

再審査報告書

平成 28 年 5 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ニューモバックス NP
有効成分名	肺炎球菌ワクチン
申請者名	MSD 株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	1 回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。
承認年月日	平成 18 年 10 月 20 日
再審査期間*	8年
備 考	* : 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号) に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ニューモバックス NP (以下、「本剤」) の使用実態下における安全性を把握することを目的とし、目標例数を 1,000 例として連続調査方式にて実施され、平成 18 年 11 月から平成 21 年 8 月までの期間に国内 173 施設から 1,178 例が収集された。

特定使用成績調査は、使用実態下における本剤の肺炎球菌性肺炎に対する有効性を把握することを目的とし、目標例数を 8,540 例として前向きケース・コントロールデザインにて実施され、平成 20 年 5 月から平成 26 年 12 月までの期間に国内 47 施設から 3,716 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,178 例から 62 例 (有害事象の有無が不明 51 例、登録期間外の接種 8 例、連続調査方式からの逸脱 3 例) を除外した 1,116 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 1.0% (11/1,116 例) であり、患者背景等が異なるため直接比較することは困難であるが、承認時までの臨床試験における副反応発現割合 75.4% (49/65 例) と比較して明らかに低かった。承認時までの臨床試験と比べて使用成績調査における副反応の発現割合が低かったことについて申請者は以下の旨を説明した。

本剤接種後に認められた副反応は主に注射部位反応であるが、その発現割合は承認時までの臨床試験と比較して当該使用成績調査では低かった。具体的な発現割合は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹及び注射部位そう痒感のそれぞれについて、臨床試験で 26.2%、72.3%、

23.1%及び 3.1%、並びに使用成績調査で 0.0%、0.1%、0.4%及び 0.0%であった。使用成績調査における発現割合が低かったことについては、承認時までの臨床試験では、被接種者により本剤接種後 5 日間に発現した副反応の記録が作成されたのに対し、使用成績調査では、本剤接種 14 日後以降の診察時に被接種者への聞き取りにより副反応情報が収集されており、情報の収集方法が異なるためと考えられる。

器官別大分類における主な副反応の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 0.6% (7/1,116 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 0.2% (2/1,116 例)、並びに「代謝および栄養障害」が 0.2% (2/1,116 例)であった。2 件以上発現した副反応は、注射部位腫脹 5 件であった。重篤な副反応は 1 例に 4 件(呼吸困難、胸膜線維症、喘鳴、多臓器不全各 1 件)認められ、転帰は死亡であった。死亡例の詳細については「4. 副反応及び感染症」の項に記載する。なお、安全性解析対象除外例 62 例において副反応は報告されなかった。安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、接種時の入院の有無、アレルギー歴の有無、併用薬の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無及び腎機能障害の有無について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、アレルギー歴の有無において有意差が認められた(フィッシャーの直接確率検定、 $p<0.05$)。当該結果について、申請者は以下の旨を説明した。

アレルギー歴のある者における副反応発現割合 3.2% (4/126 例)は、アレルギー歴のない者 0.7% (7/990 例)に比べて有意に高かった。発現した副反応の内訳は、アレルギー歴のある者では気管支炎、倦怠感、口腔咽頭痛、食欲減退、脱水、注射部位腫脹、注射部位疼痛各 1 件、アレルギー歴のない者では注射部位腫脹 4 件、胸膜線維症、局所腫脹、呼吸困難、多臓器不全、注射部位熱感、薬疹、喘鳴各 1 件であり、アレルギー歴の有無にかかわらず副反応の種類に特定の傾向は認められなかった。アレルギー歴のある者への接種については、添付文書の「接種不相当者」及び「接種要注意者」において、アナフィラキシー及びアレルギーの既往のある者に対して注意喚起されており、現時点で新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

実施された使用成績調査の目的は、使用実態下における安全性の把握であり、有効性に関する検討は行われなかった。なお、本剤の有効性の評価は、本調査と並行して実施された特定使用成績調査において行われた。(「3. 特定使用成績調査の概要」の項参照)

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者として、使用成績調査にて収集された接種例の中から、腎機能障害を有する者 43 例及び肝機能障害を有する者 39 例が抽出されたが、いずれの接種例にも副反応は認められなかった。また、高齢者(65 歳以上) 1,055 例における副反応発現割合は 0.9% (10/1,055 例)であり、成人(65 歳未満) 61 例における副反応発現割合 1.6% (1/61 例)と比較して大きく異ならなかった。なお、本調査において小児及び妊産婦の接種例は収集されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、検討された特別な背景を有する者の安全性について、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

本剤の申請時に、日本人において本剤接種による抗体価の上昇が認められていた。本調査は、国内で本剤の主な対象とされる高齢者において、肺炎球菌性肺炎に対する本剤の発症予防効果に関する情報を可能な限り得ることを目的として計画された。

本調査は前向きケース・コントロールデザインにて実施され、65歳以上の肺炎球菌性肺炎症例（以下、「ケース」）636例と症例背景をマッチさせた肺炎球菌性感染症及び呼吸器感染症を発症していない例（以下、「コントロール」）3,080例、あわせて3,716例の情報が収集された。そのうち、308例（症例背景情報未入手188例、本剤接種歴不明又は未接種44例、登録条件不適格（選択・除外基準不適格、不適格ケースに対するコントロール等）40例、症例の重複36例）を除く3,408例（ケース：594例、コントロール：2,814例）が有効性解析対象集団とされた。

肺炎球菌性肺炎の発症の有無を結果変数、本剤接種の有無、年齢、インフルエンザワクチン接種の有無、合併症（慢性心不全、慢性呼吸器疾患、糖尿病、慢性肝疾患、慢性腎疾患、易感染性状態を引き起こす疾患、肺炎発症のリスクとなるその他の疾患）の有無を説明変数とした条件付きロジスティック回帰モデルに基づく解析が行われた。その結果、「本剤接種なし」に対する「本剤接種あり」の肺炎球菌性肺炎の発症オッズ比（ $\{ \text{本剤接種ありの発症割合} / (1 - \text{本剤接種ありの発症割合}) \} / \{ \text{本剤接種なしの発症割合} / (1 - \text{本剤接種なしの発症割合}) \}$)は0.827（95%信頼区間（以下、「95%CI」）：0.657-1.042）であった。申請者は、本調査の結果について、以下の旨を説明した。

本剤接種による肺炎球菌性肺炎の発症予防効果を20%、検出力を80%と設定し、当初、8,540例を本調査の目標例数としていた。しかし、本剤接種に公費助成がある等の選択基準に合致する調査対象地域が限られていたこと、症例の検体から肺炎球菌が検出されていることをケースの登録条件としていたが、実診療下では原因菌の同定までを行う肺炎症例は限られていたこと等の理由から、収集例数は3,716例となった。本調査における「本剤接種なし」に対する「本剤接種あり」の肺炎球菌性肺炎の発症オッズ比0.827（95%CI：0.657-1.042）は、統計学的に有意な結果ではないものの、本剤接種により肺炎球菌性肺炎の発症が減少する傾向を示すものである。したがって、本調査の結果は、本剤の効能・効果に含まれる高齢者における肺炎球菌性肺炎の発症予防効果を支持するものと考えられる。

機構は、無作為化された臨床試験から得られた有効性の情報ではないこと、及び収集例数が限られていたことから、本調査による有効性の評価には限界があるものの、本剤接種により肺炎球菌性肺炎に対する一定の発症予防の傾向は認められていることから、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副反応及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副反応は、使用成績調査から2例6件、自発報告から336例751件、文献学会情報から14例35件、その他（予防接種後副反応報告書、医薬品安全性情報報

告書等の情報を厚生労働省又は機構を介して入手し、報告した症例等) から 12 例 28 件の計 364 例 820 件であった。なお、感染症報告はなかった。

報告された事象はいずれも重篤な副反応であり、転帰は、回復 441 件、軽快 167 件、後遺症有り 4 件、未回復 71 件、死亡 35 件及び不明 102 件であった。主な事象は、発熱 97 件、注射部位腫脹 41 件、蜂巣炎 36 件、肺炎 35 件、注射部位紅斑 33 件、紅斑 31 件、局所腫脹 28 件、C-反応性蛋白増加 23 件、並びに白血球数増加及び注射部位疼痛各 20 件であった。「接種上の注意」から予測できない(以下、「未知」の)重篤な副反応は 216 例 344 件であり、そのうちの主な事象は、肺炎 35 件、呼吸困難及び間質性肺疾患各 9 件、疼痛 8 件、紅斑 7 件、腎機能障害、血小板数減少、肝機能異常及び筋力低下各 6 件、並びに食欲減退、横紋筋融解症及び肝障害各 5 件であった。

未知の重篤な副反応について、申請者は以下の旨を説明した。

食欲減退及び浮動性めまいについては、発熱、倦怠感、嘔吐等に伴って発現した事象が複数集積していることから、添付文書の「その他の副反応」の項に追記し、注意喚起する。その他の事象については、十分な情報が得られず評価が困難な事象を除き、いずれも呼吸器疾患、感染症、脱水等の既往・合併症、併用薬等による影響が考えられることから、本剤との関連性は明確ではないと考える。以上から、食欲減退及び浮動性めまいを除き、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

死亡に至った症例 25 例 35 件について、申請者は以下の旨を説明した。

死亡に至った 25 例で報告された 35 件の副反応のうち、2 件以上認められた事象は、肺炎 5 件、間質性肺疾患及び多臓器不全各 3 件、並びに突然死、死亡、発熱及び有害事象各 2 件であった。死亡症例はいずれも 70 歳以上の高齢者であり、感染症や呼吸器関連の既往・合併症等による影響が考えられる症例が 9 例であった。残りの 16 例については、臨床経過及び臨床所見等の情報が不足していた。本剤との関連性が明確な死亡例はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、再審査期間終了後に報告された副反応及び感染症の発現状況、並びに新たな対応の必要性について、申請者は以下の旨を説明した。

再審査期間終了日から平成 28 年 2 月 29 日までに報告された副反応は 375 例 850 件であった。報告された事象はいずれも重篤な副反応であり、転帰は、回復 442 件、軽快 243 件、後遺症有り 5 件、未回復 45 件、死亡 20 件及び不明 95 件であった。当該期間に報告された未知の重篤な副反応は 251 例 362 件であり、そのうちの主な事象は、肺炎 39 件、食欲減退 14 件、疼痛 13 件、浮動性めまい及び横紋筋融解症各 8 件、間質性肺疾患 7 件、並びに蜂巣炎、痙攣発作、末梢腫脹及び下痢各 6 件であった。これらの事象について、今回新たに注意喚起する食欲減退及び浮動性めまいを除き、本剤との関連性が明確な症例はないことから、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。なお、再審査期間終了日から平成 28 年 2 月 29 日までに感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 28 年 2 月 29 日までに、相互作用の疑われる副反

応発現例や相互作用に関する研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 11 月時点で米国、欧州を含む 75 か国で承認、販売されている。再審査期間中の平成 23 年に、豪州において重大な措置に係る報告が 1 報報告された。当該報告は、本剤の再接種後に重度の注射部位反応の発現が複数報告されたことを受け、これまで初回接種 5 年後の再接種が推奨されていた豪州において、免疫機能が正常な者に対しては 5 年後の再接種を避ける旨の勧告が出されたことに関する報告であった。当該報告について、申請者は以下の旨を説明した。

本剤の添付文書では、「重要な基本的注意」において、本剤の再接種時には注射部位反応の発現割合が高く、反応の程度が強くなる旨の記載があり、必要性を慎重に考慮した上で前回接種から十分な間隔を確保して再接種を行う旨の注意喚起が既になされていることから、現時点で当該報告を踏まえた新たな対応は不要と考える。

なお、当該 1 報を除き、再審査期間中及び再審査申請後の平成 28 年 2 月 29 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了日から平成 28 年 2 月 29 日までに、米国において、本剤の再接種により注射部位反応の発現割合が増加した旨の報告が 1 報報告された (*J Infect Dis.* 2010; 201: 516-24)。申請者は、「6. 重大な措置、海外からの報告」にも記載したとおり、本剤の添付文書では再接種について既に注意喚起していることから、新たな対応の必要はないと説明した。また、豪州において、肺炎球菌ワクチンの安全性に関する内容の報告が 1 報報告された (*Clin Infect Dis.* 2010; 50: 970-8)。申請者は、本報告において、用いられた肺炎球菌ワクチンが本剤であるか不明であること、及び本剤の添付文書では「接種不相当者」とされている 2 歳未満の者に対して、本剤とは異なる接種スケジュールで接種が行われていることから、新たな対応の必要はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上