

平成 21 年 10 月 14 日

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課長 森 和彦 殿

万有製薬株式会社
代表取締役社長 マーク・ティムニー

肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®NP）に関する
添付文書記載事項一部改訂検討についての要望

万有製薬株式会社で販売しております肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（以下、肺炎球菌ワクチン）は、昭和 63 年 3 月 29 日に販売名「ニューモバックス®」として承認を取得致しました。その後、BSE 問題の影響を可能な限り排除するための対応として、製造方法の改善を検討致しました。その後、あらためて平成 17 年 2 月 28 日に販売名「ニューモバックス®NP」として輸入承認申請を行い、平成 18 年 10 月 20 日に承認を取得、現在まで販売を継続しております。

現在、当該ワクチンは、以下の経緯により、承認販売国 38 カ国中、本邦においてのみ再接種・追加免疫が禁忌となっております。

初期の研究で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、かつては米国でも再接種は禁忌とされておりました。このため、本邦において昭和 63 年に 23 価の肺炎球菌ワクチン「ニューモバックス®」が承認された際には、再接種による強い局所反応が発生する懸念から、米国と同様に再接種・追加免疫を行ってはならない旨を添付文書の接種不相当者の項に記載することとされました。その後、米国においては、新たに得られた知見に基づき、平成 9 年に条件付で再接種が認められました。現在では海外における当該ワクチンの承認販売国中、日本を除く 37 カ国のすべてにおいて再接種が認められております。また、イギリス、フランス、ドイツ等の国では一定の期間毎に 2 回以上繰り返して再接種を行うことも認められており、海外では再接種が既に公知となっております。

一方、日本においては、医療現場の先生方からも再接種に関するご要望を多数いただいておりますが、国内における十分な情報が、平成 18 年の承認当時に収集されていなかったため、現在に至るまで再接種・追加免疫につきましては変更されておられません。これまで、臨床現場でのご要望にお応えすることができていないことにつきましては、弊社と致しましても、誠に申し訳なく存じております。

このような状況の下、平成 18 年に社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、社団法人日本呼吸器学会、日本環境感染学会の 4 学会理事長の連名にて、再接種に関する要望書

が提出されました。さらに、本年9月にも同4学会理事長の連名にて、「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」並びに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より「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」が厚生労働大臣あてに提出されました。

また、本年春に発生したH1N1新型インフルエンザ流行下において、細菌性肺炎対策として肺炎球菌ワクチンの接種が重要であるとのご見解から、本年5月に日本感染症学会から緊急提言「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」にて、インフルエンザワクチンとの同時接種とともに再接種の必要性についてご指摘いただきました。

さらに、厚生労働科学研究費補助金（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 神谷班事業）として、「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」が大阪大学 微生物病研究所 大石和徳先生並びに国立病院機構東京病院 永井英明先生の分担研究により実施されているところです。なお、大石先生の研究課題である「肺炎球菌ワクチンの再接種の実態とその承認の必要性に関するアンケート調査」は既に平成20年度末に報告書が提出されており、『初回接種から5年以上が経過した慢性肺疾患などの患者においては、血清免疫学的見地からの「ニューモバックス®NP」再接種が必要であり、「ニューモバックス®NP」再接種の安全性は高いと結論される。我が国の高齢者の感染症対策の一環として、「ニューモバックス®NP」再接種の承認は急務である。』との結論をいただいております。

上記の状況を鑑み、弊社と致しましても、本剤の再接種及びインフルエンザワクチンとの同時接種を可能にすることが喫緊の課題であるとさらに強く認識致しました。

また、本剤の接種不適当者として「放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後間もなくそのような治療を受ける者」との項目がございますが、米国予防接種勧奨委員会（ACIP）の肺炎球菌ワクチンに関する勧告では、「肺炎球菌ワクチンは、免疫能が低下した人に対して、免疫能を有する人と同等の効果を示すわけではないが、利益が得られる可能性があり、しかも安全であることを考えれば、こうした人々へのワクチン使用は正当である」との考えが示されております。また、ACIPの予防接種に関する一般勧告においても、本剤のような不活化ワクチンをこのような治療を受けている者に接種することは、最適な抗体価に達しない可能性があることから、可能であれば避けるべきではあるが、禁忌にはあたらないと明記されています。さらに、本邦で「放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後間もなくそのような治療を受ける者」への接種が禁忌となっている不活化ワクチンは本剤のみでございます。よって、本邦においても欧米と同様にこうした方々への本剤の接種が添付文書改訂により可能になることが望ましいと考えております。

以上、前述の資料等の提出をもって、「ニューモバックス®NP」の添付文書の記載事項である「接種不適当者」における（1）及び（3）の項目及び接種上の注意の一部改訂を要望する次第でございます。

本改訂案につきましてご検討賜りたく何卒宜しくお願い申し上げます。

以上

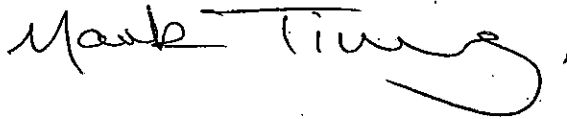
October 14, 2009

Ministry of Health, Labour, and Welfare
Pharmaceutical and Food Safety Bureau

Dear Safety Division Director:

Banyu Pharmaceutical Company

President Mark Timney



Request regarding Partial Revision of Package Insert for 23-Valent Pneumococcal Vaccine (Pneumovax® NP)

The 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine (23-valent pneumococcal vaccine) sold by Banyu Pharmaceutical Co. was approved under the marketing name Pneumovax® on March 29, 1988. After approval was received, as a response to eliminate, to the extent possible, any influence from the issue surrounding BSE, improvement to the manufacturing method was reviewed and an application for import approval under the marketing name Pneumovax® NP was resubmitted on February 28, 2005. On October 20, 2006, Banyu received approval and continues to sell the product currently.

At this time, due to the circumstances detailed below, in the 38 countries where this vaccine has been approved and is sold, only in Japan are revaccination and booster shots contraindicated:

In initial research, based on observation that a strong local reaction (Arthus reaction) would occur at the injection site more frequently in adults revaccinated with 14-valent pneumococcal vaccine within two years of initial vaccination compared to initial vaccination, previously the U.S. had also prohibited revaccination. Thus when the 23-valent pneumococcal vaccine Pneumovax® was approved in Japan in 1988, due to concerns that a strong local reaction would accompany revaccination, in the description of persons not suited for vaccination in the product's package insert, it stated revaccination and immunization boosters were not permitted, similar to the situation in the U.S. Subsequently in the U.S., based on new findings, revaccination was permitted conditionally in 1997. Currently in all 37 foreign countries where this vaccine is approved and sold, revaccination is permitted except for in Japan. In addition, in countries such as the U.K., France, and Germany, revaccination twice or more is permitted during a prescribed period of time. Thus revaccination is already common knowledge in other countries.

However in Japan, although Banyu has received many requests from clinical doctors for revaccination, because information on revaccination had not been collected at the time of the drug's approval in 2006, there has been no change regarding revaccination and booster shots to the present day. We regret as a company that we have not yet been able to answer the wishes of the healthcare providers.

Given these circumstances, in 2006 the four chairmen of the Japanese Society for Infectious Diseases, Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Respiratory Society, and Japanese Society of Environmental Infections jointly submitted a request letter regarding revaccination. Furthermore, in September of this year, the four chairmen also jointly submitted to the Minister of Health, Labour, and Welfare both a letter requesting partial revision of the package insert documentation for pneumococcal vaccine, as well as of the "Guidelines on Pneumococcal Vaccine Revaccination" by the Japanese Society for Infectious Diseases' Committee for discussing Pneumococcal Vaccine Revaccination.

During the spread of the H1N1 influenza that occurred this spring, based on your view of the importance of pneumococcal vaccine vaccination as a preventive measure against bacterial pneumonia, you pointed out the need for simultaneous vaccination with influenza vaccine as well as for revaccination in response to the emergency recommendation by the Japanese Society for Infectious Diseases in May on "Response to H1N1 Influenza in Ordinary Healthcare Facilities".

Furthermore, as part of the efforts supported by Ministry of Health, Labour, and Welfare's science research aid (Pharmaceutical and Medical Devices Regulatory Science Research Center, Kamiya Group), Dr. Kazunori Oishi of Osaka University's Microbial Research Center and Dr. Hideaki Nagai of the National Hospital Organization Tokyo Hospital are conducting joint research on the need for approval of 23-valent pneumococcal vaccine revaccination. Dr. Oishi's research topic of "Survey on the State of Pneumococcal Vaccine Revaccination and the Need for its Approval" has already been submitted for publication at the end of 2008. This paper concludes, "In chronic pulmonary condition patients who have had five years or longer since initial vaccination, from a seroimmunological perspective, there is a need for revaccination with Pneumovax® NP, and revaccination with Pneumovax® NP is found to be generally safe. As part of our efforts in Japan to prevent infectious disease among the elderly, it is urgent that revaccination with Pneumovax® NP be approved."

In light of the above circumstances, we at Banyu feel even more strongly that permitting pneumococcal vaccine revaccination as well as concurrent vaccination with the influenza vaccine is a pressing issue.

In addition, there is the matter of the section describing persons not suited for vaccination with pneumococcal vaccine who "are receiving radiation therapy or immunosuppressive therapy, or those who will receive this type of therapy shortly after vaccination". In its recommendation on pneumococcal vaccine, the U.S.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) has indicated the following view: "Pneumococcal vaccine does not demonstrate an equivalent effect on people with lower immune function compared to those with normal immune function, however in consideration of the fact that it is possible to derive benefit and that it is safe, it is legitimate to use this vaccine on this population." Furthermore, in the ACIP's general advisory on preventive vaccine, because of the possibility that vaccinating patients receiving this type of therapy with an inactivated vaccine such as pneumococcal vaccine may not result in achieving ideal antibody levels, it is recommended to avoid vaccination if possible, however it clearly states that it is not contraindicated. In addition, in Japan, the only vaccination of inactivated vaccine contraindicated for "people receiving radiation therapy or immunosuppressive therapy, or those who will receive this type of therapy shortly after vaccination" is pneumococcal vaccine. As such, we believe it is desirable for vaccination with pneumococcal vaccine on this population, in accordance to package insert, to be permitted in Japan as it is in Europe and the U.S.

As such, along with submitting the previously mentioned documents, we request partial revision of sections (1) and (3) of the description of "Persons not Suited for Vaccination" in the package insert for Pneumovax® NP, as well as of the cautionary notes on vaccination.

We greatly appreciate your consideration on this revisal proposal.