

肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る。）について

経緯

- 平成 22 年 7 月 第 11 回感染症分科会予防接種部会において、「肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）に関するファクトシート」が報告された。
- 平成 23 年 3 月 第 6 回感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会において、「肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）作業チーム報告書」および「ワクチン評価に関する小委員会報告書」が報告された。
- 平成 26 年 5 月 第 9 回ワクチン分科会予防接種基本方針部会において、「平成 31 年度以降の接種対象者については、経過措置対象者の接種状況や接種記録の保管体制の状況等を踏まえ、改めて検討する」とされている。
- 平成 26 年 10 月 高齢者の肺炎球菌感染症が定期の予防接種の B 類疾病に追加された。
- 平成 29 年 9 月 第 19 回予防接種基本方針部会において、平成 31 年度以降の定期接種の対象者について議論するにあたり、下記の方針で進めることについて了承された。
- ・平成 31 年度以降の定期接種の対象者について、技術的な観点から、ワクチン評価に関する小委員会において検討を行う。
 - ・同小委員会において検討を行うにあたり、国立感染症研究所に、改めて肺炎球菌ポリサッカライドワクチンに関するファクトシートを作成頂く。
また、13 価結合型ワクチンについても、ある程度内容を含めるべきとの意見があり、国立感染症研究所とも内容を相談していくこととなった。
- 平成 30 年 5 月 国立感染症研究所によって、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンに関するファクトシートが作成された。
- 平成 30 年 5 月 第 8 回 ワクチン評価に関する小委員会において、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンに関するファクトシートについて報告した。

論点

1. 定期接種の再評価という観点から、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性、安全性、医療経済学的評価に関してどのようなことが言えるか。
2. 1回接種者における再接種の有効性、安全性、医療経済学的評価について、どのようなことが言えるか。
 - ① ワクチンの効果の持続性について、どのように評価するか。
 - ② ワクチンの効果の持続性の評価を踏まえ、再接種を行う対象者、接種間隔、期待される効果について、十分に明らかとなっているか。

各論点ごとの整理

1. 定期接種の再評価という観点から、23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンの有効性、安全性、医療経済学的評価に関してどのようなことが言えるか。

A) 現在の接種対象者

- 予防接種法施行令（昭和23年7月31日 政令第197号）

第1条の3第1項

肺炎球菌感染症 （高齢者がかかるものに限る。）	1 65歳の者
	2 60歳以上65歳未満の者であつて、心臓、腎臓若しくは呼吸器の機能の障害又はヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害を有するものとして厚生労働省令(※)で定めるもの

※ 予防接種法施行規則（昭和23年8月10日厚生省令第36号）

（略）厚生労働省令で定める者は、心臓、腎臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生生活活動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者とする。

- 予防接種法施行令 附則（平成26年7月2日 政令第247号）
（施行期日）

1 この政令は、平成26年10月1日から施行する。

（経過措置）

2 この政令の施行の日から平成27年3月31日までの間における改正後の第1条の3第1項の規定の適用については、同表肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る。）の項第1号中「65歳の者」とあるのは「平成26年3月31日において100歳以上の者及び同年4月1日から平成27年3月31日までの間に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳又は100歳となる者」とする。

3 平成27年4月1日から平成31年3月31日までの間における改正後の第1条の3第1項の規定の適用については、同項の表肺炎球菌感染症（高齢者がかかるものに限る。）の項第1号中「65歳の者」とあるのは、「65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳又は100歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者」とする。

B) ファクトシートの知見 <有効性に関して>

(国内の疫学研究)

- PPSV23 に含まれる血清型による IPD に対するワクチン効果(vaccine effectiveness; VE)は 45%、PPSV23 に含まれるが、PCV13 に含まれない血清型 (10A, 12F, 15B, 22F など) による IPD に対する VE は 52%と算出された。
- 2017 年 4 月～12 月までの IPD 症例を追加し、1125 例を対象とした Adjusted VE について解析した。65 歳以上の Adjusted VE も 39%[1,63]と有意であった。これらの追加解析から、現行の定期接種ワクチンである PPSV23 の 65 歳以上の成人 IPD に対する効果が確認された。

(これまでに国内で実施された臨床研究)

- インフルエンザワクチン接種後の高齢者介護施設入所者 1006 人を対象として、PPSV23 接種群(n=502)と非接種群(n=504)の 2 群に割りつけた無作為二重盲検試験が実施され、PPSV23 接種群では、非接種群と比較して、肺炎球菌肺炎のみならずすべての肺炎に対する予防効果(肺炎球菌性肺炎：63.8%、全ての肺炎：44.8%)が認められた。
- インフルエンザワクチン定期接種を受けた 65 歳以上の高齢者 786 人を対象として、PPSV23 接種群(n=391)と非接種群(n=387)の 2 群に割りつけたオープンラベル無作為比較試験が実施され、75 歳以上では PPSV23 接種群で市中肺炎による入院率が、非接種群に比較して 41.5%と有意に減少した。
- PPSV23 の定期接種導入前の 2011 年 9 月から 2014 年 8 月の期間に国内で test-negative design によって実施された多施設前向き研究において、65 歳以上の成人の肺炎球菌性肺炎に対する PPSV23 の血清型特異的なワクチン効果が報告され、5 年以内の PPSV23 接種のワクチン効果はすべての肺炎球菌性肺炎に対して 27.4%、ワクチン血清型の肺炎球菌性肺炎に対して 33.5%であった。

(海外のメタ解析)

- 先進国の 60 歳以上の成人を対象とした、17 研究論文のシステミックレビューとメタ解析によれば、すべての血清型による IPD に対する集計したワクチン効果は 73%であった。一方、全ての血清型による肺炎球菌性肺炎に対する集計ワクチン効果は 64%であった。フォローアップ 2.5 年までの臨床研究において、5 年までの観察研究と比較して、より高いワクチン効果が認められ、ワクチン効果が減衰する可能性が示唆された。
- 50 歳以上の成人に対する PPSV23 の同様のワクチン効果に関する 32 研究論文のシステミックレビューとメタ解析では、IPD に対するコホート研究でのワクチン効果は 50%であり、症例対照研究での効果は 50%であった(60)。一方、市中肺炎に対する効果は臨床試験では 4%、コホート研究では 17%、症例対照研究では 7%であった。

C) ファクトシートの知見 <安全性に関して>

- 国内において慢性心疾患などを基礎疾患として有する高齢者における PPSV23 の初回接種群(81 名)と再接種群(161 名)を対象とした安全性評価に関する臨床研究が実施された。両群間の比較では、接種部位の痛み、接種部位の紅斑、接種部位の腫れ、全身性の副反応の全ての項目で再接種のグループの方が副反応の頻度が多く、程度も強い傾向があった。副反応の多くは軽度から中程度であり、1 週間程度で徐々に消失する。これらの結果は、先行研究と同様の結果であった。
- Remschmidt らは 14 の観察研究を検討した PPSV23 の免疫原性と安全性に関する総説を発表している(64)。安全性に関して、著者等は初回接種に比べ再接種では全身、局所の副反応の程度が強かったとしている。また、これらの副反応は通常は軽度で、自然に軽快し、副反応のリスクと程度は接種間隔が長いほど軽減するとしている。
- PPSV23 が肺炎球菌莢膜ポリサッカライド等を構成成分としていることから、接種後の発熱、炎症反応（白血球数の増加や CRP の上昇等）、局所反応はあらかじめ想定される反応である。入院を必要とした症例もあるが、その多くは数日の経過で軽快が見られている。これらの炎症反応がワクチンの構成成分による臨床反応として起こり得ることを接種医、被接種者に十分に周知し、正しく理解してもらう必要がある。

D) ファクトシートの知見 <医療経済学的評価に関して> (文献レビュー)

- 高齢者に対する PPSV23 接種の費用対効果に関する論文はこれまで相次いで報告されている。Nishikawa らは 1980 年から 2016 年に公表された 27 文献のレビューを行い、PPSV23 未接種を比較対照とした場合、大半の研究において PPSV23 の接種は費用対効果が良好との結果を得ていると報告している(66)。医療費以外の費用を含むかどうか、割引率、分析期間、ワクチンの有効性と経時的な減弱の程度、集団免疫効果の考慮の有無などの前提条件の影響を受ける。特に、菌血症を伴わない肺炎（非侵襲性肺炎）に対する PPSV23 の有効性をどのように設定するかは結果に大きな影響を与える。PPSV23 の非侵襲性肺炎への有効性を低くあるいはゼロと見積もれば、必然的に費用対効果は悪化する。小児に対するワクチン接種の集団免疫効果を想定している文献もあり、その場合、高齢者に対するワクチン接種の費用対効果は悪化する。とくに我が国のように小児へのワ

クチン接種率（PCV13）の高い先進国では、集団免疫効果や血清型分布の変化の影響は大きい。

- 日本では厚生労働科学研究で実施された Hoshi らの文献（67）、企業資金による渡辺らの文献（68）と Jiang らの文献(69)が報告されている。Hoshi(67)らは支払者の立場で現行のプログラムを比較対照として、1)65-80 歳に PPSV23 を接種、2)65 歳以上に PPSV23 を接種、3)PCV13 を接種、を検討している。分析期間は 15 年とし、PPSV23 の非侵襲性肺炎に対する有効性をゼロと設定している。その結果、1)では費用は安くなるが効果が減少、2)は ICER が約 500 万円/QALY(5,025,000 円)、3)は ICER が 500 万円/QALY 未満と報告している。

渡辺ら（68）は支払者の立場で PPSV23 単回接種を比較対照として、65 歳以上の高齢者に対する PCV13 と PPSV23 の連続接種を検討している。分析期間は生涯としている。その結果、PPSV23 の非侵襲性肺炎に対する有効性をゼロと設定した場合も、一定の予防効果がある（7%）とした場合も、連続接種の ICER が 500 万円/QALY 未満と推計している。

- Jiang ら（69）は支払者の立場から、PPSV23 の接種戦略に関して 1) 2014 年に定期接種の対象となり、接種を受けた群（2014 年時点で 65,70,75,となり、歳） 2) 2019 年に定期接種の対象となる群（2019 年時点で 65 歳） 3) 2014 年に定期接種の対象になったが、接種を受けなかった群 の 3 グループに対して、1 回目の接種の有無および再接種の有無を組み合わせた 5 つの戦略の費用対効果を、生涯を分析期間として比較している。PPSV23 再接種の有効性は、初回接種と同等と仮定し、非侵襲性肺炎にも Suzuki ら(56)のデータをもとに 33.5%の有効性を仮定している。この結果、1)-3)全ての群に対して再接種まで行う戦略が、最も費用対効果に優れる（ICER が 500 万円/QALY 未満）と推計している。

（国内で実施した医療経済分析）

- わが国において 65 歳以上の成人に対する PPSV23 単独接種および PCV13 単独接種による医療経済学的評価を行った。1QALY 獲得あたりの増分費用効果比(ICER)は PPSV23 で 437 万円、PCV13 で 328 万円と算出され、どちらのワクチンも一般的な費用対効果の閾値となる 500-600 万円を下回った。
- しかし、異なる研究背景で得られた疫学所見（罹患率および原因血清型の割合等）、ワクチン効果（PPSV23 は IPD および市中発症肺炎に対する

国内データ、PCV13はIPDおよび市中肺炎に対する海外データ）が比較解析に用いられていることや、ワクチン効果の持続期間や減衰速度について十分なデータが利用できなかったため、今回の解析結果については、その不確実性を考慮する必要がある。また、今後、65歳以上の成人におけるIPDおよび肺炎球菌性肺炎のPCV13ワクチン血清型の割合は、PPSV23ワクチン血清型以上に、減少が加速することが予想される。このため、今後の両ワクチンのICERは変動する可能性がある。

E) 諸外国の導入状況

国	年齢(歳)	免疫不全者†	リスク因子 慢性疾患‡	制度化§
オーストリア	≥65	推奨する	推奨する	推奨無し
ベルギー	≥65	推奨する(脾摘者、HIV感染者を含む)	50歳上で推奨する	推奨無し
デンマーク	推奨無し	推奨する	推奨する	推奨無し
フィンランド	≥65	推奨する	推奨する	推奨する
フランス	推奨無し	推奨する	推奨する	推奨する
ドイツ	≥60	推奨する	推奨する	推奨無し
ギリシャ	≥60	推奨する	推奨する	推奨無し
アイルランド	≥65	推奨する	推奨する	推奨無し
イタリア	≥64(年齢群については地域による)	推奨する	推奨する	推奨する
ルクセンブルク	≥60	推奨する	推奨する	推奨する
オランダ	推奨無し	推奨する	推奨する	推奨無し
ノルウェー	≥65	推奨する(脾摘者、HIV感染者を含む)	推奨する	推奨無し
ポルトガル	推奨無し	推奨無し	推奨無し	推奨無し
スペイン	≥60/65(年齢群については地域による)	推奨する	推奨する	推奨する
スウェーデン	≥65	推奨する	推奨する	推奨無し
スイス	≥65	推奨する	推奨する	推奨無し
英国	≥65	推奨する	推奨する	推奨無し

F) 接種率の推移(第8回 小委員会資料より)

		65歳相当	70歳相当	75歳相当	80歳相当	85歳相当	90歳相当	95歳相当	100歳相当
H26年度	接種者数	903,804	624,406	492,306	357,483	216,844	105,300	31,949	6,157
	接種率	42.6%	40.9%	37.2%	31.4%	27.5%	24.4%	21.9%	12.7%
H27年度	接種者数	749,073	441,240	492,203	330,513	192,150	94,627	29,487	5,178
	接種率	38.3%	33.3%	33.3%	27.7%	23.5%	21.1%	20.2%	10.7%
H28年度	接種者数	736,802	670,773	547,497	343,779	201,398	98,610	31,049	5,700
	接種率	40.4%	40.6%	36.8%	28.3%	23.5%	20.9%	20.7%	11.3%

G) 前回委員会における主要な意見

- そもそも接種していない人が多いので、接種していない人の中から発症したときにこの数(事務局注:PPSV23がカバーしている菌株)が多いということではないか。
- 対象であった人がまだ打っていない状態が現在起こっているので、そこをどうするかという議論が起こってくるのではないか。
- 再接種にしても、初回接種の人をまだ続けるにしても、やはり接種記録をきちんと保管しておく必要があるのではないか。

- 5年という年限をそろそろ外して、永年でも可能になっているということをもう一度検討する必要があるのではないか。
- 高齢者の記録としてご本人が持つ記録も検討する必要があるのではないか。

2. 1 回接種者における再接種を含む複数回接種の有効性、安全性、医療経済学的評価について、どのようなことが言えるか。
- ① ワクチンの効果の持続性について、どのように評価するか。
 - ② ワクチンの効果の持続性の評価を踏まえ、再接種を行う対象者、接種間隔、期待される効果について、十分に明らかとなっているか。

A) ファクトシートの知見 <再接種を含む複数回接種の有効性>

(PPSV23 の再接種を含む複数回による発症予防効果)

- PPSV23 の再接種を含む複数回接種による発症予防効果について検討した報告はない。日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会は、再接種の免疫原性が初回接種時と同等であるとする所見から、初回時と同等の予防効果が期待されるとしている。

(PPSV23 の再接種および複数回接種の免疫原性)

著者 Study の概要	おもな結果
Ohshima N et al.(2014) 慢性肺疾患患者 40 名 6B, 14, 19F, 23F に対する特異的 IgG 濃度、OPA (文献番号 42)	・ 4 血清型すべてにおいて再接種後の血清型特異的 IgG 濃度の血中ピークは初回接種後の血中ピークを超えることはなかった。 ・ 血清オプソニンは 4 血清型中の 3 つで、再接種後の血中ピークが初回接種後の血中ピークを越えており、血清オプソニンの低応答は認められなかった。
Torling J et al.(2003) 高齢者 61 名 GMC, GMFI (文献番号 43)	・ 過去に報告された PPSV23 再接種後の血清型特異的 IgG の低応答成績と矛盾しなかった。(事務局追補：2 回目接種により抗体価の上昇を認めるものの、1 回目の数値より低い。著者らは、PPSV23 の再接種は、大部分の者にとっては有意な免疫応答を導く、と結論付けている。)
Kawakami K et al. (2016) 70 歳以上の高齢者 242 名 IgG 濃度、OPA (文献番号 44)	・ 再接種後の血清型特異的 IgG 抗体濃度及び血清オプソニン活性の幾何平均値はいずれも初回接種後と同等であり、低応答は認められなかった。(事務局追補：GMC は、14 Serotype のうち 5 Serotype で再接種群のほうが高かった。OPA は GMT, GMFR とともに再接種後の数値が、初回を上回ることにはなかった。)
Hammitt et al. (2011) 55-74 歳の成人 315 名 IgG 濃度、OPA (文献番号 45)	・ PPSV23 の複数回接種後の血清特異 IgG 抗体および血清オプソニン活性の幾何平均値は、初回接種者に比較して、同等であった。

B) ファクトシートの知見 <再接種を含む複数回接種の安全性>

- PPSV23 の初回接種より再接種において、全身、局所の副反応の頻度が多く、程度が強い傾向がある。しかし、初回接種、再接種のいずれにおいても副反応の程度は通常は軽度で、自然に軽快する。副反応のリスクと程度は接種間隔が長いほど軽減する。

C) ファクトシートの知見<再接種を含む複数回接種の医療経済学的評価>

- Jiang ら (69)は支払者の立場から、PPSV23 の接種戦略に関して 1) 2014 年に定期接種の対象となり、接種を受けた群 (2014 年時点で 65,70,75,...,95 歳) 2) 2019 年に定期接種の対象となる群 (2019 年時点で 65 歳) 3) 2014 年に定期接種の対象になったが、接種を受けなかった群 の 3 グループに対して、1 回目の接種の有無および再接種の有無を組み合わせた 5 つの戦略の費用対効果を、生涯を分析期間として比較している。PPSV23 再接種の有効性は、初回接種と同等と仮定し、非侵襲性肺炎にも Suzuki ら(56)のデータをもとに 33.5%の有効性を仮定している。この結果、1)-3)全ての群に対して再接種まで行う戦略が、最も費用対効果に優れる (ICER が 500 万円/QALY 未満)と推計している。
- PPSV23 の再接種を検討した海外の研究として Falkenhorst ら (70) は、ドイツにおいてワクチン非接種者を比較対照として、1)PPSV23 単回接種、2)PCV13 単回接種、3)PPSV23 を 6 年おき・8 年おき・10 年おき接種について検討を行っている (表 4)。分析期間は生涯とし、医療費以外に生産性損失も考慮している。1)と 3)は 2 万ユーロ/QALY 未満、2)は 10 万ユーロ前後と報告している。なお、この数値は PPSV23 の肺炎球菌性肺炎への予防効果が一定程度あると仮定した場合の推計であり、もしもその効果がゼロと仮定した場合には、1)、3)共に ICER は 40000 ユーロ/QALY 前後となる。

表 4 Falkenhorst ら (70) の推計結果 (分析期間生涯、生産性損失を含む)

	60 歳	65 歳	70 歳
PPSV23 単回投与	14,383	15,670	15,436
PPSV23 単回投与(肺炎球菌性肺炎への効果がゼロと仮定)	37,746	36,344	37,549
PCV13 単回投与	112,606	100,829	96,372
PPSV23 6 年おき	12,839	-	-
PPSV23 8 年おき	12,294	-	-
PPSV23 10 年おき	12,195	-	-

- Thorrington ら (71) はオランダにおいてワクチン非接種を比較対照として、1) PPSV23 単回接種、2) PCV13 単回接種、3) PPSV23 5 年おきの接種 (60 歳、65 歳、70 歳) について検討を行い、1) と 3) は 2 万ユーロ/QALY 未満、2) は 2 万ユーロ/QALY 超と報告している (表 5)。なお、本分析では PPSV23 の肺炎に対する予防効果が一定程度あると仮定した場合の推計である。

表 5 Thorrington ら (71) の推計結果 (分析期間 10 年、保健医療費のみ)

	60 歳	65 歳	70 歳
PPSV23 単回投与	14,452	9,553	6,201
PPSV23 単回投与(肺炎への効果がゼロと仮定)	25,454	17,714	記載なし
PCV13 単回投与	66,796	44,028	35,346
PPSV23 5 年おき	9,887	-	-

D) 海外の予防接種プログラムにおける再接種の位置づけ

- 米国では 65 歳未満で PPSV23 を接種し、5 年以上経過して 65 歳を越えた段階で再接種を 1 回のみ認めている。
- オーストラリアでは 50 歳以上の先住民は PPSV23 を接種して 5 年後に再接種を 1 回行う。ハイリスク群 (慢性肺・心・肝疾患、糖尿病など) では 5~10 年後に追加接種を 1 回行う。
- 英国では無脾、脾機能不全、慢性腎疾患患者においては 5 年毎に PPSV23 接種を繰り返すことを推奨している。
- ドイツでは高齢者においても 6 年以上の間隔で PPSV23 の追加接種を繰り返してもよいとしており、ハイリスク群では 6 年以上の間隔で PPSV23 接種を繰り返すべきであるとしている。

E) 前回委員会における主要な意見

- 再接種にしても、初回接種の人をまだ続けるにしても、やはり接種記録をきちんと保管しておく必要があるのではないか。
- 5 年という年限をそろそろ外して、永年でも可能になっているということをもう一度検討する必要があるのではないか。
- 高齢者の記録としてご本人が持つ記録も検討する必要があるのではないか。