

調査結果報告書

平成 21 年 10 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名] ニューモバックス NP

[一般名] 肺炎球菌ワクチン

[承認取得者] 萬有製薬株式会社

[効能・効果] 投与対象：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

[用法・用量] 1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。

[調査担当部] 安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

本邦の肺炎球菌ワクチンについては、再接種不可とされており、また、他の不活化ワクチン接種との投与間隔については、6日以上あけることと設定されている。

今般、社団法人（以下、(社)）日本感染症学会、(社)日本化学療法学会、(社)日本呼吸器学会、日本環境感染学会より、「肺炎球菌ワクチンの添付文書記載事項の一部改訂について」の要望書が平成21年9月25日に厚生労働大臣宛に提出されたことから、医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構安全第二部」）は、「肺炎球菌ワクチンの再接種時の安全性について」（薬食安発1009第5号、平成21年10月9日）を受け、肺炎球菌ワクチン再接種不可を継続する必要性並びにインフルエンザワクチン等、他の不活化ワクチンとの同時接種の可能性について検討を行った。

1. 再接種について

(1) 本邦の状況

本剤は23価肺炎球菌ワクチンである。本邦においては、本剤に先行し、23価肺炎球菌ワ

クチン（販売名：ニューモバックス。以下、旧製剤）が承認・販売されていたが、製造方法、規格及び試験方法等を変更した本剤が平成18年10月20日に承認され、旧製剤から本剤への切り替えがなされた。

本剤の審査過程において、国内外のガイドラインで高齢者への再接種が推奨されていることから、申請者に対し、再接種に関する情報の提出が求められた。しかしながら、申請者から提出された資料は、14価肺炎球菌ワクチン接種後に本剤の投与を行った外国試験成績（004試験）および旧製剤の再接種について検討した外国試験成績の中間報告（007試験）の概略のみであり、本剤が再接種された際の情報は不十分であると結論されている¹⁾。

(2) 海外の状況

当時販売されていた14価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²⁾ことから、当初は米国においても再接種不可とされていた。しかし、その後の試験^{3),4)}において、4年以上経過後に再接種した場合には初回接種時と比べて副反応の発現率は増加しないことが確認された³⁾ことから、1997年にCenters for Disease Control and Prevention（CDC）より、初回接種から5年以上が経過している者については、再接種を推奨する旨¹⁾が公表され、その旨が米国の添付文書に記載されるに至っている⁵⁾。

欧州については、米国で上記の添付文書の変更がなされた後に、添付文書の改訂がなされ、公的な勧告に基づき、再接種の接種時期や必要性について検討することとされている。

なお、海外で販売されているPneumovax II（欧州）やPneumovax23は、本剤と同一の製剤である。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

(1) 本邦の状況

本剤承認時には、下記の理由から、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種については引き続きの検討が必要と判断されている¹⁾。

- ・ 23価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、双方の抗体価上昇が認められ、安全性についても問題なかったとする報告がある一方、両ワクチンを併用しても肺炎予防効果は単剤使用時と同様であり、肺炎予防効果としては、インフルエンザワクチン単独接種時と相違は認められないとする報告や、忍容性に問題は認められなかったもののインフルエンザワクチン単独投与時よりも局所性及び全身性の副反応が多く認められたとの報告もあり、一定の見解が得られていないこと
- ・ 本邦において、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する情報がないこと

その結果、現在の添付文書においては、「用法・用量に関連する接種上の注意」の項に「他のワクチン製剤との接種間隔として、生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。」と記載されるに至っている。

(2) 海外の状況

米国添付文書では、ACIP の提言等を基に、インフルエンザワクチンと同時接種（別の腕に個別に接種）しても、各々の副作用（副反応）の増加や抗体産生の低下が認められないことが記載されている。

III. 機構における調査

1. 再接種について

機構は、本剤再接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤再接種に関する研究報告について

(社)日本感染症学会等からの要望書に引用された本剤再接種にかかる国内情報は下記の通りであった。

1) 大石ら（平成 20 年度厚生労働科学研究）

日本呼吸器学会及び日本感染症学会の理事・評議員等を対象としたアンケート調査の結果は下記の通りであった。

- ・ 接種後 5-6 年経過後には特異抗体価が低下していること
- ・ 再接種により抗体価が上昇すること
- ・ 再接種を受けた患者 49 例のうち、4 例の副反応が報告されたものの、いずれも軽症であったこと

2) 高山ら⁶⁾

初回接種 5 年後に再接種を実施した 12 例中 1 例に局所の発赤、腫脹、疼痛が認められたものの特記すべき副反応の報告はなかった。

3) 川上らの報告（平成 19 年度厚生労働科学研究）

再接種 33 例中 3 例に副反応がみられたが、いずれも接種部位の腫脹のみであった。初回接種例 24 例と再接種例 17 例について、接種後の血清型 6B、14、19F、23F に対する血清抗体濃度の比較を行ったところ両群間に差は認められなかった。

(2) 国内の副作用（副反応）報告状況について

平成 16 年 4 月 1 日より平成 21 年 9 月 30 日までに報告された本剤の副作用（副反応）報告 643 例 1,466 件のうち、51 例 111 件が再接種時の副作用（副反応）であり、うち重篤とされたものは 3 例 5 件（左上腕皮膚炎、肺炎、発赤、腫脹、痛み、各 1 件）であった。いずれの症例も回復しているものの、うち 2 例については、前回接種時から 5 年以上経過した症例であった。なお、これらの副作用（副反応）は、いずれも初回接種時にも報告がある副作用（副反応）であった。

(3) ガイドライン等の本剤再接種に関する記載について

- 1) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices⁷⁾

1997年に発表された Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の肺炎球菌性疾患の予防に関する勧告では、肺炎球菌ワクチンの再接種について下記のように述べられている。

血清型特異抗体レベルは、肺炎球菌ワクチン接種から 5～10 年後には低下するが、中には通常よりも速く低下する集団があるため、防御効果を持続するために再接種が必要であることが示唆されている。再接種が推奨されている集団は以下の通りである。

- ・ 重篤な肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い⁸⁾ 2 歳以上の者、及び肺炎球菌抗体レベルが急速に低下する可能性のある 2 歳以上の者のうち、初回接種から 5 年が経過した者に 1 回の再接種
- ・ 重度の肺炎球菌感染症のリスクが極めて高い小児のうち、初回接種時の年齢が 10 歳以下であった場合、以前の接種から 3 年後に再接種
- ・ 初回接種時の年齢が 65 歳未満であった現在 65 歳以上の者に初回接種から 5 年以上経過した後に再接種

その他、下記の旨が記載されている。

- ・ 肺炎球菌ワクチンを 3 回以上接種した場合の安全性については十分なデータが得られていないため、通常、2 回目以降の再接種は推奨されないこと
- ・ 再接種後の副反応については、初回接種後 2 年以内に再接種した成人では局所反応が初回接種時よりも重症化することが報告されているが、4 年以上の間隔をあけて再接種すれば、副作用の発現率の上昇とは関連しないことが示唆されたこと
- ・ 肺炎球菌ワクチンの 2 回目の接種後には、重度の局所反応が生じることがあるが、副作用（副反応）の発現率は初回接種時よりも高くないこと

以上の情報より、機構は、本剤再接種について以下の通り考える。

本剤承認時より、旧製剤においては、再接種の安全性及び有効性が確認されており、また、米国 ACIP のガイドラインにて本剤再接種の必要性が説かれている状況にあった。しかしながら、本製剤での再接種の安全性・有効性に関する情報が得られていないことから、本剤の再接種については、引き続き検討すべきであると審査報告書¹⁾に結論されている。今般、本剤承認後に得られた情報について検討を行ったところ、本剤再接種時の日本人における安全性・有効性に関する報告があり、いずれの報告においても本剤の安全性・有効性に問題が無いと結論されており、本剤再接種について、問題となる点は報告されていなかった。しかしながら、機構に報告されている副作用（副反応）報告を検討した結果においては、初回接種より 5 年以上経過した症例においても注射部位反応の副反応が報告されていたことから、一定の割合の患者で注射部位反応が認められる可能性に留意する必要があると考える。よって、機構は、本剤再接種のベネフィットが注射部位反応発現等のリスクを上回ると考える場合には、本剤を再接種しても差し支えないと判断した。また、本剤の添付文書上、接種不相当者として、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者が挙げられているが、ACIP のガイドラインでは、これらも再接種の対象とされていることから、今般、本剤既接種者を接種不相当者から削除するに際し、これらについても接種不相当

者から削除することが適切と考える。なお、今般、接種不相当者より削除したいいずれの対象についても、本剤投与に際しては、リスク・ベネフィットバランスを勘案した上で、投与の要否等を検討することが必要と考える。

2. インフルエンザワクチンとの同時接種について

機構は、本剤とインフルエンザワクチン同時接種時の安全性及び有効性にかかる情報として、以下の情報を基に検討を行った。

(1) 本剤とインフルエンザワクチン同時接種に関する研究報告について

本邦における本剤の承認後に肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン同時投与にかかる報告として下記2報が公表されていた。

1) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa⁹⁾

中国において、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザワクチンを含む種々のワクチンを同時接種した際の安全性が検討された。その結果、本剤の接種をうけた者(65歳以上)61.2%(63/103名)に接種部位の疼痛が認められたが、アレルギー様反応はみられなかった。他のワクチンと比較して、本剤による投与部位反応の発現率は高かったものの、副作用(副反応)は大半が中等度であり、72時間以内には消失する一時的なものであるため、同時接種については実行可能であると判断されている(本剤とインフルエンザワクチンを併用した例数については明記されていない)。

2) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab.¹⁰⁾

アダリムマブ投与中の関節リウマチ患者に対して、本剤とインフルエンザワクチンを同時接種した際の免疫応答が検討された。関節リウマチのプラセボ治療をうけている対象者(52% 57/109例)と比較して、アダリムマブ投与患者においても同程度(53% 52/99例)の抗体価が得られたことから、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種による有効性と安全性が得られたとしている。

(2) ガイドライン等の本剤とインフルエンザワクチンの同時接種に関する記載について

1) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹¹⁾

ACIPの提言において、肺炎球菌ポリサッカライドワクチンと不活化インフルエンザワクチンを同時接種しても副反応の発生率や重症度が增大することなく、十分な効果が得られることから、双方のワクチン接種が必要と考えられる者に対しては、同時接種することが推奨されている。

2) (社)日本感染症学会提言「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」

上記のACIPの提言等を根拠として作成されており、下記を根拠に本剤とインフルエ

ンザワクチンの同時接種が許容されることが望まれている。

- ・ 本剤とインフルエンザワクチンを併せて接種することにより更なる効果が期待できること
- ・ 諸外国では、インフルエンザワクチンとの同時接種が広く行われており、安全であることが知られていること

3) H1N1 Clinicians Questions and Answers¹²⁾

不活化 H1N1 ワクチンと肺炎球菌ワクチンとの同日接種が提言されている。

国内では同時接種に関するガイドラインはないが、一方、同時接種を不可とするような根拠もなかった。

(3) 国内の副作用（副反応）報告状況について

副反応報告に、本剤とインフルエンザ HA ワクチンとの同時接種された症例は、重篤 1 例、非重篤 1 例の計 2 例 2 件（感染性心内膜炎、適用部位疼痛、各 1 件）であった。感染性心内膜炎を発症した症例は、僧帽弁狭窄症のため僧帽弁交連切開術施行後の症例であり、本剤投与 2 ヶ月後に感染性心内膜炎を発症したが本剤との因果関係は不明とされている。

機構は、これらの情報を踏まえ、以下の通り考える。

承認審査時に不足しているとされた本邦における本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種に関する情報については確認できなかったものの、下記の理由により、本剤とインフルエンザワクチンの同時投与を不可とする理由は見当たらないと判断した。

- ・ 海外データではあるものの、新たな 2 報の論文が公表され、安全性及び有効性にかかる大きな問題点は指摘されていないこと
- ・ 本剤承認審査時に既に検討されている文献も含め、これまでに報告されている海外データにおいて、本剤とインフルエンザワクチンの同時接種は有益であるとの報告が複数確認出来たこと
- ・ 安全性上の懸念が記載されている報告についても処置を必要とするような重篤な副反応については、併用時と非併用時で差が認められていないこと

VI. 総合評価

以上のような調査の結果、機構は、下記を遵守した上で本剤の再接種を可能として差し支えないと判断した。また、放射線、免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後まもなくそのような治療を受ける者についても ACIP のガイドライン等で再接種の対象とされていることから、併せて、接種不適当者より削除することが適切と判断した。

- ・ 初回接種から十分な時間を空けること（十分な時間を空けずに再接種を実施すると注射部位反応のリスクが増大するため）
- ・ 全ての者に対して、本剤の再接種が必要とは考えられないことから、国内外のガイドライン等を参考にしつつ、リスクを上回るベネフィットが得られると考えられる者に

のみ投与すること

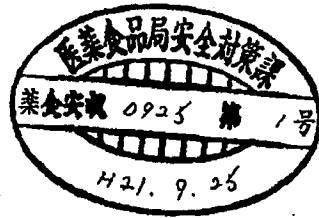
- ・承認取得者は、関連学会等と協力した上で、本剤の再投与が推奨される患者について、エビデンスに基づいて適切に情報提供すること

また、本剤とインフルエンザワクチンとの同時接種については、国内データの集積は確認できなかったものの、今般のH1N1 新型インフルエンザ対策のガイドライン等においてもその同時投与が推奨されていることから、リスクベネフィットを考慮した上で、医師が必要と判断する場合には同時投与して差し支えないと判断した。

なお、総合機構に報告されている副作用（副反応）をみても、5年以上経過後に本剤の再投与を行った場合においても、注射部位反応が一定の割合で発生する可能性が想定されることから、その旨の情報提供、並びに、局所反応の対処方法等について、関連学会と協力し、適切に情報提供していくことが重要であると考えます。

1) ニューモバックス審査報告書

- http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g061003/63015300_21800AMY10131_A101_1.pdf
- 2) Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148-54.
 - 3) Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Reactivity and antibody responses of volunteers given two or three doses of pneumococcal vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177:220-5
 - 4) Rigau-Perez JG, Overturf GD, Chan LS, Weiss J, Powars D. Reactions to booster pneumococcal vaccination in patients with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:199-202
 - 5) Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. Vol. 46/ No. RR-8. 1997
 - 6) 感染症学雑誌 83(2): 183, 2009
 - 7) Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR*, Vol.46/No.RR-8, 1997
 - 8) 機能的または解剖学的無脾症（例えば、鎌状赤血球症、脾摘出）の者、HIV感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の者、他の免疫抑制状態（例えば臓器移植、骨髄移植の状態）にある者、免疫抑制化学療法を受けている者等
 - 9) Li Hua et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 6, 130-6.2008
 - 10) Jeffrey L. Kaine, et al. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *J Rheumatol* ;34:272-9.2007
 - 11) General recommendation on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR-15): 1-48 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
 - 12) H1N1 Clinicians Questions and Answers http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm



平成21年9月25日

厚生労働大臣 殿

社団法人日本感染症学会理事長

岩本 愛吉

社団法人日本化学療法学会理事長

戸塚 恭彦

社団法人日本呼吸器学会理事長

貫和 敏博

日本環境感染学会理事長

大久保 啓

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

私ども4学会は、感染症とそれに対する化学療法および予防の研究を通じて人類の福祉と健康増進に寄与することを主な使命としております。近年、薬剤耐性菌が社会的にも大きな問題となっておりますが、中でも市中肺炎や細菌性髄膜炎の主要な起炎菌である肺炎球菌における薬剤耐性化の蔓延は重大な問題であり、その克服は4学会のみならず関係諸学会における懸案事項となっております。

肺炎球菌感染症は頻度が高く、しかも重症化し易く、65歳以上の高齢者においては肺炎罹患と死亡の第一位を占めております。さらに近年では、ペニシリンをはじめとする多くの薬剤に耐性を示す多剤耐性肺炎球菌が急増しており、治療困難例も増加しております。高齢化社会の到来した今日、その治療だけでなく予防は極めて重要と考えられます。肺炎球菌ワクチンによる予防効果は薬剤感受性に影響されないため多剤耐性肺炎球菌に対しても有効であることが大きな利点です。

肺炎球菌ワクチンは米国での認可以来、世界各国で広く使用され有効性、安全性が確立されております。米国では政府レベルで本ワクチンの接種が勧告されて 65 歳以上の高齢者の 65%以上が既に接種済みであり、欧州諸国でもインフルエンザワクチンと並んで高齢者に対する本ワクチンの接種が政府レベルで勧奨されています。本邦では、認可された 1988 年以降しばらくは接種者数が年間 1,000 人程度でしたが、2002 年以降接種者数が急増して最近では年間 28 万人前後となっており、今後ますます増加すると考えられます。本邦で本ワクチンに対する公費助成を最初に施策・導入した北海道瀬棚町では他の施策とも相まって、導入 2 年後から国保老人医療費が明らかに低減しており、諸外国と同様の医療経済効果が本邦でも期待できると考えられます。また、同様に長野県波田町においても医療費の抑制と肺炎患者の低減を目的に公費助成が導入され、接種後の肺炎による死亡率の低下が報告されております。

肺炎球菌ワクチンの予防効果は 5 年以上持続するとされておりますが、接種により上昇した特異抗体濃度は時間の経過とともに低下し、高齢者や呼吸器、循環器に基礎疾患を有する人では低下しやすい傾向にあることも報告されています。特異抗体濃度の低下は肺炎球菌性疾患の重症化リスクの増加につながるおそれがあるため、抗体水準を維持するための再接種が必要です。初期の研究では、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、当初は米国でも再接種は禁忌とされておりました。しかし、その後の試験において、4 年以上の間隔を空けて再接種すれば、初回接種時に比べて副反応の発現率は増加しないことが確認されています。これらの結果を踏まえ、CDC は 1997 年に肺炎球菌ワクチンの初回接種から少なくとも 5 年が経過していれば再接種を条件付で認めることとなり、現在は、米国の他にもヨーロッパ、オーストラリアなど承認販売されている 36 ヶ国の全てで再接種が行なわれているなど、本邦を除く各国では再接種が既に公知のものとなっております。

現在、本邦では添付文書の接種不相当者欄(1)に「過去に、含有莢膜型の組成の如何にかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応(注射部位の疼痛、紅斑、硬結等)が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。」と記載され、再接種は禁忌となっております。しかしながら、接種が急増した 2002 年以降の既接種者で接種後の期間が 5 年を経過し始めており、高齢者やハイリスクの方にとっては、既に切実な問題となっております。

更に、平成 21 年 5 月に日本感染症学会からの緊急提言である「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」において言及しましたとおり、新型インフルエンザ (swine-origin influenza A(H1N1)) 対策の観点からも、再接種の必要性が高まっております。また、新型インフルエンザのみならず、季節性インフルエンザ対策においても、肺炎球菌ワクチンの接種を行うことが望ましいため、再接種が可能となることが期待されてお

ります。

一方で、前回要望書を提出致しました平成18年以降、国内においても臨床研究として再接種の検討が複数行われ、その結果が報告されております^{1)~3)}。これらの報告では、添付文書の接種不適合者の記載にあるような、再接種に伴う著しい局所の副反応は認められておらず、全身性の重篤な副反応も認められておりません。再接種に伴う主要な副反応は、接種部位の局所反応であり、特別な処置を必要とするものではありませんでした。これらの報告の概要を別紙に示します。また、我が国における再接種の安全性に関する成績は海外で実施された Jackson らの報告と矛盾しません⁴⁾。

私ども4学会は新たに23価肺炎球菌ワクチンの再接種に関する報告において、上述の通り再接種に伴う重篤な副反応が認められていないこと、再接種時に予想される主要な副反応である接種部位の局所反応も、特別な処置を必要とするものではなく、初回接種時と同様に一般的な処置で十分対応可能であると考えております。従って、私ども4学会は平成18年に提出した要望書の事由に加え、改めて本要望書におきまして、肺炎球菌ワクチンの再接種が可能となるよう、添付文書における「接種不適合者」の記載事項(1)の削除を要望いたします。ご検討よろしくお願い申し上げます。

以上

(別紙)

本邦における 23 価肺炎球菌ワクチン再接種に関する検討報告の概要

1) 厚生労働科学研究補助金 (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：分担研究 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)

再接種に関するアンケート調査を実施し、再接種の実施経験者 46 名のうち 4 名が再接種による副反応を経験していたが、いずれも軽症であった。報告のあった副反応は、注射部位の局所的腫脹 2 例、発疹、筋肉痛、倦怠感がそれぞれ 1 例であった。注射部位の腫脹をきたした 2 例のうち、1 例は 10 cm 以上、1 例では 10 cm 以下の腫脹であり、特別な治療なしに軽快した。(大石和徳他、肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究、論文投稿中)

2) 高山直秀他、当院ワクチン外来における肺炎球菌ワクチン接種状況、感染症学雑誌 83(2):183, 2009

過去 10 年間の接種状況を調査した結果、初回接種 5 年後に追加接種を受けた例が 12 例あった。これら 12 例中局所の発赤、腫脹、疼痛を訴えた 1 名を除いて、特記すべき副反応の報告はなかった。

3) 厚生労働科学研究 神谷班報告(川上和義分担研究者)

厚生労働科学研究補助金 (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：分担研究 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)

平成 19 年度研究会議報告及び未発表データ

2003 年 10 月～2008 年 1 月に実施された 33 名の再接種症例において 3 名に副反応がみられたが、いずれも接種部位の腫脹のみであった。また、初回接種例 24 名 (72.0±7.1 歳、男性 18 名・女性 6 名) と再接種例 17 名 (78.4±4.3 歳、男性 11 名・女性 6 名) との比較では、接種後の血清型 6B、14、19F、23F に対する血清抗体濃度のピーク値、及び 1 年後における血清抗体濃度の低下率はともに両群間で有意差を認めなかった。今後論文投稿を予定している。

4) Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA. 281(3):243-8. 1999

Jackson らは過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 901 名、少なくとも 5 年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 513 名の 50 歳から 74 歳までの成人を対象として、接種前の血清中特異 IgG 濃度と副反応について検討した。著者らは、接種 2 日以内の接種部位の大きな局所

反応 (10.2 cm 以上) の頻度は、初回接種群(3%)より再接種群(11%)において有意に多く、また接種前の血中特異 IgG 濃度と接種部位の局所反応の頻度が相関すること、また再接種に伴う局所反応は平均 3 日で軽快したことを報告している。

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

肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン

ガイドライン作成の経緯

肺炎球菌感染症は頻度が高く、しかも重症化しやすく、65歳以上の高齢者においては肺炎球菌が肺炎の原因菌の第一位を占めている。さらに近年では、ペニシリンをはじめとする多くの薬剤に耐性を示す多剤耐性肺炎球菌が急増しており、治療困難例も増加している。高齢化社会の到来した今日、その治療だけでなく予防は極めて重要と考えられる。23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(ニューモバックス®NP、以下、本ワクチンと略す)による予防効果は薬剤感受性に影響されないため多剤耐性肺炎球菌に対しても有効であることが大きな利点である。

本ワクチンの予防効果は5年以上持続するとされているが、接種により上昇した特異抗体濃度は時間の経過とともに低下し、高齢者や呼吸器、循環器に基礎疾患を有する人では低下しやすい傾向にあることも報告されている。特異抗体濃度の低下は肺炎球菌感染症の重症化リスクの増加につながるおそれがあるため、抗体水準を維持するために再接種が必要となる。

米国における1970年代の研究では、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、1983年承認当初には米国でも再接種が禁忌とされていた。しかし、その後の試験において、4年以上の間隔を空けて再接種すれば、初回接種時に比べて副反応の発現率は増加しないことが確認されている。これらの結果を踏まえ、米国では1997年以降肺炎球菌ワクチンの初回接種から少なくとも5年が経過していれば再接種が条件付で認められている¹⁾。現在では、承認販売されている38カ国中、日本を除く全ての国で本ワクチンの再接種が行なわれている。また、英国、フランス、ドイツ等ではハイリスク者に対し5~6年ごとに繰り返し接種することも認められているなど、わが国を除く世界各国では再接種が既に公知のものとなっている。

一方、わが国では肺炎球菌ワクチンの接種が2002年以降に急増したが、既接種者の接種後の期間が5年を経過し始めており、高齢者やハイリスク者における再接種の必要性が高まりつつある。これまでわが国では、本ワクチンの再接種に関しては安全性が確認されていなかったことから不相当とされてきたが、上述の通り海外において

は再接種が安全裡に実施されていること、また、国内外において再接種の安全性に関する知見が集積されてきたことから、高齢者やハイリスク者における再接種の必要性の増加も勘案して、本学会は、わが国でも本ワクチンの再接種を推奨するものである。

以下に再接種を行う際の注意事項、並びに再接種時に観察される副反応についての海外成績を紹介する。

医療関係者が本ガイドラインを効果的に利用することにより、本ワクチンの接種並びに再接種が安全に行われることを期待するものである。

接種対象者

初回接種から 5 年以上経過した次に示すような肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性が極めて高い者及び肺炎球菌特異抗体濃度が急激に低下する可能性のある者を対象*とする。

1)65 歳以上の高齢者

2)機能的または解剖学的無脾症（例 鎌状赤血球症、脾摘出）の患者

3)HIV 感染、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、またはネフローゼ症候群の患者、免疫抑制化学療法（副腎皮質ステロイドの長期全身投与を含む）を受けている患者、臓器移植または骨髄移植を受けたことのある者

ただし再接種時の年齢が10歳以下である鎌状赤血球症、脾臓摘出のような機能的無脾症又は解剖学的無脾症である小児、又はネフローゼ症候群、腎不全、腎移植のような初回接種後に抗体が急速に減少する小児については、前回の接種から3年後に再接種を考慮することが推奨される。なお、初回接種は2歳以上を対象としている。

*：接種対象者は、米国 CDC (Centers for Disease Control) の予防接種勧奨委員会 (Advisory Committee on Immunization Practice; ACIP) が発表した罹患率・死亡率週間報告書¹⁾ (MMWR、46：1-25、Apr 4、1997、以下 ACIP ガイドライン) を参考に設定した。

接種方法

1 回 0.5mL を筋肉内又は皮下に注射する。

<用法及び用量に関連する接種上の注意>

他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

なお、ACIP ガイドラインでは、本剤とインフルエンザワクチンは、副反応が増大したり両ワクチンの抗体応答が低下したりすることなく、同時に接種することができる（各ワクチンを各腕に別々に注射する）と記載されている。

再接種時の注意事項

再接種時と初回接種時との副反応の種類は変わらないが、一般的な対処方法を以下に記す。

1. 再接種の副反応発生時の処置

過去に、肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本ワクチンの再接種により初回接種に比べて強い局所の副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こることがある。一般的に、予防接種後の局所の副反応は3～4日で消失するが、熱感、発赤の強いときには局所の冷湿布を行う。なお、接種部位を中心に上腕全体、あるいは前腕にまで及ぶ局所の副反応が接種から2～3日後をピークにみられることがあるが、局所の保存的な処置（冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布等）で消退する。

また、予防接種後に起こりうる重篤な副反応として、アナフィラキシーショック（アナフィラキシー様症状を含む）があるが、そのような重篤な全身性の副反応が発生した際には、次のような緊急処置^{2, 3)}を行う。

(1) 投与時の観察

1) 投与方法：

- ① 投与開始後は注意深く観察する。
- ② 下記の症状が現れたら、速やかに投与中止し、適切な処置を行う。

即時型アレルギー反応を疑わせる症状

- ① 注射局所の反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感
- ② 全身反応：しびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部異常感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹

(2) ショック等の発生時に必要な薬剤例（成人および小児）

- 1) アナフィラキシー初期治療薬：エピネフリン（ボスミン®）
- 2) 副腎皮質ステロイド薬：ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ® など）
- 3) 抗ヒスタミン薬：マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®）
- 4) 気管支拡張薬：アミノフィリン（ネオフィリン®）
- 5) 昇圧剤：ドパミン（イノバン® など）
- 6) 輸液製剤（生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液）

(3) ショックの症状と程度

1) ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する。

軽 症：血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度

目安となる徴候：注射部から中枢に向けての熱感、疼痛、悪心、嘔吐、くしゃみ、掻痒感、蕁麻疹

中等症：血圧低下を認めるが意識障害はみられない、あるいは軽度の気道閉塞症状がみられる。

目安となる徴候：血圧低下：収縮期血圧 70-80mmHg、顔面蒼白、発汗、冷汗、強い嘔吐

気道閉塞：呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支痙攣、咳嗽、喘鳴

重 症：意識低下・喪失と高度の気道閉塞を伴う病態

目安となる徴候：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈（期外収縮、発作性頻拍）、痙攣、高度の喘鳴、泡沫状の喀出痰
さらに進行すれば、四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止状態となる。

表 1 にアナフィラキシーショックの症状と程度の関係を示す。

表 1 アナフィラキシーショックの症状と程度

	血圧低下	意識障害	気道閉塞症状	症状の程度
軽 症	(-)	(-)	(-)	軽 度
中等症	(+)	(-)	(±)	中等度
重 症	(+)	(+)	(+)	重 度

2) 呼吸管理が十分に行えない医療施設において、中等症～重症のショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、出来る限りの対応をしながら、対応可能な施設に速やかに移送する。

(4) 救急処置の具体例

自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに以下の対応を行う。

1 バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。2) **軽症の場合**

① 輸液投与： 静脈ルートを確保して、必要な薬剤の使用に備える。

② 酸素投与： 必要に応じて行う。

③ 対症療法： 必要に応じて行う。

a. マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注[®]）

- b. コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など)
- ④エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.2~0.5 mg を皮下注：症状の改善がみられない場合に投与

3) 中等症~重症の場合

①エピネフリンの投与：

(成人) エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.2~1.0 mg を皮下注あるいは筋注

あるいは、エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.25 mg の 10 倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。

(小児) エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.01mg/kg (最大 0.3 mg) を皮下注射する。

あるいは、エピネフリン 0.1%液 (ボスミン®) 0.01mg/kg の 10 倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合、5~15 分おきに追加投与する。

②輸液投与： 乳酸加リンゲル液など 20mL/kg/時間程度で開始。

* 心不全、腎不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。

③酸素投与および気道確保：

a. 高濃度 (60%以上) の酸素投与。

b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

④ 循環管理： 必要に応じて下記の処置を行う。

a. 昇圧剤投与： 血圧低下が遷延する際は、ドパミン 5~20 μ g/kg/分を併用する。

⑤ ステロイド投与

(成人) コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など) 500mg~1000 mg 点滴静注

(小児) コハク酸ヒドロコルチゾン (ソル・コーテフ® など) 100~200mg 点滴静注

* 4~6 時間毎に静注

⑥ 抗ヒスタミン薬

(成人) マレイン酸クロルフェニラミン (ポララミン注®) 5 mg 静注

(小児) マレイン酸クロルフェニラミン (ポララミン注®) 2.5~5mg 静注

2. 再接種時の副反応およびその頻度 (海外成績)

1999 年に Jackson ら⁴⁾によって再接種の安全性について初回接種と比較した

試験結果が報告されている。Jackson らは 50 歳から 74 歳までの、過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のない 901 名及び、少なくとも 5 年前に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 513 名を対象とし、再接種前の血清中特異 IgG 濃度と再接種時の副反応について検討した。試験の結果、初回接種群及び再接種群のいずれの群においてもワクチン接種に関連した重篤な有害事象は認められなかった。また、接種 2 日以内の接種部位の大きな局所反応（10.2 cm 以上）の頻度は、初回接種群（3%）より再接種群（11%）において有意に高かったものの、いずれも接種 3 日以内に消失しており、再接種に伴う局所反応の増加のリスクは、再接種を禁忌とする理由には当たらないと結論付けている。

また、米国における本ワクチン（米国での販売名：ニューモボックス[®]23）の添付文書⁵⁾に記載されている再接種に係る臨床試験成績の概要は以下の通りである。

臨床試験の結果によると、安全性解析対象の 986 例（初回接種 50～64 歳：217 例、初回接種 65 歳以上：221 例、再接種 50～64 歳：152 例、再接種 65 歳以上：396 例）のうち、初回接種より 3～5 年後に行われた再接種群において、軽い痛みと軽度の腫脹を含めた局所の副反応の発現率の増加が観察されている。表 2 の通り、65 歳以上の被験者では、再接種時の注射部位における局所反応の頻度は、初回接種時と比べて高かったが、50～64 歳の被験者では、再接種時と初回接種時の発現率はほぼ同様であった。なお、注射部位における局所反応は接種後 3 日以内に認められ、おおむね 5 日以内に消失した。

表 2 注射部位における有害事象の発現率

	初回接種時	再接種時
65 歳以上	52.9%	79.3%
50～64 歳	72.8%	79.6%

複合エンドポイント（中程度以上の痛み、注射部位における広範な腫脹のいずれか）については、いずれの年齢群においても、再接種時の発現率は初回接種時の発現率よりも高かった（表 3）。

表 3 複合エンドポイント（中程度以上の痛み、注射部位における広範な腫脹のいずれか）

	初回接種時	再接種時
65 歳以上	10.4%	30.6%
50～64 歳	18.9%	35.5%

一方、全身性の有害事象の発現率は、いずれの年齢群においても初回接種時と

再接種時ではほぼ同様であった（表4）。

表4 ワクチンに関連した全身性の有害事象の発現率

	初回接種時	再接種時
65歳以上	21.7%	33.1%
50～64歳	35.5%	37.5%

ニューモバックス®23 の接種時に最も頻繁に認められる全身性の有害事象としては、倦怠感/易疲労、筋肉痛、頭痛がある。年齢に関係なく、ワクチン接種後に鎮痛薬の使用が増加していたが（再接種時が13%以下、初回接種時が4%以下）、接種後5日目までには接種前の状態に戻っていた。

- 1) CDC. Prevention of Pneumococcal Disease. MMWR. 46 : RR-8. Apr 4.1997
- 2) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について（2004年版概要）. 平成16年9月 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会作成
- 3) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）. 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会
- 4) Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA.281(3):243-8.1999
- 5) PNEUMOVAX® 23 (PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYVALENT) 米国添付文書（2009年7月発行）

平成21年8月31日

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

（大石和徳、川上和義、永井英明、砂川慶介、渡辺 彰 [座長]）

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、本剤の接種不相当者として「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「接種不相当者」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

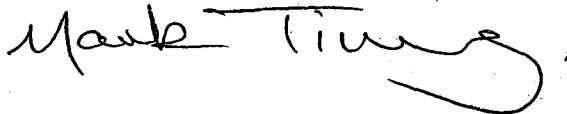
October 14, 2009

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 revision proposal.

【参考資料 3-2 の別添（企業提出資料）】

1. ニューモバックス NP の接種上の注意改訂案
2. ニューモバックス NP 添付文書（国内）
3. ニューモバックス NP 添付文書の国内、米国比較
4. ニューモバックス NP 添付文書（欧州）
5. ニューモバックス NP 添付文書（米国）
6. 再接種に関する国内報告^{注)}
7. 23 価肺炎球菌ワクチンの外国における再接種状況
8. ニューモバックス NP とインフルエンザワクチンの同時接種に関して、
ニューモバックス NP 承認後に発表された新しいデータ、
論文等について^{注)}
9. 放射線、免疫抑制剤等で治療中の者に対するニューモバックス NP、
もしくはワクチン接種について検討したデータ、論文等について^{注)}
10. 添付文書の接種不相当者の項(3)「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」が設定された経緯、
及び当該記載の改訂を希望する理由について^{注)}
11. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory
Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. April 4, 1997 / Vol.
46 / No. RR-8 (ACIP の肺炎予防に係るガイドライン (英文))^{注)}
12. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory
Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. April 4, 1997 / Vol.
46 / No. RR-8 (ACIP の肺炎予防に係るガイドライン (和訳))^{注)}
13. イギリス、フランス、ドイツの再接種に関する勧奨内容^{注)}
14. 社団法人日本感染症学会提言「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」第 2 版^{注)}
15. 社団法人日本感染症学会緊急提言「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」^{注)}
16. 新型インフルエンザ 診療ガイドライン (第 1 版)^{注)}

注) 一部または全部配布省略(厚生労働省ホームページで会議後公表)

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (ニューモバックス®NP)

現 行	改 訂 案
<p>【接種不适当者（予防接種を受けることが适当でない者）】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。</p> <p>(1) 過去に、含有莢膜型の組成のいかんにかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。</p> <p>(2) 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。</p> <p>(3) 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では、十分な免疫応答が得られないことが知られているので投与しないこと。</p> <p>(4) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(5) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(6) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者</p> <p>(7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不适当な状態にある者</p>	<p>【接種不适当者（予防接種を受けることが适当でない者）】 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。</p> <p>(1) 過去に、含有莢膜型の組成のいかんにかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こるので、接種を行ってはならない。同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。</p> <p>(2) 2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。</p> <p>(3) 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では、十分な免疫応答が得られないことが知られているので投与しないこと。</p> <p>(4) 明らかな発熱を呈している者</p> <p>(5) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>(6) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者</p> <p>(7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不适当な状態にある者</p>

(——部：削除、____部：追記)

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（ニューモバックス®NP）

現 行	改 訂 案
<p>【用法・用量】 1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。</p> <p><用法・用量に関連する接種上の注意> 他のワクチン製剤との接種間隔 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。</p>	<p>【用法・用量】 1回0.5mLを筋肉内又は皮下に注射する。</p> <p><用法・用量に関連する接種上の注意> 他のワクチン製剤との接種間隔 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。<u>ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。</u></p>

（ 部：追記）

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（ニューモバックス®NP）

現 行	改 訂 案
<p>1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）</p> <p>被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。</p> <p>(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>(3) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p>	<p>1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）</p> <p>被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。</p> <p>(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者</p> <p>(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者</p> <p>(3) 過去に痙攣の既往のある者</p> <p>(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者</p> <p>(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕</p> <p>(7) <u>過去に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</u></p>

()部：追記

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (ニューモバックス®NP)

現 行	改 訂 案
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 略</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(3) 略 (変更なし) (4) <u>過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強く発現すると報告されている。</u>本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、<u>前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。</u></p>

()部：追記

(参考文献)

- 1) Borgono JM, et al. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 157 : 148, 1978

【改訂案】 肺炎球菌莢膜ポリサッカライド（ニューモバックス®NP）

現 行			改 訂 案														
<p>3. 相互作用 〔併用禁忌〕併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線 免疫抑制剤</td> <td>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。</td> <td>本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。	<p>3. 相互作用 〔併用禁忌〕併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線 免疫抑制剤</td> <td>本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。</td> <td>本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること） 免疫抑制剤等との関係 免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。</p>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。															

（ _____部：追記、——部：削除）

細菌ワクチン類

生物由来製品
 劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せん
 により使用すること

ニューモバックス®NP

承認番号	21800AMY10131000
業 価 収 載	1992年8月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2006年11月

貯法：遮光、8℃以下、凍結を避けること
 (「取扱い上の注意」の項参照)
 有効期間：1年
 最終有効年月日：外箱に表示

Pneumovax®NP
 生物学的製剤基準
 肺炎球菌ワクチン

【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1)過去に、含有莢膜型の組成のいかんにかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応(注射部位の疼痛、紅斑、硬結等)が起こるので、接種を行ってはならない。
 同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。
- (2)2歳未満の者では、含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、また本剤の安全性も確立していないので投与しないこと。
- (3)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では、十分な免疫応答が得られないことが知られているので投与しないこと。
- (4)明らかな発熱を呈している者
- (5)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (6)本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (7)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、肺炎球菌中で高頻度に見られる下記23種類の莢膜型肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した莢膜ポリサッカライドを混合した液剤である。なお、本剤は肺炎球菌の莢膜由来成分である。また、種菌を調製する前段階でウシ由来成分(ヘミン)を使用し、製造工程に用いる酵素の製造にウシの乳由来成分(カザミノ酸)を使用している。

※2. 組成・性状

販売名	ニューモバックス®NP
剤形	バイアル
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド
容量	0.5mL
含量： 1バイアル中	次の23種類の肺炎球菌の莢膜中に存在するポリサッカライドを各型あたり25μgずつ(総計575μg)含有する。 肺炎球菌莢膜型(デンマーク式命名法)： 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F
添加物	フェノール 1.25mg、塩化Na 4.5mg
pH	6.0~7.4
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	フェノール臭のある無色澄明な水性注射剤

【効能・効果】

投与対象：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。

＜用法・用量に関連する接種上の注意＞

他のワクチン製剤との接種間隔
 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
 (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 (3) 過去に痙攣の既往のある者
 (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
 (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
3. 相互作用
 (併用禁忌)(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線 免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られないと考えられる。	本剤は、生体内に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。放射線や免疫抑制剤では、免疫機能が低下することから併用では十分な免疫応答が得られないことが知られている。

4. 副反応

臨床試験(治験)

本剤の最近実施された臨床試験では65例中49例(75.4%)96件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛47件(72.3%)、注射部位発赤17件(26.2%)、注射部位腫脹15件(23.1%)、頭痛4件(6.2%)、腋窩痛3件(4.6%)、注射部位掻痒感2件(3.1%)であった。



※※ (1) 重大な副反応†

- 1) アナフィラキシー様反応 (頻度不明)^注: 呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、発汗等があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 血小板減少 (頻度不明)^注: 小康期にある特発性血小板減少性紫斑病患者において血小板減少の再燃がみられたことが報告されているので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害 (頻度不明)^注: 知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 蜂巣炎・蜂巣炎様反応 (いずれも頻度不明)^注: 本剤接種後、一過性の主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応 (発赤、腫脹、疼痛、発熱等) があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。
 † 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

※※ (2) その他の副反応†

種類/頻度	頻度不明 ^注	5%以上	1~5%未満	1%未満
全身症状	無力症		倦怠感、 違和感、 悪寒、発熱	ほてり
筋・骨格系	関節痛、 関節炎		筋肉痛	
局所症状 (注射部位)	可動性の低下	疼痛、熱感、 腫脹、発赤	硬結	掻痒感
精神神経系	感覚異常、 熱性痙攣		頭痛	
呼吸器				咽頭炎、 鼻炎
消化器	嘔吐			悪心
血液	リンパ節症・ リンパ節炎、 白血球数増加			
皮膚	蕁麻疹			皮疹
その他	血清病、血清C-反応性 蛋白(CRP) 上昇		ALT (GPT) 上昇	腋窩痛

注) 自発報告あるいは海外において認められている。
 † 新製剤及び旧製剤で認められた副反応を記載

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

7. 接種時の注意

(1) 接種時:

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。また栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位:

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

(3) 筋肉内注射時:

- 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記に注意すること。
- 1) 神経走行部位を避けること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤は、含有する莢膜型以外の型の肺炎球菌による感染に対しては予防効果がない。
- (2) 頭蓋骨骨折あるいは脳脊髄液の外部疎通に起因する肺炎球菌の感染の予防には効果がないと考えられる。
- (3) 肺炎球菌の感染の著しいおそれのある者に対してペニシリン等の抗生物質の予防投与が行われている場合は、本剤の接種後も抗生物質の投与を中止しないことが望ましい。

【臨床成績】

(免疫原性)

国内2施設で総計130例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。65名の成人に本剤を接種し、23種類すべての莢膜型に対する接種前及び接種後の抗体価をELISA法で測定した。接種後の幾何平均抗体価は接種前の2.3~15.3倍(中央値8.6倍)の上昇を示し、2倍以上の抗体反応を示した率は各型別に51.6~96.9%(中央値92.2%)であった。

(有効性)

肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性が、無作為化比較試験で検討されている。以下に6つの試験成績を示す。これらの試験成績では健康成人に対して予防効果が示されているが、高齢者又は免疫能の低下している患者においてすべての肺炎あるいは肺炎球菌性肺炎に対する効果は一貫して示されていない。このように一定の評価が得られない要因としては以下の可能性が考えられる。

- 1) 統計的な検出力が十分でない(ワクチンの予防効果を検出するためには試験集団が小規模である)。
- 2) 非肺炎球菌性肺炎やワクチンに含まれていない莢膜血清型の肺炎球菌による肺炎等、すべての肺炎を含めて評価している。

肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、6種類又は12種類の莢膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について2つの比較試験が行われた(表1及び表2)^{1), 6)}。ワクチン接種後2週目から約1年目まで、ワクチンに含まれる莢膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数を観察した。これらの2つの試験では、ワクチンに含まれる莢膜血清型による肺炎球菌性肺炎に対する予防効果はそれぞれ76%及び92%であった。

表1 6種類の莢膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果 (南アフリカ)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる莢膜血清型による肺炎球菌性肺炎	9/983	78/2036	0.23 [0.12, 0.46]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	18/983	98/2036	0.37 [0.22, 0.61]
X線で診断された肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	37/983	121/2036	0.62 [0.42, 0.90]

*: 接種後2週間未満の発症例を含む

表2 12種類の莢膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果 (南アフリカ)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる莢膜血清型による肺炎球菌性肺炎	1/540	25/1135	0.08 [0.01, 0.61]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎*	5/540	33/1135	0.31 [0.12, 0.80]
X線で診断された肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	9/540	28/1135	0.67 [0.31, 1.43]

*: 接種後2週間未満の発症例を含む



肺炎球菌性肺炎と菌血症の発症率が高い金鉱山の若年健康労働者を対象として、13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果について比較試験が行われた(表3)²⁾。ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症の予防効果は79%、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症の予防効果は82%であった。

表3 13種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(マラウィ・モザンビーク)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎/肺炎球菌性菌血症	17/1493	160/3007	0.20 [0.12, 0.34]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性菌血症	10/1493	113/3007	0.17 [0.09, 0.33]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	85/1493	359/3002	0.44 [0.35, 0.57]

55歳以上の慢性疾患を有する患者を対象とした比較試験において、14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果が検討された(表4)³⁾。この試験では、推定診断された肺炎球菌性肺炎に対するワクチンの有効性を示すことができなかった。

表4 14種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(米国)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	7/1145	6/1150	1.17 [0.39, 3.50]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	16/1145	15/1150	1.07 [0.53, 2.18]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	48/1175	38/1179	1.28 [0.83, 1.97]

市中肺炎での入院の既往を持つ中・高齢者(50~85歳)を対象とした比較試験が実施され、従来の製法で製造されたニューモバックス[®]の予防効果が検討された(表5)⁴⁾。推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎、推定診断された肺炎球菌性肺炎又はすべての肺炎に対する予防効果は証明されなかったが、ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎の発症例数は非接種群が接種群を数値的に上回った。

表5 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(スウェーデン)

	発症例数/総症例数		オッズ比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎	2/339	2/352	1.04 [0.15, 7.42]
推定診断されたすべての肺炎球菌性肺炎	19/339	16/352	1.25 [0.63, 2.47]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	63/339	57/352	1.18 [0.80, 1.75]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による肺炎球菌性肺炎(血液培養陽性)	1/339	5/352	0.21 [0.02, 1.77]

23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する他社の肺炎球菌ワクチンの予防効果が、HIV感染者(15~55歳)を対象とした比較試験で検討された(表6)⁵⁾。この試験は1995年から1998年に実施され、被験者がレトロウイルスに対する治療を受けていたかどうかについての情報は報告中に示されていない。すべての肺炎球菌性疾患、すべての肺炎及び侵襲性肺炎球菌性疾患に対する予防効果は示すことができなかった。

表6 23種類の荚膜血清型ポリサッカライドを含有する肺炎球菌ワクチンの予防効果(ウガンダ)

	発症例数 (1000人あたり)		ハザード比 [95%信頼区間]
	接種群	非接種群	
推定診断されたすべての肺炎球菌性疾患	20	14	1.40 [0.71, 2.78]
すべての肺炎(ウイルス、他の細菌及び他の原因を含む)	40	21	1.89 [1.12, 3.21]
ワクチンに含まれる荚膜血清型による侵襲性肺炎球菌性疾患	15	10	1.47 [0.66, 3.27]

【薬効薬理】

肺炎球菌は、その荚膜によって体内での食菌作用から保護されており、肺炎球菌荚膜の構成成分であるポリサッカライド(多糖体)に対する抗体が菌体荚膜と結合すると、食菌作用が著しく増強され、菌は貪食される。本剤は抗原として23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドを含む肺炎球菌ワクチンであり、本剤を接種することにより23種類の肺炎球菌荚膜血清型ポリサッカライドに対する抗体価が上昇し、感染防御能を増強すると考えられる⁷⁾。

一般に、荚膜血清型特異的防御抗体レベルの上昇は、ワクチン接種後第3週までに生じる⁸⁾。

細菌荚膜血清型ポリサッカライドは、主にT細胞非依存性メカニズムによって抗体を誘発する。そのため、ほとんどの肺炎球菌荚膜血清型に対する抗体応答は、免疫系が未熟な2歳未満の幼児では一般に乏しいか又は不安定である⁹⁾。23種肺炎球菌ワクチンを用いた臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された。また、12価、14価及び23種の肺炎球菌ワクチンを2歳以上の小児及び成人に投与した臨床試験により、これらの荚膜血清型に対する免疫原性が示された¹⁰⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する。
- (2) 一度針を刺したものは、当日中に使用すること。

【包装】

1バイアル0.5mL:1バイアル

【保険給付上の注意】

本剤は「2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1) Smit, P. et al.: JAMA 238: 2613, 1977
- 2) Austrian, R. et al.: Trans. Assoc. Am. Physicians 89: 184, 1976
- 3) Simberloff, M. S. et al.: N. Engl. J. Med. 315: 1318, 1986
- 4) Örtqvist, Å. et al.: Lancet 351: 399, 1998
- 5) French, N. et al.: Lancet 355: 2106, 2000
- 6) Dear KB. G. et al.: Cochrane Collaboration: 2006
- 7) Austrian, R.: "The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes", New York, Raven Press: 79, 1976
- 8) Morbidity and Mortality Weekly Report 46 (RR-8): 1, 1997
- 9) Borgono, J. M. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 157: 148, 1978
- 10) Hilleman, M. R. et al.: Bull. WHO. 56: 371, 1978
- 11) Weibel, R. E. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 156: 144, 1977

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

万有製薬株式会社 情報サービスセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医師、病院薬剤師の方: フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方: フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間>9:00~18:00(土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元 萬有製薬株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

® Trademark of Merck & Co., Inc.
Whitehouse Station, N. J., U.S.A.

7539-5

ニューモバックスNP (肺炎球菌ワクチン) 「再接種の適応」添付文書比較

日本能書 2009年6月	EU能書 (EUSPC-PMV/V-I-072008) 2008年7月	米国能書 (9850933) 2009年6月
<p>過去に、含有莢膜型の組成の如何にかかわらず多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により著しい副反応（注射部位の疼痛、紅斑、硬結等）が起こるので、接種を行ってはならない。</p> <p>同様の理由で本剤の追加免疫や再接種を行ってはならない。</p>	<p><u>Re-vaccination</u> One single dose of 0.5 millilitre by intramuscular or subcutaneous injection. The specific timing of, and need for, re-vaccination should be determined on the basis of available official recommendations. <i>See section 5.1 for information on immune responses following re-vaccination.</i> Re-vaccination at an interval of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. The rates of local and, in persons aged ≥ 65 years, some systemic reactions have been shown to be higher after re-vaccination than after primary vaccination when three to five years have elapsed between doses. See section 4.8. There are very limited clinical data regarding administration of more than two doses of PNEUMOVAX[®] II.</p> <p><u>Adults</u> Healthy adults should not be re-vaccinated routinely. Re-vaccination may be considered for persons at increased risk of serious pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than five years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels. For selected populations (e.g. asplenic) who are known to be at high risk of fatal pneumococcal infections, revaccination at three years may be considered.</p> <p><u>Children</u> Healthy children should not be re-vaccinated routinely.</p> <p><u>Children of 10 years of age and over</u> May be considered for re-vaccination according to the adult recommendation (see above).</p> <p><u>Children between the ages of 2 and 10 years</u> Should only be considered for re-vaccination after 3 years if they are at high risk of pneumococcal infection (e.g. those with nephrotic syndrome, asplenia or sickle cell disease).</p>	<p><u>Revaccination</u> The ACIP has recommendations for revaccination against pneumococcal disease in persons at high risk who were previously vaccinated with PNEUMOVAX 23 or the pneumococcal conjugate vaccine. If PNEUMOVAX 23 is used for revaccination, a single 0.5 mL dose is administered subcutaneously or intramuscularly.</p> <p>Routine revaccination of immunocompetent persons previously vaccinated with a 23-valent vaccine is not recommended. However, revaccination once is recommended for persons aged ≥ 2 years who are at highest risk for serious pneumococcal infections and those likely to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.</p>

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Product Summary

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PNEUMOVAX[®] II Vial
Pneumococcal Polysaccharide Vaccine

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

The 0.5 mL dose of vaccine contains 25 micrograms of each of the following 23 pneumococcal serotypes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

For excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a vial.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

PNEUMOVAX[®] II is recommended for active immunisation against disease caused by the pneumococcal serotypes included in the vaccine. The vaccine is recommended for individuals 2 years of age or older in whom there is an increased risk of morbidity and mortality from pneumococcal disease. The specific at risk categories of persons to be immunised are to be determined on the basis of official recommendations.

The vaccine is not effective for the prevention of acute otitis media, sinusitis and other common upper respiratory tract infections.

4.2. Posology and method of administration

Primary vaccination: Adults and children of 2 years of age or older- one single dose of 0.5 millilitre by intramuscular or subcutaneous injection. PNEUMOVAX[®] II is not recommended for use in children below 2 years of age as the safety and efficacy of the vaccine have not been established and the antibody response may be poor. Special dosing:

It is recommended that pneumococcal vaccine should preferably be given at least two weeks before elective splenectomy or the initiation of chemotherapy or other immunosuppressive treatment. Vaccination during chemotherapy or radiation therapy should be avoided.

Following completion of chemotherapy and/or radiation therapy for neoplastic disease, immune responses to vaccination may remain diminished. The vaccine should not be administered any sooner than three months after completion of such therapy. A longer delay may be appropriate for patients who have received intensive or prolonged treatment (see section 4.4).

Persons with asymptomatic or symptomatic HIV infection should be vaccinated as soon as possible after their diagnosis is confirmed.

Re-vaccination

One single dose of 0.5 millilitre by intramuscular or subcutaneous injection.

The specific timing of, and need for, re-vaccination should be determined on the basis of available official recommendations.

See section 5.1 for information on immune responses following re-vaccination.

Re-vaccination at an interval of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. The rates of local and, in persons aged ≥ 65 years, some systemic reactions have been shown to be higher after re-vaccination than after primary vaccination when three to five years have elapsed between doses. See section 4.8.

There are very limited clinical data regarding administration of more than two doses of PNEUMOVAX® II.

Adults

Healthy adults should not be re-vaccinated routinely.

Re-vaccination may be considered for persons at increased risk of serious pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than five years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels. For selected populations (e.g. asplenic) who are known to be at high risk of fatal pneumococcal infections, re-vaccination at three years may be considered.

Children

Healthy children should not be re-vaccinated routinely.

Children of 10 years of age and over

May be considered for re-vaccination according to the adult recommendation (see above).

Children between the ages of 2 and 10 years

Should only be considered for re-vaccination after 3 years if they are at high risk of pneumococcal infection (e.g. those with nephrotic syndrome, asplenia or sickle cell disease).

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients.

4.4. Special warnings and precautions for use

Delay the use of the vaccine in any significant febrile illness, other active infection or when a systemic reaction would pose a significant risk except when this delay may involve even greater risk.

PNEUMOVAX[®] II should never be injected intravascularly, and precautions should be taken to make sure the needle does not enter a blood vessel. Also, the vaccine should not be injected intradermally, as injection by that route is associated with increased local reactions.

If the vaccine is administered to patients who are immunosuppressed due to either an underlying condition or medical treatment (e.g., immunosuppressive therapy such as cancer chemotherapy or radiation therapy), the expected serum antibody response may not be obtained after a first or second dose. Accordingly, such patients may not be as well protected against pneumococcal disease as immunocompetent individuals.

As with any vaccine, vaccination with PNEUMOVAX[®] II may not result in complete protection in all recipients.

For patients receiving immunosuppressive therapy, the time to recovery of the immune response varies with the illness and the therapy. Significant improvement in antibody response has been observed for some patients during the two years following the completion of chemotherapy or other immunosuppressive therapy (with or without radiation), particularly as the interval between the end of treatment and pneumococcal vaccination increased. (See 4.2 Posology and method of administration, Special dosing.)

As with any vaccine, adequate treatment provisions including epinephrine (adrenaline) should be available for immediate use should an acute anaphylactic reaction occur.

Required prophylactic antibiotic therapy against pneumococcal infection should not be stopped after pneumococcal vaccination.

Patients at especially increased risk of serious pneumococcal infection (e.g., asplenic and those who have received immunosuppressive therapy for any reason), should be

advised regarding the possible need for early antimicrobial treatment in the event of severe, sudden febrile illness.

Pneumococcal vaccine may not be effective in preventing infection resulting from basilar skull fracture or from external communication with cerebrospinal fluid.

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Pneumococcal vaccine can be administered simultaneously with influenza vaccine as long as different needles and injection sites are used.

4.6. Pregnancy and lactation

Use during pregnancy

Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy. PNEUMOVAX[®] II should not be used during pregnancy unless clearly necessary (the potential benefit must justify any potential risk to the fetus).

Use during lactation

It is not known whether this vaccine is excreted in human milk. Caution should be exercised when PNEUMOVAX[®] II is administered to a nursing mother.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8. Undesirable effects

The following adverse experiences have been reported with PNEUMOVAX[®] II in clinical trials and/or post-marketing experience. They are ranked under headings of frequency using the following convention:

[Very Common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Very Rare ($< 1/10,000$), including isolated reports]

General disorders and administration site conditions

Very common: Injection site reactions, consisting of pain, soreness, erythema, warmth, swelling and local induration; fever ($\leq 38.8^{\circ}\text{C}$).

Very rarely, injection site cellulitis with short onset time from vaccine administration.

In a clinical trial, the rate and intensity of self-limited local reactions was increased following re-vaccination between 3-5 years after primary vaccination. This effect was most marked in subjects aged ≥ 65 years. Injection site reactions occurred within 3 days of vaccination and typically resolved by day 5. Systemic adverse experiences such as chills, asthenia and myalgia were also more common after re-vaccination in subjects aged ≥ 65 years. Symptomatic treatment resulted in complete recovery in most cases.

Other adverse experiences reported in clinical trials and/or in post-marketing experience, for which the exact frequency is not known:

Investigations: Increased C-reactive protein

Blood and lymphatic system disorders: hemolytic anaemia in patients who have had other hematologic disorders, lymphadenitis, lymphadenopathy, thrombocytopenia in patients with stabilized idiopathic thrombocytopenic purpura, Leukocytosis

Nervous system disorders: Guillain-Barré Syndrome, headache, paresthesia, radiculoneuropathy

Gastrointestinal disorders: nausea, vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash, urticaria

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, arthritis, myalgia

General disorders and administrative site conditions: asthenia, fever, malaise, decreased limb mobility and peripheral oedema in the injected extremity, chills

Immune system disorders: anaphylactoid reactions, angioneurotic oedema, serum sickness

4.9. Overdose

No specific information is available on the treatment of overdose with PNEUMOVAX[®] II.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: pneumococcal vaccines, ATC code: J07 AL

The vaccine is prepared from purified pneumococcal capsular polysaccharide antigens derived from the 23 serotypes that account for approximately 90% of invasive pneumococcal disease types.

Immunogenicity

The presence of type-specific humoral antibodies is generally thought to be effective in preventing pneumococcal disease. A ≥ 2 -fold increase in antibody level following vaccination was associated with efficacy in clinical trials of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines. However, the concentration of anti-capsular antibody required to protect against pneumococcal infection caused by any specific capsular type has not been established. Most persons aged ≥ 2 years (85 to 95%) respond to vaccination by making antibody to most or all of the 23 pneumococcal polysaccharides in the vaccine. Bacterial capsular polysaccharides induce antibodies primarily by T-cell-independent mechanisms and elicit poor or inconsistent antibody responses in children aged < 2 years.

Antibodies can be detected by the third week following vaccination but may decline as soon as 3 to 5 years after vaccination and a more rapid decline may occur in some groups (e.g., children and the elderly).

Immune responses to eight of the polysaccharides in PNEUMOVAX[®] II have been compared following administration of a single dose of vaccine or placebo. Four groups of subjects were entered as defined by age (50-64 years and ≥ 65 years) and by prior vaccination status (no prior vaccination or 1 vaccination 3-5 years previously).

- Prior to vaccination, antibody levels were higher in the revaccination group than in the primary vaccination group.
- In the primary and revaccination groups the geometric mean antibody levels for each serotype increased from pre- to post-vaccination.
- The ratios in geometric mean antibody concentrations by serotype at day 30 between those who were revaccinated and those who were given primary vaccination ranged from 0.60-0.94 in the ≥ 65 years group and from 0.62-0.97 for the group aged between 50-64 years.

The clinical relevance of the lower antibody responses observed on revaccination compared to primary vaccination is not known.

Efficacy

The efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine was established for pneumococcal pneumonia and bacteremia in randomized controlled trials that were conducted among novice gold miners in South Africa. The protective efficacy against pneumococcal pneumonia, the primary endpoint in these studies, was 76.1% with a 6-valent vaccine and 91.7% with a 12-valent preparation. In trials conducted in populations

for which the vaccine is indicated (see section 4.1), vaccine effectiveness was reported to be 50 to 70% (e.g., persons with diabetes mellitus, chronic cardiac or pulmonary disease, and anatomic asplenia).

One study found that vaccination was significantly protective against invasive pneumococcal disease caused by several individual serotypes (e.g., 1, 3, 4, 8, 9V, and 14). For other serotypes, the numbers of cases detected in this study were too small to draw conclusions about serotype specific protection.

The results from one epidemiologic study suggest that vaccination may provide protection for at least 9 years after receipt of the initial dose of vaccine. Decreasing estimates of effectiveness have been reported with increasing interval after vaccination, particularly among the very elderly (persons aged ≥ 85 years).

5.2. Pharmacokinetic properties

Since PNEUMOVAX[®] II is a vaccine, pharmacokinetic studies were not performed.

5.3. Preclinical safety

No preclinical safety testing was performed using PNEUMOVAX[®] II.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Phenol
Sodium chloride
Water for injections

6.2. Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3. Shelf life

2 years.

6.4. Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C)
Do not freeze. If frozen, the vaccine should not be used.

6.5. Nature and contents of container

0.5 mL of solution in vial (type I glass) with stopper (rubber) with a flip off cap (plastic), pack of 1, 10 or 20.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should be used directly as supplied; no dilution or reconstitution is necessary. The vaccine is a clear, colourless solution.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Administrative Data

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<to be completed nationally>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<to be completed nationally>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

January 2000/August 2005

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2008

PNEUMOVAX® 23 **(PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYVALENT)**

DESCRIPTION

PNEUMOVAX® 23 (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) is a sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection. It consists of a mixture of highly purified capsular polysaccharides from the 23 most prevalent or invasive pneumococcal types of *Streptococcus pneumoniae*, including the six serotypes that most frequently cause invasive drug-resistant pneumococcal infections among children and adults in the United States.¹ (See Table 1.) The 23-valent vaccine accounts for at least 90% of pneumococcal blood isolates and at least 85% of all pneumococcal isolates from sites which are generally sterile as determined by ongoing surveillance of U.S. data.²

PNEUMOVAX 23 is manufactured according to methods developed by the Merck Research Laboratories. Each 0.5 mL dose of vaccine contains 25 µg of each polysaccharide type in isotonic saline solution containing 0.25% phenol as a preservative.

Table 1
23 Pneumococcal Capsular Types Included in PNEUMOVAX 23

Nomenclature	Pneumococcal Types																						
Danish	1	2	3	4	5	6B**	7F	8	9N	9V**	10A	11A	12F	14**	15B	17F	18C	19F**	19A**	20	22F	23F**	33F
** These serotypes most frequently cause drug-resistant pneumococcal infections ¹																							

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pneumococcal infection is a leading cause of death throughout the world³ and a major cause of pneumonia, bacteremia, meningitis, and otitis media.

Strains of drug-resistant *S. pneumoniae* have become increasingly common in the United States and in other parts of the world. In some areas as many as 35% of pneumococcal isolates have been reported to be resistant to penicillin. Many penicillin-resistant pneumococci are also resistant to other antimicrobial drugs (e.g., erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and extended-spectrum cephalosporins), therefore emphasizing the importance of vaccine prophylaxis against pneumococcal disease.

Epidemiology

Pneumococcal infection causes approximately 40,000 deaths annually in the United States.¹

At least 500,000 cases of pneumococcal pneumonia are estimated to occur annually in the United States; *S. pneumoniae* accounts for approximately 25-35% of cases of community-acquired bacterial pneumonia in persons who require hospitalization.¹

Pneumococcal disease accounts for an estimated 50,000 cases of pneumococcal bacteremia annually in the United States. Some studies suggest the overall annual incidence of bacteremia to be approximately 15 to 30 cases/100,000 population with 50 to 83 cases/100,000 for persons 65 years of age and older and 160 cases/100,000 for children less than two years of age.

The incidence of pneumococcal bacteremia is as high as 1% (940 cases/100,000 population) among persons with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

In the United States, the risk of acquiring bacteremia is lower among whites than among persons in some other racial/ethnic groups (i.e., blacks, Alaskan Natives, and American Indians).

Despite appropriate antimicrobial therapy and intensive medical care, the overall case-fatality rate for pneumococcal bacteremia is 15-20% among adults⁴, and among elderly patients this rate is approximately 30-40%. An overall case-fatality rate of 36% was documented for adult inner-city residents who were hospitalized for pneumococcal bacteremia.¹

* Registered trademark of MERCK & CO., Inc.
COPYRIGHT © 1986, 2007 MERCK & CO., Inc.
All rights reserved

In the United States, pneumococcal disease accounts for an estimated 3,000 cases of meningitis annually. The estimated overall annual incidence of pneumococcal meningitis is approximately 1 to 2 cases per 100,000 population. The incidence of pneumococcal meningitis is highest among children six to 24 months and persons aged ≥ 65 years; rates for blacks are twice as high as those for whites or Hispanics. Recurrent pneumococcal meningitis may occur in patients who have chronic cerebrospinal fluid leakage resulting from congenital lesions, skull fractures, or neurosurgical procedures.¹

Invasive pneumococcal disease (e.g., bacteremia or meningitis) and pneumonia cause high morbidity and mortality in spite of effective antimicrobial control by antibiotics.⁴ These effects of pneumococcal disease appear due to irreversible physiologic damage caused by the bacteria during the first 5 days following onset of illness,^{5,6} and occur regardless of antimicrobial therapy.^{5,7} Vaccination offers an effective means of further reducing the mortality and morbidity of this disease.

Risk Factors

In addition to the very young and persons 65 years of age or older, patients with certain chronic conditions are at increased risk of developing pneumococcal infection and severe pneumococcal illness.

Patients with chronic cardiovascular diseases (e.g., congestive heart failure or cardiomyopathy), chronic pulmonary diseases (e.g., chronic obstructive pulmonary disease or emphysema), or chronic liver diseases (e.g., cirrhosis), diabetes mellitus, alcoholism or asthma (when it occurs with chronic bronchitis, emphysema, or long-term use of systemic corticosteroids) have an increased risk of pneumococcal disease. In adults, this population is generally immunocompetent.¹

Patients at high risk are those who have a decreased responsiveness to polysaccharide antigen or an increased rate of decline in serum antibody concentrations as a result of: immunosuppressive conditions (congenital immunodeficiency, human immunodeficiency virus [HIV] infection, leukemia, lymphoma, multiple myeloma, Hodgkin's disease, or generalized malignancy); organ or bone marrow transplantation; therapy with alkylating agents, antimetabolites, or systemic corticosteroids; chronic renal failure or nephrotic syndrome.^{1,8}

Patients at the highest risk of pneumococcal infection are those with functional or anatomic asplenia (e.g., sickle cell disease⁹ or splenectomy), because this condition leads to reduced clearance of encapsulated bacteria from the bloodstream. Children who have sickle cell disease or have had a splenectomy are at increased risk for fulminant pneumococcal sepsis associated with high mortality.¹

Immunogenicity

It has been established that the purified pneumococcal capsular polysaccharides induce antibody production and that such antibody is effective in preventing pneumococcal disease.^{6,10} Clinical studies have demonstrated the immunogenicity of each of the 23 capsular types when tested in polyvalent vaccines.

Studies with 12-, 14-, and 23-valent pneumococcal vaccines in children two years of age and older and in adults of all ages showed immunogenic responses.^{10,11-14} Protective capsular type-specific antibody levels generally develop by the third week following vaccination.¹³

Bacterial capsular polysaccharides induce antibodies primarily by T-cell-independent mechanisms. Therefore, antibody response to most pneumococcal capsular types is generally poor or inconsistent in children aged < 2 years whose immune systems are immature.¹

Efficacy

The protective efficacy of pneumococcal vaccines containing 6 or 12 capsular polysaccharides was investigated in two controlled studies of young, healthy gold miners in South Africa, in whom there was a high attack rate for pneumococcal pneumonia and bacteremia.¹³ Capsular type-specific attack rates for pneumococcal pneumonia were observed for the period from 2 weeks through about 1 year after vaccination. Protective efficacy was 76% and 92%, respectively, in the two studies for the capsular types represented.

In similar studies carried out by Dr. R. Austrian and associates,¹⁵ using similar pneumococcal vaccines prepared for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the reduction in pneumonia caused by the capsular types contained in the vaccines was 79%. Reduction in type-specific pneumococcal bacteremia was 82%.

A prospective study in France found pneumococcal vaccine to be 77% effective in reducing the incidence of pneumonia among nursing home residents.¹⁶

In the United States, two postlicensure randomized controlled trials, in the elderly or patients with chronic medical conditions who received a multivalent polysaccharide vaccine, did not support the efficacy of the vaccine for nonbacteremic pneumonia.^{17,18} However, these studies may have lacked sufficient statistical power to detect a difference in the incidence of laboratory-confirmed, nonbacteremic pneumococcal pneumonia between the vaccinated and nonvaccinated study groups.^{1,19}

A meta-analysis of nine randomized controlled trials of pneumococcal vaccine concluded that pneumococcal vaccine is efficacious in reducing the frequency of nonbacteremic pneumococcal pneumonia among adults in low-risk groups but not in high-risk groups.²⁰ These studies may have been limited because of the lack of specific and sensitive diagnostic tests for nonbacteremic pneumococcal pneumonia. The pneumococcal polysaccharide vaccine is not effective for the prevention of common upper respiratory disease in children.¹

More recently, multiple case-control studies have shown pneumococcal vaccine is effective in the prevention of serious pneumococcal disease, with point estimates of efficacy ranging from 56% to 81% in immunocompetent persons.^{1,21-26}

Only one case-control study did not document effectiveness against bacteremic disease possibly due to study limitations, including small sample size and incomplete ascertainment of vaccination status in patients.²⁷ In addition, case-patients and persons who served as controls may not have been comparable regarding the severity of their underlying medical conditions, potentially creating a biased underestimate of vaccine effectiveness.^{1,19}

A serotype prevalence study, based on the Centers for Disease Control pneumococcal surveillance system, demonstrated 57% overall protective effectiveness against invasive infections caused by serotypes included in the vaccine in persons ≥ 6 years of age, 65-84% effectiveness among specific patient groups (e.g., persons with diabetes mellitus, coronary vascular disease, congestive heart failure, chronic pulmonary disease, and anatomic asplenia) and 75% effectiveness in immunocompetent persons aged ≥ 65 years of age. Vaccine effectiveness could not be confirmed for certain groups of immunocompromised patients; however, the study could not recruit sufficient numbers of unvaccinated patients from each disease group.

In an earlier study, vaccinated children and young adults aged 2 to 25 years who had sickle cell disease, congenital asplenia, or undergone a splenectomy experienced significantly less bacteremic pneumococcal disease than patients who were not vaccinated.^{1,28}

Duration of Immunity

Following pneumococcal vaccination, serotype-specific antibody levels decline after 5-10 years.¹ A more rapid decline in antibody levels may occur in some groups (e.g., children).¹ Limited published data suggest that antibody levels may decline in the elderly > 60 years of age.^{29,30}

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) states that these findings indicate that revaccination may be needed to provide continued protection.¹ (See INDICATIONS AND USAGE, *Revaccination*.)

The results from one epidemiologic study suggest that vaccination may provide protection for at least nine years after receipt of the initial dose.²² Decreasing estimates of effectiveness with increasing interval since vaccination, particularly among the very elderly (persons aged ≥ 85 years) have been reported.²³

INDICATIONS AND USAGE

PNEUMOVAX 23 is indicated for vaccination against pneumococcal disease caused by those pneumococcal types included in the vaccine. Effectiveness of the vaccine in the prevention of pneumococcal pneumonia and pneumococcal bacteremia has been demonstrated in controlled trials in South Africa, France and in case-control studies.

PNEUMOVAX 23 will not prevent disease caused by capsular types of pneumococcus other than those contained in the vaccine.

Vaccination with PNEUMOVAX 23 is recommended for selected individuals as follows:

- routine vaccination for persons 50 years of age or older†

† NOTE: The ACIP recommends routine vaccination for immunocompetent persons 65 years of age and older.

- persons aged ≥ 2 years with certain chronic conditions or in special environments or social settings.^{1,31}

The ACIP has vaccine specific recommendations for the prevention of pneumococcal disease. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4608.pdf>¹ and <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-Oct-2008-508.pdf>³¹

Timing of Vaccination

Pneumococcal vaccine should be given at least two weeks before elective splenectomy, if possible.

For planning cancer chemotherapy or other immunosuppressive therapy (e.g., for patients with Hodgkin's disease or those who undergo organ or bone marrow transplantation), pneumococcal vaccination should be administered at least two weeks prior to the initiation of immunosuppressive therapy. Vaccination during chemotherapy or radiation therapy should be avoided. Based on literature reports, pneumococcal vaccine may be given as early as several months following completion of chemotherapy or radiation therapy for neoplastic disease.^{32,33} In Hodgkin's disease, immune response to vaccination may be impaired for two years or longer after intensive chemotherapy (with or without radiation). During the two years following the completion of chemotherapy or other immunosuppressive therapy, antibody responses improve in some patients as the interval between the end of treatment and pneumococcal vaccination increases.³²

Persons with asymptomatic or symptomatic HIV infection should be vaccinated as soon as possible after their diagnosis is confirmed.

Use With Other Vaccines

The ACIP states that pneumococcal vaccine may be administered at the same time as influenza vaccine (by separate injection in the other arm) without an increase in side effects or decreased antibody response to either vaccine.¹ In contrast to pneumococcal vaccine, influenza vaccine is recommended annually, for appropriate populations.³⁴

Revaccination

The ACIP has recommendations for revaccination against pneumococcal disease in persons at high risk who were previously vaccinated with PNEUMOVAX 23 or the pneumococcal conjugate vaccine.^{1,31,35}

If PNEUMOVAX 23 is used for revaccination, a single 0.5 mL dose is administered subcutaneously or intramuscularly.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to any component of the vaccine. Epinephrine injection (1:1000) must be immediately available should an acute anaphylactoid reaction occur due to any component of the vaccine.

WARNINGS

For planning cancer chemotherapy or other immunosuppressive therapy (e.g., for patients with Hodgkin's disease or those who undergo organ or bone marrow transplantation), the timing of the vaccination is critical. (See INDICATIONS AND USAGE, *Timing of Vaccination*.)

If the vaccine is used in persons receiving immunosuppressive therapy, the expected serum antibody response may not be obtained and potential impairment of future immune responses to pneumococcal antigens may occur.³⁶ (See INDICATIONS AND USAGE, *Timing of Vaccination*.)

Intradermal administration may cause severe local reactions.

PRECAUTIONS*General*

Caution and appropriate care should be exercised in administering PNEUMOVAX 23 to individuals with severely compromised cardiovascular and/or pulmonary function in whom a systemic reaction would pose a significant risk.

Any febrile respiratory illness or other active infection is reason for delaying use of PNEUMOVAX 23, except when, in the opinion of the physician, withholding the agent entails even greater risk.

In patients who require penicillin (or other antibiotic) prophylaxis against pneumococcal infection, such prophylaxis should not be discontinued after vaccination with PNEUMOVAX 23.

PNEUMOVAX 23 may not be effective in preventing pneumococcal meningitis in patients who have chronic cerebrospinal fluid (CSF) leakage resulting from congenital lesions, skull fractures, or neurosurgical procedures.

Routine revaccination of immunocompetent persons previously vaccinated with a 23-valent vaccine is not recommended. However, revaccination once is recommended for persons aged ≥ 2 years who are at highest risk for serious pneumococcal infections and those likely to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels. (See INDICATIONS AND USAGE, *Revaccination*.)

Instructions to Health Care Provider

The health care provider should determine the current health status and previous vaccination history of the vaccinee. (See INDICATIONS AND USAGE, *Revaccination*.)

The health care provider should question the patient, parent or guardian about reactions to a previous dose of PNEUMOVAX 23 or other pneumococcal vaccine.

Information for Patients

The health care provider should inform the patient, parent or guardian of the benefits and risks associated with vaccination. For risks associated with vaccination, see WARNINGS, PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS. Patients, parents, or guardians should be told that vaccination with PNEUMOVAX 23 may not offer 100% protection from pneumococcal infection.

Patients, parents and guardians should be instructed to report any serious adverse reactions to their health care provider who in turn should report such events to the vaccine manufacturer or the U.S. Department of Health and Human Services through the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1-800-822-7967.³⁷

Pregnancy

Pregnancy Category C: Animal reproduction studies have not been conducted with PNEUMOVAX 23. It is also not known whether PNEUMOVAX 23 can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. PNEUMOVAX 23 should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when PNEUMOVAX 23 is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

PNEUMOVAX 23 is not indicated in children less than 2 years of age. Safety and effectiveness in children below the age of 2 years have not been established. Children in this age group respond poorly to the capsular types contained in this polysaccharide vaccine. (See CLINICAL PHARMACOLOGY, Immunogenicity.)

Geriatric Use

Persons 65 years of age or older were enrolled in several clinical studies of PNEUMOVAX 23 that were conducted pre- and post-licensure. In the largest of these studies, the safety of PNEUMOVAX 23 in adults 65 years of age and older was compared to the safety of PNEUMOVAX 23 in adults 50 to 64 years of age. Of 1007 subjects enrolled in this study, 433 subjects were 65 to 74 years of age, and 195 subjects were 75 years of age or older. No overall difference in safety was observed between these subjects and younger subjects. However, since elderly individuals may not tolerate medical interventions as well as younger individuals, a higher frequency and/or a greater severity of reactions in some older individuals cannot be ruled out.

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse experiences reported with PNEUMOVAX 23 in clinical trials were:
Local reaction at injection site including soreness, erythema, warmth, swelling and induration
Fever $\leq 102^{\circ}\text{F}$

Other adverse experiences reported in clinical trials and/or in post-marketing experience with PNEUMOVAX 23 include:

General disorders and administration site conditions

- Cellulitis
- Asthenia
- Malaise
- Fever ($> 102^{\circ}\text{F}$)
- Chills
- Pain
- Decreased limb mobility
- Peripheral edema in the injected extremity

Digestive System

- Nausea
- Vomiting

Hematologic/Lymphatic

- Lymphadenitis
- Lymphadenopathy
- Thrombocytopenia in patients with stabilized idiopathic thrombocytopenic purpura³⁸
- Hemolytic anemia in patients who have had other hematologic disorders
- Leukocytosis

Hypersensitivity reactions including

- Anaphylactoid reactions
- Serum Sickness
- Angioneurotic edema

Musculoskeletal System

- Arthralgia
- Arthritis
- Myalgia

Nervous System

- Headache
- Paresthesia
- Radiculoneuropathy
- Guillain-Barré syndrome
- Febrile convulsion

Skin

- Rash
- Urticaria

Investigations

- Increased serum C-reactive protein

In post-marketing experience, injection site cellulitis-like reactions were reported rarely; between 1989 and 2002, when approximately 43 million doses were distributed, the annual reporting rate was $<2/100,000$ doses. These cellulitis-like reactions occurred with initial and repeat vaccination at a median onset time of 2 days after vaccine administration.

Systemic signs and symptoms including fever, leukocytosis and an increase in the laboratory value for serum C-reactive protein may be associated with local reactions.

In a clinical trial, an increased rate of local reactions has been observed with revaccination at 3-5 years following primary vaccination.

For subjects aged ≥ 65 years, it was reported that the overall injection-site adverse experiences rate was higher following revaccination (79.3%) than following primary vaccination (52.9%). For subjects aged 50-64 years, the reported overall injection-site adverse experiences rate for re-vaccinees and primary vaccinees were similar (79.6% and 72.8% respectively).

In both age groups, re-vaccinees reported a higher rate of a composite endpoint (any of the following: moderate pain, severe pain, and/or large induration at the injection site) than primary vaccinees. Among subjects ≥ 65 years of age, the composite endpoint was reported by 30.6% and 10.4% of revaccination and primary vaccination subjects, respectively, while among subjects 50-64 years of age, the endpoint was reported by 35.5% and 18.9% respectively. The injection site reactions occurred within the 3 day monitoring period and typically resolved by day 5.

The rate of overall systemic adverse experiences was similar among both primary vaccinees and re-vaccinees within each age group. The rate of vaccine-related systemic adverse experiences was higher following revaccination (33.1%) than following primary vaccination (21.7%) in subjects ≥ 65 years of age, and was similar following revaccination (37.5%) and primary vaccination (35.5%) in subjects 50-64 years of age. The most common systemic adverse experiences reported after PNEUMOVAX 23 were as follows: asthenia/fatigue, myalgia and headache.

Regardless of age, the observed increase in post vaccination use of analgesics ($\leq 13\%$ in the re-vaccinees and $\leq 4\%$ in the primary vaccinees) returned to baseline by day 5.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Do not inject intravenously or intradermally.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. PNEUMOVAX 23 is a clear, colorless solution. The vaccine is used directly as supplied. No dilution or reconstitution is necessary. Phenol 0.25% has been added as a preservative.

It is important to use a separate sterile syringe and needle for each individual patient to prevent transmission of infectious agents from one person to another.

Withdraw 0.5 mL from the vial using a sterile needle and syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents.

Administer a single 0.5 mL dose of PNEUMOVAX 23 subcutaneously or intramuscularly (preferably in the deltoid muscle or lateral mid-thigh), with appropriate precautions to avoid intravascular administration.

Store unopened and opened vials at 2-8°C (36-46°F). All vaccine must be discarded after the expiration date.

Use With Other Vaccines

The ACIP states that pneumococcal vaccine may be administered at the same time as influenza vaccine (by separate injection in the other arm) without an increase in side effects or decreased antibody response to either vaccine.¹ In contrast to pneumococcal vaccine, influenza vaccine is recommended annually, for appropriate populations.³⁵

HOW SUPPLIED

No. 4739 — PNEUMOVAX 23 is supplied as one 5-dose vial of liquid vaccine, color coded with a purple cap and stripe on the vial labels and cartons, **NDC 0006-4739-00**.


No. 4739 — PNEUMOVAX 23 is supplied as one 5-dose vial of liquid vaccine, in a box of 10 five-dose vials, color coded with a purple cap and stripe on the vial labels and cartons, **NDC 0006-4739-50**.

No. 4943 — PNEUMOVAX 23 is supplied as a single-dose vial of liquid vaccine, in a box of 10 single-dose vials, color coded with a purple cap and stripe on the vial labels and cartons, **NDC 0006-4943-00**.

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46 (No. RR-8): 1-25. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4608.pdf>
2. Robbins, J.B.; Lee, C.J.; Schiffman, G.; Austrian, R.; Henrichsen, J.; Mäkelä, P.H.; Broome, C.V.; Facklam, R.R.; Tiesjema, R.H.; Rastogi, S.C.: Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups, *J. Infect. Dis.* 148: 1136-1159, 1983.
3. WHO: Vital statistics and causes of death, *World Health Statistics Annual*, 1, 1976.
4. Austrian, R.; Gold, J.: Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia, *Ann. Intern. Med.* 60: 759-776, 1964.
5. Austrian, R.: Random gleanings from a life with the pneumococcus, *J. Infect. Dis.* 131: 474-484, 1975.
6. Austrian, R.: Vaccines of pneumococcal capsular polysaccharides and the prevention of pneumococcal pneumonia in, "The role of immunological factors in infectious, allergic and autoimmune processes", R.F. Beers, Jr. and E.G. Bassett (eds.), New York, Raven Press: 79-89, 1976.
7. Mufson, M.A.; Kruss, D.M.; Wasil, R.E.; Metzger, W.I.: Capsular types and outcome of bacteremic pneumococcal disease in the antibiotic era, *Arch. Intern. Med.* 134: 505-510, 1974.
8. Mufson, M.A.: Pneumococcal infections, *J.A.M.A.* 246(17): 1942-1948, 1981.
9. Barrett-Connor, E.: Bacterial infection and sickle cell anemia: an analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature, *Medicine.* 50: 97-112, 1971.
10. Unpublished data; files of Merck Research Laboratories.
11. Borgono, J.M.; McLean, A.A.; Vella, P.P.; Woodhour, A.F.; Canepa, I.; Davidson, W.L.; Hilleman, M.R.: Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants (40010), *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 157: 148-154, 1978.
12. Hilleman, M.R.; McLean, A.A.; Vella, P.P.; Weibel, R.E.; Woodhour, A.F.: Polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines, *Bull. WHO.* 56: 371-375, 1978.
13. Smit, P.; Oberholzer, D.; Hayden-Smith, S.; Koornhof, H.J.; Hilleman, M.R.: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines, *J.A.M.A.* 238: 2613-2616, 1977.
14. Weibel, R.E.; Vella, P.P.; McLean, A.A.; Woodhour, A.F.; Hilleman, M.R.: Studies in human subjects of polyvalent pneumococcal vaccines (39894), *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 156: 144-150, 1977.
15. Austrian, R.; Douglas, R.M.; Schiffman, G.; Coetzee, A.M.; Koornhof, H.J.; Hayden-Smith, S.; Reid, R.D.W.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination, *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 89: 184-194, 1976.
16. Gaillat, J.; Zmirou, D.; Mallaret, M.R.: Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes agees vivant en institution, *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 33: 437-44, 1985.
17. Simberkoff, M.S.; Cross, A.P.; Al-Ibrahim, M.: Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study, *N. Engl. J. Med.* 315: 1318-27, 1986.
18. Broome, C.V.: Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines, *Rev. Infect. Dis.* 3(suppl): S82-S96, 1981.
19. Spika, J.S.; Fedson, D.S.; Facklam, R.R.: Pneumococcal vaccination-controversies and opportunities, *Infect. Dis. Clin. North Am.* 4: 11-27, 1990.
20. Fine, M.J.; Smith, M.A.; Carson, C.A.; Meffe, F.; Sankey, S.S.; Weissfeld, L.A.; Detsky, A.S.; Kapoor, W.N.: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch. Intern. Med.* 154: 2666-77, 1994.
21. Fedson, D.S.; Shapiro, E.D.; LaForce, F.M.; Mufson, M.A.; Musher, D.M.; Spika, J.S.; Breiman, R.F.: Pneumococcal vaccine after 15 years of use: another view, *Arch. Intern. Med.* 154: 2531-35, 1994.
22. Butler, J.C.; Breiman, R.F.; Campbell, J.F.; Lipman, H.B.; Broome, C.V.; Facklam, R.R.: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations, *J.A.M.A.* 270: 1826-31, 1993.
23. Shapiro, E.D.; Berg, A.T.; Austrian, R.; Schroeder, D.; Parcels, V.; Margolis, A.; Adair, R.K.; Clemens, J.D.: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine, *N. Engl. J. Med.* 325: 1453-60, 1991.
24. Farr, B.M.; Johnston, B.L.; Cobb, D.K.; Fisch, M.J.; Germanson, T.P.; Adal, K.A.; Anglim, A.M.: Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study, *Arch. Intern. Med.* 155: 2336-2340, 1995.

25. Shapiro, E.D.; Clemens, J.D.: A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections, *Ann. Intern. Med.* 101: 325-30, 1984.
26. Sims, R.V.; Steinmann, W.C.; McConville, J.H.; King, L.R.; Zwick, W.C.; Schwartz, J.S.: The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly, *Ann. Intern. Med.* 108: 653-7, 1988.
27. Forrester, H.L.; Jahnigen, D.W.; LaForce, F.M.: Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population, *Am. J. Med.* 83: 425-30, 1987.
28. Ammann, A.J.; Addiego, J.; Wara, D.W.; Lubin, B.; Smith, W.B.; Mentzer, W.C.: Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy, *N. Engl. J. Med.* 297: 897-900, 1977.
29. Musher, D.M.; Groover, J.E.; Rowland, J.M.; Watson, D.A.; Struewing, J.B.; Baughn, R.E.; Mufson, M.A.: Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination, *Clin. Infect. Dis.* 17: 66-73, 1993.
30. Konradsen, H.B.: Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons, *Clin. Infect. Dis.* 21: 616-20, 1995.
31. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines. [Internet]. 2008 October 22 [cited 2009 June 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-oct-2008-508.pdf>
32. Siber, G.R.; Weitzman, S.A.; Aisenberg, A.C.: Antibody response of patients with Hodgkin's disease to protein and polysaccharide antigens, *Rev. Infect. Dis. (Suppl)*: S144-S159, March-April 1981.
33. Shildt, R.A.; Boyd, J.F.; McCracken, G.S.; Schiffman, G.; Giolma, J.P.: Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with solid tumors and lymphomas, *Med. Ped. Oncol.* 11: 305-309, 1983.
34. Carlson, A.J.; Davidson, W.L.; McLean, A.A.; Vella, P.P.; Weibel, R.E.; Woodhour, A.F.; Hilleman, M.R.: Pneumococcal vaccine dose, revaccination, and coadministration with influenza vaccine (40596), *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 161: 558-563, 1979.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children, *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): Pages 25-27. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/tr4909.pdf>
36. Siber, G.R.; Gorham, C.; Martin, P.; Corkery, J.C.; Schiffman, G.: Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease, *Ann. Intern. Med.* 104: 467-475, 1986.
37. Vaccine Adverse Event Reporting System - United States, *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 39(41): 730-33, October 19, 1990.
38. Kelton, J.G.: Vaccination-associated relapse of immune thrombocytopenia, *J.A.M.A.* 245(4): 369-371, 1981.

Manuf. and Dist. by:
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA
Issued June 2009
Printed in USA

23 価肺炎球菌ワクチンの外国における再接種の状況について

2009年6月現在、23 価肺炎球菌ワクチンは、表1のとおり世界38ヵ国で承認販売され、日本を除く全ての国で再接種が認められています。

表1. 23 価肺炎球菌ワクチンの承認販売国及び再接種の状況(2009年6月現在)

国名	再接種の可否	国名	再接種の可否
アイルランド	○	スペイン	○
アメリカ	○	台湾	○
アルゼンチン	○	中国	○
イギリス	○	チリ	○
イスラエル	○	デンマーク	○
イタリア	○	ドイツ	○
インド	○	トリニダードトバゴ	○
ウルグアイ	○	ニカラグア	○
エクアドル	○	日本	×
エルサルバドル	○	ニュージーランド	○
オーストラリア	○	ノルウェー	○
カナダ	○	フィンランド	○
韓国	○	ブラジル	○
グアテマラ	○	ペルー	○
コスタリカ	○	香港	○
コロンビア	○	ホンジュラス	○
シンガポール	○	マカオ	○
スイス	○	南アフリカ	○
スウェーデン	○	メキシコ	○

米国及びEUにおける再接種の概要を以下に記します。

米国における状況

肺炎球菌ワクチンの再接種に関する研究は1970年代から行われており、初期の研究において14 価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で、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、1983年に23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンPneumovax 23が承認された際には成人に対する再接種は禁忌とされました。1983年の添付文書の禁忌の項には、過去に多価肺炎球菌ワクチンの接種を受けた成人は、Pneumovax 23あるいはPneumovax(14 価多価肺炎球菌ワクチン)の再接種を受けるべきではないとされており、この理由として、健康成人に再接種をした場合、高い抗体価の持続に起因すると考えられる副反応の頻度の増加と重症化が認められていることが挙げられています。

その後、再接種に関する知見の集積に伴い、1990年に再接種禁忌の対象から成人ハイリスク者が除外され、最終的に、1997年のAdvisory Committee on Immunization Practices (ACIP)の勧告¹を受け、1998年の添付文書改訂で、再接種に関する記載が禁忌の項から削除されました。

現在も、1997年のACIPによる勧告内容に則って再接種が実施されております。なお、本勧告では再接種の対象として「ワクチン接種を受けたのが5年以上前で、しかもそのときの年齢が65歳未満であった人」とされております。この中で初回接種時の年齢が65歳未満と設定された根拠については同勧告に明記されておりませんが、Pneumovax 23の初回接種が推奨されている種々の接種対象とその年齢区分の関係から総合的に記載されたものであると考えられます。

即ち、ACIPの勧告において、再接種は基礎疾患等を有するハイリスク者及び免疫能の低下した者に対して推奨されておりますが、これらの集団への初回接種は、2～64歳で実施することが推奨されております。よって、ACIPのハイリスク者等に対する勧告は、2～64歳までに初回接種を行い、5年以上の間隔をおいて、65歳以上で再度接種を行うという内容であることから、「初回接種 65歳未満」との記載が設定されたと考えます。

表2に米国においてMerck & Co., Inc.社が1977年に14価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの承認取得後、1983年に23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの承認を経て現在に至るまでの添付文書における再接種の記載及び、関連するACIPの勧告内容を、また表3にACIPによる再接種の勧告内容示します。

表2 米国におけるPneumovax 及び Pneumovax 23 の添付文書改訂の経過(2009年10月5日現在)

年/月	添付文書	記載内容
1977/11	Pneumovax (14-valent) label 7014801	D&A: Until further information on duration of immunity becomes available, revaccination should not be considered at less than 3-year intervals , since protective antibody levels are believed to persist for substantial periods in most vaccinated persons. Available data suggest that revaccination before 3 years may result in more frequent and severe local reactions at the site of injection, especially in persons who have retained high antibody levels (see ACTIONS). [No mention under Contraindications]
1978/1	ACIP: no mention of revaccination. Comment: "Antibody titers are likely to remain high for several years. MMWR 1978;27(Jan 27):25-26,31. 7-	
1981/8	ACIP: Because of a marked increase in adverse reactions with reinjection of pneumococcal vaccine, second or "booster" doses should not be given, at least at this time. MMWR 1981;30(Aug 28):410-2,417-9.	
1982/10	Pneumovax (14-valent) label 7014806	I&U: At this time it is recommended that adults previously vaccinated with any polyvalent pneumococcal vaccine should not be revaccinated with Pneumovax. An increased incidence of adverse reactions among health adults receiving reinjections of polyvalent pneumococcal vaccine has been noted. [No mention under Contraindications]
1983/5	Pneumovax 23 label 7267002	Contraindications: Revaccination of adults is contraindicated. Adults previously immunized with any polyvalent pneumococcal vaccine should not receive Pneumovax 23 or Pneumovax (Pneumococcal Vaccine, Polyvalent, MSD) (14-valent) since an increased incidence and severity of adverse reactions among healthy adults receiving such reinjections have been noted, most likely due to sustained high antibody levels. I&U: Similar statement, starting with "Revaccination of adults is not recommended...."
1984/5	AGIP: It should be emphasized that pneumococcal vaccine should be given only once to adults. Arthus	

		<p>reactions and system reactions have been common among adults given second doses and are thought to result from localized antigen-antibody reactions involving antibody induced by previous vaccination. Therefore, second or "booster" doses are not recommended, at least at this time. Data on revaccination of children are not yet sufficient to provide a basis for comment. ¶ Persons who have received the 14-valent pneumococcal vaccine should not be revaccinated with the 23-valent vaccine, as the modest increase in coverage does not warrant the possible increased risk of adverse reactions. However, when there is doubt or no information on whether a person has ever received pneumococcal vaccine, the vaccine should be given. <i>MMWR</i> 1984;33(May 25):273-6,281.</p>
1988/9	<i>Pneumovax 23</i> label 7497404	<p>Contraindications: Revaccination of adults is contraindicated. Adults previously immunized with any polyvalent pneumococcal vaccine should not receive <i>Pneumovax 23</i> or <i>Pneumovax</i> (Pneumococcal Vaccine, Polyvalent, MSD) (14-valent) since an increased incidence and severity of adverse reactions among healthy adults receiving such reinjections have been noted, most likely due to sustained high antibody levels.</p> <p>I&U: Similar statement, starting with "Revaccination of adults is not recommended...." Further: Certain groups of children at very high risk for pneumococcal disease (e.g., children with sickle cell disease or nephritic syndrome) may have lower peak levels of antibody response and/or more rapid rates of decline in antibody levels than do health adults. However insufficient data are available at this time to permit formulation of guidelines for reimmunization of high-risk children.</p>
1989/2		<p>ACIP: In one study, local reactions after revaccination in adults were more severe than after initial vaccination when the interval between vaccinations was 13 months. Reports of revaccination after longer intervals in children and adults, including a large group of elderly persons revaccinated at least 4 years after primary vaccination, suggest a similar incidence of such reactions after primary vaccination and revaccination. ¶ Without more information, persons who received the 14-valent pneumococcal vaccine should not be routinely revaccinated with the 23-valent vaccine, as increased coverage is modest and duration of protection is not well defined. However, revaccination with the 23-valent vaccine should be strongly considered for persons who received the 14-valent vaccine if they are at highest risk of fatal pneumococcal infection (e.g., asplenic patients). Revaccination should also be considered for adults at highest risk who received the 23-valent vaccine ≥ 6 years before and for those shown to have rapid decline in pneumococcal antibody levels (e.g., patients with nephritic syndrome, renal failure, or transplant recipients). Revaccination after 3-5 years should be considered for children with nephritic syndrome, asplenia, or sickle cell anemia who would be ≤ 10 years old at revaccination. <i>MMWR</i> 1989;38(Feb 10):64-8,73-6.</p>
1990/7	<i>Pneumovax 23</i> label 7497407	<p>Contraindications: Revaccination of adults with <i>Pneumovax 23</i> is contraindicated except as described under Indications & Usage.</p> <p>I&U: Routine revaccination of adults previously vaccinated with <i>Pneumovax 23</i> is not recommended because an increased incidence and severity of adverse reactions have been reported among healthy adults revaccinated with pneumococcal vaccines at intervals under three years. This was probably due to sustained high antibody levels. ¶ Based on a clinical study, revaccination with <i>Pneumovax 23</i> is recommended for adults at highest risk of fatal pneumococcal infection who were initially vaccinated with <i>Pneumovax</i> (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) (14-valent) without serious or severe reaction four or more years previously. ¶ Children at highest risk of pneumococcal infection (e.g., children with asplenia, sickle cell disease or nephritic syndrome) may have lower peak antibody levels and/or more rapid antibody decline than do healthy adults. There is evidence that some of these high-risk children (e.g., asplenic children) benefit from revaccination with vaccine containing antigen types F, 8, 19F. The Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) recommends that revaccination after three to five years should be considered for children at highest risk of pneumococcal infection (e.g., children with asplenia, sickle cell disease or nephrotic syndrome) who would be ten years old or younger at revaccination.</p>
1995/6	<i>Pneumovax 23</i> label 7497410	<p>Contraindications: Revaccination with <i>Pneumovax 23</i> is contraindicated except for those at highest risk of pneumococcal infections (see Indications & Usage, Revaccination).</p> <p>I&U: Routine revaccination of adults previously vaccinated with <i>Pneumovax 23</i> is</p>

		<p>not recommended except for those at highest risk of pneumococcal infection described in the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) guidelines below. An increased incidence and severity of adverse reactions (generally local reactions) have been reported among healthy adults revaccinated with pneumococcal vaccines at intervals under three years. This was probably due to sustained high antibody levels. ¶ Based on a clinical study, revaccination with Pneumovax 23 is recommended for adults at highest risk of fatal pneumococcal infection who were initially vaccinated with Pneumovax (Pneumococcal Vaccine Polyvalent) (14-valent) without serious or severe reaction four or more years previously. ¶ The Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) has stated that, without more information, persons who received the 14-valent pneumococcal vaccine should not be routinely revaccinated with the 23-valent vaccine, as increased coverage is modest and duration of protection is not well defined. However, revaccination with the 23-valent vaccine should be strongly considered for persons who received the 14-valent vaccine if they are at highest risk of fatal pneumococcal infection (e.g., asplenic patients). Revaccination should also be considered for adults at highest risk who received the 23-valent vaccine \geq 6 years before and for those shown to have rapid decline in pneumococcal antibody levels (e.g., patients with nephrotic syndrome, renal failure, or transplant recipients). ¶ Children at highest risk of pneumococcal infection (e.g., children with asplenia, sickle cell disease or nephritic syndrome) may have lower peak antibody levels and/or more rapid antibody decline than do healthy adults. There is evidence that some of these high-risk children (e.g., asplenic children) benefit from revaccination with vaccine containing antigen types F, 8, 19F. The Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) recommends that revaccination after three to five years should be considered for children at highest risk of pneumococcal infection (e.g., children with asplenia, sickle cell disease or nephrotic syndrome) who would be ten years old or younger at revaccination.</p>
1997/4		<p>ACIP: Immunocompetent persons aged \geq 65 years: Second dose of vaccine if patient received vaccine \geq 5 years previously and were aged $<$ 65 years at the time of vaccination. Persons aged 2–64 years with functional or anatomic asplenia: If patient is aged $>$ 10 years: single revaccination \geq 5 years after previous dose. If patient is aged \leq 10 years: consider revaccination 3 years after previous dose. Immunocompromised persons aged \geq 2 years, including those with HIV infection, leukemia, lymphoma, Hodgkins disease, multiple myeloma, generalized malignancy, chronic renal failure, or nephritic syndrome; those receiving immunosuppressive chemotherapy (including corticosteroids); and those who have received an organ or bone marrow transplant: Single revaccination if \geq 5 years have elapsed since receipt of first dose. If patient is aged \leq 10 years: consider revaccination 3 years after previous dose. <i>MMWR</i> 1989;38(Feb 10):64-8,73-6.</p>
1998/1	<i>Pneumovax 23</i> label 7999814	<p>Contraindications text deleted based on current ACIP recommendations. Indications and Usage section was also updated including revised revaccination text based on current ACIP recommendations.</p>
2008/10		<p>ACIP provisional recommendation, www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-Oct-2008-508.pdf. Revaccination with PPSV23 in high risk children aged \leq 10 years: Immunocompromised persons or persons with sickle cell disease or functional or anatomic asplenia are at highest risk for serious pneumococcal infection and may have a rapid decline in pneumococcal antibody levels after PPSV23. The ACIP recommends a single revaccination interval for these persons in all age groups. Proposed wording for the revised recommendation: "A second dose of PPSV23 is recommended 5 years after the first dose of PPSV23 for persons aged \geq 2 years who are immunocompromised, have sickle cell disease, or functional or anatomic asplenia."</p>
2009 June	<i>Pneumovax 23</i> label 9850933 (Current)	<p>The I&U section was revised as requested by the FDA to include links to current and provisional ACIP recommendations.</p> <p>PNEUMOVAX 23 is indicated for vaccination against pneumococcal disease caused by those pneumococcal types included in the vaccine. Effectiveness of the vaccine in the prevention of pneumococcal pneumonia and pneumococcal</p>

		<p>bacteremia has been demonstrated in controlled trials in South Africa, France and in case-control studies.</p> <p>PNEUMOVAX 23 will not prevent disease caused by capsular types of pneumococcus other than those contained in the vaccine.</p> <p>Vaccination with PNEUMOVAX 23 is recommended for selected individuals as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - routine vaccination for persons 50 years of age or older † - persons aged ≥ 2 years with certain chronic conditions or in special environments or social settings.^{1,31} <p>The ACIP has vaccine specific recommendations for the prevention of pneumococcal disease. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4608.pdf¹ and http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pneumo-Oct-2008-508.pdf³¹</p> <p><i>Revaccination</i></p> <p>The ACIP has recommendations for revaccination against pneumococcal disease in persons at high risk who were previously vaccinated with PNEUMOVAX 23 or the pneumococcal conjugate vaccine.^{1,31,35}</p> <p>If PNEUMOVAX 23 is used for revaccination, a single 0.5 mL dose is administered subcutaneously or intramuscularly.</p>
--	--	---

References omitted from quotations.

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

D&A: Dosage & Administration

I&U: Indications & Usage

†NOTE: The ACIP recommends routine vaccination for immunocompetent persons 65 years of age and older.

表 3. 肺炎球菌ワクチンの使用に関する ACIP の勧告

ワクチン接種が推奨される集団	推奨度*	再接種†
免疫能を有する人 ⁵ 65 歳以上の人	A	ワクチン接種を受けたのが 5 年以上前で、しかもそのときの年齢が 65 歳未満であった人は、2 回目の接種をする
慢性心血管系疾患 [¶] 、慢性肺疾患 ^{**} 、または糖尿病を有する 2~64 歳の人	A	推奨されない
アルコール中毒、慢性肝疾患 ^{††} 、または脳脊髄液漏を有する 2~64 歳の人	B	推奨されない
機能的または解剖学的無脾症 ^{§ §} の 2~64 歳の人	A	患者が 10 歳を超えている場合には、前回の接種から 5 年以上経ってから 1 回再接種する。患者が 10 歳以下であれば、前回の接種から 3 年後に再接種することを考慮する
特別な環境または社会状況 ^{¶¶} で生活している 2~64 歳の人 免疫能の低下した人 [§]	C	推奨されない
次のような免疫能の低下した 2 歳以上の人: HIV 感染、白血病、リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、全身性悪性腫瘍、慢性腎不全、またはネフローゼ症候群の人; 免疫抑制化学療法(例 副腎皮質ステロイド)を受けている人; 臓器移植または骨髄移植を受けたことのある人	C	初回接種から 5 年以上経過していれば 1 回再接種する。患者が 10 歳以下の場合には、前回の接種から 3 年後に再接種を考慮する。

* 以下のカテゴリーは、ワクチン接種の推奨を裏付ける証拠知見の強さに基づいている

A=ワクチン使用の推奨を裏付ける強力な疫学的知見と相当な臨床的利益がある

B=ワクチン使用の推奨を裏付けるある程度の知見がある

C=ワクチン接種の有効性は証明されていないが、疾患発症のリスクが高く、ワクチン接種により利益が得られると考えられ、しかもワクチン接種が安全であることから、ワクチン接種の妥当性が示される

†全ての再接種の勧告について、裏付ける知見の強さは“C”である

§ 以前のワクチン接種の状態が不明の場合、このグループの患者は肺炎球菌ワクチンを接種すべきである

¶ うっ血性心不全、心筋症など

**慢性閉塞性肺疾患、肺気腫など

††肝硬変など

§ § 鎌状赤血球症、脾摘出など

¶¶ アラスカ先住民、アメリカ・インディアンの特定集団など

1997年のACIPによる勧告以降、Jackson²らの報告や、米国 Merck & Co., Inc.による臨床試験（試験番号 007 試験、以下 007 試験）データ等、再接種に関する新たなデータが発表されたことから、2006年10月にACIPに肺炎球菌ワクチンワーキンググループが設置され、肺炎球菌ワクチン接種の勧告内容の改訂について検討が開始されました。その後、2008年6月のACIP会議においてワーキンググループでの検討結果が報告されました³。

検討の結果、再接種に関して当時得られていたデータでは勧告内容を見直すには不十分であるとされ、勧告内容の改訂は行わず、長期観察データ等の追加データが得られた段階で再度評価すると結論付けられました。

その後、米国 Merck & Co., Inc.は007試験の長期観察データを2008年12月にACIPワーキンググループへ提出し、現在ワーキンググループと主に以下の点について協議中です。

<主な協議事項>

- 10年間の抗体レベルの低下は相対的にゆるやかでわずかであった点
- 2回あるいは3回接種後の反応性は10年目においても高く、それは70歳台、80歳台、90歳台においても同様であった点
- 2回あるいは3回接種は総じて忍容性が高く、安全性上の問題は認められなかった点
- アウトカムのデータではなく免疫原性のデータに限られている点

なお、本年4月下旬以降は、ACIPとCDCはA/H1N1パンデミックインフルエンザ対応に終了しているため、本件についての議論は行われておりませんが、Merck社としましては、最も早い場合、2010年2月にACIPの勧告変更が採用される可能性があると考えております。

欧州における状況

1986年に承認を受けた英国では、承認時の添付文書に、血清抗体レベルが維持されると考えられる健康成人に対する再接種は禁忌であり、再接種に関するセクションにハイリスクの小児に対するガイドラインを策定するために十分なデータが得られていないとの記載がなされていました。参考までに、英国における過去10年の再接種に関する記述の要約を表4に示します。

表 4. 英国における過去 10 年の再接種に関する添付文書上の記述の要約

SmPC in 1998

Revaccination: One single dose of 0.5 milliliter

Adults

Routine revaccination of adults is not necessary; however, it is recommended for adults at increased risk of fatal pneumococcal infection (e.g., patients with asplenia, HIV infection, leukemia, lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma, generalized malignancy, chronic renal failure, nephrotic syndrome or other conditions associated with immunosuppression, (e.g., organ or bone marrow transplantation) and those receiving immunosuppressive chemotherapy) who were given pneumococcal vaccine more than five years ago or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels (e.g., patients with nephrotic syndrome, renal failure or organ transplant recipients).

Children

Revaccination after three years should be considered for children 10 years old or younger at highest risk for pneumococcal infection (e.g., asplenia including sickle cell disease), nephrotic syndrome, renal failure, or organ transplantation).

Intramuscular administration (i.m.) or subcutaneous injection (s.c.) can be used

SmPC in Feb 2000

Revaccination: One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

Adults

Routine revaccination of adults is not recommended because of an increased incidence and severity of adverse reactions (mostly local reactions) among healthy adults revaccinated with pneumococcal vaccines at intervals less than three years. However, studies have shown that revaccination is generally well tolerated with longer intervals between doses.

Revaccination is recommended for adults at increased risk of fatal pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than three years ago or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.

Children

Revaccination after three years should be considered for children 10 years old or younger at highest risk for pneumococcal infection. Studies have shown that revaccination is generally well tolerated with intervals of three years or more between doses.

UK Application later 2000

Revaccination of Adults and Children: One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

Revaccination at intervals of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. However, revaccination is generally well tolerated with intervals longer than three years between doses.

Revaccination is recommended for older persons at increased risk of fatal pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than three years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.

In addition, revaccination after three years should be considered for children 10 years

old or younger at highest risk for pneumococcal infection (e.g., those with nephrotic syndrome, sickle cell disease).

2000 Approval of MRP UK/H/399/02 PNEUMOVAX® II Vial
PL Number 6745/0103

Revaccination of Adults and Children:

One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

Revaccination at intervals of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. However, revaccination is generally well tolerated with intervals longer than three years between doses.

Revaccination is recommended for older persons at increased risk of fatal pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than three years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.

In addition, revaccination after three years should be considered for children 10 years old or younger at highest risk for pneumococcal infection (e.g., those with nephrotic syndrome, sickle cell disease).

2005 Renewal

Revaccination

One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

The specific timing of, and need for, revaccination should be determined on the basis of official recommendations.

Revaccination at an interval of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions.

However, revaccination is generally well tolerated with intervals of three years or longer between doses. A modestly increased rate of self-limited local reactions has been observed compared with primary vaccination.

There are limited clinical data regarding administration of more than two doses of PNEUMOVAX® II.

Healthy adults and children should not be revaccinated routinely.

Adults

Revaccination is recommended for persons at increased risk of serious pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than five years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.

For selected populations (e.g., asplenic) who are known to be at high risk of fatal pneumococcal infections, revaccination at three years should be considered.

Children

Revaccination after three years should be considered for children 10 years old or younger at highest risk for pneumococcal infection (e.g., those with nephrotic syndrome, asplenia or sickle cell disease).

Variation 22 **Approved May 2008**
March 2007 assessment report

Re-vaccination

One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

The specific timing of, and need for, re-vaccination should be determined on the basis of available official recommendations.

See section 5.1 for information on immune response following re-vaccination.

Re-vaccination at an interval of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. The rates of local and, in persons aged ≥ 65 years, some systemic reactions have been shown to be higher after re-vaccination than after primary vaccination when three to five years have elapsed between doses. See section 4.8.

There are very limited clinical data regarding administration of more than two doses of Pneumovax® II.

Adults

Healthy adults should not be re-vaccinated routinely.

Re-vaccination may be considered for persons at increased risk of serious pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than five years earlier or those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels.

For selected populations (e.g. asplenic) who are known to be at high risk of fatal pneumococcal infections, re-vaccination at three years may be considered.

Children

Healthy children should not be re-vaccinated routinely.

Children of 10 years of age and over

May be considered for re-vaccination according to the adult recommendation (see above).

Children between the ages of 2 and 10 years

Should only be considered for re-vaccination after 3 years if they are at high risk of pneumococcal infection (e.g. those with nephrotic syndrome, asplenia or sickle cell disease).

Current SmPC June 2008

Re-vaccination

One single dose of 0.5 milliliter by intramuscular or subcutaneous injection.

The specific timing of, and need for, re-vaccination should be determined on the basis of available official recommendations.

See section 5.1 for information on immune responses following re-vaccination.

Re-vaccination at an interval of less than three years is not recommended because of an increased risk of adverse reactions. The rates of local and, in persons aged ≥ 65 years, some systemic reactions have been shown to be higher after re-vaccination than after primary vaccination when three to five years have elapsed between doses. See section 4.8.

There are very limited clinical data regarding administration of more than two doses of PNEUMOVAX® II.

Adults

Healthy adults should not be re-vaccinated routinely.

Re-vaccination may be considered for persons at increased risk of serious pneumococcal infection who were given pneumococcal vaccine more than five years earlier or for those known to have a rapid decline in pneumococcal antibody levels. For selected populations (e.g. asplenic) who are known to be at high risk of fatal pneumococcal infections, re-vaccination at three years may be considered.

Children

Healthy children should not be re-vaccinated routinely.

Children of 10 years of age and over

May be considered for re-vaccination according to the adult recommendation (see above).

Children between the ages of 2 and 10 years

Should only be considered for re-vaccination after 3 years if they are at high risk of pneumococcal infection (e.g. those with nephrotic syndrome, asplenia or sickle cell disease).

その後、Merck & Co., Inc.社は米国 ACIP の 1997 年の勧告に基づいて企業中核データシート (CCDS) の再接種に関する記述を改訂し、改訂された CCDS に基づいて米国添付文書 (US Product Circular; USPC) 及び欧州添付文書 (EU Summary of Product Characteristics; EUSPC) を改訂しております。

現行の欧州の添付文書では再接種の接種時期、必要性については公的な勧告に基づいて実施することとされております。

健康成人に対してはルーチンでの再接種は認められていない。成人への再接種は、重篤な肺炎球菌感染のリスクが高く肺炎球菌ワクチン接種後 5 年以上経過している場合、もしくは、肺炎球菌の抗体価が急速に低下する人に対して考慮するとされております。

また、無脾症など致命的な肺炎球菌感染症のリスクが高いことが知られている集団に対しては、初回接種から 3 年後の時点で再接種を行うことを考慮するとされております。

健康な小児に対するルーチンの再接種は認められておらず、また、10 歳以上の小児に関しては、成人と同様の基準で再接種することを考慮するとされております。

なお、イギリス⁴、フランス⁵、ドイツ⁶等ではリスクの高い者に対し 5~6 年ごとに繰り返し接種することも認められております。

欧州の規制当局に添付文書の改訂を申し出る際、通常、米国メルク社では上述のとおり CCDS と同じ内容を提案しますが、EMA や各国当局により修正されることがあります。また、各国の添付文書の内容については、各規制当局の裁量にまかされており、EUSPC と必ずしも一致しない場合があります。

再接種に関する EUSPC の推奨内容は CCDS や USPC の推奨内容とおおむね一致し、欧州各国の推奨内容も米国での推奨内容と概して類似しております。しかし、下表のように推奨内容は国ごとで異なっており、必ずしも EUSPC と同一ではありません。

Country	Current recommendations
Austria	60+ / At-risk – Revaccination every 5 years for 60+ (No reimbursement)
Belgium	65+ / 50+ at-risk / Immunocompromised – One revacc. for 65+ (after 5 years) / Revacc. every 5-7 years for at-risks / Revacc. every 3-5 years for immunocompromised (No reimbursement –some Mutualities reimburse)
Denmark	At-risk – Revacc. according to EUSPC (No reimbursement)
Finland	65+ / At-risk – Revacc. as in EUSPC (No reimbursement)
France	At-risk – Revacc. every 5 years (65% reimbursement)
Germany	60+ / At-risk – Revaccination every 6 years (Free)
Greece	60+ / At-risk – Revacc. every 5 years for at-risks (Free)
Norway	65+ / At-risk – Revacc. as in EUSPC (No reimbursement)
Ireland	65+ / At-risk – Revacc. after 5 years for highest risk (Free)
Italy	64+ / At-risk– Revacc. as in EUSPC (Free)
Netherlands	At-risk – Revacc. as in EUSPC (No reimbursement except Insurance)
Portugal	No recommendation – Revacc. As in EUSPC (Free)
Spain	65+ and in 4 ACs (Cantabria, Catalunya, Madrid, Valencia): 60+ / At risk – Revacc. as in EUSPC (Free)
Sweden	65+ / At-risk – Revacc. as in EUSPC (No reimbursement – Some Counties offer a discount on flu+pneumo package)
Switzerland, Scotland and Northern Ireland, England and Wales	65+ / At-risk – Revacc. every 5 years for some groups (Free)

¹ Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).MMWR. April 4, 1997 / Vol. 46 / No. RR-8

² Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine.JAMA.281(3):243-8.1999

³ DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report. June 25-26, 2008

⁴ Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' 2006 edition. last modified date: 4 June 2009 .Chapter 25. p.304.

⁵ Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2.11 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque. 20 avril 2009 / no 16-17.p.153.

⁶ Epidemiologisches Bulletin. 25. Juli 2008 / Nr. 30 p.245

イギリス、フランス、ドイツの再接種に関する勧奨内容

イギリス

感染症に対する予防接種ーグリーンブック 2006 年版 (2009 年 6 月 4 日改訂版). イギリス健康局 (Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' 2006 edition. last modified date: 4 June 2009)

25 章 肺炎球菌

再接種

肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (304 ページ)

抗体価の急速な低下が起こりやすい脾摘、脾機能不全、慢性腎疾患患者 (Giebink et al., 1981; Rytel et al., 1986) では、23 価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを 5 年ごとに接種することが推奨される。再接種の忍容性は高い (Jackson et al., 1999)。接種前の抗体価検査は不要である。

フランス

公衆衛生高等委員会の意見に基づく 2009 年度予防接種実施計画及び予防接種告：フランス公衆衛生高等委員会からの予防接種実施計画及び勧告。疫学公報。 (Bulletin épidémiologique hebdomadaire.)

2. 11 侵襲性肺炎球菌感染症に対する予防接種

予防接種実施計画 (153 ページ)

リスクのある成人及びリスクのある 5 歳を過ぎた小児：23 価の肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを 5 年ごとに 1 回接種

ドイツ

感染症と公衆衛生に関する現在のデータと情報。疫学公報。2008 年 7 月 25 日 / No. 30. ドイツ予防接種常任委員会

適応ー追加接種

表 2 予防接種の適応ー追加接種と他の予防法

肺炎球菌疾患 (245 ページ)

重度肺炎球菌疾患のリスクが高い者に対しては、製造業者の解説に従って、6 年間の間隔を空けてから再接種を実施する (リスク - ベネフィットについて検討する)。