

成人用肺炎球菌ワクチンファクトシート

令和7(2025)年7月4日

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

目 次

1. 肺炎球菌感染症の基本的知見

(1) 疾患の特性

- ① 臨床症状・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
 - ② 鼻咽頭保菌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
 - ③ 感染経路・薬剤耐性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
 - ④ 検査法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
 - ⑤ 治療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
 - ⑥ 鑑別を要する他の疾患・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
- ### (2) 肺炎球菌ワクチン導入の経緯
- ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
- ### (3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）
- ① 肺炎球菌結合型ワクチンの直接効果と間接効果・・・・・・・・・・・・ 10
 - ② 成人における肺炎球菌感染症の疾病負荷・・・・・・・・・・・・・・ 11

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

- (1) 接種の目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
 - (2) ワクチン製剤について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
 - (3) 有効性の観点
 - ① 初回接種の免疫原性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
 - ② 再接種および複数回接種の免疫原性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
 - ③ 連続接種の免疫原性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
 - ④ 発症予防効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
 - ⑤ 免疫持続性について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
 - (4) 安全性の観点
 - ① PCV15、PCV20 の安全性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
 - ② 肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの連続接種の安全性・・・・ 24
 - ③ 肺炎球菌ワクチンと新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンの同時接種の安全性・ 25
 - ④ ハイリスク患者における肺炎球菌ワクチン接種の安全性・・・・・・・・ 25
 - (5) 医療経済学的な観点・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
 - (6) 諸外国の導入状況
 - ① 成人における肺炎球菌ワクチン接種対象者・・・・・・・・・・・・・・ 32
 - ② 用いられるワクチンと追加接種の場合の接種間隔・・・・・・・・・・・・ 33
- ## 3. 引用文献
- ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
- ## 4. 執筆担当者
- ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47

序 文

日本において、2014年6月に沈降13価肺炎球菌結合型ワクチンに高齢者に対する肺炎球菌感染症の予防効果が効能として追加承認されたことを受け、2015年7月に「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」が、第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会（小委）に提出された。2018年5月に「23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（肺炎球菌ワクチン）ファクトシート」が第8回小委に提出された後、65歳以上の成人を含むハイリスク者への適応承認が、沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（2023年4月）、沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン（2024年8月）に対してなされた。こうしたことを受け、2024年9月の第27回小委にて、「成人用肺炎球菌ワクチンファクトシート」を作成することが議論された。

本ファクトシートでは、疾患特性、その疫学、予防接種の効果、安全性、医療経済学的評価、諸外国の導入状況を中心に、2024年10月まで（一部それ以降）のエビデンス、状況についてまとめた。

成人用肺炎球菌ワクチンのわが国の予防接種政策における位置づけ、スケジュールなどに関する今後の議論の場で、本資料が活用されれば幸いである。

要 約

疾患の特性

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は鼻咽頭の常在菌であり、乳幼児や小児での保菌率が高いものの、成人や高齢者でも保菌がみられる。本菌は飛沫感染し、無症候性の保菌状態が水平伝播に重要な役割を果たす。肺炎球菌は市中肺炎の主要な原因菌であり、副鼻腔炎や中耳炎などの非侵襲性感染症を引き起こすほか、血液や髄液中に侵入すると侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を発症し、髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの重篤な病態を呈する。約 100 の血清型が存在し、中には IPD やアウトブレイクとの関連が指摘されるものや、成人の重症化に寄与するものもある。小児との接触が成人の感染リスクとなり、混雑環境での集団感染や COVID-19 との共感染による重症化リスクも指摘されている。さらに、世界的に問題視される薬剤耐性肺炎球菌への対応も重要であり、日本では国のアクションプランの一環として薬剤耐性 (AMR) 対策が進められている。

検査法

肺炎球菌はグラム陽性双球菌で、血液寒天培地で発育し、 α 溶血性を示す。本菌は鼻咽頭に常在しているが、主要な呼吸器病原性細菌である。肺炎球菌による感染症は、莢膜多糖体を抗原としたワクチンの接種により予防可能な疾患となっている。一方、莢膜多糖体の血清型の種類は 100 種以上報告されていることから、肺炎球菌ワクチンの予防効果を評価するためには、ワクチンに含まれる血清型、含まれない血清型の莢膜多糖体を持つ肺炎球菌を原因とする IPD 症例数を正確に解析する必要がある。そのためには、肺炎球菌の正しい菌種同定および血清型別が不可欠となる。本章では、肺炎球菌の菌種同定および血清型別に必要な細菌学的検査法として、培養法、遺伝子解析法、抗原検査法、血清型別法と免疫評価法を紹介する。

肺炎球菌ワクチン導入の経緯と直接効果間接効果

日本における肺炎球菌ワクチンの導入は、1988 年の 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) の承認に始まり、脾摘患者を対象とした適用、そして 65 歳以上への定期接種拡大 (2014 年) へと進んだ。小児では 2010 年に沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が公費助成対象となり、2013 年に定期接種化、同年沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に置き換えられた。その後、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15) や沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) も順次承認され、定期接種対象が拡大された。ワクチン導入により小児や高齢者の IPD 罹患率は大きく減少したが、非ワクチン型血清型の割合の増加が課題として浮上している。特に高齢者では非 PCV13 血清型による IPD の割合の増加が顕著である。日本国内の調査でも、小児へのワクチン導入が高齢者への間接効果をもたらした一方で、髄膜炎型 IPD への影響は限定的とされ、さらなる血清型のカバーが課題である。

成人における肺炎球菌感染症の疾病負荷

5 類全数把握疾患である IPD 届出数は、新型コロナウイルス感染症のパンデミック以降に減少したが、2023 年以降は増加傾向にある。2024 年の人口 10 万対届出数は 0.8 (18 歳~64 歳)、4.3 (65 歳以上) であった。2023 年の患者調査における肺炎の人口 10 万対受療率は、入院が 21、外来が 4 であった。国内 4 病院における市中肺炎および医療・介護関連肺炎の調査において、罹患率は 16.9/1,000 人年 [95%CI: 13.6, 20.9]、入院率は 5.3/1,000 人年 [95%CI: 4.5, 6.2] と推定された。長崎県五島市における市中肺炎お

よび医療・介護関連肺炎の調査において、罹患率は1,280/10万人年、肺炎球菌性肺炎の罹患率は227/10万人年であった。肺炎の検出菌解析において、肺炎球菌は全市中肺炎の20.0% [95%CI: 17.2, 22.8]、医療・介護関連肺炎の12.4% [95%CI: 9.7, 15.1]を占め、最も多く分離された。2023年の人口動態統計における肺炎の人口10万対死亡者数は62.5であった。10道県におけるIPD患者由来菌株の原因血清型解析において、PCV13含有血清型の割合は2014年～2021年にかけて減少し、2022年以降は25%前後で推移している。PPSV23含有血清型のうちPCV13に含まれない血清型の割合は2017年以降に減少傾向であり、2023年は17.9%であった。肺炎球菌性肺炎症例を対象とした観察研究において、PCV13含有血清型の割合は、2011年～2014年に52.7% [95%CI: 45.9, 59.4]であり、2016年～2017年に30.4% [95%CI: 25.5, 35.8]と減少した。PPSV23含有血清型のうちPCV13に含まれない血清型の割合は2011年～2020年の期間に変化がなく、2018年～2020年に21.2% [95%CI: 13.8, 30.3]であった。

予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

ワクチン製剤

成人用肺炎球菌ワクチンの導入目的は、死亡に至り得る侵襲性肺炎球菌感染症などの重篤な合併症を減少させることにある。WHOは、高齢者へのワクチンプログラム開始より小児期の肺炎球菌結合型ワクチン導入と高い接種率の維持が優先されるとした上で、小児期の肺炎球菌結合型ワクチン接種が十分に行われている国では、地域の疾病負荷や費用対効果等を勘案して、高齢者の定期接種開始も考慮されるとしている。日本では2025年1月現在、PPSV23、PCV15、PCV20の3種類の肺炎球菌ワクチンが使用されており、含有する血清型に対して免疫を付与する。成人においては、PPSV23、PCV15、PCV20のいずれも高齢者や肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に対し、肺炎球菌による感染症の予防を期待して接種される。肺炎球菌ワクチンには莢膜ポリサッカライドワクチンと結合型ワクチンがあり、PCV15、PCV20等の結合型ワクチンはキャリアタンパク質を介して細胞性免疫を含めた免疫応答が強化され、特に免疫が未熟な小児や免疫抑制状態の成人に効果が期待される。PPSV23は莢膜ポリサッカライドワクチンであり、広範な血清型に対応し得るが、免疫反応が弱い場合があり、結合型ワクチンがこれを補完する。

効果

PCV15およびPCV20の免疫原性に関する研究結果は、これらのワクチンがPCV13と比較して十分な免疫応答を引き出すことを示している。PCV15は、PCV13との比較において、共通する13の血清型に対し非劣性基準、及び追加された22F、33Fに事前に規定された基準を満たし、特に血清型3に対して優れた免疫原性を示した。PCV20は、60歳以上の成人において、PCV13の13血清型すべてに対して非劣性を示し、PCV20に追加された7つの血清型にも十分な免疫応答を示した。再接種や複数回接種に関しては、PCV15やPCV20に関するデータはまだ不足しており、今後の研究が必要である。PCVとPPSV23の連続接種に関しては、接種間隔を長くすることで免疫原性が改善される可能性が示唆されているが、具体的な推奨接種間隔に関するデータは限られている。PCV15およびPCV20の発症予防効果について比較した研究は現時点では確認できないが、薬事承認の根拠として、免疫原性および免疫橋渡し研究が重要視されている点は強調される。PPSV23の有効性については、近年小児PCV導入後の血清型置換の影響により減少傾向にあり、特に非IPD肺炎に対する予防効果は低下している。PCV13に関しては、肺炎球菌性肺炎に対して一定の有効性が確認されており、PCV15やPCV20の将来的な研究成果により、これ

らのワクチンの有効性がさらに明確になることが期待される。

安全性

肺炎球菌結合型ワクチンは安全であり、主な有害事象は、局所の疼痛・発赤腫脹が、全身性の有害事象としては、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛が挙げられる。PCV15、PCV20とも最も多い局所反応は疼痛で接種後約70%に、最も多い全身反応は筋肉痛で約30%に認められた。PCV13と比較して、PCV15及びPCV20の有害事象の頻度に変化は認められていない。またすでに導入されているPPSV23接種後にPCV15又はPCV20を接種した場合においても、有害事象は増加しない。各薬剤の添付文書に記載されている重大な副反応は以下の通りである。PPSV23: アナフィラキシー様反応、血小板減少、知覚異常、ギラン・バレー症候群、蜂巣炎・蜂巣炎様反応、注射部位壊死、注射部位潰瘍。PCV13: ショック、アナフィラキシー、痙攣、血小板減少性紫斑病。PCV15: ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性けいれんを含む頻度は0.3%）。PCV20: ショック、アナフィラキシー、痙攣（熱性けいれんを含む頻度は0.1%）、血小板減少性紫斑病。米国のVaccine Safety Datalink (VSD)を用いた解析では、PCV13接種後のそれぞれの発症頻度は10万人日あたり、ギラン・バレー症候群で0.03、血小板減少性紫斑病は1.3、蜂巣炎は90.4と報告されている。2023年、同じくVSDの初期解析により、PCV20接種後のギラン・バレー症候群の増加の可能性が示唆されたが、2024年10月時点で推奨に変更は見られていない。

医療経済学的な観点

2024年12月までにPubMedに掲載された文献のうち、成人用PCVに関する費用効果分析を実施した研究のレビューを行った。PPSV23とPCV15またはPCV20を比較し、質調整生存年(QALY)を効果指標とする分析を対象とし、小児のみを対象とする研究は除外した。該当する文献は18件であった。14件の分析において、PCV20は無接種、PPSV23、PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23といったワクチン戦略と比較して費用対効果が良好とされていた。PCV15単独は5件でPCV20と比較され、全てでPCV20がドミナント（費用が安く、効果が高い）であった。PCV15単独とPPSV23との比較はHoshiら(2022)の1件で行われており、増分費用効果比(ICER)は35,020円/QALYと良好だったがPCV20とPPSV23との比較においてはPCV20がドミナントとなっていた。PCV15+PPSV23は11件でPCV20と比較され、そのうち6件でPCV20がドミナントと評価された。他の研究でもPCV20のICERはPCV15+PPSV23より低く、PCV20は一貫して費用対効果に優れていた。多くの研究では、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)および肺炎の発症率、ワクチン効果(VE)推定値に関する不確実性が主要な課題として報告されており、ワクチン価格、接種率、ブースター接種の有無に関する仮定が結果に与える影響や、リアルワールドデータの不足、小児ワクチンプログラムの反映不足なども、モデル精度や結果の一般化可能性に対する制約として挙げられていた。

諸外国の導入状況

諸外国で概ね60歳～65歳以上の高齢者を対象に肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。その中で、米国では2024年10月に65歳以上から50歳以上へ引き下げられた。一方で、フランスやニュージーランドなどは小児と肺炎球菌による疾患のハイリスク者に対して接種が推奨されているが、国の予防接種スケジュールに基づく高齢者への接種は行われていない。2025年1月現在、用いられるワクチンは、主にPCV13もしくはPCV15とPPSV23の連続接種、あるいはPPSV23単独、PCV20単独など様々で

ある。米国は他国に先駆けて PCV21(近年の成人における疫学情報に基づく新たな 8 種の血清型を含む) 単独接種も選択肢とされているほか、オーストラリアでは、ハイリスク者においては PCV (PCV20 を含む) 1 回と PPSV23 の 2 回連続接種を推奨している。なお、PPSV23 の再接種 (複数回接種) を推奨する国は現在限定的である。

1. 肺炎球菌感染症の基本的知見

(1) 疾患の特性

① 臨床症状

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は鼻咽頭の常在菌として、成人の 5%~10%、小児の 20%~40%、乳幼児の 40%~60%に保菌がみられる¹⁻⁵。肺炎球菌による無症候性の保菌状態は、市中における菌の水平伝播に重要な役割を果たし、伝播先における本菌による呼吸器や全身感染症の原因となる^{6,7}。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。我が国の市中肺炎の原因菌として最も多く、肺炎球菌は約 20%を占めるといふ解析報告がある⁸。また肺炎球菌が血液あるいは髄液中に侵入した場合には、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)。

肺炎球菌の表層に存在する莢膜多糖の抗原性により、本菌はおよそ 100 の血清型に分類される^{2,9-11}。IPD から分離される肺炎球菌株は、5 歳以下の小児で血清型 1、5、6A、6B、14、19F、23F が多く、肺炎球菌結合型ワクチン導入前のシステマティックレビューで報告されている¹¹。成人における IPD において、高い致死率が報告されている血清型は 3、6B、9N、11A、16F、19F、19A であり、血清型 3 は高齢・合併症がある成人の重症化に寄与している^{12,13}。PCV7、PCV10、PCV13、PPSV23 でカバーしていない非ワクチン型血清型 (16F、23A、31、35F) が、IPD による致死率に寄与していると報告するメタアナリシスの結果もある¹⁴。また、血清型 12F によるアウトブレイクは我が国でも報告されている^{15,16}。

② 鼻咽頭保菌

肺炎球菌の小児における保菌率が高頻度であるのに対し、成人における保菌率は一般に低頻度とされる^{17,18}。イスラエルの同一地域における保菌率は、6 歳以下の小児および 18 歳以上の成人における保菌率は、それぞれ 53%、3.7%であった¹⁹。高齢者の保菌率も概ね低く、ポルトガルの 60 歳以上の成人で 2.3%、米国の 65 歳以上の成人では 1.8%と報告されている^{20,21}。インドネシアでは、45 歳~70 歳で 11%、60 歳~97 歳で 3%の保菌率が認められた^{22,23}。我が国の 65 歳以上の成人でも 4.4%であった²⁴。60 歳以上の成人における保菌率を調べたシステマティックレビューにおいては、9%が統合値として示されており、施設居住者の方が地域在住者よりも高頻度の傾向であると報告された²⁵。

③ 感染経路・薬剤耐性

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中耳炎の原因となる。一方で、本菌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²⁶。本菌による集団感染事例は、混雑した環境において、50 歳以上および 18 歳~25 歳の成人で多いとされる^{17,27,28}。病院および高齢者施設に加え、工場・軍施設における IPD のアウトブレイクが報告されている^{27,29-32}。COVID-19 流行期には、我が国および諸外国においても、IPD 罹患率の一時的な減少がみとめられた^{33,34}。また、IPD 患者における COVID-19 の共感染も報告され、肺炎球菌による単独感染よりも高い致死率であった³⁵。

薬剤耐性肺炎球菌に関連した死亡数は世界で年間約 60 万と推計されており、細菌の中では第 4 位の多

さである³⁶。本菌は、WHOによる国際的薬剤耐性サーベイランスシステムの対象であり、研究開発が優先されるべき薬剤耐性細菌リストにも含まれている^{37,38}。 β -ラクタム系およびマクロライド系の薬剤耐性が特に問題視されており、我が国においてもペニシリン耐性肺炎球菌の国内サーベイランスが実装されている^{39,40}。入院患者から採取した髄液検体における肺炎球菌のペニシリン非感受性率は、2021年で59.5%と諸外国より高い水準であり、2030年までに15%以下を目指す事を国のアクションプランにて定めている⁴¹。ワクチンは肺炎球菌感染症の予防に加え、薬剤耐性肺炎球菌の抑制にも寄与する事が期待される³⁹。一方で、多剤耐性の無莢膜型肺炎球菌の増加も注視しなくてはならない⁴²。

④ 検査法

1) 培養法

喀痰、気管支肺胞洗浄液、関節液、胸水、血液、髄液などの臨床検体を直接血液寒天培地に接種するか、もしくは血液培養ボトルなどの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培養・単離し、得られた細菌コロニーを鑑別する培養法が一般的である。培養法により分離された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などによって行われる⁴³。また、喀痰、膿、血液、髄液などの臨床検体を用いた塗抹鏡検検査も、肺炎球菌による感染症の推定に有用である⁴⁴。

2) 遺伝子解析法

培養分離することなく、臨床検体から肺炎球菌を直接同定する real-time PCR 法や PCR 法も開発・使用されている^{45,46}。しかし、確率は低いが、他の α 溶血細菌が肺炎球菌と誤同定されるケースもあるため、使用するには注意が必要である⁴⁷。肺炎球菌分離株については、さらに正確性を高めた菌種同定と系統解析のための効率的で信頼性の高い方法として multilocus sequence typing (MLST) 法や全ゲノムシーケンス (whole genome sequencing : WGS) が有用である^{43,48,49}。

3) 抗原検査法

肺炎球菌の細胞壁由来の共通抗原である C-polysaccharide を検出する尿中抗原検出法が肺炎球菌感染症の迅速診断法として使われている。抗菌薬投与がすでに開始され、培養で原因菌の検出が困難な場合でも診断できるという利点があり、成人肺炎球菌感染症の診断法として普及している⁵⁰。さらに、尿中から肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる血清型の莢膜抗原を特異的に検出できる urinary antigen detection (UAD)アッセイ法も開発されている^{51,52}。

一方で、尿中抗原検出法は保菌者でも陽性を示すことがあり、保菌率の高い小児では偽陽性となる場合がある^{53 54}。また、肺炎球菌性肺炎が治癒した後も尿中抗原陽性が数か月持続することや稀に *Streptococcus mitis* などによる偽陽性があるため、診断には注意が必要である⁵⁵⁻⁵⁷。さらに、肺炎球菌ワクチン接種後も偽陽性を示す可能性があるため、ワクチン接種後 5 日間は検査を行わないことが推奨されている⁵⁸。

4) 血清型別法と免疫評価法

莢膜膨化試験 (Quellung reaction) が肺炎球菌の血清型別の標準法であるが、血清型を決定する遺伝子の特異的配列をターゲットとした multiplex PCR 法、loop-mediated isothermal amplification (LAMP)

法も有用である^{45,59,60,61}。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を評価するための enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法による血清型特異 IgG 濃度の測定や、multiplexed opsonophagocytic killing assay (MOPA) による血清型特異的な殺菌活性の測定も可能である⁶²。

⑤ 治療法

米国 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準⁶³で判定する場合、日本国内の肺炎、菌血症など髄膜炎以外の症例から分離される肺炎球菌の 99% 以上がペニシリン感受性であるため、ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬となる^{64,65}。髄膜炎ではセフォタキシムおよびカルバペネム低感受性肺炎球菌が分離されることから、薬剤感受性結果が得られるまではセフォタキシムまたはセフトリアキソンとバンコマイシンの併用投与を行う^{66,67}。

⑥ 鑑別を要する他の疾患

鑑別を必要とする疾患に、他の呼吸器病原性細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副鼻腔炎、中耳炎、菌血症、髄膜炎などがある。鑑別診断には起因菌の分離同定、遺伝子解析などの実験室診断を実施する必要がある。

(2) 肺炎球菌ワクチン導入の経緯

わが国において、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) は 1988 年 3 月に薬事承認され、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、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。

2010 年 11 月に「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沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 接種の公費助成が拡充された。その後、PCV7 は 2013 年 4 月から小児の定期接種ワクチンとなった。2013 年 6 月に沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が製造販売承認され、同年 11 月には小児の定期接種ワクチンは PCV13 に置き換わった。2014 年 6 月には 65 歳以上の成人にも PCV13 の適応が拡大され、さらに 2022 年 9 月には沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15) が製造販売承認、2023 年 4 月から 65 歳以上の成人を含むハイリスク者を対象として任意接種が可能となった。2023 年 6 月からは小児にも PCV15 の適応が拡大され、2024 年 4 月からは小児の定期接種ワクチンに追加された。その後、2024 年 3 月には沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) が小児を対象に製造販売承認され、同年 8 月には 65 歳以上の成人を含むハイリスク者に適応が拡大された。PCV20 は 2024 年 10 月に小児の定期接種ワクチンに追加された。なお、PCV20 の供給に併せて、PCV13 の供給は終了した。

(3) 国内の疫学状況 (及び諸外国の状況、国内との比較)

① 肺炎球菌結合型ワクチンの直接効果と間接効果

欧米諸国においては、小児への PCV7 の定期接種導入により肺炎球菌感染症の疾病負荷の有意な減少が報告された⁶⁸。一方で、非ワクチン型血清型による IPD 罹患率が増加し、血清型置換 (serotype replacement) が観察されるようになった^{69,70}。小児の PCV10/PCV13 接種を導入した世界各国でも、導

入後、5歳未満の小児 IPD 全体に占めるワクチン型血清型 IPD の割合は大きく減少したが、非ワクチン型血清型が IPD 全体に占める割合は約 42.2% [95%CI: 36.1, 49.5] まで増加した⁷⁰。また、英国では PCV7 導入 4 年後において、PCV7 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 罹患率は 81% 減少した⁷¹。このような PCV7 未接種である成人の IPD 罹患率の減少は、小児の PCV7 導入による間接的な集団免疫効果と考えられている。その後、英国では PCV7 導入前に比較して、2016/2017 年までにすべての年齢層の PCV7 血清型 IPD は 97% 減少した⁷²。また、PCV13 導入前に比較して PCV13 血清型の IPD は 64% 減少した。一方で、非 PCV13 血清型による IPD の罹患率は PCV7 導入前の水準から倍増しており、特に 65 歳以上の高齢者において血清型 8、12F、9N による増加が顕著であった。このような非 PCV13 型の急増は、PCV13 型による IPD の減少効果を相殺しつつあり、特に小児へのワクチン接種を通じて得られていた高齢者への間接効果を減弱させていると考えられる。

わが国では 2010 年 11 月に PCV7 の公費助成が始まり、小児 IPD 罹患率は 2007 年～2010 年の助成前と比較し、2013 年度までに 5 歳未満人口 10 万当たり 25.0 から 57% 減少した (IPD 全体に占める PCV7 血清型は 98% 減少)⁶⁶。一方、非 PCV7 血清型による小児 IPD の増加が見られ、導入後に血清型置換が生じた。IPD に占める PCV7 血清型の割合は 2010 年の 78.5% から 2013 年に 3.3% へ低下した。

2006 年 8 月～2007 年 7 月に実施された国内の研究では、成人 IPD 由来株のうち PCV13 血清型の割合は 61%、PPSV23 血清型の割合は 85% を占めていた⁷³。一方、成人 IPD 研究グループにより 2013 年～2019 年にかけて実施された国内 10 都道府県のサーベイランスでは、研究初期 (2013 年～2015 年) にこれらの割合はそれぞれ 46%、66% に低下しており、小児への PCV13 導入の間接効果が示唆される⁷⁴。また、PCV13 血清型の割合は初期 (2013 年～2015 年) と比較して後期 (2018 年～2019 年) に有意に減少した。特に、PCV13 血清型のうち非 PCV7 血清型の一部 (19A や 3) は 65 歳以上で有意に減少しており、これは小児への PCV13 導入による高齢者への間接効果を示唆している。一方、PCV7 血清型の割合は調査初期からすでに低く、小児への PCV13 導入前の PCV7 による間接効果が既に定着していた可能性がある。また、2018 年～2019 年の致命率は 2013 年～2015 年と比較して有意に低下しており (RR: 0.45 [95%CI: 0.29, 0.68])、さらに 65 歳以上の成人 IPD における PCV15/PCV20/PCV24 のカバー率はそれぞれ 38%、56%、58% であった。さらに、同研究グループの解析では、2014 年～2018 年に非髄膜炎 IPD における PCV13 血清型の割合が有意に減少しており、間接効果が認められた⁷⁵。一方、髄膜炎 IPD では PCV13 血清型の割合は減少傾向であったものの有意な年次変化は認められなかった。加えて、髄膜炎症例で最も多かった血清型は非 PCV13 血清型 (特に 10A や 23A) であったことから、全体として髄膜炎 IPD に対する間接効果は限定的であると評価されている⁷⁴。成人への PCV 接種が他の成人に及ぼす間接効果を示した文献はない。一方、イングランド (2011 年～2019 年) の保菌調査では、若年成人 (18 歳～44 歳) の血清型分布と、症例・キャリア比から推定した高齢者 (65 歳以上) の分布が 78.5% 一致し、高齢者の保菌における成人間伝播の重要性が示唆された⁷⁶。ただし、小児から成人や高齢者間の伝播を否定するものではない。成人への PCV 導入による間接効果を解明するには、成人の保菌動態やキャリアとしての役割を詳しく検討する研究が必要であると述べられている。

② 成人における肺炎球菌感染症の疾病負荷

1) 成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

IPD は 2013 年 4 月より、感染症法に基づく感染症発生動向調査において 5 類全数把握疾患に追加された。届出数は、サーベイランス開始後数年間を経て、2017 年～2019 年は 18 歳～64 歳が 700 例～800 例、

65歳以上が1,900例～2,000例で推移した（図1）。2020年以降、両年齢群において届出数は減少し、新型コロナウイルス感染症に対する感染対策により、主として飛沫感染の感染経路をとるIPDの予防にもつながったと考えられた。2023年以降の届出数は、両年齢群ともに増加傾向にある。人口10万対届出数は、2023年が0.5（18歳～64歳）、3.4（65歳以上）であり、2024年が0.8（18歳～64歳）、4.3（65歳以上）であった。届出時死亡割合は、18歳～64歳が2%～7%、65歳以上が7%～11%であり、65歳以上の方が高かった（図1）。

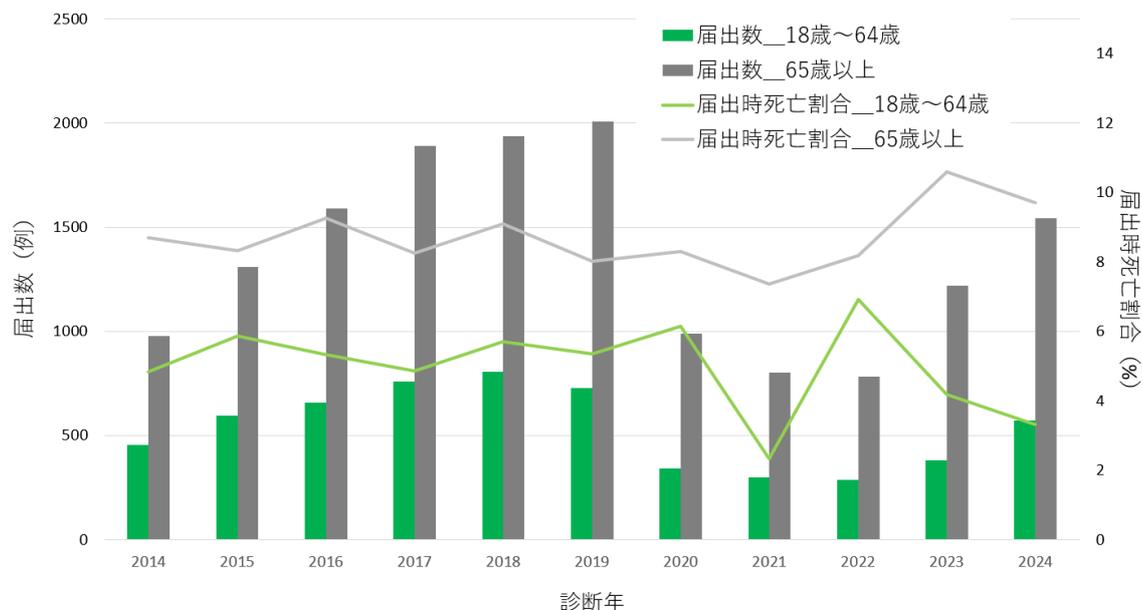


図1. 18歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症の届出数および届出時死亡割合（感染症発生動向調査、2025年1月17日時点）

2014年～2024年に診断された18歳以上のIPDにおける病型は、18歳～64歳では感染巣不明の菌血症が2,301例（39.1%）と最も多く、次いで肺炎が2,280例（38.7%）であった。一方、65歳以上では肺炎が最も多く7,794例（51.8%）、次いで感染巣不明の菌血症が5,712例（38.0%）であった。髄膜炎の占める割合は、18歳～64歳（1,165例、19.8%）の方が65歳以上（1,272例、8.5%）より高かった（図2、3）。

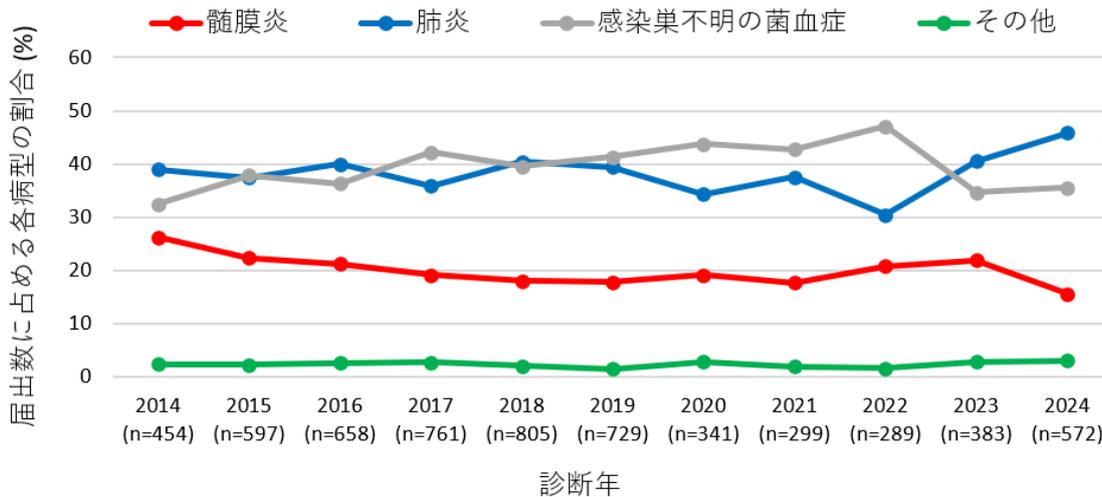


図 2. 18歳～64歳の侵襲性肺炎球菌感染症届出に占める各病型の割合（感染症発生動向調査、2025年1月17日時点）

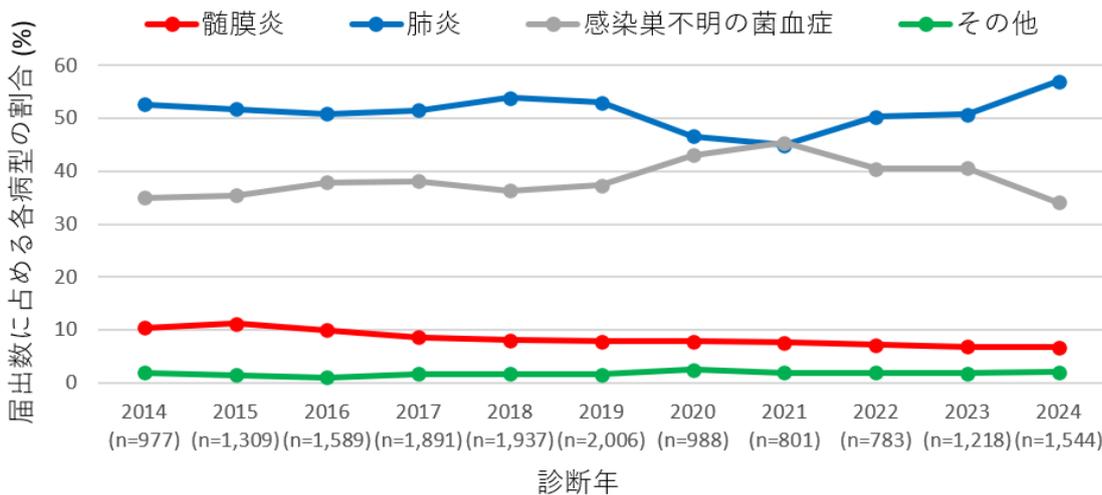


図 3. 65歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症届出に占める各病型の割合（感染症発生動向調査、2025年1月17日時点）

2) 成人における肺炎球菌性肺炎

統計法に基づく統計調査である2023年患者調査が、病院6,481施設（抽出率*:入院80%、外来42%）、一般診療所5,853施設（抽出率6%）を対象に実施された⁷⁷。2023年10月の医療施設ごとに指定した1日における推計患者数は、入院が1,175,300人（うち、肺炎が26,300人）、外来が7,275,000人（うち、肺炎が4,700人）であった。肺炎による入院および外来の人口10万対受療率（調査日の推計患者数/推計人口×100,000）は2014、2017年と比較し2020年に減少し、2023年は2020年と比較して、やや増加した（表1）⁷⁷⁻⁸⁰。

表 1. 患者調査における傷病分類別の人口 10 万対受療率

| | 2014 年 | 2017 年 | 2020 年 | 2023 年 |
|------|--------|--------|--------|--------|
| 入院総数 | 1,038 | 1,036 | 960 | 945 |
| 肺炎 | 27 | 28 | 19 | 21 |
| 外来総数 | 5,696 | 5,675 | 5,658 | 5,850 |
| 肺炎 | 6 | 6 | 3 | 4 |

成人肺炎診療ガイドライン 2024 では、肺炎を以下の様に分類している⁸⁾。

- ・市中肺炎：市中で生活している人に発症する肺炎
- ・医療・介護関連肺炎：「療養病床や介護施設への入所」、または「過去 90 日以内の入院」、または「要介護者」、または「継続的に血管内治療を受けている者」における肺炎
- ・院内肺炎：入院後 48 時間以上経過してから発症する肺炎

2011 年～2013 年に国内 4 病院で実施された 15 歳以上の市中肺炎および医療・介護関連肺炎の調査において、罹患率は 16.9/1,000 人年 [95%CI: 13.6, 20.9]、入院率は 5.3 /1,000 人年[95%CI: 4.5, 6.2]、院内死亡率は 0.7/1,000 人年 [95%CI: 0.6, 0.8]と推定された⁸¹⁾。推定罹患率は年齢と共に増加し、男性が女性より高かった。国内の市中肺炎および医療・介護関連肺炎の年間推定患者数は 188 万人であり、65 歳以上が 69.4%を占めた。肺炎球菌性肺炎の年間推定患者数は 53 万人であった。

2015 年～2020 年に長崎県五島市で実施された 18 歳以上の市中肺炎および医療・介護関連肺炎の調査において、罹患率は 1,280/10 万人年、肺炎球菌性肺炎の罹患率は 227/10 万人年であった⁸²⁾。罹患率は年齢と共に増加し、65 歳～79 歳における肺炎球菌性肺炎の罹患率は 260/10 万人年、80 歳以上では 645/10 万人年であった。肺炎球菌は、全肺炎患者の 17.8%で検出された。

1970 年～2022 年に実施された、国内における市中肺炎の検出菌についてのメタ解析において、肺炎球菌が最も多く分離され、全市中肺炎の 20.0% [95%CI: 17.2, 22.8]、入院を要した市中肺炎の 16.2% [95%CI: 14.1, 18.2]を占めた⁸³⁾。医療・介護関連肺炎を対象とした解析においても、肺炎球菌が最も多く分離された (12.4%, [95%CI: 9.7, 15.1])⁸⁾。一方、院内肺炎における検討では、肺炎球菌の検出は 2.9% [95%CI: 1.8, 4.0]であった⁸⁾。

2023 年人口動態統計において、肺炎による死亡者数は 75,753 人であった⁸⁴⁾。人口 10 万対死亡者数は、年齢が上がるにつれて増加し、男性が女性より多かった (表 2)。肺炎による人口 10 万対死亡者数は、2017 年～2019 年は 76.2～77.7 で推移し、2020 年は 63.6、2021 年は 59.6 と減少した⁸⁵⁻⁸⁹⁾。2022 年以降は増加傾向にあり、2022 年は 60.7、2023 年は 62.5 であった^{84,90)}。2017 年以降、肺炎は死因の第 5 位である。

表 2. 肺炎による男女別・年齢群別の人口 10 万対死亡者数 (2023 年)

| 年齢群 (歳) | 男性 | 女性 |
|---------|-----|-----|
| 0～4 | 0.7 | 0.3 |
| 5～9 | 0.2 | 0.2 |
| 10～14 | 0 | 0 |
| 15～19 | 0.1 | 0.1 |

| | | |
|--------|--------|--------|
| 20～24 | 0.2 | 0.1 |
| 25～29 | 0.2 | 0.1 |
| 30～34 | 0.3 | 0.1 |
| 35～39 | 0.6 | 0.2 |
| 40～44 | 1.3 | 0.6 |
| 45～49 | 2.1 | 0.8 |
| 50～54 | 3.6 | 1.4 |
| 55～59 | 7.8 | 2.2 |
| 60～64 | 15.5 | 4.4 |
| 65～69 | 33.6 | 7.9 |
| 70～74 | 76.9 | 20.3 |
| 75～79 | 155.1 | 46.9 |
| 80～84 | 349.4 | 117.5 |
| 85～89 | 786.2 | 306.5 |
| 90～94 | 1585 | 658.1 |
| 95～99 | 2719.2 | 1229 |
| 100 以上 | 3136.4 | 1859.7 |
| 総数 | 73.9 | 51.7 |

2012年～2017年に Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用い、65歳以上の肺炎球菌性肺炎による入院患者の院内死亡を調査した研究において、致命率は56.1～73.0/1,000人年であった⁹¹。Body Mass Index (BMI) 低値、Activities of Daily Living (ADL) スコア低値、肺炎重症度スコア高値、悪性腫瘍や心不全、IPDの合併、人工呼吸管理が院内死亡のリスク因子であった。

*抽出率：全国の医療施設数に占める調査対象の施設数

3) 成人における IPD と肺炎球菌性肺炎の血清型分布

「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」(厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 研究代表者：明田幸宏)において、北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県で診断された15歳以上のIPD症例から分離された菌株の血清型解析を行っている。原因血清型に占めるPCV13含有血清型の割合は、2014年(45.4%)～2021年(23.8%)にかけて減少し、2022年以降は25%前後で推移している⁹²。PPSV23含有血清型のうち、PCV13に含まれない血清型の割合は、2017年以降、減少傾向にあり、2022年は20.9%、2023年は17.9%であった。PCV15含有血清型の割合は2022年に30.2%、2023年に29.6%であり、PCV20含有血清型の割合は2022年に45.6%、2023年に43.9%であった(図4)。

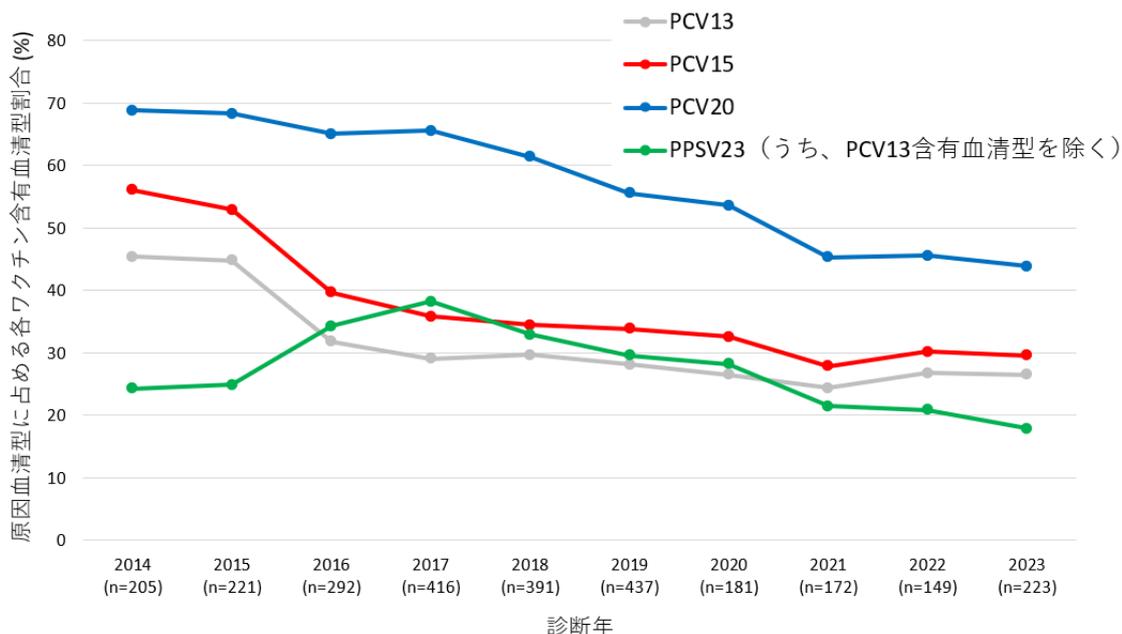


図4. 10 道県・15 歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症における原因血清型に占める各ワクチン含有血清型の割合

2016 年～2018 年に、国内 45 病院における 20 歳以上の IPD 症例 177 名から分離された肺炎球菌の血清型解析において、PPSV23 含有血清型の割合は 61.0%、PCV13 含有血清型の割合は 28.2%であった⁹³。PPSV23 及び PCV13 に含まれない血清型の割合は、全症例の 37.9%、免疫不全者の 50.8%を占めた。単一血清型別では 12F (16.4%) が最も多く、次いで 3、23A、19A、10A の順であった。

2013 年～2022 年に東京都内医療機関で分離された 20 歳以上の IPD 由来肺炎球菌 382 株の血清型解析において、PPSV23 含有血清型の割合は 2013 年～2016 年が 76.2%、2017 年～2019 年が 69.0%、2020 年～2022 年が 45.1%であった⁹⁴。PCV13 含有血清型の割合は、2013 年～2016 年が 45.2%、2017 年～2019 年が 35.2%、2020 年～2022 年が 28.0%であった。単一血清型別では 3 (n=52, 13.6%) が最も多く、次いで 12F、19A、10A、23A の順であった。

2011 年～2020 年に国内で実施された多施設観察研究において、15 歳以上の肺炎球菌性肺炎症例 650 人の検討が行われた^{95,96}。PCV13 含有血清型の割合は、2011 年～2014 年に 52.7% [95%CI: 45.9, 59.4] であり、2016 年～2017 年に 30.4% [95%CI: 25.5, 35.8] と減少した。PPSV23 含有血清型のうち PCV13 に含まれない血清型の割合は、研究期間中に変化がなく、2011 年～2014 年に 19.2% [95%CI: 14.3, 25.0]、2016 年～2017 年に 19.9% [95%CI: 15.7, 24.7]、2018 年～2020 年に 21.2% [95%CI: 13.8, 30.3] であった。2018 年～2020 年における各ワクチン含有血清型の割合は、PCV13 が 38.5% [95%CI: 29.1, 48.5]、PCV15 が 43.3% [95%CI: 33.6, 53.3]、PCV20 が 59.6% [95%CI: 49.5, 69.1] であった。単一血清型別では 3 が最も多く、全症例に占める 3 の割合は 2011 年～2014 年は 22.7% (225 株中 51 株)、2016 年～2017 年は 9.9% (322 株中 32 株)、2018 年～2020 年は 11.5% (104 株中 12 株) であった。

2006 年～2015 年に山形県で実施された成人の肺炎球菌性肺炎症例 303 人の検討において、PCV13 含有血清型の割合は 2013 年に 59.3%であり、2015 年に 32.6%と減少した⁹⁷。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

(1) 接種の目的

成人における肺炎球菌ワクチン導入の目的は、死亡に至り得る侵襲性肺炎球菌感染症などの重篤な合併症を減少させることにある。世界保健機関（WHO）は、高齢者に対する肺炎球菌ワクチンに関して、低中所得国において十分な疫学情報がないため、「ワクチンの推奨」を記載する従来の Position paper ではなく、ガイダンスを示す Concept note を 2021 年に発行している⁹⁸。小児接種による成人への間接効果等を考慮し、高齢者へのワクチンプログラム開始より小児期の結合型肺炎球菌ワクチン導入と高い接種率の維持が優先されるとした上で、小児期の結合型肺炎球菌ワクチン接種が十分に行われている国においては、地域の疾病負荷や費用対効果等を勘案して、高齢者の定期接種開始も考慮されるとしている。

2025 年 1 月現在、日本で使用されている 3 つの肺炎球菌ワクチン製剤のうち、PPSV23 の効能・効果（承認事項）は、2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者における肺炎球菌による感染症の予防である。すなわち、脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防、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、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、高齢者、あるいは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における肺炎球菌による感染症の予防とされている。

2 種類の肺炎球菌結合型ワクチンの成人における効能・効果（承認事項）は、高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌による感染症の予防である。PCV15 では、添付文書上、血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F) の肺炎球菌による感染症の予防が⁹⁹、PCV20 では PCV15 に加えて血清型 8、10A、11A、12F、15B に対する適応が¹⁰⁰取得されている。

肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、PPSV23 における記載と重なるところが多いが、以下のような状態の者に対して適応が取得されている^{99,100}。

- ・慢性的な心疾患、肺疾患、肝疾患又は腎疾患
- ・糖尿病
- ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- ・先天的又は後天的無脾症
- ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
- ・人工内耳の装用、慢性髄液漏等の解剖学的要因により生体防御能が低下した者
- ・上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者

(2) ワクチン製剤について

前述のように、肺炎球菌ワクチンは莢膜ポリサッカライドワクチンと結合型ワクチンに大別される。2025 年 1 月現在、日本で使用されているワクチン製剤がカバーする血清型を表 3 に示す。

表3：現在日本で使用されている肺炎球菌ワクチンでカバーされる血清型

| | 1 | 3 | 4 | 5 | 6A | 6B | 7F | 9V | 14 | 18C | 19A | 19F | 23F | 22F | 33F | 8 | 10A | 11A | 12F | 15B | 2 | 9N | 17F | 20 | |
|--------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|-----|---|----|-----|----|--|
| PCV15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PPSV23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

PCV15: 沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン

PCV20: 沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン

PPSV23: 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン

PPSV23 は対応する血清型が多いことが利点であるものの、莢膜ポリサッカライド単独では T 細胞非依存性抗原であるため、免疫反応が未熟な小児や免疫抑制が強かかった成人患者では使用しづらいという課題があった。結合型ワクチンではこの課題が克服され、キャリアタンパク質（無毒性変異ジフテリア毒素 CRM₁₉₇ 等）を介して活性化されたヘルパー T 細胞の働きにより、2 歳未満児においても免疫応答を惹起し、血清型特異的な機能抗体を産生するとともに、免疫学的記憶を付与するなど免疫原性に優れている¹⁰¹⁻¹⁰³。しかしキャリアタンパク質の量が多すぎると莢膜ポリサッカライドに対する免疫誘導を損なう可能性があり、単一のワクチンに含有可能な血清型数には限りがある¹⁰⁴。

PPSV23 は、表 3 に示す 23 種類の血清型を示す肺炎球菌をそれぞれ培養し、殺菌後に莢膜ポリサッカライドを抽出、精製したものを混合した不活化ワクチンである。一回あたり 0.5 mL を筋肉内又は皮下接種する。製剤 0.5 mL 中にはポリサッカライドを各型あたり 25 μ g ずつ含有する¹⁰⁵。

PCV15 は表 3 の 15 種類の、PCV20 は 20 種類の血清型を示す肺炎球菌をそれぞれ培養し、各型の肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製した後、キャリアタンパク質 CRM₁₉₇ と結合させ、混合した不活化ワクチンである。またアジュバントであるリン酸アルミニウムが含有されている。一回あたり 0.5 mL を高齢者および肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者に筋肉内に接種する。製剤 0.5 mL 中にはポリサッカライドを各型あたり PCV15 では 2.0 μ g ずつ(血清型 6B のみ 4.0 μ g)¹⁰⁶、PCV20 では 2.2 μ g ずつ(血清型 6B のみ 4.4 μ g)¹⁰⁷ 含有する。

(3) 有効性の観点

① 初回接種の免疫原性

1) PCV15

PCV15 の免疫原性と安全性を PCV13 のものと比較して評価した第 2 相および第 3 相ランダム化比較試験 (RCT) で主要なものとしては、50 歳以上の健康な成人¹⁰⁸⁻¹¹²、肺炎球菌性疾患のリスク状態が 1 つ以上ある成人¹¹³、を対象としたものがある¹¹⁴。いずれも、接種後 1 か月に、オプソニン貪食活性 (OPA) アッセイを用いて血清型特異的抗体による殺菌活性が測定された。結果の概要は各試験で共通するところとなるが、日本を含む複数国の 50 歳以上の成人を対象とした第 3 相 RCT に着目すると¹¹⁰、PCV15 の共通する 13 の血清型について、PCV13 と比較して非劣性基準 (PCV15 / PCV13 の OPA 幾何平均抗体価 (GMT) 比の両側 95%CI 下限値 \geq 0.5) を満たした。PCV15 のみに含有する血清型 22F および 33F と、共通する血清型 3 に対しては、PCV15 が PCV13 に優位性を示した (血清型 22F および 33F は、OPA の GMT 比 (PCV15/PCV13) の両側 95%CI 下限値が 2.0 以上、4 倍の上昇を示した参加者の割合の差 (PCV15-PCV13) の 95%CI 下限値は 0.1 以上と定義された。血清型 3 については、OPA の GMT

比 (PCV15 / PCV13) の両側 95%CI の下限値が 1.2 以上であり、4 倍以上上昇した参加者の割合の差 (PCV15-PCV13) の両側 95%CI の下限値が 0.1 以上であった)¹¹⁰。また、日本における 65 歳以上を対象にした試験でも同様の結果が示された¹¹⁵。

2) PCV20

60 歳～64 歳の成人を対象とした第 2 相試験¹¹⁶、および 18 歳以上の成人を対象とした PCV20 の免疫原性と安全性を PCV13 および PCV20 に追加された 7 つの血清型に対する PPSV23 と比較した 2 件の第 3 相 RCT が実施された^{117,118}。

このうち、肺炎球菌ワクチン接種歴のない成人で 3 つの年齢層 (60 歳以上、50 歳～59 歳、18 歳～49 歳) が参加した第 3 相試験 (忍容性、安全性、免疫原性 (OPA) 評価) では¹¹⁸、60 歳以上の参加者は、PCV20 と生理食塩水を接種する群、または PCV13 と PPSV23 を接種する群 (1:1 の無作為化、二重盲検) に割り付けられた。50 歳～59 歳および 18 歳～49 歳の参加者は、PCV20 または PCV13 のいずれかを受けた (3:1 の無作為化、二重盲検)。60 歳以上で PCV20/生理食塩水群は 1,507 人、PCV13/PPSV23 群は 1,490 人であった。PCV20 の全血清型で強い免疫原性が示され、PCV13 の 13 血清型すべてに対する OPA の GMT は PCV13 に非劣性であった。PCV20 において PCV13 に追加されている 7 血清型のうち 6 血清型に対する OPA GMT は、PPSV23 の同血清型と比較して非劣性であった。血清型 8 の OPA GMT は、非劣性基準にわずかに達しなかった (GMT 比 0.49、基準:GMT 比の両側 95%下限値 [PCV20/PPSV23]が 0.5 以上) が、PCV20 接種後の OPA の幾何平均上昇倍率がベースラインの 22 倍と高かったことを考慮すると臨床的な効果を必ずしも否定するものではないと考えられた。また、PCV20 接種後の他の年齢層 (18 歳～49 歳、50 歳～59 歳) の GMT は、60 歳～64 歳の成人と比較して非劣性であった。

また、過去の肺炎球菌ワクチン接種歴 (PPSV23 接種歴、PCV13 接種歴、PCV13 及び PPSV23 接種歴) で分けて PCV20 を接種した場合の免疫原性が調査された¹¹⁹。ワクチン接種後 1 か月の血清型特異的 OPA および OPA 幾何平均力価 (GMT) が評価され、3 つの接種歴コホート別には、ワクチン接種前～接種 1 か月までの血清型特異的 OPA 力価の幾何平均倍数上昇 (GMFR)、OPA 力価が 4 倍以上上昇した参加者の割合、および接種後 1 か月で OPA 力価が定量下限値 (LLOQ) 以上であった参加者の割合が示された。PCV13 の 13 血清型について、ベースラインの OPA GMT は、PCV13 及び PPSV23 の接種歴のある参加者、PCV13 のみの接種歴のある者、PPSV23 のみの接種歴のある参加者の順に高く、PCV20 の接種後 1 か月後では、OPA の GMT は、過去に PCV13 のみを接種したある群で最も高く、過去に PPSV23 のみを接種した被験者群で最も低かった。PCV20 接種前の GMFR は、PCV13 のみ接種歴のある参加者が最も高く、PPSV23 のみ接種歴のある参加者がそれに続き、PCV13 と PPSV23 の両方接種歴のある参加者が最も低かったが、これらの血清型のベースラインの力価は、PPSV23 のみを接種した被験者よりも PCV13 と PPSV23 を接種した被験者の方が数値的に高かったため、GMFR の解釈は注意が必要である。なお、PCV20 接種前と接種 1 か月後の OPA 力価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、GMFR と同様の傾向を示した。PCV20 接種 1 か月後の OPA 力価は、大多数の参加者が定量下限値 (LLOQ) 以上であった。

また、PCV20 の 1 回接種の免疫原性を PCV13/PPSV23 連続接種と比較した第 3 相二重盲検ランダム化比較試験¹²⁰において、PCV20 は全ての PCV13 含有血清型で非劣性であり、PCV20 のうちの PCV13 からの追加 7 血清型のうち、血清型 8 以外の 6 血清型で非劣性であることが示された。

② 再接種および複数回接種の免疫原性

特異抗体価の減衰、副反応を考慮し PPSV23 の再接種は 5 年以上の間隔が必要である¹²¹。Kawakami らの報告によると PPSV23 の再接種の忍容性は良好であり、再接種時にも初回接種時と同等の抗体誘導能およびオプソニン貪食活性がみられる¹²²。これまでのところ、PCV15 および PCV20 についての再接種・複数回接種についての推奨およびその根拠となる免疫原性のデータ知見は無い。

③ 連続接種の免疫原性

1) PCV15-PPSV23 / PCV13-PPSV23

肺炎球菌ワクチン未接種の健常な 50 歳以上を対象として、PCV15-PPSV23 と PCV13-PPSV23 の連続接種（接種間隔 1 年）の安全性と免疫原性に関する無作為比較試験が行われた¹²³。PCV15-PPSV23 群と PCV13-PPSV23 群間のワクチン接種 30 日後と 12 か月後の抗体応答は共通する 13 血清型については同等で、PCV15 に特異的な血清型(22F、33F)では PCV15-PPSV23 群が高かった。連続接種後の抗体応答は PCV15-PPSV23 と PCV13-PPSV23 は同等であった。

さらに、PCV15 または PCV13 接種の 2~12 か月後に PPSV23 を接種した際の免疫原性を評価した試験では¹¹⁴、PCV15 接種者は、PCV13 接種者と比較して、PCV13 血清型と共通の 13 血清型に対する OPA GMT が同等または高く、血清反応者（接種前と比較して接種後に OPA GMT が 4 倍以上上昇）の割合が高かった。

また、基礎疾患などのリスク因子で調整したものでは、PCV15 の 6 か月後に接種した PPSV23 の免疫原性を OPA GMT および PPSV23 接種後 30 日目（PCV15 接種 7 か月後）の IgG GMC で評価され、PCV15 の血清型すべてに対して免疫原性を示した¹²⁴。

2) PCV と PPSV23 連続接種における間隔について

PCV と PPSV23 の投与間隔を 2~6 か月の範囲で比較した研究では、PPSV23 接種後に測定した免疫原性に有意差は認められなかった¹²⁵⁻¹²⁷。1 回接種の PCV13 に対する抗体反応と、1 年間の間隔を空けて PCV13 に続いて PPSV23 を接種した場合の抗体反応を比較した研究では、12 血清型のうち 8 血清型について、PPSV23 後の免疫反応が PCV13 接種後よりも有意に低かった¹²⁶。PCV13 を 1 回接種した場合と、約 4 年後に PCV13 に続いて PPSV23 を接種した場合の抗体反応を比較した研究では、12 血清型のうち 7 血清型において、PPSV23 後の免疫反応が有意に高かった¹²⁵。また、国内の 65 歳以上を対象とし、PCV13-PPSV23 の連続接種の間隔が半年と 1 年の場合の PPSV23 接種後の抗体応答（両ワクチンに共通する 12 血清型のうち 8 血清型に対する応答）の違いについての研究では¹²⁸、1 年間隔の連続接種では、検討した 8 血清型の全てで顕著にオプソニン活性が増加した一方で、半年間隔では 4 血清型でのみ増加したことが報告された。これらの研究により、PCV と PPSV23 の投与間隔を長くすることで、免疫機能が正常な成人では免疫原性が改善される可能性が示唆されるが、1 年以上の間隔で条件を比較した試験は実施されていない。

④ 発症予防効果

PCV15 および PCV20 の発症予防効果について比較した研究は現時点では確認できず、データの集積と研究が待たれる一方で、PCV15 と PCV20 については、世界における承認の根拠として、免疫原性お

よび免疫橋渡しについて重要視されている点は強調される。

本稿では、以下の4項目について、過去のファクトシート発出以降のPCV13およびPPSV23の知見について補足する。

1) 国内の疫学研究 (PPSV23)

2018年発出のPPSV23ファクトシート13ページより記載があるように、2005年から2009年にかけて、小児用PCV7導入前にPPSV23の有効性について国内で2件のRCTが行われており、それぞれ肺炎全体に対して44.8%、肺炎球菌性肺炎に対して63.8%の有効性と¹²⁹、市中肺炎による入院率の低下が有意であることを示した¹³⁰。(なお、この期間における高齢者の非PCV13および非PPSV23血清型肺炎球菌性肺炎が症例全体の25%を占めていた¹³¹。)しかし、血清型分布の変化(14~15ページ参照)に伴い、依然IPDに対しての有効性はあるものの、非IPD肺炎に対するPPSV23の単接種による有効性については、経時的に低下傾向がみられる。

2011年9月から2014年8月までの期間で、65歳以上の高齢者を対象としたtest-negative designを用いた多施設前向き共同研究でのPPSV23ワクチン効果¹³²は、すべての肺炎球菌性肺炎に対して27.4% [95%CI: 3.2, 45.6]、PPSV23血清型に対して33.5% [95%CI: 5.6, 53.1]、非PPV23血清型に対して2.0% [95%CI: -78.9, 46.3]であった。

2013年4月から2017年12月のデータを用いて解析された結果、PPSV23血清型IPDに対する調整後の有効性は42.2% [95%CI: 13.4, 61.4]であった¹³³。研究期間中に成人IPD患者から分離された肺炎球菌のうち、PCV13血清型の占める割合が45%から31%と大幅に減少したにもかかわらず、PPSV23血清型IPDに対する有効性の変化は限定的であり(47.1% [95%CI: -4.7, 73.3]から39.3% [95%CI: -2.9, 64.2])、高齢者集団ではとくにわずかであった(39.9% [95%CI: -28.4, 71.9]から39.4% [95%CI: -6.1, 65.3])。

2010年10月から2014年9月までに市中肺炎と診断された65歳以上を対象とした症例対照研究において、肺炎球菌性肺炎の調整オッズ比(OR)はPPSV23ワクチン接種で0.23 [95%CI: 0.08, 0.66]であったが、全原因による市中肺炎の調整ORについては、PPSV23ワクチン接種で0.76 [95%CI: 0.44, 1.32]と予防効果は低いと考えられた¹³⁴。

2016年10月から2019年9月の間に新たに市中肺炎と診断された患者(≥65歳)、740人(患者142人、対照598人)を対象とした多施設症例対照研究において、全原因性市中肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の調整ORは1.31 [95%CI: 0.84, 2.06]であったのに対し、過去5年間のPPSV23ワクチン接種の調整ORは1.33 [95%CI: 0.85, 2.09]であった。過去5年間の肺炎球菌性市中肺炎に対するPPSV23ワクチン接種の調整ORは0.93 [95%CI: 0.35, 2.50]であり、全原因肺炎および肺炎球菌性肺炎に対するPPSV23の有効性を示すに十分なサンプルサイズではなかった¹³⁵。

2) 海外のメタ解析

i) PPSV23の有効性

海外においても、PPSV23はIPDに対する効果は示されているが、肺炎球菌性肺炎に対する効果は過去よりも低下傾向にあり、これはPCV13が各国の小児に導入された後から顕著である¹³⁵。2013年コクランレビューのメタ解析では¹³⁶、IPDに対する有効性が74%と報告されているが、2018年のメタ解析(成人826,109人を対象とした21件の研究)では、PPSV23によるIPDに対する有効性は認められたものの、肺炎球菌性肺炎、および肺炎球菌性肺炎による死亡に対する有意な効果は認められなかった¹³⁷。また、2023年のメタ解析(2016年1月から2019年4月までの期間に発表された文献の過去の系統的レ

ビューに加えて、2022年3月までの検索を追加更新)では、5)で後述する韓国における検討含む9件の研究を対象に、PPSV23型IPDに対する45%の有効性[95%CI: 37%, 51%]が示されたが、PPSV23型肺炎球菌性肺炎に対しては18% [95%CI: -4%, 35%] (5試験)と予防効果が乏しいことが報告された¹³⁸。

ii) PCVの有効性

オランダにて65歳以上を対象としたプラセボ対照二重盲検比較(CAPiTA)試験¹³⁹は、PCV13が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%予防することを示した。2023年のシステマティックレビューでは、上記1件のRCTと5)で後述する韓国における検討含む3件の65歳以上を対象とした観察研究でのPCV13の有効性がまとめられ¹³⁸、IPDに対するPCV13の有効性は47%~68%、PCV13型肺炎球菌性肺炎に対するPCV13の有効性は38%~68%であり、範囲にばらつき、研究の異質性はあるものの、PCV13はIPDおよび非IPD肺炎に対して有効性を認めた。

3) 海外の推定モデルによる研究: PCV15/20の効果について

2016年から2019年までのKaiser Permanente Southern Californiaの加入者における下気道感染症(LRTI)症例の発生率と入院者数のデータから、反事実的推論フレームワークを使用して診断後180日までの過剰なLRTI関連死亡リスクを推定した研究では¹⁴⁰、65歳以上の成人に対するPCV15とPCV20接種はそれぞれ1万人年あたり89.3 [95%CI: 41.3, 131.8] および108.6 [95%CI: 50.4, 159.1]のLRTI受診と、21.9 [95%CI: 10.1, 32.0] および26.6 [95%CI: 12.4, 38.7]の入院症例を予防できた。

4) 再接種を含む複数回接種による発症予防効果

これまでのところ知見が得られていない。

5) PCV13-PPSV23 連続接種による発症予防効果

65歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者におけるPCV13-PPSV23連続接種の肺炎球菌性肺炎に対する有効性が2022年に韓国より報告された¹⁴¹。多施設前向きtest-negative designで、1,525例の市中肺炎の入院例で167例の肺炎球菌性肺炎のデータが解析され、65歳以上の肺炎球菌性肺炎に対するPCV13単独接種、PPSV23単独接種、PCV13-PPSV23連続接種の有効性(調整後VE)は、それぞれ40% [95%CI: -10.8, 67.5]、11% [95%CI: -26.4, 37.3]、38.5% [95%CI: -21.0, 68.7]であった。

6) PCV15-PPSV23の発症予防効果

免疫原性については上記③1)の記載を参照されたいが、これまでのところ発症予防効果の知見は得られていない。

⑤ 免疫持続性について

PCV15とPCV20については有効性についての研究が待たれ、これらの有効性の持続についてもデータの集積が望まれる(PCV15とPCV20についての2024年10月時点までに報告されている臨床試験ではいずれも接種後1か月後の免疫原性を示している)が、ここではPPSV23とPCV13に関連する有効

性の経時的な低下に関する新たな知見をまとめた。

1) PPSV23

PPSV23 の IPD に対する有効性は、高齢者においてワクチン接種後時間の経過とともに低下することが示された¹⁴²。(接種後2年未満、2年～5年、5年以上前にワクチン接種を受けた場合で各 VE (基礎疾患の有無は問わない) は 48%、21%、15%)。また、同研究において 65 歳～74 歳、75 歳～84 歳、85 歳以上の年齢群別にみると、高年齢群になるほど、VE は低下傾向であった。

また、2013 年 9 月から 2018 年 8 月の間に英国ノッティンガムの 2 つの大規模大学病院に入院した成人の市中肺炎患者を対象とした前向き観察コホート研究によると¹⁴³、PPSV23 ワクチン接種後平均 10 年の 2,357 人の患者 (PPV23 血清型症例 717 人、対照 1,640 人) で、患者因子を調整した後、PPSV23 血清型肺炎に対する PPSV23 の VE は 24% [95%CI: 5%, 40%, $p = 0.02$] と推定され、長期間の有効性の維持について否定的であった。

2) PCV13

CAPiTA 試験の事後解析では¹⁴⁴、ワクチン型特異的市中肺炎および侵襲性肺炎球菌性疾患を予防するためのモデル予測による PCV13 の PCV13 型市中肺炎と IPD に対する有効性は、ワクチン接種時に 65 歳と 75 歳であった被験者の場合でそれぞれ 65% [95%CI: 38, 81] から 40% [95%CI: 17, 56] に低下することが示された。一方で、もう一つの事後解析によると¹⁴⁵、PCV13 のワクチン有効性は少なくとも 5 年間維持されることが示された。

(4) 安全性の観点

① PCV15、PCV20 の安全性

肺炎球菌結合型ワクチンの有害事象は、軽度なものとして局所の疼痛・発赤腫脹が、全身性の有害事象としては、倦怠感、筋肉痛、頭痛、関節痛が挙げられる。PCV15 接種後に 1 つ以上の有害事象を経験したものは 77%～80%、最も頻度の高い有害事象は接種部位の局所反応及び疼痛で 67% の接種者で認められた。全身性有害事象のほとんどが非重篤なものであり、最も多かったのは筋肉痛で 24%～28% の接種者で認めた¹¹¹。PPSV23 の接種歴のある成人に PCV15 を接種した第 3 相臨床試験においても、同様の有害事象の頻度が報告された¹²⁴。日本、韓国、台湾における、基礎疾患を有する者を含む 60 歳以上の成人を対象とした無作為割付二重盲検第 3 相臨床試験において、PCV20 接種後、50%～60% の被験者に接種部位の疼痛を認めた¹²⁰。PPSV23 の接種歴のある成人に PCV20 を接種した第 3 相臨床試験において、約 50% に接種部疼痛を認め、発赤、腫脹は 10% 以下であった¹¹⁹。全身性有害事象としては、筋肉痛と倦怠感は約 30% の被験者に認め、約 20% に頭痛を認めた¹¹⁹。

成人に対する肺炎球菌ワクチンとして PPSV23 や PCV13 が導入されている状況下で、多くの臨床試験で PCV15 または PCV20 と PCV13 の安全性の比較を実施している。PCV15 と PCV13 の有害事象の比較を実施した第 3 相臨床試験では、PCV15 接種後、接種部位の疼痛は PCV13 に比べて頻度がやや高かった (54.0% vs 42.3%)¹¹⁰。また、米国、韓国、スペイン、台湾で実施された多施設非盲検第 2 相臨床試験において、PCV13 と比較して PCV15 接種後の接種部位の疼痛 (55.0% vs 41.4%)、発赤 (9.8% vs 5.6%)、倦怠感 (23.5% vs 13.9%)、筋肉痛 (17.7% vs 11.1%) の頻度が高いとの報告がある¹²³。米国とスウェーデンで健常または基礎疾患の安定した 18 歳以上の成人を対象に実施された無作為割付二重盲検第 3 相臨床試験によると、PCV20 と PCV13 では接種後の局所反応及び全身の有害事象に差はな

かった^{117,118}。健康な18歳～49歳の成人を対象として実施された第1相試験において、PCV20とTdap後の局所反応や、倦怠感、発熱、頭痛、嘔吐などの有害事象に差は見られなかった¹⁴⁶。米国のVAERSに報告されたPCV20の市販後調査では、2021年10月30日から2023年12月31日の間にPCV20接種後の19歳以上の成人から1,976件の報告があり、65歳以上の報告中で割合の多かった有害事象は局所反応(35%)、疼痛(15%)、発疹(13%)であった¹⁴⁷。

各薬剤の添付文書に記載されている重大な副反応は以下が報告されている。PPSV23: アナフィラキシー様反応、血小板減少、知覚異常、ギラン・バレ症候群、蜂巣炎・蜂巣炎様反応、注射部位壊死、注射部位潰瘍。PCV13: ショック、アナフィラキシー、痙攣、血小板減少性紫斑病。PCV15: ショック、アナフィラキシー、痙攣(熱性けいれんを含む頻度は0.3%)。PCV20: ショック、アナフィラキシー、痙攣(熱性けいれんを含む頻度は0.1%)、血小板減少性紫斑病。

米国のVaccine Safety Datalink(VSD)を使用した分析では、PCV13接種後のそれぞれの発症頻度は10万人日あたり、ギラン・バレ症候群で0.03、血小板減少性紫斑病は1.3、蜂巣炎は90.4と報告されている¹⁴⁸。2023年、米国のVAERSに報告されたPCV20の市販後調査で、ギラン・バレ症候群が11症例報告され、Data mining alertにより注目された¹⁴⁷。その後2024年10月時点で、米国ACIPの評価ではワクチン接種によるリスクは最低限と判断され、成人に対するPCV20の推奨には変化がみられていない¹⁴⁹。

また、PPSV23接種後8日後及び42日後におけるITPとギラン・バレ症候群の発症リスクをワクチン接種台帳と国民保険データの突合により比較した日本における研究(VENUS Study)によると、PPSV23接種とITPおよびギラン・バレ症候群との関連は見られなかったが、サンプルサイズが少ないことに起因する可能性もある¹⁵⁰。

② 肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンと肺炎球菌結合型ワクチンの連続接種の安全性

日本、韓国、台湾において基礎疾患を有する者を含む60歳以上の成人を対象とした無作為割付二重盲検第3相臨床試験において、PCV20と生食、PCV13とPPSV23の連続接種を比較して、2回目のワクチン接種後1か月以内の有害事象に大きな差はなかった¹²⁰。また、米国、スペイン、韓国、台湾における50歳以上の成人を対象とした無作為割付二重盲検第3相臨床試験において、PCV15とPPSV23の連続接種後の局所反応及び全身有害事象は、PCV13とPPSV23の連続接種と比較して差はなかった¹²³。

米国在住の18歳～49歳の日本人を対象にPCV20、PCV13、および20価に含まれ13価に含まれない7価肺炎球菌結合型ワクチン(cPCV7)の接種を比較した無作為割付第1相臨床試験では、安全性に問題はみられなかった^{116,118,151}。PCV13をすでに接種している50歳～85歳の成人にcPCV7またはコントロールにTdapを接種した無作為割付試験第1/2相臨床試験によると、局所及び全身の反応、及び有害事象の発生に差は見られなかった。

接種済みの肺炎球菌ワクチンと追加接種のワクチンの組み合わせにより、免疫原性及び有害事象を比較した米国とスウェーデンの65歳以上の成人を対象とした無作為割付オープンラベル第3相臨床試験において、それぞれの組み合わせで有害事象の頻度は変わらなかった。PPSV23接種後にPCV13またはPCV20を接種した場合、PCV13接種後にPCV20またはPPSV23を接種した場合、PCV13とPPSV23の二種をすでに接種している成人にPCV20を接種した場合、それぞれに差はなかった¹¹⁹。

③ 肺炎球菌ワクチンと新型コロナワクチンおよびインフルエンザワクチンの同時接種の安全性

PCV20 と BNT162b2 あるいは CoronaVac（不活化ワクチン）の同時接種とそれぞれのワクチンの個別接種では有害事象の頻度に差はなく、同時接種に関連する重篤な有害事象は見られなかった^{152,153}。PCV15 および PCV20 と 4 価不活化インフルエンザの同時接種は単独接種と比べて有害事象に差は見られなかった^{154,155}。これは PPSV23 でも同様であった^{153,156}。

④ ハイリスク患者における肺炎球菌ワクチン接種の安全性

免疫抑制剤を使用している 18 歳以上の成人を対象とした自己対照研究によると、肺炎球菌ワクチン（すべての種類の肺炎球菌ワクチン）接種後 90 日以内に基礎疾患（関節性リウマチ、脊椎関節炎、SLE、炎症性腸疾患）の増悪は認めなかった¹⁵⁷。また PCV15 または PCV20 の接種は、造血幹細胞移植後 3 か月～9 か月の患者にも重篤な有害事象は認められず、推奨される¹⁵⁸。

HIV 感染者のうち CD4⁺細胞が 500/μL 以下で、HIV ウイルス量が 50,000 コピー/mL を超えると IPD のリスクが高まるとされている¹⁵⁹。米国 VSD を使用した研究によると、PPSV23 を含めた肺炎球菌ワクチンを HIV 感染者に接種した場合、HIV ウイルス量が 10,000 コピー/mL 超えた場合、蜂窩織炎のリスクが 1.18 倍上昇するとされる¹⁶⁰。PPSV23 を ART 治療中の HIV 患者に接種した場合にも臨床的に安全であることが示されている¹⁶¹。

（5）医療経済学的な観点

2024 年 12 月までに PubMed に掲載された文献のうち、成人用 PCV に関する費用効果分析を実施した研究を収集とした。PPSV23 と PCV15 または PCV20 を比較し、質調整生存年（QALY）を効果指標とする分析を対象とし、小児のみを対象とする研究は除外した。

本レビューの結果を表 4 および表 5 にまとめた。該当する文献は 18 件であり、分析対象国は米国（5 件）、英国（2 件）、日本（2 件）、スペイン、イタリア、韓国、アルゼンチン、デンマーク、ノルウェー、ギリシャ、ベルギー、オランダ（各 1 件）であった。

14 件の分析において、PCV20 は無接種、PPSV23、PCV13+PPSV23、PCV15+PPSV23 といったワクチン戦略と比較して費用対効果が良好とされていた。PCV15 単独は 5 件で PCV20 と比較され、全てで PCV20 がドミナント（費用が安く、効果が高い）であった。PCV15 単独と PPSV23 との比較は Hoshi ら（2022）の 1 件で行われており、増分費用効果比（ICER）は 35,020 円/QALY と良好だったが PCV20 と PPSV23 との比較においては PCV20 がドミナントとなっていた。PCV15+PPSV23 は 11 件で PCV20 と比較され、そのうち 6 件で PCV20 がドミナントと評価された。他の研究でも PCV20 の ICER は PCV15+PPSV23 より低く、PCV20 は一貫して費用対効果に優れていた。

但し、多くの研究では、侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）および肺炎の発症率、ワクチン効果（VE）推定値に関する不確実性が主要な課題として報告されており、ワクチン価格、接種率、ブースター接種の有無に関する仮定が結果に与える影響や、リアルワールドデータの不足、小児ワクチンプログラムの反映不足なども、モデル精度や結果の一般化可能性に対する制約として挙げられていた。

表 4. 成人対象肺炎球菌ワクチンの費用対効果分析：主要分析項目比較

| No | 第一著者・年・国 | ワクチン戦略 | 対象者 | モデル | 分析期間 | 割引率 | 小児 NIP 影響の考慮 | 分析の視点 | 感度分析 | 資金提供者 |
|----|--|---|---|----------------|----------------------|------------------|--------------|--|---|-------|
| 1 | Altawalbeh SM 2024 ¹⁶² 米国 | 1. PCV20 を 50 歳と 65 歳で接種（新しい推奨） 2. PCV15+PPSV23 を 50 歳と 65 歳で接種（新推奨） 3. PCV20 を 65 歳以上または高リスク者に接種（従来） 4. PCV15+ PPSV23 を 65 歳以上または高リスク者に接種（従来） 5. 無接種 | 米国の 50 歳/65 歳の成人（黒人と非黒人） | 多状態マルコフモデル | 生涯(最大 100 歳) | 3% | あり | 社会的視点 直接費用だけでなく、間接費用（労働損失、障害関連費用など）も考慮。 | DSA PSA | 公的資金 |
| 2 | Cantarero D 2023 ¹⁶³ スペイン | 1. PCV20 2. PCV15 + PPSV23 | スペインの 60 歳以上の成人 | マルコフ遷移型モデル | 10 年 | 3% | あり | スペインの公的健康保険制度の視点（シナリオ分析として社会的視点） | DSA PSA | 製薬企業 |
| 3 | Danelian G 2024 ¹⁶⁴ 英国 | 1. PCV20 2. PCV15 3. PPSV23（推奨） | 英国（イングランド）の 65 歳と 75 歳の高齢者 | 静的マルコフモデル | 生涯(最大 100 歳) | 3% | | 医療提供者の視点 | OWSA PSA | 公的資金 |
| 4 | de Boer PT 2024 ¹⁶⁵ オランダ | 1. 無接種 2. 65,70,75 歳で PPSV23（推奨） 3. PCV15 4. PCV20 5. PCV15 + 66,71,76 歳で PPSV23 6. PCV20 + 66,71,76 歳で PPSV23 7. PCV21 | オランダの 65 歳以上の高齢者（シナリオ分析で 60 歳、70 歳、80 歳、85 歳） | 静的多コホートモデル | 15 年 | 費用：4% 効果：1.5% | | 社会的視点 | OWSA PSA Longitudinal Analysis（小児ワクチン PCV20 導入後の影響） | 公的資金 |
| 5 | Gourzoulidis G 2023 ¹⁶⁶ ギリシャ | 1. PCV15 2. PCV15 + PPSV23 3. PCV20 | ギリシャの 65 歳以上の高齢者と 18 歳～64 歳の高リスク成人 | マルコフ遷移型モデル | 生涯（最大 82 歳） | 3.5% | あり | 公的医療保険者の視点 | OWSA PSA | 製薬企業 |
| 6 | Hoshi SL 2022 ¹⁶⁷ 日本 | 1. PCV20 2. PCV15 3. PPSV23（推奨） | 日本の 65 歳の高齢者 | 決定木モデル+マルコフモデル | 35 年（65 歳から 100 歳まで） | 2% | あり | 医療支払者の視点 | OWSA | 公的資金 |
| 7 | Kang DW 2024 ¹⁶⁸ 韓国 | 1. PCV20 2. PPSV23（推奨） | 韓国の 65 歳以上の高齢者 | 静的マルコフモデル | 生涯(最大 100 歳) | 4.5% | | 医療システムの視点 | DSA PSA | 製薬企業 |
| 8 | Malene B | 1. PCV20 | ノルウェーの 18 歳～64 歳 | マルコフ遷移型 | 生涯（最大 81 歳） | • 0-39 年目：4% | あり | 医療サービスの視 | OWSA | 製薬企業 |

| No | 第一著者・年・国 | ワクチン戦略 | 対象者 | モデル | 分析期間 | 割引率 | 小児 NIP 影響の考慮 | 分析の視点 | 感度分析 | 資金提供者 |
|----|---|--|--|-----------------|--------------|---|--------------|-------------------------------|--|-------|
| | 2023 ¹⁶⁹ ノルウェー | 2. PPSV23 | の基礎疾患を持つ成人と 65歳～99歳の高齢者 | モデル | | <ul style="list-style-type: none"> 40～74年目：3% 75年目以降：2% | | 点 | PSA | |
| 9 | Marbaix S 2023 ¹⁷⁰ ベルギー | 1. PCV15 + PPSV23 2. PCV20 3. 無接種 | ベルギーの 18 歳以上の高 リスク者と 50 歳以上の中 リスク者と 65 歳～84 歳の 健康な高齢者 | 静的マルコフモ デル | 生涯 | 費用：3.0% 効果：1.5% | | NIHDI、患者、また は両者の合計 | OWSA PSA シナリオ分析(割引 率、医療費の異なる 設定) | 製薬企業 |
| 10 | Mendes D 2022 ¹⁷¹ 英国 | 1. PCV20 2. PPSV23 (推奨) | 英国 (イングランド) の 65 歳/75 歳の高齢者 | マルコフ遷移型 モデル | 生涯 | 3.5% | あり | 英国の公的医療保 険制度 (NHS) の視 点 | PSA DSA | 製薬企業 |
| 11 | Nakamura S 2024 ¹⁷² 日本 | 1. PCV20 2. PCV15 3. PPSV23 (推奨) | 日本の 65 歳の高齢者と 60 歳～64 歳の高リスク成人 追加シナリオ: 65 歳以上全 員、60～64 歳の中～高リス ク成人など | 静的マルコフモ デル | 生涯 | 3% | | 社会的視点と医療 支払者の視点 | OWSA PSA | 製薬企業 |
| 12 | Olsen J 2022 ¹⁷³ デンマーク | 1. PCV20 2. PPSV23 (推奨) 3. PCV20+PPSV23 | デンマークの 18 歳以上の 中・高リスク者と 65 歳以上 の高齢者 | マルコフ遷移型 モデル | 生涯 (最大 81 歳) | <ul style="list-style-type: none"> 0 年～35 年: 3.5% 36 年～70 年: 2.5% 70 年以降: 1.5% | あり | 限定的な社会的視 点 | OWSA PSA | 製薬企業 |
| 13 | Rey-Ares L 2024 ¹⁷⁴ アルゼンチン | 1. PCV20 2. PCV15+PPSV23 3. PCV13+PPSV23 (推奨) | アルゼンチンの 18 歳～64 歳の中リスク・高リスク成 人と 65 歳～99 歳の高齢者 | マルコフ遷移型 モデル | 生涯 | 3% | あり | 医療システムの視 点 | PSA | 製薬企業 |
| 14 | Restivo V 2023 ¹⁷⁵ イタリア | 1. PCV20+PPSV23 2. PCV20 3. PCV15+PPSV23 4. PCV13+PPSV23 (推奨) | イタリアの 65 歳以上の一 般成人、50 歳～100 歳のリ スク群、18 歳～100 歳の高 リスク群を対象としたシミ ュレーション | 多状態マルコフ モデル | 生涯(最大 100 歳) | 3% | あり | 社会的視点 | DSA PSA | 製薬企業 |
| 15 | Rosenthal M 2025 ¹⁷⁶ 米国 | 1. PCV20 (新推奨) 2. PCV15 + PPSV23 (新推奨) 3. PCV13 + PPSV23 (従来) | 米国の 65 歳以上の高齢者 と 19 歳～64 歳の基礎疾患ま たは免疫抑制のある成人 | 確率論的コホー トモデル | 生涯(最大 100 歳) | 3% | | 医療支払者の視点 | OWSA PSA | 公的資金 |
| 16 | Smith KJ 2022 ¹⁷⁷ 米国 | 1. PCV20 2. PCV15 + PPSV23 3. 無接種 | 米国の 65 歳以上の高齢者 (黒人と非黒人) | マルコフ遷移型 モデル | 生涯(最大 100 歳) | 3% | | 医療の立場 | OWSA PSA | 公的資金 |

| No | 第一著者・ 年・国 | ワクチン戦略 | 対象者 | モデル | 分析期間 | 割引率 | 小児 NIP 影響の考 慮 | 分析の視点 | 感度分析 | 資金提供者 |
|----|---|---|-----------------------------|--------------------|--------------|-----|---------------------|-------|-------------|-------|
| 17 | Wateska AR 2022 ¹⁷⁸ 米国 | 1. PCV20 (50 歳に全員) 2. PCV20 (50 歳と 65 歳に全員) 3. PCV15+PPSV23 (50 歳に全員) 4. PCV15+PPSV23 (50 歳と 65 歳に 全員) 5. 現行 CDC 推奨: PCV20 (リスクベ ース、65 歳以上) 6. 現行 CDC 推奨: PCV15+PPSV23 (リスクベース、65 歳以上) 7. 旧推奨: PCV13+PPSV23/PPSV23 (リスクベース) | 米国の 50/65 歳の成人 (黒 人と非黒人) | 決定木モデル+ マルコフモデル | 生涯 | 3% | あり | 医療の立場 | OWSA PSA | 公的資金 |
| 18 | Wateska AR 2024 ¹⁷⁹ 米国 | 1. PCV20 2. PCV15+PPSV23 3. PCV15+接種率向上プログラム 4. PCV15+PPSV23+接種率向上プロ グラム 5. 無接種 | 米国の 65 歳 (黒人と非黒 人) | 決定木+マルコ フモデル | 生涯 (始点 65 歳) | 3% | あり | 医療の立場 | PSA | 公的資金 |

NIP:定期接種制度、PCV13：沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV15：沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV20：沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン、PPSV23：23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、PCV21:21 価肺炎球菌結合型ワクチン、CDC：アメリカ疾病予防管理センター、OWSA：一元感度分析、PSA：確率的感度分析、DSA：決定論的感度分析、NIHDI：ベルギーの国立医療・障害保険機構

表 5. 成人対象肺炎球菌ワクチンの費用対効果分析：分析結果比較

| No | 第一著者・年・国 | アウトカム指標 | 増分費用 | 増分効果 | 増分費用効果比 | 分析結果 |
|----|---|---|--|---|--|--|
| 1 | Altawalbeh SM 2024 ¹⁶² 米国 | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • IPD・NBP の罹患・死亡 | PCV20 50 歳/65 歳 vs.無接種: <ul style="list-style-type: none"> • 黒人:PCV20 は最安 • 非黒人:74USD | PCV20 50 歳/65 歳 vs.無接種: <ul style="list-style-type: none"> • 黒人:+0.001377QALY • 非黒人:+0.001184QALY | PCV20 50 歳/65 歳 vs.無接種: <ul style="list-style-type: none"> • 黒人:ドミナント • 非黒人:62,083 USD/QALY | PCV20 を 50 歳と 65 歳で接種する戦略は、黒人において、PCV20 は QALY が向上しつつ費用が低減したため、ドミナントと評価された。非黒人では、ドミナントではなかったが、ICER は 62,083 USD/QALY で、米国の費用対効果の閾値範囲内であり、費用対効果が良好と評価された。 |
| 2 | Cantarero D 2023 ¹⁶³ スペイン | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • IPD・NBP の罹患・死亡 • LY | PCV20 vs. PCV15+PPSV23: -85.7 百万 EUR | PCV20 vs. PCV15+PPSV23: +5.9QALY | PCV20 vs. PCV15+PPSV23: ドミナント | PCV20 はスペインの 60 歳以上の成人においては、PCV15 と PPSV23 と比較して、より効果的かつより安価であることが示された。 |
| 3 | Danelian G 2024 ¹⁶⁴ 英国 | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • IPD・NBP の罹患・死亡 • ICER | PCV20 vs. PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> • 65 歳:14,865EUR • 75 歳:13,223EUR | 記載なし | PCV20 vs. PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> • 65 歳:14,865EUR/QALY • 75 歳:13,223EUR/QALY | PCV20 と PPSV23 の両方は費用対効果が高く、PCV20 はより多くの疾患を防ぐ可能性が示めされた。75 歳接種は 65 歳よりも疾患予防効果が高く、ICER が低下し、より費用対効果が高いと評価された。 |
| 4 | de Boer PT 2024 ¹⁶⁵ オランダ | <ul style="list-style-type: none"> • IPD の発生率減少 • NIPP の発生率減少 • QALY の獲得 • ICER | PCV20 の導入により、+8.7 百万 EUR | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 導入により:+963 QALY • 57%は IPD 予防による • 43%は NIPP 予防による | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. 無接種: 9,051EUR/QALY(PCV10 が小児に使用されている場合) • PCV20 vs. 無接種: 22,550EUR/QALY (PCV20 が小児に使用されている場合) • PCV21 vs. 無接種: 6,352 - 7,876EUR/QALY (PCV20 が小児に使用されている場合) | PCV20 は、小児に PCV10、PCV13、PCV15 が使用されている場合、PPSV23 や PCV15 よりも費用対効果に優れていることが示された。一方、小児に PCV20 が使用されていると、間接効果の影響で費用対効果は低下し、費用対効果の閾値 (20,000EUR/QALY) を超えた。 |
| 5 | Gourzoulidis G 2023 ¹⁶⁶ ギリシャ | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • IPD・NBP 罹患・死亡 • LY | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PCV15: -11,183EUR • PCV20 vs.PCV15+PPSV23: -48,858EUR | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PCV15: +1,594QALY • PCV20 vs.PCV15+PPSV23: +1,536QALY | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PCV15: ドミナント • PCV20 vs.PCV15+PPSV23: ドミナント | PCV20 は、PCV15 単独または PCV15+PPV23 併用に比べ、より多くの IPD、NBP、関連死亡を予防し、QALY を増加させながら医療費を削減した。PCV20 は PCV15 および PCV15+PPSV23 と比較して QALY を増加させ、費用を削減したためドミナントと評価された。 |
| 6 | Hoshi SL 2022 ¹⁶⁷ 日本 | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • ICER | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PPSV23: PCV20:-1,178 円 • PCV15 vs. PPSV23: PCV15:+225 円 | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PPSV23: +0.00989QALY • PCV15 vs. PPSV23: +0.00642 QALY | <ul style="list-style-type: none"> • PCV20 vs. PPSV23:ドミナント • PCV15 vs. PPSV23 : 35,020 円 /QALY | PCV20 は、PPSV23 と比べて QALY を増加させつつ医療費を削減し、ドミナントと評価された。PCV15 は、PPSV23 と比べて医療費が増加したものの、ICER は閾値内で費用対効果は良好と評価された。 |
| 7 | Kang DW 2024 ¹⁶⁸ 韓国 | <ul style="list-style-type: none"> • QALY • 医療費 • LY • ICER | PCV20 vs. PPSV23: 一人当たり 12.11 USD 高い | PCV20 vs. PPSV23: +0.0045QALY/人、+ 0.0053LY/人 | PCV20 vs. PPSV23: 2,677 USD/QALY、2,270 USD/LY | PCV20 は PPSV23 と比較して、韓国の 65 歳以上の高齢者において、疾患の予防効果が高く、QALY と LY の増加をもたらし、費用対効果が高いと評価された。 |

| No | 第一著者・年・国 | アウトカム指標 | 増分費用 | 増分効果 | 増分費用効果比 | 分析結果 |
|----|---|--|--|---|---|---|
| 8 | Malene B 2023 ¹⁶⁹ ノルウェー | <ul style="list-style-type: none"> QALY 医療費 IPD・NBP 罹患・死亡 LY | PCV20 vs. PPSV23: -約 73.6 百万 EUR | PCV20 vs. PPSV23: +7,966 QALY | PCV20 vs. PPSV23: ドミナント | PCV20 は PPV23 と比較して、肺炎球菌感染症や関連死亡率を有意に減少させ、QALY 増加と医療費を削減させたことから、ドミナントと評価された。 |
| 9 | Marbaix S 2023 ¹⁷⁰ ベルギー | <ul style="list-style-type: none"> QALY 費用 IPD・NBP 罹患・入院・死亡 ICER | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. 無接種 +5.12 百万 EUR PCV20 vs. PCV15+PPSV23 -29.91 百万 EUR | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. 無接種: +0.00038 QALY/人 PCV20 vs. PCV15+PPSV23: +0.00016 QALY/人 | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. 無接種 4,164EUR/QALY PCV20 vs. PCV15+PPSV23 ドミナント | PCV20 は、無接種や PCV15+PPSV23 と比べて費用対効果が高く、一部では医療費を削減するドミナントと評価された。特に 65 歳～84 歳の中リスク群では、QALY の増加と費用削減が示され、経済的に最適な接種戦略とされた。 |
| 10 | Mendes D 2022 ¹⁷¹ 英国 | <ul style="list-style-type: none"> QALY 医療費 IPD・CAD 罹患・死亡 LY ICER | PCV20 vs. PPSV23: - 159.6 百万 EUR | PCV20 vs. PPSV23: +91,375 QALY | PCV20 vs. PPSV23: ドミナント | PCV20 は、PPV23 より多くの IPD や入院 CAP、関連死亡を防ぎ、QALY を増加させつつ総医療費を削減したためドミナントと評価された。 |
| 11 | Nakamura S 2024 ¹⁷² 日本 | <ul style="list-style-type: none"> QALY 疾患回避数 死亡回避数 費用 (医療費・生産性損失) ICER INMB | PCV20 vs. PPSV23: 社会的視点:-22,513 円/人 支払者視点:-477 円/人 | PCV20 vs. PPSV23: 0.0015QALY/人 | PCV20 vs. PPSV23: ドミナント | PCV20 は、PPSV23 と比較して費用対効果に優れた戦略(ドミナント)であり、65 歳と 60 歳～64 歳のハイリスク成人に対する定期接種として推奨可能と評価された。 |
| 12 | Olsen J 2022 ¹⁷³ デンマーク | <ul style="list-style-type: none"> QALY 費用(医療費、一部の間接費用) LY ICER | PCV20 vs. PPSV23: 最大約 339 百万 EUR の削減 | PCV20 vs. PPSV23: 最大+5.8 QALY | PCV20 vs. PPSV23: ドミナント | PCV20 は PPSV23 と比較して、IPD と肺炎による罹患率・死亡率を低下させ、医療・社会的コストを削減しながら QALY を増加させたことから、ドミナントと評価された。 |
| 13 | Rey-Ares L 2024 ¹⁷⁴ アルゼンチン | <ul style="list-style-type: none"> QALY 医療費 IPD/NBP 罹患・死亡 LY ICER | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: -87.6 百万 USD PCV20 vs. PCV15+PPSV23: -80.8 百万 USD | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: +8,655QALY PCV20 vs. PCV15+PPSV23: +6,341QALY | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: ドミナント PCV20 vs. PCV15+PPSV23: ドミナント | PCV20 は、PCV13+PPSV23 や PCV15+PPSV23 と比べて、QALY を増加させつつも、医療費を削減する結果となった。これにより、PCV20 は両方の戦略に対してドミナントと評価された。 |
| 14 | Restivo V 2023 ¹⁷⁵ イタリア | <ul style="list-style-type: none"> QALY 医療費 ICUR IPD・NBP の罹患・死亡 LY | PCV15 + PPSV23 vs 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 低リスク群: +18,185,218EUR 中リスク群: +56,669,841EUR 高リスク群:-65,752,706EUR | PCV15 + PPSV23 vs 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 低リスク群: +168QALY 中リスク群: +15,718QALY 高リスク群: +31,811QALY | PCV15 + PPSV23 vs 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 低リスク群:108,542EUR/QALY 中リスク群:3,605EUR/QALY 高リスク群:ドミナント | 高リスク群では、PCV15+PPSV23 が無接種と比較してドミナントであり、費用対効果が最も高かった。中リスク群は WTP 閾値(40,000EUR)を大きく下回り、低リスク群は費用が高く、閾値を超えていた。 |
| 15 | Rosenthal M 2025 ¹⁷⁶ 米国 | <ul style="list-style-type: none"> QALY 医療費 IPD・NBP 罹患・死亡 LY | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: 年齢基準で-405 百万 USD PCV15+PPSV23 vs. PCV13+PPSV23: リスク+年齢戦略で+117 百万 | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: 545QALY PCV15+PPSV23 vs. PCV13+PPSV23: 394QALY | <ul style="list-style-type: none"> PCV20 vs. PCV13+PPSV23: ドミナント PCV15 + PPSV23 vs. PCV13 + PPSV23: 412,111USD/QALY | PCV20 は、65 歳以上と 19 歳～64 歳のリスク群において、健康アウトカムの改善と医療費を削減し、すべての戦略で費用対効果が優れていた。PCV15+PPSV23 は 65 歳での接種では費用削減となったが、リスク+年齢戦略では費用が増加し、ICER は最大 |

| No | 第一著者・年・国 | アウトカム指標 | 増分費用 | 増分効果 | 増分費用効果比 | 分析結果 |
|----|---|---|--|---|---|--|
| 16 | Smith KJ 2022 ¹⁷⁷ 米国 | <ul style="list-style-type: none"> QALY 費用 入院 死亡 | USD PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人: +124 USD 非黒人: +151USD PCV20 vs. PCV15+PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> 黒人: +70 USD 非黒人: +83 USD | PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人: +0.00073 QALY 非黒人: +0.00072QALY PCV20 vs. PCV15+PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> 黒人: +0.00013 非黒人: +0.00011 | PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人:169,540USD/QALY 非黒人:210,529USD/QALY PCV15+PPSV23 vs. PCV20 <ul style="list-style-type: none"> 黒人:535,797 USD/QALY 非黒人:728,423 USD/QALY | で約 69 万ドル/QALY となった。 PCV20 は、無接種に比べて黒人・非黒人いずれの 65 歳高齢者において低い ICER を示し、PCV15+PPSV23 と比べて経済性の面で合理的だった。 |
| 17 | Wateska AR 2022 ¹⁷⁸ 米国 | <ul style="list-style-type: none"> QALY IPD/NBP の罹患・死亡 医療費 | PCV20 vs. PCV15+PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> 50 歳 35USD(黒人)/36USD(非黒人) 50/65 歳:106USD(黒人)/135USD(非黒人) | PCV20 vs. PCV15+PPSV23: <ul style="list-style-type: none"> 50 歳: +0.00034QALY(黒人)/+0.00018(非黒人) 50/65 歳: +0.00044(黒人)/+0.0004(非黒人) | PCV20 vs. PCV15+PPSV23 <ul style="list-style-type: none"> 50 歳:104,723USD/QALY(黒人)/195,985DSU/QALY(非黒人) 50/65 歳:240,952USD/QALY(黒人)/306,017DSU(非黒人) | CDC 推奨戦略(リスクベース接種:PCV20/PCV15+PPSV23)は、50 歳時点の年齢ベース接種に比べて黒人・非黒人ともに費用対効果が劣ると評価された。 |
| 18 | Wateska AR 2024 ¹⁷⁹ 米国 | <ul style="list-style-type: none"> QALY IPD/NBP 罹患・死亡 | PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人:673USD 非黒人:538USD | PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人:7.76739QALY 非黒人:8.99117QALY | PCV20 vs. 無接種: <ul style="list-style-type: none"> 黒人:245,546USD/QALY 非黒人:285,734USD/QALY | PCV20 の ICER が黒人・非黒人のいずれにおいても 20 万 USD/QALY を超えており、想定される費用対効果の受容閾値を上回っていた。このことから、PCV20 はこれらの集団に対しては経済性が相対的に低いと評価された。 |

PCV13：沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV15：沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン、PCV20：沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン、PPSV23：23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、IPD：侵襲性肺炎球菌疾患、NBP：菌血症を伴わない肺炎、CAP：市中肺炎、NIPP：非侵襲性肺炎球菌性肺炎、NBPP：非菌血症性肺炎球菌性肺炎、QALY：質調整生存年、ICER：増分費用効果比

(6) 諸外国の導入状況

① 成人における肺炎球菌ワクチン接種対象者

各国における成人に対する肺炎球菌ワクチンの推奨状況を表6に示した。

多くの国でPCVあるいはPPSV23を用いて、概ね60歳～65歳以上の全ての高齢者に接種が推奨されている。その中で、米国では2024年10月に接種推奨年齢が拡大され、65歳以上から50歳以上へ引き下げられた。変更の背景には、50歳～64歳の成人は肺炎球菌感染症のハイリスクとなる要因を1つ以上有している割合が32%～54%と推定されている中、リスク要因の有無に基づく接種推奨による場合の接種率よりも、年齢に基づく接種推奨の方が接種率が向上し、肺炎球菌感染症の罹患、死亡が減少する可能性などが挙げられた¹⁴⁹。また、オーストラリアでは、肺炎球菌感染症の罹患リスクに応じて、アポリジニとトレス諸島民は接種対象年齢が50歳以上と若く設定されている¹⁸⁰。

一方で、表4に示した国々のうち、フランス、ニュージーランド、中国では、2024年現在、高齢者に対する国の予防接種プログラム(National Immunization Program; NIP)に肺炎球菌ワクチンは含まれていない。ただし、フランス、ニュージーランドでは小児と肺炎球菌による疾患のハイリスク者に対する接種推奨がなされているほか、中国では一部の地域(省単位)で公費助成が開始されている^{181 182 183}。

表6. 諸外国における肺炎球菌ワクチンの推奨・導入状況

| 国 | 高齢者への接種 | | | ハイリスク者への接種 | | | PCVとPPSV23の連続接種の接種間隔 | 小児のNIP導入状況 | 参考文献 |
|----------|------------------------------|---|-------------|-------------|---------------|--|--------------------------------------|------------|------------------|
| | 年齢(歳) | 使用するワクチン | 高齢者のNIP導入状況 | 免疫不全者への推奨 | 慢性疾患を有する者への推奨 | 使用するワクチン | | | |
| 米国 | 50歳以上 *1 | PCV15+PPSV23 *1 PCV20 *1 PCV21 *1 | あり | あり | あり | PCV15+PPSV23 PCV20 PCV21 | 1年 (ハイリスク者は 8週間に短縮可) | あり | 149, 184 |
| カナダ | 65歳以上 | PCV20 | あり | あり | あり | PCV20 PCV15+PPSV23も可) | 1年 *2 | あり | 185 |
| 英国 | 65歳以上 | PPSV23 *3 | あり | あり | あり | PCV13+PPSV23 PCV15+PPSV23 | 1年以上 少なくとも8週 | あり | 186 |
| フランス | — | — | なし | あり 18歳以上 | あり 18歳以上 | PCV20 | *4 | あり | 181, 187 |
| ドイツ | 60歳以上 | PCV20 | あり | あり | あり | PCV20 | *5 | あり | 181, 188 |
| イタリア | 65歳以上 | PCV13+PPSV23※ | あり | — | — | — | 少なくとも8週 | あり | 181 |
| オーストラリア | 70歳 *6 (70歳以上) | PCV13 (PCV15) (PCV20) | — | — | — | — | 12か月 少なくとも2か月 | — | — |
| | 50歳以上の アポリジニと トレス海峡諸島民 | PCV13+PPSV23×2回 (PCV15+PPSV23×2回) (PCV20+PPSV23×2回) | あり *7 | あり | あり | 生後12月以上の推奨; PCV13+PPSV23×2回 (PCV15+PPSV23×2回) (PCV20+PPSV23×2回) *8 | 2回目のPPSV23 はPPSV23(1回 目)から5年以上 | あり | 180 |
| ニュージーランド | — | — | なし | あり | あり | PCV13 | — | あり (PCV13) | 182 |
| 中国 | (60歳以上※) | PPSV23 | なし *9 | — | — | — | — | なし *9 | 183, 189, 190 |
| 韓国 | 65歳以上 | PPSV23 | あり | — | — | — | — | あり | 191, 192, 193 |

NIP; National Immunization Program

PCV21; 21価肺炎球菌結合型ワクチン。成人のIPDの原因として多くみられる21種類の血清型(3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B)を含む。下線を引いた8種類は先行して用いられている肺炎球菌ワクチンには含まれていない血清型。

*1 PPSV23の接種歴がある場合はPPSV23の接種から1年以上あけてPCV21/PCV20/PCV15いずれかを接種。PCV13の接種歴があ

る場合は PCV13 の接種から 1 年以上あけて PCV21/PCV20 いずれかを接種。PCV13 と 65 歳未満の時に PPSV23 の接種歴がある場合は後に接種したワクチンの接種から 5 年以上あけて PCV21/PCV20 のいずれかを接種。PCV13 と 65 歳以上で PPSV23 の接種歴がある場合は後に接種したワクチンの接種から 5 年以上あけて PCV21/PCV20 の 1 回接種を臨床判断で検討。

*2 ただし、5 年以上あけることで効果を最大とできるとの記載。

*3 英国の the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) は 2023 年 6 月時点で PCV20 と PPSV23 のいずれも 65 歳以上の成人に対して用いるワクチンとなり得るとの助言を示した^{194,195}が、2025 年 1 月現在 PCV20 は用いられていない。なお、PCV20 は 2022 年 3 月に Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) の成人に対する適応で承認された。2025 年 1 月現在、接種対象は生後 6 か月以上の小児の適応承認済。

*4 過去に接種歴のある場合の記載。PCV もしくは PPSV23 の 1 回接種歴のある場合、1 年以上あけて PCV20 の 1 回接種可能、PCV13 + PPSV23 の接種歴がある場合、5 年経過していれば PCV20 を接種可能。

*5 PPSV23 接種歴のある場合についての記載。PPSV23 接種後 6 年以上あけて PCV20 を 1 回接種推奨。重度の免疫不全の場合は 1 年以上あければ接種可。

*6 PPSV23 の接種歴がある場合も 12 か月以上あけて PCV の接種推奨。70 歳以上で未接種の場合はキャッチアップとして接種可能。

*7 オーストラリアでは、PCV13, PCV15, PCV20, PPSV23 いずれも推奨ワクチンに位置づけられているが、NIP として公費負担で接種可能なのは PCV13 と PPSV23 のみ。

*8 表内には生後 12 月以上のハイリスク者に関する推奨ワクチンを掲載。生後 12 月未満は参考文献参照。

*9 地域（省）によっては肺炎球菌ワクチンの公費負担による接種の導入あり。

② 用いられるワクチンと追加接種の場合の接種間隔

現行の表 6 に示した各国の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの予防接種プログラムにおいて、PPSV23 を単独で用いている国の他、PCV13 もしくは PCV15 が用いられる場合は、PPSV23 の連続接種を実施している。一方で、PCV20 もしくは PCV21 を用いる場合は、PPSV23 の連続接種を行わない場合が多い。

PCV 接種後に PPSV23 を接種する場合の間隔は、1 年以上とする国が多い。カナダでは 1 年以上あけることとしつつ、5 年以上あけることで効果を最大とできると示している。また、重症の免疫不全者においてはより早期に予防しうる肺炎球菌血清型を広げることが意図して、最短 8 週間の間隔での接種も可能とする国もある（米国¹⁴⁹、英国¹⁸⁶、イタリア¹⁸¹、オーストラリア¹⁸⁰）。

また、オーストラリアでは、肺炎球菌による感染症の重症感染症のハイリスク対象者においては PCV に加えて 2 回の PPSV23 接種（PCV 接種後 2～12 か月に 1 回目の PPSV23 の接種、および、さらに 5 年以上の間隔において PPSV23 再接種）を行う¹⁸⁰。

一方で、PPSV23 の再接種（複数回接種）を推奨する国は現在限定的である。英国では PPSV23 の再接種はハイリスク群、年齢群問わず推奨していない¹⁸⁶。米国においても PPSV23 の接種歴がある場合、PCV を追加接種に用いる。PPSV23 接種歴のほか PCV13 の接種歴がなければ、PCV15、PCV20 または PCV21 を 1 年以上あけて接種、PCV13 の接種歴もある場合は PCV20 もしくは PCV21 の接種を 5 年以上あけて行う（PPSV23 の接種時期が 65 歳以上であった場合は PCV 接種の要否は臨床判断）¹⁴⁹。

3. 引用文献

1. 杉本恒明, 矢崎義雄, 小俣政男. 内科学. 9 ed: 朝倉書店; 2007: 299-300.
2. 貫和敏博, 高久史磨. 新臨床内科学. 9 ed: 医学書院; 2009: 1306-7.
3. Otsuka T, Chang B, Shirai T, et al. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a Japanese birth cohort study. *The Pediatric infectious disease journal* 2013; **32**(7): 709-14.
4. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Review on Pneumococcal Infection in Children. *Cureus* 2021; **13**(5): e14913.
5. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. *Microbiol Spectr* 2019; **7**(2).
6. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; **4**(3): 144-54.
7. Harrison TR, Longo DL, Fauci AS, et al. ハリソン内科学. 4 ed; 2013: 1004-12.
8. 一般社団法人 日本呼吸器学会. 成人肺炎診療ガイドライン. 2024.
9. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9 ed: Elsevier; 2020: 2473-91.
10. Ganaie F, Saad JS, McGee L, et al. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. *mBio* 2020; **11**(3).
11. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010; **7**(10).
12. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine* 2014; **32**(21): 2399-405.
13. Aydin MA, Janapatla RP, Chen CL, Li HC, Su LH, Chiu CH. Microbiological and clinical characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 infection and risk factors for severe outcome: A multicenter observational study. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; **56**(3): 598-604.
14. Demirdal T, Sen P, Emir B. Predictors of mortality in invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; **19**(7): 927-44.
15. Ikuse T, Habuka R, Wakamatsu Y, et al. Local outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 12F caused high morbidity and mortality among children and adults. *Epidemiol Infect* 2018; **146**(14): 1793-6.
16. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al. *Streptococcus pneumoniae* Serotype 12F-CC4846 and Invasive Pneumococcal Disease after Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Japan, 2015-2017. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**(11): 2660-8.
17. Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA. Plotkin's Vaccines. 8 ed: Elsevier; 2024: 869-89.
18. Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, et al. Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Expert Rev Vaccines* 2020; **19**(4): 353-66.
19. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis* 2004; **38**(5): 632-9.

20. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, 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.
21. Milucky J, Carvalho MG, Roupheal N, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for US adults 65 years of age and older, 2015-2016. *Vaccine* 2019; **37**(8): 1094-100.
22. Kartasmita CB, Rezeki Hadinegoro S, Kurniati N, Triasih R, Halim C, Gamil A. Epidemiology, Nasopharyngeal Carriage, Serotype Prevalence, and Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Indonesia. *Infect Dis Ther* 2020; **9**(4): 723-36.
23. Safari D, Harimurti K, Khoeri MM, et al. *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* Prevalence Among Elderly Adults in Jakarta, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; **46**(3): 465-71.
24. Yasuda I, Suzuki M, Dhoubhadel BG, et al. The low carriage prevalence of pneumococcus among community-dwelling older people: A cross-sectional study in Japan. *Vaccine* 2020; **38**(21): 3752-8.
25. Smith EL, Wheeler I, Adler H, et al. Upper airways colonisation of *Streptococcus pneumoniae* in adults aged 60 years and older: A systematic review of prevalence and individual participant data meta-analysis of risk factors. *J Infect* 2020; **81**(4): 540-8.
26. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Pneumococcal serotypes in adult non-invasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax* 2014; **69**(2): 168-73.
27. Sheppard CL, Clark J, Slack MP, Fry NK, Harrison TG. Use of a serotype-specific urine immunoassay to determine the course of a hospital outbreak of *Streptococcus pneumoniae* complicated by influenza A. *JMM Case Rep* 2016; **3**(1): e005002.
28. Zivich PN, Grabenstein JD, Becker-Dreps SI, Weber DJ. *Streptococcus pneumoniae* outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)* 2018; **10**: 11.
29. Ewing J, Patterson L, Irvine N, et al. Serious pneumococcal disease outbreak in men exposed to metal fume - detection, response and future prevention through pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2017; **35**(32): 3945-50.
30. Thomas HL, Gajraj R, Slack MP, et al. An explosive outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype-8 infection in a highly vaccinated residential care home, England, summer 2012. *Epidemiol Infect* 2015; **143**(9): 1957-63.
31. Kunwar R, Sidana N. Mass chemoprophylaxis in control of pneumococcal pneumonia outbreak in a military training centre. *Indian J Public Health* 2015; **59**(2): 109-14.
32. Crum NF, Wallace MR, Lamb CR, et al. Halting a pneumococcal pneumonia outbreak among United States Marine Corps trainees. *American Journal of Preventive Medicine* 2003; **25**(2): 107-11.
33. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2023; **15**(5).
34. 田村恒介, 大石和徳, 常彬, et al. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別罹患率と臨床像. *病原微生物検出情報 (IASR)* 2024.

35. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, et al. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Invasive Pneumococcal Disease and Risk of Pneumococcal Coinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Prospective National Cohort Study, England. *Clin Infect Dis* 2021; **72**(5): e65-e75.
36. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; **399**(10325): 629-55.
37. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> (accessed 2025/3/3).
38. World Health Organization. Bacterial Priority Pathogens List. 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> (accessed 2025/3/3).
39. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res* 2023; **266**: 127221.
40. 大竹正悟, 島田智恵, 砂川富正, et al. 基幹定点医療機関と JANIS におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症報告の推移. *病原微生物検出情報 (IASR)* 2023.
41. 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2023-2027. 2023. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf (accessed 2025/3/3).
42. Kawaguchiya M, Urushibara N, Aung MS, et al. Clonal lineages and antimicrobial resistance of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Japan. *Int J Infect Dis* 2021; **105**: 695-701.
43. 国立感染症研究所. 侵襲性肺炎球菌感染症 病原体検出マニュアル. 2021.
44. 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* 2014; **14**: 534.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Streptococcus Laboratory. *Streptococcus pneumoniae* Detection and Serotyping Using PCR.
46. Llull D, Lopez R, Garcia E. Characteristic signatures of the *lytA* gene provide a basis for rapid and reliable diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections. *J Clin Microbiol* 2006; **44**(4): 1250-6.
47. Simoes AS, Tavares DA, Rolo D, et al. *lytA*-based identification methods can misidentify *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; **85**(2): 141-8.
48. Hanage WP, Kaijalainen T, Herva E, Saukkoriipi A, Syrjanen R, Spratt BG. Using multilocus sequence data to define the pneumococcus. *J Bacteriol* 2005; **187**(17): 6223-30.
49. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**(12): 2247-56.
50. Smith MD, Derrington P, Evans R, 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* 2003; **41**(7): 2810-3.
51. Kalina WV, Souza V, Wu K, et al. Qualification and Clinical Validation of an Immunodiagnostic

- Assay for Detecting 11 Additional *Streptococcus pneumoniae* Serotype-specific Polysaccharides in Human Urine. *Clin Infect Dis* 2020; **71**(9): e430-e8.
52. Pride MW, Huijts SM, Wu K, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol* 2012; **19**(8): 1131-41.
53. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax now *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**(7): 718-9.
54. Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK, Sempertegui F. Assessment of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002; **34**(7): 1025-8.
55. 佐藤長人, 高柳, 倉島一喜, et al. 肺炎球菌尿中抗原迅速検出キットの有用性と抗原反応強度・持続期間の検討. 2004; (42): 247-52.
56. 綿貫祐司, 高橋宏, 小倉高志, 宮沢直幹, 富岡敏昭, 小田切繁樹. 肺炎球菌性呼吸器感染症迅速診断における尿中抗原検査と喀痰グラム染色検査の有用性の検討. *感染症誌* 2005; **79**: 13-9.
57. 吉田佳成子, 陽子 篠, 草野英美子, et al. 肺炎球菌尿中抗原検出キットを用いた尿中抗原陽性持続期間についての検討. *日呼吸会誌* 2003; **41**: 521-5.
58. 柳原克紀. 「肺炎球菌細胞壁抗原検査」に関して. *モダンメディア* 2011; **57**: 207-10.
59. Lee J, Yoon Y, Kim EJ, et al. 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV23)-targeted serotype-specific identification of *Streptococcus pneumoniae* using the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *PLoS One* 2021; **16**(2): e0246699.
60. Takano C, Kuramochi Y, Seki M, et al. Molecular serotype-specific identification of *Streptococcus pneumoniae* using loop-mediated isothermal amplification. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 19823.
61. Tomita Y, Okamoto A, Yamada K, Yagi T, Hasegawa Y, Ohta M. A new microarray system to detect *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *J Biomed Biotechnol* 2011; **2011**: 352736.
62. Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, et al. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2013; **31**(5): 845-9.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.
64. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2017; **23**(9): 587-97.
65. 大竹正悟, 島田智恵, 砂川富正, et al. 基幹定点医療機関と JANIS におけるペニシリン耐性肺炎球菌感染症報告の推移. *IASR* 2023; **44**: 16-7.
66. Suga S, Chang B, Asada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2015; **33**(45): 6054-60.

67. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016; **388**(10063): 3036-47.
68. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; **378**(9807): 1962-73.
69. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; **201**(1): 32-41.
70. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; **12**(5): e0177113.
71. 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* 2011; **11**(10): 760-8.
72. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**(4): 441-51.
73. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2010; **138**(1): 61-8.
74. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, et al. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine* 2022; **40**(24): 3338-44.
75. Chang B, Tamura K, Fujikura H, et al. Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 2022; **12**(1): 3066.
76. El Safadi D, Hitchins L, Howard A, et al. Pneumococcal Carriage and Disease in Adults in England, 2011-2019: The Importance of Adults as a Reservoir for Pneumococcus in Communities. *J Infect Dis* 2025; **231**(1): e17-e27.
77. 厚生労働省. 令和 5 年患者調査の概況. 2024. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/23/dl/kanjya.pdf> (accessed 2025/03/06).
78. 厚生労働省. 平成 26 年患者調査の概況. 2014. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/> (accessed 2025/03/06).
79. 厚生労働省. 平成 29 年患者調査の概況. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html> (accessed 2025/03/06).
80. 厚生労働省. 令和 2 年患者調査の概況. 2020. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/index.html> (accessed 2025/03/06).
81. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, 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.
82. Miyazaki T, Hirano K, Ichihara K, et al. Community-Acquired Pneumonia Incidence in Adults Aged 18 Years and Older in Goto City, Japan: A Prospective Population-Based Study. *CHEST Pulmonary* 2023; **1**(2).

83. Fujikura Y, Somekawa K, Manabe T, et al. Aetiological agents of adult community-acquired pneumonia in Japan: systematic review and meta-analysis of published data. *BMJ Open Respir Res* 2023; **10**(1).
84. 厚生労働省. 令和 5 年人口動態統計. 2023.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.html> (accessed 2025/03/06).
85. 厚生労働省. 平成 29 年人口動態統計. 2017.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/index.html> (accessed 2025/03/06).
86. 厚生労働省. 平成 30 年人口動態統計. 2018.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/index.html> (accessed 2025/03/06).
87. 厚生労働省. 令和元年人口動態統計. 2019.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/index.html> (accessed 2025/03/06).
88. 厚生労働省. 令和 2 年人口動態統計. 2020.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html> (accessed 2025/03/06).
89. 厚生労働省. 令和 3 年人口動態統計. 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/index.html> (accessed 2025/03/06).
90. 厚生労働省. 令和 4 年人口動態統計. 2022.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei22/> (accessed 2025/03/06).
91. Noguchi S, Yatera K, Muramatsu K, Fujino Y, Matsuda S, Mukae H. Mortality changes for patients with pneumococcal pneumonia from 2012 to 2017 in Japan. *J Infect Chemother* 2022; **28**(10): 1364-9.
92. 厚生労働省. 高齢者に対する肺炎球菌ワクチンについて. 2024.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_43265.html (accessed 2025/03/06).
93. Yanagihara K, Kosai K, Mikamo H, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* associated with invasive pneumococcal disease among adults in Japan. *Int J Infect Dis* 2021; **102**: 260-8.
94. 内谷友美, 奥野ルミ, 有吉司, et al. 東京都内におけるワクチン導入後の侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の血清型および薬剤感受性(2013 年～2022 年). *感染症学雑誌* 2024; **98**(2): 134-45.
95. Maeda H, Gopal Dhoubhadel B, Sando E, et al. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine* 2022; **40**(37): 5504-12.
96. Sando E, Suzuki M, Furumoto A, et al. Impact of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and clinical characteristics of pneumococcal pneumonia in adults: The Japan Pneumococcal Vaccine Effectiveness Study (J-PAVE). *Vaccine* 2019; **37**(20): 2687-93.
97. Takeda H, Sato C, Bin C, et al. Changes in the Pneumococcal Vaccine Serotypes in Adult Noninvasive Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination for Children. *J Glob Infect Dis* 2019; **11**(1): 30-5.
98. WHO. Considerations for pneumococcal vaccination in older adults. 2021.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341722/WER9623-217-228-eng-fre.pdf?sequence=1> (accessed 2025/1/20).

99. MSD 株式会社. 添付文書 15 価肺炎球菌結合型ワクチン「バクニューバンス®水性懸濁注シリンジ」. 2024.
100. ファイザー株式会社. 添付文書プレベナー20 水性懸濁注. 2024.
101. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; **9**(3): 213-20.
102. Papadatou I, Tzovara I, Licciardi PV. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects. *Vaccines (Basel)* 2019; **7**(1).
103. 森野紗衣子, 神谷元, 常彬, 明田幸宏. 今後期待される新規肺炎球菌ワクチン. *IASR* 2023.
104. Klugman KP. Vaccines. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2018.
105. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ニューモバックス NP 審議結果報告書. 2006.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600040/63015300_21800AMY10131_A100_1.pdf (accessed 2025/1/20).
106. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 沈降 15 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）審議結果報告書. 2023.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230606001/170050000_30400AMX00410_A100_1.pdf (accessed 2025/1/20).
107. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. プレベナー20 審議結果報告書. 2024.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240829003/672212000_30600AMX00115_A100_2.pdf (accessed 2025/1/20).
108. Ermlich SJ, Andrews CP, Folkert S, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥ 50 years of age. *Vaccine* 2018; **36**(45): 6875-82.
109. Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2019; **15**(3): 540-8.
110. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022; **40**(1): 162-72.
111. Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine* 2022; **40**(9): 1342-51.
112. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother* 2019; **15**(3): 530-9.
113. Hammitt LL, Quinn D, Janczewska E, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY). *Open Forum Infect Dis* 2022; **9**(3): ofab605.
114. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-

- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; **71**(4): 109-17.
115. Kishino H, Sawata M, Igarashi R, et al. Safety and Immunogenicity of V114, a 15-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared with 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Japanese Adults Aged ≥ 65 Years: Subgroup Analysis of a Randomized Phase III Trial (PNEU-AGE). *Jpn J Infect Dis* 2022; **75**(6): 575-82.
116. Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(7): e1489-e97.
117. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021; **39**(38): 5428-35.
118. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis* 2022; **75**(3): 390-8.
119. Cannon K, Elder C, Young M, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2021; **39**(51): 7494-502.
120. Haranaka M, Young Song J, Huang KC, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine* 2024; **42**(5): 1071-7.
121. 大石和徳, 大島信治, 川上和義, 川上健司, 永井英明, 渡辺彰. 肺炎球菌ワクチン再接種のガイドンス (改訂版). *感染症学雑誌* 2017; **91**(4): 543-52.
122. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine* 2016; **34**(33): 3875-81.
123. Song JY, Chang CJ, Andrews C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021; **39**(43): 6422-36.
124. Hammitt LL, Quinn D, Janczewska E, et al. Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18-49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. *Hum Vaccin Immunother* 2023; **19**(1): 2177066.
125. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, 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* 2013; **31**(35): 3594-602.
126. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal

- conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014; **32**(20): 2364-74.
127. Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, et al. Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEUMOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older. *Hum Vaccin Immunother* 2021; **17**(8): 2678-90.
128. Azuma M, Oishi K, Akeda Y, et al. Safety and immunogenicity of sequential administration of PCV13 followed by PPSV23 in pneumococcal vaccine-naïve adults aged \geq 65 years: Comparison of booster effects based on intervals of 0.5 and 1.0 year. *Vaccine* 2023; **41**(5): 1042-9.
129. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010; **28**(43): 7063-9.
130. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; **340**: c1004.
131. Katoh S, Suzuki M, Ariyoshi K, Morimoto K. Serotype Replacement in Adult Pneumococcal Pneumonia after the Introduction of Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines for Children in Japan: a Systematic Literature Review and Pooled Data Analysis. *Jpn J Infect Dis* 2017; **70**(5): 495-501.
132. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**(3): 313-21.
133. Shimbashi R, Suzuki M, Chang B, et al. Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**(10): 2378-86.
134. Suzuki K, Kondo K, Washio M, et al. Preventive effects of pneumococcal and influenza vaccines on community-acquired pneumonia in older individuals in Japan: a case-control study. *Hum Vaccin Immunother* 2019; **15**(9): 2171-7.
135. Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. *Vaccine* 2022; **40**(46): 6589-98.
136. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(1): Cd000422.
137. Latifi-Navid H, Latifi-Navid S, Mostafaiy B, Jamalkandi SA, Ahmadi A. Pneumococcal Disease and the Effectiveness of the PPV23 Vaccine in Adults: A Two-Stage Bayesian Meta-Analysis of Observational and RCT Reports. *Sci Rep* 2018; **8**(1): 11051.
138. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens* 2023; **12**(5).
139. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal

- pneumonia in adults. *The New England journal of medicine* 2015; **372**(12): 1114-25.
140. Lewnard JA, Hong V, Bruxvoort KJ, et al. Burden of Lower Respiratory Tract Infections Preventable by Adult Immunization With 15- and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in the United States. *Clin Infect Dis* 2023; **77**(9): 1340-52.
141. Heo JY, Seo YB, Choi WS, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *J Infect Dis* 2022; **225**(5): 836-45.
142. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; **30**(48): 6802-8.
143. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med* 2020; **17**(10): e1003326.
144. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis* 2015; **61**(12): 1835-8.
145. Patterson S, Webber C, Patton M, et al. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology* 2016; **5**: 92-6.
146. Thompson A, Lamberth E, Severs J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2019; **37**(42): 6201-7.
147. Oliveira M, Marquez P, Ennulat C, et al. Post-licensure Safety Surveillance of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Among US Adults in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Drug Saf* 2024.
148. Tseng HF, Sy LS, Qian L, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis* 2018; **5**(6): ofy100.
149. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, et al. Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged ≥ 50 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025; **74**(1): 1-8.
150. Sato S, Katsuta T, Kawazoe Y, et al. Immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barré syndrome after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in Japan: The vaccine effectiveness, networking, and universal safety (VENUS) study. *Vaccine* 2024; **42**(1): 4-7.
151. Fitz-Patrick D, Young M, Jr., Scott DA, et al. A randomized phase 1 study of the safety and immunogenicity of 2 novel pneumococcal conjugate vaccines in healthy Japanese adults in the United States. *Hum Vaccin Immunother* 2021; **17**(7): 2249-56.
152. Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, et al. Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years old. *Vaccine* 2023; **41**(28): 4190-8.
153. Bai S, Zhou S, Zhang J, et al. Immunogenicity and safety of different combinations involving a third booster dose of SARS-CoV-2 inactivated vaccine, inactivated quadrivalent influenza vaccine, and 23-valent

pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged ≥ 60 years: a phase 4, randomized, open-label study. *Front Immunol* 2024; **15**: 1437267.

154. Severance R, Schwartz H, Dagan R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Hum Vaccin Immunother* 2022; **18**(1): 1-14.

155. Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine* 2023; **41**(13): 2137-46.

156. Zhu Z, Sun J, Xie Y, et al. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine Administered Concomitantly with a 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Adults Aged 60 Years and Older. *Vaccines (Basel)* 2024; **12**(8).

157. Nakafero G, Grainge MJ, Card T, Mallen CD, Nguyen Van-Tam JS, Abhishek A. Uptake and safety of pneumococcal vaccination in adults with immune mediated inflammatory diseases: a UK wide observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2024.

158. Wierzbowski A, Pless R, Hildebrand KJ. Summary of the NACI Statement on Public Health Level Recommendations on the Use of Pneumococcal Vaccines in Adults, Including the Use of 15-valent and 20-valent Conjugate Vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2023; **49**(23): 81-6.

159. Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis* 2014; **59**(8): 1168-76.

160. Hechter RC, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccine safety in HIV-infected adults within the Vaccine Safety Datalink Project. *Vaccine* 2019; **37**(25): 3296-302.

161. Gianella S, Anderson C, Chaillon A, et al. Impact of influenza and pneumococcal vaccines on HIV persistence and immune dynamics during suppressive antiretroviral therapy. *Aids* 2024; **38**(8): 1131-40.

162. Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, et al. Pneumococcal Vaccination Strategies in 50-Year-Olds to Decrease Racial Disparities: A US Societal Perspective Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2024; **27**(6): 721-9.

163. Cantarero D, Ocaña D, Onieva-García MÁ, et al. Cost-utility analysis of the use of the 20-valent anti-pneumococcal vaccine (PCV20) in adults older than 60 years in Spain. *Vaccine* 2023; **41**(36): 5342-9.

164. Danelian G, Burton L, Bayley T, et al. The impact and cost-effectiveness of pneumococcal immunisation strategies for the elderly in England. *Vaccine* 2024; **42**(18): 3838-50.

165. de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, et al. Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. *BMC Med* 2024; **22**(1): 69.

166. Gourzoulidis G, Barmpouni M, Kossyvakis V, Vietri J, Tzanetakos C. Health and economic outcomes of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 15-valent pneumococcal conjugate vaccine strategies for adults in Greece. *Front Public Health* 2023; **11**: 1229524.

167. Hoshi SL, Shono A, Seposo X, Okubo R, Kondo M. Cost-effectiveness analyses of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines for Japanese elderly. *Vaccine* 2022; **40**(49): 7057-64.
168. Kang DW, Kim CR, Song JY, Park SK. Cost-effectiveness of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine versus the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for older adults in South Korea. *Vaccine* 2024; **42**(4): 871-8.
169. Malene BM, Oyvind H, Tor M, et al. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults in a Norwegian setting. *Cost Eff Resour Alloc* 2023; **21**(1): 52.
170. Marbaix S, Mignon A, Taelman A, Averin A, Atwood M, Vietri J. Cost-utility of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to no vaccination and recommended alternative vaccines among Belgian adults. *Expert Rev Vaccines* 2023; **22**(1): 1008-21.
171. Mendes D, Averin A, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of using a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine to directly protect adults in England at elevated risk of pneumococcal disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022; **22**(8): 1285-95.
172. Nakamura S, Mikami M, Hayamizu T, et al. Cost-effectiveness analysis of adult pneumococcal conjugate vaccines for pneumococcal disease in Japan. *Expert Rev Vaccines* 2024; **23**(1): 546-60.
173. Olsen J, Schnack H, Skovdal M, Vietri J, Mikkelsen MB, Poulsen PB. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark compared with PPV23. *J Med Econ* 2022; **25**(1): 1240-54.
174. Rey-Ares L, Averin A, Mac Mullen M, et al. Cost-Effectiveness of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Argentinean Adults. *Infect Dis Ther* 2024; **13**(6): 1235-51.
175. Restivo V, Baldo V, Sticchi L, et al. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. *Vaccines* 2023; **11**(7): 1253.
176. Rosenthal M, Stoecker C, Leidner AJ, Cho BH, Pilishvili T, Kobayashi M. Cost-effectiveness of 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for U.S. adults aged 65 years and older and adults 19 years and older with underlying conditions. *Vaccine* 2025; **44**: 126567.
177. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. Cost-Effectiveness of Newly Recommended Pneumococcal Vaccination Strategies in Older Underserved Minority Adults in the USA. *Infect Dis Ther* 2022; **11**(4): 1683-93.
178. Wateska AR, Patricia Nowalk M, Lin CJ, et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults < 65-years-old. *Vaccine* 2022; **40**(50): 7312-20.
179. Wateska AR, Nowalk MP, Altawalbeh SM, et al. Changes in the cost-effectiveness of pneumococcal vaccination and of programs to increase its uptake in U.S. older adults. *J Am Geriatr Soc* 2024; **72**(8): 2423-33.
180. Australian Government Department of Health and Aged Care. Pneumococcal disease. 2024/8/16. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/pneumococcal-disease> (accessed 2025/4/4).
181. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations. <https://vaccine->

- schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1 (accessed 2024/12/18).
182. Services HNZHIA. Pneumococcal vaccine. 2024/7/9. <https://info.health.nz/immunisations/vaccines-aotearoa/pneumococcal-vaccine> (accessed 2025/4/4).
183. Guo X, Li J, Qiu J, et al. Persistence of antibody to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: a 5-year prospective follow-up cohort study. *Expert Rev Vaccines* 2024; **23**(1): 237-45.
184. Center for Disease Control and Prevention. Summary of Risk-based Pneumococcal Vaccination Recommendations. 2024/10/26 2024. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (accessed 2025/4/4).
185. Government of Canada. Pneumococcal vaccines: Canadian Immunization Guide. 2024/11/15 2024. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html> (accessed 2025/4/4).
186. UK Health Security Agency. Green book Chapter 25: Pneumococcal. 2023/7/23 2023. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64d68d6edd15ff000d278019/Green_Book_Chapter_25_Pneumococcal_27_7_23.pdf (accessed 2025/4/4).
187. Haute Autorite de Sante. Vaccination strategy against pneumococcal infections - Place of the pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed) in adults (in French; 機械翻訳) . 2023/7/27 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l'adulte (accessed 2025/4/4).
188. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 2023/9/28 2023. https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2023/39_23.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (accessed 2025/4/4).
189. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Childhood Immunization Schedule for National Immunization Program Vaccines — China (Version 2021). 2022/3/2 2022. https://en.chinacdc.cn/health_topics/immunization/202203/t20220302_257317.html (accessed 2025/4/4).
190. Wang CP, Lin YT, Du YZ, et al. Impact of innovative immunization strategy on PCV13 vaccination coverage among children under 5 years in Weifang city, China: A retrospective study. *Vaccine* 2024; **42**(5): 1136-44.
191. Choi WS, Song JY, Kwon KT, et al. Recommendations for Adult Immunization by the Korean Society of Infectious Diseases, 2023: Minor Revisions to the 3rd Edition. *Infect Chemother* 2024; **56**(2): 188-203.
192. Choi WS. Adult Immunization Policy in Korea. *Infect Chemother* 2023; **55**(3): 317-21.
193. Kang DW, June Choe Y, Lee JY, et al. Cost-effectiveness analysis of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for the pediatric population in South Korea. *Vaccine* 2024; **42**(22): 126000.
194. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute 2023 06. 2023. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtusir2tc> (accessed 2025/4/4).
195. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the JCVI Pneumococcal Subcommittee meeting, 4 April 2023. 2023. <https://app.box.com/s/1mrhw4tnughfvbbvujt5thww5f0mjhpv>

4. 執筆担当者（五十音順）

| | | | |
|-------|--------------|----------|---------------|
| 明田幸宏 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 細菌第一部 |
| 新井智 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 池田俊也 | 国際医療福祉大学医学部 | | |
| 小川道永 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 細菌第一部 |
| 奥山舞 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 菊池風花 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 北村則子 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 柴村美帆 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 新橋玲子 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 感染症サーベイランス研究部 |
| 鈴木基 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 感染症疫学センター |
| 高梨さやか | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 高松優光 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 常彬 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 細菌第一部 |
| 林愛 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 森野紗衣子 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |
| 山本倫久 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 予防接種研究部 |