

# 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

平成 30（2018）年 5 月 14 日

国立感染症研究所

## 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）

### ファクトシートの要約

本ファクトシートの対象疾患は、ワクチンに含まれる血清型の肺炎球菌による感染症（侵襲性感染症と非侵襲性感染症の両方を含む）である。

### 疾病の特徴

わが国の2016～2017年の感染症発生動向調査による65歳以上の高齢者におけるIPDの罹患率は4.57～5.34（/10万人・年）であり、届け出時点での致命率は6.08～6.84%である(30)。また、2011～2013年に実施された国内の市中発症肺炎の疫学調査によれば、市中発症肺炎の罹患率の推定値(95%信頼区間)は1000人・年あたり16.9(13.6-20.9)である(34)。とりわけ65歳以上の高齢者では1000人・年あたり42.3とされている。

また、わが国の小児に対するPCV7/PCV13導入後にみられた成人IPD患者及び市中発症肺炎患者の原因菌の血清型分布において、PCV7/PCV13ワクチン血清型の減少と非PCV13血清型の増加が認められた。小児におけるPCV7導入に伴う集団免疫効果に起因すると考えられる血清型置換が認められた。

最近のわが国の65歳以上の成人におけるIPDの原因菌のPCV13およびPPSV23ワクチン血清型の割合はそれぞれ37%、67%であった。両ワクチンのカバー率の差が30%に広がった要因の1つには2016～2017年にPPSV23に含まれる血清型12Fの割合が増加したことが考えられた。一方、2015～2017年における肺炎球菌性肺炎患者の原因菌のPCV13ワクチン血清型の割合は約33%、PPSV23ワクチン血清型の割合は約50%であり、両ワクチンのカバー率の差は約20%であった(36, 37)。また、非PCV13ワクチン血清型の割合は2013年度と2016年度の比較では57%から70%に増加した。

今後も小児のPCV13導入による間接効果により、英国と同様に65歳以上の高齢者におけるIPDおよび肺炎球菌性肺炎の原因菌のPCV13ワクチン血清型の割合が、PPSV23ワクチン血清型以上に減少することが予想される(24)。引き続き、IPDおよび肺炎球菌性肺炎の原因菌の血清型分布の推移を監視する必要がある。

### 予防接種の導入により期待される効果、安全性、医療経済学的評価等

#### （免疫原性）

PPSV23初回接種の免疫原性は、PCV13の免疫原性と同等もしくは劣ると評価されている。PPSV23の再接種もしくは複数回接種の免疫原性の評価では、特異IgG応答については初回接種に比較して低応答を認めるとする報告もあるが、オプソニン活性の応答では同等もしくは低応答は認めないとされている。

#### （発症予防効果）

わが国の成人 IPD サーベイランス研究において、5 年以内の PPSV23 ワクチン接種の全年齢層におけるワクチン血清型による IPD に対するワクチン効果は 45%であり、これまでの先行研究と同等の効果が確認された。年齢群別のワクチン効果では、65 歳以上では PPSV23 接種のワクチン効果は低下する傾向が示された。また、追加解析において、65 歳以上の成人に対しても 39%のワクチン効果が示された。

また、国内で実施された 65 歳以上の成人の市中発症肺炎（市中肺炎＋医療ケア関連肺炎）に対する 5 年以内の PPSV23 接種の 65 歳以上の成人のワクチン血清型による肺炎球菌性肺炎に対するワクチン効果は 33.5%であり、低～中等度の効果が確認された。

一方、PPSV23 の再接種を含む複数回接種による IPD および肺炎球菌性肺炎に対する予防効果についての報告は皆無である。また、PCV13-PPSV23 の連続接種による IPD および肺炎球菌性肺炎の予防効果も報告がない。

#### （安全性）

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。

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。

#### （医療経済学的評価）

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。

## 目次

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 1. 肺炎球菌感染症の基本的知見              | 5  |
| (1) 疾患の特性                     | 5  |
| ① 臨床症状                        | 5  |
| ② 鼻咽頭保菌                       | 5  |
| ③ 感染経路                        | 5  |
| ④ 検査法                         | 5  |
| ⑤ 治療法                         | 6  |
| ⑥ 鑑別を要する他の疾患                  | 6  |
| (2) 肺炎球菌ワクチン導入の経緯             | 6  |
| (3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）  | 7  |
| ① 肺炎球菌結合型ワクチンの直接効果と間接効果       | 7  |
| ② 肺炎球菌感染症の疫学                  | 8  |
| 1) 侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向調査          | 8  |
| 2) 成人侵襲性肺炎球菌感染症と肺炎球菌性肺炎の血清型分布 | 9  |
| 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性   | 11 |
| (1) 予防接種の目的                   | 11 |
| (2) ワクチン製剤について                | 11 |
| (3) 有効性の観点                    | 11 |
| ① 初回接種の免疫原性                   | 11 |
| ② 再接種および複数回接種の免疫原性            | 12 |
| ③ PCV13-PPSV23 連続接種の免疫原性      | 12 |
| ④ 発症予防効果                      | 13 |
| 1) 国内の疫学研究                    | 13 |
| 2) 海外のメタ解析                    | 14 |
| 3) 再接種を含む複数回接種による発症予防効果       | 15 |
| 4) PCV13-PPSV23 連続接種による発症予防効果 | 15 |
| (4) 安全性の観点（初回接種、複数回接種）        | 15 |
| (5) 医療経済学的な観点                 | 17 |
| ① 文献レビュー                      | 17 |
| ② 国内で実施した医療経済分析               | 19 |
| (6) 諸外国の導入状況                  | 23 |
| (7) 海外の予防接種プログラムにおける再接種の位置づけ  | 24 |
| 3. 引用文献                       | 25 |
| 4. 執筆担当者                      | 34 |

## 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*) は主に乳幼児の鼻咽頭に 40～60%と高頻度に保菌されている(1)。肺炎球菌による無症候性の保菌状態は、本菌による呼吸器や全身感染症に先行して発生し、市中における菌の水平伝播に重要な役割を果たしている(2)。本菌は主要な呼吸器病原性菌であり、小児、成人に中耳炎、副鼻腔炎や菌血症を伴わない肺炎などの非侵襲性感染症を引き起こす。また、本菌が血液中に侵入した場合には、小児、成人に髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) を引き起こす (IPD とは通常無菌的であるべき検体から肺炎球菌が分離された疾患をさす)。

#### ② 鼻咽頭保菌

肺炎球菌の小児鼻咽頭の保菌率が高頻度であるのに対し、成人における同菌の保菌率は一般に低いとされている。米国の高齢者における保菌率は 3.1～5.5%(3)、ポルトガルの 60 歳以上の成人では 2.3%と報告されている(4)。わが国の成人における保菌率は 2.6～5.3%と報告されている(5)。一方、西アフリカ、ガンビアの 40 歳以上の成人では 51%と高い保菌率が報告されている(6)。

#### ③ 感染経路

健常人の鼻咽頭に保菌されている肺炎球菌は、飛沫によって家庭内、集団内で伝播する。鼻咽頭に保菌された肺炎球菌は時に直接進展により中耳炎の原因となる。一方では、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(7)。本菌による集団感染事例が病院 (侵襲性感染を含む) (8)、軍隊(肺炎) (9)、高齢者施設(10, 11)において報告されている。

#### ④ 検査法

喀痰、咽頭ぬぐい液、鼓膜切開液、胸水、髄液、関節液などの臨床検体を直接血液寒天培地に接種するか、もしくは増菌培地を用いて増菌したのち血液寒天培地に接種する方法で分離し、コロニーを鑑別する培養検査を実施するのが一般的である。培養法による肺炎球菌の同定は血液寒

天培地上での溶血性（ $\alpha$ 溶血）、胆汁酸溶解試験、オプトヒン感受性試験等によって行われる。また、喀痰などの臨床検体を用いたグラム染色は、本菌感染症の推定に有用である(12)。近年、Real-time PCR 法や PCR 法により鑑別する方法も用いられている。また、肺炎球菌の共通抗原である C-polysaccharide に対する抗体を用いた尿中抗原による診断法も普及している(13)。さらに、尿中に血清型特異的莢膜抗原を検出する urinary antigen detection (UAD) アッセイも開発されている(14)。

血清型の決定は莢膜膨化試験により行われるが、スクリーニングとして血清型特異的遺伝子をターゲットとした Multiplex PCR も有用である(15)。また、肺炎球菌ワクチンの免疫誘導能や肺炎球菌感染症に罹患した患者の液性免疫の評価を目的とした ELISA 法による血清型特異 IgG 濃度（ $\mu\text{g/ml}$ ）と Multiplex opsonization assay (MOPA) による血清型特異的なオプソニン活性の測定も可能である(16)。

#### ⑤ 治療法

髄膜炎以外から分離される肺炎球菌のほぼ全てがペニシリン感受性であるため、ペニシリン系薬が第一選択薬である(17)。髄膜炎ではセフトキシム低感受性が低頻度ながら存在することから、薬剤感受性結果が得られるまではセフト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(18, 19)。

#### ⑥ 鑑別を要する他の疾患

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

### (2) 肺炎球菌ワクチン導入の経緯

わが国において、2010 年 11 月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」が始まり、5 歳未満の小児に対する PCV7 接種の公費助成が拡充された。その後、PCV7 は 2013 年 4 月から定期接種ワクチンとなった。2013 年 6 月に 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が製造販売承認され、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。

一方、23 価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。また、2014年6月にPCV13に対する製造販売承認の用法及び用量に65歳以上の成人が追加された。2016年6月～8月に全国自治体1741を対象とした調査では、65歳以上の成人に対するPPSV23の平均接種率は40.8%であったと報告されている（20）。

### （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、小児へのPCV7の定期接種導入後に肺炎球菌感染症の疾病負荷は有意に減少した（21）。米国ではPCV7導入7年後において、すべてのIPD罹患率とPCV7ワクチン血清型によるIPD罹患率はそれぞれ45%、94%減少し、一方ではPCV7に含まれない19Aやその他の非PCV7血清型によるIPD罹患率が増加し、血清型置換（serotype replacement）が明確になった（22）。さらに、65歳以上の高齢者においてもPCV7ワクチン血清型によるIPD罹患率も92%減少した。英国、ウェールズではPCV7導入4年後において、PCV7ワクチン血清型による2歳以下のIPD罹患率の98%減少、65歳以上の高齢者のIPD罹患率の81%の減少が確認された（23）。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ワクチン血清型IPDは97%減少した（24）。また、PCV13導入前に比較してPCV13ワクチン血清型のIPDは64%減少した。これに対し、非PCV13ワクチン血清型による全年齢におけるIPDの罹患率は、PCV7導入前に比較して、2016/2017年までに倍増した。とりわけ、65歳以上の成人における非PCV13ワクチン血清型（とりわけ血清型8, 12F, 9N）によるIPDの増加が顕著である。結果として、非PCV13ワクチン血清型によるIPDの増加により小児PCV7/PCV13導入の有益性が損なわれている（24）。

一方、英国でPCV7導入後に、2006年/2007年のPCV7血清型の小児鼻咽頭保菌の割合は53.4%から2011年/2012年には0%にまで減少したと報告されている（25）。これに対し、非ワクチン血清型の小児鼻咽頭保菌の割合は30%から94.8%にまで増加した。この英国における小児鼻咽頭保菌のPCV7血清型の保菌の割合の減少、非PCV血清型の保菌の割合の増加は、小児及び高齢者IPDの原因菌の血清型分布の動向とよく一致している。PCV接種後のワクチン含有血清型肺炎球菌の鼻咽頭保菌を低下させる効果の主要な機序として、莢膜ポリサッカライド特異IgG抗体による菌凝集を介したクリアランスが報告されている（26, 27）。



わが国では、2010 年 11 月における PCV7 の公費助成開始後に小児 IPD の罹患率は、2007 年～2010 年の公費助成前と比較し、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（PCV7 含有血清型による IPD では 98%減少）（18）。一方、非 PCV7 ワクチン血清型による小児 IPD 罹患率の増加が認められ、小児における PCV7 導入後の血清型置換が明らかになった。結果的に、2010 年の IPD 原因菌における PCV7 ワクチン血清型の割合は 78.5%であったのに対し、定期接種導入後の 2013 年には 3.3%に低下した。

一方、わが国で 2013 年 4 月から 2015 年 3 月に実施された 10 道県を対象とした成人 IPD サーベイランスにおいて、2006 年～2007 年に行われた病院ベースの成人 IPD の原因菌の血清型分布と比較して(28)、成人 IPD の原因菌の PCV13 ワクチン血清型の割合は 61%から 46%に低下し、PPSV23 ワクチン血清型の割合は 85%から 66%に低下した。これらの結果から、わが国においても小児 PCV7 導入による間接効果によることが示唆された(29)。

## ② 肺炎球菌感染症の疫学

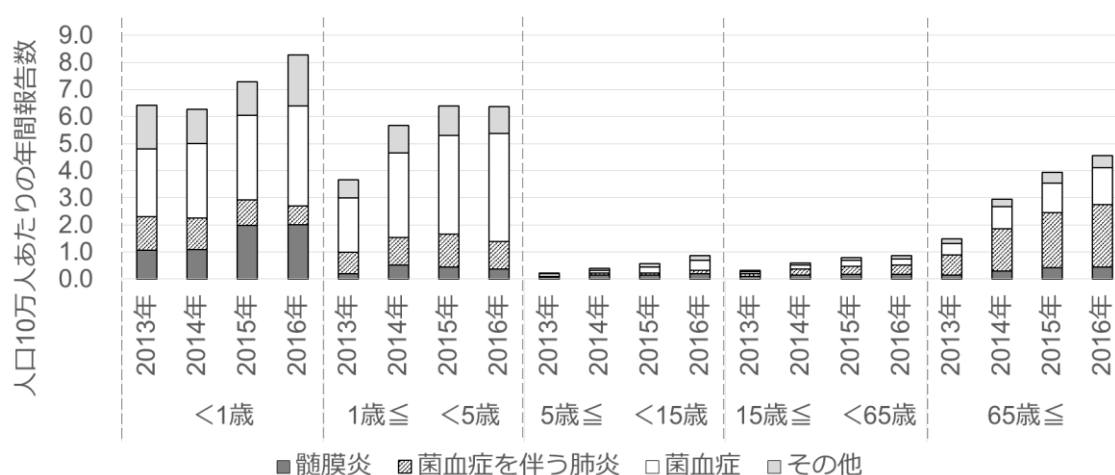
### 1) 侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の感染症発生動向

IPD は 2013 年 4 月から感染症法において 5 類全数把握疾患となった。国の感染症発生動向調査では、表 1 で示すように経年的に増加傾向を認めた。報告数には季節性があり、春と冬にピークがみられ、夏に報告数が少ない傾向がみられた(30)。IPD 症例の届出時点での死亡の頻度（ここでは致命率とする）は、2013 年から 2017 年まで 6.1～6.8%とほぼ一定であった（表 1）。図 1 に人口 10 万当たりの年齢群病型分類別の年間報告数を示した。2016 年の人口 10 万当たり報告数は 1 歳未満が最も多く（8.28/10 万人口）、次いで 1 歳以上 5 歳未満（6.37/10 万人口）、65 歳以上（4.56/10 万人口）と続いた。1 歳以上 5 歳未満の年齢群を除く全年齢群で経年的に報告数が多くなる傾向にあった。報告された全年齢の IPD 症例の病型の内訳は、髄膜炎 1103 例（14%）、菌血症を伴う肺炎 3247 例（41%）、菌血症 2635 例（33%）、その他 980 例（12%）であった。年齢群別病型分類では、5 歳未満の小児では菌血症が 54%（798 例/1480 例）を占め、最多であるのに対し、65 歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎が 51%（2233 例/4356 例）と最も多かった。

表 1. 感染症発生動向調査における IPD の届出数・年間報告数 (2013 年第 14 週～2017 年第 52 週)

| 診断年度   | 全報告数 | 死亡数<br>(致命率：%) | 人口 10 万人あたりの報告数 |       |        |
|--------|------|----------------|-----------------|-------|--------|
|        |      |                | 総人口             | 5 歳未満 | 65 歳以上 |
| 2013 年 | 1002 | 67 (6.69)      | 0.787           | 4.963 | 1.489  |
| 2014 年 | 1825 | 113 (6.19)     | 1.436           | 6.924 | 2.943  |
| 2015 年 | 2403 | 148 (6.16)     | 1.891           | 7.911 | 3.930  |
| 2016 年 | 2735 | 187 (6.84)     | 2.155           | 8.098 | 4.565  |
| 2017 年 | 3139 | 191 (6.08)     | 2.476           | 9.369 | 5.341  |

図 1. 人口 10 万人あたり年齢群・病型別 IPD 症例報告数 (2013 年第 14 週～2016 年第 52 週)



## 2) 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) と肺炎球菌性肺炎の原因菌の血清型分布

2010 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間に、わが国の 341 病院において成人 IPD の原因菌 (n=715) の血清型分布を含む細菌学的検討が実施された (31)。その結果、2010 年から 2012 年の期間に原因菌の PCV7 ワクチン血清型の割合が 43.3%から 23.8%に、PCV13 ワクチン血清型の割合が 73.8%から 54.2%に、PPSV23 ワクチン血清型の割合が 82.2%から 72.2%に減少した。この所見も前述の小児の PCV7 導入による成人における集団免疫効果によると考えられた。

「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」(厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 研究代表者：大石和徳)において、2013 年 4 月から 2018 年 1 月までに収集された 1,114 株の成人 IPD 患者の原因菌の血清型分布を図 2 に示した (32)。分離頻度の高い血清型は 3, 19A, 12F の順であった。また、2016～2017 年には血清型 12F が急増し、最も高い分離率を示した。前述の 2006～2007 年に実施した国内の成人 IPD 患者の血

清型分布の調査と比較して(28)、2017 年には PCV13 ワクチン血清型、PPSV23 ワクチン血清型の割合はそれぞれ 61%から 37%、85%から 67 %と減少した。結果的に、非 PCV13 ワクチン血清型による成人 IPD の割合は 39%から 63%に増加した。また、成人 IPD サーベイランスにおける 2013 年度と 2016 年度の比較においても非 PCV13 ワクチン血清型の割合は 57%から 70%に増加している。

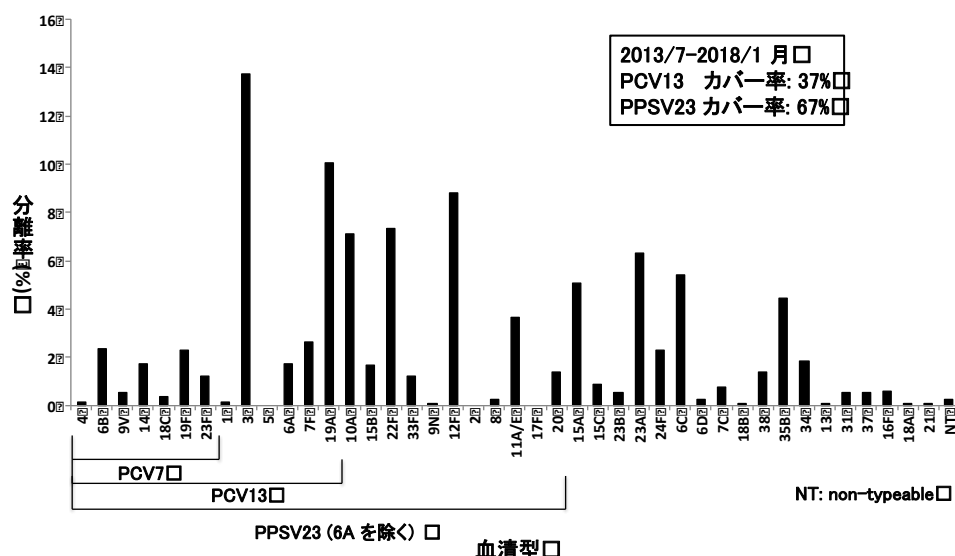


図 2. 2013 年 4 月～2018 年 1 月に分離された成人 IPD の原因菌の血清型の分離頻度 (n=1, 144)

2011 年に肺炎はわが国の死因の第 3 位となった。とりわけ、80 歳を超えると肺炎による死亡率が急速に増加する。2010～2012 年に国内で実施された成人市中肺炎と医療ケア関連肺炎の調査では、肺炎球菌性肺炎の割合は市中肺炎が 17.1～23.2%、医療ケア関連肺炎が 12.7～18.4%であった(12, 33)。また、国内の肺炎球菌性肺炎例の調査では、全ての肺炎球菌性肺炎のうち、菌血症を伴う肺炎の頻度は 6～12%とされている(34, 35)。

単一医療機関における成人の肺炎球菌性肺炎 171 症例（年齢平均 67.7 歳）の臨床像と原因菌の血清型分布が検討された(36)。本研究では、2011 年から 2015 年の研究期間において、原因菌の PCV13 ワクチン血清型の割合は 71.4%から 33.3%まで減少し、PPSV23 ワクチン血清型の割合は 71.4%から 50%まで減少した。

また、同一研究グループによって、国内複数の医療機関において市中発症肺炎（市中肺炎と医療ケア関連肺炎）の疫学的調査が 2011 年 9 月から 2013 年 1 月の期間と 2016 年 5 月～2017 年 4 月の期間に実施された(34, 37)。2011 年 9 月から 2013 年 1 月の期間では原因菌 100 株中、2016

年 5 月～2017 年 4 月の期間の調査では、原因菌 171 株の血清型分布が解析された。この異なる研究期間において、PCV13 ワクチン血清型の割合は 54%から 32%に減少し、PPSV23 ワクチン血清型の割合は 67%から 49%に減少した。

## 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) 予防接種の目的

2 歳以上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が目的である。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 日以上の余裕のある患者における肺炎球菌による感染症の予防である。

### (2) ワクチン製剤について

本剤は、肺炎球菌中で高頻度にみられる 23 種類の莢膜型 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33F) の肺炎球菌を血清型別に培養し、殺菌後にそれぞれの血清型の菌から莢膜ポリサッカライドを抽出、精製したものを混合した液剤である。本剤は肺炎球菌の莢膜由来成分からなる不活化ワクチンである。一回当たり 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  $\mu$ g ずつ(総計 575  $\mu$ g)含有する。

### (3) 有効性の観点

成人においては PPSV23 の初回接種により血清中に特異抗体応答が認められる。しかしながら、PPSV23 はメモリーB細胞を誘導できないために PPSV23 の 2 回目以降の接種による特異抗体のブースター効果はない (38)。

#### ① PPSV23 初回接種の免疫原性

海外およびわが国における 65 歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種の高齢者における PPSV23 と PCV13 (もしくは PCV7) の単回接種 1 ヶ月後の血清オプソニン活性の比較検討から、PPSV23 のワクチン血清型に対する免疫原性は PCV13 のそれと同等もしくは劣っていたと結論されている (39-41)。

## ② PPSV23 の再接種および複数回接種の免疫原性

わが国でも 2009 年までは禁忌とされていた PPSV23 の再接種が可能となった。2014 年には慢性肺疾患患者における PPSV23 の初回接種と再接種時の免疫原性の成績が報告された(42)。慢性肺疾患患者 40 人(平均 77 歳)に対して、4 血清型の血清型特異 IgG 濃度、オプソニン活性(OPA)を初回接種前後、再接種前後について測定した。

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。この結果は、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(43)。一方、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としている。

さらに、2016 年に 70 歳以上の高齢者を対象とした PPSV23 の初回接種と再接種による免疫原性の比較検討結果が報告された(44)。再接種群は 5～11 年前に PPSV23 を接種した 70 歳以上の高齢者(161 人)を対象とし、性別、年齢、基礎疾患をマッチさせた PPSV23 未接種者を初回接種群(81 人)とした。結果としては、両群に PPSV23 を接種し、その 4 週後の血清型特異的 IgG およびオプソニンを測定した結果、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とされている。

Hammit らは PPSV23 1～4 回接種後の免疫原性について 2004 年 12 月～2006 年 4 月の期間に PPSV23 を接種したアラスカ在住の 55～74 歳の成人 315 名を対象として報告した。初回接種群は 123 名、2 回目接種群は 121 名、3～4 回目接種群は 71 名であった。初回接種から 6 年以上経過した場合に 2 回目の接種を行った。著者等は、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、同等であったとしている(45)。

## ③ PCV13-PPSV23 連続接種の免疫原性

2014 年 9 月に米国 Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)は 65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関して、PCV13-PPSV23 の連続接種を推奨した(46)。この連続接種の推奨を支持する研究として以下の免疫原性の報告がある。

60～64 歳の肺炎球菌ワクチン未接種の成人では、PCV13 接種の 1 年後に PPSV23 を接種した場合の 13 血清型のオプソニン活性は、PPSV23 接種 1 年後に PCV13 を接種した場合と比較して、いずれの血清型でも高かった(47)。また、PCV13(もしくは PCV7)接種後の PPSV23 の追加接種によりオプソニン活性は PCV13 単独接種の場合と同等、もしくは高かった(47-51)。

尚、PCV13-PPSV23 連続接種の推奨については 2018 年に再評価が予定されているが、2018 年 4 月時点では米国 ACIP での再評価結果は示されていない。

#### ④ 発症予防効果

##### 1) 国内の疫学研究

厚生労働省指定研究班「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」において、2013 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日の期間に登録された血清型が判明した IPD 症例 897 例を対象として、PPSV23 接種の有効性を Broome 法により評価した(52)。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(表 2)。これらの PPSV23 接種の成人 IPD に対する VE は先行研究の結果と矛盾しなかった(53-55)。また、年齢群別 VE では、15-64 歳の年齢群の Adjusted VE [95% CI: confidence interval]は 75% [10, 93]と有意であったが、65 歳以上の年齢群の Adjusted VE は 39%[-7, 65]と有意ではなかった。このため、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。その結果、15-64 歳の年齢群の Adjusted VE は 60%[21, 79]と有意であり、また 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。

表 2 成人 IPD 症例の各血清型別ワクチン効果(n=897)

|                            | 症例、n(%) | 対照、n(%) | Crude VE<br>(95%CI) | Adjusted VE<br>(95%CI) |
|----------------------------|---------|---------|---------------------|------------------------|
| PPSV23<br>ワクチン血清型          | 599(67) | 298(33) | 47 [14, 67]         | 45 [6, 67]             |
| PPSV23, 非 PCV13<br>ワクチン血清型 | 122(29) | 298(37) | 56 [28, 74]         | 52 [17, 72]            |
| 年齢群                        |         |         |                     |                        |
| 15-64 歳                    | 188     | 92      | 78 [24, 94]         | 75 [10, 93]            |
| 65 歳以上                     | 411     | 206     | 39 [-4, 64]         | 39[-7, 65]             |

(用語説明) VE: vaccine effectiveness; Adjusted VE: 性別、年齢、基礎疾患、BMI、年度、シーズンで調整した VE. Broom 法: 症例を PPSV23 に含まれる血清型による IPD、対照を PPSV23 に含まれない血清型による IPD とした症例対照研究において、PPSV23 接種の有り、無しでオッズ比(OR)を算出し、各対象の VE を  $1-OR$  として算出。

また、これまでに国内で実施された臨床研究の成績を以下に示す。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た (56)。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。本研究では、PPSV23 接種による医療ケア関連肺炎としての肺炎球菌性肺炎の予防効果が示された。

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た (57)。全対象症例では市中肺炎による入院率に両群間に有意な差は認めなかったものの、75 歳以上では PPSV23 接種群で市中肺炎による入院率が、接種後 2 年間は非接種群に比較して 41.5% と有意に減少した。さらに、PPSV23 接種 1 年間の 75 歳以上の高齢者における有意な肺炎医療費の削減効果が認められた。

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た (58)。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。本研究では、65 歳以上の成人における PPSV23 接種によるワクチン血清型の肺炎球菌性肺炎に対する効果は低～中等度と結論されている。

## 2) 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、4 つの臨床研究における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%、3 コホート研究では 45%、3 つの症例対照研究では 59% であった (59)。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% (2 つの臨床研究)、48% (2 つのコホート研究) 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。

### 3) PPSV23 の再接種を含む複数回による発症予防効果

上記の PPSV23 接種による発症予防効果は初回接種によるワクチン効果である。一方、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(42, 44, 61)。

### 4) PCV13-PPSV23 連続接種による発症予防効果

2018 年 4 月時点で米国 ACIP の推奨した PCV13-PPSV23 連続接種による発症予防効果の報告は無い。

## (4) 安全性の観点（初回接種、複数回接種）

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(44)。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(42, 62, 63)。



表 3. PPSV23 接種に伴う接種部位及び全身性副反応

|                    | 再接種グループ(N = 161) | 初回接種グループ(N = 81) | %の差分             |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|
|                    | n (%)            | n (%)            | (95% CI)         |
| 接種部位の何らかの副反応       | 113 (70.2)       | 41 (50.6)        | 19.6 (6.6, 32.3) |
| 接種部位の痛み            |                  |                  |                  |
| 何らかの痛み             | 101 (62.7)       | 38 (46.9)        | 15.8 (2.6, 28.7) |
| 軽度の痛み              | 77 (47.8)        | 34 (42.0)        |                  |
| 中程度の痛み             | 18 (11.2)        | 4 (4.9)          |                  |
| 重篤な痛み              | 6 (3.7)          | 0 (0.0)          |                  |
| 接種部位の紅斑 (cm)       |                  |                  |                  |
| 何らかの紅斑             | 57 (35.4)        | 12 (14.8)        | 20.6 (9.1, 30.7) |
| 0から≤5              | 10 (12.3)        | 34 (21.1)        |                  |
| 5から≤10             | 13 (8.1)         | 2 (2.5)          |                  |
| >10                | 10 (6.2)         | 0 (0.0)          |                  |
| 接種部位の腫れ (cm)       |                  |                  |                  |
| 何らかの腫れ             | 62 (38.5)        | 14 (17.3)        | 21.2 (9.3, 31.7) |
| 0から≤5              | 34 (21.1)        | 12 (14.8)        |                  |
| 5から≤10             | 21 (13.0)        | 2 (2.5)          |                  |
| >10                | 7 (4.3)          | 0 (0.0)          |                  |
| 全身性の副反応            | 42 (26.1)        | 16 (19.8)        | 6.3 (-5.4,16.8)  |
| 発熱 ≥37.5 °Cから<38°C | 7 (4.3)          | 1 (1.2)          |                  |
| ≥38.0°Cから<38.5°C   | 3 (1.9)          | 0 (0.0)          |                  |
| ≥38.5°C            | 1 (0.6)          | 0 (0.0)          |                  |
| 下痢                 | 3 (1.9)          | 2 (2.5)          |                  |
| 不快感                | 4 (2.5)          | 0 (0.0)          |                  |
| 鼻咽頭炎               | 4 (2.5)          | 1 (1.2)          |                  |
| 目眩                 | 0 (0.0)          | 2 (2.5)          |                  |

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。

また、2013 年 4 月から予防接種法に基づいて実施している「予防接種後副反応疑い報告」では、2013 年 4 月 1 日～2017 年 29 年 12 月 31 日の期間に実施された 14,750,394 接種(医療機関への納入数量から接種可能なべ人数を推定)に対して、1,246 例 (0.008%) の副反応疑い症例が医療機関から報告された (65)。この内 306 例 (0.002%) は医師が重篤として報告しているが、その多くは注射部位蜂巣炎 (114 件)、発熱 (68 件)、注射部位腫脹 (54 件)、注射部位紅斑 (46 件)、注射部位疼痛 (34 件)、倦怠感 (23 件) であった (なお、副反応が重篤か否かについては、統一された基準はなく、医師の判断に委ねられている)。

予防接種法に基づいて、PPSV23 接種後に医師に報告が義務づけられている症状・疾患としては、①アナフィラキシー (接種後 4 時間以内)、②ギラン・バレー症候群 (接種後 28 日以内)、③血小板減少性紫斑病 (接種後 28 日以内)、④注射部位壊死又は注射部位潰瘍 (接種後 28 日以内)、⑤蜂巣炎 (こ

れに類する症状であって、上腕から前腕に及ぶものを含む）（接種後 7 日以内）、⑥その他の反応がある。①～⑤については、ワクチンとの因果関係に関わらず、報告が義務づけられているが、2013 年 4 月 1 日～2017 年 12 月 31 日の期間に、それぞれ①15 件、②9 件、③4 件、④8 件、⑤122 件が報告された。

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。

## （５）医療経済学的な観点

### ① 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, …, 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  | –       | –       |

## ② 国内で実施した医療経済分析

赤沢、五十嵐は高齢者に対する PPSV23 単独接種と PCV13 単独接種をワクチン接種なしと比較した場合の費用対効果並びに医療費全体へのインパクトを検討した (72)。なお、PCV13-PPSV23 連続接種ならびに PPSV23 の再接種の評価は、国内の先行研究が存在するものの (68, 69)、前提となる免疫原性・有効性のエビデンスが不足しているため、今回は実施しなかった。

分析では、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) および菌血症を伴わない肺炎 (NBP) を組み込んだ自然史モデルを構築し、ワクチン効果 (減弱率含む)、血清型分布、罹患率ならびに医療費について可能な限り最新の国内データを組み込んで期待される医療費および QALY を推計した。PCV13 のワクチン効果は国内データが存在しないため、海外のランダム化比較試験のデータ (73) を組み込んだ。また PCV13 には高齢者で多く見られる医療ケア関連肺炎 (HCAP) に絞った有効性データがなく、現時点ではインフルエンザ関連肺炎への有効性も示されていない (74)。そのため、PCV13 には市中肺炎 (CAP) に対する海外 RCT データを、PPSV23 には国内の市中発症肺炎 (COP) に対する観察研究データをそのまま組み込んだことは分析の限界点である。使用するデータの不確実性を考慮するために、入力データを変動させる感度分析を実施した。入力データ並びにその出典を表 6 にまとめた。ワクチン価格は、ワクチン価格および接種費用を合計して PPSV23 で 7, 793 円・PCV13 で 10, 370 円 (差額 2, 877 円) となった。

表 6 医療経済分析に用いた入力データ

|                        | PPSV23 単独 |        |        | PCV13 単独 |        |        | 出典                                         |
|------------------------|-----------|--------|--------|----------|--------|--------|--------------------------------------------|
| 年齢区分                   | 65-74     | 75-84  | ≥85    | 65-74    | 75-84  | ≥85    |                                            |
| ワクチン効果                 |           |        |        |          |        |        |                                            |
| IPD                    | 39. 0%    |        |        | 77. 5%   | 73. 1% | 68. 2% | Bonten ら (73)<br>福住ら (52)<br>Suzuki ら (58) |
| NBP (PPSV23 のみに有効な血清型) | 12. 6%    | 12. 0% | 11. 2% | 0%       |        |        |                                            |

|                                                                        |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|--------|------------------------------------------|--------|--------|----------------------------------------------------|
| NBP<br>(共通有効の血<br>清型*)                                                 | 42. 1%                                   | 40. 1% | 37. 4% | 47. 3%                                   | 45. 0% | 42. 0% |                                                    |
| 減弱効果                                                                   | 効果持続期間を 2 年間<br>とし、その後 1 年間で<br>効果がゼロになる |        |        | 効果持続期間を 4 年間<br>とし、その後 1 年間で<br>効果がゼロになる |        |        | Bonten ら (73)<br>Nishikawa ら (66)<br>Suzuki ら (58) |
| IPD 罹患率                                                                |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 菌血症                                                                    | 10 万人あたり 2. 19 人                         |        |        |                                          |        |        | 砂川ら (30)                                           |
| 菌血症を伴う肺<br>炎                                                           | 10 万人あたり 1. 76 人                         |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 髄膜炎                                                                    | 10 万人あたり 0. 74 人                         |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| IPD 致命率                                                                | 19. 6%                                   |        |        |                                          |        |        | Fukusumi ら (29)                                    |
| NBP 罹患率                                                                |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 65-74 歳                                                                | 1000 人あたり 17. 9 人                        |        |        |                                          |        |        | Morimoto ら (34)                                    |
| 75-84 歳                                                                | 1000 人あたり 33. 1 人                        |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 85 歳以上                                                                 | 1000 人あたり 40. 0 人                        |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| ワクチン関連費用                                                               |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 合計接種費用                                                                 | 7, 793 円                                 |        |        | 10, 370 円                                |        |        | 二木ら (75)<br>診療報酬                                   |
| IPD 医療費                                                                |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 菌血症・菌血症<br>を伴う肺炎                                                       | 438, 640 円                               |        |        |                                          |        |        | DPC 医療費                                            |
| 髄膜炎                                                                    | 285, 400 円                               |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| NBP 医療費                                                                |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 入院リスク                                                                  | NBP 罹患時の入院割合 58. 4%                      |        |        |                                          |        |        | Konomura ら (76)                                    |
| 入院                                                                     | 485, 100 円                               |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 外来                                                                     | 34, 600 円                                |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| QALY 減少 (IPD)                                                          | 0. 0379 (菌血症・菌血症を伴う肺炎)<br>0. 0354 (髄膜炎)  |        |        |                                          |        |        | 渡辺ら (68)                                           |
| QALY 減少 (NBP)                                                          | 0. 0103 (入院)・0. 0038 (外来)                |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 血清型分布                                                                  |                                          |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| 両ワクチンで有効<br>14, 19F, 23F, 9V,<br>6B, 18C, 4, 3,<br>19A, 7F, 1, 5       | 30. 24%                                  |        |        |                                          |        |        | Morimoto ら (34)                                    |
| PPSV23 のみ有効<br>22F, 10A, 11A/E,<br>20, 33F, 8, 15B,<br>2, 9N ,12F, 17F | 17. 07%                                  |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| PCV13 のみ有効<br>6A                                                       | 1. 50%                                   |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| いずれも無効<br>15A, 23A など                                                  | 51. 19%                                  |        |        |                                          |        |        |                                                    |
| NBP のうち肺炎球菌                                                            | 28. 2%                                   |        |        |                                          |        |        | Takaki ら (77)                                      |

|         |  |  |
|---------|--|--|
| が起炎菌の割合 |  |  |
|---------|--|--|

\*PCV13 に関しては、「共通有効な血清型」は 6A(PCV13 のみ有効)も含む。NBP; 菌血症を伴わない肺炎(非侵襲性肺炎)、DPC; 包括支払制度。

\*\*PPSV23 の価格は脾摘患者に対する保険診療下の接種に適用される薬価をそのまま用いている

その結果、ワクチン接種なしに比べた場合、1 質調整生存年 (QALY) を追加で獲得するために必要な費用(増分費用効果比 ICER)は、PPSV23 単独接種で 437 万円、PCV13 単独接種で 328 万円であった(表 7)。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。今回の値はワクチン非接種と単独接種とを比較したもので、国内の先行研究 (67-69)のように単独接種と連続接種の比較・単回接種と再接種との比較を行った ICER の値と直接比較することは困難である。それを踏まえた上でもやや数値が悪化している (ICER が大きくなっている)のは、ワクチンの効果減衰速度に関する仮定の違いや、小児への PCV7/PCV13 接種に伴う血清型分布変化の考慮の有無などが影響していると考えられる。先行研究に組み込まれた数値はワクチン効果の減衰速度が緩やかで、なおかつワクチンが有効な血清型の割合も高いため、ワクチン接種に有利な結果となる。一方で海外と比較して PPSV23 と PCV13 の価格差がやや小さいことが、PCV13 の相対的な費用対効果が良くなったことの一因として示唆される。今回の分析での両ワクチンの価格差は 2,877 円であったが、Falkenhorst らのドイツの分析(70)では 4,072 円 (31.2 ユーロ、1 ユーロ=130.68 円)、Thorrington らのオランダの分析(71)では 6,726 円 (51.5 ユーロ)である。日本の先行研究では、渡辺ら (68)が 2,660 円、Hoshi (67)らが 3,132 円である (Jiang ら (69)は PCV13 の分析を実施していないため算出なし)。

表 7 費用効果分析の結果 (ベースライン)

|           | COST<br>(肺炎医療費+<br>ワクチン代, 円) | QALY        | ICER<br>(vs. ワクチンなし) | ICER<br>(vs. PPSV23) |
|-----------|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| ワクチン接種なし  | 96,769 円                     | 10.1995QALY |                      |                      |
| PPSV23 のみ | 104,013 円                    | 10.2011QALY | 4,374,437 円/QALY     |                      |
| PCV13 のみ  | 106,184 円                    | 10.2023QALY | 3,279,064 円/QALY     | 1,786,234 円/QALY     |

感度分析の結果を表 8 に示す。最も大きな変動があったのは非侵襲性肺炎に対する PPSV23 のワクチン効果で、効果そのものだけでなく、持続期間や減衰速度も結果に大きな影響を与えている。どちらのワクチンにおいても、分析の基本となるデータが不足しており、不確実性 (数値の変動幅) も大きいことが要因と考えられた。

表 8 医療経済評価での感度分析の結果（単位：万円）

|                                  | PCV13 の ICER | PPSV23 の ICER |
|----------------------------------|--------------|---------------|
| ベースライン                           | 328 万円       | 437 万円        |
| PCV13 1 年目から効果減弱開始               | 1,019 万円     | 437 万円        |
| PCV13 5 年目から効果減弱開始               | 260 万円       | 437 万円        |
| PPSV23 1 年目から効果減弱開始              | 328 万円       | 809 万円        |
| PPSV23 4 年目から効果減弱開始（PCV13 と同等）   | 328 万円       | 244 万円        |
| ワクチン効果 減弱開始後 1 年間でゼロ（ベースライン）     | 328 万円       | 437 万円        |
| ワクチン効果 減弱開始後 5 年間でゼロ             | 223 万円       | 238 万円        |
| 血清型分布 Fukusumi ら 2016            | 230 万円       | 361 万円        |
| 血清型分布 Morimoto ら 2018（ベースライン）    | 328 万円       | 437 万円        |
| PCV13 NBP 有効性低位                  | 640 万円       | 437 万円        |
| PCV13 NBP 有効性高位                  | 232 万円       | 437 万円        |
| PPSV23 NBP 有効性低位（13 価 23 価ともに有効） | 328 万円       | 1,103 万円      |
| PPSV23 NBP 有効性高位（13 価 23 価ともに有効） | 328 万円       | 304 万円        |
| PPSV23 NBP 有効性低位（23 価のみ有効）       | 328 万円       | 3,561 万円      |
| PPSV23 NBP 有効性高位（23 価のみ有効）       | 328 万円       | 306 万円        |
| NBP 肺炎球菌起因低位（20.0%）              | 505 万円       | 602 万円        |
| NBP 肺炎球菌起因高位（28.0%）（ベースライン）      | 328 万円       | 437 万円        |
| NBP 入院 QALY 損失なし                 | 330 万円       | 440 万円        |
| NBP 入院 0.5QALY 減少                | 249 万円       | 332 万円        |

あわせて、平成 26 年・平成 27 年の肺炎球菌ワクチンの実接種者数データ（平成 26 年 287.2 万人、平成 27 年 244.7 万人）を参考に(78)、高齢者の肺炎球菌ワクチンの接種者を 250 万人と仮定したときのワクチン接種の効果を推計した。その結果、PPSV23 並びに PCV13 によるワクチン接種を行うことで、IPD 発症、IPD 死亡、NBP 発症、NBP 死亡を、それぞれ 28 人と 105 人、0.8 人と 7.0 人、4,658 人と 8,220 人、543 人と 903 人削減できると計算された。さらに、その結果をもとに総医療費へのインパクト（ワクチン接種費用と感染症治療費などを考慮した金額）を計算した結果を表 9 にまとめた。ワクチンの導入によって PPSV23 単独接種で 195 億円、PCV13 単独接種で 259 億円の追加費用が必要になるが、感染症にかかる医療費をそれぞれ 14 億円、24 億円削減できることになり、トータルでの費用の増加分は差し引き PPSV23 で 181 億円、PCV13 で 235 億円となった。

表9 ワクチン接種の総医療費へのインパクト

|                          | ワクチン費用*<br>(億円) | 感染症治療費<br>(億円) | 総費用<br>(億円) | 獲得 QALY<br>(x10,000) |
|--------------------------|-----------------|----------------|-------------|----------------------|
| ワクチンなし                   | 0.00            | 2,419.34       | 2,419.34    | 2,549.865            |
| PPSV23 単独                | 194.83          | 2,405.51       | 2,600.33    | 2,550.280            |
| PCV13 単独                 | 259.25          | 2,395.34       | 2,654.59    | 2,550.583            |
| 増分費用 (PPSV23 vs<br>接種なし) | 194.83          | -13.73         | 181.10      | 0.414                |
| 増分費用 (PCV13 vs<br>接種なし)  | 259.25          | -23.89         | 235.36      | 0.718                |

\*ワクチン費用にはワクチンそのものの価格だけでなく、接種費用も含む。

#### (6) 諸外国の導入状況

ヨーロッパにおける成人における PPSV23 の推奨について、表 10 に示した(79)。ヨーロッパ 17 か国における状況では、60 歳～65 歳以上の全ての高齢者にワクチンを推奨しているのはオーストリア、ベルギー、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イタリア、ルクセンブルク、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、スイス、英国の 13 か国であり、フランス、ポルトガル、デンマーク、オランダの 4 か国はハイリスクのグループにのみ推奨している。また、フィンランド、フランス、イタリア、ルクセンブルク、スペインでは施設での推奨が行われている。オーストラリアでは、アボリジニには 50 歳以上で 1 回接種と 1 回目接種から 5 年後に再接種を推奨し、非アボリジニでは 65 歳以上で 1 回接種を推奨している(80)。ブラジルでは 60 歳より上の年齢で 1 回接種を推奨している(81)。



表 10. 欧州諸国の成人における PPSV23 の推奨

| 国       | 年齢 (歳)                 | 免疫不全者†               | 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 |

リスクグループの内容は各国で異なる。

† 免疫不全には無脾（機能的あるいは解剖学的）、脾臓機能低下（鎌状赤血球症）、HIV 感染者、臓器移植、リンパ腫等を含む。

‡ 慢性疾患は心臓血管系疾患、肺疾患、糖尿病、泌尿器疾患、肝臓疾患、髄液漏、アルコール中毒等を含む。

§ 施設（養護施設、長期療養所など）における推奨。

## （7）海外の予防接種プログラムにおける再接種の位置づけ

PPSV23 の追加接種を 5 年以上の間隔をおいて繰り返して行うかについては各国の予防接種プログラムで対応が異なる。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 (82)。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 (83)。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 (84)。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 (85)。また、前述の PPSV23 による複数回接種による免疫原性と安全性に関する研究報告では、複数回接種後でも PPSV23 の免疫原性は維持され、副反応も許容範囲であるとされている (45)。

### 3. 引用文献

1. Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Yamanaka N, et al. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: Japanese Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 32: 709-714, 2013
2. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWH. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 4:144-154, 2004
3. Flamaing J, Peetermans WE, Vandeven J, Verhaegen J. Pneumococcal colonization in older persons in a nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc*. 8(2):396-398, 2010.
4. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, et al. Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. *PLoS One*. 2014;9(3):e90974.
5. 永田理希. 健常児・成人の上咽頭由来肺炎球菌の耐性化動向の検討: 感染症治療戦略を考慮した上咽頭細菌叢の検討. *金沢大学十全医学会雑誌*. 115(2):75-85, 2006.
6. Hills PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in rural Gambian villagers. *Clin Infect Dis*. 43:673-679, 2006
7. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, MacGregor V, Trotter C, et al. Pneumococcal serotypes in adult non-invasive and invasive pneumonia in relation to child contact and child vaccination status. *Thorax* 69: 168-173, 2014.
8. Millar MR, Brown NM, Tobin GW, Murphy PJ, Windsor AC, Speller DC. Outbreak of infection with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a hospital for the elderly. *J Hosp Infect*. 27:99-104, 1994.
9. Crum NF, Wallace MR, Lamb CR, Conlin AM, Amundson DE, Olson PE, et al. Halting a pneumococcal pneumonia outbreak among United States Marine Corps trainees. *Am J Prev Med*. 25:107-111, 2003.
10. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D, Holder P, et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med*. 338:1861-1868, 1998.
11. Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, et al. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 pneumonia in extremely elderly people in a nursing

- home unit in Kanagawa, Japan, 2013. Am J Geriatric Soc 62: 1197–1198, 2014.
12. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. BMC Infect Dis. 14:534, 2014. doi: 10.1186/1471-2334-14-534.
  13. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol. 41:2810–2813, 2003
  14. Pride MW, Huijts S, Wu K, Souza V, Passador S, Tinder C, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. Clin Vaccine Immunol. 19: 1131–1141, 2012.
  15. Chang B, Nariai A, Sekizuka T, Akeda Y, Kuroda M, Oishi K, et al. Capsule switching and antimicrobial resistance acquired during repeated *Streptococcus pneumoniae* pneumonia episodes. J Clin Microbiol 2015; 53:3318–24.
  16. Oishi T, Ishiwada N, Matsubara KN, Nishi J, Chang B, Tamura K, et al. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. Vaccine 31(5):845–9, 2013
  17. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, 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 23: 587–97, 2017.
  18. Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 33:6054–60, 2015.
  19. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. Lancet. 388: 3036–47, 2016.
  20. 村上義孝、西脇祐司、金津真一、大場真梨、渡辺 彰. 65 歳高齢者における 23 価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV23)接種率および接種啓発活動の実態に関する全国調査. 日本公衆衛

生雑誌. 65: 20-24, 2018.

21. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 378: 1962-1973, 2011.
22. Pilishvili T, Lexau C, Farelly MM, Hardler J, Harrison LH, Bennett. NM, et al. Sustained reduction in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 201:32-41, 2010
23. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 11:760-768, 2011.
24. Ladhani SN, Collins S, Djennard A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal diseases in England and Wales, 200-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 18:441-51, 2018
25. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine* 35:1293-8, 2017.
26. Roche AM, Richard AL, Rahkola JT, Janoff EN, Weiser JN. Antibody blocks acquisition of bacterial colonization through agglutination. *Mucosal Immunol* 2015; 8:176-85.
27. Mitsi E, Roche AM, Reine J, Zangari T, Owugha JT, Pennington SH, et al. Agglutination by anti-capsular polysaccharide antibody is associated with protection against human pneumococcal carriage. *Mucosal Immunol* 2017; 10:385-94.
28. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal diseases in Japan. *Epidemiol Infect.* 138:61-8, 2010.
29. Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, et al. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: Disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 17(1):2, 2017. doi: 10.1186/s12879-016-2113-y.
30. 砂川富正、上月愛瑠、福住宗久、高橋琢理. 2013-2017 年における侵襲性肺炎球菌感染症の感染症発生動向調査の解析. 侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究. (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: 大石和徳) 平成 29 年度総括・分担研究報告

書 p11-14. 2018 年 3 月

31. Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, *et al*. Serotype change and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccination in children, Japan, 2010–2013. *Emerg Infect Dis* 21: 1956–65;2015.
32. 常 彬. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究. 成人の侵襲性細菌サーベイランス構築に関する研究 (厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 29 年度総括・分担研究報告書 p67-70. 2018 年 3 月
33. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, *et al*. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 188:985–995, 2013.
34. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, *et al*. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122247.
35. Washio Y, Ito A, Kumagai S, Ishida T, Yamazaki A. A model for predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2018; 18:24. doi: 10.1186/s12890-018-0572-1.
36. Akata K, Chang B, Yatera K, Kawanami T, Naito K, Noguchi S, *et al*. The distribution and annual changes in the *Streptococcus pneumoniae* serotypes in adult Japanese patients with pneumococcal pneumonia from 2011 to 2015. *J Infect Chemother*. 23:301–6;2017.
37. 森本浩之輔、鈴木 基、山東栄一郎. 成人市中発症肺炎球菌性肺炎における血清型分布調査. ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症による革新的医薬品等開発推進研究事業). 2018 年 4 月
38. Jackson LA. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Offit PA, Orestein WA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 542–74.
39. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, *et al*. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults.

- Vaccine. 31:3577–3584, 2013.
40. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 31:3585–3593, 2013.
  41. Namkoong H, Funatsu Y, Oishi K, Akeda Y, Hiraoka R, Takeshita K, et al. Comparison of the immunogenicity and safety between polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine* 33:327–332, 2015.
  42. Ohshima N, *et al.* Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease. *Vaccine* 32:1181–6, 2014.
  43. Tör ling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 22:96–103, 2003.
  44. Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, Toshimizu N, Takahashi K, Sterling T, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine* 34:3875–81, 2016.
  45. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, Nuorti JP, Hummel KB, Miernyk KM, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55–74 years living in Alaska: No evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine*. 29: 2287—95, 2011.
  46. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 63(37):822–5, 2014.
  47. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 32:2364–2374, 2014.
  48. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence

- of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 31:3594-3602, 2013.
49. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis*. 49:1318-1325, 2009.
50. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 46:1015-1023, 2008.
51. Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, Singleton RJ, Hennessy TW, Dentinger CM, et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. *Clin Infect Dis* 49:241-248, 2009.
52. 福住宗久、新橋玲子、島田智恵、鈴木 基、大石和徳. 成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究. 成人の侵襲性細菌サーベイランス構築に関する研究(厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 29 年度総括・分担研究報告書 p63-66. 2018 年 3 月
53. Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, Hurburt D, O' Brien KL, Doan W, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine*. 2007;25
54. 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
55. Gutierrez Rodriguez MA, Ordobas Gavin MA, Garcia-Comas L, Sanz Moreno JC, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro Surveill*. 2014;19
56. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Moser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*. 340: c1004,

2010,

57. Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 28:7063-9, 2010.
58. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 17:313-21, 2017.
59. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 6;12(1):e0169368. Doi:10.1371/journal.pone.
60. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systemic review and meta-analysis. *Vaccine* 34: 1540-50, 2016
61. 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ライン. *感染症学雑誌*. 91:543-52, 2017
62. Musher DM, Manoff SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*. 201:516-24, 2010.
63. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 281:243-8, 1999.
64. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 25:16(1):711, 2016.
65. 第34回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成29年度第13回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催) 会議資料7. 23価肺炎球菌ワクチンの副反応疑い報告状況について. 1-32, 2017.
66. Nishikawa MA, Sartori AMC, Mainardi SM, et al. Systematic review of economic evaluations



- of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. *Vaccine*. 2018 Apr 2. pii: S0264-410X(18)30439-0
67. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I: Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan. *PLoS One*. 2015, 10(10):e0139140
  68. 渡辺彰, 井上幸恵, 大野孝頼. 本邦の高齢者に対する成人用肺炎球菌ワクチン定期接種プログラムである PPV23 単回接種に対する PCV13 と PPV23 連続接種の費用効果分析. *呼吸器内科*. 27 (5): 444-54, 2015.
  69. Jiang Y, Yang X, Taniguchi K, Petigara T, Abe M. A cost-effectiveness analysis of revaccination and catch-up strategies with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in older adults in Japan. *J Med Econ*. 2018 May 3:1-11. doi: 10.1080/13696998.2018.1465272. [Epub ahead of print]
  70. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T et al.: Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl*. 59: 1623-57, 2016
  71. Thorrington D, van Rossum L, Knol M, de Melker H, Rümke H, Hak E, et al. Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands. *PLoS One*. 2018, 13(2): e0192640
  72. 赤沢学、五十嵐中. 成人市中発生肺炎に対する医療経済効果. ワクチンによって予防可能な疾患のサーベイランス強化と新規ワクチンの創出等に関する研究 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症による革新的医薬品等開発推進研究事業). 2018 年 4 月
  73. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *NEJM*. 372 (12): 1114-25, 2015.
  74. Huijts SM, Coenjaerts FEJ, Bolkenbaas M, van Werkhoven CH, Grobbee DE, Bonten MJM, et al. The impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on virus-associated community-acquired pneumonia in elderly: Exploratory analysis of the CAPIta trial. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Oct 16. pii: S1198-743X(17)30543-8. [Epub ahead of print]
  75. 二木芳人, 川上和義, 丸山貴也, 池松秀之、青木洋介、渡邊 浩. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ. 成人予防接種のガイダンス 2016 年改訂版. 日本内科学会雑誌 8;

- 1472-88, 2016.
76. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia (Nathan)*. 5;9:19,2017.
  77. Takaki M, Nakama T, Ishida M, Morimoto H, Nagasaki Y, Shiramizu R, et al. High incidence of community-acquired pneumonia among rapidly aging population in Japan: a prospective hospital-based surveillance. *Jpn J Infect Dis*. 67(4): 269-75,2014.
  78. 厚生労働省. 予防接種情報 定期の予防接種実施者数.  
[URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>]
  79. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines*. 10:1143-67,2011.
  80. The Australian Immunisation Handbook 10th edition (updated August 2017). 4. 13 PNEUMOCOCCAL DISEASE. 1-21.
  81. Ho PL, Miyaji EN, Oliveira ML, Dias Wde O, Kubrusly FS, Tanizaki MM, Martins EA, Raw I. Economical value of vaccines for the developing countries--the case of Instituto Butantan, a public institution in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. Nov;5(11):e1300. 2011.
  82. Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases: Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practice. *MMWR* 46:1-23, 1997. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>)
  83. The Australian Immunisation Handbook, 4.13 Pneumococcal disease.  
([http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/9234F08B6DE9BB34CA257D4D00234E27/\\$File/4-13-Pneumococcal.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/9234F08B6DE9BB34CA257D4D00234E27/$File/4-13-Pneumococcal.pdf))
  84. Pneumococcal: the green book, chapter 25  
([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/596441/green\\_book\\_chapter\\_25.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/596441/green_book_chapter_25.pdf))
  85. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 59 (12):1623-57, 2016.

#### 4. 執筆担当者

|          |           |      |       |
|----------|-----------|------|-------|
| 国立感染症研究所 | 感染症疫学センター | 新橋玲子 | 非常勤職員 |
| 同        | 感染症疫学センター | 福住宗久 | 研究官   |
| 同        | 感染症疫学センター | 新井 智 | 主任研究官 |
| 同        | 感染症疫学センター | 多屋馨子 | 室長    |
| 同        | 感染症疫学センター | 大石和徳 | センター長 |
| 同        | 細菌一部      | 常 彬  | 主任研究官 |
| 同        | 細菌一部      | 前川純子 | 主任研究官 |
| 同        | 細菌一部      | 小川道永 | 室長    |
| 同        | 細菌一部      | 大西 真 | 部長    |

(作成協力者)

|          |       |       |
|----------|-------|-------|
| 国際医療福祉大学 | 池田 俊也 | 教授    |
| 明治薬科大学   | 赤沢 学  | 教授    |
| 東京大学大学院  | 五十嵐 中 | 特任准教授 |