プレベナー20 水性懸濁注

に関する資料

ファイザー株式会社

1. 起源又は発見の経緯

当該内容については，CTD2.5.1 項参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　開発の経緯図

試験項目		19 年 20 年 20	20	20	20	2018	2019	2020	2021	2022	2023
3.2.S 原薬		[redacted]									
3.2.P 製剤											
3.2.A その他											
4.2.1 薬理試験	4.2.1.1 効力を裏付ける試験										
4.2.3 毒性試験	4.2.3.2 反復投与毒性試験										
	4.2.3.5 生殖発生毒性試験										
	4.2.3.6 局所刺激性試験										
	4.2.3.7 その他の毒性試験										
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							9 B7471016試験		4	
								5 B7471011試験		9	
						4 B7471003試験		2			
	5.3.5.2 非対照試験報告書							12 B7471014試験		4	
	5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							5 B7471013試験		8	

本剤は，2023年10月現在，成人（18歳以上）を対象に，40ヵ国以上において承認されており，その内，米国，カナダおよびアルゼンチンで小児（6週齢～17歳）に対しても承認を取得している。

本剤の米国添付文書の原本および和訳ならびにコアデータシートを添付した。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

20-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (20vPnC)

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

CDS 2～59ページは非公表のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PREVNAR 20 safely and effectively. See full prescribing information for PREVNAR 20.

PREVNAR 20® (Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine), suspension for intramuscular injection
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage	04/2023
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)	04/2023
Warnings and Precautions, Apnea in Premature Infants (5.3)	04/2023

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
Prevnar 20 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, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 6 weeks of age and older. (1)
- active immunization for the prevention of otitis media caused by *S. pneumoniae* serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F in individuals 6 weeks through 5 years of age. (1)
- active immunization for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 18 years of age and older. (1)

The indication for the prevention of pneumonia caused by *S.pneumoniae* serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, and 33F in individuals 18 years of age and older is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA) assay. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For intramuscular administration only.
Children: Administer Prevnar 20 as a 4-dose immunization series at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age. (2.3)
Adults: Administer Prevnar 20 as a single dose in adults 18 years of age and older. (2.6)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
0.5 mL suspension for intramuscular injection, supplied in a single-dose pre-filled syringe. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of Prevnar 20 or to diphtheria toxoid. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Apnea following intramuscular vaccination has been observed in some infants born prematurely. Decisions about when to administer Prevnar 20, to infants born prematurely should be based on consideration of the individual infant's medical status, and the potential benefits and possible risks of vaccination. (5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- In individuals 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age vaccinated with a 4-dose schedule, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were irritability (>60%), pain at the injection site (>30%), drowsiness (>30%), decreased appetite and injection site redness (>20%), injection site swelling (>10%), and fever (>10%). (6.1)
- In individuals 15 months through 17 years of age vaccinated with a single dose, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were irritability (>60% in individuals less than 2 years of age), pain at the injection site (>50%), drowsiness (>40% in individuals less than 2 years of age), fatigue and muscle pain (>20% in individuals 2 years of age and older), decreased appetite (>20% in individuals less than 2 years of age), injection site swelling and injection site redness (>10%) and headache (>10% in individuals 5 years of age and older), and fever (>10% in individuals less than 2 years of age). (6.1)
- In individuals 18 through 59 years of age, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were pain at the injection site (>70%), muscle pain (>50%), fatigue (>40%), headache (>30%), and arthralgia and injection site swelling (>10%). (6.1)
- In individuals 60 years of age and older, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were pain at the injection site (>50%), muscle pain and fatigue (>30%), headache (>20%), and arthralgia (>10%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or VAERS at 1-800-822-7967 or http://vaers.hhs.gov.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 04/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Prevnar 20® 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, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 6 weeks of age and older.

- active immunization for the prevention of otitis media caused by *S. pneumoniae* serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F in individuals 6 weeks through 5 years of age.

- active immunization for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F in individuals 18 years of age and older.

The indication for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, and 33F in individuals 18 years of age and older is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA) assay *[see Clinical Studies (14.2)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

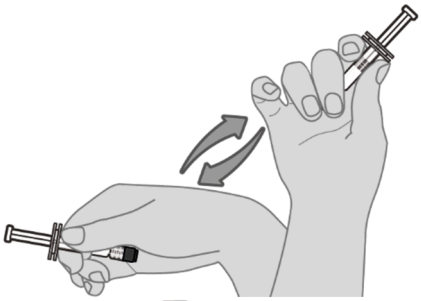
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular administration only.

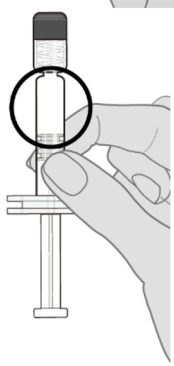
2.1 Preparation

Do not mix Prevnar 20 with other vaccines/products in the same syringe.

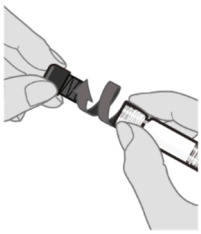
Step 1. Resuspend drug product
Hold the pre-filled syringe horizontally between the thumb and the forefinger and shake vigorously until the vaccine is a homogeneous white suspension. Do not use the vaccine if it cannot be re-suspended.



Step 2. Visual inspection
Visually inspect the vaccine for large particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if large particulate matter or discoloration is found. If the vaccine is not a homogeneous suspension, repeat Steps 1 and 2.



Step 3. Remove syringe cap
Remove the syringe cap by slowly turning the cap counterclockwise while holding the Luer lock adapter.



Avoid pressing the syringe plunger rod while removing the syringe cap.

Step 4. Attach a sterile needle
Hold the Luer lock adapter and attach a needle appropriate for intramuscular administration to the pre-filled syringe by turning clockwise.

2.2 Administration

For intramuscular injection only.

Each 0.5-mL dose is to be injected intramuscularly using a sterile needle attached to the supplied pre-filled syringe.

2.3 Vaccination Schedule for Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age

Administer Prevnar 20 as a 4-dose series at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age (and at least 2 months after the third dose). The first dose may be given as early as 6 weeks of age.

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

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

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

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

[a] The vaccination schedule is based on the catch-up schedule for Prevnar 13 (Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM $_{197}$ Protein]).
[b] The first 2 doses at least 4 weeks apart; third dose after the one-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months.
[c] Two doses at least 2 months apart.

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

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

2.6 Vaccination Schedule for Individuals 18 Years of Age and Older

Prevnar 20 is administered as a single dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Prevnar 20 is a suspension for intramuscular injection available in a 0.5 mL single-dose pre-filled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not administer Prevnar 20 to individuals with a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of Prevnar 20 or to diphtheria toxoid *[see Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision used to manage immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur following administration of Prevnar 20.

5.2 Altered Immunocompetence

Safety and immunogenicity data on Prevnar 20 are not available for individuals in immunocompromised groups and vaccination should be considered on an individual basis.

Based on experience with pneumococcal vaccines, individuals with altered immunocompetence may have reduced immune responses to Prevnar 20.

5.3 Apnea in Premature Infants

Apnea following intramuscular vaccination has been observed in some infants born prematurely. Decisions about when to administer Prevnar 20 to infants born prematurely should be based on consideration of the individual infant's medical status and the potential benefits and possible risks of vaccination.

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 vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

In individuals 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age vaccinated with a 4-dose schedule, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were irritability (>60%), pain at the injection site (>30%), drowsiness (>30%), decreased appetite and injection site redness (>20%), injection site swelling (>10%), and fever (>10%).

In individuals 15 months through 17 years of age vaccinated with a single dose, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were irritability (>60% in individuals less than 2 years of age), pain at the injection site (>50%), drowsiness (>40% in individuals less than 2 years of age), fatigue and muscle pain (>20% in individuals 2 years of age and older), decreased appetite (>20% in individuals less than 2 years of age),

injection site swelling and injection site redness (>10%), headache (>10% in individuals 5 years of age and older), and fever (>10% in individuals less than 2 years of age).

In individuals 18 through 59 years of age, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were pain at the injection site (>70%), muscle pain (>50%), fatigue (>40%), headache (>30%), and arthralgia and injection site swelling (>10%).

In individuals 60 years of age and older, the most commonly reported solicited adverse reactions >10% were pain at the injection site (>50%), muscle pain and fatigue (>30%), headache (>20%), and arthralgia (>10%).

Clinical Trial Experience in Individuals 6 Weeks Through 17 Years of Age

The safety of Prevnar 20 in individuals from 6 weeks through 17 years of age was evaluated in 3 randomized, double-blind, active-controlled, clinical trials and one single-arm clinical trial. Across the 4 pediatric trials (Studies 8, 9, 10, and 11; NCT04382326, NCT04379713, NCT03512288, and NCT04642079, respectively) conducted in the Americas and Europe, 3063 participants received at least one dose of Prevnar 20, and 1720 participants received at least one dose of Prevnar 13.

Safety Assessment in Individuals Receiving a 4-Dose Series (Studies 8 through 10)

The safety of Prevnar 20 was assessed in 3 randomized, double-blind, active-controlled, clinical trials in participants (Studies 8, 9, and 10). Globally, 2232 participants who received at least one dose of a 4-dose series of Prevnar 20 and 1717 participants who received at least one dose of a 4-dose series of Prevnar 13 were included in the safety analysis. In the United States (US) (including the US territory of Puerto Rico [PR]), 1567 participants received at least one dose of a 4-dose series of Prevnar 20 and 1376 participants received at least one dose of a 4-dose series of Prevnar 13. Study 8 was a double-blind, active-controlled trial of safety and immunogenicity in participants randomized 1:1 to receive a 4-dose series of either Prevnar 20 (N=1001) or Prevnar 13 (N=990) at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age, conducted in the US and PR. Study 9 was a double-blind trial of tolerability and safety in participants randomized 2:1 to receive a 4-dose series of either Prevnar 20 (N=1000) or Prevnar 13 (N=503) at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age, conducted in countries in Europe, South America, and North America, including the US and PR. Study 10 was a double-blind, active-controlled multicenter trial of safety and immunogenicity in participants randomized 1:1 to receive a 4-dose series of either Prevnar 20 (N=231) or Prevnar 13 (N=227) at 2, 4, 6, and 12 months of age, conducted in the US.

Across the 3 infant trials, there were similar percentages of male (51.7% and 50.1%) and female (48.3% and 49.9%) participants among the Prevnar 20 and Prevnar 13 recipients respectively. Participant age at the first dose (median age: 64.0 days, range: 42 to 98 days; median age: 64.0 days, range 43 to 97 days) and last dose (median age: 372.0 days, range 365 to 460 days; median age: 372.0 days, range 366 to 455 days) in the Prevnar 20 and Prevnar 13 groups, respectively, was similar. The racial and ethnic distribution of the US/PR infant safety population was as follows: 73.8% of Prevnar 20 recipients were White, 12.1% Black, 1.9% Asian, and 7.5% multi-racial; 29.7% were Hispanic) with similar distribution among Prevnar 13 recipients. In the multi-country infant trial, Study 9, the participants were predominantly White (87.4%). This study also included 111 late preterm infants (>34 to <37 weeks gestational age) among the total study population 77 were in the Prevnar 20 group, and 34 in the Prevnar 13 group.

In Study 8, Pediarix [Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Hepatitis B (Recombinant) and Inactivated Poliovirus Vaccine Combined] (DTaP-HBV-IPV) and Hiberix [(Haemophilus influenzae type b Conjugate vaccine) [Hib] (Tetanus Toxoid conjugate)] were administered concomitantly with Prevnar 20 or Prevnar 13 at 2, 4, and 6 months of age; M-M-R II [Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine

Live] (MMR) and VARIVAX [Varicella virus vaccine live] were administered concomitantly with Prevnar 20 or Prevnar 13 at 12 through 15 months of age. In Study 10, Pediarix was administered concomitantly with Prevnar 20 or Prevnar 13 at 2, 4, and 6 months of age. In Studies 8 and 10, influenza and rotavirus vaccines were also permitted to be co-administered with Prevnar 20 or Prevnar 13 according to recommendations. The proportion of participants receiving a concomitant influenza vaccine and the proportions of participants receiving a concomitant rotavirus vaccine were similar across the two study groups in Studies 8 and 10. In Study 8, 65.8% to 87.3% of participants received a rotavirus vaccine with each of the first 3 doses of Prevnar 20; 11.7% and 10.1% of participants received an influenza vaccine with Dose 3 and Dose 4 of Prevnar 20, respectively. In Study 10, 65.3% to 94.8% of participants received a rotavirus vaccine with each of the first 3 doses of Prevnar 20; 21.4% of participants received an influenza vaccine with Dose 3 of Prevnar 20. In Study 9, US-licensed or non-US licensed routine pediatric vaccines were permitted to be given during the study, including with Prevnar 20 or Prevnar 13, according to local or national recommendations.

Across the infant trials, solicited local and systemic adverse reactions were recorded daily by parents/guardians using an electronic diary for 7 consecutive days following each vaccination. Adverse events (AEs) were reported from administration of the first dose until one month after the third dose, and from the fourth dose through one month after the fourth dose. Serious adverse events (SAEs) and newly diagnosed chronic medical conditions (NDCMCs) were reported from administration of the first dose through 6 months after the last dose.

Solicited Adverse Events in Individuals Receiving a 4-Dose Series (Study 8)

The percentage of participants in Study 8 with solicited local and systemic adverse reactions that occurred within 7 days following vaccination are shown in Tables 2 and 3. The median day of onset for local and systemic reactions was between Day 1 and Day 2 (Day 1 was the day of vaccination), and reactions resolved with a median duration between 1 to 2 (local reactions) or 3 days (systemic reactions).

Table 2. Percentage of Participants at 2, 4, 6, and 12 Through 15 Month of Age With Solicited Local Adverse Reactions Within 7 Days After Each Vaccination – Study 8[a]

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	Vaccine Group							
	Prevnar 20 (N[b]=993) %	Prevnar 13 (N[b]=974) %	Prevnar 20 (N[b]=940) %	Prevnar 13 (N[b]=924) %	Prevnar 20 (N[b]=914) %	Prevnar 13 (N[b]=901) %	Prevnar 20 (N[b]=826) %	Prevnar 13 (N[b]=815) %
Local Reaction								
Pain at injection site[c]								
Any[d]	49.1	45.3	44.0	41.7	38.6	39.0	35.7	35.8
Mild	30.6	30.4	29.3	27.7	25.7	25.5	24.1	27.1
Moderate	18.4	14.9	14.8	14.0	12.9	13.4	11.3	8.7
Severe	0.1	0	0	0	0	0	0.4	0
Redness[e]								
Any[d]	25.5	24.6	23.2	26.4	25.4	27.2	23.5	26.6
Mild	21.5	22.3	21.2	23.1	21.1	23.5	19.6	22.0
Moderate	4.0	2.4	2.0	3.4	4.3	3.7	3.9	4.7
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling[e]								
Any[d]	16.4	18.8	15.5	17.3	17.1	17.6	14.9	17.3
Mild	11.5	14.7	11.5	13.5	12.5	13.8	10.7	13.6
Moderate	4.8	4.1	4.0	3.8	4.6	3.8	4.2	3.7
Severe	0.1	0	0	0	0	0.1	0	0

Table 2. Percentage of Participants at 2, 4, 6, and 12 Through 15 Month of Age With Solicited Local Adverse Reactions Within 7 Days After Each Vaccination – Study 8[a]

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	Vaccine Group							
	Prevnar 20 (N[b]=993) %	Prevnar 13 (N[b]=974) %	Prevnar 20 (N[b]=940) %	Prevnar 13 (N[b]=924) %	Prevnar 20 (N[b]=914) %	Prevnar 13 (N[b]=901) %	Prevnar 20 (N[b]=826) %	Prevnar 13 (N[b]=815) %
Any local reaction[f]	59.8	56.5	53.1	52.7	50.8	49.1	44.8	45.9

Note: Local reactions were collected in the e-diary from Day 1 through Day 7 after each dose. If a severe reaction was identified by the investigator as a Grade 4 reaction at a follow-up assessment, it was also reported as an adverse reaction.

a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326).
b N = number of participants with any e-diary data reported after the specified dose. This value is the denominator for the percentage calculations.
c. Mild: hurts if gently touched; moderate: hurts if gently touched with crying; severe: causes limitation of limb movement.
d. Any includes all participants who reported a reaction as mild, moderate, or severe during Day 1 to Day 7 after vaccination
e. Mild: >0.0 to 2.0 cm; moderate: >2.0 to 7.0 cm; severe: >7.0 cm.
f. Any local reaction includes all participants who reported any injection site reaction (pain, swelling, or redness) as mild, moderate, or severe during Day 1 to Day 7 after vaccination.

Table 3. Percentage of Participants at 2, 4, 6, and 12 Through 15 Months of Age With Solicited Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Each Vaccination – Study 8[a]

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	Vaccine Group							
	Prevnar 20 (N[b]=993) %	Prevnar 13 (N[b]=974) %	Prevnar 20 (N[b]=940) %	Prevnar 13 (N[b]=924) %	Prevnar 20 (N[b]=914) %	Prevnar 13 (N[b]=901) %	Prevnar 20 (N[b]=826) %	Prevnar 13 (N[b]=815) %
Systemic Events								
Irritability[c]								
Any[d]	70.9	71.7	71.6	68.8	64.4	63.0	61.0	61.1
Mild	23.4	21.6	22.9	21.2	25.2	21.6	23.4	21.8
Moderate	43.0	46.2	44.7	43.4	37.5	39.2	35.0	37.9
Severe	4.5	3.9	4.0	4.2	1.8	2.2	2.7	1.3
Drowsiness[e]								
Any[d]	67.2	66.0	54.7	55.6	44.1	44.1	39.5	39.5
Mild	50.2	49.3	37.0	36.9	31.1	30.1	27.8	28.2
Moderate	16.1	15.6	16.9	17.9	12.5	13.1	11.0	10.7
Severe	0.9	1.1	0.7	0.9	0.5	0.9	0.6	0.6
Decreased Appetite[f]								
Any[d]	24.4	23.9	26.4	23.5	20.6	22.4	24.8	25.2
Mild	14.5	16.1	16.4	15.3	13.5	13.9	15.9	16.1
Moderate	9.7	7.5	9.8	7.7	6.7	8.2	8.6	8.3
Severe	0.2	0.3	0.2	0.5	0.4	0.3	0.4	0.7
Fever[g]								
≥38.0°C	10.3	7.5	17.3	16.3	12.6	13.7	14.5	14.0
≥38.0°C to 38.4°C	7.3	6.3	10.9	10.0	7.7	7.9	6.5	7.7
>38.4°C to 38.9°C	2.2	0.9	4.0	4.2	3.4	3.9	5.1	3.2
38.9°C to 40.0°C	0.7	0.3	2.2	2.2	1.4	1.9	2.7	2.9
>40.0°C	0.1	0	0.2	0	0.1	0	0.2	0.1
Any systemic reaction[g]	85.9	84.5	82.0	80.5	74.0	72.6	70.8	71.2
Use of antipyretic or pain[h]	35.1	33.8	40.7	41.0	36.3	36.1	37.5	36.7

Table 3. Percentage of Participants at 2, 4, 6, and 12 Through 15 Months of Age With Solicited Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Each Vaccination – Study 8[a]

Note: Systemic reactions and use of antipyretic/pain medication were collected in the e-diary from Day 1 through Day 7 after each dose. If a severe reaction was identified by the investigator as a Grade 4 reaction at a follow-up assessment, it was also reported as an adverse reaction.

a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326).
b. N = number of participants with any e-diary data reported after the specified dose. This value is the denominator for the percentage calculations.
c. Mild: easily consolable; moderate: requiring increased attention; severe: inconsolable; crying cannot be comforted.
d. Any includes all participants who reported a reaction as mild, moderate, or severe during Day 1 to Day 7 after vaccination
e. Mild: increased or prolonged sleeping bouts; moderate: slightly subdued interfering with daily activity; severe: disabling not interested in usual daily activity.
f. Mild: decreased interest in eating; moderate: decreased oral intake; severe: refusal to feed.
g. Any systemic reaction: includes all participants who reported any fever ≥38.0°C or any other systemic reaction (irritability, drowsiness or decreased appetite) as mild, moderate, or severe during Day 1 to Day 7 after vaccination. The route of temperature measurement was to be rectal.
h. Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication. The numbers listed reflect yes responses (i.e., number of events reported).

Unsolicited Serious and Non-Serious Adverse Events in Individuals Receiving a 4-Dose Series (Studies 8 through 10)

Globally, across the 3 infant trials, the proportion of participants reporting 1 or more SAEs within 6 months after the fourth dose of Prevnar 20 was 4.5% (101 of 2232 participants). This was similar to the proportion of participants with SAEs after vaccination with Prevnar 13 3.7% (64 of 1717 participants). The proportions of SAEs observed from the first dose to 1 month after the third dose were 1.1% and 1.2% for Prevnar 20 and Prevnar 13, and from the fourth dose to 1 month after the fourth dose were 0.7% and 0.5% respectively. Participants in these studies may have received other US-licensed (Studies 8, 9, and 10) or non-US-licensed concomitant (Study 9) vaccines according to their local recommended schedule. In the Prevnar 20 group, two febrile seizures considered possibly related to vaccination with Prevnar 20 were reported. One case was serious and occurred 14 days after the fourth dose given with MMR and varicella vaccine. One case was non-serious and occurred 7 days after the fourth dose of Prevnar 20 in an individual with diagnosis of COVID-19 infection. One participant experienced isolated injection site hypersensitivity (redness) within approximately 30 minutes of Prevnar 20 after each of the first 3 doses resolving on the same day, this was not observed after the fourth dose.

There were no notable patterns or imbalances between vaccine groups for specific categories of SAEs that would suggest a causal relationship to Prevnar 20.

Safety Assessment in Individuals 15 Months Through 17 Years of Age Receiving Catch-Up Vaccination (Study 11)

The safety of Prevnar 20 in individuals (15 months through 17 years of age) was assessed in a single-arm trial of safety and immunogenicity of a single dose of Prevnar 20 conducted in the United States (Study 11) (NCT 04642079). A total of 831 participants received a single dose of Prevnar 20 among the 4 age groups (≥15 to <24 months, ≥2 to <5 years, ≥5 to <10 years, and ≥10 to <18 years). Participants <5 years of age were eligible if they had received at least 3 prior doses of Prevnar 13. Routine pediatric vaccines including DTaP vaccines, Hib, hepatitis A, and influenza vaccines were permitted to be co-administered with Prevnar 20, if not feasible to separate from Prevnar 20 by 14 days. There were similar percentages of male and female participants, with the exception of a higher percentage of male than female participants (approximately 56% males) in the age groups ≥15 months to <24 months of age and ≥10 to <18 years of age. Participants were predominantly White (80.1% to 86.6%), with nearly all the other participants being Black or African American (8.3% to 12.4%) and multiracial (2.5% to 6.0%); 15.4% to 21.0% were Hispanic.

The safety assessment was consistent with that used in studies 8 through 10, with the exception of that age-applicable systemic adverse reactions were recorded. The types of solicited systemic events collected in the participants ≥15 months to <2 years of age were consistent with those collected in participants 6 weeks through 15 months of age (i.e., irritability, decreased appetite, drowsiness/increased sleep and fever), while the solicited systemic events in participants ≥2 years of age required verbal communication by the participant (i.e., fatigue, headache, muscle pain, joint pain and fever).

Solicited Adverse Reactions in Individuals 15 Months Through 17 Years of Age Receiving Catch-Up Vaccination (Study 11)

After a single dose of Prevnar 20, most local and systemic adverse reaction in individuals 15 months through 17 years of age were mild or moderate in severity and resolved within 1 to 2 days. The most frequently reported local reaction was pain at injection site (52.5%, 66.0%, 82.9%, 82.0% in individuals ≥15 months to <24 months, ≥2 to <5 years, ≥5 to <10 years, and ≥10 to <18 years respectively), followed by redness and swelling. Most local reactions were mild or moderate in severity.

The most frequently reported solicited systemic reactions in individuals ≥15 months to <2 years of age were irritability (61.8%), followed by drowsiness and increased sleep (41.7%), and decreased appetite (25.0%). Fever ≥38.0°C was reported by 11.8% of individuals; fever >38.4°C was reported infrequently.

The most frequently reported systemic events in participants ≥2 to <18 years of age varied by age group. Fatigue was most frequently reported in individuals ≥2 to <5 years of age, and muscle pain was most frequently reported in participants ≥5 to <10 years and ≥10 to <18 years of age. Fever was reported infrequently (in ≤3.3% of individuals ≥2 to <5 years of age and only 1 participant, 0.5% ≥5 to <10 years of age).

Serious Adverse Events in Individuals 15 Months Through 17 Years of Age (Study 11)

In Study 11, five participants reported SAEs within 6 months after vaccination (2 participants [1.0%] ≥15 to <24 months of age and 3 participants [1.5%] ≥10 to <18 years of age). One participant (0.5%) ≥15 to <24 months of age reported an SAE within 1 month after vaccination. No SAEs were considered related to the vaccination.

Unsolicited Adverse Reactions Following the Use of Prevnar and Prevnar 13

Events observed in clinical trials with Prevnar (Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine [Diphtheria CRM_{197} Protein]) or Prevnar 13 in individuals 6 weeks through 15 months of age are relevant to Prevnar 20 since the vaccines are manufactured and formulated similarly and contain 7 and 13 of the same polysaccharide conjugates, respectively.

Reactions occurring in greater than 1% of infants and toddlers following administration of Prevnar 13: diarrhea, vomiting, and rash.

Reactions occurring in less than 1% of infants and toddlers following administration of Prevnar 13: crying, hypersensitivity reaction (including face edema, dyspnea, and bronchospasm), seizures (including febrile seizures), and urticaria or urticaria-like rash.

Among 6,839 participants who received at least 1 dose of Prevnar 13 in clinical trials conducted globally, there was 1 hypotonic-hyporesponsive episode adverse reaction reported (0.015%). Among 4,204 participants who received at least 1 dose of Prevnar in clinical trials conducted globally, there were 3 hypotonic-hyporesponsive

episode adverse reactions reported (0.071%). All 4 events occurred in a single clinical trial in Brazil in which participants received whole cell pertussis vaccine at the same time as Prevnar 13 or Prevnar.

Clinical Trials Experience With Prevnar 20 in Individuals 18 Years of Age and Older

The safety of a single dose of Prevnar 20 in individuals 18 years of age and older was evaluated in 6 randomized, active-controlled, multicenter clinical trials and one open-label, multicenter clinical trial. All of the trials were conducted in the United States and 2 of the trials also enrolled participants (N=172) in Sweden. Across the 7 trials, 6343 individuals received Prevnar 20 and 2496 received active control vaccine.

Safety Assessments in Pneumococcal Vaccine Naïve Participants 18 Years of Age and Older (Studies 1 through 5)

The safety of Prevnar 20 in individuals 18 years of age and older with no history of pneumococcal vaccination was evaluated in 5 studies (Studies 1-5). In the main cohort of Study 1 (NCT03760146) and in Study 2 (NCT03313037), participants ≥60 years of age and participants 60 through 64 years of age, respectively, received a single dose of Prevnar 20 followed 1 month later with administration of saline placebo or received a single dose of Prevnar 13 followed 1 month later with a dose of PNEUMOVAX® 23 (PPSV23). The 2 other cohorts of Study 1, participants 50 through 59 years of age and participants 18 through 49 years of age, received a single vaccination with Prevnar 20 or Prevnar 13. In Study 3 (NCT03828617), participants 18 through 49 years of age received a single vaccination with Prevnar 20 or Prevnar 13. In Studies 4 (NCT02955160) and 5 (NCT03642847), which were smaller studies conducted early in the clinical development of Prevnar 20, participants 18 through 49 years of age received a single dose of Prevnar 20 or an active control (Tdap or Prevnar 13).

Safety Assessments in Participants ≥65 Years of Age (Pneumococcal Vaccine Naïve or Previously Immunized with a Pneumococcal Vaccine) (Studies 6 and 7)

The safety of Prevnar 20 in individuals 65 years of age and older with pneumococcal vaccination given as routine care prior to enrollment was assessed in Study 6 (NCT03835975). Participants were enrolled into 1 of 3 cohorts based on their prior pneumococcal vaccination history (PPSV23 only ≥1 to ≤5 years prior to enrollment, Prevnar 13 only ≥6 months prior to enrollment, or Prevnar 13 followed by PPSV23 [with PPSV23 given ≥1 year prior to enrollment]). Participants in 2 of the cohorts received a single vaccination with Prevnar 20 or control pneumococcal vaccine (Prevnar 13), and the other cohort received a single vaccination with Prevnar 20. only.

The safety of Prevnar 20 in individuals 65 years of age and older when coadministered with Influenza Vaccine, Adjuvanted (Fluad Quadrivalent) was assessed in Study 7 (NCT 04526574). Randomization was stratified by prior pneumococcal vaccine status (no previous pneumococcal vaccine, receipt of at least 1 dose of PPSV23 only, receipt of at least 1 dose of Prevnar 13 only, or receipt of at least 1 dose each of PPSV23 and Prevnar 13). Participants were randomized in a 1:1 ratio to receive Prevnar 20 concomitantly administered with Fluad Quadrivalent (Group 1) or Fluad Quadrivalent followed approximately one month later by Prevnar 20 (Group 2).

Demographics of Trial Participants 18 Years of Age and Older (Studies 1, 3, 6 and 7)

In the three main trials (Studies 1, 3, and 6), participants were predominantly female (52.0% to 65.9%) across groups defined by age and prior pneumococcal vaccination status within the Prevnar 20 and control vaccine groups. Across all 3 trials combined, 59.8% of participants were 60 years of age and older, 6.9% were 50 through 59 years of age, and 33.3% were 18 through 49 years of age. In Studies 1 and 3, participants were

80.7% White, 14.2% Black, 2.1% Asian, and 10.3% Hispanic. In Study 6, participants were predominantly White (92.4%). Participants were primarily from the United States; however a portion of participants 65 years of age and older were enrolled from Sweden in Study 1 (5.7% of participants 60 years of age and older in that study) and also in Study 6 (35.5% of participants with prior PPSV23 only). In Study 7, 54.7% of participants were female. The mean age of participants was 72 years (range 65-103 years). Participants were 90.6% White, 6.9% Black, 1.2% Asian, and 9.4% Hispanic.

In the three main trials, participants with pre-existing underlying diseases were enrolled if the medical condition was stable (did not require a significant change in therapy in the 6 weeks before receipt of study vaccine or any hospitalization for worsening disease within 12 weeks before receipt of study vaccine). In Study 1, approximately one-third of all participants had risk factors that placed them at increased risk for serious pneumococcal disease, including smoking (12.9%), stable medical conditions of chronic cardiovascular disease (5.5%), chronic pulmonary disease including asthma (8.7%), chronic liver disease (0.4%), and diabetes mellitus (13.9%).

Safety Monitoring

Solicited adverse reactions for Prevnar 20 in the three main trials and Study 7 were monitored in participants recording daily into an electronic diary their local adverse reactions for 10 consecutive days and systemic reactions for 7 consecutive days following vaccination. Across all trials, serious and nonserious adverse events were collected for 1 month after each vaccination. Safety follow-up of SAEs continued through 6 months after vaccination with Prevnar 20 or Prevnar 13 (or other appropriate control vaccine), as applicable. Newly diagnosed chronic medical conditions occurring within 6 months after vaccination were also collected via telephone contact.

Serious Adverse Events in Participants 18 Years of Age and Older (Studies 1 through 6)

Across studies 1 through 6, performed in individuals of all ages, naïve to and with prior pneumococcal vaccination, the proportion of participants reporting 1 or more SAEs within 6 months after vaccination with Prevnar 20 was 1.5% (67 of 4552 participants). This was similar to the proportion of participants with SAEs after vaccination with Prevnar 13 or other applicable control vaccine (1.8%, 44 of 2496). The proportions of participants with SAEs occurring within 1 month after vaccination with Prevnar 20 or with Prevnar 13 or other applicable control vaccine were both 0.4% (19 of 4552 participants and 11 of 2496 participants, respectively). There were no notable patterns or imbalances between vaccine groups for specific categories of serious adverse events that would suggest a causal relationship to Prevnar 20.

Solicited Adverse Reactions in Participants 18 Years of Age and Older (Studies 1 and 6)

The frequency and severity of the local adverse reactions (redness, swelling, and pain at the injection site) prompted daily in the 10 days after Prevnar 20 vaccination in individuals naïve to pneumococcal vaccination (Study 1) and in individuals with prior pneumococcal vaccination (Study 6) are shown in Table 4 and Table 5, respectively. The frequency and severity of the systemic adverse reactions (fever, fatigue, headache, muscle pain, and joint pain) prompted daily in the 7 days after Prevnar 20 vaccination in individuals naïve to pneumococcal vaccination (Study 1) and in individuals with prior pneumococcal vaccination (Study 6) are shown in Table 6 and Table 7, respectively.

Table 4. Percentage of Participants With Solicited Local Adverse Reactions, by Maximum Severity, Within 10 Days After Vaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals - Study 1[a]

	18-49 Years of Age		50-59 Years of Age		≥60 Years of Age	
	Vaccine Group					
	Prevnar 20 (N[b]=335) %	Prevnar 13 (N[b]=112) %	Prevnar 20 (N[b]=331) %	Prevnar 13 (N[b]=111) %	Prevnar 20/Saline (N[b]=1505) %	Prevnar 13/ PPSV23 (N[b]=1483) %
Local Reaction						
Pain at injection site[e]						
Any[d]	81.2	82.1	72.5	69.4	55.4	54.1
Mild	42.7	52.7	53.5	52.3	45.3	44.6
Moderate	38.2	28.6	17.8	16.2	9.9	9.2
Severe	0.3	0.9	1.2	0.9	0.2	0.3
Swelling [c]						
Any (>2.0 cm)[d]	11.6	12.5	8.8	10.8	7.5	8.0
Mild	7.2	8.9	5.7	7.2	4.8	4.9
Moderate	4.5	3.6	3.0	3.6	2.4	2.8
Severe	0	0	0	0	0.3	0.3
Redness [c]						
Any (>2.0 cm)[d]	9.0	9.8	8.2	5.4	7.3	6.2
Mild	3.0	5.4	5.1	2.7	3.7	3.8
Moderate	5.4	4.5	2.7	2.7	2.8	2.2
Severe	0.6	0	0.3	0	0.8	0.2
Any local reaction[f]	81.2	82.1	72.8	70.3	57.4	56.0

a. Study 1 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03760146).
b. N = number of participants with any e-diary data reported after vaccination (after Vaccination 1 [Prevnar 20 or Prevnar 13] for Study 1 participants 60 years of age and older). This value is the denominator for the percentage calculations.
c. Diameters were measured in caliper units of whole numbers from 1 to 21 or 21+. One caliper unit = 0.5 cm. Measurements were rounded up to the nearest whole number. Intensity of redness and swelling were then characterized as follows: mild is >2.0 to 5.0 cm; moderate is >5.0 to 10.0 cm; severe is >10.0 cm.
d. "Any" includes all participants who reported a reaction as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 10 after vaccination.
e. Mild = does not interfere with activity; moderate = interferes with activity; severe = prevents daily activity.
f. "Any local reaction" includes all participants who reported any injection site reaction (pain, swelling, or redness) as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 10 after vaccination.

Table 5. Percentage of Participants With Solicited Local Adverse Reactions, by Maximum Severity, Within 10 Days After Vaccination in Individuals 65 Years of Age and Older With Prior Pneumococcal Vaccination – Study 6[a,b]

	Prior Pneumococcal Vaccination Status[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 and PPSV23
	Vaccine Group				
	Prevnar 20 (N[d]=253) %	Prevnar 13 (N[d]=121) %	Prevnar 20 (N[d]=245) %	PPSV23 (N[d]=126) %	Prevnar 20 (N[d]=125) %
Local Reaction					

Table 5. Percentage of Participants With Solicited Local Adverse Reactions, by Maximum Severity, Within 10 Days After Vaccination in Individuals 65 Years of Age and Older With Prior Pneumococcal Vaccination – Study 6[a,b]

	Prior Pneumococcal Vaccination Status[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 and PPSV23
	Vaccine Group				
	Prevnar 20 (N[d]=253) %	Prevnar 13 (N[d]=121) %	Prevnar 20 (N[d]=245) %	PPSV23 (N[d]=126) %	Prevnar 20 (N[d]=125) %
Pain at the injection site[g]					
Any[f]	50.2	43.0	61.2	56.3	52.8
Mild	45.8	38.8	54.7	40.5	47.2
Moderate	4.3	3.3	6.1	14.3	5.6
Severe	0	0.8	0.4	1.6	0
Swelling [e]					
Any (>2.0 cm)[f]	9.9	6.6	9.4	14.3	4.0
Mild	5.1	6.6	5.7	6.3	1.6
Moderate	3.6	0	3.7	7.1	2.4
Severe	1.2	0	0	0.8	0
Redness [e]					
Any (>2.0 cm)[f]	7.9	2.5	8.6	12.7	4.8
Mild	3.6	1.7	2.9	4.8	1.6
Moderate	3.2	0.8	5.3	7.1	3.2
Severe	1.2	0	0.4	0.8	0
Any local reaction[h]	53.0	43.8	64.1	57.9	54.4

a. Study 6 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03835975)
b. Open-label administration of Prevnar 20.
c. Includes participants who previously received either PPSV23 ≥1 to ≤5 years before enrollment (PPSV23), Prevnar 13 ≥6 months before enrollment (Prevnar 13), or Prevnar 13 followed by PPSV23 ≥1 year before enrollment (Prevnar 13 and PPSV23) in the study.
d. N = number of participants with any e-diary data reported after vaccination. This value is the denominator for the percentage calculations.
e. Diameters were measured in caliper units of whole numbers from 1 to 21 or 21+. One caliper unit = 0.5 cm. Measurements were rounded up to the nearest whole number. Intensity of redness and swelling were then characterized as follows: mild is >2.0 to 5.0 cm; moderate is >5.0 to 10.0 cm; severe is >10.0 cm.
f. "Any" includes all participants who reported a reaction as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 10 after vaccination.
g. Mild = does not interfere with activity; moderate = interferes with activity; severe = prevents daily activity.
h. "Any local reaction" includes all participants who reported any injection site reaction (pain, swelling, or redness) as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 10 after vaccination.

Table 6. Percentage of Participants With Solicited Systemic Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals – Study 1[a]

	18 through 49 Years of Age		50 through 59 Years of Age		≥60 Years of Age	
	Vaccine Group					
	Prevnar 20 (N[b]=335) %	Prevnar 13 (N[b]=112) %	Prevnar 20 (N[b]=331) %	Prevnar 13 (N[b]=111) %	Prevnar 20/Saline (N[b]=1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N[b]=1483) %
Systemic Reaction						
Muscle pain[c]						
Any[d]	66.6	74.1	49.8	49.5	39.1	37.3
Mild	36.4	42.0	33.8	31.5	28.9	26.8
Moderate	29.0	31.3	15.4	17.1	9.8	10.0
Severe	1.2	0.9	0.6	0.9	0.4	0.5
Fatigue[c]						
Any[d]	42.7	43.8	39.3	36.0	30.2	30.7
Mild	18.8	20.5	21.1	18.0	16.1	17.5
Moderate	22.1	19.6	17.2	15.3	12.8	11.9
Severe	1.8	3.6	0.9	2.7	1.2	1.2

Table 6. Percentage of Participants With Solicited Systemic Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals – Study 1[a]

	18 through 49 Years of Age		50 through 59 Years of Age		≥60 Years of Age	
	Vaccine Group					
	Prevnar 20 (N[b]=335) %	Prevnar 13 (N[b]=112) %	Prevnar 20 (N[b]=331) %	Prevnar 13 (N[b]=111) %	Prevnar 20/Saline (N[b]=1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N[b]=1483) %
Headache[c]						
Any[d]	38.8	33.9	32.3	36.0	21.5	23.3
Mild	21.5	16.1	20.5	21.6	15.5	17.0
Moderate	14.6	17.0	10.9	13.5	5.4	5.9
Severe	2.7	0.9	0.9	0.9	0.7	0.3
Joint pain[c]						
Any[d]	13.4	17.9	15.4	20.7	12.6	13.7
Mild	6.3	8.9	10.6	12.6	6.9	7.1
Moderate	7.2	8.0	4.8	7.2	5.4	6.3
Severe	0	0.9	0	0.9	0.3	0.2
Fever						
≥38.0°C	1.2	1.8	1.5	0.9	0.9	0.8
≥38.0°C to 38.4°C	0.6	0	0.6	0.9	0.3	0.4
>38.4°C to 38.9°C	0.3	0	0.3	0	0.3	0.2
>38.9°C to 40.0°C	0.3	1.8	0.3	0	0	0
>40.0°C	0	0	0.3	0	0.3	0.2
Any systemic reaction[e]	79.4	83.0	69.5	67.6	55.2	55.4
Use of antipyretic or pain medication[f]	25.7	23.2	24.5	27.9	18.5	20.4

a. Study 1 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03760146).
b. N = number of participants with any e-diary data reported after vaccination (after Vaccination 1 [Prevnar 20 or Prevnar 13] for Study 1 participants 60 years of age and older). This value is the denominator for the percentage calculations.
c. Mild = does not interfere with activity; moderate = some interference with activity; severe = prevents daily activity.
d. "Any" includes all participants who reported a reaction as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 7 after vaccination.
e. "Any systemic reaction" includes all participants who reported any fever ≥38.0°C or any other systemic reaction (fatigue, headache, joint pain, or muscle pain) as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 7 after vaccination.
f. Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication. The numbers listed reflect "yes" responses (i.e., number of reactions reported).

Table 7. Percentage of Participants With Solicited Systemic Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination in Individuals 65 Years of Age and Older With Prior Pneumococcal Vaccination – Study 6[a,b]

	Prior Pneumococcal Vaccination Status[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 and PPSV23
	Vaccine Group				
	Prevnar 20 (N[d]=253) %	Prevnar 13 (N[d]=121) %	Prevnar 20 (N[d]=245) %	PPSV23 (N[d]=126) %	Prevnar 20 (N[d]=125) %
Systemic Reaction					
Muscle pain[e]					
Any[f]	32.0	31.4	33.9	46.0	37.6
Mild	26.1	24.0	25.3	31.7	28.0
Moderate	5.5	5.0	8.6	11.9	8.8
Severe	0.4	2.5	0	2.4	0.8
Fatigue[e]					
Any[f]	28.9	22.3	31.0	33.3	32.8
Mild	17.8	9.9	19.6	19.8	19.2
Moderate	11.1	9.9	10.2	13.5	12.0
Severe	0	2.5	1.2	0	1.6

Table 7. Percentage of Participants With Solicited Systemic Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Vaccination in Individuals 65 Years of Age and Older With Prior Pneumococcal Vaccination – Study 6[a,b]

	Prior Pneumococcal Vaccination Status[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 and PPSV23
	Vaccine Group				
	Prevnar 20 (N[d]=253) %	Prevnar 13 (N[d]=121) %	Prevnar 20 (N[d]=245) %	PPSV23 (N[d]=126) %	Prevnar 20 (N[d]=125) %
Systemic Reaction					
Headache[e]					
Any[f]	17.8	18.2	13.5	21.4	19.2
Mild	12.6	12.4	9.8	20.6	12.8
Moderate	4.7	5.8	3.7	0.8	5.6
Severe	0.4	0	0	0	0.8
Joint pain[e]					
Any[f]	6.7	10.7	11.8	15.9	16.8
Mild	4.7	5.0	7.8	10.3	12.8
Moderate	2.0	5.0	4.1	5.6	4.0
Severe	0	0.8	0	0	0
Fever					
≥38.0°C	0.8	0	0	1.6	0
≥38.0°C to 38.4°C	0.8	0	0	0.8	0
>38.4°C to 38.9°C	0	0	0	0.8	0
>38.9°C to 40.0°C	0	0	0	0	0
>40.0°C	0	0	0	0	0
Any systemic reaction[g]	51.8	43.8	50.2	59.5	52.8
Use of antipyretic or pain medication[h]	15.8	14.9	17.1	19.8	17.6

a. Study 6 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03835975).
b. Open-label administration of Prevnar 20.
c. Includes participants who previously received either PPSV23 ≥1 to ≤5 years before enrollment (PPSV23), Prevnar 13 ≥6 months before enrollment (Prevnar 13), or Prevnar 13 followed by PPSV23 ≥1 year before enrollment (Prevnar 13 and PPSV23) in the study.
d. N = number of participants with any e-diary data reported after vaccination. This value is the denominator for the percentage calculations.
e. Mild = does not interfere with activity; moderate = interferes with activity; severe = prevents daily activity.
f. "Any" includes all participants who reported a reaction as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 7 after vaccination.
g. "Any systemic reaction" includes all participants who reported any fever ≥38.0°C or any other systemic reaction (fatigue, headache, joint pain, or muscle pain) as "mild", "moderate", or "severe" during Day 1 to Day 7 after vaccination.
h. Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication. The numbers listed reflect "yes" responses (i.e., number of reactions reported).

Safety with Concomitant Vaccine Administration in Participants ≥65 years of age (Study 7)

In Study 7, the rates of local reactions at the Prevnar 20 injection site within 10 days after vaccination were similar between participants who received Prevnar 20 and Fluad Quadrivalent concomitantly (Group 1) or separately (Group 2). The rates of systemic reactions within 7 days following administration of Prevnar 20 were generally numerically higher in Group 1 compared to Group 2; however, overall, fever in both groups was uncommon (<1.5%) and other systemic reactions (fatigue, headache, muscle, or joint pain) were primarily mild to moderate (≤0.9% were severe). The proportions of participants with SAEs occurring within 1 month after vaccination with Prevnar 20 were 1.1% for Group 1 and 1.7% in Group 2. No SAEs occurring within 1 month after vaccination with Prevnar 20 were considered related to vaccination.

6.2 Postmarketing Experience With Prevnar 13

The postmarketing safety experience with Prevnar 13 in individuals 6 weeks of age and older is relevant to Prevnar 20 since the vaccines are manufactured and formulated similarly and contain 13 of the same polysaccharide conjugates. These adverse reactions are included based on one or more of the following factors: severity, frequency of reporting, or strength of evidence for a causal relationship to Prevnar 13 vaccine. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to product exposure. The following adverse reactions have been spontaneously reported during postapproval use of Prevnar 13 and may also be seen in postmarketing experience with Prevnar 20.

- Blood and lymphatic system disorders: Lymphadenopathy localized to the region of the injection site
- Cardiac disorders: Cyanosis (pediatric populations only)
- General Disorders and Administration Site Conditions: Vaccination-site dermatitis, vaccination-site pruritus, vaccination-site urticaria
- Immune System Disorders: Anaphylactic/anaphylactoid reaction, including shock
- Nervous system disorders: Hypotonia (pediatric populations only
- Respiratory: Apnea (pediatric populations only)
- Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioneurotic edema, Erythema multiforme
- Vascular disorders: Pallor (pediatric populations only)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Prior Vaccination With PNEUMOVAX 23

In adults, receipt of PPSV23 1 to 5 years prior to Prevnar 20 resulted in diminished OPA geometric mean titers (GMTs) to Prevnar 20 compared to OPA GMTs in recipients who received Prevnar 13 at least 6 months prior to Prevnar 20, and compared to OPA GMTs in recipients who received Prevnar 13 followed by PPSV23, with the last dose of PPSV23 given at least 1 year prior to Prevnar 20 *[see Clinical Studies (14.2)]*.

7.2 Immunosuppressive Therapies

Individuals with impaired immune responsiveness due to the use of immunosuppressive therapy (including irradiation, corticosteroids, antimetabolites, alkylating agents, and cytotoxic agents) may not respond optimally to Prevnar 20.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of Prevnar 20 in pregnant women. Available data on Prevnar 20 administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study was performed in female rabbits administered Prevnar 20 prior to mating and during gestation. The dose was 0.5 mL at each occasion (a single human dose is 0.5 mL). This study revealed no evidence of harm to the fetus due to Prevnar 20 *(see Data)*.

Data

Animal Data
In a developmental toxicity study, female rabbits were administered Prevnar 20 by intramuscular injection twice prior to mating (17 days and 4 days prior to mating) and twice during gestation (Gestation Days 10 and 24), 0.5 mL/rabbit/occasion (a single human dose). No adverse effects on pre-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether Prevnar 20 is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of Prevnar 20 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Prevnar 20 and any potential adverse effects on the breastfed child from Prevnar 20 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

8.4 Pediatric Use

The safety of Prevnar 20 has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of invasive disease caused by *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F has been established in individuals 6 weeks through 17 years of age *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of otitis media caused by serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F has been established in individuals 6 weeks through 5 years of age *[see Clinical Studies (14.1)]*.

The effectiveness of Prevnar 20 in infants and children initiating vaccination at 7 months through 17 years of age and in children 15 months through 17 years of age previously vaccinated or incompletely vaccinated with a pneumococcal conjugate vaccine is supported by evidence from clinical studies in younger children who received a 4-dose series of Prevnar 20 and by evidence from clinical studies of catch-up vaccination with Prevnar 13 and Prevnar.

The effectiveness of Prevnar 20 for the prevention of pneumonia has not been established in individuals younger than 18 years of age.

The safety and effectiveness of Prevnar 20 in individuals younger than 6 weeks of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of Prevnar 20 recipients 18 years of age and older evaluated for safety in the 3 main clinical trials (N=4263), 26.7% (n=1138) were 65 years of age and older and 1.7% (n=72) were 80 years of age and older *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Prevnar 20 recipients 70 through 79 years of age and ≥80 years of age had lower OPA GMTs for all pneumococcal serotypes compared to Prevnar 20 recipients 18 through 49 years, 50 through 59, and 60 through 64 years of age *[see Clinical Studies (14.1)]*.

11 DESCRIPTION

Prevnar 20, Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine is a sterile suspension of saccharides of the capsular antigens of *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F, individually linked to non-toxic diphtheria CRM_{197} protein. Each serotype is grown in soy peptone broth. The individual polysaccharides are purified by a series of chemical and physical methods. The polysaccharides are chemically activated and then directly conjugated to the carrier protein CRM_{197}, to form the glycoconjugate. CRM_{197} is a non-toxic variant of diphtheria toxin isolated from cultures of *Corynebacterium diphtheriae* strain C7 (β197) grown in a casamino acids and yeast extract-based medium or in a chemically-defined medium. CRM_{197} is purified by a series of chemical and physical methods. The individual glycoconjugates are purified by a series of chemical and physical methods and analyzed for saccharide to protein ratios, molecular size, free saccharide, and free protein.

The individual glycoconjugates are compounded to formulate Prevnar 20. Potency of the formulated vaccine is determined by quantification of each of the saccharide antigens and by the saccharide to protein ratios in the individual glycoconjugates. Each 0.5 mL dose of the vaccine is formulated to contain approximately 2.2 µg of each of *S. pneumoniae* serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F saccharides, 4.4 µg of 6B saccharides, 51 µg CRM_{197} carrier protein, 100 µg polysorbate 80, 295 µg succinate buffer, 4.4 mg sodium chloride, and 125 µg aluminum as aluminum phosphate adjuvant.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Protection against pneumococcal disease is conferred mainly by antibodies (immunoglobulin G [IgG] directed against capsular polysaccharides) and OPA killing of *S. pneumoniae.* Prevnar 20 induces IgG antibodies and OPA against the 20 vaccine serotypes.

An opsonic antibody titer or serotype-specific IgG concentration that is predictive of protection against invasive pneumococcal disease or pneumococcal pneumonia has not been established.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Prevnar 20 has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity, genotoxicity, or impairment of male fertility. Vaccination of female rabbits with Prevnar 20 had no effect on female fertility *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Prevnar and Prevnar 13 Efficacy Data

Efficacy and effectiveness of Prevnar and Prevnar 13 are relevant to Prevnar 20, since Prevnar, Prevnar 13 and Prevnar 20 are manufactured similarly. In addition, Prevnar and Prevnar 20 contain 7 of the same polysaccharide conjugates and Prevnar 13 and Prevnar 20 contain 13 of the same polysaccharide conjugates.

Prevnar Efficacy Data in Children

Invasive Pneumococcal Disease (IPD)

Prevnar was licensed in the United States for infants and children in 2000, following a randomized, double-blind, clinical trial in a multiethnic population at Northern California Kaiser Permanente (NCKP) from October 1995 through August 20, 1998, in which 37,816 infants were randomized to receive either Prevnar or a control vaccine (an investigational meningococcal group C conjugate vaccine [MnCC]) at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age. In this study, the efficacy of Prevnar against invasive disease due to *S. pneumoniae* in cases accrued during this period was 100% in both the per-protocol and intent-to-treat analyses (95% confidence interval [CI]: 75.4%, 100% and 81.7%, 100%, respectively). Data accumulated through an extended follow-up period to April 20, 1999, resulted in similar efficacy estimates of 97.4% in the per-protocol analysis and 93.9% in the intent-to-treat analysis (95% CI: 82.7%, 99.9% and 79.6%, 98.5%, respectively).

Acute Otitis Media (AOM)

The efficacy of Prevnar against otitis media was assessed in 2 clinical trials: a trial in Finnish infants at the National Public Health Institute and the efficacy trial in US infants at NCKP.

The Finnish Otitis Media (FinOM) trial was a randomized, double-blind trial in which 1,662 infants were equally randomized to receive either Prevnar or a control vaccine Recombivax HB (Hepatitis B vaccine (Recombinant) [Hep B]) at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age. In this study, conducted between December 1995 and March 1999, parents of study participants were asked to bring their children to the study clinics if the child had respiratory infections or symptoms suggesting AOM. If AOM was diagnosed, tympanocentesis was performed, and the middle-ear fluid was cultured. If *S. pneumoniae* was isolated, serotyping was performed. The primary endpoint was efficacy against AOM episodes caused by vaccine serotypes in the per-protocol population.

The vaccine efficacy against AOM episodes due to vaccine serotypes assessed in the Finnish trial was 57% (95% CI: 44%, 67%) in the per-protocol population and 54% (95% CI: 41%, 64%) in the intent-to-treat population. The vaccine efficacy against AOM episodes due to vaccine-related serotypes (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), also assessed in the Finnish trial, was 51% (95% CI: 27, 67) in the per-protocol population and 44% (95% CI: 20, 62) in the intent-to-treat population. There was a nonsignificant increase in AOM episodes caused by serotypes unrelated to the vaccine in the per-protocol population, compared to children who received the control vaccine, suggesting that children who received Prevnar appeared to be at increased risk of otitis media due to pneumococcal serotypes not represented in the vaccine. However, vaccination with Prevnar reduced pneumococcal otitis media episodes overall. In the NCKP trial, in which the endpoint was all otitis media episodes regardless of etiology, vaccine efficacy was 7% (95% CI: 4%, 10%) and 6% (95% CI: 4%, 9%), respectively, in the per-protocol and intent-to-treat analyses. Several other otitis media endpoints were also assessed in the 2 trials.

In the NCKP trial, the efficacy of Prevnar against otitis media was assessed from the beginning of the trial in October 1995 through April 1998. The otitis media analysis included 34,146 infants randomized to receive

either Prevnar (N=17,070), or the control vaccine (N=17,076), at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age. In this trial, no routine tympanocentesis was performed, and no standard definition of otitis media was used by study physicians. The primary otitis media endpoint was efficacy against all otitis media episodes in the per-protocol population. Recurrent AOM, defined as 3 episodes in 6 months or 4 episodes in 12 months, was reduced by 9% in both the per-protocol and intent-to-treat populations (95% CI: 3%, 15% in per-protocol and 95% CI: 4%, 14% in intent-to-treat) in the NCKP trial; a similar trend was observed in the Finnish trial. The NCKP trial also demonstrated a 20% reduction (95% CI: 2, 35) in the placement of tympanostomy tubes in the per-protocol population and a 21% reduction (95% CI: 4, 34) in the intent-to-treat population. Data from the NCKP trial accumulated through an extended follow-up period to April 20, 1999, in which a total of 37,866 children were included (18,925 in Prevnar group and 18,941 in MnCC control group), resulted in similar otitis media efficacy estimates for all endpoints.

Prevnar 13 Adult Efficacy Data

The efficacy of Prevnar 13 against vaccine-type (VT) pneumococcal community-acquired pneumonia (CAP) and IPD was assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled study (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults [CAPiTA]) conducted over ~4 years in the Netherlands. A total of 84,496 participants 65 years of age and older received a single dose of either Prevnar 13 or placebo in a 1:1 randomization; 42,240 participants were vaccinated with Prevnar 13 and 42,256 participants were vaccinated with placebo. Chronic medical conditions (asthma, diabetes, heart, liver, and/or lung diseases) were reported in 42.3% of study participants at baseline.

The primary objective was to demonstrate the efficacy of Prevnar 13 in the prevention of a first episode of confirmed VT-CAP (defined as presence of ≥2 specified clinical criteria, chest X-ray consistent with CAP as determined by a central committee of radiologists, and positive VT-specific urinary antigen detection assay [UAD] or isolation of VT *S. pneumoniae* from blood or other sterile site). The secondary objectives were to demonstrate the efficacy of Prevnar 13 in the prevention of a first episode of 1) confirmed nonbacteremic/noninvasive (NB/NI) VT-CAP (an episode of VT-CAP for which the blood culture result and any other sterile site culture results were negative for *S. pneumoniae*) and 2) VT-IPD (the presence of *S. pneumoniae* in a sterile site).

Surveillance for suspected pneumonia and IPD began immediately after vaccination and continued through identification of a prespecified number of cases. Participants who had a CAP or IPD episode with symptom onset less than 14 days after vaccination were excluded from all analyses.

The median duration of follow-up per participant was 3.93 years. Prevnar 13 demonstrated statistically significant vaccine efficacy (VE) in preventing first episodes of VT pneumococcal CAP, NB/NI VT pneumococcal CAP, and VT-IPD (see Table 8).

Table 8. Vaccine Efficacy for the Primary and Secondary Efficacy Endpoints – Per-Protocol Population

		Vaccine Group			
		Prevnar 13	Placebo		
		N=42,240	N=42,256		
Efficacy Endpoint	**Total Number of Episodes**	**n**	**N**	**VE (%)**	**(95.2% CI)**
Primary endpoint: First case of confirmed VT pneumococcal CAP	139	49	90	45.6	(21.8, 62.5)
Secondary endpoint: First episode of confirmed NB/NI VT pneumococcal CAP	93	33	60	45	(14.2, 65.3)
Secondary endpoint: First episode of VT-IPD	35	7	28	75	(41.1, 90.9)

Abbreviations: CAP = community-acquired pneumonia; CI = confidence interval; NB/NI = nonbacteremic/noninvasive; IPD = invasive pneumococcal disease; VE = vaccine efficacy; VT = vaccine-type.

14.2 Prevnar 20 Clinical Trials in Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age

Immunogenicity of Prevnar 20 in Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age

Prevnar 20 effectiveness against invasive pneumococcal disease in individuals 6 weeks through 15 months of age was demonstrated based on comparisons of serotype-specific antibody responses at 1 month after Dose 3 and 1 month after Dose 4 of Prevnar 20 to the antibody responses after vaccination with Prevnar 13.

Antibody responses elicited by Prevnar 20 and Prevnar 13 in these age groups were measured using a serotype-specific multiplex direct-binding Luminex® immunoassay (dLIA), designed to determine the concentration of serotype-specific polysaccharide-binding IgG antibodies, and OPA assays to measure serotype-specific functional OPA titers for the 20 pneumococcal serotypes of Prevnar 20. A serotype-specific IgG antibody concentration corresponding to ≥0.35 µg/mL using the World Health Organization (WHO) enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) has been used as the threshold value for the clinical evaluation of pneumococcal conjugate vaccines when measured one month after Dose 3 of the 4-dose immunization series. The dLIA, used to measure the IgG antibody concentration, was bridged to the WHO ELISA to establish dLIA specific threshold values for each vaccine serotype that correspond to the established ≥0.35 µg/mL WHO ELISA threshold value.

In Study 8, a multicenter, randomized, active-controlled, double-blind trial, participants were randomized in a 1:1 ratio to receive Prevnar 20 (N=1004) or Prevnar 13 (N=993) in a 4-dose schedule; vaccine was administered at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age. Pediarix and Hiberix were administered concomitantly with each of the 3 infant doses. M-M-R II and VARIVAX were administered with the fourth dose *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3)]*.

Study 8 assessed serotype-specific IgG response rates, IgG geometric mean concentrations (GMCs) and OPA GMTs measured at one month after Dose 3 and one month after Dose 4 for all 20 serotypes contained in Prevnar 20. For each of the 13 matched serotypes, IgG response in the Prevnar 20 group were compared with the corresponding response in the Prevnar 13 group. For the 7 additional serotypes (serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, and 33F), IgG response in the Prevnar 20 group were compared with the lowest response among the 13 matched vaccine serotypes excluding serotype 3 in the Prevnar 13 group.

Pneumococcal IgG Antibody Responses Following 3 Doses of Prevnar 20

IgG antibody responses following Prevnar 20 were noninferior to those following Prevnar 13 for 8 of the 13 matched serotypes and 6 of the 7 additional serotypes, as assessed by the percentage of participants meeting the predefined serotype-specific IgG concentration one month after Dose 3, using a 10% noninferiority criterion (the lower bound of the 2-sided 95% CI for the difference in percentages [Prevnar 20 minus Prevnar 13] greater than -10%). Five of the 13 matched serotypes (serotypes 1, 3, 4, 9V and 23F) did not meet the pre-specified noninferiority criterion, as the lower bounds of the 2-sided 95% CIs for the difference in percentages (Prevnar 20 minus Prevnar 13) were -12.1%, -20.1%, -12.0%, -11.3%, and -11.4% respectively. One additional serotype (serotype 12F) also did not meet the NI criterion when compared to serotype 23F (the Prevnar 13 serotype with the lowest percentage excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group, the lower bound of the 2-sided 95% CI for the difference in percentage (Prevnar 20 minus lowest Prevnar 13) was -41.6% (Table 9).

Additional IgG GMC data at one month after Dose 3 and OPA data at one month after Dose 3, presented in Tables 10 and 12 respectively, support the effectiveness of Prevnar 20 for each of the 6 serotypes that failed to meet the pre-specified non-inferiority criterion.

Table 9. Percentage of Participants Meeting Predefined Serotype-Specific Pneumococcal IgG Concentrations One Month After Dose 3 in Participants Vaccinated at 2, 4, and 6 Months of Age – Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b]=831-833	**Prevnar 13 N[b]=801-802**	**Prevnar 20 minus Prevnar 13**
	% (95% CI[c])	**% (95% CI[c])**	**Percentage Difference[d] (95% CI[d,e])**
Serotypes			
1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
Additional Serotypes[f]			
8	96.8 (95.3, 97.9)	[f, g]	11.2 (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	[f, g]	-3.3 (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	[f, g]	7.1 (4.2, 10.2)
12F	48.0 (44.6, 51.5)	[f, g]	-37.5 (-41.6, -33.3)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	[f, g]	12.7 (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	[f, g]	12.8 (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	[f, g]	1.1 (-2.2, 4.5)

Abbreviation: IgG = immunoglobulin G.

Note: The predefined IgG concentration was ≥0.35 µg/mL for all serotypes except for serotypes 5, 6B, 12F, and 19A which were ≥0.23 µg/mL, ≥0.10 µg/mL, ≥0.69 µg/mL and ≥0.12 µg/mL respectively.

a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326).
b. N = number of participants with valid assay results. These values are the denominators for the corresponding percentage calculations.
c. Exact 2-sided CI, based on the Clopper and Pearson method.
d. Noninferiority for a serotype was met if the lower bound of the 2-sided CI for the percentage difference (Prevnar 20 minus Prevnar 13) >-10% (10% NI criterion) for that serotype.
e. 2-Sided CI based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.

Table 9. Percentage of Participants Meeting Predefined Serotype-Specific Pneumococcal IgG Concentrations One Month After Dose 3 in Participants Vaccinated at 2, 4, and 6 Months of Age – Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b]=831-833	Prevnar 13 N[b]=801-802	Prevnar 20 minus Prevnar 13
	% (95% CI[c])	% (95% CI[c])	Percentage Difference[d] (95% CI[d,e])

f. For the 7 additional serotypes, the percentage of participants with the predefined IgG concentration to serotype 23F (Prevnar 13 serotype with the lowest percentage, excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group was used in the calculation of the percentage difference.
g. For the 7 additional serotypes, percentages of participants with predefined IgG concentrations to serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F in the Prevnar 13 group were 1.6%, 1.2%, 1.5%, 0.1%, 2.6%, 0.9% and 1.1%, respectively.

At 1 month after Dose 3, IgG GMCs in the Prevnar 20 group were noninferior to the corresponding IgG GMCs in the Prevnar 13 group for all 20 vaccine serotypes, including the 6 serotypes that missed the noninferiority criterion based on the percentage of participants meeting pre-defined IgG concentrations at one month after Dose 3. For each of the 13 matched serotypes, IgG GMCs in the Prevnar 20 group were noninferior to the corresponding IgG GMCs in the Prevnar 13 group. For each of the 7 additional serotypes, IgG GMCs in the Prevnar 20 group were noninferior to the IgG GMC for serotype 19A (the lowest result among the 13 matched vaccine serotypes excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group (Table 10).

Table 10. Serotype-Specific Pneumococcal IgG GMCs (µg/mL) and GMC Ratios One Month After Dose 3 in Participants Vaccinated at 2, 4, 6 and 12 through 15 Months of Age – Study 8[a]

Pneumococcal Serotype	Prevnar 20 N[b]=831-833	Prevnar 13 N[b]=801-802	Prevnar 20/Prevnar 13
	GMC[c] (95% CI[c])	GMC[c] (95% CI[c])	GMC Ratio[d] (95% CI[d,e])
Serotype			
1	0.74 (0.70, 0.79)	1.14 (1.06, 1.22)	0.65 (0.59, 0.72)
3	0.36 (0.33, 0.38)	0.51 (0.48, 0.55)	0.70 (0.64, 0.76)
4	0.75 (0.70, 0.81)	1.08 (1.00, 1.17)	0.70 (0.63, 0.78)
5	0.66 (0.61, 0.71)	0.96 (0.88, 1.04)	0.69 (0.61, 0.77)
6A	1.95 (1.81, 2.10)	2.69 (2.48, 2.92)	0.72 (0.65, 0.81)
6B	0.61 (0.55, 0.68)	1.02 (0.91, 1.14)	0.60 (0.51, 0.70)
7F	1.71 (1.62, 1.81)	2.29 (2.16, 2.43)	0.75 (0.69, 0.81)
9V	0.87 (0.81, 0.93)	1.21 (1.12, 1.30)	0.72 (0.65, 0.80)
14	2.16 (2.01, 2.33)	2.72 (2.51, 2.95)	0.79 (0.71, 0.89)
18C	1.31 (1.23, 1.39)	1.71 (1.59, 1.84)	0.77 (0.70, 0.84)
19A	0.72 (0.67, 0.76)	0.91 (0.85, 0.97)	0.79 (0.72, 0.86)
19F	1.59 (1.50, 1.67)	2.00 (1.88, 2.12)	0.79 (0.73, 0.86)
23F	0.82 (0.75, 0.90)	1.25 (1.14, 1.37)	0.66 (0.58, 0.75)
Additional Serotypes[f]			
8	1.80 (1.70, 1.91)	[f, g]	1.98 (1.81, 2.16)
10A	1.21 (1.09, 1.33)	[f, g]	1.32 (1.18, 1.49)
11A	1.39 (1.30, 1.48)	[f, g]	1.52 (1.39, 1.67)
12F	0.55 (0.50, 0.60)	[f, g]	0.60 (0.54, 0.67)
15B	4.40 (4.11, 4.71)	[f, g]	4.82 (4.39, 5.30)
22F	3.71 (3.45, 3.99)	[f, g]	4.06 (3.68, 4.48)
33F	1.49 (1.36, 1.64)	[f, g]	1.64 (1.46, 1.83)

Abbreviations: GMC = geometric mean concentration; IgG = immunoglobulin G; LLOQ = lower limit of quantitation.
Note: Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.
a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326)
b. N = Number of participants with valid IgG concentrations.
c. GMCs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the concentrations and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).
d. Noninferiority for a serotype was met if the lower bound of the 2-sided CI of IgG GMC ratio (Prevnar 20/Prevnar 13) >0.5 (2-fold NI criterion) for that serotype.
e. 2-Sided CIs were calculated by exponentiating the mean differences of the logarithms of the IgG concentrations (Prevnar 20 minus Prevnar 13) and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).

Table 10. Serotype-Specific Pneumococcal IgG GMCs (µg/mL) and GMC Ratios One Month After Dose 3 in Participants Vaccinated at 2, 4, 6 and 12 through 15 Months of Age – Study 8[a]

Pneumococcal Serotype	Prevnar 20 N[b]=831-833	Prevnar 13 N[b]=801-802	Prevnar 20/Prevnar 13
	GMC[c] (95% CI[c])	GMC[c] (95% CI[c])	GMC Ratio[d] (95% CI[d,e])

f. For the 7 additional serotypes, the IgG GMC to serotype 19A (Prevnar 13 serotype with the lowest IgG GMC, excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group was used in the calculation of the GMC ratio.
g. For the 7 additional serotypes, the IgG GMCs to serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F in the Prevnar 13 group were 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.03 µg/mL, 0.01 µg/mL and 0.02 µg/mL, respectively.

Pneumococcal IgG Antibody Responses Following 4 Doses of Prevnar 20

For each of the 13 matched serotypes, IgG GMCs in the Prevnar 20 group were noninferior to the corresponding IgG GMCs in the Prevnar 13 group. For each of the 7 additional serotypes, IgG GMCs in the Prevnar 20 group were noninferior to the IgG GMC for serotype 1 (the lowest result among the 13 matched vaccine serotypes excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group (Table 11).

Table 11. Serotype-Specific Pneumococcal IgG GMCs (µg/mL) and GMC Ratios One Month After Dose 4 in Participants Vaccinated at 2, 4, 6 and 12 through 15 Months of Age– Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b]=753-755	Prevnar 13 N[b]=744-745	Prevnar 20/Prevnar 13
	GMC[c] (95% CI[c])	GMC[c] (95% CI[c])	GMC Ratio[d] (95% CI[d,e])
Serotypes			
1	1.47 (1.37, 1.57)	2.12 (1.97, 2.27)	0.69 (0.63, 0.76)
3	0.56 (0.53, 0.60)	0.85 (0.80, 0.90)	0.66 (0.61, 0.73)
4	3.77 (3.52, 4.04)	4.84 (4.50, 5.22)	0.78 (0.70, 0.86)
5	1.87 (1.74, 2.00)	2.51 (2.33, 2.70)	0.74 (0.67, 0.82)
6A	9.01 (8.45, 9.61)	11.69 (10.91, 12.53)	0.77 (0.70, 0.85)
6B	4.01 (3.70, 4.35)	5.74 (5.27, 6.24)	0.70 (0.62, 0.79)
7F	3.91 (3.70, 4.14)	5.18 (4.88, 5.49)	0.76 (0.70, 0.82)
9V	3.44 (3.23, 3.67)	4.30 (4.02, 4.59)	0.80 (0.73, 0.88)
14	5.68 (5.27, 6.12)	6.34 (5.88, 6.83)	0.90 (0.81, 1.00)
18C	3.46 (3.24, 3.70)	4.69 (4.34, 5.05)	0.74 (0.67, 0.82)
19A	3.53 (3.30, 3.77)	4.13 (3.84, 4.45)	0.85 (0.77, 0.94)
19F	5.01 (4.68, 5.36)	5.79 (5.36, 6.25)	0.86 (0.78, 0.96)
23F	3.95 (3.63, 4.31)	6.18 (5.66, 6.75)	0.64 (0.57, 0.72)
Additional Serotypes[f]			
8	3.97 (3.73, 4.22)	[f, g]	1.87 (1.71, 2.06)
10A	6.22 (5.75, 6.72)	[f, g]	2.94 (2.64, 3.26)
11A	3.53 (3.31, 3.78)	[f, g]	1.67 (1.51, 1.84)
12F	1.85 (1.73, 1.99)	[f, g]	0.88 (0.79, 0.97)
15B	12.59 (11.78, 13.45)	[f, g]	5.95 (5.39, 6.55)
22F	10.60 (9.92, 11.33)	[f, g]	5.01 (4.54, 5.52)
33F	9.31 (8.71, 9.96)	[f, g]	4.40 (3.99, 4.85)

Abbreviations: GMC = geometric mean concentration; IgG = immunoglobulin G; LLOQ = lower limit of quantitation.
Note: Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.
a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326).
b. N = Number of participants with valid IgG concentrations.
c. GMCs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the concentrations and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).
d. Noninferiority for a serotype was met if the lower bound of the 2-sided CI of IgG GMC ratio (Prevnar 20/Prevnar 13) >0.5 (2-fold NI criterion) for that serotype.

Table 11. Serotype-Specific Pneumococcal IgG GMCs (µg/mL) and GMC Ratios One Month After Dose 4 in Participants Vaccinated at 2, 4, 6 and 12 through 15 Months of Age– Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b]=753-755	Prevnar 13 N[b]=744-745	Prevnar 20/Prevnar 13
	GMC[c] (95% CI[c])	GMC[c] (95% CI[c])	GMC Ratio[d] (95% CI[d,e])

e. 2-Sided CIs were calculated by exponentiating the mean differences of the logarithms of the IgG concentrations (Prevnar 20 minus Prevnar 13) and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).

f. For the 7 additional serotypes, the IgG GMC to serotype 1 (Prevnar 13 serotype with the lowest IgG GMC, excluding serotype 3) in the Prevnar 13 group was used in the calculation of the GMC ratio.

g. For the 7 additional serotypes, the IgG GMCs to serotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F in the Prevnar 13 group were 0.03 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.00 µg/mL and 0.01 µg/mL, respectively.

Opsonophagocytic Activity Responses After 3 and 4 doses of Prevnar 20

Serotype-specific OPA GMTs at 1 month after Dose 3 and 1 month after Dose 4 were descriptively evaluated in a subset of participants who had received Prevnar 20 and Prevnar 13 in Study 8 (Table 12). For serotypes 1, 3, 4, 9V, 23F and 12F, for which non-inferiority was not met 1 month after Dose 3 (for the percentage of participants meeting the pre-defined serotype-specific IgG concentration), OPA GMTs at 1 month after Dose 3 were numerically similar across groups for the 5 matched serotypes and an OPA antibody response was generated to additional serotype 12F.

Table 12. Pneumococcal OPA GMTs One Month After Dose 3 and Dose 4 of a 4-Dose Series– Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b] = 85-105 After Dose 3	Prevnar 13 N[b] = 84-113 After Dose 3	Prevnar 20 N[b] = 80-99 After Dose 4	Prevnar 13 N[b] = 77-103 After Dose 4
	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])
Serotypes				
1	26 (21, 33)	34 (27, 42)	36 (27, 48)	66 (50, 87)
3	51 (43, 61)	63 (53, 76)	62 (49, 78)	102 (86, 120)
4	339 (252, 455)	280 (207, 378)	621 (435, 887)	961 (714, 1294)
5	32 (27, 39)	39 (32, 47)	55 (45, 67)	69 (54, 87)
6A	910 (763, 1084)	936 (757, 1156)	1384 (1092, 1753)	1767(1329, 2348)
6B	318 (242, 419)	516 (409, 651)	666 (489, 906)	1211 (861, 1703)
7F	1222 (1020, 1465)	1149 (926, 1424)	2022 (1673, 2444)	2099 (1741, 2531)
9V	661 (482, 906)	594 (421, 838)	2609 (1913, 3558)	3210 (2500, 4123)
14	415 (323, 535)	420 (330, 535)	667 (523, 850)	593 (462, 761)
18C	1153 (910, 1460)	996 (754, 1317)	1973 (1472, 2643)	2425 (1914, 3072)
19A	108 (78, 149)	109 (79, 151)	844 (622, 1145)	1357 (1007, 1829)
19F	84 (67, 105)	116 (90, 149)	246 (179, 337)	373 (272, 513)
23F	255 (186, 350)	295 (215, 406)	827 (554, 1235)	1532 (1118, 2100)
Additional Serotypes				
8	665 (503, 880)	18 (17, 20)	1228 (901, 1673)	26 (21, 31)
10A	2558 (1869, 3501)	37 (33, 42)	3674 (2746, 4916)	57 (44, 74)
11A	289 (212, 395)	50 (46, 55)	2728 (1975, 3768)	69 (53, 89)
12F	7677 (5952, 9901)	28 (24, 33)	9320 (7037, 12343)	31 (26, 37)
15B	1560 (1090, 2233)	18 (16, 22)	3035 (2138, 4308)	23 (17, 30)
22F	6797 (5170, 8936)	9 (9, 9)	11077 (7956, 15422)	15 (11, 20)
33F	7388 (4803, 11365)	198 (177, 220)	19216 (13193, 27990)	363 (292, 451)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; OPA = opsonophagocytic activity.

Note: Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.

Note: OPA titers were determined on serum from randomly selected subsets of participants assuring equal representation of both vaccine groups.

a. Study 8 was conducted in the United States and the territory of Puerto Rico (NCT04382326).

Table 12. Pneumococcal OPA GMTs One Month After Dose 3 and Dose 4 of a 4-Dose Series– Study 8[a]

	Prevnar 20 N[b] = 85-105 After Dose 3	Prevnar 13 N[b] = 84-113 After Dose 3	Prevnar 20 N[b] = 80-99 After Dose 4	Prevnar 13 N[b] = 77-103 After Dose 4
	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])

b. N = Number of participants with valid OPA titers.
c. GMTs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).

14.3 Prevnar 20 Clinical Trials in Individuals 18 Years of Age and Older

Immunogenicity of Prevnar 20 in Pneumococcal Vaccine Naïve Individuals

Prevnar 20 effectiveness in adults against invasive pneumococcal disease caused by the 20 vaccine serotypes and against pneumonia caused by the 13 serotypes in Prevnar 13 was demonstrated based on comparative immunogenicity to US-licensed pneumococcal vaccines (Prevnar 13 and PPSV23). Study 1, conducted in the United States and Sweden, was designed to evaluate immunologic noninferiority of Prevnar 20 to Prevnar 13 (for the 13 original *S. pneumoniae* serotypes) and PPSV23 (for the 7 new *S. pneumoniae* serotypes) in pneumococcal vaccine naive individuals ≥60 years of age. Antibody responses elicited by Prevnar 20 and the control pneumococcal vaccines were measured by serotype-specific serum OPA assays for the 20 pneumococcal serotypes at 1-month post-vaccination. OPA assays were used to measure functional antibodies to *S. pneumoniae*.

Study 1 included healthy individuals and immunocompetent individuals with stable underlying conditions, including chronic cardiovascular disease, chronic pulmonary disease, renal disorders, diabetes mellitus, chronic liver disease, and medical risk conditions and behaviors (e.g., smoking) that are known to increase the risk of serious pneumococcal pneumonia and IPD. A stable medical condition was defined as a medical condition not requiring significant change in therapy in the previous 6 weeks (i.e., change to new therapy category due to worsening disease) or any hospitalization for worsening disease within 12 weeks before receipt of the study vaccine.

Comparison of Immune Responses of Prevnar 20 to Prevnar 13 and PPSV23 in Pneumococcal Vaccine Naïve Individuals ≥60 Years of Age

In a randomized, active-controlled, double-blind noninferiority clinical trial (Study 1) of Prevnar 20 in the United States and Sweden, pneumococcal vaccine -naïve individuals 18 years of age and older were enrolled into 1 of 3 cohorts based on their age at enrollment and randomized to receive either Prevnar 20 or control. Participants 60 years of age and older were randomly assigned (1:1 ratio) to Prevnar 20 followed 1 month later with saline placebo or to Prevnar 13 followed 1 month later with PPSV23.

Serotype-specific OPA GMTs were measured before the first vaccination and 1 month after each vaccination. Noninferiority of immune responses, OPA GMTs 1 month after vaccination, with Prevnar 20 to a control vaccine for a serotype was declared if the lower bound of the 2 sided 95% CI for the GMT ratio (Prevnar 20/Prevnar 13; Prevnar 20/PPSV23) for that serotype was greater than 0.5.

In individuals 60 years of age and older, immune responses to all 13 matched serotypes elicited by Prevnar 20 were noninferior to the immune responses to the serotypes elicited by Prevnar 13 one month after vaccination. Immune responses to 6 out of the 7 additional serotypes induced by Prevnar 20 were noninferior to the immune responses to these same serotypes induced by PPSV23 one month after vaccination. The response to serotype 8

missed the prespecified statistical noninferiority criterion by a small margin (the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio being 0.49 versus >0.50) (Table 13).

In supportive analyses, 77.8% of participants in the Prevnar 20 group achieved a ≥4-fold rise in serotype 8 OPA titers from before vaccination to 1 month post-vaccination.

Table 13. OPA GMTs 1 Month After Vaccination in Participants 60 Years of Age and Older Given Prevnar 20 Compared to Prevnar 13 for the 13 Matched Serotypes and PPSV23 for the 7 Additional Serotypes (Study 1)[a,b,c,d]

	Prevnar 20 (N = 1157–1430)	Prevnar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Vaccine Comparison
	GMT[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]
Serotype				
1	123	154		0.80 (0.71, 0.90)
3	41	48		0.85 (0.78, 0.93)
4	509	627		0.81 (0.71, 0.93)
5	92	110		0.83 (0.74, 0.94)
6A	889	1165		0.76 (0.66, 0.88)
6B	1115	1341		0.83 (0.73, 0.95)
7F	969	1129		0.86 (0.77, 0.96)
9V	1456	1568		0.93 (0.82, 1.05)
14	747	747		1.00 (0.89, 1.13)
18C	1253	1482		0.85 (0.74, 0.97)
19A	518	645		0.80 (0.71, 0.90)
19F	266	333		0.80 (0.70, 0.91)
23F	277	335		0.83 (0.70, 0.97)
Additional Serotypes				
8	466		848	0.55 (0.49, 0.62)
10A	2008		1080	1.86 (1.63, 2.12)
11A	4427		2535	1.75 (1.52, 2.01)
12F	2539		1717	1.48 (1.27, 1.72)

Table 13. OPA GMTs 1 Month After Vaccination in Participants 60 Years of Age and Older Given Prevnar 20 Compared to Prevnar 13 for the 13 Matched Serotypes and PPSV23 for the 7 Additional Serotypes (Study 1)[a,b,c,d]

	Prevnar 20 (N = 1157–1430)	Prevnar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Vaccine Comparison
	GMT[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]
15B	2398		769	3.12 (2.62, 3.71)
22F	3666		1846	1.99 (1.70, 2.32)
33F	5126		3721	1.38 (1.21, 1.57)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; N = number of participants; OPA = opsonophagocytic activity; PPSV23 = pneumococcal polysaccharide vaccine (23-valent).

a. Study 1 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03760146).
b. Noninferiority for a serotype was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio (ratio of Prevnar 20/comparator) was greater than 0.5 (2-fold criterion for noninferiority).
c. Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.
d. Evaluable immunogenicity population.
e. GMTs, GMT ratios, and the associated 2-sided CIs were based on analysis of log-transformed OPA titers using a regression model with vaccine group, sex, smoking status, age at vaccination in years, and baseline log-transformed OPA titers.

Immunobridging in Pneumococcal Vaccine Naïve Individuals 18 Through 59 Years of Age

In Study 1 (described above), the effectiveness of Prevnar 20 in individuals 50 through 59 years of age and in individuals 18 through 49 years of age was inferred following comparison of the immune response to each of the 20 vaccine serotypes in each of these age groups to the corresponding serotype-specific immune responses in individuals 60 through 64 years of age following Prevnar 20 (immunobridging). In Study 1, pneumococcal vaccine-naïve participants 50 through 59 years of age and 18 through 49 years of age were randomly assigned (3:1 ratio) to receive 1 vaccination with Prevnar 20 or Prevnar 13. Serotype-specific OPA GMTs were measured before vaccination and 1 month after vaccination. A comparative analysis of Prevnar 20 in the younger age group versus Prevnar 20 in individuals 60 through 64 years of age for each vaccine serotype was performed to support the indication in individuals 18 through 49 years of age and 50 through 59 years of age. Immunobridging was to be declared successful if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio (Prevnar 20 in participants 18 through 49 years of age/60 through 64 years of age and in participants 50 through 59 years of age/60 through 64 years of age) for the 20 serotypes was >0.5 (2-fold). Prevnar 20 elicited serotype-specific immune responses to each of the 20 vaccine serotypes in both of the younger age groups that were within 2-fold of the corresponding serotype-specific responses in individuals 60 through 64 years of age, when measured 1 month after vaccination (Table 14).

Table 14. Comparisons of OPA GMTs 1 Month After Prevnar 20 in Participants 18 Through 49 or 50 Through 59 Years of Age to Participants 60 Through 64 Years of Age (Study 1)[a,b,c,d]

	18–49 Years (N = 251–317)	60–64 Years (N = 765–941)	18–49 Years Relative to 60–64 Years	50–59 Years (N = 266–320)	60–64 Years (N = 765–941)	50–59 Years Relative to 60–64 Years
	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]
Serotype						
1	163	132	1.23 (1.01, 1.50)	136	132	1.03 (0.84, 1.26)

Table 14. Comparisons of OPA GMTs 1 Month After Prevnar 20 in Participants 18 Through 49 or 50 Through 59 Years of Age to Participants 60 Through 64 Years of Age (Study 1)[a,b,c,d]

	18–49 Years (N = 251–317)	60–64 Years (N = 765–941)	18–49 Years Relative to 60–64 Years	50–59 Years (N = 266–320)	60–64 Years (N = 765–941)	50–59 Years Relative to 60–64 Years
	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]
3	42	42	1.00 (0.87, 1.16)	43	41	1.06 (0.92, 1.22)
4	1967	594	3.31 (2.65, 4.13)	633	578	1.10 (0.87, 1.38)
5	108	97	1.11 (0.91, 1.36)	85	97	0.88 (0.72, 1.07)
6A	3931	1023	3.84 (3.06, 4.83)	1204	997	1.21 (0.95, 1.53)
6B	4260	1250	3.41 (2.73, 4.26)	1503	1199	1.25 (1.00, 1.56)
7F	1873	1187	1.58 (1.30, 1.91)	1047	1173	0.89 (0.74, 1.07)
9V	6041	1727	3.50 (2.83, 4.33)	1726	1688	1.02 (0.83, 1.26)
14	1848	773	2.39 (1.93, 2.96)	926	742	1.25 (1.01, 1.54)
18C	4460	1395	3.20 (2.53, 4.04)	1805	1355	1.33 (1.06, 1.68)
19A	1415	611	2.31 (1.91, 2.81)	618	600	1.03 (0.85, 1.25)
19F	655	301	2.17 (1.76, 2.68)	287	290	0.99 (0.80, 1.22)
23F	1559	325	4.80 (3.65, 6.32)	549	328	1.68 (1.27, 2.22)
Additional Serotypes						
8	867	508	1.71 (1.38, 2.12)	487	502	0.97 (0.78, 1.20)
10A	4157	2570	1.62 (1.31, 2.00)	2520	2437	1.03 (0.84, 1.28)
11A	7169	5420	1.32 (1.04, 1.68)	6417	5249	1.22 (0.96, 1.56)
12F	5875	3075	1.91 (1.51, 2.41)	3445	3105	1.11 (0.88, 1.39)
15B	4601	3019	1.52 (1.13, 2.05)	3356	2874	1.17 (0.88, 1.56)
22F	7568	4482	1.69 (1.30, 2.20)	3808	4228	0.90 (0.69, 1.17)
33F	7977	5693	1.40 (1.10, 1.79)	5571	5445	1.02 (0.81, 1.30)

Table 14. Comparisons of OPA GMTs 1 Month After Prevnar 20 in Participants 18 Through 49 or 50 Through 59 Years of Age to Participants 60 Through 64 Years of Age (Study 1)[a,b,c,d]

	18–49 Years (N = 251–317)	60–64 Years (N = 765–941)	18–49 Years Relative to 60–64 Years	50–59 Years (N = 266–320)	60–64 Years (N = 765–941)	50–59 Years Relative to 60–64 Years
	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT Ratio[e] (95% CI)[e]

Abbreviations: CI = confidence interval; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; N = number of participants; OPA = opsonophagocytic activity; PPSV23 = pneumococcal polysaccharide vaccine 23-valent vaccine.

a. Study 1 was conducted in the United States and in Sweden (NCT03760146).
b. Immunobridging for a serotype was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio (ratio of younger age group/60 through 64 years of age group) was greater than 0.5 (2-fold success criterion).
c. Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.
d. Evaluable immunogenicity population.
e. GMTs, GMT ratios, and the associated 2-sided CIs were based on analysis of log-transformed OPA titers using a regression model with age group, sex, smoking status, and baseline log-transformed OPA titers. The comparisons between individuals 18 through 49 years of age and individuals 60 through 64 years of age and between individuals 50 through 59 years of age and individuals 60 through 64 years of age were based on separate regression models.

Immunogenicity of Prevnar 20 in Individuals Previously Vaccinated With Pneumococcal Vaccine

A randomized, open-label clinical trial (Study 6) described immune responses to Prevnar 20 in individuals 65 years of age and older previously vaccinated with PPSV23 (≥1 to ≤5 years prior to enrollment), previously vaccinated with Prevnar 13 (≥6 months prior to enrollment), or previously vaccinated with Prevnar 13 followed by PPSV23 (with PPSV23 vaccination ≥1 year prior to enrollment). Participants in this clinical trial previously vaccinated with Prevnar 13 (Prevnar 13 only or followed by PPSV23) were enrolled at sites in the United States and participants previously vaccinated with PPSV23 only were also enrolled from Swedish sites (35.5% in that category). Immune responses elicited by Prevnar 20 were measured by an OPA assay.

OPA GMTs in participants who received PPSV23 1 to 5 years prior to Prevnar 20 were diminished compared to OPA GMTs in participants who received Prevnar 13 at least 6 months previously and compared to OPA GMTs in participants who received Prevnar 13 followed by PPSV23, with the last PPSV23 dose given at least 1 year prior to Prevnar 20.

14.4 Concomitant Vaccine Administration

Individuals 6 Weeks Through 15 Months of Age

In Study 8, the concomitant administration of Pediarix and Hiberix with each of the 3 infant doses of either Prevnar 20 or Prevnar 13 were evaluated 1 month after the third dose. Concomitant administration of single doses of M-M-R II and VARIVAX with the fourth dose of either Prevnar 20 or Prevnar 13 were evaluated 1 month following vaccination. There was no evidence that Prevnar 20, as compared to Prevnar 13, interfered with the antibody responses to these concomitantly administered vaccines.

Individuals 65 Years of Age and Older

Clinical Trial in Individuals to Assess Prevnar 20 Given With Influenza Vaccine, Adjuvanted (Fluad Quadrivalent)

Study 7 was a double-blind, randomized study conducted in individuals 65 years of age and older who had no history of prior pneumococcal vaccination or who had previously received PPSV23 and/or Prevnar 13 at least 6 months prior to enrollment. Study participants were randomized in a 1:1 ratio to receive Prevnar 20 concomitantly administered with Fluad Quadrivalent followed approximately one month later by placebo

(Group 1, N=898) or Fluad Quadrivalent concomitantly administered with placebo followed approximately one month later by Prevnar 20 (Group 2, N=898). Pneumococcal serotype-specific OPA GMTs were evaluated 1 month after Prevnar 20 and influenza vaccine strain hemagglutinin inhibition assay (HAI) GMTs were evaluated 1 month after Fluad Quadrivalent. The noninferiority criteria for the comparisons of OPA GMTs (lower limit of the 2- sided 95% CI of the GMT ratio [Group 1/Group 2] >0.5, 2-fold noninferiority criterion) were met for all 20 pneumococcal serotypes in Prevnar 20. The noninferiority criteria for the comparisons of HAI GMTs (lower limit of the 2- sided 95% CI for the GMT ratio [Group 1/Group 2] >0.67, 1.5-fold noninferiority criterion) were also met for all 4 influenza vaccine strains.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Pre-filled Syringe, 1 Dose (10 per package) – NDC 0005-2000-10.
Pre-filled Syringe, 1 Dose (1 per package) – NDC 0005-2000-02.

After shipping, Prevnar 20 may arrive at temperatures between 2 ºC to 25 ºC (36 ºF to 77 ºF).

Upon receipt, store refrigerated at 2 ºC to 8 ºC (36 ºF to 46 ºF).

Syringes should be stored in the refrigerator horizontally to minimize the resuspension time.

Do not freeze. Discard if the vaccine has been frozen.

Prevnar 20 should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration.

Prevnar 20 can be administered provided total (cumulative multiple excursions) time out of refrigeration (at temperatures between 8 °C and 25 °C) does not exceed 96 hours. Cumulative multiple excursions between 0 °C and 2 °C are also permitted as long as the total time between 0 °C and 2 °C does not exceed 72 hours. These are not, however, recommendations for storage.

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Prior to administration of this vaccine, inform the individual of the following:

- The potential benefits and risks of immunization with Prevnar 20 *[see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6)]*.
- Any suspected adverse reactions should be reported to their healthcare professional.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.

Pfizer

Manufactured by
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

US Govt. License No. 3

LAB-1436-3.0

CPT Code 90677

1. 効能・効果

Prevnar 20 は以下を適応とするワクチンである。

- 6 週齢以上における肺炎球菌血清型 1，3，4，5，6A，6B，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F および 33F による侵襲性疾患の予防を目的とした能動免疫
- 6 週齢～5 歳における肺炎球菌血清型 4，6B，9V，14，18C，19F および 23F による中耳炎の予防を目的とした能動免疫
- 18 歳以上における肺炎球菌血清型 1，3，4，5，6A，6B，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F および 33F による肺炎の予防を目的とした能動免疫

18 歳以上における肺炎球菌血清型 8，10A，11A，12F，15B，22F および 33F による肺炎の予防の適応は，オプソニン化貪食活性（OPA）測定法で測定された免疫応答に基づいて迅速承認制度により承認されたものである*［臨床試験（14.2）参照］*。同適応の承認は，検証試験で検証され，臨床上のベネフィットが確認されることを条件に継続される。

2. 用法・用量

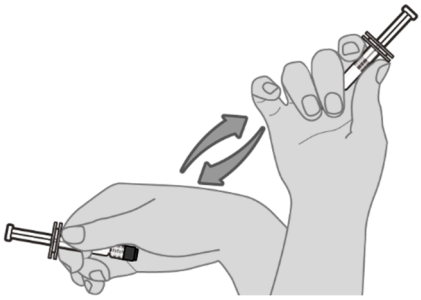
筋肉内接種のみとする。

2.1. 調製法

同じシリンジ内で Prevnar 20 を他のワクチンや医薬品と混合しないこと。

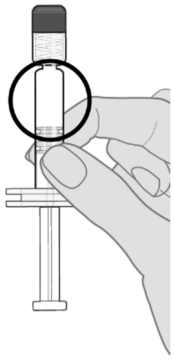
ステップ 1. 製剤を再懸濁する

親指と人差し指でプレフィルドシリンジを水平に保ち，均一な白色の懸濁液になるまでよく振る。再懸濁できない場合は使用しないこと。

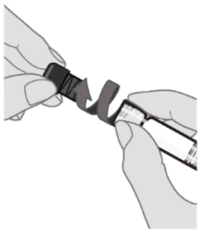


ステップ 2. 目視検査

接種前に，異物や変色がないかワクチンを目視で確認する。異物や変色が認められる場合は使用しないこと。ワクチンが均一な懸濁液でない場合，ステップ 1 およびステップ 2 を繰り返す。



ステップ 3. シリンジキャップを取り外す



ルアーロックアダプターを保持しながらキャップを反時計回りにゆっくりと回し，シリンジキャップを取り外す。

シリンジキャップを取り外す際は，シリンジプランジャーロッドを押さないこと。

ステップ 4. 無菌注射針を取り付ける

ルアーロックアダプターを保持し，筋肉内接種に適した注射針を時計回りに回してプレフィルドシリンジに取り付ける。

2.2. 用法

筋肉内接種のみとする。

供給されたプレフィルドシリンジに無菌注射針を取り付け，0.5 mL を筋肉内に注射する。

2.3. 6 週齢～15 ヵ月齢の者に対する接種スケジュール

Prevnar 20 は 4 回接種とし，2，4，6 および 12～15 ヵ月齢時に接種する（3 回目接種後 2 ヵ月以上の間隔を空けて 4 回目を接種する）。1 回目接種は 6 週齢から可能である。

2.4. ワクチン接種歴のない 7 ヵ月齢～17 歳の者に対する catch-up 接種スケジュール

肺炎球菌結合型ワクチン接種歴のない 7 ヵ月齢～17 歳の者に対する Prevnar 20 の接種スケジュールを Table 1 に示す。

Table 1.　7 ヵ月齢～17 歳で接種を開始する者に対する catch-up 接種スケジュール [a]

1 回目接種時の月齢	0.5 mL 用量での合計接種回数
7～11 ヵ月	3[b]
12～23 ヵ月	2[c]
24 ヵ月以上	1

a. 接種スケジュールは，Prevnar 13［13 価肺炎球菌結合型ワクチン（ジフテリア CRM_{197} タンパク質）］の catch-up 接種スケジュールに基づく。
b. 最初の 2 回の接種は 4 週間以上の間隔を空けて行う。3 回目接種は，2 回目接種から 2 ヵ月以上の間隔を空けて，1 歳の誕生日後に行う。
c. 2 ヵ月以上の間隔を空けて 2 回接種する。

2.5. 価数の少ない肺炎球菌結合型ワクチン接種歴のある者に対する catch-up 接種スケジュール

15 ヵ月齢～17 歳で低価の肺炎球菌結合型ワクチン接種歴のある者には，Prevnar 20 を単回接種する。低価の肺炎球菌結合型ワクチンの最終接種後 8 週以上の間隔を空けて Prevnar 20 を接種する。

2.6. 18 歳以上の者に対する接種スケジュール

Prevnar 20 を単回接種する。

3. 剤形および含量

Prevnar 20 は 0.5 mL の筋肉内注射用懸濁液であり，単回接種用プレフィルドシリンジに充填された状態で供給される。

4. 禁忌

Prevnar 20 は，Prevnar 20 の含有成分またはジフテリアトキソイド *［性状（11）参照］* に対して高度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど）を呈する者に接種しないこと。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 急性アレルギー反応の管理

Prevnar 20 接種後に急性アナフィラキシー反応が発現した場合に備え，即時型アレルギー反応を管理するための適切な医療処置と監督を直ちに実行できるようにしておくこと。

5.2. 免疫力が正常でない場合

免疫不全集団における Prevnar 20 の安全性および免疫原性のデータは得られていない。ワクチン接種については個別に検討すること。

肺炎球菌ワクチンの使用経験に基づくと，正常な免疫力がない者では Prevnar 20 に対する免疫応答が減弱する可能性がある。

5.3. 早産児における無呼吸

早産児でワクチンの筋肉内接種後に無呼吸がみられたことがある。早産児に Prevnar 20 を接種する時期については，個々の乳児の医学的状態や，ワクチン接種の潜在的なベネフィットと考えられるリスクを考慮して判断すること。

6. 副反応

6.1. 臨床試験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため，あるワクチンの臨床試験で認められた副反応の発現割合は，別のワクチン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，臨床現場で認められる発現割合を反映していない可能性がある。

4 回接種スケジュールで接種を受けた 2，4，6 および 12～15 ヵ月齢の乳児の 10%超で報告された収集を規定した主な副反応は，易刺激性（60%超），注射部位疼痛（30%超），傾眠状態

（30%超），食欲減退および注射部位発赤（20%超），注射部位腫脹（10%超）ならびに発熱（10%超）であった。

単回接種を受けた 15 ヵ月齢～17 歳の 10%超で報告された収集を規定した主な副反応は，易刺激性（2 歳未満の 60%超），注射部位疼痛（50%超），傾眠状態（2 歳未満の 40%超），疲労および筋肉痛（2 歳以上の 20%超），食欲減退（2 歳未満の 20%超），注射部位腫脹および注射部位発赤（10%超），頭痛（5 歳以上の 10%超）ならびに発熱（2 歳未満の 10%超）であった。

18～59 歳の 10%超で報告された収集を規定した主な副反応は，注射部位疼痛（70%超），筋肉痛（50%超），疲労（40%超），頭痛（30%超）ならびに関節痛および注射部位腫脹（10%超）であった。

60 歳以上の 10%超で報告された収集を規定した主な副反応は，注射部位疼痛（50%超），筋肉痛および疲労（30%超），頭痛（20%超）ならびに関節痛（10%超）であった。

6 週齢～17 歳の者を対象とした臨床試験

6 週齢～17 歳の者における Prevnar 20 の安全性を，無作為化，二重盲検，実薬対照試験（3 試験）および単群試験（1 試験）で評価した。米州および欧州で小児を対象に実施した 4 試験［試験 8，試験 9，試験 10 および試験 11（それぞれ NCT04382326，NCT04379713，NCT03512288 および NCT04642079）］で，合計 3063 例および 1720 例がそれぞれ Prevnar 20 および Prevnar 13 の接種を 1 回以上受けた。

4 回接種を受けた者における安全性の評価（試験 8～試験 10）

Prevnar 20 の安全性を，無作為化，二重盲検，実薬対照試験（試験 8，試験 9 および試験 10 の 3 試験）で評価した。世界全体で Prevnar 20 および Prevnar 13 の 4 回接種のうち少なくとも 1 回の接種を受けたそれぞれ 2232 例および 1717 例を安全性解析の対象とした。米国（プエルトリコの米国自治領を含む）では，1567 例および 1376 例がそれぞれ Prevnar 20 および Prevnar 13 の 4 回接種のうち少なくとも 1 回の接種を受けた。試験 8 は，米国およびプエルトリコで実施した安全性および免疫原性を評価する二重盲検，実薬対照試験であり，1：1 で無作為化された参加者は，2，4，6 および 12～15 ヵ月齢時に Prevnar 20（1001 例）または Prevnar 13（990 例）の 4 回接種を受けた。試験 9 は，欧州および南北米州（米国およびプエルトリコを含む）の各国で実施した忍容性および安全性を評価する二重盲検試験であり，2：1 で無作為化された参加者は，2，4，6 および 12～15 ヵ月時に Prevnar 20（1000 例）または Prevnar 13（503 例）の 4 回接種を受けた。試験 10 は，米国で実施した安全性および免疫原性を評価する多施設共同，二重盲検，実薬対照試験であり，1：1 に割り付けられた参加者は，2，4，6 および 12 ヵ月時に Prevnar 20（231 例）または Prevnar 13（227 例）の 4 回接種を受けた。

上記の乳児を対象とした 3 試験の Prevnar 20 接種群および Prevnar 13 接種群で，男児の割合（それぞれ 51.7%および 50.1%）および女児の割合（それぞれ 48.3%および 49.9%）は同程度であった。治験参加者の日齢も，Prevnar 20 接種群および Prevnar 13 接種群で，1 回目接種時（それぞれ中央値：64.0 日，範囲：42～98 日および中央値：64.0 日，範囲：43～97 日）および最終接種時（それぞれ中央値：372.0 日，範囲：365～460 日および中央値：372.0 日，範囲：366～455 日）のいずれも同程度であった。米国およびプエルトリコの乳児の安全性解析対象集団におけ

る人種および民族の分布は，Prevnar 20 接種群の 73.8%が白人，12.1%が黒人，1.9%がアジア系，7.5%が多民族系，29.7%がヒスパニック系であり，Prevnar 13 接種群の分布も同程度であった。乳児を対象とした国際共同試験である試験 9 では，治験参加者は主に白人（87.4%）であった。同試験では，全治験参加者のうち，Prevnar 20 接種群 77 例および Prevnar 13 接種群 34 例の 111 例が妊娠後期の早産児（在胎期間 34 週超 37 週未満）であった。

試験 8 では，2，4 および 6 ヵ月齢時に Prevnar 20 または Prevnar 13 と Pediarix［ジフテリアトキソイド・破傷風トキソイド・無細胞百日咳吸着・B 型肝炎（遺伝子組換え）・不活化ポリオウイルスの混合ワクチン（DTaP-HBV-IPV）］および Hiberix［ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型（Hib）結合型ワクチン（破傷風トキソイド結合型）］の同時接種を，12～15 ヵ月齢時に Prevnar 20 または Prevnar 13 と M-M-R II［麻疹・ムンプス・風疹（MMR）ウイルスの生ワクチン］および VARIVAX［水痘ウイルスの生ワクチン］の同時接種を行った。試験 10 では，2，4 および 6 ヵ月齢時に Prevnar 20 または Prevnar 13 と Pediarix の同時接種を行った。また，試験 8 および試験 10 では，Prevnar 20 または Prevnar 13 とインフルエンザワクチンおよびロタウイルスワクチンの同時接種も推奨に従って行ってよいこととした。試験 8 および試験 10 で，インフルエンザワクチンの同時接種を受けた治験参加者の割合およびロタウイルスワクチンの同時接種を受けた治験参加者の割合は，両試験群間で同程度であった。試験 8 では，治験参加者の 65.8%～87.3%が Prevnar 20 の最初の 3 回の各接種時にロタウイルスワクチンの接種を受け，11.7%および 10.1%が Prevnar 20 のそれぞれ 3 回目および 4 回目の接種時にインフルエンザワクチンの接種を受けた。試験 10 では，治験参加者の 65.3%～94.8%が Prevnar 20 の最初の 3 回の各接種時にロタウイルスワクチンの接種を受け，21.4%が Prevnar 20 の 3 回目の接種時にインフルエンザワクチンの接種を受けた。試験 9 では，Prevnar 20 または Prevnar 13 の接種との同時接種も含め，米国で承認されているか否かを問わず，小児用ワクチンの定期接種を各地域または国の推奨に従って試験中でも受けてよいこととした。

乳児を対象としたいずれの試験でも，各回のワクチン接種後 7 日間は毎日，親・保護者が収集を規定した局所および全身の副反応を電子日誌に記録した。有害事象は，1 回目接種から 3 回目接種の 1 ヵ月後までおよび 4 回目接種から 4 回目接種の 1 ヵ月後まで報告された。重篤な有害事象および新たに診断された慢性疾患（NDCMC）は，1 回目接種から最終接種の 6 ヵ月後まで報告された。

4 回接種を受けた者に発現した収集を規定した有害事象（試験 8）

試験 8 でワクチン接種後 7 日以内に収集を規定した局所および全身の副反応が発現した治験参加者の割合を Table 2 および Table 3 に示す。局所反応および全身反応の発現日の中央値は第 1 日～第 2 日（ワクチン接種日を第 1 日とする），持続期間は 1～2 日間（局所反応）または 3 日間（全身反応）であった。

Table 2. 各回接種後 7 日以内の収集を規定した局所副反応の発現割合（2，4，6 および 12～15 ヵ月齢の治験参加者）：試験 8[a]

	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		4 回目接種	
			ワクチン群					
	Prevnar 20 (N[b] = 993) %	Prevnar 13 (N[b] = 974) %	Prevnar 20 (N[b] = 940) %	Prevnar 13 (N[b] = 924) %	Prevnar 20 (N[b] = 914) %	Prevnar 13 (N[b] = 901) %	Prevnar 20 (N[b] = 826) %	Prevnar 13 (N[b] = 815) %
局所反応								
注射部位								
疼痛[c]								
すべて[d]	49.1	45.3	44.0	41.7	38.6	39.0	35.7	35.8
軽度	30.6	30.4	29.3	27.7	25.7	25.5	24.1	27.1
中等度	18.4	14.9	14.8	14.0	12.9	13.4	11.3	8.7
高度	0.1	0	0	0	0	0	0.4	0
発赤[e]								
すべて[d]	25.5	24.6	23.2	26.4	25.4	27.2	23.5	26.6
軽度	21.5	22.3	21.2	23.1	21.1	23.5	19.6	22.0
中等度	4.0	2.4	2.0	3.4	4.3	3.7	3.9	4.7
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
腫脹[e]								
すべて[d]	16.4	18.8	15.5	17.3	17.1	17.6	14.9	17.3
軽度	11.5	14.7	11.5	13.5	12.5	13.8	10.7	13.6
中等度	4.8	4.1	4.0	3.8	4.6	3.8	4.2	3.7
高度	0.1	0	0	0	0	0.1	0	0
局所反応全般[f]	59.8	56.5	53.1	52.7	50.8	49.1	44.8	45.9

注：各回接種後第 1 日から第 7 日までに発現した局所反応を電子日誌に収集した。追跡調査時の評価で，治験責任医師がグレード 4 と判断した高度の反応は，副反応としても報告した。
a. 試験 8（NCT04382326）は米国およびプエルトリコで実施した。
b. N：各回接種後に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。
c. 軽度：軽く触れると痛がる，中等度：軽く触ると泣いて痛がる，高度：四肢の動きが制限される。
d. ワクチン接種後 7 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。
e. 軽度：>0.0～2.0 cm，中等度：>2.0～7.0 cm，高度：>7.0 cm
f. ワクチン接種後 7 日以内に軽度，中等度または高度の注射部位反応（疼痛，腫脹または発赤）が報告されたすべての治験参加者を含む。

Table 3. 各回接種後 7 日以内の収集を規定した全身副反応の発現割合（2，4，6 および 12～15 ヵ月齢の治験参加者）：試験 8[a]

	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		4 回目接種	
			ワクチン群					
	Prevnar 20 (N[b] = 993) %	Prevnar 13 (N[b] = 974) %	Prevnar 20 (N[b] = 940) %	Prevnar 13 (N[b] = 924) %	Prevnar 20 (N[b] = 914) %	Prevnar 13 (N[b] = 901) %	Prevnar 20 (N[b] = 826) %	Prevnar 13 (N[b] = 815) %
全身反応								
易刺激性[c]								
すべて[d]	70.9	71.7	71.6	68.8	64.4	63.0	61.0	61.1
軽度	23.4	21.6	22.9	21.2	25.2	21.6	23.4	21.8
中等度	43.0	46.2	44.7	43.4	37.5	39.2	35.0	37.9
高度	4.5	3.9	4.0	4.2	1.8	2.2	2.7	1.3

Table 3.　各回接種後 7 日以内の収集を規定した全身副反応の発現割合（2，4，6 および 12～15 ヵ月齢の治験参加者）：試験 8[a]

	1 回目接種		2 回目接種		3 回目接種		4 回目接種	
				ワクチン群				
	Prevnar 20 (N[b] = 993) %	Prevnar 13 (N[b] = 974) %	Prevnar 20 (N[b] = 940) %	Prevnar 13 (N[b] = 924) %	Prevnar 20 (N[b] = 914) %	Prevnar 13 (N[b] = 901) %	Prevnar 20 (N[b] = 826) %	Prevnar 13 (N[b] = 815) %
傾眠状態[e]								
すべて[d]	67.2	66.0	54.7	55.6	44.1	44.1	39.5	39.5
軽度	50.2	49.3	37.0	36.9	31.1	30.1	27.8	28.2
中等度	16.1	15.6	16.9	17.9	12.5	13.1	11.0	10.7
高度	0.9	1.1	0.7	0.9	0.5	0.9	0.6	0.6
食欲減退[f]								
すべて[d]	24.4	23.9	26.4	23.5	20.6	22.4	24.8	25.2
軽度	14.5	16.1	16.4	15.3	13.5	13.9	15.9	16.1
中等度	9.7	7.5	9.8	7.7	6.7	8.2	8.6	8.3
高度	0.2	0.3	0.2	0.5	0.4	0.3	0.4	0.7
発熱[g]								
38.0°C 以上	10.3	7.5	17.3	16.3	12.6	13.7	14.5	14.0
38.0°C 以上 38.4°C 以下	7.3	6.3	10.9	10.0	7.7	7.9	6.5	7.7
38.4°C 超 38.9°C 以下	2.2	0.9	4.0	4.2	3.4	3.9	5.1	3.2
38.9°C 超 40.0°C 以下	0.7	0.3	2.2	2.2	1.4	1.9	2.7	2.9
40.0°C 超	0.1	0	0.2	0	0.1	0	0.2	0.1
全身反応全般[g]	85.9	84.5	82.0	80.5	74.0	72.6	70.8	71.2
解熱鎮痛薬の使用[h]	35.1	33.8	40.7	41.0	36.3	36.1	37.5	36.7

注：各回接種後第 1 日から第 7 日までに発現した全身反応および解熱鎮痛薬の使用に関する情報を電子日誌に収集した。追跡調査時の評価で，治験責任医師がグレード 4 と判断した高度の反応は，副反応としても報告した。

a. 試験 8（NCT04382326）は米国およびプエルトリコで実施した。

b. N：各回接種後に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。

c. 軽度：容易になだめられる，中等度：普段よりも注意を要する，高度：なだめられない，泣き止ますことができない。

d. ワクチン接種後 7 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。

e. 軽度：睡眠時間の増加または延長，中等度：わずかに不活発で日常活動が妨げられる，高度：何もできず普段の日常活動に関心を示さない。

f. 軽度：摂食に対する関心の低下，中等度：経口摂食量の減少，高度：食事を拒否

g. ワクチン接種後 7 日以内に 38.0 C 以上の発熱または軽度，中等度もしくは高度のその他の全身反応（易刺激性，傾眠状態または食欲減退）が報告されたすべての治験参加者を含む。体温測定の経路は直腸とした。

h. 解熱鎮痛薬の使用については重症度の情報を収集しなかった。表中の数値はありの回答数（報告件数）である。

4 回接種を受けた者に発現した収集を規定した有害事象以外の重篤な有害事象および非重篤な有害事象（試験 8～試験 10）

乳児を対象とした 3 試験で，Prevnar 20 の 4 回目接種後 6 ヵ月以内に 1 件以上の重篤な有害事象が報告された治験参加者の割合は 4.5%（101/2232 例）であった。この割合は Prevnar 13 の接種後に重篤な有害事象が発現した治験参加者の割合（3.7%，64/1717 例）と同程度であった。Prevnar 20 および Prevnar 13 の接種を受けた治験参加者のうち重篤な有害事象が発現した治験参加者の割合は，1 回目接種から 3 回目接種の 1 ヵ月後までの期間にはそれぞれ 1.1%および 1.2%，4 回目接種から 4 回目接種の 1 ヵ月後までの期間にはそれぞれ 0.7%および 0.5%であった。これらの試験の治験参加者は，各地域で推奨されているスケジュールに従い，米国で承認されている別のワクチン（試験 8，試験 9 および試験 10）または米国で承認されていない別のワクチン（試験 9）の接種も受けていた可能性がある。Prevnar 20 接種群で，Prevnar 20 接種と関連があるかもしれない熱性発作が 2 件報告された。1 件は重篤であり，MMR ワクチンおよび水痘ワクチンと同時に接種した 4 回目接種の 14 日後に発現した。もう 1 件は非重篤であり，COVID-19 感染症の診断を受けていた 1 例に Prevnar 20 の 4 回目接種の 7 日後に発現した。1 例では，Prevnar 20 の最初の 3 回の接種時に，孤発性の注射部位過敏反応（発赤）が各回接種後の約 30 分以内にみられ，同日中に軽快したが，この事象は 4 回目接種後にはみられなかった。

重篤な有害事象の特定のカテゴリーについて，Prevnar 20 との因果関係を示唆する注目すべきパターンや不均衡はワクチン接種群間に認められなかった。

Catch-up 接種を受けた 15 ヵ月齢～17 歳の者を対象とした安全性の評価（試験 11）

15 ヵ月齢～17 歳の者における Prevnar 20 の安全性を，米国で実施した Prevnar 20 単回接種の安全性および免疫原性の単群試験で評価した（試験 11，NCT04642079）。4 つの年齢群（15 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満，2 歳以上 5 歳未満，5 歳以上 10 歳未満および 10 歳以上 18 歳未満）で合計 831 例が Prevnar 20 の単回接種を受けた。5 歳未満の治験参加者は，過去に Prevnar 13 の接種を 3 回以上受けていれば参加できることとした。Prevnar 20 の接種と 14 日以上の間隔を空けて接種できない場合は，DTaP ワクチン，Hib ワクチン，A 型肝炎ワクチン，インフルエンザワクチンなどの小児用定期接種ワクチンを Prevnar 20 と同時に接種してよいこととした。15 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満および 10 歳以上 18 歳未満の年齢群で男性の割合の方が女性よりも高かった（男性が約 56%）ことを除き，男女の割合は同程度であった。治験参加者は主に白人（80.1%～86.6%）で，その他の治験参加者はほぼ全員が黒人・アフリカ系アメリカ人（8.3%～12.4%）か多民族系（2.5%～6.0%）であり，15.4%～21.0%はヒスパニック系であった。

安全性の評価は，年齢に応じた全身副反応を記録したことを除き，試験 8～試験 10 と同じであった。15 ヵ月齢以上 2 歳未満と 6 週齢～15 ヵ月齢では，収集を規定した全身反応の種類は同じであった（易刺激性，食欲減退，傾眠状態・睡眠増加および発熱）。一方，2 歳以上では，収集を規定した全身反応（疲労，頭痛，筋肉痛，関節痛および発熱）は治験参加者自身から口頭で聞き取ることとした。

Catch-up 接種を受けた 15 ヵ月齢～17 歳の者に発現した収集を規定した副反応（試験 11）

15 ヵ月齢～17 歳の者に Prevnar 20 を単回接種した後に発現した局所および全身の副反応はほとんどが軽度または中等度であり，1～2 日以内に消失した。主な局所反応は，注射部位疼痛

（15 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満，2 歳以上 5 歳未満，5 歳以上 10 歳未満および 10 歳以上 18 歳未満でそれぞれ 52.5%，66.0%，82.9%および 82.0%）であり，次いで発赤および腫脹であった。局所反応はほとんどが軽度または中等度であった。

15 ヵ月齢以上 2 歳未満の者に発現した収集を規定した主な全身反応は易刺激性（61.8%）であり，次いで傾眠状態および睡眠増加（41.7%）ならびに食欲減退（25.0%）であった。38.0℃ 以上の発熱は 11.8%で報告され，38.4℃ を超える発熱の報告は少なかった。

2 歳以上 18 歳未満の者に発現した主な全身反応は年齢群ごとに異なった。2 歳以上 5 歳未満では主に疲労，5 歳以上 10 歳未満および 10 歳以上 18 歳未満では主に筋肉痛が報告された。発熱の報告は少なかった［2 歳以上 5 歳未満で 3.3%以下，5 歳以上 10 歳未満で 1 例のみ（0.5%）］。

15 ヵ月齢～17 歳の者に発現した重篤な有害事象（試験 11）

試験 11 では，接種後 6 ヵ月以内に重篤な有害事象が 5 例に発現した［15 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満の 2 例（1.0%）および 10 歳以上 18 歳未満の 3 例（1.5%）］。15 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満の 1 例（0.5%）には，接種後 1 ヵ月以内に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象は，いずれもワクチン接種と関連なしと判断された。

Prevnar および Prevnar 13 接種後に発現した収集を規定した副反応以外の副反応

6 週齢～15 ヵ月齢の乳児を対象とした Prevnar［7 価肺炎球菌結合型ワクチン（ジフテリア CRM_{197} タンパク質）］または Prevnar 13 の臨床試験で認められた事象は，Prevnar 20 にも関連する。それは，これらのワクチンは製造工程および製剤化工程が類似しており，それぞれ 7 つおよび 13 の同じポリサッカライド結合体を含有するためである。

Prevnar 13 を接種した乳幼児の 1%超に発現した反応は，下痢，嘔吐および発疹であった。

Prevnar 13 を接種した乳幼児の 1%未満に発現した反応は，泣き，過敏症反応（顔面浮腫，呼吸困難および気管支痙攣を含む），痙攣発作（熱性発作を含む）および蕁麻疹または蕁麻疹様発疹であった。

臨床試験で Prevnar 13 の接種を 1 回以上受けた 6839 例で，筋緊張低下 - 反応性低下発作の副反応が 1 件（0.015%）報告された。臨床試験で Prevnar の接種を 1 回以上受けた 4204 例で，筋緊張低下 - 反応性低下発作の副反応が 3 件（0.071%）報告された。4 件はいずれも，ブラジルで実施した Prevnar 13 または Prevnar と全菌体百日咳ワクチンを同時接種した 1 試験で認められたものである。

<u>18 歳以上の者を対象とした Prevnar 20 の臨床試験</u>

18 歳以上の者における Prevnar 20 単回接種の安全性を，多施設共同，無作為化，実薬対照試験（6 試験）および多施設共同，非盲検試験（1 試験）で評価した。いずれの試験も米国で実施し，うち 2 試験はスウェーデンでも治験参加者（172 例）を組み入れた。7 試験で合計 6343 例が Prevnar 20，2496 例が実薬対照ワクチンの接種を受けた。

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18 歳以上の治験参加者を対象とした安全性の評価（試験 1～試験 5）

肺炎球菌ワクチン接種歴のない 18 歳以上の者における Prevnar 20 の安全性を，5 試験（試験 1～試験 5）で評価した。試験 1（NCT03760146）の主要コホートおよび試験 2（NCT03313037）で，それぞれ 60 歳以上の者および 60～64 歳の者に Prevnar 20 の単回接種，1 ヵ月後にプラセボ（生理食塩液）または Prevnar 13 の単回接種，その 1 ヵ月後に PNEUMOVAX 23（PPSV23）の単回接種を行った。試験 1 の他の 2 つのコホートでは，50～59 歳および 18～49 歳の者に Prevnar 20 または Prevnar 13 を単回接種した。試験 3（NCT03828617）では，18～49 歳の者に Prevnar 20 または Prevnar 13 を単回接種した。Prevnar 20 の臨床開発の早期に実施した小規模試験である試験 4（NCT02955160）および試験 5（NCT03642847）では，18～49 歳の者に Prevnar 20 または実薬対照（Tdap か Prevnar 13）を単回接種した。

65 歳以上の治験参加者（肺炎球菌ワクチン接種歴なしまたはあり）を対象とした安全性の評価（試験 6 および試験 7）

組み入れ前に肺炎球菌ワクチンの定期接種を受けたことのある 65 歳以上の者における Prevnar 20 の安全性を，試験 6（NCT03835975）で評価した。過去の肺炎球菌ワクチン接種歴［PPSV23 のみを組み入れの 1～5 年前に接種，Prevnar 13 のみを組み入れの 6 ヵ月以上前に接種，Prevnar 13 次いで PPSV23（組み入れの 1 年以上前）を接種］に基づいて，治験参加者を 3 つのコホートのいずれかに組み入れた。2 つのコホートには Prevnar 20 または対照肺炎球菌ワクチン（Prevnar 13）を単回接種し，もう 1 つのコホートには Prevnar 20 のみを単回接種した。

65 歳以上の者にアジュバント添加インフルエンザワクチン（Fluad Quadrivalent）と同時接種したときの Prevnar 20 の安全性を，試験 7（NCT04526574）で評価した。無作為化は，過去の肺炎球菌ワクチン接種歴［肺炎球菌ワクチン接種歴なし，PPSV23（1 回以上）のみ接種歴あり，Prevnar 13（1 回以上）のみ接種歴あり，PPSV23 および Prevnar 13（それぞれ 1 回以上）の接種歴あり］により層別化した。治験参加者を，Prevnar 20 と Fluad Quadrivalent を同時接種する群（第 1 群）または Fluad Quadrivalent を接種してその約 1 ヵ月後に Prevnar 20 を接種する群（第 2 群）のいずれかに 1：1 で無作為に割り付けた。

18 歳以上の治験参加者の人口統計学的特性（試験 1，試験 3，試験 6 および試験 7）

主要試験（試験 1，試験 3 および試験 6 の 3 試験）では，年齢および肺炎球菌ワクチン接種歴に基づく分類を問わず，Prevnar 20 接種群と対照ワクチン接種群の治験参加者は大半が女性（52.0%～65.9%）であった。3 試験全体で治験参加者の 59.8%が 60 歳以上，6.9%が 50～59 歳，33.3%が 18～49 歳であった。試験 1 および試験 3 では，治験参加者の 80.7%が白人，14.2%が黒人，2.1%がアジア系，10.3%がヒスパニック系であった。試験 6 の治験参加者はほとんどが白人であった（92.4%）。治験参加者は主に米国で組み入れたが，スウェーデンでも，試験 1 の 65 歳以上の治験参加者の一部（60 歳以上の治験参加者の 5.7%）および試験 6 の治験参加者の一部（PPSV23 のみ接種歴のある治験参加者の 35.5%）を組み入れた。試験 7 では，治験参加者の 54.7%が女性で，平均年齢は 72 歳（範囲 65～103 歳）であり，90.6%が白人，6.9%が黒人，1.2%がアジア系，9.4%がヒスパニック系であった。

主要試験 3 試験では，病状が安定している場合（治験ワクチン接種前の 6 週間に治療内容の大幅な変更の必要がなかった場合または治験ワクチン接種前の 12 週間に疾患悪化による入院の必要がなかった場合）は，基礎疾患を有する者も組み入れた。試験 1 では，全治験参加者の約 1/3 が，喫煙（12.9%），慢性心血管疾患（5.5%），喘息を含む慢性肺疾患（8.7%），慢性肝疾患（0.4%），糖尿病（13.9%）（いずれも病状は安定していた）など，肺炎球菌が引き起こす疾患の重篤化リスクを上昇させるリスク因子を有していた。

安全性モニタリング

主要試験 3 試験および試験 7 では，収集を規定した Prevnar 20 の副反応を，治験参加者が電子日誌に毎日記録することによりモニタリングした。局所副反応はワクチン接種後連続 10 日間，全身反応は連続 7 日間モニタリングした。全試験を通じて，各回のワクチン接種後 1 ヵ月間にわたり重篤および非重篤な有害事象を収集した。重篤な有害事象の安全性追跡調査は，必要に応じて Prevnar 20 または Prevnar 13（または他の適切な対照ワクチン）の接種から 6 ヵ月後まで継続した。ワクチン接種後 6 ヵ月以内に新たに診断された慢性疾患も電話連絡により収集した。

18 歳以上の治験参加者に発現した重篤な有害事象（試験 1～試験 6）

肺炎球菌ワクチン接種歴なしおよび接種歴ありのすべての年齢の治験参加者を対象とした試験 1～試験 6 全体で，Prevnar 20 の接種後 6 ヵ月以内に 1 件以上の重篤な有害事象が報告された治験参加者の割合は 1.5%（67/4552 例）であった。この値は，Prevnar 13 または該当するその他の対照ワクチンの接種後に重篤な有害事象が発現した治験参加者の割合（1.8%，44/2496 例）と同程度であった。Prevnar 20 または Prevnar 13 もしくは該当するその他の対照ワクチンの接種後 1 ヵ月以内に重篤な有害事象が発現した治験参加者の割合は，いずれも 0.4%であった（それぞれ 19/4552 例および 11/2496 例）。重篤な有害事象の特定のカテゴリーについて，Prevnar 20 との因果関係を示唆する注目すべきパターンや不均衡はワクチン接種群間に認められなかった。

18 歳以上の治験参加者に発現した収集を規定した副反応（試験 1 および試験 6）

肺炎球菌ワクチン接種歴のない治験参加者（試験 1）および肺炎球菌ワクチン接種歴のある治験参加者（試験 6）に，Prevnar 20 の接種後 10 日間に発現した局所副反応（注射部位の発赤，腫脹および疼痛）の発現割合および重症度をそれぞれ Table 4 および Table 5 に示す。肺炎球菌ワクチン接種歴のない治験参加者（試験 1）および肺炎球菌ワクチン接種歴のある治験参加者（試験 6）に，Prevnar 20 の接種後 7 日間に発現した全身副反応（発熱，疲労，頭痛，筋肉痛および関節痛）の発現割合および重症度をそれぞれ Table 6 および Table 7 に示す。

Table 4.　接種後 10 日以内の収集を規定した局所副反応の発現割合（肺炎球菌ワクチン接種歴のない治験参加者，最高重症度別）：試験 1[a]

	18～49 歳		50～59 歳		60 歳以上	
			ワクチン群			
	Prevnar 20 (N[b] = 335) %	Prevnar 13 (N[b] = 112) %	Prevnar 20 (N[b] = 331) %	Prevnar 13 (N[b] = 111) %	Prevnar 20/生理食塩液 (N[b] = 1505) %	Prevnar 13/ PPSV23 (N[b] = 1483) %
局所反応						
注射部位疼痛[c]						
すべて[d]	81.2	82.1	72.5	69.4	55.4	54.1
軽度	42.7	52.7	53.5	52.3	45.3	44.6
中等度	38.2	28.6	17.8	16.2	9.9	9.2
高度	0.3	0.9	1.2	0.9	0.2	0.3
腫脹[c]						
すべて（>2.0 cm）[d]	11.6	12.5	8.8	10.8	7.5	8.0
軽度	7.2	8.9	5.7	7.2	4.8	4.9
中等度	4.5	3.6	3.0	3.6	2.4	2.8
高度	0	0	0	0	0.3	0.3
発赤[c]						
すべて（>2.0 cm）[d]	9.0	9.8	8.2	5.4	7.3	6.2
軽度	3.0	5.4	5.1	2.7	3.7	3.8
中等度	5.4	4.5	2.7	2.7	2.8	2.2
高度	0.6	0	0.3	0	0.8	0.2
局所反応全般[f]	81.2	82.1	72.8	70.3	57.4	56.0

a. 試験 1（NCT03760146）は米国およびスウェーデンで実施した。
b. N：ワクチン接種後［試験 1 の 60 歳以上の治験参加者については接種 1（Prevnar 20 または Prevnar 13）後］に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。
c. 1～21 または 21+までの整数のキャリパー単位で直径を測定した。1 キャリパー単位 = 0.5 cm。測定値は四捨五入して整数とした。その後，発赤および腫脹の重症度を以下のように分類した。軽度：>2.0～5.0 cm，中等度：>5.0～10.0 cm，高度：>10.0 cm
d. ワクチン接種後 10 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。
e. 軽度：活動を妨げない，中等度：活動をやや妨げる，高度：日常活動を妨げる
f. ワクチン接種後 10 日以内に軽度，中等度または高度の注射部位反応（疼痛，腫脹または発赤）が報告されたすべての治験参加者を含む。

Table 5.　接種後 10 日以内の収集を規定した局所副反応の発現割合（肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の治験参加者，最高重症度別）：試験 6[a,b]

	肺炎球菌ワクチン接種歴[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 および PPSV23
			ワクチン群		
	Prevnar 20 (N^d = 253) %	Prevnar 13 (N^d = 121) %	Prevnar 20 (N^d = 245) %	PPSV23 (N^d = 126) %	Prevnar 20 (N^d = 125) %
局所反応					
注射部位疼痛[g]					
すべて[f]	50.2	43.0	61.2	56.3	52.8
軽度	45.8	38.8	54.7	40.5	47.2
中等度	4.3	3.3	6.1	14.3	5.6
高度	0	0.8	0.4	1.6	0
腫脹[e]					
すべて（>2.0 cm）[f]	9.9	6.6	9.4	14.3	4.0
軽度	5.1	6.6	5.7	6.3	1.6
中等度	3.6	0	3.7	7.1	2.4
高度	1.2	0	0	0.8	0
発赤[e]					
すべて（>2.0 cm）[f]	7.9	2.5	8.6	12.7	4.8
軽度	3.6	1.7	2.9	4.8	1.6
中等度	3.2	0.8	5.3	7.1	3.2
高度	1.2	0	0.4	0.8	0
局所反応全般[h]	53.0	43.8	64.1	57.9	54.4

a. 試験 6（NCT03835975）は米国およびスウェーデンで実施した。
b. Prevnar 20 を非盲検接種
c. 本治験への組み入れの 1～5 年前に PPSV23 の接種を受けた者（PPSV23），組み入れの 6 ヵ月以上前に Prevnar 13 の接種を受けた者（Prevnar 13）または Prevnar 13 の接種を受けてその後 PPSV23 の接種を組み入れの 1 年以上前に受けた者（Prevnar 13 および PPSV23）を含む。
d. N：ワクチン接種後に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。
e. 1～21 または 21+までの整数のキャリパー単位で直径を測定した。1 キャリパー単位 = 0.5 cm。測定値は四捨五入して整数とした。その後，発赤および腫脹の重症度を以下のように分類した。軽度：>2.0～5.0 cm，中等度：>5.0～10.0 cm，高度：>10.0 cm
f. ワクチン接種後 10 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。
g. 軽度：活動を妨げない，中等度：活動をやや妨げる，高度：日常活動を妨げる
h. ワクチン接種後 10 日以内に軽度，中等度または高度の注射部位反応（疼痛，腫脹または発赤）が報告されたすべての治験参加者を含む。

Table 6.　接種後 7 日以内の収集を規定した全身副反応の発現割合（肺炎球菌ワクチン接種歴のない治験参加者，最高重症度別）：試験 1[a]

	18～49 歳		50～59 歳		60 歳以上	
			ワクチン群			
	Prevnar 20 (N[b] = 335) %	Prevnar 13 (N[b] = 112) %	Prevnar 20 (N[b] = 331) %	Prevnar 13 (N[b] = 111) %	Prevnar 20/生理食塩液 (N[b] = 1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N[b] = 1483) %
全身反応						
筋肉痛[c]						
すべて[d]	66.6	74.1	49.8	49.5	39.1	37.3
軽度	36.4	42.0	33.8	31.5	28.9	26.8
中等度	29.0	31.3	15.4	17.1	9.8	10.0
高度	1.2	0.9	0.6	0.9	0.4	0.5
疲労[c]						
すべて[d]	42.7	43.8	39.3	36.0	30.2	30.7
軽度	18.8	20.5	21.1	18.0	16.1	17.5
中等度	22.1	19.6	17.2	15.3	12.8	11.9
高度	1.8	3.6	0.9	2.7	1.2	1.2
頭痛[c]						
すべて[d]	38.8	33.9	32.3	36.0	21.5	23.3
軽度	21.5	16.1	20.5	21.6	15.5	17.0
中等度	14.6	17.0	10.9	13.5	5.4	5.9
高度	2.7	0.9	0.9	0.9	0.7	0.3
関節痛[c]						
すべて[d]	13.4	17.9	15.4	20.7	12.6	13.7
軽度	6.3	8.9	10.6	12.6	6.9	7.1
中等度	7.2	8.0	4.8	7.2	5.4	6.3
高度	0	0.9	0	0.9	0.3	0.2
発熱						
38.0°C 以上	1.2	1.8	1.5	0.9	0.9	0.8
38.0°C 以上 38.4°C 以下	0.6	0	0.6	0.9	0.3	0.4
38.4°C 超 38.9°C 以下	0.3	0	0.3	0	0.3	0.2
38.9°C 超 40.0°C 以下	0.3	1.8	0.3	0	0	0
40.0°C 超	0	0	0.3	0	0.3	0.2
全身反応全般[e]	79.4	83.0	69.5	67.6	55.2	55.4
解熱鎮痛薬の使用[f]	25.7	23.2	24.5	27.9	18.5	20.4

a. 試験 1（NCT03760146）は米国およびスウェーデンで実施した。
b. N：ワクチン接種後［試験 1 の 60 歳以上の治験参加者については接種 1（Prevnar 20 または Prevnar 13）後］に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。
c. 軽度：活動を妨げない，中等度：活動をやや妨げる，高度：日常活動を妨げる
d. ワクチン接種後 7 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。
e. ワクチン接種後 7 日以内に 38.0°C 以上の発熱または軽度，中等度もしくは高度のその他の全身反応（疲労，頭痛，関節痛または筋肉痛）が報告されたすべての治験参加者を含む。
f. 解熱鎮痛薬の使用については重症度の情報を収集しなかった。表中の数値はありの回答数（報告件数）である。

Table 7.　接種後 7 日以内の収集を規定した全身副反応の発現割合（肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の治験参加者，最高重症度別）：試験 6[a,b]

	肺炎球菌ワクチン接種歴[c]				
	PPSV23		Prevnar 13 ワクチン群		Prevnar 13 および PPSV23
	Prevnar 20 (N^d = 253) %	Prevnar 13 (N^d = 121) %	Prevnar 20 (N^d = 245) %	PPSV23 (N^d = 126) %	Prevnar 20 (N^d = 125) %
全身反応					
筋肉痛[e]					
すべて[f]	32.0	31.4	33.9	46.0	37.6
軽度	26.1	24.0	25.3	31.7	28.0
中等度	5.5	5.0	8.6	11.9	8.8
高度	0.4	2.5	0	2.4	0.8
疲労[e]					
すべて[f]	28.9	22.3	31.0	33.3	32.8
軽度	17.8	9.9	19.6	19.8	19.2
中等度	11.1	9.9	10.2	13.5	12.0
高度	0	2.5	1.2	0	1.6
頭痛[e]					
すべて[f]	17.8	18.2	13.5	21.4	19.2
軽度	12.6	12.4	9.8	20.6	12.8
中等度	4.7	5.8	3.7	0.8	5.6
高度	0.4	0	0	0	0.8
関節痛[e]					
すべて[f]	6.7	10.7	11.8	15.9	16.8
軽度	4.7	5.0	7.8	10.3	12.8
中等度	2.0	5.0	4.1	5.6	4.0
高度	0	0.8	0	0	0
発熱					
38.0°C 以上	0.8	0	0	1.6	0
38.0°C 以上 38.4°C 以下	0.8	0	0	0.8	0
38.4°C 超 38.9°C 以下	0	0	0	0.8	0
38.9°C 超 40.0°C 以下	0	0	0	0	0
40.0°C 超	0	0	0	0	0
全身反応全般[g]	51.8	43.8	50.2	59.5	52.8
解熱鎮痛薬の使用[h]	15.8	14.9	17.1	19.8	17.6

Table 7.　接種後 7 日以内の収集を規定した全身副反応の発現割合（肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の治験参加者，最高重症度別）：試験 6[a,b]

	肺炎球菌ワクチン接種歴[c]				
	PPSV23		Prevnar 13		Prevnar 13 および PPSV23
			ワクチン群		
	Prevnar 20 (N^d = 253) %	Prevnar 13 (N^d = 121) %	Prevnar 20 (N^d = 245) %	PPSV23 (N^d = 126) %	Prevnar 20 (N^d = 125) %

a. 試験 6（NCT03835975）は米国およびスウェーデンで実施した。
b. Prevnar 20 を非盲検接種
c. 本治験への組み入れの 1～5 年前に PPSV23 の接種を受けた者（PPSV23），組み入れの 6 ヵ月以上前に Prevnar 13 の接種を受けた者（Prevnar 13）または Prevnar 13 の接種を受けてその後 PPSV23 の接種を組み入れの 1 年以上前に受けた者（Prevnar 13 および PPSV23）を含む。
d. N：ワクチン接種後に電子日誌のデータが報告された治験参加者数。この例数を分母として割合を算出した。
e. 軽度：活動を妨げない，中等度：活動をやや妨げる，高度：日常活動を妨げる
f. ワクチン接種後 7 日以内に軽度，中等度または高度の反応が報告されたすべての治験参加者を含む。
g. ワクチン接種後 7 日以内に 38.0°C 以上の発熱または軽度，中等度もしくは高度のその他の全身反応（疲労，頭痛，関節痛または筋肉痛）が報告されたすべての治験参加者を含む。
h. 解熱鎮痛薬の使用については重症度の情報を収集しなかった。表中の数値はありの回答数（報告件数）である。

65 歳以上の治験参加者におけるワクチン同時接種の安全性（試験 7）

試験 7 では，接種後 10 日以内に Prevnar 20 の注射部位に局所反応が発現した治験参加者の割合は，Prevnar 20 と Fluad Quadrivalent の同時接種を受けた治験参加者（第 1 群）と別々に接種を受けた治験参加者（第 2 群）との間で同程度であった。Prevnar 20 接種後 7 日以内の全身反応の発現割合は，第 1 群の方が第 2 群よりも概して高かった。ただし，全体的には，両群で発熱はまれ（1.5%未満）であり，その他の全身反応（疲労，頭痛，筋肉痛または関節痛）は主に軽度から中等度であった（高度は 0.9%以下）。Prevnar 20 接種後 1 ヵ月以内に重篤な有害事象が発現した治験参加者の割合は，第 1 群で 1.1%，第 2 群で 1.7%であった。Prevnar 20 接種後 1 ヵ月以内に発現した重篤な有害事象は，いずれもワクチン接種と関連なしと判断された。

6.2. 市販後の使用経験

6 週齢以上の者における Prevnar 13 の市販後の使用経験での安全性は Prevnar 20 にも関連する。それは，これらのワクチンは製造工程および製剤化工程が類似しており，13 の同じポリサッカライド結合体を含有するためである。これらの副反応は，重症度，発現割合または Prevnar 13 との因果関係を示すエビデンスの強さのうち，1 つ以上の因子に基づいて含めている。これらの副反応は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため，その発現割合を正確に推定したり，製品曝露との因果関係を確立したりすることが可能とは限らない。以下の副反応は，Prevnar 13 の承認後の使用に伴い自発的に報告されたものであり，Prevnar 20 の市販後の使用経験でも認められる可能性がある。

- 血液およびリンパ系障害：注射部位に限局したリンパ節症

- 心臓障害：チアノーゼ（小児集団のみ）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：ワクチン接種部位皮膚炎，ワクチン接種部位そう痒感，ワクチン接種部位蕁麻疹
- 免疫系障害：ショックを含むアナフィラキシー反応・アナフィラキシー様反応
- 神経系障害：筋緊張低下（小児集団のみ）
- 呼吸器：無呼吸（小児集団のみ）
- 皮膚および皮下組織障害：血管神経性浮腫，多形紅斑
- 血管障害：蒼白（小児集団のみ）

7. 薬物相互作用

7.1. PNEUMOVAX 23 の接種歴

Prevnar 20 接種の 1～5 年前に PPSV23 の接種を受けていた成人では，Prevnar 20 に対する OPA 幾何平均抗体価（GMT）が，Prevnar 20 接種の 6 ヵ月以上前に Prevnar 13 の接種を受けていた場合の OPA GMT および Prevnar 13 の接種後に PPSV23 の接種を受け，PPSV23 の最終接種が Prevnar 20 接種の 1 年以上前であった場合の OPA GMT と比較して低かった*［臨床試験（14.2）参照］*。

7.2. 免疫抑制療法

免疫抑制療法（放射線療法，副腎皮質ホルモン，代謝拮抗薬，アルキル化薬および細胞傷害性薬を含む）の使用により免疫応答が低下している者は，Prevnar 20 に対して至適反応を示さない可能性がある。

8. 特別な集団への接種

8.1. 妊婦

リスクの概要

妊娠には常に先天性欠損，妊娠損失またはその他の有害転帰のリスクが伴う。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損および流産の背景リスクは，それぞれ 2%～4%および 15%～20%と推定される。妊婦を対象に十分かつ適切な対照を設けた Prevnar 20 の試験は実施していない。入手されている妊婦への Prevnar 20 接種に関するデータは，妊娠中のワクチン関連リスクに関して知見を得るには不十分である。

雌ウサギを用いて，交配前および妊娠中に Prevnar 20 を投与する生殖発生毒性試験を実施した。投与量は各回 0.5 mL とした（ヒトへの一回接種量は 0.5 mL）。本試験では，Prevnar 20 による胎児への影響は認められなかった *（データ参照）*。

データ

動物データ

生殖発生毒性試験では，交配前に 2 回（交配の 17 日前および 4 日前），妊娠中に 2 回（妊娠 10 日および 24 日），雌ウサギに Prevnar 20 を 0.5 mL/回（ヒトへの一回接種量）の用量で筋肉内投与した。離乳前の発達に対する影響は認められなかった。ワクチンに関連する胎児の奇形または変異は認められなかった。

8.2. 授乳婦

リスクの概要

Prevnar 20 のヒト乳汁中への移行性は不明である。授乳中の乳幼児または乳汁産生・排泄に対する Prevnar 20 の影響を評価するデータは得られていない。授乳が発達および健康にもたらすベネフィットとともに，母親への Prevnar 20 の臨床的必要性および Prevnar 20 または母親の基礎疾患による授乳児に対する有害作用の可能性を考慮する必要がある。予防ワクチンの場合，母親の基礎疾患は，ワクチンによって予防される疾患への感受性とみなす。

8.4. 小児への接種

Prevnar 20 の安全性は 6 週齢～17 歳で確立されている *［副作用（6.1）参照］*。

肺炎球菌血清型 1，3，4，5，6A，6B，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F および 33F による侵襲性感染症の予防に対する Prevnar 20 の有効性は，6 週齢～17 歳で確立されている *［臨床試験（14.2）参照］*。

血清型 4，6B，9V，14，18C，19F および 23F による中耳炎の予防に対する Prevnar 20 の有効性は，6 週齢～5 歳で確立されている *［臨床試験（14.1）参照］*。

7 ヵ月齢～17 歳で接種を開始した乳幼児および小児ならびに過去に肺炎球菌結合型ワクチンの接種を受けたまたは接種が不完全であった 15 ヵ月齢～17 歳の小児における Prevnar 20 の有効性は，若齢小児を対象に Prevnar 20 を 4 回接種した臨床試験の結果ならびに Prevnar 13 および Prevnar による catch-up 接種の臨床試験の結果によって裏付けられている。

肺炎予防に対する Prevnar 20 の有効性は 18 歳未満では確立されていない。

6 週齢未満における Prevnar 20 の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への接種

主要試験 3 試験で安全性を評価した 18 歳以上の Prevnar 20 被接種者全例（4263 例）のうち，26.7%（1138 例）が 65 歳以上，1.7%（72 例）が 80 歳以上であった *［臨床試験（14.2）参照］*。

70～79 歳および 80 歳以上の Prevnar 20 被接種者における OPA GMT は，すべての肺炎球菌血清型について，18～49 歳，50～59 歳および 60～64 歳の Prevnar 20 被接種者よりも低かった *［臨床試験（14.1）参照］*。

本剤および本剤の同種同効品として，プレベナー13®水性懸濁注［一般名：沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）］他，3 製剤の情報を下表に示す。

販　売　名	プレベナー20®水性懸濁注	プレベナー13®水性懸濁注	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ	ニューモバックス NP®シリンジ
一　般　名	沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	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）	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）	肺炎球菌ワクチン
会　社　名	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社	MSD 株式会社
効能･効果	肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防	○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	○高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による感染症の予防 ○小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防	2 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 日以上の余裕のある患者
作　成　・　改訂年月	20XX 年 XX 月作成（第 1 版）	2021 年 9 月改訂（第 3 版）	2023 年 6 月改訂（第 3 版）	2023 年 8 月改訂（第 3 版）
備　　考	－	－	－	－

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

＊＊2021年9月改訂（第3版）
＊2020年10月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
876311

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）

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

プレベナー13®水性懸濁注

Prevenar13® Suspension Liquid for Injection

承認番号	22500AMX00917
販売開始	2013年10月

注）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 diphtheriaeC7（β197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

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

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

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

＊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 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

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

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

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

9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

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

9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血のおそれがある。

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。

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			注射部位に限局したリンパ節症	
精神神経系	頭痛（13.2%）		中期不眠症	易刺激性、傾眠状態、睡眠増加、不安定睡眠、不眠
筋・骨格系	筋肉痛（21.6%）	関節痛		筋肉痛増悪、関節痛増悪
その他	疲労（21.0%）	発熱、悪寒		

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

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

(2)「プレベナー13水性懸濁注の使用方法」に従い接種準備を行うこと。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.3参照］

(4) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

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

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

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

14.1.3 筋肉内注射時

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

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

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

(2) 神経走行部位を避けること。

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

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、同じ年齢群の健常人に本剤を1回接種した時と同様であることが示唆された[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化食食活性（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[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+TIV/プラセボ[a)] (同時接種群) 1回目接種後	プラセボ+TIV/13vPnC[a)] (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 国内第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8]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9]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。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。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 国内第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0.35μg/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0.35μg/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3.64μg/mL（血清型23F）～13.86μg/mL（血清型14）、2.48μg/mL（血清型3）～19.70μg/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。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0.35μg/mLに達した被験者の割合（%）

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

血清型	0.35μg/mL以上の抗体保有率[a]（%）（95%CI）		抗体保有率の差（%）（95%CI）
	13vPnC	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0.35μg/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 国内第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0.35μg/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2.57μg/mL（血清型23F）～14.69μg/mL（血清型14）、2.06μg/mL（血清型3）～16.33μg/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0.35μg/mLに達した被験者の割合（%）

血清型	初回免疫後 0.35μg/mL以上の抗体保有率[a]（%）（95%CI）	追加免疫後 0.35μg/mL以上の抗体保有率[a]（%）（95%CI）
1	100.0（97.9，100.0）	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）
14	100.0（97.9，100.0）	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0.35μg/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
注14：OPA GMT比の両側95% CI下限>0.5
注15：HAI GMT比の両側95% CI下限>0.5

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

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

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

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（CRM_{197}）等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、T細胞依存性抗原として機能するため免疫記憶が成立し、乳幼児及び成人において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている[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

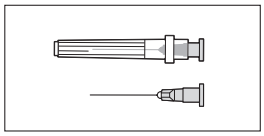
【プレベナー13水性懸濁注の使用方法】

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

①接種に使用する注射針[注)]を用意する。

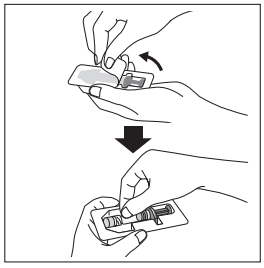
被接種者の体格を勘案し、適切な注射針を選択すること。（筋肉内注射については⑧の1）も参照）

注：本剤には注射針が添付されていない。



②ブリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

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

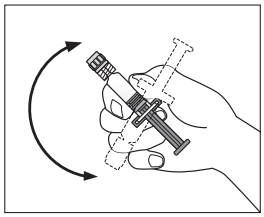


＊＊③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

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

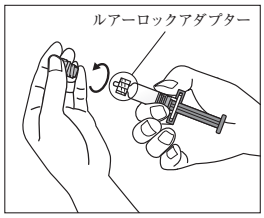
もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜる。

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



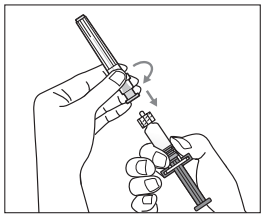
④シリンジキャップをはずす。

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



⑤注射針をシリンジに取り付ける。

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



＊＊⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

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

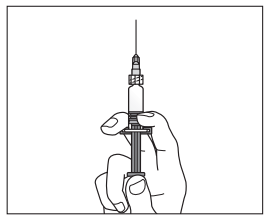
（回転が止まった後も無理に回転させた場合、注射針の針基が破損する場合がある。また、回転が途中の場合、シリンジへの接続が不十分となり、液漏れする場合がある。）

⑦接種直前に気泡を抜く。

均一に懸濁されているかを確認し、不十分な時は再度振り混ぜる。

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

（注射針とシリンジの接続部からの液漏れの有無を確認する。）



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

⑧筋肉内に接種する。

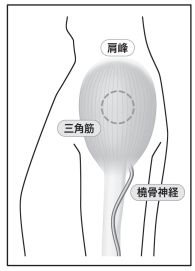
上腕三角筋部を完全に露出させる。皮膚面に**垂直に**針を刺し、上腕三角筋に筋肉内注射する。

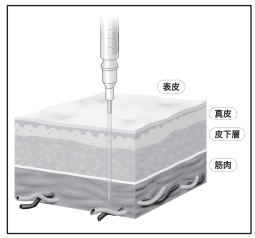
上腕三角筋内に針が十分達するよう刺入すること。

臀部には注射しないこと。

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

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

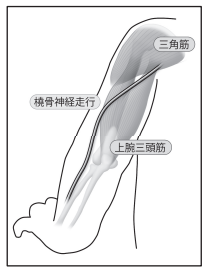


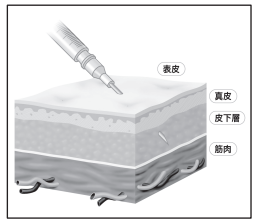


〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

⑧皮下に接種する。

上腕伸側を完全に露出させる。皮膚をつまみ上げ、皮膚面に**斜めに**針を刺し、皮下注射する。





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

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

＊＊2023年 6 月改訂（第 3 版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2023年 4 月改訂（第 2 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30箇月

細菌ワクチン類

	承認番号	30400AMX00410000
＊	販売開始	2023年 4 月

生物学的製剤基準
沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン
（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ

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

VAXNEUVANCE®Aqueous Suspension Syringes

MSD

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CRM_{197}と結合させる。CRM_{197}は組換え*Pseudomonas fluorescens*（菌株CS472-030）により産生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体は、アジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させ、製剤化する。本剤は肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程で、ウシ乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した酵素を使用している。

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	0.5mL
含量	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型1：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型3：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型4：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型5：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型6A：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型6B：4.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型7F：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型9V：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型14：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型18C：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型19A：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型19F：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型22F：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型23F：2.0μg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型33F：2.0μg CRM_{197}：約30μg（タンパク質量として）
添加剤	塩化ナトリウム：4.50mg ポリソルベート20：1mg L-ヒスチジン：1.50mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.056mg 塩酸：適量 リン酸アルミニウム：125μg（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者における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防
○ 小児における肺炎球菌（血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による侵襲性感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

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

＊＊6. 用法及び用量

〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉
1回0.5mLを筋肉内に注射する。
〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる18歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉
1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
- 初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
- 追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1、14.1.2、17.1.5 参照]

＊＊〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
＊＊7.2 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2か月齢以上18歳未満の間にある者に行う。
標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。
ただし、3回目接種については、12か月齢未満までに完了し、追加免疫は12か月齢以降、標準として12～15か月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては、以下の接種間隔及び回数により接種することができる。[17.1.6 参照]

(1) 7か月齢以上12か月齢未満
- 初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

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

(2) 12か月齢以上24か月齢未満
・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

(3) 24か月齢以上18歳未満
・1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。

**7.3 肺炎球菌結合型ワクチンの接種スケジュールの中で、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンにより接種を開始後、途中で本剤による接種に切り換える場合には、残りの接種回数を本剤により接種すること。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

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

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
〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防〉
9.7.1 3歳未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉
9.7.2 生後6週未満の者を対象とした臨床試験は実施していない。

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

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注1)]）
ショック、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。
注1）本剤との因果関係を示す症例が臨床試験では報告されていないため頻度不明とした。

**11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.3%[注2)]）
注2）発現頻度は小児を対象とした臨床試験に基づき算出した。

**11.2 その他の副反応
〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

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

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

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

2歳未満

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

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

注5）40℃以上の発熱の発現頻度は3.2%である。

2歳以上

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時
(1) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.1 参照]
(2) 冷蔵庫から取り出し常温になってから速やかに使用すること。
(3) 使用前に、本剤を水平に保持し、よく振り混ぜて均一な乳白色の懸濁液にして速やかに使用すること。

(4) 使用前には必ず、粒子状物質又は変色がないかを確認すること。粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。
(5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

**14.1.2 接種部位
〈効能共通〉
(1) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。[7.1 参照]
(2) 筋肉内注射時の接種部位は、通常、成人には上腕の三角筋中央部、1歳以上の小児には上腕の三角筋中央部又は大腿前外側部、1歳未満は大腿前外側部とし、接種前にアルコール等で消毒する。なお、臀部又は主要な神経幹及び血管が存在する可能性のある部位には注射しないこと。
〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる18歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防〉
(3) 皮下注射する場合の接種部位は、通常、上腕伸側とし、接種前にアルコール等で消毒する。

**14.1.3 筋肉内注射時
〈効能共通〉
筋肉内注射にあたっては、組織・神経等の損傷を避けるため下記の点に注意すること。
・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
・神経走行部位に接種しないこと。
・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

**15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防〉
海外臨床試験において、造血幹細胞移植を受けた者に本剤又は沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV13）を1か月間隔で3回接種した時の血清型特異的免疫グロブリンG（IgG）幾何平均抗体濃度（GMC）（以下、IgG GMC）及び血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）（以下、OPA GMT）について、PCV13と本剤で共通の血清型では同程度の免疫原性が確認された[1)]。

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18歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防〉

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OPA GMTにおいて、本剤とPCV13に含まれる13共通血清型では、PCV13に対する非劣性が示され、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IgG GMCの免疫応答も確認された[2)]。

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）		GMT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	2583.7	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（cLDA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=オプソニン化貪食活性

表2　本剤又はPCV13接種後30日目の2非共通血清型の血清型特異的OPA応答率（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OPA GMTを表3に示す。血清型特異的OPA GMT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[3)]。

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

血清型	本剤群（N=1,133）			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)
2非共通血清型						
22F	1005	3926.5	(3645.9, 4228.7)	320	291.6	(221.8, 383.6)
33F	1014	11627.8	(10824.6, 12490.7)	338	2180.6	(1828.7, 2600.2)

†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=オプソニン化貪食活性

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50cells/μL以上及び血漿ヒト免疫不全ウイルス（HIV）リボ核酸（RNA）が50,000copies/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[4)]。

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)
2非共通血清型						
22F	128	3943.7	(3049.2, 5100.5)	116	109.3	(66.2, 180.3)
33F	131	11342.4	(9184.3, 14007.6)	129	1807.6	(1357.3, 2407.3)

†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=オプソニン化食食活性

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。

**〈小児における肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

**17.1.4 国内第Ⅲ相試験（033試験）

2～6か月齢の健康乳児694例を対象に、本剤又はPCV13を4回皮下接種（初回免疫として27日間以上の間隔をあけて3回、追加免疫として12～15か月齢時に1回）する、二重盲検比較試験を実施した。
本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体濃度が閾値（0.35μg/mL）以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）を表5に示す。本剤のIgG抗体保有率について、13共通血清型では、PCV13に対して非劣性基準を満たした。本剤固有の2血清型では、本剤の血清型22FのIgG抗体保有率は、PCV13の血清型3（13共通血清型のうち血清型特異的IgG抗体保有率が最も低い血清型）に対して非劣性基準を満たしたが、血清型33FのIgG抗体保有率は、PCV13の血清型3に対して非劣性基準を満たさなかった。

表5　本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上の被験者の割合（033試験）

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

†推定差及びCIは、Miettinen&Nurminen法に基づく。
‡非劣性は、IgG抗体保有率の群間差（本剤-PCV13）の両側95%CIの下限が-10%より大きいことに基づく。
§非劣性は、本剤固有の2血清型とPCV13の血清型特異的IgG抗体保有率が最も低い共通血清型（血清型3）との比較に基づく。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数、m=IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上の被験者数
CI=信頼区間、IgG=免疫グロブリンG

本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMCを表6に示す。13共通血清型では、本剤の血清型特異的IgG GMCについてPCV13に対して非劣性基準を満たした[5)]。

表6　本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC（033試験）

血清型	本剤（N=347）		PCV13（N=346）		GMC比（本剤／PCV13）(95% CI)†
	n	GMC	n	GMC	
13共通血清型‡					
1	339	2.39	343	3.95	0.61（0.55, 0.67）
3	339	2.63	343	1.42	1.85（1.67, 2.05）
4	339	2.98	343	3.54	0.84（0.76, 0.93）
5	338	2.59	343	3.35	0.77（0.69, 0.87）
6A	339	2.51	343	4.45	0.56（0.50, 0.63）
6B	339	2.46	343	4.17	0.59（0.51, 0.68）
7F	339	4.38	343	5.22	0.84（0.75, 0.94）
9V	339	3.09	343	3.55	0.87（0.78, 0.97）
14	339	8.99	342	12.03	0.75（0.66, 0.85）
18C	339	2.85	343	3.85	0.74（0.67, 0.82）
19A	339	3.44	343	5.28	0.65（0.59, 0.72）
19F	339	4.24	343	5.65	0.75（0.69, 0.82）
23F	338	2.42	342	2.95	0.82（0.72, 0.93）
2非共通血清型					
22F	339	6.59	343	0.06	107.45（96.18, 120.03）
33F	339	1.85	337	0.06	32.48（27.72, 38.05）

†GMC比及びCIは、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群及び月齢を因子とする分散分析モデルに基づき計算した。
‡非劣性は、GMC比（本剤／PCV13）の両側95%CIの下限が0.5より大きいことに基づく。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数
CI=信頼区間、GMC=幾何平均濃度（μg/mL）、IgG=免疫グロブリンG

本剤接種後14日間の事前に規定した注射部位の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は91.9%（319/347例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した注射部位の副反応は紅斑60.0～66.2%、硬結55.6～60.9%、腫脹47.8～50.9%及び疼痛11.1～16.8%であった。本剤接種後14日間の事前に規定した全身性の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は75.8%（263/347例）で認められ、各接種後に認められた事前に規定した全身性の副反応は易刺激性28.8～38.7%、傾眠23.5～35.4%、食欲減退6.7～9.3%及び蕁麻疹0.9～1.5%であった。その他の主な副反応として、発熱28.5～35.9%が認められた。

**17.1.5 海外第Ⅲ相試験（029試験）

約2か月齢（42～90日齢）の健康乳児1,720例を対象に、本剤又はPCV13のいずれかを4回筋肉内接種（初回免疫として2か月齢、4か月齢及び6か月齢時に計3回、追加免疫として12～15か月齢時に1回）する二重盲検比較試験を実施した。
本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体濃度が閾値（0.35μg/mL）以上に達した被験者の割合（IgG抗体保有率）を表7に示す。本剤のIgG抗体保有率について、13共通血清型では、PCV13に対して非劣性基準を満たした。本剤固有の2血清型では、本剤の血清型特異的IgG抗体保有率は、PCV13の血清型23F（PCV13の血清型特異的IgG抗体保有率が血清型3を除き最も低い血清型）に対して非劣性基準を満たした。

表7　本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上の被験者の割合（029試験）

血清型	本剤（N=858）	PCV13（N=856）	差（%）
	被験者の割合（%）(m/n)	被験者の割合（%）(m/n)	（本剤-PCV13）(95% CI)†
13共通血清型‡			
1	95.7（672/702）	99.1（659/665）	-3.4（-5.2, -1.8）
3	94.7（662/699）	79.2（524/662）	15.6（12.1, 19.2）
4	96.4（674/699）	98.6（654/663）	-2.2（-4.0, -0.6）
5	95.3（669/702）	97.4（647/664）	-2.1（-4.2, -0.2）
6A	93.7（658/702）	98.6（654/663）	-4.9（-7.1, -3.0）
6B	88.6（619/699）	92.0（609/662）	-3.4（-6.6, -0.3）
7F	99.0（694/701）	99.8（664/665）	-0.8（-1.9, -0.1）
9V	97.1（680/700）	98.2（649/661）	-1.0（-2.8, 0.6）
14	97.9（685/700）	97.9（647/661）	-0.0（-1.6, 1.6）
18C	97.4（682/700）	98.3（651/662）	-0.9（-2.6, 0.7）
19A	97.9（687/702）	99.7（663/665）	-1.8（-3.2, -0.8）
19F	99.0（693/700）	100.0（663/663）	-1.0（-2.1, -0.4）
23F	91.5（639/698）	91.8（607/661）	-0.3（-3.2, 2.7）
2非共通血清型‡			
22F	98.6（691/701）	§	6.7（4.6, 9.2）
33F	87.3（613/702）	§	-4.5（-7.8, -1.3）

†推定差及びCIは、Miettinen&Nurminen法に基づく。
‡非劣性は、IgG抗体保有率の群間差（本剤-PCV13）の両側95%CIの下限が-10%より大きいことに基づく。

§非劣性は、本剤固有の2血清型と血清型3を除くPCV13の血清型特異的IgG抗体保有率が最も低い共通血清型（血清型23F）との比較に基づく。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数、m=IgG抗体濃度が0.35μg/mL以上の被験者数
CI=信頼区間、IgG=免疫グロブリンG

本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMCを表8に示す。13共通血清型では、血清型6Aを除き、本剤の血清型特異的IgG GMCについて、PCV13に対して非劣性基準を満たした。また、本剤固有の2血清型では、本剤の血清型特異的IgG GMCは、PCV13の血清型4（PCV13の血清型特異的IgG GMCが血清型3を除き最も低い血清型）に対して非劣性基準を満たした。

表8　本剤又はPCV13の3回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC（029試験）

血清型	本剤（N=858）		PCV13（N=856）		GMC比（本剤／PCV13）（95% CI）†
	n	GMC	n	GMC	
13共通血清型‡					
1	702	1.21	665	1.89	0.64（0.59, 0.69）
3	699	1.08	662	0.62	1.73（1.61, 1.87）
4	699	1.29	663	1.35	0.95（0.88, 1.03）
5	702	1.63	664	2.25	0.72（0.66, 0.80）
6A	702	1.55	663	2.95	0.52（0.48, 0.58）
6B	699	1.60	662	1.97	0.81（0.71, 0.93）
7F	701	2.48	665	3.23	0.77（0.71, 0.83）
9V	700	1.73	661	1.89	0.91（0.84, 1.00）
14	700	4.78	661	6.80	0.70（0.63, 0.78）
18C	700	1.53	662	2.00	0.76（0.70, 0.83）
19A	702	1.63	665	2.29	0.71（0.65, 0.77）
19F	700	2.01	663	2.72	0.74（0.69, 0.79）
23F	698	1.31	661	1.47	0.89（0.80, 0.99）
2非共通血清型‡					
22F	701	4.91	§	§	3.64（3.33, 3.98）
33F	702	1.67	§	§	1.24（1.10, 1.39）

†GMC比及びCIは、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づき計算した。
‡非劣性は、GMC比（本剤／PCV13）の両側95%CIの下限が0.5より大きいことに基づく。
§非劣性は、本剤固有の2血清型と血清型3を除くPCV13の血清型特異的IgG GMCが最も低い共通血清型（血清型4）との比較に基づく。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数
CI=信頼区間、GMC=幾何平均濃度（μg/mL）、IgG=免疫グロブリンG

本剤又はPCV13の4回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMCを表9に示す。13共通血清型では、本剤の血清型特異的IgG GMCについて、PCV13に対して非劣性基準を満たした。また、本剤固有の2血清型では、本剤の血清型特異的IgG GMCは、PCV13の血清型4（PCV13の血清型特異的IgG GMCが血清型3を除き最も低い血清型）に対して非劣性基準を満たした[6)]。

表9　本剤又はPCV13の4回目接種後30日目の血清型特異的IgG GMC（029試験）

血清型	本剤（N=858）		PCV13（N=856）		GMC比（本剤／PCV13）（95% CI）†
	n	GMC	n	GMC	
13共通血清型‡					
1	715	1.35	685	2.03	0.66（0.62, 0.72）
3	712	0.96	686	0.71	1.35（1.25, 1.46）
4	713	1.23	682	1.60	0.77（0.71, 0.84）
5	713	2.49	682	3.95	0.63（0.58, 0.69）
6A	713	3.70	682	6.21	0.60（0.54, 0.65）
6B	712	4.76	682	6.43	0.74（0.67, 0.81）
7F	714	3.42	686	4.85	0.70（0.65, 0.77）
9V	716	2.40	686	3.29	0.73（0.67, 0.80）
14	716	5.61	685	6.95	0.81（0.73, 0.89）
18C	713	2.62	684	3.08	0.85（0.78, 0.93）
19A	715	4.10	685	5.53	0.74（0.68, 0.80）
19F	715	3.55	685	4.47	0.79（0.74, 0.86）
23F	713	2.04	683	3.32	0.61（0.56, 0.68）
2非共通血清型‡					
22F	714	7.52	§	§	4.69（4.30, 5.11）
33F	714	4.15	§	§	2.59（2.36, 2.83）

†GMC比及びCIは、対数変換した抗体濃度を応答変数、接種群を因子とする血清型特異的線形モデルより得られる分散の推定値を用いて、t分布に基づき計算した。
‡非劣性は、GMC比（本剤／PCV13）の両側95%CIの下限が0.5より大きいことに基づく。
§非劣性は、本剤固有の2血清型と血清型3を除くPCV13の血清型特異的IgG GMCが最も低い共通血清型（血清型4）との比較に基づく。
N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数
CI=信頼区間、GMC=幾何平均濃度（μg/mL）、IgG=免疫グロブリンG

本剤接種後14日間の事前に規定した注射部位の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は69.0%（592/858例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した注射部位の副反応は疼痛21.0～33.3%、紅斑11.7～16.3%、腫脹8.7～12.8%及び硬結10.0～12.3%であった。本剤接種後14日間の事前に規定した全身性の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は84.4%（724/858例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した全身性の副反応は易刺激性47.1～57.8%、傾眠22.0～45.0%、食欲減退12.3～15.8%及び蕁麻疹1.2～3.2%であった。その他の主な副反応として、発熱9.2～14.0%が認められた。

**17.1.6 海外第Ⅲ相試験（024試験）

7か月齢～17歳の健康小児（7～23か月齢：肺炎球菌ワクチンの接種歴がない、2歳以上17歳以下：肺炎球菌ワクチンの接種歴がない又は接種歴がある）606例を対象に、本剤又はPCV13のいずれかを接種する、二重盲検比較試験を実施した。年齢層別に無作為化し、本剤又はPCV13のいずれかを1～3回筋肉内接種した（7～11か月齢：3回、12～23か月齢：2回、2歳以上17歳以下：1回）。
各年齢層において本剤に含まれる15の血清型に対する本剤又はPCV13の最終接種後30日目のIgG GMCを表10に示す[7)]。

表10　本剤又はPCV13の最終接種後30日目の血清型特異的IgG GMC（024試験）

血清型	7～11カ月齢（3回目接種後）		12～23カ月齢（2回目接種後）		2～17歳（1回接種後）	
	GMC（両側95% CI）†		GMC（両側95% CI）†		GMC（両側95% CI）†	
	本剤群（n=60）	PCV13群（n=59）	本剤群（n=56）	PCV13群（n=60）	本剤群（n=162）	PCV13群（n=162）
13共通血清型						
1	2.47（2.09, 2.92）	3.66（2.98, 4.50）	3.83（3.07, 4.77）	4.20（3.30, 5.34）	3.00（2.60, 3.46）	3.99（3.48, 4.58）
3	2.65（2.30, 3.05）	1.71（1.40, 2.08）	2.96（2.44, 3.58）	1.68（1.29, 2.20）	1.37（1.19, 1.58）	1.03（0.88, 1.21）
4	2.21（1.82, 2.68）	3.85（3.12, 4.76）	3.46（2.67, 4.50）	4.89（3.76, 6.36）	2.53（2.17, 2.96）	5.22（4.52, 6.03）
5	3.82（3.14, 4.63）	4.56（3.58, 5.80）	3.39（2.65, 4.34）	3.12（2.52, 3.88）	3.43（2.89, 4.07）	4.24（3.46, 5.20）
6A	2.23（1.71, 2.91）	4.30（3.28, 5.65）	2.05（1.30, 3.23）	3.73（2.64, 5.29）	9.03（7.07, 11.53）	8.81（6.96, 11.14）
6B	3.03（2.41, 3.82）	4.17（3.25, 5.36）	2.69（1.70, 4.25）	2.87（1.92, 4.30）	13.55（10.52, 17.46）	10.51[b)]（8.01, 13.78）
7F	5.16（4.27, 6.23）	6.42（5.25, 7.85）	4.80（3.63, 6.34）	5.42（4.30, 6.82）	4.03（3.46, 4.70）	4.63（3.92, 5.46）
9V	2.61（2.09, 3.26）	3.59（2.86, 4.51）	2.48（1.97, 3.11）	2.89（2.21, 3.78）	3.60（3.06, 4.24）	4.35（3.65, 5.20）
14	9.62（7.94, 11.67）	13.07（10.40, 16.42）	8.23（6.19, 10.94）	8.30（6.56, 10.51）	9.21（7.11, 11.92）	8.04（6.24, 10.36）
18C	3.45（2.80, 4.24）	3.50（2.75, 4.45）	5.09（3.98, 6.52）	3.68（2.85, 4.75）	7.16（6.03, 8.52）	4.46（3.76, 5.30）
19A	4.59（3.95, 5.33）	5.81（4.92, 6.85）	6.74（5.29, 8.60）	5.87（4.85, 7.11）	10.99（9.12, 13.26）	14.90（12.23, 18.16）
19F	3.49（2.94, 4.15）	4.83（4.03, 5.79）	5.90（4.69, 7.43）	5.92（4.93, 7.11）	8.95（7.45, 10.76）	12.28（10.07, 14.97）
23F	2.62（2.02, 3.39）	2.79（2.10, 3.69）	2.85（1.99, 4.07）	2.18（1.54, 3.07）	5.36（4.41, 6.50）	5.12（4.12, 6.37）
2非共通血清型						
22F	9.04（7.48, 10.93）	0.14[a)]（0.10, 0.19）	15.90（12.16, 20.78）	0.12（0.09, 0.16）	14.99（12.73, 17.66）	0.31[c)]（0.24, 0.38）
33F	3.37（2.78, 4.10）	0.13（0.10, 0.16）	5.17（3.96, 6.74）	0.15（0.12, 0.19）	4.89（4.12, 5.80）	0.27[d)]（0.22, 0.32）

†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=解析された被験者数：a）58例、b）161例、c）159例、d）160例
CI=信頼区間、GMC=幾何平均濃度（μg/mL）、IgG=免疫グロブリンG

7～11か月齢において、本剤接種後14日間の事前に規定した注射部位の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は39.1%（25/64例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した注射部位の副反応は紅斑11.1～20.3%、疼痛7.8～14.3%、腫脹9.4～14.3%及び硬結6.3～14.1%であった。本剤接種後14日間の事前に規定した全身性の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は46.9%（30/64例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した全身性の副反応は易刺激性14.3～21.9%、傾眠7.9～12.5%、食欲減退4.8～9.5%及び蕁麻疹0～1.6%であった。
12～23か月齢において、本剤接種後14日間の事前に規定した注射部位の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は51.6%（32/62例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した注射部位の副反応は疼痛17.7～24.2%、紅斑7例（11.3%）、腫脹6.5～11.3%及び硬結4.8～6.5%であった。本剤接種後14日間の事前に規定した全身性の副反応（すべての時点の治験薬接種後）は48.4%（30/62例）で認められた。また、各接種後に認められた事前に規定した全身性の副反応は易刺激性16.1～29.0%、傾眠16.1～21.0%及び食欲減退9.7～16.1%であった。
2～17歳において、本剤接種後14日間の事前に規定した注射部位の副反応は66.7%（118/177例）で認められた。また、接種後に認められた事前に規定した注射部位の副反応は疼痛54.8%、腫脹

20.9%、紅斑19.2%及び硬結6.8%であった。本剤接種後14日間の事前に規定した全身性の副反応は40.7%（72/177例）で認められた。事前に規定した全身性の副反応は2歳以上3歳未満の被験者で、易刺激性15.6%、傾眠15.6%、食欲減退12.5%及び蕁麻疹3.1%であり、3～17歳の被験者では、筋肉痛29.0%、疲労19.3%、頭痛14.5%及び蕁麻疹0.7%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（CRM_{197}）と結合した血清型特異的な肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有しており、肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による疾患を予防する。本剤はT細胞依存性免疫応答を誘導する。キャリアタンパク質特異的ヘルパーT細胞は、血清型特異的B細胞の親和性成熟や記憶B細胞の誘導に寄与する。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

シリンジ　0.5mL　1本

**23. 主要文献

1）社内資料：同種HSCT患者 海外第Ⅲ相022試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.3.2.2.3.4）
2）Platt HL, et al. Vaccine. 2022；40（1）：162-72.
3）Hammitt LL, et al. Open Forum Infect Dis. 2021；9（3）：ofab605.
4）Mohapi L, et al. AIDS. 2022；36（3）：373-82.
5）社内資料：国内第Ⅲ相033試験（2023年6月26日承認、CTD 2.7.3.2.1.2）
6）Lupinacci R, et al. Vaccine. 2023；S0264-410X（22）01575-4.
7）Banniettis N, et al. Vaccine. 2022；40（44）：6315-25.

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）。

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

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

＊＊2023年 8 月改訂（第 3 版）
＊2022年 8 月改訂（第 2 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こと

PNEUMOVAX®NP Syringes

MSD

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日以上の余裕のある患者

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 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	瘙痒感	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ポーザブル品を用いること。
(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%）、注射部位瘙痒感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、又はスチムリマブ（遺伝子組換え）若しくはペグセタコプラン投与患者に保険給付が限定される。

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

E-TEMP05-01

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876311

細菌ワクチン類　生物学的製剤基準
沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン
（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

貯法:2～8℃で保存
有効期間：2年　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

プレベナー20®水性懸濁注

Prevenar20®Suspension Liquid for Injection

承認番号	○○○○○○
販売開始	20XX年XX月

注）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 20 種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株（Corynebacterium diphtheriaeC7（β197）/pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM_{197}）と、還元的アミノ化反応又は求核置換反応により結合させ、混合する。
本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197} 結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。
なお、CRM_{197} の製造工程において、カザミノ酸（ウシ乳由来成分）を使用している。

3.2 組成

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

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

6. 用法及び用量

・初回免疫:通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
・追加免疫:通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

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

本剤の接種は 2 ヵ月齢以上 6 歳未満の間にある者に行う。
標準として 2 ヵ月齢以上 7 ヵ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3 回目接種については、12 ヵ月齢未満までに完了し、追加免疫は 12 ヵ月齢以降、標準として 12～15 ヵ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。
（1）7 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満（接種もれ者）

・初回免疫:1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
・追加免疫:1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12ヵ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。
(2) 12ヵ月齢以上24ヵ月齢未満（接種もれ者）
・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
(3) 24ヵ月齢以上6歳未満（接種もれ者）
・1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。
7.2 CRM_{197}とは異なるキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤との互換性に関する安全性及び有効性は確立していない。
7.3 同時接種
医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[8.4、14.1.1参照]

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）。[7.3参照]

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
筋肉内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]
9.7 小児等
9.7.1 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（いずれも頻度不明）
11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.1%[a, c)]）
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

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

a）発現頻度は国内第Ⅲ相試験（B7471016試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011試験）の結果を合算して集計
b）国内第Ⅲ相試験（B7471016試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011試験）において電子日誌により収集した副反応の発現割合
c）国内第Ⅲ相試験（B7471016試験）での本剤皮下接種群及び本剤筋肉内接種群を合算して集計
d）動かしにくくなるほどの注射部位疼痛・圧痛を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

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

(6) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
(7) 本剤を凍結しないこと。凍結した場合は廃棄すること。

14.1.2皮下注射時

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

14.1.3筋肉内注射時

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）

生後 2～6 ヵ月齢の健康乳幼児 668 例［本剤皮下接種群：226 例、本剤筋肉内接種群：218 例、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）（以下、「13vPnC」）（対照ワクチン）皮下接種群：224 例］を対象に無作為化二重盲検第三者非盲検比較試験を実施した。
各群において本剤又は 13vPnC 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）皮下接種又は筋肉内接種した[2)]。各治験薬接種後 7 日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3）は表 1 のとおりであった。局所の副反応は接種後 1～2 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～5 日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後 1～3 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった[2)]。

表 1 主な副反応の発現状況

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

a) 電子日誌より評価した例数
b) 重症度が「重度」として報告された事象
発赤、腫脹：長径が 7cm を超える
注射部位疼痛：腕の動きが制限される
食欲減退：食事の拒否
睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）
易刺激性：泣き止まない状態
c) 37.5℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、1 例の治験参加者に 40℃を超える発熱が生じた。

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ヵ月後のIgG抗体濃度0.35μg/mL（又は同等の閾値濃度）がWHOから提示されている[3]。本剤を皮下接種したときの初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が規定値に達した治験参加者の割合は、それぞれ60.2～100.0%及び91.7～100.0%であった（表2及び表3）。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG GMCは、それぞれ0.42μg/mL（血清型6B）～6.77μg/mL（血清型15B）、0.97μg/mL（血清型3）～18.45μg/mL（血清型15B）の範囲であった[2]。

表2 本剤（皮下接種若しくは筋肉内接種）又は13vPnC皮下接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（%）

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

CI：信頼区間

a）事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23μg/mL以上、血清型6Bに対しては0.10μg/mL以上、血清型19Aに対しては0.12μg/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35μg/mL以上に達した治験参加者の割合

b）追加血清型に対しては13vPnC皮下接種群での共通血清型の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型3を除いた最も低い値（血清型23F、93.6%）を割合の差及びCIの算出に使用した。

表3 本剤（皮下接種若しくは筋肉内接種）又は13vPnC皮下接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（%）

血清型	事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合[a]（%）（95%CI）			本剤皮下接種及び13vPnC皮下接種における割合の差[b]（%）（95%CI）
	本剤皮下接種	本剤筋肉内接種	13vPnC皮下接種	
共通血清型				
1	99.1 (96.7, 99.9)	98.6 (95.9, 99.7)	100.0 (98.3, 100.0)	-0.9 (-3.3, 0.8)
3	91.7 (87.2, 95.0)	91.5 (86.9, 94.9)	98.6 (96.1, 99.7)	-6.9 (-11.5, -3.2)

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

CI：信頼区間

a）事前に規定したIgG抗体濃度が血清型5に対しては0.23μg/mL以上、血清型6Bに対しては0.10 μg/mL以上、血清型19Aに対しては0.12μg/mL以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては0.35μg/mL以上に達した治験参加者の割合

b）事後解析

c）追加血清型に対しては13vPnC皮下接種群での共通血清型の事前に規定したIgG抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型3を除いた最も低い値（血清型14、99.5%）を割合の差及びCIの算出に使用した。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（B7471011試験）

生後2ヵ月齢の健康乳幼児1997例［本剤筋肉内接種群：1004例、13vPnC（対照ワクチン）筋肉内接種群：993例］を対象に無作為化二重盲検第三者非盲検比較試験を実施した。

各群において本剤又は13vPnC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）筋肉内接種した[4]。各治験薬接種後7日間（接種当日を含む）、電子日誌により副反応の発現状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3）は表4のとおりであった。局所の副反応は接種後1～2日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった。また、全身性の副反応は接種後1～2日（中央値）に発現し、持続期間は1～3日（中央値）であった[5]。

表4 主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合［%］）							
	接種回数	本剤筋肉内接種			13vPnC筋肉内接種		
		評価例数[a]	事象全体	Grade 3[b]	評価例数[a]	事象全体	Grade 3[b]
発赤	1	993	253 (25.5)	0	974	240 (24.6)	0
	2	940	218 (23.2)	0	924	244 (26.4)	0
	3	914	232 (25.4)	0	901	245 (27.2)	0
	4	826	194 (23.5)	0	815	217 (26.6)	0
腫脹	1	993	163 (16.4)	1 (0.1)	974	183 (18.8)	0

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

a）電子日誌より評価した例数

b）重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が 7cm を超える

注射部位疼痛：腕の動きが制限される

食欲減退：食事の拒否

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

易刺激性：泣き止まない状態

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

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 ヵ月後の IgG 抗体濃度 0.35μg/mL（又は同等の閾値濃度）が WHO から提示されている[3]。本剤を接種したときの初回免疫後及び追加免疫後の IgG 抗体濃度が規定値に達した治験参加者の割合は、それぞれ 52.1～98.3%及び 73.6～99.9%であった（表 5 及び表 6）。また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対する IgG GMC は、それぞれ 0.36μg/mL（血清型 3）～4.40μg/mL（血清型 15B）、0.56μg/mL（血清型 3）～12.59μg/mL（血清型 15B）の範囲であった[4]。

表 5 本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の初回免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（%）

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合 a)（%）（95%CI）		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における割合の差（%）（95%CI）
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			

1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
追加血清型			
8	96.8 (95.3, 97.9)	85.5 (82.9, 87.9)	11.2[b)] (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	85.5 (82.9, 87.9)	-3.3[b)] (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	85.5 (82.9, 87.9)	7.1[b)] (4.2, 10.2)
12F	67.5 (64.2, 70.6)	85.5 (82.9, 87.9)	-18.1[b)] (-22.1, -14.0)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	85.5 (82.9, 87.9)	12.7[b)] (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	85.5 (82.9, 87.9)	12.8[b)] (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	85.5 (82.9, 87.9)	1.1[b)] (-2.2, 4.5)

CI：信頼区間

a）事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23μg/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10μg/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12μg/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35μg/mL 以上に達した治験参加者の割合

b）追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 23F、85.5%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

表 6 本剤筋肉内接種又は 13vPnC 筋肉内接種の追加免疫後に肺炎球菌血清型の IgG 抗体濃度が事前の規定値に達した治験参加者の割合（%）

血清型	事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合[a)]（%）（95%CI）		本剤筋肉内接種及び 13vPnC 筋肉内接種における割合の差（%）（95%CI）
	本剤筋肉内接種	13vPnC 筋肉内接種	
共通血清型			
1	94.3 (92.4, 95.8)	97.2 (95.7, 98.2)	-2.9 (-5.0, -0.8)
3	73.6 (70.3, 76.8)	85.8 (83.1, 88.2)	-12.1 (-16.2, -8.1)
4	98.9 (97.9, 99.5)	99.1 (98.1, 99.6)	-0.1 (-1.3, 1.0)
5	97.9 (96.6, 98.8)	97.7 (96.4, 98.7)	0.2 (-1.4, 1.7)
6A	99.5 (98.6, 99.9)	99.7 (99.0, 100.0)	-0.3 (-1.1, 0.5)
6B	99.1 (98.1, 99.6)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.4 (-1.4, 0.6)
7F	99.5 (98.6, 99.9)	99.9 (99.3, 100.0)	-0.4 (-1.2, 0.3)
9V	98.5 (97.4, 99.3)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.4 (-1.6, 0.8)
14	98.9 (97.9, 99.5)	99.5 (98.6, 99.9)	-0.5 (-1.6, 0.4)
18C	98.9 (97.9, 99.5)	98.7 (97.5, 99.4)	0.3 (-0.9, 1.5)

19A	99.9 (99.3, 100.0)	99.7 (99.0, 100.0)	0.1 (-0.5, 0.9)
19F	98.8 (97.7, 99.5)	98.9 (97.9, 99.5)	-0.1 (-1.3, 1.1)
23F	97.2 (95.8, 98.3)	98.1 (96.9, 99.0)	-0.9 (-2.5, 0.7)
追加血清型			
8	99.5 (98.6, 99.9)	4.7 (3.3, 6.5)	2.3[b)] (1.1, 3.8)
10A	97.7 (96.4, 98.7)	2.0 (1.1, 3.3)	0.6[b)] (-1.1, 2.3)
11A	98.8 (97.7, 99.5)	4.2 (2.8, 5.9)	1.6[b)] (0.2, 3.2)
12F	95.2 (93.5, 96.6)	0.3 (0.0, 1.0)	-1.9[b)] (-4.0, 0.0)
15B	99.7 (99.0, 100.0)	4.6 (3.2, 6.3)	2.6[b)] (1.4, 4.0)
22F	99.6 (98.8, 99.9)	1.5 (0.7, 2.6)	2.4[b)] (1.3, 3.9)
33F	99.5 (98.6, 99.9)	1.7 (0.9, 3.0)	2.3[b)] (1.1, 3.8)

CI：信頼区間

a）事前に規定した IgG 抗体濃度が血清型 5 に対しては 0.23μg/mL 以上、血清型 6B に対しては 0.10μg/mL 以上、血清型 19A に対しては 0.12μg/mL 以上とし、それ以外の本剤に含まれる血清型に対しては 0.35μg/mL 以上に達した治験参加者の割合

b）追加血清型に対しては 13vPnC 群での共通血清型の事前に規定した IgG 抗体濃度に達した治験参加者の割合のうち、血清型 3 を除いた最も低い値（血清型 1、97.2%）を割合の差及び CI の算出に使用した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、キャリアタンパク質である CRM_{197} に結合した 20 種類の血清型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有する。本剤の接種により、ポリサッカライドに対する T 細胞依存性の免疫応答及び抗体応答が誘導され、産生された抗体は肺炎球菌に対するオプソニン化、貪食作用及び殺菌作用を促進し、肺炎球菌感染症の予防に寄与する。また、メモリーB 細胞の産生を誘導することにより、肺炎球菌に対する免疫記憶を成立させる[6,7]。

20. 取扱い上の注意

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

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）国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）（2024 年 X 月 X 日承認　CTD2.7.3.2、2.7.4.2）
3）WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In:WHO Technical Report Series No 977, Sixtieth report, 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p. 91-151.
4）海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）（2024 年 X 月 X 日承認　CTD2.7.3.2）
5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）補助資料
6）Pilishvili T, et al.:Vaccine. 2015;33 (Suppl. 4) :D60-D65
7）Clutterbuck, E. A. et al.:J Infect Dis. 2012;205 (9) :1408-1416

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
TEL　0120-664-467

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

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

本剤の効能又は効果（案）は以下のとおりである。

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

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤（20vPnC）の臨床開発は，本剤と既承認の 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（13vPnC）の類似性を考慮し，13vPnC で確立された安全性および有効性データを基に計画した。

生後 2～6 ヵ月の日本人乳幼児を対象に実施した国内第 3 相試験（B7471016 試験）での免疫原性の結果は，乳幼児に本剤を接種することで 13vPnC と同程度の抗体応答が，13 共通血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F および 23F）および 7 追加血清型（8，10A，11A，12F，15B，22F および 33F）に対して誘導されることを示した。以上より，本剤は 13vPnC と同程度の予防効果を有し，かつ 7 追加血清型に対しても予防効果が期待されることから，本剤の効能又は効果（案）を設定した。

臨床試験結果および評価の概要は，CTD2.5.4 項，CTD2.5.5 項参照。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

本剤の用法及び用量（案）は以下のとおりである。

・初回免疫：通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。 ・追加免疫：通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

乳幼児を対象とした外国第 2 相試験（B7471003 試験，筋肉内接種）の結果，本剤の安全性プロファイルは 13vPnC と類似しており，本剤の 4 回目接種後に 20 血清型すべてに対する頑健かつ機能的な免疫応答を誘導することが示された。その後，B7471003 試験と同様の用法および用量を用い，生後 2～6 ヵ月の日本人乳幼児を対象に国内第 3 相試験（B7471016 試験）を実施し，本剤を 4 回接種（皮下接種または筋肉内接種）したときの安全性および免疫原性を評価した［治験参加者を本剤皮下接種群，13vPnC 皮下接種（対照ワクチン）群または本剤筋肉内接種群のいずれかに無作為に割り付け，治験ワクチンを 4 回接種（1 回目：生後 2～6 ヵ月，2 および 3 回目：前回接種後 4～8 週，4 回目：生後 12～15 ヵ月）］。その結果，本剤を皮下または筋肉内に 3 回接種（初回免疫）した後に全 20 血清型に対する免疫応答が誘導され，4 回目接種（追加免疫）後にブースター応答が認められた。また，局所反応および全身反応の発現割合は本剤皮

下接種群と 13vPnC 皮下接種群とで概ね同様であり，本剤筋肉内接種群における注射部位の腫脹および発赤の発現割合は他の皮下接種群と比べて低かった。以上より，本剤の用法及び用量（案）を設定した。

臨床試験結果および評価の概要は，CTD2.5.4 項，CTD2.5.5 項参照。

1. 接種上の注意（案）設定根拠

接種上の注意（案）	設定根拠
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	現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。 5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。	現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。
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** 本剤の接種は 2 ヵ月齢以上 6 歳未満の間にある者に行う。 標準として 2 ヵ月齢以上 7 ヵ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3 回目接種については、12 ヵ月齢未満までに完了し、追加免疫は 12 ヵ月齢以降、標準として 12～15 ヵ月齢の間に行うこと。 また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。 **（1）7 ヵ月齢以上 12 ヵ月齢未満（接種もれ者）** ・初回免疫:1 回 0.5mL ずつを 2 回、27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。 ・追加免疫:1 回 0.5mL を 1 回、2 回目の接種後 60 日間以上の間隔で、12 ヵ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。 **（2）12 ヵ月齢以上 24 ヵ月齢未満（接種もれ者）** ・1 回 0.5mL ずつを 2 回、60 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。 **（3）24 ヵ月齢以上 6 歳未満（接種もれ者）** ・1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。 7.2 CRM_{197} とは異なるキャリアタンパク質を結合した肺炎球菌結合型ワクチンと本剤との互換性に関する安全性及び有効性は確立して	7.1 現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書および本剤の接種経路（皮下または筋肉内）に基づき設定した。 7.2 現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。

接種上の注意（案）	設定根拠
いない。 **7.3 同時接種** 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[8.4、14.1.1参照]	7.3 現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。
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）。[7.3参照]	現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。
9. 特定の背景を有する者に関する注意 **9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）** 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。 **9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者** **9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者**［9.2、9.3参照］ **9.1.3 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者** **9.1.4 過去に痙攣の既往のある者**	9.1-9.3 現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者
9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉内注射部位の出血のおそれがある。
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］
9.7 小児等
9.7.1 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。</td><td>9.7 本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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（いずれも頻度不明）
11.1.2 痙攣（熱性痙攣を含む）（0.1%[a, c)]）
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。</td><td>11.1.1-11.1.3 国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験），海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）および海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果および現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副反応
<table>
<tr><th></th><th>10%以上 a)</th><th>1～10%未満 a)</th><th>1%未満 a)</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹 c)、紫斑 c)、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎</td><td>蕁麻疹、蕁麻疹様発疹、血管性浮腫、多形紅斑</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td></td><td>感冒（鼻咽頭炎等）</td></tr>
<tr><td>局所症状（注射部位）</td><td>疼痛・圧痛（59.9%）b, c, d)、紅斑（57.3%）b, c)、腫脹（45.1%）b, c)</td><td></td><td>硬結 c)</td><td>蕁麻疹、皮膚炎、そう痒感</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>食欲減退（46.2%）b, c)</td><td></td><td>下痢、嘔吐</td><td></td></tr>
</table></td><td>国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験），海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）および海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果に基づき設定した。なお，頻度不明欄には上記試験ではみとめられなかったが，「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に記載のある事象および本剤の CCDS に記載のある事象を設定した。</td></tr>
</table>

接種上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>血管及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td></td><td>注射部位に限局したリンパ節症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>易刺激性（79.3%）[b,c]、傾眠状態（78.5%）[b,c]</td><td></td><td></td><td>泣き、筋緊張低下ー反応性低下発作、不安定睡眠</td></tr><tr><td>過敏症反応</td><td></td><td></td><td>注射部位過敏反応</td><td>顔面浮腫、呼吸困難、気管支痙攣</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱（39.4%）[b,c]</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> a）発現頻度は国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）の結果を合算して集計 b）国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）、海外第Ⅱ相試験（B7471003 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B7471011 試験）において電子日誌により収集した副反応の発現割合 c）国内第Ⅲ相試験（B7471016 試験）での本剤皮下接種群及び本剤筋肉内接種群を合算して集計 d）動かしにくくなるほどの注射部位疼痛・圧痛を含む	
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤接種時の注意** **14.1.1 接種時** (1) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。 (2) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること（開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと）。 (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3参照] (4) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。[7.3参照] (5) 接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁すること。シリンジを上下に反転し均一な懸濁液とすること。もし反転を繰り返しても沈殿物（塊）があれば、均一な懸濁液になるまで上下に強く振り混ぜること。 (6) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。	14.1.1 （1）本剤の CCDS に基づき設定した。 （2），（3）現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。 （4）他剤との同時接種時の注意として設定した。 （5）現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。 （6）現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書と同一である。

接種上の注意（案）	設定根拠
（7）本剤を凍結しないこと。凍結した場合は廃棄すること。	（7）本剤の CCDS に基づき設定した。
14.1.2 皮下注射時 皮下接種する場合、通常、上腕伸側に、アルコール等で消毒した上で、接種すること。また、血管内への投与は行わないこと。 **14.1.3 筋肉内注射時** （1）通常、三角筋中央部に、1 歳未満は大腿前外側部（外側広筋）に、1～2 歳は大腿前外側部（外側広筋）又は三角筋中央部にアルコール等で消毒した上で、接種すること。なお、明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部（外側広筋）に接種することも可能である。臀部には接種しないこと。また、血管内への投与は行わないこと。 （2）筋肉内注射にあたっては、組織・神経等の損傷を避けるため、以下の点に注意すること。 ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。 ・神経走行部位を避けること。 ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。	14.1.2 本剤の CCDS および現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。 14.1.3 （1）日本小児科学会発行「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第 2 版）」および本剤の CCDS に基づき設定した。 （2）現行「プレベナー13®水性懸濁注」添付文書に基づき設定した。

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」とする。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・初回免疫:通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。
・追加免疫:通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>（原薬）肺炎球菌莢膜ポリサッカライド−CRM_{197}結合体
（製剤）プレベナー20 水性懸濁注：1 シリンジ（0.5 mL）中，ポリサッカライドとして，血清型 1，3，4，5，6A，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F 及び 33F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド−CRM_{197}結合体を 2.2 µg，血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド−CRM_{197}結合体を 4.4 µg 含む。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性（急性毒性の評価は反復投与毒性試験の初回投与後に行った）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量[a]
(mL)</th><th>概略の致死量
(mL)</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>筋肉内</td><td>0, 0.5, 1.0</td><td>>1.0</td></tr>
</table>
a: ポリサッカライドとして，血清型 1，3，4，5，6A，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F 及び 33F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体を 4.4 µg/mL，血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体を 8.8 µg/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量[a]
(mL/回)</th><th>無毒性量
(mL/回)</th><th>毒性所見</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>2週間に1回，
計5回投与</td><td>筋肉内</td><td>0, 0.5, 1.0</td><td>1.0</td><td>なし</td></tr>
</table>
a: ポリサッカライドとして，血清型 1，3，4，5，6A，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F 及び 33F の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体を 4.4 µg/mL，血清型 6B の肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM_{197}結合体を 8.8 µg/mL の濃度で含む投与液の投与容量を示した。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内第III相試験（皮下接種および筋肉内接種）
<table>
<tr><th colspan="8">発現例数（発現割合［%］）</th></tr>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">接種
回数</th><th colspan="3">本剤皮下接種</th><th colspan="3">本剤筋肉内接種</th></tr>
<tr><th>評価
例数 a)</th><th>事象全体</th><th>Grade 3b)</th><th>評価
例数 a)</th><th>事象全体</th><th>Grade 3b)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">発赤</td><td>1</td><td>225</td><td>176(78.2)</td><td>0(-)</td><td>217</td><td>81(37.3)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>223</td><td>170(76.2)</td><td>0(-)</td><td>215</td><td>68(31.6)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>222</td><td>175(78.8)</td><td>0(-)</td><td>215</td><td>68(31.6)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>218</td><td>189(86.7)</td><td>1(0.5)</td><td>212</td><td>69(32.5)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">腫脹</td><td>1</td><td>225</td><td>154(68.4)</td><td>0(-)</td><td>217</td><td>62(28.6)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>223</td><td>153(68.6)</td><td>0(-)</td><td>215</td><td>56(26.0)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>222</td><td>153(68.9)</td><td>0(-)</td><td>215</td><td>59(27.4)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>218</td><td>175(80.3)</td><td>1(0.5)</td><td>212</td><td>51(24.1)</td><td>0(-)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">注射</td><td>1</td><td>225</td><td>39(17.3)</td><td>0(-)</td><td>217</td><td>35(16.1)</td><td>1(0.5)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>223</td><td>37(16.6)</td><td>0(-)</td><td>215</td><td>25(11.6)</td><td>0(-)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

部位疼痛	3	222	32(14.4)	0(-)	215	22(10.2)	1(0.5)
	4	218	46(21.1)	0(-)	212	29(13.7)	0(-)
食欲減退	1	225	12(5.3)	0(-)	217	14(6.5)	0(-)
	2	223	23(10.3)	0(-)	215	21(9.8)	0(-)
	3	222	18(8.1)	1(0.5)	215	17(7.9)	0(-)
	4	218	30(13.8)	0(-)	212	27(12.7)	2(0.9)
睡眠増加	1	225	93(41.3)	0(-)	217	102(47.0)	0(-)
	2	223	96(43.0)	0(-)	215	90(41.9)	0(-)
	3	222	58(26.1)	0(-)	215	73(34.0)	0(-)
	4	218	56(25.7)	0(-)	212	67(31.6)	0(-)
易刺激性	1	225	61(27.1)	3(1.3)	217	54(24.9)	1(0.5)
	2	223	58(26.0)	3(1.3)	215	58(27.0)	3(1.4)
	3	222	57(25.7)	1(0.5)	215	60(27.9)	2(0.9)
	4	218	49(22.5)	2(0.9)	212	53(25.0)	1(0.5)
発熱 c)	1	225	22(9.8)	0(-)	217	21(9.7)	0(-)
	2	223	45(20.2)	4(1.8)	215	39(18.1)	3(1.4)
	3	222	34(15.3)	1(0.5)	215	33(15.3)	2(0.9)
	4	218	93(42.7)	14(6.4)	212	81(38.2)	17(8)

a） 電子日誌より評価した例数
b） 重症度が「重度」として報告された事象
発赤、腫脹：長径が 7cm を超える
注射部位疼痛：腕の動きが制限される
食欲減退：食事の拒否
睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加）
易刺激性：泣き止まない状態
c） 37.5℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、1例の治験参加者に 40℃を超える発熱が生じた。

海外第III相試験（筋肉内接種）

発現例数（発現割合［%］）				
	接種回数	本剤筋肉内接種		
		評価例数 a)	事象全体	Grade 3 b)
発赤	1	993	253(25.5)	0(-)
	2	940	218(23.2)	0(-)
	3	914	232(25.4)	0(-)
	4	826	194(23.5)	0(-)
腫脹	1	993	163(16.4)	1(0.1)
	2	940	146(15.5)	0(-)
	3	914	156(17.1)	0(-)
	4	826	123(14.9)	0(-)
注射部位疼痛	1	993	488(49.1)	1(0.1)
	2	940	414(44.0)	0(-)
	3	914	353(38.6)	0(-)
	4	826	295(35.7)	3(0.4)
食欲	1	993	242(24.4)	2(0.2)
	2	940	248(26.4)	2(0.2)

	減退	3	914	188(20.6)	4(0.4)
		4	826	205(24.8)	3(0.4)
	睡眠増加	1	993	667(67.2)	9(0.9)
		2	940	514(54.7)	7(0.7)
		3	914	403(44.1)	5(0.5)
		4	826	326(39.5)	5(0.6)
	易刺激性	1	993	704(70.9)	45(4.5)
		2	940	673(71.6)	38(4.0)
		3	914	589(64.4)	16(1.8)
		4	826	504(61.0)	22(2.7)
	発熱 c)	1	993	102(10.3)	7(0.7)
		2	940	163(17.3)	21(2.2)
		3	914	115(12.6)	13(1.4)
		4	826	120(14.5)	22(2.7)
	a) 電子日誌より評価した例数 b) 重症度が「重度」として報告された事象 発赤、腫脹：長径が 7cm を超える 注射部位疼痛：腕の動きが制限される 食欲減退：食事の拒否 睡眠増加：通常の日常活動に関心（反応）を示さなくなるほどの傾眠状態（睡眠増加） 易刺激性：泣き止まない状態 c) 38℃以上。38.9℃超～40.0℃の場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤接種群で 6 例の治験参加者に 40℃を超える発熱が生じた。				
会社	ファイザー株式会社				

別紙様式 1

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 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
販売名：	プレベナー20 水性懸濁注
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	小児における肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F）による侵襲性感染症の予防
用法・用量：	・初回免疫:通常、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。 ・追加免疫:通常、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおいて、0.5mL を 1 回皮下又は筋肉内に注射する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織，　☐ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☒動物由来細胞・組織，　☒動物由来成分（血液，その他） 原材料名；別紙様式 2 参照
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞，　☒培地添加物，　☐その他の製造原材料， ☐製剤添加物，　☐その他（　　）
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：	別紙様式 2 参照
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：	別紙様式 2 参照
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）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	*C. diphtheriae* C7 (β197)
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，□動物細胞組織， □動物由来成分，☒その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，☒宿主細胞，□培地添加物， □その他の製造原料等（ ），□製剤添加物， □その他（ ）
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[注 3)]	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[注 4)]	CRM_{197} 産生株の宿主細胞は，*C. diphtheriae* C7 (β) 株を *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンで処理して得た変異ファージにより，非溶原性の *C. diphtheriae* C7 (-) を溶原化した無毒性を示す菌株［*C. diphtheriae* C7 (β197) ］である。 CRM_{197} 遺伝子を有するプラスミド pPX3520 を *C. diphtheriae* C7 (β197) に導入し，CRM_{197} 産生株である *C. diphtheriae* C7 (β) /pPX3520 を得た。 CRM_{197} 原液の製造工程においては，[redacted]後，[redacted] μm の[redacted]でろ過して *C. diphtheriae* C7 (β) /pPX3520 を除去する。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)] [注 6)] （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 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	該当なし

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	肺炎球菌（血清型 1，3，4，5，6A，6B，7F，8，9V，10A，11A，12F，14，15B，18C，19A，19F，22F，23F 及び 33F）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，□動物細胞組織， □動物由来成分，☒その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，☒宿主細胞，□培地添加物， □その他の製造原料等（ ），□製剤添加物， □その他（ ）
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[注 3)]	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[注 4)]	生産培養の後，菌を含む培養液にデオキシコール酸ナトリウム（最終濃度：[redacted]～[redacted]%）又は *N*-ラウロイルサルコシン（最終濃度：[redacted]～[redacted]%）を加え，30 分間以上攪拌する。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （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 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	該当なし

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	カザミノ酸（ウシ，乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， ☒反芻動物由来成分，□動物細胞組織， □動物由来成分，□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，□宿主細胞，☒培地添加物， □その他の製造原料等（　），□製剤添加物， □その他（　　）
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[注 3)]	生物由来原料基準（平成 30 年 2 月 28 日厚生労働省告示第 37 号）に合致する。
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[注 4)]	カザミノ酸は，健康なウシの乳に由来し，BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理された低リスク原料等に該当するものである。カザミノ酸の製造工程においては，pH [redacted] 以下，[redacted]℃ 以上で少なくとも [redacted] 時間の処理を行う。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)] [注 6)] （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 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	該当なし

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

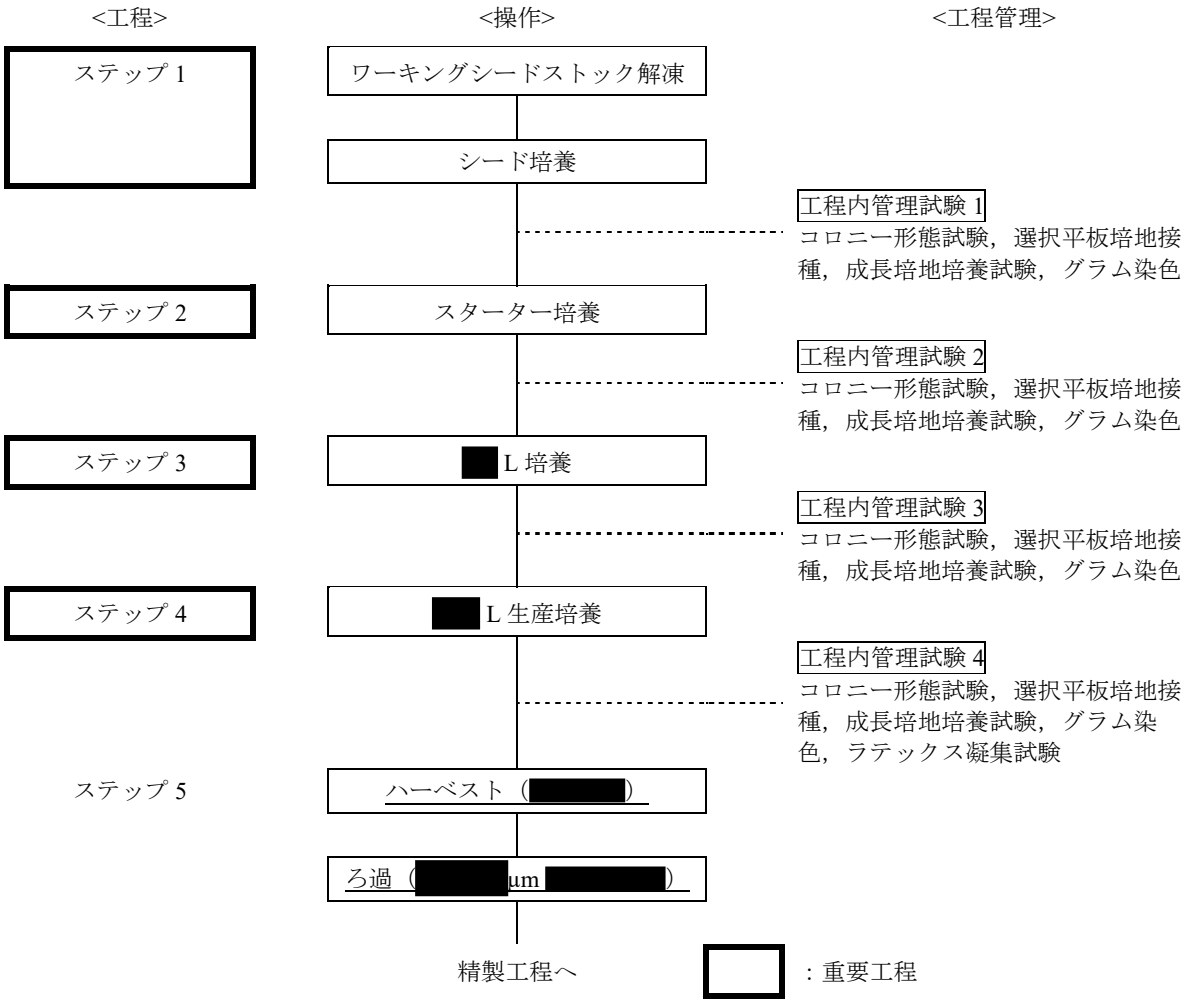
別紙 1　製造工程の概要（フローチャート）

（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）

CRM_{197} の製造工程

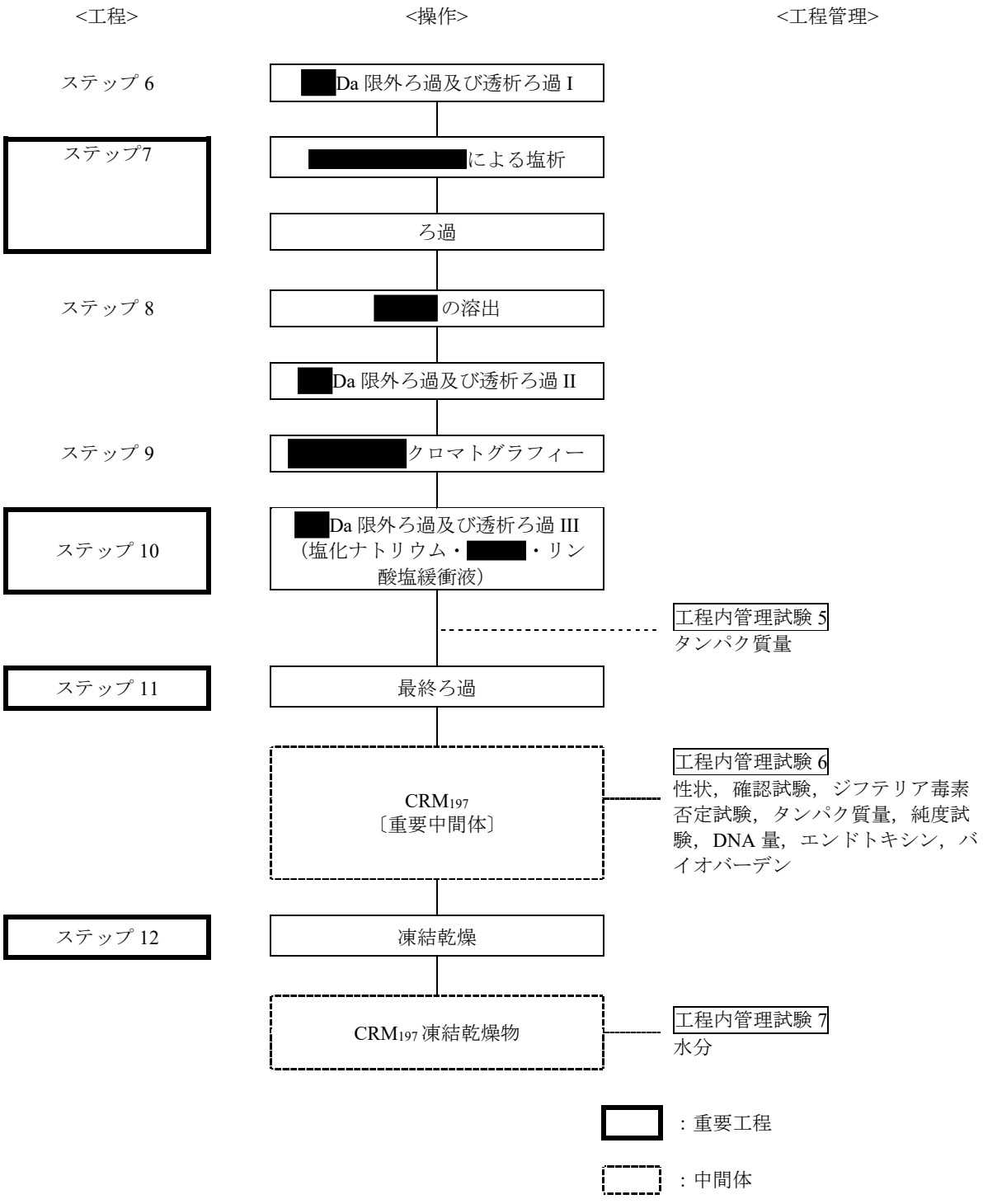
CY プロセス

培養工程



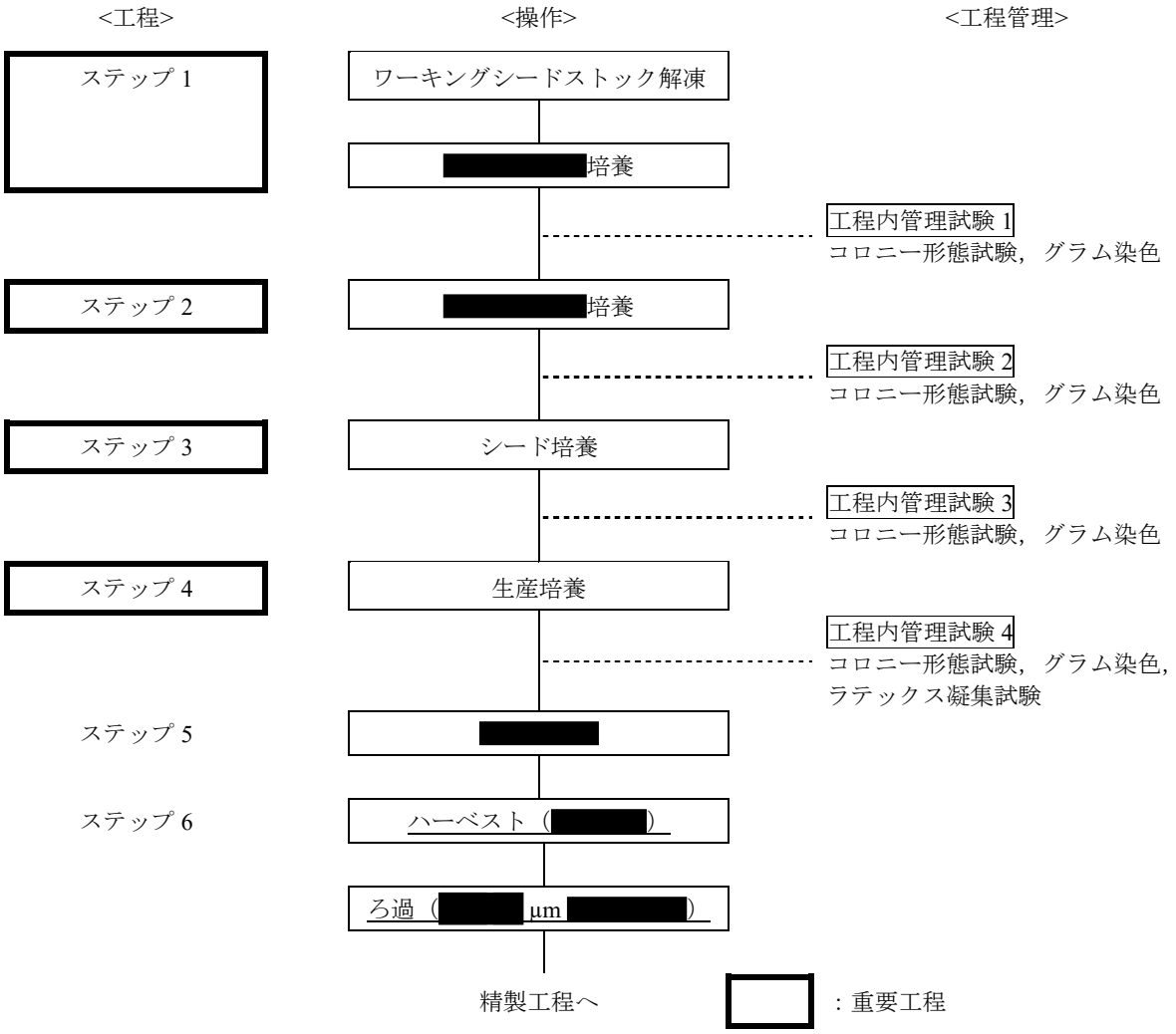
CY プロセス

精製工程


<工程>
<操作>
<工程管理>
ステップ 6
[redacted]Da 限外ろ過及び透析ろ過 I
ステップ7
[redacted]による塩析
ろ過
ステップ 8
[redacted]の溶出
[redacted]Da 限外ろ過及び透析ろ過 II
ステップ 9
[redacted]クロマトグラフィー
ステップ 10
[redacted]Da 限外ろ過及び透析ろ過 III
（塩化ナトリウム・[redacted]・リン酸塩緩衝液）
工程内管理試験 5
タンパク質量
ステップ 11
最終ろ過
CRM197
〔重要中間体〕
工程内管理試験 6
性状，確認試験，ジフテリア毒素否定試験，タンパク質量，純度試験，DNA 量，エンドトキシン，バイオバーデン
ステップ 12
凍結乾燥
CRM197 凍結乾燥物
工程内管理試験 7
水分
：重要工程
：中間体

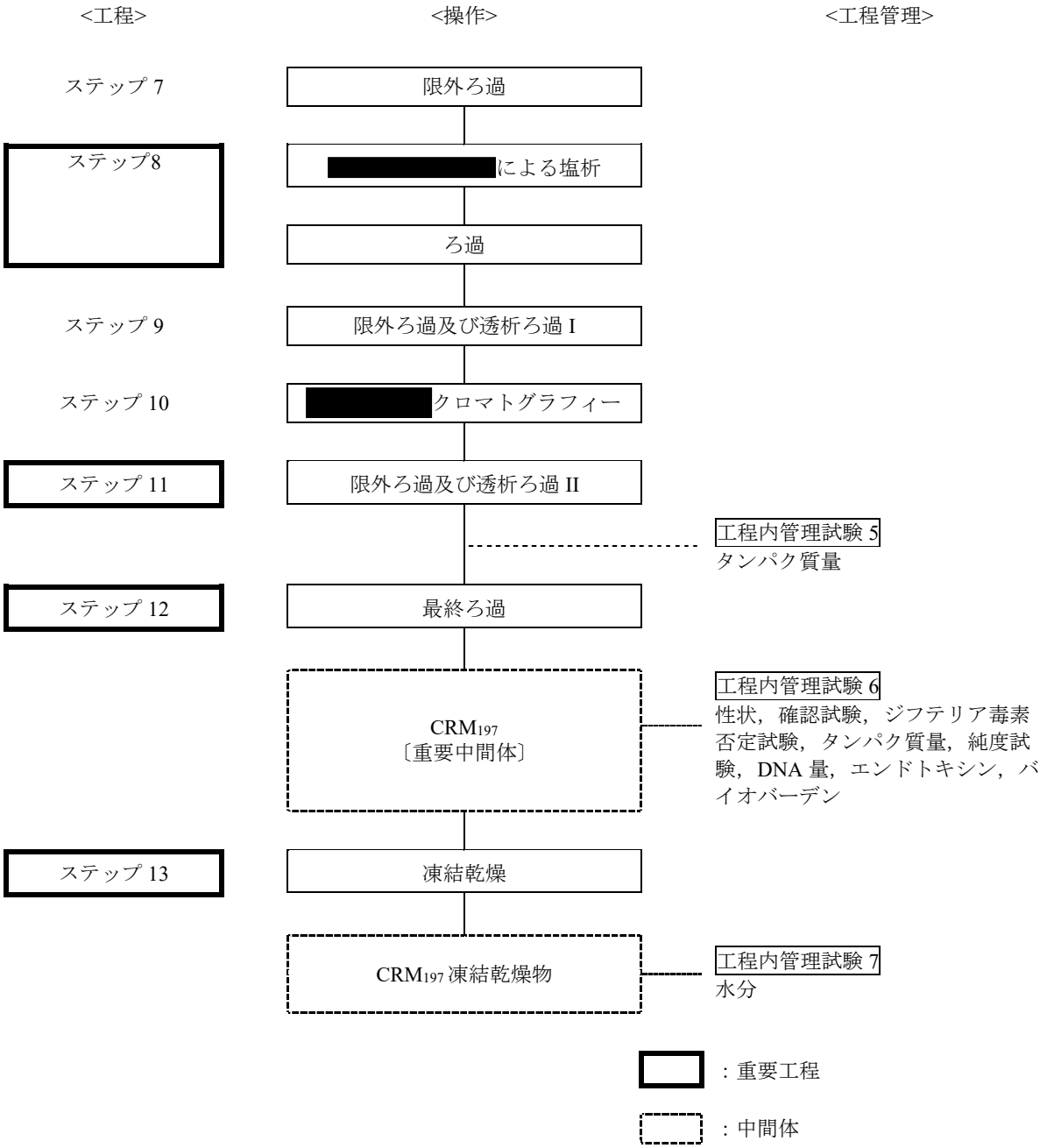
DM プロセス

培養工程


<工程>
<操作>
<工程管理>
ステップ 1
ワーキングシードストック解凍
[redacted]培養
工程内管理試験 1
コロニー形態試験，グラム染色
ステップ 2
[redacted]培養
工程内管理試験 2
コロニー形態試験，グラム染色
ステップ 3
シード培養
工程内管理試験 3
コロニー形態試験，グラム染色
ステップ 4
生産培養
工程内管理試験 4
コロニー形態試験，グラム染色，
ラテックス凝集試験
ステップ 5
[redacted]
ステップ 6
ハーベスト（[redacted]）
ろ過（[redacted] µm [redacted]）
精製工程へ
：重要工程

DM プロセス

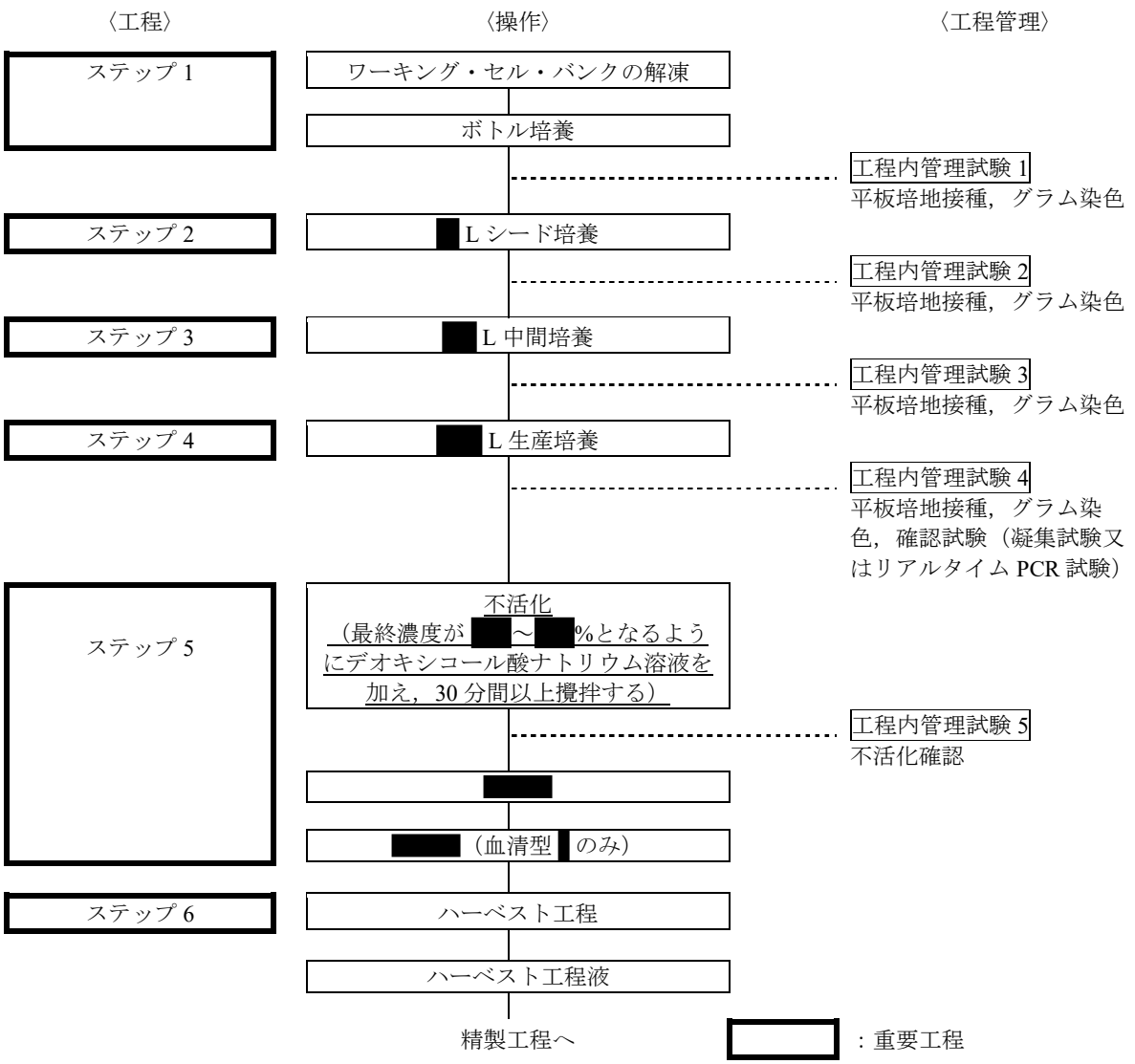
精製工程


<工程>
<操作>
<工程管理>
ステップ 7
限外ろ過
ステップ8
[redacted]による塩析
ろ過
ステップ 9
限外ろ過及び透析ろ過 I
ステップ 10
[redacted]クロマトグラフィー
ステップ 11
限外ろ過及び透析ろ過 II
工程内管理試験 5
タンパク質量
ステップ 12
最終ろ過
CRM197
〔重要中間体〕
工程内管理試験 6
性状，確認試験，ジフテリア毒素否定試験，タンパク質量，純度試験，DNA 量，エンドトキシン，バイオバーデン
ステップ 13
凍結乾燥
CRM197 凍結乾燥物
工程内管理試験 7
水分
：重要工程
：中間体

肺炎球菌ポリサッカライドの製造工程

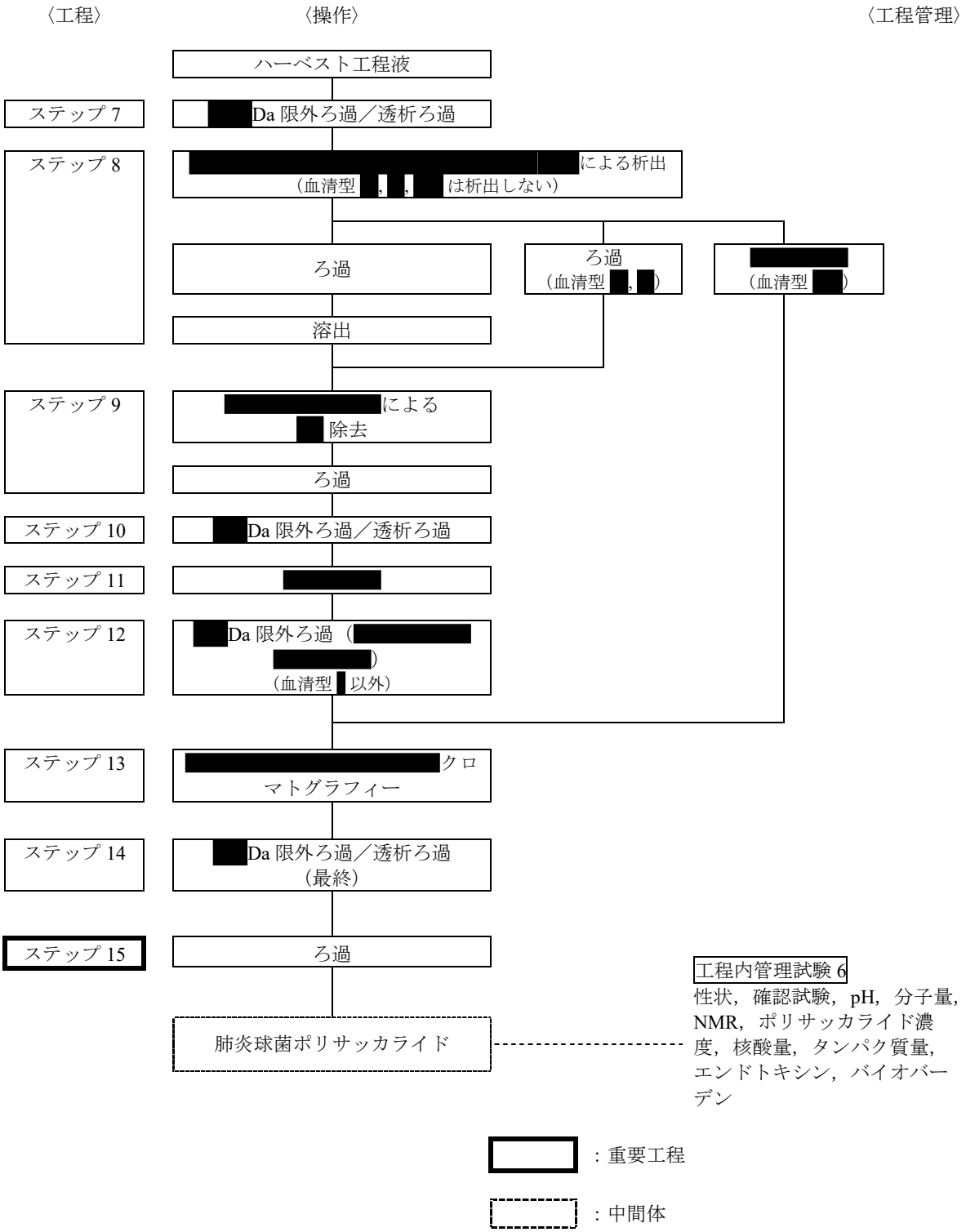
血清型[redacted]及び[redacted]

培養工程



血清型[redacted]及び[redacted]

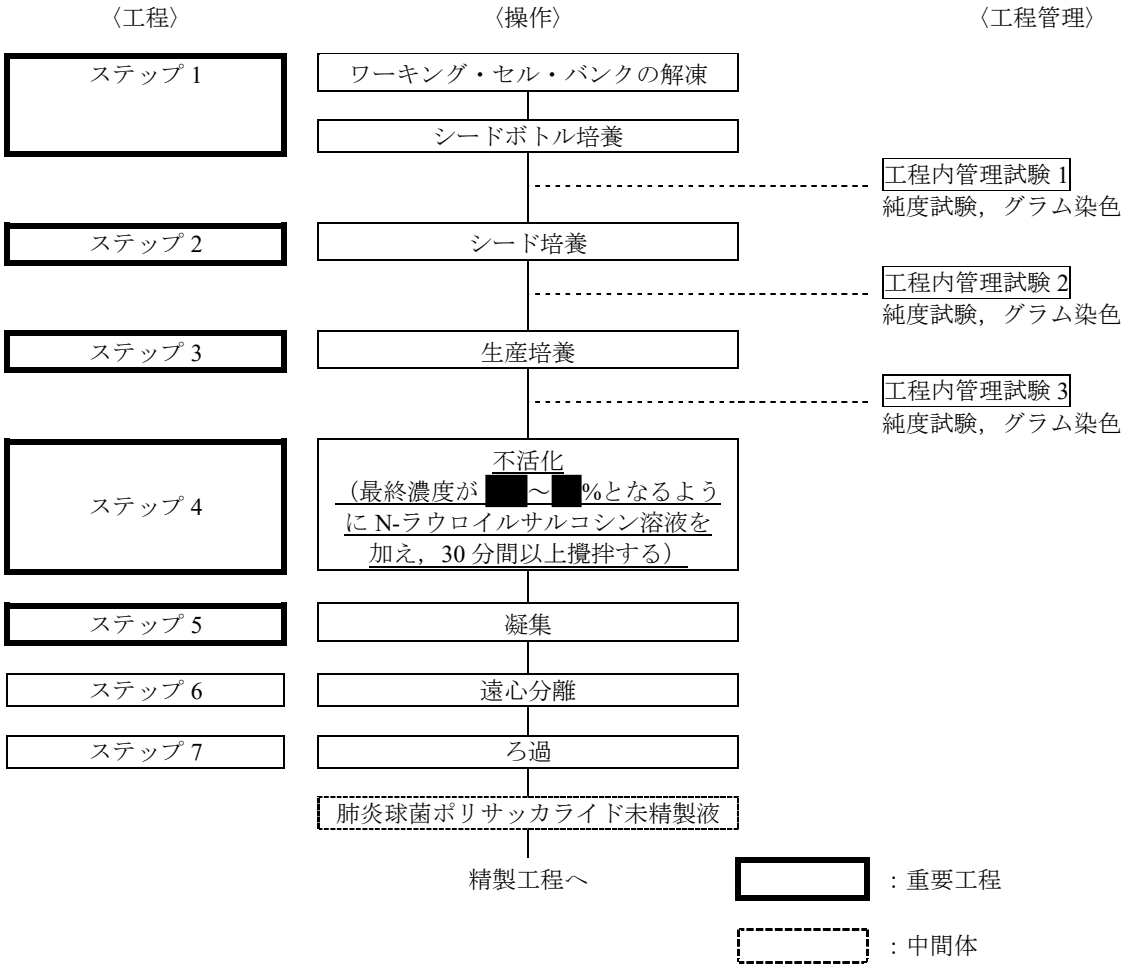
精製工程



肺炎球菌ポリサッカライドの製造工程

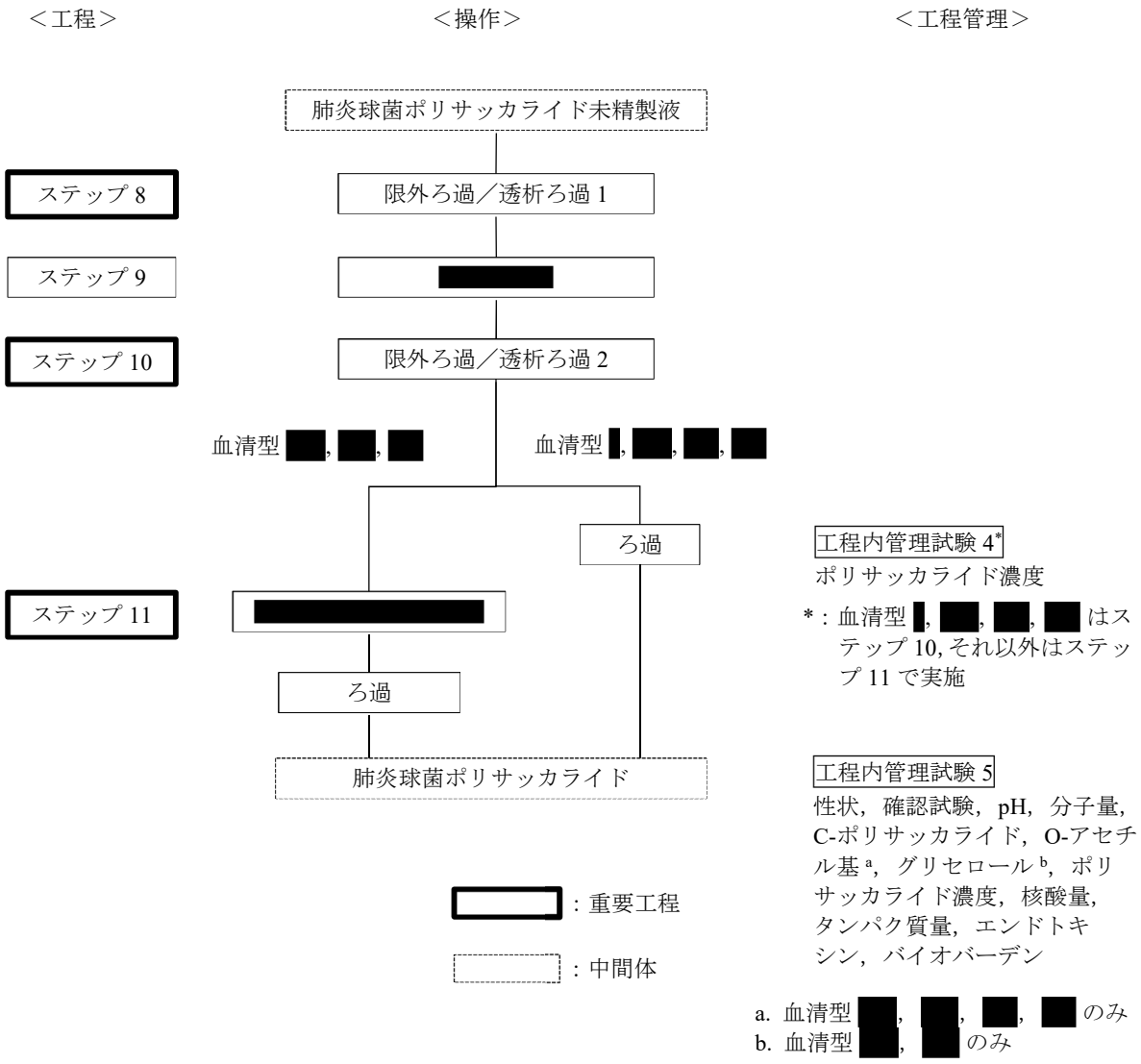
血清型[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 及び [redacted]

培養工程



血清型[redacted]

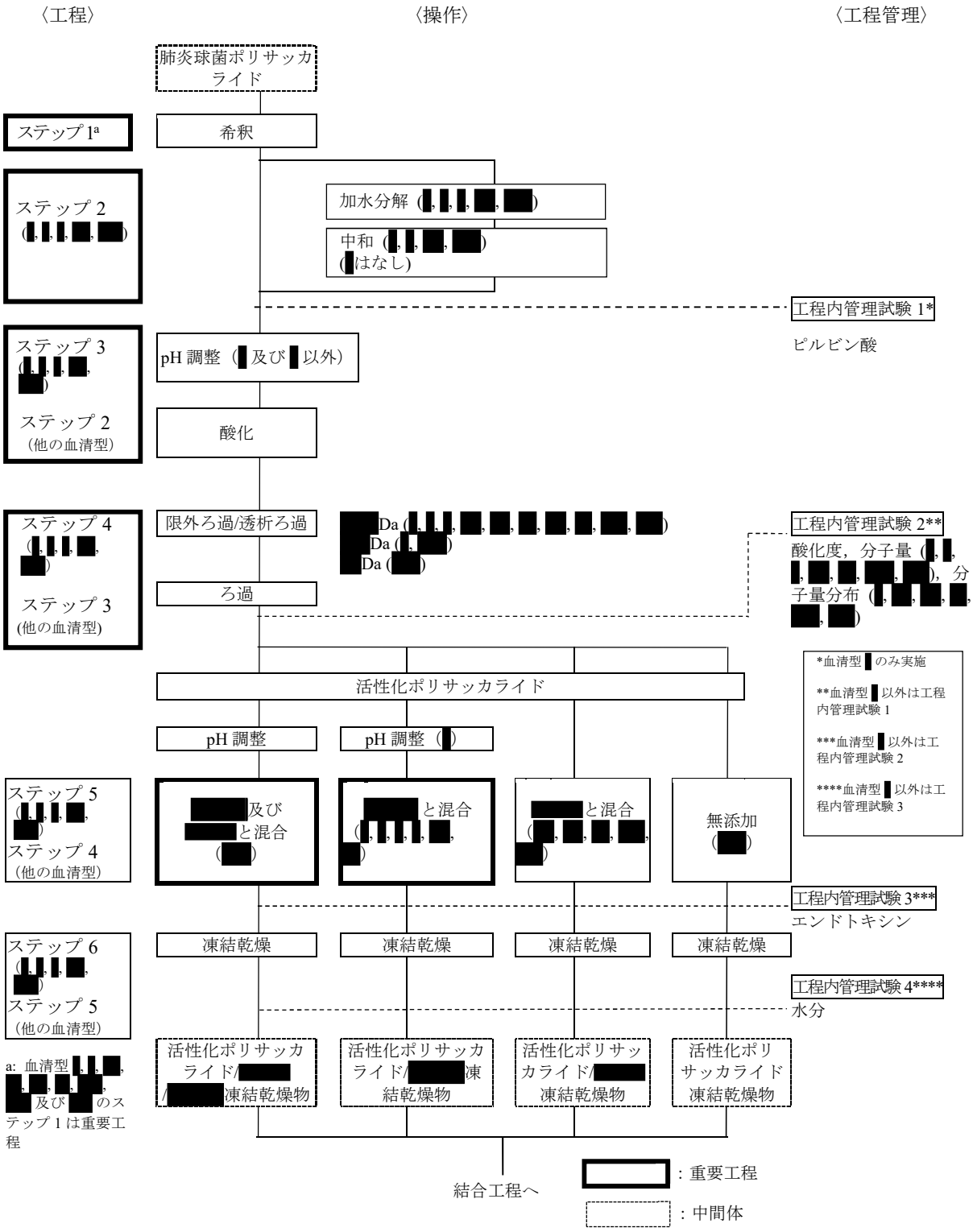
精製工程



肺炎球菌ポリサッカライドーCRM$_{197}$結合体原液の製造工程

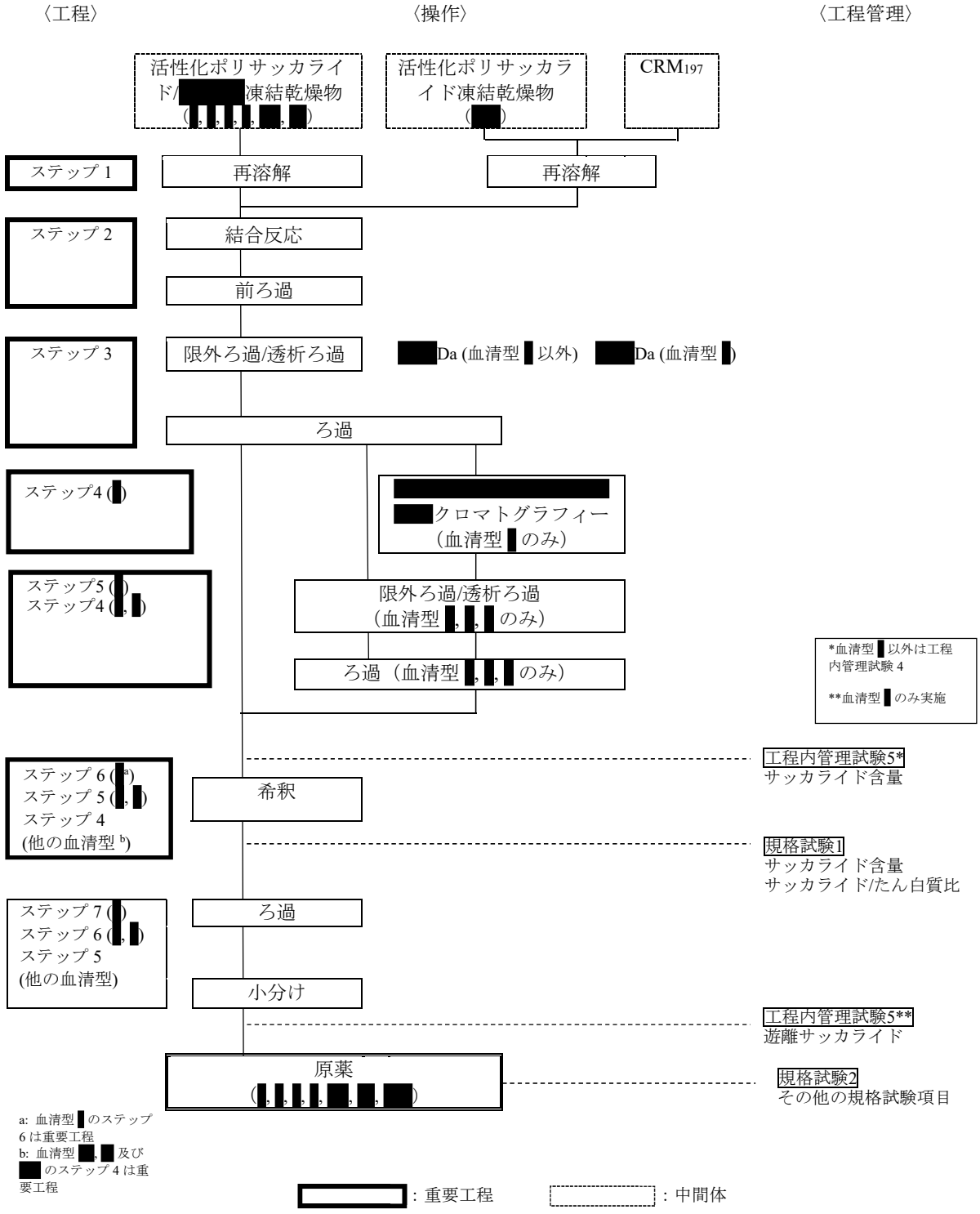
血清型[redacted]及び[redacted]

活性化工程



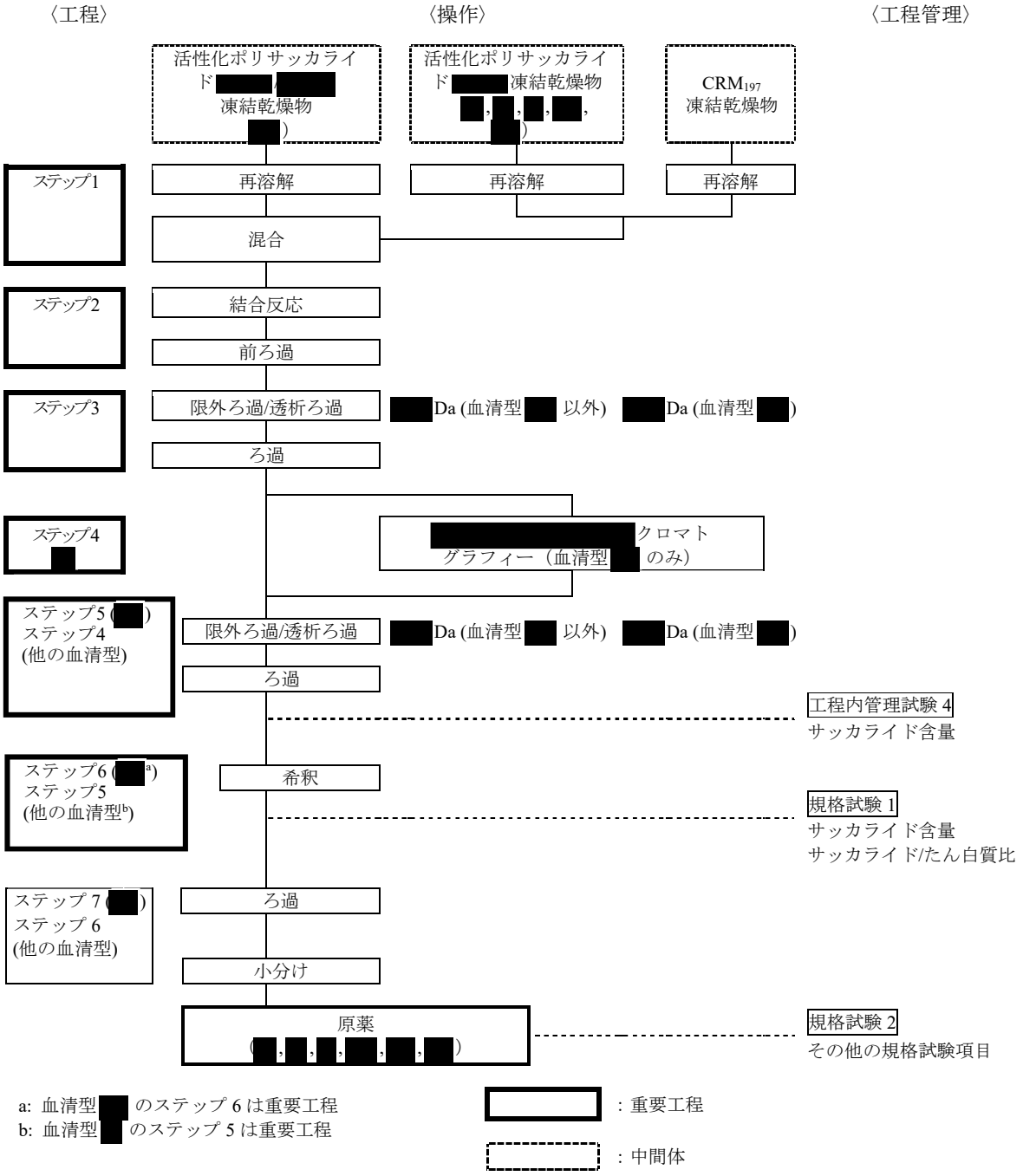
血清型[redacted]

CRM_{197}との結合工程



血清型[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び[redacted]

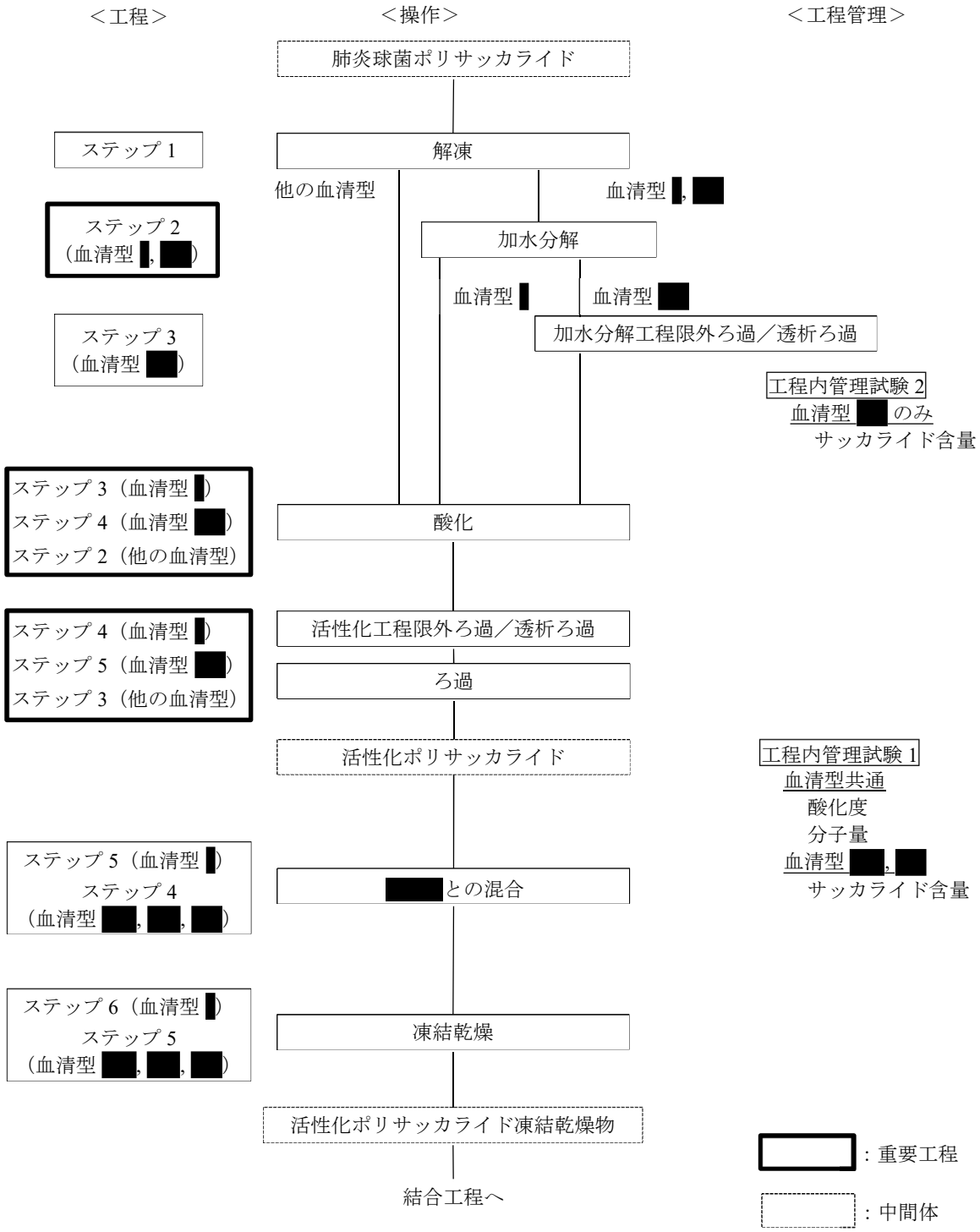
CRM_{197} との結合工程



肺炎球菌ポリサッカライドーCRM$_{197}$結合体原液の製造工程

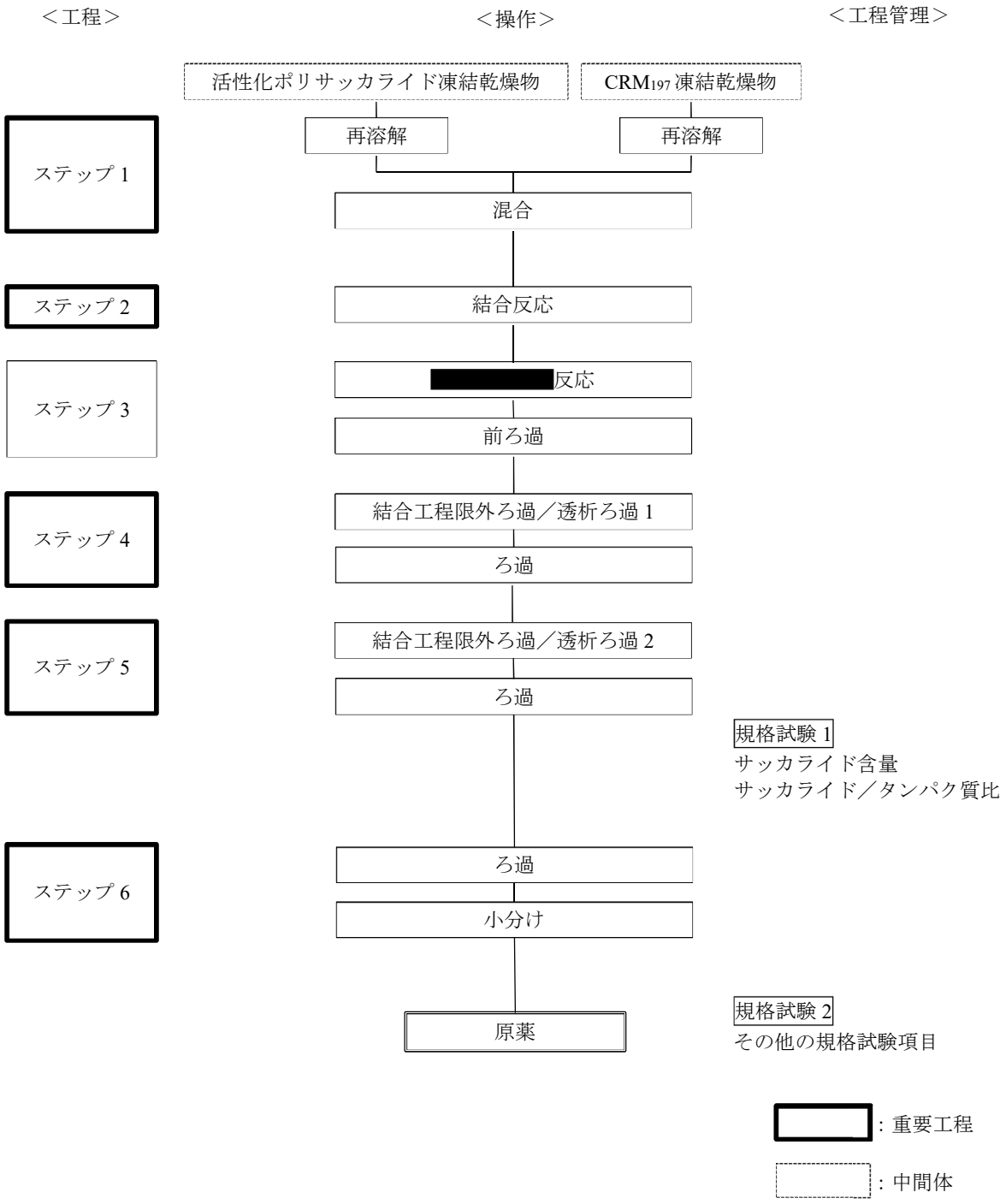
血清型[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]

活性化工程



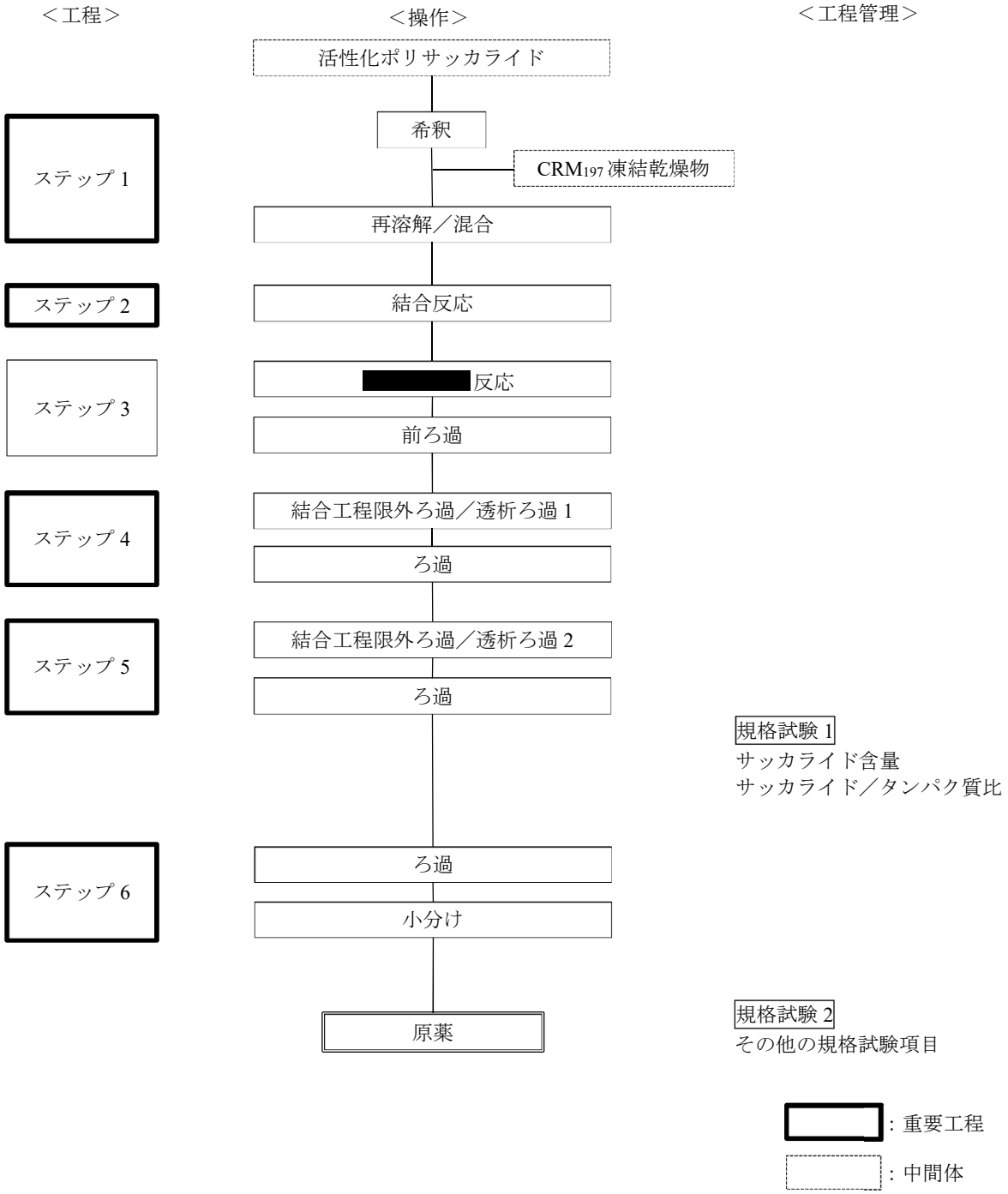
血清型[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び[redacted]

CRM_{197} との結合工程



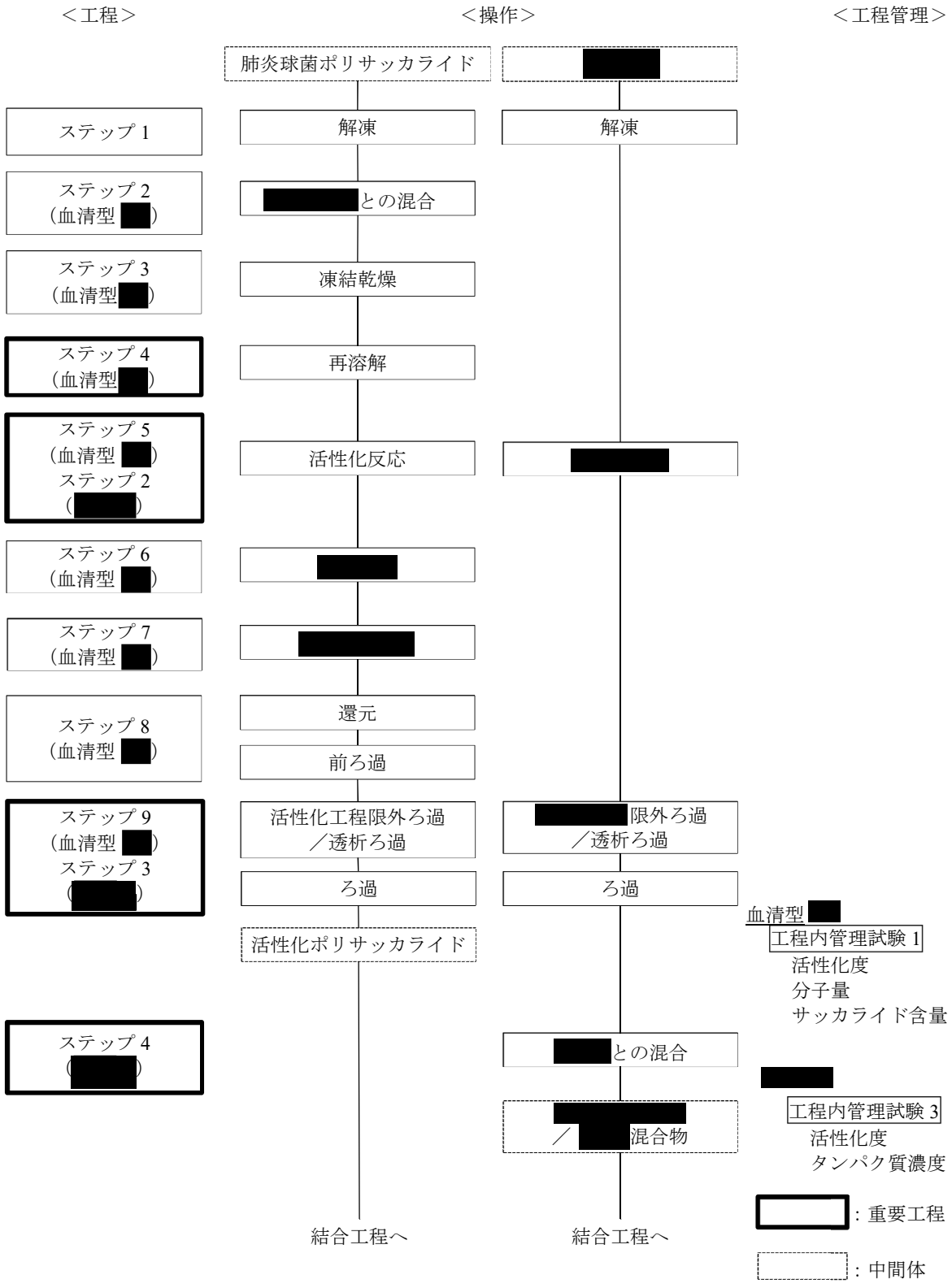
血清型 [redacted] 及び [redacted]

CRM_{197} との結合工程



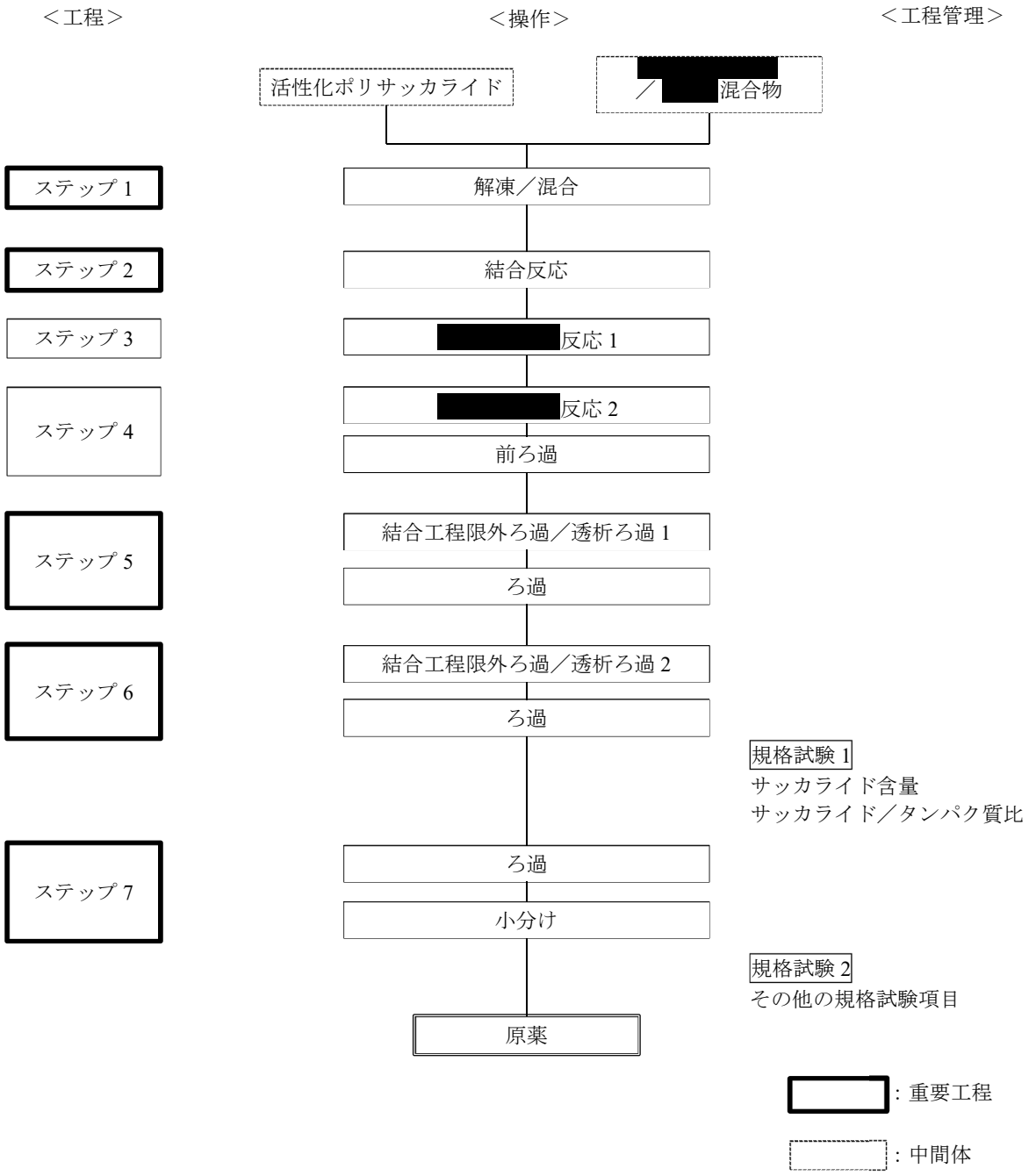
血清型[redacted]

[redacted]（[redacted]及び肺炎球菌ポリサッカライド）



血清型 [redacted]

[redacted]との結合工程



添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3 2　データ又は報告書									
3 2 S　肺炎球菌莢膜ポリサッカライド－CRM197結合体原薬（血清型1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F）									
3 2 S 1 1		Nomenclature							
3 2 S 1 2		Structure							
3 2 S 1 3		General Properties							
3 2 S 2 1		Manufacturer(s)							
3 2 S 2 2		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3 2 S 2 3		Control of Materials							
3 2 S 2 4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3 2 S 2 5		Process Validation and or Evaluation							
3 2 S 2 6		Manufacturing Process Development							
3 2 S 3 1		Elucidation of Structure and Other Characteristics			Pfizer St Louis, 米国 Pfizer Sanford, 米国				
3 2 S 3 2	—	Impurities	—	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国 Pfizer Chesterfield, 米国 Pfizer Andover, 米国 Pfizer Grange Castle, アイルランド	外国	—	評価	無
3 2 S 4 1		Specification							
3 2 S 4 2		Analytical Procedures							
3 2 S 4 3		Validation of Analytical Procedures							
3 2 S 4 4		Batch Analyses							
3 2 S 4 5		Justification of Specification							
3 2 S 5		Reference Standards or Materials							
3 2 S 6		Container Closure System							
3 2 S 7 1		Stability Summary and Conclusions							
3 2 S 7 2		Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitments							
3 2 S 7 3		Stability Data							
3 2 S　原薬（CRM_{197} CYプロセス）									
3 2 S	—	CRM_{197}（CYプロセス）	—	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Sanford, 米国 [redacted] 米国	外国	—	参考	無
3 2 S　原薬（CRM_{197} DMプロセス）									
3 2 S	—	CRM_{197}（DMプロセス）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Sanford, 米国	外国	—	評価	無
3 2 P　製剤									
3 2 P 1		Description and Composition of the Drug Product							
3 2 P 2		Pharmaceutical Development - Introduction							
3 2 P 2 1		Components of the Drug Product							
3 2 P 2 2		Drug Product							
3 2 P 2 3		Manufacturing Process Development							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
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 1		Manufacturer(s)							
3 2 P 3 2		Batch Formula							
3 2 P 3 3		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3 2 P 3 4		Controls of Critical Steps and Intermediates							
3 2 P 3 5		Process Validation and or Evaluation							
3 2 P 4 1		Specification							
3 2 P 4 2		Analytical Procedures							
3 2 P 4 3	—	Validation of Analytical Procedures	—	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	Pfizer Pearl River，米国 Pfizer Grange Castle，アイルランド	外国	—	評価	無
3 2 P 4 4		Justification of Specification							
3 2 P 4 5		Excipients of Human or Animal Origin							
3 2 P 4 6		Novel Excipients							
3 2 P 5 1		Specifications							
3 2 P 5 2		Analytical Procedures							
3 2 P 5 3		Validation of Analytical Procedures							
3 2 P 5 4		Batch Analyses							
3 2 P 5 5		Characterization of Impurities							
3 2 P 5 6		Justification of Specifications							
3 2 P 6		Reference Standards or Materials							
3 2 P 7		Container Closure System							
3 2 P 8 1		Stability Summary and Conclusions							
3 2 P 8 2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3 2 P 8 3		Stability Data							
3 2 A　その他									
3 2 A 1		Facilities and Equipment							
3 2 A 2	—	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River，米国 Pfizer Grange Castle，アイルランド	外国	—	評価	無
3 2 A 3		Excipients							
3 2 R　各極の要求資料									
—	—	該当資料なし							
3 3　参考文献									
3 3 1	—	Development and validation of an NMR-based identity assay for bacterial polysaccharides	Abeygunawardana C, Williams TC, Sumner JS, et al	—	—	外国	Anal Biochem	参考	無
3 3 2	—	Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, et al	—	—	外国	Toxicol Sci	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3 3 3	—	An endogenous dinucleotide bound to diphtheria toxin Adenylyl-(3',5')-uridine 3'-monophosphate	Barbieri JT, Carroll SF, Collier RJ, et al	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3 3 4	—	Crystal structure of nucleotide-free diphtheria toxin	Bell CE, Eisenberg D	—	—	外国	Biochemistry	参考	無
3 3 5	—	Low invasiveness of pneumococcal serotype 11A is linked to ficolin-2 recognition of O-acetylated capsule epitopes and lectin complement pathway activation	Brady AM, Calix JJ, Yu J, et al	—	—	外国	J Infect Dis	参考	無
3 3 6	—	Gene organisation and primary structure of a ribosomal RNA operon from *Escherichia coli*	Brosius J, Dull TJ, Sleeter DD, et al	—	—	外国	J Mol Biol	参考	無
3 3 7	—	Elucidation of structural and antigenic properties of pneumococcal serotype 11A, 11B, 11C, and 11F polysaccharide capsules	Calix JJ, Nahm MH, Zartler ER	—	—	外国	J Bacteriol	参考	無
3 3 8	—	Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*	Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, et al	—	—	外国	Moleular Microbiology	参考	無
3 3 9	—	Comparison of the diphtheria mutant toxin, CRM197, with a *Haemophilus influenzae* type-*b* polysaccharide-CRM197 conjugate by optical spectroscopy	Crane DT, Bolgiano B, Jones C	—	—	外国	Eur J Biochem	参考	無
3 3 10	—	Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, et al	—	—	外国	Lancet	参考	無
3 3 11	—	Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines	Daum RS, Hogerman D, Rennels MB, et al	—	—	外国	J Infect Dis	参考	無
3 3 12	—	Annex 3 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines	WHO Expert Committee on Biological Standardization	—	—	外国	Replacement of WHO Technical Report Series, No 927, Annex 2	参考	無
3 3 13	—	Structural features of cytochromes P450 and ligands that affect drug metabolism as revealed by X-ray crystallography and NMR	Gay SC, Roberts AG, Halpert JR	—	—	外国	Future Med Chem	参考	無
3 3 14	—	Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future	Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al	—	—	外国	Clin Microbiol Rev	参考	無
3 3 15	—	The toxicology of cyanide	Gettler AO, Baine JO	—	—	外国	Amer J Med Sci	参考	無
3 3 16	—	The amino-acid sequence of two non-toxic mutants of diphtheria toxin: CRM45 and CRM197	Giannini G, Rappuoli R, Ratti G	—	—	外国	Nucleic Acids Res	参考	無
3 3 17	—	Genetic stability of pneumococcal isolates during 35 days of human experimental carriage	Gladstone RA, Gritzfeld JF, Coupland P, et al	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3 3 18	—	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	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3 3 19	—	Nucleotide sequence of the structural gene for diphtheria toxin carried by corynebacteriophage β	Greenfield L, Bjorn MJ, Horn G, et al	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci USA	参考	無
3 3 20	—	Relationship between physical and chemical properties of aluminum-containing adjuvants and immunopotentiation	Hem SL, HogenEsch H	—	—	外国	Expert Rev Vaccines	参考	無
3 3 21	—	Pneumococcal conjugate vaccine use in adults	Isturiz RE, Schmoele-Thoma B, Scott DA, et al	—	—	外国	Expert Rev Vaccines	参考	無
3 3 22	—	Structural studies of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 5	Jansson PE, Lindberg B, Lindquist U	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 23	—	Structural determination of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type-19 (19F)	Jennings HJ, Rosell KG, Carlo DJ	—	—	外国	Can J Chem	参考	無
3 3 24	—	Full assignment of the NMR spectrum of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* serotype 10A	Jones C	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 25	—	N m r and conformational analysis of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 4	Jones C, Currie F, Forster MJ	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 26	—	Full NMR assignment and revised structure for the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 15B	Jones C, Lemercinier X	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 27	—	The structure of the type VIII pneumococcus specific polysaccharide	Jones JKN, Perry MB	—	—	外国	J Am Chem Soc	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3 3 28	—	Quantification of *O*-acetyl, *N*-acetyl and phosphate groups and determination of the extent of *O*-acetylation in bacterial vaccine polysaccharides by high-performance anion-exchange chromatography with conductivity detection (HPAEC-CD)	Kao G, Tsai CM	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3 3 29	—	Structural determination of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 19A (57)	Katzenellenbogen E, Jennings HJ	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 30	—	The use of circular dichroism in the investigation of protein structure and function	Kelly SM, Price NC	—	—	外国	Curr Protein Pept Sci	参考	無
3 3 31	—	Structural studies of the capsular antigen from *Steptococcus pneumoniae* type 26	Kenne L, Lindberg B, Madden JK	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 32	—	Discovery and description of a new serogroup 7 *Streptococcus pneumoniae* serotype, 7D, and structural analysis of 7C and 7D	Kjeldsen C, Slott S, Elverdal PL, et al	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 33	—	Full assignment of the ^{1}H and ^{13}C 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	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 34	—	Structural studies of the caprular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 12F	Leontein K, Lindberg B, Lönngren J	—	—	外国	Can J Chem	参考	無
3 3 35	—	Structural studies of the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 1	Lindberg B, Lindqvist B, Lönngren J, et al	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 36	—	Structural studies on the specific type-14 pneumococcal polysaccharide	Lindberg B, Lönngren J, Powell DA	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 37	—	Degradation of polysaccharides containing uronic acid residues	Lindberg B, Lönngren J, Thompson JL	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 38	—	Diphtheria toxin: nucleotide binding and toxin heterogeneity	Lory S, Collier RJ	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci USA	参考	無
3 3 39	—	Ligand interactions of diphtheria toxin I Binding and hydrolysis of NAD	Lory S, Carroll SF, Bernard PD, et al	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3 3 40	—	Structural determination of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 18C (56)	Lugowski C, Jennings HJ	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 41	—	Stability of serotypes during nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*	Meats E, Brueggemann AB, Enright MC, et al	—	—	外国	J Clin Microbiol	参考	無
3 3 42	—	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 JC, Perry MB, et al	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 43	—	Antibodies against pneumococcal C-polysaccharide are not protective	Nielsen SV, Sørensen UBS, Henrichsen J	—	—	外国	Microb Pathog	参考	無
3 3 44	—	The structure of the type-specific polysaccharide of *Pneumococcus* type XIX	Ohno N, Yadomae T, Miyazaki T	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無
3 3 45	—	Scanning microcalorimetry in studying temperature-induced changes in proteins	Privalov PL, Potekhin SA	—	—	外国	Meth Enzymol	参考	無
3 3 46	—	Functional antibodies to the O-acetylated pneumococcal serotype 15B capsular polysaccharide have low cross-reactivities with serotype 15C	Rajam G, Carlone GM, Romero-Steiner S	—	—	外国	Clin Vaccine Immunol	参考	無
3 3 47	—	The specific polysaccharide of type VI pneumococcus II The repeating unit	Rebers PA, Heidelberger M	—	—	外国	J Am Chem Soc	参考	無
3 3 48	—	Chemoimmunological studies on the soluble specific substance of pneumococcus V The structure of the type III polysaccharide	Reeves RE, Goebel WF	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3 3 49	—	Decomposition of protein tryptophan fluorescence spectra into log-normal components II The statistical proof of discreteness of tryptophan classes in proteins	Reshetnyak YK, Burstein EA	—	—	外国	Biophys J	参考	無
3 3 50	—	Structure of the specific capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 23F (American type 23)	Richards JC, Perry MB	—	—	外国	Biochem Cell Biol	参考	無
3 3 51	—	Structural analysis of the specific capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* type 22F	Richards JC, Perry MB, Kniskern PJ	—	—	外国	Can J Chem	参考	無
3 3 52	—	Location and quantitation of the sites of *O*-acetylation on the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 9V by ^{1}H-n m r spectroscopy: comparison with type 9A	Rutherford TJ, Jones C, Davies DB, et al	—	—	外国	Carbohydr Res	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3 3 53	—	Immunogenicity and serotype-specific efficacy of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-9) determined during an efficacy trial in The Gambia	Saaka M, Okoko BJ, Kohberger RC, et al	—	—	外国	Vaccine	参考	無
3 3 54	—	Preliminary risk-based concentrations for tungsten in soil and drinking water	Schell JD, Pardus MJ	—	—	外国	Land Contamination & Reclamation	参考	無
3 3 55	—	Plasmids in *Corynebacterium diphtheriae* and diphtheroids mediating erythromycin resistance	Schiller J, Groman N, Coyle M	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother	参考	無
3 3 56	—	Localization of an origin of replication in *Corynebacterium diphtheriae* broad host range plasmid pNG2 that also functions in *Escherichia coli*	Serwold-Davis TM, Groman NB, Kao CC	—	—	外国	FEMS Microbiol Lett	参考	無
3 3 57	—	Transformation of *Corynebacterium diphtheriae* , *Corynebacterium ulcerans* , *Corynebacterium glutamicum* , and *Escherichia coli* with the *C. diphtheriae* plasmid pNG2	Serwold-Davis TM, Groman N, Rabin M	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci USA	参考	無
3 3 58	—	The effect of a new syringe design on the ability of rheumatoid arthritis patients to inject a biological medication	Sheikhzadeh A, Yoon J, Formosa D, et al	—	—	外国	Appl Ergon	参考	無
3 3 59	—	The protein fluorescence and structural toolkit: database and programs for the analysis of protein fluorescence and structural data	Shen C, Menon R, Das D, et al	—	—	外国	Proteins	参考	無
3 3 60	—	Position of O-acetylation within the capsular repeat unit impacts the biological properties of pneumococcal serotypes 33A and 33F	Spencer BL, Saad JS, Shenoy AT, et al	—	—	外国	Infect Immun	参考	無
3 3 61	—	Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens	Stein KE	—	—	外国	J Infect Dis	参考	無
3 3 62	—	Mutation in the structural gene for diphtheria toxin carried by temperate phage β	Uchida T, Gill DM, Pappenheimer AM Jr	—	—	外国	Nat New Biol	参考	無
3 3 63	—	Diphtheria toxin and related proteins I Isolation and properties of mutant proteins serologically related to diphtheria toxin	Uchida T, Pappenheimer AM, Greany R	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3 3 64	—	Reconstitution of diphtheria toxin from two nontoxic cross-reacting mutant proteins	Uchida T, Pappenheimer AM, Harper AA	—	—	外国	Science	参考	無
3 3 65	—	Ligand access channels in cytochrome P450 enzymes: a review	Urban P, Lautier T, Pompon D, et al	—	—	外国	Int J Mol Sci	参考	無
3 3 66	—	The thermal stability of immunoglobulin: unfolding and aggregation of a multi-domain protein	Vermeer AWP, Norde W	—	—	外国	Biophys J	参考	無
3 3 67	—	Injectability as a function of viscosity and dosing materials for subcutaneous administration	Watt RP, Khatri H, Dibble ARG	—	—	外国	Int J Pharm	参考	無
3 3 68	—	Determination of glucosamine and *N*-acetyl glucosamine in fungal cell walls	Zamani A, Jeihanipour A, Edebo L, et al	—	—	外国	J Agric Food Chem	参考	無
第 4 部　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									
4 2 1 1 1	VR-VTR-10660	Incidence of 4-keto-N-acetyl-quinovosamine in *Streptococcus pneumoniae* Serotype 12F Strains and Impact on Immunogenicity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 1 2	VR-VTR-10674	Immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 33F Conjugates in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 1 3	VR-VTR-10621	Immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F Conjugates in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 1 4	VR-VTR-10666	Immunogenicity of Seven New *Streptococcus pneumoniae* Conjugates in 20vPnC in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 1 5	VR-VTR-10620	Immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* 20vPnC Vaccine in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 1 6	VR-VTR-10555	Evaluation of Cross-Functional Opsonophagocytic Immune Responses within Serogroup 15 of *Streptococcus pneumoniae*	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 1 2　副次的薬理試験									
	該当資料なし								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4213　安全性薬理試験									
	該当資料なし								
4214　薬力学的薬物相互作用試験									
	該当資料なし								
422　薬物動態試験									
4221　分析法及びバリデーション報告書									
	該当資料なし								
4222　吸収									
	該当資料なし								
4223　分布									
	該当資料なし								
4224　代謝									
	該当資料なし								
4225　排泄									
	該当資料なし								
4226　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
	該当資料なし								
4227　その他の薬物動態試験									
	該当資料なし								
423　毒性試験									
4231　単回投与毒性試験									
	該当資料なし								
4232　反復投与毒性試験									
42321	[redacted]GR385	59-DAY INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY OF PF-06549581 AND PF-06482077 IN RABBITS WITH A 30-DAY RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4233　遺伝毒性試験									
42331　*In Vitro* 試験									
	該当資料なし								
42332　*In Vivo* 試験									
	該当資料なし								
4234　がん原性試験									
42341　長期がん原性試験									
	該当資料なし								
42342　短期又は中期がん原性試験									
	該当資料なし								
42343　その他の試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
	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									
4 2 3 5 1 1	20[redacted]8231 ([redacted]GR287)	A Combined Fertility and Developmental Study (Including Teratogenicity and Postnatal Investigations) of PF-06482077 Vaccine by Intramuscular Administration in the Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 5 2　胚・胎児発生に関する試験									
	該当資料なし								
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									
	該当資料なし								
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									
4 2 3 6 1	[redacted]GR379	SINGLE DOSE SUBCUTANEOUS LOCAL TOLERANCE STUDY OF PF-06482077 IN FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
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									
4 2 3 7 7 1	[redacted]GR165	59-DAY INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY OF PF-06482077 IN RABBITS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 7 7 2	[redacted]GR242	59-DAY INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY OF PF-06549581 IN RABBITS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 7 7 3	8294056 ([redacted]GR370)	59-Day Intramuscular Injection Toxicity Study with PF-06482077, PF-06757320, PF-06757321, PF-06757322, and PF-06757323 in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 7 7 4	8299122 ([redacted]GR097)	59-Day Intramuscular Injection Toxicity Study with PF-06757324, PF-06757327, and PF-06757328 in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 7 7 5	[redacted]GR064	59-DAY INTRAMUSCULAR STUDY OF PF-06414248 IN RABBITS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4 2 3 7 7 6	[redacted]GR382	59-DAY INTRAMUSCULAR TOXICITY STUDY OF PROCEDURES IN FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4 3　参考文献									
4 3 1	—	Pathology Working Group Report for Heart Findings in Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
4 3 2	—	WHITE PAPER ON ASSESSMENT OF MICROSCOPIC CHANGES IN HEART OF NEW ZEALAND WHITE RABBITS IN TOXICITY STUDIES	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
4 3 3	—	Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines	World Health Organization	—	—	外国	WHO Technical Report Series No 927	参考	無
4 3 4	—	Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines	World Health Organization	—	—	外国	WHO Technical Report Series No 987	参考	無
4 3 5	—	Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	—	—	外国	—	参考	無
4 3 6	—	感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン	—	—	—	国内	—	参考	無
4 3 7	—	Rabbit Chapter 6	Barthold SW, Griffey SM, Percy DH	—	—	外国	Pathology of laboratory rodents and rabbits 4th ed	参考	無
4 3 8	—	Encephalomyocarditis virus: epizootic in a zoological collection	Wells SK, Gutter AE, Soike KF, et al	—	—	外国	J Zoo Wildlife Med	参考	無
4 3 9	—	Encephalitozoonosis in rabbits	Künzel F, Joachim A	—	—	外国	Parasitol Res	参考	無
4 3 10	—	プレベナー13水性懸濁注 申請資料概要	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	参考	無
4 3 11	—	Enhanced histopathology of the spleen	Elmore SA	—	—	外国	Toxicol Pathol	参考	無
4 3 12	—	Mechanism of action of clinically approved adjuvants	Lambrecht BN, Kool M, Willart MA, et al	—	—	外国	Curr Opin Immunol	参考	無
4 3 13	—	Evaluation of C-reactive protein as an inflammatory biomarker in rabbits for vaccine nonclinical safety studies	Destexhe E, Prinsen MK, van Scholl I, et al	—	—	外国	J Pharmacol Toxicol Methods	参考	無
4 3 14	—	Injection-site granuloma due to aluminum	Fawcett HA, Smith NP	—	—	外国	Arch Dermatol	参考	無
4 3 15	—	プレベナー水性懸濁皮下注 申請資料概要	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	参考	無
4 3 16	—	Chapter 1 Cardiovascular system	Maxie MG	—	—	外国	Kennedy & Palmer s Pathology of Domestic Animals Volume 3	参考	無
4 3 17	—	Aluminum assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminum containing vaccines in the cynomolgus monkey	Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, et al	—	—	外国	Vaccine	参考	無
4 3 18	—	Society of toxicologic pathology position paper on best practices on recovery studies: the role of the anatomic pathologist	Perry R, Farris G, Bienvenu JG, et al	—	—	外国	Toxicol Pathol	参考	無
4 3 19	—	Tissue renewal and repair: regeneration, healing and fibrosis	Kumar V, Abbas AK, Fausto N	—	—	外国	Robbins and Cotran pathologic basis of disease 7th ed	参考	無
4 3 20	—	Cardiomyopathy in crowded rabbits	Weber HW, van der Walt JJ	—	—	外国	Recent Adv Stud Cardiac Struct	参考	無
4 3 21	—	Comparative toxicology studies in Sprague Dawley rats, rhesus monkeys, and New Zealand white rabbits to determine a no observed adverse effect level for 1,1'-methylenebis[4-[(hydroxyimino)methyl]-pyridinium] dimethanesulfonate	Osheroff MR, Kobs DJ, Buccellato M, et al	—	—	外国	Internat J Tox	参考	無
4 3 22	—	Differential analysis of transient increases of serum cTnI in response to handling in rats	Mikaelian I, Dunn ME, Mould DR, et al	—	—	外国	Pharmacol Res Perspect	参考	無
4 3 23	—	Longitudinal studies of cardiac troponin I concentrations in serum from male cynomolgus monkeys: resting values and effects of oral and intravenous dosing on biologic variability	Schultze AE, Anderson JM, Kern TG, et al	—	—	外国	Vet Clin Pathol	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4 3 24	—	Myocardial injury following endogenous catecholamine release in rabbits	Downing SE, Chen V	—	—	外国	J Mol Cell Cardiol	参考	無
4 3 25	—	Inflammatory cell findings in the female rabbit heart and stress-associated exacerbation with handling and procedures used in nonclinical studies	Sellers RS, Pardo I, Hu G, et al	—	—	外国	Toxicol Pathol	参考	無
第5部　臨床試験報告書									
5 2　全臨床試験一覧表									
5 2 1	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5 3　試験報告書及び関連情報									
5 3 1　生物薬剤学試験報告書									
5 3 1 1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 1 2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 1 3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 1 4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5 3 1 4 1	VR-VTR-11001	Assessment of Discordance Between Streptococcus pneumoniae Serotype 12F OPA and IgG Responses in Pfizer's Clinical Studies to Support 20vPnC	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 2	VR-MVR-10025	Validation Report for a 13-plex Direct Luminex Immunoassay for Detection of Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 3	VR-VTR-10424	Assessment of Standard Curve Bias for the Pneumococcal 13-plex Direct Luminex Immunoassay using Historical Data	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 4	VR-MVR-10095	Validation Report for a 7-Plex Direct Luminex Immunoassay (dLIA) for Detection of Antibodies to S pneumoniae Capsular Polysaccharides (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F and 33F) in Human Serum Samples	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 5	VR-VTR-10654	Range Extension for the 384-well Opsonophagocytic Assay for Streptococcus pneumoniae Serotype 11A	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 6	VR-VTR-10597	Range Extension for the 384-well Opsonophagocytic Assay for Streptococcus pneumoniae Serotype 15B	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 7	RPT-77412	Pn1 Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 8	RPT-77413	Pn3 Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 9	RPT-77414	Pn4 Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 10	RPT-77415	Pn5 Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 11	RPT-77416	Pn6A Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 12	RPT-77417	Pn6B Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 13	RPT-77418 (V3 0)	Pn7F Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 3 1 4 14	RPT-77419 (V3 0)	Pn9V Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 15	RPT-77420	Pn14 Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 16	RPT-77421	Pn18C Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 17	RPT-77422	Pn19A Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 18	RPT-77423	Pn19F Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 19	RPT-77424	Pn23F Validation Report of Microcolony Opsonophagocytic Assay (mcOPA) for Detection of Functional Antibodies to S pneumoniae in Human Serum	ファイザー社	—	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 20	VR-MVR-10064	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 8	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 21	VR-MVR-10065	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 10A	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 22	VR-MVR-10066	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 11A	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 23	VR-MVR-10067	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 12F	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 24	VR-MVR-10068	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 15B	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 25	VR-MVR-10069	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 22F	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 26	VR-MVR-10070	Method Validation of the 384-well Opsonophagocytic Assay for S pneumoniae Serotype 33F	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 27	VR-ECD-10041	Validation of the Pertussis Toxin (PTx), Filamentous Hemagglutinin (FHA), Pertactin (PRN), Fimbriae 2/3 (FIM 2/3), Diphtheria Toxoid (DTd) and Tetanus Toxoid (TTd) IgG Serology Assay	[redacted]	—	—	—	社内資料	参考	—
5 3 1 4 28	VR-ECD-10098	Validation of the VaccZyme™ Human Anti-Haemophilus influenzae Type b (Hib) ELISA-Kit	[redacted]	—	英国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 29	VR-ECD-10099	Siemens Healthcare's Anti-HBs2 Assay for the Detection of Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen – Addendum to the Validation of Siemens Virology Parameters on the Centaur XP	[redacted]	—	英国	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 30	VR-ECD-10100	Validation of the Standard Operating Procedure of Poliovirus Neutralization for Serotype 1, 2 and 3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オランダ	外国	社内資料	参考	—
5 3 1 4 31	VR-MVR-10102	Validation Report for the LIAISON® Measles, Mumps, Rubella II and VZV Quantitative IgG Assays for the Detection of IgG Against Measles, Mumps, Rubella and Varicella-zoster Viruses in Human Serum	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Pfizer Pearl River, 米国	外国	社内資料	参考	—
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									
5 3 2 1　血漿蛋白結合試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 2 2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 2 3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 3 3 1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 3 2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 3 3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 3 4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 3 5　ポピュレーション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									
5 3 4 1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
	該当資料なし								
5 3 4 2　患者におけるPD試験及びPK/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									
5 3 5 1 1	B7471016	A Phase 3, Randomized, Double-Blind,Third-Party Unblind Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Japanese Infants	ファイザー社	2020年9月16日～2022年4月2日	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価	有
—	B7471016	Supportive Tables	ファイザー社	2020年9月16日～2022年4月2日	日本	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 1 2	B7471011	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants	ファイザー社	2020年5月20日～2022年9月2日	米国／プエルトリコ	外国	社内資料 総括報告書	評価	有
5 3 5 1 3	B7471003	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Multivalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants	ファイザー社	2018年4月16日～2020年2月11日	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	有
5 3 5 2　非対照試験報告書									
5 3 5 2 1	B7471014	A Phase 3, Single-Arm Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Children 15 Months Through 17 Years of Age	ファイザー社	2020年12月4日～2022年4月6日	米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5 3 5 3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5 3 5 3 1	iAP	Integrated Analysis Plan (iAP) for Japan Submission	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 3 5 3 2	ISS	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	—	有
5 3 5 4　その他の臨床試験報告書									
5 3 5 4 1	B7471013	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Safety of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants	ファイザー社	2020年5月21日～2022年8月31日	アルゼンチン，カナダ，チリ，チェコ共和国，フィンランド，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，スペイン，米国／プエルトリコ	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5 3 6　市販後の使用経験に関する報告書									
5 3 6 1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No 2 for Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (20-valent, Adsorbed)	ファイザー社	調査対象期間：2022年6月8日～2022年12月7日	—	外国	社内資料	参考	—
5 3 6 2	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No 3 for Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (20-valent, Adsorbed)	ファイザー社	調査対象期間：2022年12月8日～2023年6月7日	—	外国	社内資料	参考	—
5 3 6 3	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No 4 for Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (20-valent, Adsorbed)	ファイザー社	調査対象期間：2023年6月8日～2023年12月7日	—	外国	社内資料	参考	—
5 3 7　患者データ一覧表及び症例記録									
5 3 7 1	B7471003, B7471011, B7471016	症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	評価	有
5 3 7 2	B7471003, B7471011, B7471016	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	評価	有
5 3 7 3	B7471003, B7471011, B7471016	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	評価	有
5 4　参考文献									
5 4 1	—	Streptococcus pneumoniae	Janoff E, Musher D	—	—	—	Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases	参考	無
5 4 2	—	Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens	Stein KE	—	—	—	J Infect Dis	参考	無
5 4 3	—	Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells	Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu L-M, et al	—	—	—	The Journal of infectious diseases	参考	無
5 4 4	—	Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial	Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al	—	—	—	Clin Infect Dis	参考	無
5 4 5	—	Protective effect of PCV vaccine against experimental pneumococcal challenge in adults is primarily mediated by controlling colonisation density	German EL, Solorzano C, Sunny S, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 6	—	Preventing pneumococcal disease among infants and young children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	ACIP	—	—	—	MMWR Recomm Rep	参考	無
5 4 7	—	A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral Streptococcus	Ganaie F, Saad JS, McGee L, et al	—	—	—	mBio	参考	無
5 4 8	—	New Pneumococcal Serotype 15D	Pimenta F, Moiane B, Gertz RE, Jr , et al	—	—	—	J Clin Microbiol	参考	無
5 4 9	—	The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis	Henriques-Normark B, Tuomanen EI	—	—	—	Cold Spring Harb Perspect Med	参考	無
5 4 10	—	Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines	Klugman KP, Black S, Dagan R, et al	—	—	—	Vaccines Sixth Edition	参考	無
5 4 11	—	Otitis media	Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, et al	—	—	—	Nat Rev Dis Primers	参考	無
5 4 12	—	Pneumonia Updated 11 November 2021	WHO	—	—	—	—	参考	無
5 4 13	—	Streptococcus pneumoniae	Olarte L, Jackson MA	—	—	—	Pediatr Rev	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 4 14	—	Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study	Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al	—	—	—	The Lancet	参考	無
5 4 15	—	Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis	Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al	—	—	—	The Lancet	参考	無
5 4 16	—	Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004	Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al	—	—	—	PEDIATRICS	参考	無
5 4 17	—	Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine	Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al	—	—	—	The Journal of Infectious Diseases	参考	無
5 4 18	—	Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine	Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al	—	—	—	The New England journal of medicine	参考	無
5 4 19	—	Ten year public health impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in infants: A modelling analysis	Chapman R, Sutton K, Dillon-Murphy D, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 20	—	Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine	Suga S, Chang B, Asada K, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 21	—	Epidemiology information of IPD in children and adults	—	—	—	—	—	参考	無
5 4 22	—	Pneumococcal Disease, Surveillance and Reporting 01 Sep 2020	CDC	—	—	—	—	参考	無
5 4 23	—	Twenty-year public health impact of 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in US children	Wasserman M, Chapman R, Lapidot R, et al	—	—	—	Emerg Infect Dis	参考	無
5 4 24	—	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	—	—	—	The Lancet Infectious diseases	参考	無
5 4 25	—	Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations	Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, et al	—	—	—	Clinical infectious diseases	参考	無
5 4 26	—	Active Bacterial Core surveillance Trends by serotype group, 1998-2016 Sep 2016	CDC	—	—	—	—	参考	無
5 4 27	—	U S hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination	Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al	—	—	—	The New England journal of medicine	参考	無
5 4 28	—	Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England	van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 29	—	Surveillance of the impact of pneumococcal conjugate vaccines in developing countries	Rodgers GL, Klugman KP	—	—	—	Human vaccines & immunotherapeutics	参考	無
5 4 30	—	Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease after introduction into routine pediatric use	Baxter R, Aukes L, Pelton SI, et al	—	—	—	J Pediatric Infect Dis	参考	無
5 4 31	—	1299 Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in the United States 2011-2019	Gierke R, Farley MM, Schaffner W, et al	—	—	—	Open Forum Infect Dis	参考	無
5 4 32	—	Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15	Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al	—	—	—	Lancet Glob Health	参考	無
5 4 33	—	1181 Serotype Distribution by Age of Remaining Invasive Pneumococcal Disease After Long-Term PCV10/13 Use: The PSERENADE Project	Quesada MG, Hetrich M, Knoll MD	—	—	—	Open Forum Infect Dis	参考	無
5 4 34	—	Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015-2017	Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 35	—	Noninvasive Streptococcus pneumoniae serotypes recovered from hospitalized adult patients in the United States in 2009 to 2012	Mendes RE, Hollingsworth RC, Costello A, et al	—	—	—	Antimicrob Agents Chemother	参考	無
5 4 36	—	Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA	Metcalf BJ, Gertz RE, Jr , Gladstone RA, et al	—	—	—	Clin Microbiol Infect	参考	無
5 4 37	—	Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine	Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, et al	—	—	—	Clinical Infectious Diseases	参考	無
5 4 38	—	Invasive pneumococcal disease due to 22F and 33F in England: A tail of two serotypes	Amin-Chowdhury Z, Groves N, Sheppard CL, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 4 39	—	Molecular characterization of Streptococcus pneumoniae serotype 12F isolates associated with rural community outbreaks in Alaska	Zulz T, Wenger JD, Rudolph K, et al	—	—	—	Journal of clinical microbiology	参考	無
5 4 40	—	Local outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults	Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, et al	—	—	—	Epidemiol Infect	参考	無
5 4 41	—	Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review	Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, et al	—	—	—	Pneumonia (Nathan)	参考	無
5 4 42	—	Emergence of Streptococcus pneumoniae Serotype 12F after Sequential Introduction of 7- and 13-Valent Vaccines, Israel	Rokney A, Ben-Shimol S, Korenman Z, et al	—	—	—	Emerg Infect Dis	参考	無
5 4 43	—	Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007	Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al	—	—	—	New England Journal of Medicine	参考	無
5 4 44	—	Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US children	Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al	—	—	—	Clinical Infectious Diseases	参考	無
5 4 45	—	Characteristics of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Emerging Serotypes After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England: A Prospective Observational Cohort Study, 2014-2018	Amin-Chowdhury Z, Collins S, Sheppard C, et al	—	—	—	Clin Infect Dis	参考	無
5 4 46	—	Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014	Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, et al	—	—	—	Clin Infect Dis	参考	無
5 4 47	—	Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study	Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al	—	—	—	PLoS medicine	参考	無
5 4 48	—	Antimicrobial Resistance Among Streptococcus pneumoniae	Cillóniz C, Garcia-Vidal C, Ceccato A, et al	—	—	—	Antimicrobial Resistance in the 21st Century	参考	無
5 4 49	—	Trends in antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal	Angoulvant F, Cohen R, Doit C, et al	—	—	—	BMC Infect Dis	参考	無
5 4 50	—	Substantial reduction of antibioticnon-susceptible pneumococcal otitis media following PCV7/PCV13 sequential introduction	Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, et al	—	—	—	Antimicrob Chemother	参考	無
5 4 51	—	A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation	Cohen R, Varon E, Doit C, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 52	—	Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibioticnonsusceptible Streptococcus pneumoniae	Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al	—	—	—	J Infect Dis	参考	無
5 4 53	—	Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany	Imohl M, Reinert RR, van der Linden M	—	—	—	Int J Med Microbiol	参考	無
5 4 54	—	Insight into resistance phenotypes of emergent non 13-valent pneumococcal conjugate vaccine type pneumococci isolated from invasive disease after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France	Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, et al	—	—	—	Open Forum Infect Dis	参考	無
5 4 55	—	Emerging Streptococcus pneumoniae strains colonizing the nasopharynx in children after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in comparison to the 7-valent era, 2006-2015	Kaur R, Casey JR, Pichichero ME	—	—	—	The Pediatric infectious disease journal	参考	無
5 4 56	—	Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae	Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al	—	—	—	New England Journal of Medicine	参考	無
5 4 57	—	Changes in serotype prevalence and antimicrobial resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Korea, 1996–2008	Lee S, Bae S, Lee K-J, et al	—	—	—	Journal of Medical Microbiology	参考	無
5 4 58	—	Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study	Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 59	—	Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa	von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al	—	—	—	New England Journal of Medicine	参考	無
5 4 60	—	Current situation of pneumococcal disease in children in Japan − Epidemiological change of invasive pneumococcal disease in children after the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan - Presented at the 54th Conference of Japanese Society of Pediatric	Takeuchi N, Ishiwada N, Chang B, et al	—	—	—	—	参考	無
5 4 61	—	A population-based descriptive atlas of invasive pneumococcal strains recovered within the U S during 2015-2016 (supplemental materials available	Beall B, Chochua S, Gertz RE, Jr , et al	—	—	—	Front Microbiol	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 4 62	—	WHO Expert Committee on Biological Standardization Annex 3, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines	WHO	—	—	—	WHO Technical Report Series	参考	無
5 4 63	—	Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines	Lee L	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 64	—	Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants	Jodar L, Butler J, Carlone G, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 65	—	Estimating the protective concentration of antipneumococcal capsular polysaccharide antibodies	Siber GR, Chang I, Baker S, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 66	—	Effect of addition of heterologous pneumococcal polysaccharide 22F to the Wyeth/WHO pneumococcal polysaccharide ELISA on IgG assignments for infant sera [abstract] 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases April 2006 Alice Springs, Australia	Baker S, Hu B, Hackell J, et al	—	—	—	—	参考	無
5 4 67	—	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	—	—	—	The Pediatric infectious disease journal	参考	無
5 4 68	—	Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers	Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al	—	—	—	Pediatrics	参考	無
5 4 69	—	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	—	—	—	The Lancet Infectious Diseases	参考	無
5 4 70	—	Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease after introduction into routine pediatric use	Baxter R, Aukes L, Pelton SI, et al	—	—	—	J Pediatric Infect Dis Soc	参考	無
5 4 71	—	The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark	Slotved HC, Dalby T, Hoffmann S	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 72	—	Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study	Ouldali N, Varon E, Levy C, et al	—	—	—	Lancet Infect Dis	参考	無
5 4 73	—	Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Dynamics in Young Children of Serotypes Included in Candidate Extended-Spectrum Conjugate Vaccines	Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Kotler L, et al	—	—	—	Emerg Infect Dis	参考	無
5 4 74	—	The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006-17): a multicentre, retrospective observational study	Agudelo CI, Castaneda-Orjuela C, Brandileone MCC, et al	—	—	—	Lancet Infect Dis	参考	無
5 4 75	—	Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006–2018	Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 76	—	Active Bacterial Core surveillance Trends by serotype group, 1998-2016 Sep 2016	CDC	—	—	—	—	参考	無
5 4 77	—	Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study	Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al	—	—	—	The Lancet Infectious Diseases	参考	無
5 4 78	—	Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months A matched casecontrol study	Domínguez Á, Ciruela P, Hernández S, et al	—	—	—	PloS one	参考	無
5 4 79	—	Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case control study	Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al	—	—	—	The Lancet Respiratory Medicine	参考	無
5 4 80	—	Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany	van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, et al	—	—	—	PloS one	参考	無
5 4 81	—	Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua	Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, et al	—	—	—	The Pediatric infectious disease journal	参考	無
5 4 82	—	Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged <60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine	López EL, Glatstein E, Ezcurra GC, et al	—	—	—	J Pediatric Infect Dis Soc	参考	無
5 4 83	—	Pneumococcal carriage in children in Ulaanbaatar, Mongolia before and one year after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine	von Mollendorf C, Dunne EM, La Vincente S, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 84	—	Indications and Usage Memo - February 19, 2010 - Prevnar 13 Office of Vaccines Research and Review, Updated 21 Jan 2015	CBER	—	—	—	—	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5 4 85	—	Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies	Sings HL, De Wals P, Gessner BD, et al	—	—	—	Clin Infect Dis	参考	無
5 4 86	—	Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study	Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 87	—	Corrigendum to: Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies	—	—	—	—	Clin Infect Dis	参考	無
5 4 88	—	Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan	Togashi T, Okada K, Yamaji M, et al	—	—	—	Pediatr Infect Dis J	参考	無
5 4 89	—	PCVs in individuals at increased risk of pneumococcal disease: a literature review	Fletcher MA, Balmer P, Bonnet E, et al	—	—	—	Expert review of vaccines	参考	無
5 4 90	—	Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence	Chilson E, Scott DA, Schmoele-Thoma B, et al	—	—	—	Human vaccines & immunotherapeutics	参考	無
5 4 91	—	Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in South African children: a case-control study	Cohen C, von Mollendorf C, de Gouveia L, et al	—	—	—	Lancet Glob Health	参考	無
5 4 92	—	Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults	Thompson A, Lamberth E, Severs J, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 93	—	A randomized phase 1 study of the safety and immunogenicity of 2 novel pneumococcal conjugate vaccines in healthy Japanese adults in the United States	Fitz-Patricka D, Young M, Scott DA, et al	—	—	—	Human Vaccines & Immunotherapeutics	参考	無
5 4 94	—	Development and Validation of 13-plex Luminex-Based Assay for Measuring Human Serum Antibodies to Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharides	Pavliakova D, Giardina PC, Moghazeh S, et al	—	—	—	mSphere	参考	無
5 4 95	—	Evaluation of a Validated Luminex-Based Multiplex Immunoassay for Measuring Immunoglobulin G Antibodies in Serum to Pneumococcal Capsular Polysaccharides	Tan CY, Immermann FW, Sebastian S, et al	—	—	—	mSphere	参考	無
5 4 96	—	The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to Streptococcus pneumoniae serotypes 6C and 7A	Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al	—	—	—	Vaccine	参考	無
5 4 97	—	The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine	Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al	—	—	—	The New England journal of medicine	参考	無
5 4 98	—	Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence?	Borrow R, Heath PT, Siegrist CA	—	—	—	Curr Opin Infect Dis	参考	無
5 4 99	—	Age-related immune response to pneumococcal polysaccharide vaccination: lessons for the clinic	Iyer AS, Ohtola JA, Westerink MA	—	—	—	Expert review of vaccines	参考	無