

65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方
(第6版 2024年9月6日)

目次

1. はじめに
2. PPSV23の定期接種
3. PCV15とPCV20の位置付け
4. PCV15-PPSV23の連続接種
5. PPSV23とPCV15の連続接種時の接種間隔
6. 定期接種を中心とした肺炎球菌ワクチン接種
7. 5年経過措置期間の定期接種率と今後の課題
8. ハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種
9. おわりに

(参考資料)

合同委員会の見解：第1版～5版

65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方
(第 6 版 2024 年 9 月 6 日の改訂ポイント)

1. 今年度においても、65 歳の者及び 60 歳以上 65 歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者を対象とした定期接種率を高めるため、接種対象者に対し医療関係者が医学的観点で積極的に接種勧奨することが必要である。
2. PCV20 が国内で高齢者とハイリスク者に対して薬事承認されたことから、65 歳以上の成人に対する任意接種ワクチンの選択肢が拡大した。
3. PCV13 は PCV20 に置き換わるため、必要に応じて連続接種を行う場合は PCV15-PPSV23 となる。

日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチン WG/
日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会

1. はじめに

2014年10月1日より23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23; ニューモバックス[®]NP)の成人を対象とした予防接種法に基づく定期接種(B類疾病)が開始され、65歳の者及び60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者等を対象に、PPSV23を1回接種することとなった。また、2014年10月～2024年3月までの期間に、5年間の経過措置を2回、計10年間実施し、各年度に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳および100歳となる者を接種対象とした。その後、2024年度からは65歳の者及び60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者を対象にPPSV23による定期接種が継続されることとなった¹⁾。

これまでに日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG及び日本感染症学会ワクチン委員会はその合同委員会を組織し、「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」(以下、「考え方」とする)を現地臨床医家に対し公表してきた(2015年1月に第1版、2017年10月に第2版、2019年10月に第3版、2023年3月に第4版、2024年4月に第5版)。なお、第4版からは日本ワクチン学会とも合同で公表した。厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、2024年10月から20価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV20)が小児定期接種ワクチンとして位置づけられる方針が決定され、市場に流通するPCV13はPCV20に置き換わることになった。さらに、2024年8月に国内で高齢者とハイリスク者に対して薬事承認されたことを受け、「考え方」第6版を公表する。

2. PPSV23による定期接種

1) PPSV23の有効性

65歳以上を対象とするPPSV23による定期接種開始されてから10年が経過し、この間にPPSV23の効果に関する複数のエビデンスが報告されている。

「考え方」第3版において、65歳以上の高齢者における市中発症肺炎を対象とし、test-negative designを用いた多施設、前向き共同研究でのPPSV23ワクチン効果の推定値が報告された。PPSV23接種によるすべての肺炎球菌性肺炎に対する効果は27.4%、ワクチン血清型の肺炎球菌性肺炎は33.5%であった²⁾。わが国の1自治体において、65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳の住民の予防接種記録と医療レセプト情報を用いて、2014～18年度にPPSV23を接種した住民の肺炎の発症割合の解析結果が報告された³⁾。その結果、PPSV23接種により全年齢の

住民の肺炎による入院率は有意に減少した。70歳でワクチンの効果は最も高く、90歳、95歳では有意ではなかった。

厚生労働省研究班では、成人の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)サーベイランスデータ(2013~2017年)をBroome's法により解析し、PPSV23接種による有効性を検討した。その結果、PPSV23接種のPPSV23含有血清型によるIPDに対する有効性は42.2%であり、PPSV23-非PCV13血清型に対する有効性は44.5%であった⁴⁾。年代別解析では65歳以上では39.2%、20~64歳では59%であった。PPSV23接種は65歳以上のIPDに対して中等度の有効性を示すことが明らかになった。

2) PPSV23の血清型カバー率

前述の厚生労働省研究班において、2013~19年の成人IPDサーベイランスデータを用いて65歳以上の原因菌血清型の解析を行った。その結果、PCV13-非PCV7型血清型の割合は有意に減少したのに対し、PPSV23-非PCV13血清型の割合には有意な変化が認められなかった⁵⁾。PCV13-非PCV7型血清型の有意な減少については、小児のPCV13の定期接種導入に伴う間接効果によると考えられた。また、2014年から実施された65歳以上を対象としたPPSV23による定期接種によって、実質的な同年代のIPD症例の減少は認められていないと考えられた。この所見に関して、定期接種率の低下を含めた複数の要因の関与が推察されている⁵⁾。

次に、2011~2020年に実施された肺炎球菌性肺炎の国内多施設共同研究において、65歳以上の肺炎球菌性肺炎の原因菌のPCV13血清型の割合は2011~14年の55.5%から2016~20年の32.2%に減少したことが報告されている⁶⁾。著者等は、この減少は小児定期接種へのPCV13導入によると結論している。また、2018~20年の65歳以上の肺炎球菌性肺炎の原因菌のPCV13、PCV15血清型の割合は38.5%、43.3%であった。一方、同期間のPPSV23-非PCV13血清型は18.4%(2011~14年)から12.7%(2016~20年)と有意な変化は認められなかった。

3) COVID-19パンデミックの成人IPDサーベイランスへの影響

厚生労働省研究班はCOVID-19流行後の成人IPDの罹患率と臨床像の変化についても解析した⁷⁾。COVID-19流行前(2017~19年)と比較して、流行後(2020~2022年)にはIPD罹患率は60%減少した。血清型、年齢による罹患率の減少の違いは認められなかった。このようなCOVID-19流行後のIPDの罹患率の顕著な減少は、COVID-19対策としての医薬品以外による対策(対人距離の確保、マスク着用等の

国民の行動変容)が影響した可能性が考えられた。また、COVID-19 流行前(5.3%)に比べ、IPD 発症 10 日以内に季節性インフルエンザを併発した頻度(1.2%)が有意に減少した。臨床像では菌血症を伴う肺炎が有意に減少し、一方、巣症状を伴わない菌血症が有意に増加した。

次に COVID-19 流行前の期間において、IPD 発症に先行する季節性インフルエンザの有無によって、15-64 歳と 65 歳以上の成人 IPD 患者の臨床像を比較した⁷⁾。15-64 歳と 65 歳以上のいずれにおいても、先行する季節性インフルエンザの有無によって IPD 患者の臨床像は有意に異なっていた。季節性インフルエンザ先行ありの IPD 患者では、菌血症を伴う肺炎の割合が 15-64 歳では 84.2%(n=19)、65 歳以上では 87%(n=46)と高率であった。一方、先行する季節性インフルエンザのない IPD 患者の菌血症を伴う肺炎の割合は、15-64 歳で 44.9%(n=158)、65 歳以上では 65.5%(n=538)であった。また、65 歳以上の季節性インフルエンザ後の IPD 患者の致命率は 28.3%(n=13)であり、季節性インフルエンザ先行なしの IPD 患者(15.3%、n=126)と比較して有意に高かった。これらの結果は高齢者におけるインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種の重要性を示唆している。

3. PCV15 および PCV20 の位置づけ

1) ワクチン効果、免疫原性、安全性

2013 年 6 月に PCV13 は 5 歳未満の小児に対して製造販売承認され、その後、2014 年 6 月に接種適応年齢が 65 歳以上に拡大された。これまでの国内外の報告から、65 歳以上の成人に対する PCV13 の安全性は PPSV23 とほぼ同等、また PCV13 の免疫原性は同等もしくは PPSV23 より優れていると考えられた⁸⁻¹⁰⁾。また、オランダで実施された 65 歳以上を対象としたプラセボ対照二重盲検比較(CAPiTA)試験において、PCV13 はワクチン血清型による市中肺炎を 45.6%予防し、ワクチン血清型による菌血症を伴わない市中肺炎を 45.0% 予防し、ワクチン血清型による IPD を 75.0%予防したと報告された¹¹⁾。その後、リスクの有無(免疫不全を除く)にかかわらず 65 歳以上に対して PCV13 接種後約 4 年間は市中肺炎に対する予防効果が持続したと報告されている¹²⁾。

一方、2022 年 9 月に国内で製造販売承認された PCV15 に関して、肺炎球菌ワクチン未接種の 50 歳以上を対象とし、PCV15 と PCV13 の安全性と免疫原性を比較した第Ⅲ相多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が日本を含む複数国で実施された¹³⁾。その結果、両ワクチンの有害事象は注射部位の疼痛、易疲労感と筋肉痛であり、

PCV15 の有害事象の頻度は PCV13 と同等であった。免疫原性（オプソニン活性、IgG 抗体）に関しては、PCV15 は PCV13 に対して、共通する 13 血清型については非劣性を示した。一方、PCV15 は PCV13 の含有血清型に 22F、33F の 2 血清型が追加されているため、PCV15 は PCV13 に対し、22F、33F の 2 血清型に対し優位性を示した。さらに、PCV15 は PCV13 に対し、血清型 3 に対しても優位性が示された。また、日本における 65 歳以上を対象としたサブグループ解析においても、同様の安全性に加え、免疫原性においても血清型 22F、33F に加えて血清型 3 の優位性が確認された¹⁴⁾。

20 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV20）は PCV13 に 7 種類の血清型（8, 10A, 11A, 12F, 15B）を追加したワクチンであり、2021 年 10 月に米国 CDC は 65 歳以上の全ての成人に対して推奨した¹⁵⁾。2024 年 9 月時点で PCV20 の臨床的な予防効果を評価した試験は無いが、PCV20 の安全性、免疫原性について PCV13 接種または PCV13/PPSV23 接種と比較した 3 つの第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較試験が実施されている¹⁵⁻¹⁷⁾。いずれの試験においても、PCV20 の副反応は局所反応：接種部位の疼痛、発赤、腫脹など、全身反応：倦怠感、頭痛、筋肉痛、関節痛などでいずれも軽度～中等度、重篤な副反応は少なく、従来の PCV13 や PCV13/PPSV23 と比較し、安全性、免疫原性ともに同等と報告されている。

1 つ目は米国とスウェーデンで実施された試験で、過去に肺炎球菌ワクチン接種歴のある 65 歳以上の高齢者を対象に PPSV23 接種歴群、PCV13 接種歴群、PCV13/PPSV23 接種歴群の 3 群に分けて安全性と免疫原性が評価された¹⁶⁾。PPSV23 接種歴群では無作為に PCV20 または PCV13 を接種、PCV13 接種歴群では無作為に PCV20 または PPSV23 を接種、PCV13/PPSV23 接種歴群では全症例に PCV20 が接種され、それぞれ安全性と免疫原性が評価された。3 群ともに副反応は局所反応、全身性反応ともに同等、重篤な副反応は 3 群共に少なかった。免疫原性については PCV13 含有血清型、追加 7 血清型のいずれにおいても、肺炎球菌ワクチン接種歴（PPSV23, PCV13, PCV13/PPSV23）にかかわらず PCV20 の高い免疫原性が示された。

2 つ目は米国とスウェーデンで、60 歳以上、50-59 歳、18-49 歳の 3 つの年齢層を対象に実施された¹⁷⁾。3 つの年齢層いずれにおいても PCV20 の副反応の頻度は PCV13、PCV13/PPSV23 と同程度であり、高い忍容性を認めた。免疫原性については 60 歳以上の症例において、PCV20 群で、全ての PCV13 含有血清型は PCV13 群よりもわずかに低かったものの非劣性、追加 7 血清型のうち 6 血清型で PCV13/PPSV23 に対して非劣性であることが示された。なお、50-59 歳、18-49 歳の年齢層において、

60-64歳の年齢層と比較して20種類全ての血清型で非劣性が示された。

3つ目は日本、台湾、韓国で60歳以上の高齢者を対象に実施された試験で、PCV20はPCV13と比較して、副反応は局所反応、全身性反応ともに同等、重篤な副反応はいずれも少なかった¹⁸⁾。免疫原性に関してPCV20はPCV13と比較して全てのPCV13含有血清型で非劣性であり、PCV13/PPSV23と比較して追加7血清型のうち6血清型で非劣性であった。

2) 原因菌の血清型カバー率

2013～19年の成人IPDサーベイランス(厚生労働省研究班)における原因菌1,995株の解析では、2013～15年、2016～17年、2018～19年の3期間のPCV13およびPCV15の血清型カバー率の推移はPCV13で47%、36%、30%、PCV15で60%、46%、38%であった⁵⁾。また、成人IPDサーベイランスにおける2023年のPCV13、PCV15、PCV20およびPPSV23の血清型カバー率は26%、30%、45%、45%であった¹⁹⁾。一方、前述の肺炎球菌性肺炎の国内多施設共同研究において、2011～14年、2016～17、2018～20年の3期間のPCV13、PCV15およびPCV20の血清型カバー率は、PCV13で52.7%、30.4%、38.5%、PCV15で55.8%、34.5%、43.3%、PCV20で71.0%、50.0%、59.6%であった⁶⁾。さらに2015～20年に18歳以上の成人市中肺炎2,103例(65歳以上1,762例を含む)を対象とした地域住民対象前向き研究では、対象の17.8%で肺炎球菌が検出された²⁰⁾。肺炎球菌性肺炎248例中の血清型カバー率は、PCV13 41.5%、PCV15 46.3%、PCV20 72.6%、PPSV23 67.7%であった。本研究における血清型決定には細菌培養(喀痰を含む)および肺炎球菌血清型特異抗体による尿中抗原検出法が使用された。

以上のように、PCV13、PCV15、PCV20は安全性、免疫原性に大きな違いは無いものの、血清型カバー率において、PCV20はPCV13及びPCV15より優れていると考えられた。

4. PCV15-PPSV23 連続接種

PCV15-PPSV23の連続接種の利点は、成人ではPCV15接種後に、被接種者に15血清型ワクチン血清型特異的なメモリーB細胞が誘導され、その後のPPSV23接種により両ワクチンに共通な14血清型に対する特異抗体のブースター効果が期待されることである²¹⁾。2022年1月に米国CDCは65歳以上の全ての成人、PCVを未接種あるいは接種歴が不明で19～64歳の慢性疾病のある成人に対してPCV15-PPSV23の

連続接種を推奨した¹⁵⁾。

最近、国内の 65 歳以上を対象とし、PCV13-PPSV23 の連続接種の間隔が半年と 1 年の場合の PPSV23 接種後の抗体応答の違いが報告された²²⁾。本研究では、両ワクチンに共通する 12 血清型のうち 8 血清型の抗体を測定した。その結果、1 年間隔の連続接種が 8 血清型の全てで、顕著にオプソニン活性が増加し、半年間隔では 4 血清型でのみ増加した。ワクチン関連の有害事象は注射部位の疼痛、腫脹であり大半は 2~3 日で軽快した。ワクチン接種に関連する死亡を含む重篤な事象は認められなかった。また、半年および 1 年の接種間隔による有害事象の頻度の違いは認められなかった。PCV13-PPSV23 の連続接種では、半年より 1 年の接種間隔のほうが、より高いブースター効果を獲得できることが示唆された。

また、肺炎球菌ワクチン未接種の 50 歳以上を対象として、PCV15-PPSV23 と PCV13-PPSV23 の連続接種（接種間隔は 12 ヶ月）の安全性と免疫原性に関する無作為比較試験が実施された²³⁾。本試験において、ワクチン接種後の最も頻度の高い有害事象としては接種部位の疼痛であった。重度の有害事象は希であり、ワクチン関連死も認められなかった。PCV15-PPSV23 群と PCV13-PPSV23 群間のワクチン接種 30 日後と 12 ヶ月後の抗体応答は共通する 13 血清型については同等で、PCV15 に特異的な血清型(22F、33F)では PCV15-PPSV23 群が高かった。50 歳以上の健常者における PCV15-PPSV23 連続接種の忍容性が認められ、連続接種後の抗体応答も PCV13-PPSV23 と同等であったと結論されている。

さらに、最近、韓国から 65 歳以上の肺炎球菌ワクチン未接種者における PCV13-PPSV23 連続接種の肺炎球菌性肺炎に対する有効性が報告された²⁴⁾。多施設前向き test-negative design による研究が 1,525 例の市中肺炎の入院例を対象に実施され、167 例の肺炎球菌性肺炎が検出された。65 歳以上の肺炎球菌性肺炎に対する PCV13、PPSV23 の調整後のワクチンの有効性は 40%、11%であったのに対し、65~74 歳の肺炎球菌性肺炎に対する PCV13-PPSV23 の連続接種による調整後のワクチンの有効性は 80.3%と高かった。本研究は PCV-PPSV23 の連続接種によるリアルワールドにおけるワクチンの有効性を示した最初の研究である。

5. PPSV23 と PCV15 の連続接種時の接種間隔

1) PPSV23 の再接種間隔

PPSV23 接種後 5 年以上の間隔をおいて PPSV23 を再接種することが可能である²⁵⁾。

2) PCV15 接種後の PPSV23 の接種間隔

PCV15 と PPSV23 の接種間隔については、その安全性と両ワクチンに共通な血清型特異抗体のブースター効果が確認されている1年から4年以内に行うことが推奨される^{22, 26, 27)}。

3) PPSV23 接種後の PCV15 の接種間隔

PPSV23 接種後の PCV15 接種について、PCV15 接種によって先行する PPSV23 接種後以上の免疫応答は得られないものの、1年の間隔が保たれば、その安全性には問題が無いことが確認されている²⁶⁾。

6. 定期予防接種を中心とした肺炎球菌ワクチン接種

2024 年度以降の接種について (図)

1) PPSV23 未接種者について

① 65 歳の者 (PPSV23 の定期接種)

PPSV23 未接種で、65 歳の者等及び 60 歳以上 65 歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者が PPSV23 の定期接種の対象となる。PPSV23 接種後 5 年以上の間隔で PPSV23 の再接種²⁵⁾、または 1 年以上の間隔で PCV20 の接種、あるいは PCV15-PPSV23 の連続接種をすることも考えられる²³⁾。PCV15 と PPSV23 の接種間隔については、1 年から 4 年が適切と考えられる^{22, 26, 27)}。

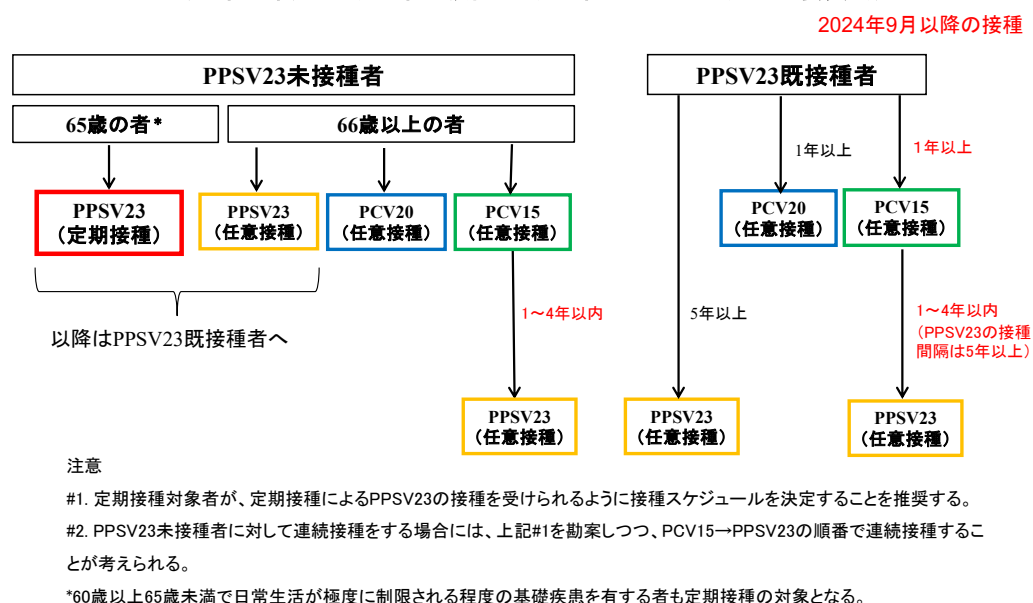
② 66 歳以上の者 (任意接種)

PPSV23 未接種で、66 歳以上の者は、PPSV23 接種または PCV20 の接種、あるいは PCV15-PPSV23 連続接種を選択できる。PPSV23 接種の場合は、接種後 5 年以上の間隔において PPSV23 を再接種することもできる²⁵⁾。PCV15-PPSV23 の連続接種の場合は、PPSV23 の接種間隔は 1 年から 4 年が適切と考えられる^{22, 26, 27)}。後述のように、ハイリスク者においては PCV15-PPSV23 連続接種または PCV20 の接種を検討することが望ましい。

2) PPSV23 既接種者について

PPSV23 既接種者は定期接種の対象外となる。PPSV23 接種後 5 年以上の間隔において PPSV23 の再接種²⁵⁾、または 1 年以上の間隔で PCV20 の接種、あるいは PPSV23 接種後 1 年以上の間隔において PCV15-PPSV23 の連続接種をすることも考えられる²³⁾。PCV15 接種後に PPSV23 を再接種する場合には、1 年から 4 年が適切と考えられる^{22, 26, 27)}。この場合も PPSV23 の再接種間隔は 5 年以上が必要である。

図. 65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方(2024年9月)
(日本感染症学会/日本呼吸器学会/日本ワクチン学会 合同委員会)



7. 5年経過措置期間の定期接種率と今後の課題

厚生労働省によれば、5年経過措置1期目は2014年10月～2019年3月までに実施され、2014～2018年度の定期接種率は36.3～39.5%であった²⁸⁾。2019～2021年度の経過措置2期目の定期接種率は、13.7～15.8%と公表された。2023年12月20日に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会基本方針部会の資料によれば、5年経過措置期間の65歳相当での接種率は概ね40%前後とされている¹⁾。

わが国の予防接種法において、高齢者肺炎球菌感染症はB類疾病であり、B類疾病のワクチン接種には、接種勧奨および努力義務はない。また、B類疾病に対するワクチン接種には一定の個人による費用負担が生じる。上記の2点は、過去10年間の高齢者肺炎球菌感染症の定期接種率に影響したことが推察される。このような背景に鑑み、高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種率の向上のためには、医療関係者が接種対象者にワクチン効果と安全性について理解を深め、接種行動に結びつけることが必要である。すなわち、医療関係者による「医学的観点での接種勧奨」である。

8. ハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種

国内で2013～2022年に実施した成人IPDサーベイランスにおいて、IPD患者2,483

例中、65歳以上は1,740例(70.0%)であった。このうち基礎疾患のあるIPD患者は1,011例(58.1%)、免疫不全状態のあるIPD患者は543例(31.2%)であった⁵⁾。表に65歳以上のIPD患者の基礎疾患別、免疫不全状態別の頻度を示した。基礎疾患では頻度の高い順に糖尿病、慢性肺疾患、アルコール依存症、慢性心疾患、慢性肝疾患であった。免疫不全状態では頻度の高い順に、固形がん、抗がん剤治療、ステロイド療法、慢性腎疾患・透析、自己免疫性疾患、機能的・解剖学的無脾症、免疫抑制剤治療、生物学的製剤治療、血液幹細胞移植後等が続いた。これらのIPDで頻度の高い基礎疾患や免疫不全状態を有する者は肺炎球菌感染症のハイリスク者と考えられる。

これらの基礎疾患のある患者はその重症度に応じてPCV15-PPSV23による連続接種またはPCV20の接種を検討することが望ましい。また、免疫不全状態のある患者はPCV15-PPSV23による連続接種またはPCV20の接種が推奨される²⁹⁾。また、これらのハイリスク者においては、その感染リスクを考慮してPCV15接種後1年以内のPPSV23接種を検討することも考えられる。これらのハイリスク者の病態の詳細については、本合同委員会で公表した「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」を参照のこと³⁰⁾。

表. 65歳以上の基礎疾患および免疫不全状態別のIPD症例数と割合 (n=1,740、2013~2022年)

疾患名*	症例数	(%)
基礎疾患あり	1,011	(58.1)
糖尿病	309	(17.8)
慢性肺疾患	257	(14.8)
アルコール依存症	256	(14.7)
慢性心疾患	255	(14.7)
慢性肝疾患	70	(4.0)
免疫不全あり	543	(31.2)
固形がん	198	(11.4)
抗がん剤治療	140	(8.0)
ステロイド療法	133	(7.6)
慢性腎疾患・透析	116	(6.7)
自己免疫性疾患	97	(5.6)
機能的・解剖学的無脾症	37	(2.1)
免疫抑制剤治療	32	(1.8)
生物学的製剤治療	17	(1.0)
血液幹細胞移植後	7	(0.4)

*1 症例あたりの疾患名に重複あり (文献7より改変)

9. おわりに

2024年8月にPCV20が高齢者とハイリスク者に対して薬事承認されたことを受けて、本合同委員会は「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンに関する考え方」をアップデートした。PCV20の安全性、免疫原性はPCV15と同等で、血清型カバー率ではPCV15より優れている。今後、PCV20は任意接種ワクチンとして使用が可能になる。PPSV23による定期接種は、引き続き65歳の者及び60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される基礎疾患を有する者等を対象として、医学的観点から接種勧奨することが求められる。本稿が実地臨床医家の65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種の参考になれば幸いである。

令和6年9月6日

日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG/日本感染症学会ワクチン委員会
/日本ワクチン学会・合同委員会

(大石和徳*、西 順一郎**、中野貴司***、岩田 敏、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、関 雅文、
多屋馨子、佐々木結花#、永井英明、長谷川直樹、中村茂樹、丸山貴也、宮下修行###、迎 寛、
山本和子、倉井大輔、高橋 洋、荒川 悠)

*日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会ワクチンWG 長、**日本感染症学会ワクチン委員会委員長、***日本ワクチン学会理事長、#日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会部会長、###同副部会長

(資料作成協力：富山県衛生研究所 田村恒介)

(参考資料) 合同委員会の見解

1. 第1版の「考え方」における見解 (2015年1月)

65歳以上の成人に対するPCV13の免疫原性、安全性に関する国内・国外のデータは認められるが⁸⁻¹⁰⁾、臨床効果の成績はオランダにおける一報のみである¹¹⁾。また、2014年当時はその費用対効果の解析も未実施であった。このため、合同委員会としては、現時点では65歳以上の成人におけるPCV13を含む肺炎球菌ワクチンのエビデンスに基づく指針を提示することは困難と判断した。また、2014年9月に米国ACIPは成人のPCV13-PPSV23連続接種の65歳以上の成人に対する推奨について発表した。尚、この65歳以上の成人に対するPCV13の推奨については2018年に再評価するとされていた。一方、米国でPCV13を定期接種とする根拠となった65歳以上の成人に対するPCV13の臨床効果、費用対効果の推定については、米国における65歳以上の成人における侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)、肺炎球菌性肺炎の罹患率、原因血清型の分布等が利用されたと考えられる。しかしながら、わが国の成人におけるPCV13の背景は、小児におけるPCV7/PCV13の導入時期の違い等から、米国における背景とは異なると考えられる。このため、2015年1月の時点で合同委員会はわが国の肺炎球菌ワクチンに関する考え方に、米国ACIPのPCV13接種を含む推奨内容を全面的には取り入れるべきではないと判断した。一方、本合同委員会としては、わが国の実地臨床医家に対してPCV13接種の可能な選択肢を示すことが必要であるが、日本独自の臨床的、医療経済的エビデンスは確定していないため、主に安全性の観点から「65歳以上の成人における肺炎球菌ワクチン接種の考え方」として提示することとした。

2. 第2版の「考え方」における見解 (2017年10月)

2017年10月時点で、第1版の「考え方」を公開(2014年9月)後の65歳以上の成人に対するPCV13の臨床効果に関する追加情報はない。わが国の成人におけるIPD原因菌及び65歳以上の成人の肺炎球菌性肺炎の原因菌のPCV13とPPSV23による血清型カバー率はいずれも不変またはやや減少傾向である。米国CDCが示した65歳以上の成人に対するPCV13追加接種の費用対効果の妥当性に関して、2014年時点での検討には、PCV13による小児定期接種導入の集団免疫効果(65歳以上の成人における肺炎球菌性肺炎患者数の減少)並びにPPSV23の65歳以上の成人における肺炎球菌性肺炎に対するワクチン効果(直接効果)が反映されていない。

以上より、本合同委員会としては、2017年10月時点においても米国ACIPのPCV13-

PPSV23 連続接種の推奨を全面的には受け入れるべきではないと結論した。

3. 第3版の「考え方」における見解(2019年10月)

2018年度の厚生科学審議会予防接種ワクチン分科会において、65歳以上の成人に対してPPSV23による定期接種を継続し、2014～2018年度に実施した5年経過措置を引き続き2019～2023年度に実施することを決定した。また、同分科会は65歳以上の成人に対する定期接種としてはPCV13を位置づけないことを決定した。

一方、2019年6月に開催された米国ACIP会議において、65歳以上の成人に対するPCV13-PPSV23の連続接種は推奨されなかった。また、今回の米国ACIP会議資料にはPCV13-PPSV23の妥当性を示すデータは確認できなかったものの、合同委員会ではPCV13-PPSV23連続接種の考え方自体が否定された訳ではないと考える。

このような背景から、合同委員会としては第3版の「考え方」において、第2版の「考え方」に引き続き、定期接種対象者がPPSV23の定期接種を受けられるよう接種スケジュールを決定することを推奨する。また、65歳以上の成人に対し、PCV13を接種後にPPSV23接種(定期接種もしくは任意接種)を受ける連続接種スケジュールについても可能な選択肢とする。

4. 第4版の「考え方」における見解(2023年3月)

2022年9月に成人を対象とした沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15; バクニュバンス[®])が販売承認され、2023年4月には市場に供給された。また、PCV13-PPSV23連続接種における接種間隔では、半年より1年の接種間隔の方がより高いブースター効果が得られるとするエビデンスが得られたことから、PCV13/PCV15-PPSV23の接種間隔を1～4年以内とした(第3版では6ヵ月～4年以内)。さらに、肺炎球菌感染症のリスクの高い基礎疾患や免疫不全を有する65歳以上の者に対しては、PCV13/PCV15-PPSV23の連続接種を検討することが望ましいとした。

5. 第5版の「考え方」における見解(2024年4月)

2023年12月20日に開催された厚生労働省予防接種・ワクチン分科会基本方針部会において、2014年10月から継続されていた5年経過措置は2023年度で終了する方針が決まった。2024年度からは65歳の者及び60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者を対象としてPPSV23による定期接種が継続される。5年経過措置期間の定期接種率の推移を振り返り、65歳以上の

肺炎球菌ワクチンの定期接種率の向上のためには、医療関係者による医学的観点での接種勧奨が必要であることを記載した。

(参考文献)

1. 第58回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会 (2023年12月20日). 資料2. 高齢者に対する肺炎球菌ワクチンについて (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001186258.pdf>)
2. Suzuki M, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:313-21.
3. Yamana H, et al. Effect of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on the incidence of hospitalization with pneumonia in adults aged ≥ 65 years: retrospective cohort study using a population-based database in Japan. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:904-10.
4. Shimbashi R, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal diseases in adults, Japan, 2013-2017. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2378-86.
5. Tamura K, et al. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019. *Vaccine.* 2022;40:3338-44
6. Maeda H, et al. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan; two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine.* 2022;40:5504-12.
7. Tamura K, et al. Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan. *Int J Infect Dis.* 2024;143:1070-24.
8. Jackson LA, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide

- vaccine in pneumococcal vaccine naive adults. *Vaccine*. 2013;31:3577-84.
9. Jackson LA, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
 10. Namkoong H, et al. Comparison of the immunogenicity and safety between polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan: An open-labeled randomized study. *Vaccine*. 2015;33:327-32.
 11. Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114-25.
 12. Suaya JA, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018: 1477-83.
 13. Platt HL, et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40:162-72.
 14. Kishino H, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japanese adults aged ≥ 65 years: subgroup analysis of a randomized phase III Trial (PNEU-AGE). *Jpn J Infect Dis*. 2022;75 : 575-82.
 15. Kobayashi M, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP)-United States, 2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:109-17.
 16. Cannon K, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a

- 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39:7494-7502.
17. Essink B, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged 18 Years. *Clin Infect Dis*. 2022;75:390-398.
18. Haranaka M, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine*. 2024; 42(5):1071-1077.
19. 小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報（アップデート予定）
(<https://ipd-information.com>) .
20. Miyazaki T, et al. Community-acquired pneumonia incidence in adults aged 18 years and older in Goto City, Japan. *CHEST Pulmonary*. 2023;1:100007.
21. Pollard AJ, et al. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:213
22. Azuma M, et al. Safety and immunogenicity of sequential administration of PCV13 followed by PPSV23 in pneumococcal vaccine-naïve adults aged ≥ 65 years: comparison of booster effects based on intervals of 0.5 and 1.0 year. *Vaccine*. 2023;41:1042-9.
23. Song J-Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine*. 2021;39:6422-36.
24. Heo J-Y, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination against pneumococcal pneumonia hospitalization in older adults: a prospective, test-negative study. *J Infect Dis*. 2022;225:836-45.
25. 一般社団法人日本感染症学会. 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会. 肺炎球菌ワクチン再接種のガイドンス（改訂版）. *感染症誌*. 91;4:543-52.

- (http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/pneumococcus_vaccine_re_1707.pdf)
26. Greenberg RN, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014;32:2364-74.
 27. Jackson LA, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;31:3594-602.
 28. 厚生労働省 . 定期の予防接種実施者数 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>)
 29. CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9.
 30. 日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討 WG 委員会/日本感染症学会ワクチン委員会 /日本ワクチン学会・合同委員会. 「6歳から64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」 (2023年9月15日) (https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/6-64haienkyukinwakuchin_virsion2_20230912_20240430.pdf)