

肺炎球菌ワクチン(ポリサッカライド)の 接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年7月10日
第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

背景

【背景】

- これまで、予防接種部会において成人用肺炎球菌ワクチンを含めた7ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）の定期接種化の必要性について議論され、平成24年5月の第二次提言で、医学的・科学的観点からは、7ワクチンについて広く接種を促進していくことが望ましいと提言された。
- また、今般の予防接種法改正において、衆議院及び参議院の附帯決議で、成人用肺炎球菌を含めた4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）について、平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得る又は得るように努めることとされた。
- このため、今後、仮に広く接種機会を提供する仕組みとして肺炎球菌ワクチンの接種を実施する場合における、接種対象者や接種方法等について、検討しておく必要がある。

肺炎球菌感染症の疾患概説

■ 概要

肺炎球菌によって引き起こされる伝染性疾患で、侵襲性感染（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）や肺炎の発生が問題となる。

■ 疫学

高齢者では、3～5%の割合で上咽頭に菌が存在しているという報告があり、この菌が何らかのきっかけで肺炎等の下気道感染を引き起こす。

一般に、肺炎のうち1/4～1/3は肺炎球菌によるものと考えられている。また、侵襲性感染症患者から検出された肺炎球菌の85%以上がワクチンに含まれる23種類の型であったとする報告がある。

■ 臨床症状

肺炎により食思不振、咳嗽、発熱、呼吸困難などがみられるが、特に高齢者では、これらの症状がはっきりと現れない場合がある。敗血症では発熱を主症状とするが、感染増悪にともない血圧低下、DIC、臓器不全に至る場合もある。

■ 治療法

全身管理、抗菌薬の投与が中心となる。近年、ペニシリン耐性株やマクロライド耐性株が増加しており、治療困難例も増加している。

使用ワクチン

■ 肺炎球菌ワクチン

一般名：肺炎球菌ワクチン

◆製造販売元 MSD株式会社

販売開始：1988年11月

製法の概要：肺炎球菌で高頻度にみられる23種類の莢膜型の肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した莢膜ポリサッカライドを混合したものである。

◆用法及び用量

1回0.5mlを筋肉内又は皮下に注射する。

肺炎球菌ワクチンの接種対象者・接種方法のイメージ

【対象年齢】

- 65歳以上の者

【接種方法】

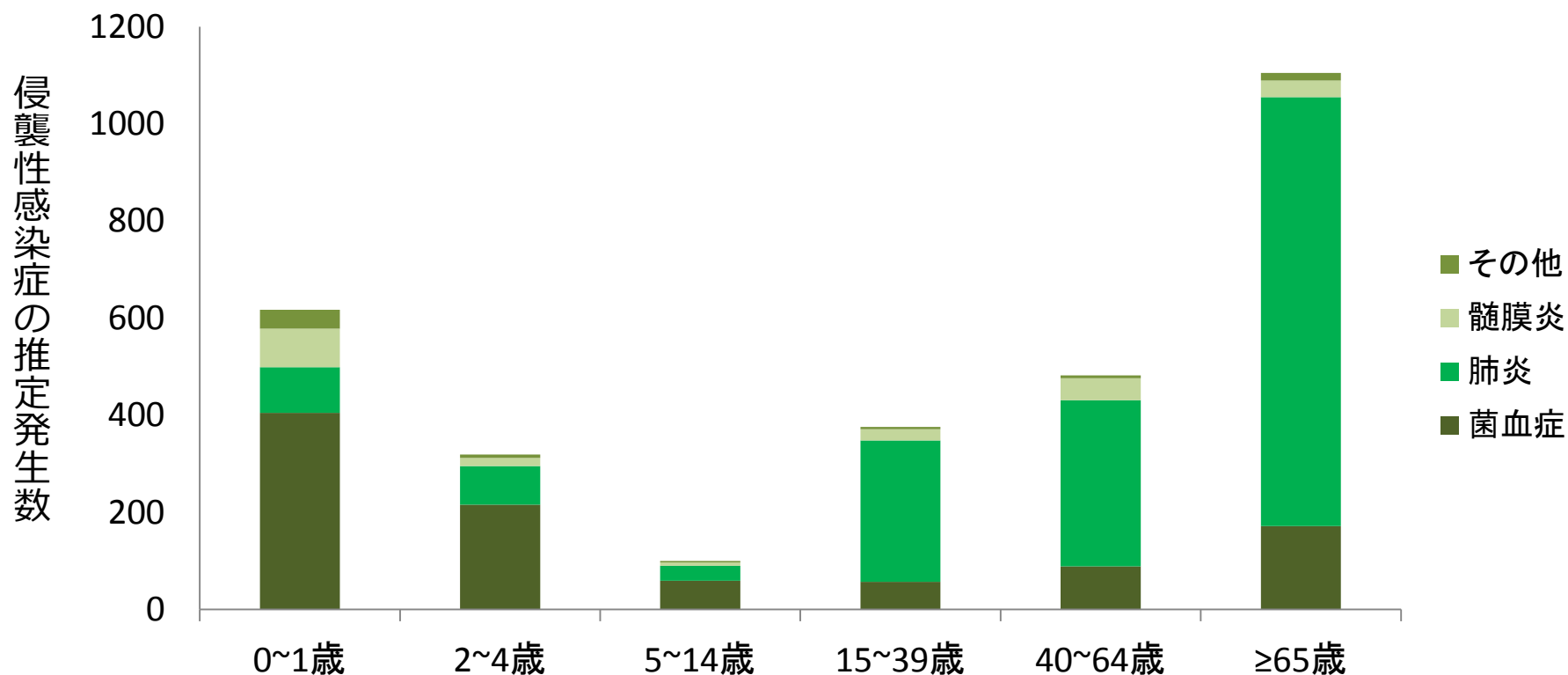
- 肺炎球菌ワクチンを使用し、1回筋肉内又は皮下に注射する。

【予防接種を受けることが適当でない者】 ※発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外

- 特記事項なし

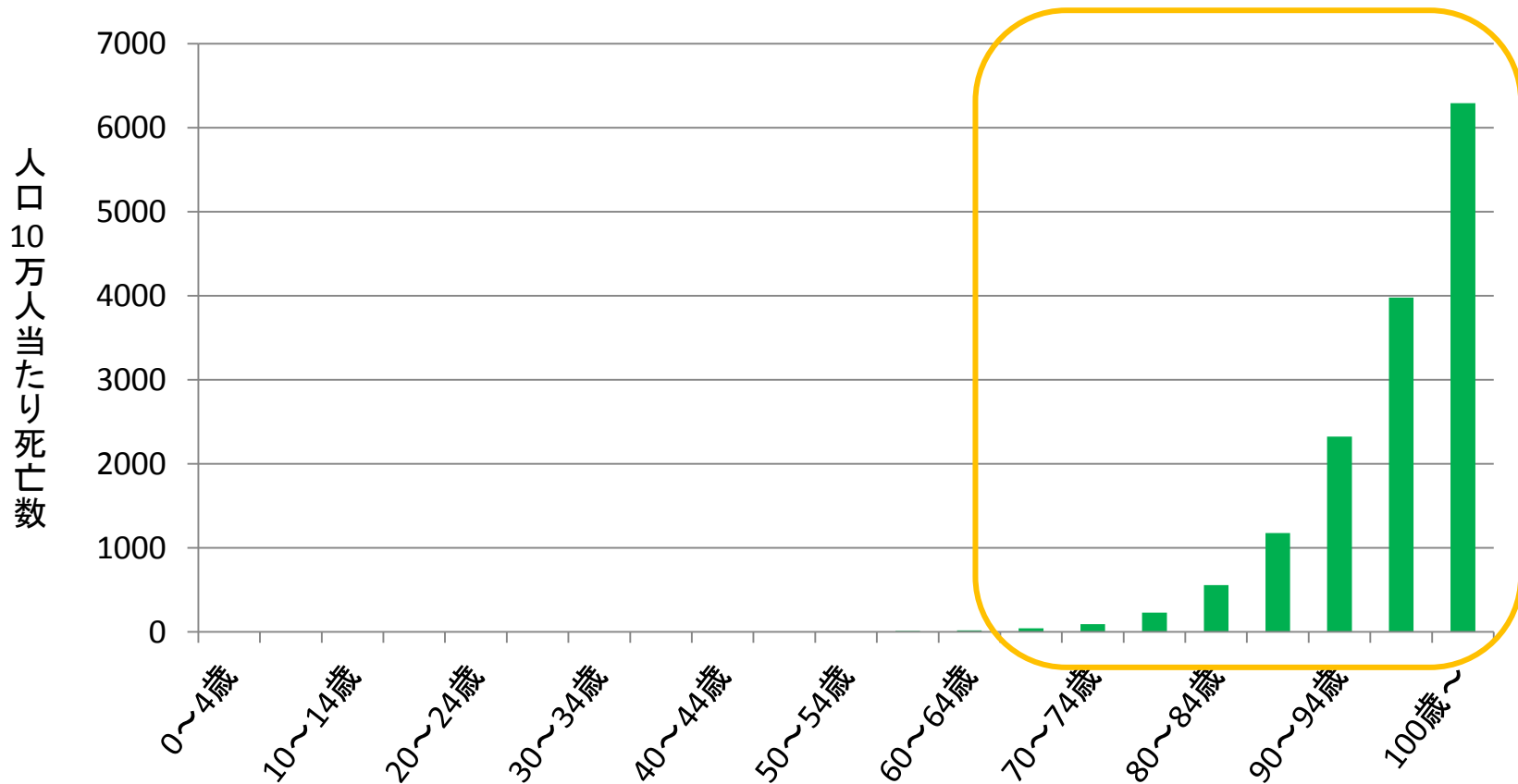
年齢別の肺炎球菌による侵襲性感染症の発生

- オーストラリアでの報告によると、肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は高齢者で多く、肺炎を主体として発生している場合が多い。



年齢別の肺炎による死亡数

- 現在、肺炎は死因順位の第3位であり、特に高齢者において高い死亡率となっている。このような肺炎のうち、1/4～1/3が肺炎球菌によると考えられている。



肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価

◎高齢者では再接種による抗体価の上昇が目立たない。

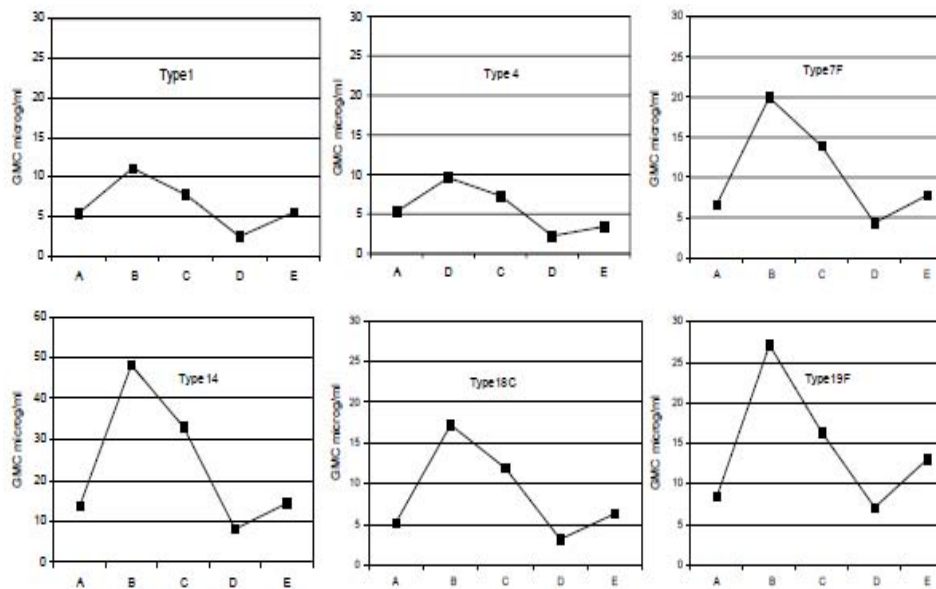
肺炎球菌ワクチンを接種した61人（2回目接種時平均75歳）の抗体価を経時的に測定したところ、以下の通り結果が報告された。

- より高齢な被接種者では、ワクチン接種後の抗体価の上昇が低かった
- ワクチン接種4～7年で、IgG抗体価は凡そ接種前と同程度まで低下した
- 2回目のワクチン接種後の抗体価は、1回目の接種ほど上昇しなかった

【ワクチン接種後の抗体価の推移】

【年齢別ワクチン接種4週後の抗体価】

接種年齢	抗体価 (Geometric Mean antibody Fold Increase)
60～68歳	3.36
≥69歳	2.30



A : ワクチン接種前
 B : 1回目接種4週後
 C : 1回目接種1年後
 D : 1回目接種4～7年後
 E : 2回目接種4週後

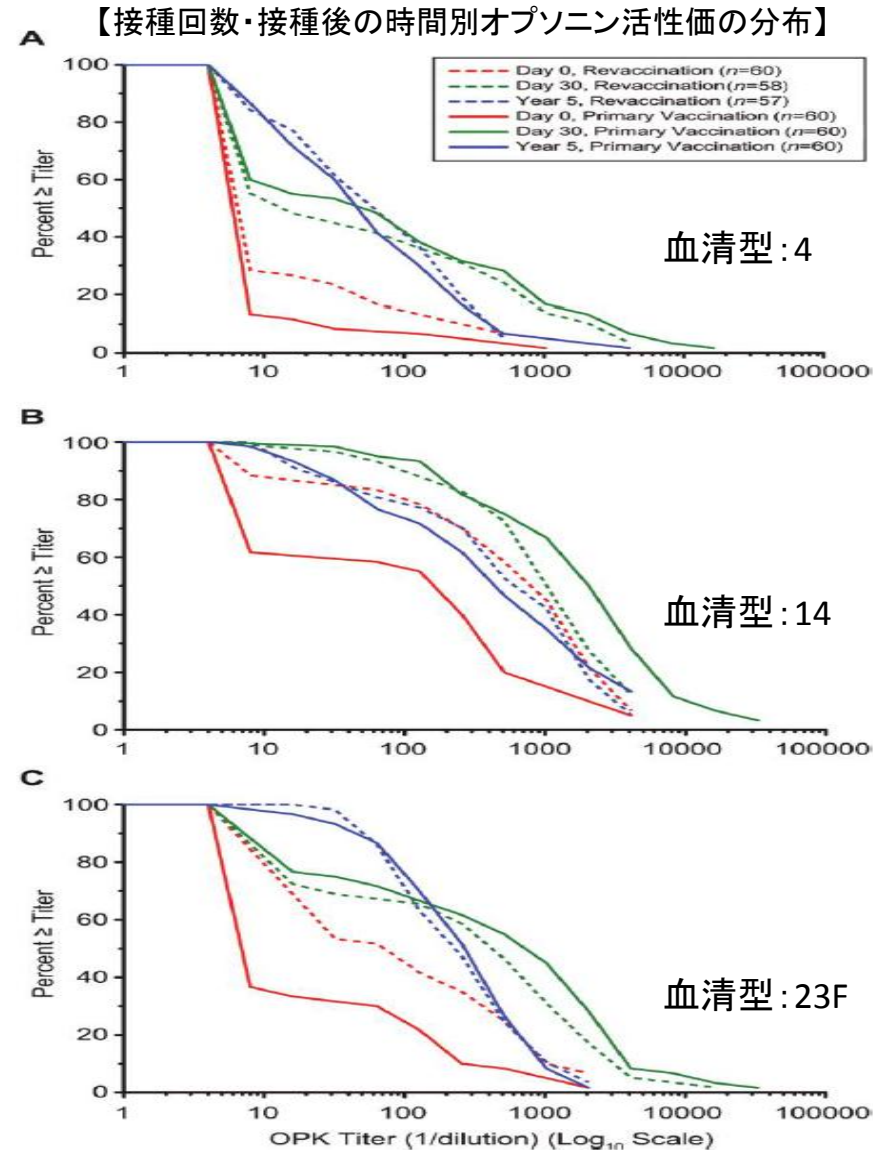
肺炎球菌ワクチン接種後のオプソニン活性価

◎抗体価のみでワクチンの効果を判定することは困難であり、オプソニン活性などが指標に用いられる。

○ 65歳以上の成人のワクチン接種1回群、2回群でオプソニン活性価を比較した報告

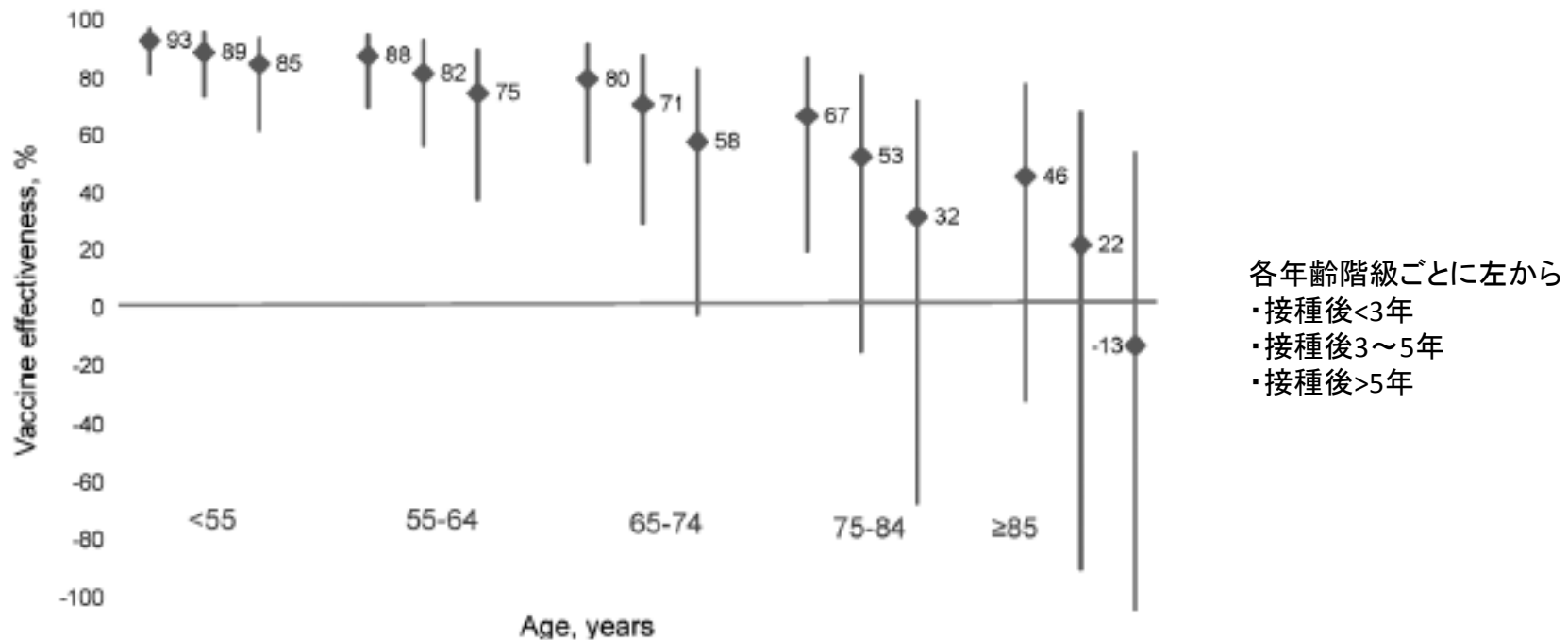
■ 接種回数に関わらず、5年後においても一定のオプソニン活性を保持していることが確認された。

■ 2回目の接種であっても1回目とほぼ同等のオプソニン活性が誘導された。



肺炎球菌ワクチンの長期の有効性 (Vaccine Effectiveness) ①

- 米国で実施された肺炎球菌ワクチンの有効性に関するcase-control study (case:1054, control:1054) では、ワクチン接種後年数が経つにつれて一定程度効果の減衰がみられた。
- また、ワクチン接種年齢が高くなるにつれ、有効性は低くなり、効果の減衰も早くなる傾向がみられた。



各年齢階級ごとに左から
・接種後<3年
・接種後3~5年
・接種後>5年

肺炎球菌ワクチンの長期の有効性 (Vaccine Effectiveness) ②

- 肺炎球菌ワクチンの有効性に関するindirect cohort methodによるmatched analysis (ワクチン接種者/非接種者：330/904人を対象に、年齢・性別・基礎疾患についてマッチングを実施) では、ワクチン接種後の時間経過による効果の減衰はみられなかった。
- また、65歳～74歳における有効性は70% (95%CI:30-87%)、75歳以上における有効性は78% (95%CI:54-89%) であった。

【ワクチン接種後の年数とその有効性】

接種後年数	ワクチンの有効性	95%CI
<2年	51	22-69
2～4年	54	28-70
5～8年	71	24-89
≥9年	80	16-95

肺炎球菌ワクチン2回接種の有効性 (Vaccine Effectiveness)

- アラスカでのindirect cohort methodによる研究 (patient: 394) では、20歳以上の成人 (平均年齢45歳) において、肺炎球菌ワクチンの2回目接種後5年間の有効性 (74%[95CI:<0, 94]) と1回目接種後の有効性 (75%[95CI:19, 92]) はほぼ同等であった。
※ただし、接種年齢とともに有効性は下がり、20~39歳 ; 100%、40~54歳 ; 73%、≥55歳 ; 0%であった。
- ナバホ族を対象としたcase-control study (case:108, control:330、平均年齢約59歳) では、肺炎球菌ワクチンを2回以上接種することで有効性の有意な増加はみられなかった。

【ナバホ族における有効性に関する研究結果】

	case	control	Vaccine Effectiveness (95%CI)
ワクチン非接種群	41	119	—
ワクチン1回接種群			
<接種後5年以内	26	79	20 (-54~59)
≥接種後5年以降	21	52	20 (-64~62)
ワクチン2回接種群			
<接種後5年以内	18	71	41 (-29~73)
≥接種後5年以降	2	9	33 (-250~87)

肺炎球菌ワクチン2回接種の安全性

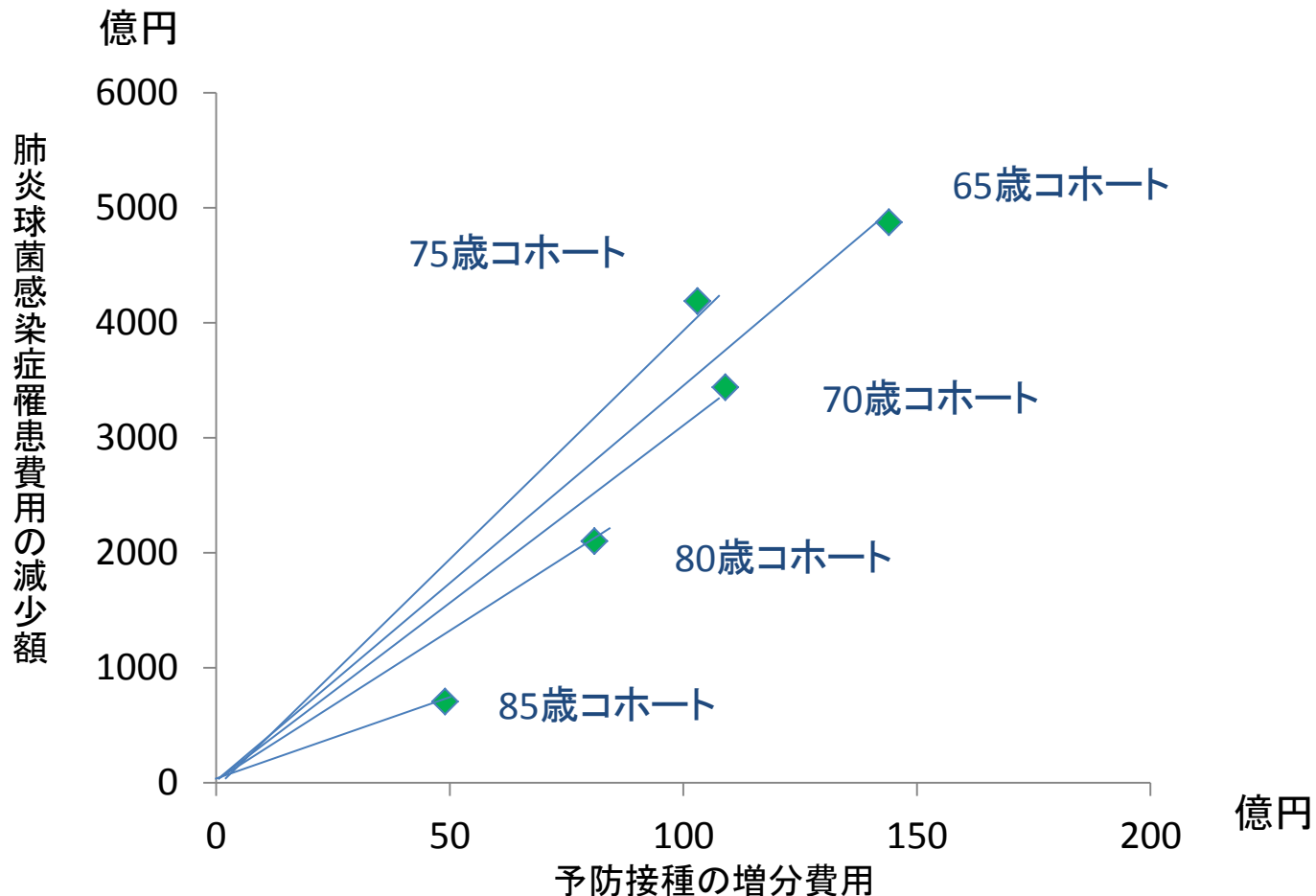
- 以前は、肺炎球菌ワクチンの接種後数年以内に再接種を行った場合、高率に重篤な局所反応が発生する可能性があるとして指摘されていた。
- しかしながら、近年の報告では、初回接種後5年以上経過していれば、局所反応の頻度こそ初回接種に比べて多いものの、その程度は自制内(self-limited)であり、安全性に大きな問題はないと考えられている。

【接種回数ごとの副反応発生率】

副反応	接種後0～2日		接種後3～6日		接種後7～13日	
	初回接種	2回目接種	初回接種	2回目接種	初回接種	2回目接種
発熱(≥38.6)	0.4%	1%	0.2%	1%	—	—
頭痛	11%	13%	11%	11%	10%	8%
重度の疼痛	2%	5%	0.1%	0%	0.1%	0%
局所の腫脹 (≥7.62cm)	6%	18%	1%	4%	0%	0.2%
局所の腫脹 (≥10, 2cm)	3%	11%	1%	2%	0%	0.2%
腕の可動制限 (頭部より上部に 挙上できない等)	3%	10%	0.1%	0.2%	0.1%	0.2%
腕の可動制限 (肩より上部に 挙上できない等)	1%	5%	0%	0%	0%	0%

ワクチンを接種する年齢コホート別の費用対効果

- 保健医療費支払者の視点で分析した場合、どの年齢コホートにおいても費用低減効果が見込まれる。



他国における65歳以上の肺炎球菌ワクチンの接種

国	1回接種	2回接種
Australia	○	×
Austria	○	×
Belgium	○	×
Canada	○	5年後に再接種
Czech Republic	○	×
Denmark	○	×
England	○	×
Finland	○	3～5年後に再接種
France	○	×
Germany	○	6年後に再接種
Ireland	○	×
Italy	○	×
Netherland	×	×
New Zealand	○	×
Norway	○	×
Sweden	×	×
Switzerland	○	5年後に再接種
United States	○	×

○:実施している国 ×:実施していないこと確認された又は実施していることが確認されなかった国

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮により成人用肺炎球菌ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

B型肝炎ワクチンの接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局

結核感染症課 予防接種室

平成25年7月10日

第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

これまでの経緯について

- 平成24年3月29日、第21回感染症分科会予防接種部会にてワクチン評価に関する小委員会B型肝炎ワクチンチームによる報告書をもとに、ワクチンの評価を実施。
- 平成24年5月23日、第22回感染症分科会予防接種部会にて、「医学的観点からは、広く接種を促進することが望ましい」とする第二次提言がまとめられた。
- 一方で、「我が国の肝炎対策全体の中での位置づけを明確にしつつ、接種対象年齢等も含め、効果的かつ効率的な実施方法等について更に検討を行うことが必要」などの課題が残された。

検討課題

国内のB型肝炎ワクチン

遺伝子型と血清型の違いについて
検討

1. 接種に適した時期等について
 - A) 乳児期
 - B) 思春期
2. 追加接種の必要性について
3. 製剤の遺伝子型の違いについて

国内で承認のあるB型肝炎ワクチン

商品名	ビームゲン	ヘプタバックスII
製造元	化血研	米国メルク
販売元	アステラス製薬	MSD(株)
承認	1988年	1988年
回数・間隔	B型肝炎の予防に3回 (0, 4, 20-24週)	
抗原容量	0.5ml (HBs抗原10 μ g), 10歳未満は0.25ml	
添加物	チメロサル, 水酸化Al	水酸化Al・K
接種方法	皮下 or 筋肉(10歳~)	
遺伝子型	C型 (adr)	A型 (adw)

血清型と遺伝子型

血清型と遺伝子型は必ずしも関連しない

血清型

- HBs抗原蛋白の抗原性による血清分類である
- 4つのサブタイプがある (adw, adr, ayw, ayr)
- 抗原決定基`a`はすべての血清型に共通している
- 抗a抗体を含んでいれば、どの血清型のHBs抗原にも結合できる¹

遺伝子型

- HBV全ゲノムの塩基配列を比較した遺伝子型分類である
- 配列が8%違っていれば、異なる遺伝子型と判定される
- 8種の遺伝子型が確認されている (A-H)
- 遺伝子型分類は臨床的症候を反映し、地理的分布と一致する²

(1) 飯野 四郎 臨床とウイルス 16(3):275-281,1988

(2) 坂本知行 他. 臨床と研究 2008; 85: 969-972

1. 接種に適した時期等について

要旨

1985年に母子感染防止事業が開始され、母子垂直感染に対する高い予防効果を認めるものの、昨今では下記のような課題が指摘されている

- 国際交流が盛んになり、HBVキャリア率が高い国々から流入する人々が増加(遺伝子型A)
- 家族・集団内感染、性感染による水平感染予防の必要性

B型肝炎ワクチンは接種年齢が若い程、良好な免疫応答を得られる

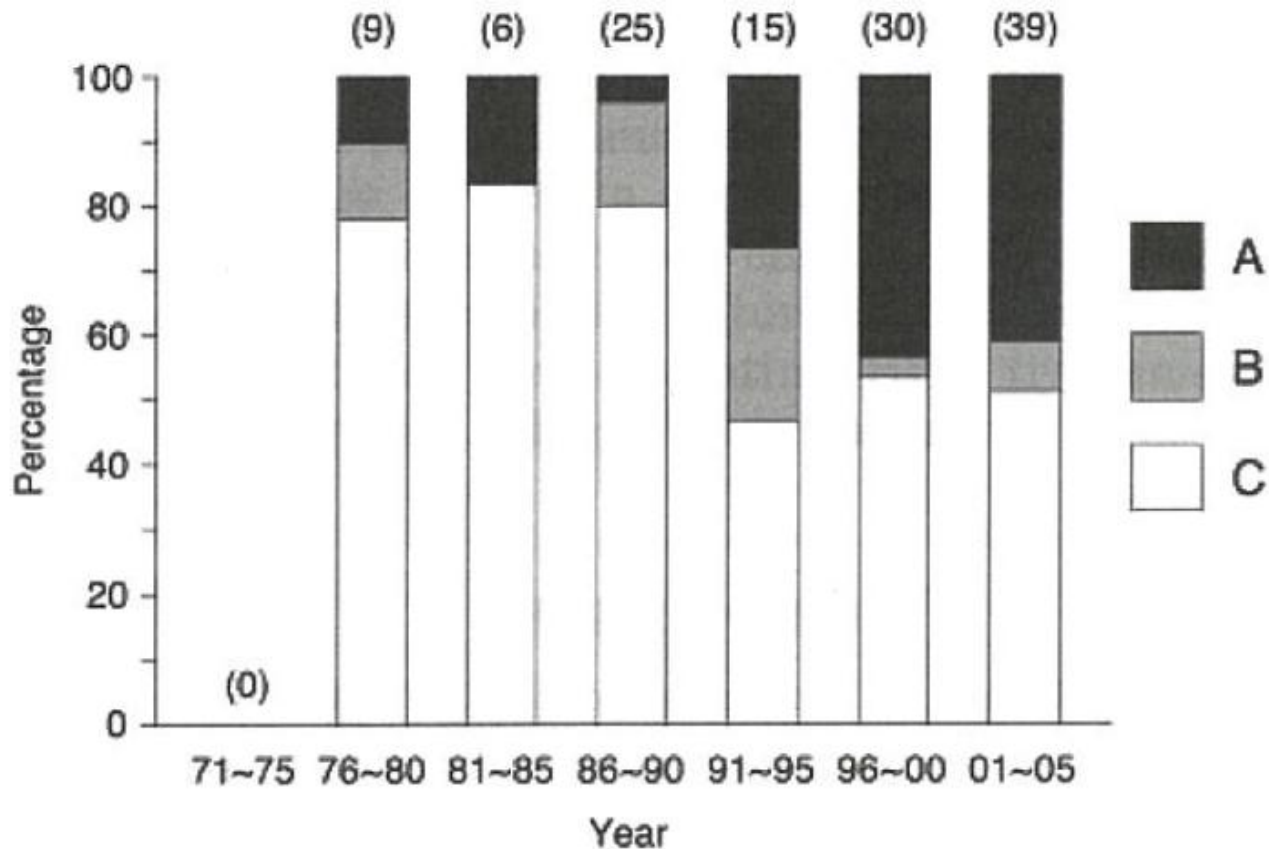
接種開始時期についてはそれぞれに長所短所がある

日本人出国者数は 母子感染防止事業の開始以降に急増



急性B型肝炎ウイルスの遺伝子型の推移

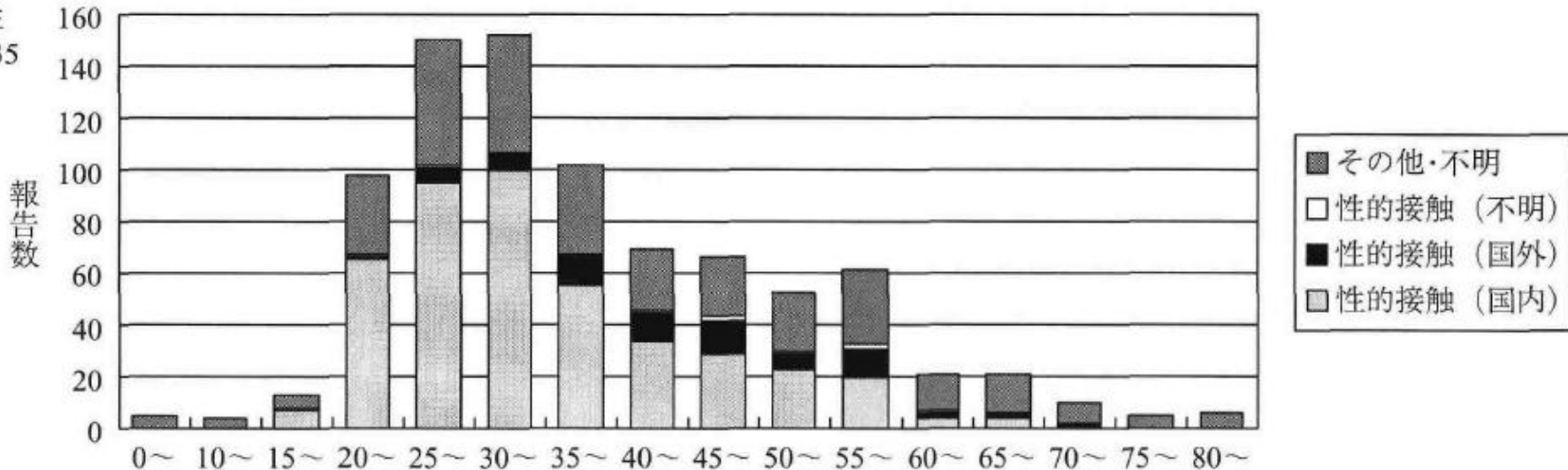
遺伝子型Aによる急性肝炎の割合が増加している



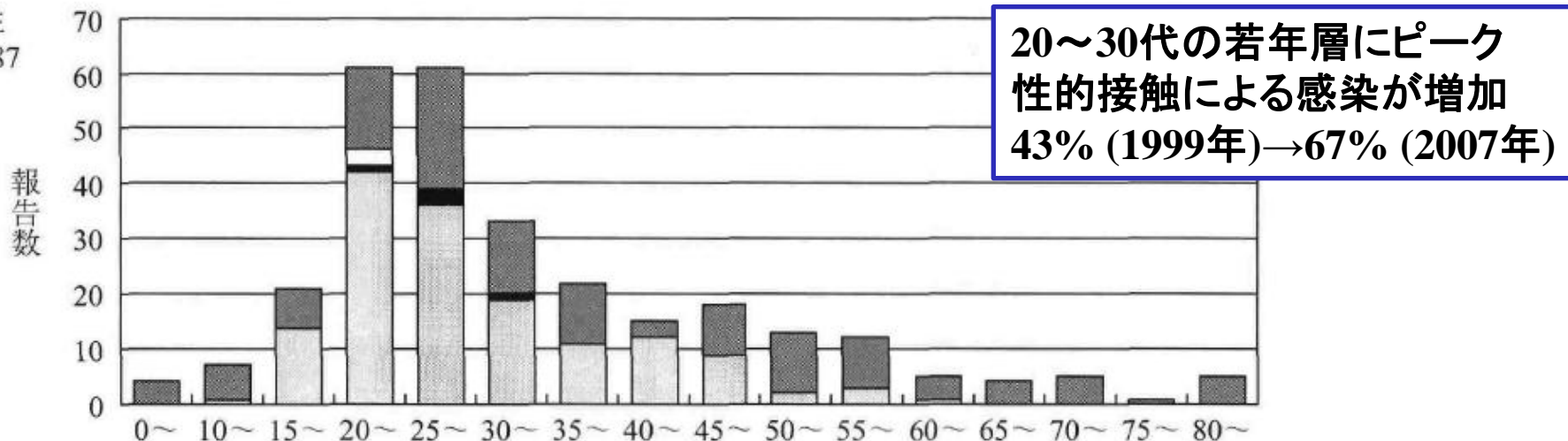
急性B型肝炎報告 (2003~2007年)

2003~2007 n=1122

男性
n=835

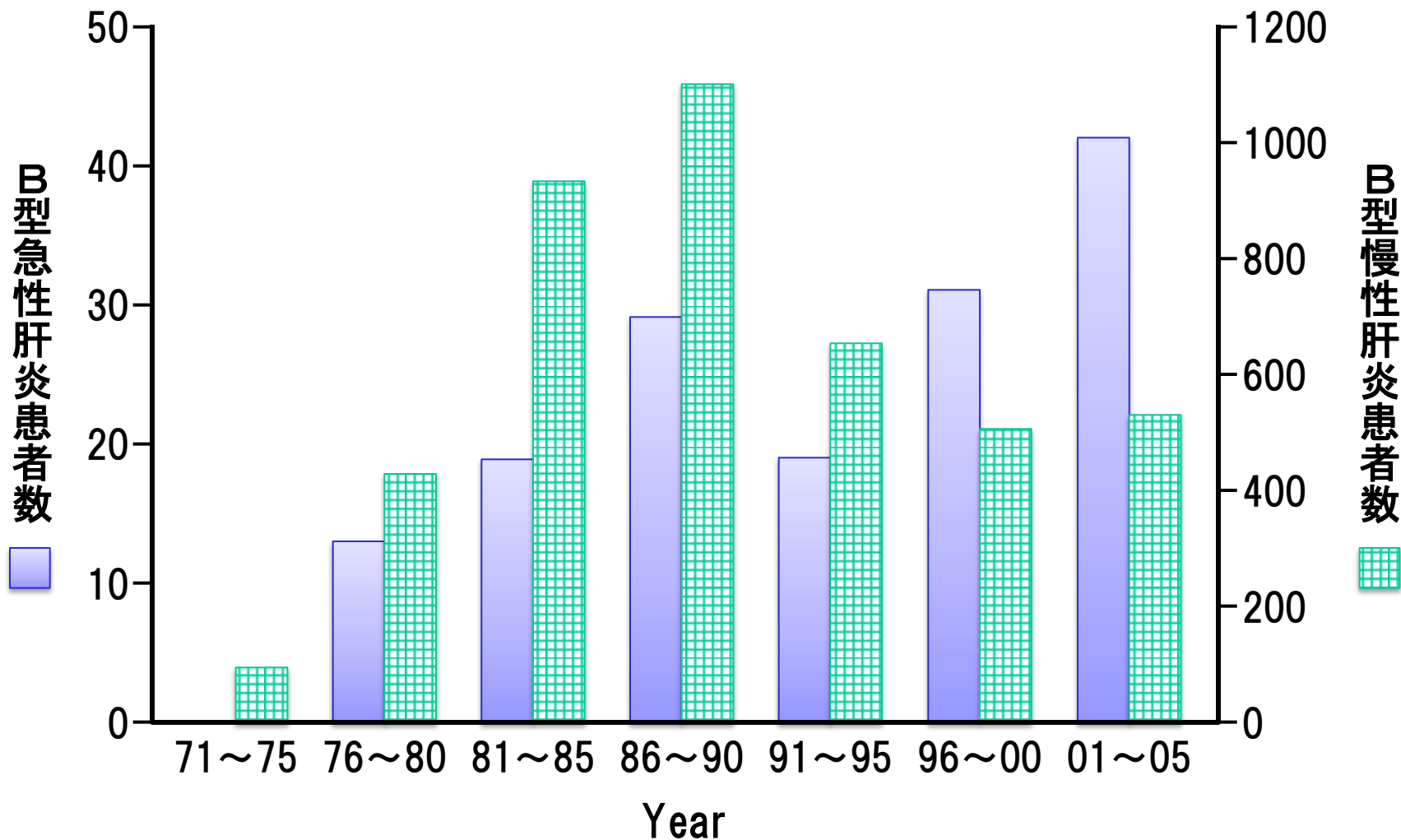


女性
n=287



20~30代の若年層にピーク
性的接触による感染が増加
43% (1999年)→67% (2007年)

B型急性・慢性肝炎患者数の推移 (1971～2005年における1施設のデータ)

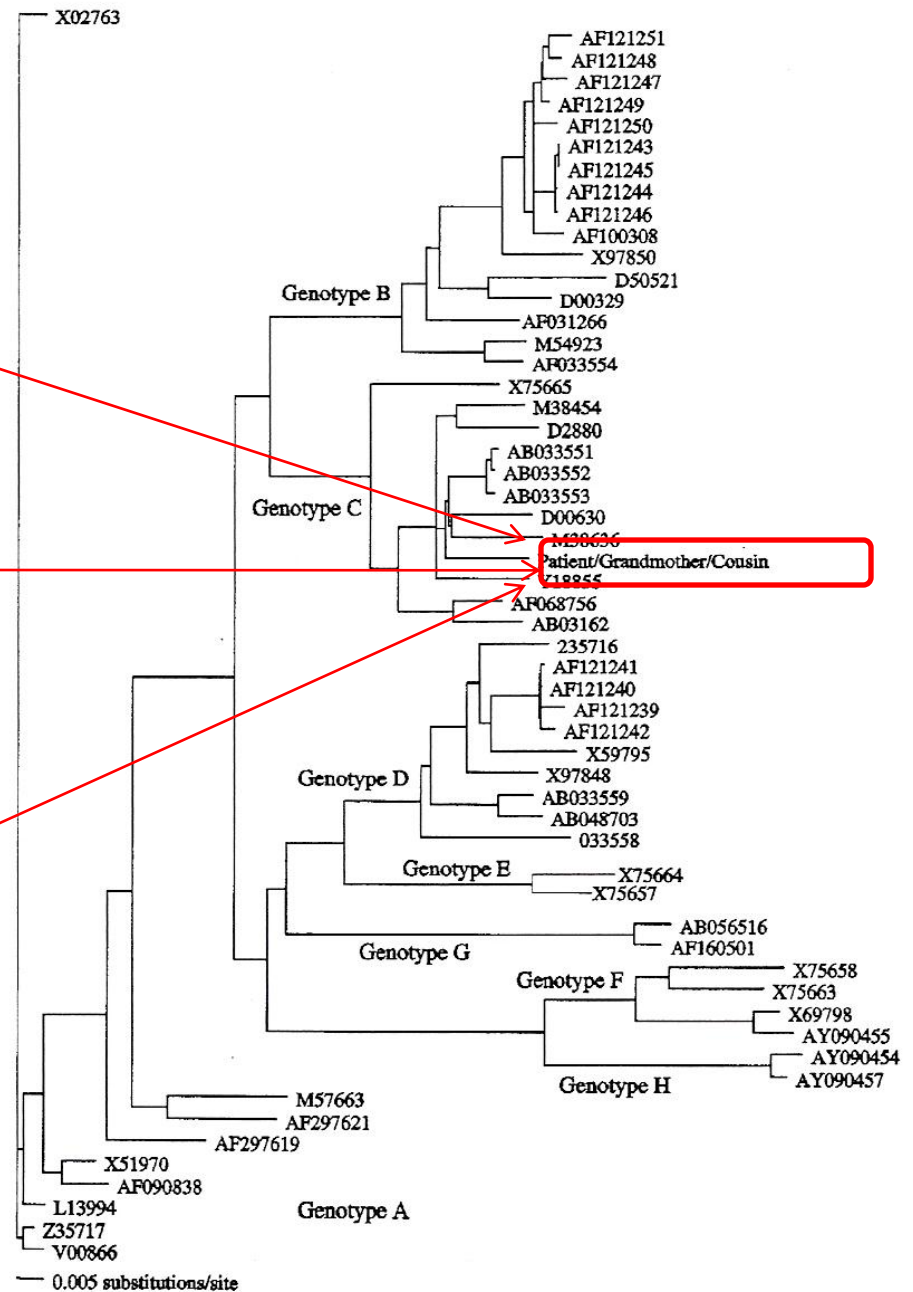


HBV再活性化例からの水平感染

祖母HBeAb(+)
HBVキャリアが非ホジキンリンパ腫にR+CHOP療法が行われB型劇症肝炎で死亡。

同居の孫12歳
女兒がB型劇症肝炎のため医療機関で血漿交換ろ過透析、β-IFN療法で救命された。

時々遊びに来ていた、同居はしていない6か月の孫がB型急性肝炎を発症。

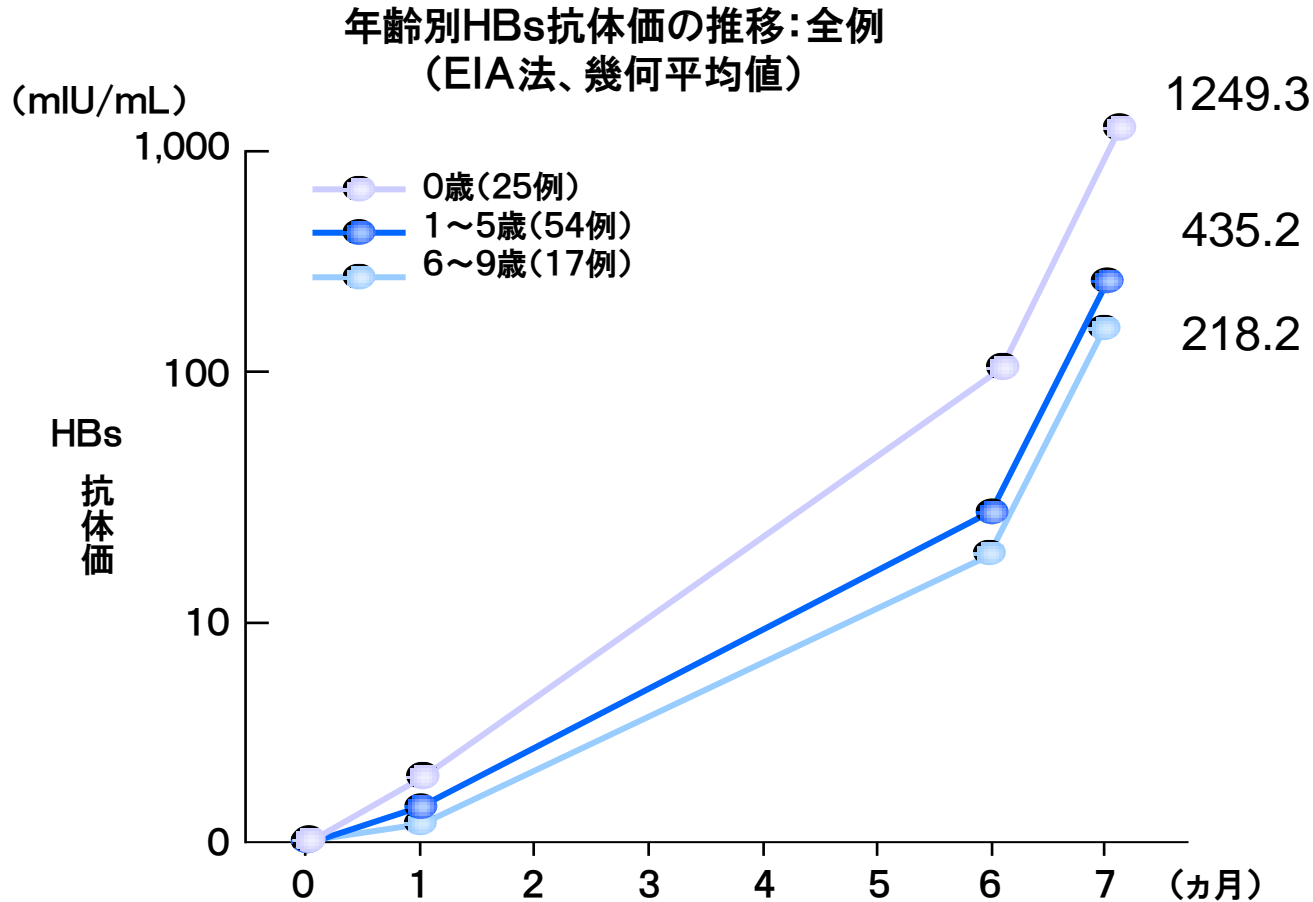


保育所・家族内感染例

- 2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染の報告あり。(HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われた。)
- 2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。(祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった。)

B型肝炎ワクチンの接種年齢と免疫原性

接種年齢が若い程、良好な免疫応答を示すことが知られている



接種に適した時期の検討

スケジュール	接種時期
母子感染防止事業*	生後2, 3, 5か月
WHO推奨スケジュール	生後0, 3, 5-7か月
スケジュール案1	生後2, 3, 7-8か月以降
スケジュール案2	生後0, 1, 5-6か月以降

*日本産婦人科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の要望により0, 1, 6か月での接種への変更が検討されている

案1について

○他のワクチンと同様のスケジュールで対応が可能。(ドイツ等も同様)

案2について

○高い接種率が期待できる。

△これまで出生直後に接種するワクチンは国内にない。

×生後直後は死亡したり疾病にかかるリスクが比較的高いため、有害事象がより報告される可能性がある。

2. 追加接種の必要性について

要旨

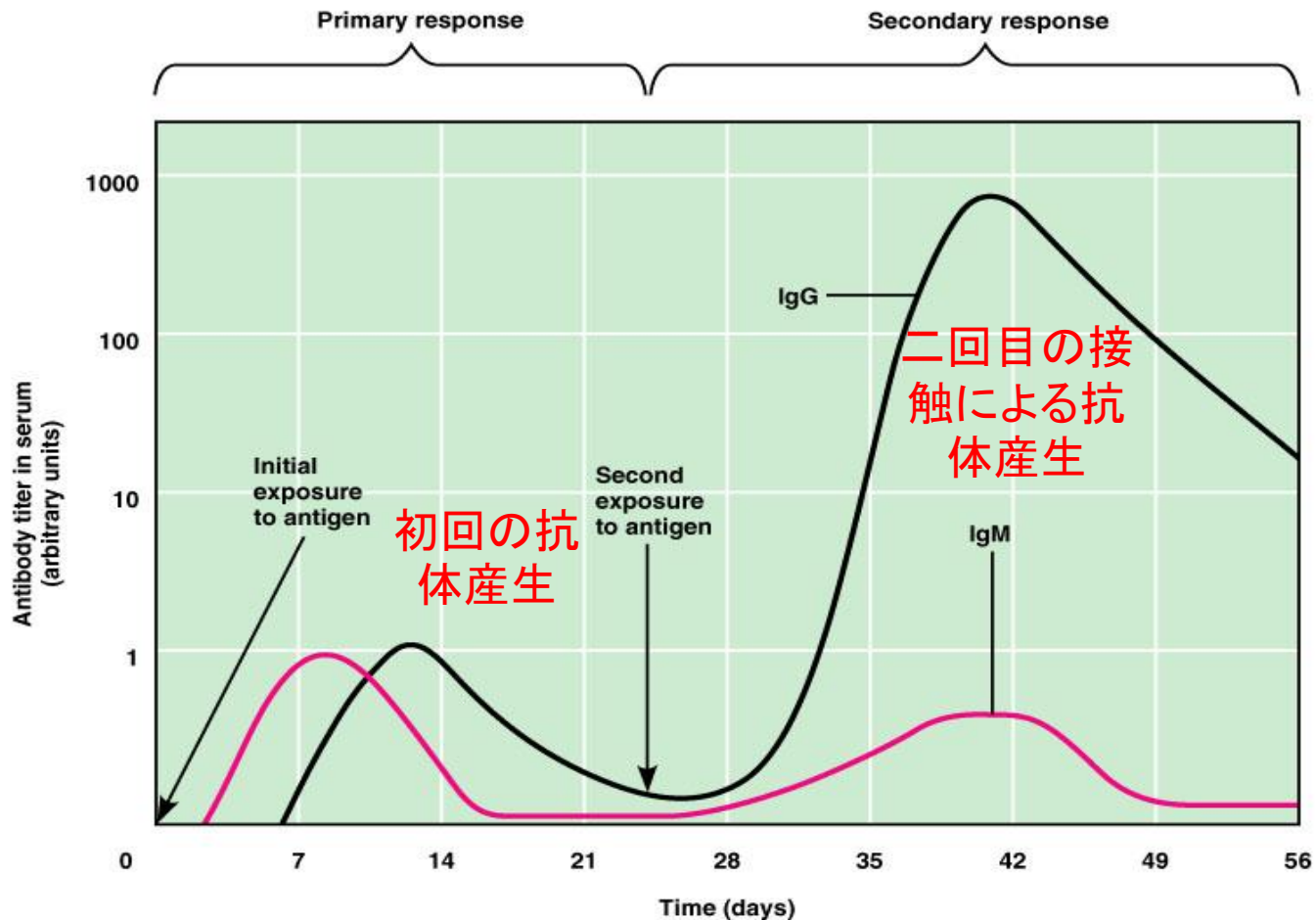
- 抗体価は時間の経過と共に低下することが予想される。
 - 最低防御抗体価である10mIU/mLを保有している方の比率
 - ガンビア 15年後に49.6%
 - 台湾 20年後に50.5%
 - 米国(アラスカ) 22年後に59%
 - 中国 22年後に76.5%
(遺伝子組換え型ワクチンの3回接種)
- 抗体価は経時的に低下するにもかかわらず、免疫記憶が残存するため、B型肝炎ワクチンは長期間にわたって有効性を示す。

HBs抗原(-)の比率

- ガンビア 15年後に99.3%
- 台湾 20年後に98.8%
- 中国 22年後に100%
- 米国(アラスカ) 22年後に100%

免疫記憶の確認法

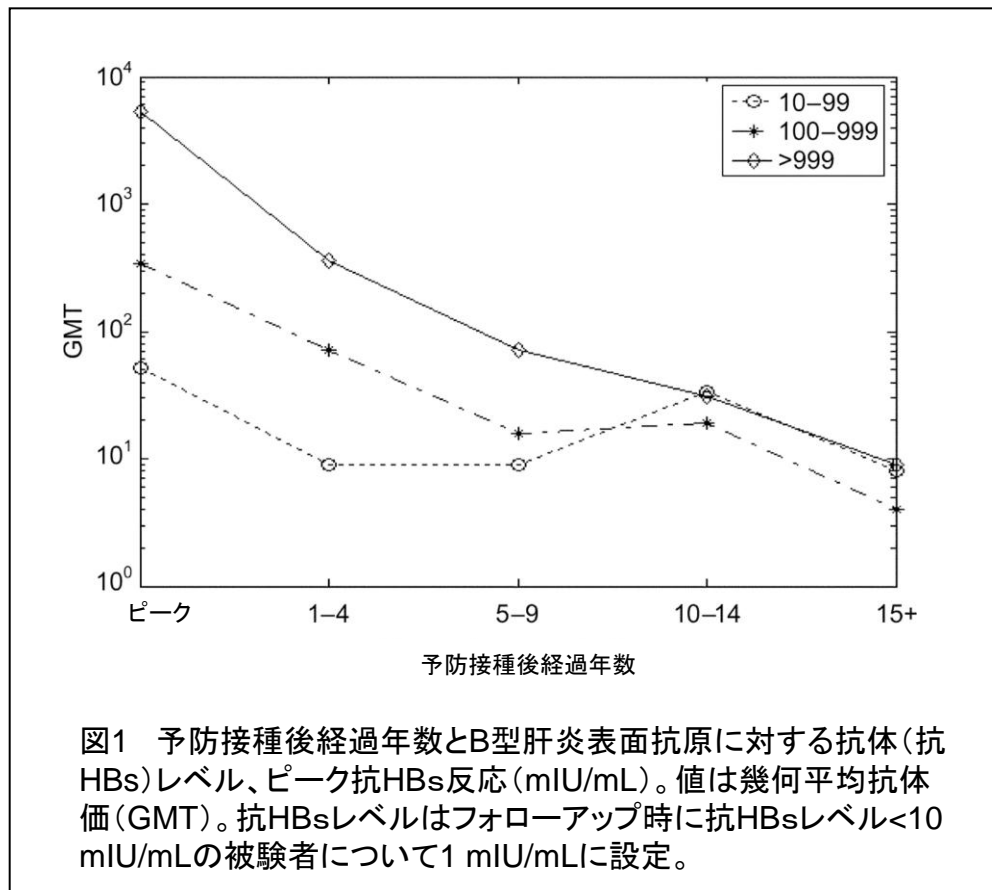
十分に抗体産生された方が一度陰転された際に記憶がある場合に、は一回の抗原接触で booster がかかるため、抗原の代用としてワクチンを使用し、免疫記憶を確認した。



2-1.ガンビアでの15年間にわたる追跡調査

- ガンビアの2つの村から1,099名が予防接種後15年間にわたる追跡調査に参加†

- 99.3%の方はHBs抗原陰性
- 49.6% (254名中126名) は抗HBs 抗体 ≥ 10 mIU/mL
- 10.1%が抗HBc抗体陽性



† Van der Sande, et al. JID. (193):1528-1535. 2006

‡ HBVAX, ENGERIX-B, Hepacine, Euvax, HBVAXPRO

2-2.台湾での20年間にわたる追跡調査†

- 台湾においてB型肝炎ワクチンのuniversal immunizationを受けた18,779名を対象とし、新生児から成人まで20年間にわたって調査‡
 - 20年後において98.8%HBsAg陰性（1.2%のHBs抗原陽性のうち、88.5%は母親がHBs抗原キャリア）
 - 50.5%はHBs抗体 \geq 10 mIU/mL
 - 3.7%はHBc抗体陽性
(ワクチン接種以前のHBsAg陽性率8.1%より低い)

† Ni, YH et al. Gastroenterology. (132):1287–1293.2007

‡ Hevac B, Engerix-B, ヘプタバックス-II

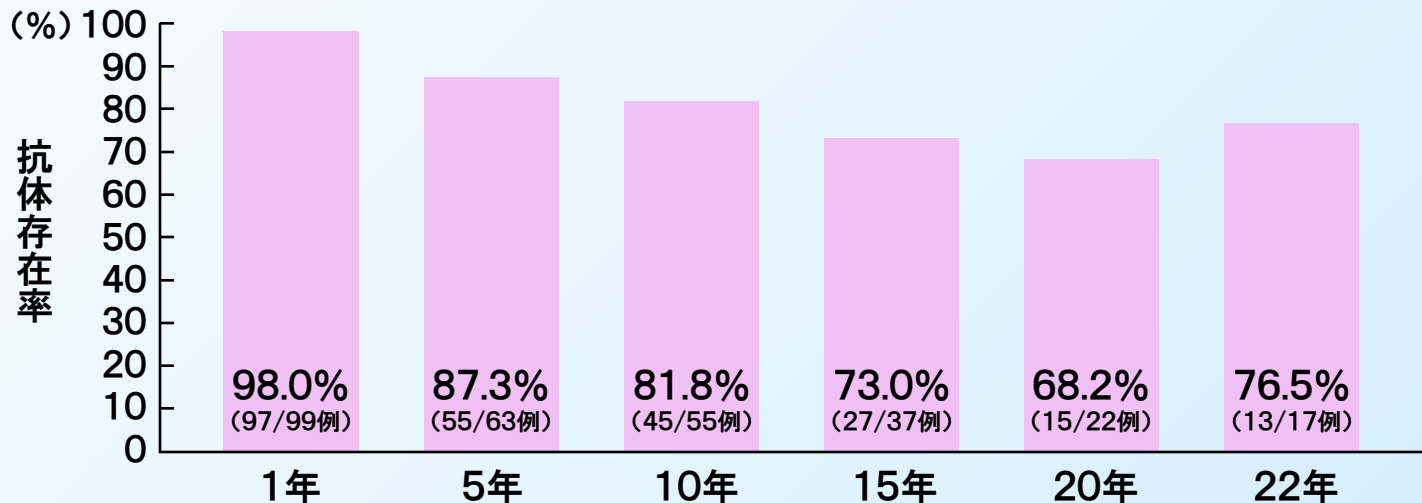
2-3a. 中国での長期予防効果

ワクチン接種後、HBs抗体価は多少減少するものの、20年以上の長期にわたって高い予防効果が示されている。

ワクチン接種後のHBs抗原陽性例数

発症例数	0例	0例	0例	0例	0例	0例
接種後の期間	1年	5年	10年	15年	20年	22年

ワクチン接種後の抗体存在率(HBs抗体価 \geq 10mIU/mLの割合)



海外にてH-B-VAX® II接種例(0、1、6ヵ月の3回接種)を対象とし、22年間にわたりHBs抗体価を検証した。

※ヘプタバックス®-IIのアジアでの製品名

2-3b. 中国でのデータに対する免疫記憶について

ワクチン^{*}接種により一度抗体を獲得し、その24年後に陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。結果、初回追加接種1ヵ月後、87例84.5%で抗体陽転が確認され、免疫記憶の存在が示唆された。

追加接種後のHBs抗体の変化		
	初回接種1ヵ月後：例数(%)、GMC(95%CI)	
	≥10mIU/mL	<10mIU/mL
Anti-HBs(+) at 5歳、 n=63	55(87.3%) / 556.2(390.6~795.6) ^a	8(12.7%) / 5.6(3.1~7.5)
Anti-HBs(-) at 5歳、 n=40	32(80.0%) / 526.9(350.9~791.4) ^a	8(20.0%) / 3.1(2~3.8)
p	$\chi^2=0.994$ 、 $p>0.05$	

GMC:幾何平均濃度

a:p<0.001;初回接種1ヵ月後のGMC

^{*}Hep-B Vax(プラズマ由来ワクチン(Merck))

中国で1985年に接種して10mIU/mL以上の抗体を獲得し、その24年後抗体が陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。

わが国におけるB型肝炎の予防における用法・用量

通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20~24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

2-4. アラスカでの長期免疫原性 および有効性調査

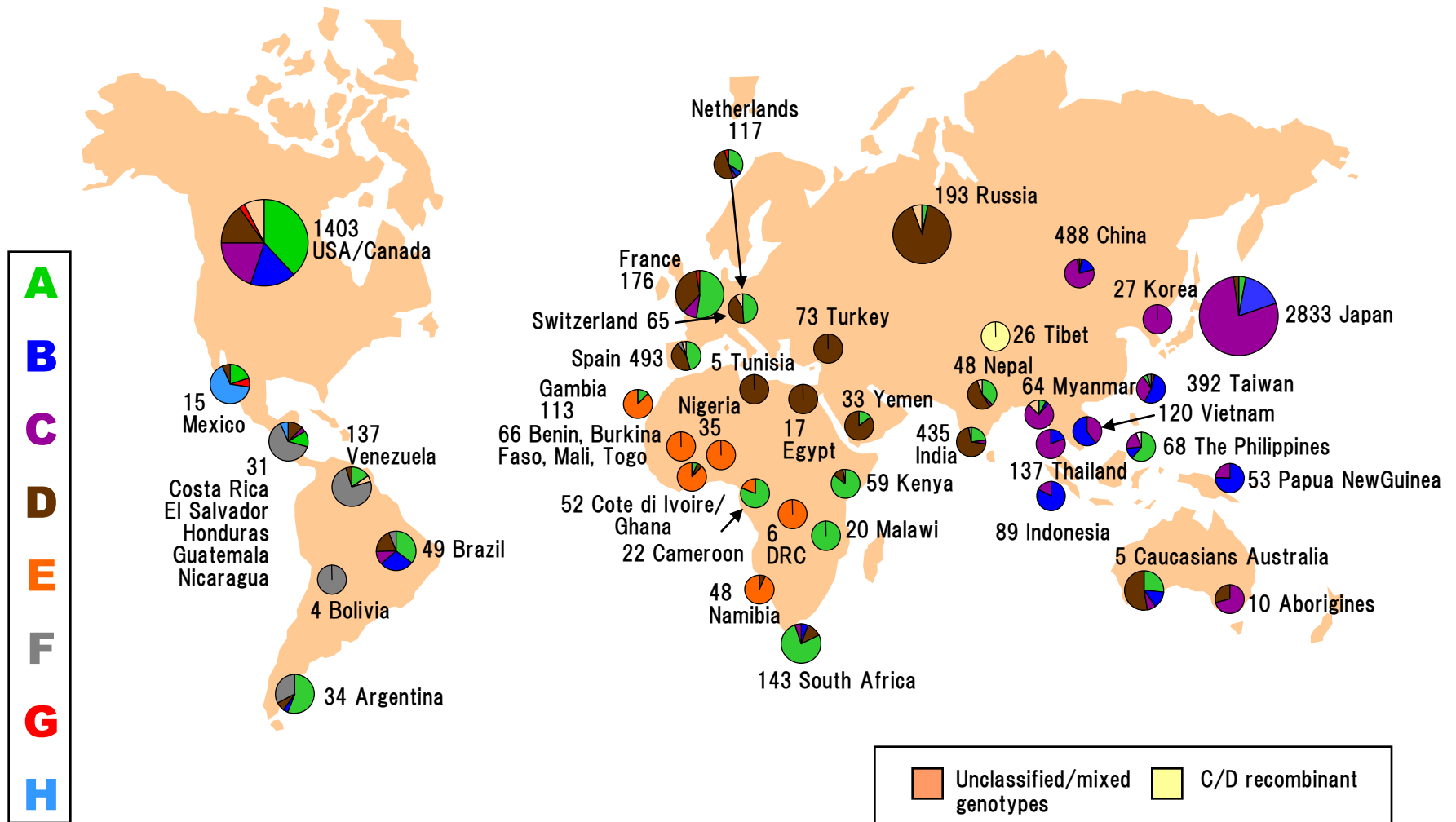
- 1981年に予防接種を受けた1,530名の小児と成人
 - 当初の11年間は毎年、および15歳次と22歳次に調査
 - 抗HBsレベル > 10 mIU/ml の被験者の割合
 - ❖ 5歳時 : 81% (JAMA 1989; 261:2362-6)
 - ❖ 7歳時 : 74% (Arch Int Med 1991;151:1634-6)
 - ❖ 15歳時 : 66% (Ann Int Med 2005;142:333-41)
 - ❖ 22歳時 : 59% (JID 2009; 200:1390-6)
 - 慢性感染あるいは症候性の急性感染を示した対象者はいなかった。
 - 抗HBsレベル < 10 mIU/ml の被験者については22歳次にブースター接種を実施して免疫記憶を確認
 - ❖ 全体として93% (95%信頼区間 : 91.0% – 95.6%) が免疫を有するか、免疫記憶を有することが示された。

3. ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果について

要旨

- 遺伝子型A2のワクチンはA以外の全ての遺伝子型に予防効果がある
 - ユニバーサルワクチン導入後の国や遺伝子型の分布に関連性のない感染率減少
 - 動物実験や*vitro*の実験
- 遺伝子型Cのワクチンは*vitro*の実験で効果が示唆されている

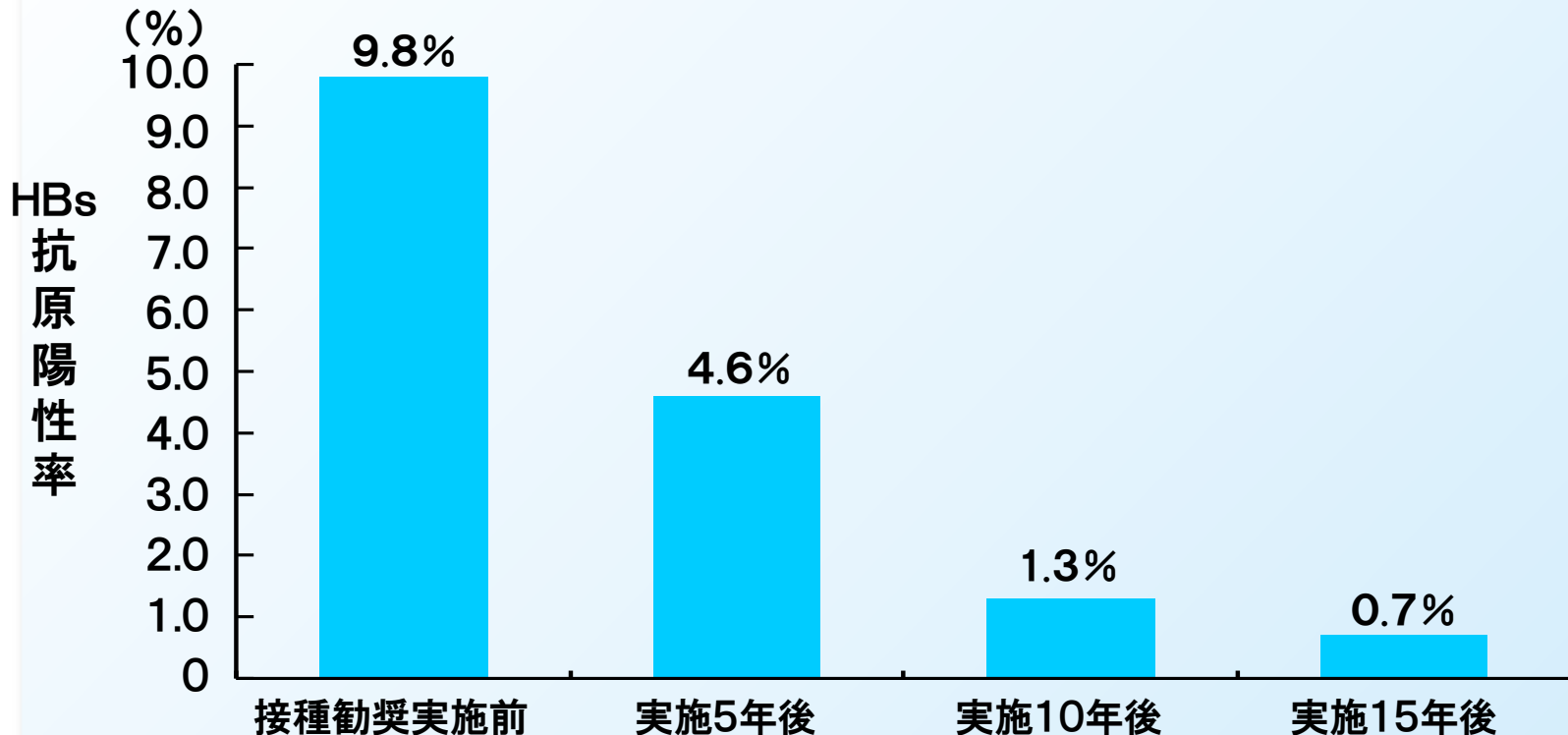
B型肝炎ウイルス遺伝子型分布図¹



Universal Immunizationの効果

-台湾-

- 1984年より全乳幼児にB型肝炎ワクチンを接種勧奨。
- 導入時9.8%だった5歳未満のウイルスキャリア率が、15年後には0.7%に減少した¹⁾。
- 6～14歳児における肝細胞癌の発生率(人口100,000人当たり)は、1981～1986年の年間平均0.7から1990～1994年の年間平均0.36へと、有意に低下した($p < 0.01$)²⁾。



1) Chang MH. *Antivir ther* 2010 ; 15 : 463-469

2) Chang MH. et al. *N Engl J Med* 1997 ; 336 (26) : 1855-1859

- チンパンジーにおける非臨床試験において、チンパンジー4頭にヘプタバックスII(A-adw)を3回接種し、その4週間後に血清型の異なるHBV(C-adr, ABDEF-ayw)を静注後も、HBs抗原、HBc抗原、肝機能異常に変化を認めず予防効果あり。

接種	動物番号	HBs抗体(AUSAB)	チャレンジウイルスの血清型	チャレンジ後陽性となった週または持続時間(週)								肝機能陽転週	
				HBs抗原		HBc抗原		AST(GOT)上昇		ALT(GPT)上昇			
				陽転週	持続期間	陽転週	持続期間	陽転週	持続期間	陽転週	持続期間		
ヘプタバックス®-II (Lot972)	152	3600	adr ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	153	1600	adr ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	140	3600	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	141	1600	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ワクチン非接種 コントロール	X-103	<8	adr ^{*1}	7	11	13	11	14	3	13	6	12	12
	X-104	<8	adr ^{*1}	9	15	16	8	20	3	20	4	20	20
	X-101	<8	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	X-102	<8	ayw ^{*2}	7	17	13	11	16	6	14	8	16	16

※1:adrと相関が考えられるジェノタイプ:C

※2:aywと相関が考えられるジェノタイプ:A・B・D・E・F

遺伝子型とブレイクスルー*の発生

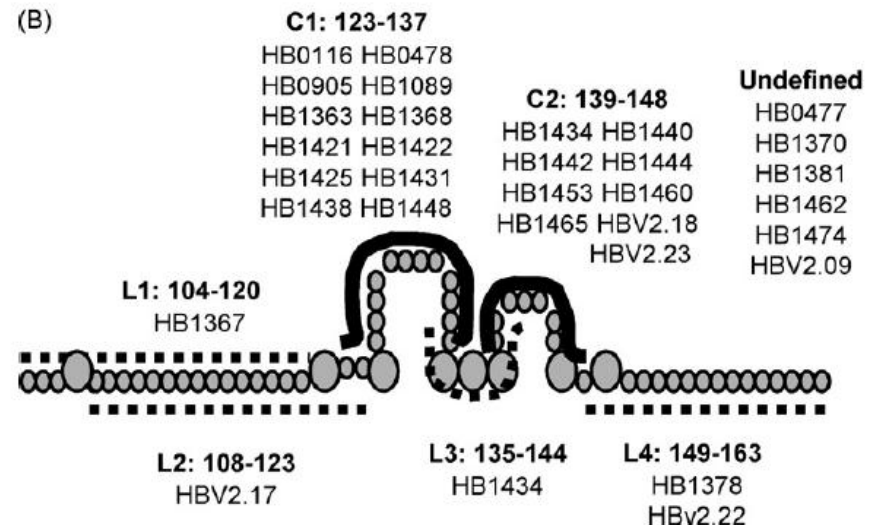
- 全米370万人の献血検体を検査し、HBs抗原、HBc抗体は陰性で、B型肝炎遺伝子(HBV-DNA)が陽性の症例を解析した。
- 9例のHBV-DNA陽性例があり、その内6例はワクチン(A型由来)接種の既往があった。6例の内5例は非A型のHBVに感染していた。

* ブレイクスルー:適切な予防接種完了後に感染を発症すること

異なる遺伝子型でブレイクスルーの生じやすさが異なる可能性が示唆されるが、全体のブレイクスルー発生率は低い

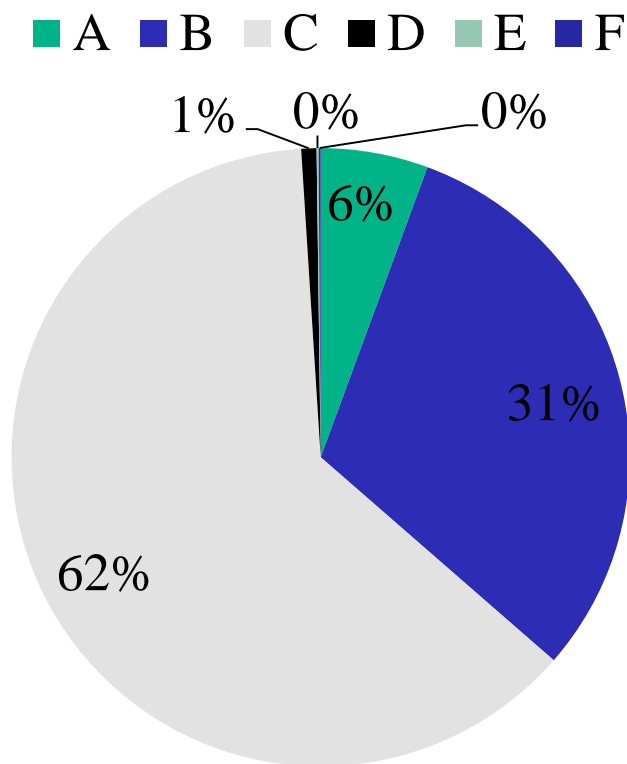
ビームゲンの*vitro*の評価

- ビームゲンを接種した被検者から31種のモノクローナル抗体を検出し、検出されたエピトープについて解析
- 全てのgenotypeに共通する抗原決定基aの部位(C1及びC2ループ)を抗原認識するものが70%含まれていた。
- この抗原を認識するモノクローナル抗体は他と比べてウイルスの中和活性が高い。(他のgenotypeへの有効性が示唆される。)



国内のB型肝炎遺伝子型の分布

2006年10月1日から1年間、初回献血である献血者、594,098名を対象とし、HBs抗原が陽性であった2001例中、遺伝子型の判別が可能であった1887例の結果、遺伝子型Cの割合が最多であった。



ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果についての検討

- 遺伝子型Aのワクチンは実際の感染予防効果に遺伝子型による差異を認めていない。
- 遺伝子型Cのワクチンにおいても、共通の血清型を持つことなどから、同様に遺伝子型の違いによる予防効果の違いはないものと考えられる。
- 国内のB型肝炎ウイルスの遺伝子型はCが多い。

以上のことから、使用するワクチンは遺伝子型CまたはAどちらのワクチンを用いても良いと考えられるがいかがか。

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮によりB型肝炎ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

小児用肺炎球菌ワクチンの 費用対効果

＜池田 委員提出資料＞

本研究は、平成25年度厚生労働科学研究（庵原班）
の研究成果の一部である。

分析方法(1)

- 米国で実施された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、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た。
- 5つの選択肢を設定
 - 【非投与】小児用肺炎球菌ワクチンを接種せず
 - 【7価を接種】7価ワクチンを4回接種
 - 【13価を接種】13価ワクチンを4回接種
 - 【18ヶ月で追加接種】7価ワクチンを4回接種後、生後18ヶ月時に13価ワクチンを追加接種
 - 【24ヶ月で追加接種】7価ワクチンを4回接種後、生後24ヶ月時に13価ワクチンを追加接種
- 7価ワクチンの有効率については、神谷ら(2008)を基に設定
- 13価ワクチンで予防できる罹患:IPD(髄膜炎、菌血症)については庵原班平成23年度報告書、肺炎についてはTanakaら(2012)、中耳炎についてはHotomiら(2008)を基に設定
- 7価ワクチンを4回接種後に13価ワクチンを1回追加接種すると、13価ワクチンを4回接種した場合と同等の有効性が得られるものを仮定

マルコフモデル

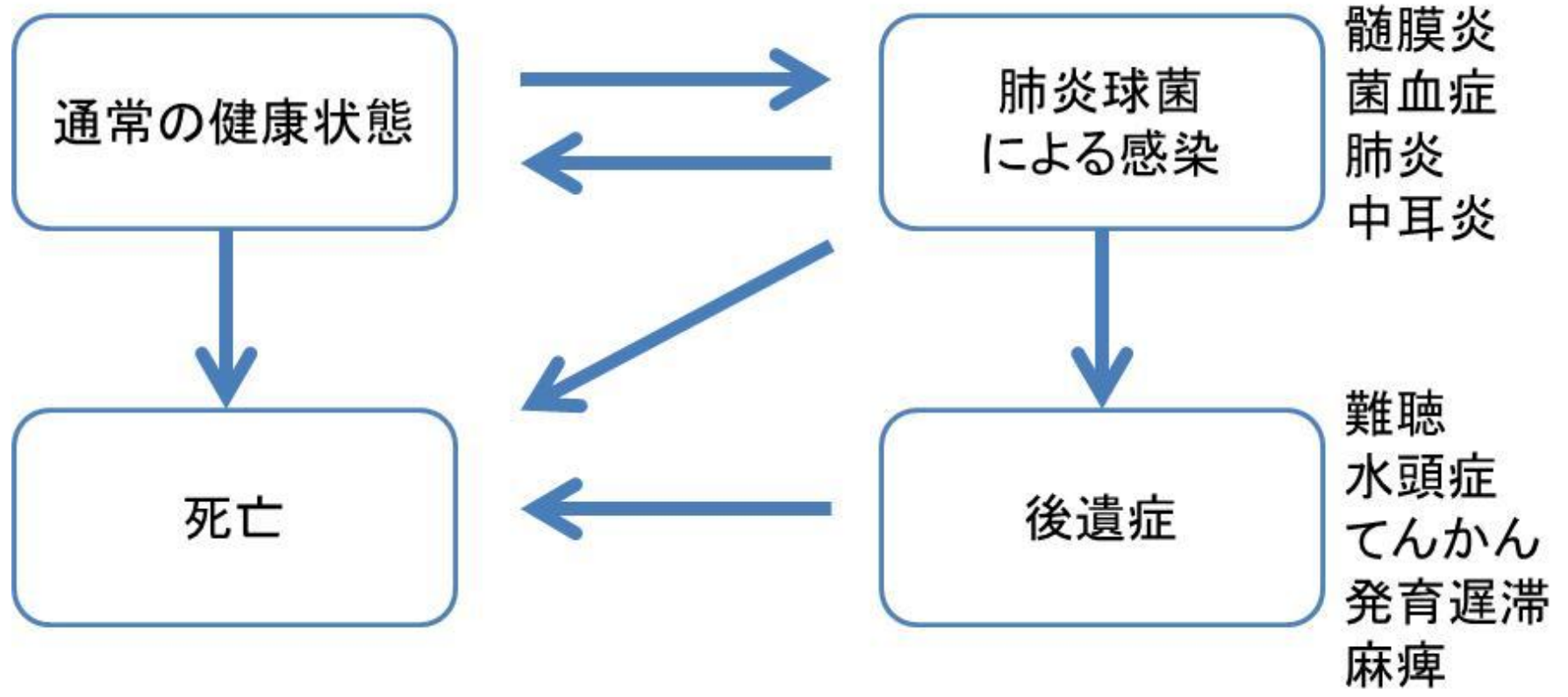
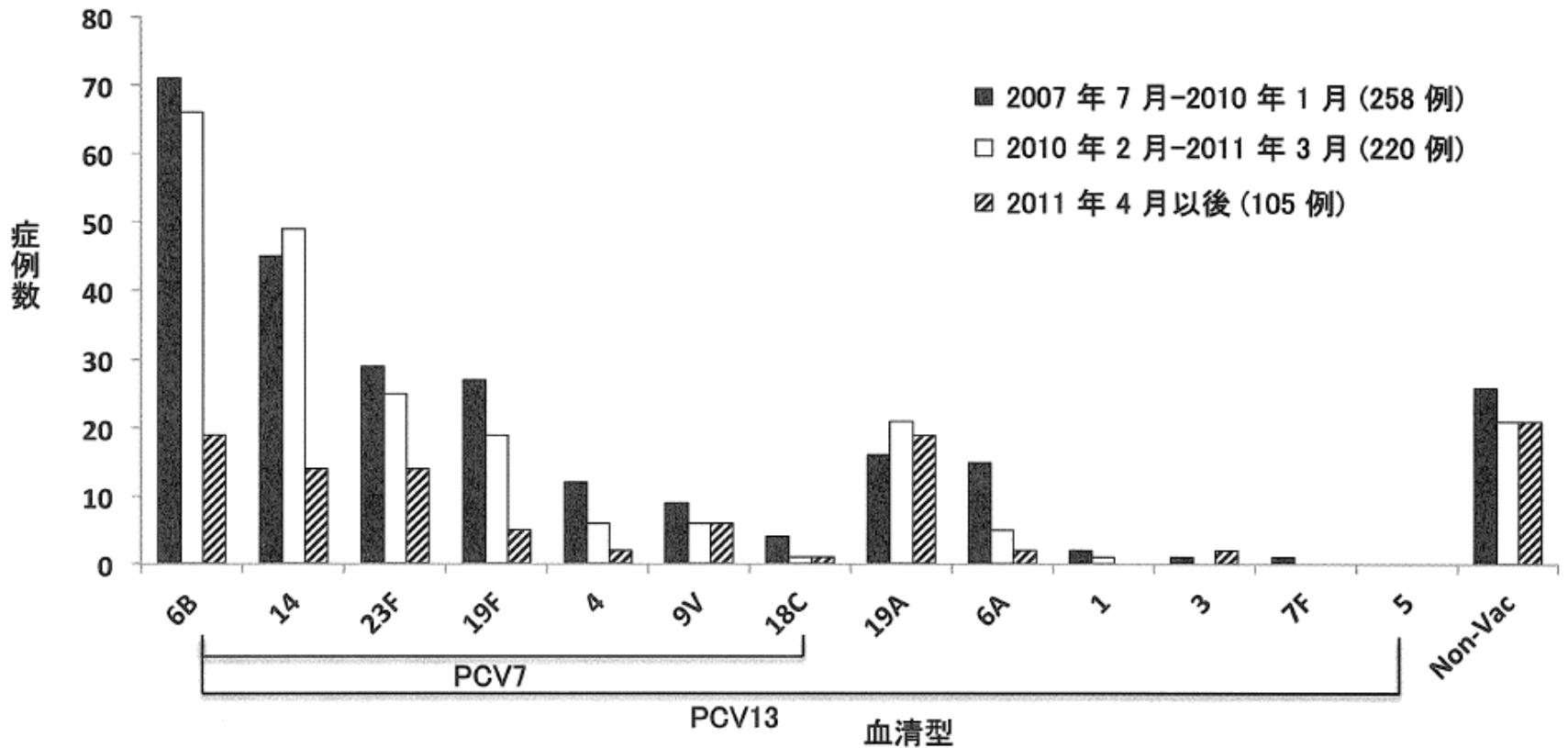


図2: 9 県の各血清型肺炎球菌を原因とする小児侵襲性感染症例数



症例数	6B	14	23F	19F	4	9V	18C	19A	6A	1	3	7F	5	Non-Vac
2007年7月-2010年1月	71	45	29	27	12	9	4	16	15	2	1	1	0	26
2010年2月-2011年3月	66	49	25	19	6	6	1	21	5	1	0	0	0	21
2011年4月以後	19	14	14	5	2	6	1	19	2	0	2	0	0	21
合計	156	108	68	51	20	21	6	56	22	3	3	1	0	67

IPD予防効果: 232/197=1.18倍

[庵原班平成23年度報告書]

Table 2. Serotype distribution and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from samples obtained from children with community-acquired pneumonia in Japan

Sample	Coverage rate	Serotype	No. of isolates			
			PSSP	PISP	PRSP	All
Sputum	7-valent (66.7%)	6B	3	9	6	18
		23F		9	2	11
		19F		5	5	10
		14		2		2
		9V	1			1
	10-valent (71.4%)	1	2			2
		7F	1			1
	13-valent (81.0%)	6A		3	1	4
		3	1			1
		19A	1			1
	Others	6C	1	2		3
		23A		2		2
		35B		2		2
		38	2			2
		15B	1			1
		22F	1			1
24B		1			1	
Total			15	34	14	63
Blood	7-valent (80%)	6B		2	1	3
		19F			1	1
	13-valent (100%)	19A	1			1
		Total	1	2	2	5

肺炎予防効果:
81.0/66.7=1.21倍

PSSP, Penicillin-susceptible *S. pneumoniae*; PISP, penicillin-intermediate *S. pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

[Hotomiら, 2008]

TABLE 2. Serotype coverage of pneumococcal vaccines among Japanese pediatric patients with AOM, based on age and penicillin susceptibility

Vaccine type (established formula)	No. (%) of isolates from indicated age group					
	≤2 yr		≥3 yr		All	
	PRSP (n = 34)	Total (n = 107)	PRSP (n = 12)	Total (n = 68)	PRSP (n = 46)	Total (n = 175)
7-Valent (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)	30 (88.2)	73 (68.2)	10 (83.3)	33 (48.5)	40 (87.0)	106 (60.6)
10-Valent (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)	30 (88.2)	74 (69.2)	10 (83.3)	34 (50.0)	40 (87.0)	108 (61.7)
13-Valent (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)	33 (97.1)	92 (86.0)	11 (91.7)	53 (77.9)	44 (95.7)	145 (82.9)
23-Valent (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F)	30 (88.2)	78 (72.9)	10 (83.3)	51 (75.0)	40 (87.0)	129 (73.7)

中耳炎予防効果:

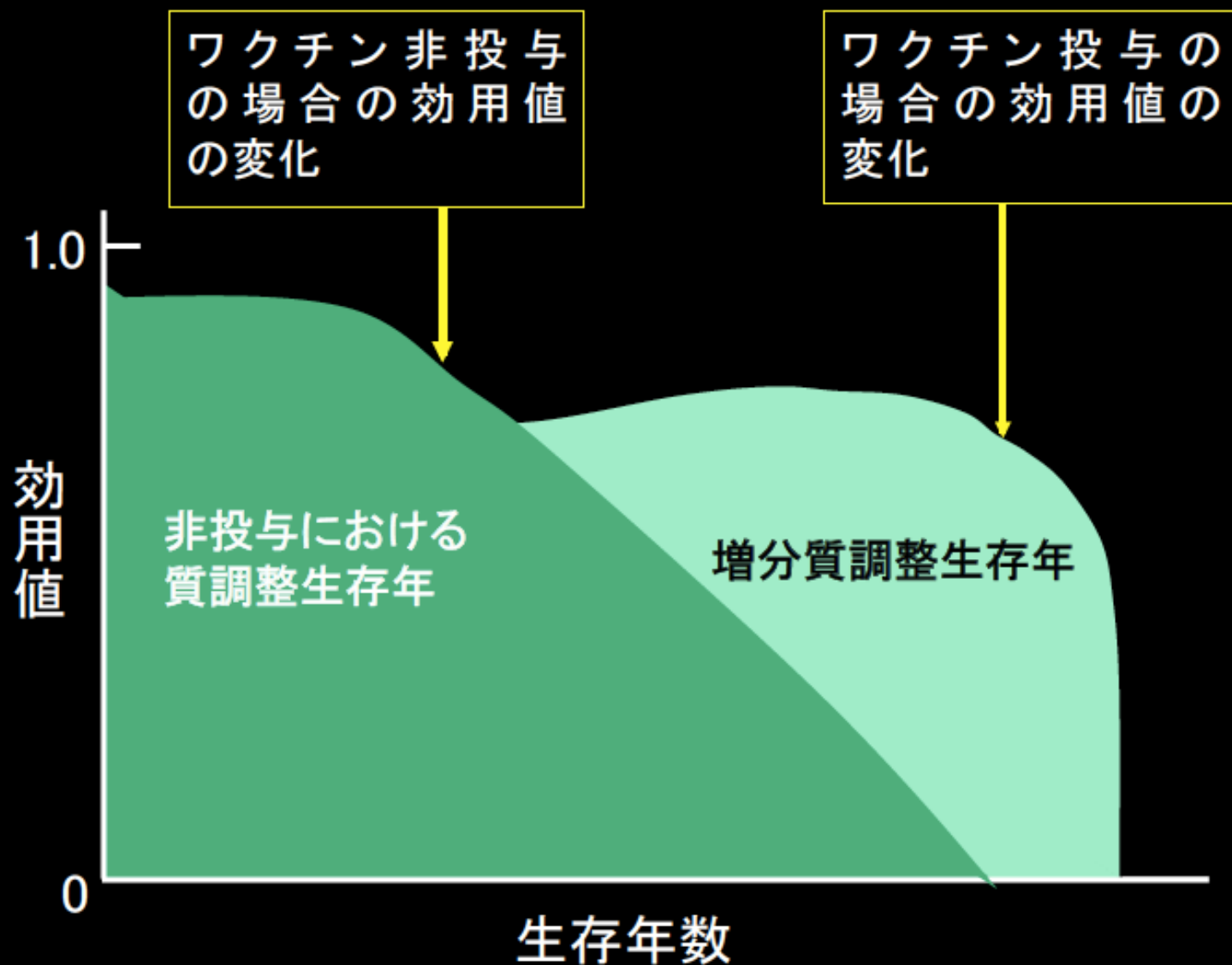
2歳以下 86.0/68.2=1.26倍

3歳以上 77.9/48.5=1.61倍

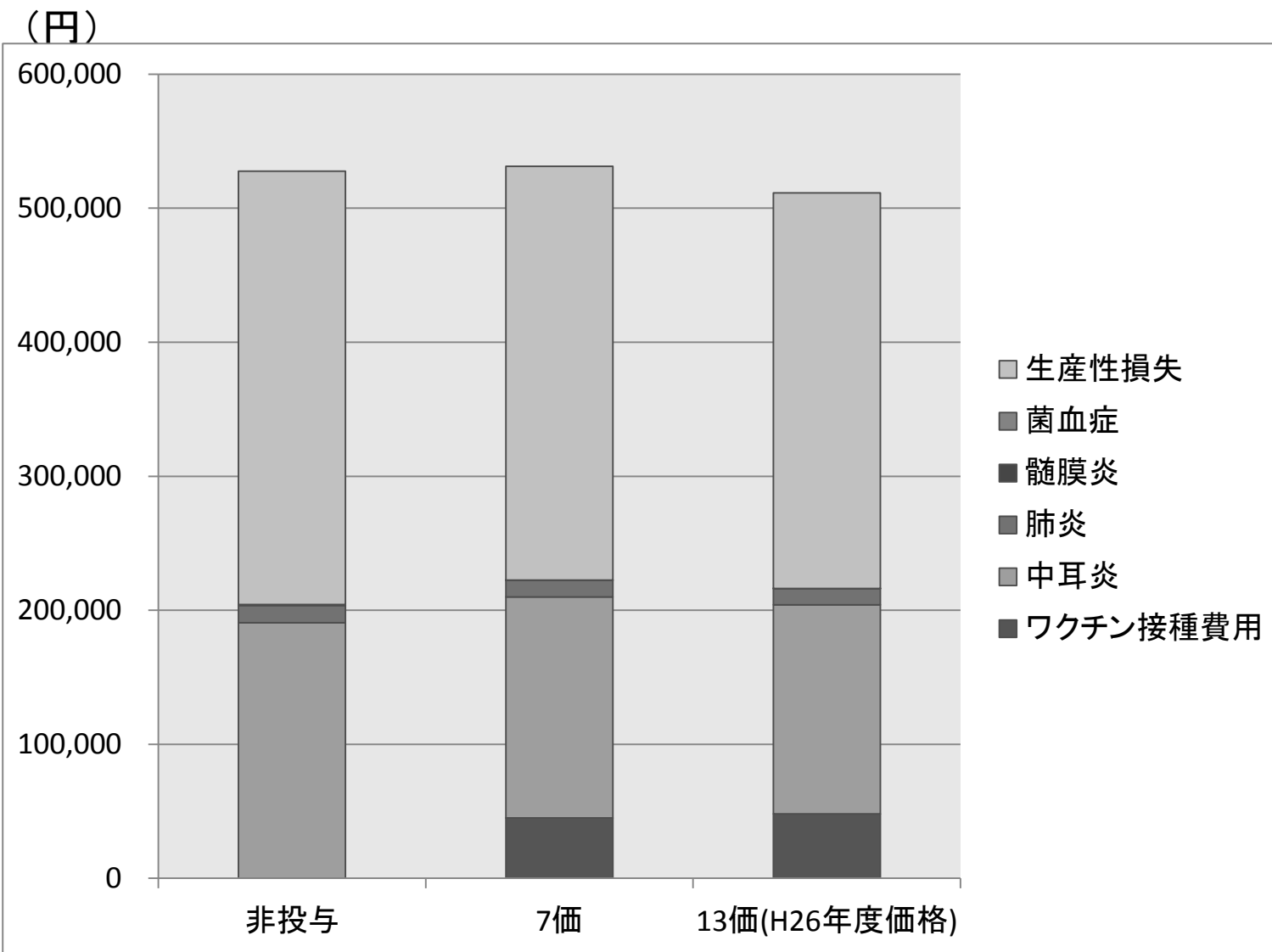
分析方法(2)

- 保健医療費は、肺炎球菌ワクチンの接種費用と、生後5ヵ年間の肺炎球菌に関連した疾病（肺炎球菌起因の髄膜炎・菌血症、肺炎、急性中耳炎）の治療費用を推計
- 家族等の生産性損失は、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に基づき推計
- 接種費用：希望小売価格および診察料に基づき設定
 - 7価：(ワクチン価格6800円＋技術料3930円) \times 1.05 = 11266.5円
 - 13価H25年度価格：(ワクチン価格6800円＋技術料3930円) \times 1.05 = 11266.5円
 - 13価H26年度価格：(ワクチン価格7200円＋技術料3930円) \times 1.08 = 12020.4円
- 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、質調整生存年(QALY)を計算
- 割引率は割引なし、および、費用・効果ともに年率3%で実施

質調整生存年(QALY)の算出法

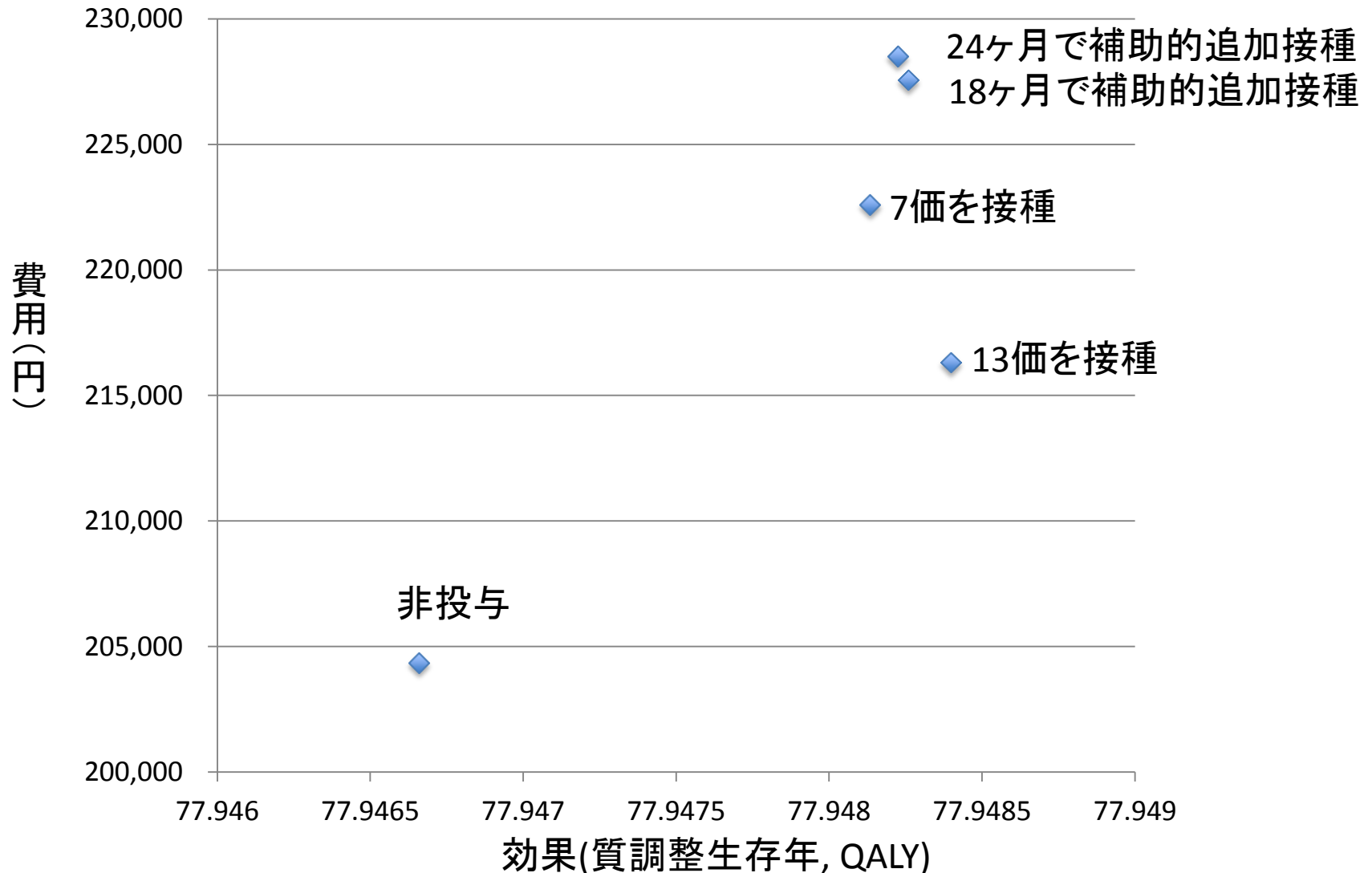


費用の推計結果(割引なし)



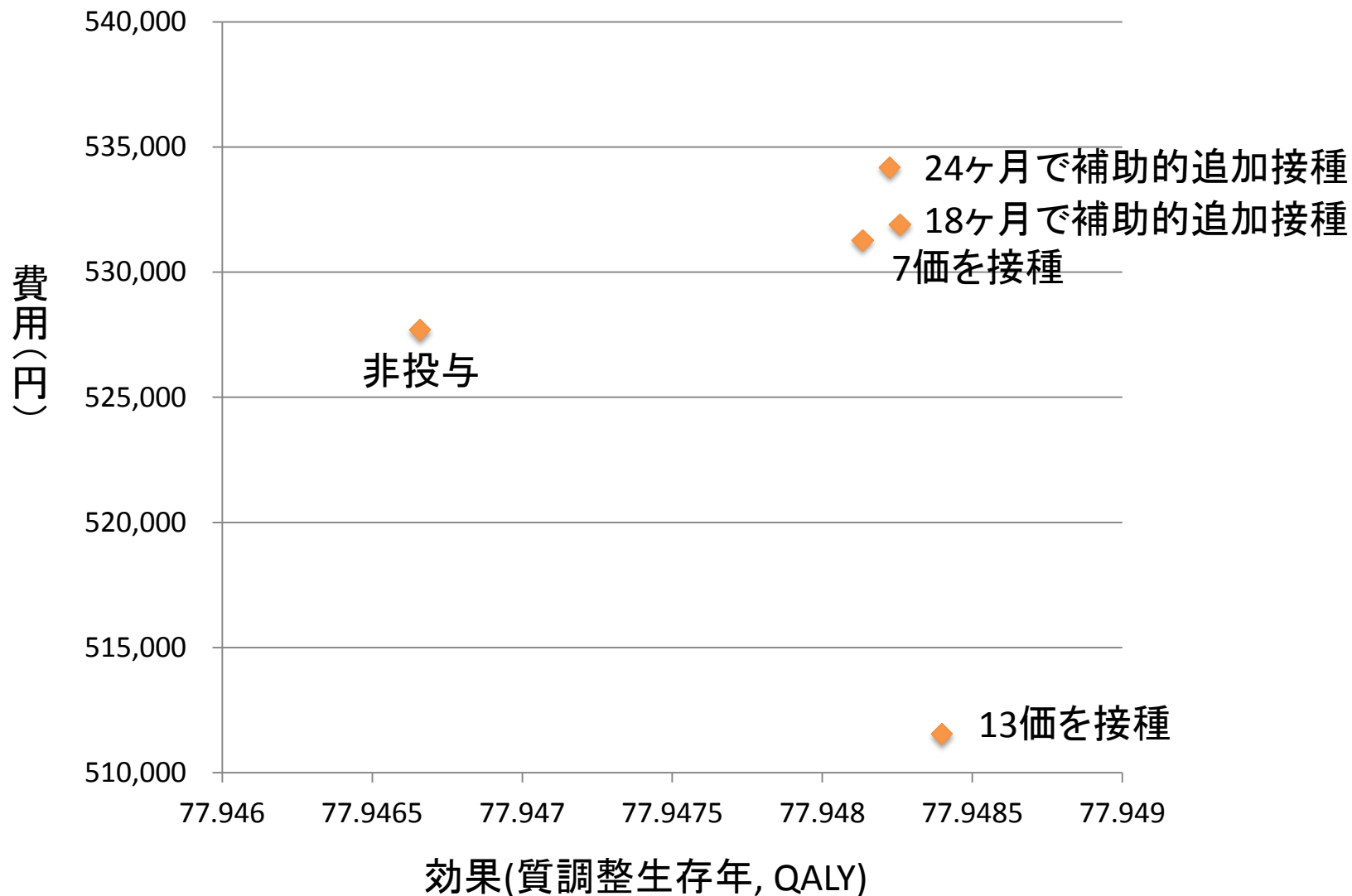
費用と効果の推計結果

(生産性損失含まない、割引なし、13価はH26年度価格)



費用と効果の推計結果

(生産性損失含む、割引なし、13価はH26年度価格)



増分費用効果比(ICER)の結果

生産性損失	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	18ヶ月で 補助的 追加接種	24ヶ月で 補助的 追加接種
生産性損失含まない、 13価はH26年度価格	6,874,441	費用減少・ 効果改善	39,848,850	65,399,958
生産性損失含む、 13価はH26年度価格	費用減少・ 効果改善	費用減少・ 効果改善	5,028,930	32,214,338
生産性損失含まない、 13価はH25年度価格	5,141,351	費用減少・ 効果改善	33,788,700	57,050,559
生産性損失含む、 13価はH25年度価格	費用減少・ 効果改善	費用減少・ 効果改善	費用減少・ 効果改善	23,874,939

割引なし、単位は円/QALY

5,000,000(～6,400,000円)/QALY未満は費用対効果が良好と考えられる(Shiroiwaら, 2010)

増分費用効果比(ICER)の結果

生産性損失	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	18ヶ月で 補助的 追加接種	24ヶ月で 補助的 追加接種
生産性損失含まない、 13価はH26年度価格	19,093,253	費用減少・ 効果改善	100,536,318	160,076,455
生産性損失含む、 13価はH26年度価格	費用減少・ 効果改善	費用減少・ 効果改善	27,623,364	91,433,887
生産性損失含まない、 13価はH25年度価格	14,929,101	費用減少・ 効果改善	86,223,355	140,481,332
生産性損失含む、 13価はH25年度価格	費用減少・ 効果改善	費用減少・ 効果改善	13,310,401	71,838,765

割引は費用・効果ともに年率3%、単位は円/QALY

5,000,000(～6,400,000)円/QALYまでは費用対効果が良好と考えられる(Shiroiwaら, 2010)

13価小児用肺炎球菌(PCV13)の 導入についての検討

厚生労働省 健康局

結核感染症課 予防接種室

平成25年7月10日

第3回予防接種基本方針部会

これまでの経緯

第2回基本方針部会において、13価小児肺炎球菌ワクチン(PCV13)に関して下記の承認を得た

論点

1. PCV13の使用について

- ◆ PCV13を定期接種として用いること
- ◆ 予防接種スケジュールと対象者は、7価小児肺炎球菌ワクチン(PCV7)と同様とすること(定期接種実施要領の一部変更を予定)
- ◆ 発売に合わせて定期接種の一斉切り替えを予定すること

2. PCV13導入までの対応について

- ◆ PCV13導入までの間、接種控えを行うことなく、初回接種については標準的な接種スケジュールでの予防接種を推奨すること

- ◆ 追加接種については再度検討

3. 補助的追加接種について

- ◆ 再度検討

補助的追加接種 (supplemental dose)

	初回 1回目	初回 2回目	初回 3回目	追加接種	補助的 追加接種
標準月齢	2か月	4か月	6か月	12～15か月	要検討
未接種者	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	不要
1回接種者	PCV7	PCV13	PCV13	PCV13	不要
2回接種者	PCV7	PCV7	PCV13	PCV13	不要
初回接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13	不要
PCV7接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	PCV13

補助的追加接種:

PCV7接種完了者に対して、完了2か月後以降にPCV13を1回追加接種することで、PCV7に含まれない血清型6価についても、抗体が獲得できる(実際の予防効果、予防期間については不明)

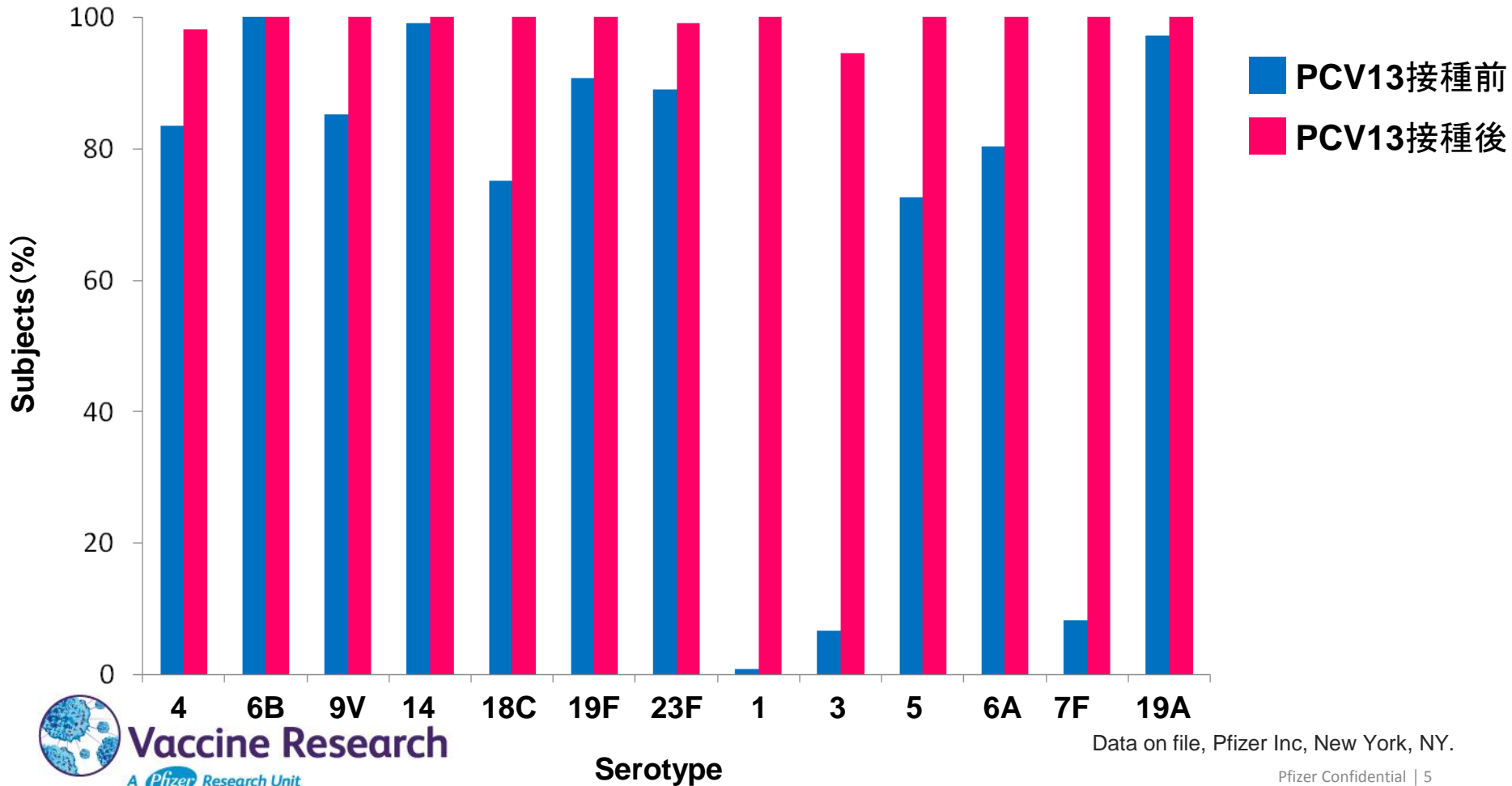
3011試験(米国)

- 対象被験者: 3回以上のPCV 7接種歴がある15ヵ月超-5歳未満の幼児
- 接種時期: 15ヵ月超-2歳未満 PCV13 X 2 (56日以上の間隔)
2歳以上-5歳未満 PCV13 X 1
- PCV 7の最終接種から56日以上の間隔を空けてPCV13を接種
- 免疫原性評価項目 IgG抗体濃度(13血清型)
- 同時接種ワクチン: なし

接種群 (N=307)	1	2	3	4	4/5	5/6
15ヵ月超-2歳未満 (N=126)	7v	7v	7v	(7v)	13v	13v
2歳以上-5歳未満 (N=181)	7v	7v	7v	(7v)	13v	-

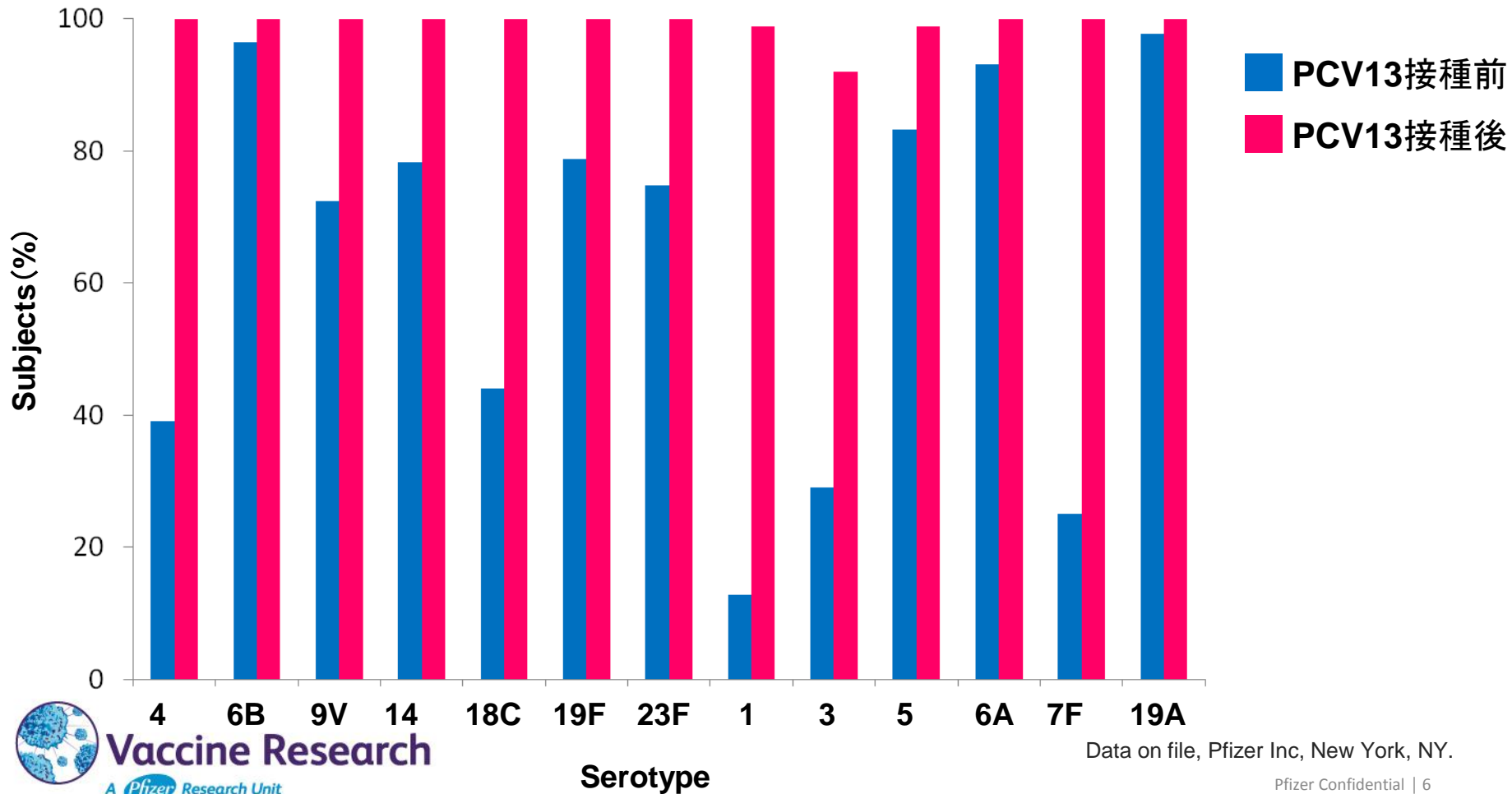
PCV 13 Supplemental 接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合
15ヵ月超 - 2歳未満 (PCV13 2回接種)



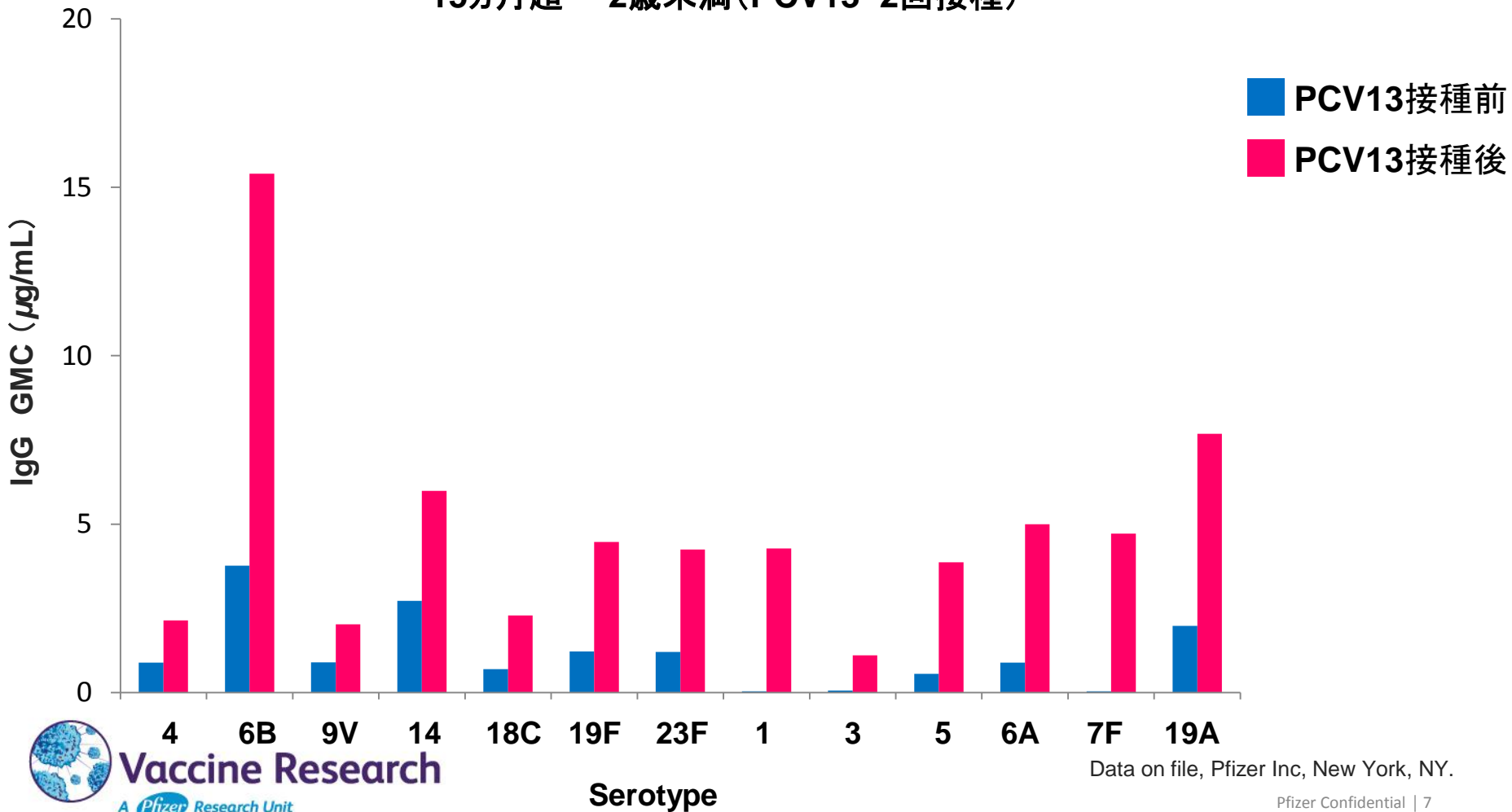
PCV 13 Supplemental 接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合
2歳以上 - 5歳未満(PCV13 1回接種)



PCV 13 Supplemental 接種前後の免疫応答 (3011試験)

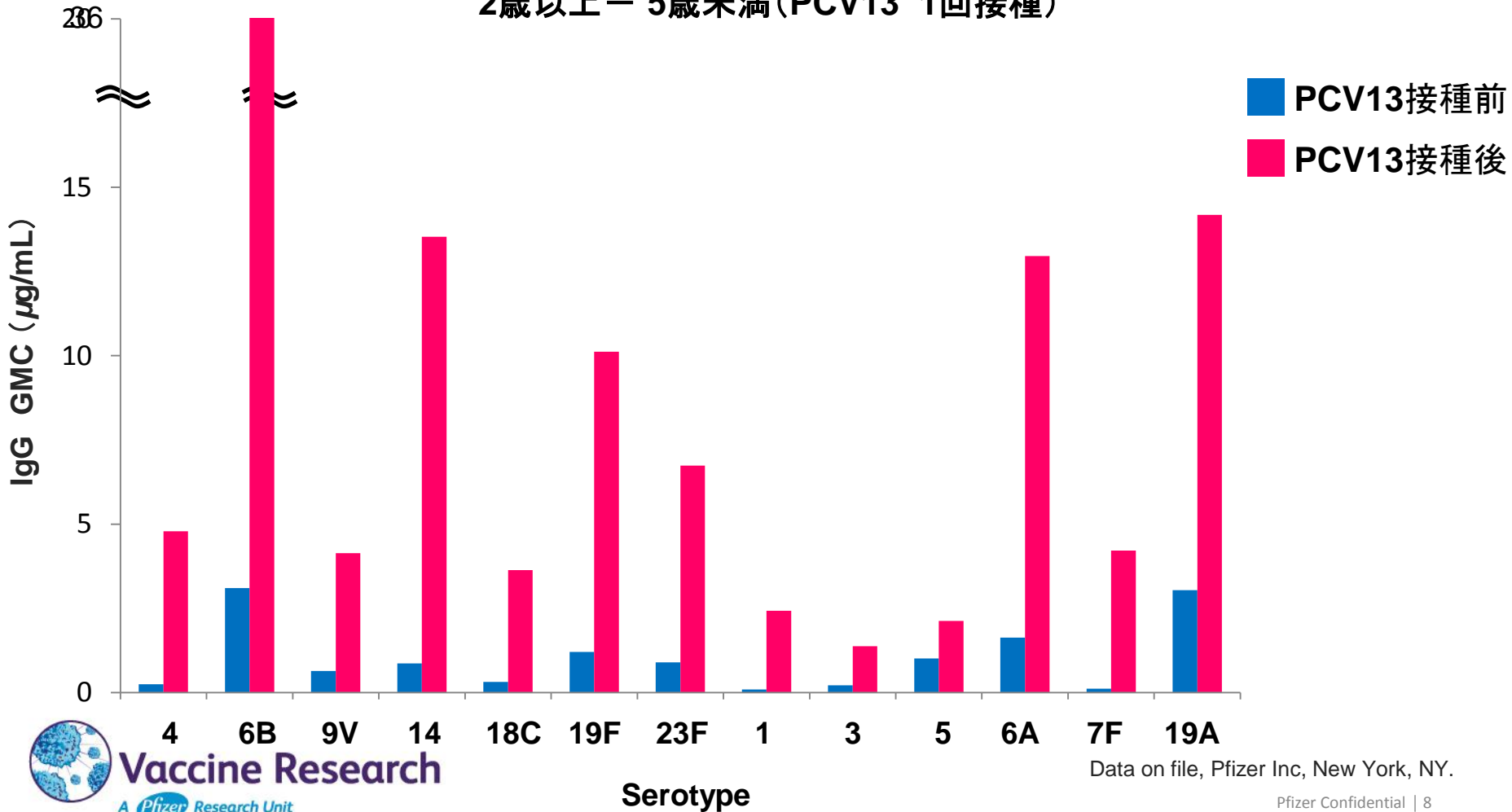
肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体の幾何平均濃度(GMC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) 15ヵ月超 - 2歳未満(PCV13 2回接種)



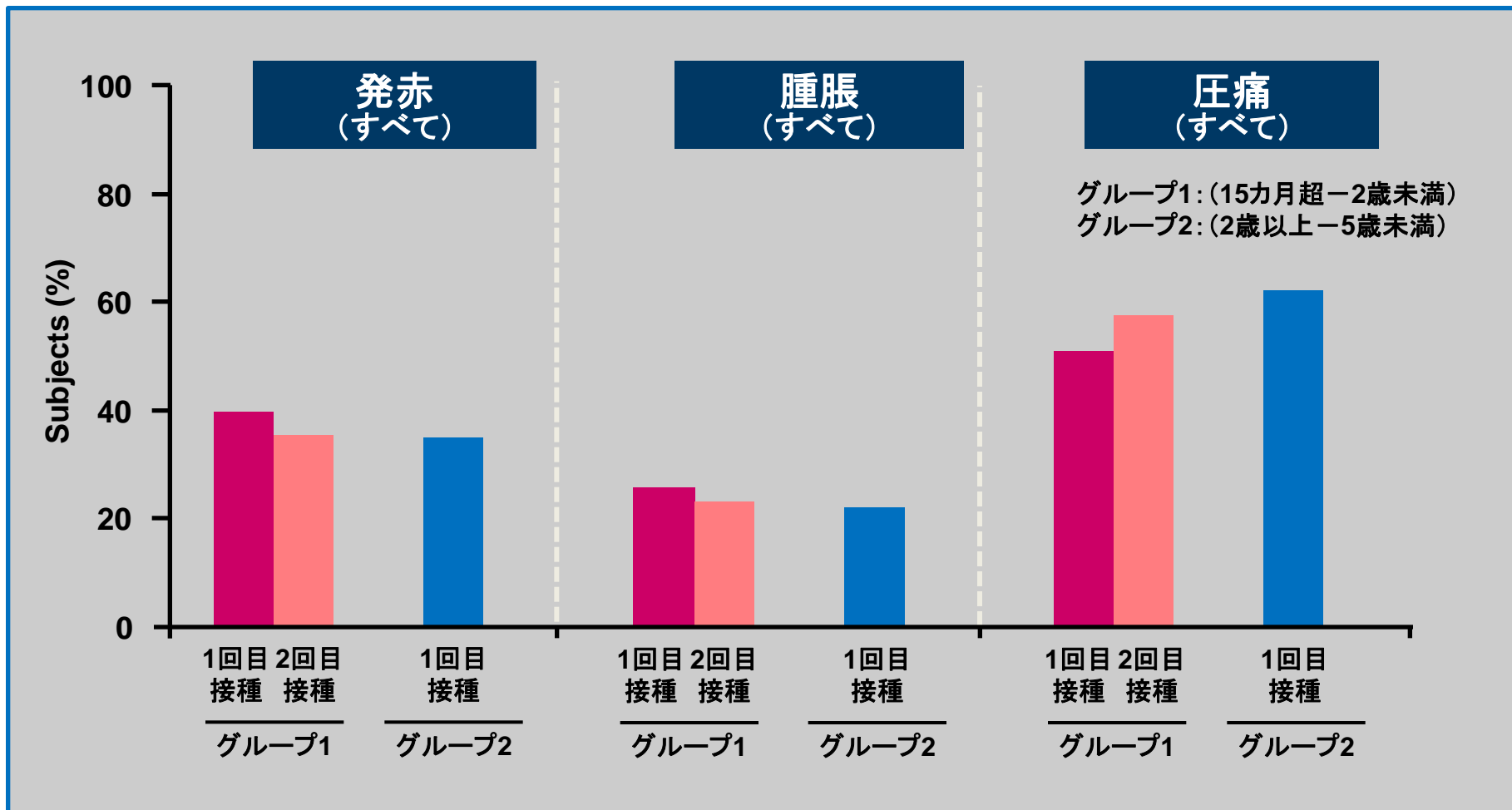
PCV 13 Supplemental 接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体の幾何平均濃度 (GMC: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

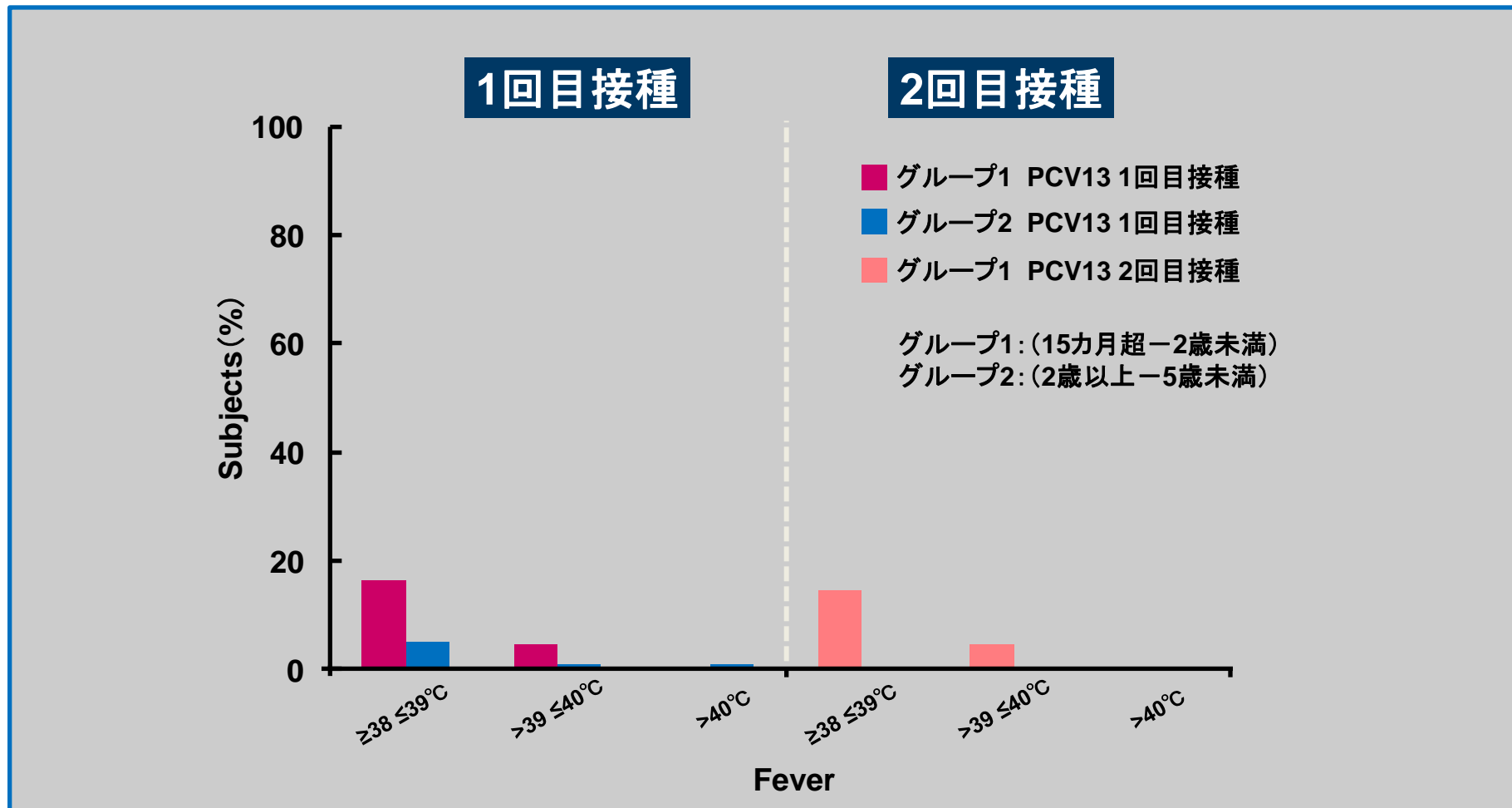
2歳以上 - 5歳未満 (PCV13 1回接種)



PCV 13接種により局所反応が報告された被験者 (3011試験) - PCV 13接種部位-



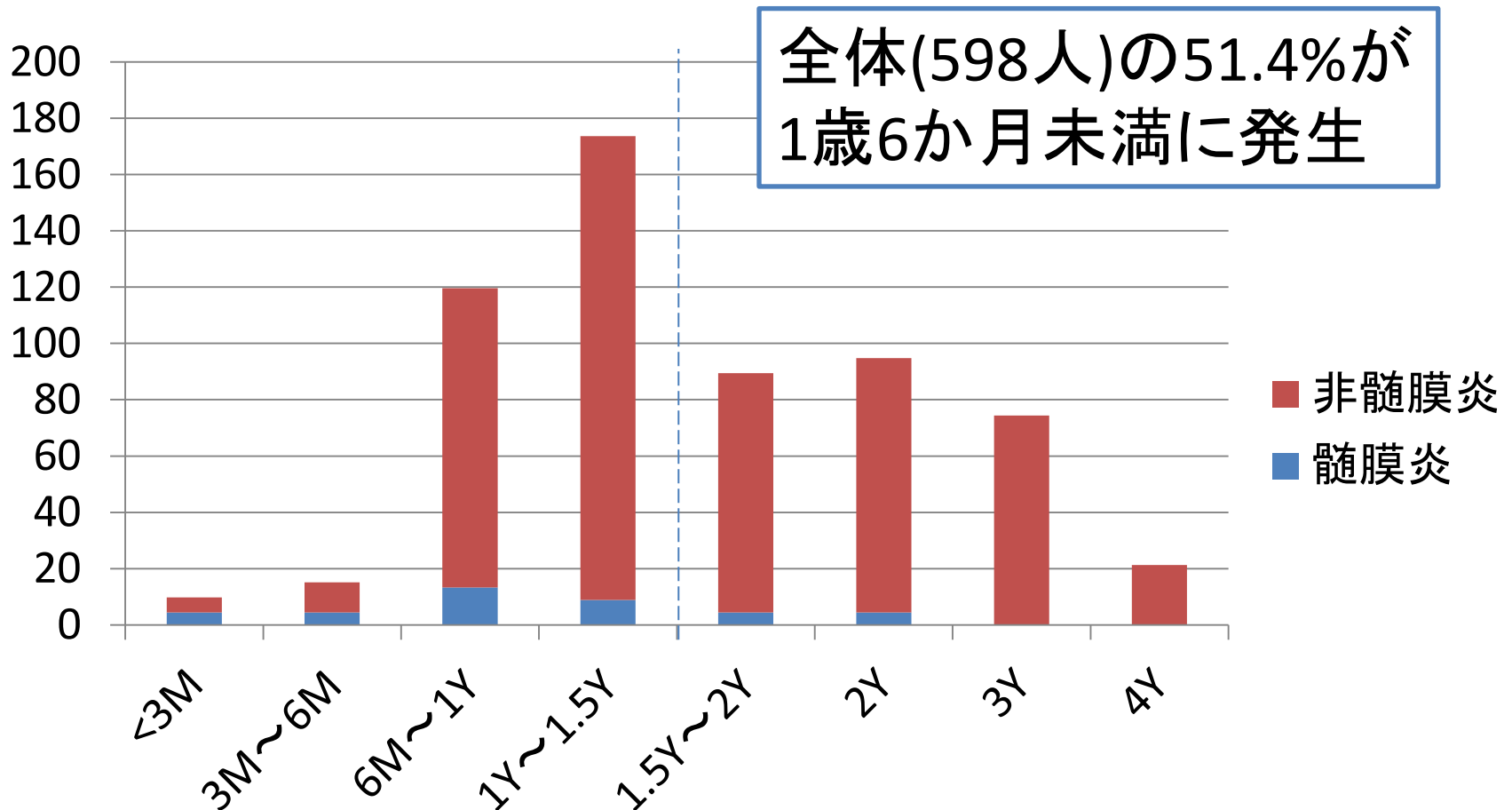
PCV 13接種により発熱が報告された被験者 (3011試験)



補助的追加接種の検討

平成24年の肺炎球菌感染症の疾病負担

平成24年における1年間の肺炎球菌感染症の発生数を推計



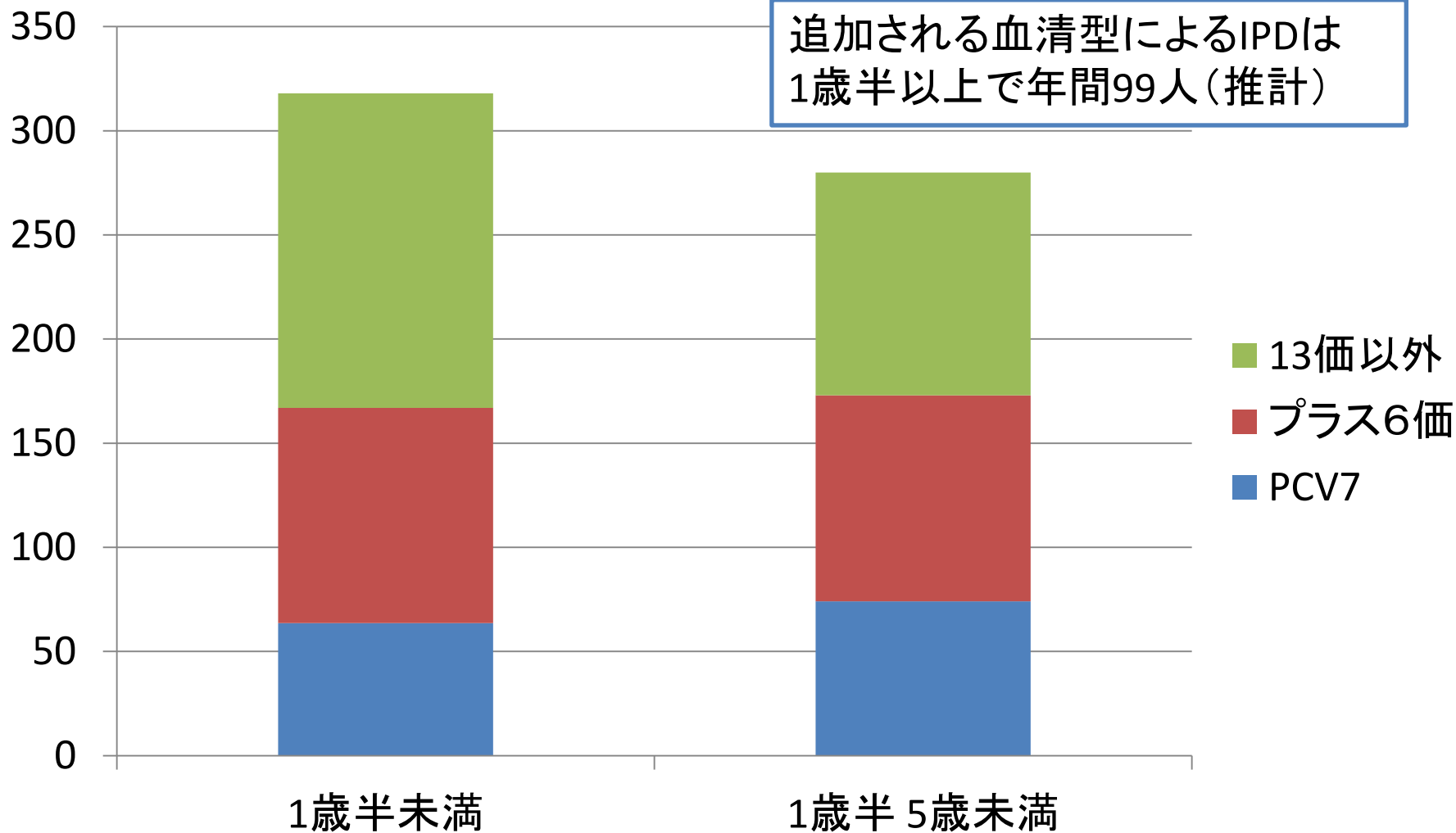
9県の小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の血清型のワクチンカバー率

	PCV7	PCV13
2007年7月～2010年1月（256症例）	76.8%	90.2%
2010年2月～2011年3月（216症例）	78.7%	90.7%
2011年4月～2013年6月（227症例）	37.0%	66.1%

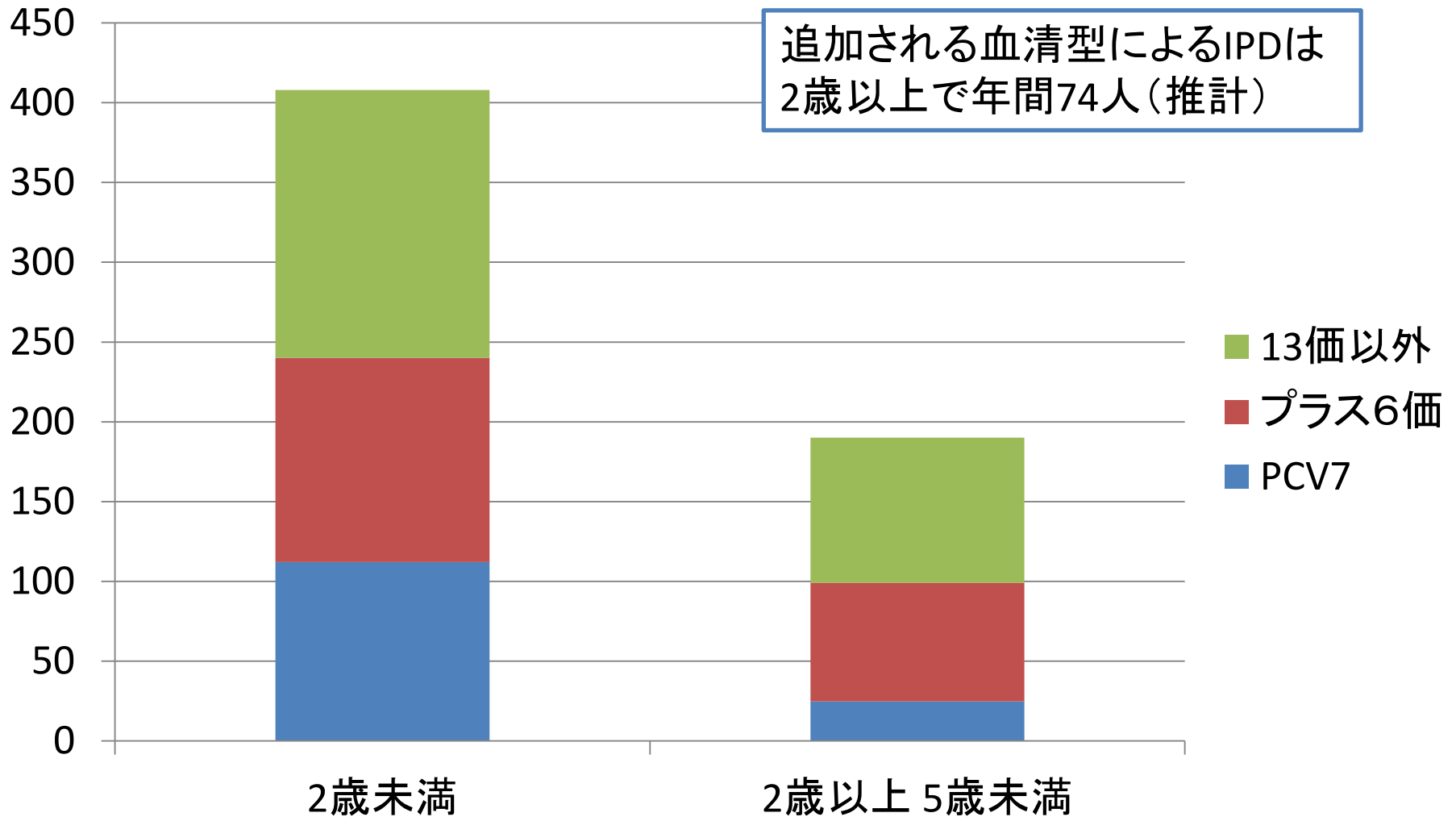
PCV7には含まれないが、PCV13に含まれる19Aの血清型の割合が増えている。

・PCV7を接種したが血清型が合わずに感染してしまうケースのうち、PCV13によって新たにカバーされる血清型はおおむね3割。

平成24年の血清型別 年齢別(1歳半) 侵襲性肺炎球菌感染症の疾病負担



平成24年の血清型別 年齢別(2歳) 侵襲性肺炎球菌感染症の疾病負担



補助的追加接種の必要性の検討

[補助的追加接種を行う場合の問題点 (Limitations)]

- 全体の接種回数が増加することによる費用・副反応のリスクが増加
- 補助的追加接種後の免疫保持期間、疾病負担の軽減効果は不明

(1歳半未満のPCV13接種による集団免疫効果が期待できる)

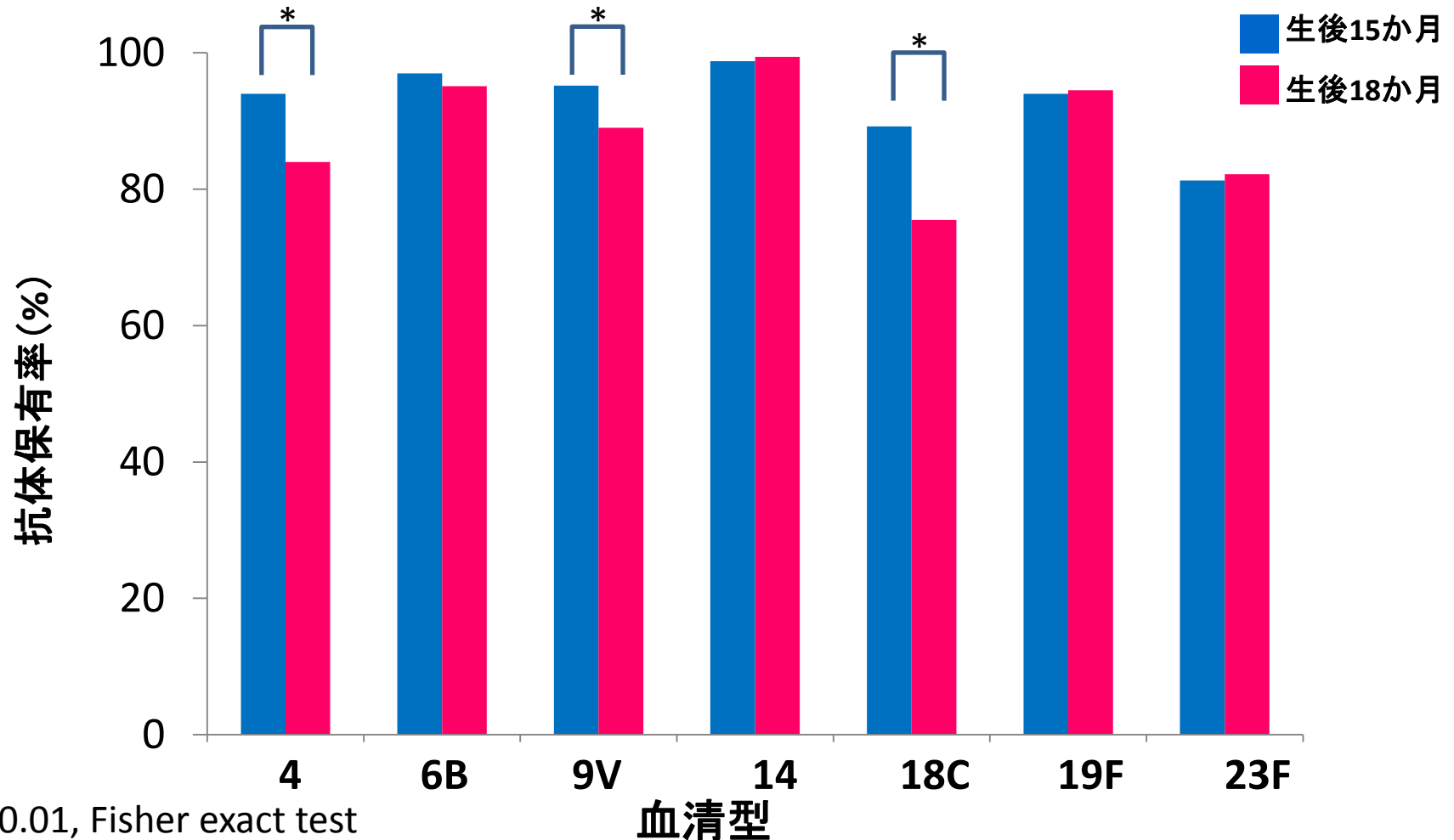
(年齢が上がるにつれて疾病負担が減少する)

[補助的追加接種を行わない場合の問題点]

- 1歳半以降の疾病負担を軽減できない
- 接種控えを助長する可能性がある(ただし、生後18か月までに追加接種を行う国もある)

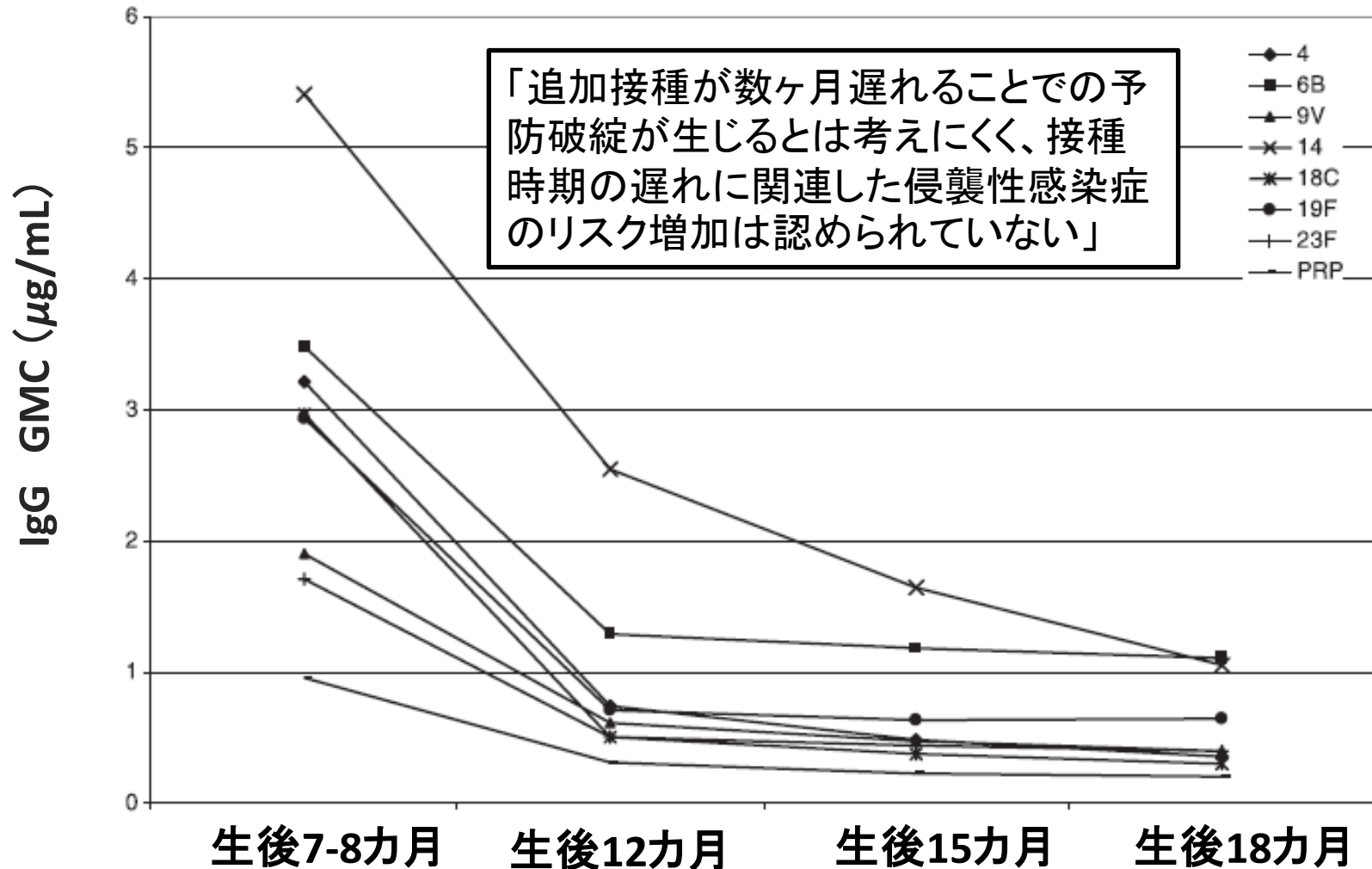
初回接種完了後、追加接種前の抗体価保有率

肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体濃度が
0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に達した被験者の割合



初回接種完了後、追加接種前の抗体価

7価肺炎球菌ワクチンの初回(3回)接種を終えた小児に対して、
生後15か月と生後18か月で追加接種を行う前の抗体価を測定



まとめ

- 補助的追加接種は接種回数が増加するなどの問題はああるものの、抗体価が陽性となる小児肺炎球菌感染の血清型が追加できることから、1歳半以降の疾病負担を軽減できる可能性がある。
- しかしながら、補助的追加接種を定期接種として実施することについては、費用対効果の点で社会全体に対する利益は限定的である。

そのため、補助的追加接種については、定期接種とせず、希望者が任意で行うこととしてはいかがか。

またPCV7による初回接種完了者の追加接種に関して、年内のPCV13発売開始時に生後18か月に満たない者においては、PCV13発売後の追加接種を選択肢として示すことはいかがか。

平成25年7月2日

各

都	道	府	県		
保	健	所	設	置	市
特	別	区			

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

（公印省略）

市町村等において風しんの予防接種の助成事業を開始する場合の対応について（協力依頼）

先般、「風しんの任意の予防接種の取扱いについて（協力依頼）」（平成25年6月14日付健感発0614第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）に基づき、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（以下「MRワクチン」という。）の安定供給の目途がつくまでの間、効果的な先天性風しん症候群の発生の予防及び今後の安定的な定期接種の実施のため、任意の予防接種について、妊婦の周囲の方、及び妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い方で、抗体価が十分であると確認できた方以外の方が優先して接種を実施できるよう、協力をお願いしたところです。

現在、一部の市町村及び都道府県において、風しんの任意の予防接種に係る費用の助成（以下「助成事業」という。）が検討されているところであり、上記通知を踏まえ、どのように助成事業を運営することが望ましいか、問い合わせを受けているところです。このため、先天性風しん症候群の発生の予防及び今後の安定的な定期接種の実施のため、今後、助成事業を実施する場合には、下記の点に御了知いただくとともに、貴管内市町村及び関係機関に対し、周知方よろしく申し上げます。

本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する技術的な助言です。

なお、本日、本通知と併せて「風しんワクチンの安定供給対策について（協力依頼）」（平成25年7月2日付健感発0702第1号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）を发出しているところです。

記

今後、助成事業を開始しようとする市町村（特別区を含む。）又は都道府県にあつては、接種の前に抗体検査を実施し、抗体価が十分でないことを確認できた方を助成事業の対象とすること等について検討いただきたいこと。

(参考) 実際に行われている助成事業の事例

① 風しん抗体検査及び予防接種の費用の助成の例

- ・ 19歳以上の市民で(1)妊娠を予定又は希望している女性とその夫、(2)妊娠している女性の夫を対象に、抗体検査を少ない自己負担額で実施
- ・ 上記抗体検査により、抗体が十分でないと確認できた方に対し、予防接種の費用を一部助成

② 予防接種の費用の助成の例

- ・ 市民で(1)妊娠を予定又は希望している女性とその夫、(2)妊娠している女性の夫に該当する方で、事前の抗体検査(自費)の結果、抗体が十分でないと確認できた方に対し、無料で予防接種を実施