

肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用）に関する
ファクトシート
（平成 22 年 7 月 7 日版）

国立感染症研究所

目 次

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 対象疾患の基本的知見 | |
| (1) 対象疾患の特性 | 2 |
| ① 臨床症状等 | |
| ② 不顕性感染の割合 | |
| ③ 鑑別を要する他の疾患 | |
| ④ 検査法 | |
| ⑤ 治療法 | |
| ⑥ 予防法 | |
| (2) わが国の疫学状況 | 3 |
| ① 罹患率 | |
| ② ワクチンのカバー率 | |
| 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果 | |
| (1) ワクチン接種児に対する直接効果 | 5 |
| (2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果 | 6 |
| (3) 医療経済効果 | 8 |
| (4) その他に期待される効果 | 8 |
| (5) 各国の状況 | 8 |
| 3. ワクチン製剤の現状と安全性 | |
| (1) ワクチンの種類 | 9 |
| (2) ワクチンの特性（7価コンジュゲートワクチン） | 9 |
| ① 成分 | |
| ② 安全性 | |
| ③ キャッチアップの必要性 | |
| (3) 需要と供給の見込み | 11 |
| ① 供給について | |
| ② 需要について | |

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

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、中耳炎がある。

① 臨床症状等

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。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%であったと報告されている¹。

② 不顕性感染の割合

無症状のまま上咽頭に菌が存在している場合がある。健診時の調査では、3-4ヶ月健診時で 17.6%、6-7ヶ月健診時で 27.1%、9-10ヶ月健診時で 36.5%に肺炎球菌の不顕性感染があったとの報告がある²。保育園などの集団生活が始まると、入園後数か月でほとんどの児が肺炎球菌を保菌することになる。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中耳炎を起こす。

③ 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

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、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、治療困難な症例が増加している。

⑥ 予防法

肺炎球菌コンジュゲートワクチン

1 (2) わが国の疫学状況

2 ① 罹患率^{1,4}

3 5歳未満人口10万人当たり・年

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

5 髄膜炎 2.9 (2008年) 2.6 (2009年)

6
7 人口比率で算出した国内の年間患者発生数(人)

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

9 髄膜炎 155 (2008年) 142 (2009年)

10
11 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
12 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
13 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
14 もある⁵。

15
16 ② ワクチンのカバー率

17 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
18 清型に対して効果がある。

19 図1に2007/7-2010/1までの期間に、9県(福島、新潟、千葉、三重、
20 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
21 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

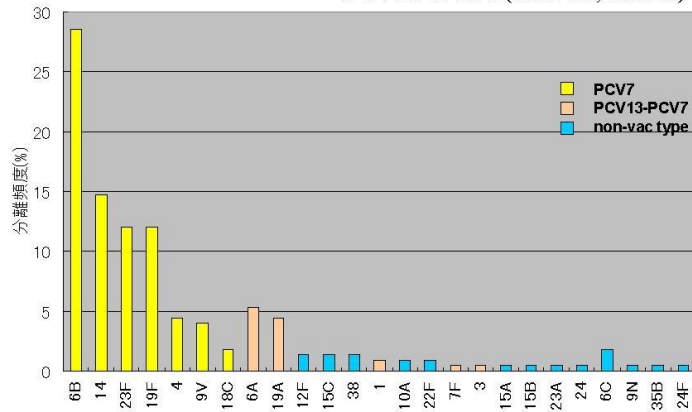
図 1

小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)

(2007/7-2010/01)

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

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%であった。

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

3

4

5

6

7

8

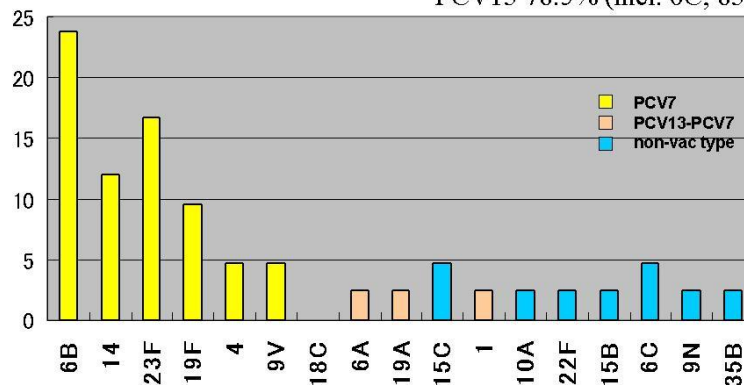
図 2

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

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は 73.8%であった。

9

10

11

12

13

14

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) ワクチン接種児に対する直接効果

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を表 1 に示す(文献 6、Table 1 より編集)。

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) | <i>P</i> |
|---|---------|---------|---------------------|----------|
| 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 |

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。

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、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 であった。

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%信頼区間 73.7-95.8%)、 $P < 0.001$ であった。

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 2 より編集)。

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

4

5

6

7

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

11

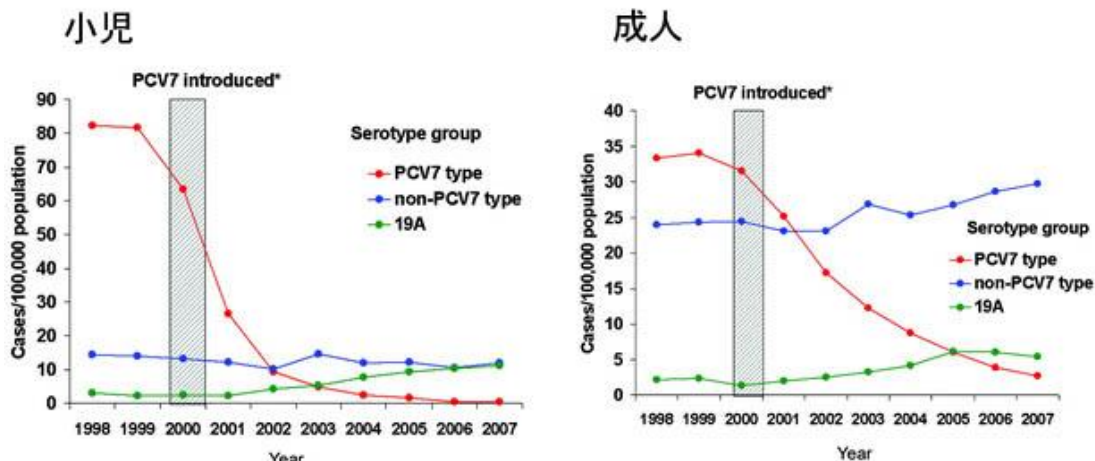
12

13

14

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いない成人の侵襲性感染の減少が見られている⁷ (図 3)。

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

17

18

19

20

21

22

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

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 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 万人・年から 11.1 人/10 万人・年と増大している。

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/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と考えられている（集団免疫効果）。

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見られている（表3）。

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 |

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

1 はワクチン含有血清型による中耳炎を 57%減少している¹⁵。一方、米国では 7
2 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
3 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
4 歳の成人においても 30%減少している¹⁶。

6 (3) 医療経済効果

7 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
8 が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
9 る費用は、髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎でそれぞれ 34 億円、29 億円、14
10 億円、610 億円、総額 687 億円と計算されている¹⁷。また、米国と同様の集団
11 免疫効果を期待した場合、肺炎による入院医療費削減は 5 年間で 613 億円と計
12 算されている¹⁷。

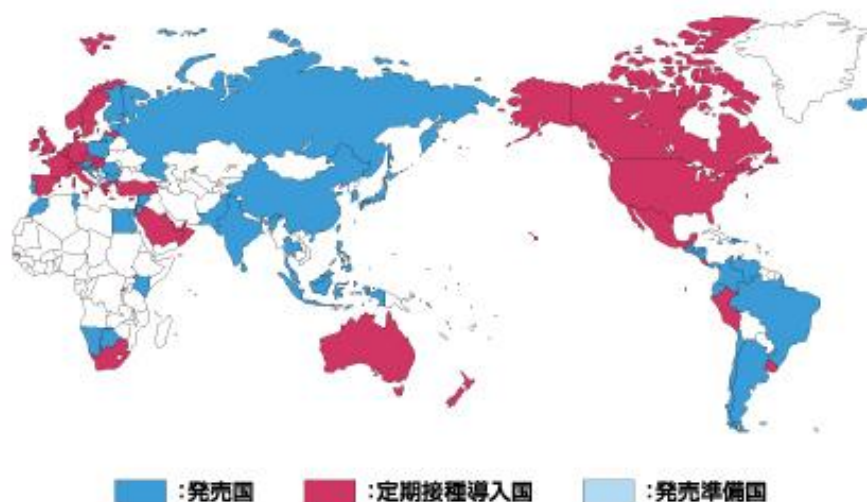
14 (4) その他に期待される効果

15 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
16 ある。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
17 安があるため、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
18 て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
19 ン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
20 受診の減少が期待される。

22 (5) 各国の状況

23 各国の状況を図 4 に示す。

25 図 4 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

1 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
2 国で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
3 よび東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。
4
5

6 **3. ワクチン製剤の現状と安全性**

7 **(1) ワクチンの種類**

8 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
9 は、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・
10 効果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
11 いない。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
12 トワク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
13 国、フィリピン、韓国で 13 価コンジュゲートワクチンが承認されている。
14

15 **(2) ワクチンの特性 (7 価コンジュゲートワクチン)**

16 **① 成分**

17 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
18 キャリアたん白として CRM₁₉₇ (遺伝子改変により毒性をなくしたジフテリア
19 毒素由来たん白)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
20 含む。
21

22 **② 安全性**

23 副反応に関する情報を表 4 および表 5 に示す。
24

25 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% |

26 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
27 射部位腫脹 23.1%) と比べ、局所反応は高率に見られる。しかし、脳炎、脳
28 症、痙攣、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。
29
30
31

1 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
2 数の例数は不明）。

| | 1 回目接種 | 2 回目接種 | 3 回目接種 | 4 回目接種 |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 注射部位紅班 | 11.0% | 11.6% | 13.8% | 10.9% |
| 注射部位紅班 (>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% |

3
4 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；
5 海外筋肉内注射）の差によるものが考えられる。

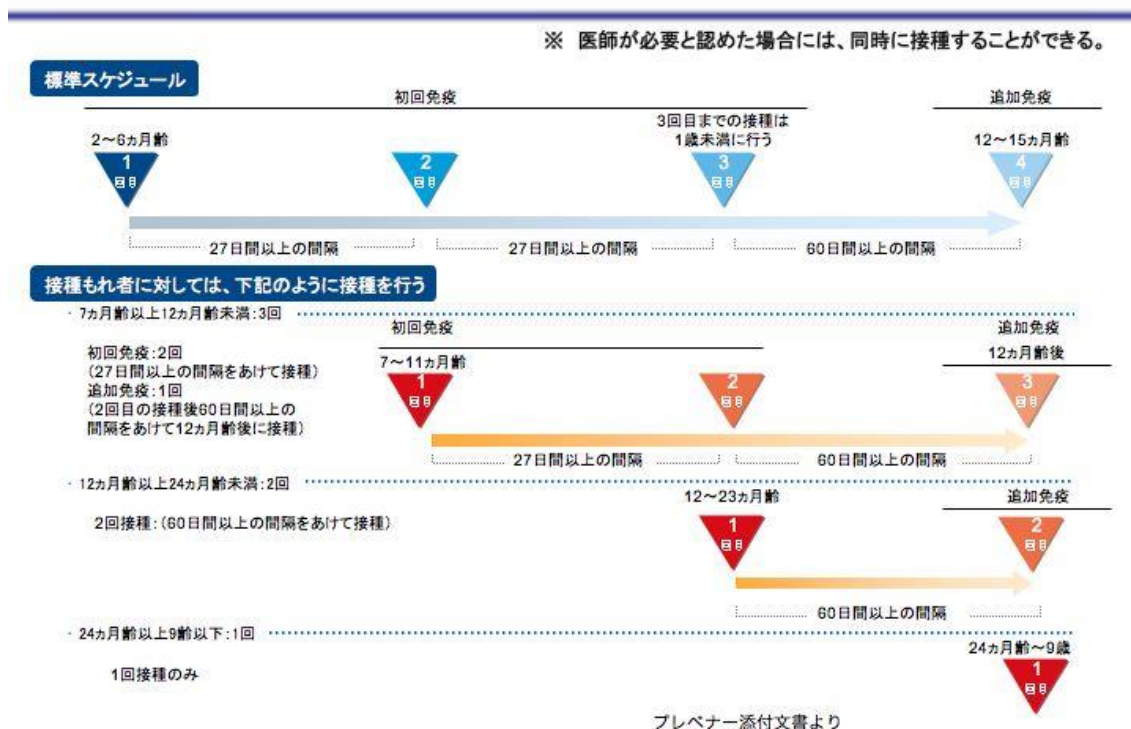
6 この治験では、7 価コンジュゲートワクチンと髄膜炎菌ワクチン接種群で
7 の副反応の比較を行っているが、無呼吸発作（7 価コンジュゲートワクチン
8 5 例/髄膜炎菌ワクチン 0 例）を除き、両群で差は見られていない。両群と
9 も三種混合ワクチンとの同時接種が行われている⁶。

10 接種スケジュールを図5に示す。

11
12

図5 7 価コンジュゲートワクチンの接種スケジュール

プレベナーの接種スケジュール



13
14

1 標準：

2 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
3 回接種した後、追加免疫を通常、12～15カ月齢の間に1回接種を行う。
4 計4回接種。いずれも皮下注射。

5 標準時期に接種開始できなかった場合：

6 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
7 未満では合計2回、2歳以上9歳以下は1回の接種を行う。いずれも皮
8 下注射。

10 ③ キャッチアップの必要性

11 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
12 以上5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
13 症例)であったとの報告がある¹⁸。また、2005-2006年の細菌性髄膜炎の全国
14 調査でも、肺炎球菌性髄膜炎48症例の内訳は、0歳(24例)、1歳(10例)、
15 2歳(4例)、3歳(3例)、4歳(3例)、8歳(1例)、9歳(1例)、11歳(2
16 例)と、2歳以上5歳未満の症例が20.8% (10/48症例)、5歳以上の症例が
17 8.3% (4/48症例)を占めた³。2-4歳および5歳以上の未接種者に対するワ
18 クチン接種(キャッチアップ)を考慮する必要がある。

20 (3) 需要と供給の見込み

21 ① 供給について

22 製造販売業者に確認中。

23 ② 需要について

24 需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討
25 が必要である。

30 参考文献

- 32 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
33 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
34 書
- 35 2. 大塚岳人：インフルエンザ菌b型・小児用肺炎球菌ワクチン定期接種導入
36 前後の重症感染症リスクの把握 —佐渡島出生コホート研究—。聖ルカ・ラ
37 イフサイエンス研究所 平成21年度研究助成研究報告書
- 38 3. 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
39 学雑誌 82:187-197, 2008.
- 40 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
41 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
- 42 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

- 1 床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.
- 2 6. Black S et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent
3 pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*
4 19:187-195, 2000.
- 5 7. Pilishvili T et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal
6 disease in era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32-41, 2010.
- 7 8. Roche PW et al.: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun*
8 *Dis Intell* 32:18-30, 2008.
- 9 9. Kellner JD et al.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal
10 disease in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area *Streptococcus*
11 *pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 49:205-212, 2009.
- 12 10. Lepoutre A et al.: Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive
13 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 28:13, 2008.
- 14 11. Rükinger S et al.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal
15 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate
16 vaccine in Germany. *Vaccine* 27:4136-4141, 2009.
- 17 12. Vestrheim DF et al.: Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal
18 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among
19 children in Norway. *Vaccine* 26:3277-3281, 2008.
- 20 13. Black SB et al.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
21 vaccine in children younger than five years of age for prevention
22 pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 21:810-815, 2002.
- 23 14. Fireman B et al.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis
24 media. *Pediatr Infect Dis J* 22:10-16, 2003.
- 25 15. Eskola J et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against
26 acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.
- 27 16. Grijalva CG et al.: Decline in pneumonia admissions after routine
28 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:
29 a time-series analysis. *Lancet* 369:1179-1186, 2007.
- 30 17. 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
31 科臨床 61:84-94, 2008.
- 32 18. 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
33 -2009) 日本小児科学会雑誌

34
35

- | | | | | |
|---|-------------|-----------|------|-------|
| 1 | <作成> | | | |
| 2 | 国立感染症研究所 | 細菌第一部 | 常 彬 | 主任研究官 |
| 3 | 同 | 細菌第一部 | 和田昭仁 | 室長 |
| 4 | 同 | 細菌第一部 | 大西真 | 部長 |
| 5 | 同 | 感染症情報センター | 谷口清州 | 室長 |
| 6 | | | | |
| 7 | <協力> | | | |
| 8 | 予防接種推進専門協議会 | | | |