

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

**肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用）
作業チーム報告書（案）**

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

肺炎球菌ワクチン作業チーム

「評価・分析編」

肺炎球菌コンジュゲートワクチン(小児用)の考え方

生物学的製剤基準上の名称：沈降 7 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

対象疾病

ワクチンに含まれている血清型の肺炎球菌に起因する侵襲性感染症（本来であれば菌が存在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態）、肺炎、中耳炎。

(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、予後、後遺症

肺炎球菌は、特に乳幼児においては、血液中に侵入し、菌血症を起こすことがある。菌血症では発熱が主症状である。菌血症から敗血症に進展すると、血圧低下、DIC、臓器不全などの重篤な症状を呈する。菌血症から髄膜炎をきたすと、発熱、頭痛、意識障害、項部硬直、痙攣などが見られる。

ii) 鑑別を要する他の疾患

他の細菌による菌血症/髄膜炎、ウイルス性髄膜炎

iii) 検査法

培養、抗原検査、PCR（キット化された PCR 体外診断薬は無い）

② 疫学状況

i) わが国における状況

罹患率^{1,2}

5 歳未満人口 10 万人当たり・年

髄膜炎以外の侵襲性感染症 18.8 (2008 年) 21.0 (2009 年)

髄膜炎 2.9 (2008 年) 2.6 (2009 年)

人口比率で算出した国内の年間患者発生数(人)

髄膜炎以外の侵襲性感染症 1022 (2008 年) 1139(2009 年)

髄膜炎 155 (2008 年) 142 (2009 年)

1 髄膜炎以外の侵襲性感染症（主として菌血症）については、血液培養を積極的
2 に行っている県では罹患率が高いため¹、実数より過少見積もりされている可能
3 性がある。発熱で受診した乳幼児の約 0.2%に菌血症がみられたとの報告もある
4 ³。

5 6 ii) 予後、後遺症

7 髄膜炎が治癒した場合でも、難聴、精神発達遅滞、四肢麻痺、てんかんなどの
8 重度の後遺症が残ることがある。抗菌療法の発達した現代においても肺炎球菌
9 性髄膜炎の予後に改善はみられず、治癒 88%、後遺症 10%、死亡 2%であった
10 と報告されている¹。

11 12 iii) 保菌者の割合

13 小児では無症状のまま上咽頭に保菌している場合が多い。健診時の調査では、
14 3-4 ヶ月健診時で 17.3%, 6-7 ヶ月健診時で 27.5%, 9-10 ヶ月健診時で 36.2%, 18
15 ヶ月検診時で 47.8%が肺炎球菌の保菌者であったとの報告がある⁴。この研究で
16 は、肺炎球菌の上咽頭保菌のリスク因子として兄弟（年長の兄弟 1 人の場合の
17 オッズ比 3.5 [95% CI:2.6-4.7], $p<0.001$; 2 人以上の場合のオッズ比 3.9 [95%
18 CI:2.8-5.3], $p<0.001$ ）、集団保育(12 ヶ月未満で保育開始した場合のオッズ比 3.5
19 [95% CI:2.4-5.1], $p<0.001$; 12 ヶ月以上で保育開始した場合のオッズ比 1.7 [95%
20 CI:1.3-2.3], $p<0.001$)が示されている。一方、同居高齢者の存在は小児の上咽頭
21 保菌のリスク因子とはなっていない(オッズ比 1.1 [95% CI:0.81-1.4], $p=0.445$)。
22 上咽頭に存在する菌が何らかのきっかけで血液中に入った場合、菌血症から敗
23 血症や髄膜炎を起こす。また、直接進展すると肺炎などの下気道感染症や中耳
24 炎を起こす。

25 26 iv) 感染経路

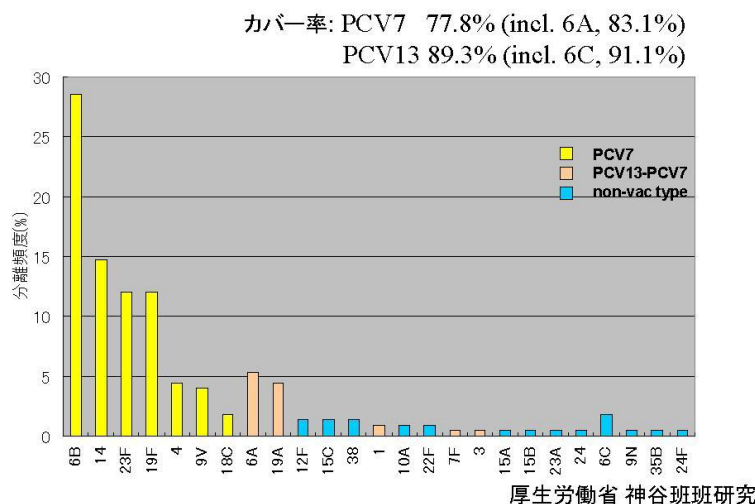
27 ヒト - ヒトの飛沫感染である。

28 29 ③ 治療法

30 全身管理、抗菌薬投与（実際に臨床現場で投与されている抗菌薬の種類につい
31 ては文献 5 参照）。近年、 β -ラクタム剤非感受性株の増加に伴い、治療困難な
32 症例が増加している。マクロライドは、耐性菌増加のため肺炎球菌感染症治療
33 薬としては使用されなくなっている。

- 1 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について
 2 (1) ワクチン製剤について
 3 ① わが国で現在利用できるワクチン
 4 7価コンジュゲートワクチン(2010年2月から販売)
 5 ② 製剤の特性
 6 成分
 7 7種類の血清型ポリサッカライド(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)各々にキャリア
 8 アたん白としてCRM₁₉₇(遺伝子改変により毒性をなくしたジフテリア毒素由来たん
 9 白)を結合させたもので、アルミニウムをアジュバントとして含む。
 10 T細胞依存性の抗体産生を惹起し、メモリー効果をもたらす。
 11
 12 (2) 予防接種の効果
 13 ① ワクチンのカバー率
 14 肺炎球菌には93種類の血清型があり、ワクチンは、そのうちの一部の血清型に
 15 対して効果がある。
 16 図1に2007/7-2010/1までの期間に、9県(福島、新潟、千葉、三重、岡山、
 17 高知、福岡、鹿児島、沖縄[2009/4-2010/1])における全例調査で見られた小児
 18 侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型を示す¹。
 19
 20 図1

小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)

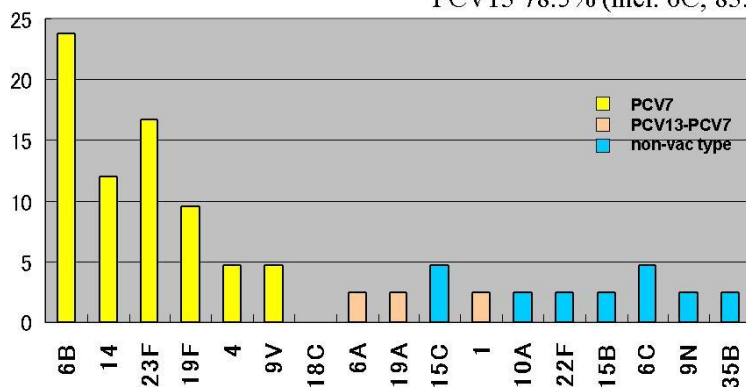


- 21
 22 7価コンジュゲートワクチンのカバー率は77.8%、7価コンジュゲートワクチン
 23 に含まれている6Bと交差免疫性を示す6Aを算入した場合のカバー率は83.1%
 24 であった。

- 1 図2に上記9県で起きた髄膜炎から分離された菌の血清型を示す¹。
 2 図2

**小児髄膜炎由来肺炎球菌の血清型 (n=42症例)
 (2007/7-2010/01)**

カバー率: PCV7 71.4% (incl. 6A, 73.8%)
 PCV13 78.5% (incl. 6C, 83.3%)



厚生労働省 神谷班班研究

- 3
 4 7価コンジュゲートワクチンのカバー率は71.4%、6Aを算入した場合のカバー率
 5 は73.8%であった。
 6
 7 ② ワクチンの効果
 8 ②-1 コホート研究により示されたワクチンの効果
 9 i) 侵襲性感染に対する効果 (二重盲検試験)
 10 米国カリフォルニア州で行われた37,868人の小児に対する二重盲検試験の結果
 11 を表1に示す(文献6、Table 1より編集)。
 12 表1 7価コンジュゲートワクチンによる侵襲性感染の予防効果

解析法	コントロール群	ワクチン接種群	効果 (%) (95%信頼区間)	P
PP 解析 3回以上接種(16ヶ月未満小児)または3回+追加接種1回(16ヶ月以上小児)群での比較	17*	0*	100* (75.8-100)*	<0.0001*
	39	1	97.4 (82.7-99.9)	<0.001
ITT 解析 1回以上の接種群での比較	49	3	93.9 (79.6-98.5)	<0.001

13 *: 中間解析の結果

1 PP 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染
 2 を 97.4%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 1 例は、4 回接種
 3 後に見られた血清型 19F 肺炎球菌による肺炎、菌血症であった。
 4 ITT 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染
 5 を 93.9%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 3 例の血清型は、
 6 上記の 19F、急性骨髄性白血病でみられた 19F、ワクチン 1 回接種後の 6B であ
 7 った。
 8 ワクチンに含まれない血清型を含め、いずれかの血清型の肺炎球菌が分離され
 9 た症例数は、コントロール群：ワクチン接種群で 55：6、効果 89.1% (95%信頼
 10 区間 73.7-95.8%)、 $P < 0.001$ であった。

11
 12 この治験における、血清型ごとの分離症例数の比較を表 2 に示す(文献 6、Table
 13 2 より編集)。

14
 15 表 2 血清ごとの症例数の比較

血清型	コントロール群	ワクチン接種群	効果 (%) (95%信頼区間)
19F	13	2	84.6 (32.0-98.4)
14	11	0	100 (60.2-100)
18C	9	0	100 (49.3-100)
23F	6	0	100 (15.1-100)
6B	7	1	85.7 (-11.2-99.7)
9V	3	0	100 (-142-100)
4	0	0	

16
 17 血清型 19F および 6B の肺炎球菌は、ワクチン接種群からそれぞれ 2 例、1 例分
 18 離されたために、ワクチンの効果は 84.6%、85.7%となった。しかし、他の血清
 19 型肺炎球菌は、ワクチン接種群からは分離が見られず、高いワクチンの効果が
 20 示された。血清型 4 はワクチン群からもコントロール群からも分離されなかつ
 21 た。

22
 23 ii) 肺炎に対する効果

24 ii)-1 二重盲検試験 (二重盲検試験)

25 米国カリフォルニア州で行われた 37,868 人の小児に対する二重盲検試験の結果
 26 を表 3 に示す(文献 7, Table 2, 文献 8 Table 1 より編集)。

27

1 表3 7価コンジュゲートワクチンによる肺炎の予防効果(臨床症状および胸部
2 部X線写真で診断された肺炎、1000人・年あたりの症例数)

解析法	コントロール 群	ワクチン 接種群	効果(%) (95%信頼区 間)	P
PP解析 3回以上接種(16ヶ月未 満小児)または3回+追 加接種1回(16ヶ月以上 小児)群での比較	11.0	8.7	20.5 (4.4-34.0)	0.02
			30.3* (10.7-45.7)	0.0043*
ITT解析 1回以上の接種群での 比較	10.1	8.3	17.7 (4.8-28.9)	0.01
			25.5* (6.5-40.7)	0.011*

3 *, WHO基準による胸部X線写真の読影をおこなった場合の数字(文献8)

4

5 PP解析においてもITT解析においても、すべての肺炎(起炎菌を特定しない)
6 に対する防止効果が、統計的な有意差をもって示された。

7

8 iii) 中耳炎に対する効果(二重盲検試験)

9 米国カリフォルニア州で行われた37,868人の小児に対する二重盲検試験では、
10 7価コンジュゲートワクチン接種により1歳未満児の中耳炎による受診が8.2%
11 減少(95%信頼区間5.1-11.1)、1歳から2歳児の中耳炎による受診が8.7%減少
12 (95%信頼区間5.8-11.6)したことが示されている⁹。

13 フィンランドで実施された1,662人の乳幼児を対象とした二重盲検試験におい
14 ては、7価コンジュゲートワクチン接種により、ワクチン含有血清型肺炎球菌に
15 による中耳炎が57%減少(95%信頼区間44-67)している¹⁰。

16

17 ②-2 観察研究により示されたワクチンの効果

18 (ワクチン接種率拡大による直接および間接効果を見ている)

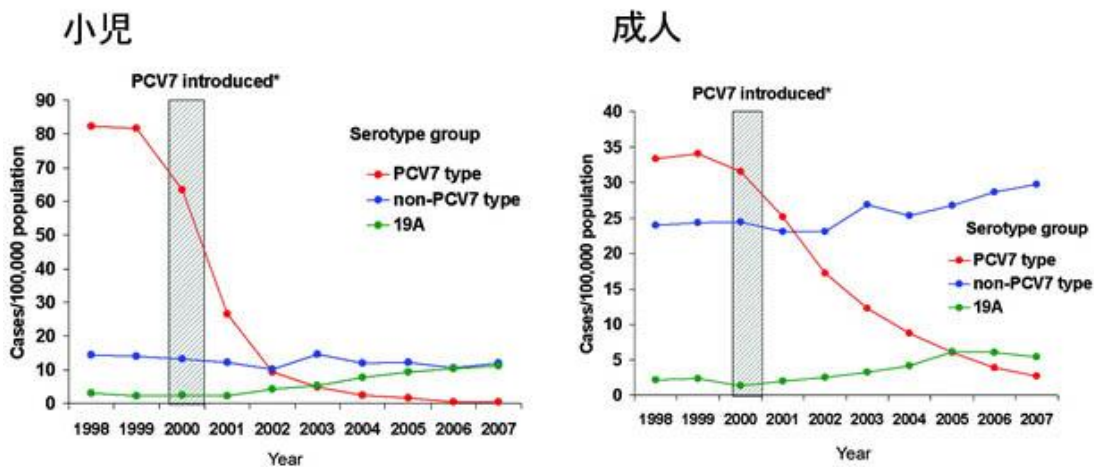
19 i) 侵襲性感染の変化

20 i)-1 米国における変化

21 米国では2000年に7価コンジュゲートワクチンが導入され、2006年生まれの小
22 児のワクチンの接種率は93%に達する。この高い接種率により、ワクチン接種
23 をした小児のワクチン含有血清型による侵襲性感染症が顕著に減少下だけでな
24 く、ワクチン接種を行っていない成人のワクチン含有血清型による侵襲性感染

1 の減少が見られている¹¹ (図3)。

2 図3 米国における小児及び成人の侵襲性感染症罹患率の経年変化



3

4 PCV7, 7価コンジュゲートワクチン、non-PCV7 type の中には19Aは含まれていない

5

6 7価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による5歳未満小児の侵襲性感染
7 罹患率は、ワクチン導入前には81.9人/10万人・年であったものが、2006-2007
8 年には0.4人/10万人・年にまで減少した。しかし、ワクチンに含まれない血清
9 型による侵襲性感染罹患率の上昇が見られ、中でも19Aによるものが2.6人/10
10 万人・年から11.1人/10万人・年と増大している。

11 また、ワクチン接種を受けていないにもかかわらず、65歳以上高齢者の侵襲性
12 感染罹患率は、60.1人/10万人・年から37.9人/10万人・年と減少が見られて
13 いる。これは7価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による侵襲性感染
14 が減少したためである(図3)。ワクチン接種を受けた小児の上咽頭に存在する肺
15 炎球菌が減少し、その結果、高齢者の感染も減少したと考えられている(集団
16 免疫効果)。

17

18

1 i)-2 米国以外の国における変化

2 米国以外の国でも接種率拡大・定期接種化により肺炎球菌侵襲性感染の減少が
3 見られている（表 4）。

4

5 表 4 7 価コンジュゲートワクチン定期接種化前後の侵襲性感染の変化

国名	定期接種 導入年	接種率	調査年 効果	文 献
オーストラリア	2001 (先住民 子供) 2005 (すべて の子供)	84.6% (先住民子 供) 91.2% (先住民以 外の子供)	2002 vs . 2006 2 歳未満の全血清型侵襲性感染 が 75%減少 2-14 歳の全血清型侵襲性感染 が 65%減少	12
カナダ アルバータ州 カルガリー	2002	91% (3 回接種) 84% (4 回接種)	1998-2001 vs. 2003-2007 6-23 ヶ月の全血清型侵襲性感 染が 77%減少 6-23 ヶ月のワクチン型侵襲性 感染が 86%減少	13
フランス	2006	56% (3 回接種 として出 荷数から 算出)	2001-2002 vs. 2006 2 歳未満のワクチン型菌血症 64% 減少 2 歳未満のワクチン型髄膜炎が 81%減少	14
ドイツ	2006	<80% (4 回接種 として出 荷数から 算出)	1997-2003 vs. 2007-2008 2 歳未満の全血清型侵襲性感染 が 56%減少	15
ノルウェー	2006	約 80% (3 回接種)	2004-2005 vs. 2007 2 歳未満の全血清型侵襲性感染 が 52%減少 1 歳未満のワクチン型侵襲性感 染症が 92%減少	16

6

7

8

1 ii) 肺炎の変化

2 米国では7価コンジュゲートワクチンの導入後(2001-2004年)に2歳未満小児に
3 おける肺炎球菌性肺炎による入院が導入前(1997-1999年)と比較して65%減少し、
4 また18-39歳の成人においても30%減少している¹⁷。

7 ③ その他に期待される効果

8 細菌性髄膜炎は生命に関わるため、小児の初期診療において見逃せない疾患であ
9 る。発熱した児に対しては、潜在的に細菌性髄膜炎などの重症感染症への不安
10 があるため、医師においては抗菌剤の過剰投与につながり、患者家族において
11 は時間外救急受診へとつながる。7価コンジュゲートワクチンとHibワクチンが
12 広く普及することにより、抗菌剤使用の削減、耐性菌の減少、時間外救急受診
13 の減少が期待される。

16 (3) 予防接種の目的

17 効能・効果(承認事項)

18 ワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する侵襲性感染症の予防

19 米国では、ワクチンに含まれる型の肺炎球菌による5歳未満小児の侵襲
20 性感染は、ワクチン導入前81.9人/10万人・年であったものが、2006
21 -2007年には0.4人/10万人・年にまで減少した¹¹。わが国においても
22 定期接種化により、5歳未満小児の侵襲性感染罹患率を1人/10万人・
23 年未満にすることを目的とする。

25 わが国においては承認されていないが、副次的に期待される効果

26 ワクチン接種児における肺炎、中耳炎の減少。

28 また、定期接種化による集団免疫効果として以下のことが期待される。

29 ワクチン未接種児におけるワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する
30 侵襲性感染症の減少

32 高齢者におけるワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する侵襲性感染
33 症の減少

1 (4) 安全性

2

3 副反応に関する情報を表 5 および表 6 に示す。

4 表 5 国内臨床試験において観察された副反応率 (添付文書より記載)

	1 回目接種 181 例	2 回目接種 177 例	3 回目接種 174 例	4 回目接種 169 例
注射部位紅班	80.7%	79.7%	75.3%	71.0%
注射部位硬結・腫脹	71.8%	74.0%	68.4%	64.5%
発熱 (37.5°C 以上)	24.9%	18.6%	24.7%	22.5%
易刺激性	20.4%	18.1%	14.9%	11.2%
傾眠状態	21.5%	13.0%	15.5%	10.7%
注射部位疼痛・圧痛	12.7%	16.9%	7.5%	13.6%

5

6 肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの副反応 (注射部位発赤 26.2%、注射部位
7 腫脹 23.1%) と比べ、局所反応は高率に見られる。しかし、脳炎、脳症、痙攣、
8 運動障害、神経障害といった重篤な副反応は観察されなかった。

9

10 表 6 海外臨床試験における局所反応の出現率¹⁸ (電話調査により収集された局
11 所反応)。

	1 回目接種 2890 例	2 回目接種 2725 例	3 回目接種 2538 例	4 回目接種 599 例
紅班	359 (12.4%)	389 (14.3%)	386 (13.8%)	76 (12.7%)
硬結	315 (10.9%)	335 (12.3%)	324 (12.8%)	68 (11.4%)
圧痛	801 (28.0%)	681 (25.2%)	647 (25.6%)	218 (36.5%)

12 国内外での注射部位局所反応の出現率の差は投与方法 (国内、皮下注射; 海外
13 筋肉内注射) の差によるものが考えられる。

14

15

16 (5) 医療経済学的な評価

17 ① 先行研究 (神谷ら)¹⁹

18 7 価コンジュゲートワクチン接種率を 100%、接種回数を 4 回とした場合、わが
19 国におけるワクチン接種の総費用は 296 億円、ワクチン接種により削減される
20 費用は、髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎でそれぞれ 34 億円、29 億円、14 億円、
21 610 億円、総額 687 億円と計算されている。また、米国と同様の集団免疫効果

1 を期待した場合、肺炎による入院医療費削減は 5 年間で 613 億円と計算されて
2 いる。

3 ② 海外で行われた経済評価の文献レビュー

4 小児の肺炎球菌感染症に対する施策として 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチ
5 ン (PCV-7) の導入もしくは皆接種制度 (universal vaccination) を実施した場
6 合の費用対効果を評価する研究が行われている。表 7 に PubMed に収載された
7 最近 10 年間に先進諸国で行われた 16 の代表的研究を示した。分析立場は、1)
8 保健医療費支払者の視点 (保健医療費のみで評価する) と 2) 社会の視点 (保健
9 医療費と非保健医療費と生産性損失の合計で評価する) に分けられる。さらに、
10 ワクチン非接種の小児、成人に対する感染予防 (集団免疫効果) を考慮した分
11 析も実施されている。

12

13 表 7 肺炎球菌ワクチン (小児用) の医療経済評価の文献レビュー

国 筆頭著者, 年	ワクチン 対象者	結果
USA Lieu 2000 ²⁰	2,4,6ヶ月と1歳 (4回投与)	支払者の視点で 1,469 万円 /QALY 獲得、社会の視点で 668 万円/QALY 獲得
USA Ray 2006 ²¹	2, 4, 6ヶ月 (3回又は4回投与)	集団免疫効果を考慮しない場合 は 935 万円/QALY 獲得だが、集 団免疫効果を考慮すると 36 万円 /QALY 獲得に改善
UK McIntosh 2003 ²²	2~4ヶ月と1歳 (4回投与)	支払者の視点で 416 万円/生存 年延長
UK McIntosh 2005 ²³	2~4ヶ月と1歳 (4回投与)	集団免疫効果を考慮した場合、 58 万円/生存年数延長に改善
UK Melegaro 2004 ²⁴	2, 4, 6ヶ月 (3回投与)	支払者の視点で 761 万円/QALY 獲得
Spain Asensi 2004 ²⁵	2,3,4ヶ月と12~15ヶ月 (4回投与)	支払者の視点で 258 万円/生存 年延長、社会の視点で費用削減
Spain Navas 2005 ²⁶	2,4,6,12-15ヶ月 (4回投与)	支払者の視点で 922 万円/DALY 回避、社会の視点で 509 万円 /DALY 回避
Norway Wisløff 2006 ²⁷	3, 5, 12, 15ヶ月 (3又は4回投与)	支払者の視点で 1607 万円 /QALY 獲得、社会の視点で 643 万円/QALY 獲得、集団免疫効 果を含むと 425 万円/QALY 獲得 に改善
Netherland	乳幼児	支払者の視点で 913 万円/QALY

Bos 2003 ²⁸		獲得、社会の立場で 818 万円 /QALY 獲得
Italy Marchetti 2005 ²⁹	2,4,6 ヶ月 (3 回投与)	支払者の視点で 440 万円/生存年延長、社会の視点で 304 万円 /生存年延長
Finland Salo 2005 ³⁰	乳幼児 (4 回投与)	支払者の視点で 512 万円/QALY 獲得、社会の視点で 328 万円 /QALY 獲得
Germany Claes 2003 ³¹	乳幼児 (4 回投与)	支払者の視点で 837 万円/生存年延長、社会の視点で費用削減
Switzerland Ess 2003 ³²	6 ヶ月,6-11 ヶ月, 12-23 ヶ月 (4 回投与)	支払者の視点で 336 万円/QALY 獲得、社会の視点で 305 万円 /QALY 獲得
Canada Lebel 2003 ³³	6 週~6 ヶ月(3 回投与)	支払者の視点で 1265 万円/生存年延長、社会の視点で 645 万円 /生存年延長
Canada De Wales 2003 ³⁴	乳幼児 (4 回投与)	社会の視点で 1023 万円/生存年延長
Australia Butler 2004 ³⁵	2, 4, 6, 12-15 ヶ月 (4 回投与)	支払者の視点で 1863 万円/生存年延長、981 万円/DALY 回避

1 注) 換算レート (2010 年 10 月 4 日現在)

日本 円	米 ドル	イギリス ポンド	ユーロ	スイス フラン	カナダ ドル	オーストラリア ドル
100	1.198	0.758	0.871	1.169	1.222	1.235

2

3 医療経済評価に用いられたワクチン価格 (安いものから順に記載、複数の価格
4 がある場合は高額のものを記載)

5 イタリア 4668 円、オランダ 6086 円、フィンランド 6235 円、ノルウェー 6464
6 円、カナダ 6773 円、スペイン 7837 円、オーストラリア 8892 円、スイス 9276
7 円、アメリカ 9406 円、ドイツ 9440 円、イギリス 10664 円

8

9 3. 厚生労働科学研究班による分析

10 平成 21 年 0 歳人口による出生コホート (107.8 万人) を対象に、肺炎球菌コ
11 ンジュゲートワクチン (小児用) を投与した場合と投与しなかった場合の QALY
12 (quality-adjusted life year) 並びに医療費の比較を行った。米国で実施された
13 Lieu ら²⁰ のマルコフモデル (図 4) に従って、肺炎球菌による感染症として髄
14 膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化すると仮定し

1 て分析を行った。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班
2 長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い分析期間
3 は生涯、割引率は年率 3%とし、感度分析で年率を 0%から 5%に変化させた場
4 合の影響を見た。また、接種率は 2008 年麻疹ワクチン接種実績相当（1 歳 94.3%、
5 5 歳 91.8%、13 歳 85.1%）とした。医療費に関しては保健医療費のみを考慮し
6 た場合（保健医療費支払者の視点）と、保健医療費に加え、非保健医療費と生
7 産性損失を考慮した場合（社会の視点）に分けて分析を行った。その他、ワク
8 チン効果、移行確率、医療費等に関するデータは先行研究に従った¹⁹。

9 その結果を表 8 に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じた場合の
10 効用値を難聴 (0.675)、水頭症 (0.675)、てんかん (0.664)、発育遅滞 (0.350)、
11 麻痺 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の 1 人当
12 たりの QALY は 29.9680QALY、非投与の場合は 29.9675QALY であり、ワクチ
13 ン投与によって 0.0004QALY 余分に獲得出来る、これを出生コホート 107.0 万
14 人当たりで計算し、接種率を考慮すると 438QALY 分に相当する。

15 費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺症にかかる費用が減ること
16 によって、保健医療費としてはコホート全体で総額 242.7 億円の削減、非保
17 健医療費および生産性損失まで加えると総額 590.6 億円の削減となる。さらに
18 早期に死亡することによって失われる生産性費用（死亡費用）は総額 5.4 億円と
19 推計される。一方、予防接種にかかる費用は、ワクチン代と接種代を合わせて 1
20 回 11,109 円（消費税 5%を含む）、4 回接種した場合の総額は、接種率と割引率
21 とを考慮して 442.2 億円となる。

22 保健医療費支払者の視点で分析を行った場合、ワクチン接種費が高額である
23 ため、ワクチン接種によって削減できる保健医療費を上回る。費用効用分析を
24 行った場合、感染予防によって期待される獲得 QALY 数がコホート全体で
25 438QALY と少ないため、ICER（1 QALY を追加で獲得するための費用）は
26 4,554.6 万円となる。これは、ワクチン接種費用の設定によって結果は大きく変
27 動し、ワクチン接種費を 1 回 6,090 円まで下げることによって（dominant にな
28 る閾値）、ワクチン接種費と感染予防によって削減される医療費が同額となる。
29 なお、ワクチン接種費が 1 回 6,090 円以上 6,650 円以下になれば、ワクチン接
30 種費が感染予防による削減医療費を上回るものの、その費用対効果は一般的な
31 閾値である 500 万円/QALY を下回る。

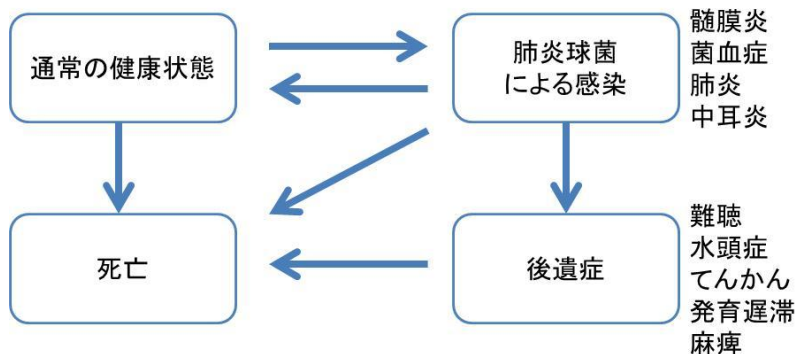
32 一方、社会の視点で分析を行った場合、予防接種費よりもワクチン投与によ
33 って削減できる費用が上回るため、ワクチン投与によって費用削減が期待でき
34 る。死亡費用までも含めた場合の費用便益比は 1.35 となる。この削減費用額は
35 集団免疫効果（herd effect）613 億円を考慮するとさらに大きくなる。なお、集
36 団免疫効果については、ワクチンが定期接種化され（3 回接種）、カバー率を 90%

1 とした。³⁶

2

3

4 図4 マルコフモデル（小児用モデル）



5

6 表8 肺炎球菌ワクチン（小児用）の費用対効果推計

7 <費用効果分析> ワクチン接種費と医療費を考慮

支払者の立場	一人当たりとして計算			コホート全体 107.0 万人		
	(円, QALY)			(億円, QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	41,330	0	41,330	442.2	0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
総コスト	210,395	191,744	18,651	2,251.3	2,051.7	199.6
QALY	29.9680	29.9675	0.0004	32,066,765	32,066,327	438

8 1 QALY を獲得するための費用：(442.2 億円-242.7 億円) / 438 =4,554.6 万

9 円。感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、1 QALY の獲得に

10 必要な費用は 1,684 万円～7,241 万円となる。

11

12 <費用比較分析> 生産性損失を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.0 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
生産性損失	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
疾病費用合計	440,914	496,108	-55,194	4,717.9	5,308.5	-590.6
総費用	482,244	496,108	-13,864	5,160.2	5,308.5	-148.4

1 費用比較 投入費用合計 442.2 億円－疾病費用合計 590.6 億円 =148.4 億円の
 2 削減。 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、削減費用は
 3 130.3 億円～182.0 億円となる。

4

5 <費用便益分析> 死亡損失費用を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
生産性損失も考慮	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
生産性損失	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
死亡損失	207	708	-501	2.2	7.6	-5.4
便益費用合計	441,121	496,816	-55,695	4,720.1	5,316.1	-596.0

6 費用便益比：便益費用合計／投入費用合計 =596.0 億円／442.2 億円=1.35

7 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、費用便益比は 1.30～
 8 1.44 となる。

9

10 3. 予防接種の実施について

11 (1) 予防接種の目的を果たすための接種率

12 ① 接種率の目標とその根拠

13 フランスでは接種率約 56%で 2 歳未満小児のワクチン型肺炎球菌侵襲性感染症の
 14 減少率は 64%である¹⁴。

15 カナダでは接種率 84%で 6-23 ヶ月小児のワクチン型肺炎球菌侵襲性感染症減少
 16 率は 86%である¹³。

17 米国では接種率 93%で 5 歳未満小児のワクチン型肺炎球菌菌血症の減少率は
 18 99.5%である¹¹。

19 わが国では、侵襲性感染罹患率 23.6 人/10 万・年^{1,2}を 1 人/10 万・年にするた
 20 めには(減少率 96%)、集団免疫効果を得ることが必須であり、そのためには
 21 80%-90%の接種率達成を目標としたい。

22

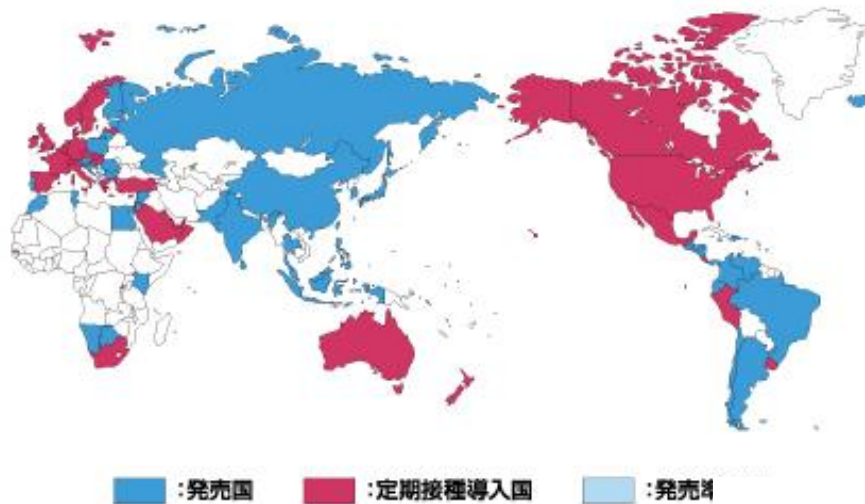
23

1 (2) ワクチンは導入可能か

2 ① 承認状況

3 各国の状況を図5に示す。

4 図5 7価コンジュゲートワクチンの各国での使用状況



製造販売会社資料

5

6

7 7価コンジュゲートワクチンは世界101カ国で承認、98カ国で販売、45カ国で
8 定期接種化されている(2010年2月)。北米、ヨーロッパの多くの国、および東
9 南一東アジア地域では香港、シンガポールで定期接種化されている。

10

11

12 ② 供給体制

13 企業によると、平成23年度については、年間700万本程度の供給は可能とのこ
14 とである。

15

16

17 ③ 勧奨される対象者および接種スケジュール

18 標準：

19 初回免疫を2カ月齢以上7カ月齢未満で開始し、27日間以上の間隔で3回接種
20 した後、追加免疫として、12～15カ月齢の間に1回接種を行う。計4回接種。
21 いずれも皮下注射。

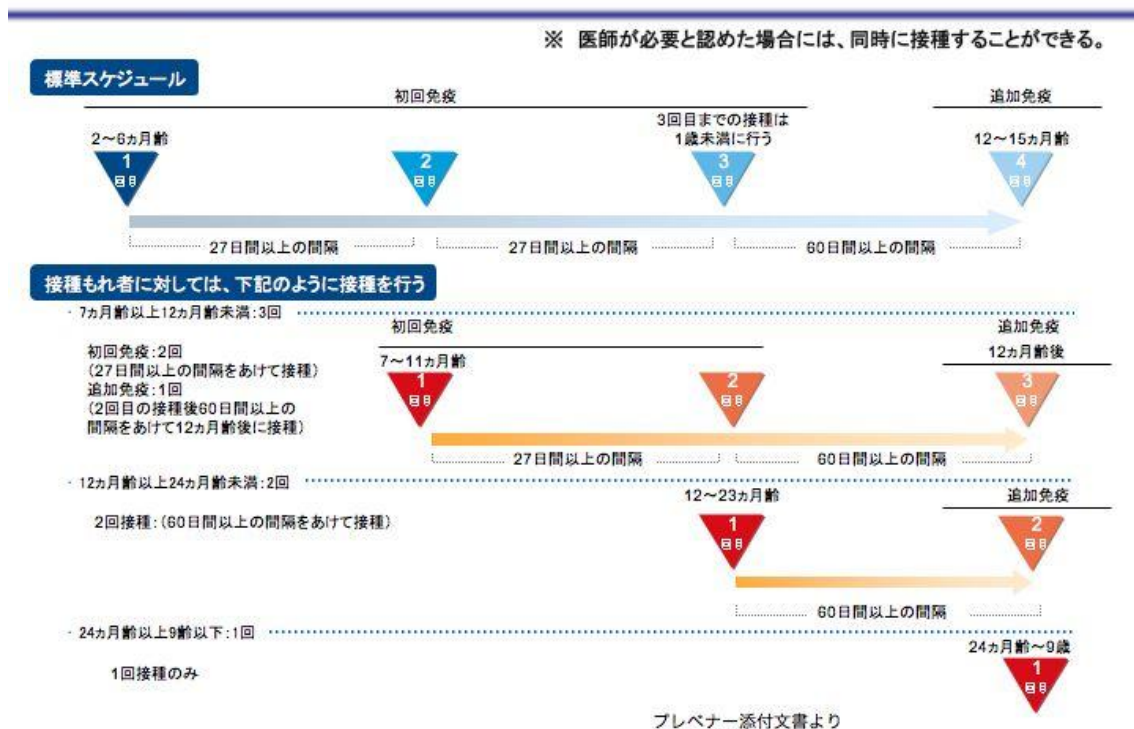
22

23 標準時期に接種開始できなかった場合：

24 7カ月齢以上12カ月未満で接種を開始した際には合計3回、1歳～2歳未満では

- 1 合計 2 回、2 歳以上 9 歳以下は 1 回の接種を行う。いずれも皮下注射。
- 2
- 3 接種スケジュールを図 6 に示す。

図 6 プレベナーの接種スケジュール



- 4
- 5
- 6

7 キャッチアップの必要性

8 千葉県における全例調査では肺炎球菌による侵襲性感染 171 例のうち 2 歳以上 5
 9 歳未満の症例が 30.4% (52/171 症例)、5 歳以上の症例が 7.6% (13/171 症例) で
 10 あったとの報告がある³⁷。また、2005-2006 年の細菌性髄膜炎の全国調査でも、
 11 肺炎球菌性髄膜炎 48 症例の内訳は、0 歳 (24 例)、1 歳 (10 例)、2 歳 (4 例)、
 12 3 歳 (3 例)、4 歳 (3 例)、8 歳 (1 例)、9 歳 (1 例)、11 歳 (2 例) と、2 歳以上
 13 5 歳未満の症例が 20.8% (10/48 症例)、5 歳以上の症例が 8.3% (4/48 症例) を占
 14 めた³⁸。2-4 歳および 5 歳以上の未接種者に対するワクチン接種(キャッチア
 15 ップ)を考慮する必要がある。

16

17 5. 総合的な評価

18 (1) インパクトに対する評価

19 特に乳幼児では肺炎球菌感染により侵襲性肺炎球菌感染症を起こすことがあ

1 る。抗菌療法の発達した現代においても肺炎球菌性髄膜炎の予後に改善はみら
2 れず、治癒 88%、後遺症 10%、死亡 2%と報告されている。加えて近年、薬剤耐性
3 株が増加しており、治療困難な症例が増加している。基本的に発症すれば治療
4 に難渋することもあり、予後不良の可能性も看過できないレベルにあるため、
5 発熱した乳幼児の診療においては医療体制への負担や親の心理的な負担が大き
6 い。また、後遺症が残った場合には、医療および両親の負担は非常に大きいも
7 のとなる。

8 年間発生数は髄膜炎 150 例、髄膜炎以外の侵襲性感染症で約 1000 例を超える
9 と推定されている。しかしながら、これらの数値は診断が確定した例に限られ
10 ているため、実数よりも過小評価されている可能性がある。またこれらの鑑別
11 診断には多くの医療資源が投資されているし、毎年確実に累積するであろう後
12 遺症例に対しては個人的な負担と医療のみならず、介護などの社会的な負担が
13 その生涯にわたって続くため、その影響は多大なものである。

14 (2) ワクチンに対する評価

15 これらの侵襲性肺炎球菌感染症に対する対策として、7 価コンジュゲートワク
16 チンが使用可能であり、多くの国々での使用状況を鑑みるに、これらの接種者
17 における予防効果および安全性はすぐれているものと考えられる。実際にす
18 でに定期接種として行っている世界の多くの国々においても、侵襲性肺炎球菌感
19 染症はワクチン導入後に確実に減少している。

20 諸外国からの報告ではこのワクチンの接種は医療経済学的にも有効性をも
21 て論じられているが、本邦においては保健医療費支払者の視点で分析を行った
22 場合、ワクチン接種費が高額であるため、ワクチン接種によって削減できる保
23 健医療費を上回る。費用効果分析を行った場合、感染予防によって期待される
24 QALY の獲得年数が 1 人当たり 0.0004QALY と少ないため、1 QALY を追加で獲得
25 するための費用は 4,500 万円以上となる。これは、ワクチン代の設定によって
26 大きく結果が異なり、ワクチン接種費を 1 回 6,090 円まで下げることによって、
27 ワクチン接種費と感染予防によって削減される医療費が同額となる。一方、社
28 会の視点で分析を行った場合、予防接種費よりもワクチン投与によって削減で
29 ける費用が上回るため、ワクチン投与によって費用削減が期待できる。この削
30 減費用は集団免疫効果 (herd effect) 613 億円を考慮するとさらに大きな額と
31 なる。

32 集団免疫効果について、米国から高い接種率により、ワクチン接種をした小
33 児のみならず、ワクチン接種を行っていない成人の侵襲性感染の減少が見られ
34 ている。これはワクチン接種を受けた小児の上咽頭に定着する肺炎球菌が減少
35 し、その結果、高齢者の感染も減少したと考えられている (集団免疫効果)。
36

1 加えて、7 価コンジュゲートワクチンには、侵襲性感染防止効果に加え、肺炎、
2 中耳炎に対する効果も見られている。また、従来、発熱した児に対して細菌性
3 髄膜炎などの重症感染症への不安から実施される傾向のあった抗菌剤の過剰投
4 与や、時間外救急受診に関しても、7 価コンジュゲートワクチンと Hib ワクチン
5 が広く普及することにより、抗菌剤使用の削減、耐性菌の減少、時間外救急受
6 診の減少が期待されるなど、罹患者が減少する以上の多くの効果が期待できる
7 ワクチンである。

8 9 (3) 結論

10 本ワクチンは有効性、安全性にすぐれており、その効果も接種者のみならず
11 社会全体に渡り、効果的な医療および医療体制の維持にも有効に機能すると考
12 えられる。すでに導入した国においては、侵襲性肺炎球菌感染症の減少により
13 不幸な転帰をとるこどもたちは激減している一方、我が国では依然として本疾
14 患とその後遺症に苦しむこどもは累積している。我が国の医療体制を治療から
15 予防へと転換させるためにも、速やかに定期的な接種を推進する必要があると
16 考える。

17 (4) 導入に際しての課題

18 ①侵襲性肺炎球菌感染症は 24 ヶ月未満の小児において最大となるが、実際には
19 5 歳まで、あるいはそれ以上の年齢児でも罹患は見られている。世界保健機関
20 (WHO) は、「7 価コンジュゲートワクチンをはじめ導入する際には、最大限の
21 効果を迅速に発揮できるように、12-24 ヶ月児全員と肺炎球菌感染症のハイリス
22 クと考えられる 5 歳までの小児にキャッチアップ接種を考慮する」ことを勧奨
23 している。これまでワクチン歴の無い 2-5 歳児は依然として侵襲性肺炎球菌感
24 染症のリスクを等しく持つことから、我が国においても 5 歳までの全例キャッ
25 チアップを行うことが必要である。また実際の罹患年齢を勘案すれば、過去ワ
26 クチン歴のないこれ以上の年齢児あるいは機能的無脾症など肺炎球菌感染症の
27 ハイリスク・グループについてのキャッチアップについても検討が必要である。
28 ②特に 12 ヶ月までの乳児は多くの感染症に関して脆弱であり、これらの感染症
29 から守るためには他種類のワクチン接種が求められる。すべての対象児が接種
30 機会を逃すことのないように、Hib、DTP、などとの同時接種はきわめて重要で
31 ある。

32 ③我が国におけるワクチン導入の効果を評価するためにも、侵襲性肺炎球菌感
33 染症のサーベイランスを継続的に行うことは必要不可欠である。

34 ④海外では、7 価コンジュゲートワクチン導入により、このワクチンに含まれな
35 い血清型肺炎球菌による侵襲性感染の罹患率が增大している。わが国でも同様
36 の事態が懸念されるため、早急な 13 価コンジュゲートワクチンの開発が重要で

1 ある。

2

3

4 参考文献

- 5 1. 厚生労働省科学研究費補助金 ワクチンの有用性向上のためのエビデンスお
6 よび方策に関する研究(研究代表者 神谷齊)平成 21 年度総括・分担研究報告書
- 7 2. 神谷齊, 中野貴司 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調
8 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
- 9 3. 西村龍夫ほか: 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨
10 床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.
- 11 4. Otsuka T et al. Serotype and antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*/*H.*
12 *influenzae* in healthy infants: The SADO birth cohort study in Sado Island.
13 (C2-723) 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
14 Chemotherapy, Boston, USA, 2010.
- 15 5. Sakai F et al. Trends in empirical chemotherapy of bacterial meningitis
16 in children aged more than 4 months in Japan: a survey from 1997
17 through 2008. J Infect Chemother DOI: 1007/s10156-010-0126-9.
- 18 6. Black S et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent
19 pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J
20 19:187-195, 2000.
- 21 7. Black SB et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
22 vaccine in children younger than five years of age for prevention of
23 pneumonia. Pediatr Infect Dis J 21:810-815, 2002.
- 24 8. Hansen J et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
25 vaccine in children younger than 5 years of age for prevention pneumonia.
26 Updated analysis using World Health Organization standardized
27 interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 25:779-781, 2006
- 28 9. Fireman B et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis
29 media. Pediatr Infect Dis J 22:10-16, 2003.
- 30 10. Eskola J et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute
31 otitis media. N Engl J Med 344:403-409, 2001.
- 32 11. Pilishvili T et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease
33 in era of conjugate vaccine. J Infect Dis 201:32-41, 2010.
- 34 12. Roche PW et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006.
35 Commun Dis Intell 32:18-30, 2008.
- 36 13. Kellner JD et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal

- 1 disease in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area Streptococcus
2 pneumoniae research (CASPER) study. Clin Infect Dis 49:205-212, 2009.
- 3 14. Lepoutre A et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive
4 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. Euro Surveill 28:13, 2008.
- 5 15. Rükinger S et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal
6 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate
7 vaccine in Germany. Vaccine 27:4136-4141, 2009.
- 8 16. Vestrheim DF et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal
9 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease
10 among children in Norway. Vaccine 26:3277-3281, 2008.
- 11 17. Grijalva CG et al. Decline in pneumonia admissions after routine
12 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:
13 a time-series analysis. Lancet 369:1179-1186, 2007.
- 14 18. 医薬品医療機器総合機構 プレベナー審査報告書、
15 www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900053/53039600_22100AMX02255_A100_1.pdf
- 16 19. 神谷齊ほか. 小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. 小児科臨
17 床 61: 2233-2241, 2008.
- 18 20. Lieu TA, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
19 vaccination of healthy infants and young children. JAMA 283:1460-1468
20 2000.
- 21 21. Ray GT, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine:
22 evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating
23 herd effects. Pediatr Infect Dis J 25:494-501 2006
- 24 22. McIntosh ED, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease
25 in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent
26 pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 21:2564-2572 2003.
- 27 23. McIntosh ED, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd
28 immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate
29 vaccine (PCV). Vaccine 23:1739-1745 2005.
- 30 24. Melegaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate
31 vaccination in England and Wales. Vaccine 22:4203-4214 2004.
- 32 25. Asensi F, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent
33 pneumococcal conjugate vaccine in Spain. Value Health 7:36-51 2004.
- 34 26. Navas E, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of
35 the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination
36 schedule of Catalonia (Spain). Vaccine 23:2342-2348 2005.

- 1 27. Wisløff T, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal
2 conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination
3 program. *Vaccine* 24:5690-5699 2006.
- 4 28. Bos JM, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal
5 infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the
6 Netherlands. *Clin Ther* 25:2614-2630 2003.
- 7 29. Marchetti M, et al. Cost-effectiveness of universal pneumococcal
8 vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 23:4565-4576 2005.
- 9 30. Salo H, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination
10 in Finland. *Scand J Infect Dis* 37:821-832 2005.
- 11 31. Claes C, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants
12 and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany.
13 *Pharmacoeconomics* 21:587-600 2003.
- 14 32. Ess SM, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate
15 immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 21:3273-3281
16 2003.
- 17 33. Lebel MH, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent
18 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis* 36:259-268
19 2003.
- 20 34. De Wals P, et al. Benefits and costs of immunization of children with
21 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 21:3757-3764 2003.
- 22 35. Butler JR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
23 vaccination in Australia. *Vaccine* 22:1138-1149 2004.
- 24 36. Smith PJ, et al. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal
25 conjugate vaccination: results from the 2001-2005 National Immunization
26 Survey. *Pediatrics* 120:165-1173 2007.
- 27 37. 石和田 稔彦ほか インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症罹患状況(2007-
28 2009) 日本小児科学会雑誌
- 29 38. 砂川慶介ほか: 本邦における小児細菌髄膜炎の動向(2005~2006). 感染症
30 学雑誌 82:187-197, 2008.
- 31

- 1 作成担当者
- 2 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
- 3 肺炎球菌ワクチン作業チーム
- 4 岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染制御センター長
- 5 大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター 特任教授
- 6 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師
- 7 杉森 裕樹 大東文化大学大学院スポーツ・健康科学研究科 教授
- 8 谷口 清洲 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
- 9 和田 昭仁 国立感染症研究所細菌第一部 室長

(五十音順)

- 15 平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっ
- 16 ている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
- 17 分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価に
- 18 ついての研究」
- 19 ○赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
- 20 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
- 21 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
- 22 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
- 23 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
- 24 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
- 25 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
- 26 ○杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
- 27 ○種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
- 28 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
- 29 平尾 智広 (香川大学 医学部)
- 30 和田 耕治 (北里大学 医学部)
- 31 (◎班長、○肺炎球菌ワクチン担当)