

を指標とした場合、大半の莢膜血清型について高齢者群全体の抗体反応は若年成人群と類似していたと結論づけられており、若年者での比較試験を実施したことは妥当と考える。

機構は、肺炎球菌ワクチンの主たる接種対象者である高齢者での血中抗体価上昇については、現行ワクチンの国内承認時の高齢者のデータはわずか10例であり、抗体価が上昇するという十分な根拠にはなり得ないと考える。007試験についても、B001試験の対象年齢である20～40歳の成人については検討されていないことに加え、50歳以上という被験者集団の中でも、65歳以上では50～64歳と比べて30日後の血中抗体価上昇は低く、この試験の結果から65歳以上と20～40歳の抗体価の上昇が同等であると結論づけるのは困難と考える。また、申請者はRubinsらの報告を示し、大半の莢膜血清型について高齢者群全体の抗体反応は若年成人群と類似していると結論づけているが、実際には、抗体価が測定された8種類の莢膜血清型のうち2種類については高齢者群は若年成人群に比べて抗体価が2倍以上上昇した被験者の割合が有意に低い。肺炎球菌ワクチンの血中抗体価上昇を高齢者と若年健康成人とで比較した臨床研究は複数報告されているが、Steinerらの報告(*Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281-288)においても、測定された5種の莢膜血清型のうち2種では22～46歳に比べて63歳以上では有意に抗体価が低い等、若年層(20～40歳)と高齢者層(65歳以上)では抗体価の上昇が異なる可能性を示す報告が大半である。

また、肺炎球菌ワクチンとしての作用発現には補体活性化や食食能の増進も重要なことから、抗体のオプソニン作用による食食能(OPK)の増強など抗体の機能も検討する必要がある(「血中抗体価上昇について」参照)が、申請者が65歳以上の症例についてOPK活性を検討した007試験(「血中抗体価上昇について」参照)においても若年層との比較は行っていない。OPK活性は高齢者では若年層に比較して有意に低いと報告されており(前述の*Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281-288及び*J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431-440)、その低下の程度は抗体価よりもOPK活性のほうが大きく、たとえ抗体価が同程度であってもOPK活性は高齢者では若年層より低い可能性が示唆されている。さらに、これらのOPK活性はHL60等の株化された細胞を用いて測定されているが、実際の生体防御においては各々の被接種者の補体や食食細胞によってオプソニン化された細菌を攻撃すること、また、年齢とともに食食細胞等の機能低下や減少が生じることから、機構は、たとえ抗体価が若年層と同等であったとしても、高齢者でのワクチンの効果を若年層と同等と判断することについては検討を要すると考える。

以上より機構は、今回提出された試験成績によって、本剤と現行ワクチンとの若年層での血中抗体価上昇の同等性及び短期の安全性の類似性については一定の評価が可能であると考え。しかしながら、本剤の主たる接種対象者である高齢者における効果については、提出された試験成績及び回答からのみでは判断できないと考えられ、また、現行ワクチンの有効性については後述する問題点もあることから、本剤の審査においては、今回提出された臨床試験成績とともに、文献等に基づく情報を含め総合的に検討を行った。

#### (1) 有効性について

近年、23価肺炎球菌ワクチンの有効性に疑問を呈する論文が複数報告されている。Mangtani, P.らの総説(*Lancet infect. Dis.* 2003; 3: 71-78)では、先進国において、肺炎球菌による菌血症に明確な防御効果は認められず、肺炎球菌性肺炎の防御効果、さらには死亡率に対してもこのワクチ

ンの有効性は認められないとされている。個々の研究報告としては以下のようなものが報告されている。Jackson, L.らの報告 (*New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747-1755) ではワシントン州の65歳以上の高齢者(47365例)を対象とした後ろ向きコホート研究を行った結果、入院、外来を問わず肺炎の予防効果は認められなかった。Ortqvist, A.らの報告 (*Lancet* 1998; 351: 399-403) では、スウェーデンの病院で行われた50歳以上を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、23価のワクチン接種群(339例)とプラセボ群(352例)とで、新たに肺炎に罹患した割合及び肺炎球菌による肺炎と診断された割合は差がなかったとされている。また、肺炎球菌ワクチンの接種は免疫不全者に対しても推奨されているが、Frecch, N.らの報告 (*Lancet* 2000; 355: 2106-2111)によると、ウガンダにおけるHIV患者において無作為化比較試験を行ったところ、2群間で死亡率の差は認められず、肺炎の罹患率についてはワクチン接種群のほうが高い結果となっている。一方で、肺炎球菌ワクチンは菌血症を伴わない肺炎の予防効果はないが、invasive infection(菌血症と髄膜炎)の予防効果はあるとする報告も散見される。しかし、Cochraneのシステマティックレビュー (*Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane Library* 2006, Issue 1)によると、あらゆる原因の肺炎(odds ratio(OR) 0.77、95%CI: 0.58-1.02; p=0.06)、気管支炎(OR 1.02、95%CI: 0.84-1.23; p=0.90)に対する予防効果の傾向はあるが、肺炎球菌性肺炎以外については統計的に有意ではなく、肺炎による死亡(OR 0.72、95%CI: 0.44-1.19; p=0.20)、あらゆる原因による死亡(OR 0.90、95%CI: 0.76-1.07; p=0.20)に対する予防効果も示されていない。肺炎球菌性肺炎の予防効果に関しては、8つの無作為化試験による結果では有意差は示されているが(OR 0.28、95%CI: 0.15-0.52; p<0.0001)、ワクチン群が有意に優ったとされる1947年のKaufmanらの研究(OR 0.21、95%CI: 0.10-0.45)を除いた7つの試験ではOR 0.40(95%CI: 0.16-1.02; p=0.05)と、統計的に有意とは言えず、また、年代別に見ると、1985年以前の試験がいずれもOR<0.3で、残りの4つの試験ではOR $\geq$ 0.8となっており、肺炎球菌性肺炎の予防効果に関しては、十分明らかとは言えない。さらに、肺炎球菌感染症による死亡の予防効果については症例数が少ないことから、統計学的な判定はできないとされている。

こうした最近の肺炎球菌ワクチンの有効性に否定的な報告に関して、申請者は以下のように主張した。高齢の高リスク成人を対象として、肺炎球菌性菌血症及びあらゆる肺炎に対する予防効果を示せなかった10件の前向き臨床試験をレビューしたFedson DSらの総説 (*Vaccine* 2004; 22: 927-946) に述べられているように、有効性を証明できなかった試験の多くは、①対象集団が目的とするワクチン接種が推奨される高齢者集団を反映していない、②肺炎を正確に診断する能力の限界、③有効性を証明するには試験集団があまりにも小規模であり、偽陰性結果を除外するのに十分な規模ではなかった等の限界があった。「効果 (efficacy)」はワクチンが効くか否かの測定値であり、現行の23価肺炎球菌ワクチンの前身である6価及び12価肺炎球菌ワクチンが肺炎球菌性肺炎及び菌血症の発症に対して効果を示した南アフリカの比較試験 (*JAMA* 1977; 238: 2613-2616)、並びにアフリカで実施された13価肺炎球菌ワクチンの肺炎球菌性肺炎予防効果を示した試験 (*Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976; 89: 184-194) で十分に証明されている。これに対し「有効性 (Effectiveness)」はワクチン接種の影響を意味しており、その推定値は症例数、診断上の限界並びに検討した母集団によって変動する。しかし、侵襲性肺炎球菌性疾患とくに菌血症に対する本ワクチンの有効性が認められたとする研究結果は近年でも複数報告されている。

これに対し、機構は以下のように考える。前述の2つのアフリカの試験の対象は若年者集団であって、本剤の主たる接種対象者である高齢者ではない。当時の南アフリカの金鉱では肺炎球菌性肺炎が高頻度に見られたことが、その予防効果を検証可能とした背景であるが、前述の2006年 Cochrane のシステマティックレビューでも、1980年～1985年以前の無作為化試験に比し、最近になるにつれて有意差が示されない試験が多くなっている。医療環境・衛生環境が改善されるに従い、予防効果の検証のためにはより大規模な試験が必要となった可能性は理解できる。申請者の主張するように、肺炎球菌ワクチンは菌血症/侵襲性肺炎球菌性疾患に有効であるといった一部の予防効果は否定されるものではなく、肺炎球菌ワクチンの有効性は完全に否定されるものではないと考える。しかしながら、近年、肺炎球菌ワクチンの有効性について否定的な論文が報告され、肺炎球菌ワクチンの投与が推奨されている対象（後述する）において、現行ワクチンの有効性が明確に示された試験成績や調査結果が存在しないことは事実である。

このような状況において、本剤を承認する必要性について、以下の3点について検討した。

#### 1) 血中抗体価上昇について

今回申請者は、新製法製剤の有効性の同等性を示すために、血中抗体価の上昇が現行ワクチンと同等であることを、20～40歳健康成人を被験者とした国内臨床試験（B001試験）を行い、従来品と同レベルの血中抗体価上昇であることを説明した。有効性については、血中抗体価の上昇のみを今回の申請資料としているが、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドのワクチンとしての作用発現には、抗体価の上昇のみならず、補体活性化や食能の増進も重要であることから、ワクチンの有効性を検討するためには、抗体価のみでなく、抗体のオプソニン化による食能の増強など抗体機能の評価も必要となる。機構は、本剤のオプソニン作用について尋ねた。

申請者は前述にもある現行ワクチンについて実施した007試験成績の部分集団解析の結果をもって、以下のように説明した。参加した被験者のうち、65歳以上の120例（初回接種群60例、再接種群60例）に対し、接種0日、30日、5年後の莢膜型特異的抗体（肺炎球菌莢膜血清型4、14及び23F）の抗体価（EIA）とオプソニン活性（OPK）を比較するために部分集団解析を実施したところ、ニューモバックスの初回接種群と再接種群のいずれもEIA及びOPK抗体分布の分布は同様であり、5年後においても莢膜特異的IgG及びOPK抗体レベルは初回接種群のワクチン接種前より高い値を維持したことから、OPK抗体についても少なくとも5年間持続すると考える。なお、高齢者と若年層とでの比較は実施していない。

機構は、国内外の臨床試験において、常在菌でもある肺炎球菌に対して、抗体反応率として血中抗体価が2倍以上となっている被験者の割合が検討されていることから、抗体価が2倍に上昇することの臨床的意義について申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。肺炎球菌莢膜ポリサッカライドに対する抗体は、オプソニン化、食食や白血球等の食食細胞による肺炎球菌の殺菌を増強させることにより機能しており、肺炎球菌ワクチンによって生じる生物学的防御は単に抗体価だけでは説明できない。しかしながら、成人において肺炎球菌性疾患の免疫学的防御を効果的に評価する代用マーカーは存在せず、現時点ではこうしたマーカーを発見することも極めて困難である。肺炎球菌性疾患を防ぐ抗体価のレベルは未だ決定されていないが、2倍以上の抗体価の上昇は、ワクチン接種による免疫反応が十分に認められたことを反映しており、

接種後の血中抗体濃度の幾何平均（GMC）の上昇が2倍以上の場合、肺炎球菌ワクチンの感染防御能の上昇を反映するとも考えられる。

機構は、抗体価の成績のみによって免疫的防御能を評価できないとの考えには同意するが、GMCの2倍以上の上昇が感染防御能の上昇を反映する可能性については根拠がないと考える。

以上のように、B001試験の申請者の示す試験デザイン及び有効性の評価方法には疑問があるが、申請者の提出試験成績については以下のように審査を進めた。

B001試験の主要評価項目は、治験薬接種後（29日目）の莢膜ポリサッカライドに対する血中抗体価であり、血中抗体価上昇に関する類似性の基準は、治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均比（V110/ニューモバックス）の点推定値が0.5より大きいことと規定された。その結果、23種類すべての莢膜血清型で治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均は、V110群及びニューモバックス群で各々1.5～21.9 µg/mL及び1.4～20.0 µg/mL、血中抗体価の幾何平均比の点推定値は0.70～1.38であり、23種類すべての莢膜血清型について類似性の基準を満たし、V110とニューモバックスの血中抗体価上昇は類似していると考えられた。また、副次評価項目である抗体反応率（接種後の抗体価が2倍以上に増加を示した被験者の割合）においても、23種類の各莢膜血清型について群間で同程度の値を示し、3型を除く22種類の莢膜血清型でほぼ80%に達した。

以上をもって申請者は、B001試験によりV110とニューモバックスの血中抗体価上昇について類似性が確認された、と説明した。

機構は、009試験とB001試験において、抗体価上昇の類似性の検討法を変えた理由と、両試験における類似性の判断基準（009試験における抗体反応率の「±15%」、B001試験における血中抗体価の「幾何平均比の推定値が0.5より大きい」）の臨床的な意味並びにその妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。治験薬接種後の血中抗体価の幾何平均と抗体反応率は、どちらも血中抗体価上昇評価における適切なエンドポイントであると考えられる。しかし、抗体反応率は免疫反応の頑健性を測定できるが、異なるベースラインに対して同じ抗体上昇率であっても、接種後の血中抗体価は異なる結果を示す。一方、ワクチン接種後の血中抗体価は、血清中の抗体量を直接測定することになるため、結果として接種後の血中抗体価は肺炎球菌ポリサッカライドワクチン投与後の感染防御能を反映するといえる。なお、基準についてはそれぞれの試験においてすべての莢膜血清型の抗体価（B001試験：23種類、009試験：8種類）の類似性を示すため、試験の実施可能性を考慮して設定したものであって、臨床的な意味及び妥当性は確立されていない。

機構は、B001試験における各莢膜血清型毎の抗体反応率の類似性を検討するよう求めたところ、申請者は、009試験と同様の基準に従う事後解析を行った。抗体反応率の差（V110-ニューモバックス）及びその90%信頼区間〔Wilson score method〕が下図の通り提示された。

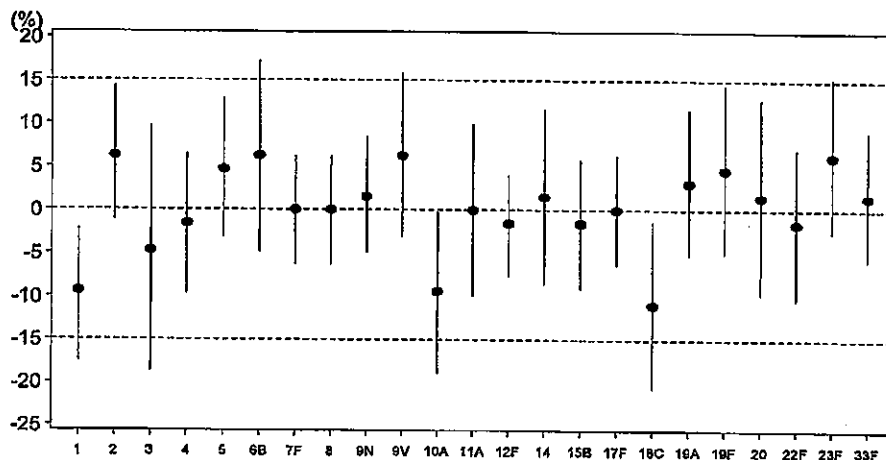


図 4-1 抗体反応率の差及び90%信頼区間

B001 試験は抗体反応率の検討を行うための例数設計をしておらず、十分な検出力が確保されていないため、差の90%信頼区間は±15%の基準を満たさない莢膜血清型（1、3、10A、18C）もあったが、差の点推定値についてはすべての莢膜血清型について同等域にあることが示された、と申請者は説明した。

機構は、3型の抗体反応率がV110群及びニューモバックス群で各々51.6%及び56.3%で、いずれも80%に満たなかった要因について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。莢膜血清型によってIgG、IgA、IgMに対する反応を惹起する割合が異なる（*Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995; 2: 590-7）ことから、低値を示したのは測定方法の変更に起因するものであると解釈した。すなわち、他の莢膜血清型はIgGが抗体反応の主体であるのに対し、3型においてはIgA抗体レベルがIgGのほぼ2倍高く、IgGではなくIgAが優位であり、RIA法で測定された抗体反応を再現するには、IgMなどの他のアイソタイプと共にIgAの反応を組み入れて評価する必要があると推測される。本試験ではIgGのみを測定する酵素免疫測定法（ELISA法）が用いられた結果、3型の抗体反応率が低値になったものと考えられる。さらに、他の莢膜血清型と異なる莢膜血清3型の抗体反応、そのポリサッカライドのユニークな化学的および物理的特性がすべて組み合わせられた結果、3型に対する抗体反応率が他の莢膜血清型と比較して低くなったと推察された。

機構は、今回提出された試験では、血中抗体価上昇と臨床的意義の関係は説明されていないものの、試験成績、申請者の回答を踏まえ、23種類の莢膜血清型各々について、本剤の血中抗体価上昇は現行ワクチン（ニューモバックス）と比べて明らかに劣ることはなく、ワクチン抗原という観点から本剤と現行ワクチンとは同等の薬剤であると判断した。しかしながら、B001試験成績から本剤の有効性についてこれ以上の考察を行うことは不可能であった。

## 2) 本邦における臨床分離株と本剤のカバー率

肺炎球菌莢膜多糖体にはおよそ90の血清型が存在し、23種類の肺炎球菌莢膜血清型（1、2、3、

4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F：デンマーク式命名法）で、1980年から3年間かけて肺炎球菌感染症サーベイランスで収集された臨床分離株590株のうち、73%がカバーされ（感染症学会誌 1983: 39-53）、交叉免疫のある血清型を含めると、78.8%がカバーされる。また、2001年から2003年にかけての肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査の中間報告では、下気道感染症由来の161株のうち84.5%がワクチン含有血清型であるとの報告がある（呼吸 2004; 23: 257-263）。

本邦の臨床分離株頻度を①肺炎球菌によるあらゆる感染症、②肺炎、③髄膜炎にわけて莢膜血清型別に本剤に含まれる菌型のカバー率につき説明するよう求めたところ、申請者は以下のよう

に説明した。

- ① 肺炎球菌によるあらゆる感染症について、井上らの報告（埼玉県衛生研究所報 1999; 32: 81-83）では19型（28.9%）、3型（14.9%）、23型（12.4%）、6型（9.9%）が上位を占め、以下14型、15型、11型、9型、18型、1型、4型、33型、37型と続き、判別が可能であった13の莢膜血清型のうち37型を除く12の莢膜血清型が23価肺炎球菌ワクチンに含まれている莢膜血清型であり、カバー率は86.8%であった。
- ② 肺炎における莢膜血清型について、紺野らによると、小児では1997年から1998年の間に肺炎121例のうち81例（66.9%）から肺炎球菌が分離され、莢膜血清型は6型、14型、23型、19型の順であった。1994年から1996年にかけて成人の肺炎例116例から分離された莢膜血清型は19型、3型、23型、6型の順に多かった（V. 肺炎球菌の血清型と病原性：ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版，東京，株式会社協和企画通信 65-77, 1999）。本報告から、本剤のカバー率は、小児及び成人とも90%程度であると考えられる。
- ③ 肺炎球菌性髄膜炎における莢膜血清型について、千葉らによると、1993年から2002年の間に化膿性髄膜炎例から分離された286株について、小児では、6B型（25.4%）、19F型（19.0%）、23F型（13.8%）、6A型（10.1%）、14型（7.9%）、3型（4.2%）、4型（4.2%）、9型（3.7%）の順であり、成人では、23F型（16.5%）、22型（12.4%）、3型（11.3%）、6B型（10.3%）、19F型（9.3%）、10型（6.2%）、14型（6.2%）の順であった（日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 551-560）。本剤のカバー率は、小児では93.6%、成人では87.7%であると考えられる。

以上の結果から、機構は本邦における各疾患別の臨床分離株の80%以上が本剤でカバーされることを確認した。

### 3) 薬剤耐性株について

肺炎球菌の薬剤耐性率は世界的に急激に上昇しており、ペニシリン系、セファロsporin系、マクロライド系、テトラサイクリン系に対しては高率に耐性（約60%）となっている。マクロライド耐性率は本邦では諸外国に先駆けて高くなったが、ペニシリン耐性は、1990年代に入ってから全世界的に出現した。同様にセフェム耐性も出現し、ペニシリン耐性肺炎球菌は世界普遍型となっている。薬剤耐性肺炎球菌は1990年ごろでは臨床分離株の約10%であったが、現在では約50～70%を占めるといわれ、小児においては70～90%とさらに高率であるとする報告がある（小児耳鼻咽喉科 1999; 20: 35-42）。

ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に最も頻度の高い莢膜血清型は 6B、19F、23F とされている。国内 1 施設における 5 年間の調査によって分離された 184 株のうち、低感受性及び耐性株 27 株の解析により、薬剤耐性肺炎球菌には莢膜血清型 19 型、23 型が多く、この 2 つの莢膜血清型で 93% を占めることが報告された (*Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 1196-1198)。また、6B、19B は多剤耐性 (ペニシリン、エリスロマイシン、ミノサイクリン) であった。

本邦の薬剤耐性肺炎球菌と本剤のカバー率に関して、申請者は以下のように説明した。生方らは 3 つの pbp 遺伝子解析により 1998 年から 2000 年に分離された肺炎球菌 1945 株を分類し、3 遺伝子が変異した薬剤耐性株 954 株の莢膜血清型は 19 型 (41.4%)、6 型 (25.5%)、23 型 (23.6%)、14 型 (3.7%) で 90% 以上を占めていると報告した (*日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 60-70)。千葉らも化膿性髄膜炎から分離された肺炎球菌 286 株の同様の解析により、薬剤耐性株 114 株中、6B 型、19F 型、23F 型、6A 型、14 型が大多数を占めていた (*日本化学療法学会雑誌* 2003; 51: 551-560)。同様に、雨宮らの薬剤耐性株/中等度耐性株 (最小発育阻止濃度: 0.125 µg/mL 以上) 46 株の解析では 19 型 (41.3%)、23 型 (21.7%)、6 型 (13.0%)、14 型 (8.7%) で 80% 以上を占めていた。本剤並びに現行ワクチンには、19A 型、19F 型、6B 型、23F 型、14 型の莢膜ポリサッカライドが含まれており、こうした薬剤耐性肺炎球菌に対しての予防効果が期待できること、血中抗体価上昇に関しては B001 試験において、現行ワクチンと本剤の血中抗体価の幾何平均の類似性が示されたことから、本剤は現行ワクチンと同様に本邦で発生するほとんどの薬剤耐性肺炎球菌感染症に対する予防に有効な手立てとなると考えられる。

機構は、肺炎球菌性肺炎が市中肺炎の主要な起炎菌であり、薬剤耐性肺炎球菌が急増している現状では感染予防が重要であるが、他に予防薬が存在しないこと、また、現在、臨床現場では現行ワクチンが使用されており、適切な対象群に対しては、本剤の有効性・臨床的有用性が否定できる状況ではないため、若年成人での抗体価上昇という観点から本剤が現行ワクチンと同等であることが確認され、本剤の安全性に現行ワクチンと比べて特段の問題がなければ、現行ワクチンの代替製剤として臨床現場に供給する意義があると判断する。しかしながら、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている対象における現行ワクチンの有効性に関しては、前述のように明確に示されているものではないため、臨床現場に対する適切な情報提供を行うとともに、今後、申請者は医薬品製造販売業者の責務として、早急に本剤の有効性を示す必要があると考える。この判断の妥当性については、専門協議において議論したい。

## (2) 安全性の評価

### 1) 副作用について

B001 試験において観察された有害事象及び副作用については、本剤群で重度の注射部位疼痛が 1 例みられた以外、本剤群と現行ワクチン群の安全性プロファイルに特段の問題はみられなかった。また、申請者は、ニューモバックス (本剤及び現行ワクチン) の定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report; 以下、PSUR) から本剤の安全性について以下のように考察している。

最新の PSUR (調査単位期間: 2004 年 11 月 3 日から 2005 年 5 月 2 日) によると、本調査単位期間中の全世界での推定出荷数量は、4,531,023 本で、各接種者が 1 回接種を受けたと想定すると、この期間中におよそ 453 万人がニューモバックスの接種を受けたと考えられるが、ニューモバッ

クスの忍容性はおおむね良好である。また、市販開始（1978年8月28日）から2005年5月2日までに、自発報告された重篤で未知の副作用は818報告であった。さらに、本PSURにて、現行ワクチンのみが販売されていた5年間と、現行ワクチンに加えて従来製法で製造された莢膜血清型ポリサッカライドと新製法で製造された莢膜血清型ポリサッカライドを組み合わせた製剤（以下、混合製剤）が同時に販売されていた1年間における副作用報告件数を比較した結果、百万本の出荷数量に対する副作用報告数は、各々77報告/年間及び102/年間報告であった。この結果より、現行ワクチン販売期間と現行ワクチン及び混合製剤同時販売期間における有害事象のプロファイルは総体的に類似していると考えられると申請者は説明した。

機構は、現行ワクチン販売期間と現行ワクチン及び混合製剤同時販売期間における副作用報告の比較について、皮膚および皮下組織障害（出荷100万本あたり報告数16.23 vs. 22.08）、全身障害および投与局所様態（出荷100万本あたり報告数57.94 vs. 79.85）、臨床検査（出荷100万本あたり報告数1.70 vs. 3.07）と、いずれも現行ワクチンのみの販売時に比べて副作用報告が1.3-1.8倍に増加していることについて説明を求めたところ、申請者は、報告された副作用の種類や重症度が類似しており新たな事象の発現傾向が認められなかったことから、一般的な副作用のプロファイルは総体的に類似していると判断した、と回答した。これについて機構は、併売期間に単位数量あたりの副作用報告数が増加していることは事実であり、2004年以降については調査単位期間（半年）毎の情報を示すと共に、各期間の混合製剤及び本剤の出荷数を示し、さらに、販売国・地域毎についても同様の情報をまとめるよう申請者に指示した。その結果、この出荷数量情報にはロット番号が含まれていないため製法に基づく出荷数は示されなかったが、本剤の出荷数が秋から冬に増加するという季節変動を考慮し、直近の6ヵ月間（2005年5月3日～11月2日）の報告数と1年前の同時期（2004年5月3日～11月2日）とを比較したところ、報告数の増加（出荷100万本あたり報告数143.3 vs. 71.3）が認められた。この原因として、申請者は英国、ドイツ、オーストラリア、米国における勧告の変更や肺炎球菌ワクチン接種の重要性に対する認識の高まりに関連した全体の報告数の増加によるもの、と説明したが、新製剤による副作用の増加であることは、現時点では否定できず、申請者の回答は妥当ではないものと機構は判断した。

また、米国メルク社の2000年11月3日から2005年11月2日における安全性データベースの検索において、11件の重篤なギラン・バレー症候群が検出されている。31歳及び年齢不明の2例以外は62歳以上の高齢者であり、女性7例、男性4例であった。これらは6例の転帰については報告された時点で未回復であり、約2ヶ月後発症の1例をのぞいて、接種直後から40日前後で発症していた。

機構は、B001試験において重度の注射部位疼痛が本剤群にのみ1例認められており、PSURの副作用報告数からも、本剤の安全性に関しては現行ワクチンに劣る懸念が否定できないと判断している。米国メルク社が肺炎球菌ワクチンの安全性情報のモニターを今後も継続していくことを申請者も言明しており、市販後には十分に注意する必要があると考える。

## 2) 過量投与

機構は、最近5年間の過量投与（過剰投与）の報告例について説明を求めた。申請者は、2000年11月3日～2005年11月2日の5年間に、医療従事者から過量投与（過剰投与）に関する市販後



の自発報告が合計 32 報告あり、ロット番号が確認できた 6 報告のうち 3 報告は混合製剤であり、残り 3 報告は現行ワクチンであったが、いずれについても副作用と判断できる事象はなかったと説明した。機構は了承した。

### (3) 効能効果について

機構は、以上の有効性及び安全性の評価を踏まえ、現行ワクチンから本剤に至るまで肺炎予防効果の有効性についての検証がなされていない現状では、本剤の接種が推奨される投与対象群を明確にし、必要最低限の投与にする必要があると考え、以下にまとめた。

#### 1) 本剤の投与対象者について

国外の接種対象者ガイドラインとして、米国の予防接種諮問委員会 (the Advisory Committee on Immunization Practice; ACIP) はインフルエンザワクチンとの併用において、以下のように推奨している。

1. 65 歳以上の者
  - ① 肺炎球菌ワクチン接種を受けていない者、接種歴があっても接種時の年齢が 65 歳未満で、かつ 5 年以上経過している者
  - ② 接種を受けたかどうかははっきりしない者
2. 2~64 歳で下記の慢性疾患を有する者 (特に 50~64 歳の者)
  - ① 慢性心血管疾患 (うっ血性心不全、心筋症など)
  - ② 慢性呼吸器疾患 (COPD、肺気腫など、ただし喘息は除く)
  - ③ 糖尿病
  - ④ アルコール中毒
  - ⑤ 慢性肝疾患 (肝硬変)
  - ⑥ 髄液漏
3. 2~64 歳で機能的もしくは解剖学的無脾症の者 (鎌状赤血球症、脾摘など) また待機的手術により脾臓摘出予定の者
4. 2~64 歳で特殊な地域あるいは社会環境の居住者
  - ① アラスカ原住民、一部のアメリカ先住民など
  - ② 養護老人ホームや長期療養施設などの居住者
5. 免疫不全状態の者
  - ① 免疫機能低下状態を有する者 (健常人に対するほど有効ではないため、潜在的な利益と安全性を考慮して使用すること)
  - ② 2 歳以上の HIV 感染症、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、その他の免疫抑制状態の者 (臓器あるいは骨髄移植を受けた者など)、免疫抑制療法を受けている者 (副腎皮質ステロイドの全身投与を長期間受けている者を含む)
  - ③ 不顕性あるいは顕性 HIV 感染者

- ④ 癌化学療法や他の免疫抑制療法を 2 週間後以降に受ける予定の者（ホジキン病、臓器あるいは骨髄移植など）

また、WHO は、肺炎球菌疾患に罹患しやすいハイリスク（脾摘、慢性臓器不全、鎌状赤血球症、高齢者など）の成人および小児への肺炎球菌ワクチン接種を推奨している。

国内では日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン（2005）において、肺炎球菌ワクチン接種の必要な対象者として以下を挙げている。

1. 65 歳以上の高齢者で、
  - ① 肺炎球菌ワクチン接種を受けていない、受けたかどうかははっきりしない人
  - ② ワクチン接種歴があっても 65 歳以前のことで、かつ 5 年以上経過している人
2. 2～64 歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
  - ① 慢性心不全（うっ血性心不全、心筋症など）
  - ② 慢性呼吸器疾患（COPD など）
  - ③ 糖尿病
  - ④ アルコール中毒
  - ⑤ 慢性肝疾患（肝硬変など）
  - ⑥ 髄液漏
3. 摘脾を受けた人、脾機能不全の人
4. 養護老人ホームや長期療養施設などの居住者
5. 易感染性患者
  - ① HIV 感染症や、白血病、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性の悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、移植などの患者のように長期免疫療法を受けている人
  - ② 副腎皮質ステロイドの全身投与を長期間受けている人

以上を持って、機構は、接種対象者に関して申請者の見解を尋ねたところ、以下のように回答した。

1. 65 歳以上の高齢者
2. 2～64 歳で下記の慢性疾患やリスクを有する人
  - ① 慢性心血管疾患（うっ血性心不全、心筋症など）
  - ② 慢性呼吸器疾患（COPD など）
  - ③ 糖尿病
  - ④ アルコール中毒
  - ⑤ 慢性肝疾患（肝硬変など）
  - ⑥ 髄液漏
3. 2～64 歳の摘脾を受けた人、鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全の人
4. 2～64 歳の養護老人ホームや長期療養施設などの居住者
5. 2～64 歳の易感染性患者