

キヤップバックス筋注シリンジ に関する資料

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

MSD 株式会社

目次

図一覧

略号及び用語の定義

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質試験の概要

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 非臨床薬理試験

1.5.2.2.2 毒性試験

1.5.2.3 臨床試験の概要

図一覧

図1.5-1 開発の経緯図 5

略号及び用語の定義

略号	定義	
V116	Pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21価肺炎球菌結合型ワクチン

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容については、[[2.5.1 項](#)]参照。

1.5.2 開発の経緯

本申請に係る本剤の開発の経緯図を [[図1.5-1](#)] に示す。

1.5.2.1 品質試験の概要

原薬の規格及び試験方法の設定については、[[2.3.S.4 項](#)]参照。また、原薬の安定性試験成績については、[[2.3.S.7 項](#)]参照。

製剤の規格及び試験方法の設定については、[[2.3.P.5 項](#)]参照。また、製剤の安定性試験成績については、[[2.3.P.8 項](#)]参照。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 非臨床薬理試験

当該内容については、[[2.4.2 項](#)]参照。

1.5.2.2.2 毒性試験

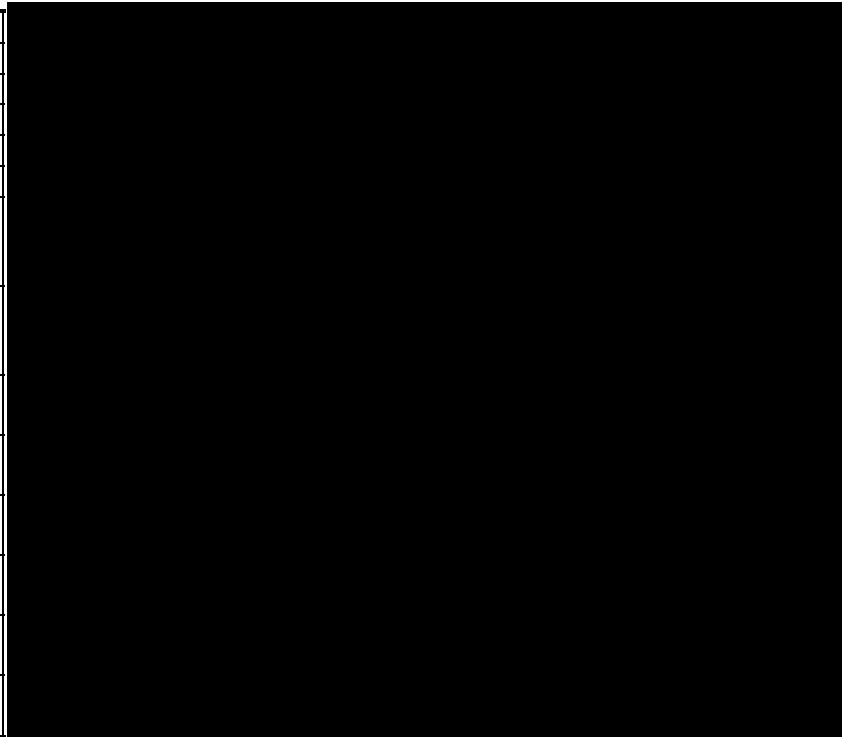
国内第Ⅰ相試験の開始までにラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験を完了し、その後、ラットを用いた生殖発生毒性試験を実施した。これらの重要な毒性試験はいずれも医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に準拠している。V116の毒性プロファイルは十分に評価されており、毒性試験成績はV116の製造販売承認申請を支持する。

1.5.2.3 臨床試験の概要

当該内容については、[[2.5.1 項](#)]参照。

図 1.5-1 開発の経緯図

品質試験	安定性試験	原薬：長期保存試験
		製剤：長期保存試験
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験
	毒性試験	反復投与毒性試験 生殖発生毒性試験
臨床試験	評価試験	001試験 (海外第Ⅰ／Ⅱ相試験) 第Ⅰ相パート
		001試験 (海外第Ⅰ／Ⅱ相試験) 第Ⅱ相パート
		002試験 (国内第Ⅰ相試験)
		003試験 (海外第Ⅲ相試験)
		005試験 (海外第Ⅲ相試験)
		006試験 (国際共同第Ⅲ相試験)
		009試験 (国内第Ⅲ相試験)
		004試験 (海外第Ⅲ相試験)
	参考試験	



図内の数字は月を示す。



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

当該内容については、[at risk_ [2.5.1](#) 項]参照。

目次

表一覧

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.2 EU 添付文書の概要（和訳）

表一覧

- 表 1.6-1 外国における本剤の使用状況
- 表 1.6-2 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳及び50歳以上の被験者においてワクチン接種後5日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験1（原文 Table 1）
- 表 1.6-3 肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の被験者においてワクチン接種後5日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験2（原文 Table 2）
- 表 1.6-4 肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の被験者においてワクチン接種後5日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験3（原文 Table 3）
- 表 1.6-5 副反応一覧表（原文 Table 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

外国における本剤の使用状況は[表 1.6-1]のとおり。

2025年3月現在、本剤は米国、ペルトリコ、カナダ、オーストラリア及び欧州の5の国又は地域で承認されている。

表 1.6-1 外国における本剤の使用状況

本剤が最初に承認された年月	2024年6月（米国、①18歳以上の者における肺炎球菌血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B に起因する侵襲性疾患の予防を目的とした能動免疫、②18歳以上の者における肺炎球菌血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B に起因する肺炎の予防を目的とした能動免疫）
本剤の欧米等6ヵ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況	英以外は承認取得済み

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1 米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

CAPVAXIVE™／Merck Sharp & Dohme LLC

剤型・含量

CAPVAXIVE は注射剤である。1回の用量は0.5 mL である。

効能・効果

CAPVAXIVE は以下を適応とする。

- 18歳以上の者における肺炎球菌血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B に起因する侵襲性疾患の予防を目的とした能動免疫
- 18歳以上の者における肺炎球菌血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B に起因する肺炎の予防を目的とした能動免疫

肺炎球菌血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F、及び35B に起因する肺炎の予防に対する適応は、オプソニン化食活性 (OPA) により測定した免疫応答に基づき、迅速承認された。本適応の承認継続は、検証的試験での臨床上の効果の確認及び説明の結果次第となる場合がある。

用法・用量

筋肉内に接種すること。

0.5 mL を単回接種すること。

CAPVAXIVE は無色で澄明から乳白光を呈する液である。溶液及び容器により可能な場合は、接種前の注射剤に粒子状物質及び変色があるかどうかを目視により確認すること。粒子状物質又は変色が見られた場合は使用しないこと。筋肉内に注射すること。

禁忌

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

使用上の注意

アレルギー反応の管理

CAPVAXIVE の接種後に発現する可能性があるアナフィラキシー反応に対応するために、直ちに適切な治療を実施できるようにしなければならない。

免疫能の変化



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

有害事象

1) 臨床試験での経験

臨床試験は多様な条件下で実施されているため、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を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、診療で認められた発現割合を反映していない可能性がある。

CAPVAXIVE を接種した18～49歳の被験者で最も報告頻度の高かった（10%超）事前に規定した副反応：注射部位疼痛（73.1%）、疲労（36.0%）、頭痛（27.5%）、筋肉痛（16.4%）、注射部位紅斑（13.8%）、注射部位腫脹（13.3%）

CAPVAXIVE を接種した50歳以上の被験者で最も報告頻度の高かった（10%超）事前に規定した副反応：注射部位疼痛（41.2%）、疲労（19.7%）、頭痛（11.0%）

臨床試験における安全性評価

CAPVAXIVE の安全性は、18～97歳の被験者を対象として米国、欧州、及びアジア太平洋で実施された4つの臨床試験（試験1～4）で評価された。これら4つの試験全体で、4,556例に CAPVAXIVE を接種し、2,021例に実薬対照ワクチンを接種した。接種後30日目まで電子ワクチン日誌を用いて安全性をモニタリングした。事前に規定した注射部位の副反応、全身性の副反応、及び体温は接種後1～5日目について収集した。事前に規定されていない有害事象は接種後1～30日目について収集した。重篤な有害事象（SAE）は、全ての試験で接種の6ヵ月後まで収集した。

臨床試験参加者の人口統計学的特性

無作為化されてワクチン接種を受けた被験者の全試験での平均年齢は53.5歳であり、女性は57.2%であった。人種分布は、白人76.0%、黒人又はアフリカ系アメリカ人10.2%、アジア人9.9%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民0.5%、ヒスパニック又はラテン系20.6%であった。ワクチン接種を受けた被験者の約34%が、肺炎球菌感染症に罹患するリスクが高いことが知られている、事前に規定した慢性疾患（すなわち、糖尿病、腎機能障害、慢性心疾患、慢性肝疾患、喘息を含む慢性肺疾患、喫煙、アルコール症）を1つ以上有していた。

肺炎球菌ワクチン接種歴がない18歳以上の者

二重盲検試験である試験1（NCT05425732）では、肺炎球菌ワクチン接種歴のない18歳以上の被験者を組み入れ、CAPVAXIVE 又は Prevnar 20の単回接種を受ける群に無作為に割り付けた。CAPVAXIVE 又は Prevnar 20の接種後5日以内に事前に規定した副反応が発現した、18～49歳の被験者の割合及び50歳以上の被験者の割合を[表 1.6-2]に示す。CAPVAXIVE 接種後の事前に規定した副反応については、18～49歳の被験者では副反応の持続期間の中央値は2日であり、持続期間が3日以内の反応は81.3%であった。50歳以上の被験者では副反応の持続期間の中央値は1日であり、持続期間が3日以内の反応は86.5%であった。

表 1.6-2 肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18~49 歳及び 50 歳以上の被験者においてワクチン接種後 5 日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験 1 (原文)

Table 1)

		18~49歳		50歳以上	
		CAPVAXIVE n (%)	Prevnar 20 n (%)	CAPVAXIVE n (%)	Prevnar 20 n (%)
集団内の被験者数*		200	100	1177	1175
局所性の副反応†	重症度				
疼痛	全体	143 (71.5)	74 (74.0)	464 (39.4)	607 (51.7)
	軽度	95 (47.5)	49 (49.0)	361 (30.7)	504 (42.9)
	中等度	46 (23.0)	25 (25.0)	102 (8.7)	102 (8.7)
	重度	2 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
紅斑	全体	31 (15.5)	13 (13.0)	64 (5.4)‡	74 (6.3)‡
	軽度 (≤ 5.0 cm)	23 (11.5)	10 (10.0)	51 (4.3)	59 (5.0)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	7 (3.5)	3 (3.0)	10 (0.8)	12 (1.0)
	重度 (>10.0 cm)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
腫脹	全体	28 (14.0)	14 (14.0)	71 (6.0)	98 (8.3)
	軽度 (≤ 5.0 cm)	20 (10.0)	9 (9.0)	53 (4.5)	79 (6.7)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	7 (3.5)	5 (5.0)	15 (1.3)	17 (1.4)
	重度 (>10.0 cm)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
全身性の副反応†	重症度				
疲労	全体	81 (40.5)	34 (34.0)	237 (20.1)	230 (19.6)
	軽度	50 (25.0)	21 (21.0)	167 (14.2)	153 (13.0)
	中等度	29 (14.5)	11 (11.0)	70 (5.9)	72 (6.1)
	重度	2 (1.0)	2 (2.0)	0	5 (0.4)
頭痛	全体	59 (29.5)	24 (24.0)	135 (11.5)	152 (12.9)
	軽度	44 (22.0)	17 (17.0)	102 (8.7)	106 (9.0)
	中等度	14 (7.0)	7 (7.0)	33 (2.8)	45 (3.8)
	重度	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
筋肉痛	全体	33 (16.5)	14 (14.0)	70 (5.9)	79 (6.7)
	軽度	15 (7.5)	9 (9.0)	40 (3.4)	42 (3.6)
	中等度	15 (7.5)	4 (4.0)	30 (2.5)	36 (3.1)
	重度	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.1)
発熱§	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	7 (3.5)	1 (1.0)	15 (1.3)	15 (1.3)
	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)~ $<38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	3 (1.5)	0	7 (0.6)	7 (0.6)
	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)~ $<39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	2 (1.0)	0	6 (0.5)	5 (0.4)
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.3)

* 各被験者は、該当する各行及び列に1回計数されている。

† 事前に規定した注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、疲労、頭痛、及び筋肉痛は、接種後1~5日目について収集した。

‡ 事象の重症度が欠落／不明の被験者1例を含む。

§ 発熱は、接種後1~5日目に収集した 38.0°C (100.4°F) 以上の体温と定義した。割合は、体温データが得られた被験者数に基づいている：18~49歳：CAPVAXIVE、n=199、Prevnar 20、n=100。50歳以上：CAPVAXIVE、n=1169、Prevnar 20、n=1170。軽度：活動に支障を来さない、中等度：活動に支障を来す、重度：日常活動ができない。

試験2 (NCT05464420) では、肺炎球菌ワクチン接種歴のない18~49歳の被験者を組み入れ、CAPVAXIVE 又は PNEUMOVAX 23の単回接種を受ける群に無作為に割り付けた。CAPVAXIVE 又は PNEUMOVAX 23の接種後5日以内に事前に規定した副反応が発現した、18~49歳の被験者の割



合を[表 1.6-3]に示す。

表 1.6-3 肺炎球菌ワクチン接種歴がない 18~49 歳の被験者においてワクチン接種後 5 日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験 2 (原文 Table 2)

		CAPVAXIVE n (%)	PNEUMOVAX 23 n (%)
集団内の被験者数*		1,616	541
局所性の副反応†	重症度		
疼痛	全体	1,184 (73.3)	328 (60.6)
	軽度	759 (47.0)	234 (43.3)
	中等度	395 (24.4)	86 (15.9)
	重度	30 (1.9)	8 (1.5)
紅斑	全体	219 (13.6)	41 (7.6)
	軽度 (≤ 5.0 cm)	143 (8.8)	30 (5.5)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	57 (3.5)	8 (1.5)
	重度 (>10.0 cm)	19 (1.2)	3 (0.6)
腫脹	全体	213 (13.2)	41 (7.6)
	軽度 (≤ 5.0 cm)	148 (9.2)	29 (5.4)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	55 (3.4)	10 (1.8)
	重度 (>10.0 cm)	10 (0.6)	2 (0.4)
全身性の副反応‡	重症度		
疲労	全体	573 (35.5)	184 (34.0)
	軽度	338 (20.9)	119 (22.0)
	中等度	201 (12.4)	60 (11.1)
	重度	34 (2.1)	5 (0.9)
頭痛	全体	440 (27.2)	116 (21.4)
	軽度	275 (17.0)	70 (12.9)
	中等度	151 (9.3)	43 (7.9)
	重度	14 (0.9)	3 (0.6)
筋肉痛	全体	264 (16.3)	47 (8.7)
	軽度	146 (9.0)	33 (6.1)
	中等度	103 (6.4)	12 (2.2)
	重度	15 (0.9)	2 (0.4)
発熱‡	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	48 (3.0)	12 (2.2)
	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)~ $<38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	31 (1.9)	4 (0.7)
	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)~ $<39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	11 (0.7)	2 (0.4)
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	6 (0.4)	6 (1.1)

* 各被験者は、該当する各行及び列に1回計数されている。

† 事前に規定した注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、疲労、頭痛、及び筋肉痛は、接種後1~5日目について収集した。

‡ 発熱は、接種後1~5日目に収集した 38.0°C (100.4°F) 以上の体温と定義した。割合は、体温データが得られた被験者数に基づいている：CAPVAXIVE、n=1,606、PNEUMOVAX 23、n=541。

軽度：活動に支障を来さない、中等度：活動に支障を来す、重度：日常活動ができない。

肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の者

試験3 (NCT05420961) には、治験登録の1年以上前に肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の被験者を組み入れた。被験者は肺炎球菌ワクチン接種歴に基づいて3つのコホートのいずれかに組み入れられた(コホート1:PNEUMOVAX 23、コホート2:Prevnar 13、コホート3:PNEUMOVAX 23

の接種後又は前にPrevnar 13、PNEUMOVAX 23の接種前にVAXNEUVANCE、又はVAXNEUVANCE単独)。コホート1の被験者はCAPVAXIVE又はVAXNEUVANCEを接種する群に無作為に割り付け、コホート2の被験者はCAPVAXIVE又はPNEUMOVAX 23を接種する群に無作為に割り付け、コホート3の被験者にはCAPVAXIVEを接種した。CAPVAXIVE又は実薬対照の接種後5日以内に事前に規定した副反応が発現した被験者の割合を[表 1.6-4]に示す。

表 1.6-4 肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の被験者においてワクチン接種後5日以内に事前に規定した局所性及び全身性の副反応が認められた被験者 – 試験3(原文 Table 3)

		コホート1*		コホート2†		コホート3‡
		CAPVAXIVE n (%)	VAXNEUVANCE n (%)	CAPVAXIVE n (%)	PNEUMOVAX 23 n (%)	CAPVAXIVE n (%)
集団内の被験者数§		230	117	174	85	105
局所性の副反応¶	重症度					
疼痛	全体	82 (35.7)	51 (43.6)	72 (41.4)	40 (47.1)	46 (43.8)
	軽度	65 (28.3)	43 (36.8)	52 (29.9)	30 (35.3)	37 (35.2)
	中等度	16 (7.0)	8 (6.8)	20 (11.5)	10 (11.8)	9 (8.6)
	重度	1 (0.4)	0	0	0	0
紅斑	全体	17 (7.4)	9 (7.7)	13 (7.5)	8 (9.4)	8 (7.6)
	軽度 (≤ 5.0 cm)	10 (4.3)	6 (5.1)	5 (2.9)	2 (2.4)	4 (3.8)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	5 (2.2)	2 (1.7)	6 (3.4)	6 (7.1)	3 (2.9)
	重度 (>10.0 cm)	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.1)	0	1 (1.0)
腫脹	全体	19 (8.3)	10 (8.5)	8 (4.6)	14 (16.5)	11 (10.5)
	軽度 (≤ 5.0 cm)	15 (6.5)	9 (7.7)	6 (3.4)	7 (8.2)	6 (5.7)
	中等度 ($>5.0 \sim \leq 10.0$ cm)	4 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.1)	7 (8.2)	4 (3.8)
	重度 (>10.0 cm)	0	0	0	0	1 (1.0)
全身性の副反応¶	重症度					
疲労	全体	33 (14.3)	20 (17.1)	33 (19.0)	11 (12.9)	23 (21.9)
	軽度	25 (10.9)	11 (9.4)	24 (13.8)	6 (7.1)	19 (18.1)
	中等度	8 (3.5)	9 (7.7)	8 (4.6)	5 (5.9)	4 (3.8)
	重度	0	0	1 (0.6)	0	0
頭痛	全体	16 (7.0)	11 (9.4)	18 (10.3)	10 (11.8)	9 (8.6)
	軽度	10 (4.3)	9 (7.7)	10 (5.7)	7 (8.2)	9 (8.6)
	中等度	5 (2.2)	2 (1.7)	8 (4.6)	3 (3.5)	0
	重度	1 (0.4)	0	0	0	0
筋肉痛	全体	17 (7.4)	3 (2.6)	17 (9.8)	8 (9.4)	9 (8.6)
	軽度	9 (3.9)	2 (1.7)	7 (4.0)	4 (4.7)	7 (6.7)
	中等度	8 (3.5)	1 (0.9)	9 (5.2)	4 (4.7)	2 (1.9)
	重度	0	0	1 (0.6)	0	0
発熱#	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	4 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.9)	1 (1.2)	0
	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)~ $<38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	2 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0

	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)～ $<39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	2 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	0	1 (0.9)	2 (1.1)	0	0

* コホート 1 : PNEUMOVAX 23 の接種歴あり

† コホート 2 : Prevnar 13 の接種歴あり

‡ コホート 3 : Prevnar 13+PNEUMOVAX 23 (n=45)、VAXNEUVANCE+PNEUMOVAX 23 (n=5)、PNEUMOVAX 23+

Prevnar 13 (n=54)、VAXNEUVANCE (n=1)、又は Prevnar 20 (n=0) の接種歴あり

§ 各被験者は、該当する各行及び列に1回計数されている。

¶ 事前に規定した注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、疲労、頭痛、及び筋肉痛は、接種後1～5日目について収集した。

発熱は、接種後1～5日目に収集した 38.0°C (100.4°F) 以上の体温と定義した。

軽度：活動に支障を来さない、中等度：活動に支障を来す、重度：日常活動ができない。

インフルエンザワクチン同時接種の安全性

試験4 (NCT05526716) では、肺炎球菌ワクチン接種歴の有無にかかわらず50歳以上の被験者を組み入れ、CAPVAXIVE と4価インフルエンザワクチン [4価 Fluzone (QIV)] を同時接種した30日後にプラセボを接種する群（同時接種群）又は QIV とプラセボを同時接種した30日後に CAPVAXIVE を接種する群（逐次群）に無作為に割り付けた。

試験4では、事前に規定した全身性副反応及び CAPVAXIVE 注射部位における事前に規定した局所性副反応の発現割合及び重症度は、CAPVAXIVE と不活化 QIV の同時接種と非同時接種とで同程度であった。

重篤な有害事象

試験1～4全体で、ワクチン接種後1ヵ月以内に1つ以上の SAE を報告した被験者の割合は、CAPVAXIVE を接種した被験者では0.3% (n=14)、実薬対照を接種した被験者では0.3% (n=7) であった。ワクチン接種後6ヵ月以内に1つ以上の SAE を報告した被験者の割合は、CAPVAXIVE を接種した被験者では1.4% (n=56)、実薬対照を接種した被験者では2.0% (n=40) であった。ワクチン接種群間では、SAE に関して注目すべき傾向又は不均衡は認められなかった。CAPVAXIVE の接種を受けた被験者2例にワクチン接種に関連ありと判定された SAE が発現した。1例には、ワクチン接種後30分以内に気管支痙攣の急性アレルギー反応（グレード3、要治療）が発現した。もう1例には、ワクチン接種後6日目に注射部位蜂巣炎（グレード4、要入院）が発現した。

特殊集団への接種

1) 妊婦

リスクの概要

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



妊婦を対象とした、適切かつ十分に管理された CAPVAXIVE の試験は実施されていない。妊婦への CAPVAXIVE 接種に関するデータは、妊娠におけるワクチン関連リスクの情報を得るには不十分である。

結合型ポリサッカライドワクチン製剤0.25 mL を雌ラットに交配前2回、妊娠中1回、及び授乳中1回の4回で接種する発生毒性試験が実施された。この試験から、胎児又は離乳前の発育に対する有害な影響は認められなかった [以下の動物のデータ参照]。

データ

動物のデータ

発生毒性試験において、CAPVAXIVE と同一の結合型ポリサッカライドを含有する結合型ポリサッカライドワクチン製剤0.25 mL を雌ラットに接種した。この試験では、雌ラットに1回当たり42 mcg のポリサッカライド（ヒト用量の CAPVAXIVE は1回当たり84 mcg のポリサッカライドを含有する）を筋肉内注射で4回接種した（交配28日前及び7日前、妊娠6日目、並びに授乳7日目）。胚・胎児の死亡又は胎児奇形は認められず、雌の受胎能及び離乳前の発育に対する有害な影響は認められなかった。

2) 授乳婦

リスクの概要

CAPVAXIVE の乳汁の分泌に対する影響、母乳中の存在又は母乳栄養児に対する影響を評価できるヒトのデータは得られていない。母乳育児による発達及び健康上の利益は、母親における CAPVAXIVE の臨床上の必要性、及び CAPVAXIVE による、又は母親の基礎疾患による母乳栄養児への有害な影響の可能性とともに考慮すべきである。予防ワクチンに関して、基礎疾患はワクチンによって予防される疾患に対して感受性を有する。

3) 小児等への接種

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

4) 高齢者への接種

試験1~4全体で、CAPVAXIVE を接種した被験者4,556例のうち、1,487例（32.6%）が65歳以上で、339例（7.4%）が75歳以上であった。試験1では、CAPVAXIVE を接種した被験者1,379例のうち、590例（42.8%）が65歳以上で、126例（9.1%）が75歳以上であった。CAPVAXIVE の安全性については、これらの被験者と65歳未満の被験者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。65歳以上の被験者におけるオプソニン化貪食活性（OPA）応答は、65歳未満の被験者よりも概して低かった。

1.6.2.1.2 EU添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

CAPVAXIVE／Merck Sharp & Dohme B.V.

剤型・含量

注射液（注射剤）

CAPVAXIVEは無色で澄明～乳白光を呈する液である。

1回量（0.5mL）に肺炎球菌ポリサッカライド血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15BのO-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35Bを含む。

効能・効果

CAPVAXIVEは18歳以上の者における肺炎球菌による侵襲性疾患及び肺炎の予防のための能動免疫を適応とする。

用法・用量

用量

18歳以上の者

0.5mLを単回接種

CAPVAXIVEの追加接種の必要性は確立していない。

小児

18歳未満の小児におけるCAPVAXIVEの安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

用法

CAPVAXIVEは筋肉内注射としてのみ接種すること。CAPVAXIVEは成人の上腕の三角筋に接種することが望ましく、神経及び血管並びにその近傍への接種は避けること。

禁忌

ジフテリアトキソイドを含む有効成分又はCAPVAXIVEに含まれる添加剤のいずれかに対する過敏症を呈したことがある者

使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため、接種した製品名及びバッチ番号を明確に記録すること。

アナフィラキシー

全ての注射用ワクチンと同様に、ワクチン接種後にまれに生じるアナフィラキシー反応に備え、適切な医療処置及び管理体制を常に整えておくこと。

併発疾患

急性かつ重度の発熱性疾患又は急性感染症に罹患している者については、ワクチン接種を延期すること。軽微な感染症及び／又は微熱の場合は接種を延期する必要はない。

血小板減少症及び血液凝固障害

CAPVAXIVE は他の筋肉内注射剤と同様に、抗凝固療法を受けている者又は血小板減少症若しくは血友病等の血液凝固障害を有する者については、筋肉内接種により出血又は挫傷が生じる可能性があるため、慎重に接種すること。

不安関連反応

注射針による接種に対する反応として、血管迷走神経性反応（失神）、過換気又はストレス関連反応等のワクチン接種に伴う不安関連反応が発現することがある。ストレス関連反応は一時的なものであり、自然に回復する。失神による怪我を防ぐため、予防措置を講じることが重要である。

免疫不全者

免疫不全を有する集団における CAPVAXIVE の安全性及び免疫原性に関する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。

肺炎球菌ワクチンでの経験に基づき、免疫抑制療法を受けている者を含む免疫不全を有する者では、CAPVAXIVE に対する免疫応答が減弱する可能性がある。

予防効果

他のワクチンと同様に、CAPVAXIVE によるワクチン接種で全ての被接種者を予防できるわけではない。CAPVAXIVE は、ワクチンに含まれる肺炎球菌血清型及び交差反応性血清型15B に対してのみ予防効果を示す。

ナトリウム

CAPVAXIVE の1回接種当たりのナトリウム含有量は1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

ポリソルベート20

CAPVAXIVE は1回接種当たりポリソルベート20を0.5 mg 含有する。ポリソルベートはアレルギー反応を引き起こすおそれがある。

薬物相互作用

異なる注射用ワクチンは、必ず異なる接種部位に接種すること。

CAPVAXIVE は4価インフルエンザワクチン（不活化スプリットワクチン）と同時接種すること

ができる。インフルエンザワクチン以外のワクチンと CAPVAXIVE の同時接種に関するデータはない。

生殖能、妊娠及び授乳婦

妊娠

妊娠における CAPVAXIVE の使用に関するデータはない。

動物試験において、妊娠、胚／胎児の発達、出産又は出産後の発達に関して、直接的又は間接的な悪影響は示されていない。

妊娠中の CAPVAXIVE の接種は、母体及び胎児に対する潜在的ベネフィットがあらゆる潜在的风险を上回る場合にのみ検討すること。

授乳

CAPVAXIVE のヒト乳汁中への移行は不明である。

生殖能

CAPVAXIVE の生殖能に及ぼす影響に関するヒトのデータは得られていない。雌ラットを用いた動物試験では有害な影響は示されていない。

運転及び機械作業への影響

CAPVAXIVE は自動車運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、あっても軽微である。ただし、副反応の項に記載されている事象の一部により、自動車運転又は機械操作能力に一時的に影響を及ぼす可能性がある。

副反応

安全性プロファイルの概要

18歳以上の者における CAPVAXIVE 接種後に最も多く報告された副反応は、事前に規定したものであった。全体として、最も多く報告された副反応は、注射部位疼痛（52.9%）、疲労（25.3%）、頭痛（17.7%）及び筋肉痛（10.4%）であった。

CAPVAXIVE を接種した者における局所性及び全身性の副反応の大部分は、軽度又は中等度（程度又は大きさ）であり、短期間（3日以内）であった。重度の反応（日常生活に支障をきたす事象又は大きさが10 cm を超える事象と定義）は、成人の1.0%以下に発現した[表 1.6-5参照]。

副反応の一覧表

特に記載のない限り、頻度区分は、米国、欧州、アジア太平洋及びアフリカで実施された6つの臨床試験における CAPVAXIVE の安全性評価に基づいている。これらの試験は、安定した基礎疾患の有無を問わず18歳超の4,914例を対象とした。

全年齢層で報告された副反応を器官別大分類ごとに、頻度及び重症度の高い順に下表に示す。頻度は以下のように定義する：



- 極めてよくみられる (1/10以上)
- よくみられる (1/100以上～1/10未満)
- ほとんどみられない (1/1,000以上～1/100未満)
- まれにみられる (1/10,000以上～1/1,000未満)
- 極めてまれにみられる (1/10,000未満)
- 不明 (入手可能なデータから推定不能)

表 1.6-5 副反応一覧表 (原文 Table 1)

器官別大分類	副反応	頻度
血液及びリンパ系障害	リンパ節症	ほとんどみられない
免疫系障害	気管支痙攣を含む過敏症反応	まれにみられる
神経系障害	頭痛	極めてよくみられる
	浮動性めまい	ほとんどみられない
胃腸障害	悪心 下痢 嘔吐	ほとんどみられない
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛*	よくみられる
	関節痛	ほとんどみられない
一般・全身障害及び接種部位の状態	注射部位疼痛 疲労	極めてよくみられる
	注射部位紅斑*	よくみられる
	注射部位腫脹*	
	発熱	
	注射部位そう痒感 悪寒 注射部位内出血	ほとんどみられない

*18～49歳の者では極めてよくみられる

その他の特別な集団

65歳以上の者における安全性

75歳以上の被験者では、65～74歳の被験者と比較して局所性注射部位反応の発現頻度が低かった。CAPVAXIVE を接種した65～74歳の被験者と75歳以上の被験者との間で、その他の有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかった。

HIV 感染成人における安全性

HIV 感染成人における CAPVAXIVE の安全性プロファイルは、15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15)に続いて23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)を接種した場合の安全性プロファイルと概ね同様であった。

副反応が疑われる事象の報告

医薬品の承認後における副反応の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、原文 Appendix V に記載された国の報告システムを通じて、副反応が疑われるあらゆる事象を報告することが求められ

る。

過量接種

CAPVAXIVE はプレフィルドシリンジであるため、過量接種される可能性は低い。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

CAPVAXIVE™ (Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine)

Injection, for intramuscular use

Initial U.S. Approval: 2024

INDICATIONS AND USAGE

CAPVAXIVE™ is a vaccine indicated for:

- active immunization for the prevention of invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B in individuals 18 years of age and older. (1)
- active immunization for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B in individuals 18 years of age and older. (1)

The indication for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. (1)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

2.2 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Allergic Reactions

5.2 Altered Immunocompetence

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use.

- Administer a single 0.5 mL dose. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CAPVAXIVE is an injection. A single dose is 0.5 mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

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

ADVERSE REACTIONS

The most commonly reported (>10%) solicited adverse reactions:

- in individuals 18 through 49 years of age were: injection-site pain (73.1%), fatigue (36.0%), headache (27.5%), myalgia (16.4%), injection-site erythema (13.8%), and injection-site swelling (13.3%). (6.1)
- in individuals 50 years of age and older were: injection-site pain (41.2%), fatigue (19.7%), and headache (11.0%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme LLC at 1-877-888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.

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

Revised: 06/2024

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Individuals 18 years of age and older

14.2 Concomitant Vaccination

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CAPVAXIVE™ is indicated for:

- active immunization for the prevention of invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B in individuals 18 years of age and older.
- active immunization for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B in individuals 18 years of age and older.

The indication for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B is approved under accelerated approval based on immune responses as measured by opsonophagocytic activity (OPA) [see *Clinical Studies (14.1)*]. 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 use.

2.1 Dosage

Administer a single 0.5 mL dose.

2.2 Administration

CAPVAXIVE is a colorless, clear to opalescent solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if particulate matter or discoloration is observed. Administer intramuscularly.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CAPVAXIVE is an injection. A single dose is 0.5 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Allergic Reactions

Appropriate medical treatment must be immediately available to manage potential anaphylactic reactions following administration of CAPVAXIVE.

5.2 Altered Immunocompetence

Individuals with altered immunocompetence, including those receiving immunosuppressive therapy, may have a reduced immune response to CAPVAXIVE.

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.

The most commonly reported (>10%) solicited adverse reactions in individuals 18 through 49 years of age who received CAPVAXIVE were: injection-site pain (73.1%), fatigue (36.0%), headache (27.5%), myalgia (16.4%), injection-site erythema (13.8%), and injection-site swelling (13.3%).

The most commonly reported (>10%) solicited adverse reactions in individuals 50 years of age and older who received CAPVAXIVE were: injection-site pain (41.2%), fatigue (19.7%), and headache (11.0%).

Safety Assessment in Clinical Studies

The safety of CAPVAXIVE was assessed in four clinical studies (Studies 1-4) conducted across the Americas, Europe, and Asia Pacific, which included individuals ranging in age from 18 to 97 years. Across all 4 studies, 4,556 individuals received CAPVAXIVE and 2,021 individuals received an active comparator vaccine. Safety was monitored using an electronic Vaccination Report Card for 30 days postvaccination. Injection-site adverse reactions, systemic adverse reactions, and body temperature were solicited Day 1 through Day 5 postvaccination. Unsolicited adverse events were reported Day 1 through Day 30 postvaccination. Serious adverse events (SAEs) were reported through 6 months postvaccination in all studies.

Demographics of Individuals in Clinical Studies

Across all studies, the mean age of the individuals who were randomized and vaccinated was 53.5 years, and 57.2% were female. The racial distribution was as follows: 76.0% were White, 10.2% were Black or African American, 9.9% were Asian, and 0.5% were American Indian or Alaska Native; 20.6% were of Hispanic or Latino ethnicity. Approximately 34% of vaccinated individuals had one or more prespecified chronic medical conditions known to increase the risk of pneumococcal disease (i.e., diabetes, renal disorders, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic lung disease including asthma, smoking, alcoholism).

Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 18 years of Age and Older

In a double-blind study, Study 1 (NCT05425732), individuals 18 years of age and older who had not previously received a pneumococcal vaccine were enrolled and randomized to receive a single dose of CAPVAXIVE or Prevnar 20. The percentage of individuals 18 through 49 years of age and 50 years of age and older who reported solicited adverse reactions that occurred within 5 days postvaccination of CAPVAXIVE or Prevnar 20 is shown in Table 1. Solicited adverse reactions following administration of CAPVAXIVE lasted a median of 2 days with 81.3% of reactions lasting ≤3 days for individuals 18 through 49 years of age and a median of 1 day with 86.5% of reactions lasting ≤3 days for individuals 50 years of age and older.

Table 1: Individuals With Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 5 Days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 18 through 49 Years of Age and 50 Years of Age and Older – Study 1

		18 through 49 Years of Age		50 Years of Age and older	
		CAPVAXIVE n (%)	Prevnar 20 n (%)	CAPVAXIVE n (%)	Prevnar 20 n (%)
Individuals in population*		200	100	1177	1175
Local adverse reactions†	Severity				
Pain	Any	143 (71.5)	74 (74.0)	464 (39.4)	607 (51.7)
	Mild	95 (47.5)	49 (49.0)	361 (30.7)	504 (42.9)
	Moderate	46 (23.0)	25 (25.0)	102 (8.7)	102 (8.7)
	Severe	2 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Erythema	Any	31 (15.5)	13 (13.0)	64 (5.4)‡	74 (6.3)‡
	Mild (≤ 5.0 cm)	23 (11.5)	10 (10.0)	51 (4.3)	59 (5.0)
	Moderate (>5.0 to ≤ 10.0 cm)	7 (3.5)	3 (3.0)	10 (0.8)	12 (1.0)
	Severe (>10.0 cm)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Swelling	Any	28 (14.0)	14 (14.0)	71 (6.0)	98 (8.3)
	Mild (≤ 5.0 cm)	20 (10.0)	9 (9.0)	53 (4.5)	79 (6.7)
	Moderate (>5.0 to ≤ 10.0 cm)	7 (3.5)	5 (5.0)	15 (1.3)	17 (1.4)
	Severe (>10.0 cm)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
Systemic adverse reactions†	Severity				
Fatigue	Any	81 (40.5)	34 (34.0)	237 (20.1)	230 (19.6)
	Mild	50 (25.0)	21 (21.0)	167 (14.2)	153 (13.0)
	Moderate	29 (14.5)	11 (11.0)	70 (5.9)	72 (6.1)
	Severe	2 (1.0)	2 (2.0)	0	5 (0.4)
Headache	Any	59 (29.5)	24 (24.0)	135 (11.5)	152 (12.9)
	Mild	44 (22.0)	17 (17.0)	102 (8.7)	106 (9.0)
	Moderate	14 (7.0)	7 (7.0)	33 (2.8)	45 (3.8)
	Severe	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
Myalgia	Any	33 (16.5)	14 (14.0)	70 (5.9)	79 (6.7)
	Mild	15 (7.5)	9 (9.0)	40 (3.4)	42 (3.6)
	Moderate	15 (7.5)	4 (4.0)	30 (2.5)	36 (3.1)
	Severe	3 (1.5)	1 (1.0)	0	1 (0.1)
Pyrexia§	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	7 (3.5)	1 (1.0)	15 (1.3)	15 (1.3)
	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) to $<38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	3 (1.5)	0	7 (0.6)	7 (0.6)
	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F) to $<39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	2 (1.0)	0	6 (0.5)	5 (0.4)
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.3)

* Every individual is counted a single time for each applicable row and column.

† Injection-site erythema, injection-site pain, injection-site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

‡ Includes one individual with an event of missing / unknown intensity.

§ Pyrexia was defined as temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Percentages are based on the number of individuals with temperature data: 18 through 49 years of age: CAPVAXIVE, n=199, Prevnar 20, n=100. 50 years of age and older: CAPVAXIVE, n=1169, Prevnar 20, n=1170.

Mild: does not interfere with activity; Moderate: interferes with activity; Severe: prevents daily activity.

In Study 2 (NCT05464420), individuals 18 through 49 years of age who had not previously received a pneumococcal vaccine were enrolled and randomized to receive a single dose of CAPVAXIVE or PNEUMOVAX 23. The percentage of individuals 18 through 49 years of age with solicited adverse reactions that occurred within 5 days postvaccination of CAPVAXIVE or PNEUMOVAX 23 is shown in Table 2.

Table 2: Individuals with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 5 Days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 18 through 49 Years of Age – Study 2

		CAPVAXIVE n (%)	PNEUMOVAX 23 n (%)
Individuals in population*		1,616	541
Local adverse reactions†	Severity		
Pain	Any	1,184 (73.3)	328 (60.6)
	Mild	759 (47.0)	234 (43.3)
	Moderate	395 (24.4)	86 (15.9)
	Severe	30 (1.9)	8 (1.5)
Erythema	Any	219 (13.6)	41 (7.6)
	Mild (≤ 5.0 cm)	143 (8.8)	30 (5.5)
	Moderate (>5.0 to ≤ 10.0 cm)	57 (3.5)	8 (1.5)
	Severe (>10.0 cm)	19 (1.2)	3 (0.6)
Swelling	Any	213 (13.2)	41 (7.6)
	Mild (≤ 5.0 cm)	148 (9.2)	29 (5.4)
	Moderate (>5.0 to ≤ 10.0 cm)	55 (3.4)	10 (1.8)
	Severe (>10.0 cm)	10 (0.6)	2 (0.4)
Systemic adverse reactions†	Severity		
Fatigue	Any	573 (35.5)	184 (34.0)
	Mild	338 (20.9)	119 (22.0)
	Moderate	201 (12.4)	60 (11.1)
	Severe	34 (2.1)	5 (0.9)
Headache	Any	440 (27.2)	116 (21.4)
	Mild	275 (17.0)	70 (12.9)
	Moderate	151 (9.3)	43 (7.9)
	Severe	14 (0.9)	3 (0.6)
Myalgia	Any	264 (16.3)	47 (8.7)
	Mild	146 (9.0)	33 (6.1)
	Moderate	103 (6.4)	12 (2.2)
	Severe	15 (0.9)	2 (0.4)
Pyrexia‡	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)	48 (3.0)	12 (2.2)
	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) to $<38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	31 (1.9)	4 (0.7)
	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F) to $<39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	11 (0.7)	2 (0.4)
	$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ (102.2°F)	6 (0.4)	6 (1.1)

* Every individual is counted a single time for each applicable row and column.

† Injection-site erythema, injection-site pain, injection-site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

‡ Pyrexia was defined as temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination. Percentages are based on the number of individuals with temperature data: CAPVAXIVE, n=1,606; PNEUMOVAX 23, n=541.

Mild: does not interfere with activity; Moderate: interferes with activity; Severe: prevents daily activity

Individuals 50 Years of Age and Older Who Previously Received Pneumococcal Vaccines

Study 3 (NCT05420961) enrolled individuals 50 years of age and older who had previously received a pneumococcal vaccine at least 1 year prior to enrollment. Participants were enrolled into 1 of 3 cohorts based on their pneumococcal vaccination history (cohort 1: PNEUMOVAX 23, cohort 2: Prevnar 13, or cohort 3: PNEUMOVAX 23 followed by or preceded by Prevnar 13, PNEUMOVAX 23 preceded by VAXNEUVANCE, or VAXNEUVANCE alone). Participants in cohort 1 were randomized to receive CAPVAXIVE or VAXNEUVANCE, participants in cohort 2 were randomized to receive CAPVAXIVE or PNEUMOVAX 23, and participants in cohort 3 received CAPVAXIVE. The percentage of individuals with solicited adverse reactions that occurred within 5 days postvaccination of CAPVAXIVE or active comparator is shown in Table 3.

Table 3: Individuals with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Within 5 Days Postvaccination in Individuals 50 Years of Age and Older with Prior Pneumococcal Vaccination – Study 3

		Cohort 1*		Cohort 2†		Cohort 3‡
		CAPVAXIVE n (%)	VAXNEUVANCE n (%)	CAPVAXIVE n (%)	PNEUMOVAX 23 n (%)	CAPVAXIVE n (%)
Individuals in population§		230	117	174	85	105
Local adverse reactions¶	Severity					
Pain	Any	82 (35.7)	51 (43.6)	72 (41.4)	40 (47.1)	46 (43.8)
	Mild	65 (28.3)	43 (36.8)	52 (29.9)	30 (35.3)	37 (35.2)
	Moderate	16 (7.0)	8 (6.8)	20 (11.5)	10 (11.8)	9 (8.6)
	Severe	1 (0.4)	0	0	0	0
Erythema	Any	17 (7.4)	9 (7.7)	13 (7.5)	8 (9.4)	8 (7.6)
	Mild (\leq 5.0 cm)	10 (4.3)	6 (5.1)	5 (2.9)	2 (2.4)	4 (3.8)
	Moderate ($>$ 5.0 to \leq 10.0 cm)	5 (2.2)	2 (1.7)	6 (3.4)	6 (7.1)	3 (2.9)
	Severe ($>$ 10.0 cm)	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.1)	0	1 (1.0)
Swelling	Any	19 (8.3)	10 (8.5)	8 (4.6)	14 (16.5)	11 (10.5)
	Mild (\leq 5.0 cm)	15 (6.5)	9 (7.7)	6 (3.4)	7 (8.2)	6 (5.7)
	Moderate ($>$ 5.0 to \leq 10.0 cm)	4 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.1)	7 (8.2)	4 (3.8)
	Severe ($>$ 10.0 cm)	0	0	0	0	1 (1.0)
Systemic adverse reactions¶	Severity					
Fatigue	Any	33 (14.3)	20 (17.1)	33 (19.0)	11 (12.9)	23 (21.9)
	Mild	25 (10.9)	11 (9.4)	24 (13.8)	6 (7.1)	19 (18.1)
	Moderate	8 (3.5)	9 (7.7)	8 (4.6)	5 (5.9)	4 (3.8)
	Severe	0	0	1 (0.6)	0	0
Headache	Any	16 (7.0)	11 (9.4)	18 (10.3)	10 (11.8)	9 (8.6)
	Mild	10 (4.3)	9 (7.7)	10 (5.7)	7 (8.2)	9 (8.6)
	Moderate	5 (2.2)	2 (1.7)	8 (4.6)	3 (3.5)	0
	Severe	1 (0.4)	0	0	0	0
Myalgia	Any	17 (7.4)	3 (2.6)	17 (9.8)	8 (9.4)	9 (8.6)
	Mild	9 (3.9)	2 (1.7)	7 (4.0)	4 (4.7)	7 (6.7)
	Moderate	8 (3.5)	1 (0.9)	9 (5.2)	4 (4.7)	2 (1.9)
	Severe	0	0	1 (0.6)	0	0
Pyrexia#	\geq 38.0°C (100.4°F)	4 (1.7)	3 (2.6)	5 (2.9)	1 (1.2)	0
	\geq 38.0°C (100.4°F) to $<$ 38.5°C (101.3°F)	2 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0
	\geq 38.5°C (101.3°F) to $<$ 39.0°C (102.2°F)	2 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
	\geq 39.0°C (102.2°F)	0	1 (0.9)	2 (1.1)	0	0

* Cohort 1 prior vaccination with PNEUMOVAX 23

† Cohort 2 prior vaccination with Prevnar 13

‡ Cohort 3 prior vaccination with Prevnar 13+PNEUMOVAX 23 (n=45), or VAXNEUVANCE+PNEUMOVAX 23 (n=5), or PNEUMOVAX 23+Prevnr 13 (n=54), or VAXNEUVANCE (n=1) or Prevnr 20 (n=0)

§ Every individual is counted a single time for each applicable row and for each column.

¶ Injection-site erythema, injection-site pain, injection-site swelling, fatigue, headache, and myalgia were solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

Pyrexia was defined as temperature \geq 38.0°C (100.4°F) solicited from Day 1 through Day 5 postvaccination.

Mild: does not interfere with activity; Moderate: interferes with activity; Severe: prevents daily activity

Safety with Concomitant Influenza Vaccine Administration

In Study 4 (NCT05526716), individuals 50 years of age and older with or without a history of prior pneumococcal vaccination were enrolled and randomized to receive either CAPVAXIVE and quadrivalent influenza vaccine [Fluzone Quadrivalent, (QIV)] concomitantly followed by placebo 30 days later (concomitant group), or QIV and placebo concomitantly followed by CAPVAXIVE 30 days later (sequential group).

In Study 4, the rates and severity of solicited systemic adverse reactions and solicited local adverse reactions at the CAPVAXIVE injection site were similar when CAPVAXIVE was administered with or without inactivated QIV.

Serious Adverse Events

Across studies 1-4, the proportion of individuals reporting 1 or more SAEs within 1-month postvaccination was 0.3% in individuals vaccinated with CAPVAXIVE (n=14) and 0.3% in individuals vaccinated with an active comparator (n=7). The proportion of individuals reporting 1 or more SAEs within 6 months postvaccination was 1.4% in individuals vaccinated with CAPVAXIVE (n=56) and 2.0% in individuals vaccinated with an active comparator (n=40). There were no notable patterns or imbalances between vaccine groups for SAEs. Two individuals who received CAPVAXIVE had SAEs considered related to vaccination. One individual experienced an acute allergic reaction of bronchospasm (Grade 3, required medical intervention) which occurred within 30 minutes postvaccination; one individual experienced injection-site cellulitis (Grade 4, required hospitalization) on Day 6 postvaccination.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

There are no adequate and well-controlled studies of CAPVAXIVE in pregnant individuals. Data on CAPVAXIVE administered to pregnant individuals are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study has been performed in female rats administered 0.25 mL of a conjugated polysaccharide vaccine formulation on four occasions: twice prior to mating, once during gestation, and once during lactation. This study revealed no adverse effects on fetal or preweaning development. [see *Animal Data below*].

Data

Animal Data

In a developmental toxicity study, female rats were administered 0.25 mL of a conjugated polysaccharide vaccine formulation containing the same conjugated polysaccharides as in CAPVAXIVE. Animals received 42 mcg polysaccharide per dose (a full human dose of CAPVAXIVE contains 84 mcg polysaccharide/dose) by intramuscular injection on four occasions: 28 and 7 days prior to mating, on gestation day 6, and on lactation day 7. There were no embryofetal deaths or fetal malformations, and no adverse effects on female fertility and preweaning development were observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Across studies 1-4, of the 4,556 individuals who received CAPVAXIVE, 1,487 individuals (32.6%) were 65 years of age and older, and 339 individuals (7.4%) were 75 years of age and older. In Study 1, of the 1,379 individuals who received CAPVAXIVE, 590 individuals (42.8%) were 65 years of age and older, and

126 individuals (9.1%) were 75 years of age and older. No clinically meaningful differences in safety of CAPVAXIVE were observed between these individuals and individuals less than 65 years of age. The opsonophagocytic activity (OPA) responses in individuals 65 years of age and older were generally lower than those observed in individuals less than 65 years of age.

11 DESCRIPTION

CAPVAXIVE (Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine) is an injection for intramuscular use. CAPVAXIVE is a sterile solution of purified capsular polysaccharides from *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B (de-O-acetylated prior to conjugation), 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B individually conjugated to CRM197 carrier protein. CRM197 is a nontoxic mutant of diphtheria toxin (originating from *Corynebacterium diphtheriae* C7) expressed recombinantly in *Pseudomonas fluorescens*.

Each *S. pneumoniae* serotype is grown separately in media containing yeast extract, dextrose, salts, and soy peptone. The pneumococcal bacteria are inactivated after growth by addition of phenol to the culture media. Subsequently, each polysaccharide is purified to produce a powder using a series of chemical and physical methods. Serotype 15B polysaccharide is de-O-acetylated (deOAc 15B). The purified polysaccharides are chemically activated. Recombinant *P. fluorescens* expressing CRM197 is grown in a glycerol-based, chemically-defined salt medium. The CRM197 is then purified by chromatography and ultrafiltration. Each polysaccharide is individually conjugated to CRM197 carrier protein to create 21 individual conjugates. The final vaccine is prepared by blending the 21 conjugated polysaccharides in a final buffer containing histidine, polysorbate 20, and sodium chloride.

Each 0.5 mL dose contains a total of 84 mcg of pneumococcal polysaccharide antigen (4 mcg each of polysaccharide serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B (deOAc 15B), 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B) conjugated to approximately 65 mcg of CRM197 carrier protein, 1.55 mg L-histidine, 0.50 mg of polysorbate 20, 4.49 mg sodium chloride, and water for injection.

CAPVAXIVE does not contain any preservatives.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Protection against invasive pneumococcal disease is conferred mainly by opsonophagocytic killing of *S. pneumoniae*. CAPVAXIVE induces OPA against 22 *S. pneumoniae* serotypes. The de-O-acetylated polysaccharide from serotype 15B has a molecular structure similar to the polysaccharide from serotype 15C and induces OPA to serotype 15C. The deOAc15B also induces cross-reactive OPA against serotype 15B. An OPA titer 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

CAPVAXIVE has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of male fertility in animals.

14 CLINICAL STUDIES

For studies 1-4, immunogenicity was assessed by serotype-specific opsonophagocytic activity (OPA) responses at 1-month postvaccination. The primary immunogenicity endpoints included OPA geometric mean titers (GMTs) and the proportion of individuals who achieved ≥ 4 -fold rise in OPA responses from prevaccination to 1-month postvaccination.

14.1 Individuals 18 years of age and older

The effectiveness of CAPVAXIVE in individuals 18 years of age and older for the prevention of invasive disease caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F and 35B and for the prevention of pneumonia caused by *S. pneumoniae* serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B,

24F, 31, 33F, and 35B was demonstrated based on comparative immunogenicity to a licensed pneumococcal vaccine (Prevnar 20).

Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 50 years of age and older

In Study 1, 2,362 pneumococcal vaccine-naïve individuals 50 years of age and older were randomized to receive either CAPVAXIVE or Prevnr 20. [see Adverse Reactions (6.1).]

Table 4 summarizes the 21 serotype-specific OPA geometric mean antibody titers (GMTs) at 30 days postvaccination. The study demonstrated that CAPVAXIVE is noninferior to Prevnr 20 for the 10 shared serotype polysaccharides and induces statistically significantly greater OPA GMTs compared to Prevnr 20 for 10 of 11 serotype polysaccharides unique to CAPVAXIVE. Serotype 15C did not meet the criterion for statistical significance.

Table 5 summarizes the proportion of individuals who achieved a ≥4-fold rise from prevaccination to 1-month postvaccination for OPA responses. For 10 of 11 serotype polysaccharides unique to CAPVAXIVE, CAPVAXIVE induced statistically significantly greater OPA responses compared to Prevnr 20. Serotype 15C did not meet the criterion for statistical significance.

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

Pneumococcal Serotype	CAPVAXIVE (N = 1179)		Prevnr 20 (N = 1177)		GMT Ratio* (CAPVAXIVE/Prevnr 20) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 Common Serotypes[†]					
3	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)
6A	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)
7F	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)
8	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)
10A	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)
11A	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)
12F	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)
19A	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)
22F	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)
33F	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)
11 Serotypes Unique to CAPVAXIVE [‡]					
9N	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)
15A	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)
15C	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)
16F	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)
17F	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)
20A	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)
23A	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)
23B	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)
24F	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)
31	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)
35B	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI were estimated from a constrained Longitudinal Data Analysis model.

[†] Non-inferiority for the serotypes common to CAPVAXIVE and Prevnr 20 was based on the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/Prevnr 20) being >0.5.

[‡] Statistically significantly greater OPA responses for the serotypes unique to CAPVAXIVE compared to Prevnr 20 were based on the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/Prevnr 20) being >2.0.

N=Number of individuals randomized and vaccinated; n=Number of individuals contributing to the analysis.

Table 5: Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 50 years of Age and Older With a ≥4-Fold Rise in OPA Responses for Serotypes Unique to CAPVAXIVE (Study 1)

Pneumococcal Serotype	CAPVAXIVE (N=1179)	Prevnar 20 (N=1177)	Percentage Point Difference (CAPVAXIVE – Prevnar 20)
	Observed Response Percentage (m/n)	Observed Response Percentage (m/n)	Estimate (95% CI)*,†
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)
20A	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)
23B	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)

* Estimated difference and CI were based on the stratified Miettinen & Nurminen method.

† Statistically significantly greater OPA responses were based on the lower bound of the 2-sided 95% CI of the differences (CAPVAXIVE – Prevnar 20) between the percentages of individuals with a ≥4-fold rise from prevaccination to 1-month postvaccination being >10 percentage points.

N=Number of individuals randomized and vaccinated; m=Number of individuals with the indicated response; n=Number of individuals contributing to the analysis

In Study 1, 64.7% of individuals 50 years of age and older, who received CAPVAXIVE, had ≥4-fold rise in cross-reactive OPA titers for serotype 15B, which met the prespecified success criterion (lower bound of the 2-sided 95% CI of the proportion of individuals with a ≥4-fold rise in OPA responses is >50%). In a descriptive analysis, the *S. pneumoniae* serotype 15B OPA GMT was 4,400.6 following administration of CAPVAXIVE, and 4,640.0 following administration of Prevnar 20, with a GMT ratio of 0.95 (95% CI: 0.84, 1.07).

Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 18 through 49 Years of Age

In Study 1, pneumococcal vaccine-naïve individuals 18 through 49 years of age were randomized in a 2:1 ratio to receive CAPVAXIVE or Prevnar 20. [See Adverse Reactions (6.1).]

Effectiveness of CAPVAXIVE in individuals 18 through 49 years of age was assessed by a comparison of the OPA responses induced by CAPVAXIVE in this age group to the OPA responses of individuals 50 through 64 years of age. The OPA responses of individuals 18 through 49 years of age to each of 22 *S. pneumoniae* serotypes met the criteria for immunobridging as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio for each serotype was >0.5 (see Table 6). The *S. pneumoniae* serotype 15B cross-reactive OPA GMT was 10,976.7 following administration of CAPVAXIVE in individuals 18 through 49 years of age and 5,438.9 following administration of CAPVAXIVE in individuals 50 through 64 years of age, with a GMT ratio of 2.02 (95% CI: 1.57, 2.60).

Table 6: Comparison of Serotype-Specific OPA GMTs in Pneumococcal Vaccine-Naïve Individuals 18 through 49 Years of Age to 50 through 64 Years of Age Who Received CAPVAXIVE (Study 1)

Pneumococcal Serotype	18 through 49 years (N = 200)		50 through 64 years (N = 589)		GMT Ratio*,† (18 through 49 years / 50 through 64 years) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT	
3	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)
6A	196	5289.6	569	2572.9	2.06 (1.61, 2.62)
7F	198	6447.2	571	4278.8	1.51 (1.23, 1.84)
8	197	4516.0	571	3004.7	1.50 (1.26, 1.79)
9N	197	17283.2	570	8791.4	1.97 (1.59, 2.43)
10A	197	6808.1	575	4382.6	1.55 (1.26, 1.92)
11A	196	5871.6	564	3785.8	1.55 (1.26, 1.91)
12F	196	6150.4	574	3561.2	1.73 (1.37, 2.17)
15A	184	11319.2	550	5901.2	1.92 (1.55, 2.37)
15C	195	10194.0	570	5708.0	1.79 (1.36, 2.35)
16F	193	8877.0	571	5720.0	1.55 (1.26, 1.91)
17F	194	16070.6	568	10068.0	1.60 (1.26, 2.02)
19A	198	2773.2	574	2374.6	1.17 (0.97, 1.40)
20A	197	13150.0	575	7562.7	1.74 (1.39, 2.18)
22F	198	9299.6	568	4683.6	1.99 (1.58, 2.49)
23A	192	8848.7	561	4739.5	1.87 (1.43, 2.44)
23B	198	2140.1	575	1420.9	1.51 (1.11, 2.04)
24F	197	4137.6	570	3047.2	1.36 (1.10, 1.67)
31	195	8005.6	570	3820.7	2.10 (1.63, 2.69)
33F	197	34805.5	570	17607.4	1.98 (1.52, 2.57)
35B	198	13933.4	573	9053.9	1.54 (1.26, 1.87)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI were estimated from a Longitudinal Data Analysis model.

† Immunobridging was based on the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (18 through 49 years / 50 through 64 years) being >0.5.

N=Number of individuals randomized and vaccinated; n=Number of individuals contributing to the analysis.

Individuals 50 years of age and older with Prior Pneumococcal Vaccination

Study 3, a descriptive Phase 3 study, enrolled individuals 50 years of age and older who were previously vaccinated with other pneumococcal vaccines at least 1 year prior to study entry. Participants were enrolled into 1 of 3 cohorts based on their pneumococcal vaccination history (cohort 1: PNEUMOVAX 23, cohort 2: Prevnar 13, or cohort 3: PNEUMOVAX 23 followed by or preceded by Prevnar 13, PNEUMOVAX 23 preceded by VAXNEUVANCE, or VAXNEUVANCE alone).

Participants in cohort 1 were randomized to receive CAPVAXIVE (n=231) or VAXNEUVANCE (n=119), participants in cohort 2 were randomized to receive CAPVAXIVE (n=176) or PNEUMOVAX 23 (n=85), and participants in cohort 3 were allocated to receive CAPVAXIVE (n=106).

In each of the 3 cohorts, serotype-specific OPA GMTs and the proportion of individuals with ≥4-fold rise in OPA responses from baseline to 1-month postvaccination were assessed. In Cohort 1, CAPVAXIVE elicited OPA responses that were comparable to VAXNEUVANCE for the 6 common serotypes, and higher for the 15 unique serotypes and serotype 15B. In Cohort 2, CAPVAXIVE elicited OPA responses comparable to PNEUMOVAX 23 for the 12 common serotypes and serotype 15B, and higher for the 9 unique serotypes. OPA responses to CAPVAXIVE were similar across the 3 cohorts of participants who previously received one or more pneumococcal vaccines.

14.2 Concomitant Vaccination

In a double-blind study (Study 4), 1,080 individuals 50 years of age and older, with or without a history of prior pneumococcal vaccination, were randomized in a 1:1 ratio. One vaccination group received

CAPVAXIVE and QIV concomitantly, followed by placebo 30 days later (concomitant group). A second vaccination group received QIV and placebo concomitantly, followed by CAPVAXIVE 30 days later (sequential group). Antibody responses were assessed 1-month postvaccination.

The OPA responses to CAPVAXIVE administered concomitantly with QIV were non-inferior to the OPA responses to CAPVAXIVE administered sequentially after QIV for 20 of 21 serotypes [lower bound of the 2-sided 95% CI of the GMT ratio (concomitant group/sequential group) was >0.5]; the non-inferiority was not met for serotype 23B [lower bound of the 2-sided 95% CI of the GMT ratio (concomitant group/sequential group) was 0.44]. The OPA response to serotype 15B was not assessed for non-inferiority. In a descriptive analysis, the OPA GMT in the concomitant group was 3,438.7 and in the sequential group was 4,440.5, with a GMT ratio of 0.77 (95% CI: 0.64, 0.94). The influenza strain-specific hemagglutination inhibition (HAI) responses to QIV administered concomitantly with CAPVAXIVE were non-inferior to the HAI responses to QIV administered alone for 3 of 4 influenza strains [lower bound of the 2-sided 95% CIs for HAI GMT ratios (concomitant group/sequential group) was >0.67 (non-inferiority margin); the lower bound was 0.67 for the A/H3N2 influenza strain].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CAPVAXIVE is supplied as follows:

NDC 0006-4347-01: Carton of one single-dose prefilled Luer Lock syringe with tip cap, containing 1 dose of 0.5 mL (NDC 0006-4347-99).

NDC 0006-4347-02: Carton of ten single-dose prefilled Luer Lock syringes with tip caps, each syringe containing 1 dose of 0.5 mL (NDC 0006-4347-99).

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

Do not freeze. Protect from light.

The tip cap and plunger stopper are not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

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

Manufactured by: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

U.S. license number 0002

For patent information: www.msd.com/research/patent

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

uspi-v116-i-2406r000

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAPVAXIVE solution for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 mL) contains:

Pneumococcal polysaccharide serotype 3 ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 6A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 7F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 8 ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 9N ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 10A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 11A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 12F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 15A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide from deOAc15B (de-O-acetylated serotype 15B) ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 16F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 17F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 19A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 20A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 22F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 23A ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 23B ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 24F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 31 ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 33F ¹	4 mcg
Pneumococcal polysaccharide serotype 35B ¹	4 mcg

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

1 dose (0.5 mL) contains approximately 65 mcg CRM₁₉₇ carrier protein.

Excipient(s) with known effect

1 dose (0.5mL) contains 0.5 mg polysorbate 20.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The vaccine is a colourless, clear to opalescent solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

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

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

Individuals 18 years of age and older

1 dose (0.5 mL).

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

Paediatric population

The safety and efficacy of CAPVAXIVE in children younger than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

CAPVAXIVE should be administered by intramuscular injection only. This vaccine should be administered preferably in the deltoid muscle of the upper arm in adults, with care to avoid injection into or near nerves and blood vessels.

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

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

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

Anaphylaxis

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

Concurrent illness

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

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution in individuals

receiving anticoagulant therapy or those with thrombocytopenia or any coagulation disorder (such as haemophilia) because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation or stress-related reactions may occur in association with vaccination as a response to the needle injection.

Stress-related reactions are temporary and resolve on their own. It is important that precautions are in place to avoid injury from fainting.

Immunocompromised individuals

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

Based on experience with pneumococcal vaccines, immunocompromised individuals, including those receiving immunosuppressive therapy, may have a reduced immune response to CAPVAXIVE.

Protection

As with any vaccine, vaccination with CAPVAXIVE may not protect all vaccine recipients. This vaccine will only protect against *Streptococcus pneumoniae* serotypes included in the vaccine and to the cross-reactive serotype 15B (see sections 2 and 5.1).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

Polysorbate 20

This medicinal product contains 0.5 mg of polysorbate 20 in each dose. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

CAPVAXIVE can be administered concomitantly with quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated). There are no data on the concomitant administration of CAPVAXIVE with vaccines other than influenza vaccines.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of CAPVAXIVE in pregnant women.

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

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

Breast-feeding

It is unknown whether CAPVAXIVE is excreted in human milk.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions following vaccination with CAPVAXIVE in individuals 18 years of age and older were solicited. Overall, the most frequently reported adverse reactions were injection-site pain (52.9%), fatigue (25.3%), headache (17.7%), and myalgia (10.4%).

The majority of local and systemic adverse reactions for individuals who received CAPVAXIVE were mild or moderate (based on intensity or size) and of short duration (≤ 3 days); severe reactions (defined as an event that prevents normal daily activity or size > 10 cm) occurred in $\leq 1.0\%$ of adults (see Table 1).

Tabulated list of adverse reactions

Unless otherwise stated the frequency categories are based on the safety of CAPVAXIVE assessed in 6 clinical studies, conducted across the Americas, Europe, Asia Pacific and Africa which included 4 914 individuals >18 years of age; with or without stable underlying medical conditions.

Adverse reactions reported for all age groups are listed in this section per system organ class, in decreasing order of frequency and seriousness. The frequency is defined as follows:

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

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity reaction, including bronchospasm	Rare
Nervous system disorders	Headache	Very Common
	Dizziness	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea Diarrhoea Vomiting	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia*	Common
	Arthralgia	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection-site pain Fatigue	Very common
	Injection-site erythema* Injection-site swelling* Pyrexia	Common
	Injection-site pruritus Chills Injection-site bruising	Uncommon

* very common in individuals 18 to 49 years of age

Other special populations

Safety in individuals 65 years of age and older

A lower frequency of local injection-site reactions was observed in participants 75 years of age and older compared to participants 65 to 74 years of age. There were no clinically meaningful differences for other adverse events in participants 65 to 74 years of age and 75 years of age and older who received CAPVAXIVE.

Safety in adults living with HIV

The safety profile of CAPVAXIVE in adults living with HIV was generally comparable to the safety profile of pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (PCV15) followed by pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV23, see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Overdose with CAPVAXIVE is unlikely due to its presentation as a pre-filled syringe.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

CAPVAXIVE contains 21 pneumococcal capsular polysaccharides from *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B), which are known to contribute to the pathogenicity of pneumococci in adults. Each serotype of activated polysaccharide is individually conjugated to a carrier protein (CRM₁₉₇), and elicits antibodies that enhance opsonisation, phagocytosis, and killing of pneumococci to protect against pneumococcal disease. CAPVAXIVE elicits a T-cell dependent immune response. Carrier protein-specific helper T-cells support specificity, functionality, and maturation of serotype-specific B-cells.

Immune responses following natural exposure to *Streptococcus pneumoniae* or following pneumococcal vaccination can be determined through the assessments of opsonophagocytic activity (OPA) responses, to assess functional antibodies capable of opsonizing pneumococcal capsular polysaccharides for presentation to phagocytic cells for engulfment and subsequent killing. OPA responses are considered an important immunologic surrogate measure of protection against pneumococcal disease in adults. Specific threshold values that correlate with protection in adults have not been defined. There is a positive correlation between OPA responses and anti-capsular Immunoglobulin G (IgG) responses.

Serotype-specific immune responses (OPA and IgG) for the 21 serotypes contained in CAPVAXIVE and the cross-reactive serotype 15B were measured using a validated multiplexed opsonophagocytic assay (MOPA) and pneumococcal electrochemiluminescence (Pn ECL) assay. Serotype 15C represents the immune response to the deOAc15B polysaccharide as the molecular structure for deOAc15B and 15C are similar.

Clinical efficacy and safety

Clinical trials experience in individuals 18 years of age and older

Six Phase 3, clinical studies (Protocol 003, Protocol 004, Protocol 005, Protocol 006, Protocol 007, and Protocol 010) conducted across the Americas, Europe, Asia Pacific and Africa evaluated the immunogenicity of CAPVAXIVE in 8 369 individuals 18 years of age and older, of whom 5 450 received CAPVAXIVE. Participants enrolled in the Phase 3 studies included adults across different age groups; approximately 32% were 18 to 49 years of age, 32% were 50 to 64 years of age, 29% were 65 to 74 years of age, and 8% were 75 years of age and older. Of those vaccinated, 14% had received other prior pneumococcal vaccines, 33% had risk factors for pneumococcal disease (e.g., alcoholism, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic lung disease including asthma, diabetes, renal disorders, smoking) and approximately 4% were adults living with HIV, which is associated with high risk of pneumococcal disease.

In each study, immunogenicity was assessed by serotype-specific OPA and IgG responses at 1-month postvaccination.

Clinical trials conducted in pneumococcal vaccine-naïve adults

CAPVAXIVE effectiveness in adults against invasive pneumococcal disease and pneumonia was assessed based on comparative immunogenicity to a licensed pneumococcal vaccine (pneumococcal 20-valent conjugate vaccine (PCV20) and PPSV23).

Protocol 003

In a double-blind study, 2 362 pneumococcal vaccine-naïve individuals 50 years of age and older were randomised to receive either CAPVAXIVE or PCV20. The immune response as assessed by the geometric mean titre (GMT) ratio (CAPVAXIVE/PCV20) is presented in Table 2.

CAPVAXIVE met the pre-defined statistical noninferiority criterion compared to PCV20 for the 10

serotypes included in both vaccines as assessed by the geometric mean titre (GMT) ratio (CAPVAXIVE/PCV20) where the noninferiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% Confidence Interval (CI) were > 0.5 . CAPVAXIVE met the predefined superiority criterion compared to PCV20 for all but one (15C) of the 11 additional serotypes to CAPVAXIVE as assessed by the GMT ratio (CAPVAXIVE/PCV20) where the statistical superiority criterion was met if the lower bound of the 2 sided 95% CI were > 2.0 (see Table 2).

Table 2: Serotype-specific OPA GMTs in pneumococcal vaccine-naïve individuals ≥ 50 years of age (Protocol 003)

Pneumococcal Serotype	CAPVAXIVE (N=1 179)		PCV 20 (N=1 177)		GMT Ratio* (CAPVAXIVE/PCV20) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 Shared Serotypes[†]					
3	1 154	274.0	1 161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)
6A	1 148	2 302.0	1 153	2 972.5	0.77 (0.68, 0.88)
7F	1 152	3 637.4	1 158	3 429.9	1.06 (0.95, 1.18)
8	1 155	2 501.3	1 158	1 811.1	1.38 (1.25, 1.53)
10A	1 161	3 893.4	1 159	4 678.0	0.83 (0.75, 0.93)
11A	1 145	3 232.6	1 150	2 092.8	1.54 (1.39, 1.72)
12F	1 160	2 641.2	1 161	2 499.6	1.06 (0.92, 1.21)
19A	1 159	2 136.1	1 162	2 871.8	0.76 (0.69, 0.84)
22F	1 147	3 874.5	1 154	4 770.1	0.81 (0.72, 0.92)
33F	1 154	13 558.9	1 157	11 742.1	1.15 (1.01, 1.32)
11 Additional Serotypes in CAPVAXIVE[‡]					
9N	1 147	7 470.7	1 150	1 640.4	4.55 (4.12, 5.04)
15A	1 107	5 237.2	1 102	1 589.0	3.30 (2.91, 3.74)
15C	1 153	4 216.2	1 158	2 072.3	2.03 (1.77, 2.34)
16F	1 151	4 868.2	1 153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)
17F	1 148	7 764.9	1 156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)
20A	1 161	6 099.2	1 155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)
23A	1 132	3 737.2	1 104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)
23B	1 160	1 082.5	1 160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)
24F	1 153	2 728.6	1 130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)
31	1 153	3 132.5	1 154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)
35B	1 153	8 527.8	1 159	1 383.0	6.17 (5.59, 6.80)
Cross-reactive serotype					
15B	1 140	4 400.6	1 141	4 640.0	0.95 (0.84, 1.07)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI were estimated from a constrained Longitudinal Data Analysis model.

[†] The noninferiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/PCV20) was > 0.5 .

[‡] The superiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/PCV20) was > 2.0 .

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

CAPVAXIVE met the superiority criterion compared to PCV20 for 10 of additional 11 serotypes (except 15C) in CAPVAXIVE as assessed by the proportion of individuals who achieved a ≥ 4 -fold rise from prevaccination to 1-month postvaccination for OPA responses. The superiority criterion was defined as the difference between CAPVAXIVE and PCV20 being > 10 percentage points.

Immunobridging in pneumococcal vaccine-naïve individuals 18 to 49 years of age

In a double-blind study pneumococcal vaccine-naïve individuals 18 to 49 years of age were randomised in a 2:1 ratio to receive CAPVAXIVE (N=200) or PCV20 (N=100). The 18 to 49 year old group who received CAPVAXIVE (N=200) was compared to the 50 to 64 year old group (N=589) which also had received CAPVAXIVE to evaluate the OPA responses.

CAPVAXIVE successfully immunobridged serotype-specific immune responses to each of the 21 vaccine serotypes in individuals 18 to 49 years of age to individuals 50 to 64 years of age, as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio for each serotype was > 0.5 (see Table 3).

Table 3: Comparison of serotype-specific OPA GMTs in pneumococcal vaccine-naïve individuals 18-49 years of age to 50-64 years of age who received CAPVAXIVE (Protocol 003)

Pneumococcal Serotype	18-49 years (N=200)		50-64 years (N=589)		GMT Ratio*† (18-49 years/50-64 years) (95% CI)*
	n	GMT	n	GMT	
3	194	308.6	572	282.7	1.09 (0.90, 1.33)
6A	196	5 289.6	569	2 572.9	2.06 (1.61, 2.62)
7F	198	6 447.2	571	4 278.8	1.51 (1.23, 1.84)
8	197	4 516.0	571	3 004.7	1.50 (1.26, 1.79)
9N	197	17 283.2	570	8 791.4	1.97 (1.59, 2.43)
10A	197	6 808.1	575	4 382.6	1.55 (1.26, 1.92)
11A	196	5 871.6	564	3 785.8	1.55 (1.26, 1.91)
12F	196	6 150.4	574	3 561.2	1.73 (1.37, 2.17)
15A	184	11 319.2	550	5 901.2	1.92 (1.55, 2.37)
15C	195	10 194.0	570	5 708.0	1.79 (1.36, 2.35)
16F	193	8 877.0	571	5 720.0	1.55 (1.26, 1.91)
17F	194	16 070.6	568	10 068.0	1.60 (1.26, 2.02)
19A	198	2 773.2	574	2 374.6	1.17 (0.97, 1.40)
20A	197	13 150.0	575	7 562.7	1.74 (1.39, 2.18)
22F	198	9 299.6	568	4 683.6	1.99 (1.58, 2.49)
23A	192	8 848.7	561	4 739.5	1.87 (1.43, 2.44)
23B	198	2 140.1	575	1 420.0	1.51 (1.11, 2.04)
24F	197	4 137.6	570	3 047.2	1.36 (1.10, 1.67)
31	195	8 005.6	570	3 820.7	2.10 (1.63, 2.69)
33F	197	34 805.5	570	17 607.4	1.98 (1.52, 2.57)
35B	198	13 933.4	573	9 053.9	1.54 (1.26, 1.87)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI were estimated from a Longitudinal Data Analysis model.

† A conclusion of immunobridging was based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (18-49 years / 50-64 years) being > 0.5.

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

Protocol 010

In a double-blind study, 1 484 pneumococcal vaccine-naïve individuals 50 years of age and older were randomised to receive either CAPVAXIVE or PPSV23; 46% of participants were 50 to 64 years of age, 54% were 65 years of age and older, and 10% were 75 years of age and older. The immune response as assessed by the GMT ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) is presented in Table 4.

CAPVAXIVE met the pre-defined statistical noninferiority criterion compared to PPSV23 for the 12 serotypes included in both vaccines as assessed by the GMT ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) where the noninferiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% Confidence Interval (CI) were > 0.5. CAPVAXIVE met the predefined superiority criterion compared to PPSV23 for the 9 additional serotypes to CAPVAXIVE as assessed by the GMT ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) where the statistical superiority criterion was met if the lower bound of the 2 sided 95% CI were > 2.0 (see Table 4).

Table 4: Serotype specific OPA GMTs in pneumococcal vaccine-naïve individuals ≥ 50 years of age (Protocol 010)

Pneumococcal Serotype	CAPVAXIVE (N=739)		PPSV23 (N=741)		GMT Ratio* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 Shared Serotypes†					
3	725	230.4	729	211.5	1.09 (0.96, 1.23)
7F	729	4 876.7	732	3 314.6	1.47 (1.29, 1.68)
8	730	3 379.6	733	2 882.1	1.17 (1.04, 1.32)
9N	728	7 346.6	729	6 545.9	1.12 (1.00, 1.26)
10A	725	4 382.9	726	2 818.7	1.55 (1.37, 1.77)
11A	728	3 711.1	729	1 809.7	2.05 (1.82, 2.31)
12F	728	3 031.8	732	1 854.9	1.63 (1.40, 1.90)
17F	722	8 215.7	730	4 060.5	2.02 (1.77, 2.31)
19A	731	2 670.0	732	1 879.9	1.42 (1.26, 1.60)
20A	730	6 966.1	733	4 208.4	1.66 (1.46, 1.88)
22F	725	4 724.1	728	3 084.9	1.53 (1.34, 1.75)
33F	727	15 497.3	731	17 483.0	0.89 (0.76, 1.04)
9 Additional Serotypes in CAPVAXIVE‡					
6A	729	3 193.9	730	964.0	3.31 (2.84, 3.87)
15A	715	6 746.5	703	1 462.1	4.61 (3.99, 5.33)
15C	729	7 604.8	730	2 605.0	2.92 (2.50, 3.42)
16F	726	6 675.4	723	1 482.2	4.50 (3.99, 5.09)
23A	711	4 804.2	690	837.2	5.74 (4.81, 6.85)
23B	730	2 252.6	726	137.2	16.42 (13.46, 20.03)
24F	723	4 568.0	705	1 346.7	3.39 (2.97, 3.87)
31	730	5 040.7	731	423.9	11.89 (10.16, 13.91)
35B	728	10 707.5	732	1 735.0	6.17 (5.54, 6.87)
Cross-reactive serotype					
15B	716	5 157.3	727	3 243.2	1.59 (1.37, 1.85)

* GMTs, GMT ratio, and 95% CI were estimated from a constrained Longitudinal Data Analysis model.

† The noninferiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) was > 0.5 .

‡ The superiority criterion was met if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the estimated GMT ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) was > 2.0 .

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

CAPVAXIVE met the superiority criterion compared to PPSV23 for 8 of 9 additional serotypes (except 15C) in CAPVAXIVE as assessed by the proportion of individuals who achieved a ≥ 4 -fold rise from prevaccination to 1-month postvaccination for OPA responses. The superiority criterion was defined as the difference between CAPVAXIVE and PPSV23 being > 10 percentage points.

Clinical trials conducted in adults with prior pneumococcal vaccination

Protocol 006

A descriptive Phase 3 study, enrolled individuals ≥ 50 years of age who were previously vaccinated with other pneumococcal vaccines at least 1 year prior to study entry. Subjects were randomised to receive CAPVAXIVE or another pneumococcal vaccine.

Across all 3 cohorts, CAPVAXIVE was immunogenic for all 21 serotypes contained in the vaccine as assessed by serotype-specific OPA GMTs. OPA GMTs were generally comparable between the two vaccination groups for the shared serotypes and higher in the CAPVAXIVE group for the additional serotypes included only in CAPVAXIVE.

Special populations

Adults living with HIV

Protocol 007

In a double-blind study, 313 adults living with HIV, with or without a history of prior pneumococcal vaccination, were randomised in a 1:1 ratio to receive either CAPVAXIVE followed by placebo 8 weeks later, or PCV15 followed by PPSV23 (PCV15+PPSV23) 8 weeks later. At screening, of the participants vaccinated 6.7% had a CD4+ T-cell counts \geq 50 to < 350 cells/ μ L, 18.6% had CD4+ T-cell counts \geq 350 to < 500 cells/ μ L and 74.7% had a CD4+ T-cell counts \geq 500 cells/ μ L; 83% had an undetectable HIV viral load (< 20 copies/mL).

CAPVAXIVE was immunogenic for all 21 serotypes contained in the vaccine, as assessed by serotype specific OPA GMTs at 1-month postvaccination with CAPVAXIVE. CAPVAXIVE elicited immune responses that were generally comparable to PCV15+PPSV23 for the 13 common serotypes and higher for the 8 serotypes additional to CAPVAXIVE as assessed by OPA GMTs at 1-month postvaccination with CAPVAXIVE and 1-month postvaccination with PCV15+PPSV23.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with CAPVAXIVE in one or more subsets of the paediatric population in prevention of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride (NaCl)
Histidine
Polysorbate 20 (E432)
Hydrochloric acid (HCl; for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

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

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

Stability data indicate that CAPVAXIVE is stable at temperatures up to 25° C for 96 hours. At the end of this time period CAPVAXIVE should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursions only.

6.5 Nature and contents of container

0.5 mL solution in a single-dose pre-filled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (bromobutyl rubber) and a tip cap (styrene butadiene or isoprene bromobutyl rubber).

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

- The vaccine should be used as supplied.
- Inspect the solution visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Attach a needle with Luer lock connection by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe.
- CAPVAXIVE should be administered by intramuscular injection only. This vaccine should be administered preferably in the deltoid muscle of the upper arm in adults, with care to avoid injection into or near nerves and blood vessels.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1913/001
EU/1/25/1913/002
EU/1/25/1913/003
EU/1/25/1913/004
EU/1/25/1913/005
EU/1/25/1913/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substances

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
Cork,
T12 RD82
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

• **Official batch release**

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

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

• **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON – Pre-filled syringe****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CAPVAXIVE solution for injection in pre-filled syringe
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 dose (0.5 mL) contains 4 mcg of pneumococcal polysaccharide for serotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetylated type 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F and 35B conjugated to CRM₁₉₇ carrier protein.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: NaCl, histidine, E432, HCl, water for injections.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

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

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1913/001 - pack of 1 without needle
EU/1/25/1913/002 - pack of 1 + 1 needle
EU/1/25/1913/003 - pack of 1 + 2 needles
EU/1/25/1913/004 - pack of 10 without needles
EU/1/25/1913/005 - pack of 10 + 10 needles
EU/1/25/1913/006 - pack of 10 + 20 needles

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL – Pre-filled syringe

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

CAPVAXIVE
Solution for Injection
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Intramuscular use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 mL)

6. OTHER

MSD

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

CAPVAXIVE solution for injection in pre-filled syringe Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent)

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

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

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

What is in this leaflet

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

1. What CAPVAXIVE is and what it is used for

CAPVAXIVE is a pneumococcal vaccine given to:

- **people aged 18 years and older** to help protect against illnesses caused by a bacterium called *Streptococcus pneumoniae* or pneumococcus. These diseases include: lung infection (pneumonia), inflammation of the brain and spinal cord (meningitis) and infection in the blood (bacteraemia).

The vaccine works by helping your body to make its own antibodies, which protect you against these diseases.

2. What you need to know before you receive CAPVAXIVE

Do not receive CAPVAXIVE:

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

Warnings and precautions

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

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

As with any vaccine, CAPVAXIVE may not fully protect all those who get the vaccine.

Children and adolescents

CAPVAXIVE has not been studied in children and adolescents younger than 18 years of age.

Other medicines/vaccines and CAPVAXIVE

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

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if:

- you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.
- you have recently received or plan to receive any other vaccine.

Pregnancy and breast-feeding

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

Driving and using machines

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

CAPVAXIVE contains sodium

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

CAPVAXIVE contains polysorbate 20

This medicine contains 0.5 mg of polysorbate 20 in each 0.5 mL dose of solution for injection. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How CAPVAXIVE is given

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

Adults

You will receive 1 injection (1 dose of 0.5 mL).

Your doctor or nurse will give the vaccine into your upper arm muscle.

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

4. Possible side effects

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

Serious side effects

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

CAPVAXIVE may cause allergic (hypersensitivity) reactions including excessive contraction of the airway muscles causing breathing difficulty (bronchospasm). Get medical care right away if you have symptoms of an allergic reaction, which may include:

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

Other side effects

The following side effects have been seen after the use of CAPVAXIVE:

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

- Headaches
- Pain at the injection site
- Feeling tired

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

- Muscle aches (very common in people 18 to 49 years of age)
- Redness or swelling at the injection site (very common in people 18 to 49 years of age)
- Fever

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

- Swelling of lymph nodes
- Dizziness
- Feeling sick (nausea)
- Diarrhoea
- Vomiting
- Joint pain
- Itching at injection site
- Chills
- Bruising at injection site

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

Reporting of side effects

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

5. How to store CAPVAXIVE

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

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

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

CAPVAXIVE should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator. However, in circumstances where CAPVAXIVE is temporarily held outside of refrigeration, the vaccine is stable at temperatures up to 25 °C for 96 hours. At the end of this time period CAPVAXIVE should be used or discarded. This information is intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursions only.

6. Contents of the pack and other information

What CAPVAXIVE contains

The active substances are:

- Polysaccharides from pneumococcus types 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, de-O-acetylated type 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F and 35B (4 micrograms of each type);

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

One dose (0.5 mL) contains approximately 65 micrograms carrier protein.

The other ingredients are sodium chloride (NaCl), histidine, polysorbate 20 (E432), hydrochloric acid (HCl; for pH adjustment) and water for injections. For more information on polysorbate 20 (E432), see Section 2.

What CAPVAXIVE looks like and contents of the pack

CAPVAXIVE is a colourless, clear to opalescent solution for injection (injection), provided in a single-dose, pre-filled syringe (0.5 mL). CAPVAXIVE is available in pack sizes of 1 or 10 pre-filled syringes, either without needles, with 1 separate needle or with 2 separate needles per pre-filled syringe.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

This leaflet was last revised in.

Other sources of information

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

<----->

The following information is intended for healthcare professionals only:

- The vaccine should be used as supplied.
- Inspect the solution visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Attach a needle with Luer lock connection by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe.
- CAPVAXIVE should be administered by intramuscular injection only. This vaccine should be administered preferably in the deltoid muscle of the upper arm in adults, with care to avoid injection into or near nerves and blood vessels.

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

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

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤である V116の添付文書（案）並びにその同種同効品としてプレベナー20水性懸濁注、バクニュバンス水性懸濁注シリソジ及びニューモバックス NP シリソジの添付文書（2025年4月30日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	キャップパックス筋注シリンジ	プレベナー20水性懸濁注	バクニュバンス水性懸濁注シリンジ	ニューモパックス NP シリンジ
一般名	21価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	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	MSD 株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防	<input type="radio"/> 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、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）による感染症の予防 <input type="radio"/> 小児 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	<input type="radio"/> 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 <input type="radio"/> 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 <input type="radio"/> 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 <input type="radio"/> 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、慢性腫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
添付文書改訂日	-	2024年8月	2024年2月	2024年8月

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

プレベナー20® 水性懸濁注

Prevenar20® Suspension Liquid for Injection

日本標準商品分類番号
876311

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30600AMX00115
販売開始	2024年8月

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

下記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 diphtheriae*C7 (β 197) /pPX3520) より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM₁₉₇) と、還元的アミノ化反応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-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

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

3.2 組成

販売名	プレベナー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 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型3 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型4 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型5 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型6A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型6B : 4.4 μg ポリサッカライド血清型7F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型8 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型9V : 2.2 μg ポリサッカライド血清型10A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型11A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型12F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型14 : 2.2 μg ポリサッカライド血清型15B : 2.2 μg ポリサッカライド血清型18C : 2.2 μg ポリサッカライド血清型19A : 2.2 μg ポリサッカライド血清型19F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型22F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型23F : 2.2 μg ポリサッカライド血清型33F : 2.2 μg CRM ₁₉₇ : 約51 μg (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、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F及び33F）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、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。

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、以下のようない状態の者を指す。[9.1.1、9.1.2、9.2、9.3参照]

- ・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原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6歳以上の者：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。

〈肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる6歳未満の者：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：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、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. 用法及び用量に関する注意

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

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カ月齢以上12カ月齢未満（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カ月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。

(2) 12カ月齢以上24カ月齢未満（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カ月齢以上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。

〈効能共通〉

7.2 CRM₁₉₇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、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。
- 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、同意を確實に得た上で、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

[5.3参照]

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有する者

[5.3、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。[5.3、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。[5.3、9.1.2参照]

*9.5 妊婦

妊娠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

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)}）

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。

注）国際共同第III相試験（B7471009試験）及び海外第III相試験（B7471007試験）においては発現はなく、国内第III相試験（B7471016試験）及び海外臨床試験（B7471003試験、B7471011試験）における発現頻度を記載

*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 ^{a)}	1～10%未満 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明
皮膚			発疹、そう痒症、多汗症、脂肪腫	血管性浮腫、多形紅斑、尋麻疹、尋麻疹様発疹
呼吸器			咳嗽、鼻咽頭炎	呼吸困難、気管支痙攣
局所症状（注射部位）	疼痛・圧痛（59.6%） ^{b), d)}	紅斑 ^{b), d)} 、腫脹 ^{b), d)}	そう痒感、血腫、熱感、尋麻疹	皮膚炎、硬結、上腕の可動性的低下
胃腸障害			胃炎、下痢、腹部不快感	食欲減退、嘔吐、悪心
血管及びリンパ系障害				注射部位に限局したリンパ節症
筋・骨格系	筋肉痛（38.2%） ^{b)} 、関節痛（11.6%） ^{b)}		筋浮腫、筋骨格硬直	筋肉痛増悪、関節痛増悪
精神神経系	頭痛（21.7%） ^{b)}		不安、味覚不全	中期不眠症、易刺激性、傾眠状態、睡眠増加、不安定睡眠、不眠
循環器			動悸	
過敏症反応				顔面浮腫、呼吸困難、気管支痙攣
その他	疲労（30.3%） ^{b)}		悪寒、睡眼、発熱 ^{b)} 、異常感、疼痛	

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉

	10%以上 ^{c)}	1～10%未満 ^{c)}	1%未満 ^{c)}	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	尋麻疹、尋麻疹様発疹、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%） ^{d, e, f)} 、紅斑（57.3%） ^{d, e)} 、腫脹（45.1%） ^{d, e)}		硬結 ^{c)}	尋麻疹、皮膚炎、そう痒感
胃腸障害	食欲減退（46.2%） ^{d, e)}		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%） ^{d, e)} 、傾眠状態（78.5%） ^{d, e)}			泣き、筋緊張低下一反応性低下発作、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%） ^{d, e)}			

a) 発現頻度は国際共同第III相試験（B7471009試験）及び海外第III相試験（B7471007試験）の結果を合算して集計

b) 国際共同第III相試験（B7471009試験）及び海外第III相試験（B7471007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) 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
d) 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
e) 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
f) 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

〈効能共通〉

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。シリジン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 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。

〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる6歳未満の者：肺炎球菌による感染症の予防〉

14.1.3 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。

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〉

プレベナー13 水性懸濁注の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ヵ月以上の間隔で3回、3回目接種から6ヵ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 國際共同第III相試験（B7471009試験：日本、韓国及び台湾）

肺炎球菌ワクチン接種歴のない60歳以上の成人1425例〔本剤/生理食塩液群：713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」）/23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（以下、「PPSV23」）（対照ワクチン）群：712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を筋肉内接種し（接種1）、接種1後28~42日に生理食塩液又はPPSV23の各0.5mLを筋肉内接種した（接種2）³⁾。接種1後10日間（局所の副反応）又は7日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、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1~7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2~6日（中央値）に発現し、持続期間は1~3.5日（中央値）であった³⁾。

表1 主な副反応の発現状況

接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
	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 ^{c)}	1	710	88 (12.4)	10 (1.4)	710	69 (9.7)
腫脹 ^{c)}	1	710	74 (10.4)	4 (0.6)	710	53 (7.5)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	710	371 (52.3)	1 (0.1)	710	360 (50.7)
疲労 ^{d)}	1	710	147 (20.7)	0 (-)	710	163 (23.0)
頭痛 ^{d)}	1	710	65 (9.2)	0 (-)	710	78 (11.0)
筋肉痛 ^{d)}	1	710	125 (17.6)	1 (0.1)	710	127 (17.9)
関節痛 ^{d)}	1	710	48 (6.8)	0 (-)	710	56 (7.9)
発熱 ^{d, e)}	1	710	1 (0.1)	0 (-)	710	4 (0.6)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が10cmを超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は13vPnC接種後10日間評価した

d) 本剤又は13vPnC接種後7日間評価した

e) 38.0°C以上。38.9°C超~40.0°Cの場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。40.0°Cを超える発熱の報告はなかった。

免疫原性：本剤接種後1ヵ月時の各血清型に対するオプソニン化食食能活性（OPA）幾何平均抗体価（GMT）は50（血清型3）～6675（血清型33F）の範囲であった（表2）³⁾。

表2 本剤、13vPnC又はPPSV23接種後1ヵ月時のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		
	本剤	13vPnC	PPSV23
共通血清型			
1	207 (177, 242)	267 (229, 311)	—
3	50 (45, 55)	56 (50, 62)	—
4	813 (696, 949)	1029 (881, 1202)	—
5	96 (82, 112)	125 (107, 145)	—
6A	1286 (1088, 1520)	1475 (1249, 1742)	—
6B	1399 (1196, 1637)	1537 (1314, 1798)	—
7F	1735 (1578, 1907)	2076 (1889, 2282)	—
9V	1467 (1285, 1674)	1663 (1459, 1895)	—

血清型	OPA GMT (95%CI)		
	本剤	13vPnC	PPSV23
14	704 (602, 824)	647 (554, 756)	—
18C	1325 (1142, 1538)	1826 (1575, 2117)	—
19A	864 (750, 994)	1172 (1018, 1349)	—
19F	365 (310, 431)	574 (487, 676)	—
23F	290 (239, 351)	361 (298, 437)	—

追加血清型

8	561 (490, 642)	—	971 (850, 1110)
10A	1661 (1422, 1939)	—	777 (667, 906)
11A	3331 (2834, 3913)	—	1933 (1644, 2274)
12F	3543 (2976, 4217)	—	2104 (1766, 2507)
15B	1265 (1039, 1539)	—	593 (487, 723)
22F	2818 (2345, 3388)	—	1737 (1445, 2089)
33F	6675 (5751, 7748)	—	5853 (5046, 6788)

CI : 信頼区間

*17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (B7471007試験 : 米国及びスウェーデン)

肺炎球菌ワクチン接種歴のない18歳以上の成人を3902例（コホート1：60歳以上の成人3009例〔本剤/生理食塩液群：1514例、13vPnC/PPSV23〔対照ワクチン〕群：1495例〕、コホート2：50～59歳の成人445例〔本剤群：334例、13vPnC〔対照ワクチン〕群：111例〕、コホート3：18～49歳の成人448例〔本剤：336例、13vPnC〔対照ワクチン〕群：112例〕）を対象として年齢層別に無作為化二重盲検第三者非盲検比較試験を実施した。本試験では、60歳以上（コホート1）の治験参加者に本剤又は13vPnCの各0.5mLを筋肉内接種し（接種1）、接種1後28～42日に生理食塩液又はPPSV23の各0.5mLを筋肉内接種した（接種2）ときの免疫原性及び安全性をそれぞれ評価した。また、50～59歳（コホート2）及び18～49歳（コホート3）の治験参加者に本剤又は13vPnCの各0.5mLを筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性をそれぞれ評価した。評価可能免疫原性集団のうち、重篤な肺炎球菌感染症のリスク因子として喫煙（12.8%）、慢性心血管疾患（5.3%）、喘息を含む慢性肺疾患（8.5%）、慢性肝疾患（0.4%）及び糖尿病（13.9%）などが含まれた⁴⁾。

(1) コホート1：60歳以上

各群において本剤又は13vPnCの各0.5mLを筋肉内接種（接種1）後10日間（局所の副反応）又は7日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3）は表3のとおりであった。局所の副反応は接種後1～2.5日（中央値）に発現し、持続期間は1～2日（中央値）であった。さらに、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⁴⁾。

表3 主な副反応の発現状況

接種回数	発現例数（発現割合 [%]）						
	本剤/生理食塩液			13vPnC/PPSV23			
	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 ^{c)}	1	1505	110 (7.3)	12 (0.8)	1483	92 (6.2)	3 (0.2)
腫脹 ^{c)}	1	1505	113 (7.5)	5 (0.3)	1483	118 (8.0)	4 (0.3)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	1505	834 (55.4)	3 (0.2)	1483	803 (54.1)	5 (0.3)
疲労 ^{d)}	1	1505	454 (30.2)	18 (1.2)	1483	455 (30.7)	18 (1.2)
頭痛 ^{d)}	1	1505	324 (21.5)	10 (0.7)	1483	345 (23.3)	5 (0.3)
筋肉痛 ^{d)}	1	1505	588 (39.1)	6 (0.4)	1483	553 (37.3)	7 (0.5)
関節痛 ^{d)}	1	1505	190 (12.6)	5 (0.3)	1483	203 (13.7)	3 (0.2)

08VHN0

接種回数	評価例数 ^{a)}	本剤/生理食塩液			13vPnC/PPSV23		
		事象全体	Grade 3 ^{b)}	本剤/生理食塩液		事象全体	Grade 3 ^{b)}
		評価例数 ^{a)}	事象全体	評価例数 ^{a)}	事象全体		
発熱 ^{d,e)}	1	1505	14 (0.9)	1505	14 (0.9)	1483	12 (0.8)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が10cmを超える

注射部位疼痛：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は13vPnC接種後10日間評価した

d) 本剤又は13vPnC接種後7日間評価した

e) 38.0°C以上。38.9°C超～40.0°Cの場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤群で5例、13vPnC群で3例の治験参加者に40°Cを超える発熱が生じた。

免疫原性：本剤接種後1ヶ月時の各血清型に対するOPA GMTは40.7（血清型3）～5125.9（血清型33F）の範囲であった（表4）⁴⁾。

表4 本剤、13vPnC又はPPSV23接種後1ヶ月時のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)		
	本剤	13vPnC	PPSV23
共通血清型			
1	123.4 (112.3, 135.5)	153.8 (140.2, 168.8)	—
3	40.7 (38.0, 43.6)	47.8 (44.7, 51.2)	—
4	508.7 (456.5, 566.9)	626.9 (563.5, 697.4)	—
5	91.6 (83.4, 100.5)	109.7 (100.1, 120.3)	—
6A	889.0 (795.0, 994.1)	1165.1 (1043.3, 1301.0)	—
6B	1115.2 (1003.1, 1239.8)	1341.3 (1208.5, 1488.8)	—
7F	968.8 (887.0, 1058.3)	1129.2 (1034.7, 1232.4)	—
9W	1455.5 (1317.5, 1608.0)	1567.8 (1420.5, 1730.5)	—
14	746.7 (679.0, 821.2)	746.7 (679.8, 820.1)	—
18C	1252.6 (1123.1, 1397.0)	1482.3 (1330.5, 1651.5)	—
19A	517.9 (472.2, 568.0)	645.3 (588.9, 707.1)	—
19F	265.8 (240.2, 294.1)	333.3 (301.5, 368.3)	—
23F	276.5 (242.5, 315.2)	335.1 (294.4, 381.4)	—
追加血清型			
8	465.6 (422.5, 513.1)	—	848.1 (769.1, 935.2)
10A	2007.6 (1808.0, 2229.1)	—	1079.9 (972.1, 1199.7)
11A	4426.8 (3965.5, 4941.8)	—	2534.9 (2276.8, 2822.3)
12F	2538.7 (2255.3, 2857.7)	—	1716.6 (1521.8, 1936.3)
15B	2398.2 (2090.6, 2751.2)	—	768.5 (669.7, 881.9)
22F	3666.2 (3244.4, 4143.0)	—	1846.2 (1636.6, 2082.6)
33F	5125.9 (4611.3, 5698.0)	—	3720.6 (3356.2, 4124.6)

CI : 信頼区間

(2) コホート2：50～59歳

各群において本剤又は13vPnCを各0.5mL筋肉内接種後10日間（局所の副反応）又は7日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3）は表5のとおりであった。局所の副反応は接種後1～2.5日（中央値）に発現し、持続期間は1～2.5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⁴⁾。

表5 主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）						
接種回数	本剤			13vPnC		
	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 ^{c)}	1	331	27 (8.2)	1 (0.3)	111	6 (5.4)
腫脹 ^{c)}	1	331	29 (8.8)	0	111	12 (10.8)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	331	240 (72.5)	4 (1.2)	111	77 (69.4)
疲労 ^{d)}	1	331	130 (39.3)	3 (0.9)	111	40 (36.0)
頭痛 ^{d)}	1	331	107 (32.3)	3 (0.9)	111	40 (36.0)
筋肉痛 ^{d)}	1	331	165 (49.8)	2 (0.6)	111	55 (49.5)
関節痛 ^{d)}	1	331	51 (15.4)	0	111	23 (20.7)
発熱 ^{d, e)}	1	331	5 (1.5)	1 (0.3)	111	1 (0.9)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が10cmを超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は13vPnC接種後10日間評価した

d) 本剤又は13vPnC接種後7日間評価した

e) 38.0°C以上。38.9°C超~40.0°Cの場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。また、本剤で1例の治験参加者に40°Cを超える発熱が生じた。

免疫原性：コホート2の治験参加者における本剤接種後1ヵ月時の各血清型に対するOPA GMTは43.3（血清型3）～6416.9（血清型11A）の範囲であった（表6）⁴⁾。

表6 各コホートにおける本剤接種後1ヵ月時のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)	
	本剤 (コホート2: 50～59歳)	本剤 (コホート1: 60～64歳)
共通血清型		
1	135.9 (113.1, 163.4)	131.8 (117.2, 148.3)
3	43.3 (38.0, 49.4)	40.9 (37.6, 44.5)
4	633.3 (513.9, 780.4)	577.9 (505.5, 660.6)
5	84.6 (70.3, 101.8)	96.5 (85.8, 108.6)
6A	1203.9 (968.1, 1497.1)	997.1 (866.5, 1147.5)
6B	1502.7 (1228.2, 1838.5)	1199.0 (1054.3, 1363.4)
7F	1047.0 (884.0, 1240.2)	1173.0 (1052.9, 1306.9)
9V	1725.7 (1424.4, 2090.6)	1687.9 (1493.7, 1907.3)
14	926.2 (761.8, 1126.0)	742.3 (655.8, 840.2)
18C	1805.0 (1459.6, 2232.2)	1355.2 (1184.3, 1550.7)
19A	618.4 (519.9, 735.5)	600.3 (537.5, 670.6)
19F	286.7 (236.0, 348.2)	290.4 (256.4, 329.0)
23F	549.1 (425.4, 708.9)	327.5 (278.2, 385.6)
追加血清型		
8	486.9 (400.6, 591.9)	502.3 (442.8, 569.8)
10A	2520.4 (2076.0, 3060.0)	2437.0 (2149.8, 2762.5)
11A	6416.9 (5131.9, 8023.6)	5248.9 (4564.5, 6035.9)
12F	3445.1 (2807.8, 4227.1)	3105.2 (2722.7, 3541.4)
15B	3355.9 (2582.0, 4361.8)	2873.7 (2438.1, 3387.1)
22F	3808.1 (2998.2, 4836.8)	4228.4 (3629.6, 4926.0)
33F	5571.3 (4495.7, 6904.2)	5445.2 (4749.2, 6243.2)

CI : 信頼区間

(3) コホート3: 18～49歳

各群において本剤又は13vPnCの各0.5mLを筋肉内接種後10日間（局所の副反応）又は7日間（全身性の副反応）（いずれも接種当日を含む）、電子日誌により副反応の状況を評価し、主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3）は表7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⁴⁾。

表7 主な副反応の発現状況

発現例数（発現割合 [%]）						
接種回数	本剤			13vPnC		
	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 ^{c)}	1	335	30 (9.0)	2 (0.6)	112	11 (9.8)
腫脹 ^{c)}	1	335	39 (11.6)	0	112	14 (12.5)
注射部位疼痛 ^{c)}	1	335	272 (81.2)	1 (0.3)	112	92 (82.1)
疲労 ^{d)}	1	335	143 (42.7)	6 (1.8)	112	49 (43.8)
頭痛 ^{d)}	1	335	130 (38.8)	9 (2.7)	112	38 (33.9)
筋肉痛 ^{d)}	1	335	223 (66.6)	4 (1.2)	112	83 (74.1)
関節痛 ^{d)}	1	335	45 (13.4)	0	112	20 (17.9)
発熱 ^{d, e)}	1	335	4 (1.2)	1 (0.3)	112	2 (1.8)

a) 電子日誌により評価した例数

b) 重症度が「重度」として報告された事象

発赤、腫脹：長径が10cmを超える

注射部位疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛：日常活動を妨げる

c) 本剤又は13vPnC接種後10日間評価した

d) 本剤又は13vPnC接種後7日間評価した

e) 38.0°C以上。38.9°C超~40.0°Cの場合に、重症度が重度（Grade 3）とした。40.0°Cを超える発熱の報告はなかった。

免疫原性：コホート3の治験参加者における本剤接種後1ヵ月時の各血清型に対するOPA GMTは42.1（血清型3）～7976.9（血清型33F）の範囲であった（表8）⁴⁾。

表8 各コホートにおける本剤接種後1ヵ月時のOPA GMT

血清型	OPA GMT (95%CI)	
	本剤 (コホート3: 18～49歳)	本剤 (コホート1: 60～64歳)
共通血清型		
1	162.6 (135.1, 195.6)	132.0 (117.7, 148.1)
3	42.1 (36.9, 48.1)	42.0 (38.7, 45.7)
4	1966.7 (1599.5, 2418.3)	594.5 (522.9, 675.9)
5	107.9 (89.4, 130.1)	96.9 (86.2, 109.0)
6A	3930.5 (3176.0, 4864.4)	1022.8 (896.1, 1167.4)
6B	4260.0 (3461.3, 5243.1)	1250.4 (1102.3, 1418.4)
7F	1872.8 (1564.2, 2242.4)	1187.2 (1064.4, 1324.2)
9V	6041.4 (4962.5, 7354.9)	1726.7 (1529.2, 1949.7)
14	1848.4 (1514.7, 2255.7)	772.8 (684.7, 872.3)
18C	4460.5 (3584.6, 5550.4)	1395.3 (1220.9, 1594.5)
19A	1415.0 (1181.8, 1694.2)	611.3 (547.8, 682.3)
19F	654.8 (538.2, 796.8)	301.2 (266.7, 340.1)
23F	1559.2 (1208.1, 2012.2)	324.5 (277.1, 380.1)
追加血清型		
8	867.0 (709.7, 1059.2)	508.1 (448.8, 575.3)
10A	4157.3 (3410.9, 5067.0)	2569.7 (2274.0, 2903.7)

血清型	OPA GMT (95%CI)	
	本剤 (コホート3: 18~49歳)	本剤 (コホート1: 60~64歳)
11A	7169.3 (5735.7, 8961.1)	5419.7 (4737.7, 6199.7)
12F	5875.4 (4719.8, 7314.1)	3074.5 (2697.9, 3503.7)
15B	4601.0 (3487.9, 6069.4)	3019.0 (2562.8, 3556.4)
22F	7568.2 (5927.4, 9663.2)	4482.5 (3862.7, 5201.8)
33F	7976.9 (6341.7, 10033.7)	5693.2 (4970.1, 6521.5)

CI : 信頼区間

*17.1.3 国内第Ⅲ相試験（参考：プレベナー13水性懸濁注）

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。プレベナー13水性懸濁注（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⁵⁾。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^{a)}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^{a)}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例（18.4%）及び関節痛：19/138例（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^{b)}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^{b)}は、31/51例（60.8%）で認められ、主なものは、疲労：18/48例（37.5%）、筋肉痛：15/49例（30.6%）、頭痛：12/49例（24.5%）及び発熱：7/48例（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ヵ月後のOPA GMTは、接種前と比較して上昇した（表9）。

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

a) 治験参加者が電子日誌にて報告したもの。発現割合は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した治験参加者数を分母として算出した。

b) 保護者が電子日誌にて報告したもの。発現割合は、各副反応を少なくとも1日「有り」又は全日「なし」と報告した治験参加者数を分母として算出した。

c) IgGはDirect Lumines immunoassay (DLIA) を用いて測定

表9 13vPnCの接種1ヵ月後の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

表10 13vPnCの接種1ヵ月後の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（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、13vPnC（対照ワクチン）皮下接種群：224例、本剤筋肉内接種群：218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⁶⁾。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11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⁶⁾。

表11 主な副反応の発現状況

接種回数	発現例数（発現割合 [%]）									
	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 (-)

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)}	
睡眠增加	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 (-)
	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 (-)
易刺激性	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 (-)
	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)
発熱 ^{c)}	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)
	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) 重症状が「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°C以上。38.9°C超~40.0°Cの場合に、重症状が重度（Grade 3）とした。また、1例の治験参加者に40°C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カ月後の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⁷⁾。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12及び表13）。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⁶⁾。

表12 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)

08VHN0

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	
9W	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13 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（%）（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)
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)
9W	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				

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	
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。

17.1.5 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⁸⁾。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14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⁹⁾。

表14 主な副反応の発現状況

接種回数	発現例数（発現割合 [%]）					
	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
	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)

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)}
睡眠增加	4 826	205 (24.8)	3 (0.4)	815	205 (25.2)	6 (0.7)
	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)
易刺激性	4 826	326 (39.5)	5 (0.6)	815	322 (39.5)	5 (0.6)
	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)
発熱 ^{c)}	4 826	504 (61.0)	22 (2.7)	815	498 (61.1)	11 (1.3)
	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°C以上。38.9°C超~40.0°C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°C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⁷⁾。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15及び表16）。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⁸⁾。

表15 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)

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	
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16 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)

08VHN0

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	
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23F、85.5%）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CRM₁₉₇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、產生された抗体は肺炎球菌に対するオプソニン化、食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細胞の產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^{10,11)}。

20. 取扱い上の注意

シリソジは水平方向に保管すること。シリソ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シリソジ 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：プレベナー13水性懸濁注海外第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：国際共同第III相試験（B7471009試験）
- 4) 社内資料：海外第III相試験（B7471007試験）補助資料
- 5) 社内資料：プレベナー13水性懸濁注国内第III相試験（オープン試験、未接種者、B1851172試験）
- 6) 国内第III相試験（B7471016試験）（2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2、2.7.4.2）
- 7) 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.
- 8) 海外第III相試験（B7471011試験）（2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2）
- 9) 社内資料：海外第III相試験（B7471011試験）補助資料
- 10) Pilishvili T, et al. : Vaccine. 2015 ; 33 (Suppl. 4) : D60-D65
- 11) 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

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

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

貯法：2~8°C、凍結を避けること
**有効期間：製造日から36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
(無毒性変異ジフェリア毒素結合体)

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：注意一医師等の処方箋により使用すること

VAXNEUVANCE® Aqueous Suspension Syringes



2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、「3.2 組成」の項に示す15種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養し、各型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に過ヨウ素酸ナトリウムで活性化し、還元的アミノ化によりキャリアタンパク質CRM₁₉₇と結合させる。CRM₁₉₇は組換え*Pseudomonas fluorescens* (菌株CS472-030) により产生する無毒性変異ジフェリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体は、アジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させ、製剤化する。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 : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型3 : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型4 : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型5 : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型6A : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型6B : 4.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型7F : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型9V : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型14 : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型18C : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型19A : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型19F : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型22F : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型23F : 2.0 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型33F : 2.0 µg CRM ₁₉₇ : 約30 µg (タンパク質量として)
添加剤	塩化ナトリウム : 4.50mg 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 : 125 µg (アルミニウムとして)

3.3 製剤の性状

販売名	バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ
pH	5.3~6.3
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	振り混ぜると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 ジフェ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は、以下のようない状態の者を指す。
 - ・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]
- *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か月齢の間にを行うこと。

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ェ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	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。
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]		

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（錨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

- 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]
- 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。
- 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歳以上の中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（GMT）（以下、IgG GMC）及び血清型特異的オプソニン化貪食活性（OPA）幾何平均抗体値（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]

08NHMV

†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=幾何平均抗体値（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には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	n	Observed GMT
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=幾何平均抗体値（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=オプソニン化貪食活性

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（0.35 μg/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0.35 μg/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)
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0.35 μg/mL以上の被験者数

08NHMV

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
13共通血清型[‡]				
1	339	2.39	343	3.95
3	339	2.63	343	1.42
4	339	2.98	343	3.54
5	338	2.59	343	3.35
6A	339	2.51	343	4.45
6B	339	2.46	343	4.17
7F	339	4.38	343	5.22
9V	339	3.09	343	3.55
14	339	8.99	342	12.03
18C	339	2.85	343	3.85
19A	339	3.44	343	5.28
19F	339	4.24	343	5.65
23F	338	2.42	342	2.95
2非共通血清型				
22F	339	6.59	343	0.06
33F	339	1.85	337	0.06

† 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、發熱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（0.35 μg/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0.35 μg/mL以上の被験者の割合 (029試験)

血清型	本剤 (N=858)	PCV13 (N=856)	差 (%) (本剤-PCV13) (95% CI) [†]	
			被験者の割合 (%) (m/n)	被験者の割合 (%) (m/n)
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0.35 μg/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。その他の主要な副反応として、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か月齢 (3回目接種後)		12～23か月齢 (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（CRM₁₉₇）と結合した血清型特異的な肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを含有しており、肺炎球菌のオプソニン化、貪食及び殺菌を促進する抗体を誘導して肺炎球菌による疾患を予防する。本剤はT細胞依存性免疫応答を誘導する。キャリアタンパク質特異的ヘルパーT細胞は、血清型特異的B細胞の親和性成熟や記憶B細胞の誘導に寄与する。

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) Wilck M, et al. Clin Infect Dis. 2023 ; 77 (8) : 1102-10.
- 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) Suzuki H, et al. Vaccine. 2023 ; 41 (34) : 4933-40.
- 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

貯法：2~8°C、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：注意一医師等の処方箋に
より使用すること

PNEUMOVAX®NP Syringes



2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
 - 2.1 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対し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	無色透明な水性注射剤

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、慢性腎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、同意を確實に得た上で、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 脾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バ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、しっかりと固定して、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導する。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歳以上的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）、ペグセタコプラン若しくはイプタコパン塩酸塩水和物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

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

E-TEMP05-02

20XX年XX月作成（第1版）

貯 法：2~8°C、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
生物学的製剤基準
21価肺炎球菌結合型ワクチン
(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

日本標準商品分類番号
876311

承認番号
販売開始 20XX年XX月

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

キャップパックス®筋注シリンジ CAPVAXIVE® for Intramuscular Injection Syringes



- 2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）**
- 2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）を呈したことがあることが明らかな者 [8.4 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 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

「3.2 組成」の項に示す21種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養し、各型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に過ヨウ素酸ナトリウムで活性化し、還元的アミノ化によりキャリアタンパク質 CRM₁₉₇と結合させる。CRM₁₉₇は組換え *Pseudomonas fluorescens* (菌株 CS472-030) により产生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体を溶液中で混合して製剤化する。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(カゼミノ酸)を用いて製した酵素を使用している。

3.2 組成

販売名	キャップパックス®筋注シリンジ
有効成分	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5 mL
含量	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型3 : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型6A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型7F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型8 : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型9N : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型10A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型11A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型12F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型15A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型15B の O-脱アセチル化体 : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型16F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型17F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型19A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型20A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型22F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型23A : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型23B : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型24F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型31 : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型33F : 4 µg 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型35B : 4 µg CRM ₁₉₇ : 約65 µg (タンパク質量として)
添加剤	塩化ナトリウム : 4.49 mg ポリソルベート20 : 0.5 mg L-ヒスチジン : 1.40 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 : 0.15 mg 塩酸 : 適量

3.3 製剤の性状

販売名	キャップパックス®筋注シリンジ
pH	5.3~6.3
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	無色で澄明～乳白光を呈する液

4. 効能又は効果

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 肺炎球菌血清型 (3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B) 以外の肺炎球菌による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人とは、以下のよう状態の者を指す。

- 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原因により生体防御能が低下した者
- 上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

6. 用法及び用量

1回0.5 mL を筋肉内に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 同時接種

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

8.4 本剤接種後にショック、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ため、接種前に既往歴等に関する問診を十分に行うこと。重度のアレルギー反応が起こった場合に備えて、適切な医療処置を直ちに行えるようにしておくこと。[2.1、11.1 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 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、免疫不全の者では本剤への免疫反応が低下する可能性がある。

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ェ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

妊娠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。本剤のヒトでの乳汁產生、母乳への移行性及び授乳された乳児への影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}

ショック、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。[8.4 参照]

注1) 海外臨床試験（005 試験¹⁾において重度のアレルギー反応（気管支痙攣）が1例報告された。

11.2 その他の副反応

	10%以上 ^{注2)}	1～10%未満 ^{注2)}
神経系障害	頭痛	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛 (36.0%)、疲労	注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱 (38°C以上)

注2) 発現頻度は、国内第III相試験（009試験（65歳以上の成人）]、海外第III相試験（003試験（65歳以上の成人の部分集団のデータ）]及び国際共同第III相試験（008試験（肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人）]の統合結果に基づき算出した。これらの試験の統合結果において18～64歳の成人では、65歳以上の成人よりも報告された副反応が多くいた。

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。

(4) 針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかりと固定すること。

(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。

14.1.2 接種部位

(1) 本剤は筋肉内注射のみに使用すること。

(2) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。[7.1 参照]

(3) 接種部位は、通常、上腕の三角筋中央部とし、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。

(4) 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。

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（009試験）

二重盲検比較試験において、肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の成人450例を無作為に割り付け、本剤又は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（以下、PPSV23）を1回筋肉内に接種した²⁾。

本剤又はPPSV23接種後30日目の血清型特異的オプソニン化食食活性（OPA）幾何平均抗体値（GMT）（以下、OPAGMT）について、本剤は12共通血清型及び血清型15BでPPSV23に対する非劣性基準〔本剤／PPSV23のGMT比の両側95%信頼区間（以下、CI）の下限が0.5を超える〕を満たし、非共通血清型15CでPPSV23に対する優越性基準（本剤／PPSV23のGMT比の両側95%CIの下限が1.0を超える）を満たした（表1）。また、血清型特異的OPA応答率（治験薬接種前から接種後30日目までのOPA応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合）について、本剤は8非共通血清型でPPSV23に対する優越性基準〔OPA応答率の群間差（本剤－PPSV23）の両側95%CIの下限が0を超える〕を満たした（表2）。

表1 本剤又はPPSV23接種後30日目の12共通血清型、血清型15B 及び非共通血清型15C に対する血清型特異的OPA GMT (009試験)

血清型	本剤 (N=225)		PPSV23 (N=225)		GMT比 (本剤/PPSV23) (95%CI)†
	n	GMT†	n	GMT†	
12共通血清型（非劣性）					
3	224	157.3	224	167.9	0.94 (0.75, 1.17)
7F	225	2648.7	225	2442.6	1.08 (0.88, 1.33)
8	225	1289.9	225	1148.6	1.12 (0.93, 1.36)
9N	222	2853.5	222	2709.5	1.05 (0.86, 1.29)
10A	224	1493.8	224	904.9	1.65 (1.28, 2.14)
11A	224	1288.8	224	849.9	1.52 (1.20, 1.92)
12F	225	984.9	224	500.2	1.97 (1.43, 2.72)
17F	224	3056.4	224	1911.1	1.60 (1.28, 2.00)
19A	225	1328.9	225	1148.3	1.16 (0.93, 1.45)
20A	222	2576.1	224	1784.0	1.44 (1.18, 1.77)
22F	225	1810.4	224	1301.8	1.39 (1.10, 1.76)
33F	225	7658.2	225	8816.9	0.87 (0.68, 1.12)
血清型15B（非劣性）					
15B	224	2084.3	221	1460.7	1.43 (1.07, 1.89)
血清型15C（優越性）					
15C	223	2478.8	224	1209.1	2.05 (1.56, 2.70)

†GMT、GMT比及びその95%CIは、制約付き経時データ解析（以下、cLDA法）により算出した。

N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数

表2 8非共通血清型に対する血清型特異的OPA応答率（009試験）

血清型	本剤 (N=225)		PPSV23 (N=225)		差 (%) (本剤-PPSV23) (95% CI)†
	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	
6A	72.8 (134/184)	45.3 (86/190)	27.6 (17.8, 36.9)		
15A	59.7 (108/181)	26.0 (44/169)	33.7 (23.6, 43.0)		
16F	50.3 (99/197)	11.9 (24/201)	38.3 (29.8, 46.4)		
23A	57.6 (83/144)	27.9 (31/111)	29.5 (17.4, 40.6)		
23B	82.1 (165/201)	43.7 (87/199)	38.3 (29.3, 46.7)		
24F	42.9 (85/198)	16.0 (28/175)	27.1 (18.3, 35.6)		
31	70.3 (154/219)	13.1 (28/214)	57.3 (49.3, 64.4)		
35B	52.9 (117/221)	6.0 (13/218)	47.0 (39.5, 54.1)		

†推定差及びその95%CIは、層別Miettinen&Nurminen法に基づく。

N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、m=ワクチン接種前から接種後30日目までのOPA応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者数、n=解析された被験者数

本剤接種後の注射部位有害事象の発現割合は32.9% (74/225例) であり、事前に規定した本剤接種後5日間の注射部位有害事象の発現割合は疼痛26.2% (59/225例)、紅斑5.8% (13/225例) 及び腫脹4.0% (9/225例) であった。また、本剤接種後の全身性有害事象の発現割合は17.3% (39/225例) であり、事前に規定した本剤接種後5日間の全身性有害事象の発現割合は疲労6.7% (15/225例)、頭痛3.6% (8/225例)、筋肉痛2.7% (6/225例) 及び発熱 (38.0°C以上) 0% (0/225例) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（003試験）

二重盲検比較試験において、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人2,362例及び18～49歳の成人301例を無作為に割り付け、本剤又は沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（以下、PCV20）を1回筋肉内に接種した³⁾。50歳以上の成人における本剤又はPCV20接種後30日目の血清型特異的OPA GMTについて、本剤は10共通血清型でPCV20に対する非劣性基準（本剤/PCV20のGMT比の両側95%CIの下限が0.5を超える）を満たし、11非共通血清型のうち10血清型でPCV20に対する優越性基準（本剤/PCV20

のGMT比の両側95%CIの下限が2.0を超える）を満たした（表3）。血清型15CのGMT比の両側95%CIの下限は1.77であった。また、50歳以上の成人における血清型特異的OPA応答率（治験薬接種前から接種後30日目までのOPA応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合）について、本剤は11非共通血清型のうち10血清型でPCV20に対する優越性基準〔OPA応答率の群間差（本剤-PCV20）の両側95%CIの下限が10を超える〕を満たした（表4）。血清型15CのOPA応答率の群間差の両側95%CIの下限は5.6%であった。

表3 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人における本剤又はPCV20接種後30日目の血清型特異的OPA GMT (003試験)

血清型	本剤 (N=1179)		PCV20 (N=1177)		GMT比 (本剤/PCV20) (95% CI)†
	n	GMT†	n	GMT†	
10共通血清型（非劣性）					
3	1154	274.0	1161	176.7	1.55 (1.40, 1.72)
6A	1148	2302.0	1153	2972.5	0.77 (0.68, 0.88)
7F	1152	3637.4	1158	3429.9	1.06 (0.95, 1.18)
8	1155	2501.3	1158	1811.1	1.38 (1.25, 1.53)
10A	1161	3893.4	1159	4678.0	0.83 (0.75, 0.93)
11A	1145	3232.6	1150	2092.8	1.54 (1.39, 1.72)
12F	1160	2641.2	1161	2499.6	1.06 (0.92, 1.21)
19A	1159	2136.1	1162	2817.8	0.76 (0.69, 0.84)
22F	1147	3874.5	1154	4770.1	0.81 (0.72, 0.92)
33F	1154	13558.9	1157	11742.1	1.15 (1.01, 1.32)
11非共通血清型（優越性）					
9N	1147	7470.7	1150	1640.4	4.55 (4.12, 5.04)
15A	1107	5237.2	1102	1589.0	3.30 (2.91, 3.74)
15C	1153	4216.2	1158	2072.3	2.03 (1.77, 2.34)
16F	1151	4868.2	1153	846.3	5.75 (5.16, 6.41)
17F	1148	7764.9	1156	460.4	16.86 (14.90, 19.09)
20A	1161	6099.2	1155	631.1	9.66 (8.66, 10.79)
23A	1132	3737.2	1104	461.5	8.10 (6.86, 9.55)
23B	1160	1082.5	1160	107.3	10.09 (8.48, 12.00)
24F	1153	2728.6	1130	70.5	38.71 (33.87, 44.25)
31	1153	3132.5	1154	144.4	21.69 (18.68, 25.18)
35B	1153	8527.8	1159	1383.0	6.17 (5.59, 6.80)

†GMT、GMT比及びその95%CIは、cLDA法により算出した。

N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数

表4 肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人における非共通血清型に対する血清型特異的OPA応答率（003試験）

血清型	本剤 (N=1179)		PCV20 (N=1177)		差 (%) (本剤-PCV20) (95% CI)†
	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	被験者の割合 (m/n)	
9N	64.7 (595/920)	19.9 (195/978)	44.7 (40.7, 48.6)		
15A	66.7 (462/693)	35.8 (253/706)	30.9 (25.8, 35.8)		
15C	83.4 (794/952)	74.2 (695/937)	9.2 (5.6, 12.9)		
16F	71.9 (654/910)	20.8 (200/961)	51.1 (47.1, 54.9)		
17F	75.8 (653/862)	9.5 (90/952)	66.3 (62.8, 69.6)		
20A	67.3 (675/1003)	9.6 (97/1011)	57.7 (54.2, 61.1)		
23A	78.9 (598/758)	36.8 (270/734)	42.2 (37.6, 46.6)		
23B	85.5 (873/1021)	49.6 (506/1021)	35.9 (32.1, 39.6)		
24F	80.5 (745/925)	6.3 (55/872)	74.2 (71.1, 77.1)		
31	76.5 (698/912)	17.9 (171/954)	58.6 (54.8, 62.1)		
35B	60.0 (550/917)	6.8 (67/988)	53.2 (49.6, 56.6)		

†推定差及びその95%CIは、層別Miettinen&Nurminen法に基づく。

N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、m=ワクチン接種前から接種後30日目までのOPA応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者数

日目までの OPA 応答の上昇倍率が 4 倍以上であった被験者数、n=解析された被験者数

肺炎球菌ワクチン接種歴がない 50 歳以上の成人において、本剤接種後の注射部位有害事象の発現割合は 42.9% (505/1,177 例) であり、事前に規定した本剤接種後 5 日間の注射部位有害事象の発現割合は疼痛 39.4% (464/1,177 例)、腫脹 6.0% (71/1,177 例) 及び紅斑 5.4% (64/1,177 例) であった。また、本剤接種後の全身性有害事象の発現割合は 39.2% (461/1,177 例) であり、事前に規定した本剤接種後 5 日間の全身性有害事象の発現割合は疲労 20.1% (237/1,177 例)、頭痛 11.5% (135/1,177 例)、筋肉痛 5.9% (70/1,177 例) 及び発熱 (38.0°C 以上) 1.3% (15/1,177 例) であった。

17.1.3 國際共同第Ⅲ相試験（008試験）

二重盲検比較試験において、事前に規定した肺炎球菌感染症に罹患するリスクを1つ又は2つ以上有する、18~64歳の成人 518例（日本人36例を含む）を無作為に割り付け、本剤+プラセボ群では本剤接種後8週目にプラセボを、PCV15+PPSV23群では PCV15接種後8週目に PPSV23を1回筋肉内に接種した⁴⁾。

ワクチンを接種された被験者において、194例（37.6%）は糖尿病のみ、84例（16.3%）は慢性心疾患のみ、23例（4.5%）は慢性腎臓病のみ、34例（6.6%）は慢性肝疾患のみ、99例（19.2%）は慢性肺疾患のみ、82例（15.9%）はリスクを2つ以上有していた。

本剤接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、本剤は本剤に含まれる21種類全ての血清型で免疫応答を誘導した。本剤接種後30日目及び PCV15+PPSV23接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT について、本剤は13共通血清型で PCV15+PPSV23 群と同程度の、8非共通血清型で PCV15+PPSV23群より高い免疫応答を誘導した（表5）。

表5 本剤接種後30日目及び PCV15+PPSV23接種後30日目の血清型特異的 OPA GMT (008試験)

血清型	本剤+プラセボ (N = 386)			PCV15 + PPSV23 (N = 130)		
	n	Observed GMT	95% CI [†]	n	Observed GMT	95% CI [†]
13共通血清型						
3	352	216.2	(188.6, 247.8)	104	192.9	(156.7, 237.4)
6A	347	3734.9	(3204.3, 4353.4)	92	2443.8	(1779.0, 3357.1)
7F	355	4261.2	(3781.6, 4801.6)	109	3218.5	(2627.3, 3942.6)
8	357	3460.8	(3083.1, 3884.7)	106	3406.4	(2635.8, 4402.2)
9N	354	7553.9	(6664.1, 8562.5)	107	4548.4	(3696.8, 5596.2)
10A	355	4502.0	(3933.7, 5152.4)	107	2542.0	(1897.0, 3406.2)
11A	358	3761.7	(3375.8, 4191.7)	106	1697.2	(1338.4, 2152.2)
12F	356	2432.3	(2082.7, 2840.6)	107	1364.5	(956.1, 1947.4)
17F	354	10425.3	(9099.2, 11944.7)	104	4331.7	(3248.3, 5776.3)
19A	356	2837.2	(2535.2, 3175.2)	106	2437.2	(2008.5, 2957.5)
20A	357	8091.5	(7169.4, 9132.3)	99	3749.8	(2932.4, 4795.2)
22F	357	4432.7	(3914.2, 5020.0)	108	2717.4	(2201.7, 3353.8)
33F	347	24512.8	(21149.8, 28410.7)	101	11395.1	(8884.5, 14615.3)
8非共通血清型						
15A	353	7274.6	(6398.7, 8270.4)	104	1791.8	(1361.7, 2357.8)
15C	353	7923.1	(6726.7, 9332.3)	107	2269.8	(1651.8, 3118.9)
16F	356	9546.6	(8396.2, 10854.6)	105	1626.2	(1224.4, 2159.8)
23A	346	5875.3	(5005.5, 6896.2)	100	1493.9	(1009.1, 2211.5)
23B	354	2316.9	(1925.9, 2787.3)	108	117.0	(73.4, 186.4)
24F	354	5677.1	(5098.2, 6321.8)	92	1666.8	(1257.6, 2209.1)
31	359	5803.9	(4991.8, 6748.1)	105	360.7	(233.0, 558.5)
35B	347	13141.3	(11584.8, 14906.9)	104	1812.1	(1408.6, 2331.2)

[†]群内95%CI は、t 分布に基づく自然対数尺度上の平均値の CI を逆変換して算出した。

N=無作為化及びワクチン接種された被験者数、n=解析された被験者数

本剤+プラセボ群で認められた注射部位有害事象の発現割合は53.4% (206/386例) であり、事前に規定した本剤接種後5日間の注射部位有害事象の発現割合は疼痛49.5% (191/386例)、紅斑7.0% (27/386例) 及び腫脹6.5% (25/386例) であった。また、本剤+プラセボ群で認められた全身性有害事象の発現割合は51.6% (199/386例) であり、事前に規定した本剤接種後5日間の全身性有害事象の発現割合は疲労24.6% (95/386例)、頭痛15.8% (61/386例)、筋肉痛8.0% (31/386例) 及び発熱 (38.0°C 以上) 1.8% (7/386例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

シリジ 0.5 mL 1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第III相試験 [005 試験] (20XX年 X月 X日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 2) 社内資料：国内第III相試験 [009 試験] (20XX年 X月 X日承認、CTD 2.7.6.2.7)
- 3) Platt HL, et al. Lancet Infect Dis. 2024; 24: 1141-50.
- 4) 社内資料：国際共同第III相試験 [008 試験] (20XX年 X月 X日承認、CTD_リスク成人 2.7.6.2.2)

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

目次

表一覧

略号及び用語の定義

1.8 添付文書（案）

- 1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠
 - 1.8.2.1 効能又は効果（案）
 - 1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠
- 1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠
 - 1.8.3.1 用法及び用量（案）
 - 1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠
- 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表一覧

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

略号及び用語の定義

略号	定義	
CRM	Cross-reactive material	—
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV13	Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Prevnar 13™)	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフェリア毒素結合体）
PCV15	Pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (VAXNEUVANCE™)	沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフェリア毒素結合体）
PCV20	Pneumococcal 20-valent conjugate vaccine (Prevnar 20™)	沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフェリア毒素結合体）
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23/PPV23	Pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent) (PNEUMOVAX™23)	23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン
QIV	Quadrivalent influenza vaccine	4価インフルエンザワクチン
V116	Pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフェリア毒素結合体）



1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

50歳以上の成人における肺炎球菌（血清型 3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防

なお、審査の過程で「効能又は効果（案）」は以下の内容に変更された。

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

V116は抗原として21種類の血清型（既承認のいずれの肺炎球菌ワクチンにも含まれない8種類の非共通血清型を含む）に対応する肺炎球菌莢膜ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素であるキャリアタンパク質(CRM₁₉₇)に結合させたアジュバント無添加 PCV である[2.5.1 項]。

V116の効能又は効果（案）は国内及び海外の臨床試験成績に基づき設定した。

国内第Ⅲ相009試験

肺炎球菌ワクチン接種歴がない65歳以上の日本人成人において、V116は12種類の全ての共通血清型及び交差反応性血清型15B（V116群で血清型15Cと交差）の血清型特異的 OPA GMT について、PPSV23に対する非劣性を示した。また、9種類の非共通血清型においても、血清型15C（PPSV23群で血清型15Bと交差）では血清型特異的 OPA GMT について、血清型15C以外の8種類の非共通血清型では治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116はPPSV23に対する優越性を示した。

また、治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116は交差反応性血清型15B 及び非共通血清型15C で PPSV23よりも高い値を示した。

V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは PPSV23と同様であった。

海外第Ⅲ相003試験

肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の成人において、V116は10種類の全ての共通血清型の血清型特異的 OPA GMT について、PCV20に対する非劣性を示した。また、V116は血清型特異的



OPA GMT 及び治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、11種類の非共通血清型のうち10種類で PCV20に対する優越性基準を満たした。

非共通血清型15C では、V116は PCV20に対する優越性基準を満たさなかったが（血清型特異的 OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が事前に規定した優越性基準である2.0を超えた1.77）（治験薬接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の差の両側95%信頼区間の下限が事前に規定した優越性基準である10%を超えた5.6%）、これは PCV20に含まれる血清型15B の抗原によって血清型15C に対する交差反応性免疫応答が誘導されたことに起因すると考えられた。なお、V116接種前から接種後30日目までに血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合は、共通血清型で約64%～89%、非共通血清型（血清型15C を含む）で約60%～86%（[5.3.5.1.4: P003] Table 14.2-13）であり、いずれも高かった。

V116の交差反応性血清型15B（血清型15C と交差）に対する免疫応答は事前に規定した許容可能な抗体応答の基準（V116接種前から接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答の上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合の両側95%信頼区間の下限が0.5を超える）を満たし、V116は血清型15B に関する全ての免疫原性評価項目で PCV20（血清型15B を含む）と同程度の免疫応答を誘導した。

V116の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは PCV20と同様であった。

海外第Ⅲ相005試験

肺炎球菌ワクチン接種歴がある又はない50歳以上の成人において、V116は QIV との同時接種でも免疫原性を示した。同時接種群は、V116接種後の血清型特異的 OPA GMT について、V116に含まれる21種類の血清型のうち20種類で非同時接種群に対する非劣性基準を満たした。血清型23B では、同時接種群は非同時接種群に対する非劣性基準を満たさなかった（血清型特異的 OPA GMT 比の両側95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性基準である0.5を超えた0.44）。同時接種群は全ての血清型で非同時接種群より低い値を示したが、この傾向は PCV とインフルエンザワクチンとの同時接種を評価した過去の試験と概して一貫していた。

また、QIV も V116との同時接種で免疫原性を示した。同時接種群は、QIV 接種後のウイルス株特異的 HAI GMT について、QIV に含まれる4株のうち3株で非同時接種群に対する非劣性基準を満たした。A/H3N2株では、同時接種群は非同時接種群に対する非劣性基準を満たさなかった（HAI GMT 比の両側95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性基準である0.67を超えた0.67）。QIV 接種後のウイルス株特異的 HAI GMT について、同時接種群は非同時接種群より低い値を示したが、この臨床的影響は明らかになっていない。

V116と QIV の同時接種の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは V116とインフルエンザワクチンの非同時接種と同様であった。



国際共同第Ⅲ相006試験

肺炎球菌ワクチン接種歴がある50歳以上の成人において、V116は肺炎球菌ワクチンの接種歴 [PPSV23 (コホート1)、PCV13 (コホート2)、PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23、PCV15、PCV20 又は PPSV23+PCV13 (コホート3)] にかかわらず、血清型特異的 OPA GMT について、21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した。また、実薬対照のコホート1 (対照薬 : PCV15) 及び コホート2 (対照薬 : PPSV23) において、V116は共通血清型では対照薬と同程度の免疫応答を、非共通血清型では対照薬より高い免疫応答を誘導した。

V116の忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV15及び PPSV23と同様であった。

なお、肺炎球菌ワクチンの接種歴がある50歳以上の日本人成人を組み入れたコホート1及びコホート2の日本人集団の結果は、免疫原性及び安全性ともに全集団の結果と概して一貫していた。日本人集団においても、V116は21種類の全ての血清型の血清型特異的 OPA GMT について免疫応答を誘導し、忍容性は良好であった。

各臨床試験の年齢別の部分集団解析

V116は003試験及び005試験の65歳以上の成人でも009試験と同様に免疫応答を誘導した。また、003試験及び005試験の年齢別の部分集団解析では、加齢とともに免疫応答が低下する傾向が認められ、50～64歳の免疫応答は65歳以上と比較して高かった。このことから、50～64歳の日本人成人においても65歳以上の日本人成人と同程度以上の免疫応答が誘導されると考えられる。なお、V116 (各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 ml) を日本人成人に接種した002試験において、20～64歳の日本人成人は65歳以上と比較して概して高い免疫応答を誘導した[[2.5.4.3.4 項](#)]。

安全性について、009試験、003試験及び006試験の65歳以上の成人における安全性プロファイルは同様であった。また、接種群にかかわらず、50～64歳の年齢層では、65歳以上の成人と比較して有害事象の発現割合が高かったが、V116接種後に報告された有害事象の種類は年齢層によらず同様であった。このことから、50～64歳の日本人成人における安全性に特段懸念すべき点はないと考えられ、65歳以上の日本人成人と同様の安全性・忍容性が期待できる。

臨床開発における免疫原性の主要な評価は、抗体機能を定性的に評価する OPA 応答（肺炎球菌感染症の予防の免疫学的代替指標）に基づいており、009試験、003試験、005試験及び006試験の臨床試験成績、並びに各臨床試験の年齢別の部分集団解析結果から、V116は50歳以上の成人において良好な忍容性を示し、既承認の肺炎球菌ワクチンである PPSV23又は PCV20と比較して共通血清型では同程度の免疫応答を、交差反応血清型15B については同程度又は高い免疫応答を、非共通血清型では高い免疫応答を誘導することが示された。

以上から、申請効能又は効果を「50歳以上の成人における肺炎球菌（血清型 3、6A、7F、8、9N、



Confidential

10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B)による感染症の予防」に設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

1回0.5 mL を筋肉内に注射する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

V116の用法及び用量（案）は国内及び海外の臨床試験成績に基づき設定した。

海外第I／II相001試験の第I相パートでは、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の非日本人健康成人90例をV116-1（各血清型のPnPs 2 µgを含む0.5 ml）群、V116-2（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）群又はPPSV23（0.5 mL）群のいずれかに1：1：1の比で無作為に割り付け、治験薬を単回接種した。V116-1群及びV116-2群はいずれも良好な忍容性を示し、安全性プロファイルはPPSV23と同様であった。また、V116-1及びV116-2はいずれも共通血清型でPPSV23と同程度の免疫応答を、非共通血清型でPPSV23より高い免疫応答を誘導した[[5.3.5.1.1: P001V01](#)]。なお、血清型特異的OPA GMT値は血清型9Nを除く全ての共通血清型及び非共通血清型でV116-2群がV116-1群より高かった（[[5.4: 05P5ZN](#)] Table 15、Table 16、Table 17、Table 18）。本結果を踏まえ、本試験の第II相パートでの用量としてV116-2（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）を選択した。

001試験の第II相パートでは、肺炎球菌ワクチン接種歴がない50歳以上の非日本人健康成人510例をV116（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）群又はPPSV23群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付け、治験薬を単回接種した。V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルはPPSV23と同様であった。また、血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCについて、V116は共通血清型ではPPSV23に対する非劣性を、非共通血清型ではPPSV23に対する優越性を示した。

以上の001試験（第I相／第II相パート）の結果から、V116の用量（各血清型のPnPs 4 µg）が決定され、その後の第III相臨床開発が支持された。また、20歳以上の日本人健康成人を対象とした国内第I相002試験においても、V116（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）は忍容かつ安全であり、いずれの血清型においてもPPSV23と比較して概して高い免疫応答を誘導したことから[[5.3.5.1.3: P002](#)]、国内外で同じ用量を用いて国内第III相009試験を実施、及び国際共同第III相006試験に参加することとした。

国内及び海外第III相試験用製剤（各血清型のPnPs 4 µgを含む0.5mL）は、001試験の第II相パート及び002試験で投与した製剤（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）と同量の有効成分（総PnP : 84 µg）を含む。

本臨床データパッケージに含まれる全ての第III相臨床試験で用いたV116の用法及び用量は、1

回0.5 mL の筋肉内への単回接種であり、50歳以上の成人において V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは既承認の肺炎球菌ワクチンと同様であった。また、V116は共通血清型では既承認の肺炎球菌ワクチンと同程度の免疫応答を、交差反応血清型15B については同程度又は高い免疫応答を、非共通血清型では既承認の肺炎球菌ワクチンより高い免疫応答を誘導したことから、50歳以上の日本人成人における V116の用法及び用量を、「1回0.5 mL を筋肉内に注射する」に設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。審査の過程で以下のとおり修正した。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（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対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）を呈したことがあることが明らかな者 [8.4 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 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	2.1 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシー等）を呈したことがある者は、本剤の接種により同様の症状を発現する可能性があるため予防接種を受けることが適当でないと考えられることから、予防接種法施行規則に基づき設定した。 2.2～2.4 予防接種法施行規則に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の記載として設定した。
8. 重要な基本的注意	8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。 8.3 被接種者又はその介護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所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 本剤接種後にショック、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ため、接種前に既往歴等に関する問診を十分に行うこと。重度のアレルギー反応が起こった場合に備えて、適切な医療処置を直ちに行えるようにしておくこと。[2.1、11.1]	8.1～8.3 予防接種実施規則及び定期接種実施要領を参考に予防接種前の一般的注意として設定した。 8.4 本剤接種後にショック、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ため、接種前に問診を十分に行い、重度のアレルギー反応が発現した場合に、重篤な転帰に至ることを避けるため、直ちに適切な処置をとれる準備をしておくよう注意喚起することとした。

	[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）	<p>被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘察し、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、同意を確實に得た上で、注意して接種すること。</p> <p>9.1.1 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 免疫抑制療法を受けている等、免疫不全の者では本剤への免疫反応が低下する可能性がある。</p> <p>9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患有する者 [9.2、9.3 参照]</p> <p>9.1.3 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>9.1.4 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>9.1.5 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>9.1.6 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者 筋肉注射部位の出血のおそれがある。</p>	<p>9.1.1 国内における既承認ワクチンの添付文書を参考にして、定期接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>9.1.2～9.1.4 定期接種実施要領に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の記載として設定した。</p> <p>9.1.5 ジフテリアトキソイド含有ワクチンに対するアレルギー反応を呈したことがあるなど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は注意を要するため、定期接種実施要領に基づき設定した。</p> <p>9.1.6 これらの被接種者では筋肉注射部位の出血のおそれがあり、注意して接種する必要があるため設定した。</p>
9.2 腎機能障害を有する者	接種要注意者である。[9.1.2 参照]	定期接種実施要領に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の注意として設定した。
9.3 肝機能障害を有する者	接種要注意者である。[9.1.2 参照]	定期接種実施要領に基づき、国内におけるワクチン類製剤共通の注意として設定した。
9.5 妊婦	妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。	動物試験では母動物毒性及び発生毒性は認められなかったものの、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していないため、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種することとした。
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。本剤のヒトでの乳汁産生、母乳への移行性及び授乳された乳児への影響は不明である。	母乳栄養児に対する又は乳汁產生及び乳汁移行への影響は評価されておらず、授乳中の曝露に関するデータは得られていないため、予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。
9.7 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性は未確立である。

		効性が確立していないことを示すため設定した。												
11. 副反応	次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	副反応に対する一般的な注意事項として設定した。												
11.1 重大な副反応	<p>ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注1)})</p> <p>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。[8.4 参照]</p> <p>注1) 海外臨床試験（005試験¹⁾において重度のアレルギー反応（気管支痙攣）が1例報告された。</p>	<p>本剤の海外第III相試験 [005試験（インフルエンザワクチン非同時接種群）]において本剤との因果関係に合理的な可能性がある重度のアレルギー反応（気管支痙攣）が報告されている。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の発現後に速やかな処置がなされない場合、重篤な転帰をたどる可能性があるため設定した。</p> <p>発現頻度は国内第III相試験 [009試験（65歳以上の成人）]、海外第III相試験 [003試験（65歳以上の成人の部分集団のデータ）]及び国際共同第III相試験 [008試験（肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人）]の統合結果に基づき算出した。</p>												
11.2 その他の副反応	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上^{注2)}</th> <th>1～10%未満^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td></td> <td>筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>注射部位疼痛（36.0%）、疲労</td> <td>注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱（38°C以上）</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 発現頻度は、国内第III相試験 [009試験（65歳以上の成人）]、海外第III相試験 [003試験（65歳以上の成人の部分集団のデータ）]及び国際共同第III相試験 [008試験（肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人）]の統合結果に基づき算出した。これらの試験の統合結果において18～64歳の成人では、65歳以上の成人よりも報告された副反応が多かった。</p>		10%以上 ^{注2)}	1～10%未満 ^{注2)}	神経系障害	頭痛		筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛（36.0%）、疲労	注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱（38°C以上）	<p>本剤の臨床試験のプロトコールにおいて、事前に規定した注射部位及び全身性の有害事象を、報告医による因果関係評価にかかるわらず副反応として記載した。頻度は、国内第III相試験 [009試験（65歳以上の成人）]、海外第III相試験 [003試験（65歳以上の成人の部分集団のデータ）]及び国際共同第III相試験 [008試験（肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人）]の統合結果に基づき算出した。</p> <p>事前に規定した有害事象以外に、本項への記載が必要と考えられる副反応はなかった。</p> <p>発現頻度が30%以上を、突出して高い発現頻度と考え、該当する事象名に続いて具体的な発現頻度を記載した。</p> <p>65歳以上と65歳未満の被接種者では事前に規定した有害事象の発現割合に違いがあったことから、年齢層ごとの副反応の発現状況の違いに関する注釈を記載した。</p>
	10%以上 ^{注2)}	1～10%未満 ^{注2)}												
神経系障害	頭痛													
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛												
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛（36.0%）、疲労	注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱（38°C以上）												
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	(1) 本剤を他のワクチンと混合し												

	<p>接種しないこと。[7.1 参照]</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 針を時計回りにシリングにねじ込み、しっかりと固定すること。</p> <p>(5) 注射針の先端が血管内に入っていることを確かめること。</p>	<p>て接種した経験はないため設定した。</p> <p>(2) 本剤の安定性を考慮し設定した。</p> <p>(3) 粒子状物質や変色が認められた場合は、本剤の品質が変化している可能性があるため、使用しないこととした。</p> <p>(4) 本剤の臨床試験実施時の手順に基づき設定した。</p> <p>(5) 本剤の用法は筋肉内注射であり、血管内に投与しないよう注意喚起するため設定した。</p>
14.1.2 接種部位	<p>(1) 本剤は筋肉内注射のみに使用すること。</p> <p>(2) 他のワクチンと同時に本剤を接種する場合、異なる部位に注射すること。[7.1 参照]</p> <p>(3) 接種部位は、通常、上腕の三角筋中央部とし、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。</p> <p>(4) 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。</p> <ul style="list-style-type: none">・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。	<p>(1)(3)(4) 本剤の用法は筋肉内注射であることを考慮し、本剤の臨床試験のプロトコール又は国内における他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤と他のワクチンを混合して同一部位に接種した経験はないため設定した。</p>

目次

略号及び用語の定義

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	—
CD4	Cluster of differentiation 4	—
CRM ₁₉₇	Cross-reactive material 197	—
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPD	Invasive pneumococcal disease	侵襲性肺炎球菌感染症
OPA	Opsonophagocytic activity	オプソニン化貪食活性
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PCV13	Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Prevnar 13™)	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
PCV15	Pneumococcal 15-valent conjugate vaccine (VAXNEUVANCE™)	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）
PnPs	Pneumococcal capsular polysaccharide	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
PPSV23	Pneumococcal vaccine, polyvalent (23-valent) (PNEUMOVAX™23)	23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン
V116	Pneumococcal 21-valent conjugate vaccine	21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

50歳以上の成人又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防（V116の初回申請で承認申請中の内容に対して、本申請で追記する箇所を下線で示した。）

なお、審査の過程で「効能又は効果（案）」は以下の内容に変更された。

高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

V116は、抗原として21種類の血清型（既承認のいずれの肺炎球菌ワクチンにも含まれない8種類の非共通血清型を含む）に対応する肺炎球菌莢膜ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素であるキャリアタンパク質（CRM₁₉₇）に結合させたアジュバント無添加PCVである。

V116の効能又は効果（案）は国際共同第Ⅲ相008試験及び海外第Ⅲ相007試験成績に基づき設定した。いずれの試験においても、V116に含まれる血清型は以下のように分類した。

- V116及びPCV15+PPSV23の共通血清型：V116及びPCV15+PPSV23に共通する13種類の血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、17F、19A、20A、22F及び33F）
- V116及びPCV15+PPSV23の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15+PPSV23に含まれない8種類の血清型（15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- V116及びPCV15の共通血清型：V116及びPCV15に共通する6種類の血清型（3、6A、7F、19A、22F及び33F）
- V116及びPCV15の非共通血清型：V116に含まれ、PCV15に含まれない15種類の非共通血清型（8、9N、10A、11A、12F、17F、20A、15A、15C、16F、23A、23B、24F、31及び35B）
- 交差反応性血清型：2種類の交差反応性血清型（6C及び15B）

国際共同第Ⅲ相008試験

本試験は肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人（日本人成人を含む）を対象に実施し、V116+プラセボ群ではV116を1日目に、プラセボを8週目に接種し、PCV15+PPSV23群ではPCV15を1日目に、PPSV23を8週目に接種した[[at risk_2.5.4.2](#)]

項]。

治験薬接種後30日目 [V116接種後30日目 (30日目) 又は PPSV23接種後30日目 (12週目)] の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116+プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

また、治験薬接種前から治験薬接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116+プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

なお、V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116接種後は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15接種後と同程度であり、PCV15に含まれず V116に含まれる15種類の非共通血清型では PCV15接種後より高かった。さらに、V116接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116は血清型15B (血清型15C と交差) に対する免疫応答も誘導した。

V116の安全性プロファイルは既承認ワクチンである PCV15及び PPSV23と同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった[at risk_2.5.5.2 項]。

なお、日本人集団の結果は、免疫原性及び安全性ともに全集団の結果と一貫していた。日本人集団においても、V116は21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導し、忍容性は良好であった[at risk_2.5.4.3.1.1.2 項] [at risk_2.5.5.2.2 項]。

海外第Ⅲ相007試験

本試験は、肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらない18歳以上の HIV 感染患者を対象に実施し、V116+プラセボ群では V116を1日目に、プラセボを8週目に接種し、PCV15+PPSV23群では PCV15を1日目に、PPSV23を8週目に接種した[at risk_2.5.4.2 項]。

治験薬接種後30日目 [V116接種後30日目 (30日目) 又は PPSV23接種後30日目 (12週目)] の血清型特異的 OPA GMT 及び IgG GMC について、V116+プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

また、治験薬接種前から治験薬接種後30日目までの血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答の GMFR 並びに上昇倍率が4倍以上であった被験者の割合について、V116+プラセボ群は、13種類の共通血清型では PCV15+PPSV23群と同程度、8種類の非共通血清型では PCV15+PPSV23群より高かった。

なお、V116又は PCV15接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116接種後は、V116及び PCV15に含まれる6種類の共通血清型では PCV15接種後と同程度であり、PCV15に含まれず V116に含まれる15種類の非共通血清型では PCV15接種後より高かった。さらに、V116



接種後30日目の血清型特異的 OPA 応答及び IgG 応答について、V116は血清型15B（血清型15C と交差）に対する免疫応答も誘導した。

V116の安全性プロファイルは既承認ワクチンである PCV15及び PPSV23と同様であり、新たな安全性の懸念は確認されなかった[at risk_ [2.5.5.3 項](#)]。

以上から、18～64歳の肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人（日本人を含む）及び18歳以上の HIV 感染患者において、V116は対照群の既承認肺炎球菌ワクチン（PCV15及び PPSV23 の連続接種）と比較して、共通血清型で同程度の、非共通血清型で高い免疫応答を誘導した。また、血清型15B（血清型15C に対する交差）に対しても、V116は免疫応答を誘導した。なお、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の日本人においても免疫原性及び安全性ともに全集団と一貫した傾向が認められたことから、日本人 HIV 感染患者においても非日本人と同様の V116の免疫応答及び安全性プロファイルが期待できる。

よって、申請効能又は効果を「50歳以上の成人又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）による感染症の予防」に設定した。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）に「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人」として以下の疾患又は状態を含めた。

- ・ 慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- ・ 糖尿病
- ・ HIV 感染症
- ・ 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

肺炎球菌感染症は小児及び高齢者に加え、特定の基礎疾患（慢性肺疾患、慢性肝疾患、慢性心疾患、糖尿病、喘息、アルコール症等）を有する者、免疫不全患者（HIV 感染患者、造血幹細胞移植患者、脾臓摘出又は脾臓が機能しない患者等）で罹患リスクが高まることが知られている。

肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子は多種多様であるが、本邦の「6歳から64歳までのハイリ

スク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」(日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチンWG／日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・合同委員会)では慢性心疾患、慢性肺疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、糖尿病、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、臓器移植後及び免疫不全などが肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子としてあげられている[5.4: 520]。

2013～2018年の期間に10道県で実施した成人 IPD サーベイランスの15歳以上のIPD患者(1,702例)のうち、基礎疾患有する割合は15～64歳(534例)で57.7%、65歳以上(1,168例)で72.2%であった。15歳以上の全年齢層の基礎疾患としては糖尿病(15.0%)が最も多く、次に固形癌(治療中)(10.0%)、ステロイド剤投与(7.3%)、慢性心疾患(7.2%)、自己免疫性疾患(6.6%)等であった。また、年齢層別(15～64歳及び65歳以上)の比較において、15～64歳は65歳以上より慢性肝疾患(7.3%及び2.8%)、免疫抑制剤投与(4.7%及び1.6%)、脾摘後(4.1%及び1.5%)、造血幹細胞移植後(3.6%及び0.3%)の割合が高かった。これら肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者には肺炎球菌ワクチン(PPSV23の単独接種又はPCV13／PCV15及びPPSV23の連続接種)接種が推奨されている[5.4: 520]。

また、米国のACIPのワクチンガイドラインにおいても、肺炎球菌感染症に罹患するリスクとして、アルコール症、慢性心疾患、慢性肝疾患、慢性肺疾患、慢性腎臓病、喫煙、人工内耳、先天性又は後天性無脾症、髄液漏、糖尿病、悪性腫瘍、HIV感染、免疫不全、医原性免疫抑制、臓器移植、鎌状赤血球症又はその他の血液疾患などがあげられている[5.4: 08DS3V]。

国際共同第Ⅲ相008試験

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～64歳の成人(日本人成人を含む)を対象とした本試験では、治験薬の接種を受けた全被験者(516例)のうち、約84%が肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子(糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患)を1つ有しており、約16%はリスク因子を2つ以上有していた。最も多く認められたリスク因子は糖尿病(37.6%)、慢性肺疾患(19.2%)及び慢性心疾患(16.3%)であった([5.3.5.1.9: P008]10.4.1)。

本試験において、V116は、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する18～64歳の成人(日本人成人を含む)においても良好な忍容性を示し[at risk_2.5.5.2 項]、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した[at risk_2.5.4.3.1.1 項]。また、肺炎球菌感染症に罹患するリスク因子数(1又は2)及び種類(糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患)の各部分集団においても、V116の安全性プロファイル及び血清型特異的OPA GMTの結果は全集団と概して一貫していた[at risk_2.5.4.3.2 項] [at risk_2.5.5.5 項] ([5.3.5.4.2: P008_J_list] Table 2-25～Table 2-28、Table 3-21～Table 3-24)。

海外第Ⅲ相007試験



肺炎球菌ワクチン接種歴にかかわらない18歳以上の HIV 感染患者を対象に実施した本試験では、治験薬の接種を受けた全被験者（312例）のうち、25.3%が CD4+T 細胞数50 cells/µL 以上 500 cells/µL 未満、74.7%が500 cells/µL 以上であった。

本試験において、V116は、18歳以上の HIV 感染患者においても良好な忍容性を示し[at risk [2.5.5.3 項](#)]、V116に含まれる21種類の全ての血清型に対して免疫応答を誘導した[at risk [2.5.4.3.1.2 項](#)]。また、CD4+T 細胞数に基づく各部分集団においても、V116の安全性プロファイル及び血清型特異的 OPA GMT の結果は全集団と概して一貫していた[at risk [2.5.4.3.2 項](#)] [at risk [2.5.5.5 項](#)]。

008試験の対象集団（糖尿病、慢性心疾患、慢性腎臓病、慢性肝疾患、慢性肺疾患）は、慢性基礎疾患等に伴う臓器障害による感染防御能の低下した状態、007試験の対象集団（HIV 感染患者）は、T 細胞障害に伴う全身的な免疫機能が低下した状態であり、これらの試験に組み入れられた被験者は肺炎球菌感染症に罹患するリスクのある集団を代表する疾患又は状態であると考えられる。上記2試験の結果から、V116はこれらリスク因子を有する集団においても良好な忍容性を示し、免疫応答を誘導したことから、2試験の対象には含まれていない免疫能が正常なその他のリスク因子（慢性髄液漏や人工内耳の装用など）を有する成人、局所的に免疫機能が低下した成人（先天的又は後天的無脾症、鎌状赤血球を含む異常ヘモグロビン症など）及び基礎疾患や治療により免疫能が低下した成人口としても V116は免疫応答を誘導すると考えられる。

なお、上記2試験の対照群に含まれる PCV15及びPPSV23の効能又は効果には、それぞれ「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」及び「肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い個人及び患者」が含まれており、添付文書には具体的な疾患又は状態として以下が記載されている。

PCV15

- ・ 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

PPSV23

- ・ 脾摘患者
- ・ 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
- ・ 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

- ・ 高齢者
- ・ 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

V116はこの PCV15及び PPSV23の連続接種との比較において、同様の安全性プロファイルを示し、13種類の共通血清型では同程度、8種類の非共通血清型ではより高い免疫応答を誘導したことから、V116は効能又は効果に関連する注意（案）に含めた疾患又は状態を有する成人に対して、安全性及び有効性を示すことが期待される。

なお、審査の過程で「効能又は効果に関連する注意（案）」は以下の内容に変更された。

5.1 肺炎球菌血清型（3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F 及び35B）以外の肺炎球菌による感染症又は他の起炎菌による感染症を予防することはできない。

5.2 ジフテリアの予防接種に転用することはできない。

5.3 肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人とは、以下のような状態の者を指す。

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

1.8.3 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

1回0.5 mL を筋肉内に注射する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

V116の用法及び用量（案）は国際共同第Ⅲ相008試験及び海外第Ⅲ相007試験の臨床試験成績に基づき設定した。

肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人を対象とした008試験及び007試験では、肺炎球菌ワクチン接種歴がない18～49歳の非日本人健康成人を対象とした海外第Ⅰ／Ⅱ相001試験の第Ⅰ相パートで検討及び選択された第Ⅲ相試験用量（各血清型の PnPs 4 µg を含む1.0 ml）を用いて



安全性及び免疫原性を評価した[[1.8.3.2 項](#)] [[at risk_2.7.6.2 項](#)]。なお、20歳以上の日本人健康成人を対象とした国内第I相002試験においても、V116（各血清型のPnPs 4 µgを含む1.0 ml）は忍容かつ安全であり、いずれの血清型においても PPSV23と比較して概して高い免疫応答を誘導したことから[[1.8.3.2 項](#)]、本邦から008試験に参加することとした。

本申請に含まれる2試験で用いたV116の用法及び用量は、健康成人と同一の1回0.5 mLの筋肉内への単回接種であった[[at risk_2.7.6.2 項](#)]。いずれの試験においても、V116は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは既承認肺炎球菌ワクチンであるPCV15及びPPSV23と同様であった[[at risk_2.5.6.3 項](#)]。また、V116は13種類の共通血清型ではPCV15+PPSV23と同程度の免疫応答を、8種類の非共通血清型ではPCV15+PPSV23より高い免疫応答を誘導した[[at risk_2.5.4.4 項](#)]。008試験では日本人成人においても安全性及び免疫原性で全集団と一貫した結果が認められた[[at risk_2.5.6.2 項](#)]。007試験で対象としたHIV感染患者では免疫機能が抑制されているが、健康成人、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する成人を対象とした臨床試験と同一用量を用いて、V116の免疫原性及び安全性が確認されていることから、HIV感染患者においても同一の用法及び用量を用いることで懸念はないと考える。

なお、過去のPCVの臨床試験においても、PCVは成人HIV感染患者及び非感染患者に対し、健康成人と同一用量で免疫反応を誘導することが確認されている。

肺炎球菌ワクチン接種歴がないHIV感染患者を対象にPCV13の免疫原性及び安全性をPPSV23と比較して評価した臨床試験では、ウイルス学的に抑制され、かつ免疫学的に安定したHIV感染患者では、PCV13及びPPSV23の免疫原性は48週間の追跡調査終了時においても同程度であることが検証されている。また、肺炎球菌ワクチン接種歴がないHIV感染患者を対象にPCV15+PPSV23の免疫原性及び安全性をPCV13+PPSV23と比較して評価した臨床試験では、PCV15接種後30日目（Day 30）の血清型特異的OPA GMTについて、PCV15は含有する全ての血清型に対する免疫応答を誘導した。本試験で用いたPCV15の用量は、健康成人、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する者を対象としたその他のPCV15の第III相臨床試験と同一であった。さらに、CD4+T細胞数に基づく各部分集団（200 cells/µL以上500 cells/µL未満及び500 cells/µL以上）においても、PCV15はPCV15接種後30日目（Day 30）の血清型特異的OPA GMT及びIgG GMCについて、全ての血清型に対する免疫応答を誘導した。また、マラウイ共和国の成人HIV感染患者を対象としたPCV7の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、IPD発症後の成人を組み入れ、4週間隔でPCV7又はプラセボを2回接種する群に無作為に割り付けた。その結果、PCV7群ではPCV7に含まれる血清型に起因したIPDに対して74%の有効性が示された。さらに、CD4+T細胞数が200 cells/mm³未満の患者（PCV7群のCD4+T細胞数の範囲：1～1,342 cells/mm³）に対しても明確な有効性が示されたことから、HIV感染患者はCD4+T細胞数にかかわらずPCVを接種すべきであることが支持された。

以上から、肺炎球菌感染症に罹患するリスクを有する日本人成人におけるV116の用法及び用量を、「1回0.5 mLを筋肉内に注射する」に設定した。



1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[[1.8.4 項](#)]に記載した。



1.9 一般的の名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」とする。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）																	
構造式	なし																	
効能・効果	高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防																	
用法・用量	1回0.5mLを筋肉内に注射する。																	
劇薬等の指定																		
市販名及び有効成分・分量	有効成分：肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体 製剤：キヤップバックス筋注シリンジ 1シリンジ(0.5 mL)中、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15BのO-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35Bを各4 µg、CRM ₁₉₇ を約65 µg含む。																	
毒性	急性 <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>投与量</th> <th>初回投与後の死亡</th> <th>体重換算でのヒトとの投与量比^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>雌雄</td> <td>筋肉内</td> <td>42 µg^a</td> <td>なし</td> <td>約100倍</td> </tr> </tbody> </table> ラットを用いた反復投与毒性試験での初回投与後の結果を示した。 a: CRM ₁₉₇ と結合させた肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15BのO-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35Bを各2 µg）を含む製剤 b: ヒトの体重を60 kgと仮定した際の体重換算での投与量比						動物種	性	投与経路	投与量	初回投与後の死亡	体重換算でのヒトとの投与量比 ^b	ラット	雌雄	筋肉内	42 µg ^a	なし	約100倍
動物種	性	投与経路	投与量	初回投与後の死亡	体重換算でのヒトとの投与量比 ^b													
ラット	雌雄	筋肉内	42 µg ^a	なし	約100倍													
	亜急性 <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種性</th> <th>投与経路 投与回数 投与間隔</th> <th>投与量 [無毒性量]</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>筋肉内 2回 3週間隔</td> <td>42 µg^a [42 µg^b]</td> <td>本製剤の投与に関連した毒性所見なし</td> </tr> </tbody> </table> a: CRM ₁₉₇ と結合させた肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型3、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15BのO-脱アセチル化体、16F、17F、19A、20A、22F、23A、23B、24F、31、33F及び35Bを各2 µg）を含む製剤 b: ヒトの体重を60 kgと仮定した際の体重換算での投与量比は約100倍						動物種性	投与経路 投与回数 投与間隔	投与量 [無毒性量]	主な所見	ラット 雌雄	筋肉内 2回 3週間隔	42 µg ^a [42 µg ^b]	本製剤の投与に関連した毒性所見なし				
動物種性	投与経路 投与回数 投与間隔	投与量 [無毒性量]	主な所見															
ラット 雌雄	筋肉内 2回 3週間隔	42 µg ^a [42 µg ^b]	本製剤の投与に関連した毒性所見なし															
	慢性 該当資料なし																	
副作用	<国内第III相試験(009試験)> • 事前に規定した本剤接種後5日間の注射部位有害事象：225例中68例(30.2%) 主な有害事象：注射部位疼痛59例(26.2%)、注射部位紅斑13例(5.8%)及び注射部位腫脹9例(4.0%) • 事前に規定した本剤接種後5日間の全身性有害事象：225例中24例(10.7%) 主な有害事象：疲労15例(6.7%)、頭痛8例(3.6%)、筋肉痛6例																	

	<p>(2.7%) 及び発熱 (38.0°C 以上) 0例 (0%)</p> <p><海外第 III 相試験 (003試験) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 事前に規定した本剤接種後5日間の注射部位有害事象：1,177例中487例 (41.4%) 主な有害事象：注射部位疼痛464例 (39.4%)、注射部位腫脹71例 (6.0%) 及び注射部位紅斑64例 (5.4%) 事前に規定した本剤接種後5日間の全身性有害事象：1,177例中334例 (28.4%) 主な有害事象：疲労237例 (20.1%)、頭痛135例 (11.5%)、筋肉痛70例 (5.9%) 及び発熱 (38.0°C 以上) 15例 (1.3%) <p><国際共同第 III 相試験 (008試験) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 事前に規定した本剤接種後5日間の注射部位有害事象：386例中195例 (50.5%) 主な有害事象：注射部位疼痛191例 (49.5%)、注射部位紅斑27例 (7.0%) 及び注射部位腫脹25例 (6.5%) 事前に規定した本剤接種後5日間の全身性有害事象：386例中127例 (32.9%) 主な有害事象：疲労95例 (24.6%)、頭痛61例 (15.8%)、筋肉痛31例 (8.0%) 及び発熱 (38.0°C 以上) 7例 (1.8%)
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入

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 :	21価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
販売名 :	キャップパックス筋注シリンジ
申請者 :	MSD株式会社
効能・効果 :	高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる成人における肺炎球菌による感染症の予防
用法・用量 :	1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名：エンドヌクレアーゼ（ウシ乳由来） 上記項目には該当しないが、以下の細菌も使用した。 原材料名：組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> （菌株 CS472-030）、肺炎球菌
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（有効成分）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 :	生物由来原料基準
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容 :	別紙様式2参照 [エンドヌクレアーゼ（ウシ乳由来）、組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> （菌株 CS472-030）、肺炎球菌]
ウイルスクリアランス試験結果の概要 :	ウイルスクリアランス試験は実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）： (不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載)	21種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養し、各型の肺炎球菌莖膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莖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ヤリアタンパク質 CRM ₁₉₇ と結合させる。CRM ₁₉₇ は組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> （菌株 CS472-030）により產生する無毒性変異ジフテリア毒素である。精製した肺炎球菌莖膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を製剤化する。本剤は肺炎球菌莖膜ポリサッカライドの製造工程（限外ろ過工程）で、ウシ乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した酵素（エンドヌクレアーゼ）を使用している。 詳細に関しては添付資料のフロー図のとおり。

別紙様式 2

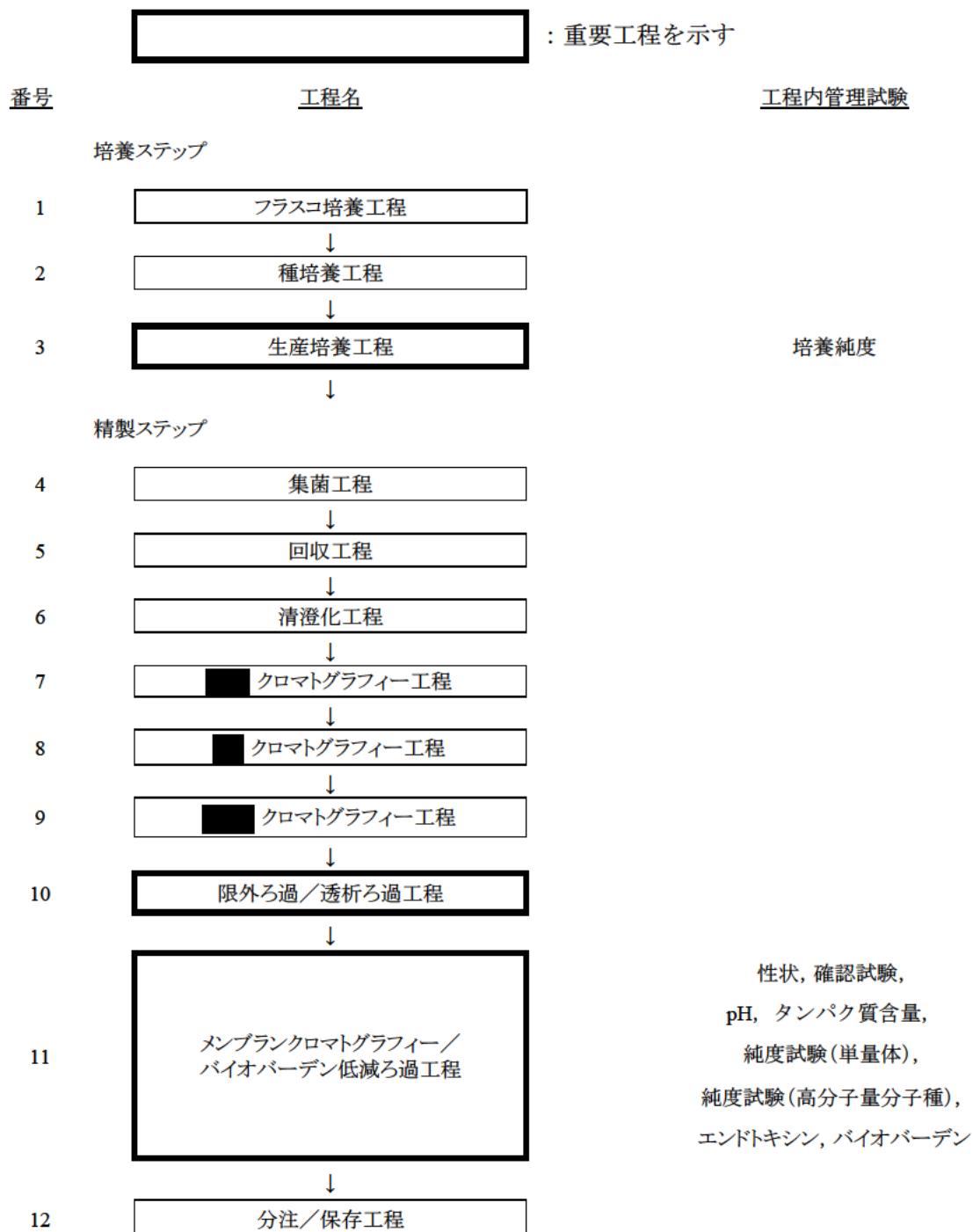
使用した生物由来原料等の名称	組換え <i>Pseudomonas fluorescens</i> (菌株 CS472-030)
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 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

別紙様式 2

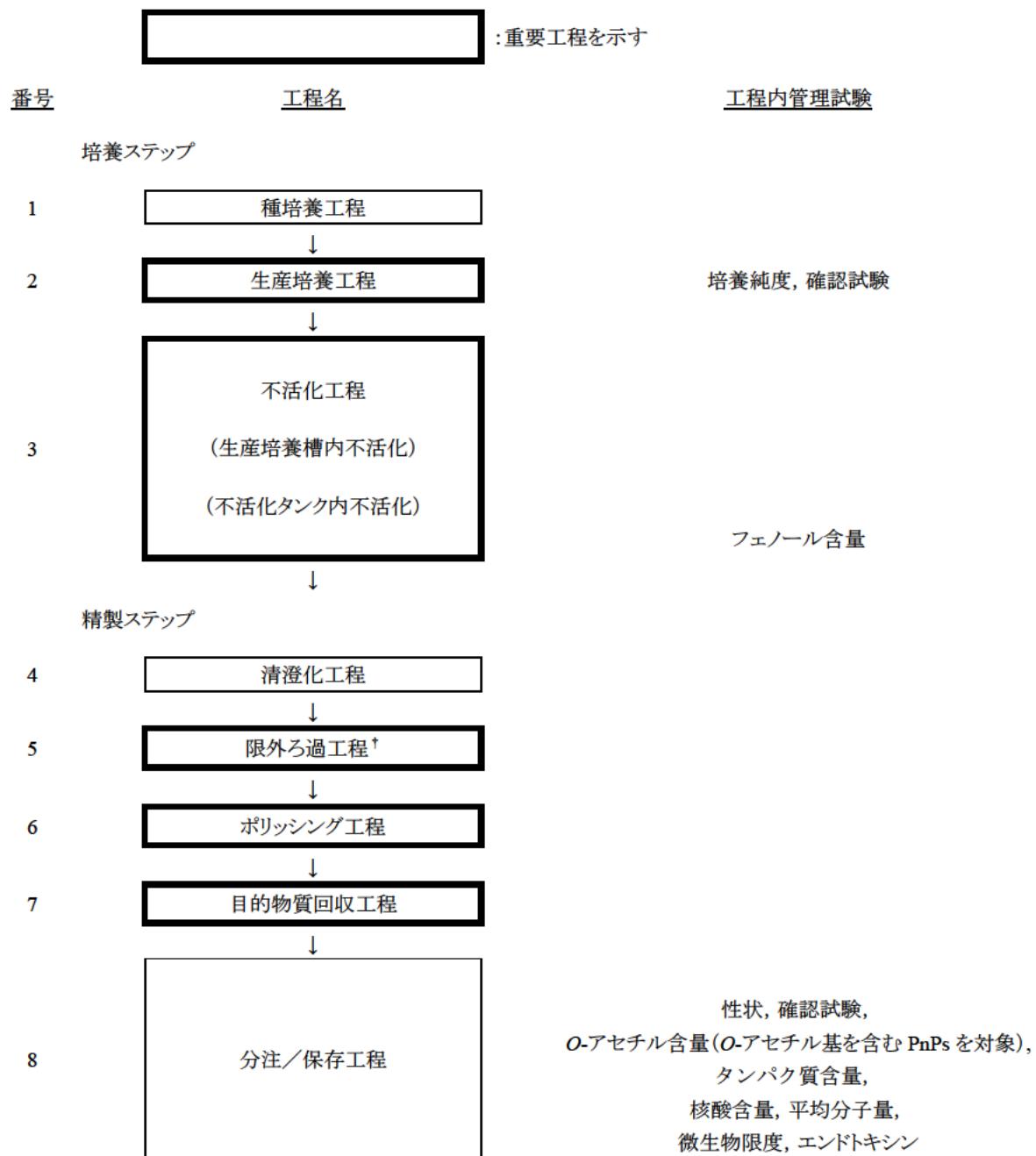
使用した生物由来原料等の名称	肺炎球菌（血清型 3/6A/7F/8/9N/10A/11A/12F/15A/15B/16F/17F/19A/ 20/22F/23A/23B/24F/31/33F/35B）
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（精製工程）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（生産菌）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	肺炎球菌の生産培養後、培養液に液状フェノールを添加し、攪拌して不活化を行う。遠心分離、ろ過、限外ろ過等により菌体及び菌体残渣等を除去し、精製する。
製造工程の概要（フローチャート） (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙様式 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	該当なし

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	エンドヌクレアーゼ
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（本原料の製造工程ではウシ乳由來のカザミノ酸が使用されている。）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> 他の製造原料等（精製工程）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（　　）
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	生物由来原料基準
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	血清型■の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造には、生物由来原料であるエンドヌクレアーゼが使用される。エンドヌクレアーゼの製造工程では、カザミノ酸が使用されている。カザミノ酸は、ヒト飲用の牛乳と同じ条件で採取した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。なお、カザミノ酸は培養器内での高圧蒸気滅菌により病原体の不活化及び除去処理を行っている。
製造工程の概要（フローチャート） (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙様式 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	該当なし

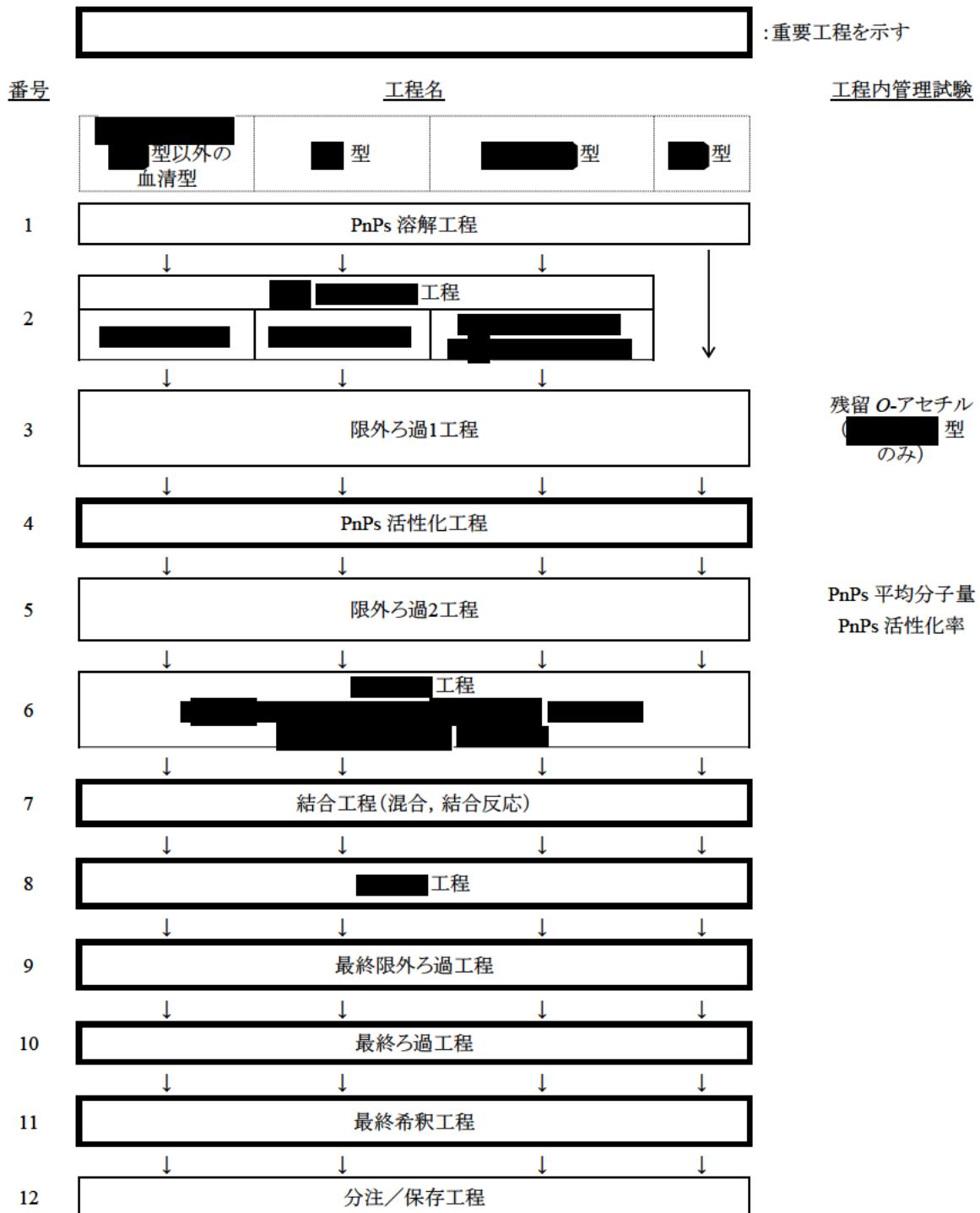
キャリアタンパク質 Cross-Reactive Material (CRM₁₉₇) の製造フロー図

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（PnPs）の製造フロー図

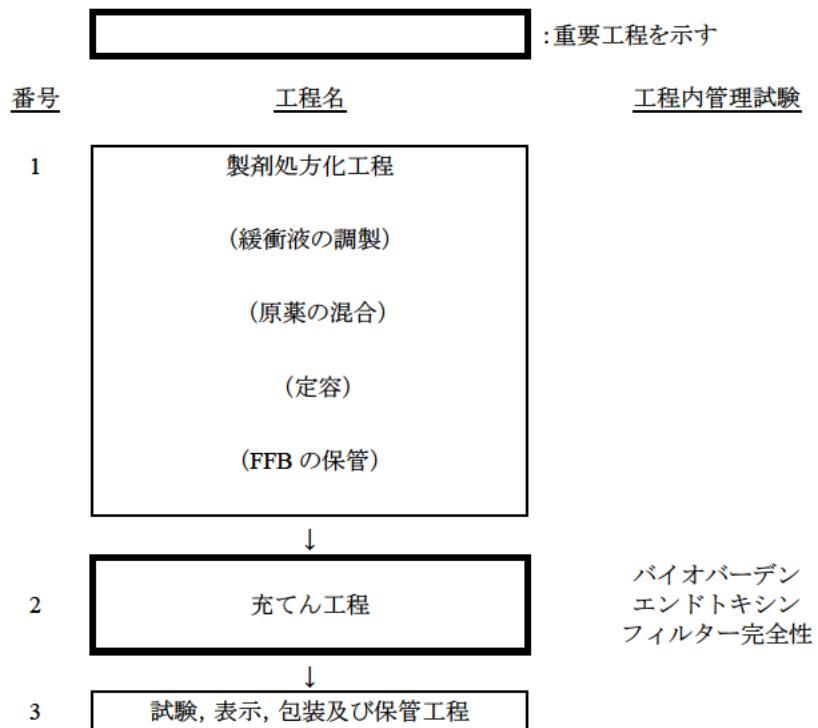


[†] 型の PnPs の製造にのみ、限外ろ過工程にてウシ乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した酵素（エンドヌクレアーゼ）を使用する。カザミノ酸は培養器内での高压蒸気滅菌により病原体の不活化及び除去処理を行っている。

肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇ 結合体 (MBC) の製造フロー図



製剤の製造フロー図



V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
3	第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
[3.2.S.1.1 : 084NMC]	Nomenclature	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.2 : 08KJ0X]	Structure	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.1.3 : 084NS0]	General Properties	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.1 : 08F7BT]	Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2 : 084P68]	Description of Manufacturing Process and Process Controls (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2 : 0859DN]	Description of Manufacturing Process and Process Controls (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.2 : 08F5LF]	Description of Manufacturing Process and Process Controls (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 084P6K]	Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 084P6R]	Control of Materials - Working Cell Bank Qualifications (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 084P6X]	Control of Materials - Raw Materials and Culture Media (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 08JV0N]	Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 085HQD]	Control of Materials - Working Cell Bank Qualifications (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 0857HD]	Control of Materials - Raw Materials and Culture Media (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.3: 084P7B]	Control of Materials - Raw Materials, Buffers and Solutions (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 085GS2]	Control of Critical Steps and Intermediates (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7C6]	Control of Critical Steps and Intermediates - Specification (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 085F5X]	Control of Critical Steps and Intermediates - Purity and ID (Fermentation Broth) (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084P8M]	Control of Critical Steps and Intermediates - Phenol (Fermentation Broth) (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084P8T]	Control of Critical Steps and Intermediates - Characteristics (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084P8X]	Control of Critical Steps and Intermediates - Polysaccharide Identity, O-Acetate and Polysaccharide to Powder Weight Ratio (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084P93]	Control of Critical Steps and Intermediates - Molecular Mass (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084P9C]	Control of Critical Steps and Intermediates - Residual Protein (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.S.2.4: 084P9F]	Control of Critical Steps and Intermediates - Residual Nucleic Acid (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7DN]	Control of Critical Steps and Intermediates - Endotoxin (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7DR]	Control of Critical Steps and Intermediates – Microbial Limits (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084PB6]	Control of Critical Steps and Intermediates - Batch Analyses (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7DY]	Control of Critical Steps and Intermediates - Justification of Specifications (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 085F0Q]	Control of Critical Steps and Intermediates (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7FJ]	Control of Critical Steps and Intermediates - Specifications (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0859W4]	Control of Critical Steps and Intermediates - Degree of Coloration (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0858MK]	Control of Critical Steps and Intermediates - Identity (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08J9JP]	Control of Critical Steps and Intermediates - Protein Concentration (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0858MP]	Control of Critical Steps and Intermediates - Aggregation (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0858MV]	Control of Critical Steps and Intermediates - Intact Monomer (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0858MY]	Control of Critical Steps and Intermediates - Culture Purity (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7G2]	Control of Critical Steps and Intermediates - pH (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7G8]	Control of Critical Steps and Intermediates - Endotoxin (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0858N7]	Control of Critical Steps and Intermediates - Bioburden (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08629M]	Control of Critical Steps and Intermediates - Batch Analyses (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 08F7GR]	Control of Critical Steps and Intermediates - Justification of Specifications (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 084FT3]	Control of Critical Steps and Intermediates (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 0872WX]	Control of Critical Steps and Intermediates - In Process Methods (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.4: 087C2D]	Control of Critical Steps and Intermediates - PAT-MALS Method Validation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 084PD5]	Process Validation and or Evaluation - WP38A (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 084PF9]	Process Validation and or Evaluation - WP38-PEF (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 0857KK]	Process Validation and or Evaluation - Single-Use Components (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.S.2.5 : 0873C2]	Process Validation and or Evaluation - PPQ (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 0858N9]	Process Validation and or Evaluation - PPQ Analytical Procedures (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 0859BC]	Process Validation and or Evaluation - Final Bulk Intermediate Refiltration (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 08L2GJ]	Process Validation and or Evaluation - Resin Re-Use (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 085HP2]	Process Validation and or Evaluation - Single-Use Components (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 088FF7]	Process Validation and or Evaluation - Filter Re-Use (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 085KGB]	Process Validation and or Evaluation - PPQ (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 084PFJ]	Process Validation and or Evaluation - Filter Validation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 084PFN]	Process Validation and or Evaluation - Single Use Components (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 085G2C]	Process Validation and or Evaluation - PPQ Analytical Procedures (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.5 : 084PFD]	Process Validation and or Evaluation - Shipping Qualification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 084PFR]	Manufacturing Process Development (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 084PFW]	Manufacturing Process Development - Analytical Development (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 0859BH]	Manufacturing Process Development (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 0862B0]	Manufacturing Process Development - Analytical Comparability (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 08D36C]	Manufacturing Process Development (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 085QQ2]	Manufacturing Process Development - Process Characterization Overview (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 085HV9]	Manufacturing Process Development - Process Characterization, Polysaccharide Preparation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 08D3VZ]	Manufacturing Process Development - Process Characterization, Conjugation Preparation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 088RC3]	Manufacturing Process Development - Process Characterization, Conjugation, Quench and Purification (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 0880F4]	Manufacturing Process Development - Process Characterization - Processing Times (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 084PGP]	Manufacturing Process Development - In Process Control Strategy (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 08748Z]	Manufacturing Process Development - Comparability of Commercial Scale Batches (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.2.6 : 084PGT]	Manufacturing Process Development - Analytical Development (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.1: 08HM43]	Elucidation of Structure and Other Characteristics (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.1: 085JVQ]	Elucidation of Structure and Other Characteristics (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.S.3.1: 084PK7]	Elucidation of Structure and Other Characteristics (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2 : 084PKG]	Impurities (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2 : 085JVZ]	Impurities (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.3.2 : 08FWD6]	Impurities (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.1 : 08F5MQ]	Specification (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PL0]	Analytical Procedures - Appearance (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 08F5MV]	Analytical Procedures - pH (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 08F5MZ]	Analytical Procedures - Bioburden (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 08F5N5]	Analytical Procedures - Endotoxin (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PLY]	Analytical Procedures - Identity (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 085F8H]	Analytical Procedures - Total PnPs, Total Protein, Conjugate Size, PnPs Size, PnPs to Protein Ratio (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PM6]	Analytical Procedures - Free PnPs (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PM7]	Analytical Procedures - Free Protein (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PMC]	Analytical Procedures - Residual Cyanide (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PMF]	Analytical Procedures - PnPs Activation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.2 : 084PMJ]	Analytical Procedures - Residual O-Acetate (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F8F]	Validation of Analytical Procedures - Appearance (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F8K]	Validation of Analytical Procedures - pH (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F8M]	Validation of Analytical Procedures - Bioburden (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F8W]	Validation of Analytical Procedures - Endotoxin (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 0858NC]	Validation of Analytical Procedures - Identity (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 0872XH]	Validation of Analytical Procedures - Total PnPs, Total Protein, Conjugate Size, PnPs Size (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F90]	Validation of Analytical Procedures - Free PnPs (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F96]	Validation of Analytical Procedures - Free Protein (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F9L]	Validation of Analytical Procedures - Residual Cyanide (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 085F9X]	Validation of Analytical Procedures - PnPs Activation (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.3 : 084Q57]	Validation of Analytical Procedures - Residual O-Acetate (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4 : 08FBDQ]	Batch Analyses - Commercial Scale (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.4 : 0877HK]	Batch Analyses – Clinical Development (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.4.5 : 08F5Q8]	Justification of Specification (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.5 : 0858ND]	Reference Standards Or Materials (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.6 : 084SQ6]	Container Closure System (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.6 : 0859BR]	Container Closure System (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.6 : 084SQB]	Container Closure System (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.1 : 08FBFM]	Stability Summary and Conclusions (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.1 : 08FBFP]	Stability Summary and Conclusions (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.1 : 08FCMX]	Stability Summary and Conclusions (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.2 : 084SSP]	Stability Protocol and Stability Commitments (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.S.7.2 : 0857JB]	Stability Protocol and Stability Commitments (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.2 : 08FBM8]	Stability Protocol and Stability Commitments (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMD]	Stability Data (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 084STR]	Stability Data - Ancillary Studies (PnPs)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMM]	Stability Data (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 0857JS]	Stability Data - Ancillary Studies (CRM197)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMR]	Stability Data (MBC) - Overview	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMT]	Stability Data (Serotype 3 MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMW]	Stability Data (Serotype 6A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FBMY]	Stability Data (Serotype 7F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCM8]	Stability Data (Serotype 8 MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC99]	Stability Data (Serotype 9N MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9H]	Stability Data (Serotype 10A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9J]	Stability Data (Serotype 11A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9L]	Stability Data (Serotype 12F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9M]	Stability Data (Serotype 15A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9S]	Stability Data (Serotype deOAc15B MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCMH]	Stability Data (Serotype 16F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FC9W]	Stability Data (Serotype 17F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCB3]	Stability Data (Serotype 19A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCFH]	Stability Data (Serotype 20A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCFR]	Stability Data (Serotype 22F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCFY]	Stability Data (Serotype 23A MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCGK]	Stability Data (Serotype 23B MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCH3]	Stability Data (Serotype 24F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCKB]	Stability Data (Serotype 31 MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCTZ]	Stability Data (Serotype 33F MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08FCKF]	Stability Data (Serotype 35B MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.S.7.3 : 08H5GJ]	Stability Data - Ancillary Studies (MBC)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.1 : 08FCN5]	Description and Composition of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.1 : 08FCN6]	Components of the Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.2 : 08FCP2]	Drug Product Formulation Development	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3 : 08KQ28]	Manufacturing Process Development - Drug Product	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3 : 08FCP8]	Manufacturing Process Development - Schott and BD Comparability	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.3 : 088XTD]	Manufacturing Process Development - Analytical Development	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.4 : 08FCPR]	Drug Product Container Closure Development	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.5 : 08FCQ4]	Microbiological Attributes	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.2.6 : 0852FH]	Compatibility	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.1 : 08FCQB]	Manufacturer(s)	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.2 : 08F893]	Batch Formula	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.P.3.3: 085TGC]	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Formulation and Fill	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.4 : 085TGT]	Controls of Critical Steps and Intermediates - Formulation and Fill	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5 : 085509]	Process Validation and or Evaluation - Single-Use Components	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5 : 08FCQJ]	Process Validation and or Evaluation - Drug Product Process Validation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.3.5 : 085THN]	Process Validation and or Evaluation - Sterilization Filter	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.1 : 08F5QC]	Control of Excipients - Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.2 : 085FR5]	Control of Excipients - Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.3 : 085FRC]	Control of Excipients - Validation of Analytical Procedures	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.4 : 085QNC]	Control of Excipients - Justification of Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.5 : 0852MX]	Control of Excipients - Excipients of Human or Animal Origin	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.4.6 : 0852LM]	Novel Excipients	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.1 : 08F5TL]	Specifications	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 085FRM]	Analytical Procedures - Appearance	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F5TS]	Analytical Procedures - pH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F5TV]	Analytical Procedures - Sterility	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F5TY]	Analytical Procedures - Endotoxin	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 085FSB]	Analytical Procedures - Polysorbate-20 Content	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F5V4]	Analytical Procedures - Insoluble Particulate Matter	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F5V5]	Analytical Procedures - Recoverable Volume	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 085FT9]	Analytical Procedures - Identity and Saccharide Content	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.2 : 08F89Z]	Analytical Procedures - Foreign Insoluble Matter	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 08730Q]	Validation of Analytical Procedures - Appearance	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 08730W]	Validation of Analytical Procedures - pH	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 085FTF]	Validation of Analytical Procedures - Sterility	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 085FTN]	Validation of Analytical Procedures - Endotoxin	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 085FTY]	Validation of Analytical Procedures - Polysorbate-20 Content	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 08F5WQ]	Validation of Analytical Procedures - Insoluble Particulate Matter	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 08F5WV]	Validation of Analytical Procedures - Recoverable Volume	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 087368]	Validation of Analytical Procedures - Identity and Saccharide Content	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.3 : 08FCW6]	Validation of Analytical Procedures - Foreign Insoluble Matter	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.4 : 08F5X3]	Batch Analyses	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.5 : 085JW5]	Characterization of Impurities	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.5.6 : 08F5X5]	Justification of Specification	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.6 : 08GX40]	Reference Standards or Material	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.7 : 08FCR8]	Container Closure System	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.1 : 08F5X8]	Stability Summary and Conclusion	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.2.P.8.2: 08F5XF]	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3 : 08F5XJ]	Stability Data	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.P.8.3 : 08F5XN]	Stability Data Ancillary Studies	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.1: 08FCRH]	Facilities and Equipment	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[3.2.A.2 : 08F8B5]	Adventitious Agents Safety Evaluation	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-

3.3 参考文献

[3.3: 05K9HY]	Chemoimmunological Studies on the Soluble Specific Substance of Pneumococcus. V. The Structure of Type III Polysaccharide.	Reeves, R.E.; Goebel, W.F.	-	J. Biol. Chem. 139, 511, 1941.	-	-
[3.3: 05K9J5]	Structural Studies of the Capsular Antigen from Streptococcus pneumoniae Type 26.	Kenne, L.; Lindberg, B.; Madden, J.	-	Carbohydr. Res., 73, 175, 1979.	-	-
[3.3: 05K9J4]	The Specific Polysaccharide of Type VI Pneumococcus. II. The Repeating Unit.	Rebers, P.A; Heidelberger, M.	-	J. Am. Chem. Soc. 83, 3056-3059, 1961.	-	-
[3.3: 05K9J7]	Application of High-Resolution N.M.R. Spectroscopy to the Elucidation of the Structure of the Specific Capsular Polysaccharide of Streptococcus pneumoniae Type 7F.	Moreau, M.; Richards, J.C.; Perry, M.B.; Kniskern, P.J.	-	Carbohydr. Res., 182, 79-99, 1988.	-	-
[3.3: 05BM6J]	The Structure of the Type VIII Pneumococcus specific polysaccharide.	Jones, J.K.N.; Perry, M.B.	-	J. Am. Chem. Soc., 79, 2787, 1957.	-	-
[3.3: 05BM6K]	Structure of the capsular polysaccharide from Streptococcus pneumoniae type 9.	Jones, C.; Mulloy, B.; Wilson, A.; Dell, A.; Oates, J.E.	-	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1665-1673, 1985.	-	-
[3.3: 05BM5Z]	Full assignment of the NMR spectrum of the capsular polysaccharide from Streptococcus pneumoniae serotype 10A.	Jones, C.	-	Carbohydr. Res., 269, 175, 1995.	-	-
[3.3: 05BP7F]	Elucidation and comparison of the chemical structures of the specific capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae group 11 (11F, 11B, 11C and 11A).	Richards, J.C.; Perry, M.B.; Moreau, M.	-	Adv. Exp. Med. Biol., 228, 595, 1988.	-	-
[3.3: 05BPFM]	Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present and Future.	Geno, K.A.; Gilbert, G.L; Song, J.Y.; Skovsted, I.C.; Klugman, K.P.; Jones, C.; Konradsen, H.B.; Nahm, M.H.	-	Clin. Microbiol. Rev., 28, 871-899, 2015.	-	-
[3.3: 05BM62]	Structural studies of capsular polysaccharides from Streptococcus pneumoniae Type 12F.	Leontein, K.; Lindberg, B.; Lönnngren, J.	-	Can. J. Chem., 59, 2081, 1981.	-	-
[3.3: 05BM63]	The specific capsular polysaccharide of Streptococcus pneumoniae type 15A (American type 30).	Caroff, M.; Perry, M.B.	-	Canadian Journal of Biochemistry and Cell Biology, 62, 151-161, 1984.	-	-
[3.3: 05BM65]	Full NMR assignment and revised structure for the capsular polysaccharide from Streptococcus pneumoniae type 15B.	Jones, C.; Lemercinier, X.	-	Carbohydr. Res., 340,-3, 403-409, 2005.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.3: 05BM64]	Structural studies of the capsular polysaccharide from <i>Streptococcus pneumoniae</i> types 15B and 15C.	Jansson, P.E.; Lindberg, B.; Lindqvist, U.; Ljunberg, J.	-	Carbohydr. Res., 162, 111, 1987.	-	-
[3.3: 0806DL]	Structural, Biosynthetic, and Serological Cross-Reactive Elucidation of Capsular Polysaccharides from <i>Streptococcus pneumoniae</i> Serogroup 16.	Li, C.; Duda, K.A.; Elverdal, P.L.; Skovsted, I.C.; Kjeldsen, C.; Duus, J.Ø.	-	Journal of Bacteriology, 201, 20, 1-13, 2019.	-	-
[3.3: 05BM66]	Full assignment of the proton and carbon NMR spectra and revised structure for the Capsular Polysaccharides from <i>Streptococcus pneumoniae</i> type 17F.	Jones, C.; Whitley, C.; Lemercinier, X.	-	Carbohydr. Res., 325, 192-201, 2000.	-	-
[3.3: 05K9HR]	Structural Determination of the Capsular Polysaccharide of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Type 19A (57).	Katzenellenbogen, E.; Jennings, H.J.	-	Carbohydr. Res. 124, 235, 1983.	-	-
[3.3: 05BM68]	The specific capsular polysaccharide of <i>Streptococcus pneumoniae</i> type 20.	Richards, J.C.; Perry, M.B.; Carlo, D.J.	-	Can. J. Biochem. Cell Biol., 61, 178, 1983.	-	-
[3.3: 05K9HW]	Structural Analysis of the Specific Capsular Polysaccharide of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Type 22F.	Richards, J.C.; Perry, M.B.; Kniskern, P.J.	-	Can. J. Chem., 67, 1038, 1989.	-	-
[3.3: 05BM6L]	Genetic and structural elucidation of Capsular Polysaccharides from <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 23A and 23B, and comparison to serotype 23F.	Ravenscroft, N.; Omar, A.; Hlozek, J.; Edmonds-Smith, C.; Follador, R.; Serventi, F.; Lipowsky, G.; Kuttel, M.M.; Cescutti, P.; Faridmoayer, A.	-	Carbohydrate research, 450, 19-29, 2017.	-	-
[3.3: 05K9HZ]	Full Assignment of the ¹ H and ¹³ C Spectra and Revision of the O-acetylation Site of the Capsular Polysaccharide of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Type 33F, a Component of the Current Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.	Lemercinier, X.; Jones, C.	-	Carbohydr. Res. 341, 68, 2006.	-	-
[3.3: 05BM6D]	Characterization of the capsular antigen of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 35B.	Beynon, L.M.; Richards, J.C.; Perry, M.B.; Kniskern, P.J.	-	Canadian Journal of Chemistry, 73, 41-48, 1995.	-	-
[3.3: 05K9HL]	The Crystal Structure of Diphtheria Toxin.	Choe, S.; Bennett, M.J.; Fujii, G.; Curmi, P.M.G.; Kantardjieff, K.A.; Collier, R.J.; Eisenberg, D.	-	Nature., 357, 216-222, 1992.	-	-
[3.3: 05K9HN]	The Amino-Acid Sequence of Two Non-Toxic Mutants of Diphtheria Toxin: CRM45 and CRM197.	Giannini, G.; Rappuoli, R.; Ratti, G.	-	Nucleic Acids Res. 12, 4063-4069, 1984.	-	-
[3.3: 05K9RG]	Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM197 Proteins from Different Manufacturers and Expression Systems.	Hickey, J.M.; Toprani, V.M.; Kaur, K.; Mishra, R.P.N.; Goel, A.; Oganesyan, N.; Lees, A.; Sitrin, R.; Joshi, S.B.; Volkin, D.B.	-	J. Pharm Sci. 107, 1806-1819, 2018.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[3.3: 05L39J]	Base Hydrolysis of Phosphodiester Bonds in Pneumococcal Polysaccharides.	Pujar, N.S; Huang, N.F.; Daniels, C.L.; Dieter, L.; Gayton, M.G.; Lee, A. L.	-	Biopolymers 75, 71-84, 2004.	-	-

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
 4.2 試験報告書
 4.2.1 薬理試験
 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

[4.2.1.1: PD001]	V116: IMMUNOGENICITY AND PROTECTION IN MICE AMENDMENT 1	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.2: PD002]	V116: IMMUNOGENICITY IN ADULT RHESUS MONKEYS AMENDMENT 2	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	評価資料	-
[4.2.1.3: PD003]	V116: IMMUNOGENICITY IN MICE (MSD STUDY MS-6) AMENDMENT 1	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.1.4: PD004]	V116: EVALUATION OF T CELL RESPONSE IN CD-1 MICE FOLLOWING IMMUNIZATION WITH V116	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-

4.2.1.2 副次的薬理試験
 4.2.1.3 安全性薬理試験
 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
 4.2.2 薬物動態試験
 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
 4.2.2.2 吸収
 4.2.2.3 分布
 4.2.2.4 代謝
 4.2.2.5 排泄
 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
 4.2.3 毒性試験
 4.2.3.1 単回投与毒性試験
 4.2.3.2 反復投与毒性試験

[4.2.3.2.1: TT ■ 6020]	V116: Twenty-Two-Day Intramuscular Toxicity Study in Rats Followed by a 4-Week Treatment-Free Period	Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret	海外	社内資料	評価資料	-
------------------------	--	--	----	------	------	---

4.2.3.3 遺伝毒性試験
 4.2.3.3.1 In Vitro試験
 4.2.3.3.2 In Vivo試験
 4.2.3.4 がん原性試験
 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
 4.2.3.4.3 その他の試験
 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

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-	-	-	-	-
[4.2.3.5.2.1: TT [REDACTED] 9019]	V116: A Reproductive Toxicity Study of a Vaccine Administered by Intramuscular Injection to Wistar Han Rats	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	-
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	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験	-	-	-	-	-
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし	-	-	-	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-	-	-	-	-
[4.2.3.7.7.1: TT [REDACTED] 1017]	V116: Exploratory Three-Week Intramuscular Toxicity and Immunogenicity Study in Rats Followed by a Three-Week Treatment-Free Period	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.2: TT [REDACTED] 1012]	V116: Exploratory Ten-Week Intramuscular Immunogenicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.3: TT [REDACTED] 1013]	V116: Exploratory Seven-Week Intramuscular Immunogenicity Study in Mice	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
[4.2.3.7.7.4: TT [REDACTED] 1007]	V116: Exploratory Single-Dose Intramuscular Immunogenicity Study in Rats	Merck Research Laboratories	海外	社内資料	参考資料	-
4.3	参考文献	-	-	-	-	-
[4.3: 03QSF5]	Optimization and validation of a multiplex, electrochemiluminescence-based detection assay for the quantitation of immunoglobulin G serotype-specific antipneumococcal antibodies in human serum.	Marchese RD, Puchalski D, Miller P, et al.	-	Clin Vaccine Immunol. 2009; 16: 387-96.	-	-
[4.3: 03RMHW]	Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies.	Burton RL, Nahm MH.	-	Clin Vaccine Immunol. 2006; 13: 1004-9.	-	-
[4.3: 04QN6Y]	Immunogenicity differences of a 15-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PCV15) based on vaccine dose, route of immunization and mouse strain.	Caro-Aguilar I, Indrawati L, Kaufhold RM, et al.	-	Vaccine. 2017; 35: 865-72.	-	-
[4.3: 0570N9]	The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 6C and 7A.	Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, et al.	-	Vaccine. 2011; 29: 7207-11.	-	-
[4.3: 05BM65]	Full NMR assignment and revised structure for the capsular polysaccharide from <i>Streptococcus pneumoniae</i> type 15B.	Jones C, Lemercier X.	-	Carbohydr Res. 2005; 340: 403-9.	-	-
[4.3: 05H33Z]	Structural studies of the capsular polysaccharide from <i>Streptococcus pneumoniae</i> types 15B and 15C.	Jansson PE, Lindberg B, Lindquist U, et al.	-	Carbohydr Res. 1987; 162: 111-6.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[4.3: 089RTH]	Preclinical evaluation of an investigational 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in adult-rhesus monkey, rabbit, and mouse models.	Curry S, Kaufhold RM, Monslow MA, et al.	-	Vaccine. 2023; 41: 903-13.	-	-
[4.3: 08B5C0]	Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype.	Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al.	-	J Biol Chem. 2012; 287: 27885-94.	-	-
[4.3: 03R07T]	WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. WHO technical report series, 927; Geneva 2005.	World Health Organization	-	-	-	-
[4.3: 03RMZP]	Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications. February 2006.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research	-	-	-	-

5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-
5.2	全臨床試験一覧表	-
5.3	臨床試験報告書	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-
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	該当資料なし
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-
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	-
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: P001V01]	A Phase 1/Phase 2, Randomized, Double-blind, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Polyvalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults (P001V01V116).	Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ USA.	海外	社内資料	評価資料	有
----------------------	---	--	----	------	------	---

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.3.5.1.2: P001]	A Phase 1/Phase 2, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Polyvalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults (P001V116).	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.3: P002]	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Active-Comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Polyvalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Japanese Adults.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.4: P003]	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.5: P004]	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled, Lot-to-Lot Consistency Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Adults 18 to 49 Years of Age.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	参考資料	有
[5.3.5.1.6: P005]	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 When Administered Concomitantly with Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.7: P006]	A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-Experienced Adults 50 Years of Age or Older.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.8: P009]	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Japanese Adults 65 Years of Age or Older.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当資料なし				
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.1: P006 J list]	V116 P006 Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし				
[5.3.6.1: PBRER]	Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR)(Reporting Interval: 17-JUN-2024 to 16-DEC-2024)	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-				
[5.3.7.1.1: P001V01_patients_lists]	P001V01 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.2: P001_patients_lists]	P001 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.3.7.1.3: P002_patients_lists]	P002 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.4: P003_patients_lists]	P003 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.5: P004_patients_lists]	P004 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.7.1.6: P005_patients_lists]	P005 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.7: P006_patients_lists]	P006 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.8: P009_patients_lists]	P009 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.1: P001V01_ae_lists]	P001V01 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.2: P001_ae_lists]	P001 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.3: P002_ae_lists]	P002 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.4: P003_ae_lists]	P003 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.5: P004_ae_lists]	P004 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	参考資料	無
[5.3.7.2.6: P005_ae_lists]	P005 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.7: P006_ae_lists]	P006 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.8: P009_ae_lists]	P009 有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.1: P001_sae_lists]	P001 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.2: P003_sae_lists]	P003 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.3: P005_sae_lists]	P005 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.4: P006_sae_lists]	P006 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.5: P009_sae_lists]	P009 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無

5.4 参考文献

[5.3.7.4.1: P001V01_lab_lists]	P001V01 臨床検査異常変動一覧表	MSD株式会社	-	社内資料	評価資料	無
[5.4: 089Q28]	Integrated statistical analysis plan.	Merck Sharp & Dohme LLC.	-	-	-	-
[5.4: 08B5C0]	Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype.	Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al.	-	J Biol Chem . 2012; 287: 27885-94.	-	-
[5.4: 03QT2R]	Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies.	Burton RL, Nahm MH.	-	Clin Vaccine Immunol . 2006; 13: 1004-9.	-	-
[5.4: 05FYKS]	Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody.	Song JY, Moseley MA, Burton RL et al.	-	J Infect Chemother. 2013;	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 03QSF5]	Optimization and validation of a multiplex, electrochemiluminescence-based detection assay for the quantitation of immunoglobulin G serotype-specific antipneumococcal antibodies in human serum.	Marchese RD, Puchalski D, Miller P, et al.	-	Clin Vaccine Immunol . 2009; 16: 387-96.	-	-
[5.4: 05FY8K]	Comparison of a new multiplex binding assay versus the enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of serotype-specific pneumococcal capsular polysaccharide IgG.	Goldblatt D, Ashton L, Zhang Y, et al.	-	Clin Vaccine Immunol . 2011; 18: 1744-51.	-	-
[5.4: 03QT0G]	Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004.	Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al.	-	J Infect Dis. 2007; 196: 1346-54.	-	-
[5.4: 03QTFW]	The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults.	Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al.	-	J Infect Dis. 2005; 192: 377-86.	-	-
[5.4: 03QZM3]	Burden of disease caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> in children younger than 5 years: global estimates.	O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al.	-	Lancet. 2009; 374: 893-902.	-	-
[5.4: 03R5S4]	Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine.	Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.	-	J Infect Dis. 2010; 201: 32-41.	-	-
[5.4: 03RMXB]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines.	Lynch JP 3rd, Zhanell GG.	-	Curr Opin Pulm Med. 2010; 16: 217-25.	-	-
[5.4: 04KTF2]	Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study.	Waugh PA, Andrews NJ, Ladhaani SN, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2015; 15: 535-43.	-	-
[5.4: 04KVRV]	Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis.	Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al.	-	Lancet Respir Med. 2014; 2: 387-94.	-	-
[5.4: 04NFHD]	Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.	Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.	-	N Engl J Med. 2015; 372: 1114-25.	-	-
[5.4: 04PPWT]	Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines.	Klugman KP, Black S, Dagan R, et al.	-	Vaccines Sixth Edition. 504-41.	-	-
[5.4: 04T4G5]	The role of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis.	Rozenbaum MH, Peclivanoglou P, van der Werf TS, et al.	-	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32: 305-16.	-	-
[5.4: 04WSBX]	Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.	Black S, Shinefield H, Fireman B, et al.	-	Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 187-95.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 04WX4B]	Effectiveness of vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalization with laboratory confirmed influenza during the 2009-2010 and 2010-2011 seasons.	Domínguez A, Castilla J, Godoy P, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2013; 9: 865-73.	-	-
[5.4: 04YL0Y]	Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance.	Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al.	-	Lancet Infect Dis. 2015; 15: 301-9.	-	-
[5.4: 04ZPSM]	Serotype distribution of invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> in adults 65 years of age and over after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccination programs in Canada, 2010-2016.	Demczuk WHB, Martin I, Desai S, et al.	-	Vaccine. 2018; 36: 4701-7.	-	-
[5.4: 0570N9]	The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 6C and 7A.	Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al.	-	Vaccine. 2011; 29: 7207-11.	-	-
[5.4: 05725M]	Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea.	Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al.	-	Lancet. 2013; 381: 1405-16.	-	-
[5.4: 05725N]	Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques.	Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al.	-	PLoS One. 2013; 8: e60273.	-	-
[5.4: 05CZ9M]	Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe.	Bonnavé C, Mertens D, Peetermans W, et al.	-	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38: 785-91.	-	-
[5.4: 05FFLS]	Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis.	Yin M, Huang L, Zhang Y, et al.	-	Expert Rev Vaccines. 2018; 17: 653-63.	-	-
[5.4: 05GLG8]	Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia.	Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, et al.	-	Vaccine. 2019; 37: 3352-61.	-	-
[5.4: 05GLGB]	Pneumococcal serotype trends, surveillance and risk factors in UK adult pneumonia, 2013-18.	Pick H, Daniel P, Rodrigo C, et al.	-	Thorax. 2020; 75: 38-49.	-	-
[5.4: 05GLGV]	Pneumococcal community-acquired pneumonia detected by serotype-specific rrinary antigen detection assays.	Wunderink RG, Self WH, Anderson EJ, et al.	-	Clin Infect Dis. 2018; 66: 1504-10.	-	-
[5.4: 05GPX4]	Pneumococcal conjugate serotype distribution and predominating role of serotype 3 in German adults with community-acquired pneumonia.	Forstner C, Kolditz M, Kesselmeier M, et al.	-	Vaccine. 2020; 38: 1129-36.	-	-
[5.4: 05GPX5]	Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality.	Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al.	-	Clin Infect Dis. 2017; 65: 1806-12.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 05HVTT]	A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population.	Berild JD, Winje BA, Vestreheim DF, et al.	-	Pathogens. 2020; 9: 259.	-	-
[5.4: 05JDDG]	Effects of pneumococcal conjugate vaccine on genotypic penicillin resistance and serotype changes, Japan, 2010-2017.	Ubukata K, Takata M, Morozumi M, et al.	-	Emerg Infect Dis. 2018; 24: 2010-20.	-	-
[5.4: 05JZN0]	Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naive to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.	Bryant KA, Frenck R, Gurtman A, et al.	-	Vaccine. 2015; 33: 5854-60.	-	-
[5.4: 05K9XY]	Active bacterial core surveillance (ABCs) report emerging infections program network Streptococcus pneumoniae, 2010.	-	-	Centers for Disease Control and Prevention. 2012.	-	-
[5.4: 05LT6N]	A population-based assessment of the impact of 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on macrolide-resistant invasive pneumococcal disease: emergence and decline of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 19A (CC320) with dual macrolide resistance mechanisms.	Schroeder MR, Chancey ST, Thomas S, et al.	-	Clin Infect Dis. 2017; 65: 990-8.	-	-
[5.4: 05LX25]	Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design.	McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2018; 67: 1498-506.	-	-
[5.4: 05M0S6]	Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged \geq 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015.	Haber P, Arana J, Pilishvili T, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 6330-4.	-	-
[5.4: 05M0S7]	Efficacy and safety of the pneumococcal conjugate-13 valent vaccine in adults.	Marra F, Vadlamudi NK.	-	Aging Dis. 2019; 10: 404-18.	-	-
[5.4: 05M4CV]	Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2018.	-	-	Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.	-	-
[5.4: 05MGY8]	Sepsis and septic shock: Guideline-based management.	Dugar S, Choudhary C, Duggal A.	-	Cleve Clin J Med. 2020; 87: 53-64.	-	-
[5.4: 05MGYD]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype distribution and antimicrobial nonsusceptibility trends among adults with pneumonia in the United States, 2009-2017.	Suaya JA, Mendes RE, Sings HL, et al.	-	J Infect. 2020; 81: 557-66.	-	-
[5.4: 05P5ZN]	Interim Analysis Report for V116 Study 001 Phase 1.	Merck Sharpe & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 05QSHD]	Current epidemiology of pneumococcal disease and pneumococcal vaccine coverage among adults, United States.	Gierke R.	-	Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting; 2021 Feb 24-25; Atlanta, GA; 2021.	-	-
[5.4: 06CQT7]	Decline in pneumococcal disease attenuated in older adults and those with comorbidities following universal childhood PCV13 immunization.	Pelton SI, Bornheimer R, Doroff R, et al.	-	Clin Infect Dis. 2019; 68: 1831-8.	-	-
[5.4: 06D787]	Immunogenicity following revaccination or sequential vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) in older adults and those at increased risk of pneumococcal disease: a review of the literature.	Cripps AW, Folaranmi T, Johnson KD, et al.	-	Expert Rev Vaccines. 2021; 20: 257-67.	-	-
[5.4: 518]	Pneumococcal disease: Recommended vaccinations.	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).	-	Pneumococcal disease: recommended vaccinations. Available from: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1	-	-
[5.4: 07XY2V]	Considerations for age-based and risk-based use of PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options.	Kobayashi M.	-	Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting; 2021 Oct 20-21; Atlanta, GA.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 07YD35]	Active bacterial core surveillance (ABCs) report emerging infections program network Streptococcus pneumoniae, 2019.	-	-	Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2019.pdf	-	-
[5.4: 07YPRJ]	Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices — United States, 2022.	Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al.	-	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71: 109-17.	-	-
[5.4: 07YXZM]	Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU).	Severance R, Schwartz H, Dagan R, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2022; 18: 1-14.	-	-
[5.4: 07ZG86]	Expanded analysis of 20 pneumococcal serotypes associated with radiographically confirmed community-acquired pneumonia in hospitalized US adults.	Isturiz R, Grant L, Gray S, et al.	-	Clin Infect Dis. 2021; 73: 1216-22.	-	-
[5.4: 07ZG8B]	Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008-2014.	Tong S, Amand C, Kieffer A, et al.	-	BMC Health Serv Res. 2018; 18: 715.	-	-
[5.4: 07ZG8H]	Pneumococcal vaccination of older adults.	SAGE Working Group.	-	SAGE October 2020 meeting. 2020.	-	-
[5.4: 0800ZR]	Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay.	LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, et al.	-	Vaccine. 2022; 40: 2635-46.	-	-
[5.4: 082BVF]	Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEUMOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older.	Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, et al.	-	Hum Vaccin Immunother. 2021; 17: 2678-90.	-	-
[5.4: 08306F]	Adult pneumonia vaccination understanding in Europe: 65 years and over.	PneuVUE.	-	PneuVUE. 2017.	-	-
[5.4: 0840DQ]	Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases.	Imai K, Petigara T, Kohn MA, et al.	-	BMJ Open. 2018; 8: e018553.	-	-

V116 注射剤
1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 0850WB]	Drug-resistant Streptococcus pneumoniae.	U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention.	-	2019 Antibiotic Resistance Threats Report; Fact sheet. 2019.	-	-
[5.4: 086DY5]	Streptococcus pneumoniae serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A.	Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, et al.	-	Vaccine. 2022; 40: 4872-80.	-	-
[5.4: 08B8Q4]	Apexxnar pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed).	-	-	-	-	-
[5.4: 08B8RL]	Vaxneuvance pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed).	-	-	-	-	-
[5.4: 08B8SB]	Approval letter - PREVNAR 20.	Toerner JG.	-	-	-	-
[5.4: 08BMRN]	Cost-effectiveness of an in-development adult-formulated pneumococcal vaccine in older US adults.	Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, et al.	-	Vaccine. 2023; 41: 4431-7.	-	-
[5.4: 08CJKH]	A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV.	Wilck M, Barnabas S, Chokephai bulkit K, et al.	-	AIDS. 2023; 37: 1227-37.	-	-
[5.4: 08CNXX]	Vaccine preventable disease surveillance report to December 31, 2019.	Public Health Agency of Canada.	-	-	-	-
[5.4: 08CZ8F]	Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial.	Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, et al.	-	Vaccine. 2023; 41: 2137-46.	-	-
[5.4: 08DYPP]	Multicountry review of Streptococcus pneumoniae serotype distribution among adults with community-acquired pneumonia.	Grant LR, Begier E, Theilacker C, et al.	-	J Infect Dis. 2024; 229: 282-93.	-	-
[5.4: 501]	「病原微生物検出情報 月報」(2018年7月発行) .	-	-	-	-	-
[5.4: 502]	「病原微生物検出情報 月報」(2023年1月発行) .	-	-	-	-	-
[5.4: 503]	Risk factors and pathogen characteristics associated with unfavorable outcomes among adults with pneumococcal meningitis in Japan, 2006 to 2016.	Iwata S, Hanada S, Takata M, et al.	-	J Infect Chemother. 2023; 29: 637-45.	-	-
[5.4: 505]	第6表 性別にみた死因順位(第10位まで)別死亡数・死亡率(人口10万対)・構成割合.	-	-	-	-	-
[5.4: 506]	人口動態統計からみた日本における肺炎による死亡について.	池田一夫, 石川貴敏.	-	Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health. 2018; 69: 271-7.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 507]	Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study.	Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, et al.	-	BMC Infectious Diseases [Internet]. 2014; 14:534. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/534 .	-	-
[5.4: 508]	Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia.	Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al.	-	Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 985-95.	-	-
[5.4: 509]	「病原微生物検出情報 月報」(2024年1月発行) .	-	-	-	-	-
[5.4: 510]	65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 (第4版 2023年3月24日) .	日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチン WG/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会	-	-	-	-
[5.4: 512]	2013～2023年度の概要—小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報.	-	-	Available from: https://ipd-information.com/adult/overview/ .	-	-
[5.4: 513]	Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019.	Tamura K, Chang B, Shimbashi R, et al.	-	Vaccine. 2022; 40: 3338-44.	-	-
[5.4: 514]	肺炎球菌蛋白結合型ワクチン.	永井 英明.	-	日本内科学会雑誌.104(11); 2324-9.	-	-
[5.4: 515]	Identification of pathogens by comprehensive real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adult.	Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, et al.	-	Infectious Diseases. 2016; 48: 782-8.	-	-
[5.4: 03PVW0]	Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation.	Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, et al.	-	Vaccine. 2004; 22: 551-6.	-	-
[5.4: 516]	Multiple comorbidities increase the risk of death from invasive pneumococcal disease under the age of 65 years.	Hanada S, Takata M, Morozumi M, et al.	-	J Infect Chemother. 2021; 27: 1311-18.	-	-
[5.4: 517]	Summary of Work Group Interpretations of EtR and Policy Option on PCV21 Use in Adults.	Miwako Kobayashi.	-	ACIP Meeting. June 2024.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
3	第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書	-				
3.2	データ又は報告書	-				
3.2.S	原薬	-				
3.2.S.1	一般情報	該当資料なし				
3.2.S.2	製造	該当資料なし				
3.2.S.3	特性	該当資料なし				
3.2.S.4	原薬の管理	該当資料なし				
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.S.6	容器及び施栓系	該当資料なし				
3.2.S.7	安定性	該当資料なし				
3.2.P	製剤	-				
3.2.P.1	製剤及び処方	該当資料なし				
3.2.P.2	製剤開発の経緯	該当資料なし				
3.2.P.3	製造	該当資料なし				
3.2.P.4	添加剤の管理	該当資料なし				
3.2.P.5	製剤の管理	該当資料なし				
3.2.P.6	標準品又は標準物質	該当資料なし				
3.2.P.7	容器及び施栓系	該当資料なし				
3.2.P.8	安定性	該当資料なし				
3.2.A	その他	-				
3.2.A.1	製造施設及び設備	該当資料なし				
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	該当資料なし				
3.2.A.3	添加剤	該当資料なし				
3.2.R	各極の要求資料	該当資料なし				
3.3	参考文献	該当資料なし				
4	第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書	-				
4.2	試験報告書	-				
4.2.1	薬理試験	-				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	該当資料なし				
4.2.1.2	副次的薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.3	安全性薬理試験	該当資料なし				
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				
4.2.2	薬物動態試験	-				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	該当資料なし				
4.2.2.2	吸収	該当資料なし				
4.2.2.3	分布	該当資料なし				
4.2.2.4	代謝	該当資料なし				
4.2.2.5	排泄	該当資料なし				
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	該当資料なし				
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験	-				
4.2.3.1	単回投与毒性試験	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
4.2.3.2	反復投与毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-				
4.2.3.3.1	In Vitro試験	該当資料なし				
4.2.3.3.2	In Vivo試験	該当資料なし				
4.2.3.4	がん原性試験	-				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	-				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	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	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験	-				
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験	該当資料なし				
4.3	参考文献	該当資料なし				
5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	-				
5.2	全臨床試験一覧表	-				
5.3	臨床試験報告書	-				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-				
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	該当資料なし				
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-				
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	-				
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	-				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
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	-				
[5.3.5.1.9: P008]	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active Comparator-controlled Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults 18 to 64 years of Age With Increased Risk for Pneumococcal Disease.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
[5.3.5.1.10: P007V01]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Adults Living With HIV.	Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA.	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当資料なし				
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-				
[5.3.5.4.2: P008 J list]	V116 P008 Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD株式会社.	国内	社内資料	評価資料	無
[5.3.5.4.3: 07ZRHF]	Method Validation Statistical Report VSDVAC 71 v 1.00: Multiplexed Opsonophagocytic Killing Assay (MOPA) for the Measurement of Functional Antibodies Against <i>Streptococcus pneumoniae</i> Serotypes 3, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F and 35B	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
[5.3.5.4.4: 08HQWB]	Method Validation Statistical Report Amendment 1	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
[5.3.5.4.5: 084RDP]	Method Validation Addendum 1 Statistical Report	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
[5.3.5.4.6: 084RDQ]	Method Validation Addendum 2 Statistical Report	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
[5.3.5.4.7: 0868RM]	V116 MOPA Method Validation Addendum 3 Statistical Report	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
[5.3.5.4.8: 07ZRHD]	Method Validation Statistical Report Method: VSDVAC 50, v2.00, An ECL Method for the Detection of Antibodies to Pneumococcal Polysaccharide Serotypes 3, 6A, 7F, deOAc 15B, 19A, 22F, 23A, 33F (Panel A), 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20A (Panel B) and 6C, 15A, 16F, 23B, 24F, 31, 35B (Panel C) in Human Serum	PPD, Part of Thermo Fisher Scientific 2244 Dabney Road Richmond, Virginia, 23230	-	-	-	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
[5.3.7.1.9: P008 patients lists]	P008 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.1.10: P007V01 patients lists]	P007V01 症例一覧表（被験者背景及び個々の有効性反応データ）	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.9: P008 ae lists]	P008 有害事象一覧表	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.2.10: P007V01 ae lists]	P007V01 有害事象一覧表	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.6: P008 sae lists]	P008 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.3.7: P007V01 sae lists]	P007V01 重篤な有害事象一覧表	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
[5.3.7.4.2: P007V01 lab lists]	P007V01 臨床検査異常変動一覧表	MSD株式会社.	-	社内資料	評価資料	無
5.4 参考文献						
[5.4: 08J64C]	Supplemental statistical analysis plan (P008).	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	-	-
[5.4: 08LCDL]	Supplemental statistical analysis plan (P007).	Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.	-	-	-	-
[5.4: 512]	2013～2023年度の概要—小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報。	-	-	Available from: https://ipd-information.com/adult/overview/ .	-	-
[5.4: 513]	Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019.	Tamura K, Chang B, Shimbashi R, et al.	-	Vaccine. 2022; 40: 3338-44.	-	-
[5.4: 517]	Summary of Work Group Interpretations of EtR and Policy Option on PCV21 Use in Adults.	Miwako Kobayashi.	-	ACIP Meeting. June 2024.	-	-
[5.4: 520]	「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」第2版（2023年9月11日）.	日本呼吸器学会感染症・結核学術部会ワクチンWG/ 日本感染症学会ワクチン委員会／日本ワクチン学会・ 合同委員会	-	https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=53 .	-	-
[5.4: 521]	Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease.	Hart M, Steel A, Clark SA, et al.	-	J Immunol. 2007; 178: 8212-20.	-	-
[5.4: 522]	脾臓がない患者の感染症予防.	亀田総合病院感染症内科	-	https://www.kamedia.com/pr/infectious_disease/post_57.html .	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 523]	Host factors and biomarkers associated with poor outcomes in adults with invasive pneumococcal disease.	Hanada S, Iwata S, Kishi K, et al.	-	PLoS One. 2016; 11: e0147877.	-	-
[5.4: 524]	鐮状赤血球症（ヘモグロビンS症）.	Evan M. Braunstein.	-	https://www.msdmannuals.com/ja-jp/home/13-%E8%A1%80%E6%B6%B2%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E8%B2%A7%E8%A1%80/E9%8E%8C%E7%8A%B6%E8%B5%A4%E8%A1%80%E7%90%83%E7%97%87?query=%E9%8C%E7%8A%B6%E8%B5%A4%E8%A1%80%E7%90%83%E7%97%87	-	-
[5.4: 526]	All cochlear implants - update on immunisation recommendations.	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.	-	https://www.gov.uk/drug-device-alerts/medical-device-alert-all-cochlear-implants-update-on-immunisation-recommendations .	-	-
[5.4: 527]	Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions.	Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al.	-	Open Forum Infect Dis. 2014; 1: ofu024.	-	-
[5.4: 528]	Risk of underlying chronic medical conditions for invasive pneumococcal disease in adults.	Baxter R, Yee A, Aukes L, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 4293-7.	-	-
[5.4: 529]	Sickle cell disease.	Piel FB, Steinberg MH, Rees DC.	-	N Engl J Med. 2017; 376: 1561-73.	-	-
[5.4: 530]	The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England.	van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al.	-	J Infect. 2012; 65: 17-24.	-	-
[5.4: 08B5C0]	Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype.	Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al.	-	J Biol Chem. 2012; 287: 27885-94.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 05FYKS]	Pneumococcal vaccine and opsonic pneumococcal antibody.	Song JY, Moseley MA, Burton RL et al.	-	J Infect Chemother. 2013; 19: 412-25.	-	-
[5.4: 03QTFW]	The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults.	Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al.	-	J Infect Dis. 2005; 192: 377-86.	-	-
[5.4: 03QZM3]	Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates.	O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al.	-	Lancet. 2009; 374: 893-902.	-	-
[5.4: 04NFHD]	Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults.	Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.	-	N Engl J Med. 2015; 372: 1114-25.	-	-
[5.4: 04WSBX]	Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.	Black S, Shinefield H, Fireman B, et al.	-	Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 187-95.	-	-
[5.4: 05725M]	Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea.	Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al.	-	Lancet. 2013; 381: 1405-16.	-	-
[5.4: 05725N]	Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques.	Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al.	-	PLoS One. 2013; 8: e60273.	-	-
[5.4: 05CZ9M]	Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe.	Bonnavé C, Mertens D, Peetermans W, et al.	-	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38: 785-91.	-	-
[5.4: 05HVTT]	A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population.	Berild JD, Winje BA, Vestreheim DF, et al.	-	Pathogens. 2020; 9: 259.	-	-
[5.4: 05JDDG]	Effects of pneumococcal conjugate vaccine on genotypic penicillin resistance and serotype changes, Japan, 2010-2017.	Ubukata K, Takata M, Morozumi M, et al.	-	Emerg Infect Dis. 2018; 24: 2010-20.	-	-
[5.4: 05LX25]	Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design.	McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al.	-	Clin Infect Dis. 2018; 67: 1498-506.	-	-
[5.4: 05M0S6]	Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015.	Haber P, Arana J, Pilishvili T, et al.	-	Vaccine. 2016; 34: 6330-4.	-	-
[5.4: 05M0S7]	Efficacy and safety of the pneumococcal conjugate-13 valent vaccine in adults.	Marra F, Vadlamudi NK.	-	Aging Dis. 2019; 10: 404-18.	-	-
[5.4: 06CQT7]	Decline in pneumococcal disease attenuated in older adults and those with comorbidities following universal childhood PCV13 immunization.	Pelton SI, Bornheimer R, Doroff R, et al.	-	Clin Infect Dis. 2019; 68: 1831-8.	-	-
[5.4: 0840DQ]	Risk of pneumococcal diseases in adults with underlying medical conditions: a retrospective, cohort study using two Japanese healthcare databases.	Imai K, Petigara T, Kohn MA, et al.	-	BMJ Open. 2018; 8: e018553.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無	
[5.4: 05J8JP]	Active Bacterial Core surveillance (ABCs) report: emerging infections program network: Streptococcus pneumoniae, 2018.	Centers for Disease Control and Prevention.	-	Washington (DC): Department of Health and Human Services (HHS); 2018. https://www.bing.com/ck/a/?!&&p=b3aa7ce3b9022de7JmltdHM9MTcyODQzMjAwMCZpZ3VpZD0xZGIwYjIwNi0yNzU5LTZjNjQtMGQyNS1hMTBkMjZlZTZkMzUmaW5zaWQ9NTI3Nw&ptn=3&ver=2&hsh=3&fclid=1db0b206-2759-6c64-0d25-a10d26ee6d35&psq=Active+Bacterial+Core+surveillance+(ABCs)+report%3a+emerging+infections+program+network%3a+Streptococcus+pneumoniae%2c+2018.&u=a1aHR0cHM6Ly9zdGFja3MuY2RjLmdvdi92aWV3L2NkYy8xNDA0NTAvY2RjXzE0MDQ1MF9EUzEucGRm&ntb=1	-	-	-
[5.4: 04VSTX]	Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions.	Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, et al.	-	BMC Health Serv Res. 2016; 16: 182.	-	-	
[5.4: 04VSHL]	Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence.	Curcio D, Cane A, Isturiz R.	-	Int J Infect Dis. 2015; 37: 30-5.	-	-	
[5.4: 04NK7X]	Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions.	Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al.	-	Open Forum Infect Dis. 2014; 1: ofu024.	-	-	
[5.4: 06CWPT]	Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in human immunodeficiency virus-infected individuals in a high-income setting.	Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit FWNM, et al.	-	Clin Infect Dis. 2020; 71: 41-50.	-	-	

添付資料番号	タイトル	著者	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子データ 提出有無
[5.4: 083MF9]	Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.	GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.	-	Lancet. 2020; 396: 1204-22.	-	-
[5.4: 08DS3V]	Pneumococcal vaccine for adults aged ≥ 19 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023.	Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, et al.	-	MMWR Recomm Rep. 2023; 72: 1-39. Additional material; 3 p.	-	-
[5.4: 04P7LW]	Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe.	Castiglia P.	-	Adv Ther. 2014; 31: 1011-44.	-	-