

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン ファクトシート (平成 28 年 1 月 28 日)

国立感染症研究所作成

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン

生物学的製剤基準上の名称：

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D,
破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体）

ファクトシートの要約

背景

国内では2013年に侵襲性肺炎球菌感染症に対する定期の予防接種に用いるワクチンを沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7: 2010年2月国内販売開始)から沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13: 2013年製造販売承認)に置き換えた。その後、2015年3月沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV10)が製造販売承認を得た。

PCV10は、10種の肺炎球菌莢膜血清型の多糖体(ポリサッカライド)を組換えタンパク質(インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイドのうちの一つ)と共有結合させ、アルミニウム塩を加えて不溶性とした液剤である。PCV10が含有する多糖体は、PCV7に含まれる血清型4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F肺炎球菌の多糖体に加え、血清型1, 5, 7F肺炎球菌の多糖体が含まれている。PCV13では、PCV10に含有される多糖体に加え、血清型3, 6A, 19A肺炎球菌の多糖体が含まれている。

PCV13が定期の予防接種として用いられている国内の現状で、PCV10も同様に定期の予防接種として用いるワクチンとすることの是非について考える上で、ワクチンの有効性、安全性および費用対効果を検討するための情報を収集した。特にPCV13に含有されるがPCV10に含有されない3つの血清型(3, 6A, 19A)の肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal diseases, IPD)に対する有効性について検討した。また、費用対効果を検討する際には、症例数の多い急性中耳炎に対する効果に関しても検討が必要であった。

国内の疫学状況

IPD: 10道県におけるアクティブサーベイランスの結果から⁹⁾、2014年IPD罹患率(5歳未満児10万人/年)は2011年から約半減し(20.2から10.4)、PCV13血清型による症例が占める割合も87.3%から36.5%に減少している。

肺炎: 千葉県における小児市中肺炎の罹患率は14.31(5歳未満児1000人あたり)と推定され、そのうち肺炎球菌が原因である症例の割合は9.4%と推定されている¹²⁾。しかし、全国的なデータは存在しない。

中耳炎: 急性外来受診者を対象としたコホート研究⁷⁾(調査期間2010年1月から2011年12月)で急性中耳炎の発症率は0歳児、1歳児、2歳児、3歳児、4歳児、5歳児それぞれ0.22, 0.54, 0.34, 0.21, 0.14, 0.09例/人/年と示されている。肺炎球菌陽性例が48.1%、インフルエンザ菌陽性例が45.2%であった。PCV7、PCV10、PCV13のカバー率はそれぞれ38.0%、38.0%、62.8%であった。レセプト情報を利用した調査から、小児急性中耳炎推定患者数は2歳未満が20-26万人、2-6歳が85-108万人と推定されている¹⁴⁾。

沈降10価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性

ワクチン効果に密接に関与していると考えられる血清オプソニン活性を opsonization index (OI)を指標としてPCV10の免疫原性について検討した。多くの論文においてPCV10に含まれる10種の血清型に関しては、PCV10接種によって十分な免疫が得られると推測された¹⁷⁻²⁵⁾。

PCV13追加血清型のうち血清型3に関しては交差反応性が認められないが、血清型6Aおよび19Aに対しては、それぞれ血清型6Bおよび19Fに対する抗体の交差反応で免疫が得られると考えられている。これまでの報告をまとめると¹⁷⁻³¹⁾、血清型6Aに対するOI 8以上となる被験者の割合は、58.7~95.5%と報告によってばらつきが認められるが、中央値87.0%と比較的高率に免疫が得られる可能性が示唆されている。一方、血清型19Aに対するOI 8以上となる被験者の割合は中央値66.8% (23.6~89.6%)と、比較的低値であり、かつ報告によって大きなばらつきが認められる。更に、小児に対するPCV13の免疫原性に関してOIを

指標に評価した論文報告は限られているが、OI 8 以上となる被験者の割合は 100%となる報告³²があることから、PCV10 の 19A に対する免疫原性は PCV13 に比較して劣る可能性がある。

予防接種の効果

2 つの二重盲検ランダム化比較試験が実施され、PCV10 の小児 IPD 全症例に関する効果(vaccine efficacy)が認められている^{35, 37}。PCV13 追加血清型 6A, 19A に関しても効果があるとした報告(FinIP)³⁵と、効果が認められないとした報告(COMPAS)³⁷とが存在する。2 つの市販後症例対照研究^{38, 39}では、PCV10 血清型の IPD に関する有効性が確認されている。PCV10 に含まれない PCV13 追加血清型 6A, 19A に関しては、PCV10 血清型+6A に有効とした報告と 6A による IPD に対して有効性が確認されなかったとした報告が存在する。2 つの症例対照研究ともに、血清型 19A の IPD に対する効果は 80%程度であることが示されている。PCV10 導入後の IPD 発生動向の観察(フィンランド、ニュージーランド)^{41, 42}から、PCV10 血清型の IPD の減少が確認されている。フィンランドにおいては PCV10 導入以前との比較からはワクチン接種児の 6A, 19A による IPD の減少が認められているが、ワクチン非接種児(2-5 歳児)の 6A, 19A による IPD に対する間接効果は認められていない。ニュージーランドにおいても、PCV13 追加血清型のうち血清型 19A による IPD 症例数の明らかな減少は認められてない。

二重盲検ランダム化比較試験によって、PCV10 による細菌性肺炎や急性中耳炎に対するワクチン効果が認められている。一方で、インフルエンザ菌による中耳炎に対する二重盲検ランダム化比較試験³⁷では、ワクチン効果は認められていない。小児市中肺炎については、入院症例について検討した報告では 4 歳未満の肺炎入院症例 12.65%減少が観察されている⁴⁰。

PCV13 市販後のポピュレーションベースのサーベイランスによる IPD に対する効果検証

PCV13 の米国では 2010 年にそれまで使用されていた PCV7 から PCV13 に変更された。5 歳未満児の全ての血清型の IPD 症例は 2012-2013 において 64%減少し、PCV7 に含まれないが PCV13 に含まれる血清型(1, 5, 7F, 3, 6A, 19A)の IPD 症例は 93%減少したとされる⁴³。IPD 症例の減少は 5 歳以上の各年齢群においても観察されている。血清型 1, 3, 5, 6A に関しては PCV13 導入前の症例数が少なく減少傾向を捉えることができていない。

安全性

大きな有害事象は観察されていない。

医療経済学的評価

マルコフモデルを用いて、日本の新生児コホート(104.2 万人)を対象に、PCV10 と PCV13 について医療経済学的検討が行われている⁴⁷。3+1 ワクチンスケジュールを実施し、ワクチンが同価格であると仮定した場合、PCV10 接種は PCV13 接種と比較して、医療費および社会的にそれぞれ 19 億円、39 億円の費用節約をもたらすと推計された。また、PCV10 を投与すると、433 QALY 多く獲得できると推計された。すなわち、PCV13 に比べ PCV10 は優位(費用減少・効果改善)と結論づけている。ただしこの結論は、主に PCV10 の無莢膜型インフルエンザ菌性中耳炎に対する効果を仮定することによりもたらされている。

総評

PCV13 追加血清型(3, 6A, 19A)に関する PCV10 の有効性は、PCV10 含有 6B, 19F 多糖体に対する抗体の交

差反応性でもたらされる可能性があるが、PCV13 と比較した場合、この有効性は若干劣る可能性が否定できない。PCV10 がインフルエンザ菌による急性中耳炎に対して予防効果を発揮すると仮定した場合に PCV13 に比べて費用対効果は良好と推計される。しかしながら現状では PCV10 のインフルエンザ菌による急性中耳炎に対する有効性は立証されていないことから、費用対効果の推計結果の不確実性に留意する必要がある。

1	小児侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチンプログラム	6
2	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン	6
	(1) ワクチン製剤について	6
	(2) 対象となる疾患	7
	(3) 肺炎球菌の細菌学的特性	7
	(4) 血清型 3, 6A, 19A の構造および沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンのキャリアタンパク	8
	1) 血清型 3 肺炎球菌	8
	2) 血清型 6A 肺炎球菌	8
	3) 血清型 19A 肺炎球菌	8
	4) 無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D	9
3	国内の疫学状況	10
	(1) 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)	10
	1) 感染症発生動向	10
	2) 10 道県における IPD に対するアクティブサーベイランス	10
	3) 国内単一施設における IPD の発生動向と血清型別の検討	10
	(2) 肺炎	11
	1) 小児市中肺炎の肺炎球菌の罹患率と血清型分布	11
	2) 肺炎症例における後鼻腔から分離された肺炎球菌の血清型分布	11
	(3) 中耳炎	11
	1) 国内における急性中耳炎由来肺炎球菌の血清型	11
	2) 佐渡島における急性中耳炎の調査 (Sado Otitis Media Study; SADOMS)	12
	3) レセプト情報を利用した急性中耳炎罹患数の推定と鼓膜切開治療実施率	13
4	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンの効能および安全性	14
	(1) 免疫原性	14
	(2) 予防接種の効果	16
	1) フィンランドでの二重盲検ランダム化比較試験 (FinIP)	16
	2) アルゼンチン、パナマ、コロンビアにおいて実施された大規模二重盲検ランダム化比較試験	16
	3) ブラジルでの市販後症例対照研究	17
	4) カナダケベック州での市販後症例対照研究	17
	5) ブラジルにおける PCV10 導入後の小児肺炎入院例に対するワクチン効果の検討	18
	6) フィンランドにおける侵襲性肺炎球菌感染症の動向	18
	7) フィンランドにおけるポピュレーションベース研究-5 歳以下の小児の侵襲性肺炎球菌感染症	20
	8) ニュージーランドにおける PCV10 導入と侵襲性肺炎球菌感染症の推移	20
	9) PCV13 市販後のポピュレーションベースサーベイランスによる IPD に対する効果検証	21
	(3) 安全性	23
	1) 日本での PCV10 の安全性評価	23
	2) 海外での PCV10 の安全性評価	23
5	医療経済学的評価	24
	1) PCV10 と PCV13 の国内における費用効果分析	24
6	参考文献	28

1 小児侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチンプログラム

国内における小児の肺炎球菌結合型ワクチンの開発の変遷と、国内への利用・導入状況を以下に示す。

沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）は 2009 年 10 月に医薬品医療機器等法により製造販売承認され、2010 年 2 月に販売が開始された。2010 年 11 月にはワクチン接種緊急促進基金事業が開始され、5 歳未満の小児に対する PCV7 接種の公費助成が拡充され、広く接種されるようになった。その後 2013 年（平成 25 年）4 月、定期の予防接種（小児用）に沈降肺炎球菌結合型ワクチンが追加された。2013 年（平成 25 年）6 月、沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13 商品名プレベナー13）が日本で製造販売承認され、同年 7 月の厚生労働審議会での検討を経て、同年 11 月に、定期の予防接種に用いるワクチンを PCV7 から PCV13 に置き換えることとなった。その後、2015 年（平成 27 年）3 月沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV10）が日本で製造販売承認を得た。

世界的にみると、PCV7、PCV10、PCV13 の順に製造販売承認を得たケースが多い。

表 1 小児の肺炎球菌結合型ワクチンの開発の変遷と利用・導入状況

ワクチン製剤		事項
2009 年 10 月	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン	製造販売承認
2010 年 11 月	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン	ワクチン接種緊急促進基金事業
2013 年 4 月	沈降肺炎球菌結合型ワクチン	定期の予防接種
2013 年 6 月	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン	製造販売承認
2013 年 11 月	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン	定期の予防接種
2015 年 3 月	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン	製造販売承認
海外での製造販売承認時期		
2000 年	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン	
2008 年	沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン	
2009 年	沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン	

2 沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン製剤

(1) ワクチン製剤について

沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンは、10 種の肺炎球菌莢膜血清型から抽出した多糖体（ポリサッカライド）を組換えタンパク質（インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイドのうちの一つ）と共有結合させ、アルミニウム塩を加えて不溶性とした液剤である（表 2）。18C 型ポリサッカライドは破傷風トキソイドに、19F 型ポリサッカライドはジフテリアトキソイドに、その他の 8 種のポリサッカライドは組換えインフルエンザ菌プロテイン D に結合させてある。4 型および 18C 型ポリサッカライド以外は製剤 0.5 ml 中にポリサッカライド量として 1 µg が含まれ、4 型ポリサッカライド、18C ポリサッカライドは 3 µg が含まれている。

PCV10 が含有する多糖体は、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）に含まれる血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 肺炎球菌由来の多糖体に加え、血清型 1, 5, 7F 肺炎球菌由来の多糖体が含まれている。沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）では、沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンに含有される多糖体に加え、血清型 3, 6A, 19A 肺炎球菌由来の多糖体が含まれている。

PCV7 および PCV13 は無毒型ジフテリア毒素 CRM₁₉₇-多糖体結合型であり、PCV10 は異なる 3 種のタンパク質（インフルエンザ菌プロテイン D、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド）との結合体である点が異なる。

また、国内では PCV10 および PCV13 の接種経路に関して相違点がある。PCV10 は筋肉内注射であり、PCV13 の皮下注射である。PCV10 および PCV13 共に、海外では一般的には筋肉内注射による接種が行われている。つまり、PCV13 の海外での成績は国内での接種経路とは異なる点に留意する必要がある。PCV10 の接種年齢は 6 週齢以上の小児とされている。一方、PCV13 は 2 ヶ月齢以上 6 歳未満および 65 歳以上となっている。

表 2 3 種の肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる多糖体抗原の由来

沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (CRM ₁₉₇ 結合体)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン (インフルエンザ菌プロテイン D 結合体)												
4	6B	9V	14	18C*	19F*	23F	1	5	7F			
沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (CRM ₁₉₇ 結合体)												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

* PCV10 の 18C は破傷風トキソイドに、19F はジフテリアトキソイドに結合している

(2) 対象となる疾患

PCV10 の効能・効果は肺炎球菌（10 血清型）による侵襲性感染症および肺炎の予防となる。一方 PCV13 の効能・効果は肺炎球菌（13 血清型）による侵襲性感染症の予防である。効能・効果には含まれていないが、PCV10 は肺炎球菌による急性中耳炎およびインフルエンザ菌による急性中耳炎に対する予防効果についても評価がなされている。PCV13 についても国内では侵襲性感染予防ワクチンとして導入されているが、肺炎球菌性による肺炎あるいは急性中耳炎に対する効果が評価されている。

(3) 肺炎球菌の細菌学的特性

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はグラム陽性細菌である。菌体表層に多糖体からなる莢膜を有する。肺炎球菌は莢膜の抗原性により 90 以上の血清型に分類される。莢膜が菌体を包むことでヒト好中球、マクロファージなどによる貪食に対して抵抗性を示す。これは、主に細胞壁成分に対する抗体の結合、菌体への補体分子の付着に対して莢膜層が物理的あるいは電気化学的に阻害するためであると考えられている。このように、肺炎球菌の莢膜はヒト防御機構から逃れるために必要な、重要な病原性因子の一つであるが、莢膜多糖体に対する特異的抗体は莢膜に結合することで好中球による貪食を容易にする。

組織傷害活性をもつ肺炎球菌の病原因子は pneumolysin（ニューモリシン）以外知られておらず、pneumolysin においても生体内での詳細な機能については未解明な点が多く残されている。一方で、上皮細胞への付着と、それに続く細胞内侵入と細胞内で生存する能力が、粘膜下組織への侵襲には重要であると考えられている。

健康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を発症する。高頻度に小児が罹患する感染症である急性中耳炎は、中耳粘膜の急性炎症であり、中耳貯留液や鼓膜の炎症変化をともなう。一方で、肺炎球菌は下気道に進展することで気管支炎、肺炎などを発症する。また、血液や髄液中に侵入した場合には、敗血症、髄

膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) を引き起こす。

肺炎球菌に対するワクチンの免疫誘導能 (免疫原性) の評価として、ELISA 法による測定する血清型特異的 IgG 濃度と、血清型特異的オプソニン活性 (OPA) 測定が用いられている。OPA は血清型特異的抗体の機能を評価すると考えられ、非働化血清、ウサギ補体、分化させた HL-60 細胞、肺炎球菌を混合し、50% の肺炎球菌が死滅する血清希釈率の逆数を指標 (opsonization index; OI) とし、暫定的ではあるが、8 以上を感染防御レベルとしている。

(4) 血清型 3, 6A, 19A の多糖体の構造および沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンのキャリアタンパク

1) 血清型 3 肺炎球菌

血清型 3 の莢膜多糖体はグルコースとグルクロン酸からなる二糖体を構成成分としている。寒天培地上で生育した血清型 3 の肺炎球菌は特徴的なコロニー性状 (ムコイド型) を示す株が多いとされる¹⁾。一般的に肺炎球菌の莢膜多糖体は共有結合により菌体表面のペプチドグリカン層 (細胞壁) と結合しているが (図 1)、血清型 3 肺炎球菌では莢膜多糖体が細胞壁に結合していないとされている²⁾。非ムコイド型の他の血清型の肺炎球菌においても、遊離状態の莢膜多糖体の割合が増加するとムコイド性状を示すことが報告されていることから³⁾、血清型 3 の肺炎球菌がムコイド性状を示す原因は、他の血清型の莢膜多糖体が細胞壁と結合した状態であるのとは異なり、血清型 3 の多糖体が細胞壁から遊離しているためであると考えられる。このことは血清型 3 に対する抗体産生がなされたとしても予防効果が高まりにくいことと関連する可能性がある。

2) 血清型 6A 肺炎球菌

血清型 6A 肺炎球菌の多糖体の構造を、6B の多糖体構造とともに図 1 に示した。6A と 6B はともに同じ 4 種類の糖を同じ順番に結合させた基本ユニットからなるが、3 番目の糖と 4 番目の糖との結合様式が異なることで (6A は α 1-3 結合、6B は α 1-4 結合) 多糖体の高次構造が異なり、その結果として抗原性が異なっていると考えられる。

3) 血清型 19A 肺炎球菌

血清型 19A 肺炎球菌の多糖体の構造を、19F の多糖体構造とともに図 1 に示した⁴⁾。19F と 19A はともに同じ 3 種類の糖を同じ順番に結合させた基本ユニットからなるが、3 番目の糖と次の基本ユニットの 1 番目の糖との結合様式が異なる (19F は α 1-2 結合、19A は α 1-3 結合) ために、多糖体の高次構造、抗原性が異なっていると考えられる。PCV7 に含まれる 19F に対する抗体の 19A に対する機能的な交差反応性は低いとされている。

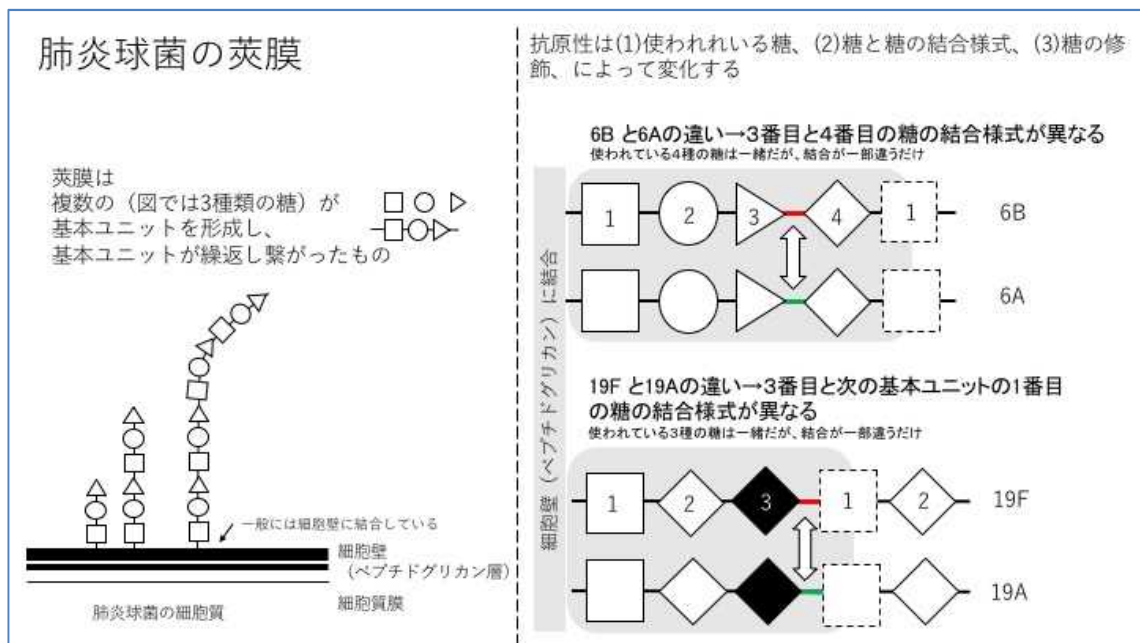


図1 肺炎球菌の莢膜と血清型 6B/6A および 19F/19A の類似性と相違点

4) 無莢膜型インフルエンザ菌プロテイン D

PCV10 は肺炎球菌多糖体と無莢膜型インフルエンザ菌のプロテイン D⁵とを共有結合した成分を含む。ここで、無莢膜型インフルエンザ菌およびそのプロテイン D について概説する。

インフルエンザ菌は小児細菌感染症（髄膜炎、下気道感染症、中耳炎、副鼻腔炎）の主要な原因菌であるが、その中の無莢膜型インフルエンザ菌は、下気道感染症や中耳炎など非侵襲性の感染症の起原因菌となることが知られている⁶。中耳炎の主要な起原因菌は肺炎球菌やインフルエンザ菌だが、中耳炎の起原因菌のインフルエンザ菌のほとんどが無莢膜型である^{7,8}。

プロテイン D は無莢膜型を含むすべてのインフルエンザ菌に保存（菌株間でのアミノ酸配列は 97%以上保存）されている。ヒトの免疫グロブリン D に結合することから発見された 42 kDa の外膜に存在するリポ蛋白質であるが、グリセロフォスフォジエステルを加水分解する酵素（glycerophosphodiesterase）活性を有する。宿主細胞膜に存在するグリセロフォスフォジエステルを分解することでインフルエンザ菌のリポオリゴサッカライドの成分であるコリンを獲得し、増殖に有利に働くことから病原因子の 1 つであると考えられる。

プロテイン D は動物実験で高い抗原性ともつこと、産生される抗プロテイン D 抗体は無莢膜型インフルエンザ菌に対する感染防御効果があることが知られている⁵。

3 国内の疫学状況

(1) 侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)

1) 感染症発生動向

2013 年 4 月から 2016 年 1 月まで (34 ヶ月間) の感染症法に基づく感染症発生動向調査では、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の報告総数は 5,208 例であり、そのうち 5 歳未満の IPD の報告総数は 1,013 例であった。同期間の 5 歳未満の小児の IPD による死亡数は 8 例であり、致命率は 0.8%であった。発病年齢が 0～1 ヶ月の IPD 症例は 13 例 (0 ヶ月 6 例、1 ヶ月 7 例) 報告され、5 歳未満の IPD 症例 (n=1,013) の 1.3%を占めていた。また、発病年齢が 0～1 ヶ月の IPD 症例に死亡例は含まれていなかった。

2) 10 道県における IPD に対するアクティブサーベイランス⁹

2007 年から始まった 10 道県 (北海道、福島県、新潟県、千葉県、三重県、岡山県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県) のアクティブサーベイランスの結果では、PCV7 導入以前の、5 歳未満小児における IPD の罹患率は 25.0/10 万 5 歳未満人口であった。PCV7 が導入された後、PCV7 に含む血清型肺炎球菌による IPD の減少がみられた。2013 年の小児 IPD 罹患率は 10.8/10 万 5 歳未満人口で、2008-2010 年の平均罹患率に比べて、57% の減少率であった。また、2013 年に小児 IPD より分離された肺炎球菌の血清型別を解析した結果では、PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 3.3%、4.3%、51.1%であった (表 3)。PCV13 がカバーする血清型のうち血清型 19A によるものが 87.2% (全体の 44.6%) を占めていた。

また、平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」報告書¹⁰によると、2014 年の IPD 罹患率 (2015 年 3 月現在でまとめた結果) は、5 歳未満小児 IPD の罹患率は 10.4/10 万 5 歳未満人口で、2013 年 (10.8/10 万 5 歳未満人口) と横ばいであった。しかし、分離された肺炎球菌の 63.5%は non-PCV13 タイプで、PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 2.1%、3.2%、36.5%であった (表 3)。PCV13 がカバーする血清型のうち血清型 19A によるものが 91.4% (全体の 33.3%) を占めていた。

表 3 国内 10 道県で行われているアクティブサーベイランスによる小児 IPD 罹患率と各ワクチンのカバー率の推移

年 (10 万人あたり 罹患率) ^{9,10}	IPD 症例から分離される各ワクチンに含まれる血清型の割合 (%)			
	PCV7	PCV10	PCV13	Non-PCV13
2008-2010 (25.0)	78.2	79.2	90.3	9.7
2011 (20.2)	65.7	65.7	87.3	12.7
2012 (11.4)	24.7	25.9	58.0	42.0
2013 (10.8)	3.3	4.3	51.1	48.9
2014 (10.4)	2.1	3.2	36.5	63.5

3) 国内単一施設における IPD の発生動向と血清型別の検討¹¹

2010 年 3 月～2014 年 3 月までに IPD 45 例から分離された肺炎球菌のデータが示されている。PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率は全期間でそれぞれ 33%、36%、56%であった。PCV7 助成期間である 2010 年 3 月～2011 年 3 月までに分離された 16 株では PCV7、PCV13 のカバー率はそれぞれ 62%、81%であったが、2011 年度-2013

年度（それぞれ 8, 9, 10 症例/年度）の間で各年度 PCV7 のカバー率は 62%, 0%, 0%、PCV13 のカバー率は 12%, 22%, 33%と 2010 年度と比較して低値を示した。

(2) 肺炎

小児肺炎では喀痰採取が困難であり起炎菌の決定は困難である。肺炎症例において血液培養によって肺炎球菌が分離された場合は菌血症を伴う肺炎として侵襲性感染症のカテゴリーに入る。菌血症を伴わない（あるいは血液培養を実施しない）場合、鼻咽頭に保菌される肺炎球菌と肺炎の原因菌としての肺炎球菌を、喀痰培養の結果のみから区別することはできない。

1) 小児市中肺炎の肺炎球菌の罹患率と血清型分布

千葉大学の研究グループは小児から血液培養あるいは洗浄喀痰培養を実施することで、小児市中肺炎の原因菌診断を行ったとしている¹²。PCV7 が導入された後の 2012 年 4 月から 2013 年 3 月までの一年間に、5 歳未満児の市中肺炎の罹患率は 14.31/1,000 人で、PCV7 が導入される前の 2008 年 4 月から 2009 年 3 月までの罹患率（17.65/1,000 人）に比べ、減少がみられた。市中肺炎のうち、2 つの期間（2008/4-2009/3 と 2012/4-2013/3）において、それぞれ 16.1%と 9.4%は肺炎球菌性肺炎であった。また、2012 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間に、原因菌として分離された肺炎球菌の PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 15.6%（5/32 例）、15.6%（5/32 例）、37.5%（12/32 例）であった。PCV10 追加血清型 1、5、7F 型肺炎球菌による肺炎症例はみられなかった。32 例中、PCV13 追加血清型 3、6A、19A 型肺炎球菌による肺炎症例はそれぞれ 1、2、4 例であった。

＊ 本研究は洗浄喀痰から分離された肺炎球菌を原因菌として解析している。

2) 肺炎症例における後鼻腔から分離された肺炎球菌の血清型分布

新潟県の単一施設における小児肺炎症例（118 例、2008 年 4-9 月）の後鼻腔スワブを用いた培養検査で、63 株の肺炎球菌株が分離された¹³。そのうち 56 例は菌血症を伴わない肺炎入院症例であった。PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 57.1%、57.1%、73.0%であった。PCV10 追加血清型 1、5、7F の肺炎球菌の分離はなかった。PCV13 追加血清型 3、6A、19A の肺炎球菌はそれぞれ 0、2、8 株分離された。

＊ 本研究は PCV7 導入前の肺炎由来の患者の鼻腔に保菌された肺炎球菌の血清型分布を示しているが、必ずしも起炎菌であった確証はない。

(3) 中耳炎

中耳炎の多くは耳管經由で起こる感染症である。肺炎球菌は原因菌の 30-40%¹⁴、インフルエンザ菌が 30%程度であるとされている¹⁵。

1) 国内における急性中耳炎由来肺炎球菌の血清型¹⁶

国内の様々な地域、計 175 名の小児急性中耳炎患者から PCV7 導入前である 2006 年 2 月から 2007 年 6 月に分離された肺炎球菌の血清型分布が報告されている。PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 61.7%、82.9%であった。

＊ PCV10 および PCV13 に共に含有される血清型 5 は検討されていないため、カバー率はそれぞれ低めに計算されている。

2) 佐渡島における急性中耳炎のコホート研究 (Sado Otitis Media Study; SADOMS) ⁷

SADOMS は人口約 64000 人の佐渡島における 3 期に分けたコホート研究が実施されている。第 1 期 (PCV7 導入期) および第 2 期 (PCV7 導入後初期) はそれぞれ 2010 年 1 月から 2011 年 12 月までと 2012 年 1 月から 2013 年 12 月までに行われ、第 3 期 (PCV7 導入後後期) は 2014 年 1 月から 2015 年 12 月までの予定で実施されている。佐渡島で毎月各一週間の調査週を設けて、島内すべての小児科医 (6 名)、耳鼻咽喉科医 (3 名) が参加し、佐渡島で受診したすべての 0-18 歳の急性外来受診者の調査を行った。第 1 期の調査結果がまとめられた結果、受診した 8,283 名の患者のうち、急性中耳炎が 354 エピソード (312 名) 存在した。そのうちの 1 歳児の発症率が最も高く、0.54 例/人/年であった。他の年齢では 0 歳児、2 歳児、3 歳児、4 歳児、5 歳児それぞれ 0.22, 0.34, 0.21, 0.14, 0.09 例/人/年であった。

354 例のうち、鼻咽頭及び中耳滲出液から回収した検体について細菌培養検査が 310 例において実施されていた。149 例 (48.1%) が肺炎球菌陽性例であり、インフルエンザ菌陽性例が 140 例 (45.2%) であった。分離された 149 株の肺炎球菌のうちの 121 株の血清型別を行った結果、PCV7、PCV10、PCV13 のカバー率はそれぞれ 38.0%、38.0%、62.8% であった。PCV10 追加血清型 1、5、7F 肺炎球菌による急性中耳炎の症例は存在しなかった。

3) レセプト情報を利用した急性中耳炎罹患数の推定と鼓膜切開治療実施率 ¹⁴

本邦における急性中耳炎罹患率の報告は少ないが、山中によってレセプト情報を利用した 2007-2013 年における小児急性中耳炎患者数とそのうち鼓膜切開をされた患者数の年次変化についての解析が報告された。利用した保険請求データベースの加入者は 30 万~120 万の規模である。15 歳未満の小児 (85,710 ~ 376,301) を母数とし、年齢別の患者数、処置数、処方内容の集計がなされ、罹患率、鼓膜切開率をもとめ、さらに年齢別日本人口を使って推定がなされた。

推定罹患率は、2 歳未満、2-6 歳、7-14 歳において、それぞれ 12.5%, 19.8% および 4.5% となった。小児急性中耳炎推定患者数は国内で 170 万人/年程度とされ、年齢内訳は 2 歳未満が 20~26 万人、2-6 歳が 85~108 万人、7-14 歳が 39~47 万人と推定された。鼓膜切開率は 2 歳未満が最も高く、その率は 19.2% (2007 年) -11.4% (2013 年) であった。2010 年を境に鼓膜切開率は減少傾向を示した。この傾向は 2-6 歳および 7-14 歳年齢群でも認められ、それぞれ 15.6% (2007) から 6.5% (2013) へ、9.4% (2007) から 4.0% (2013) に減少したことが示された。2010 年より肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する良好な抗菌活性をもつ薬剤が導入されたことや、それに続いて導入された小児に対する PCV7 の効果であると推測されているが、減少に転じた時期を考慮すると、鼓膜切開率の減少には新規薬剤の服用が寄与している可能性が高いと考察されている (症例数は変化していない)。

4 沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチンの効能および安全性

(1) 免疫原性

PCV10 には 10 種類の血清型の肺炎球菌由来多糖体には血清型 1, 4, 5, 6B, 7, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 肺炎球菌由来の多糖体が含まれている。ここではワクチン効果に密接に関与していると考えられる血清オプソニン活性を opsonization index (OI) を指標として PCV10 の免疫原性に関する報告についてまとめた (表 4)。

PCV10 に含まれる 10 種の血清型に関しては、PCV10 接種により十分な OI が得られること複数の論文で示されている¹⁷⁻²⁵。

表 4 PCV10 接種後の opsonization index 8 以上となる被験者の割合

血清型	Opsonization index が 8 以上となる割合 (%)	
	Post-priming* ¹	Post-booster* ²
1	43.1* ³ -100	92.9-100
4	95.9-100	99.3-100
5	88.2-100	97.3-100
6B	79.2-95.9	93.0-100
7F	97.9-100	100
9V	97.9-100	100
14	91.7-100	98.7-100
18C	89.3-100	96.2-100
19F	97.0-100	97.4-100
23F	92.3-100	97.5-100

*1: 文献^{17, 19-24}の 9 つの試験群の結果

*2: 文献^{18-21, 25}の 8 つの試験群の結果

*3: Post-priming 後の血清型 1 に対する OI 8 以上となる割合が 43.1 と低率となった報告¹⁷はポーランド人を対象としたデータである。他の報告で血清型 1 に対する OI 8 以上となる割合が最も低いものでも 75.7%²⁰であり、他の 6 つの試験群では 82%以上が OI 8 以上を示した。

PCV13 追加血清型 3, 6A, 19A に関する PCV10 の交差反応でもたらされる免疫原性について詳細を検討した。PCV10 に含有される 6B, 19F 肺炎球菌由来の多糖体は、それぞれ 6A, 19A と類似の構造をもつことが知られている (図 1)。また、PCV10 に用いられている 6B, 19F 多糖体-タンパク結合体を免疫して得られる抗体は、それぞれ 6A, 19A にも交差反応を示すことが報告されている。海外およびわが国における、PCV10 初回免疫 1 ヶ月後、追加免疫前、追加免疫 1 ヶ月後の各血清型多糖体に対する OI の比較検討から、IPD 予防閾値である 8 以上の OI を示した被験者の割合を各論文から抽出し、図 2 に示した¹⁷⁻³¹。

血清型 6A に対する OI が 8 以上を示す被験者の割合は、初回免疫後で 25.8~87.8% (中央値: 74.0%)、追加免疫前で 30.7~79.1% (中央値: 58.6%)、追加免疫後で 58.7~95.5% (中央値: 87.0%) を示した。血清型 6A に対する OI は PCV10 に含まれる血清型 6B に対する抗体の交差反応によるものであると推測される。追加免疫後の OI 8 以上となる被験者の割合は、6A に対しては 58.7~95.5% (中央値: 87.0%) であり、6B に対するもの 88.3~98.5% (中央値: 94.9%) と比較して低値となる。報告によって大きな差が認められ

るが、その要因は明らかではない。追加免疫後に OI 8 以上を示す割合が 80%以上を超えるとする論文が 6 報^{18, 25, 27, 28, 30, 31} ある一方で、70%台にとどまるとする論文が 4 報^{19-21, 24}、50%台とする論文が 1 報存在した²⁶。

ワクチンに含まれる血清型 19F に対する OI が 8 以上を示す被験者の割合は、初回免疫後で 87.7~100% (中央値:97.1%)、追加免疫前で 34.7~87.3% (中央値:70.4%)、追加免疫後で 94.9~100% (中央値:98.6%) となり、予防効果が期待される (図 2)。一方で、血清型 19A に対しては、初回免疫後で被験者の 6.5~61.5% (中央値:25.5%) が OI 8 以上を示し、追加免疫前および追加免疫後でそれぞれ 4.9~33.8% (中央値:14.8%) および 23.6~89.6% (中央値:66.8%) であった。追加免疫後には、80%以上の被験者が OI 8 以上を示したとする論文^{21, 25, 27}がある一方、7 報では 60-70%台程度にとどまることを示していた^{18-20, 26, 28, 31}。報告によっては追加免疫後においても OI 8 以上を示す被験者の割合は 20-50%にすぎないとする報告もある^{30, 31}。

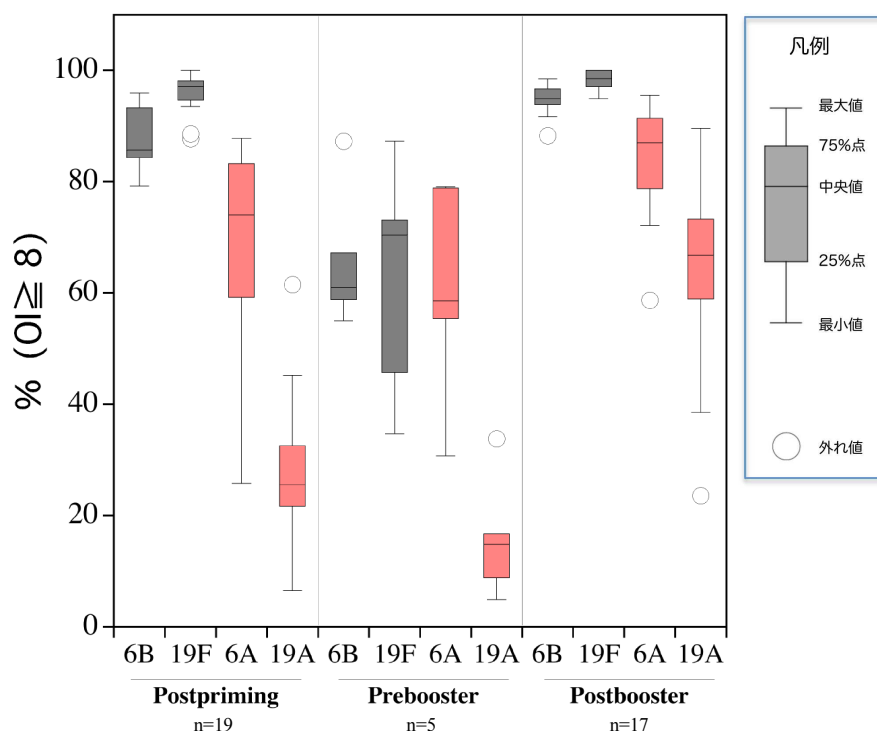


図 2 初回免疫後、追加免疫前、追加免疫後において 6B、19F (黒) および交差反応が期待される 6A、19A (赤) に対する IPD 予防閾値である 8 以上の OI を示す被験者の割合を示した。各数値は文献¹⁷⁻³¹から抽出した。(n: 数値を抽出した文献の数)

肺炎球菌血清型 6A および 19A に対する OI 上昇が高率に認められた報告の一つは国内での試験結果である²⁷。この試験はランダム化オープンラベル比較研究として、日本の 16 地域において 2009 年 12 月から 2011 年 11 月の期間実施された。360 名の健康な乳児が登録し、2:1 で振り分けた PCV10 (筋肉内注射) と DTPa ワクチン (皮下注) を接種した群と対照群 (DTPa ワクチンのみ) とを比較した。PCV10 は 3, 4, 5 ヶ月に接種し、17-19 ヶ月に追加免疫を行った。初回免疫後の PCV10 含有の肺炎球菌血清型に対する OI が 8 以上になる率は 95.4%以上であった。また、追加免疫後の OI 8 以上の価を示す児は、98.1%であった。6A に対しても追加免疫後 92.9% (95%CI 88.6-96.0) で OI 8 以上を示し、19A に対しても 89.6% (95%CI 84.7-93.4) と高率で OI 8 以上を示した。

小児における PCV13 の免疫原性に関して、OI を指標に評価した論文報告は限られている^{32,33}。初回接種後でも 80%以上の接種者は 13 種類の全ての血清型に対して OI 8 以上を示し、追加免疫後には全ての接種者が OI8 以上を示した。

Single-arm, open-label 研究において、国内における PCV13 の特異的抗体誘導能（ELISA による IgG 濃度測定）の評価では、97.2%以上（初回免疫後）および 98.9-100%（追加免疫後）の接種者に 0.35 µg/ml 以上の各血清型特異的 IgG が産生されていることが示された。この研究では OI の測定はなされていない³⁴。

(2) 予防接種の効果

1) フィンランドでの二重盲検ランダム化比較試験 (FinIP) ³⁵

フィンランドで、2009/2-2010/10 の期間、19 ヶ月未満の小児 47,336 人を対象として、PCV10 の IPD に対する予防効果を評価する臨床試験が行われた。地域ごとに PCV10 接種群および対照群を設定した。52 の地域に住む小児に 3+1 接種スケジュール (15,878 人) または 2+1 接種スケジュール (15,368 人) の PCV10 が接種され (PCV10 接種群)、26 の地域に住む小児 16,117 人は対照群として、A または B 型肝炎ワクチンが接種された。

結果としては、

1. 1 dose 目からスケジュール通りに接種された 30,527 人 (<7 ヶ月) に、13 例の PCV10 血清型による IPD がみられた。そのうち、1 例は PCV10 接種群 (2+1 接種)、12 例は対照群であった。PCV10 接種群のうち 3+1 で接種されたものの中には PCV10 血清型による IPD がみられなかった。PCV10 の 3+1 接種の効果は 100% で、2+1 接種の効果は 92% とされた。
2. 血清型とスケジュールに関係なくまとめた結果では、PCV10 接種群に 2 症例、対照群に 14 症例の IPD がみられ、ワクチンの予防効果は 93% であった。
3. catch-up 群 (7-18 ヶ月) において、対照群に 7 症例 IPD がみられた。発症児の月齢は 2 例が 7-11 ヶ月、5 例が 12-18 ヶ月であった。接種群には IPD がみられなかった。ワクチンの予防効果は 100% であった。
4. PCV13 追加血清型 3, 6A, 19A (PCV10 には含まれない) による IPD 症例は 3 例 (各血清型 1 例ずつ) 存在し、血清型 6A および 19A による IPD は対照群にみられ、血清型 3 による症例は PCV10 接種群にみられた。

また、PCV10 接種群と対照群を用いた臨床的に疑われる IPD 症例 (検査室診断が未実施) について、解析がなされている ³⁶。PCV10 が接種された小児 30,502 人における register-based non-laboratory-confirmed invasive pneumococcal disease or unspecified sepsis に対するワクチン予防効果は 50% (95% CI 32-63) だった。ワクチン接種により、10 万人当たりの発生率は 207 例低下した。また、patient-file verified non-laboratory-confirmed invasive pneumococcal disease に対するワクチンの予防効果は 71% であった。ワクチン接種により、10 万人当たりの発生率は 142 例低下したと解析された。

加えて、FinIP では、PCV10 接種群および対照群の薬局における抗菌薬購入に対する影響を 2 年間にわたり調査されている ³⁶。薬局での小児に対する抗菌薬の購入件数 (計 148,536 件) は PCV10 接種群では対照群と比較して 7% (95%CI 1-13) 少ないことが示された。中耳炎に対する第 1 選択薬の購入に限ると 8% (95%CI 1-14) 少なかった。疾病名がわかる抗菌薬購入件数は約半数 (52%, 77113 件) であったが、そのうち 84% が中耳炎で、10% が他の呼吸器感染症であった。この結果は、フィンランドにおいて 2 歳未満児のための抗菌薬購入が 1 年あたり 12000 件減少することを示唆している (出生 60,000 児あたり)。

2) アルゼンチン、パナマ、コロンビアにおいて実施された大規模二重盲検ランダム化比較試験 (COMPAS 試験) ³⁷

大規模二重盲検ランダム化比較試験 (COMPAS 試験) によって PCV10 の肺炎、急性中耳炎 (AOM)、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に対する有効性、安全性の評価がなされた。急性中耳炎の調査はパナマのみで行われた。

COMPAS 試験は 2007 年 6 月 28 日～2011 年 7 月 28 日の期間実施された。IPD について 23,597 名、AOM について

7, 214名の乳児を対象に解析した。PCV接種群はPCV10を2, 4, 6, 18か月児に接種し、対照群はB型肝炎ワクチン（HBV）を初回接種（2, 4, 6か月児）、A型肝炎ワクチン（HAV）を追加接種時期（18か月児）に接種した。

細菌性肺炎、IPD、臨床的に診断確定した急性中耳炎（AOM）および細菌学的に確定されたAOMの予防におけるPCV10のワクチン効果（Vaccine efficacy）を検討した。

1. IPD：ワクチン効果は、培養陽性であったIPD症例全体では65%（95%CI 11.1-86.2, PCV10接種群6例、対照群17例）、ワクチン含有血清型では100%（95%CI 74.3-100, PCV10接種群0例、対照群16例）であった。交差反応が期待される血清型（ここでは6A, 9N, 19Aとしている）によるIPDはPCV10接種群2例、対照群0例であるワクチン効果は-98.6（95%CI -2089.5 - 82）となった。PCV10接種群2例は血清型6A, 19Aによる各1例であった。（いずれもPer-Protocol Analysisの値）
2. 細菌性肺炎（B-CAP、胸部X線所見、CRP高値をもとにしている）：ワクチン効果は18.2%（95%CI 4.1-30.3）であった。
3. 急性中耳炎（AOM）：臨床的に診断確定したAOM全体におけるPCV10のワクチン効果は16.1%（95%CI -1.1-30.4）と統計学的には有意差は認められなかった。subgroup解析では、肺炎球菌性AOMではワクチン効果56.1%（95%CI 13.4-77.8）、ワクチン含有血清型肺炎球菌性AOMでは67.1%（95%CI 17.0-86.9）、*H. influenzae* によるAOMでは15.0%（95%CI -83.8-60.7）、Non-typable *H. influenzae* によるAOMでは15.0%（95%CI -83.8-60.7）であった。

3) ブラジルでの市販後症例対照研究³⁸

Domingues らは 2010 年 3 月-2012 年 12 月の期間において、2010 年 3 月に導入された PCV10 の効果（effectiveness）を症例対照研究で検討した。対照は、症例 1 に対して年齢と居住地をマッチングさせた各 4 名を選んだ。IPD 症例は 316 例であり対照は 1219 例が設定された（他の肺炎球菌に対するワクチン接種者は含まれていない）。ワクチン血清型に対して 83.8%（95%CI 65.9-92.3）、ワクチン関連血清型に対して 77.9%（95%CI 41.0-91.7）の効果があつた。各血清型に対する効果は血清型 14 が 87.7%（95%CI 60.8-96.1）、6B が 82.8%（95%CI 23.8-96.1）、23F が 57.8%（95%CI -336.7 - 95.9）とされた。PCV13 追加血清型（PCV10 には含まれない）3, 6A, 19A に関しては、血清型 19A に対しては 82.2%（95%CI 10.2-96.4）の効果がみられたが、血清型 3 は 7.8%（95%CI -271.9-77.1）、血清型 6A は 14.7%（95%CI -311.6-82.3）と効果は観察されなかった。（数字はいずれも adjusted effectiveness）

4) カナダケベック州での市販後症例対照研究³⁹

カナダケベック州では 2005 年 12 月に PCV7 が導入され、2009 年 6 月に PCV10 に切り替えられ、さらに 2011 年 1 月に PCV13 に切り替えられた。この研究では、3 つの PCV を連続的に導入したケベック州での、各 PCV の効果（effectiveness）について 2005 年から 2013 年までのデータを元に比較している。

ワクチンスケジュールは 2+1 で（2, 4, 12 ヶ月）、キャッチアップとして 12-23 ヶ月に 2 回、2 才から 5 才に一回接種するスケジュールを用いた。キャッチアップは PCV7 導入の際にのみ行われている。

2005 年から 2013 年において、少なくとも肺炎球菌ワクチンを 1 回接種した生後 2 から 59 ヶ月の小児において確認された 516 例の IPD 症例と健康保険加入者登録リストからランダムに選んだ対照を用いて実施した。接種後 10 日以降に発症した IPD を breakthrough とした。統計処理は無条件多変量ロジスティクスモデルを用いた。

<結果>

516 の IPD 症例と 1767 のコントロールを用いて、ブレイクスルーした患者数を元に、PCV7、PCV10、PCV13

の効果を検討した。516 人の内、ワクチンを接種していなかった人数は 83 人、PCV7 を単独接種した人数は 305 人、PCV10 を単独接種した人数は 34 人、PCV13 を単独接種した人数は 44 人、複数の製剤を接種した人数は 50 人だった。

ワクチンを一回以上接種での検討：

PCV7+6A の血清型による IPD に関して PCV7 接種効果 (vaccine effectiveness) が 90%、PCV10+6A の血清型による IPD に対して PCV10 接種効果が 97%、PCV13 に含まれる血清型による IPD に対して PCV13 接種効果が 86%であった。血清型 19A による IPD に対しては、PCV7 が 42%、PCV10 が 71%、PCV13 が 74%の効果を示し、PCV10 の血清型 19A に対する cross protection の効果は高く、PCV10 と PCV13 とで 19A に対する効果に有意差はなかった。

ブラジルでの症例対照研究においても血清型 19A による IPD に対する PCV10 の効果は 82%であり、本研究のデータと同じ傾向だった。PCV13 に含まれる血清型による IPD に対する PCV13 の効果は、ウェールズでの間接コホート研究では 69%であり、今回の結果と同じ傾向であった。

PCV10 または PCV13 を 2 回以上接種での検討：

PCV13 に含まれる血清型による IPD に対して PCV10 が 85%、PCV13 も 85%の効果を示した。PCV10 の後に PCV13 を接種した場合には、PCV13 に含まれる血清型による IPD に対する効果は 89%であった。

血清型 19A による IPD に対する効果は、PCV10 の 2 回接種が 71%、PCV13 の 2 回接種が 68%、PCV10 の後に PCV13 を接種した場合には 78%と有意差はなかった。

5) ブラジルにおける PCV10 導入後の小児肺炎入院例に対するワクチン効果の検討⁴⁰

2010 年の 3 月から 9 月にかけて、ブラジル全土で 24 ヶ月未満の小児を対象として、the Brazilian childhood National Immunization Program (NIP) に基づいて、PCV10 の投与が行われた。接種スケジュールは 2、4、6 月齢時に 3 回接種し、12-15 月齢の間に追加接種をし、7-11 月齢に達していた者は、2 回接種とし、12-15 月齢の間に追加接種、また 1 歳以上 2 歳未満は 1 回接種のスケジュールが取られた。それ以前に小児への肺炎球菌ワクチンの公的接種は行われておらず、PCV7 が基礎疾患等のある限られた小児に対して接種されていた。

<方法>

DATASUS (ブラジル国家データベース、オープンアクセス) を用いてレトロスペクティブに入院者の全数を調べ、International Classification of Diseases (ICD) の分類に従って、肺炎による入院者数を抽出した。1 歳未満と 1-4 歳に分けて解析した。小児 10 万人あたりの月ごと、あるいは年ごとの事象発生率を見た。

<結果>

2002 年から 2012 年にかけて、15, 147, 966 事例の 4 歳未満の小児の入院があり、肺炎によるものは 23. 20% (3, 514, 750) だった。2002 年から 2009 年までと 2011 年から 2012 年までの 2 つの期間における、4 歳以下の小児について、肺炎と、呼吸器疾患以外の疾患での入院率を調べた (2010 年も移行期として解析はしている)。2 つの期間の比較で小児 10 万人あたりの肺炎による入院率は 2800. 87 から 2446. 52 と、12. 65% 減少した ($p < 0. 001$)。呼吸器疾患以外の疾患での入院は有意な変化がなかった (10 万人あたり、7041. 13 から 7066. 01 ; $p = 0. 39$)。

6) フィンランドにおける侵襲性肺炎球菌感染症の動向

フィンランドにおいては、PCV10 が侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 予防のために国家ワクチンプログラム

に組み込まれた（2010年9月、3、4、12ヶ月児への接種）。約95%の対象児がPCV10を接種している。

PCV10導入後、IPDは有意に減少した。2014年までに、0-1歳児のワクチンに含まれる血清型によるIPD症例はプログラム前と比較して81%の減少率となっている（図3、National Infectious Disease Register, National Institute for Health and Welfare, THL. Appendix Table 1. Number of cases of invasive pneumococcal disease and person-years in age group 0-1 years in 2004-2014. から作成）。

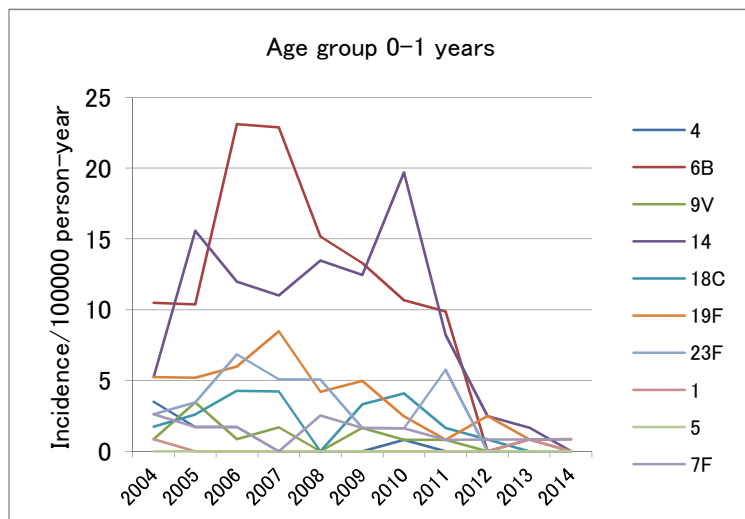
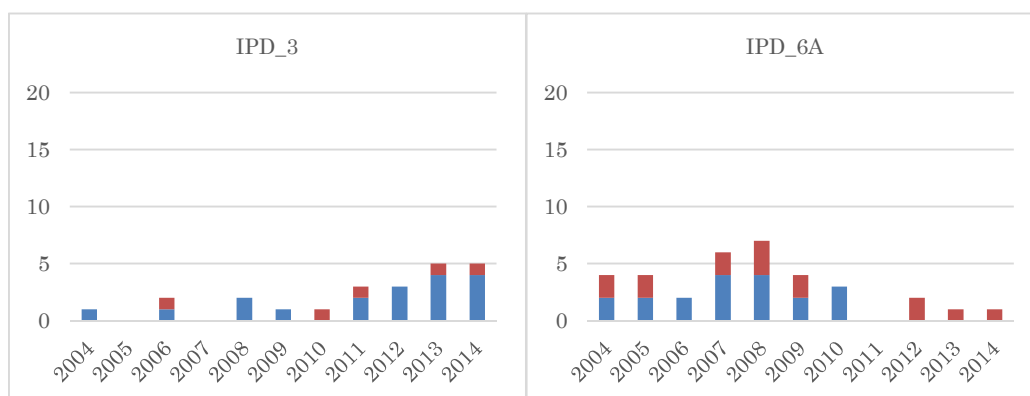


図3 フィンランドにおける2歳未満のIPD症例数の推移

2歳から4歳のグループの2009年と2014年のIPD症例数を比較するとPCV10に含まれる血清型のIPD症例は26例から3例へ、すべてのIPDも2009年には30例あったものが2014年には14例に減少した。

図4にPCV13追加血清型3、6A、19A（PCV10には含まれない）のIPD症例数の推移を示した（National Infectious Disease Register, National Institute for Health and Welfare, THL. Appendix Table 1. Number of cases of invasive pneumococcal disease and person-years in age group 0-1 years in 2004-2014. から作成）。青は0-1歳児、赤は2-4歳児の各血清型のIPD症例数を示している。6AのIPD症例数は減少傾向がみられるが、19Aについては2-4歳児における症例数の減少は観察されなかった。血清型3の症例数は増加傾向が観察された。



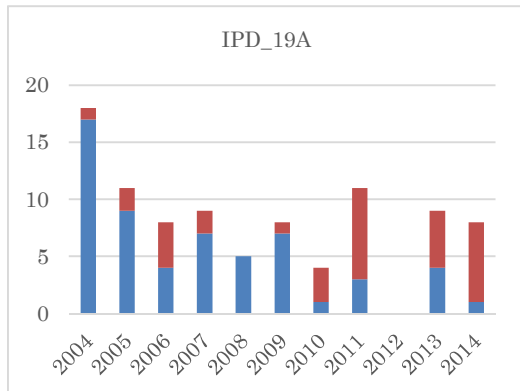


図4 フィンランドにおけるPCV13追加血清型3, 6A, 19A (PCV10には含まれない)のIPD症例数の推移
青は0-1歳児、赤は2-4歳児の各血清型のIPD症例数。縦軸は症例数

(<https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/topics/information-packages/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland#Figures>)

7) フィンランドにおけるポピュレーションベース研究-5歳以下の小児の侵襲性肺炎球菌感染症⁴¹

フィンランドではPCV10が2010年9月に2+1スケジュール(3, 5, 12ヶ月)を用いて国家ワクチンプログラムに組み込まれ、ポピュレーションベースの経過観察研究が実施された。2010年6月1日以降の出生児のワクチン接種群を2013年末まで観察した。間接効果を評価するために、PCV10を接種していない2-5歳児を2011年から2013年にかけて観察した。この2つのコホートは、季節および年齢を合わせた対照群(PCV10を導入する以前のワクチン非接種児)と比較した。ワクチン接種群でIPD罹患率は80%減少した。ワクチン血清型によるIPD罹患率は92%減少し、血清型6A, 19Aを含むワクチン関連血清型のIPD症例も68%減少した。血清型6A, 19AによるIPD罹患率はそれぞれ、参照コホートで2.2/100000人・年および5.5/100000人・年であったが、ワクチン接種群において0および2.1に減少した。ワクチン非接種の2-5歳児のIPD症例も48%減少が観察され、間接効果が存在する可能性が示唆された。

8) ニュージーランドにおけるPCV10導入と侵襲性肺炎球菌感染症の推移⁴²

ニュージーランドにおいては2008年6月より7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が定期接種化され、2008年1月1日以降の出生児に用いられた。その後2011年7月よりPCV10に接種ワクチンが変更された。さらに、2014年7月よりPCV10からPCV13へ使用するワクチンへ変更した。

ここではPCV10導入前後のIPD症例数の変化、および原因となった肺炎球菌の血清型について公開されている情報をまとめた。IPD全体では、2010年(PCV10導入前)とそれ以降において、2歳未満児においては一過性の増加はみられたがほぼ横ばいであることが観察された(2010-2013の報告数: 36-28-40-23)。2-4歳児(2010-2013の報告数: 63-45-52-37)においては若干の減少傾向があった。65歳以上(2010-2013の報告数: 217-228-203-179)では2013年には減少していたが、5-64歳の年齢群においては大きな変化が認められなかった(2010-2013の報告数: 234-251-204-238)。報告数は文献⁴²のTable 23-26から抽出した。2歳未満児のIPD罹患率はPCV7導入前の2006年の104.8/100000から、2013年には20.0/100000まで減少した。2-4歳児の罹患率は18.3(2006)から、8.5(2013)に減少した。5歳以上の年齢区分においては2006年との比較で減少傾向は認められない。

PCV7からPCV10への変更により、5歳未満児のPCV7血清型のIPDは2010年の34例から、2011-2013年

の期間 13 例、6 例、2 例と減少した。同様に PCV10 で追加された血清型（1, 5, 7F）の 5 歳未満児の IPD は 2010 年の 15 例から、2011-2013 年の期間 11 例、8 例、4 例と減少した。一方、PCV13 追加血清型（3, 6A, 19A）による 5 歳未満児の IPD 症例数は 2010 年に 27 例であったものが、2011-2013 年の期間 23 例、43 例、27 例と明らかな減少は観察されなかった。

表 5 ニュージーランドの年齢群、肺炎球菌血清型ごとの IPD 症例の年次推移（文献⁴²の Table 23-26 を基に作成）

	2006/2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ALL							
< 2 years	117.5	78	55	36	28	40	23
2-4 years	153	112	93	63	45	52	37
5-64 years	207.5	291	342	234	251	204	238
≥ 65 years	177.5	226	230	217	228	203	179
PCV7							
< 2 years	98.5	65	23	10	3	2	1
2-4 years	125	89	50	24	10	4	1
5-64 years	121	128	130	83	91	68	57
≥ 65 years	115	143	146	101	78	58	34
PCV10 *1							
< 2 years	2.5	1	13	4	4	3	1
2-4 years	3	5	16	11	7	5	3
5-64 years	25	68	137	62	41	25	49
≥ 65 years	7	10	18	14	3	15	20
PCV13 *2							
< 2 years	10	5	13	11	9	19	11
2-4 years	16	9	18	16	14	24	16
5-64 years	23.5	43	33	38	48	45	56
≥ 65 years	23	27	25	43	54	58	51
Non-PCV							
< 2 years	6.5	7	6	11	12	16	10
2-4 years	9	9	9	12	14	19	17
5-64 years	38	52	42	51	71	66	76
≥ 65 years	32.5	46	41	59	93	72	74

*1: PCV10 に含まれているが PCV7 に含まれない血清型（1, 5, 7F）

*2: PCV13 に含まれているが PCV10 に含まれない血清型（3, 6A, 19A）

PCV10 が導入される直前である 2010 年の 5 歳未満児の血清型 3 による IPD 症例は 6 例であったが、PCV10 の導入年を含む期間（2011-2013 年）においては、2 例、3 例、3 例と増加は認められなかった（表 6）。6A/6C に関しては 4 例（2010 年）から、2 例、8 例、2 例と 2012 年に増加したが一過性の増加であると考えられた。19A に関しては、17 例（2010 年）から、21 例、31 例、19 例と明らかな減少が観察されていないことが示された。

表 6 ニュージーランドの 2 歳未満児、2-4 歳児の PCV13 に含まれるが PCV10 には含まれない肺炎球菌血清型 3, 6A/6C, 19A の IPD 症例の年次推移（文献⁴²の Table 23-24 を基に作成）

	2006/2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
血清型3							
< 2 years	2	1	12	2	2	1	0
2-4 years	1	0	3	4	0	2	3
血清型6A/6C							
< 2 years	3	0	2	2	1	4	1
2-4 years	4.5	2	3	2	1	4	1
血清型19A							
< 2 years	6	5	8	7	8	13	7
2-4 years	10.5	7	12	10	13	18	12

9) PCV13 市販後のポピュレーションベースのサーベイランスによる IPD に対する効果検証⁴³

米国では 2010 年にそれまで使用されていた PCV7 から PCV13 に変更された。米国ではポピュレーション

ベースのアクティブサーベイランス（Active Bacterial Core Surveillance、ABC Surveillance）によって IPD 症例のモニターがなされている。2004 年 7 月-2013 年 6 月の結果が報告された（10 州の ABC Surveillance サイト、人口約 3000 万人のデータが使用された）。

PCV13 導入前の IPD 発生動向から導入しない場合の IPD 症例数を推定したモデルを構築し、導入後の実際の IPD 症例数との比較からワクチン効果を推測している。5 歳未満児の全ての血清型の IPD 症例は 2012-2013 において 64%減少し、PCV7 に含まれないが PCV13 に含まれる血清型（1, 5, 7F, 3, 6A, 19A）の IPD 症例は 93%減少したとされる。IPD 症例の減少は 5 歳以上の各年齢群においても観察された。

血清型 1, 5, 6A に関しては PCV13 導入前の症例数が少なく（それぞれ 294, 33, 365 例、全年齢群）減少傾向を捉えることができなかった。

血清型 3（PCV13 に含まれる血清群）による IPD 症例数は減少傾向が認められた血清群とは異なる動向を示した。PCV13 導入前の期間において血清型 3 の IPD 症例は小児で 133 例（3024 例中、4%）、成人で 1552 例（17844 例中、9%）であったため、成人では PCV13 を導入しなかった際の推定モデルが構築可能だが、小児では構築できなかった（小児の IPD 症例数の動向は後述）。しかしながら、成人での減少傾向を検討しても、他の血清型において認められたような IPD 症例数の減少は、血清型 3 では認められなかった。

5 歳未満の IPD 症例の肺炎球菌の血清型の推移を図 5 に示した。血清型 3 による IPD 症例は 2009-10 シーズンまで 14-19 例で推移していたが 2010-11 シーズン以降も 10-12 例存在し、血清型 7F（2009-10 シーズンの 87 例から 2012-13 シーズンの 3 例）や血清型 19A（2009-10 シーズンの 205 例から 2012-13 シーズンの 13 例）のような IPD 症例数の減少は認められなかった。

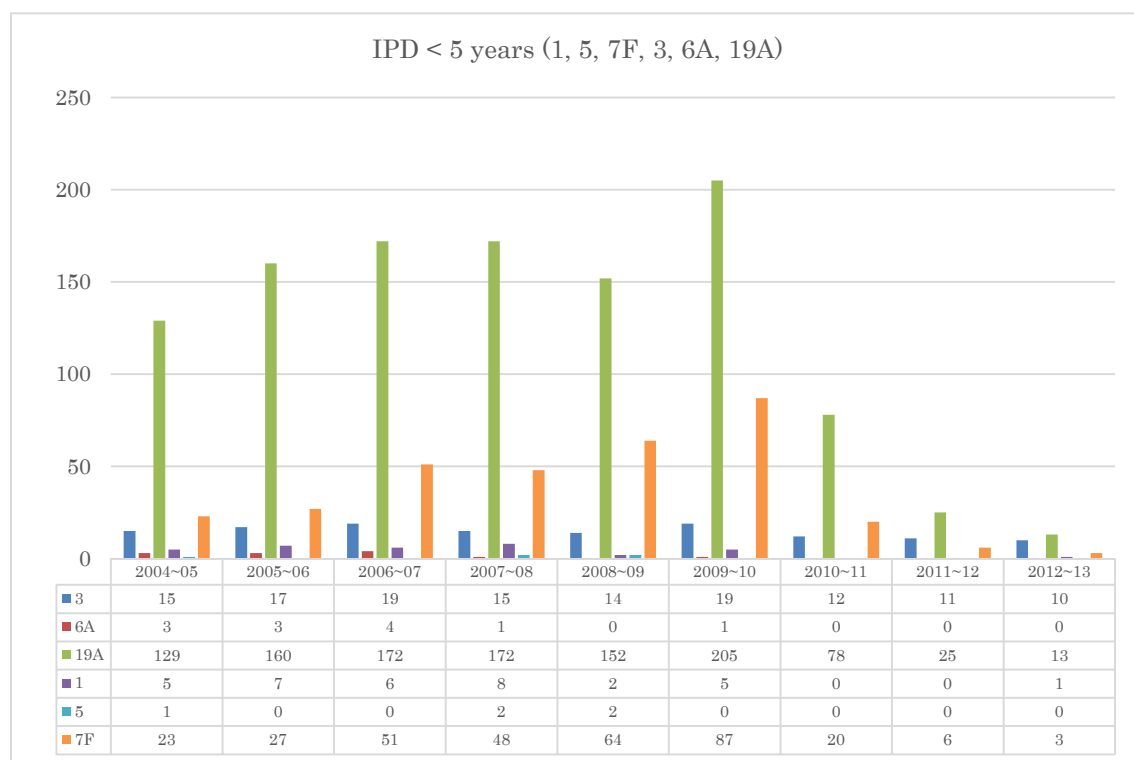


図 5 米国における PCV13 導入（2010）前後の PCV13 追加血清型（1, 5, 7F, 3, 6A, 13A）の IPD 症例数の推移

文献⁴³. Supplementary webappendix の Table から抜粋して作成。縦軸は症例数

(3) 安全性

1) 日本での PCV10 の臨床試験による安全性評価²⁷

PCV10 と DTPa の同時接種群 (n=231) と DTPa の単独接種群 (n=122) で比較した研究では、グレード 3 の注射部位疼痛が初回免疫で 0-0.4% に認められ、追加免疫時に 5.3% に認められた。30mm 以上の注射部位発赤が 3.8-8.1% (初回免疫)、22.8% (追加免疫)、30 mm 以上の注射部位腫脹が 5.5-10.3% (初回免疫)、18.0% (追加免疫) で認められた。グレード 3 の傾眠状態が 0-1.3% (初回免疫)、1.3% (追加免疫)、 $> 39.5^{\circ}\text{C}$ の発熱が 0-0.9% (初回免疫)、2.6% (追加免疫)、グレード 3 の易刺激性が 1.3-2.5% (初回免疫)、3.5% (追加免疫)、グレード 3 の食欲不振が 0% (初回免疫)、1.8% (追加免疫) に出現した。重篤な有害事象は PCV10+DTPa 接種群 (n=231) で 28 例、DTPa 単独接種群 (n=122) では 19 例で認められたが、いずれもワクチンとは関連しないものと考えられた。

2) 海外での PCV10 の安全性評価

PCV10 の注射部位反応は PCV7 と比較 (PCV10 あるいは PCV7 と DTPa-IPV-Hib の同時接種の 2 つの群) して局所反応が強いことが示唆されているが²⁹、大きな有害事象は認められない^{23, 25, 26, 28, 44-46}。以下に 2 つの論文の内容を簡単に紹介する。

メキシコでのスタディ²⁴では PCV10 と 6 種混合ワクチンおよびロタウイルスワクチン (経口) の接種による副反応、有害事象が検討された。最も多かった局所反応は疼痛 (55.9%) で、グレード 3 の疼痛は 15% だった。発赤は 21.8% だったが、30 mm 以上の事例はなかった。腫脹は 44.7% で見られ、30 mm 以上の腫脹は 1.5% だった。全身反応で最も多かったのは易刺激性 (59.3%) だったが、全身反応でグレード 3 の有害事象は 0.0-3.5% と低かった。重篤な有害事象は 15 例あったが、いずれもワクチンとの関連性はないと考えられた。接種回数が増えても有害事象の上昇は認められなかった。

COMPAS 試験において³⁷B 型肝炎ワクチン・A 型肝炎ワクチン接種群との大規模二重盲検試験による有害事象の比較がなされた。

PCV10 を 2, 4, 6, 18 か月時に接種した群 (PCV10 群、n=11,798) と肝炎ワクチン接種群 (対照群、n=11,799) とを比較した報告では、PCV10 群の 21.5% (95%CI 20.7-22.2%)、対照群の 22.6% (95%CI 21.9-23.4%) で重篤な有害事象が報告されたが、有意差は認められなかった。また、死亡率に有意差はなかった。

5 医療経済学的評価

(1) PCV10 と PCV13 の国内における費用効果分析⁴⁷

マルコフモデルを用いて、日本の新生児コホート（104.2 万人）を対象に、PCV10 と PCV13 について、医療費および社会的視点から費用対効果を推計している。分析期間は 5 年とし、1 ヶ月周期で状態が変化するとして解析している。推定のための鍵となるモデルパラメータは、日本のデータベースおよび、海外含めた出版論文から得た情報を用いている。効果指標は質調整生存年（quality-adjusted life year: QALY）を用い、増分費用対効果比（incremental cost-effectiveness ratio: ICER）によって経済効果を評価した。

3+1 ワクチンスケジュールを実施し、ワクチンが等価と仮定した場合、PCV10 接種は PCV13 接種と比較して、医療費および社会的にそれぞれ 19 億円、39 億円の費用節約をもたらす。PCV10 を投与すると、433 QALY 多く獲得できると推計された（PCV13 は 4,828,742 QALY に対して、PCV10 は 4,829,175 QALY）。さらに、表 7 に示した本研究で用いられているワクチン効果要因を変動させて分析した結果、PCV10 の PCV13 に対する優位性は、PCV10 が血清型 6A および 19A による IPD に全く効果を示さないとした場合でも維持されており、PCV10 が無莢膜型インフルエンザ菌性中耳炎に対して全く効果がない場合に PCV10 の PCV13 に対する優位性が消失すると分析されている。

本研究で推定の基となるデータを表 7 に示した。

表 7 Shiragami らによる PCV10 の費用効果分析のための基礎データ（文献⁴⁷の Table 1 を基に作成した）

年齢群	0	1	2	3	4	参考文献
入院が必要となる肺炎球菌による髄膜炎						
発症数・10万	2.1	1.3	0.3	0.3	0.1	48, 49
致命率	2.1%					
後遺症	神経学的後遺症15.6、聴覚障害3.2%					49, 50
入院が必要となる肺炎球菌による菌血症						
発症数・10万	9.1	29.2	8.2	3.8	2.7	48, 49
致命率	0.4%					
入院が必要となる肺炎（全ての原因）						
発症数・10万	1748.3					51
致命率	0.09%					52
入院が必要とならない肺炎（全ての原因）						
発症数・10万	8450.1					51, 53
中耳炎						
発症数・10万	22,000	54,000	34,000	21,000	14,000	7
鼓膜切開、鼓膜チューブ留置術	6.6%					
IPD症例における肺炎球菌血清型						
PCV10含有血清型	30.3%					48
血清型3	2.2%					
血清型6A	2.2%					
血清型19A	24.7%					
その他	40.4%					
急性中耳炎における原因菌および血清型						
肺炎球菌	31.8%	PCV10含有血清型			38.0%	7
		血清型3			9.1%	
		血清型6A			8.3%	
		血清型19A			7.4%	
		その他			37.2%	
非莢膜型インフルエンザ菌	29.4%					

経済的負担、Resource use、QOL

メディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV-EBM）：病院データに基づいた 500 万人（入院・外来、入院については詳細なデータあり）の患者のデータおよび株式会社日本医療データセンター（JMDC-CDB）（健康保険組合のデータで 75 歳未満の日本人の 1%をカバーする）の 2 つのデータベースから、各疾患の医療費、入院期間、外来患者数を推定し（文献⁴⁷，Table 2）、政府統計の賃金構造基本統計調査、労働力調査から、18-49 歳の平均年収を 333 万 415.73 円とし、1 日の収入を推定。各疾患における子どもの入院日数、受診回数（受診は半日に換算）から（文献⁴⁷，Table 2 下部に記載）、生産性の損失を算定している。

ワクチン効果、カバー率、費用

ワクチンの価格はどちらも 7,776 円とし、接種に係る費用は 4,212 円とした。

ワクチン効果は接種回数に応じて、50、90、90、100%となると仮定した。各疾患の血清型別の PCV10、PCV13 のそれぞれのワクチン効果は海外の文献に基づいて計算している（文献⁴⁷，Table 4）。PCV10 と PCV13 とのワクチン効果の差を、表 8（文献⁴⁷，Table 4 を基にして作成）に示した。要点は以下の 4 点となる。

- 1 共通に含まれる PCV10 でカバーされる血清型肺炎球菌感染症（IPD および鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術なしの中耳炎）に対するワクチン効果は同一としている。
- 2 血清型 3 による IPD および鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術なしの中耳炎には、PCV10 および PCV13 どちらも効果なしとしている
- 3 6A、19A の IPD および鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術なしの中耳炎に対しては、PCV10 は PCV13 より劣るものの交差によるワクチン効果があるものとしている
- 4 無莢膜型インフルエンザ菌による中耳炎に対しては PCV10 でのみワクチン効果があるとしている。
- 5 鼓膜切開、換気チューブ挿入術が必要な急性中耳炎症例の減少には PCV13 よりも PCV10 の効果が高いとしている。

表 8 Shiragami らによる費用効果分析に用いられた PCV10 および PCV13 のワクチン効果

ワクチン効果 (95% CI)			参考文献
PCV10	PCV13		
侵襲性肺炎球菌感染症			
10種の共通血清型	94.7% (87-100)	94.7% (87-100)	54
血清型3	0.0% (0-0)	0.0% (0-89)	Moore et al. *, Expert opinion
血清型6A	76.0% (39-90)	94.7% (87-100)	54
血清型19A	82.2% (11-96)	94.7% (87-100)	38, 54
肺炎			
入院例	23.4% (9-36)	23.4% (9-36)	37 *
外来	7.3% (2-12)	7.3% (2-12)	37*
急性中耳炎（鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術なし）			
10種の共通血清型	69.9% (30-87)	69.9% (30-87)	37*
血清型3	0.0% (0-0)	0.0% (0-0)	Expert opinion
血清型6A	63.7% (-14-88)	69.9% (30-87)	37*, 55*
血清型19A	60.7% (8-71)	69.9% (30-87)	37, Expert opinion
その他	0.0% (-33-15)	0.0% (-33-1)	37, 55*, 56* Expert opinion
無莢膜型インフルエンザ菌	21.5% (0-35)	0.0% (-11-8)	37, 55*, 56* Expert opinion
急性中耳炎（鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術あり）			
鼓膜切開・鼓膜換気チューブ挿入術	40.4% (-9-75)	27.0%(-14-50)	57*, 58*

薄青色背景は PCV10 と PCV13 に差異がある項目を示している。

*印がついた文献の注記は以下のとおり。

Moore et al. 論文で引用されているのは 2014 3 月に開催された第 9 回肺炎球菌とその感染症に関する国際シンポジウムのポスター発表である。その後、文献⁴³で公表されている。その内容は 4 (2) 9) 21-22 ページで紹介した。

37; COMPAS試験 (4 (2) 2) 16-17ページ)

55; PCV10 の一世代前の PCV11 の効果を検証した二重盲検ランダム化比較試験のデータである。PCV11 は PCV10 と同様にインフルエンザ菌プロテイン D をキャリアタンパクとして用いた製剤であり、インフルエンザ菌に対する急性中耳炎予防効果が示された。このため、PCV10 においてもインフルエンザ菌による急性中耳炎の予防効果があると推測されている。

56; PCV7 の急性中耳炎に対する効果を検証した前向き、ランダム化二重盲検、コホート試験 (1995 年 12 月-1999 年 3 月)。PCV7 接種群 (786 名)、対照群 (HBV ワクチン接種、794 名) において試験期間中に 2596 急性中耳炎エピソードが観察された。PCV7 に含まれる血清型肺炎球菌による急性中耳炎に対するワクチン効果は 57% (95% CI 44-67、エピソード数は PCV7 接種群 107、対照群で 250) と算出された。インフルエンザ菌による急性中耳炎エピソード数は PCV7 接種群 315、対照群で 287 となりワクチン効果は -11% (95% CI -34 - 8) と算出され PCV7 のインフルエンザ菌中耳炎に対する効果は認められないことが示された。このことから類似製剤である PCV13 においても、PCV13 含有血清型肺炎球菌の急性中耳炎に対して同様の効果であることが推測される。

57; PCV7 の中耳炎に対する効果を検証した二重盲検ランダム化比較試験 (1995 年-1999 年観察期間を含む)。37868 名が参加。全ての原因の中耳炎による受診が減少し (7.8%、95%CI 5.4-10.2)、鼓膜チューブ挿入術が必要であった症例が 24% (95% CI 12-35%) 減少したことが示された。

58; 鼓膜チューブ挿入術を指標にした PCV7 のワクチン効果を検証した報告である。44% (95% CI 19-62%) 減少が示された。

参考文献

- 1 Wood, W. B., Jr. & Smith, M. R. The inhibition of surface phagocytosis by the capsular slime layer of pneumococcus type III. *J Exp Med* **90**, 85-96 (1949).
- 2 Sorensen, U. B., Henrichsen, J., Chen, H. C. & Szu, S. C. Covalent linkage between the capsular polysaccharide and the cell wall peptidoglycan of *Streptococcus pneumoniae* revealed by immunochemical methods. *Microb Pathog* **8**, 325-334 (1990).
- 3 Byrne, J. P., Morona, J. K., Paton, J. C. & Morona, R. Identification of *Streptococcus pneumoniae* Cps2C residues that affect capsular polysaccharide polymerization, cell wall ligation, and Cps2D phosphorylation. *J Bacteriol* **193**, 2341-2346, doi:10.1128/JB.00074-11 (2011).
- 4 Bentley, S. D. *et al.* Genetic analysis of the capsular biosynthetic locus from all 90 pneumococcal serotypes. *PLoS Genet* **2**, e31, doi:10.1371/journal.pgen.0020031 (2006).
- 5 Forsgren, A., Riesbeck, K. & Janson, H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* **46**, 726-731, doi:10.1086/527396 (2008).
- 6 砂川慶, 竹内百, 岩田敏. 無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi) の疫学. *感染症学雑誌* **85**, 227-237 (2011).
- 7 Otsuka, T. *et al.* Incidence survey of acute otitis media in children in Sado Island, Japan—Sado Otitis Media Study (SADOMS). *PLoS One* **8**, e68711, doi:10.1371/journal.pone.0068711 (2013).
- 8 Sugita, G. *et al.* Genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with conjunctivitis-otitis media syndrome. *J Infect Chemother* **20**, 493-497, doi:10.1016/j.jiac.2014.04.015 (2014).
- 9 Suga, S. *et al.* Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* **33**, 6054-6060, doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.069 (2015).
- 10 庵原俊昭. Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究 2014 年度 総括報告書. 厚生労働省研究成果データベース #201420046A. <http://mhlw-grants.niph.go.jp>.
- 11 宇田和. *et al.* 小児病院における肺炎球菌結合型ワクチン導入後の侵襲性肺炎球菌感染症の血清型の推移. *小児感染免疫* **27**, 9-15 (2015).
- 12 Naito, S. *et al.* The impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood community-acquired pneumonia and bacteriologically confirmed pneumococcal pneumonia in Japan. *Epidemiol Infect*, 1-13, doi:10.1017/S0950268815001272 (2015).
- 13 Oishi, T., Wada, A., Chang, B., Toyabe, S. & Uchiyama, M. Serotyping and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the blood and posterior nares of Japanese children prior to the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Jpn J Infect Dis* **64**, 341-344 (2011).
- 14 山中昇. 肺炎球菌ワクチンと新規抗菌薬は小児急性中耳炎にどのような影響を与えているか. *耳鼻咽喉科臨床* **108**, 177-186 (2015).
- 15 Suzuki, K. *et al.* Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother* **21**, 483-491, doi:10.1016/j.jiac.2015.03.005 (2015).
- 16 Hotomi, M. *et al.* Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbiol* **46**, 3808-3810, doi:10.1128/JCM.01782-08 (2008).

- 17 Bernal, N. *et al.* The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* **28**, S89–96, doi:10.1097/INF.0b013e318199f901 (2009).
- 18 Bernal, N. *et al.* Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* **30**, 69–72, doi:10.1097/INF.0b013e3181f2da06 (2011).
- 19 Kim, C. H. *et al.* Response to primary and booster vaccination with 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Korean infants. *Pediatr Infect Dis J* **30**, e235–243, doi:10.1097/INF.0b013e31822a8541 (2011).
- 20 Lagos, R. E. *et al.* Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin* **7**, 511–522 (2011).
- 21 Lalwani, S. *et al.* Randomized, open-label study of the impact of age on booster responses to the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in children in India. *Clin Vaccine Immunol* **21**, 1292–1300, doi:10.1128/CVI.00068–14 (2014).
- 22 Lalwani, S. *et al.* Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with the DTPw-HBV/Hib vaccine in Indian infants: a single-blind, randomized, controlled study. *Hum Vaccin Immunother* **8**, 612–622, doi:10.4161/hv.19287 (2012).
- 23 Lim, F. S. *et al.* A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. *BMC Infect Dis* **14**, 530, doi:10.1186/1471-2334-14-530 (2014).
- 24 Ruiz-Palacios, G. M. *et al.* Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Hum Vaccin* **7**, 1137–1145, doi:10.4161/hv.7.11.17984 (2011).
- 25 Ruiz-Palacios, G. M. *et al.* Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* **32**, 62–71, doi:10.1097/INF.0b013e3182784143 (2013).
- 26 Dicko, A. *et al.* Safety, reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Malian children. *Hum Vaccin Immunother* **9**, 382–388 (2013).
- 27 Iwata, S. *et al.* Immunogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa vaccine in Japanese children: A randomized, controlled study. *Hum Vaccin Immunother* **11**, 826–837, doi:10.1080/21645515.2015.1012019 (2015).
- 28 Oduanya, O. O. *et al.* Safety and immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Nigerian children: Booster dose and 2-dose catch-up regimens in the second year of life. *Hum Vaccin Immunother* **10**, 757–766 (2014).
- 29 van den Bergh, M. R. *et al.* Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* **30**, e170–178, doi:10.1097/INF.0b013e31821a0614 (2011).
- 30 Vesikari, T. *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*

- 28, S66-76, doi:10.1097/INF.0b013e318199f8ef (2009).
- 31 Wysocki, J. *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* **28**, S77-88, doi:10.1097/INF.0b013e318199f609 (2009).
 - 32 Truck, J. *et al.* Pneumococcal serotype-specific antibodies persist through early childhood after infant immunization: follow-up from a randomized controlled trial. *PLoS One* **9**, e91413, doi:10.1371/journal.pone.0091413 (2014).
 - 33 Kim, D. S., *et al.* Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines. *Pediatr Infect Dis J* **32**, 266-273, (2013).
 - 34 Togashi, T. *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J* **32**, 984-989, doi:10.1097/INF.0b013e318293007e (2013).
 - 35 Palmu, A. A. *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* **381**, 214-222, doi:10.1016/S0140-6736(12)61854-6 (2013).
 - 36 Palmu, A. A. *et al.* Vaccine effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *The Lancet. Respiratory medicine* **2**, 717-727, doi:10.1016/S2213-2600(14)70139-0 (2014).
 - 37 Tregnaghi, M. W. *et al.* Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* **11**, e1001657, doi:10.1371/journal.pmed.1001657 (2014).
 - 38 Domingues, C. M. *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *The Lancet. Respiratory medicine* **2**, 464-471, doi:10.1016/S2213-2600(14)70060-8 (2014).
 - 39 Deceuninck, G., De Serres, G., Boulianne, N., Lefebvre, B. & De Wals, P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine* **33**, 2684-2689, doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.005 (2015).
 - 40 Scotta, M. C. *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* **32**, 4495-4499, doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.042 (2014).
 - 41 Jokinen, J. *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. *PLoS One* **10**, e0120290, doi:10.1371/journal.pone.0120290 (2015).
 - 42 Invasive pneumococcal disease in New Zealand, 2013., (Institute of Environmental Science and Research Ltd (ESL). 2014).
 - 43 Moore, M. R. *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* **15**, 301-309, doi:10.1016/S1473-3099(14)71081-3 (2015).
 - 44 Odusanya, O. O. *et al.* Immunogenicity, safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Nigerian Infants: a randomised trial. *The Nigerian postgraduate medical journal* **20**, 272-281 (2013).
 - 45 Omenaca, F. *et al.* Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* **128**, e290-298, doi:10.1542/peds.2010-1184 (2011).

- 46 Silfverdal, S. A. *et al.* Anamnestic immune response in 3- to 4-year-old children previously immunized with 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine as 2-dose or 3-dose priming and a booster dose in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* **30**, e155-163, doi:10.1097/INF.0b013e31821feeb7 (2011).
- 47 Shiragami, M. *et al.* Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infect Dis Ther*, doi:10.1007/s40121-014-0053-7 (2014).
- 48 庵原俊昭 新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究 2012 年度 総括報告書. 厚生労働省研究成果データベース #200940023B. <http://mhlw-grants.niph.go.jp>.
- 49 神谷齊. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究 2009 年度 総合報告書 厚生労働省研究成果データベース #200940023B. <http://mhlw-grants.niph.go.jp>.
- 50 Iwata, S. *et al.* Burden of illness of bacterial meningitis and bacteremia caused by *Streptococcus pneumoniae* in children. *Jpn J Pediatr* **61**, 2206-2220 (2008).
- 51 Tanaka, J. *et al.* Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect* **140**, 1111-1121, doi:10.1017/S0950268811001592 (2012).
- 52 Vital statistics 2012: Official Statistics of Japan (e-Stat) . Vital statistics. 2012. (政府統計 人口動態統計) .
- 53 Patient Survey 2012: Official Statistics of Japan (e-Stat) . Patient Survey. 2012. (政府統計 患者調査) .
- 54 Whitney, C. G. *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* **368**, 1495-1502, doi:10.1016/S0140-6736(06)69637-2 (2006).
- 55 Prymula, R. *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* **367**, 740-748, doi:10.1016/S0140-6736(06)68304-9 (2006).
- 56 Eskola, J. *et al.* Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* **344**, 403-409, doi:10.1056/NEJM200102083440602 (2001).
- 57 Fireman, B. *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* **22**, 10-16, doi:10.1097/01.inf.0000045221.96634.7c (2003).
- 58 Palmu, A. A., Verho, J., Jokinen, J., Karma, P. & Kilpi, T. M. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* **23**, 732-738 (2004).

ファクトシート作成 ワーキンググループ

国立感染症研究所 細菌第一部

常 彬

池辺忠義

前川純子

小川道永

大西 真

国立感染症研究所 感染症疫学センター

森野紗衣子

新井 智

多屋馨子

大石和徳

作成協力者

国際医療福祉大 薬学部薬学科

教授 池田俊也