

13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（成人用）に関するファクトシート（暫定版）

平成 27 年 5 月 13 日

国立感染症研究所

13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（成人用）の考え方

生物学的製剤基準上の名称：沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

1. 対象疾患の影響について

対象疾患：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）

（1） 対象疾患の個人および社会に対する影響

① 臨床症状

i) 臨床症状

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は主に乳幼児の鼻咽頭に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)。

ii) 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。

iii) 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 (α 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(3)。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(4)。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(5)。

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(6)。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(7)。

② 疫学状況

i) 小児への 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入の成人 IPD に及ぼす影響

欧米諸国において、小児への 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(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(8)。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、血清型置換が明確になった(9)。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(10)。このような、PCV7 未接種である成人におけるこの IPD 罹患率の減少効果は、小児の PCV7 導入による間接的な集団免疫効果によると考えられている。

わが国において、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「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が、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たことから、7月の厚生労働審議会での検討を経て、同年11月には小児の肺炎球菌に対する定期接種ワクチンはPCV13に置き換わった。

一方、成人用の23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)は1988年3月に輸入承認され、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、その後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月からPCV13に対する製造販売承認の用法及び用量に65歳以上の高齢者が追加された。

わが国において、2007年から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(庵原・神谷班)において、PCV7の公費助成後のIPD罹患率は、2008～2010年に比較して2013年度までに57%減少し、5歳未満の人口10万人当たり10.8まで低下した(11)。結果的に、PCV7公費助成前のIPDの原因菌のPCV7含有血清型の割合は77%であったのに対し、定期接種化後の2013年には4%に低下した。また、PCV7に含まれない19AやPCV13にも含まれない24A, 15A, 15CなどによるIPD症例の割合が増加し、わが国の小児IPDにおいてもPCV7導入後の血清型置換が明確になっている。

ii) IPDの感染症発生動向

2013年4月から2015年1月まで(22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3,089例であった。また、罹患率(/10万人・年)は5歳未満で6.55、65歳以上では2.85と小児の方が高齢者より高かった(表1)。図1には報告症例を基にした年齢構成及び臨床病像を示した。5歳未満の小児と60歳以上の成人における二峰性分布を示した(12)。

予後については、3,089症例中、201例が死亡していた。とりわけ65歳以上の高齢者では、報告時点での致命率は9.10%と高かった(表1)(11)。

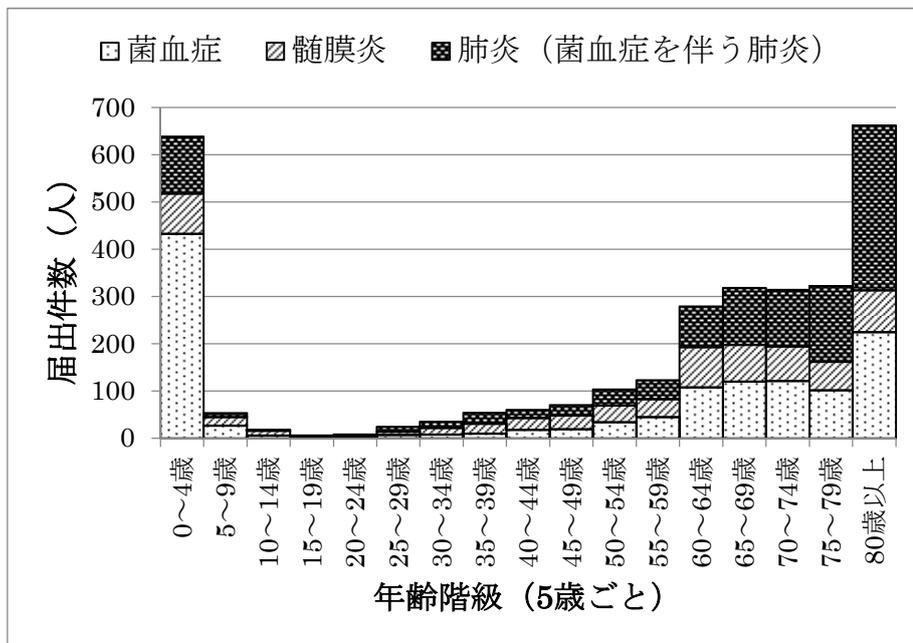


図1. 2013年4月～2015年1月までの侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向と臨床像(文献12、図1抜粋)

表 1 年齢群別の侵襲性肺炎球菌感染症の症例数、致命率、罹患率(2013年4月～2015年1月)(文献12表1より抜粋)

年齢グループ	症例数	死亡患者数	致命率(%)	罹患率 (/10万人・年)
5歳未満	640	6	0.94	6.55
5～14歳	72	1	1.39	0.34
15～64歳	762	47	6.17	0.52
65歳以上	1,615	147	9.10	2.85
全年齢	3,089	201	6.51	1.31

iii) 成人の肺炎球菌性肺炎

2011年に肺炎はわが国の死因の第3位となった。80歳を超えると肺炎による死亡率が急速に増加する。国内の成人市中肺炎の調査では、肺炎球菌性肺炎の割合は17.1～23.8%とされている(3, 13, 14)。一方、2010年2月～2011年9月に米国の13地域で50歳以上の成人の市中肺炎の前向き、多施設横断研究が実施され、710例の市中肺炎が登録された。このうち98例(13.8%)が肺炎球菌性肺炎と診断され、78例(11.0%)がUADアッセイで診断された(17)。

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4～5%とされている(15, 16)。

2011年9月から2013年1月の期間に国内4カ所の医療機関で実施された市中発症肺炎(市中肺炎と医療ケア関連肺炎)の疫学的調査では、罹患率と死亡率の推定値(95%信頼区間)は1000人・年あたり16.9(13.6-20.9), 0.7(0.6-0.8)とされている(16)。年齢依存性の罹患率の増加は、女性に比べて男性において顕著であった(図2)。罹患率は85歳以上の男性において最も高かった。また、本疫学調査の細菌学的検査による肺炎球菌性肺炎の頻度は全ての市中発症肺炎の19.5%であった。

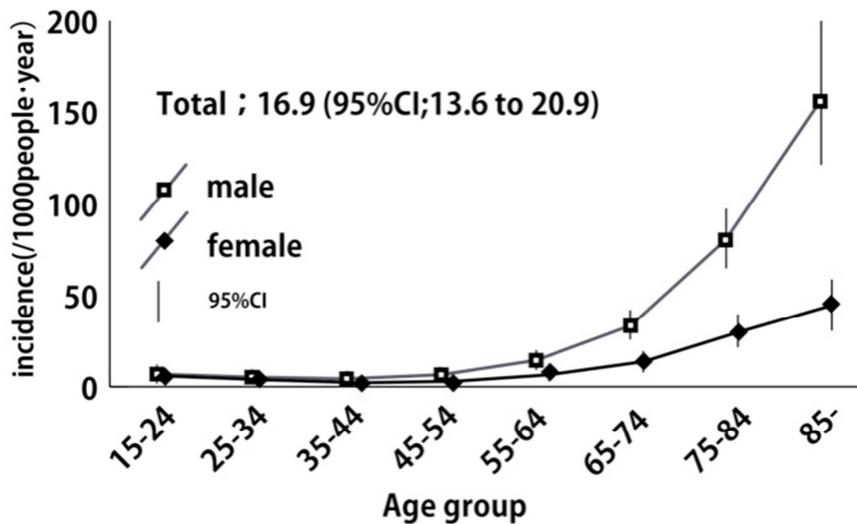


図 2. 年齢群別、性別による市中発症肺炎の罹患率(文献 16 より抜粋)

iv) 成人における咽頭保菌の頻度

米国の高齢者における咽頭保菌率は 3.1~5.5%(18)、ポルトガルの 60 歳を超えた高齢者では 2.3%と報告されている(19)。日本の成人における保菌率は 2.6~5.3%と報告されている(20)。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(21)。

v) 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を発症する。一方では、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、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(22)。本菌による集団感染事例が病院(侵襲性感染を含む)(23)、軍隊(肺炎)(24)、高齢者施設(25, 26)において報告されている。

vi) 治療法

ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬であるがペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP)が増加している。1985 年頃から肺炎球菌に占める PRSP の割合が増加し、2009 年には 63%に達した。また、88%の肺炎球菌がマクロライド系抗菌薬に対しても耐性である。しかしながら、ペニシリン

ン感受性株による市中肺炎、非髄膜炎症例に対しては高用量のペニシリンを含むβラクタム系抗菌薬の投与が有効である。

1. 予防接種の効果・目的・安全性などについて

(1) ワクチン製剤について

PCV13は、13種類の肺炎球菌莢膜血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19Fおよび23Fから抽出した精製莢膜血清型ポリサッカライドをそれぞれ無毒性変異ジフテリア毒素(*Corynebacterium diphtheriae* 変異体C7(β197) /pPX3520)が産生する無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)と共有結合させ、これらをリン酸アルミニウムに吸着させ不溶性とした液剤である。ポリサッカライドをタンパク質に結合させることで、T細胞を介した免疫応答を引き起こす。2014年6月に高齢者(65歳以上)の肺炎球菌感染症の予防の効能・効果の追加承認がなされた。13種類のポリサッカライドを各3.1-5.7 μg/ml(6Bポリサッカライドのみ6.2-11.4 μg/ml)を含有する注射剤(0.5 ml)であり、1 ml中0.20 - 0.30 mgのアルミニウムが含有している。

(2) 予防接種の効果

① ワクチンのカバー率

厚生労働省指定研究班「成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究」において、2013年4月から2015年1月までの22ヶ月間に収集された224株の成人IPD患者の原因菌の血清型分布を図3に示した(27)。分離頻度の高い血清型は3、19A、22Fの順であった。2006～2007年に実施された国内の成人IPD患者の血清型分布の調査(PCV7、PCV13、PPSV23に含まれる血清型の割合; 34.0%, 61.5%, 85.4%)と比較して(28)、PCV7、PCV13、PPSV23に含まれる血清型の割合はそれぞれ12.5%, 46.0%, 66.5%と減少していた。また、非PCV13血清型である10A、22F、6Cなどの割合が増加していた。

一方、前述の2011～2013年に実施された成人の市中発症肺炎患者の喀痰由来の肺炎球菌株の血清型分布を図4に示した。分離頻度の高い血清型は3、11A/E、6Cの順であった。2003～2005年に実施された国内の成人市中肺炎の血清型分布(PCV7、PCV13、PPSV23に含まれる血清型の割合; 42.3%, 73.1%, 80.8%)と比較して(29)、PCV7、PCV13、PPSV23に含まれる血清型の割合はそれぞれ23%、54%、67%と減少していた(図4)(16)。また、非PCV13血清型である11A/E、6C、35Bなどの割合が増加していた。

以上のように、わが国の小児に対するPCV7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に含まれる血清型の減少とPCV7に含まれない血清型の増加が認められた。これらの所見は既に欧米で報告されている血

清型置換と考えられ、小児における PCV7 導入に伴う集団免疫効果に起因すると推察された(10)。

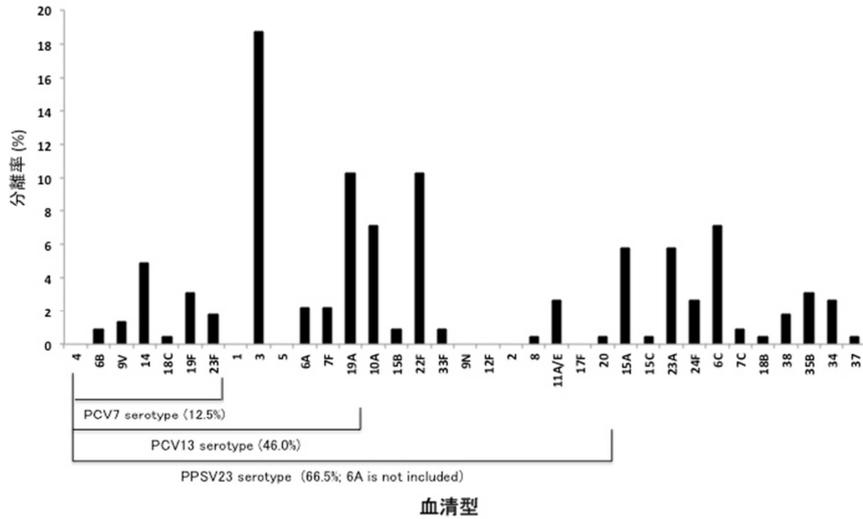


図 3. 成人 IPD 由来由来の原因菌 224 株の血清型分布 (文献 27)

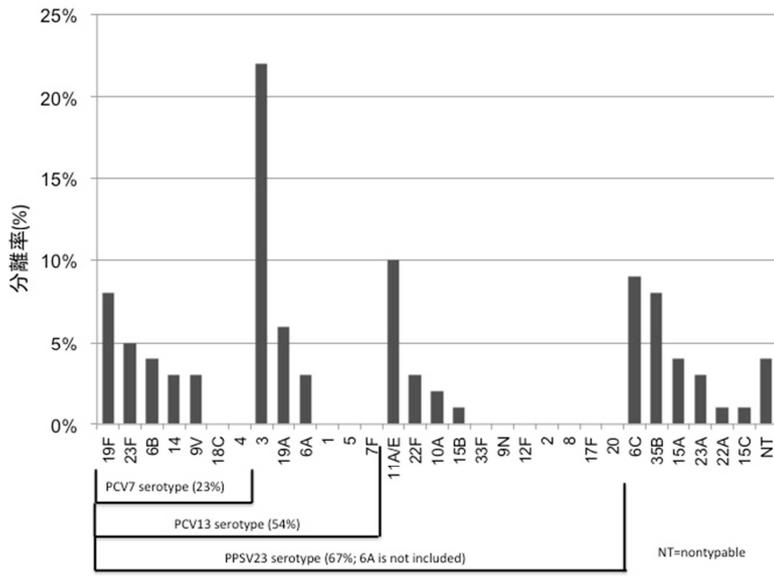


図 4 成人の市中発症肺炎球菌性肺炎症例由来の原因菌 100 株の血清型分布(文献 16)

② ワクチンの効果

1. 単回接種の免疫原性

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 PCV13（もしくは PCV7）と PPSV23 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、PCV13 のワクチン血清型に対する免疫原性は PPSV23 のそれと同等もしくは優れていたと結論されている(30-32)。また、わが国の肺炎球菌ワクチン未接種の 50～64 歳と 65 歳以上の高齢者に対する PCV13 単回接種 1 ヶ月後の血清オプソニン活性誘導の比較検討では、13 のうち 8 血清型において 65 歳以上の高齢者の血清オプソニン活性が、50～64 歳の成人より有意に高かった(33)。

2. 連続接種の免疫原性

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 接種の 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(34)。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(34-38)。

3. 臨床効果

無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA)）において、65 歳以上の高齢者に対する PCV13 のワクチン血清型の肺炎球菌に起因する市中肺炎に対する効果が評価された。本試験は 2008 年 9 月から 2010 年 1 月に、オランダで実施された。オランダでは 2006 年に PCV7 が小児の定期接種として導入され、2011 年に PCV10 に置きかわった。また、本試験の実施当時において、PCV23 及び PCV13 は高齢者の定期接種に導入されていなかった。本試験の参加基準は、肺炎球菌ワクチン未接種で、免疫不全状態を欠くことである。本試験におけるワクチン血清型による肺炎球菌性肺炎の診断には UAD アッセイも使用された(5)。初回エピソードの比較では、市中肺炎において PCV13 群(n=42, 240)で 49 名の症例、プラセボ群(n=42, 256)で 90 名の症例(ワクチン効果 45.6%, 95%信頼区間: 21.8～62.5)が報告された。菌血症を伴わない、非侵襲性市中肺炎では、PCV13 接種群で 33 名の症例、プラセボ群で 60 名の症例(ワクチン効果 45.0%, 95%信頼区間: 14.2～65.3)が報告された。IPD では、PCV13 接種群で 7 名、プラセボ群で 28 名(ワクチン効果 75.0%, 95%信頼区間で 41.4～90.8)の症例が報告された。Intention-to-treat 分析でも同様の効果が得られた(市中肺炎: 37.7%, 菌血症を伴わない非侵襲性市中肺炎: 41.1%, IPD: 75.8%であった)。全ての原因による市中肺炎については、PCV13 接種群で 747 症例、プラセボ群で 787 例が報告された(ワクチン効果 5.1%, 95%信頼区間: -5.2～14.2)。以上の結果から、65 歳以上の高齢者において、PCV13 はワクチン血清型による菌血症を伴う肺炎を 45.6% 予防し、ワクチン血清型による菌血症を伴わない市中肺炎を 45.0% 予防し、ワクチン血清型による

IPD を 75.0% 予防した。しかしながら、全ての原因による市中肺炎に対する効果は認められなかった(39)。

(3) 予防接種の目的

効能・効果（承認事項）

高齢者*に対する肺炎球菌（血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 及び 23F）による感染症の予防

* 接種上の注意において、本剤の接種は 65 歳以上の者に行うこととされている。

(4) 安全性

海外の臨床試験において肺炎球菌ワクチン未接種の 60～64 歳の年齢群で PCV13 もしくは PPSV23 を接種した副反応の頻度を表 2 に示した(30)。重度の発赤 (>10.0 cm) は PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 0%、重度の腫れ (>10.0 cm) は PCV13 が 0.6%、PPSV23 が 1.1%、重度の痛みは、PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 8.6%、重度の腕の動作制限は PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 4.3% であった。PCV13、PPSV23 接種後の局所及び全身反応はほぼ同等であった。

海外の臨床試験において肺炎球菌ワクチン既接種の 70 歳以上の年齢群における PCV13 もしくは PPSV23 を接種した副反応の頻度を表 3 に示した(31)。重度の発赤 (>10.0 cm) は、PCV13 が 1.7%、PPSV23 が 4.8%、度の腫れ (>10.0 cm) は、PCV13 が 0%、PPSV23 が 4.8%、重度の痛みは、PCV13 が 1.3%、PPSV23 が 2.3%、重度の腕の動作の制限は、PCV13 が 0.7%、PPSV23 が 3% であった。PCV13 接種群より PPSV23 接種群において局所及び全身反応が有意に多かった。いずれの場合でも重篤な副反応は報告されていない。

国内における 80 歳以上の高齢者を対象とした PCV7 接種群 (n=51) もしくは PPSV23 接種群 (n=49) の副反応の検討では、いずれの群においても重度の局所及び全身反応は認められなかった(32)。また、国内の 65 歳以上の高齢者 (n=107-116) を対象とした PCV13 接種後の副反応の検討では、38℃ から 38.5℃ 未満の発熱が 0.9% に、全身倦怠感、頭痛、新たな筋肉痛はそれぞれ 28.5%、24.7%、23.4% に認められた(33)。

表2:肺炎球菌ワクチン未接種の成人における接種14日後までの局所および全身反応

		60-64歳グループ		
局所反応		PCV13%	PPSV23%	p-Value
発赤	何らかの反応	20.2	14.2	0.123
	軽度 ≥ 2.5 cm \sim ≤ 5.0 cm	15.9	11.2	0.193
	中程度 > 5.0 cm \sim ≤ 10.0 cm	8.6	4.9	0.169
	重度> 10.0 cm	1.7	0	0.095
腫れ	何らかの反応	19.3	13.1	0.103
	軽度 ≥ 2.5 cm \sim ≤ 5.0 cm	15.5	10.1	0.12
	中程度 > 5.0 cm \sim ≤ 10.0 cm	8.2	4.4	0.15
	重度> 10.0 cm	0.6	1.1	0.689
痛み	何らかの反応	80.1	73.4	0.052
	軽度、症状を我慢できるレベル	78.6	68.6	0.005
	中程度、通常の作業が妨げられるレベル	23.3	30	0.125
	重度、痛みにより支障のあるレベル	1.7	8.6	0.003
腕の動作の制限	何らかの反応	28.5	30.8	0.633
	軽度、腕の動作に支障のある程度	26.9	29.3	0.609
	中程度、腕を頭の上にはあげられないが、肩より上にはあげられる程度	2.2	3.8	0.536
	重度、腕を肩より上にはあげられないレベル	1.7	4.3	0.147
何らかの局所反応		82.2	75.9	0.052
全身性の事象				
発熱	何らかの発熱(≥ 38 °C)	4	1.1	0.096
	軽度 (≥ 38 °C、しかし < 38.5 °C)	4	1.1	0.096
	中程度 (≥ 38.5 °C、しかし < 39 °C)	0.6	0	0.525
	重度(≥ 39 °C、しかし≤ 40 °C)	0	0	> 0.99
	40 °Cを超える発熱	0	0	> 0.99
倦怠感		63.2	61.5	0.717
頭痛		54	54.4	0.93
悪寒		23.5	24.1	0.919
発疹		16.5	13	0.344
吐気		3.9	5.4	0.546
食欲減退		21.3	21.7	0.937
新たに引き起こされる筋肉痛		56.2	57.8	0.715
筋肉痛の増強		32.6	37.3	0.297
新たに引き起こされる関節痛		24.4	30.1	0.195
関節痛の増強		24.9	21.4	0.416
何らかの全身性の症状		82.6	82.1	0.907

文献30

表3: 70歳以上のPPSV23既接種における接種後14日までの局所および全身症状

	PCV13 vs. PPSV23		
	PCV13 (%)	PPSV23 (%)	p-Value
局所反応			
発赤			
何らかの反応	10.8	22.2	<0.001
軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	9.5	13.5	0.129
中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	4.7	11.5	0.002
重度 > 10.0 cm	1.7	4.8	0.028
腫れ			
何らかの反応	10.4	23.1	<0.001
軽度 ≥ 2.5 cm $\sim \leq 5.0$ cm	8.9	14	0.048
中程度 > 5.0 cm $\sim \leq 10.0$ cm	4	13.6	<0.001
重度 > 10.0 cm	0	4.8	<0.001
痛み			
何らかの反応	51.7	58.5	0.062
軽度、症状を我慢できるレベル	50.1	54.1	0.284
中等度、通常の作業が妨げられるレベル	7.5	23.6	<0.001
重度、痛みにより支障のあるレベル	1.3	2.3	0.539
腕の動作の制限			
何らかの反応	10.5	27.6	<0.001
軽度、腕の動作に支障のある程度	10.3	25.2	<0.001
中等度、腕を頭の上にはあげられないが、肩より上にはあげられる程度	0.3	2.6	0.02
重度、腕を肩より上にあげられないレベル	0.7	3	0.042
何らかの局所反応	56.5	64.1	0.033
何らかの発熱(≥ 38 °C)	1	2.3	0.253
軽度 (≥ 38 °C、しかし < 38.5 °C)	1	2	0.535
中等度 (≥ 38.5 °C、しかし < 39 °C)	0	0	> 0.999
重度 (≥ 39 °C、しかし ≤ 40 °C)	0	0.3	0.509
40 °Cを超える発熱	0	0	> 0.999
倦怠感	34	43.3	0.011
頭痛	23.7	26	0.51
悪寒	7.9	11.2	0.162
発疹	7.3	16.4	<0.001
吐気	1.7	1.3	0.808
食欲減退	10.4	11.5	0.688
新たに引き起こされる筋肉痛	36.8	44.7	0.034
筋肉痛の増強	20.6	27.5	0.039
新たに起こった関節痛	12.6	14.9	0.413
関節痛の増強	11.6	16.5	0.081
痛み止めの使用	22	26.6	0.169
解熱薬の使用	3	6.2	0.059
何らかの全身性の症状	60.3	68.2	0.02

文献31

2. 予防接種の実施（スケジュール）について

成人における PCV13 の接種

英国において、肺炎球菌ワクチン未接種の 50～59 歳、60～69 歳および 70 歳～81 歳のグループにおいて血清特異的 IgG 濃度を測定した成績では、PCV13 を接種した場合、PPSV23 と同等の免疫原性が報告されている (36)。一方、わが国の肺炎球菌ワクチン未接種の 50～64 歳の成人と 65 歳以上の高齢者に対する PCV13 単回接種の血清オプソニン活性の比較検討では、65 歳以上の高齢者が、50～64 歳の成人より高かった (33)。

PCV13 接種後の PPSV23 の接種間隔について

PCV13 と PPSV23 の追加接種の間隔について、PCV13 接種後 6 か月～4 年以内に PPSV23

を追加接種した場合にその安全性と両ワクチンに共通な血清型特異抗体のブースター効果が確認されている(31-35)。この PCV13-PPSV23 の接種間隔を 55 歳～70 歳の成人において、2 ヶ月と 6 ヶ月で比較した場合、免疫応答は同等であったが、副反応の頻度が接種間隔 2 ヶ月の場合で有意に多かった(38)。

PPSV23 接種後の PCV13 の接種間隔について

PPSV23 接種後の PCV13 追加接種について、PCV13 追加接種によって先行する PPSV23 接種後以上の免疫応答は得られないものの、1 年の間隔が保たれば、その安全性には問題が無いことが確認されている(34)。

3. 総合的な評価

(1) 疾病負荷の評価

わが国の 2013～2014 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 2.85 (/10 万人・年) であり、届け出時点での致命率は 9.1% である(12)。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。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 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 に含まれる血清型の減少と PCV7 に含まれない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起こっている。最近のわが国の 65 歳以上の高齢者における IPD 及び市中発症肺炎球菌性肺炎患者の原因菌の PCV13 及び PPSV23 に含まれる血清型の割合は、IPD でそれぞれ 46.0%, 66.5%, 及び市中発症肺炎球菌性肺炎で 54%, 67% であった(16, 27)。今後も 65 歳以上の高齢者における IPD 及び市中発症肺炎球菌性肺炎の原因菌の PCV13 及び PPSV23 に含まれる割合は今後も減少することが予想され、原因菌の血清型分布の推移を監視する必要がある。

(2) ワクチンの評価

オランダで実施された CAPITA 試験において、PCV13 は 65 歳以上の高齢者におけるワクチン血清型による菌血症を伴う肺炎を 45.6% 予防し、ワクチン血清型による菌血症を伴わない市中肺炎を 45.0% 予防し、さらにワクチン血清型による IPD を 75.0% 予防した。しかしながら、全ての原因による市中肺炎に対する効果は認められなかった(39)。

これまでに 65 歳以上の高齢者を対象とした PCV13 の臨床効果に関する検討は、国内外で CAPITA 試験以外では実施されていない。しかしながら、本試験は PCV13 接種群とのプ

ラセボ対照比較試験であったため、PCV13 と PPSV23 の臨床効果を直接比較することはできない。

ワクチンの安全性に関して、国内外における PCV13 および PPSV23 接種後の臨床試験では、いずれの場合でも予防接種と因果関係を認める死亡例等の重篤な副反応は報告されていない。海外での肺炎球菌ワクチン未接種の 60～64 歳の年齢群では局所及び全身反応はほぼ同等、70 歳以上の PPSV23 既接種者では PCV13 接種群より PPSV23 接種群において局所及び全身反応が有意に多かった。

(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*: A 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. 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.
4. 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
5. Pride MW, Huijts S, Wu K, Souza V, Passador S, Tindler 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.
6. 常彬、大西真、朴貞玉、明田幸宏. IASR 莢膜膨潤化法と遺伝子増幅法による肺炎球菌の血清型決定. 34:67-68, 2013
7. 田村和世、早川路代、服部裕美、明田幸宏、大石和徳. IASR 肺炎球菌特異抗体測定とその役割. 34:66-67, 2013
8. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 378: 1962-1973, 2011.
9. 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
10. Miller E, et al.: 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.
11. 庵原俊昭、他. 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 (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 研究代表者: 庵原俊昭) 平成 25 年度総括・分担研究報告書 p7-13. 2014 年 3 月
12. 大日康史、牧野友彦. 感染症発生動向調査での侵襲性肺炎球菌・インフルエンザ菌感染症の記述及び小児の庵原班との比較. 成人の重症肺炎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 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者：大石和徳) 平成 26 年度総括・分担研究報告書 p9-15. 2015 年 3 月

13. 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.

14. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Internal medicine.* 52:317-324, 2013.

15. 牧野友彦、他. 震災地の高齢者における肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する研究 (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 研究代表者：大石和徳) 平成 24 年度総括・分担研究報告書 p9-23. 2013 年 3 月

16. 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.

17. Sherwin R, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 208: 1813-1820, 2013

18. 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.

19. 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.

20. 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.* 2006;115(2):75-85.

21. 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

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 常 彬、他. 成人の重症肺炎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 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 研究代表者: 大石和徳) 平成 26 年度総括・分担研究報告書 p63-67. 2015 年 3 月
28. Chiba N, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal diseases in Japan. *Epidemiol Infect* 138:61-68, 2010
29. Isozumi R, Ito Y, Ishida T, Osawa M, Hirai T, Ito I, et al. Genotypes and related factors reflecting macrolide resistance in pneumococcal pneumonia infections in Japan. *J Clin Microbiol.* 45:1440-1446, 2007
30. 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.
31. 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.
32. Namkoong H, 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.
33. Shiramoto M, Irie S, Juergens C, Yamaji M, Tamai S, Aizawa M, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine when administered to healthy Japanese adults aged ≥ 50 years An open-label trial. *Hum Vaccin Immunother.* 10:1850-1858, 2014
34. 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-naive adults 60-64 years of age. *Vaccine.* 32:2364-2374, 2014.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372:1114-1125, 2015.