

再審査報告書の修正表

[販 売 名] プレベナー13 水性懸濁注
[一般的名称] 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）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 15 日

令和 6 年 2 月 15 日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
6	11～12	重篤な副反応の発現割合は <u>0.1%</u> (1/684 例) (ワクチン接種部位蜂巣炎) で認められたが、回復が確認されている。	重篤な副反応の発現割合は <u>0.2%</u> (1/684 例) (ワクチン接種部位蜂巣炎) で認められたが、回復が確認されている。

(下線部変更)

以上

再審査報告書

令和6年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プレベナー13 水性懸濁注
有 効 成 分 名	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 1）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 3）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 4）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 5）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 6A）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 6B）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 7F）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 9V）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 14）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 18C）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 19A）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 19F）－CRM ₁₉₇ 結合体 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（血清型 23F）－CRM ₁₉₇ 結合体
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○ 高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防 ○ 小児 肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防
承 認 の 用 法 ・ 用 量	〈高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者：肺炎球菌による感染症の予防〉 1回 0.5 mL を筋肉内に注射する。 〈小児：肺炎球菌による侵襲性感染症の予防〉 ・初回免疫：通常、1回 0.5 mL ずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。 ・追加免疫：通常、1回 0.5 mL を1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。
承 認 年 月 日	① 平成25年6月18日 ② 平成26年6月20日（高齢者に対する効能・効果及び用法・用量の追加） ③ 令和2年5月29日（肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対する効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	① 8年 ②及び③ 残余期間（令和3年6月17日まで）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 ^{※1}
備 考	※1 承認事項一部変更承認申請の承認時（令和2年5月29日）に承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プレベナー13 水性懸濁注（以下、「本剤」）（一般的名称：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））の医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、承認事項一部変更承認申請の承認に伴う変更以外で、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 注射部位局所反応^{a)} ・ 過敏症 ・ 痙攣 ・ 無呼吸^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤 ・ 接種対象および接種経路選択に関する過誤 ・ 血小板減少性紫斑病^{b)} ・ 突然死^{b)} ・ 喘鳴 ・ 不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）^{c)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他のワクチンとの同時接種時の安全性 ・ 妊娠 37 週未満で出生した早産児への接種における安全性^{b)} ・ 13vPnC を再接種した者における安全性^{d)} ・ 多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種歴を有する 2 歳以上に 13vPnC を接種した際の安全性^{e)}
有効性に関する検討事項		
該当なし		

13vPnC：プレベナー13 水性懸濁注（本剤）

a) 皮下接種に関する安全性検討事項

b) 6 歳未満の小児に関する安全性検討事項

c) 小児に対する肺炎球菌による侵襲性感染症の予防を目的とした接種に関する安全性検討事項

d) 6 歳以上の者に関する安全性検討事項

e) 2 歳以上の者に関する安全性検討事項

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査（小児） ・ 使用成績調査（高齢者（65 歳以上の成人）） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ ニューモバックス®NP との接種過誤防止の活動 ・ 接種対象および接種経路選択に関する過誤防止の活動

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査Ⅰ（小児）の概要

使用成績調査Ⅰ（小児）	
目的	2カ月齢以上7カ月齢未満で本剤を初めて接種した乳幼児における使用実態下の安全性の検討
安全性検討事項	注射部位局所反応、痙攣、不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）、免疫抑制状態にある者における安全性 ^{a)} 、他のワクチンとの同時接種時の安全性、妊娠37週未満で出生した早産児への接種における安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象者	本剤の初回接種時点で、以下の条件を全て満たす者 ・ 2カ月齢以上7カ月齢未満の乳幼児 ・ 本剤を含む肺炎球菌ワクチンの接種歴がない乳幼児 ・ 4回の接種が見込まれる乳幼児
実施期間	平成26年3月～平成28年6月
目標例数	1,000例（登録例数、可能な限り本剤の4回接種の情報収集を行う）
観察期間	初回免疫：1回目接種日～3回目接種後28日目まで 追加免疫：4回目接種日～4回目接種後28日目まで 非重篤な有害事象は各回接種後28日目まで（接種日を1日目とする）、重篤な有害事象は1回目接種から4回目接種後又は最終接種後（途中で接種中止となった場合）28日目までの全期間
実施施設数	78施設
収集例数	1,087例
安全性解析対象例数	1,071例（1回目接種：1,071例、2回目接種：1,044例、3回目接種：1,031例、4回目接種：852例）
有効性解析対象例数	該当なし
備考	a) 小児への適応承認時のRMPに重要な不足情報として設定され、本調査の安全性検討事項とされた。当該安全性検討事項は、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対する適応追加の際にRMPから削除された。

表4 使用成績調査Ⅱ（高齢者（65歳以上の成人））の概要

使用成績調査Ⅱ（高齢者（65歳以上の成人））	
目的	高齢者（65歳以上の成人）における使用実態下の安全性の検討
安全性検討事項	免疫抑制状態にある者における安全性 ^{a)} 、他のワクチンとの同時接種時の安全性、本剤を複数回接種した高齢者（65歳以上の成人）における安全性 ^{b)} 、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン接種歴を有する高齢者（65歳以上の成人）に本剤を接種した際の安全性 ^{b)}
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象者	以下の条件を満たす者 ・ 本剤を接種された高齢者（65歳以上の成人） ・ 被接種者の同意
実施期間	平成27年4月～平成28年10月
目標例数	600例（登録例数）
観察期間	本剤接種後28日目まで（接種日を0日目とする）
実施施設数	69施設
収集例数	696例
安全性解析対象例数	684例
有効性解析対象例数	該当なし
備考	a) 高齢者への適応承認時のRMPに重要な不足情報として設定され、本調査の安全性検討事項とされた。当該安全性検討事項は、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対する適応追加の際にRMPから削除された。 b) 高齢者への適応承認時のRMPに重要な不足情報として設定され、本調査の安全性検討事項とされた。当該安全性検討事項は、肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対する適応追加の際に変更された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5及び表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 ニューモバックス®NP との接種過誤防止の活動の概要

ニューモバックス®NP との接種過誤防止の活動	
目的	医療機関におけるニューモバックス®NP との取り違えによる接種過誤を防止する。
安全性検討事項	他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関に対し、医薬情報担当者等を通じ、接種過誤に対する注意喚起資材等を用いて、両剤の包装の違いなどが明確になるよう情報提供した。 製品の包装（外函、内函フィルム、シリンジラベル）に接種対象者及び接種経路の情報を直接記載した。 医薬情報担当者等を通じ、特約店に対して、本剤とニューモバックス®NP との取り違えによる接種過誤を防止するため、受注の際に「製品名」を確認することを依頼した。
実施期間	平成 25 年 6 月 18 日～継続中（必要に応じて実施）

表 6 接種対象および接種経路選択に関する過誤防止の活動の概要

接種対象および接種経路選択に関する過誤防止の活動	
目的	効能・効果により異なる接種経路の投与過誤を防止する。 接種経路： 小児（肺炎球菌による侵襲性感染症の予防）：皮下に注射 高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者（肺炎球菌による感染症の予防）：筋肉内に注射
安全性検討事項	接種対象および接種経路選択に関する過誤
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 製品の包装（外函、内函フィルム、シリンジラベル）に接種対象者及び接種経路の情報を直接記載した。 医療機関に対し、上記内容の接種過誤防止の注意喚起を図るための文書あるいは資材を作成し、情報提供した。
実施期間	平成 25 年 6 月 18 日～継続中（必要に応じて実施）

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

4.1.1 使用成績調査 I（小児）

本調査における副反応発現割合は 40.3%（432/1,071 例）であり、主な副反応（3%以上に発現）は、ワクチン接種部位紅斑 26.4%（283/1,071 例）、ワクチン接種部位腫脹 23.2%（249/1,071 例）、発熱 21.7%（232/1,071 例）、気分変化 4.3%（46/1,071 例）及び傾眠 3.4%（36/1,071 例）であった。重篤な副反応の発現割合は 0.3%（3/1,071 例）（中耳炎¹⁾、肺炎²⁾、痙攣発作²⁾ 及び発熱（肺炎及び痙攣発作は同一症例で発現）で認められ、いずれも軽快又は回復が認められている。転帰が死亡に至った副反応の報告はなかった。被接種者の背景や情報収集方法の相違等から、臨床試験結果との比較には限界があるが、本調査における副反応の発現割合は、小児に対する適応承認時まで実施した臨床試験³⁾ の副反応の発現割合 97.9%（368/376 例）を上回ることなく、確認された副反応は同様のプロファイルを示した。

本調査に係る安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副反応の発現状況は表 7 のとおりであった。承認時まで実施した臨床試験との比較等を踏まえ、発現頻度及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

- 1) 弱毒生麻しん風しん混合ワクチン及び乾燥ヘモフィルス b 型ワクチンと同時に本剤（4 回目）を接種し、その 14 日後に中等度の中耳炎が認められ、入院治療により発現の 4 日後に軽快した。本剤の薬効欠如による中耳炎とされているが、起因菌等の情報は得られていない。
- 2) Hib ワクチンと同時に本剤（1 回目）を接種し、同日肺炎が認められ、接種 3 日目に入院となった。本剤接種 6 日目に痙攣発作が発現したが、いずれの事象も回復した。本報告に関する追加情報取得後、本剤接種との関連性は否定された。
- 3) 6096A1-3003 試験及び 6096A1-3024 試験

表 7 使用成績調査における副反応発現状況

安全性解析対象例数	使用成績調査 I (小児)	
	1,071 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項 ^{a)}	発現例数 (発現割合)	発現例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
注射部位局所反応	0	325 (30.3%)
痙攣	2 (0.2%)	230 (21.5%)
重要な潜在的リスク	—	—
不適切な接種スケジュールでの使用 (接種間隔間違い)	— ^{b)}	— ^{b)}

- a) 各安全性検討事項の評価におけるリスクの定義は以下のとおり。 MedDRA/J version 18.1
- ・ 注射部位局所反応：「ワクチン接種部位」から始まる MedDRA PT (基本語) (以下、「PT」)
 - ・ 痙攣：MedDRA SMQ (標準検索式)「痙攣 (狭域)」、PT「発熱」、「高熱」及び「熱感」並びに PT に「体温」を含む事象
 - ・ 不適切な接種スケジュールでの使用 (接種間隔間違い)：接種間隔が 27 日未満 (1～3 回目接種)、60 日未満 (4 回目接種)
- b) 不適切な接種スケジュールでの接種に該当する症例はなかった。

重要な不足情報について、免疫抑制状態にある者⁴⁾及び妊娠 37 週未満で出生した早産児における副反応の発現状況は表 8 のとおりであった。

免疫抑制状態にある者では、免疫抑制状態の合併症等を有さない者に比べて副反応 (ワクチン接種部位紅斑、ワクチン接種部位腫脹、発熱) の発現割合が高い傾向が認められたが、検討された例数が限られていること等を踏まえると、本調査で認められた副反応の発現傾向が免疫抑制状態であることによるものかを結論付けることはできないと考えられる。妊娠 37 週未満で出生した早産児について、妊娠 37 週以上で出生した児に比べて副反応の発現割合が上回ることはなく、発現した副反応のプロファイルは同様であった。

表 8 免疫抑制状態にある者及び妊娠 37 週未満で出生した早産児における副反応の発現状況の比較

重要な不足情報		使用成績調査 I (小児)			
検討対象者の背景		該当性	解析対象例数 (例)	発現例数 (例)	発現割合 (%)
免疫抑制状態 にある者	免疫抑制状態の合併症	該当	11	8	72.7
		非該当	1,060	424	40.0
	免疫抑制状態の既往歴 又は合併症	該当	14	9	64.3
		非該当	1,057	423	40.0
妊娠 37 週未満で出生した早産児		該当	29	9	31.0
		非該当	669	333	49.8

また、他のワクチンとの同時接種時の安全性について、本剤の各回接種における同時接種の有無別の副反応の発現状況を表 9 に示す。同時接種されたワクチンは、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型に対するワクチン (以下、「Hib ワクチン」) が多く、2 つ以上のワクチンとの同時接種例では、Hib ワクチンに加え、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ⁵⁾混合ワクチン (DPT-IPV)、ロタウイルスワクチン、B 型肝炎ワクチン等との組合せが多かった。単独接種の場合に比べ、他のワクチンとの同時接種における副反応の発現割合は高い傾向が認められたが、同時接種ワクチンの有無に関わらず、主な副反応はワクチン接種部位紅斑、発熱等であった。また、同時接種ワクチンの数や組合せによって本剤接種後の副反応の発現割合や特有の副反応の発現に影響

- 4) 以下の既往歴、合併症及び背景因子に合致する免疫力低下状態の可能性のある者
- ・ 易感性 (日和見感染) の既往歴/合併症
 - ・ 二次性/続発性免疫不全 [慢性代謝性疾患 (低栄養等)、染色体異常による奇形発育等、ウイルス感染症 (HIV 等)、悪性腫瘍、医原性 (薬剤、骨髄移植)] の既往歴/合併症
 - ・ 低出生体重児の既往歴/合併症かつ胎週数 37 週未満
 - ・ 医師記載用語に未熟児がついている既往歴/合併症
- 5) 製剤に含まれる有効成分「不活化ポリオウイルス 1～3 型」の製造株はセービン株又はソーク株

を及ぼす傾向はなかった。

表 9 各回接種における他のワクチンとの同時接種の有無別の副反応の発現状況

接種回数	安全性解析対象例数(例)	同時接種なし(本剤単独接種)			同時接種あり			
		解析対象例数(例)	発現例数(例)	発現割合(%)	同時接種ワクチン数	解析対象例数(例)	発現例数(例)	発現割合(%)
1回目	1,071	45	8	17.8	1	378	70	18.5
					2	296	59	19.9
					3以上	352	91	25.9
2回目	1,044	37	3	8.1	1	63	10	15.9
					2	344	77	22.4
					3以上	600	186	31.0
3回目	1,031	41	4	9.8	1	60	6	10.0
					2	677	165	24.4
					3以上	253	54	21.3
4回目	852	32	1	3.1	1	300	35	11.7
					2	246	48	19.5
					3以上	274	50	18.2

以上、安全性検討事項に関する検討及び本調査で認められた副反応の発現状況等から、現時点で肺炎球菌による侵襲性感染症の予防を目的とした小児への本剤の接種に関して、「使用上の注意」の改訂等の新たな対応を要する事項はないと考える。

4.1.2 使用成績調査Ⅱ(高齢者(65歳以上の成人))

本調査における副反応発現割合は11.7%(80/684例)であり、主な副反応(3%以上に発現)は、ワクチン接種部位腫脹5.1%(35/684例)、ワクチン接種部位紅斑及びワクチン接種部位疼痛5.0%(34/684例)であった。重篤な副反応の発現割合は0.2%(1/684例)(ワクチン接種部位蜂巣炎)で認められたが、回復が確認されている。転帰が死亡に至った副反応の報告はなかった。本調査における副反応の発現割合は、65歳以上の成人に対する適応承認時までに実施した臨床試験⁶⁾の副反応の発現割合62.7%(294/469例)を上回ることとはなく、確認された副反応は同様のプロファイルを示した。

本調査に係る安全性検討事項とされた重要な不足情報について、免疫不全状態にある者⁷⁾への接種、他のワクチンとの同時接種、本剤の複数回接種(該当例なし)、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(以下、「多価PPSV」)接種歴を有する者への接種における副反応の発現状況を表10に示す。免疫抑制状態にある者及び免疫抑制状態にない者で副反応の発現割合に統計学的な差異は認められなかったが、免疫抑制状態にある者ではワクチン接種部位紅斑、ワクチン接種部位腫脹、発熱の発現割合が高い傾向がみられた。他のワクチンとの同時接種、多価PPSV接種歴について、副反応の発現状況、発現する副反応プロファイルへの影響は認められなかった。なお、多価PPSV接種歴については、本剤接種との接種間隔別(1年未満、1年以上5年未満、5年以上、接種時期不明)の検討を行い、接種間隔が1年未満の者における副反応の発現割合25.0%(2/8例)が、多価PPSVワクチン接種歴のない者の副反応の発現割合12.3%(47/381例)に比べて高かったが、検討例数が少なく、当該情報から安全性に影響を及ぼす因子と結論付けることは困難と考える。

6) 日本人成人対象の国内第Ⅲ相試験(B1851088試験及び6115A1-3004試験)

7) 医師から免疫不全疾患の合併の報告があった者に加え、以下の合併症を有する免疫力低下の可能性のある者を免疫抑制状態にある者と定義した。

- ・ 易感染性(反復感染、重症感染、持続感染、日和見感染)
- ・ 二次性/続発性免疫不全: ウイルス感染症(HIV等)、悪性腫瘍、医原性(薬剤、骨髄移植)

表 10 重要な不足情報に該当する者における副反応の発現状況の比較

重要な不足情報		使用成績調査（65歳以上の成人）		
検討対象者の背景	該当性	解析対象例数（例）	発現例数（例）	発現割合（%）
免疫抑制状態にある者	該当	127	19	15.0
	非該当	557	61	11.0
他のワクチンとの同時接種	該当	37 ^{a)}	3	8.1
	非該当	647	77	11.9
本剤の複数回接種	該当	0	—	—
	非該当	684	80	11.7
多価 PPSV 接種歴	該当	267	28	10.5
	非該当	381	47	12.3

a) 全例で本剤との同時接種ワクチンはインフルエンザワクチンであった。

以上の安全性検討事項及び本調査で認められた副反応の発現状況等から、本剤の高齢者に対する接種について、「使用上の注意」の改訂等の対応を要する事項はないと考える。

4.2 副反応及び感染症

再審査期間中に入手した副反応報告のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤症例は 1,037 例 1,686 件であり、未知⁸⁾・重篤 563 例 815 件、既知⁹⁾・重篤 605 例 871 件であった。

再審査期間中に収集した副反応のうち、未知の副反応は 1,050 例 1,593 件であり、主な副反応（基本語別の発現総数として 20 件以上）は表 11 のとおりであった。器官別大分類で最も多い「感染症および寄生虫症」については、173 例 220 件が国立研究開発法人日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の会議資料（症例一覧のみ）に基づく自発報告で、本剤接種との関連性を評価するための情報が得られていない。情報不足の当該症例を除いたところ、主な事象は蜂巣炎 19 件及びワクチン接種部位蜂巣炎 18 件であった。報告された蜂巣炎等は、多くが本剤の接種側の部位に発現しているため因果関係は否定できないものの、蜂巣炎の診断に必要な情報（微生物学的な検査所見等）が得られていないことから、多くが蜂巣炎様の反応（腫脹、紅斑等）で、使用上の注意で注意喚起しているワクチン接種部位の副反応である可能性が考えられる。器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の疼痛、腫脹等は、発現部位等の詳細情報が得られていないことにより未知の事象と判断したが、使用上の注意において記載済みの接種部位の副反応である可能性も考えられた。蒼白及びチアノーゼは全て小児における発現であり、多くが啼泣、発熱、アナフィラキシー反応、迷走神経反射等の症状であった。また、咳嗽、腸重積症、血便排泄等について、他の要因（感染症、同時接種ワクチン等）との関連性も考えられること、腸重積症については背景発現率との比較から、本剤接種後に発現率の上昇等の問題となる発現傾向は認められないこと等を踏まえると、本剤との関連性は明確ではないと考える。収集した未知の副反応について、現時点で注意喚起が必要な事項はなく、再審査期間中に認められた副反応についても含め、今後も本剤接種後の副反応等の情報の集積に留意することとした。感染症報告はなかった。

8) 使用上の注意の記載から予測できない副反応

9) 使用上の注意の記載から予測できる副反応

表 11 使用上の注意から予測できない主な副反応（基本語で 20 件以上）

副反応（基本語）	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1050	1593	566	818	541	775
感染症および寄生虫症	283	346	253	299	45	47
蜂巣炎	23	23	23	23	0	0
肺炎球菌性菌血症	134	134	134	134	0	0
血管障害	74	88	46	53	30	35
蒼白	35	35	19	19	16	16
チアノーゼ	23	23	11	11	12	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90	108	46	54	45	54
咳嗽	29	29	1	1	28	28
胃腸障害	77	95	63	76	17	19
腸重積症	39	39	39	39	0	0
血便排泄	22	22	21	21	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	289	330	44	45	245	285
疼痛	45	45	1	1	44	44
末梢腫脹	32	32	4	4	28	28
腫脹	70	70	0	0	70	70
倦怠感	26	26	1	1	25	25
臨床検査	84	144	33	49	52	95
白血球数増加	27	27	13	13	14	14
C-反応性蛋白増加	35	35	17	17	18	18

MedDRA/J version 24.0

再審査期間中に入手した医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連した副反応の報告状況は、以下のとおりであった。

- 重要な特定されたリスク：ショック、アナフィラキシー¹⁰⁾ 78 例 78 件（全て重篤）、注射部位局所反応¹¹⁾ 1,327 例 2,590 件（皮下接種 709 例 1,617 件、うち、36 件が重篤）、過敏症¹²⁾ 253 例 275 件（重篤 53 件）、痙攣¹³⁾ 110 例 121 件（重篤 117 件）、無呼吸¹⁴⁾ 14 例 15 件（全て重篤）
- 重要な潜在的リスク：他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤（23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの接種対象者に本剤を誤接種した例）12 例（いずれも副反応の発現なし）、接種対象および接種経路選択に関する過誤 124 例（6 歳以上の者に対する皮下接種 121 例、6 歳未満に対する筋肉内接種 3 例）、血小板減少性紫斑病¹⁵⁾ 56 例 56 件（重篤 55 件）、突然死¹⁶⁾ 38 例 62 件、喘鳴¹⁷⁾ 6 例 6 件（重篤 3 件）、不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）¹⁸⁾ 187 件（2 回目及び 3 回目接種において前回接種からの接種間隔が 27 日未満 157 件、4 回目接種において前回接種からの接種間隔が 60 日未満 29 件、全接種回で接種間隔が短い例 1 件）

重要な特定されたリスクについて、いずれの検討事項についても、多くの症例で適切な処置により回復又は軽快が確認されており、現在実施している添付文書における注意喚起等によりリスク管理は可能と考える。「痙攣」については、収集されたほとんどが幼児・小児における事象であり、熱性痙攣の好発時期と一致した。また、「無呼吸」については、重要な特定されたリスクとし

10) MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」

11) 「ワクチン接種部位」及び「注射部位」から始まる MedDRA PT

12) MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」（ただし、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」、ワクチン接種部位及び注射部位から始まる MedDRA PT 及び MedDRA PT「免疫性血小板減少症」を除く。）

13) MedDRA SMQ「痙攣（狭域）」

14) MedDRA PT「無呼吸」、「乳児無呼吸」、「無呼吸発作」及び「睡眠時無呼吸症候群」

15) MedDRA PT「血小板減少性紫斑病」、「血栓性血小板減少性紫斑病」及び「免疫性血小板減少症」

16) 転帰死亡例

17) MedDRA SMQ「喘息／気管支痙攣（狭域）」及び MedDRA PT「喘鳴」

18) 接種間隔が 27 日未満（1～3 回目接種）、60 日未満（4 回目接種）

ているものの、当該事象は呼吸器系の発達が未熟であるために引き起こされると考えられていること、接種時の激しい啼泣による一時的な呼吸停止の発現の可能性も考えられること等から、現時点で新たなリスク最小化活動の実施は不要と考える。

重要な潜在的リスクのうち、「他の肺炎球菌ワクチンとの接種過誤」、「接種対象および接種経路選択に関する過誤」及び「不適切な接種スケジュールでの使用（接種間隔間違い）」については、接種過誤や接種間隔間違いに起因する重大な安全性上の問題は認められていない。これらの安全性検討事項は追加のリスク最小化活動として実施している情報提供資材等による注意喚起も含め、現在の適正使用に係る活動により管理可能なリスクであり、更なる安全対策措置は不要と考える。また、本剤の添付文書において注意喚起していない「喘鳴」については、同時接種したワクチンによる可能性、感染症の合併、被接種者の基礎疾患等から、本剤接種との関連性を特定できなかった。「突然死」については、報告された死亡例の大部分では同時接種を行ったワクチンとの関連性も否定されておらず、また、基礎疾患を有する症例も多かった。いずれの症例についても、死亡の原因の特定が困難であり、本剤接種と転帰死亡となった事象との関連性は明確ではなかった。再審査期間を通じ、本剤接種後の死亡例報告頻度、その変動、死因別頻度等の分析を毎月行っているが、死亡例報告頻度¹⁹⁾が検討を要するとされる基準（10万接種あたりの死亡報告数が因果関係の有無に関わらず0.5を超える）を上回することはなかった。現時点で、当該安全性検討事項に関して対応すべき事項はないと考えるが、引き続き、本剤接種後の死亡例の報告状況には留意する。

重要な不足情報に設定されたいずれの事項についても、他のワクチンとの同時接種、特別な背景因子を有する被接種者に対する接種において、特有の副反応の発現傾向は認められていない。

以上、再審査期間中に報告された副反応情報から、現時点で添付文書への記載等の対応が必要な新たな安全性上の懸念はないと考える。

4.3 不具合報告

再審査期間中に本剤に係る医療機器不具合報告を行った症例は4例10件であり、内訳は蜂巣炎2例、ワクチン接種部位腫脹、ワクチン接種部位紅斑、ワクチン接種部位熱感、ワクチン接種部位小水疱、ワクチン接種部位変色及び皮膚反応が認められた1例、ワクチン接種部位腫脹及び末梢腫脹が認められた1例であった。いずれの症例も具体的な医療機器の不具合は報告されておらず、認められた事象について、医療機器の誤動作、製造工程に関連した品質上の問題等を評価したものの、医療機器部分との関連性は特定されなかった。今後も同様の症例の集積状況に注視し、必要に応じて対応を検討する。

5. 有効性

実施された2つの使用成績調査では、有効性についての評価は行われていない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

19) 直近6カ月単位の10万接種あたりの死亡数

再審査期間中に外国措置報告が4件あり、研究報告はなかった(表12)。これらの報告に基づき情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、免疫不全者に関する添付文書の注意事項の改訂を行った他は、必要に応じて機構に相談した上でいずれも対応不要と判断しており、現時点で新たな対応が必要となる事案はない。

表12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州 CHMP より、本剤と海外既承認の6種混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日せき、ポリオ、Hib、B型肝炎の抗原を含有)の同時接種による痙攣及び筋緊張低下-反応性低下発作のリスク増加に関する警告が本剤の欧州製品概要(SmPC)に追記されたとの報告(平成25年9月) ② 本剤のCCDSにおいて、相互作用の項に本剤とアセトアミノフェン併用(予防的投与)により初回免疫後の免疫応答が低下する可能性が示唆された旨が追記されたとの報告(平成25年10月) ③ 本剤のCCDSの免疫不全者に関する注意について、新たに得られた臨床試験成績に基づき、免疫不全者に係る例示から「造血幹細胞移植患者」が削除され、造血幹細胞移植患者及びHIV感染症患者における本剤接種後の副反応に関する臨床試験結果が追記されたとの報告(平成25年12月) ④ 本剤のCCDSに、米国疾病管理センター(CDC)の解析に基づく肺炎球菌の抗菌薬耐性の減少に関する情報の改訂、オランダで実施された65歳以上の成人に対する臨床試験(CAPiTA試験)における結果の追加が行われた旨の報告(令和元年7月)
研究報告	該当なし
備考	再審査期間終了後に、新たな研究報告及び措置報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上