

13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（成人用） ファクトシート

平成 27 年 7 月 28 日

生物学的製剤基準上の名称：沈降 13 価肺炎球菌
結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

作成：国立感染症研究所

目次

1. <u>対象疾患とその疫学所見</u>	3
(1) 疾患の特性	
① 臨床症状	
② 鑑別を要する他の疾患	
③ 検査法	
(2) 疫学状況	
① 小児への7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入の成人 IPD に及ぼす影響	
② IPD の感染症発生動向	
③ 成人の肺炎球菌性肺炎	
④ 成人における咽頭保菌の頻度	
⑤ 感染経路	
⑥ 治療法	
2. <u>予防接種の効果・目的・安全性などについて</u>	7
(1) ワクチン製剤について	7
(2) 予防接種の目的	7
(3) 予防接種の効果	8
① ワクチンのカバー率	
② ワクチンの効果	
(ア) 単回接種の免疫原性	
(イ) PCV13-PPSV23 連続接種の免疫原性	
(ウ) 発症抑制効果	
(4) 安全性	11
(5) 医療経済学的評価	13
① 肺炎医療費	
② 成人用 PCV13 の費用対効果	
③ わが国における肺炎球菌ワクチンの費用対効果	
3. <u>予防接種スケジュール</u>	18
(1) 成人における PCV の接種	
(2) PCV13-PPSV23 の連続接種とその接種間隔について	
(3) PPSV23 接種後の PCV13 の接種間隔について	
4. <u>総合的評価</u>	19
(1) 疾病負荷の評価	
(2) ワクチンの評価	

1. 対象疾患とその疫学所見

対象疾患：ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による感染症（侵襲性感染症と非侵襲性感染症の両方を含む）

（1）疾患の特性

①臨床症状

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は主に乳幼児の鼻咽頭に高頻度に保菌されている(1)。肺炎球菌による無症候性の保菌状態は、本菌による呼吸器や全身感染症に先行して発生し、市中における菌の水平伝播に重要な役割を果たしている(2)。本菌は主要な呼吸器病原性菌であり、小児、成人に中耳炎、副鼻腔炎や菌血症を伴わない肺炎などの非侵襲性感染症を引き起こす。また、本菌が血液中に侵入した場合には、小児、成人に髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) を引き起こす (IPD とは通常無菌的であるべき検体から肺炎球菌が分離された疾患をさす)。

②鑑別を要する他の疾患

鑑別を必要とする疾患に、他の呼吸器病原性菌による肺炎をはじめとする呼吸器感染症、他の細菌に起因する菌血症、髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎などがある。鑑別診断には実験室診断を実施する必要がある。

③検査法

喀痰、咽頭ぬぐい液、鼓膜切開液、胸水、髄液、関節液などの臨床検体を直接血液寒天培地に接種するか、もしくは増菌培地を用いて増菌したのち血液寒天培地に接種する方法で分離し、コロニーを鑑別する培養検査を実施するのが一般的である。培養法による肺炎球菌の同定は血液寒天培地上での溶血性 (α 溶血)、胆汁酸溶解試験、オプトヒン感受性試験等によって行われる。また、喀痰などの臨床検体を用いたグラム染色は、本菌感染症の推定に有用である(3)。近年、Real-time PCR 法や PCR 法により鑑別する方法も用いられている。また、肺炎球菌の共通抗原である C-polysaccharide に対する抗体を用いた尿中抗原による診断法も普及している(4)。さらに、尿中に血清型特異的莢膜抗原を検出する urinary antigen detection (UAD) アッセイも開発されている(5)。

血清型の決定は莢膜膨化試験により行われるが、スクリーニングとして血清型特異的遺伝子をターゲットとした Multiplex PCR も有用である(6)。また、肺炎球菌ワクチンの免疫誘導能や肺炎球菌感染症に罹患した患者の液性免疫の評価を目的とした ELISA 法による血清型特異 IgG 濃度 ($\mu\text{g/ml}$) と Multiplex opsonization assay (MOPA) による血清型特異的なオプソニン活性の測定も可能である(7)。

(2) 疫学状況

①小児への7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入の成人IPDに及ぼす影響

欧米諸国において、小児への7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の定期接種導入後に肺炎球菌感染症の疾病負荷は有意に減少した(8)。米国ではPCV7導入7年後において、すべてのIPD罹患率とPCV7ワクチン血清型によるIPD罹患率はそれぞれ45%、94%減少し、一方ではPCV7に含まれない19Aやその他の非PCV7血清型によるIPD罹患率が増加し、血清型置換が明確になった(9)。さらに、65歳以上の高齢者においてもPCV7ワクチン血清型によるIPD罹患率も92%減少した。英国、ウェールズではPCV7導入4年後において、PCV7ワクチン血清型による2歳以下のIPD罹患率の98%減少、65歳以上の高齢者のIPD罹患率の81%の減少が確認された(10)。このような、PCV7未接種である成人におけるこのIPD罹患率の減少効果は、小児のPCV7導入による間接的な集団免疫効果によると考えられている。

わが国において、PCV7は2009年10月に医薬品医療機器等法により製造販売承認され、2010年2月に販売が開始された。2010年11月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」が始まり、5歳未満の小児に対するPCV7接種の公費助成が拡充された。その後、PCV7は2013年4月から定期接種ワクチンとなったが、2013年6月に13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が製造販売承認されたことから、7月の厚生労働審議会での検討を経て、同年11月には小児の肺炎球菌に対する定期接種ワクチンはPCV13に置き換わった。

一方、成人用の23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)は1988年3月に輸入承認され、1992年8月に「脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防」について健康保険適用が認められた。2006年にはPPSV23はニューモバックスNPとして製造販売承認され、その後2010年から開始された検討結果を受けて、2014年10月から65歳以上の成人等を対象として定期接種ワクチン(B類疾病)となった。また、2014年6月にPCV13に対する製造販売承認の用法及び用量に65歳以上の高齢者が追加された。

わが国において、2007年から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(庵原・神谷班)において、PCV7の公費助成後の小児のIPD罹患率は、2008～2010年に比較して2013年度までに57%減少し、5歳未満の人口10万人当たり10.8まで低下した(11)。結果的に、PCV7公費助成前のIPDの原因菌のPCV7含有血清型の割合は77%であったのに対し、定期接種化後の2013年には4%に低下した。また、PCV7に含まれない19AやPCV13にも含まれない24A, 15A, 15CなどによるIPD症例の割合が増加し、わが国の小児IPDにおいてもPCV7導入後の血清型置換が明確になっている。

② IPD の感染症発生動向

2013年4月から2015年1月まで(22ヶ月間)の感染症法に基づく感染症発生動向調査では、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の報告総数は3,089例であった。また、罹患率(/10万人・年)は5歳未満で6.55、65歳以上では2.85と小児の方が高齢者より高かった(表1)。図1には報告症例を基にした年齢構成及び臨床病像を示した。5歳未満の小児と60歳以上の成人における二峰性分布を示した(12)。

予後については、3,089症例中、201例が死亡していた。とりわけ65歳以上の高齢者では、報告時点での致命率は9.10%と高かった(表1)(12)。

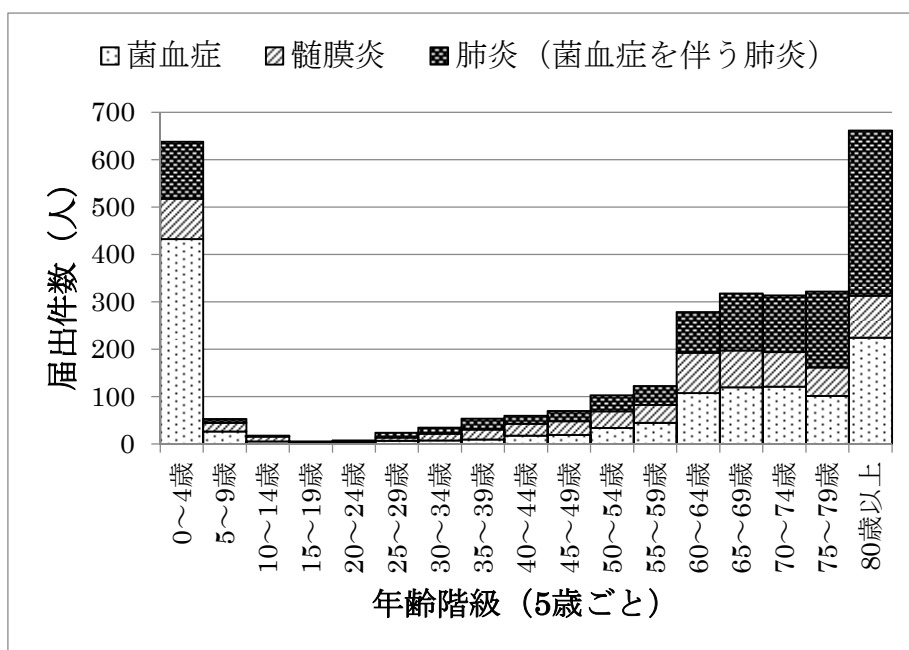


図1 2013年4月～2015年1月までの侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向と臨床病像(文献12、図より作成)

表1 年齢群別の侵襲性肺炎球菌感染症の症例数、致命率、罹患率(2013年4月～2015年1月)(文献12表1より作成)

年齢グループ	症例数	死亡患者数	致命率(%)	罹患率(/10万人・年)
5歳未満	640	6	0.94	6.55
5～14歳	72	1	1.39	0.34
15～64歳	762	47	6.17	0.52
65歳以上	1,615	147	9.10	2.85
全年齢	3,089	201	6.51	1.31

③成人の肺炎球菌性肺炎

2011年に肺炎はわが国の死因の第3位となった。とりわけ、80歳を超えると肺炎による死亡率が急速に増加する。2010～2012年に国内で実施された成人市中肺炎と医療ケア関連肺炎の調査では、肺炎球菌性肺炎の割合は市中肺炎が17.1～23.2%、医療ケア関連肺炎が12.7～18.4%であった(3, 13)。また、国内の肺炎球菌性肺炎例の調査では、全ての肺炎球菌性肺炎のうち、菌血症を伴う肺炎の頻度は4～5%であった(14, 15)。また、2011年9月から2013年1月の期間に国内4カ所の医療機関で実施された市中発症肺炎(市中肺炎と医療ケア関連肺炎)の疫学的調査では、罹患率と死亡率の推定値(95%信頼区間)は1000人・年あたり16.9(13.6-20.9)、0.7(0.6-0.8)とされている(14)。年齢依存性の罹患率の増加は、女性に比べて男性において顕著であった(図2)。罹患率は85歳以上の男性において最も高かった。また、本論文では市中肺炎の罹患率は65歳以上で高くなり、医療ケア関連肺炎の罹患率は75歳以上で増加することが示されている。本疫学調査において、全国における市中発症肺炎の患者数は年間188万人と推定された。また、細菌学的検査による肺炎球菌性肺炎の頻度は全ての市中発症肺炎の19.5%であったことから、肺炎球菌性肺炎患者数は約37万人と推定された。本研究の制約として、国内4病院の所在する4県におけるすべての病院における外来患者数に対する肺炎患者の比が一定であること、4県における市中発症肺炎の罹患率が国内全県において一定であると見なして罹患率を算出している点を考慮する必要がある。

一方、2010年2月～2011年9月に米国の13地域で50歳以上の成人の市中肺炎の前向き、多施設横断研究が実施され、710例の市中肺炎が登録された。このうち98例(13.8%)が肺炎球菌性肺炎と診断され、78例(11.0%)がUADアッセイで診断された(16)。

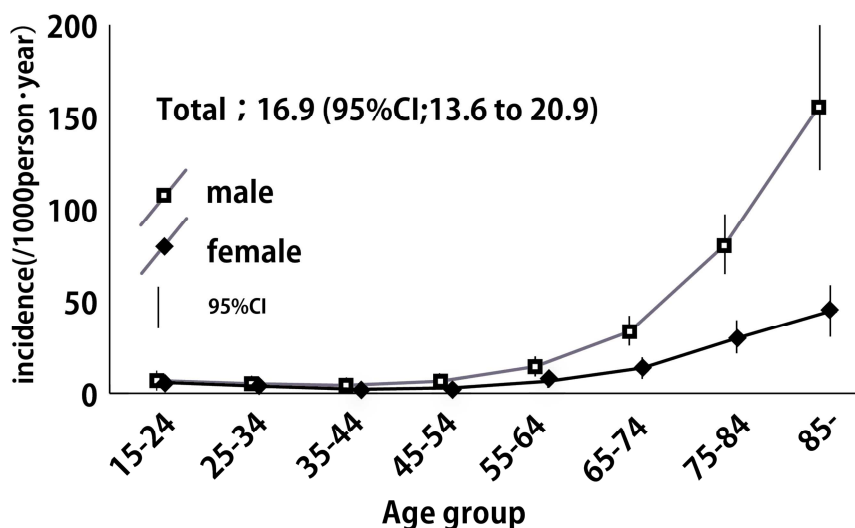


図2 年齢群別、性別による市中発症肺炎の罹患率(文献14)

④成人における咽頭保菌の頻度

米国の高齢者における咽頭保菌率は 3.1~5.5%(17)、ポルトガルの 60 歳を超えた高齢者では 2.3%と報告されている(18)。日本の成人における保菌率は 2.6~5.3%と報告されている(19)。一方、西アフリカ、ガンビアの 40 歳以上の成人では 51%と高い保菌率が報告されている(20)。

⑤感染経路

健常人の鼻咽頭に保菌されている肺炎球菌は、飛沫によって家庭内、集団内で伝播する。鼻咽頭に保菌された肺炎球菌は時に直接進展により中耳炎の原因となる。一方では、下気道に進展することで気管支炎、肺炎などの原因となる。また、血液や髄液中に侵入し、敗血症、髄膜炎などの IPD を引き起こす。また、成人の肺炎球菌性肺炎の発症は小児との接触に関連するとされている(21)。本菌による集団感染事例が病院(侵襲性感染を含む)(22)、軍隊(肺炎)(23)、高齢者施設(24, 25)において報告されている。

⑥治療法

ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬であるがペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP)が増加している。1985 年頃から肺炎球菌に占める PRSP の割合が増加し、2009 年には 63%に達した。また、88%の肺炎球菌がマクロライド系抗菌薬に対しても耐性である。しかしながら、ペニシリン感受性株による市中肺炎、非髄膜炎症例に対しては高用量のペニシリンを含む β ラクタム系抗菌薬の投与が有効である。

2. 予防接種の効果・目的・安全性などについて

(1) ワクチン製剤について

PCV13 は、13 種類の肺炎球菌莢膜血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F および 23F から抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素(*Corynebacterium diphtheriae* 変異体 C7(β 197) /pPX3520 が産生する無毒性変異ジフテリア毒素; CRM₁₉₇)と共有結合させ、これらをリン酸アルミニウムに吸着させ不溶性とした液剤である。ポリサッカライドをタンパク質に結合させることで、T 細胞を介した免疫応答を引き起こす。2014 年 6 月に高齢者(65 歳以上)の肺炎球菌感染症の予防の効能・効果の追加承認がなされた。13 種類のポリサッカライドを各 3.1-5.7 μg/ml (6B ポリサッカライドのみ 6.2-11.4 μg/ml)を含有する注射剤(0.5 ml)であり、1 ml 中 0.20 - 0.30 mg のアルミニウムが含有している。

(2) 予防接種の目的

効能・効果(承認事項)

高齢者*に対する肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防

接種上の注意において、本剤の接種は 65 歳以上の者に行うこととされている。

（3）予防接種の効果

①ワクチンのカバー率

厚生労働省指定研究班「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」において、2013年4月から2015年1月までの22ヶ月間に収集された224株の成人IPD患者の原因菌の血清型分布を図3に示した(26)。分離頻度の高い血清型は3, 19A, 22Fの順であった。2006～2007年に実施された国内の成人IPD患者の血清型分布の調査(PCV7, PCV13, PPSV23に含まれる血清型の割合; 34.0%, 61.5%, 85.4%)と比較して(27)、PCV7, PCV13, PPSV23に含まれる血清型の割合はそれぞれ12.5%, 46.0%, 66.5%と減少していた。また、非PCV13血清型である10A, 22F, 6Cなどの割合が増加していた。

一方、前述の2011～2013年に実施された成人の市中発症肺炎患者の100株の喀痰由来の肺炎球菌の血清型分布を図4に示した。分離菌株数は未だ十分ではないが、分離頻度の高い血清型は3, 11A/E, 6Cの順であった。2003～2005年に実施された国内の成人市中肺炎の血清型分布(PCV7, PCV13, PPSV23に含まれる血清型の割合; 42.3%, 73.1%, 80.8%)と比較して(28)、PCV7, PCV13, PPSV23に含まれる血清型の割合はそれぞれ23%, 54%, 67%と減少していた(図4)(14)。また、非PCV13血清型である11A/E, 6C, 35Bなどの割合が増加していた。

以上のように、わが国の小児に対するPCV7導入後にみられた成人IPD患者及び市中発症肺炎患者の原因菌の血清型分布において、PCV7に含まれる血清型の減少とPCV7に含まれない血清型の増加が認められた。これらの所見は既に欧米で報告されている血清型置換と考えられ、小児におけるPCV7導入に伴う集団免疫効果に起因すると推察された(10)。

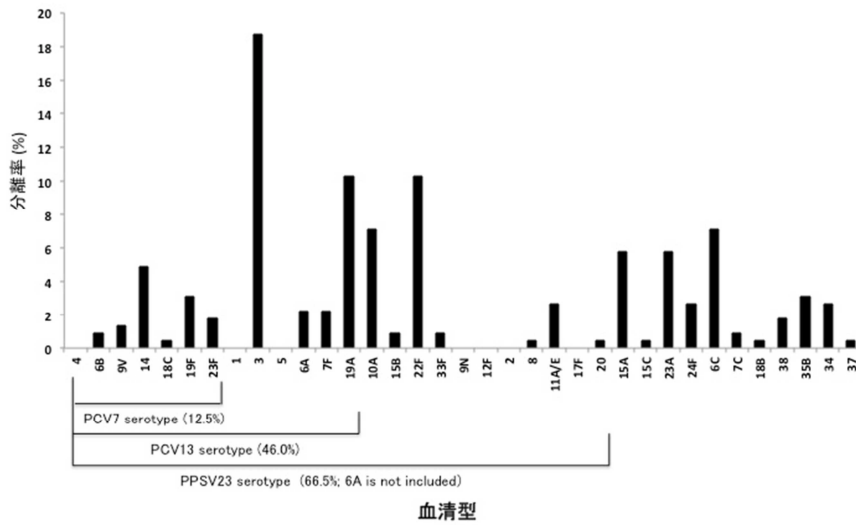


図3 成人 IPD 患者由来由来の原因菌 224 株の血清型分布 (文献 26)

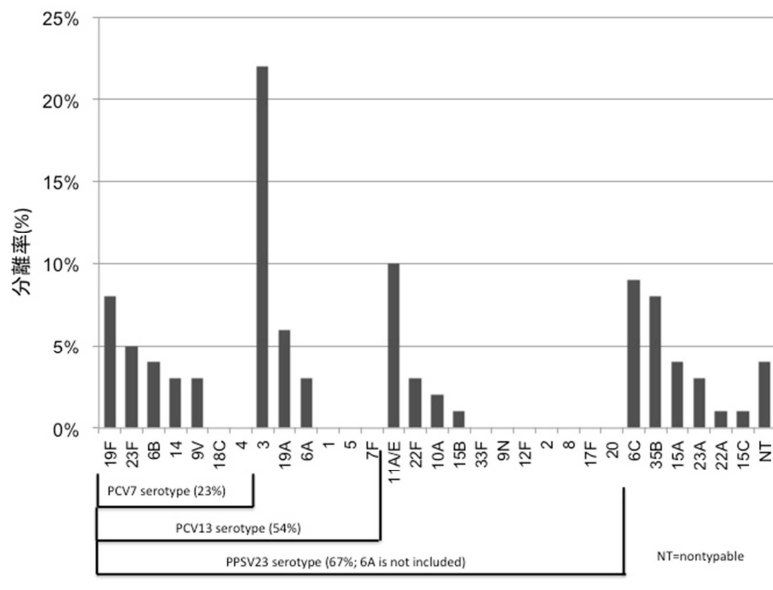


図4 成人の市中発症肺炎球菌性肺炎患者由来の原因菌 100 株の血清型分布 (文献 14)

②ワクチンの効果

(ア)単回接種の免疫原性

海外およびわが国における 65 歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種の高齢者における PCV13 (もしくは PCV7) と PPSV23 の単回接種 1 ヶ月後の血清オプソニン活性の比較検討から、PCV13 のワクチン血清型に対する免疫原性は PPSV23 のそれと同等も

しくは優れていたと結論されている(29-31)。また、わが国の肺炎球菌ワクチン未接種の50～64歳と65歳以上の高齢者に対するPCV13単回接種1ヶ月後の血清オプソニン活性誘導の比較検討では、13のうち8血清型において65歳以上の高齢者の血清オプソニン活性が、50～64歳の成人より有意に高かった(32)。

(イ)PCV13-PPSV23 連続接種の免疫原性

60～64歳の肺炎球菌ワクチン未接種の成人では、PCV13接種の1年後にPPSV23を接種した場合の13血清型のオプソニン活性は、PPSV23接種1年後にPCV13を接種した場合と比較して、いずれの血清型でも高かった(33)。また、PCV13(もしくはPCV7)接種後のPPSV23の追加接種によりオプソニン活性はPCV13単独接種の場合と同等、もしくは高かった(33-37)。

(ウ)発症抑制効果

オランダで実施された無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験(Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA))において、65歳以上の高齢者に対するPCV13のワクチン血清型の肺炎球菌に起因する市中肺炎に対する効果が評価された。本試験の参加者は2008年9月から2010年1月に、登録され、肺炎疑い症例のスクリーニングは2008年9月から2013年8月まで実施された。オランダでは2006年に小児の定期接種としてPCV7が導入され、2011年にPCV10に置きかわった。また、本試験の実施当時において、PPSV23及びPCV13は高齢者の定期接種に導入されていなかった。本試験の参加基準は、肺炎球菌ワクチン未接種で、免疫不全状態を欠くことである。本試験におけるワクチン血清型による肺炎球菌性肺炎の診断にはUADアッセイも使用された(5)。

初回エピソードの比較では、市中肺炎においてPCV13群(n=42,240)で49名の症例、プラセボ群(n=42,256)で90名の症例(ワクチン効果45.6%,95%信頼区間:21.8～62.5)が報告された。菌血症を伴わない、非侵襲性市中肺炎では、PCV13接種群で33名の症例、プラセボ群で60名の症例(ワクチン効果45.0%,95%信頼区間:14.2～65.3)が報告された。IPDでは、PCV13接種群で7名、プラセボ群で28名(ワクチン効果75.0%,95%信頼区間で41.4～90.8)の症例が報告された。Intention-to-treat分析でも同様の効果が得られた(市中肺炎:37.7%,菌血症を伴わない非侵襲性市中肺炎:41.1%,IPD:75.8%であった)。全ての原因による市中肺炎については、PCV13接種群で747症例、プラセボ群で787例が報告された(ワクチン効果5.1%,95%信頼区間:-5.2～14.2)。以上の結果から、65歳以上の高齢者において、PCV13はワクチン血清型による市中肺炎を45.6%予防し、ワクチン血清型に

よる菌血症を伴わない市中肺炎を 45.0% 予防し、ワクチン血清型による IPD を 75.0% 予防した。PCV13 によるワクチン血清型による市中肺炎に対する予防効果は衰退することなく、約 4 年間持続した。しかしながら、PCV13 接種による全ての原因による市中肺炎に対する効果及び肺炎球菌性肺炎あるいは IPD による死亡の抑制効果は認められなかった (38)。

なお、国内の高齢者における IPD や市中肺炎に対する PCV13 の予防効果は示されていない。

(4) 安全性

海外の臨床試験において肺炎球菌ワクチン未接種の 60～64 歳の年齢群で PCV13 もしくは PPSV23 を接種した副反応の頻度を表 5 に示した (29)。重度の発赤 (>10.0 cm) は PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 0%、重度の腫れ (>10.0 cm) は PCV13 が 0.6%、PPSV23 が 1.1%、重度の痛みは、PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 8.6%、重度の腕の動作制限は PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 4.3% であった。PCV13、PPSV23 接種後の局所及び全身反応はほぼ同等であった。

海外の臨床試験において肺炎球菌ワクチン既接種の 70 歳以上の年齢群における PCV13 もしくは PPSV23 を接種した副反応の頻度を表 6 に示した (30)。重度の発赤 (>10.0 cm) は、PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 4.8%、度の腫れ (>10.0 cm) は、PCV13 が 0%、PPSV23 が 4.8%、重度の痛みは、PCV13 が 1.3%、PPSV23 が 2.3%、重度の腕の動作の制限は、PCV13 が 0.7%、PPSV23 が 3% であった。PCV13 接種群より PPSV23 接種群において局所及び全身反応が有意に多かった。いずれの場合でも重篤な副反応は報告されていない。

国内における 80 歳以上の高齢者を対象とした PCV7 接種群 (n=51) もしくは PPSV23 接種群 (n=49) の副反応の検討では、いずれの群においても重度の局所及び全身反応は認められなかった (31)。また、国内の 65 歳以上の高齢者 (n=107-116) を対象とした PCV13 接種後の副反応の検討では、38℃ から 38.5℃ 未満の発熱が 0.9% に、全身倦怠感、頭痛、新たな筋肉痛はそれぞれ 28.5%、24.7%、23.4% に認められた (32)。

表5 肺炎球菌ワクチン未接種の成人における接種14日後までの局所および全身反応

		60-64歳グループ		
		PCV13%	PPSV23%	p-Value
局所反応 発赤	何らかの反応	20.2	14.2	0.123
	軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	15.9	11.2	0.193
	中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	8.6	4.9	0.169
	重度> 10.0 cm	1.7	0	0.095
腫れ	何らかの反応	19.3	13.1	0.103
	軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	15.5	10.1	0.12
	中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	8.2	4.4	0.15
	重度> 10.0 cm	0.6	1.1	0.689
痛み	何らかの反応	80.1	73.4	0.052
	軽度、症状を我慢できるレベル	78.6	68.6	0.005
	中等度、通常の作業が妨げられるレベル	23.3	30	0.125
	重度、痛みにより支障のあるレベル	1.7	8.6	0.003
腕の動作の制限	何らかの反応	28.5	30.8	0.633
	軽度、腕の動作に支障のある程度	26.9	29.3	0.609
	中等度、腕を頭の上にはあげられないが、肩より上にはあげられる程度	2.2	3.8	0.536
	重度、腕を肩より上にあげられないレベル	1.7	4.3	0.147
何らかの局所反応	82.2	75.9	0.052	
全身性の事象				
発熱	何らかの発熱(≥ 38 °C)	4	1.1	0.096
	軽度 (≥ 38 °C、しかし < 38.5 °C)	4	1.1	0.096
	中等度 (≥ 38.5 °C、しかし < 39 °C)	0.6	0	0.525
	重度(≥ 39 °C、しかし≤ 40 °C)	0	0	>0.99
40 °Cを超える発熱	0	0	>0.99	
倦怠感	63.2	61.5	0.717	
頭痛	54	54.4	0.93	
悪寒	23.5	24.1	0.919	
発疹	16.5	13	0.344	
吐気	3.9	5.4	0.546	
食欲減退	21.3	21.7	0.937	
新たに引き起こされる筋肉痛	56.2	57.8	0.715	
筋肉痛の増強	32.6	37.3	0.297	
新たに引き起こされる関節痛	24.4	30.1	0.195	
関節痛の増強	24.9	21.4	0.416	
何らかの全身性の症状	82.6	82.1	0.907	

文献29

表6 70歳以上のPPSV23既接種における接種後14日までの局所および全身症状

	PCV13 vs. PPSV23		
	PCV13 (%)	PPSV23 (%)	p-Value
局所反応			
発赤			
何らかの反応	10.8	22.2	<0.001
軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	9.5	13.5	0.129
中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	4.7	11.5	0.002
重度 > 10.0 cm	1.7	4.8	0.028
腫れ			
何らかの反応	10.4	23.1	<0.001
軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	8.9	14	0.048
中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	4	13.6	<0.001
重度 > 10.0 cm	0	4.8	<0.001
痛み			
何らかの反応	51.7	58.5	0.062
軽度、症状を我慢できるレベル	50.1	54.1	0.284
中等度、通常の作業が妨げられるレベル	7.5	23.6	<0.001
重度、痛みにより支障のあるレベル	1.3	2.3	0.539
腕の動作の制限			
何らかの反応	10.5	27.6	<0.001
軽度、腕の動作に支障のある程度	10.3	25.2	<0.001
中等度、腕を頭の上にはあげられないが、肩より上にはあげられる程度	0.3	2.6	0.02
重度、腕を肩より上にあげられないレベル	0.7	3	0.042
何らかの局所反応	56.5	64.1	0.033
発熱			
何らかの発熱(≥ 38 °C)	1	2.3	0.253
軽度 (≥ 38 °C、しかし < 38.5 °C)	1	2	0.535
中等度 (≥ 38.5 °C、しかし < 39 °C)	0	0	>0.999
重度(≥ 39 °C、しかし ≤ 40 °C)	0	0.3	0.509
40 °Cを超える発熱	0	0	>0.999
倦怠感	34	43.3	0.011
頭痛	23.7	26	0.51
悪寒	7.9	11.2	0.162
発疹	7.3	16.4	<0.001
吐気	1.7	1.3	0.808
食欲減退	10.4	11.5	0.688
新たに引き起こされる筋肉痛	36.8	44.7	0.034
筋肉痛の増強	20.6	27.5	0.039
新たに起こった関節痛	12.6	14.9	0.413
関節痛の増強	11.6	16.5	0.081
痛み止めの使用	22	26.6	0.169
解熱薬の使用	3	6.2	0.059
何らかの全身性の症状	60.3	68.2	0.02

文献30

(5) 医療経済学的評価

①肺炎医療費

肺炎患者数と肺炎医療費の情報が、以下の4つの方法で収集された。

患者調査（平成23年）によると(39)、調査日現在において、継続的医療を受けている肺炎の総患者数（ICD-10: J12-J18）は7.9万人であり、そのうち65歳以上の高齢者は4.9万人（62%）と推定されている。平均罹病期間を1か月と仮定すると、年間患者数はその12倍の58.8万人となる。また、調査期間における65歳以上の高齢者の入院患者数は3.29万人、外来患者数は0.35万人であった（入院と外来の割合は約9:1）。さらに、医療給付実態調査（平成24年度）によると(40)、肺炎患者における1入院あたりの医療費は65歳

～74歳で74万円、75歳以上で87万円であり、それぞれの在院日数は平均22日と30日であった。

一方、国内4病院で2011年9月～2013年1月に実施された疫学調査によると(15)、全国の市中発症肺炎の推定患者数188万人のうち70%に相当する130万人が65歳以上の高齢者である。また、罹患率、入院率、院内死亡率はいずれも年齢と共に増加する傾向にあった(表7)。

表7 市中発症肺炎の罹患率、入院率、院内死亡率(文献14)

市中発症肺炎	65～74歳	75～84歳	85歳以上
罹患率	24.6 (20.4 - 29.4)	52.9 (45.2 - 61.7)	79.3 (65.7 - 95.5)
入院率	16.9 (14.0 - 20.3)	43.4 (37.1 - 50.6)	75.4 (62.4 - 90.7)
院内死亡率	0.8 (0.7 - 1.0)	2.2 (1.9 - 2.4)	6.8 (6.0 - 7.7)

1000人年あたりの発生率、()は95%信頼区間を示す

わが国で388病院のDPCデータ(2012年4月～2013年9月)を解析した結果によると(41,41)、肺炎患者(ICD-10:J10-J18、年齢中央値は78歳)による入院の特徴として、平均入院期間は13.9日、平均入院費用は57万円、30日以内の院内死亡率は5.8%であると報告されている。

65歳以上の高齢者を対象にインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による医療費削減効果を確認した介入研究では(43)、ワクチン費用を含む肺炎医療費は1人あたり年間約14万円(全症例、非ワクチン群)であり、高年齢、併存症、身体症状によって異なるが、最大で年間約70万円になると推定されている(表8)。なお、本研究では1肺炎エピソードあたりの医療費は外来診療が3.6万円(12患者の平均)、入院診療が105.7万円(137患者の平均)と実医療機関における実データに基づいた推計が行われている。

表8 ワクチン費用を含む肺炎医療費(文献43より作成)

疾患カテゴリー	肺炎医療費(平均値、円)		P値
	PPSV23群	非PPSV23群	
全症例 (n=778)	57,000	141,000	0.027
75歳以上 (n=511)	69,000	200,000	0.018
慢性心疾患、高血圧 (n=503)	62,000	44,000	0.6
慢性肺疾患 (n=130)	90,000	405,000	0.017
慢性腎疾患 (n=102)	67,000	149,000	0.341
肺炎の既往 (n=50)	167,000	690,000	0.083
歩行困難 (n=128)	148,000	620,000	0.013

以上、国内で報告されている肺炎の患者数や医療費の情報を考慮すると、我が国の65歳以上の高齢者における肺炎医療費は、年間4,400億円(患者数60万人)～9,500億円(患者数130万人)程度になると見積もることができる(肺炎患者1人あたりの入院と外来治療費を合わせて73万円とした場合)。医療経済評価には、このように患者数と1人あたりの治療費を掛け合わせて総医療費を求めることが重要である。しかし、我が国では患者数を正確に把握することが難しく、このように推計には大きな幅があることに注意が必要である。

一方、65歳以上の高齢者全員(約3,300万人)にワクチンを接種すると、1人あたりの接種費用を1万円とすると約3,300億円が必要となる。しかし、ワクチン接種で削減できるのは肺炎医療費の一部だけである(肺炎球菌性肺炎の割合は全肺炎の2割程度)。むしろ、ワクチン接種によって肺炎球菌感染症の罹患や重症化等を防ぐことで、高齢者が「健康で長生きできるか」を示す指標である質調整生存年(QALY:Quality Adjusted Life Year)などを使って費用対効果を評価する必要がある。

②成人用PCV13の費用対効果

米国では、予防接種諮問委員会(ACIP:Advisory Committee on Immunization Practices)でワクチン接種の推奨を議論する際に、費用対効果分析の結果を参考にしている。成人用PCV13に関しては、50歳以上の中高齢者を対象に2011年12月に適応拡大が行われた。その翌年、免疫不全状態の成人に対するワクチンプログラムにPCV13が追加され、2014年9月には65歳以上の高齢者に対して、これまでのPPSV23に加えてPCV13接種を定期接種にすることが決定された(44)。その根拠として、PPSV23を接種した場合と、PPSV23接種後にPCV13を追加接種した場合の新たな費用対効果の情報が示されている。

Smith(2012)らは、ワクチン選択(PPSV23とPCV13)と接種時期(50歳、65歳、75歳)を組み合わせた5つの成人ワクチンプログラムについて、仮想コホートを使ったモデル分析を実施した(45)。その結果、PCV13はIPDによる入院や死亡リスクを抑えるだけでなく、菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎にも効果があると仮定し、現行のPPSV23からPCV13に切り替えた場合、生活の質を加味した質調整生存年(QALY)を1年追加するために必要な費用は28,900ドル(日本円で約350万円)と推定され、より費用対効果に優れることが示された。しかし、菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎の予防効果に関する情報が不足しているため、65歳で接種した場合、その効果はIPD予防効果の75%程度であると仮定して検討している。しかし、その効果が予想より低い場合は結論が逆転、つまり費用対効果が悪くなることから、ACIPは本研究における解析結果をエビデンスとしては不十分と判断した。一方、Choらの報告によると(46)、肺炎球菌感染のリスクが高い免疫抑制状態(HIV/AIDS、血液癌、臓器移植、腎機能障害)の患者の場合、PCV13の追加接種によってIPD患者、全ての肺炎入院、死亡を減少できることから、追加接種に必要な費用を上回

り、費用削減的だった。

その後、Stoecker はオランダで実施された CAPiTA 試験(38)から得られた PCV13 の臨床効果に関するデータを追加して(47)、費用対効果の再検討を行った(44)。すなわち、IPD に関するワクチン効果は両ワクチンとも同等である (PPSV23 の有効率 74%、PCV13 の有効率 75%) として検討された。これに対し、菌血症を伴わない肺炎球菌性肺炎に対する PPSV23 と PCV13 のワクチン効果はそれぞれ 0%、45%と、大きく異なると仮定して検討された。その結果、PCV13 を追加することで追加費用として 18,900 万ドル (227 億円) が必要となるが、合計 3,053 年分の QALY 獲得といった臨床的メリットが得られる。費用と効果の比を計算すると 1 年分の QALY を獲得するために必要な費用は 6.2 万ドル (日本円で約 750 万円) となった。米国では通常 1 年分の QALY あたり 5 万~10 万ドル以下であれば許容範囲内であると見なされることから、ACIP はその範囲内でより高い効果が期待できる PCV13 の追加接種が費用対効果に優れるものと判断した (図 5)。なお、費用や効果のデータを変えた感度分析によると、PPSV23 の市中肺炎球菌性肺炎に対する効果を 0%から 45%に変化させると大きく結論が変わり、1 年分の QALY あたり最大 31 万ドル (日本円で約 3700 万円) が必要となり、PCV13 の費用対効果が悪くなることが示された。また、小児への PCV13 接種の普及に伴い、集団免疫効果による高齢者の肺炎球菌感染症が減少傾向にあることから、5 年後に高齢者の接種プログラムについて再評価することも決まっている。

本検討の制約として、高齢者における PPSV23 の肺炎球菌性肺炎に対するワクチン効果が国内外で報告されていることを考慮する必要がある(48, 49)。とりわけ、わが国で実施された高齢者介護施設入所者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、PPSV23 の肺炎球菌性肺炎に対するワクチン効果は 64%であったと報告されている(49)。

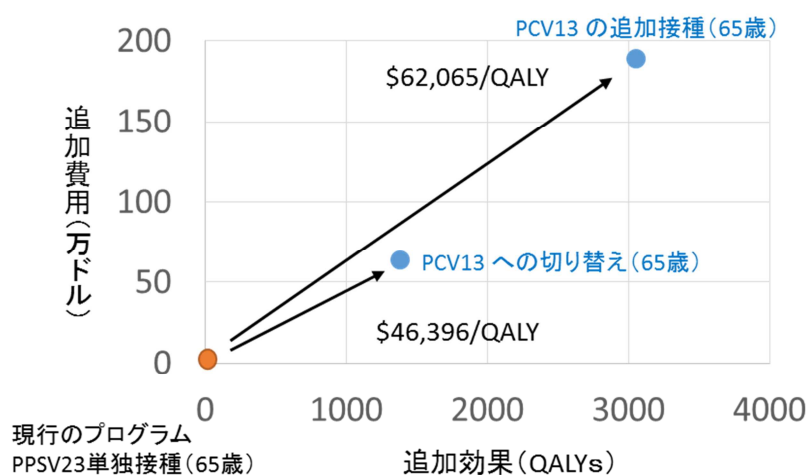


図 5 PCV13 追加に関する費用対効果 (ACIP で報告された結果)
(文献 47 を参考に作図)

③わが国における肺炎球菌ワクチンの費用対効果

わが国では、65 歳以上の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンとして、定期接種が可能な PPSV23 と任意接種の PCV13 があり、接種を受ける高齢者からみると自己負担金額には大きな差がある。また、高齢者における、PCV13 単独接種あるいは PPSV23-PCV13 の連続接種による IPD 並びに市中肺炎に対する予防効果、肺炎医療費の削減効果に関する臨床データはない。このため、肺炎球菌ワクチン接種プログラムを議論するために必要な費用対効果のエビデンスは不足している。海外とは、ワクチン接種率、医療費などが異なるため、海外データをそのまま利用することはできない。少なくとも我が国独自の罹患率や費用データを用いたモデル分析が必要である。その上で、結論に影響を与える要因については、追加調査によるデータ収集と専門家による詳細な検討を考慮すべきと考えられる。

3. 予防接種スケジュール

(1) 成人における PCV の接種

英国において、肺炎球菌ワクチン未接種の 50～59 歳、60～69 歳および 70 歳～81 歳のグループにおいて血清特異的 IgG 濃度を測定した成績では、PCV7 を接種した場合、3 血清型において PPSV23 より優れた免疫原性が確認されている (35)。

一方、わが国の肺炎球菌ワクチン未接種の 50～64 歳の成人と 65 歳以上の高齢者に対する PCV13 単回接種の血清オプソニン活性の比較検討では、65 歳以上の高齢者が、50～64 歳の成人より高かった (32)

(2) PCV13-PPSV23 の連続接種とその接種間隔について

PCV13 と PPSV23 の追加接種の間隔について、PCV13 接種後 6 か月～4 年以内に PPSV23 を追加接種した場合にその安全性と両ワクチンに共通な血清型特異抗体のブースター効果が確認されている (30-34)。この PCV7 と PPSV23 の接種間隔を 55 歳～70 歳の成人において、2 ヶ月と 6 ヶ月で比較した場合、免疫応答は同等であったが、副反応の頻度が接種間隔 2 ヶ月の場合で有意に多かった (37)。

米国 ACIP は 2014 年 9 月に PCV13 と PPSV23 の接種に関して、以下のように推奨した (44)。

- 65 歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者は、PCV13 を接種し、その 6～12 か月後に PPSV23 を接種する
- 65 歳以上で 1 回以上の PPSV23 接種歴のある者は、直近の PPSV23 接種から少なくとも 1 年の間隔において PCV13 を接種する
- 65 歳以前に PPSV23 の接種歴のある者は、直近の PPSV23 接種から 1 年後に PCV13 を接種し、PCV13 接種の 6～12 か月後に PPSV23 を接種する

その後、2015 年 6 月に米国 ACIP は 65 歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者の PCV13 接種とその後 PPSV23 接種期間を少なくとも 1 年以上にすべきとした (50)。

(3) PPSV23 接種後の PCV13 の接種間隔について

PPSV23 接種後の PCV13 追加接種について、PCV13 追加接種によって先行する PPSV23 接種後以上の免疫応答は得られないものの、1 年の間隔が保たれば、その安全性には問題が無いことが確認されている (34)。

4. 総合的評価

(1) 疾病負荷の評価

わが国の2013～2014年の感染症発生動向調査による65歳以上の高齢者におけるIPDの罹患率は2.85(/10万人・年)であり、届け出時点での致命率は9.1%である(12)。また、2011～2013年に実施された国内の市中発症肺炎の疫学調査によれば、市中発症肺炎の罹患率の推定値(95%信頼区間)は1000人・年あたり16.9(13.6-20.9)である(14)。とりわけ65歳以上の高齢者では1000人・年あたり42.3とされている。

また、わが国の小児に対するPCV7導入後にみられた成人IPD患者及び市中発症肺炎患者の原因菌の血清型分布において、PCV7に含まれる血清型の減少とPCV7に含まれない血清型の増加が認められた。小児におけるPCV7導入に伴う集団免疫効果に起因すると考えられる血清型置換が起こっている。最近のわが国の65歳以上の高齢者におけるIPD及び市中発症肺炎球菌性肺炎患者の原因菌のPCV13及びPPSV23に含まれる血清型の割合は、IPDでそれぞれ46.0%, 66.5%, 及び市中発症肺炎球菌性肺炎で54%, 67%であった(14, 26)。2013年11月に小児の定期接種ワクチンがPCV7からPCV13に置き換わったことから、今後も65歳以上の高齢者におけるIPD及び市中発症肺炎球菌性肺炎の原因菌のPCV13及びPPSV23に含まれる割合は減少することが予想され、原因菌の血清型分布の推移を監視する必要がある。

(2) ワクチンの評価

オランダで実施されたCAPiTA試験において、PCV13は65歳以上の高齢者におけるワクチン血清型による菌血症を伴う市中肺炎を45.6%予防し、ワクチン血清型による菌血症を伴わない市中肺炎を45.0%予防し、さらにワクチン血清型によるIPDを75.0%予防した。また、PCV13によるワクチン血清型による市中肺炎の予防効果は約4年間持続した。しかしながら、PCV13接種のすべての原因による市中肺炎に対する効果及び肺炎球菌性肺炎あるいはIPDによる死亡の抑制効果は認められなかった(38)。

これまでに65歳以上の高齢者を対象としたPCV13の臨床効果に関する検討は、国内外でCAPiTA試験以外の臨床試験は実施されていない。しかしながら、本試験はPCV13接種群とのプラセボ対照比較試験であったため、PCV13とPPSV23の臨床効果を直接比較することはできない。

ワクチンの安全性に関して、国内外におけるPCV13およびPPSV23接種後の臨床試験では、いずれの場合でも予防接種と因果関係を認める死亡例等の重篤な副反応は報告されていない。海外での肺炎球菌ワクチン未接種の60～64歳の年齢群では局所及び全身反応はほぼ同等、70歳以上のPPSV23既接種者ではPCV13接種群よりPPSV23接種群において局所及び全身反応が有意に多かった。

わが国では2014年6月に65歳以上の高齢者に対してPCV13の適用が拡大され、2014年

11月から65歳以上の高齢者に対してPPSV23が定期接種ワクチンとなった。一方、2014年9月に米国ACIPにより65歳以上の高齢者に対して、PPSV23とPCV13の両方の接種が推奨された。また、わが国の小児に対する2010年11月以降のPCV7の公費助成、及びPCV7（2013年4月）/PCV13（2013年11月）の定期接種導入により、成人のIPDや肺炎球菌性肺炎由来の原因菌の血清型置換が明確になりつつある。

このように肺炎球菌の血清型置換が進行する現状の中で、わが国の65歳以上の高齢者においてPCV13単独接種あるいはPPSV23-PCV13の連続接種によるIPD及び肺炎球菌性肺炎に対する予防効果や肺炎医療費の削減効果のエビデンスは未だ示されていない。このため、少なくともわが国独自のIPD及び肺炎球菌性肺炎の罹患率や医療費データを用いたモデル分析が必要と考えられた。

(文献)

1. Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Yamanaka N, et al. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: Japanese Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 32: 709-714, 2013
2. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWH. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 4:144-154, 2004
3. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 14:534, 2014. doi: 10.1186/1471-2334-14-534.
4. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol*. 41:2810-2813, 2003
5. Pride MW, Huijts S, Wu K, Souza V, Passador S, Tinder C, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol*. 19: 1131-1141, 2012.
6. 常彬、大西真、朴貞玉、明田幸宏. IASR 莢膜膨潤化法と遺伝子増幅法による肺炎球菌の血清型決定. 34:67-68, 2013
7. 田村和世、早川路代、服部裕美、明田幸宏、大石和徳. IASR. 肺炎球菌特異抗体測定とその役割. 34:66-67, 2013
8. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 378: 1962-1973, 2011.
9. Pilishvili T, Lexau C, Farelly MM, Hardler J, Harrison LH, Bennett. NM, et al. Sustained reduction in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 201:32-41, 2010
10. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 11:760-768, 2011.
11. 庵原俊昭、他. Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究 (厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 庵原俊昭) 平成 25 年度総括・分担研究報告書 p7-13. 2014 年 3 月
12. 大日康史、牧野友彦. 感染症発生動向調査での侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症

- の記述及び小児の庵原班との比較. 成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 26 年度総括・分担研究報告書 p9-15. 2015 年 3 月
13. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 188:985-995, 2013.
 14. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122247.
 15. 牧野友彦, 他. 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 24 年度総括・分担研究報告書 p9-23. 2013 年 3 月
 16. Sherwin R, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 208: 1813-1820, 2013
 17. Flamaing J, Peetermans WE, Vandeven J, Verhaegen J. Pneumococcal colonization in older persons in a nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc.* 8(2):396-398, 2010.
 18. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLoS One.* 2014;9(3):e90974.
 19. 永田理希. 健常児・成人の上咽頭由来肺炎球菌の耐性化動向の検討: 感染症治療戦略を考慮した上咽頭細菌叢の検討. *金沢大学十全医学会雑誌.* 115(2):75-85, 2006.
 20. Hills PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in rural Gambian villagers. *Clin Infect Dis.* 43:673-679, 2006
 21. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, MacGregor V, Trotter C, et al. Pneumococcal serotypes in adult non-invasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax* 69: 168-173, 2014.
 22. Millar MR, Brown NM, Tobin GW, Murphy PJ, Windsor AC, Speller DC. Outbreak of infection with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a hospital for the elderly. *J Hosp Infect.* 27:99-104, 1994.
 23. Crum NF, Wallace MR, Lamb CR, Conlin AM, Amundson DE, Olson PE, et al. Halting a pneumococcal pneumonia outbreak among United States Marine Corps trainees. *Am J Prev Med.* 25:107-111, 2003.
 24. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D, Holder P, et al. An outbreak

- of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med.* 338:1861-1868, 1998.
25. Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, et al. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 pneumonia in extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013. *Am J Geriatric Soc* 62: 1197-1198, 2014.
 26. 常 彬、他. 成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 26 年度総括・分担研究報告書 p63-67. 2015 年 3 月
 27. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal diseases in Japan. *Epidemiol Infect* 138:61-68, 2010
 28. Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Osawa M, Hirai T, Ito I, et al. Genotypes and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia infections in Japan. *J Clin Microbiol.* 45:1440-1446, 2007
 29. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine.* 31:3577-3584, 2013.
 30. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 31:3585-3593, 2013.
 31. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety between polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine* 33:327-332, 2015.
 32. Shiramoto M, Irie S, Juergens C, Yamaji M, Tamai S, Aizawa M, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine when administered to healthy Japanese adults aged ≥ 50 years An open-label trial. *Hum Vaccin Immunother.* 10:1850-1858, 2014
 33. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60-64 years of age. *Vaccine.* 32:2364-2374, 2014.
 34. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent

- pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 31:3594-3602, 2013.
35. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis*. 49:1318-1325, 2009.
 36. de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 46:1015-1023, 2008.
 37. Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, Singleton RJ, Hennessy TW, Dentinger CM, et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. *Clin Infect Dis* 49:241-248, 2009.
 38. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 372:1114-1125, 2015.
 39. 厚生労働省 平成 23 年 (2011) 患者調査の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/>
 40. 厚生労働省 平成 24 年 (2012) 医療給付実態調査 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/iryouhoken/database/zenpan/iryokyufu.html>
 41. Uematsu H, Kunisawa S, Yamashita K, Imanaka Y. The Impact of Patient Profiles and Procedures on Hospitalization Costs through Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia Patients Based on a Japanese Administrative Database. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4):e0125284.
 42. Uematsu H, Kunisawa S, Sasaki N, Ikai H, Imanaka Y. Development of a risk-adjusted in-hospital mortality prediction model for community-acquired pneumonia: a retrospective analysis using a Japanese administrative database. *BMC Pulm Med*. 2014 Dec 16;14:203.
 43. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 28:7063-7069, 2010.
 44. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, Hadler S, Pilishvili T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP). MMWR 63:822-5, 2014.
45. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 307:804-812, 2012.
 46. Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 31:6011-6021, 2013.
 47. Stoecker C. Incremental Cost-Effectiveness of Modifying PPSV and PCV Recommendations for Adults Age 50 and Over. June 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-06/pcv13-02-stoecker.pdf>
 48. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population ≥ 60 years: 3years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis*. 58:909-917, 2014
 49. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 340: c1004, 2010.
 50. Kobayashi M. Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: evidences supporting currently recommended intervals and proposed changes. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-06/pneumo-02-kobayashi.pdf>

<作成者>

国立感染症研究所	感染症疫学センター	新井 悟	主任研究官
同	感染症疫学センター	大石和徳	センター長
同	細菌一部	常 彬	主任研究官
同	細菌一部	前川純子	主任研究官
同	細菌一部	小川道永	室長
同	細菌一部	大西 真	部長

(作成協力者)

明治薬科大学	赤沢 学	教授
--------	------	----