

1. 試験概要

タイトル	Surveillance of pneumococcal serotypes causing invasive pneumococcal disease in children in Japan, 2026-2028: the PneumoCatch 2 study (本邦における小児侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす肺炎球菌血清型に関するサーベイランス、2026～2028 年：ニューモキャッチ 2)
試験実施計画書番号	
版番号	第 1.0 版
日付	2025 年 11 月 17 日
調査の目的	主要目的：
	2026 年から 2028 年の間に、日本の生後 2 か月から 5 歳未満の小児における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）を引き起こす肺炎球菌（ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ）の血清型分布を記述的に評価する。
	副次目的：
	1．2026 年から 2028 年の間に、日本の 5 歳以上 16 歳未満の小児における IPD を引き起こす肺炎球菌の血清型分布を記述的に評価する。
	2．2026 年から 2028 年の間に、日本の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児における IPD を引き起こす肺炎球菌分離株の薬剤感受性プロファイルを明らかにする。
	探索的目的：
	1．2026 年から 2028 年の間に、生後 2 か月以上 16 歳未満の IPD 患者について、基礎疾患（例：免疫不全、慢性心疾患・肺疾患）、地理的分布、予防接種歴を含む人口統計学のおよび臨床的特徴を記述的に評価する。

	2. 2026 年から 2028 年の間に、日本の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児における IPD を引き起こす肺炎球菌分離株について、多遺伝子配列タイピング（MLST）および全ゲノム解析（WGS）を用いて、シーケンスタイプ（ST）および薬剤耐性遺伝子を明らかにする。
--	--

実施国	日本
作成者	藤澤 隆夫（独立行政法人国立病院機構三重病院）、青木 優介（独立行政法人国立病院機構三重病院）

目次

1. 試験概要	1
2. 略号一覧	5
3. 本調査の責任者	7
4. Abstract	8
5. 改訂および更新	10
6. マイルストーン	11
7. 根拠と背景	11
8. 調査の目的	12
9. 研究方法	14
9.1. 試験デザイン	14
9.2. 設定	16
9.2.1. 選択基準	16
9.2.2. 除外基準	17
9.3. 変数一覧	18
9.4. データソース	20
9.5. 試験サイズ	20
9.6. データ管理	21
9.6.1. 症例報告書/データ収集ツール/電子的データ記録.....	21
9.6.2. 記録の保存	21
9.7. データ解析	22
9.8. 記述的解析	23
9.9. 中間解析	26
9.10. 品質管理	26

9.11.	研究方法の限界	27
9.12.	その他.....	27
10.	試験参加者の保護	27
10.1.	患者情報	27
10.2.	患者の同意	27
10.3.	治験審査委員会（IRB）/倫理委員会（EC）	28
10.4.	試験の倫理的実施	28
11.	有害事象・副作用の管理・報告.	28
12.	調査結果の周知および公表のための計画	29
13.	出版のための執筆者	29
14.	参考文献	30

2. 略号一覧

略号	定義
CSF	cerebrospinal fluid(髄液)
CTX	セフトキシム
EM	エリスロマイシン
IPD	Invasive pneumococcal disease(侵襲性肺炎球菌感染症)
IRB	治験審査委員会
LFX	レボフロキサシン
MDR	Multidrug resistant(多剤耐性)
MIC	Minimum Inhibitory Concentration(最小発育阻止濃度)
MEM	メロペネム
MLST	Multilocus Sequence Typing(多座配列タイピング)
NIID	National Institute of Infectious Disease(国立感染症研究所)
NIP	National Immunization Program
NT	Non-typeable
NVST	Non-vaccine serotype (non PCV20 serotype)
PCG	ペニシリン G
PCV	Pneumococcal conjugate vaccine
PPSV	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine

SP	Streptococcus pneumoniae
ST	Sequence Type
VST	Vaccine serotype

3. 責任者

試験実施計画書の主任研究者

氏名, 学位	職名	所属	住所
青木 優介、MD	小児科	独立行政法人国立病院機構三重病院	〒514-0125 三重県津市大里久保田 357
藤澤 隆夫、MD、PhD	名誉院長	独立行政法人国立病院機構三重病院	〒514-0125 三重県津市大里久保田 357
中野 哲志、MD、PhD	薬剤耐性研究センター・第7室	国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所（JIHS/）	〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

外部ベンダー

ベンダー名	URL	役職
メディフォード株式会社	https://www.mediford.com/	IPD 血清型測定（Quellung 反応）、抗菌薬感受性テスト
株式会社 CTD	https://c-ctd.co.jp/	電子データ収集（EDC）システム作成、データ管理
JIHS/NIID	https://www.jihs.go.jp/index.en.html	MLST、WGS
慶應義塾大学 生物統計学部	https://biostat.med.keio.ac.jp/	統計解析

4. Abstract

タイトル	Surveillance of pneumococcal serotypes causing invasive pneumococcal disease in children in Japan, 2026-2028: the PneumoCatch 2 study (本邦における小児侵襲性肺炎球菌感染症を引き起こす肺炎球菌血清型に関するサーベイランス、2026～2028年：ニューモキャッチ2)
根拠と背景	肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）は小児における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）の発症を大幅に減少させてきたが、ワクチンに含まれていない血清型の出現も報告されている（https://ipd-information.com/child/overview/）。日本では、近年、PCV15 および PCV20 が定期予防接種制度（NIP）に導入されており、今後、血清型分布、薬剤耐性、疾患負荷にさらなる変化が生じることが予想される。しかし、現在の全国 IPD サーベイランスでは、臨床情報、人口統計学的情報、予防接種歴などのデータが不足しており、これらの新しい PCV による実臨床における影響を評価するためには、より高度なサーベイランス体制の整備が求められている。
調査の目的	日本において PCV15 および PCV20 導入後の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児における IPD を引き起こす肺炎球菌（<i>Streptococcus pneumoniae</i>）の血清型分布および薬剤感受性について、より高度なサーベイランス構築を通じて調査する。
治験デザイン	本研究は、前向きに実施されるサーベイランス研究であり、2026 年から 2028 年の間に IPD を発症した日本の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児から、臨床情報および肺炎球菌分離株を収集する。分離株は、血清型判定（Quellung 反応）、薬剤感受性試験、多遺伝子配列タイピング（MLST）、薬剤耐性遺伝子の検出、ペニシリン結合タンパク質（PBP）タイピング、および線毛タイピングを実施する。得られたデータは、血清型分布、耐性パターン、クローン関連性を、臨床的特徴および予防接種歴との関連を解析する。
「集団」には背景と治験対象集団が含まれる。	本研究には、2026 年から 2028 年の間に IPD と診断された、日本の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児が対象となる。症例は、分離株および臨床情報の提供が可能な医療機関による全国規模のサーベイランス・ネットワーク「ニューモキャッチ（http://pneumocatch.jp/）」を通じて登録される。

調査項目	人口統計情報：性別、発症時年齢、居住都道府県、肺炎球菌ワクチン接種歴、基礎疾患、保育施設の利用状況、兄弟姉妹の有無およびその保育施設の利用状況、家庭内での喫煙状況。 臨床的特徴：臨床診断（菌血症、髄膜炎、菌血症性肺炎、乳突洞炎、腹水または胸水、その他 IPD とみなされる部位から分離された菌）、検体の採取部位（血液、髄液、関節液、腹水、心嚢液、胸水）、臨床転帰（回復、後遺症、死亡）。 主要な共変量：性別、発症時年齢、居住都道府県、肺炎球菌ワクチン接種歴、基礎疾患
データソース	本研究では、2026 年から 2028 年の間に IPD と診断された日本の生後 2 か月以上 16 歳未満の小児について、臨床情報および肺炎球菌（SP）分離株を収集する。臨床情報には予防接種歴を含み、参加施設の医師またはスタッフが、母子健康手帳および通常の保護者への問診から得られた情報に基づいて、EDC（電子データ収集）システムに入力する。日本では、母子健康手帳は小児の予防接種記録として広く利用されており、通常は医療従事者によって記入され、保護者によって保管されている。（肺炎球菌ワクチン接種歴は母子健康手帳により確認される。）すべての研究データは、データ調整センターが管理する中央集約型の Web ベース EDC システムを通じて提出される。参加施設には、IPD の診断および治療を行い、肺炎球菌分離株と関連する臨床情報を提供可能な日本全国の小児医療機関が含まれる。
試験サイズ	過去のサーベイランス（生後 2 カ月～16 歳未満の日本人小児 496 例，2015～2017 年）に基づき、3 年間で 2 カ月～16 歳未満の小児 500 例の IPD 症例の登録が推定される。この症例数により、層別解析が可能となり、また約 80%の検出力で、ワクチン型と非ワクチン型の比率における 10～15%の差を検出する（$\alpha=0.05$）。 [1]

データ解析	SP の血清型別分離率は年齢群別に算出される。患者の背景および予防接種歴は記述的に要約される。ワクチン型および非ワクチン型分離株の経時的傾向も記述される。薬剤感受性は CLSI 基準に基づき、多剤耐性を含めて要約される。MLST により、ST およびクローン複合体を評価する。薬剤耐性遺伝子の検出には、PBP タイピングおよび線毛タイピングを含め、WGS を用いる。データ解析は国立感染症研究所の事前構築済みパイプラインを用いて実施される。統計解析には Cochran-Armitage 傾向検定およびカイ二乗検定が含まれ、p 値が 0.05 未満の場合は有意と判断される。臨床的特徴、併存疾患、転帰、肺炎球菌プロファイル、予防接種状況との関連は、探索的に記述的に要約される
-------	--

5. 改訂および更新

Version Identifier	Date	改訂の種類（重要または管理上）	改訂した項	改訂の要約	理由
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

6. マイルストーン

項目	予定日
調査開始日	2026 年 1 月 1 日
調査終了日	2028 年 12 月 31 日
試験進捗報告書	2026 年 11 月 30 日
中間報告書 1	2027 年 11 月 30 日
中間報告書 2	2028 年 11 月 30 日
最終報告	2029 年 11 月 30 日 2029 年 6 月 30 日
公表（論文化）	2030 年 1 月 30 日

7. 根拠と背景

SP は依然として世界中の小児における細菌感染の主要な原因である [2]。近年、複数の莢膜血清型を対象とした肺炎球菌コンジュゲートワクチン類（PCV）が開発され広く導入されている。米国では、PCV の導入により小児における IPD の発現割合が著明に減少し、実質的な予防効果が示されている [3, 4]。しかし、PCV 導入後、多くの国で血清型置換が報告されており、非ワクチン血清型（NVT）による IPD 例が増加している [1, 5-8]。

本邦においてである 7 価 PCV（PCV7）は、2010 年に 3+1 接種スケジュールにて導入され、2013 年 4 月に国家免疫プログラム（NIP）の一部になった。2013 年 11 月に PCV13 に切り替えられた。最近では、2025 年 4 月に 15 価（PCV15）および 10 月に 20 価 PCV（PCV20）が NIP ワクチンとして導入され、現在、PCV20 が日本人の小児の IPD 予防に対して推奨される NIP ワクチンとなっている。

(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001309951.pdf>)。その結果、現在、日本人の小児において、PCV 接種の時期によって種類の異なる PCV を接種した多様な接種歴が存在している。

世界的な傾向と同様に、日本でも PCV の導入後、ワクチン型 IPD の大幅な減少と、それに伴う非ワクチン型 IPD（NVT IPD）の増加が観察されている (<https://ipd-information.com/child/overview/>)。ニューモキャッチ (<http://PneumoCatch.jp/>) は、2012 年より IPD サーベイランスを実施しており、臨床分離株に

おける血清型分布に焦点を当て、血清型置換も確認されている [1][8]。

現在の全国 IPD サーベイランスでは、年齢、性別、接種歴、臨床転帰などの重要な患者レベルのデータが不足している。そのため、PCV15 および PCV20 の導入後における IPD の血清型分布、薬剤耐性、臨床的特徴の変化を把握するためには、サーベイランス体制の強化が不可欠である。

本研究では、2026 年から 2028 年にかけて日本の小児 IPD の細菌学のおよび臨床的特徴を記述的に評価する。また、血清型の変化、薬剤感受性、シーケンスタイプ (ST) 、および宿主因子に焦点を当て、肺炎球菌ワクチン接種歴 (PCV7、13、15、20、または PPSV23) に基づいて層別化して解析する。

8. 調査の目的

試験の全体的な目標は、2026 年から 2028 年の間における日本人小児において、IPD を引き起こす肺炎球菌の血清型およびクローンの進化を、年齢およびワクチン接種状況によって層別化して説明することである。本試験はまた、臨床転帰における併存疾患の役割を特徴付け、抗菌薬感受性および肺炎球菌配列型 (ST) における経時的な傾向を評価することも目的とする。

具体的な治験目的および評価項目を Table 1 に示す。

表 1. 主要、副次目的および探索的評価項目

目的		評価項目	
主要		主要	
2026～2028 年の期間中の生後 2 ヶ月～5 歳未満の日本人小児における IPD 症例の血清型分布を記述する		1	以下の年齢群における IPD の原因となる血清型の分布：生後 2 か月以上 12 か月未満、1 歳以上 5 歳未満
副次		副次	
1	2026～2028 年の 5～16 歳未満の日本人小児における IPD 症例の血清型分布を記述する	1	5～16 歳未満の日本人小児において IPD を引き起こす血清型の分布
2.	生後 2 カ月から 16 歳未満の日本人の小児において IPD を引き起こしている肺炎球菌分離株の抗菌薬感受性を判定し、2026～2028 年の期間における PCV20 導入後の傾向を明らかにする	1	各検査対象抗菌薬に対して、感受性ありおよび感受性なしと分類された分離株の割合
		2.	血清型ごとの感受性あり／感受性なしに分類された分離株の割合
探索的		探索的	

1	2026～2028 年の 2 ヶ月から 16 歳未満の高リスクの小児 IPD の人口統計学的小児臨床的特性を記述する	1	基礎疾患を有する IPD 症例の割合（年齢群別）： 生後 2 か月以上 12 か月未満、12 か月以上 5 歳未満、5 歳以上 16 歳未満、および 5 歳未満
2.	2026～2028 年の 2 ヶ月から 16 歳未満の日本人小児において IPD を引き起こしている肺炎球菌分離株の配列型（ST）を記述する	1	分離株のシーケンスタイプ（ST）およびクローン複合体（CC）の分布と、それらの血清型および薬剤耐性プロファイルとの関連
3.	2026～2028 年の 2 ヶ月から 16 歳未満の日本人小児に対して、IPD を引き起こす肺炎球菌分離株に対する抗菌薬耐性遺伝子、PBP プロファイルおよび腸毛プロファイルの保有率を記述する	1	PBP プロファイルおよびピリス型を含む薬剤耐性遺伝子の分布と、それらの血清型、ST、および薬剤耐性プロファイルとの関連
4	2026～2028 年の 2 ヶ月から 16 歳未満の PCV 接種歴に基づく日本人小児の IPD 症例の血清型分布を記述する	1	この年齢群における PCV ワクチン接種歴によって層別した IPD 症例の年間数

9. 研究方法

9.1. 治験デザイン

- i. **高度化されたサーベイランス：**本邦においてに関する全国最大級のサーベイランス・ネットワークの1つであるニューモキャッチ (<http://pneumocatch.jp/>) は、2012年に設立された。当初、肺炎球菌侵襲性研究プロジェクトとしてファイザーが資金提供を行った本ネットワークは、2012～2014年と2015～2017年の2つの主要な期間において全国サーベイランスを実施した [1, 8]。プロジェクトは2023年に終了した。2025年時点で、生後2カ月以上5歳未満の日本人小児へのPCVの定期接種プログラムにはPCV15とPCV20の両方が含まれている (3+1 接種スケジュール)。
この新たな調査フェーズ (2026～2028年) では、本試験に参加する医師が、最新のニューモキャッチのホームページにおいて、集中型EDCシステムを介して小児IPD症例を報告し、各患者の固有のIDを取得する。標準治療として、無菌の身体部位 (血液、脳脊髄液、関節液など) から得たSPの臨床分離株は、以下の宛先に提出する。
#メディフォード株式会社 (<https://www.mediford.com/en/>) による血清型判定 (Quellung 反応) および抗菌薬感受性試験
#国立健康危機管理研究機構/国立感染症研究所 (JIHS/NIID) (<https://www.niid.jihs.go.jp/>) 多座位配列タイピング (MLST) およびPBPタイピングやpilusタイピングを含む抗菌薬耐性遺伝子検出試験参加医師は、患者背景情報 (年齢、性別、居住都道府県、基礎疾患、肺炎球菌ワクチン接種歴) をニューモキャッチのオンラインネットワークのEDCシステムに入力する (<http://PneumoCatch.jp/medical/document.html>)。これらのデータは、親または介護者に対する標準的な医療面接に基づいて収集され、本邦においてに広く使用され、信頼できる情報源である母子健康手帳を用いて適切に確認される。
- ii. **症例の定義：**IPDと診断された2カ月齢以上16歳未満の小児を試験参加者とする。IPDは、血液、脳脊髄液、関節液など、通常、無菌の身体部位から肺炎球菌が分離することと定義される。唾液または上咽頭スワブなどの気道の検体 (非無菌部位) は試験に含まれない。
原則として、症例ごとに1つの標準治療の分離株を治験の目的のために使用する。同一の血清型を有する複数の分離株が同一の患者および感染から回収された場合*、この試験には代表的な分離株を1つだけ使用する。無菌部位に加えて、非無菌部位 (喀痰など) からSPが分離された場合は、IPD症例とみなされるが、無菌部位の分離株のみが血清型判定のために提出される。例えば、肺炎球菌性肺炎が疑われる患者からSPが分離された場合、胸部X線で肺炎が確定されたかどうかにかかわらず、IPDありと分類する。胸部X線撮影はIPD症例の定義 [1] を満たすために必要ではない。

*新たなエピソードとは、前回の IPD の診断から少なくとも 30 日以上経過してから診断された IPD と定義する。

iii. IPD の危険因子[9]

IPD 患者の検体を含むすべての情報は、介護者との標準的な面接によって入手する。

IPD の危険因子には以下のものがある。

- 脳脊髄液漏
- 慢性心疾患
- 慢性腎臓病（免疫不全コンディションに含まれる維持透析およびネフローゼ症候群を除く）
- 慢性肝疾患
- 慢性肺疾患（中等度遺残または重度遺残喘息を含む）
- 人工内耳
- 糖尿病
- 難治性コンディション（維持透析またはネフローゼ症候群を受けている；先天性または後天性無脾症もしくは脾機能不全；先天性または後天性免疫不全症）
- 免疫抑制剤または放射線療法による治療を受けた疾患およびコンディション。以下を含む。

新生物，白血病，リンパ腫，ホジキン病，実質臓器移植

- HIV 感染
- 鎌状赤血球症またはその他の異常ヘモグロビン症

iv. 試験手順（詳細は臨床検査実施計画書を参照のこと）

SP 分離株は標準治療として収集され、参加施設の臨床検査室において標準手順により特定される。IPD 分離株は、以下に記載するとおり、治験固有の検査用に保管および輸送される

v. 分離株および血清型決定，抗菌薬感受性，MLST，および全ゲノムシーケンス解析を用いた抗菌耐性遺伝子：

Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）のガイドラインに従い、検眼感度および胆汁酸溶解度を含む標準的な微生物学的手法を用いて *SP* の存在を確認する。血清型決定はメディフォード株式会社が Statens Serum Institute（デンマーク，コペンハーゲン）から Quellung 反応を介して抗血清を

用いて実施する。血清型決定は 45 種類の血清型について実施し、必要に応じて追加の血清型について実施する。血清型が特定されるまで、可能性のあるすべての血清型について血清型検査を継続する。

抗菌薬感受性試験*は、メディフォード株式会社において、ペニシリン（PCG）、エリスロマイシン（EM）、セフトリアキソン（CTRX）、トリメトプリム/スルファメトキサゾール（TPM/SMX）、メロペネム（MEM）、レボフロキサシン（LFX）およびバンコマイシン（VAC）の微量希釈法を用いて実施する。CLSI ブレイクポイント（M-10-ED 35: 2025）は、最小発育阻止濃度（MIC）を解釈するために適用される。

MLST および全ゲノムシーケンス解析は、過去に確立した試験実施計画書 [10] に従って実施する。ST、MLST オンラインデータベース（www.pubmlst.org）を使用して割り当てる。クローン複合体（CC）は、PHYLOViZ（<https://www.phyloviz.net/>）に実装されている goeBURST アルゴリズムを使用して、7つの遺伝子座の6つを共有する ST をグループ化することによって決定される。

PBP タイピングと pilus タイピングを含む抗菌薬耐性遺伝子検出を、全ゲノムシーケンス解析を用いて実施する。過去の調査で社内の肺炎球菌ゲノム解析パイプラインを開発し、データベースの更新など改良を加えた本治験に再利用する。必要に応じて、肺炎球菌の既知の分子疫学ネットワーク（PMEN）クローンとの関連も判定する。

*本邦におけるファイザーの抗菌薬は、抗菌薬感受性試験における試験試薬として使用しない。

9.2. 設定

9.2.1. 選択基準

本研究は、小児の IPD 症例から収集された肺炎球菌分離株の解析を目的として設計されている。臨床情報は、患者を直接登録したり介入したりすることなく、既存の医療記録から遡及的に取得される。

選択基準は以下のとおりである。

1. 2026 年から 2028 年の間に検体採取が行われた時点で、生後 2 か月以上 16 歳未満の小児
2. 小児が IPD と臨床的に診断されていること（ただし、これに限定されない）

細菌性髄膜炎

菌血症

肺炎（菌血症性肺炎または膿胸）

敗血症性関節炎

腹膜炎 など

その他、無菌体液から肺炎球菌（SP）が検出された患者

3. 小児から採取された検体が、以下のような通常無菌である部位から分離された肺炎球菌（SP）であること：

脳脊髄液（CSF）

血液

胸膜液

関節液（滑液）

心膜液または心臓弁培養

骨液／生検関節液

腹膜液

乳突炎（骨、組織、または膿瘍検体）またはその他の無菌体液

なお、IPD の診断間隔が 30 日以上空いていれば、同一患者が複数回研究に登録されることが可能である。その際は、登録ごとに新たな患者識別番号が付与される。

9.2.2. 除外基準

以下の患者は試験から除外される：

1.患者から収集された分離株は SP として確認されない

- ・ 標準的な微生物学的手法（オプトヒン感受性、胆汁酸溶解性等）による確認が行われていない分離株。

2.患者から採取された分離株が、正常な無菌部位から採取されたものではない

- ・ 例えば、上咽頭スワブ、喀痰、唾液またはその他の非無菌源のみから得た分離株

3.患者が入手できない基本的な臨床情報

- ・ 主解析に必要な基礎的データ（年齢、診断、検体採取源）が不足している患者は対象外とする。

なお、IPD の診断間隔が 30 日以上空いていれば、同一患者を複数回登録することができる。各被験者には新たな患者識別番号が割り当てられる。

9.3. 変数一覧

Variable	Description	Data Source(s)	Operational Definition
診断時年齢	人口統計／患者特性	臨床記録	IPD 診断時の月齢／年齢（分類：2～11 か月、12～59 か月、5～15 歳、月齢で収集）
性別	人口統計／患者特性	臨床記録	主治医によって記録された「男性」または「女性」
居住都道府県	人口統計／患者特性	臨床記録	診断時点での患者の居住都道府県
病院名	人口統計／患者特性	臨床記録	病院名
診断名	臨床	臨床記録	臨床症候群（菌血症、髄膜炎、肺炎、関節炎、骨感染、腹膜感染、心膜感染、乳突炎など）
検体の種類	選択基準	微生物検査提出書類	肺炎球菌が分離された無菌体液の種類（例：血液、脳脊髄液、胸膜液など）
検体採取日	臨床	微生物検査提出書類	採取日（年-月-日形式）
基礎疾患 (https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/pcv20-child-risk-based-etr.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV20-	リスク因子	臨床記録、保護者インタビュー	脳脊髄液漏出、慢性腎不全／ネフローゼ症候群、人工内耳、先天性／後天性の無脾症または脾機能障害、免疫不全症、免疫抑制薬または放射線治療を受けている疾患（悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、ホジキン病、臓器移植）、HIV 感染、鎌状赤血球症およびその他の血液疾患。2～5 歳児には、慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病も含

child-risk-based- etr.html#:~:text=cere brospinal%20fluid%2 0leak,and%20diabete s%20mellitus.)			む。
IPD 重症度	臨床特性	臨床記録	ICU 入院（有／無）、転帰（生存／死亡）、後遺症（有／無、あれば詳細記載）、酸素使用（有／無）
肺炎球菌ワクチン接種歴	ワクチン接種歴	母子健康手帳	接種回数、接種日、ワクチンの種類（PCV7、13、15、20、またはPPSV23）
保育施設の利用状況	リスク因子	主治医を通じた保護者インタビュー	診断時点で保育園／幼稚園に通っているか（有／無）
兄弟姉妹の状況	リスク因子	主治医を通じた保護者インタビュー	兄弟姉妹の有無と年齢、集団保育の利用状況
家庭内喫煙状況	リスク因子	主治医を通じた保護者インタビュー	同居家族に喫煙者がいるか（有／無）
臨床転帰	臨床	臨床記録	最終転帰：回復／後遺症あり／死亡／治療継続中
分離株の血清型	主要アウトカム	Mediford 検査室	参加施設からのすべての分離株に対して、45 種類の抗血清を用いた Quellung 反応による血清型判定（1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 21, 22F,

			23A, 23B, 23F, 24, 24B, 24F, 28A, 29, 31, 33F, 34, 35B, 37, 38)。標準検査で同定できない場合は、追加の抗血清を用いて再検査を実施。
薬剤感受性	二次アウトカム	Mediford 検査室	CLSI 基準（MIC ベース）に基づく分類（感受性あり／中間／耐性）
シーケンスタイプ（ST）／クローン複合体（CC）	探索的アウトカム	JIHS／NIID 検査室	MLST によるシーケンスタイプおよび eBURST、PMEN データベースによる関連クローン複合体
薬剤耐性遺伝子の検出	探索的アウトカム	JIHS／NIID 検査室	全ゲノム解析による検出

*肺炎球菌ワクチン接種歴は、IPD の発症の少なくとも 14 日前に接種された肺炎球菌ワクチンと定義される。

9.4. データソース

2026 年から 2028 年の研究期間中に、ニューモキャッチ 2 サーベイランス・ネットワークに参加する医療機関で IPD と診断された生後 2 か月以上 16 歳未満の日本の小児の診療録を用いて、後ろ向きにデータを収集する。標準診療の一環として、無菌部位から得られた SP 分離株に対して、血清型判定、薬剤感受性試験、MLST を実施する。

患者の人口統計学および臨床データ（例：年齢、性別、診断名、ワクチン接種歴、基礎疾患、転帰など）は、参加医師が診療録、母子健康手帳、および日本の標準診療として実施される保護者へのインタビューに基づいて、EDC システムに入力する。

9.5. 試験サイズ

2015 年から 2017 年に実施された全国サーベイランスでは、生後 2 か月以上 16 歳未満の小児 IPD 症例が 496 例確認された。この結果に基づき、2026 年から 2028 年の研究期間中に、生後 2 か月以上 16 歳未満の小児 IPD 症例が約 500 例収集されると推定できる。

このサンプルサイズにより、年齢群別、肺炎球菌血清型別、ワクチン接種歴別の層別解析が可能となり、ワ

クチン型 IPD と非ワクチン型 IPD の間に 10～15% の差を検出するのに十分な統計的検出力（80% 以上、有意水準 0.05）を確保できる [1]。

9.6. データ管理

2026 年～2028 年の研究期間中、ニューモキャッチ 2 サーベイランス・ネットワークに参加する医療機関で IPD と診断された、生後 2 か月以上 16 歳未満の日本の小児の診療録を用いて、後ろ向きのデータ収集を行う。

標準診療の一環として、無菌部位から得られた SP 分離株に対して、血清型判定、薬剤感受性試験、MLST を実施する。

患者の人口統計学および臨床データ（例：年齢、性別、診断名、ワクチン接種歴、基礎疾患、転帰など）は、母子健康手帳および日本の標準診療として実施される保護者へのインタビューに基づき、参加医師が診療録を参照して EDC システムに入力する。データ入力、完全性と正確性を確保するために毎月モニタリングされる。

各患者には、臨床データと微生物学的検査結果を紐づける一意の研究 ID が付与される。メディフォード株式会社による血清型判定および薬剤感受性試験結果、ならびに JIHS/NIID によるシーケンスタイピングおよび全ゲノム解析（WGS）データは、EDC システムを通じて患者データと照合される。

データ管理業務は株式会社 CTD が担当し、データ品質管理、タイムリーなデータ入力、研究進捗の管理、参加施設間の連携を主任研究者の指示のもとで行う。患者の個人識別情報は分析用データセットには含まれず、個人情報の保護が確保される。

9.6.1. 症例報告書/データ収集ツール/電子的データ記録

臨床および疫学データは、株式会社 CTD が管理する安全な EDC システムに統合された標準化された電子症例報告書（eCRF）を用いて収集される。

参加施設は、診療録および保護者へのインタビューに基づいて eCRF を記入する。血清型、薬剤感受性、MLST、WGS などの検査データは、研究専用の識別子を通じて中央で入力または紐づけられる。

すべてのデータ入力は、正確性と完全性を確保するために、データ管理事務局によってモニタリングおよび検証される。

9.6.2. 記録の保存

すべての研究データおよび関連文書は、適用される規制要件および契約上の合意に従って保管される。株式会社 CTD は、将来の監査、査察、または解析に備えて、研究プロトコルおよびスポンサー契約に定め

られたとおり、安全な長期保存およびデータへのアクセスを確保する。

9.7. データ解析

すべての解析は、事前に定められた統計解析計画書（SAP）に従って実施される。この計画書には、統計手法、欠測データの取り扱い、感度分析の詳細が記載される。

統計解析は、検証済みのソフトウェア（例：SAS、R、Stata）を用いて実施され、特に記載がない限り、両側検定で p 値 < 0.05 を統計的に有意とみなす。

解析対象集団

解析には、以下の条件を満たす小児 IPD 症例が含まれる：

- ・ 肺炎球菌（*S. pneumoniae*）が通常無菌である部位（例：血液、脳脊髄液、胸膜液、腹膜液、心膜液、関節液）から分離されていること
- ・ 分離株が本研究の検査に提出されており、血清型判定およびゲノム解析が可能であること
- ・ 日常診療の中で取得された基本的な臨床情報（例：年齢、性別、基礎疾患、ワクチン接種歴、診断名、転帰）が EDC システムに登録されていること

すべての分離株は日常診療で得られたものであり、通常は廃棄されるものである。使用される臨床情報はすべて個人を特定できない形式であり、施設の倫理承認に基づき、個別のインフォームドコンセントは不要とされる。

傾向分析および比較分析

- ・ Cochran–Armitage 傾向検定を用いて、ワクチン型（VT）および非ワクチン型（NVT）血清型の時間的傾向を評価
- ・ 年齢別およびワクチン接種歴別の分布を、カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定で比較

探索的解析

- ・ 臨床転帰、基礎疾患、ワクチン接種状況、血清型、薬剤耐性パターンとの関連を記述的に要約
- ・ 特定の血清型または耐性菌による感染のリスク因子を特定するため、探索的解析としてロジスティック回帰モデルを適用

欠測データ

すべての利用可能な症例を対象に解析を行う。主要な変数が欠落している症例は、該当する解析から除外さ

れる。感度分析の詳細は統計解析計画書（SAP）に記載される。

9.8. 記述的解析

2026 年から 2028 年に確認されたすべての IPD 症例に対して、記述的解析を実施する。症例は、人口統計学的変数（例：年齢群、性別）、臨床的特徴（例：入院状況、診断、転帰）、および関連する臨床履歴（例：併存疾患、肺炎球菌ワクチン接種歴）に基づいて要約される。

肺炎球菌荚膜血清型の分布については、各血清型の割合（%）を算出し、分母はすべての IPD 分離株とする。患者特性（年齢群など）に基づく層別解析を実施し、年別の血清型別分離率も報告される。

薬剤感受性については、CLSI のブレイクポイントに基づき、各検査対象抗菌薬に対して「感受性あり」「中間」「耐性」と分類された分離株の割合（%）を算出する。耐性パターンの傾向は研究期間を通じて評価される。

追加の探索的解析では、血清型または薬剤耐性プロファイルと、併存疾患、転帰、ワクチン接種状況（肺炎球菌ワクチン接種歴を含む）などの臨床的特徴との関連を評価する可能性がある。ワクチンカバレッジデータを取得し、VT と NVT 血清型の分離率の年次推移を分析することで、PCV15 および PCV20 導入の影響を評価する。

血清型分布

IPD を引き起こす各肺炎球菌血清型の割合は、特定の血清型に起因する IPD 症例数を、非型別（NT）分離株を除いた IPD 症例の総数で割って算出する。血清型分布は、PCV20 導入前後の期間、年齢群、高リスク状態の有無など、さまざまな層で解析される。

解析目的において、血清型は以下の 7 つのカテゴリーに分類される：

1. VST13（ワクチン血清型 13）：PCV13 に含まれるすべての血清型に加え、PCV13 による交差防御が知られている 6C を含む（1、3、4、5、6A、6B、6C*、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F）。
2. VST15（ワクチン血清型 15）：PCV15 に含まれるすべての血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F、33F）。
3. VST15-13：PCV15 に含まれているが、PCV13 には含まれていない 2 つの血清型（22F、33F）。
4. VST20（ワクチン血清型 20）：PCV20 に含まれるすべての血清型（1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F、33F）。
5. VST20-13：PCV20 に含まれているが、PCV13 には含まれていない 7 つの血清型（任意で 15C を含む）（8、10A、11A、12F、15B、22F、33F）。

6. VST20-15：PCV20 に含まれているが、PCV15 には含まれていない 5 つの血清型（8、10A、11A、12F、15B）。
7. NVST：PCV20 に含まれていない血清型。

*注記：血清型 6C は、PCV13 によって確立された交差防御があるため、VST13 に含まれる。

血清型判定（Serotyping）

すべての検体に対して、標準検査として 45 種類の血清型（1、2、3、4、5、6A、6B、6C、6D、7C、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、13、14、15A、15B、15C、15F、16F、17F、18C、19A、19F、20、21、22F、23A、23B、23F、24、24B、24F、28A、29、31、33F、34、35B、37、38）の抗血清を用いた Quellung 反応により血清型判定を行う。

標準検査で同定できなかった血清型については、初期の 45 種類とは異なる血清型の抗血清を用いて追加の Quellung 反応による血清型判定を実施する。

抗菌薬感受性試験（Antimicrobial Susceptibility）

SP 分離株に対する抗菌薬感受性試験は、臨床検査標準化協会（CLSI）のガイドラインに従い、ブロスマイクロ希釈法を用いて実施する。

最小発育阻止濃度（MIC）は、臨床的な妥当性を確保するため、主に最新の CLSI ブレイクポイント（M100、2025 年版）を用いて解釈される。

加えて、過去のサーベイランスデータとの比較を可能にするため、2008 年版の CLSI ブレイクポイントを用いた二次解析も行う。

中等度耐性または完全耐性を示す分離株は「非感受性」と分類される。

感受性（S）、中等度（I）、耐性（R）のブレイクポイントは以下のように定義される：

Antimicrobial Agent		Interpretive Categories and MIC Breakpoint, $\mu\text{g/mL}$		
		Susceptible (S)	Intermediate (I)	Resistant (R)
PCG	Penicillin Parenteral (nonmeningitis)	≤ 2	4	≥ 8
	Penicillin Parenteral	≤ 0.06	-	≥ 0.12

	(meningitis)			
	Penicillin (oral penicillin V)	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
CTRX	Ceftriaxone (meningitis)	≤ 0.5	1	≥ 2
	Ceftriaxone (nonmeningitis)	≤ 1	2	≥ 2
MEPM	Meropenem	≤ 0.25	0.5	≥ 4
LVFX	Levofloxacin	≤ 0.25	4	≥ 8
EM	Erythromycin	≤ 0.25	0.5	≥ 1
VCM	Vancomycin	≤ 1	-	-
TMP/SMX	Trimethopri/ Sulfamethoxazole (1:19)	$\leq 0.5/9.5$	1/19-2/38	$\geq 4/76$

CLSI M100-ED35: 2025 ([EM100 Connect - CLSI M100 ED35:2025](#))

*ファイザーが日本国内で販売している抗菌薬は、抗菌薬感受性試験の試薬として使用しない。

Multi-locus sequence typing (MLST)

MLST は、確立されたプロトコル [10] に従って、SP 分離株の ST を決定するために実施される。CC は、goeBURST アルゴリズム [11] を用いて同定され、CC は 7 つのハウスキーピング遺伝子座のうち 6 つで同一のアレルを共有する ST 群（すなわち、単一遺伝子座変異）として定義される。

Whole-genome sequencing analysis

本研究で収集されたすべての分離株についてドラフトゲノムデータを取得する。ゲノム DNA は QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) を用いて抽出し、Nextera XT Library Prep Kit (Illumina) を使用して Illumina ショートリードシーケンシング用のライブラリを調製する。シーケンシング後、薬剤耐性遺伝子の検出、PBP タイピング、およびピルス（線毛）タイピングを実施する。必要に応じて（例：高病原性クローンが同定された場合）、Global

Pneumococcal Sequence Cluster (GPSC) タイピング、系統解析、系統地理解析など、より詳細なゲノム解析を行う。

9.9. 中間解析

中間活動は、記載された報告マイルストーンに沿った記述的なデータ要約および運用モニタリングのみに限定される。中間時点では、推論統計（例：仮説検定やモデルに基づく推定）は実施されない。中間報告の成果物は、運用上の監督および品質管理を目的としており、意思決定や研究の結論を導くためには使用されない。

報告スケジュール

- 研究進捗報告書：2026 年 11 月 30 日
- 中間報告書 1：2027 年 11 月 30 日
- 中間報告書 2：2028 年 11 月 30 日
- 最終報告書：2029 年 6 月 30 日

中間要約の範囲

- 時系列での登録傾向（週次／月次／年次）および施設別症例数
- 基本的な患者背景および臨床的特徴（年齢群、性別、都道府県、診断名、検体種別）
- 検体提出および検査処理状況（分離株受領率、血清型判定、薬剤感受性試験、MLST／WGS の完了率、処理時間）
- データ品質のモニタリング（eCRF の記入状況、ロジックチェック、矛盾の解消）
- 予備的な記述的所見（例：年次ごとの血清型および耐性プロファイルの割合）

取り扱い

- 中間段階では、仮説検定、回帰モデル解析、効果推定は実施しない。
- 表や図の仕様および可視化は SAP 補遺に従い、必要に応じて更新される。
- 解析手法に重大な変更がある場合は、SAP 修正として文書化し、承認する。
- 中間要約で観察されたパターンは探索的なものとして扱い、最終解析で再評価される。

9.10. 品質管理

本治験の品質管理手順は品質計画に従って実施する。これにはデータ収集、検体の取り扱い、微生物学的検査および EDC システムへのデータ入力に関する標準化された手順が含まれる。収集した情報の完全性、正確性、一貫性を保証するため、定期的なデータモニタリングおよびバリデーションチェックを実施する。

9.11. 研究方法の限界

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、研究期間中に PCV15 および PCV20 の両方が定期予防接種（NIP）で利用可能であり、本邦の小児は、接種時期によって異なる種類の PCV を接種する可能性がある。これにより、それぞれのワクチンの長期的かつ個別の影響を十分に評価することが難しくなる可能性がある。

第二に、本研究は母集団ベースのデザインではなく、高度化されたサーベイランスに基づいている。能動的な症例同定によりデータの質は向上するが、すべての IPD 症例が参加施設を通じて把握されるわけではないため、過少報告や選択バイアスのリスクがある。

9.12. その他

10. 試験参加者の保護

10.1 患者情報

本研究では、IPD 患者の氏名や住所などの個人を特定できる情報は収集しない。

各患者およびその分離株は、分離株提出時に割り当てられる一意の研究 ID と医療機関名によって登録される。研究 ID と個人情報との紐づけは、各参加医療機関が安全に管理し、外部に共有されない。

本研究に関与するすべての施設および関係者は、患者の機密性を保護するためにデータ保護規則を厳守する。参加施設、検査機関、研究調整事務局間で交換されるデータおよび検体情報は、安全な経路を通じて管理され、第三者によるアクセスは伴わない。これらのデータ保護および機密保持義務は、主施設とすべての参加施設との間で締結される契約書や覚書にも盛り込まれ、すべての研究施設における遵守が確保される。

10.2. 患者の同意

ヒト被験者を対象とする生命科学医学研究に関する日本人倫理指針（第 4 章第 8 項同意説明文書の手順）に従い、匿名化した臨床検体（細菌分離株等）および日常診療で収集される関連データを用いる場合は、これらのデータに個人を特定できる情報が含まれていなければ、同意文書は不要である。

本治験は細菌分離株および標準的な臨床診療で得られた匿名化された臨床情報のみを収集する。患者を特定できる情報は、各機関外には共有しない。したがって、患者または保護者からの書面または口頭によるイン

フォームドコンセントの取得は不要である。

各参加施設は、倫理的およびデータ保護基準に従って、共有データが転送前に完全に匿名化されていることを確認する。この情報は以下の公式ウェブサイトで公開される。

小児における肺炎球菌感染の全国サーベイランス：

(<http://pneumocatch.jp/>)

ただし、各施設は研究プロトコルの写しを保管し、研究調整事務局と共有するデータが倫理およびデータ保護基準に従って完全に匿名化されていることを確認する責任がある。

第11項に記載されているとおり、既存の検体およびデータの提供に関連するすべての記録は、研究終了後、少なくとも5年間保管しなければならない。

10.3. 治験審査委員会（IRB）/倫理委員会（EC）

本研究を各施設で開始する前に、研究プロトコルは代表機関（独立行政法人国立病院機構三重病院）の中央倫理審査委員会によって審査・承認されなければならない。

本研究は複数施設による共同研究であり、円滑な実施を促進する必要があることから、中央審査が実施されている場合には、参加施設が追加で施設内のIRB／倫理委員会による審査を受ける必要はない。

その代わりに、各施設で研究を開始する前に、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、参加施設の長から書面による許可を取得する必要がある。

10.4. 試験の倫理的実施

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（最新改訂：2023年2月、以下「指針」）に従って実施される。研究プロトコルは、独立行政法人国立病院機構三重病院の倫理審査委員会によって審査・承認され、指針に準拠し、必要な倫理的配慮をすべて満たすことを確認する。

11. 有害事象・副作用の管理報告

本研究では、ファイザー製品に関連する解析が含まれるが、研究対象者への試験薬または承認済み製品の投与は行われない。

本研究は、既存の医療記録および微生物学的検体から得られた構造化データのレビューを通じた二次的なデータ収集研究である。個別の安全性報告（例：有害事象や副作用の報告）は該当し、必要に応じて実施される。

安全性報告の要件は以下に要約されるが、詳細は「治験責任医師主導研究（ISR）または臨床研究共同研究（CRC）非介入研究（NIS）に関する安全性報告リファレンスマニュアル」に記載される。

非構造化データの人によるレビュー

本研究プロトコルでは、患者レベルの非構造化データの人によるレビューが求められる。非構造化データとは、医療記録、医師の記録画像、神経学的スキャン、X線画像、データベース内の記述欄など、テキストベースの記述や医療情報の画像などの逐語的な医療データを指す。

レビューアーは、プロトコルで定義された対象患者および研究期間に基づき、レビューした情報の中にファイザー製品に明確に起因する有害事象（AE）が含まれていた場合、それをファイザーの医薬品安全性部門（DSU）に報告する義務がある。明確な起因性とは、薬剤投与と AE の時間的關係によって推測されるものではなく、医療従事者による因果關係の明確な記述に基づく必要がある。

ISR/CRC NIS 有害事象報告書フォームによるファイザーへの安全性イベント報告要件：

- レビュー情報に含まれるファイザー製品に明確に起因するすべての重篤・非重篤な AE は、認識から 24 時間以内に ISR/CRC NIS 有害事象報告書フォームを使用してファイザー安全性部門へ報告する必要がある。
- 妊娠中の曝露、授乳中の曝露、投薬ミス、過量投与、誤用、漏出、効果不十分（例：ファイザー製品による PCV 接種後にも IPD を発症した場合）、職業曝露など、ファイザー製品の使用に関連する曝露事象は、AE の有無にかかわらず、認識から 24 時間以内に報告する必要がある。
- ファイザー製品への明確な起因性がある AE や曝露事象については、非構造化データから特定された安全性情報を報告書フォームの「イベント記述」欄に記載し、これが当該 AE に関するすべての臨床情報となる。これらの AE に関する追跡調査は行われない。
- 血清型判定結果は、主研究者（PI）および症例を登録した参加施設に報告される。結果が、登録患者がファイザー製品を接種していたにもかかわらずワクチン型 IPD を発症したことを示す場合、PI は EDC に収集された臨床データを確認し、認識から 24 時間以内に ISR/CRC NIS 有害事象報告書フォームを作成・提出する。

12. 試験結果の周知および公表のための計画

本研究の成果は、学術的および専門的なチャンネルを通じて発信される。

研究結果は、国内外の学術会議での発表に向けて提出される予定である。さらに、査読付きの学術論文を少なくとも 1 本作成し、学術誌への掲載を目指して投稿される。

13. 出版のための著作者

著者資格については、国際医学雑誌編集者委員会（ICMJE）の基準に従う。この基準では、すべての著者

が該当する条件を満たしている必要があり、条件を満たす者はすべて著者として認められるべきであるとされている。本研究は共同研究であるため、主研究者の所属機関およびファイザーの代表者が、特に主要な研究成果を報告する論文において著者として参加することが想定される。参加施設の研究者についても、ICMJE の基準を満たす場合には著者として検討される。各機関は、自機関のスタッフのうち誰が ICMJE の基準を満たしているかを判断する必要がある、研究代表者（PI）が各施設の研究チームと連携してこの評価を調整する責任を負う。

14. 参考文献

1. Nakano, S., et al., Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015-2017. *Vaccine*, 2020. 38(7): p. 1818-1824.
2. Collaborators, G.B.D.L.R.I., Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18(11): p. 1191-1210.
3. Pilishvili, T., et al., Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 2010. 201(1): p. 32-41.
4. Kaplan, S.L., et al., Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(3): p. 203-7.
5. Metcalf, B.J., et al., Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect*, 2016. 22(1): p. 60 e9-60 e29.
6. Suga, S., et al., Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 2015. 33(45): p. 6054-60.
7. Camilli, R., et al., Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine*, 2017. 35(35 Pt B): p. 4587-4593.
8. Nakano, S., et al., Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-

valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014. Vaccine, 2016. 34(1): p. 67-76.

9. ACIP Updates: Recommendations for Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023. 72(39): p. 1072.
10. Enright, M.C. and B.G. Spratt, A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. Microbiology (Reading), 1998. 144 (Pt 11): p. 3049-3060.
11. Francisco, A.P., et al., Global optimal eBURST analysis of multilocus typing data using a graphic matroid approach. BMC Bioinformatics, 2009. 10: p. 152.