



平成21年9月25日

厚生労働大臣 殿

社団法人日本感染症学会理事長

岩本 愛吉

社団法人日本化学療法学会理事長

戸塚 恭

社団法人日本呼吸器学会理事長

貫和 敏博

日本環境感染学会理事長

大久保

肺炎球菌ワクチンの添付文書記載事項一部改訂についての要望

私ども4学会は、感染症とそれに対する化学療法および予防の研究を通じて人類の福祉と健康増進に寄与することを主な使命としております。近年、薬剤耐性菌が社会的にも大きな問題となっておりますが、中でも市中肺炎や細菌性髄膜炎の主要な起炎菌である肺炎球菌における薬剤耐性化の蔓延は重大な問題であり、その克服は4学会のみならず関係諸学会における懸案事項となっております。

肺炎球菌感染症は頻度が高く、しかも重症化し易く、65歳以上の高齢者においては肺炎罹患と死亡の第一位を占めております。さらに近年では、ペニシリンをはじめとする多くの薬剤に耐性を示す多剤耐性肺炎球菌が急増しており、治療困難例も増加しております。高齢化社会の到来した今日、その治療だけでなく予防は極めて重要と考えられます。肺炎球菌ワクチンによる予防効果は薬剤感受性に影響されないため多剤耐性肺炎球菌に対しても有効であることが大きな利点です。

肺炎球菌ワクチンは米国での認可以来、世界各国で広く使用され有効性、安全性が確立されており、米国では政府レベルで本ワクチンの接種が勧告されて65歳以上の高齢者の65%以上が既に接種済みであり、欧州諸国でもインフルエンザワクチンと並んで高齢者に対する本ワクチンの接種が政府レベルで勧奨されています。本邦では、認可された1988年以降しばらくは接種者数が年間1,000人程度でしたが、2002年以降接種者数が急増して最近では年間28万人前後となっており、今後ますます増加すると考えられます。本邦で本ワクチンに対する公費助成を最初に施策・導入した北海道瀬棚町では他の施策とも相まって、導入2年後から国保老人医療費が明らかに低減しており、諸外国と同様の医療経済効果が本邦でも期待できると考えられます。また、同様に長野県波田町においても医療費の抑制と肺炎患者の低減を目的に公費助成が導入され、接種後の肺炎による死亡率の低下が報告されています。

肺炎球菌ワクチンの予防効果は5年以上持続するとされており、接種により上昇した特異抗体濃度は時間の経過とともに低下し、高齢者や呼吸器、循環器に基礎疾患を有する人では低下しやすい傾向にあることも報告されています。特異抗体濃度の低下は肺炎球菌性疾患の重症化リスクの増加につながるおそれがあるため、抗体水準を維持するための再接種が必要です。初期の研究では、14価の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(Artinus様反応)が発現したことから、当初は米国でも再接種は禁忌とされていました。しかし、その後の試験において、4年以上の間隔を空けて再接種すれば、初回接種時に比べて副反応の発現率は増加しないことが確認されています。これらの結果を踏まえ、CDCは1997年に肺炎球菌ワクチンの初回接種から少なくとも5年が経過していれば再接種を条件付で認めることとなり、現在は、米国の他にもヨーロッパ、オーストラリアなど承認販売されている36ヶ国の全てで再接種が行なわれているなど、本邦を除く各国では再接種が既に公知のものとなっております。

現在、本邦では添付文書の接種不相当者欄(1)に「過去に、含有莢膜型の組成の如何にかかわらず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、本剤の接種により著しい副反応(注射部位の疼痛、紅斑、硬結等)が起こるので、接種を行うてはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。」と記載され、再接種は禁忌となっております。しかしながら、接種が急増した2002年以降の既接種者で接種後の期間が5年を経過し始めており、高齢者やハイリスクの方にとっては、既に切実な問題となっております。

更に、平成21年5月に日本感染症学会からの緊急提言である「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」において言及しましたとおり、新型インフルエンザ(swine-origin influenza A(H1N1))対策の観点からも、再接種の必要性が高まっております。また、新型インフルエンザのみならず、季節性インフルエンザ対策においても、肺炎球菌ワクチンの接種を行うことが望ましいため、再接種が可能となることが期待されてお

ります。

一方で、前回要望書を提出致しました平成18年以降、国内においても臨床研究として再接種の検討が複数行われ、その結果が報告されております^{1)~3)}。これらの報告では、添付文書の接種不適当者の記載にあるような、再接種に伴う著しい局所の副反応は認められておらず、全身性の重篤な副反応も認められておりません。再接種に伴う主要な副反応は、接種部位の局所反応であり、特別な処置を必要とするものではありませんでした。これらの報告の概要を別紙に示します。また、我が国における再接種の安全性に関する成績は海外で実施された Jackson らの報告と矛盾しません⁴⁾。

私ども4学会は新たに23個肺炎球菌ワクチンの再接種に関する報告において、上述の通り再接種に伴う重篤な副反応が認められていないこと、再接種時に予想される主要な副反応である接種部位の局所反応も、特別な処置を必要とするものではなく、初回接種時と同様に一般的な処置で十分対応可能であると考えております。従って、私ども4学会は平成18年に提出した要望書の事由に加え、改めて本要望書におきまして、肺炎球菌ワクチンの再接種が可能となるよう、添付文書における「接種不適当者」の記載事項(1)の削除を要望いたします。ご検討よろしくお願い申し上げます。

以上

本邦における 23 価肺炎球菌ワクチン再接種に関する検討報告の概要

1) 厚生労働科学研究補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合
研究事業：分担研究 23 価肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関する研究)

再接種に関するアンケート調査を実施し、再接種の実施経験者 46 名のうち 4 名が再接種による副反応を経験していたが、いずれも軽症であった。報告のあった副反応は、注射部位の局所的腫脹 2 例、発疹、筋肉痛、倦怠感がそれぞれ 1 例であった。注射部位の腫脹をきたした 2 例のうち、1 例は 10 cm 以上、1 例では 10 cm 以下の腫脹であり、特別な治療なしに軽快した。(大石和徳他. 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究、論文投稿中)

2) 高山直秀他. 当院ワクチン外来における肺炎球菌ワクチン接種状況. 感染症学雑誌
83(2):183, 2009

過去 10 年間の接種状況を調査した結果、初回接種 5 年後に追加接種を受けた例が 12 例あった。これら 12 例中局所の発赤、腫脹、疼痛を訴えた 1 名を除いて、特記すべき副反応の報告はなかった。

3) 厚生労働科学研究 神谷班報告(川上和義分担研究者)

厚生労働科学研究補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：
分担研究 23 価肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関する研究)

平成 19 年度研究班会議報告及び未発表データ

2003 年 10 月～2008 年 1 月に実施された 33 名の再接種症例において 3 名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。また、初回接種例 24 名 (72.0±7.1 歳、男性 18 名・女性 6 名) と再接種例 17 名 (78.4±4.3 歳、男性 11 名・女性 6 名) との比較では、接種後の血清型 6B、14、19F、23F に対する血清抗体濃度のピーク値、及び 1 年後における血清抗体濃度の低下率はともに両群間で有意差を認めなかった。今後論文投稿を予定している。

4) Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide
vaccine. JAMA. 281(3):243-8. 1999

Jackson らは過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 901 名、少なくとも 5 年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 513 名の 50 歳から 74 歳までの成人を対象として、接種前の血清中特異 IgG 濃度と副反応について検討した。著者らは、接種 2 日以内の接種部位の大きな局所

反応 (10.2 cm 以上) の頻度は、初回接種群 (3%) より再接種群 (11%) において有意に多く、また接種前の血中特異 IgG 濃度と接種部位の局所反応の頻度が相関すること、また再接種に伴う局所反応は平均 3 日で軽快したことを報告している。

社団法人 日本感染症学会

肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会

肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン

ガイドライン作成の経緯

肺炎球菌感染症は頻度が高く、しかも重症化しやすく、65歳以上の高齢者においては肺炎球菌が肺炎の原因菌の第一位を占めている。さらに近年では、ペニシリンをはじめとする多くの薬剤に耐性を示す多剤耐性肺炎球菌が急増しており、治療困難例も増加している。高齢化社会の到来した今日、その治療だけでなく予防は極めて重要と考えられる。23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン(ニューモバックス®NP、以下、本ワクチンと略す)による予防効果は薬剤感受性に影響されないため多剤耐性肺炎球菌に対しても有効であることが大きな利点である。

本ワクチンの予防効果は5年以上持続するとされているが、接種により上昇した特異抗体濃度は時間の経過とともに低下し、高齢者や呼吸器、循環器に基礎疾患を有する人では低下しやすい傾向にあることも報告されている。特異抗体濃度の低下は肺炎球菌感染症の重症化リスクの増加につながるおそれがあるため、抗体水準を維持するために再接種が必要となる。

米国における1970年代の研究では、14価の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)が発現したことから、1983年承認当初には米国でも再接種が禁忌とされていた。しかし、その後の試験において、4年以上の間隔を空けて再接種すれば、初回接種時に比べて副反応の発現率は増加しないことが確認されている。これらの結果を踏まえ、米国では1997年以降肺炎球菌ワクチンの初回接種から少なくとも5年が経過していれば再接種が条件付で認められている。現在では、承認販売されている38カ国中、日本を除く全ての国で本ワクチンの再接種が行なわれている。また、英国、フランス、ドイツ等ではハイリスク者に対し5~6年ごとに繰り返し接種することも認められているなど、わが国を除く世界各国では再接種が既に公知のものとなっている。

一方、わが国では肺炎球菌ワクチンの接種が2002年以降に急増したが、既接種者の接種後の期間が5年を経過し始めており、高齢者やハイリスク者における再接種の必要性が高まりつつある。これまでわが国では、本ワクチンの再接種に関しては安全性が確認されていなかったことから不適當とされてきたが、上述の通り海外において

は再接種が安全裡に実施されていること、また、国内外において再接種の安全性に関する知見が集積されてきたことから、高齢者やハイリスク者における再接種の必要性の増加も勘案して、本学会は、わが国でも本ワクチンの再接種を推奨するものである。以下に再接種を行う際の注意事項、並びに再接種時に観察される副反応についての海外成績を紹介する。

医療関係者が本ガイドラインを効果的に利用することにより、本ワクチンの接種並びに再接種が安全に行われることを期待するものである。

接種対象者

初回接種から 5 年以上経過した次に示すような肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性が極めて高い者及び肺炎球菌特異抗体濃度が急激に低下する可能性のある者を対象*とする。

- 1)65 歳以上の高齢者
- 2)機能的または解剖学的無脾症 (例 鎌状赤血球症、脾摘出) の患者
- 3)HIV 感染、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、またはネフローゼ症候群の患者、免疫抑制化学療法 (副腎皮質ステロイドの長期全身投与を含む) を受けている患者、臓器移植または骨髄移植を受けたことのある者

ただし再接種時の年齢が10歳以下である鎌状赤血球症、脾臓摘出のような機能的無脾症又は解剖学的無脾症である小児、又はネフローゼ症候群、腎不全、腎移植のような初回接種後に抗体が急速に減少する小児については、前回の接種から3年後に再接種を考慮することが推奨される。なお、初回接種は2歳以上を対象としている。

*：接種対象者は、米国 CDC (Centers for Disease Control) の予防接種勧奨委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices; ACIP) が発表した罹患率・死亡率週間報告書¹⁾ (MMWR, 46 : 1-25, Apr 4, 1997、以下 ACIP ガイドライン) を参考に設定した。

接種方法

1 回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。

<用法及び用量に関連する接種上の注意>

他のワクチン製剤との接種間隔

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。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる (なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

なお、ACIP ガイドラインでは、本剤とインフルエンザワクチンは、副反応が増大したり両ワクチンの抗体応答が低下したりすることなく、同時に接種することができる（各ワクチンを各腕に別々に注射する）と記載されている。

再接種時の注意事項

再接種時と初回接種時との副反応の種類は変わらないが、一般的な対処方法を以下に記す。

1. 再接種の副反応発生時の処置

過去に、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、本ワクチンの再接種により初回接種に比べて強い局所の副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こることがある。一般的に、予防接種後の局所の副反応は3～4日で消失するが、熱感、発赤の強いときには局所の冷湿布を行う。なお、接種部位を中心に上腕全体、あるいは前腕にまで及ぶ局所の副反応が接種から2～3日後をピークにみられることがあるが、局所の保存的な処置（冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）で消退する。

また、予防接種後に起こりうる重篤な副反応として、アナフィラキシーショック（アナフィラキシー様症状を含む）があるが、そのような重篤な全身性の副反応が発生した際には、次のような緊急処置^{2,3)}を行う。

(1) 投与時の観察

1) 投与方法：

① 投与開始後は注意深く観察する。

② 下記の症状が現れたら、速やかに投与中止し、適切な処置を行う。

即時型アレルギー反応を疑わせる症状

① 注射局所の反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、腫疹、疼痛、掻痒感

② 全身反応：しびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部異常感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹

(2) ショック等の発生時に必要な薬剤例（成人および小児）

- 1) アナフィラキシー初期治療薬：エピネフリン（ボスミン[®]）
- 2) 副腎皮質ステロイド薬：ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ[®]など）
- 3) 抗ヒスタミン薬：ヤレイン酸クロルフェニラミン（ボララミン注[®]）
- 4) 気管支拡張薬：アミノファイリン（ネオファイリン[®]）
- 5) 昇圧剤：ドパミン（イノパン[®]など）
- 6) 輸液製剤（生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液）

(3) ショックの症状と程度

1) ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する。

軽 症： 血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度

目安となる徴候： 注射部から中枢に向けての熱感、疼痛、悪心、嘔吐、くしゃみ、掻痒感、蕁麻疹

中等症： 血圧低下を認めるが意識障害はみられない、あるいは軽度の気道閉塞症状がみられる。

目安となる徴候： 血圧低下： 収縮期血圧 70-80mmHg、顔面蒼白、発汗、冷汗、強い嘔吐

気道閉塞： 呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支痙攣、咳嗽、喘鳴

重 症： 意識低下・喪失と高度の気道閉塞を伴う病態

目安となる徴候： 脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈（期外収縮、発作性頻拍）、痙攣、高度の喘鳴、泡沫状の喀出痰
さらに進行すれば、四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止状態となる。

表 1 にアナフィラキシーショックの症状と程度を示す。

表 1 アナフィラキシーショックの症状と程度

	血圧低下	意識障害	気道閉塞症状	症状の程度
軽 症	(—)	(—)	(—)	軽 度
中等症	(+)	(—)	(±)	中等度
重 症	(+)	(+)	(+)	重 度

2) 呼吸管理が十分に行えない医療施設において、中等症～重症のショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、出来る限りの対応をしながら、対応可能な施設に速やかに移送する。

(4) 救急処置の具体例

自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに以下の対応を行う。

1) バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。2) **軽症の場合**

①輸液投与： 静脈ルートを確認して、必要な薬剤の使用に備える。

②酸素投与： 必要に応じて行う。

③対症療法： 必要に応じて行う。

a. ヲレイン酸クロルフェニミン (ポララミン注®)

b. コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など)

④エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.2~0.5 mg を皮下注： 症状の改善がみられない場合に投与

3) 中等症~重症の場合

①エピネフリンの投与：

(成人) エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.2~1.0 mg を皮下注あるいは筋注

あるいは、エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.25 mg の 10 倍希釈をゆつくり静注。

効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。

(小児) エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.01mg/kg (最大 0.3 mg) を皮下注射する。

あるいは、エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.01mg/kg の 10 倍希釈をゆつくり静注。

効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。

②輸液投与： 乳酸加リンゲル液など 20mL/kg/時間程度で開始。

*心不全、腎不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。

③酸素投与および気道確保：

a. 高濃度 (60%以上) の酸素投与。

b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

④ 循環管理： 必要に応じて下記の処置を行う。

a. 昇圧剤投与： 血圧低下が遷延する際は、ドパミン 5~20 μ g/kg/分を併用する。

⑤ ステロイド投与

(成人) コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など) 500mg~1000 mg 点滴静注

(小児) コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など) 100~200mg 点滴静注

*4~6 時間毎に静注

⑥ 抗ヒスタミン薬

(成人) フェイソ酸クロルフェニラミン (ポララミン注®) 5 mg 静注

(小児) フェイソ酸クロルフェニラミン (ポララミン注®) 2.5~5mg 静注

2. 再接種時の副反応およびその頻度 (海外成績)

1999 年に Jackson ら⁴⁾によって再接種の安全性について初回接種と比較した

試験結果が報告されている。Jacksonらは50歳から74歳までの、過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない901名及び、少なくとも5年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある513名を対象とし、再接種前の血清中特異IgG濃度と再接種時の副反応について検討した。試験の結果、初回接種群及び再接種群のいずれの群においてもワクチン接種に関連した重篤な有害事象は認められなかった。また、接種2日以内の接種部位の大きな局所反応(10.2 cm以上)の頻度は、初回接種群(3%)より再接種群(11%)において有意に高かったものの、いずれも接種3日以内に消失しており、再接種に伴う局所反応の増加のリスクは、再接種を禁忌とする理由には当たらないと結論付けている。

また、米国における本ワクチン(米国での販売名：ニューモバックス®23)の添付文書⁵⁾に記載されている再接種に係る臨床試験成績の概要は以下の通りである。

臨床試験の結果によると、安全性解析対象の986例(初回接種50～64歳：217例、初回接種65歳以上：221例、再接種50～64歳：152例、再接種65歳以上：396例)のうち、初回接種より3～5年後に行われた再接種群において、軽いやみと軽度の腫脹を含めた局所の副反応の発現率の増加が観察されている。表2の通り、65歳以上の被験者では、再接種時の注射部位における局所反応の頻度は、初回接種時と比べて高かったが、50～64歳の被験者では、再接種時と初回接種時の発現率はほぼ同様であった。なお、注射部位における局所反応は接種後3日以内に認められ、おおむね5日以内に消失した。

表2 注射部位における有害事象の発現率

	初回接種時	再接種時
65歳以上	52.9%	79.3%
50～64歳	72.8%	79.6%

複合エンドポイント(中程度以上の痛み、注射部位における広範な腫脹のいずれか)については、いずれの年齢群においても、再接種時の発現率は初回接種時の発現率よりも高かった(表3)。

表3 複合エンドポイント(中程度以上の痛み、注射部位における広範な腫脹のいずれか)

	初回接種時	再接種時
65歳以上	10.4%	30.6%
50～64歳	18.9%	35.5%

一方、全身性の有害事象の発現率は、いずれの年齢群においても初回接種時と

再接種時でほぼ同様であった (表4)。

表4 ワクチンに関連した全身性の有害事象の発現率

	初回接種時	再接種時
65歳以上	21.7%	33.1%
50～64歳	35.5%	37.5%

ニューモバックス[®]23の接種時に最も頻繁に認められる全身性の有害事象としては、倦怠感/易疲労、筋肉痛、頭痛がある。年齢に関係なく、ワクチン接種後に鎮痛薬の使用が増加していたが(再接種時が13%以下、初回接種時が4%以下)、接種後5日目までには接種前の状態に戻っていた。

- 1) CDC. Prevention of Pneumococcal Disease. MMWR. 46 : RR-8. Apr 4.1997
- 2) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について (2004年版概要). 平成16年9月 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会作成
- 3) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版). 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会
- 4) Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA.281(3):243-8.1999
- 5) PNEUMOVAX[®] 23 (PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYVALENT) 米国添付文書 (2009年7月発行)

平成21年8月31日

社団法人日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会
(大石和徳、川上和義、永井英明、砂川慶介、渡辺 彰 [座長])