

参考資料 : PCV13 及び PPSV23 を CAPiTA のような前向き無作為化比較試験を行うための
サンプルサイズの推計

1. CAPiTA Study における評価項目とその病態の定義

1) 主要評価項目 : ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による市中肺炎 (CAP) 以下をすべて満たす

- ① CAP に一致する臨床所見*が 2 つ以上存在
- ② 胸部 X 線検査の所見が CAP に一致し
- ③ ワクチン血清型特異的尿中抗原検出 (SSUAD) アッセイ**が陽性、血液、胸水または、その他の無菌部位から採取した検体におけるワクチン血清型肺炎球菌の培養

*CAP の臨床診断 (以下の 2 つ以上を満たす)

咳、膿性痰、38 度以上または 36.1 度未満、聴診異常、白血球増加、CRP 上昇、低酸素血漿

** X 線検査で CAP と確定診断された成人の血液培養との比較で感度 97%。特異度 100%

2) 副次評価項目-1 : ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による非菌血症性/非侵襲性 CAP

主要評価項目と同様に①、②を満たし、

- ③ SSUAD アッセイでワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による CAP と診断され、血液培養結果が陰性で、胸水またはその他の無菌部位からの培養結果が肺炎球菌に対して陰性の場合

3) 副次評価項目-2 : ワクチンに含まれる血清型による侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

血液、胸水またはその他の無菌部位にワクチン血清型肺炎球菌が存在。

ただし、肺炎球菌培養分離株から血清型が同定されず、SSUAD アッセイによって血清型が同定された場合は、SSUAD アッセイによる血清型を割り当てる

2. CAPiTA Study におけるサンプルサイズ

検出力 90%、両側検定で有意水準 $P < 0.05$ 、ワクチン血清型の CAP に対する PCV13 の有効率 (VE) は 52%、SSUAD の特異度 97%、ワクチン血清型の CAP (入院症例) の罹患率 1.2 人/1000 人・年とすると、85,000 人を 2 年間追跡すれば、ワクチン血清型の CAP 156 人集まる。

3. 日本において PCV13、PPSV23 の RCT を同様に行うとした場合のサンプルサイズ

1) 主要評価項目 : ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による市中肺炎 (CAP) の罹患率

全市中肺炎 (CAP) と医療ケア関連肺炎 (HCAP) (肺炎球菌以外も含む) (2011-2013)

- 全成人 : 16.9 人/1000 人年 (ファクトシート P4、P17)
このうち肺炎球菌性の CAP/HCAP は 19.5% (ファクトシート P4) \gg 3.3 人/1000 人年
- 65 歳以上 : 42.3 人/1000 人年 (ファクトシート P17)
このうち肺炎球菌性の CAP/HCAP は情報なしのため、全成人の値 19.5% と同じと仮定
 \gg 8.2 人/1000 人年

- ◆ 肺炎球菌性肺炎のうち PCV13 に含まれる型は 54%、PPSV23 に含まれる型は 67% (ファクトシート P17)
 - >> PCV13-CAP は、4.4 人/1000 人年 (CAPiTA では 1.2 人/1000 人年)
 - >> PPSV23-CAP は、5.5 人/1000 人年

2) 前向き無作為化比較試験(プラセボ群との比較)を行う場合のサンプルサイズ

検出力 90%、両側検定で有意水準 $P < 0.05$ 、ワクチン血清型の CAP に対する VE は 46% (CAPiTA Study より)、
 PCV13-CAP は、4.4 人/1000 人年とすると、36,784 人 (介入と対照合わせて)
 PPSV23-CAP は、5.5 人/1000 人とすると、29,442 人 (介入と対照合わせて)

3) 問題点

- ・ 小児ワクチンが 2013 年から PCV7 から PCV13 へ置き換わっていること、高齢者に対し PPSV23 が 2014 年 10 月より定期接種化されたことで、肺炎球菌性肺炎のうち、PCV13、PPSV23 に含まれる型の割合減っている可能性
- ・ PPSV23 が定期接種化されているので前向き無作為化比較試験は倫理的に問題あり
- >> 観察研究 (コホート研究、症例対照研究) での評価が必要

参考 : 観察研究で評価する場合のサンプルサイズ

コホート研究の場合

検出力 90%、両側検定で有意水準 < 0.05 、ワクチン血清型の CAP に対する VE は 46% (CAPiTA Study より)、
 PCV13-CAP は、4.4 人/1000 人年、PPSV23-CAP は、5.5 人/1000 人年とし、
 現在のワクチンの接種率を、PCV13 を 0.5~1%、PPSV23 を 20~30% と仮定すると
 PCV13-CAP を評価するコホート研究は、964,070~2,014,318 人
 PPSV23-CAP を評価するコホート研究は、35,738 人~49,638 人

症例対照研究の場合

検出力 90%、両側検定で有意水準 < 0.05 、ワクチン血清型の CAP に対する VE は 46% (CAPiTA Study より)、
 症例 : 対照 = 1 : 5、対照群のワクチンの接種率を、PCV13 を 1%、PPSV23 を 20% と仮定すると
 PCV13-CAP を評価する症例対照研究は、症例 : 5,014 人 対照 : 25,067 人
 PPSV23-CAP を評価する症例対照研究は、症例 : 276 人 対照 : 1,380 人