

<機構における審査の概略>

今回提出された評価資料について

今回提出された評価資料及び参考資料の概略は以下の表の通りである。

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
国内試験 評価資料	B001	多施設共同無作為化 二重盲検	20～40歳の健康成人 (130)	V110/ニューモバックス	単回

	試験名	試験デザイン	対象（登録症例数）	試験薬／比較対照薬	投与期間
海外試験 参考資料	009	多施設共同無作為化 二重盲検	50歳以上の健康成人 (617)	Pn23(8+15)/ニューモバックス	単回

今回提出された試験は、いずれも現行ワクチン（ニューモバックス）との血中抗体価上昇比較試験であり、本剤（V110）の有効性を検証する無作為化比較試験は実施されていない。これについて申請者は、現行ワクチンの承認を得るための有効性試験が初回承認時に実施済みであり、B001 試験において本剤と現行ワクチンとの血中抗体価上昇の同等性が確認されたことから、さらに試験を実施する必要ないと判断したと説明している。

肺炎球菌性肺炎は特に高齢者や基礎疾患有する患者では重篤化しやすく、死亡率も高い(*Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 308-318) ことから、肺炎球菌ワクチンの主たる接種対象者は高齢者であると考えられる。申請者も、本剤使用の最適時期に関する見解として、特に基礎疾患有する者においては、接種を開始すべき対象年齢は 65 歳（基礎疾患がない高齢者においては、70 歳以上）が最適であると説明している。機構は、以上にもかかわらず B001 試験では 20～40 歳を対象とし、高齢者を対象とした試験を実施しなかった理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。B001 試験の目的は、本剤（V110）の血中抗体価上昇及び安全性について現行ワクチンを対照薬として比較検討することであり、2 群間で治験薬以外の要因を同一とし評価のバイアスを避ける必要があると考えたため、被験者を合併症の少ない若年健康成人とした。現行ワクチンの初回承認時の国内臨床試験では、30 例について 23 種の莢膜血清型に対する血中抗体価を測定したところ、若年成人 1 症例（3.3%）で抗体反応を示した莢膜血清型の割合が 6 種類 (<30%) にとどまったが、その他の 29 症例（うち 65 歳以上は 10 例）は 14 種類以上 (>60%) の莢膜血清型で抗体反応を認めており、ワクチン接種後にはほとんど抗体反応を起こさなかった日本人の高齢者は 1 例も認められていなかったことから、現行ワクチンの高齢者における有効性を否定する結果は得られていない。また、少なくとも 3 年以上前に 23 価の肺炎球菌ワクチン接種を 1 回受けた後のニューモバックス再接種と初回接種としてのニューモバックス 1 回接種の比較のため 50 歳以上の成人を対象に実施された海外臨床試験（007 試験）では 8 種類の莢膜血清型に対する特異抗体が測定された。両群を 50～64 歳と 65 歳以上の 2 つの年齢層に層別した比較において、初回接種、再接種の何れについても両年齢層で同様の抗体価の上昇が認められたことから、年齢による差はないと考えている。さらに、Rubins らの報告 (*J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431-440) において、接種後の抗体価の幾何平均値及び 2 倍より高い抗体上昇を示す被験者の割合

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貪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貪食能（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貪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、年齢とともに貪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る。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、Freccia, 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 のシステムティックレビュー (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≥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つた 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つた試験の多くは、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つた等の限界があつた。「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 のシステム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。

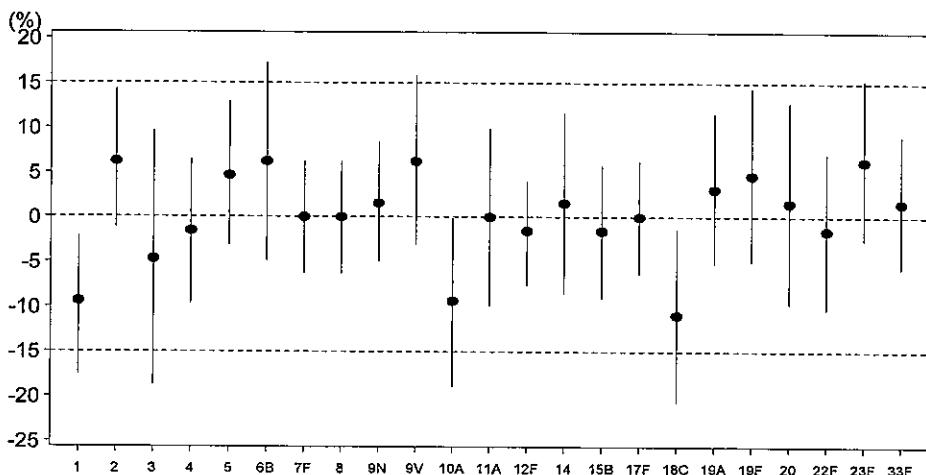


図 4-1 抗体反応率の差及び 90%信頼区間

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）もあつたが、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さった結果、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つたと推察された。

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、セファロスボリン系、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つたが、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つてゐる。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つた。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つたことから、全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つたが、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説明しており、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関する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つきりしない者
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（うつ血性心不全、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）または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、多発性骨髓腫、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、
 - 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、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（うつ血性心不全、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（うつ血性心不全、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

- 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

現行ワクチンの効能・効果に示された接種対象者は、初回承認取得時（昭和 63 年）に当時の米国添付文書を基に設定されたものであって、現在のガイドラインとの相違が認められる。

現行ワクチンの効能・効果に示された接種対象者以外の日本呼吸器学会接種ガイドラインで推奨されている接種対象者については、申請者は、今までに得られている日本及び海外で実施した観察研究データを使用して、これらの対象者への接種の妥当性を裏付けられるよう検討したいと考えており、さらに海外と本邦における投与対象は記載内容も含めて同一であることが望ましいため、今後、再接種及び易感染性患者の追加に関して、承認事項一部変更承認申請を念頭において必要な資料等を検討する予定である、と説明した。機構は、申請者の見解を了承し、後述のように、再接種及びインフルエンザワクチンとの併用等、ガイドラインとの相違に関しては、今後、適切な情報の収集も必要であると考える。

2) 再接種について

本邦における現行ワクチンの初回承認時には、再接種により強い局所反応が発生する懸念から、再接種・追加免疫をしてはならない旨を添付文書に記載することとされた。その後、1997 年に出された米国疾病管理センターによる肺炎球菌ワクチンの適応によれば、日常的に再接種を行うことは推奨されず、以下に該当する者にのみ 1 回だけの再接種が推奨されている：①2 歳以上の抗体価が早期に減少する高危険群（鎌状赤血球症などの脾機能低下、脾摘後、ネフローゼ症候群、腎不全、腎移植後、免疫能異常など）、②2 歳以上の高危険群で、接種時期が明らかでない群、③64 歳以下に接種して 5 年以上経過した 65 歳以上の成人。2 歳以上 10 歳未満の小児は前回ワクチン接種から 3 年以上経過した者とされている。

機構は、現在の国内外のガイドラインにおいて高齢者への再接種の推奨がなされていることから、申請者に再接種に関する情報を求めた。申請者は、肺炎球菌ワクチンを 1 回再接種した際の血中抗体価上昇及び安全性を確認した試験として、現行ワクチンを用いて再接種が行われた試験として、14 価肺炎球菌ワクチン接種後の現行ワクチンの再接種を検討した 004 試験及び現行ワクチンの再接種を検討した 007 試験の概略を提示し、再接種により血中抗体価は上昇し、安全性も許容できる範囲であると説明した。007 試験（初回接種 60 例、再接種 60 例）では、局所の中等度以上の疼痛及び/又は大きな硬結の発現率、及び 65 歳以上での全有害事象の発現率が再接種後に高い以外は、再接種における安全性は初回接種とほぼ同程度であった。しかしながら、本剤について再接種の有効性及び安全性に関する検討はなされていない。

肺炎球菌ワクチンを再接種した際の抗体価の上昇については、十分な検討がなされておらず、また、再接種の有効性を示す報告も無いが、以下のような報告はある。CDC による文献報告（MMWR 1997; 46: 1-24）によれば、肺炎球菌ワクチン接種により上昇した抗体価については、成人では少なくとも 5 年間は高値を維持でき、中にはワクチン接種前のレベルに低下するまで 10 年程度維持できるが、脾摘術後的小児や鎌状赤血球症などの脾機能不全の患者などの特定の集団

では3～5年で接種前レベルにまで低下するとされている。また、肺炎罹患経験のある高齢者でも初回接種の約5年後には抗体価が接種前レベルに低下することを示す報告もあり（*Vaccine* 2003; 22: 96-103）、その中では、再接種時には、初回接種時よりも低いレベルではあるが、抗体価の上昇が認められ、安全性にも問題がないとされている。しかし別の報告によると、23価の肺炎球菌ワクチン接種時の肺炎球菌に対する抗体価のレベルによって、発熱や痛みなどの副作用に差が生じるとの報告もあり（*Vaccine* 1997; 15: 1133-1137）、同時に試験されたインフルエンザワイルスワクチンでは、このような接種前抗体価の差による副作用の違いは見られず、肺炎球菌ワクチンの特性として、初回接種時よりも抗体価が高くなっている再接種時に副作用が高くなる可能性を示唆している。

機構は、本剤での再接種に関する情報が必要と考え、国内での検討の現状及び今後の計画を申請者に尋ねた。申請者は、現在までに国内における治験、市販後の調査、自発報告及び文献調査において、現行ワクチンを繰り返し投与された症例に関する有効性及び安全性の情報は全く収集していなかったが、日本でも米国と同様な条件で再接種を行うことができるよう、将来的には変更するべきと考えており、現在、その申請のために必要なデータ等の検討を行う、と回答した。機構は了承した。

3) インフルエンザワクチンとの併用について

23価肺炎球菌ワクチンはインフルエンザワクチンとの併用による259627人の65歳以上の高齢者を対象としたインフルエンザ・肺炎球菌肺炎の予防効果に関する大規模前向き研究により、その予防効果及び死亡率の減少効果が報告された（*Lancet* 2001; 357: 1008-1011）。また、同様の効果を慢性肺疾患を有する高齢者において検討した研究により、肺炎による入院のリスクが63%、死亡のリスクが81%低下することが報告された（*Vaccine* 1999; 17: S91-S93）。以上から、ACIPではインフルエンザワクチンと同時に10月から11月にかけて接種することを推奨している。しかし、23価の肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用については、文献上では以下のような様々な報告がなされている。有効性については両方併用することにより、肺炎の発症や肺炎による死亡を下げるとの報告もあるが（*Eur. Respir. J.* 2004; 23: 363-368）、一方で、フィンランドの高齢者では、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン併用では、肺炎の予防としてはインフルエンザワクチン単独と同等の効果しか認められないとの報告（*Vaccine* 1999; 17: 2493-2500）もある。安全性については、インフルエンザワクチン単独よりも、副作用は局所反応も全身反応も多く見られるが、投薬を必要とするような重篤なものについては有意差がなく許容できる安全性であるとされている（*Indian J. Med. Res.* 2004; 119: 108-114）。機構は、本剤とインフルエンザワクチンの併用における安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、19■～19■年に実施した14価の肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザワクチンを用いた515試験と530試験において、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種が良好な忍容性を示したことを説明し、B001試験成績はこれらの試験成績と同様の安全性を示していることから、本剤がインフルエンザワクチンと同時接種された場合には、良好な忍容性を示すと期待される、と説明した。

現在までに国内において、現行ワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種に関しては検討

された成績はないものの、申請者は、日本でもインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種は可能であると考えており、インフルエンザワクチンとの同時接種を日本でも行うために必要なデータの評価を始める検討している、と説明したため、機構はこれを了承した。

(4) 用法用量の妥当性について

B001 試験では治験薬は全て筋肉内接種されたが、申請時の用法は「皮下接種または筋肉内接種」となっており、投与経路による有効性・安全性に関しては、当初申請資料中には触れられていなかつたことから、機構は、投与経路の妥当性について申請者の見解を求めた。申請者は、以下のように説明した。

B001 試験は、現行ワクチンと本剤との比較が目的であったことから、すべて筋肉内接種に統一して治験薬を投与した。現行ワクチンにおいても筋肉内接種と皮下接種の有効性及び安全性の相違の検討を目的とした試験は実施されていないが、再審査期間に実施された使用成績調査における投与経路別の層別解析（全 561 例、筋肉内接種が 37.6%（211 例）、皮下接種が 62.4%（350 例））の結果、血中抗体価上昇については有効性解析対象症例の 236 例での抗体上昇率が 2 倍以上であった被験者の割合は、筋肉内接種が 94.2%（98 例/104 例）及び皮下接種が 88.6%（117 例/132 例）で有意差を認めなかった。一方、副作用発現率は筋肉内接種の 10.9%（23 例/211 例）と比較して皮下接種が 18.9%（66 例/350 例）と高かったが、これは筋肉内接種に副作用発現率が著しく低率（3.7%）である年齢 65 歳以上の症例が有意に多く認められたことが原因と考えられ、両投与経路の間に明らかな安全性の相違があるとは考えられなかった。

機構は、本製剤の用法・用量は現行ワクチンと同様であることに關し、了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤は現行ワクチンとは、若年成人における抗体価上昇の観点から同等の抗原性を示す 23 種類の莢膜血清型ポリサッカライドを含有するワクチンであると判断する。なお近年、現行ワクチンを含め肺炎球菌ワクチンの有効性に否定的な研究結果が多数報告されている状況であり、本剤の有効性についても提出された資料において示されてはいないが、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

重要であり、現在の国内外のガイドラインでは高リスクグループへの接種が推奨されていること、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こと、さらに、本剤以外に肺炎球菌による感染症の予防に使用可能なワクチンがないことから、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、早急に本剤の有効性を示す必要がある。これら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。

審査報告（2）

平成 18 年 7 月 12 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ニューモバックス®NP（申請時：ニューモバックス）
[一 般 名]	肺炎球菌ワクチン
[申 請 者]	萬有製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 2 月 28 日（輸入承認申請）

2. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（1）品質について

1) 培養工程の工程管理パラメータについて

バリデーションロットのデータのみでは、生産培養工程において [] 濃度を工程管理パラメータとして用いることの妥当性を十分に確認できなかった〔審査報告（1）参照〕ことから、さらに情報を求めたところ、生産培養において概ね一定の菌の増殖が得られていることを確認できた。また、種培養工程については、光学密度 (A_{600nm}) 及び [] 濃度のモニタリングのデータが示され、光学密度 (A_{600nm}) が工程管理パラメータに設定された経緯が説明され、機構は、以上について了承した。

2) 不活化工程の管理について

不活化工程の妥当性〔審査報告（1）参照〕に関して、機構はさらなる説明を求めたが、申請者は、すべての莢膜血清型についての不活化のバリデーションは行っていないが、現行ワクチンを含めた肺炎球菌ポリサッカライドワクチン製造の経験から、本剤の不活化条件においてすべての莢膜血清型で確実に不活化が行われることは間違いないと考える旨を回答し、新たな情報は得られなかった。

不活化工程以後の精製工程においてより高濃度のフェノールに暴露されること、製剤の製造の際に滅菌ろ過されること等を踏まえると、最終製品に肺炎球菌が混入する可能性はきわめて低いが、不活化工程は十分にバリデートされておらず、不活化の程度が一定していない面分について製造が続行される可能性が否定できず、製品の品質恒常性確保の観点からは問題があると考える。

3) 精製工程における微生物汚染について

機構は、バリデーションロット製造時の膜限外ろ過工程の最終保持液において頻繁に微生物汚染が認められていることから、申請者に対し、本工程における微生物汚染のリスクの管理状況と改善の予定について説明を求めたが、申請者の示した説明では管理体制が十分かは判断できず、また改善を行う必要はないとの回答であった。

他にも、バリデーションロット製造や工程内管理試験の際に、バリデーションの妥当性が確認できないほど作業員の操作ミスが多発していたことから、機構は、製造工程の管理状況を確認するための資料

として、他の規制当局による GMP 査察の報告書の提出を求めた。これに対し、申請者は、■■■■■ (■■) (20■年■月■～■日)、■■■■■ (■■) (20■年■月■～■日) 及び ■■■■■ (機構注：■■■規制当局) (20■年■月■～■日) の GMP 査察を受けたが、膜限外ろ過工程や微生物汚染に関する指摘事項はなかったと回答し、査察報告書は提出されなかった。

機構は、査察報告書を提出できない理由を説明するよう求めたところ、査察報告書の写しが提出された。■■■の査察報告書において、バリデーションロット製造時に工程中で実施されていた微生物限度試験を実製造では実施しないことについては次回の資料提出後に確認することとされていたことから、機構は、当該資料及びそれに対する評価に関する文書の写しを提出するようさらに求めた。これに対し申請者は、資料・文書は提出せず、以下のように回答した。

■■■においては、■■種類のみの莢膜血清型の製造方法変更を先行して申請し、GMP 査察を受けた後、それ以外の■■種類の莢膜血清型の製造方法変更に関する2回目の申請を20■年■月■日に行っており、2回目の申請資料が提出された後、■■■は、バイオバーデンに関する工程内管理試験を継続しないことを了承した。なお、本邦に対する申請資料には、■■■において2回に分けて提出した23種類すべての内容を含んでいる。

バイオバーデン試験を実施しないことについて、■■■により確認された経緯については説明されておらず、機構は、その妥当性を確認できていない。なお、本邦の申請資料には■■■の申請で提出した23種類すべての内容を含んでいるとされているが、■■■のGMP 査察報告書には本邦の申請資料では特定できない原薬ロットが記されており、申請者はこの記載内容を当該報告書を作成した■■■の査察官の誤記と説明している。

4) 原薬の規格及び試験方法について

肺炎球菌ワクチンについては、ワクチン等で通常設定される動物を用いた力価試験は設定されていないため、現行ワクチンでは各莢膜血清型ポリサッカライドの物理的化学的特性について規格及び試験方法で規定されており、本剤でも同様の考え方により、機構は特に以下の点について検討を行った。

<O-アセチル含量の規格値について>

申請資料に示された実測値は、ばらつきが非常に小さいが、規格値は平均値±50%と設定されており、これは平均値±30%以上に該当する型も複数あることから、機構は、規格値の設定根拠を説明すると共に規格値を見直すよう申請者に求めた。その際、新製法での製造実績が少ない場合には、従来製法で製造された原薬の実測値も勘案して暫定的な規格値を設定し、新製法原薬のロットデータが蓄積された時点で必要であれば一部変更承認申請を行うよう求めた。これに対し申請者は、新製法で5ロット以上製造されている莢膜血清1及び7F型については実測値に基づいて規格値を見直し、それ以外の莢膜血清型については暫定的に「平均値±25%」を規格値とした上で、新製法で5ロット以上のデータが収集された時点で規格値を再検討すると回答し、機構は了承した。

<平均分子量の規格値について>

平均分子量は、ポリサッカライドの抗原性を大きく左右する品質特性であり、O-アセチル含量と同様に、有効性を担保する最も重要なパラメータのひとつである。しかしながら、平均分子量の規格は下限値のみが設定され、その値も新製法のロットの実測値の平均値-10%を下回るような低い値のものもあり、申請者はその設定根拠を以下のように説明していた。

当初は、従来製法の 221 ロットの実測値から「平均値±3σ」、「平均÷2」あるいは「200kDa」の値のうちの一番高い値を平均分子量の下限値として採用したが、実測値の範囲が狭い場合は「平均値±3σ」は製造能を反映しない非現実的な厳しい規格になるため、さらに従来製法の 119 の追加ロットのデータを用いて規格値を再検討し、より一貫性のある「平均÷2」にて計算することにした。また、009 試験において、従来製法と新製法の各莢膜血清型ポリサッカライドの平均分子量に最大で 1.7 倍の差があつても、抗体価の上昇に大きな違いがなかったことから、平均分子量が一定以上であれば、免疫原性に違いはないことが裏付けられており、平均分子量の上限値は必要ない。

機構は、各莢膜血清型ポリサッカライドについて、有効性と分子量との関係は明確に確認されておらず、一定の免疫賦活活性を発揮し得る分子量範囲が明確になっていないことから、一定の分子量範囲の製品を供給することで、一定の有効性を担保する必要があること、新製法で製造されるロットの規格値は新製法の製造能を反映した規格を設定する必要があることを踏まえて、平均分子量の規格値を見直すよう求めた。申請者は、各莢膜血清型について、新製法の原薬 5 ロット以上が得られ次第、規格値を再評価すると回答し、既に 5 ロット以上のデータが得られている 12 種類の莢膜血清型ポリサッカライドについては、実測値に基づいて規格値が修正された。

なお、平均分子量の試験法についてバリデートされた分子量範囲は 5.9~788kDa とされている（バリデーションデータについては、現時点の申請資料では、CTD 第 3 部に必要な情報が掲載されていないため詳細は確認できない）が、17 種類の莢膜血清型の平均分子量の実測値はこの範囲におさまらず、規格外限値のみを見ても 23F 型は 940kDa とバリデートされた範囲外に設定されている。申請者は、最も高い分子量を示す 23F 型ポリサッカライドについて、本試験に用いるゲルろ過カラムの溶出画分の分子量を測定したところ、分子量分布は分子量の対数に線形相関しており、2000kDa 付近まで正しい分子量測定ができると説明している。しかし、定量性は確認されていないことから正しい平均分子量の値が得られるかは不明であり、機構は、この試験によって本剤の品質が適切かつ十分には担保されるかは確認できていない。

<原薬のエンドトキシン規格について>

機構は、新製法で製造された莢膜血清 3 及び 4 型のポリサッカライド原薬のエンドトキシン実測値に基づき、エンドトキシンの規格値を他の莢膜血清型と同等に 10EU/mg 以下に変更するよう申請者に求め、対応された。

5) 製剤の規格及び試験方法について

製剤のロット分析結果として、009 試験に用いたロット、パイロットスケールで製造した 3 ロット及び実生産スケールで製造された 6 ロットのデータが示されたが、いずれのロットについても規格試験項目のうち一部を実施していなかった。実生産スケールですら 6 ロットとも浸透圧比及び不溶性異物試験が実施されておらず、発熱試験は B001 試験に使用した 1 ロットについてのみ実施されていた。機構は、規格及び試験方法に設定された試験項目すべてについて、3 ロット以上の試験結果を提出するよう求めたが、申請者は、それらの試験結果は存在しないと回答した。

また、浸透圧比、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、不溶性異物試験（検査）、実容量試験、フェノール含量試験については、規格値の妥当性を示すデータとして従来製法で製造されたロットの試験結果が示されていた。機構は、従来製法のロットのデータを新製法の製剤の規格値の妥当性の根拠として用いた理由の説明を求め、さらに、すべての規格試験項目について、新製法で製造した製剤の実測値

に基づいて妥当性を説明するよう求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

従来製法製剤のデータを示した理由は、それらの試験項目の試験結果として存在する唯一のデータであったからであり、現在、新製法で製造した製剤に関して該当の試験項目のデータが存在しない。今後、新製法で製造した製剤 3 ロット以上について、規格及び試験方法に設定された試験項目すべてについての試験結果を 7 月中に提出する。

規格及び試験方法の実測値を取得していないにもかかわらず規格値を設定し、承認申請すること自体、異例であり、また、海外での販売実績を考慮すると新製法製剤での実測値が得られていないとは考えにくい。実際、新製法製剤の異常毒性否定試験、発熱試験、実容量試験及びフェノール含量試験の結果は別の項目に示されており、回答と矛盾している。

<実容量試験について>

実容量試験の規格を「本品 10 バイアルの平均実容量が、0.5mL 以上 ■mL 以下である。本品 1 バイアル当たりの実容量が、0.5mL 以上 ■mL 以下である。」としているが、“0.5mL 以上”との規格では本剤の用量 0.5mL をシリソジに採取できない可能性があること、第十五改正薬局方において注射剤の実容量試験は採取容量試験に変更されていることから、適切に対応するよう求めた。申請者はこれに対応すると回答し、機構は了承した。

<異常毒性否定試験について>

申請者は、新製法により製造された製剤 6 ロット中、1 ロットが不適合であった理由について、製法変更によるものではないと主張していた〔審査報告（1）参照〕が、国立感染症研究所で実施された特別審査において、新製法製剤は異常毒性否定試験における体重減少率が従来製剤に比べて明らかに大きいことが確認されたことから、機構は、再度申請者の見解を求めた。申請者は、自家試験成績の結果では、従来の製造法の製剤と新製造法の製剤の試験結果に大きな違いはなく、その原因について説明するデータを持ち合わせていないと回答した。

国家検定の異常毒性否定試験で不合格となった従来製法の製剤ロットでは、対照群に比較して有意に高い体重減少率に加えて脱毛や血液学的・病理学的異常所見が認められたのに対し、特別審査においては、新製法製剤では血液学的・病理学的異常所見は観察されていない。異常毒性試験における従来製法製剤と新製法製剤との体重減少率が異なる理由については現時点では不明であるが、機構は、従来製法の製剤と新製法の製剤とは特性が異なるものと考える。

<エンドトキシンについて>

エンドトキシン試験の規格値は 25EU/mL 以下とされていたが、実測値はすべて 5EU/mL 未満であることから、機構は、規格値を見直すよう求め、10EU/mL 以下に変更された。

<不溶性微粒子試験について>

局方製剤総則の注射剤に規定されている不溶性微粒子試験が規格に設定されていなかったため、これを規格に設定して実測値を提出するよう求めたところ、これを規格に設定し、試験成績を平成 18 年 9 月に提出すると回答された。

(2) 安定性に関する資料

1) 原薬の安定性について

機構は、最新の安定性データを提出するよう求めたが提出されなかつたため、再度、提出を求め〔審査報告(1)参照〕、提出された最新のデータについて平均分子量の明らかな低下はないことを確認した。

2) 製剤の安定性について

長期安定性試験においては、製剤の規格及び試験方法に設定されている項目の一部（性状、pH、無菌試験、エンドトキシン試験、フェノール含量試験）及び相対分子量が評価されており、有効成分そのものを評価するのは相対分子量試験のみである。他の項目について試験したデータの有無を尋ねたところ、パイロットスケールロットについて定量的速度比濁法で測定したポリサッカライド含量の安定性データが参考として提出されたが、0ヶ月の次は24ヶ月まで測定されておらず、提出された3ロットすべてについて、莢膜血清1、9V、11A及び33F型のポリサッカライド含量が低下しており、24ヶ月で規格下限値近くまで低下する莢膜血清型ポリサッカライドもあった。

申請者は、相対分子量試験は免疫原性と関連する指標としているが、この試験は製剤の規格試験としては採用されていない。また、この試験は分解したポリサッカライドも効力のある成分として評価されてしまう試験条件のため、実際、ポリサッカライド含量が低下していても相対分子量試験では変化が検出されない。さらに、平均分子量の試験方法とポリサッカライド含量の試験方法との組み合わせであることから精度と特異性に関するバリデーションしか評価しておらず、「4) 原薬の規格及び試験方法について<分子量分布の規格値について>」の項に示した定量性についての疑問は相対分子量試験にもあてはまる。

一方、保存期間中、pH及びフェノール含量が経時に低下する理由〔審査報告(1)参照〕について申請者は、決定的なことは言えないが、①溶液とバイアルのヘッドスペースガスとの相互作用、②ポリサッカライドのO-アセチル基側鎖が加水分解された可能性が考えられるが、pHの変化は規格の範囲内で問題ないと再回答した。なお、フェノール含量が低下する理由については、これまでのところ得られていない。

①は二酸化炭素が溶液に溶解することを意味しているが、容器の密封性に問題がないのであればpHが1近くも変わることは考えにくい。また、仮に二酸化炭素が溶解するのであれば、保存直後からpHが変化すると考えられるが、保存1年以降の変化が大きいことから、含有成分の分解が原因である可能性が高いと考えられる。②の可能性については、アセチル基側鎖の加水分解は有効成分の分解を意味し、ポリサッカライド含量が低下していたことにも一致する。機構は、ポリサッカライド含量の安定性データは参考情報である上、0ヶ月以降24ヶ月までの間のデータが無く経時的变化が確認できること、24ヶ月で規格下限値近くまで低下する莢膜血清型ポリサッカライドもあることから、提出された資料及び回答からは、本剤の有効期間を2年とする根拠は不十分と考える。pHの変動が少ない1年内は有効成分の分解は少ないと考えられることから、有効期間は1年とすることが妥当と考える。ただし、適切な長期安定性試験計画に基づき、新製法で製造された製剤3ロット以上のデータが得られれば、軽微変更届で有効期間を延長することは可能と考える。申請者はこれを了解し、製剤の有効期間は1年として長期安定性試験計画を提出すると回答した。

(3) 本剤と従来製法製品との比較

従来製法で製造された原薬と新製法で製造された原薬については、NMRでの確認試験、O-アセチル含量、ピルビン酸含量、平均分子量、ポリサッカライド含量、たん白質含量、核酸含量、C-ポリサッカ

ライド含量の他、工程由来不純物として、酢酸ナトリウム、残留溶媒及び水分について比較した結果が示されている。このうち、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性が否定できない違いとして、以下が観察されている。

平均分子量については、莢膜血清4型（現行製法；537、新製法；1271）、5型（492、754）、8型（1042、696）、10A型（809、663）、18C（969、677）、19F型（834、699）で平均分子量の違いが大きく、特に4及び8型は、各ロットの分子量の分布範囲は明らかに異なっている。

C-ポリサッカライドは炎症性の反応を惹起し、副作用の原因となる可能性がある不純物であるが、多くの莢膜血清型において、従来製法原薬に比較して新製法原薬で増加している。申請者は、23種の莢膜血清型全体のC-ポリサッカライド含量平均値は、新製法原薬では従来製法製剤に比較して約50%増えており、今後、継続して評価するとしている。なお、新製法製剤についてはC-ポリサッカライド含量が規格に設定されているが、従来製法製剤では規格とされていなかったため、製剤での含量は比較できない。

また、特別審査での異常毒性否定試験において、新製法製剤は体重減少率が従来製剤に比べて明らかに大きく、反応性も異なっていた（(1)-5）製剤の規格及び試験方法、<異常毒性否定試験>参照）。

（4）本剤の有効性について

申請者が、本剤の有効性を主張する根拠は、①現行ワクチンを含め、肺炎球菌ワクチンの有効性及び安全性は十分に確認されており、②提出した申請資料（及び照会に対する回答）の内容から、現行ワクチンと本剤の品質・有効性・安全性は同等と考えられることである。①については、肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの高齢者等のハイリスク集団における有効性に疑問を呈する論文報告が相次いでいる〔審査報告(1)参照〕が、医療・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もあるものと考える。また、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、従って、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。②については、品質面から現行ワクチンと本剤とで違いが観察されており、臨床的な同等性の評価は、主たる接種対象者である高齢者とは免疫反応性が異なる可能性のある健康成人を対象として行われていること、臨床効果の評価指標として十分ではない抗体価の上昇のみで評価されていることから、申請の効能・効果の範囲での現行ワクチンとの臨床的同等性は十分には確認できていないと考える。しかし、感染予防効果との関係は確認されていないものの、本申請資料において現行ワクチンと本剤の接種による血中抗体価上昇は同程度であり、免疫能の賦活化が期待できること、さらに、薬剤耐性肺炎球菌の増加から感染予防の重要性が増しているにもかかわらず、本剤と同様の効能・効果を有する予防薬が無いことから、現行ワクチンと比較して本剤の品質・安全性に明らかな問題が無いことを確認すること、また、本剤の有効性を確認する市販後調査を課した上で、本剤を承認することは可能と考えた。この機構の判断の妥当性について専門協議で議論した結果、社会的ニーズを勘案した上で、機構の判断は専門委員より支持された。さらに、本剤の有効性は明確に確認されていないことについて臨床現場に適切に情報提供し、本剤の必要性を厳密に判断して使用すべきであるとの意見、早急に本剤の本邦における有効性を示す必要があるとの意見が出された。

（5）市販後調査について

専門協議においては、本剤が承認された場合に実施する本剤の有効性を確認する市販後調査計画についても議論され、有効性を確認する市販後調査の必要性については専門委員全員から支持された。さらに調査の内容としては、過去の肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した試験・研究において有効性が明確

にされなかつたことを踏まえ、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する食食活性や補体活性等、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関の判断は、専門委員から支持された。機関は、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。

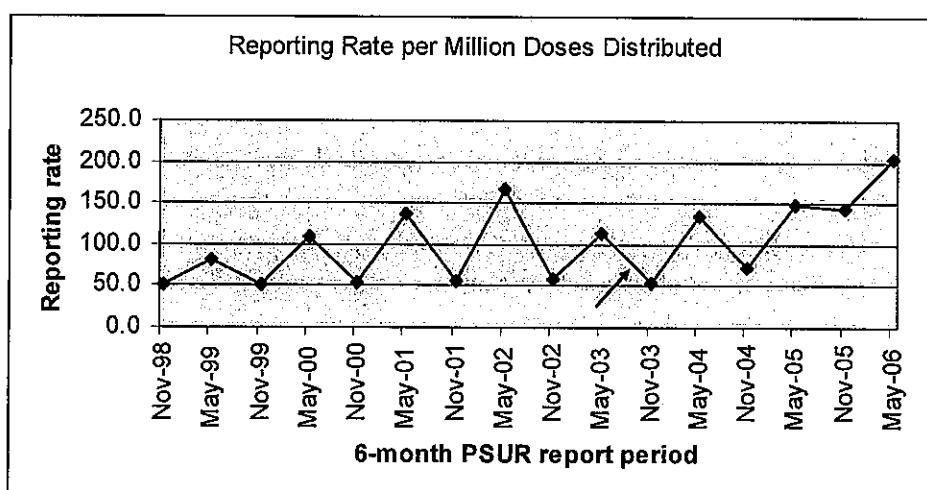
また専門委員からは、現行ワクチンに関する医療従事者、接種対象者向けのパンフレットや申請者のホームページにおける情報提供の内容は、本剤の有効性を誤認させる可能性があることから、適切に指導する必要があるという意見が出された。機関は、これについて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に相談するよう申請者を指導した。

(7) PSUR について

機関は、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 カ月）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莢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カ月間（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100万本当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國、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、慢性腫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、本変更に併せて、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 歳の健常成人を	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		ニューモバックス N=309	
	n	%	n	%
耳痛	0	0	3	1