

調査結果報告書

平成 21 年 10 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名] ニューモバックス NP

[一般名] 肺炎球菌ワクチン

[承認取得者] 萬有製薬株式会社

[効能・効果] 投与対象：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

(1) 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防

(2) 肺炎球菌による感染症の予防

1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者

2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者

3) 高齢者

4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者

[用法・用量] 1回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。

[調査担当部] 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

本邦の肺炎球菌ワクチンについては、再接種不可とされており、また、他の不活化ワクチン接種との投与間隔については、6日以上あけることと設定されている。

今般、社団法人（以下、(社)）日本感染症学会、(社)日本化学療法学会、(社)日本呼吸器学会、日本環境感染学会より、「肺炎球菌ワクチンの添付文書記載事項の一部改訂について」の要望書が平成21年9月25日に厚生労働大臣宛に提出されたことから、医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構安全第二部」）は、「肺炎球菌ワクチンの再接種時の安全性について」（薬食安発1009第5号、平成21年10月9日）を受け、肺炎球菌ワクチン再接種不可を継続する必要性並びにインフルエンザワクチン等、他の不活化ワクチンとの同時接種の可能性について検討を行った。

1. 再接種について

(1) 本邦の状況

本剤は23価肺炎球菌ワクチンである。本邦においては、本剤に先行し、23価肺炎球菌ワ

クチン（販売名：ニューモバックス。以下、旧製剤）が承認・販売されていたが、製造方法、規格及び試験方法等を変更した本剤が平成18年10月20日に承認され、旧製剤から本剤への切り替えがなされた。

本剤の審査過程において、国内外のガイドラインで高齢者への再接種が推奨されていることから、申請者に対し、再接種に関する情報の提出が求められた。しかしながら、申請者から提出された資料は、14価肺炎球菌ワクチン接種後に本剤の投与を行った外国試験成績（004試験）および旧製剤の再接種について検討した外国試験成績の中間報告（007試験）の概略のみであり、本剤が再接種された際の情報は不十分であると結論されている¹⁾。

(2) 海外の状況

当時販売されていた14価肺炎球菌ワクチンを2年以内に再接種された成人の注射部位に初回接種時と比べて強い局所反応（Arthus様反応）が発現した²⁾ことから、当初は米国においても再接種不可とされていた。しかし、その後の試験^{3),4)}において、4年以上経過後に再接種した場合には初回接種時と比べて副反応の発現率は増加しないことが確認された³⁾ことから、1997年にCenters for Disease Control and Prevention（CDC）より、初回接種から5年以上が経過している者については、再接種を推奨する旨¹⁾が公表され、その旨が米国の添付文書に記載されるに至っている⁵⁾。

欧州については、米国で上記の添付文書の変更がなされた後に、添付文書の改訂がなされ、公的な勧告に基づき、再接種の接種時期や必要性について検討することとされている。

なお、海外で販売されているPneumovax II（欧州）やPneumovax23は、本剤と同一の製剤である。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

(1) 本邦の状況

本剤承認時には、下記の理由から、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種については引き続きの検討が必要と判断されている¹⁾。

- ・ 23価肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用については、双方の抗体価上昇が認められ、安全性についても問題なかったとする報告がある一方、両ワクチンを併用しても肺炎予防効果は単剤使用時と同様であり、肺炎予防効果としては、インフルエンザワクチン単独接種時と相違は認められないとする報告や、忍容性に問題は認められなかったもののインフルエンザワクチン単独投与時よりも局所性及び全身性の副反応が多く認められたとの報告もあり、一定の見解が得られていないこと
- ・ 本邦において、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する情報がないこと

その結果、現在の添付文書においては、「用法・用量に関連する接種上の注意」の項に「他のワクチン製剤との接種間隔として、生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。」と記載されるに至っている。

(2) 海外の状況

米国添付文書では、ACIPの提言等を基に、インフルエンザワクチンと同時接種（別の腕に個別に接種）しても、各々の副作用（副反応）の増加や抗体産生の低下が認められないことが記載されている。

III. 機構における調査

1. 再接種について

機構は、本剤再接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤再接種に関する研究報告について

(社)日本感染症学会等からの要望書に引用された本剤再接種にかかる国内情報は下記の通りであった。

1) 大石ら（平成20年度厚生労働科学研究）

日本呼吸器学会及び日本感染症学会の理事・評議員等を対象としたアンケート調査の結果は下記の通りであった。

- ・ 接種後5-6年経過後には特異抗体価が低下していること
- ・ 再接種により抗体価が上昇すること
- ・ 再接種を受けた患者49例のうち、4例の副反応が報告されたものの、いずれも軽症であったこと

2) 高山ら⁶⁾

初回接種5年後に再接種を実施した12例中1例に局所の発赤、腫脹、疼痛が認められたものの特記すべき副反応の報告はなかった。

3) 川上らの報告（平成19年度厚生労働科学研究）

再接種33例中3例に副反応がみられたが、いずれも接種部位の腫脹のみであった。初回接種例24例と再接種例17例について、接種後の血清型6B、14、19F、23Fに対する血清抗体濃度の比較を行ったところ両群間に差は認められなかった。

(2) 国内の副作用（副反応）報告状況について

平成16年4月1日より平成21年9月30日までに報告された本剤の副作用（副反応）報告643例1,466件のうち、51例111件が再接種時の副作用（副反応）であり、うち重篤とされたものは3例5件（左上腕皮膚炎、肺炎、発赤、腫脹、痛み、各1件）であった。いずれの症例も回復しているものの、うち2例については、前回接種時から5年以上経過した症例であった。なお、これらの副作用（副反応）は、いずれも初回接種時にも報告がある副作用（副反応）であった。

(3) ガイドライン等の本剤再接種に関する記載について

- 1) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices⁷⁾

1997年に発表された **Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** の肺炎球菌性疾患の予防に関する勧告では、肺炎球菌ワクチンの再接種について下記のように述べられている。

血清型特異抗体レベルは、肺炎球菌ワクチン接種から 5～10 年後には低下するが、中には通常よりも速く低下する集団があるため、防御効果を持続するために再接種が必要であることが示唆されている。再接種が推奨されている集団は以下の通りである。

- ・ 重篤な肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い⁸⁾ 2 歳以上の者、及び肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性のある 2 歳以上の者のうち、初回接種から 5 年が経過した者に 1 回の再接種
- ・ 重度の肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い小児のうち、初回接種時の年齢が 10 歳以下であった場合、以前の接種から 3 年後に再接種
- ・ 初回接種時の年齢が 65 歳未満であった現在 65 歳以上の者に初回接種から 5 年以上経過した後に再接種

その他、下記の旨が記載されている。

- ・ 肺炎球菌ワクチンを 3 回以上接種した場合の安全性については十分なデータが得られていないため、通常、2 回目以降の再接種は推奨されないこと
- ・ 再接種後の副反応については、初回接種後 2 年以内に再接種した成人では局所反応が初回接種時よりも重症化することが報告されているが、4 年以上の間隔をあけて再接種すれば、副作用の発現率の上昇とは関連しないことが示唆されたこと
- ・ 肺炎球菌ワクチンの 2 回目の接種後には、重度の局所反応が生じることがあるが、副作用（副反応）の発現率は初回接種時よりも高くないこと

以上の情報より、機構は、本剤再接種について以下の通り考える。

本剤承認時より、旧製剤においては、再接種の安全性及び有効性が確認されており、また、米国 ACIP のガイドラインにて本剤再接種の必要性が説かれている状況にあった。しかしながら、本製剤での再接種の安全性・有効性に関する情報が得られていないことから、本剤の再接種については、引き続き検討すべきであると審査報告書¹⁾に結論されている。今般、本剤承認後に得られた情報について検討を行ったところ、本剤再接種時の日本人における安全性・有効性に関する報告があり、いずれの報告においても本剤の安全性・有効性に問題が無いと結論されており、本剤再接種について、問題となる点は報告されていなかった。しかしながら、機構に報告されている副作用（副反応）報告を検討した結果においては、初回接種より 5 年以上経過した症例においても注射部位反応の副反応が報告されていたことから、一定の割合の患者で注射部位反応が認められる可能性に留意する必要があると考える。よって、機構は、本剤再接種のベネフィットが注射部位反応発現等のリスクを上回ると考える場合には、本剤を再接種しても差し支えないと判断した。また、本剤の添付文書上、接種不相当者として、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者が挙げられているが、ACIP のガイドラインでは、これらも再接種の対象とされていることから、今般、本剤既接種者を接種不相当者から削除するに際し、これらについても接種不相当

者から削除することが適切と考える。なお、今般、接種不相当者より削除したいいずれの対象についても、本剤投与に際しては、リスク・ベネフィットバランスを勘案した上で、投与の要否等を検討することが必要と考える。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

機構は、本剤とインフルエンザワクチン同時接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤とインフルエンザワクチン同時接種に関する研究報告について

本邦における本剤の承認後に肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン同時投与にかかる報告として下記2報が公表されていた。

1) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa⁹⁾

中国において、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザワクチンを含む種々のワクチンを同時接種した際の安全性が検討された。その結果、本剤の接種をうけた者（65歳以上）61.2%（63/103名）に接種部位の疼痛が認められたが、アレルギー様反応はみられなかった。他のワクチンと比較して、本剤による投与部位反応の発現率は高かったものの、副作用（副反応）は大半が中等度であり、72時間以内には消失する一時的なものであるため、同時接種については実行可能であると判断されている（本剤とインフルエンザワクチンを併用した例数については明記されていない）。

2) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab.¹⁰⁾

アダリムマブ投与中の関節リウマチ患者に対して、本剤とインフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫応答が検討された。関節リウマチのプラセボ治療をうけている対象者（52% 57/109例）と比較して、アダリムマブ投与患者においても同程度（53% 52/99例）の抗体価が得られたことから、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種による有効性と安全性が得られたとしている。

(2) ガイドライン等の本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する記載について

1) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹¹⁾

ACIPの提言において、肺炎球菌ポリサッカライドワクチンと不活化インフルエンザワクチンを同時接種しても副反応の発生率や重症度が増大することなく、十分な効果が得られることから、双方のワクチン接種が必要と考えられる者に対しては、同時接種することが推奨されている。

2) (社)日本感染症学会提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」

上記のACIPの提言等を根拠として作成されており、下記を根拠に本剤とインフルエ

ンザワクチンの同時接種が許容されることが望まれている。

- ・ 本剤とインフルエンザワクチンを併せて接種することにより更なる効果が期待できること
- ・ 諸外国では、インフルエンザワクチンとの同時接種が広く行われており、安全であることが知られていること

3) H1N1 Clinicians Questions and Answers¹²⁾

不活化 H1N1 ワクチンと肺炎球菌ワクチンとの同日接種が提言されている。

国内では同時接種に関するガイドラインはないが、一方、同時接種を不可とするような根拠もなかった。

(3) 国内の副作用（副反応）報告状況について

副反応報告に、本剤とインフルエンザ HA ワクチンとの同時接種された症例は、重篤 1 例、非重篤 1 例の計 2 例 2 件（感染性心内膜炎、適用部位疼痛、各 1 件）であった。感染性心内膜炎を発症した症例は、僧帽弁狭窄症のため僧帽弁交連切開術施行後の症例であり、本剤投与 2 ヶ月後に感染性心内膜炎を発症したが本剤との因果関係は不明とされている。

機構は、これらの情報を踏まえ、以下の通り考える。

承認審査時に不足しているとされた本邦における本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種に関する情報については確認できなかったものの、下記の理由により、本剤とインフルエンザワクチンの同時投与を不可とする理由は見当たらないと判断した。

- ・ 海外データではあるものの、新たな 2 報の論文が公表され、安全性及び有効性にかかる大きな問題点は指摘されていないこと
- ・ 本剤承認審査時に既に検討されている文献も含め、これまでに報告されている海外データにおいて、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種は有益であるとの報告が複数確認出来たこと
- ・ 安全性上の懸念が記載されている報告についても処置を必要とするような重篤な副反応については、併用時と非併用時で差が認められていないこと

VI. 総合評価

以上のような調査の結果、機構は、下記を遵守した上で本剤の再接種を可能として差し支えないと判断した。また、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者についても ACIP のガイドライン等で再接種の対象とされていることから、併せて、接種不相当者より削除することが適切と判断した。

- ・ 初回接種から十分な時間を空けること（十分な時間を空けずに再接種を実施すると注射部位反応のリスクが増大するため）
- ・ 全ての者に対して、本剤の再接種が必要とは考えられないことから、国内外のガイドライン等を参考にしつつ、リスクを上回るベネフィットが得られると考えられる者に

のみ投与すること

- ・承認取得者は、関連学会等と協力した上で、本剤の再投与が推奨される患者について、エビデンスに基づいて適切に情報提供すること

また、本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種については、国内データの集積は確認できなかったものの、今般のH1N1新型インフルエンザ対策のガイドライン等においてもその同時投与が推奨されていることから、リスクベネフィットを考慮した上で、医師が必要と判断する場合には同時投与して差し支えないと判断した。

なお、総合機構に報告されている副作用（副反応）をみても、5年以上経過後に本剤の再投与を行った場合においても、注射部位反応が一定の割合で発生する可能性が想定されることから、その旨の情報提供、並びに、局所反応の対処方法等について、関連学会と協力し、適切に情報提供していくことが重要であると考えます。

1) ニューモバックス審査報告書

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g061003/63015300_21800AMY10131_A101_1.pdf

2) Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148-54.

3) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177:220-5

4) Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:199-202

5) Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. Vol. 46/ No. RR-8. 1997

6) 感染症学雑誌 83(2): 183, 2009

7) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR*, Vol.46/No.RR-8, 1997

8) 機能的または解剖学的無脾症（例えば、鎌状赤血球症、脾摘出）の者、HIV感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の者、他の免疫抑制状態（例えば臓器移植、骨髄移植の状態）にある者、免疫抑制化学療法を受けている者等

9) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 6, 130-6.2008

10) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol* ;34:272-9.2007

11) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR-15): 1-48 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r5515a1.htm>

12) H1N1 Clinicians Questions and Answers http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm