S.2.5.9	Resin Re-Use (CRM197)					
3.2.S.2.5.10	Single Use Components (MBC)					
3.2.S.2.5.11	Filter Re-use (CRM197)					
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development					
3.2.S.2.6.2	Process Development (PnPs)					
3.2.S.2.6.3	Analytical Development (PnPs)					
3.2.S.2.6.4	Process Development (CRM197)					
3.2.S.2.6.5	Analytical Development (CRM197)					
3.2.S.2.6.7	Process Development History (MBC)					
3.2.S.2.6.8	Process Characterization Overview (MBC)					
3.2.S.2.6.9	Polysaccharide Preparation (MBC)					
3.2.S.2.6.10	Conjugation (MBC)					
3.2.S.2.6.11	Conjugation (MBC)					
3.2.S.2.6.12	Purification (MBC)					
3.2.S.2.6.13	Processing Times (MBC)					
3.2.S.2.6.14	In-Process Control Strategy (MBC)					
3.2.S.2.6.15	Analytical Development (MBC)					
3.2.S.3	Characterization					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics					

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.S.3.1.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics (PnPs)					
3.2.S.3.1.2	Elucidation of Structure and Other Characteristics (CRM197)					
3.2.S.3.1.3	Elucidation of Structure and Other Characteristics (MBC)					
3.2.S.3.2	Impurities					
3.2.S.3.2.1	Impurities (PnPs)					
3.2.S.3.2.2	Impurities (CRM197)					
3.2.S.3.2.3	Impurities (MBC)					
3.2.S.4	Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	Specification (MBC)					
3.2.S.4.2	Analytical Procedures					
3.2.S.4.2.1	Appearance (MBC)					
3.2.S.4.2.2	pH (MBC)					
3.2.S.4.2.3	Bioburden (MBC)					
3.2.S.4.2.4	Endotoxin (MBC)					
3.2.S.4.2.5	Conjugate Identity (MBC)					
3.2.S.4.2.6	Total PnPs, Total Protein, Conjugate Size, PnPs Size, PnPs to Protein Ratio (MBC)					
3.2.S.4.2.7	Free PnPs (MBC)					
3.2.S.4.2.8	Free Protein (MBC)					
3.2.S.4.2.9	Residual Cyanide (MBC)					
3.2.S.4.2.10	PnPs Activation (MBC)					
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.S.4.3.1	Overview					
3.2.S.4.3.2	Appearance (MBC)					
3.2.S.4.3.3	pH (MBC)					
3.2.S.4.3.4	Bioburden (MBC)					
3.2.S.4.3.5	Endotoxin (MBC)					
3.2.S.4.3.6	Conjugate Identity (MBC)					
3.2.S.4.3.7	Total PnPs, Total Protein, Conjugate Size, PnPs Size (MBC)					
3.2.S.4.3.8	Free PnPs (MBC)					
3.2.S.4.3.9	Free Protein (MBC)					
3.2.S.4.3.10	Residual Cyanide (MBC)					
3.2.S.4.3.11	PnPs Activation (MBC)					
3.2.S.4.4	Batch Analyses					
3.2.S.4.4.1	Process Performance Qualification (MBC)					
3.2.S.4.4.2	Supplemental Commercial Scale (MBC)					
3.2.S.4.4.3	Supplemental Pilot Scale (MBC)					
3.2.S.4.4.4	Early Phase Development (MBC)					
3.2.S.4.5	Justification of Specification (MBC)					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials					

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.S.5.1	Historical and Commercial Reference Standards (MBC)					
3.2.S.5.2	Qualification of Future Reference Standards (MBC)					
3.2.S.6	Container Closure System					
3.2.S.6.1	Container Closure System (PnPs)					
3.2.S.6.2	Container Closure System (CRM197)					
3.2.S.6.3	Container Closure System (MBC)					
3.2.S.7	Stability					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions					
3.2.S.7.1.1	Stability Summary and Conclusions (PnPs)					
3.2.S.7.1.2	Stability Summary and Conclusions (CRM197)					
3.2.S.7.1.3	Stability Summary and Conclusions (MBC)					
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
3.2.S.7.2.1	Post-Approval Stability Protocol and Commitment (PnPs)					
3.2.S.7.2.2	Post-Approval Stability Protocol and Commitment (CRM197)					
3.2.S.7.2.3	Post-Approval Stability Protocol and Commitment (MBC)					
3.2.S.7.3	Stability Data					
3.2.S.7.3.1	FSS (PnPs)					
3.2.S.7.3.2	Ancillary Studies (PnPs)					
3.2.S.7.3.3	PPQ/FSS (CRM197)					
3.2.S.7.3.4	Ancillary Studies (CRM197)					
3.2.S.7.3.5	Stability Data - Serotype 1 PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.6	Stability Data - Serotype 3 PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.7	Stability Data - Serotype 4 PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.8	Stability Data - Serotype 5 PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.9	Stability Data - Serotype 6A PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.10	Stability Data - Serotype 6B PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.11	Stability Data - Serotype 7F PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.12	Stability Data - Serotype 9V PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.13	Stability Data - Serotype 14 PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.14	Stability Data - Serotype 18C PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.15	Stability Data - Serotype 19A PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.16	Stability Data - Serotype 19F PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.17	Stability Data - Serotype 22F PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.18	Stability Data - Serotype 23F PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.19	Stability Data - Serotype 33F PPQ (MBC)					
3.2.S.7.3.21	Ancillary Studies (MBC)					
3.2.P	Drug Product					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.2	Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product					

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.P.2.2	Drug Product					
3.2.P.2.2.1	Formulation Development					
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development					
3.2.P.2.3.2	Drug Product Process Comparability					
3.2.P.2.4	Container Closure System					
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes					
3.2.P.2.6	Compatibility					
3.2.P.3	Manufacture					
3.2.P.3.1	Manufacturers					
3.2.P.3.2	Batch Formula					
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls					
3.2.P.3.3.1	Formulation and Fill					
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates					
3.2.P.3.4.2	Formulation In-Process Control					
3.2.P.3.4.3	Fill In-Process Control					
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation					
3.2.P.3.5.2	DP Process Validation					
3.2.P.3.5.3	Sterilization Filter					
3.2.P.3.5.4	CCI					
3.2.P.4	Control of Excipients					
3.2.P.4.1	Specification					
3.2.P.4.2	Analytical Procedures					
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.4.4	Justification of Specifications					
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin					
3.2.P.4.6	Novel Excipients					
3.2.P.5	Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	Specifications					
3.2.P.5.2	Analytical Procedures					
3.2.P.5.2.1	Appearance					
3.2.P.5.2.2	pH					
3.2.P.5.2.3	Sterility					
3.2.P.5.2.4	Endotoxin					
3.2.P.5.2.5	Aluminum Content					
3.2.P.5.2.6	Polysorbate-20 Content					
3.2.P.5.2.7	Identity and Saccharide Content					
3.2.P.5.2.10	Recoverable Volume					
3.2.P.5.2.12	Insoluble Particulate Matter					
3.2.P.5.2.13	Foreign Insoluble Matter					
3.2.P.5.2.15	Content Uniformity					

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.5.3.1	Appearance					
3.2.P.5.3.2	pH					
3.2.P.5.3.3	Sterility					
3.2.P.5.3.4	Endotoxin					
3.2.P.5.3.5	Aluminum Content					
3.2.P.5.3.6	Polysorbate-20 Content					
3.2.P.5.3.7	Identity and Saccharide Content by ELISA					
3.2.P.5.3.10	Recoverable Volume					
3.2.P.5.3.12	Insoluble Particulate Matter					
3.2.P.5.3.15	Content Uniformity					
3.2.P.5.4	Batch Analysis					
3.2.P.5.6	Justification of Specifications					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials					
3.2.P.6.1	Reference Standard or Materials					
3.2.P.7	Container Closure System					
3.2.P.8	Stability					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion					
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Commitment					
3.2.P.8.3	Stability Data					
3.2.P.8.3.1	Stability Data - PPQ					
3.2.P.8.3.3	Ancillary					
3.2.A	Appendices					
3.2.A.1	Facilities and Equipment					
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation					
3.2.A.3	Excipients					
3.2.A.3.2	APA Manufacture					
3.2.A.3.3	APA Process Development					
3.2.A.3.4	APA Process and Shipping Validation					
3.2.A.3.6	APA Methods and Method Validation					
3.2.R	Regional Information					
3.3	参考文献	-				
[資料3.3: 001]	Structural Studies of the Capsular Polysaccharide from Streptococcus pneumoniae Type 1.	Lindberg B, Lindqvist B, Lönngren J, Powell D.A.	-	Carbohydr. Res. 1980, 78, 111-117.	-	-
[資料3.3: 002]	Structural Analysis and Chemical Depolymerization of the Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 1.	Stroop C.J.M, Xu Q, Retzlaff M, Abeygunawardana C, Bush C.A.	-	Carbohydr. Res. 2002, 337, 335-344.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料3.3: 003]	Chemoimmunological Studies on the Soluble Specific Substance of Pneumococcus. V. The Structure of the Type III Polysaccharide,	Reeves R.E, Goebel W.F.	-	J. Biol. Chem. 1941, 139, 511-519.	-	-
[資料3.3: 004]	The Pneumococcal Polysaccharide S4: A Structural Reassessment.	Jones C, Currie F.	-	Carbohydr. Res. 1988, 184, 279-284.	-	-
[資料3.3: 005]	Structural Studies of the Capsular Polysaccharide from Streptococcus pneumoniae Type 5.	Jansson P-E, Lindberg B, Lindquist U.	-	Carbohydr. Res. 1985, 140, 101-110.	-	-
[資料3.3: 006]	Structural Studies of the Capsular Antigen from Streptococcus pneumoniae Type 26.	Kenne L, Lindberg B, Madden J.	-	Carbohydr. Res. 1979, 73, 175-182.	-	-
[資料3.3: 007]	The Specific Polysaccharide of Type VI Pneumococcus. II. The Repeating Unit.	Rebers P.A; Heidelberger M.	-	J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 3056-3059.	-	-
[資料3.3: 008]	Isolation and Structural Studies of Phosphate-Containing Oligosaccharides from Alkaline and Acid Hydrolysates of Streptococcus pneumoniae type 6B Capsular Polysaccharide,	Van Dam J.E.G, Breg J, Komen R, Vliegthart J.F.G.	-	Carbohydr. Res. 1989, 187, 267-286.	-	-
[資料3.3: 009]	Application of High-Resolution N.M.R. Spectroscopy to the Elucidation of the Structure of the Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 7F.	Moreau M, Richards J.C, Perry M.B, Kniskern P.J.	-	Carbohydr. Res. 1988, 182, 79-99.	-	-
[資料3.3: 010]	Location and Quantitation of the Sites of O-acetylation on the Capsular Polysaccharide from Streptococcus pneumoniae Type 9V by 1H NMR Spectroscopy: Comparison with Type 9A.	Rutherford T.J, Jones C, Davies D.B, Elliott A.C.	-	Carbohydr. Res. 1991, 218, 175-184.	-	-
[資料3.3: 011]	The Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 9V.	Perry M.B, Daoust V, Carlo D.J.	-	Can. J. Biochem. 1981, 59, 524-533.	-	-
[資料3.3: 012]	Structural Studies on the Specific Type-14 Pneumococcal Polysaccharide.	Lindberg B, Lönngren J, Powell D.A.	-	Carbohydr. Res. 1977, 58, 177-186.	-	-
[資料3.3: 013]	Structural Determination of the Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 18C (56).	Lugowski C, Jennings H.J.	-	Carbohydr. Res. 1984, 131, 119-129.	-	-
[資料3.3: 014]	Structural Determination of the Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 19A (57).	Katzenellenbogen E, Jennings H.J.	-	Carbohydr. Res. 1983, 124, 235-245.	-	-
[資料3.3: 015]	Structural Determination of the Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type-19 (19F).	Jennings H.J, Rosell K.G, Carlo D.J.	-	Can. J. Chem. 1980, 58, 1069-1074.	-	-
[資料3.3: 016]	Structural Analysis of the Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 22F.	Richards J.C, Perry M.B, Kniskern P.J.	-	Can. J. Chem. 1989, 67, 1038-1050.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料3.3: 017]	Structure of the Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 23F (American Type 23).	Richards J.C, Perry M.B.	-	Biochem. Cell Biol. 1988, 66, 758-771.	-	-
[資料3.3: 018]	The Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 33F,	Richards J.C, Perry M.B; Kniskern P.J.	-	Can. J. Biochem. Cell Biol. 1984, 62, 666-677.	-	-
[資料3.3: 019]	Full Assignment of the 1H and 13C Spectra and Revision of the O-acetylation Site of the Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 33F, a Component of the Current Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.	Lemercinier X, Jones C.	-	Carbohydr. Res. 2006, 341, 68- 74.	-	-
[資料3.3: 020]	The Crystal Structure of Diphtheria Toxin.	Choe S, Bennett M.J, Fujii G, Curmi P.M.G, Kantardjieff K.A, Collier R.J, Eisenberg D.	-	Nature. 1992, 357, 216-222.	-	-
[資料3.3: 021]	The Amino-Acid Sequence of Two Non-Toxic Mutants of Diphtheria Toxin: CRM45 and CRM197.	Giannini G, Rappuoli R, Ratti G.	-	Nucleic Acids Res. 1984, 12, 4063-4069.	-	-
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	-	-	-	-	-
4.2	試験報告書	-	-	-	-	-
4.2.1	薬理試験	-	-	-	-	-
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-	-	-	-	-
[資料4.2.1.1.1: 06DBJB]	V114: Immunogenicity of V114 Formulations in New Zealand White Rabbits, Amendment 1.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.1.1.2: 06DBJD]	V114: Immunogenicity of V114 Formulations in Infant Rhesus Monkeys, Amendment 1.	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.2	副次的薬理試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験	-	-	-	-	-
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験	-	-	-	-	-
[資料4.2.3.2.1: TI 1077]	V114: Eighty-Five-Day Intramuscular Repeat-Dose Toxicity Study in Rats With a 28-Day Recovery Period	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
[資料4.2.3.2.2: TI 1044]	V114: EIGHTY-FIVE DAY INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY IN RATS WITH A FOUR-WEEK TREATMENT-FREE PERIOD	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.2.3: TI 1028]	V114: EIGHTY-FIVE-DAY SUBCUTANEOUS TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 4-WEEK TREATMENT-FREE PERIOD	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3	遺伝毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
4.2.3.4	がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-				
[資料4.2.3.5.2.1: TI 7090]	V114: INTRAMUSCULAR EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL AND PREWEANING TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
[資料4.2.3.5.2.2: TI 7190]	V114: INTRAMUSCULAR EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH POSTNATAL EVALUATION	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.5.3	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	-				
[資料4.2.3.5.3.1: TI 7170]	V114: INTRAMUSCULAR POSTNATAL DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	-				
[資料4.2.3.7.7.1: TI 1050]	V114: EXPLORATORY 42-DAY IMMUNOGENICITY STUDY IN RATS	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	無
4.3	参考文献	-				
[資料4.3: 001]	WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report.	World Health Organization.	-	WHO technical report series, 927; Geneva 2005.	-	-
[資料4.3: 002]	WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report.	World Health Organization.	-	WHO technical report series, 987; Geneva 2013.	-	-
[資料4.3: 003]	Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications. February 2006.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research.	-	-	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料4.3: 004]	Optimization and validation of a multiplex, electrochemiluminescence-based detection assay for the quantitation of immunoglobulin G serotype-specific antipneumococcal antibodies in human serum.	Marchese RD, Puchalski D, Miller P, et al.	-	Clin Vaccine Immunol 2009; 16: 387-96.	-	-
[資料4.3: 005]	Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies.	Burton RL, Nahm MH.	-	Clin Vaccine Immunol 2006; 13: 1004-9.	-	-
[資料4.3: 006]	Immunogenicity differences of a 15-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PCV15) based on vaccine dose, route of immunization and mouse strain.	Caro-Aguilar I, Indrawati L, Kaufhold RM, et al.	-	Vaccine. 2017; 35: 865-72.	-	-
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-	-	-	-	-
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	該当資料なし	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-	-	-	-	-
[資料5.3.5.1.1: P005]	A Phase 1-2, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Different Formulations of V114 in Healthy Adults and Infants	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.2: P006]	A Multicenter, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Compared to Prevnar 13™ in Healthy Pneumococcal Vaccine-naïve Adults 50 Years of Age or Older	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.3: P007]	A Multicenter, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Compared to Prevnar 13™ in Healthy Adults 65 Years of Age or Older Previously Vaccinated with 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.1.4: P015]	A Multicenter, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Compared to Prevnar 13™ in Healthy Japanese Adults	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	国内	社内資料	評価資料	有

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.5.1.5: P016]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by Administration of PNEUMOVAX™23 One Year Later in Healthy Adults 50 Years of Age or Older (PNEU-PATH)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	有
[資料5.3.5.1.6: P017]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by Administration of PNEUMOVAX™23 Six Months Later in Immunocompetent Adults Between 18 and 49 Years of Age at Increased Risk for Pneumococcal Disease (PNEU – DAY)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.7: P018]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by Administration of PNEUMOVAX™23 Eight Weeks Later in Adults Infected with HIV (PNEU- WAY)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.8: P019]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Adults 50 Years of Age or Older (PNEU-AGE)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	有
[資料5.3.5.1.9: P020]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled, Lot-to-Lot Consistency Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Adults 50 Years of Age or Older (PNEU-TRUE)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	参考資料	無
[資料5.3.5.1.10: P021]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 When Administered Concomitantly with Influenza Vaccine in Healthy Adults 50 Years of Age or Older (PNEU-FLU)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-				
[資料5.3.5.3.1: 05HD0R]	Integrated Statistical Analysis Plan for the V114 Adult Program	Yaru Shi, Alison Pedley	-	社内資料	-	無
[資料5.3.5.3.2: ISS23]	Integrated Summary of Safety	MSD K.K.	-	社内資料	-	無
[資料5.3.5.3.3: ISS24]	Integrated Summary of Safety (MedDRA ver. 24.0)	MSD K.K.	-	社内資料	-	有
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[資料5.3.5.4.1: P019_J_list]	V114 P019 Japanese Subgroup Analysis Report	MSD K.K.	-	社内資料	-	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-				

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.3.6.1: PSUR]	Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine [CRM197 Protein], adsorbed PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)[Reporting Interval: 16-JUL-2021 to 15-JAN-2022]	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-
[資料5.3.7.1: demog_lists]	Demographics Listing	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.2: AE_Lists]	Adverse Events Listing	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.3: SAE_Lists]	Serious Adverse Events Listing	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
[資料5.3.7.4: Lab_Lists]	Lab Adverse Events Listing	MSD K.K.	-	-	評価資料	無
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
[資料5.4: 001]	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.	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/uploads/uploads/files/guidelines/haien_kangae20210520.pdf	-	-
[資料5.4: 002]	Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults.	McFetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, et al.	-	Vaccine. 2015; 33: 2793-9.	-	-
[資料5.4: 003]	Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age.	Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, et al.	-	Vaccine. 2018; 36: 6875-82.	-	-
[資料5.4: 004]	Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: a Japanese birth cohort study.	Otsuka T, Chang B, Shirai T, et al.	-	Pediatr Infect Dis J. 2013; 32: 709-14.	-	-
[資料5.4: 005]	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	-	-
[資料5.4: 006]	Pneumococcal Disease Prevention Among Adults: Strategies for the Use of Pneumococcal Vaccines.	Pilishvili T, Bennett NM.	-	Am J Prev Med. 2015; 49: S383-90.	-	-
[資料5.4: 007]	Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine.	Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al.	-	JAMA. 2005; 294: 2043-51.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 008]	Active Bacterial Core surveillance (ABCs) report: emerging infections program network: Streptococcus pneumoniae, 2018.	Centers for Disease Control and Prevention.	-	Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.pdf	-	-
[資料5.4: 009]	ECDC surveillance atlas of infectious diseases - invasive pneumococcal disease case fatality (2017).	European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); c2020.	-	ECDC surveillance atlas of infectious diseases - invasive pneumococcal disease case fatality (2017); [cited 2020 Sep 11]; 4 p. Available from: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=40&Indicator=398683&GeoResolution=2&TimeResolution=Year&StartTime=2009&EndTime=2017&CurrentTime=2017&Distribution=398696&DistributionRepresentation=B&TimeSeries=region&TimeSeriesRepresentation=T .	-	-
[資料5.4: 010]	Epidemiology and outcome of sepsis in adult patients with Streptococcus pneumoniae infection in a Norwegian county 1993-2011: an observational study.	Askim A, Mehl A, Paulsen J, et al.	-	BMC Infect Dis. 2016; 16: 223.	-	-
[資料5.4: 011]	The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis.	Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, et al.	-	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32: 305-16.	-	-
[資料5.4: 012]	Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe.	Welte T, Torres A, Nathwani D.	-	Thorax. 2012; 67: 71-9.	-	-
[資料5.4: 013]	Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity.	Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al.	-	Thorax. 2011; 66: 340-6.	-	-
[資料5.4: 014]	Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study.	Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al.	-	Eur Respir J. 2000; 15: 757-63.	-	-
[資料5.4: 015]	U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination.	Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG.	-	N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):155-63.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 016]	Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study.	Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al.	-	Clin Infect Dis. 2014; 58: 909-17.	-	-
[資料5.4: 017]	Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay.	Pletz MW, Ewig S, Rohde G, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 2342-8.	-	-
[資料5.4: 018]	Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly.	van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 3275-82.	-	-
[資料5.4: 019]	Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study.	Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, et al.	-	Scand J Infect Dis. 2014; 46: 250-9.	-	-
[資料5.4: 020]	Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia.	Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, et al.	-	Vaccine. 2019; 37: 3352-61.	-	-
[資料5.4: 021]	病原微生物検出情報 (IASR) .	国立感染症研究所	-	2018; 39: 107-8.	-	-
[資料5.4: 022]	Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults.	Baxter R, Yee A, Aukes L, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 4293-7.	-	-
[資料5.4: 023]	The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England.	van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al.	-	J Infect. 2012; 65: 17-24.	-	-
[資料5.4: 024]	Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases.	Imai K, Petigara T, Kohn MA, et al.	-	BMJ Open. 2018; 8: e018553.	-	-
[資料5.4: 025]	死因順位別にみた性・年齢（5歳階級）別死亡数・死亡率（人口10万対）及び割合（調査年次2019年）.	政府統計	-	https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=00001028897&cycle=7&year=20190&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&tclass4val=0	-	-
[資料5.4: 026]	Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study.	Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, et al.	-	BMC Infect Dis. 2014; 14: 534.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 027]	Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia.	Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 985-95.	-	-
[資料5.4: 028]	Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking.	Pelton SI, Shea KM, Weycker D, et al.	-	Open Forum Infect Dis. 2015;2(1):ofv020.	-	-
[資料5.4: 029]	Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions.	Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al.	-	Open Forum Infect Dis. 2014; 1: ofu024.	-	-
[資料5.4: 030]	Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease.	Hart M, Steel A, Clark SA, et al.	-	J Immunol. 2007; 178: 8212-20.	-	-
[資料5.4: 031]	MSDマニュアル家庭版 脾臓の概要	Jacob HS	-	https://www.msmanuals.com/ja-%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/13-%E8%A1%80%E6%B6%B2%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E8%84%BE%E8%87%93%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E8%84%BE%E8%87%93%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81	-	-
[資料5.4: 032]	MSDマニュアル家庭版 鎌状赤血球症	Braunstein EM	-	https://www.msmanuals.com/ja-%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/13-%E8%A1%80%E6%B6%B2%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E8%B2%A7%E8%A1%80%E9%8E%8C%E7%8A%B6%E8%B5%A4%E8%A1%80%E7%90%83%E7%97%87	-	-
[資料5.4: 033]	Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection.	Eljamel MS, Foy PM.	-	Br JNeurosurg. 1990; 4: 381-5.	-	-
[資料5.4: 034]	Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants.	Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, et al.	-	N Engl J Med. 2003;349:435-45.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 035]	Sepsis and septic shock: Guideline-based management.	Dugar S, Choudhary C, Duggal A.	-	Cleve Clin J Med. 2020; 87: 53-64.	-	-
[資料5.4: 036]	Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines.	Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA.	-	Vaccines. 6th ed. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines; p504-41.	-	-
[資料5.4: 037]	A Population-Based Assessment of the Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Macrolide-Resistant Invasive Pneumococcal Disease: Emergence and Decline of Streptococcus pneumoniae Serotype 19A (CC320) With Dual Macrolide Resistance Mechanisms.	Schroeder MR, Chancey ST, Thomas S, et al.	-	Clin Infect Dis. 2017; 65: 990-8.	-	-
[資料5.4: 038]	基幹定点医療機関におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症の推移, 2008～2017年	国立感染症研究所	-	https://www.niid.go.jp/niid/ja/all-articles/surveillance/2432-iasr/related-articles/related-articles-461/8164-461r01.html	-	-
[資料5.4: 039]	Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.	Black S, Shinefield H, Fireman B, et al.	-	Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 187-95.	-	-
[資料5.4: 040]	Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.	Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.	-	N Engl J Med. 2015; 372: 1114-25.	-	-
[資料5.4: 041]	Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design.	McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2018; 67: 1498-506.	-	-
[資料5.4: 042]	A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population.	Berild JD, Winje BA, Vestheim DF, et al.	-	Pathogens. 2020; 9: 259.	-	-
[資料5.4: 043]	Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.	Matanock A, Lee G, Gierke R, et al.	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68: 1069-1075.	-	-
[資料5.4: 044]	Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61: 816-9.	-	-
[資料5.4: 045]	Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older.	Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al.	-	Vaccine. 2013; 31: 3594-602.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 046]	Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age.	Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al.	-	Vaccine.2014;32:2364-74.	-	-
[資料5.4: 047]	Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe.	Bonnaive C, Mertens D, Peetermans W, et al.	-	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:785-791.	-	-
[資料5.4: 048]	Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe.	Castiglia P.	-	Adv Ther. 2014; 31: 1011-44.	-	-
[資料5.4: 049]	Pneumococcal disease.	Australian Government Department of Health.	-	Australian Immunisation Handbook [Internet]. Canberra (Australia): Australian Government Department of Health. Pneumococcal disease; [last updated 2020 Jun 3; cited 2020 Oct 1]; [about 40 screens]. Available from: https:// immunisationhandbook.health.g ov.au/vaccine-preventable- diseases/pneumococcal- disease#expand-collapse-all-top .	-	-
[資料5.4: 050]	Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults:critical analysis of the evidence.	Curcio D, Cané A, Isturiz R.	-	Int J Infect Dis.2015;37:30-5.	-	-
[資料5.4: 051]	Risk stacking of pneumococcal vaccination indications increases mortality in unvaccinated adults with Streptococcus pneumoniae infections.	Morton JB, Morrill HJ, LaPlante KL, et al.	-	Vaccine.2017;35:1692-1697.	-	-
[資料5.4: 052]	Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease.	Torres A, Blasi F, Dartois N, et al.	-	Thorax.2015;70:984-9.	-	-
[資料5.4: 053]	Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe.	Castiglia P.	-	Adv Ther. 2014;31:1011-44.	-	-
[資料5.4: 054]	65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方（第3版2019-10-30）。	日本呼吸器学会 呼吸器ワクチン 検討WG委員会/ 日本感染症学会 ワクチン委員 会・合同委員会	-	https://www.kansensho.or.jp/mo dules/guidelines/index.php?conte nt_id=38	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 055]	Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states,1998-2005.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:144-8.	-	-
[資料5.4: 056]	Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance.	Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2015; 15: 301-9.	-	-
[資料5.4: 057]	Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis.	Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al.	-	Lancet Respir Med. 2014; 2: 387-94.	-	-
[資料5.4: 058]	Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012.	Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al.	-	Vaccine. 2015; 33: 359-66.	-	-
[資料5.4: 059]	Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012.	Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, et al.	-	Euro Surveill. 2015; 20: 21057.	-	-
[資料5.4: 060]	Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013.	Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2014; 10: 33-9.	-	-
[資料5.4: 061]	Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study.	Guevara M, Barricarte A, Torroba L, et al.	-	Euro Surveill. 2016; 21.	-	-
[資料5.4: 062]	Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study.	Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2015; 15: 535-43.	-	-
[資料5.4: 063]	Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study.	Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al.	-	PLoS One. 2015; 10: e0120290.	-	-
[資料5.4: 064]	Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease.	Palmu AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H, et al.	-	Pediatrics. 2015; 136: e22-7.	-	-
[資料5.4: 065]	Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands.	Wagenvoort GH, Knol MJ, de Melker HE, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 334-40.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 066]	Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study.	Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2018; 18: 441-51.	-	-
[資料5.4: 067]	Impact of PCV13 on invasive pneumococcal disease (IPD) burden and the serotype distribution in the U.S.	Pilishvili T.	-	Slides presented at: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting; 2018 Oct 24-25; Atlanta, GA.	-	-
[資料5.4: 068]	Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease.	Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, et al.	-	Vaccine. 2010; 29: 283-8.	-	-
[資料5.4: 069]	Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome.	Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, et al.	-	Clin Infect Dis. 2009; 49: e23-9.	-	-
[資料5.4: 070]	Invasive Streptococcus pneumoniae in Canada, 2011-2014: Characterization of new candidate 15-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes 22F and 33F.	Golden AR, Adam HJ, Zhanel GG.	-	Vaccine. 2016; 34: 2527-30.	-	-
[資料5.4: 071]	Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study.	Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al.	-	PLoS Med. 2009; 6: e1000081.	-	-
[資料5.4: 072]	Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature.	Oligbu G, Hsia Y, Folgori L, et al.	-	Vaccine.2016; 34:6126-32.	-	-
[資料5.4: 073]	The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination.	Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, et al.	-	Heliyon. 2016; 2: e00198.	-	-
[資料5.4: 074]	Serotype 3 Remains the Leading Cause of Invasive Pneumococcal Disease in Adults in Portugal (2012-2014) Despite Continued Reductions in Other 13-Valent Conjugate Vaccine Serotypes.	Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes JP, et al.	-	Front Microbiol. 2016; 7: 1616.	-	-
[資料5.4: 075]	Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults.	Grabenstein JD, Musey LK.	-	Vaccine. 2014; 32: 2399-405.	-	-
[資料5.4: 076]	Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010–2017.	Ubukata K, Takata M, Morozumi M, et al.	-	Emerg Infect Dis. 2018; 24: 2010-20.	-	-
[資料5.4: 077]	Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants.	Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, et al.	-	Vaccine. 2018; 36: 6883-91.	-	-
[資料5.4: 078]	A dose ranging study of 2 different formulations of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants.	Rupp R, Hurley D, Grayson S, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2019; 15: 549-59.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 079]	Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults.	Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2019; 15: 530-9.	-	-
[資料5.4: 080]	Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2019; 15: 540-8.	-	-
[資料5.4: 081]	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults.	Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al.	-	Vaccine. 2013; 31: 3577-84.	-	-
[資料5.4: 082]	Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody.	Song JY, Moseley MA, Burton RL, et al.	-	J Infect Chemother. 2013; 19: 412-25.	-	-
[資料5.4: 083]	Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation.	Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, et al.	-	Vaccine. 2004; 22: 551-6.	-	-
[資料5.4: 084]	Annual epidemiological report 2016 – invasive pneumococcal disease.	European Centre for Disease Prevention and Control.	-	European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive pneumococcal disease. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx .	-	-
[資料5.4: 085]	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naïve to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	Bryant KA, Frenck R, Gurtman A, et al.	-	Vaccine. 2015; 33: 5854-60.	-	-
[資料5.4: 086]	Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions.	Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, et al.	-	BMC Health Serv Res. 2016; 16: 182.	-	-
[資料5.4: 087]	Upsurge of Conjugate Vaccine Serotype 4 Invasive Pneumococcal Disease Clusters Among Adults Experiencing Homelessness in California, Colorado, and New Mexico.	Beall B, Walker H, Tran T, et al.	-	J Infect Dis. 2021; 223: 1241-9.	-	-
[資料5.4: 088]	Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults.	Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al.	-	Clin Vaccine Immunol. 2012; 19: 1296-303.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 089]	A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years.	Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, et al.	-	Vaccine. 2011; 29: 5195-202.	-	-
[資料5.4: 090]	Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years.	Schwarz TF, Schmoele-Thoma B.	-	Vaccine. 2013; 31: 291-4.	-	-
[資料5.4: 091]	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in ≥ 60 -year-old adults.	Song JY, Cheong HJ, Hyun HJ, et al.	-	Vaccine. 2017; 35: 313-20.	-	-
[資料5.4: 092]	Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older.	Frenck RW Jr, Fiquet A, Gurtman A, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 3454-62.	-	-
[資料5.4: 093]	Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis.	Zhang YY, Tang XF, Du CH, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2016; 12: 3056-64.	-	-
[資料5.4: 094]	Effectiveness of vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalization with laboratory confirmed influenza during the 2009-2010 and 2010-2011 seasons.	Domínguez A, Castilla J, Godoy P, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2013; 9: 865-73.	-	-
[資料5.4: 095]	Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis.	Yin M, Huang L, Zhang Y, et al.	-	Expert Rev Vaccines. 2018; 17: 653-63.	-	-
[資料5.4: 096]	Inflammatory parameters associated with systemic reactogenicity following vaccination with adjuvanted hepatitis B vaccines in humans.	Burny W, Marchant A, Hervé C, et al.	-	Vaccine. 2019; 37: 2004-15.	-	-
[資料5.4: 097]	The Impact of Reactogenicity After the First Dose of Recombinant Zoster Vaccine on the Physical Functioning and Quality of Life of Older Adults: An Open-Label, Phase III Trial.	Schmader KE, Levin MJ, Gruppig K, et al.	-	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019; 74: 1217-24.	-	-
[資料5.4: 098]	The how's and what's of vaccine reactogenicity.	Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, et al.	-	NPJ Vaccines. 2019; 4: 39.	-	-
[資料5.4: 099]	Factors associated with reported pain on injection and reactogenicity to an OMV meningococcal B vaccine in children and adolescents.	Petousis-Harris H, Jackson C, Stewart J, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2015; 11: 1872-7.	-	-
[資料5.4: 100]	Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015.	Haber P, Arana J, Pilishvili T, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 6330-4.	-	-

V114 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別	申請電子データ の提出有無
[資料5.4: 101]	Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults.	Marra F, Vadlamudi NK.	-	Aging Dis. 2019; 10: 404-18.	-	-
[資料5.4: 102]	Optimization and validation of a microcolony multiplexed opsonophagocytic killing assay for 15 pneumococcal serotypes.	Nolan KM, Bonhomme ME, Schier CJ,et al.	-	Bioanalysis. 2020;12:1003-1020.	-	-
[資料5.4: 103]	Enhanced antipneumococcal antibody electrochemiluminescence assay: validation and bridging to the WHO reference ELISA.	Nolan KM, Zhang Y, Antonello JM, et al.	-	Bioanalysis. 2020;12:1363-1375.	-	-
[資料5.4: 104]	Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies.	Burton RL, Nahm MH.	-	Clin Vaccine Immunol.2006;13:1004-9.	-	-
[資料5.4: 105]	Optimization and validation of a multiplex, electrochemiluminescence-based detection assay for the quantitation of immunoglobulin G serotype-specific antipneumococcal antibodies in human serum.	Marchese RD, Puchalski D, Miller P,et al.	-	Clin Vaccine Immunol.2009;16:387-96.	-	-
[資料5.4: 106]	Comparison of a new multiplex binding assay versus the enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of serotype-specific pneumococcal capsular polysaccharide IgG.	Goldblatt D, Ashton L, Zhang Y,et al.	-	Clin Vaccine Immunol.2011;18:1744-51.	-	-
[資料5.4: 107]	65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方（第3版 2019-10-30）.	日本呼吸器学会 呼吸器ワクチン 検討WG委員会/ 日本感染症学会 ワクチン委員 会・合同委員会	-	日本感染症学会HP https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=38	-	-