

1

2

3

4

5

6

7

8

9 **肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用）ワクチン**

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

22

肺炎球菌ワクチン作業チーム

23

肺炎球菌ワクチンの経済評価（小児用）

（3）医療経済効果

【医療経済班追加部分】

2. 海外で行われた経済評価の文献レビュー

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ン（PCV-7）の導入もしくは皆接種制度（universal vaccination）を実施した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。表●にPubMedに収載された最近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）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、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）を考慮した分析も実施されている。

表●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	結論
USA Lieu 2000 ²¹	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 ²⁷	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 ¹⁹	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 ²⁰	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 ²⁶	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 ²⁴	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 ³²	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 Wislof 2006 ²⁸	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 Bos 2003 ²⁹	乳幼児	支払者の視点で913万円/QALY獲得、社会の立場で818万円/QALY獲得
Italy Marchetti 2005 ³¹	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 ³³	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 ³⁴	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 ²²	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 ²³	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 ³⁰	乳幼児 (4回投与)	社会の視点で1023万円/生存年延長
Australia Butler 2004 ²⁵	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

3. 厚生労働科学研究班による分析

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 (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 Lieu らのマルコフモデル (図●) に従って、肺炎球菌による感染症として髄膜炎、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 (班長 池田俊也) で定めた指針に従い分析期間は生涯、割引率は年率 3%とした。また、医療費に関しては保健医療費のみを考慮した場合 (保健医療費支払者の視点) と、保健医療費と非保健医療費と生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¹⁷⁾。

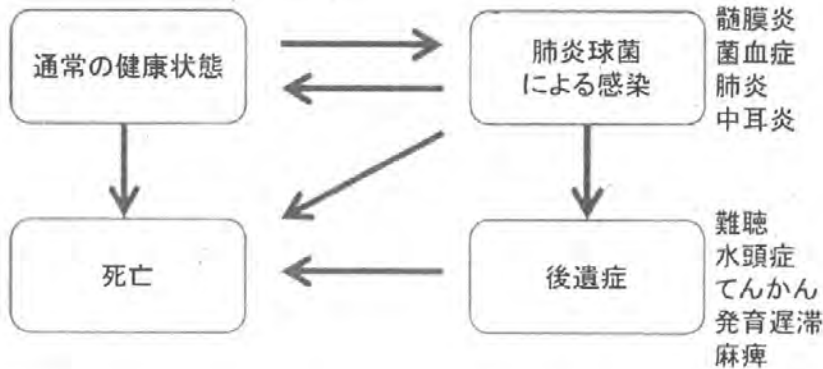
その結果を表●に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じた場合の効用値を難聴 (0.675)、水頭症 (0.675)、てんかん (0.664)、発育遅滞 (0.350)、麻痺 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の 1 人当たりの QALY は 30.0622QALY、非投与の場合は 30.0618QALY であり、ワクチン投与によって 0.0004QALY 余分に獲得出来る、これを出生コホート 107.8 万人当たりで計算すると 442.4QALY 分に相当する。一方、費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺症にかかる費用が減ることによって、保健医療費としては 1 人当たり 2.3 万円、コホート全体で総額 250 億円の削減、非保健医療費および生産性損失まで加えると 1 人当たり 5.5 万円、コホート全体で総額 592 億円の削減となる。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 回 10,500 円 (消費税 5%を含む)、4 回接種した場合の総額は 454.8 億円となる。

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。費用効果分析を行った場合、感染予防によって期待される QALY の獲得年数が 1 人当たり 0.0004QALY と少ないため、1 QALY を追加で獲得するための費用は 4,600 万円以上となる。これは、ワクチン代の設定によって大きく結果が異なり、ワクチン接種費を 1 回 5,800 円まで下げることによって、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る。この削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なる。

1

2 図● マルコフモデル (小児用モデル)



3

4 表●肺炎球菌ワクチン (小児用) の医療経済評価

1)保健医療費支 払者の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
保健医療費のみ	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	42,188	0	42,188	454.8	0.0	454.8
医療費	168,992	192,184	-23,192	1,821.7	2,071.7	-250.0
総コスト	211,180	192,184	18,996	2,276.5	2,071.7	204.8
QALY	30.0622	30.0618	0.0004	3,240.7	3,240.7	0.044

5

1 QALY を獲得するための費用 : (454.8 億円 - 250.0 億円) / 0.04424 = 4629 万円

6

2)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, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
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	42,188	0	42,188	454.8	0.0	454.8
医療費	168,992	192,184	-23,192	1,821.7	2,071.7	-250.0
生産性損失	266,264	297,982	-31,718	2,870.3	3,212.2	-341.9
総コスト	477,444	490,166	-12,722	5,146.8	5,284.0	-137.1
QALY	30.0622	30.0618	0.0004	3,240.7	3,240.7	0.044

7

8

1 追加参考文献

- 2 19. McIntosh ED, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK
3 and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal
4 conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003 Jun 2;21(19-20):2564-72.
- 5 20. McIntosh ED, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK-how herd immunity
6 affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV).
7 *Vaccine*. 2005 Feb 25;23(14):1739-45.
- 8 21. Lieu TA, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination
9 of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1460-8.
- 10 22. Ess SM, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation
11 program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21(23):3273-81.
- 12 23. Lebel MH, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal
13 conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):259-68. Epub 2003
14 Jan 20.
- 15 24. Asensi F, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal
16 conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004 Jan-Feb;7(1):36-51.
- 17 25. Butler JR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in
18 Australia.
19 (7) *Vaccine*. 2004 Mar 12;22(9-10):1138-49.
- 20 26. Melegaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate
21 vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
- 22 27. Ray GT, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence
23 from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects.
24 *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.
- 25 28. Wisløff T, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate
26 (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program.
27 (7) *Vaccine*. 2006 Jul 17;24(29-30):5690-9. Epub 2006 May 5.
- 28 29. Bos JM, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant
29 vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands.
30 *Clin Ther*. 2003 Oct;25(10):2614-30.

- 1 30. De Wals P, et al. Benefits and costs of immunization of children with
2 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003 Sep
3 8;21(25-26):3757-64.
- 4 31. Marchetti M, et al. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for
5 infants in Italy. *Vaccine*. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.
- 6 32. Navas E, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the
7 pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of
8 Catalonia (Spain).
9 (J) *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2342-8.
- 10 33. Salo H, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in
11 Finland.
12 (J) *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):821-32.
- 13 34. Claes C, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and
14 children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics*.
15 2003;21(8):587-600.
16

- 1 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班
2 ○赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
3 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
4 ○五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
5 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
6 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
7 ○白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
8 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
9 ○杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
10 ○種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
11 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
12 平尾 智広 (香川大学 医学部)
13 和田 耕治 (北里大学 医学部)
14 (◎班長、○肺炎球菌ワクチン担当)

15
16
17
18
19
20
21
22

「評価・分析編」

1

2 肺炎球菌コンジュゲートワクチン(小児用)の考え方

3 薬事法上の名称: 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
4 素結合体)

5

6 1. 対象疾患の基本的知見

7 (1) 対象疾患の特性

8 肺炎球菌コンジュゲートワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに含
9 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
10 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、中耳炎がある。

11

12 ① 臨床症状等

13 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
14 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
15 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、
16 発熱、頭痛、意識障害、項部硬直、痙攣などが見られる。髄膜炎が治癒した場
17 合でも、難聴、精神発達遅滞、四肢麻痺、てんかんなどの重度の後遺症が残る
18 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性髄膜炎の予後に改
19 善はみられず、治癒88%、後遺症10%、死亡2%であったと報告されている¹。

20

21 ② 保菌の割合

22 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、
23 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
24 ヶ月検診時で47.8%に肺炎球菌の保菌があったとの報告がある²。この報告では、
25 肺炎球菌/インフルエンザ菌の上咽頭定着のリスク因子として兄弟(年長の兄弟
26 1人の場合のオッズ比3.6 [95% CI:2.6-4.8]、2人以上の場合のオッズ比4.1
27 [95% CI:2.9-5.7])、保育(12ヶ月未満で保育開始した場合のオッズ比4.0 [95%
28 CI:2.7-5.8]、12ヶ月以上で保育開始した場合のオッズ比2.8 [95% CI:1.9-4.2])
29 が示されている²。この菌が何らかのきっかけで血液中に入った場合、菌血症か
30 ら敗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
31 中耳炎を起こす。

32

33 ③ 鑑別を要する他の疾患

34 他の細菌による菌血症/髄膜炎、ウイルス性髄膜炎

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

④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）

⑤ 治療法

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ては文献 3 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薬としては使用されなくなっている。

⑥ 予防法

肺炎球菌コンジュゲートワクチン

(2) わが国の疫学状況

罹患率^{1,4}

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)

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⁵。

ワクチンのカバー率

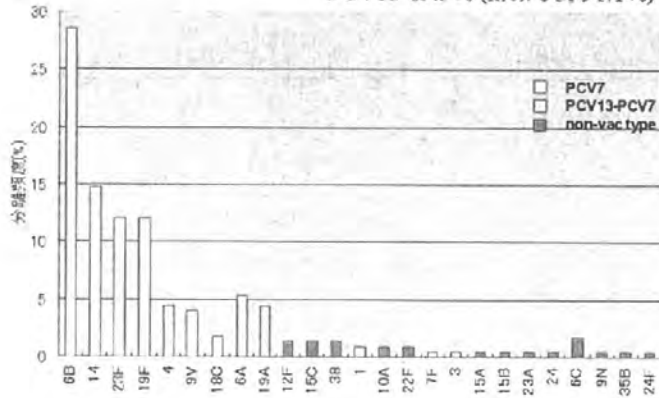
肺炎球菌には 93 種類の血清型があり、ワクチンは、そのうちの一部の血清型に対して効果がある。

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、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侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型を示す¹。

1 図1

小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)

カバー率: PCV7 77.8% (incl. 6A, 83.1%)
 PCV13 89.3% (incl. 6C, 91.1%)



厚生労働省 神谷班班研究

2

3 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
 4 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%
 5 であった。

6 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。

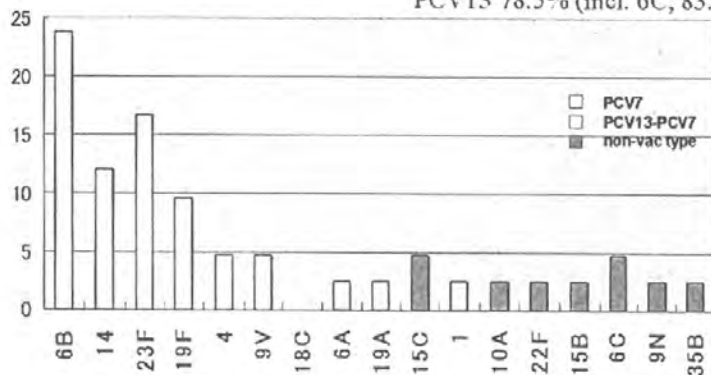
7

8 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

9

10 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
 11 は73.8%であった。

- 1 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果
 2 (1) ワクチン接種児に対する直接効果
 3 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
 4 を表 1 に示す(文献 6、Table 1 より編集)。

5

6 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	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

7

8 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
 9 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
 10 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。

11 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
 12 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、
 13 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
 14 った。

15 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
 16 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
 17 区間 73.7-95.8%)、 $P < 0.001$ であった。

18 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
 19 2 より編集)。

20

21

1 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	

2

3 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
4 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
5 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
6 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
7 た。

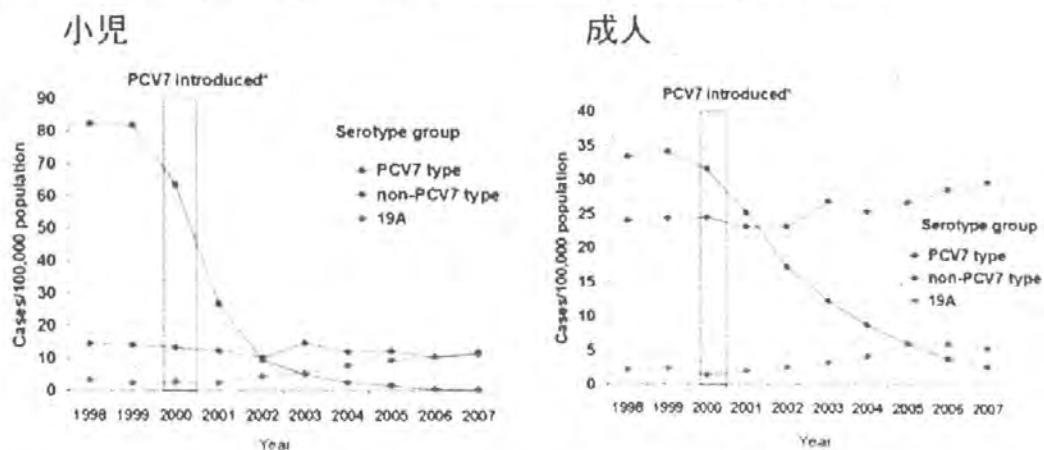
8

9 (2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果

10 米国においては 7 価コンジュゲートワクチンの接種率は 93%に達する。この高
11 い接種率により、ワクチン接種をした小児のみならず、ワクチン接種を行って
12 いない成人の侵襲性感染の減少が見られている⁷ (図3)。

13

14 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



15

16 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

17

1 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
2 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
3 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
4 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
5 万人・年から11.1人/10万人・年と増大している。
6 また、65歳以上高齢者の侵襲性感染罹患率は、60.1人/10万人・年から37.9人
7 /10万人・年と減少が見られている。これは7価コンジュゲートワクチンに含ま
8 れる血清型による侵襲性感染が減少したためである。ワクチン接種を受けた小
9 児の上咽頭に存在する肺炎球菌が減少し、その結果、高齢者の感染も減少した
10 と考えられている（集団免疫効果）。

11

12 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
13 見られている（表3）。

14

1 表3 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	8
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	9
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	10
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	11
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	12

2 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、中耳炎に
3 対する効果も見られている^{5, 13, 14, 15, 16}。フィンランドで実施された1,662人の
4 乳幼児を対象とした二重盲検試験において、7価コンジュゲートワクチン接種に
5 より、ワクチン含有血清型による中耳炎が57%減少している¹⁵。一方、米国で
6 は7価コンジュゲートワクチンの導入後(2001-2004年)に小児における肺炎球菌
7 性肺炎による入院が導入前(1997-1999年)と比較して65%減少し、また18-39歳
8 の成人においても30%減少している¹⁶。

1 (3) その他に期待される効果

2 細菌性髄膜炎は生命に関るため、小児の初期診療において見逃せない疾患であ
3 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
4 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
5 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
6 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
7 の減少が期待される。

8
9 (4) 各国の状況

10 各国の状況を図4に示す。

11 図4 7価コンジュゲートワクチンの各国での使用状況



■ : 発売国 ▨ : 定期接種導入国 □ : 発売済

製造販売会社資料

12

13 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
14 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
15 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。

16

17 3. ワクチン製剤の現状と安全性

18 (1) ワクチンの種類

19 7価コンジュゲートワクチンは2010年2月から販売されている。わが国では、
20 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が効能・効果
21 として承認されているが、肺炎、中耳炎に対する効能・効果は承認されていな
22 い。わが国で、今後、10価コンジュゲートワクチン、13価コンジュゲートワク
23 チンの承認申請が行われると予想されている。海外では、欧州各国、米国、フ
24 イリピン、韓国で13価コンジュゲートワクチンが承認されている。

1

2 (2) ワクチンの特性 (7 価コンジュゲートワクチン)

3 成分

4 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
5 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
6 ん白) 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。

7

8 安全性

9 副反応に関する情報を表 4 および表 5 に示す。

10 表 4 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
注射部位紅斑	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%

11

12 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
13 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、
14 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。

15

16 表 5 海外臨床試験における副反応率⁶ (ワクチン投与群 18,927 例、各接種回数
17 の例数は不明)。

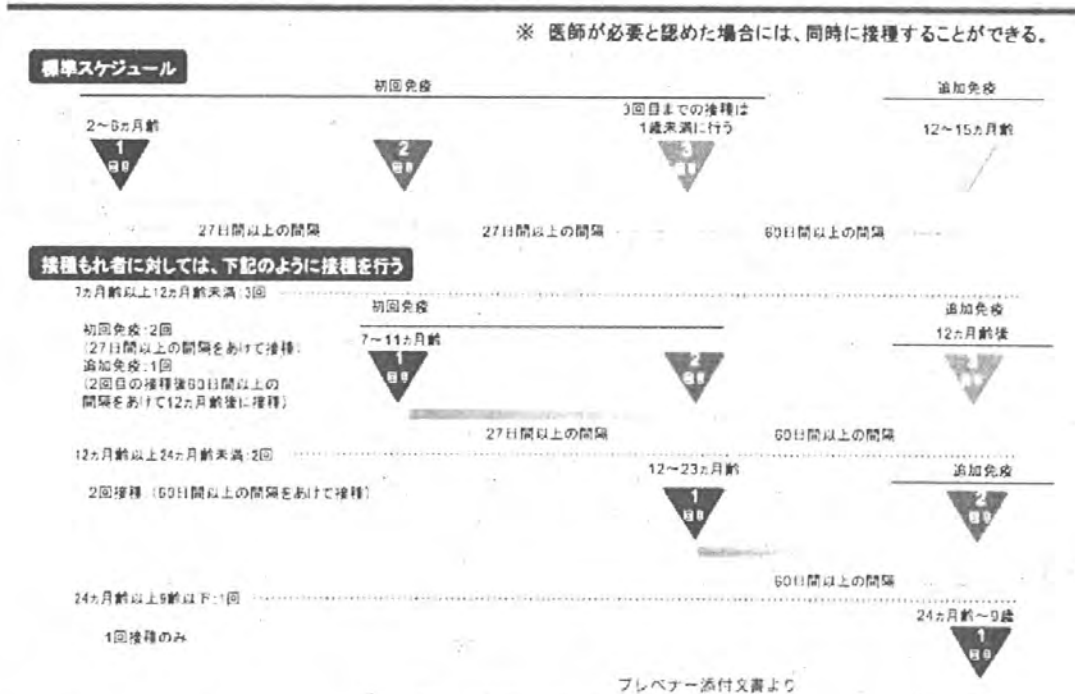
	1 回目接種	2 回目接種	3 回目接種	4 回目接種
注射部位紅斑	11.0%	11.6%	13.8%	10.9%
注射部位紅斑 (>3 cm)	0.3%	0.0%	0.2%	0.6%
注射部位腫脹	9.8%	12.0%	10.4%	12.1%
注射部位腫脹 (>3 cm)	0.1%	0.4%	0.5%	0.6%
発熱 (≥38°C)	15.1%	23.9%	19.1%	21.0%
発熱 (>39°C)	0.9%	2.5%	1.7%	1.3%
注射部位疼痛・圧痛	17.9%	19.4%	14.7%	23.3%

18 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
19 筋肉内注射) の差によるものが考えられる。

20

1 接種スケジュールを図5に示す。

図5 プレベナーの接種スケジュール



2

3 標準:

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

7

8 標準時期に接種開始できなかった場合:

9 7ヵ月齢以上12ヵ月未滿で接種を開始した際には合計3回、1歳～2歳未滿では
10 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。

11

12 キャッチアップの必要性

13 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
14 歳未滿の症例が30.4% (52/171症例)、5歳以上の症例が7.6% (13/171症例)で
15 あったとの報告がある¹⁷。また、2005-2006年の細菌性髄膜炎の全国調査でも、
16 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)、
17 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
18 5歳未滿の症例が20.8% (10/48症例)、5歳以上の症例が8.3% (4/48症例)を占

1 めた¹⁸。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(キャッチアップ)
2 プ)を考慮する必要がある。

3

4 4. 医療経済学的な評価

5 (1) 海外で行われた経済評価の文献レビュー

6 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
7 チン(PCV-7)の導入もしくは皆接種制度(universal vaccination)を実施し
8 た場合の費用対効果を評価する研究が行われている。表1にPubMedに収載され
9 た最近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)
10 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
11 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、
12 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
13 析も実施されている。

14 表1 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	結論
USA Lieu 2000 ²¹	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 ²⁷	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 ¹⁹	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 ²⁰	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 ²⁶	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 ²⁴	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 ³²	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 Wislof 2006 ²⁸	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 Bos 2003 ²⁹	乳幼児	支払者の視点で913万円/QALY獲 得、社会の立場で818万円/QALY 獲得
Italy	2,4,6ヶ月	支払者の視点で440万円/生存年

Marchetti 2005 ³¹	(3回投与)	延長、社会の視点で304万円/生存年延長
Finland Salo 2005 ³³	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 ³⁴	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 ²²	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 ²³	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 ³⁰	乳幼児 (4回投与)	社会の視点で1023万円/生存年延長
Australia Butler 2004 ²⁵	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 (2) 厚生労働科学研究班による分析

4 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
5 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
6 (quality-adjusted life year)並びに医療費の比較を行った。米国で実施さ
7 れたLieuらのマルコフモデルに従って、肺炎球菌による感染症として髄膜炎、
8 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て分析
9 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(班長 池
10 田俊也)で定めた指針に従い分析期間は生涯、割引率は年率3%とした。また、
11 医療費に関しては保健医療費のみを考慮した場合(保健医療費支払者の視点)
12 と、保健医療費と非保健医療費と生産性損失を考慮した場合(社会の視点)に
13 分けて分析を行った。その他、ワクチン効果、移行確率、医療費等に関するデ
14 ータは先行研究に従った¹⁷⁾。

15 その結果を表2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
16 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)、
17 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
18 当たりのQALYは30.0622QALY、非投与の場合は30.0618QALYであり、ワクチン投
19 与によって0.0004QALY余分に獲得出来る、これを出生コホート107.8万人当た

1 りで計算すると 442.4QALY 分に相当する。一方、費用に関してはワクチン投与
 2 によって感染症や後遺症にかかる費用が減ることによって、保健医療費として
 3 は 1 人当たり 2.3 万円、コホート全体で総額 250 億円の削減、非保健医療費お
 4 よび生産性損失まで加えると 1 人当たり 5.5 万円、コホート全体で総額 592 億
 5 円の削減となる。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
 6 回 10,500 円 (消費税 5%を含む)、4 回接種した場合の総額は 454.8 億円となる。

7 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
 8 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。費用効果分析を
 9 行った場合、感染予防によって期待される QALY の獲得年数が 1 人当たり
 10 0.0004QALY と少ないため、1 QALY を追加で獲得するための費用は 4,600 万円以
 11 上となる。これは、ワクチン代の設定によって大きく結果が異なり、ワクチン
 12 接種費を 1 回 5,800 円まで下げることによって、ワクチン接種費と感染予防に
 13 よって削減される医療費が同額となる。

14 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
 15 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
 16 る。この削減費用は集団免疫効果 (herd effect) 613 億円を考慮するとさらに
 17 大きな額となる。

18 表 2 肺炎球菌ワクチン (小児用) の医療経済評価

1)保健医療費支 払者の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
保健医療費のみ	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	42,188	0	42,188	454.8	0.0	454.8
医療費	168,992	192,184	-23,192	1,821.7	2,071.7	-250.0
総コスト	211,180	192,184	18,996	2,276.5	2,071.7	204.8
QALY	30.0622	30.0618	0.0004	3,240.7	3,240.7	0.044

19 1 QALY を獲得するための費用: (454.8 億円-250.0 億円) / 0.04424 = 4629 万円

20

2)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, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
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	42,188	0	42,188	454.8	0.0	454.8
医療費	168,992	192,184	-23,192	1,821.7	2,071.7	-250.0
生産性損失	266,264	297,982	-31,718	2,870.3	3,212.2	-341.9
総コスト	477,444	490,166	-12,722	5,146.8	5,284.0	-137.1
QALY	30.0622	30.0618	0.0004	3,240.7	3,240.7	0.044

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

5. 総合的な評価

(1) インパクトに対する評価

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、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のとなる。

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。

(2) ワクチンに対する評価

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チンが使用可能であり、これらの接種者における予防効果および安全性はすでに至る所で証明されており議論の余地を持たない。実際にす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、侵襲性肺炎球菌感染症はワクチン導入後に確実に減少している。

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っ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 QALY の獲得年数が 1 人当たり 0.0004QALY と少ないため、1 QALY を追加で獲得するための費用は 4,600 万円以上となる。これは、ワクチン代の設定によって大きく結果が異なり、ワクチン接種費を 1 回 5,800 円まで下げることによって、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る。この削

1 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
2 なる。

3 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
4 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
5 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
6 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)。こ
7 れは定期接種化され (3 回接種) カバー率が 90%に達する条件下でみられるとさ
8 れており、定期接種化の効果の一つである。

9 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、
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 ワクチンである。

16

17 (3) 結論

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 予防へと転換させるためにも、速やかに定期接種として導入すべきである。

24

25 (4) 導入に際しての課題

26 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
27 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
28 (WHO) は、「7 価コンジュゲートワクチンをはじめて導入する際には、最大限の
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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。

1 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
2 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
3 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
4 ある。そして、すでに諸外国で行われているように混合ワクチンの開発は必要
5 不可欠である。

6 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
7 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。

8 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
9 い血清型肺炎球菌による侵襲性感染の罹患率が増大している。わが国でも同様
10 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承認審査開始
11 が必要である。

12

13

14

15 参考文献

- 16 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
17 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
- 18 2. Otsuka T et al. Serotype and antimicrobial resistance in *S. pneumoniae/H.*
19 *influenzae* in healthy infants: The SADO birth cohort study in Sado Island.
20 (C2-723) 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
21 Chemotherapy, Boston, USA, 2010.
- 22 3. Sakai Fet al. Trends in empirical chemotherapy of bacterial meningitis
23 in children aged more than 4 months in Japan: a survey from 1997
24 through2008. J Infect Chemother DOI: 1007/s10156-010-0126-9
- 25 4. 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
26 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
- 27 5. 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
28 床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.
- 29 6. Black S et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent
30 pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*
31 19:187-195, 2000.
- 32 7. Pilishvili T et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease
33 in era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32-41, 2010.
- 34 8. Roche PW et al.: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006.
35 *Commun Dis Intell* 32:18-30, 2008.

- 1 9. Kellner JD et al.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease
2 in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area Streptococcus
3 pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 49:205-212, 2009.
- 4 10. Lepoutre A et al.: Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive
5 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 28:13, 2008.
- 6 11. Rükinger S et al.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal
7 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate
8 vaccine in Germany. *Vaccine* 27:4136-4141, 2009.
- 9 12. Vestrheim DF et al.: Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal
10 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease
11 among children in Norway. *Vaccine* 26:3277-3281, 2008.
- 12 13. Black SB et al.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
13 vaccine in children younger than five years of age for prevention
14 pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 21:810-815, 2002.
- 15 14. Fireman B et al.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis
16 media. *Pediatr Infect Dis J* 22:10-16, 2003.
- 17 15. Eskola J et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against
18 acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.
- 19 16. Grijalva CG et al.: Decline in pneumonia admissions after routine
20 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:
21 a time-series analysis. *Lancet* 369:1179-1186, 2007.
- 22 17. 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
23 -2009) 日本小児科学会雑誌
- 24 18. 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
25 学雑誌 82:187-197, 2008.
- 26 35. McIntosh ED, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease
27 in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using
28 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003 Jun
29 2;21(19-20):2564-72.
- 30 36. McIntosh ED, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK-how herd
31 immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal
32 conjugate vaccine (PCV). *Vaccine*. 2005 Feb 25;23(14):1739-45.

- 1 37. Lieu TA, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
2 vaccination of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000 Mar
3 15;283(11):1460-8.
- 4 38. Ess SM, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate
5 immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003 Jul
6 4;21(23):3273-81.
- 7 39. Lebel MH, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent
8 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb
9 1;36(3):259-68. Epub 2003 Jan 20.
- 10 40. Asensi F, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent
11 pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004
12 Jan-Feb;7(1):36-51.
- 13 41. Butler JR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
14 vaccination in Australia.
15 (*J*) *Vaccine*. 2004 Mar 12;22(9-10):1138-49.
- 16 42. Melegaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal
17 conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct
18 22;22(31-32):4203-14.
- 19 43. Ray GT, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine:
20 evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating
21 herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.
- 22 44. Wisløff T, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal
23 conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination
24 program.
25 (*J*) *Vaccine*. 2006 Jul 17;24(29-30):5690-9. Epub 2006 May 5.
- 26 45. Bos JM, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal
27 infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in
28 the Netherlands. *Clin Ther*. 2003 Oct;25(10):2614-30.

- 1 46. De Wals P, et al. Benefits and costs of immunization of children with
2 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003 Sep
3 8;21(25-26):3757-64.
- 4 47. Marchetti M, et al. Cost-effectiveness of universal pneumococcal
5 vaccination for infants in Italy. *Vaccine*. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.
- 6 48. Navas E, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation
7 of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine
8 vaccination schedule of Catalonia (Spain).
9 *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2342-8.
- 10 49. Salo H, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate
11 vaccination in Finland.
12 *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):821-32.
- 13 50. Claes C, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for
14 infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany.
15 *Pharmacoeconomics*. 2003;21(8):587-600.
16

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

**肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）
作業チーム報告書（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

「ファクトシート追加編」

肺炎球菌ワクチンの経済評価（成人用）

（2）医療経済効果

【医療経済班追加部分】

3. その他の医療経済評価の文献レビュー

その他の成人の肺炎球菌感染症に対する先行研究として、肺炎球菌ワクチン（成人用）の導入もしくは皆接種制度（universal vaccination）を実施した場合の医療経済的評価が多く行われている。PubMedに収載された最近10年間に先進諸国で行われた研究を表●に示した。医療提供者の視点で分析を行った結果（高齢者を対象とするため保健医療費のみを考慮）、成人への肺炎球菌ワクチン接種では、費用対効果に優れるとする報告が多数を占めている。

表●その他の肺炎球菌ワクチン（成人用）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	結論
10 European countries Evers 2007 ¹³	65歳以上	IPD 予防、106万円～272万円/QALY 獲得(生涯)
5 Europe countries Ament 2000 ¹⁴	65歳以上	IPD 又は肺炎予防、126万円から379万円/QALY 獲得(生涯)
Italy Merito 2007 ¹⁵	65歳以上	髄膜炎又は感染性肺炎予防、398万円/感染予防、268万円/生存年延長(5年間)
UK Mangtani 2005 ¹⁶	64歳以上	髄膜炎又は非感染性肺炎予防、73万円/生存年延長(10年間)
UK Melegaro 2004 ¹⁷	65歳以上	IPD 予防、全高齢者の場合は112万円/生存年延長、ハイリスク者のみに限定した場合は125万円/生存年延長(生涯)
US Smith 2008 ¹⁸	50歳以上	IPD 予防、65歳で1回接種の場合28万円/QALY 獲得、50、60歳で2回接種の場合193万円/QALY 獲得、50歳から80歳まで10年おきに4回接種の場合558万円/QALY 獲得(生涯)
US Sisk1997 ¹⁹	65歳以上	IPD 予防、全高齢者において費用削減できる(生涯)

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

4. 厚生労働科学研究班による分析

平成 21 年の 65 歳 (174.7 万人)、75 歳 (125.1 万人)、85 歳 (59.8 万人) の人口コホートを対象に、肺炎球菌ワクチン (成人用) を投与した場合と投与しなかった場合の QALY (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 Sisk らのマルコフモデルを参考に図●に示す分析モデルを作成した。肺炎球菌による感染症として肺炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化すると仮定して分析を行った。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班 (班長 池田俊也) で定めた医療経済評価の指針に従い分析期間は 5 年間、割引率は年率 3% とした。また、医療費に関しては高齢者のため非保健医療費および生産性損失は考慮せず、保健医療費のみの比較とした (保健医療費支払者の視点)。その他、ワクチン効果、移行確率、医療費等に関するデータは国内で実施された 65 歳以上の高齢者を対象にしたオープンラベル無作為比較試験²¹ (65 歳並びに 75 歳コホート) 並びに高齢者介護施設入所者を対象にした二重盲検試験³ (85 歳コホート) に従った。ワクチン接種は 1 回のみとし、ワクチンの効果は年ごとに約 6 割低下するものとした。なお、ワクチンの効果は肺炎の罹患率減少のみで、死亡率には影響しない、また、すべての対象者がインフルエンザワクチンを毎年接種していると仮定した。

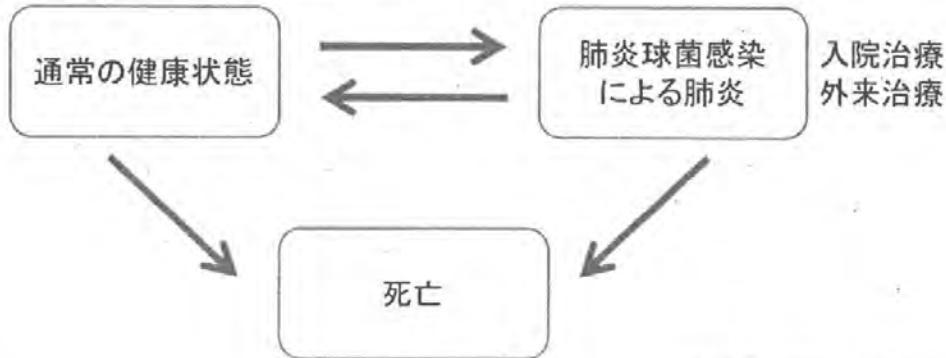
その結果を表●に示す。効果に関しては、肺炎に感染した場合の効用値 0.85 と、年齢毎の効用値 65-69 歳 0.76、70-74 歳 0.74、75-79 歳 0.70、80-84 歳 0.63、85 歳以上 0.51 を用いて QALY を計算した。その結果、65 歳コホート、75 歳コホート、85 歳コホートでは、それぞれ 1 人当たり 0.071 QALY、0.104 QALY、0.056 QALY を獲得出来ることが示された。

一方、費用に関してはワクチン投与によって肺炎の外来医療費、入院医療費が減ることにより、各年齢コホート 1 人当たり 19.4 万円から 38.6 万円削減出来ることが示された。これにコホート全体の人数を掛け合わせると、65 歳コホートで 4253 億円、75 歳コホートで 4825 億円、85 歳コホートで 1160 億円と削減されると計算できる。いずれの年齢コホートにおいても、ワクチン接種費をワクチン代と接種代を合わせて 1 回 10,500 円 (消費税 5% を含む) とした場合、ワクチン接種費 (65 歳コホート 184 億円、75 歳コホート 132 億円、85 歳コホート 63 億円) よりもワクチン投与によ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ると考えられた。

以上より、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン投与により、費用の削減並びに健康アウトカムの改善が得られるものと結論づけられた。

1

2 図● マルコフモデル (成人用モデル)



3

4

5 表●肺炎球菌ワクチン (成人用) の医療経済評価

1) 65 歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 174.7 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	184.3	0.0	184.3
医療費	167,123	410,577	-243,454	2,919.6	7,172.8	-4,253.1
総コスト	177,670	410,577	-232,907	3,103.9	7,172.8	-4,068.9
QALY	3.402	3.331	0.071	594.3	581.9	12.4

6

2) 75 歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 125.1 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	131.9	0.0	131.9
医療費	166,764	552,490	-385,726	2,086.2	6,911.6	-4,825.4
総コスト	177,311	552,490	-375,179	2,218.2	6,911.6	-4,693.5
QALY	3.012	2.908	0.104	376.8	363.8	13.0

7

3) 85 歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 59.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	63.1	0.0	63.1
医療費	134,011	327,903	-193,892	801.4	1,960.9	-1,159.5
総コスト	144,558	327,903	-183,345	864.5	1,960.9	-1,096.4
QALY	1.937	1.881	0.056	115.8	112.5	3.3

8

1 追加参考文献

- 2 13. Evers SM, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of
3 invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European
4 countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Aug;26(8):531-40.
- 5 14. Ament A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a
6 study in 5 western European countries. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):444-50.
7 Epub 2000 Sep 5.
- 8 15. Merito M, et al. Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease
9 in the elderly in the Lazio region of Italy. *Vaccine*. 2007 Jan 5;25(3):458-65. Epub
10 2006 Aug 18.
- 11 16. Mangtani P, et al. An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in
12 people aged over 64 years in a developed country setting. *Int J Epidemiol*. 2005
13 Jun;34(3):565-74.
- 14 17. Melegaro A, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A
15 cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales.
- 16 18. Smith KJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide
17 vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2008 Mar 10;26(11):1420-31.
18 Epub 2008 Jan 29. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(4):365-75.
- 19 19. Sisk JE, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia
20 among elderly people. *JAMA*. 1997 Oct 22-29;278(16):1333-9. Erratum in: *JAMA*
21 2000 Jan 19;283(3):341.
- 22 20. Smith KJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide
23 vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2008 Mar 10;26(11):1420-31.
24 Epub 2008 Jan 29.
- 25 21. Kawakami K. et al., Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine
26 against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal
27 influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 2010 Aug 17. [Epub ahead of print]
- 28
29

- 1 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班
- 2 ○赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
- 3 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
- 4 ○五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
- 5 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
- 6 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
- 7 ○白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
- 8 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
- 9 ○杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
- 10 ○種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
- 11 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
- 12 平尾 智広 (香川大学 医学部)
- 13 和田 耕治 (北里大学 医学部)
- 14 (◎班長、○肺炎球菌ワクチン担当)
- 15

「評価分析編」

1

2 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用)の考え方

3 薬事法上の名称: 肺炎球菌ワクチン

4

5 1. 対象疾患の基本的知見

6 (1) 対象疾患の特性

7 成人用肺炎球菌ワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに含まれる血
8 清型肺炎球菌による感染症(侵襲性感染[本来であれば菌が存在しない血液、髄
9 液、関節液などから菌が検出される病態]と肺炎の両方を含む)がある。

10

11 ① 臨床症状等

12 肺炎により食思不振、咳漱、喀痰、発熱、呼吸困難などが見られるが、特に高
13 齢者では、これらの症状がはっきりと現れない場合がある。菌血症/敗血症では
14 発熱を主症状とするが、感染増悪にともない血圧低下、DIC、臓器不全にいたる
15 場合もある。

16

17 ②保菌の割合

18 高齢者では3.1%-5.5%の割合で上咽頭に保菌しているという報告がある¹⁾。この
19 菌が何らかのきっかけで、直接下気道に進展すると、気管支炎、肺炎などの下
20 気道感染を起こす。

21

22 ③鑑別を要する他の疾患

23 他の細菌による呼吸器感染、他の細菌による菌血症

24

25 ④検査法

26 培養、尿中抗原検査、PCR(体外診断薬としてキット化されたものは無い)

27

28 ⑤ 治療法

29 全身管理、抗菌薬の投与。近年、 β -ラクタム剤非感受性株の増加に伴い、治療
30 困難な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
31 症治療薬としては使用されなくなっている。

32

33 ⑥ 予防法

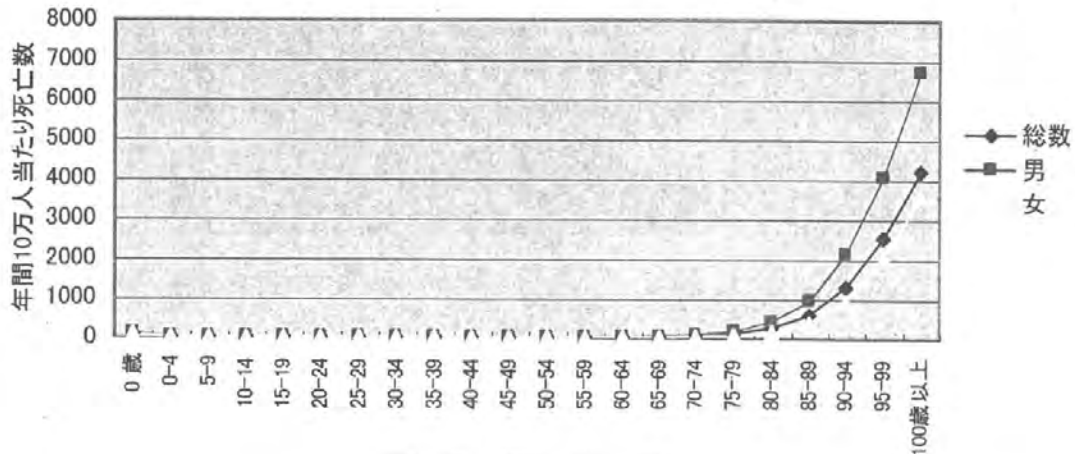
34 肺炎球菌ワクチン

1

2 (2) わが国の疫学状況

3 わが国の 10 万人当たり年齢層別の肺炎による死亡率を図 1 に示す(2006 年人口
4 動態統計)。

図1 年齢層別肺炎による死亡率



5

6 全年齢層で、肺炎は日本人の死亡率の第4位をしめる。75歳を超えてから肺炎
7 による死亡率は男女ともに急激な増加が見られて、とくに、男性の死亡率では、
8 80-84歳の第3位(919.7人/10万・年)、85-89歳の第2位(2097.7人/10万・
9 年)、90歳以上の第1位(4037.1-9850.0人/10万・年)を占める。肺炎球菌による
10 肺炎は、このうち1/4-1/3と考えられている^{2,3}。

11

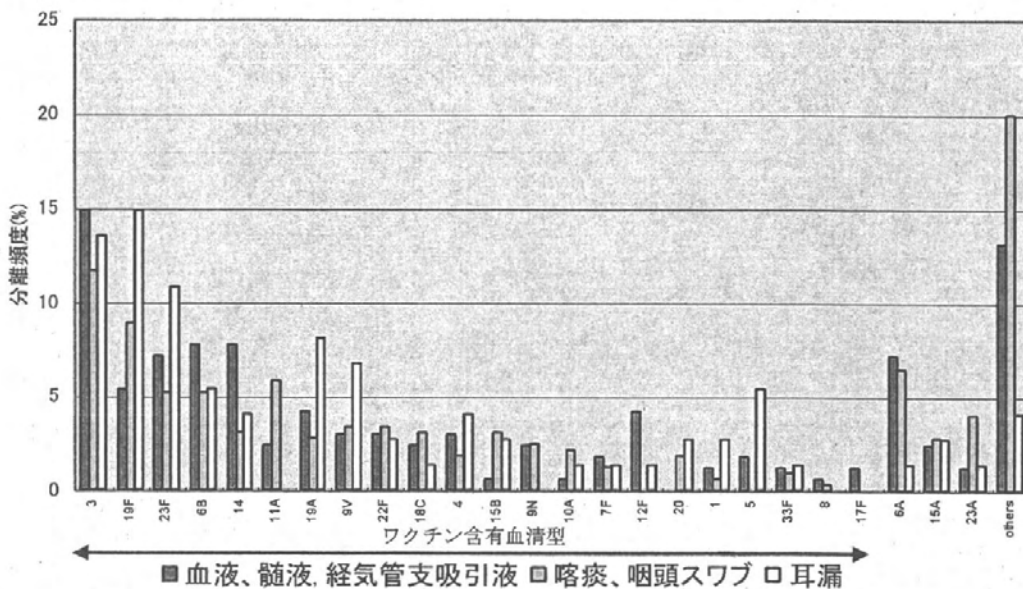
12 ワクチンのカバー率

13 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多糖
14 を含む(3.(2)参照)。

15 1980年から3年かけて国内で収集された通常であれば無菌である検体、呼吸器
16 由来検体、耳漏検体から検出された肺炎球菌の中で、血清型別にみた分離頻度
17 を、検体別に図2に示す⁴。

18

1 図2 検体別の血清型分布



4 ワクチンのカバー率は、血液/髄液/経気管支吸引液由来株で 76.2% (128/160)、
 5 喀痰/咽頭スワブ由来株で 66.9% (218/326)、耳漏由来株で 90.5% (67/74)であっ
 6 た。また、2001-2003 年の肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査では市中肺炎患
 7 者由来肺炎球菌 114 株のうち 82.5%がワクチンに含まれる血清型であった⁵。
 8 2006-7 年に全国で分離された成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌 301 株の血清
 9 型分布の調査では、85.4%がワクチンに含まれる血清型であった⁶。近年、成人
 10 侵襲性感染から血清型 12F 肺炎球菌が全国的に分離されている。この分離菌は、
 11 パルスフィールドゲル電気泳動解析により、単一の菌株に由来するものである
 12 ことが示されている(<http://strep.umin.jp/>)。12F は肺炎球菌ポリサッカライド
 13 ワクチンに含まれる血清型である。

14 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

15 (1)ワクチン接種による効果

16 ① 二重盲検試験

17 わが国で、1006 人の高齢者介護施設入所者 (平均 85 歳) を無作為に肺炎球菌
 18 ワクチン接種群(502 人)と非接種群(504 人)に割付け、3 年間の肺炎、肺炎球菌
 19 性肺炎の発症および死亡について比較検討した結果を表 1、表 2 に示す(文献 3
 20 Table 2, 3 より編集)。本研究の背景として、わが国の高齢者介護施設における
 21 肺炎球菌性肺炎の発症頻度が 40.7/1000/年と高いことが注目される。両群とも
 22 ほぼ 100%インフルエンザワクチンの接種が行われている。

23

1 表 1 肺炎球菌ワクチンによる肺炎防止効果(1000 人・年あたり罹患率)

	ワクチン接種 種群(n=502)	ワクチン非接 種群(n=504)	減少率(%) (95%信頼区間)	P 値
すべての肺炎	55	91	44.8 (22.4-60.8)	0.0006
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8 (32.1-80.7)	0.0015

2

3 表 2 肺炎球菌ワクチンによる、肺炎を原因とする死亡に対する減少効果

	ワクチン接種 群(n=502)	ワクチン非接 種群(n=504)	P 値
すべての肺炎 による死亡	13/63 (20.6%)	26/104 (25.0%)	0.5181
肺炎球菌性肺 炎による死亡	0/14 (0%)	13/37 (35.1%)	0.0105

4

5 この試験では、肺炎球菌性肺炎の診断に喀痰培養、血液培養に加え、尿中抗原
6 検査を用いている。これにより、肺炎球菌による肺炎を高感度に診断している。
7 分離肺炎球菌の血清型別はおこなわれていないため、どのような血清型の菌に
8 対して効果が見られたかは不明であるが、肺炎球菌性肺炎の罹患率、死亡率は
9 ワクチン群で有意に低下している。

10

11 ② オープンラベル無作為比較試験

12 わが国で、786 人の 65 歳以上の高齢者を肺炎球菌ワクチン接種群 (394 人) と
13 非接種群(392 人)に割り付け、2 年間のすべての肺炎による入院について比較検
14 討した結果を表 3 に示す(文献 7, Table3 より編集)。両群とも全例でインフル
15 エンザワクチンの接種が行われている。この試験では、肺炎球菌ワクチンによ
16 る、75 歳以上、歩行困難者のカテゴリーにおけるすべての肺炎による入院頻度
17 の有意な減少効果が示されている。しかし、65 歳以上のカテゴリーでは有意差
18 は見られていない。なお、両群のすべての肺炎による死亡には差を認めなかつ
19 た。

20

21

1 表3 65歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による入院
2 の減少効果(2年間)

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)(95%信頼区間)	P値
65歳以上	60/391	76/387	27.3 (-16.3-55.8)	0.183
75歳以上	46/261	67/242	41.5 (2.7-65.5)	0.039
歩行困難者	16/63	42/65	62.7 (25.7-82.1)	0.005

3

4 ③ 後ろ向きコホート研究

5 米国において、47,365人の65歳以上高齢者(26,313人がワクチン接種者、21,052
6 人が非接種者)を3年間にわたり観察し、市中肺炎による入院、外来で治療した
7 肺炎、菌血症を伴う肺炎を指標に、肺炎球菌ワクチンの効果を検討した結果を
8 表4に示す(文献8、Table2より編集)。

9 表4 肺炎球菌ワクチンによる効果(1000人・年あたりの数)

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	調整後のハザード比(95%信頼区間)	P値
入院を必要とした市中肺炎	11.8	10.4	1.14 (1.02-1.28)	0.02
外来で治療した肺炎	25.7	23.2	1.04 (0.96-1.13)	0.31
すべての血清型肺炎球菌による菌血症	0.38	0.68	0.56 (0.33-0.93)	0.03
退院時肺炎と診断された入院	19.9	18.8	1.06 (0.98-1.16)	0.16
すべての原因による死亡	42.0	50.1	0.96 (0.91-1.02)	0.19

10

11 肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌による菌血症を0.68/1000人・年から0.38/1000
12 人・年に44%減少させる効果は見られたが、肺炎による入院、外来で治療した
13 肺炎に対する効果は見られなかった。この研究では、肺炎球菌性肺炎の診断に
14 は尿中抗原検査を用いていない。しかし、細菌性肺炎全体の中で肺炎球菌性肺
15 炎が1/4-1/3を占めることを考慮すると、肺炎球菌ワクチンには、肺炎球菌性肺
16 炎を防止する効果はみられないと文献の中で考察されている。

17

1 肺炎の重症度を比較した研究としては以下のものがある。
 2 1999年から2003年に米国で市中肺炎により入院した患者において、入院後の死
 3 亡率は、ワクチン接種者(7320人、年齢71.7±16.6)のほうが非接種者(14585人、
 4 年齢73.5±18.8)よりも低い(入院後72時間以内の死亡、相対危険0.23 [95%信頼
 5 区間0.18-0.30]; 入院後72時間より後の死亡、相対危険0.39 [95%信頼区間
 6 0.34-0.46])⁹。
 7 2000年から2002年にカナダで市中肺炎により入院した患者において、入院後の
 8 死亡率ないし集中治療室への入室は、ワクチン接種者(760人、65歳以上88%)
 9 のほうが非接種者(2655人、65歳以上60%)よりも低い(オッズ比0.62 [95%信頼
 10 区間0.42-0.93])¹⁰。

11
 12 ④ 前向きコホート研究 (インフルエンザワクチンとの併用効果)

13 スウェーデンで行われた65歳以上の高齢者を対象とした前向きコホート研究で、
 14 インフルエンザワクチン単独接種群(29,346人)、肺炎球菌ワクチン単独接種群
 15 (23,249人)、両方接種群(72,107人)、両方とも非接種群(134,045人)における、
 16 インフルエンザによる入院、肺炎による入院、すべての血清型の肺炎球菌によ
 17 る侵襲性感染症による入院の数を比較した結果を表5に示す(文献11、Table3
 18 より編集)。

19
 20 表5 ワクチン接種状態による10万人あたりの入院数の比較

診断	インフルエンザ ワクチン単独接 種群	肺炎球菌ワクチ ン単独接種群	両方接種群	非接種群
インフルエ ンザ	150 0.74(0.54-1.03) <0.1	142 0.70(0.49-1.03) <0.1	128 0.63(0.5-0.81) <0.001	201
肺炎	2140 0.94(0.86-1.02) <0.2	2082 0.91(0.82-1.00) <0.06	1607 0.71(0.65-0.75) <0.0001	2283
肺炎球菌性 侵襲性感染	14 0.42(0.15-1.21) <0.1	9 0.27(0.06-1.14) <0.06	18 0.56(0.3-1.05) <0.06	32

21 10万人当たり入院数の下にワクチン非接種群に対するオッズ比、95%信頼区間、
 22 P値を示している
 23 非接種群と比較すると、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用接種
 24 群において、肺炎による入院の減少が見られている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

(2) 各国および国内の状況

2010年現在、世界61カ国で承認されており、米国、カナダでは65歳以上のすべての高齢者に接種を推奨、EUでも多くの国で60歳または65歳以上の高齢者に接種が推奨されている。

国内では、2010年5月28日時点で、全国257市町村で接種費用の一部公費負担が行われている。2000年以降の累積出荷量を2010年推計の65歳以上高齢者で割って算出した接種率は7.8%となる。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) わが国で現在利用できるワクチン

23価ポリサッカライドワクチン（2歳以上、主として高齢者）

当初14価ワクチンとして1980年代に開発され、その後、23価ワクチンとしてわが国で1988年に承認された。2006年には新製法によるワクチンが承認された。

(2) 製剤の特性（23価ポリサッカライドワクチン）

成分

23種類のポリサッカライド(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)各25 µg/doseを含有する注射剤であり、0.25w/v% フェノールを含む。

成分であるポリサッカライドは、T細胞非依存性の抗体産生を惹起する。

効能・効果

投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者

脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防（保険適用）

肺炎球菌による感染症の予防

鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者

高齢者

免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の余裕のある患者

小児には肺炎球菌コンジュゲートワクチンが利用可能であるため、このワクチ

1 ンは、主として 65 歳以上の高齢者を対象としたワクチンとなっている。

2 安全性

3 安全性に関する情報を表 7 に示す。

4 表 7 国内臨床試験で見られた副反応の頻度 (添付文書記載)

	65 例
注射部位疼痛	72.3%
注射部位発赤	26.2%
注射部位腫脹	23.1%
頭痛	6.2%
腋下痛	4.6%
注射部位掻痒感	3.1%

5 重大な副反応としてアナフィラキシー様反応、血小板減少、知覚異常、ギラン
6 バレー症候群等の急性神経根障害、蜂巣炎、蜂巣炎様反応 (いずれも頻度不明)
7 が自発報告あるいは海外において認められている (添付文書記載)。

8

9 接種

10 1回 0.5 mL を筋肉内または皮下に注射する。

11

12 再接種

13 米国 ACIP は 65 歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後 5 年経過した場合
14 には再接種を推奨している¹²。日本では、再接種が禁忌とされていたが、2009
15 年 10 月添付文書が以下のように改訂され、再接種が可能となった。

16 「過去 5 年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種された
17 ことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応
18 が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強くと報告されている。本剤
19 の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種か
20 ら十分な間隔を確保して行うこと。」

21 国内での再接種による抗体価上昇、副反応に関しては、文献 11 にレビューされ
22 ている。海外での初回接種および再接種後の抗体価推移に関しては文献 14 に記
23 載されている。

24

25 4. 医療経済学的な評価

26 (1) 医療経済評価の文献レビュー

27 その他の成人の肺炎球菌感染症に対する先行研究として、肺炎球菌ワクチン
28 (成人用) の導入もしくは皆接種制度 (universal vaccination) を実施した場
29 合の医療経済的評価が多く行われている。PubMed に記載された最近 10 年間に先

1 進諸国で行われた研究を表 1 に示した。医療提供者の視点で分析を行った結果
 2 (高齢者を対象とするため保健医療費のみを考慮)、成人への肺炎球菌ワクチン
 3 接種では、費用対効果に優れるとする報告が多数を占めている。

4

5 表 1 その他の肺炎球菌ワクチン（成人用）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	結論
10 European countries Evers 2007 ¹⁵	65 歳以上	IPD 予防、106 万円～272 万円/QALY 獲得(生涯)
5 Europe countries Ament 2000 ¹⁶	65 歳以上	IPD 又は肺炎予防、126 万円から 379 万円/QALY 獲得(生涯)
Italy Merito 2007 ¹⁷	65 歳以上	髄膜炎又は感染性肺炎予防、398 万 円/感染予防、268 万円/生存年延長 (5 年間)
UK Mangtani 2005 ¹⁸	64 歳以上	髄膜炎又は非感染性肺炎予防、73 万円/生存年延長(10 年間)
UK Melegaro 2004 ¹⁹	65 歳以上	IPD 予防、全高齢者の場合は 112 万 万円/生存年延長、ハイリスク者のみ に限定した場合は 125 万円/生存年 延長(生涯)
US Smith 2008 ²⁰	50 歳以上	IPD 予防、65 歳で 1 回接種の場合 28 万円/QALY 獲得、50、60 歳で 2 回接 種の場合 193 万円/QALY 獲得、50 歳 から 80 歳まで 10 年おきに 4 回接種 の場合 558 万円/QALY 獲得(生涯)
US Sisk1997 ²¹	65 歳以上	IPD 予防、全高齢者において費用削 減できる(生涯)

6 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

7

8 (2) 厚生労働科学研究班による分析

9 平成 21 年の 65 歳 (174.7 万人)、75 歳 (125.1 万人)、85 歳 (59.8 万人) の
 10 人口コホートを対象に、肺炎球菌ワクチン（成人用）を投与した場合と投与し
 11 なかった場合の QALY (quality-adjusted life year) 並びに医療費の比較を行っ
 12 た。米国で実施された Sisk らのマルコフモデルを参考にした分析モデルを作成
 13 した。肺炎球菌による感染症として肺炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化す
 14 ると仮定して分析を行った。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」
 15 研究班 (班長 池田俊也) で定めた医療経済評価の指針に従い分析期間は 5 年

1 間、割引率は年率3%とした。また、医療費に関しては高齢者のため非保健医療
 2 費および生産性損失は考慮せず、保健医療費のみの比較とした（保健医療費支
 3 払者の視点）。その他、ワクチン効果、移行確率、医療費等に関するデータは国
 4 内で実施された65歳以上の高齢者を対象にしたオープンラベル無作為比較試験
 5 7（65歳並びに75歳コホート）並びに高齢者介護施設入所者を対象にした二重
 6 盲検試験³（85歳コホート）に従った。ワクチン接種は1回のみとし、ワクチ
 7 ンの効果は年ごとに約6割低下するものとした。なお、ワクチンの効果は肺炎
 8 の罹患率減少のみで、死亡率には影響しない、また、すべての対象者がインフ
 9 ルエンザワクチンを毎年接種していると仮定した。

10 その結果を表2に示す。効果に関しては、肺炎に感染した場合の効用値0.85
 11 と、年齢毎の効用値65-69歳0.76、70-74歳0.74、75-79歳0.70、80-84歳0.63、
 12 85歳以上0.51を用いてQALYを計算した。その結果、65歳コホート、75歳コ
 13 ホート、85歳コホートでは、それぞれ1人当たり0.071QALY、0.104QALY、
 14 0.056QALYを獲得出来ることが示された。

15 一方、費用に関してはワクチン投与によって肺炎の外来医療費、入院医療費
 16 が減ることにより、各年齢コホート1人当たり19.4万円から38.6万円削減出
 17 来ることが示された。これにコホート全体の人数を掛け合わせると、65歳コホ
 18 ートで4253億円、75歳コホートで4825億円、85歳コホートで1160億円と削
 19 減されると計算できる。いずれの年齢コホートにおいても、ワクチン接種費を
 20 ワクチン代と接種代を合わせて1回10,500円（消費税5%を含む）とした場合、
 21 ワクチン接種費（65歳コホート184億円、75歳コホート132億円、85歳コホ
 22 ート63億円）よりもワクチン投与によって削減できる費用が上回るため、ワク
 23 チン投与によって費用削減が期待できると考えられた。

24 以上より、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン投与により、費用の削減並びに
 25 健康アウトカムが改善が得られるものと結論づけられた。

26 表2 肺炎球菌ワクチン（成人用）の医療経済評価

1)65歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 174.7万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	184.3	0.0	184.3
医療費	167,123	410,577	-243,454	2,919.6	7,172.8	-4,253.1
総コスト	177,670	410,577	-232,907	3,103.9	7,172.8	-4,068.9
QALY	3.402	3.331	0.071	594.3	581.9	12.4

27
 28
 29

2)75 歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 125.1 万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	131.9	0.0	131.9
医療費	166,764	552,490	-385,726	2,086.2	6,911.6	-4,825.4
総コスト	177,311	552,490	-375,179	2,218.2	6,911.6	-4,693.5
QALY	3.012	2.908	0.104	376.8	363.8	13.0

1

3)85 歳コホート	一人当たりとして計算			コホート全体 59.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	10,547	0	10,547	63.1	0.0	63.1
医療費	134,011	327,903	-193,892	801.4	1,960.9	-1,159.5
総コスト	144,558	327,903	-183,345	864.5	1,960.9	-1,096.4
QALY	1.937	1.881	0.056	115.8	112.5	3.3

2

3 5. 総合的な評価

4 (1)インパクトに対する評価

5 成人における肺炎球菌感染症には、侵襲性感染症も認められるものの、その
6 多くは菌血症を伴わない肺炎である。本邦においては、75 歳を超えてから肺炎
7 による死亡率は男女ともに急激な増加が見られて、とくに、男性の死亡率では、
8 80-84 歳の第3位(919.7 人/10 万・年)、85-89 歳の第2位(2097.7 人/10 万・
9 年)、90 歳以上の第1位(4037.1-9850.0 人/10 万・年)を占める。肺炎球菌によ
10 る肺炎は、このうち 1/4-1/3 と考えられている。また、わが国においては、高
11 齢者介護施設入所者(平均年齢 85 歳)における肺炎球菌性肺炎の発症頻度が
12 40.7/1000/年と高いことが注目される。これらのデータから成人における、特
13 に高齢者におけるインパクトは非常に大きいと考えられ、これらが実際に高齢
14 者医療の現場や医療費に対しても影響しているのも事実である。

15 (2)ワクチンに対する評価

16 23 価のポリサッカライドワクチン(以降成人用肺炎球菌ワクチン)は 20 年以
17 上の歴史があり、諸外国からの報告では肺炎球菌性肺炎の罹患率、死亡率はワ
18 クチン群で有意に低下しているという報告がある。しかし、一方では、肺炎球
19 菌ワクチンには肺炎を予防する効果は見られなかったという報告もある。また、
20 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種群において、肺炎によ
21 る入院が非接種群に比較して減少したという報告もある。

22 一方、最近わが国から報告された高齢者施設入所者を対象とした二重盲検試

1 験では、肺炎球菌性肺炎の罹患率、死亡率は肺炎球菌ワクチン群で有意に低下
2 している。また我が国の 65 歳以上の高齢者（平均 78 歳）を対象としたオーブ
3 ンラベル試験では、65 歳以上全体では有意な差は見られなかったものの、75 歳
4 以上、歩行困難者のカテゴリーですべての肺炎による入院に対する有意な減少
5 効果が示されている。

6 医療経済学的には、医療提供者の視点で分析を行った結果（高齢者を対象と
7 するため保健医療費のみを考慮）、成人への肺炎球菌ワクチン接種では、費用対
8 効果に優れるとする報告が多数を占めている。我が国における検討でも、ワク
9 チン接種費をワクチン代と接種代を合わせて 1 回 10,500 円（消費税 5%を含む）
10 とした場合、ワクチン接種費（65 歳コホート 184 億円、75 歳コホート 132 億円、
11 85 歳コホート 63 億円）よりもワクチン投与によって削減できる費用が上回るた
12 め、ワクチン投与によって費用削減が期待できると考えられた。Quality of Life
13 を考慮した検討でも、65 歳コホート、75 歳コホート、85 歳コホートでは、それ
14 ぞれ 1 人当たり 0.071QALY、0.104 QALY、0.056 QALY を獲得出来ることが示さ
15 れ、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン投与により、費用の削減並びに健康アウ
16 トカムの改善が得られるものと結論づけられた。

17 (3) 結論

18 本ワクチンの効果については種々の報告があるものの、我が国のデータにお
19 いて 75 歳以上で肺炎による入院頻度が有意に低下している事実は注目すべきで
20 ある。今後の更なる高齢化を考慮すれば、我が国において本ワクチンを定期接
21 種に導入することは正当化されると考えられる。

22 (4) 導入にあたっての課題

23 ①これまでの報告によると本ワクチンによる免疫は徐々に減衰していき、免疫
24 のメモリは誘導されない。このため、追加接種の必要性は議論されてきた。米
25 国 ACIP は 65 歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後 5 年経過した場合には
26 は再接種を推奨しており、日本でも 2009 年 10 月より再接種が可能となった。
27 しかしながら、再接種は初回接種ほどの抗体価の上昇は認められないとされて
28 おり、再接種の効果については今後も検討されるべきである。

29 ②本ワクチンは肺炎球菌性肺炎の罹患や死亡に対して一定の効果は認められる
30 ものの、その持続期間や免疫原性については今後も改善の余地がある。

31 ③現在、小児においては 7 価コンジュゲートワクチン（小児用肺炎球菌ワクチ
32 ン）が導入されている国が多いが、これらによって成人における肺炎球菌侵襲
33 性感染症も減少することが報告されている。わが国においても、小児用 7 価コ
34 ンジュゲートワクチンの接種率上昇に伴い、同様な変化が予想される。成人肺
35 炎球菌感染症の継続的なサーベイランスと、その結果に基づく本ワクチンの定
36 期的な再評価が必要である。

1 追加参考文献

- 2 1. Flamaing J et al.: Pneumococcal colonization in older persons in a
3 nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc* 58:396-398, 2010.
- 4 2. 斉藤若奈ほか: 慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種前
5 後の血清型特異抗体濃度の検討. *日本呼吸器学会誌* 43:277-281, 2005.
- 6 3. Maruyama T et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in
7 preventing pneumonia and improving survival in nursing home
8 residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ, E*
9 *pub*, 2010.
- 10 4. 福見秀雄ほか: 肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国におけ
11 る血清型分布— *感染症学雑誌* 58:39-53, 1984.
- 12 5. Oishi K et al.: Drug-resistant and serotypes of pneumococcal strains of
13 community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*.
14 11:429-436,2006.
- 15 6. Chiba N, et al.: Serotype and antibiotic resistance of isolates from
16 patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.*
17 138:61-68,2010.
- 18 7. Kawakami K et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide
19 vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive
20 seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*, in press, 2010.
21 (doi:10.1016/j.j.vaccine.2010.08.010)
- 22 8. Jackson L et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in
23 older adults. *N Engl J Med* 348:1747-1755, 2003.
- 24 9. Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with
25 reduced death, complications, and length of stay among hospitalized
26 adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*
27 42:1093-1101, 2006.
- 28 10. Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized
29 adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*
30 167:1938-1943, 2007.
- 31 11. Christenson B et al.: Additive preventive effect of influenza and
32 pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 23:363-368,
33 2004.
- 34 12. Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases:
35 Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practice.
36 *MMWR* 46:1-23, 1997.

- 1 13. 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
2 お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
3 報告書
- 4 14. Musher DM et al. Safety and antibody response, including antibody
5 persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with
6 pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J*
7 *Infect Dis.* 201;516-524, 2010.
- 8 15. Evers SM, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for
9 prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update
10 for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007
11 Aug;26(8):531-40.
- 12 16. Ament A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older
13 people: a study in 5 western European countries. *Clin Infect Dis.* 2000
14 Aug;31(2):444-50. Epub 2000 Sep 5.
- 15 17. Merito M, et al. Cost-effectiveness of vaccinating for invasive
16 pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy. *Vaccine.*
17 2007 Jan 5;25(3):458-65. Epub 2006 Aug 18.
- 18 18. Mangtani P, et al. An economic analysis of a pneumococcal vaccine
19 programme in people aged over 64 years in a developed country setting.
20 *Int J Epidemiol.* 2005 Jun;34(3):565-74.
- 21 19. Melegaro A, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.
22 Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly
23 in England and Wales.
- 24 20. Smith KJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal
25 polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine.* 2008
26 Mar 10;26(11):1420-31. Epub 2008 Jan 29.
- 27 21. Sisk JE, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal
28 bacteremia among elderly people. *JAMA.* 1997 Oct 22-29;278(16):1333-9.
29 Erratum in: *JAMA* 2000 Jan 19;283(3):341.