

にされなかったことを踏まえ、次の点に留意して調査を行うべきであるとの議論がなされた。一つは、肺炎球菌感染を高感度に検出することであり、肺炎球菌尿中抗原検査を用いることが適切であると考えられること、もう一つは、高齢者介護施設等、肺炎球菌感染症のハイリスク集団を対象とすることは効果的と考えられることである。また、高齢者介護施設等の施設を対象とするのであれば、各施設をクラスターとして本剤の接種を積極的に行う施設と行わない施設に振り分けて比較することも可能ではないかという議論もなされた。また、調査の主要な評価項目は「肺炎球菌による肺炎の発症」とするべきであるという意見が出された。

機構は、高齢者等のハイリスク集団において肺炎球菌ワクチンの有効性が明確に確認されていない理由のひとつとして、健康成人に比べて高齢者等のハイリスク集団では、本剤の感染防御メカニズムに関与する食生活や補体活性等、基礎的な免疫能が低下していることから、抗原特異的抗体の量が増加しても健康成人で確認された効果と同程度の有効性が得られない懸念があるため、これらの疑問も極力明らかにできることが望ましいと考えた。以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の「肺炎球菌による肺炎の予防効果」をできるだけ明確にすることを目的として、例えば、肺炎球菌感染症のハイリスク群としてある程度の人数が確保できる高齢者介護施設を対象とすること、施設単位で新ワクチン接種群とワクチン非接種群に割り付け比較すること、肺炎球菌感染の診断に関しては肺炎球菌尿中抗原検査を実施して23種類の莢膜血清型の肺炎球菌に限らず、肺炎球菌性肺炎を検出すること等を考慮に入れて市販後調査計画を立案し提出するよう求めた。

申請者は以下のような症例対照研究を計画し、提出した。

<申請者が計画した市販後調査案の骨子>

目的：肺炎球菌ワクチンの使用実態下における、23種類の莢膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎に対する有効性を検討する

方法：肺炎球菌性肺炎をケースとした、症例対照研究（ケース・コントロール研究）

対象患者：事前に選定した医療機関に受診し、以下の条件を満たす患者

- ・肺炎球菌性肺炎症例：23種類の莢膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎と診断された入院患者
- ・対照症例：上記の肺炎症例に対し、背景情報より得た医学的状態を可能な範囲で一致させた患者

症例数：最大3000例

期間：5年間（ただし、中間解析にて有効性が確認された時点で調査を終了する）

また、申請者は、本剤の接種を希望する者に対してはそれを拒むことや接種を希望しない者に対して接種を強要することができないこと、各高齢者介護施設のケアの質の違いや入所者決定方法の違いによる基礎的な健康状態の違い等の施設間較差によるバイアスが予測できないこと等から、それらのリスクを抱える非接種群対照観察研究ではなく、上述のコホート内症例対照研究を立案したと回答した。

機構は、申請者が計画した市販後調査案に対して以下のように考える。

申請者は、23種類の莢膜血清型の肺炎球菌に起因する肺炎球菌性肺炎に対する有効性を検討することを主要な目的としているが、原因菌となった肺炎球菌の莢膜血清型の検出までは臨床現場では実施困難であり、検査体制等を事前に十分に整えない限りは、肺炎球菌はともかくその莢膜血清型までの判定は現実的には非常に困難であると予想される。本邦における臨床分離株に対する本剤のカバー率は80～

90%である〔審査報告書(1)参照〕ことを考えると、機構は、申請者の主張する23価の莢膜血清型肺炎球菌に限定するのではなく、肺炎球菌全体での予防効果を調査することで現実的には問題はないと判断している。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に対して本剤の肺炎球菌性肺炎の予防効果を確認するための市販後調査を指示したにもかかわらず、申請者の呈示した案は、侵襲性肺炎球菌疾患の予防効果を調査するものであった。肺炎球菌尿中抗原検査は、感度約70~80%、特異度77~99%、陽性予測度は62% (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) とされている。一方、肺炎球菌は常在菌である上、肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性菌血症における喀痰グラム染色に拠る検出感度は55%、特異度は80%以上 (Goldman L, et al. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders)、喀痰培養陽性率は50~60% (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) であること、また、30%の患者では適切な喀痰検体を喀出できず、さらには検査に耐えうる良い検体であるのはせいぜい40%であることから、全体として、検査として診断に耐えうるような良い検体は28% (40%×70%) であり、とくに高齢者で適切な喀痰検体を喀出できない割合は70%にも及ぶこと (Goldman L, et al. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Saunders) を鑑みると、喀痰による確定診断は困難であることは確かである。さらに、申請者の主張する血液培養は、市中肺炎による入院患者の1~16%で陽性となるに過ぎず、有用性等から疑問視されている (Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone) 一方で、約30%の症例で血液培養が陽性となる (黒木美鈴ほか 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズNo.23 感染症症候群 I, 2000: p343-345) との記載もある。喀痰のみでなく、肺炎球菌尿中抗原検査及び申請者の主張する清潔部位、すなわち、血液又は胸水からの培養検査等を施行することにより、肺炎球菌肺炎の診断の精度は上がるものと考えられる。

申請者は、本剤の対象疾患は『肺炎球菌による感染症』であり、その中には『侵襲性肺炎球菌性疾患』が含まれており、『侵襲性肺炎球菌性疾患』を調査に含めることは本ワクチンの適応から見て問題ないと主張している。しかし、審査報告書(1)に記載したとおり、侵襲性肺炎球菌性疾患に対する予防効果は散見されるとの報告はあるものの、予防効果が疑問視されているのは肺炎 (New Engl. J. Med. 2003; 348: 1747-1755、Lancet 1998; 351: 399-403、Lancet 2000; 355: 2106-2111、Lancet infect. Dis. 2003; 3: 71-78) であるため、あくまでも肺炎球菌性肺炎に対する予防効果の調査が必要であると考ええる。

以上、調査案にはさらに検討が必要と考えられる点はあるものの、これまでの肺炎球菌ワクチンの有効性に関する調査における問題点として申請者が掲げている、Fedson DS ら (Vaccine 2004; 22:927-946) が主張した有効性を証明できなかった原因、すなわち、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こと、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ることに対しては、喀痰のみでなく肺炎球菌尿中抗原検査及び血液培養等により診断精度が確保できると考えられること、当該調査デザインに対し十分な必要症例数を確保することにより、解決が可能であると考えられる。よって、肺炎球菌性肺炎の発症率、診断精度を勘案すると、本剤の有効性を非接種群対照観察研究ではなくコホート内症例対照研究により検討するという申請者の案はやむを得ないものと判断している。ただし、肺炎の発症を確認後にワクチン接種歴を調査することによるリコールバイアス等のバイアスを防ぐ方策の検討、及び上述した問題点、つまり、原因菌となった肺炎球菌の莢膜血清型の検出の必要性並びに「肺炎球菌性肺炎」を検討対象とすべきという点に対する十分な検討が行われ、改善される必要があると考える。

また、本剤は、(4) 本剤の有効性についての項で前述したように、承認可能と判断したが、品質面及び国内臨床試験からは現行ワクチンとの有効性（予防効果）及び安全性に関する同等性が十分確認されていないこと、本市販後調査の目的は新製法品の有効性の確認にあることを踏まえると、機構は、本市販後調査においては現行ワクチンを接種した症例を調査対象から除く必要があると考える。

さらに、申請者の案では調査対象者が明確に定義されていないが、上述の専門協議での議論等も踏まえて、高齢者を調査対象者として定義する必要があると考える。

(6) 添付文書等での情報提供について

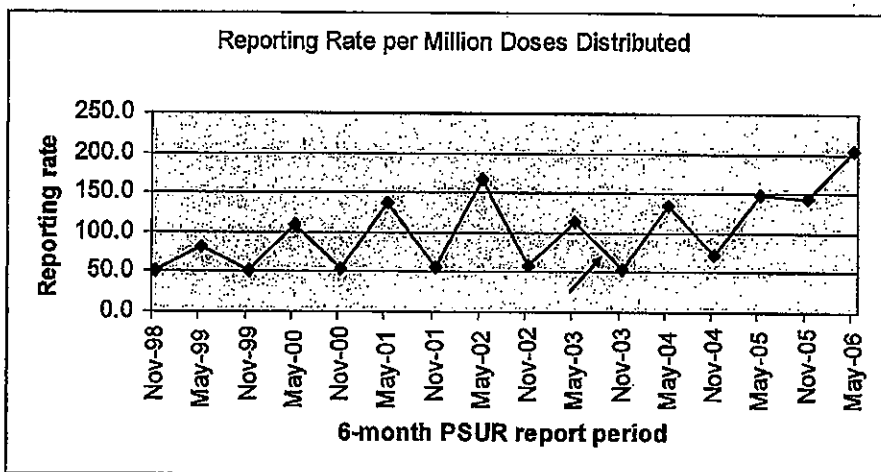
平成11年1月13日医薬発第20号厚生省医薬安全局長通知「ワクチン類等の添付文書記載要領」において、臨床成績の項には「精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果」と記載することとされており、通常、その薬剤について実施された検証的試験の成績を記載しているが、有効性を検証した治験の成績がない場合には、従来より、公表文献等を基にできるだけ精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果を記載している。添付文書において現在得られている肺炎球菌ワクチンの有効性に関する中立的かつ客観的な情報を提供する必要があるとする機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現在までに公表論文として報告されている肺炎球菌ワクチンの有効性が検討された比較試験の結果を中立的に添付文書上で情報提供するよう申請者に求めているところである。

また専門委員からは、現行ワクチンに関する医療従事者、接種対象者向けのパンフレットや申請者のホームページにおける情報提供の内容は、本剤の有効性を誤認させる可能性があることから、適切に指導する必要があるという意見が出された。機構は、これについて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に相談するよう申請者を指導した。

(7) PSUR について

機構は、最新のPSUR（平成17年11月3日～平成18年5月2日）及び調査単位期間（半年）毎の情報を示すよう指示したところ、申請者は下図を提出した。

PSUR 調査単位期間（6ヵ月）ごとの有害事象報告数の割合の経時的な推移（申請者作成）
 矢印は新製法を用いて製造された荚膜血清型を含有するワクチンの市場導入時期



審査報告書(1)への記載と同様に最新の PSUR においても、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ても、直近2回の6ヵ月間(平成17年5月~11月、平成17年11月~平成18年5月)の出荷100万本あたり副作用報告数(各々143.3、204.6)は、新製法ワクチン導入以前の報告同時期(平成14年5月~平成14年11月、平成14年11月~平成15年5月)の報告数(各々58.3、113.8)と比較して高かった。「皮膚及び皮下組織障害」(平成14年5月~平成14年11月、平成14年11月~平成15年5月、平成17年5月~11月、平成17年11月~平成18年5月の順に、11.7、29.8、34.8、49.9)、「全身及び投与局所様態」(36.8、71.7、114.9、161.6)ともに増加している。また、過去の5年間(「従来製法の製剤」のみ)と最近の1年間(「従来製法の製剤」、「従来+新製法の製剤」及び「新製法の製剤」の混在時期)におけるSOC別の出荷100万本当たり有害事象報告数は77 vs.171とやはり増加していた。さらに、重篤な副作用についても、出荷100万本あたりの報告数が増加していた。この原因として、申請者は、審査報告書(1)と同様、過去5年間及び最近の1年間ともに有害事象報告数の87%以上を占めている英国、ドイツ、オーストラリア、米国の4カ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可能性、有害事象の発現傾向が異なる患者群や、有害事象の報告習慣が異なる新たな医療従事者群が本ワクチンの使用を開始した可能性、を挙げて説明した。

PSURは一般に、医薬品市販承認取得者(MAH)が入手した情報(MAHへの直接の報告、文献、規制当局の副作用報告制度、他の情報源)を記載するもの(平成9年3月27日薬安第32号厚生省薬務局安全課長通知「市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR)」)であり、あくまでも報告を基にした情報であることから、有害事象全体を反映しているものでない。従って、その分析には限界があるが、副作用の増加が懸念されることには変わりはなく、市販後には、安全性に関して十分な注意を払う必要があると考える。

(8) 効能・効果について

現行ワクチンの効能・効果は下記の通りである。

投与対象:2歳以上で肺炎球菌肺炎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臓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10日以上の余裕のある患者

本申請については、上記のうち、2.4)の「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10日以上の余裕のある患者」を、「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」とされている。これは、米国国立防疫センター(CDC)の予防接種勧告委員会(ACIP)から、1989年の罹患率・死亡率週間報告書(MMWR 1989; 38: 64-68)において、接種と治療開始までの期間を「少なくとも2週間」取るよう推奨していることによる。機構は、本剤接種後、治療開始までに免疫の賦活化がより進むと期待されること、及び安全性確保の観点から、本変更を了承した。

(9) 販売名について

機構は、本剤の販売名は現行ワクチンと同じ「ニューモバックス」とされていたが、本剤と現行ワクチンとの臨床的同等性が十分に確認されたと判断できないこと、海外で現行ワクチンから本剤への切換えが行われた時期以降、PSUR において出荷量あたりの副作用報告件数が増加しており、本剤の安全性プロファイルが現行ワクチンと異なる可能性があることから、現行ワクチンから本剤への切換えを明確にするため、本剤の販売名を変更するよう求めた。これに対し、申請者より「ニューモバックス®NP」という案が提示され、機構はこれを了承した。

(10) 生物学的製剤基準各条「肺炎球菌ワクチン」の変更について

本剤の製造方法及び規格及び試験方法が現行ワクチンとは異なることから、生物学的製剤基準の各条「肺炎球菌ワクチン」も一部変更される。また、生物学的製剤基準から、性状、品質等には直接関係しない添付文書記載事項を削除するという方針により、本変更に伴って、添付文書等記載事項を削除することとされた。

3. 総合評価

機構は、現在までに提出された資料及び回答からは、本剤の品質・有効性・安全性は十分には確認されているとは言えないと判断する。

しかしながら、感染予防効果との関係は確認されていないものの本剤の接種により免疫の賦活化が期待でき、今秋に現行ワクチンの供給が終了すること、他に本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、社会的必要性に鑑みて、以下の事項に適切に対応されれば本剤を承認することは可能と考える。すなわち、本剤の有効性について臨床現場に適切な情報提供が行われること、本剤の有効性・安全性を確認する市販後調査が迅速かつ適切に実施されること、追加提出予定の品質に関する情報及びGMP 調査において問題がないことが確認されることが必要と考える。

- [効能・効果] 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および患者
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の患者
 - 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。

4. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。

	訂正前	訂正後
p6, 30 行目	フェノール濃度が 0.8 w/w% 以上	フェノール濃度が 0.8 w/v% 以上
p10, 30 行目	検出限界 (同、 %)	検出限界 (同、 %)
p12, 11 行目	液状フェノール 1.25mg を含む。	フェノール 1.25mg を含む。
p14, 13~14 行目	工程管理値は 0.9 w/w% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/w% 以上とされており、	工程管理値は 0.9 w/v% 以上であったのに対し、新製法では 0.8 w/v% 以上とされており、
p21, 8 行目	20~40 歳の健康成人を	20~40 歳の健康成人を
p23, 8 行目	安全性の最終判定は効果判定委員会で評価された。	<削除>
p26, 表 4-3	(抗体反応率における左端の列)	<削除>
p27, 表 4-5		<下記の行を追加>

表 4-5 に追加する行

有害事象	Pn23 (8+15) N=312		ニューモボックス N=309	
	n	%	n	%
耳痛	0	0	3	1