

けるワクチンカバー率は62.7%であると報告されており⁵⁾、理論的には急性中耳炎全体の19.9%にPCV7の効果が見られると言えるが、今回の調査の結果はそれよりも非常に高い予防効果を示した。

その要因の一つとして、今回の調査対象期間が肺炎球菌ワクチン導入の過渡期に行われていることが考えられる。日本において肺炎球菌ワクチンの接種が可能になったのは2010年からであり、ワクチン導入後は肺炎球菌serotypeの割合に変化が起こることが報告されている¹¹⁾。本研究は2012年4月からの後向き調査であり、ワクチン導入のまさに前後を検討している研究と言える。

もうひとつの要因としては保護者の健康志向が挙げられる。研究対象期間内における日本国内で認可の下りている混合ワクチンは、3種混合ワクチンとMRワクチンのみであり、任意接種のワクチンまで全て接種しようとする、ワクチンスケジュールをたてるだけでも相当な知識が必要となる。また、個々で接種可能な医療機関へ通院せねばならず、その労力も、助成がないものについては費用も、大変な負担である。そういった負担をおってなお児に予防接種を受けさせる保護者は児に対する健康志向が高いと考えられる。どんなに意識が高くとも、子供を全く発病させないことなど到底困難であるが、急性上気道炎罹患の回数・重症度を軽減させることや、それに伴う急性中耳炎の罹患も軽減されることは予想される。よって、PCV7接種群保護者の健康志向の高さが、アウトカムにおける有効性を更に高めている可能性も考えられる。

E. 結論

肺炎球菌ワクチンは急性中耳炎の罹患予防に有効と考えられる。今後は、後向き調査の解析と共に、追跡調査のデータを蓄積し、前向きコホート研究において、肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎罹患予防の有効性について解析をすすめる。

参考文献

- 1) 矢野寿一：保育園児に蔓延する急性中耳炎の園児間感染の実態調査と効果的予防に関する研究. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 2003; 56: 87-92.
- 2) 山中昇他：難治化する急性中耳炎－難治化の要因とその対策－：感染症誌2003; 77: 595-605.
- 3) 武内一他：保育園入園1年間での上咽頭培養の変化

－Hib抗体測定結果にも言及して－. 小児感染免疫2007; 19:399-403.

- 4) Fireman B, et.al.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media: *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-16.
- 5) 神谷齊他：小児急性化膿性中耳炎における肺炎球菌血清型に関する疫学調査. *感染症誌*2007; 81:59-66.
- 6) 林達也：7価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の小児鼻咽腔細菌叢の検討. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 2011; 29: 83-86.
- 7) 小上真史他：急性中耳炎から分離された肺炎球菌のきょう膜血清型とワクチンカバー率の検討. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌*2008; 26: 207-210.
- 8) Hotomi M, et al.: Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 3808-3810.
- 9) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- 10) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
- 11) Catherine Weil-Olivier, et al: Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 207.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 肺炎球菌ワクチン接種者群と非接種者群の背景因子

項目	接種者群		非接種者群		P 値
	人数	割合 (%)	人数	割合 (%)	
年齢 (平均値、標準偏差)	1.82	1.33	3.61	1.30	0.577
性別 (男の人数、%)	149	50.3%	147	49.7%	0.349
同胞数 (平均値、標準偏差)	1.67	0.72	1.91	0.80	<0.001
同居者数 (平均値、標準偏差)	3.68	0.83	3.90	1.04	0.006
喫煙者数 (平均値、標準偏差)	1.26	0.44	1.24	0.46	0.622
Hib ワクチン (接種有の人数、%)	295	87.0%	44	13.0%	<0.001
水痘ワクチン (接種有の人数、%)	119	61.7%	74	38.3%	<0.001
おたふくかぜワクチン (接種有の人数、%)	141	64.4%	78	35.6%	<0.001

表 2. 肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	リスク比	95%信頼区間	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.08	0.04-0.17	<0.001
年齢	0.83	0.67-1.04	0.108
性別	1.24	0.71-2.16	0.448
同胞 (人数)	0.66	0.38-1.17	0.158
同居 (人数)	1.30	0.81-2.07	0.277
喫煙 (人数)	0.53	0.27-1.05	0.069

表 3. Hib ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	リスク比	95%信頼区間	P-value
Hib ワクチン	0.13	0.07-0.26	<0.001
年齢	0.91	0.74-1.12	0.383
性別	1.23	0.71-2.10	0.460
同胞 (人数)	0.60	0.33-1.09	0.091
同居 (人数)	1.39	0.85-2.27	0.187
喫煙 (人数)	0.56	0.29-1.09	0.089

表4. 水痘ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	リスク比	95%信頼区間	P-value
水痘ワクチン	0.27	0.14-0.51	<0.001
年齢	1.34	1.13-1.58	0.001
性別	1.28	0.76-2.14	0.353
同胞（人数）	0.64	0.37-1.11	0.113
同居（人数）	1.23	0.77-1.94	0.385
喫煙（人数）	0.59	0.31-1.12	0.104

表5. おたふくかぜワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

項目	リスク比	95%信頼区間	P-value
おたふくかぜワクチン	0.25	0.13-0.47	<0.001
年齢	1.36	1.15-1.61	<0.001
性別	1.27	0.76-2.13	0.367
同胞（人数）	0.66	0.38-1.17	0.155
同居（人数）	1.23	0.76-1.95	0.418
喫煙（人数）	0.58	0.30-1.11	0.100

表6. 肺炎球菌ワクチンにおける急性中耳炎に対する有効性の検討

（交絡因子として Hib ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンを追加）

項目	リスク比	95%信頼区間	P-value
肺炎球菌ワクチン	0.16	0.05-0.45	0.001
Hib ワクチン	0.59	0.22-1.53	0.275
水痘ワクチン	0.62	0.26-1.52	0.297
おたふくかぜワクチン	0.55	0.24-1.29	0.170
年齢	0.89	0.70-1.13	0.330
性別	1.22	0.69-2.15	0.488
同胞（人数）	0.60	0.33-1.09	0.093
同居（人数）	1.26	0.78-2.05	0.351
喫煙（人数）	0.54	0.27-1.08	0.082

小児急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの現況

研究協力者：田中好太郎（独立行政法人国立病院機構東京病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

小児急性中耳炎における肺炎球菌ワクチンの現況について、記述した。小児急性中耳炎に対する肺炎球菌ワクチンの効果については、7価ワクチンについて急性中耳炎全体に対するインパクトは大きくないものの、ワクチン接種時期によって、重症化の予防効果が大きく見込める可能性がある。また、多価の新たなワクチン導入によって、小児急性中耳炎についてより高い予防効果を期待できる可能性がある。集団免疫による初回の肺炎球菌性中耳炎の罹患が予防され、公衆衛生学的利益の増加が見込まれる。7価の肺炎球菌ワクチンの有効性について日本国内での評価がすすみ、多価の肺炎球菌ワクチン使用の根拠となることが期待される。

A. 研究目的

小児感染症における肺炎球菌性感染症は、重症化しやすく、また、薬剤耐性化の問題もあり、肺炎球菌ワクチンによる予防の期待が高まっている。本稿では、小児感染症のなかで急性中耳炎を対象として、肺炎球菌ワクチンに関する現況を明らかにする。

B. 研究方法

小児急性中耳炎における肺炎球菌ワクチンの現況について、記述する。

C. 研究結果

急性中耳炎は、耳鼻咽喉科における感染症の代表の一つである。乳幼児に好発することで知られている。生後3歳までに約70%の小児が少なくとも1回の急性中耳炎に罹患する。近年、その難治化が問題となっている。原因のひとつとして、薬剤耐性菌の出現、増加が指摘されている。ペニシリン耐性肺炎球菌の増加を受けて、アメリカでは1999年に米国疾病管理センター（CDC）よりAmoxicillin（AMPC）を中心とした抗菌薬使用を推奨するガイドラインが報告された。2006年には、国内で小児急性中耳炎診療ガイドラインが報告された。いずれも抗菌薬の適正使用を促すものである。しかしながら、抗菌薬を使用する以上、それが選択圧力となるため、薬剤耐性株の蔓延を止めることはできない。治療の観点からは、肺炎球菌

の薬剤耐性化に打てる手はなく、予防に期待するしかない。ワクチンによる小児急性中耳炎の予防の可能性に、期待の集まる所以である。

中耳炎は、細菌やウイルスが粘膜を直接攻撃しておこるものである。そのため、ワクチンには病原体の表面物質を抗原として用いる必要がある。病原体内の抗原では、たとえ抗体を誘導できても病原体の直接攻撃を防御できない。また、乳幼児では多糖体抗原を認識するIgG2抗体の産生機能が未熟である。そのため、肺炎球菌莢膜多糖体のみでは、十分な免疫応答を得られない。そのため、いくつかの型の菌株について、キャリア蛋白と結合させて胸腺依存性抗原に変換し免疫原性を高めた蛋白結合型ワクチンが開発され、小児に使用されている。この20年の間に、小児対象の7価の肺炎球菌ワクチンの使用が世界的に広まったが、より多価のワクチンに置き換わりつつある。

肺炎球菌ワクチンは、敗血症や髄膜炎などの侵襲性の高い疾患についてすぐれた予防効果を示している。また、ワクチンに含まれている菌株は、小児の上咽頭での保有が少なく、そのため急性中耳炎の罹患も少なくなる。最近では、急性中耳炎の起因菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌の関係がわかりはじめ、肺炎球菌ワクチンの、難治性中耳炎に対する予防の役割が明らかになりつつある。インフルエンザ菌による急性中耳炎は、それ単体によるより、二次感染

や複合感染でみられ、3回以上の中耳炎反復のエピソードや、抗菌薬使用歴がリスクになる。肺炎球菌ワクチンは小児の上咽頭への定着を予防するので、肺炎球菌による初回の急性中耳炎罹患を予防し、ひいては、インフルエンザ菌の関与する急性中耳炎の重症化を予防することが想像される。実際、急性中耳炎全体に対する7価の肺炎球菌ワクチンの有効性は数パーセントと報告されているが、反復性中耳炎の予防効果は23%との報告があるなど、より高いものである。初回の急性中耳炎を予防できるタイミングでのワクチン接種の重要性が、論じられている。インフルエンザ菌ProteinD結合11価莢膜多糖体抗原ワクチンについて、ワクチン血清型肺炎球菌による急性中耳炎の予防効果は58%であり、インフルエンザ菌による急性中耳炎の35%が予防されたと報告されている。一方で、ワクチンのカバーしない型の肺炎球菌株による急性中耳炎罹患の増加と多剤耐性化が報告されている。

D. 考察

本邦では小児用肺炎球菌ワクチンについて、平成22年11月より公的な接種事業が開始されたばかりである。小児急性中耳炎と肺炎球菌ワクチンの関係については、国内における科学的エビデンスの積み重ねがないので、海外の調査研究結果をもとに検討せざるを得ない。現在本邦で使用されている、7価の肺炎球菌ワクチンによる小児急性中耳炎全体へのインパクトは一見大きなものではないが、母集団の大きさや、疾病の頻度、保護者の清算損失を含めると、ワクチンによる経済効果を見込める印象である。山中らは2009年に、小児急性中耳炎の疾病負担と7価肺炎菌結合型ワクチンの医療経済効果について論じ、PCV7の導入による一時的なワクチン費用の発生は、急性中耳炎の発症抑制により相殺され、最終的には総費用削減効果が得られることが期待できると結論付けている。より多価のワクチンを使用していくことで、集団免疫による初回の肺炎球菌性中耳炎の罹患が予防され、公衆衛生的利益の増加が期待できる。

E. 結論

7価の肺炎球菌ワクチンの有効性について日本国内での評価がすすみ、多価の肺炎球菌ワクチン使用の根拠となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ポリオワクチン（OPV, IPV, DPT-IPV）の互換性に関する免疫原性・安全性試験

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会）
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会）
研究協力者：進藤 静生（しんどう小児科）
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院）
研究協力者：横山 隆（横山小児科医院）
研究協力者：山下 祐二（やました小児科医院）
研究協力者：芝尾 敬吾（しばおクリニック）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会）
研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会）
新規ワクチン分科会長：中野 貴司（川崎医科大学小児科）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学公衆衛生学）

研究要旨

不活化ポリオワクチンの導入に当たっては、過渡的にOPV、IPVおよびDPT-IPVの組み合わせによる接種が想定され、薬事審査での単一ワクチンの有効性・安全性のデータのみならず、他ワクチンとの互換性等の情報が必要となる。このことから、生後3ヵ月以上74ヵ月未満の小児153例を対象に、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序がワクチンの免疫原性に与える影響および安全性を検討した。本稿では、現在までに測定が終了している3回目接種後までの抗体価について得られた所見を報告する。統計解析ではベースライン抗体価で層化した幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体保有割合（抗体価1:8以上を示した者の割合）を評価指標とした。TypeⅢに対する抗体応答は、TypeⅠ・Ⅱに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めた。しかしながら、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種によって防御レベル1:8を上回る抗体が誘導された。この所見はOPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持するものであった。

A. 研究目的

OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序が、抗体価に与える影響および安全性を検討した。

B. 研究方法

対象

生後3ヵ月以上74ヵ月未満の健康小児

ワクチンおよび接種方法

表 B-1. 接種スケジュール

Group	1回目	2回目	3回目	4回目
A	OPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)
B	OPV(s)	IPV(w)	IPV(w)	IPV(w)
C	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)	IPV(w)	IPV(w)
D	IPV(w)	IPV(w)	DPT-IPV(s)	DPT-IPV(s)

(s) : Sabin 株; (w) : Wild 株.

接種間隔: 2、3回目 4~8 週後、4回目 7~8 ヵ月後接種

抗体価測定

本研究における全採血量を考慮し、表B-2に示すスケジュールで血清を採取した。

表 B-2. 血清採取スケジュール

Group	接種前	1回目	2回目	3回目	4回目
	S0	4週後 S1	4週後 S2	4週後 S3	4週後 S4
A		●	●	●	●
B		●	●	●	●
C	●		●	●	●
D	●		●	●	●

表 B-3. 測定抗原・測定施設

	Sabin 株	Wild 株
Type I	Sabin(LSc,2ab)	Mahoney
Type II	Sabin(P712,Ch,2ab)	MEF1
Type III	Sabin(Leon,12a1b)	Saukett
測定施設	阪大微研	Sanofi Pasteur
測定法	WHO Standard method 準拠	

参加者特性に関する情報収集

参加登録時に、医師記入用調査票を用いて参加者の人口統計学的特性値、既往歴、併存疾患の有無、過去のワクチン接種歴(母子手帳にて確認)を調査した。なお、毎回接種前には「予防接種ガイドライン」に定められた予診票も確認した。

副反応調査

接種後48時間の副反応について、保護者用自記式質問票を用いて調査した。

統計解析

測定が終了している3回目接種後までの抗体価(S0、S1、S2、S3)について、ベースライン抗体価(A・B群S1、C・D群S0)で層化した幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体保有割合(抗体価1:8以上を示した者の割合)を算出した。

倫理面への配慮

本研究は医療法人相生会九州臨床薬理クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

参加者特性

生後3ヵ月以上74ヵ月未満の小児153例(A 11, B 49, C 50, D 43)が本研究に参加した。3回目接種後までの全時点で抗体価が得られた者を解析対象とした：Sabin株122例(A 11, B 47, C 39, D 25)；Wild株105例(A 11, B 37, C 33, D 24)。

解析対象集団の月齢分布を表C-1に示した。ワクチ

ン未接種児を対象としたC・D群は、A・B群に比較して若齢となった。

表 C-1. 群ごとの月齢分布

Group	Median (Min - Max)
A	8 (5 - 19)
B	11 (6 - 45)
C	4 (3 - 10)
D	4 (3 - 6)

Sabin株での幾何平均抗体価

表C-2、図C-1にベースライン抗体価1:8未満と1:8以上で層化したSabin株に対する各群の幾何平均抗体価を示した。

A・B群についてみると、初回OPV接種後抗体価が1:8未満であった層は、1:8以上の層に比較して、IPV追加接種後の抗体価も低い傾向にあった。また、OPV接種後抗体価が1:8以上の層は、その後1回のIPV接種でプラトーに達する傾向がみられた。なお、3回接種により、1:8以上の抗体価が誘導された。

DPT-IPV、IPVを交差接種したC・D群については、接種前抗体価にかかわらず、2回接種で1:8を超えてほぼ同レベルの抗体価を獲得した。また、DPT-IPV、IPVの接種順序による違いは認められなかった。

すべての群をとおして、Type IIIに対する抗体応答は、Type I・IIに比べて鈍かった。初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めた。

3回接種の結果、ワクチンの組み合わせ、およびベースラインの抗体価にかかわらず、防御レベルの抗体価1:8を大きく上回る抗体が誘導された。

Wild株の幾何平均抗体価

表C-2、図C-2にベースライン抗体価1:8未満と1:8以上で層化したWild株に対する各群の幾何平均抗体価を示した。

Sabin株に比べ抗体価は低かった。また、Sabin株のみを接種したA群は、Wild株を混合接種したB・C・D群に比べて、Wild株に対する抗体応答は鈍い傾向があった。しかし、3回接種の結果、ワクチンにかかわらず、防御レベル抗体価1:8を上回る抗体が誘導された。

抗体保有割合

表C-3にベースライン抗体価1:8未満と1:8以上で層化した各群のSabin株・Wild株に対する抗体保有割合

を示した。

3回接種の結果、ワクチンの組み合わせ・接種順序にかかわらず、すべての者で防御レベル1:8を上回る抗体が誘導された。

なお、C・D群において、接種前抗体価が1:8以上を示した者が少なくとも30%程度存在した。この集団の詳細な月齢分布を確認したところ、ほとんどが6か月未満であった(Sabin37/36例, Wild14/15例)。母親からの移行抗体と考えて矛盾はない。当該集団の月齢分布を図C-3に示した。

D. 考察

本研究はOPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序が、抗体価に与える影響および安全性を検討した。なお、本稿では、測定が終了している3回目接種後までの抗体価(S0、S1、S2、S3)について検討した。

A・B群の結果は、初回OPV接種後抗体価にかかわらず、IPVあるいはDPT-IPVを2回追加接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。

C・D群の結果は、DPT-IPVまたはIPVを3回接種することで、防御レベルの抗体が誘導されることを示唆した。また、IPVとDPT-IPVを交差接種した場合、その接種順序は抗体価に影響しないと考えられた。

ただし、TypeⅢに対する抗体応答は、TypeⅠ・Ⅱに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めたことについては、交絡因子の調整等を含め慎重な検討が必要と考えられた。

なお、解析対象から除外した参加者についても、3回目接種後の抗体価が測定された者については、1:8を上回る抗体価が得られたことを確認した。

E. 結論

TypeⅢに対する抗体応答は、TypeⅠ・Ⅱに比べて鈍かった。また、初回にOPVを接種したA・B群は、IPVのみを接種したC・D群に比べ、より大きな抗体上昇を認めた。しかしながら、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回の接種によって防御レベル1:8を上回る抗体が誘導された。この所見はOPV、IPVおよびDPT-IPVの互換性を支持するものであった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 C-2. 幾何平均抗体価および平均上昇倍数

group	Virus Type	Titer Level	N	Sabin Strain						Wild Strain					
				GMT			MFR			GMT			MFR		
				S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₂ /S _{0,1}	S ₃ /S ₂	S ₃ /S _{0,1}	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₂ /S _{0,1}
Group A															
Type I															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type II															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type III															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Group B															
Type I															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type II															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type III															
Entire															
S ₁ Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Group C															
Type I															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type II															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type III															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Group D															
Type I															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type II															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															
Type III															
Entire															
So Titer															
< 1:8															
≥ 1:8															

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。
 階級間の比較: Wilcoxon rank sum test (†: p<0.05, ‡: p<0.01);
 階級内の比較: Wilcoxon signed rank test (*: p<0.05, **: p<0.01)

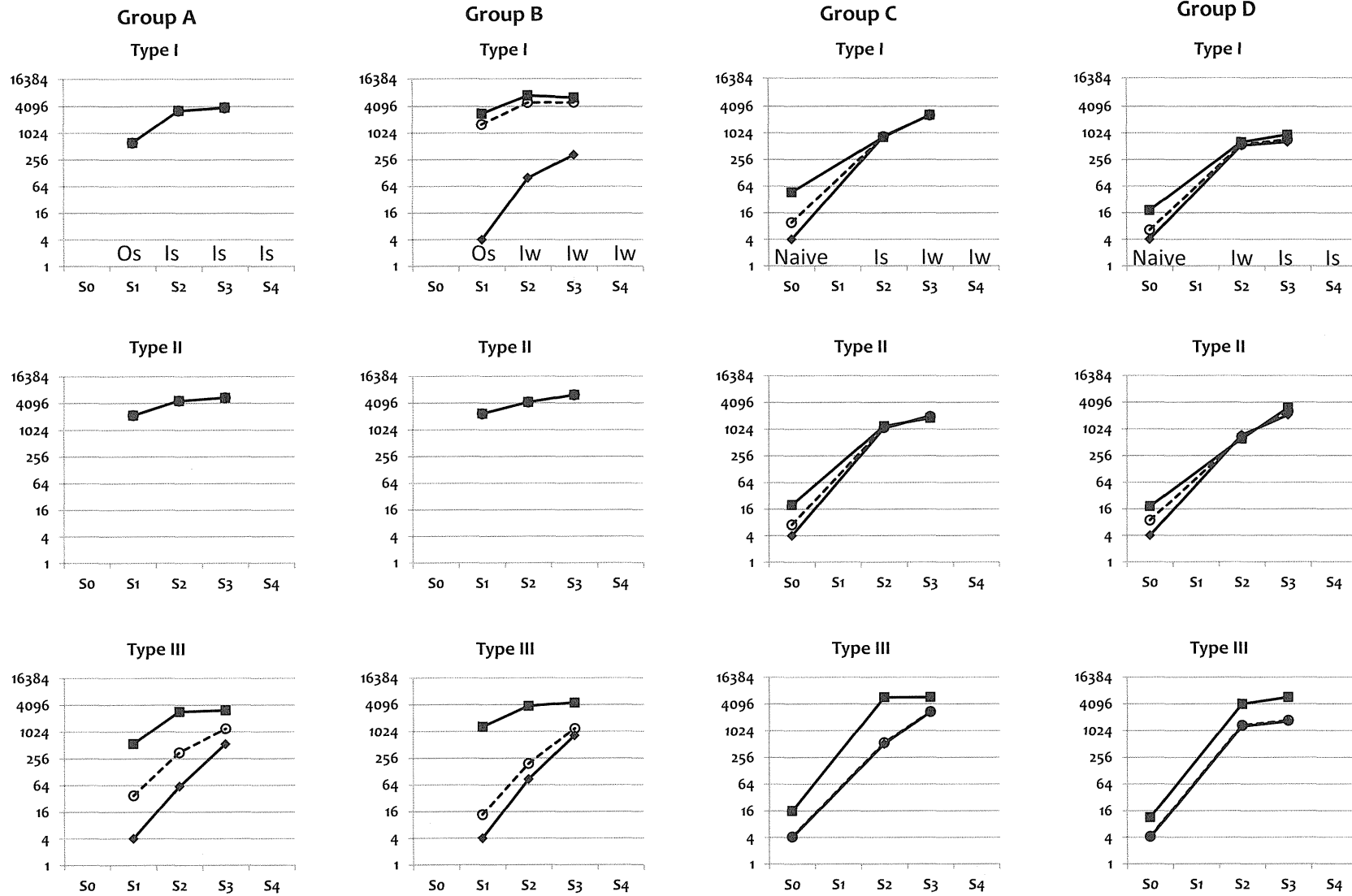


図 C-1. ベースライン抗体価で層化した Sabin 株に対する幾何平均抗体価 (○:Entire, ◆:<1:8, ■:≥1:8)

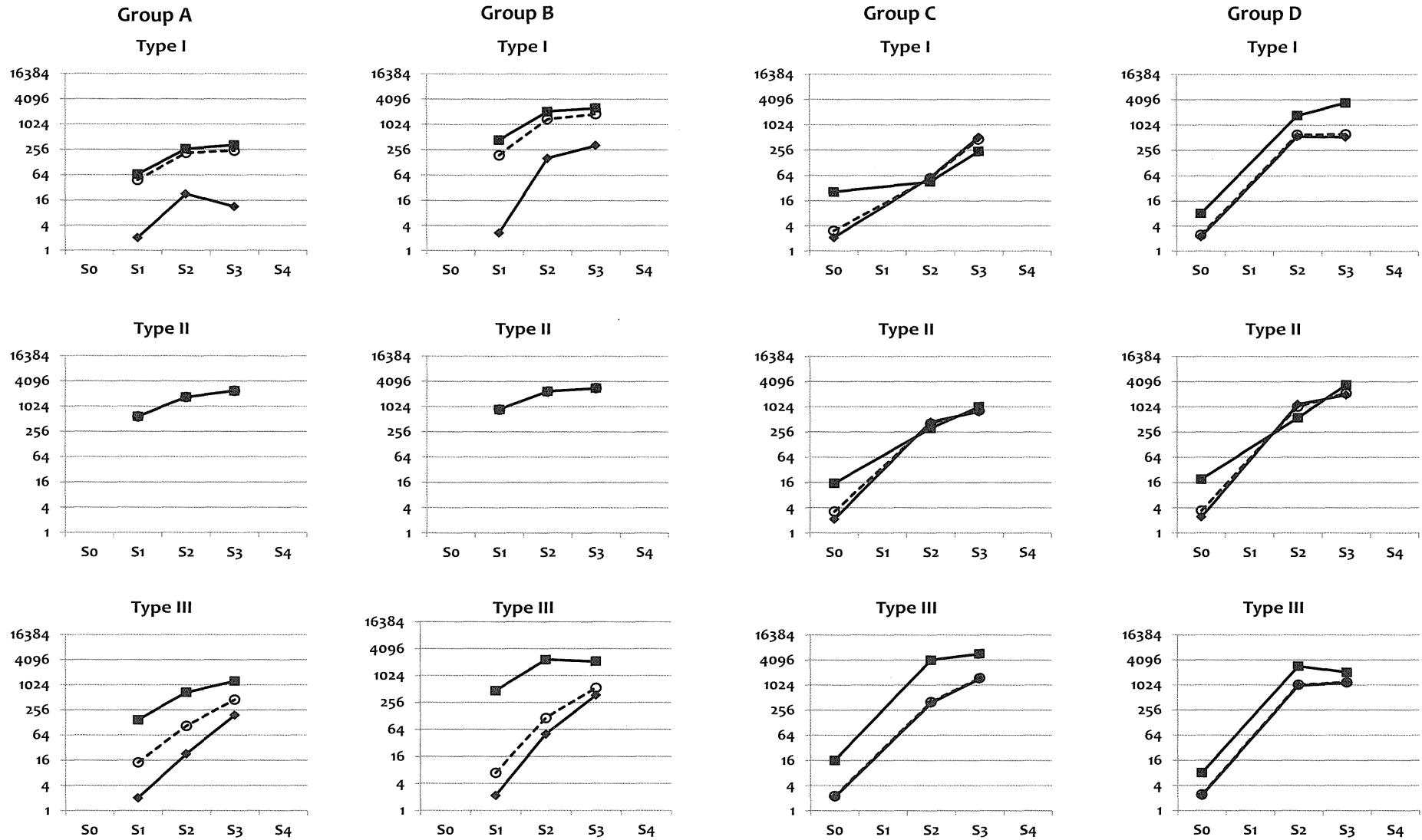


図 C-2. ベースライン抗体価で層化した Wild 株に対する幾何平均抗体価 (○:Entire, ◆:<1:8, ■:≥1:8)

表 C-3. 抗体保有割合

group Virus Type Baseline Titer Level	Sabin Strain					Wild Strain				
	N	S0	S1	S2	S3	N	S0	S1	S2	S3
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Group A										
Type I										
Entire S1 Titer	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)	11		10 (91)	11 (100)	11 (100)
< 1:8						1		0 (0)	1 (100)	1 (100)
≥ 1:8	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)	10		10 (100)	10 (100)	10 (100)
Type II										
Entire S1 Titer	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
< 1:8						0				
≥ 1:8	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)	11		11 (100)	11 (100)	11 (100)
Type III										
Entire S1 Titer	11		5 (45)	11 (100)	11 (100)	11		5 (45)	9 (82)	11 (100)
< 1:8	6		0 (0)	6 (100)	6 (100)	6		0 (0)	4 (67)	6 (100)
≥ 1:8	5		5 (100)	5 (100)	5 (100)	5		5 (100)	5 (100)	5 (100)
			‡					‡		
Group B										
Type I										
Entire S1 Titer	47		43 (91)	47 (100)	47 (100)	37		31 (84)	37 (100)	37 (100)
< 1:8	4		0 (0)	4 (100)	4 (100)	6		0 (0)	6 (100)	6 (100)
≥ 1:8	43		43 (100)	43 (100)	43 (100)	31		31 (100)	31 (100)	31 (100)
			‡					‡		
Type II										
Entire S1 Titer	47		47 (100)	47 (100)	47 (100)	37		37 (100)	37 (100)	37 (100)
< 1:8						0				
≥ 1:8	47		47 (100)	47 (100)	47 (100)	37		37 (100)	37 (100)	37 (100)
Type III										
Entire S1 Titer	47		10 (21)	46 (98)	47 (100)	37		8 (22)	35 (95)	37 (100)
< 1:8	37		0 (0)	36 (97)	37 (100)	29		0 (0)	27 (93)	29 (100)
≥ 1:8	10		10 (100)	10 (100)	10 (100)	8		8 (100)	8 (100)	8 (100)
			‡					‡		
Group C										
Type I										
Entire S0 Titer	39	14 (36)		39 (100)	39 (100)	33	5 (15)		31 (94)	33 (100)
< 1:8	25	0 (0)		25 (100)	25 (100)	28	0 (0)		27 (96)	28 (100)
≥ 1:8	14	14 (100)		14 (100)	14 (100)	5	5 (100)		4 (80)	5 (100)
		‡					‡			
Type II										
Entire S0 Titer	39	14 (36)		39 (100)	39 (100)	33	7 (21)		33 (100)	33 (100)
< 1:8	25	0 (0)		25 (100)	25 (100)	26	0 (0)		26 (100)	26 (100)
≥ 1:8	14	14 (100)		14 (100)	14 (100)	7	7 (100)		7 (100)	7 (100)
		‡					‡			
Type III										
Entire S0 Titer	39	1 (3)		38 (97)	39 (100)	33	1 (3)		33 (100)	33 (100)
< 1:8	38	0 (0)		37 (97)	38 (100)	32	0 (0)		32 (100)	32 (100)
≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)
		‡					‡			
Group D										
Type I										
Entire S0 Titer	25	8 (32)		25 (100)	25 (100)	24	2 (8)		24 (100)	24 (100)
< 1:8	17	0 (0)		17 (100)	17 (100)	22	0 (0)		22 (100)	22 (100)
≥ 1:8	8	8 (100)		8 (100)	8 (100)	2	2 (100)		2 (100)	2 (100)
		‡					‡			
Type II										
Entire S0 Titer	25	13 (52)		25 (100)	25 (100)	24	4 (17)		24 (100)	24 (100)
< 1:8	12	0 (0)		12 (100)	12 (100)	20	0 (0)		20 (100)	20 (100)
≥ 1:8	13	13 (100)		13 (100)	13 (100)	4	4 (100)		4 (100)	4 (100)
		‡					‡			
Type III										
Entire S0 Titer	25	1 (4)		25 (100)	25 (100)	24	1 (4)		24 (100)	24 (100)
< 1:8	24	0 (0)		24 (100)	24 (100)	23	0 (0)		23 (100)	23 (100)
≥ 1:8	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)	1	1 (100)		1 (100)	1 (100)
		‡					‡			

全ての時点で抗体価が得られたものを解析対象。
 階級間の比較: Fisher's Exact Test (†: p<0.05, ‡: p<0.01)

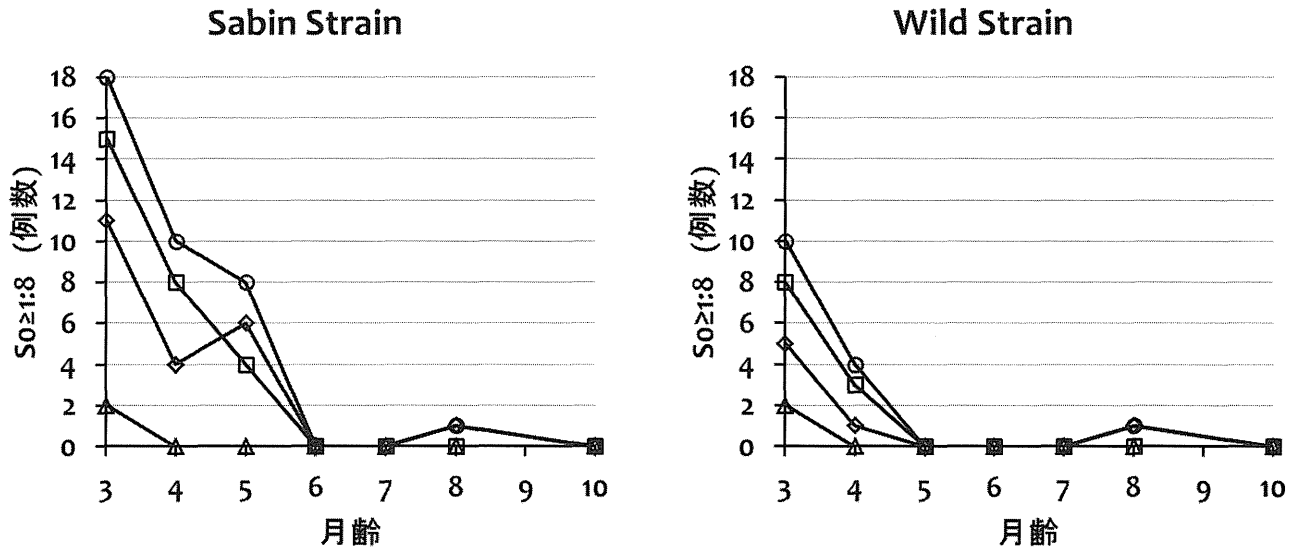


図 C-3. C・D 群 接種前抗体価が 1:8 以上を示した集団の月齢分布 (◇:Type I; □:Type II; △:Type III; ○:Any Types)

5) 費用対効果分科会

乳幼児に対する13価肺炎球菌ワクチンの臨床経済学 —7価ワクチンとの比較による定期予防接種化への検討—

研究分担者：星 淑玲（筑波大学医学医療系保健医療政策学研究員）

研究協力者：村澤 秀樹（筑波大学大学院人間総合研究科ヒューマン・ケア科学専攻大学院生）

アドバイザー：大久保一郎（筑波大学大学院医学医療系保健医療政策学教授）

研究要旨

本研究は、現在臨時特例交付金で実施中である乳幼児に対する7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-7）接種から現在承認申請手続中である13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-13）へ切り替える場合の臨床経済学分析を行い、PCV接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。肺炎球菌起因の髄膜炎、菌血症、肺炎、急性化膿性中耳炎などの罹患率および髄膜炎の後遺症の発現率に各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。ワクチン効果（菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果）は海外の文献から引用した。

A. 研究目的

肺炎球菌は乳幼児の髄膜炎、菌血症、肺炎、急性化膿性中耳炎などの主な起因菌であり、小児科領域感染症の起炎菌として重要な細菌である¹⁻³。病原性の強い肺炎球菌の侵襲性疾患の症状は進行が早く、適切な治療を行っても死亡例と後遺症残存例が少なくない^{1,2}。肺炎球菌感染症を引き起こす肺炎球菌には約90種類の血清型がある。蔓延している肺炎球菌血清型の分布は、年齢、時期および地域により異なるが、疾病原因となる血清型は世界的に共通である⁴。肺炎球菌関連疾患の治療に抗菌剤が使用されているが、近年では、広範囲の抗菌薬に対し耐性を獲得した「多剤耐性肺炎球菌」の増加が世界規模で報告されている⁵⁻⁷。こうした背景から、ワクチンによる小児の肺炎球菌性菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の予防が各国で注目されるようになった。

7価肺炎球菌ワクチン（PCV-7）は、2000年にアメリカで小児用の結合型肺炎球菌ワクチンとして最初に承認され、定期接種に導入された。2007年には、WHOは各国のnational immunization programmesに組み込むことを推奨した⁸。しかし、2009年に全菌株に対するカバー率がより高い10価（PCV-10）と13価（PCV-13）ワクチンが欧州で発売されると、PCV-7からPCV-10またはPCV-13への切り替えが各国で見られた^{8,9}。

それに連動して、切り替える際の判断に有用な臨床経済学の研究報告もこの二、三年で増加してきた。これらの研究では、PCV-7からPCV-10またはPCV-13への移行は費用対効果に優れると報告している。

一方、我が国ではPCV-7は2009年10月に承認された。2010年11月から各自治体は臨時特例交付金を用いて、本来自己負担であるPCV-7の接種を「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」（平成22年11月26日）で接種の助成事業を行っており、2013年度から定期接種化する予定である。一方、PCV-10とPCV-13は我が国ではまだ市販されていないが、PCV-13は現在承認申請手続中である。諸外国がPCV-7からPCV-10またはPCV-13の定期接種へ切り替えたことに鑑み、現在我が国で承認申請中のPCV-13がPCV-7に代わって定期接種になる可能性が考えられる。

保健医療資源は限られているため、公衆衛生プログラムとして各種プログラムの実施に関する判断には、経済評価の結果を踏まえた意思決定が望ましい。PCV-7の定期接種化に関する経済分析については既に我々は、国際学術誌に発表した¹⁰。この分析によると、乳幼児に対するPCV-7の定期予防接種は1QALY（質を調整した生存年）獲得あたり約700万円であることが示唆された。この値は、WHOが推奨しているcost-effectiveの基準（国民1人あたりのGDPの3

倍以下)¹²⁾、または米国のワクチンの開発と使用に関する委員会の“favorable”の基準(US\$100,000)¹¹⁾を下回ったものの、「極めて費用対効果に優れる」とは言い難いである。

以上の現状を踏まえ、本研究はPCV-7からPCV-13へ移行する場合の臨床経済学分析を行い、行政担当者の意思決定に資すること及びPCV接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて社会全体の視点から分析を行った。PCV-7とPCV-13の二つの接種プログラムを設定し、PCV-7からPCV-13への移行の効率性を評価した(参考のため、no programもモデルに入れた)。標準接種スケジュールは両ワクチン共通で、生後2か月から4週以上の間隔で3回(初回免疫)、12～15か月齢に更に1回接種(追加免疫)である。接種費用はすべて公費負担で、接種率はDPTの接種率を参考に76.1%と仮定した。初回免疫では接種者の、13.8%が単独接種、23.1%がHibワクチンと同時接種、63.1%が定期接種に規定されている他のワクチンと同時に接種、を受けると仮定した。追加免疫では同40.0%、0%、60%で接種を受けると仮定した¹³⁾。

効果の指標は「質調整生存年(Quality-adjusted life year、以下「QALY」とする)」を用いた。効率性の評価は以下の式を用いて求めた。

$$ICER = \frac{Cost_{PCV-13\text{vaccination programme}} - Cost_{PCV-7\text{vaccination programme}}}{Effect_{PCV-13\text{vaccination programme}} - Effect_{PCV-7\text{vaccination programme}}}$$

ICER: incremental cost-effectiveness ratio(増分費用効果比)

肺炎球菌関連疾患の予後のマルコフ・モデルは、神谷ら¹⁴⁾の年齢階級別髄膜炎・菌血症の年間罹病率と髄膜炎後の後遺症の発現率、山中ら(2008)¹⁵⁾と鈴木ら¹⁶⁾の報告から求めた急性中耳炎の罹病率、患者調査から求めた肺炎罹患率¹⁷⁾に、生命表¹⁸⁾と人口動態統計¹⁹⁾を組み合わせて作成した(図1)。1マルコフ・サイクルは1年とした。菌血症や髄膜炎は5歳未満児に特に多いため、モデルの時間枠は5年とし、5年目の時点で生存している者はその時点の年齢に応じた平均余命まで生きられると仮定した。後遺症が残る場合の平均余命はZhou et al.(2002)²⁰⁾が報告した障害者の平均余命を日米の平均余命の違いで調整

した。QALYを求めるための効用値(utility weight)はRozenbaumら²¹⁾から引用した。モデルに用いた確率および遷移確率は表2に示す。接種に伴う副反応はPCV-7とPCV-13の間で有意差が認められなかったため、モデルに副反応の組み入れを省略した^{22,23)}。接種しなかった者に対する集団免疫効果は考慮しなかった。

2歳以下の接種者に対するPCV-7の疾病予防効果はCochrane reviewから引用した^{24,25)}。髄膜炎と菌血症、急性中耳炎、入院肺炎に対する予防効果はそれぞれ、80%、54%と27%を用いた。一方、PCV-13の臨床効果(Effectiveness)は現時点では報告されてないため、他の先行研究の推定方法を参考に免疫原性の研究結果(Efficacy)と肺炎球菌関連疾患ごとの全菌株に対するワクチン血清型カバー率を用いて求めた。そのカバー率は、髄膜炎・菌血症7価で68.5%、13価で80.9%²⁶⁾；肺炎による入院同66.7%と81.0%²⁷⁾；肺炎球菌性急性中耳炎同68.2%と86.0%(<=2歳)、同48.5%と77.9%(3歳～5歳)²⁸⁾であった。3歳～5歳以下の接種者に対する髄膜炎・菌血症および肺炎による入院の予防効果は、毎年3%の低下を仮定した²⁹⁾。但し、米国で発売されているPCV-13(Prevenar 13®)の添付文書³⁰⁾に‘No efficacy data against otitis media were available for serotype 1, 3, 5, 6A, ‘F, and 19 A’が記載されているため、分析はBase-case A(PCV-7に比べ、PCV-13は急性中耳炎(AOM)に対する追加的な効果がない)とBase-case B(PCV-7に比べ、PCV-13はAOMに対する追加的な効果がある)の二通りを行なった。

1回あたりの接種費用(技術料を含む)はPCV-7で10,000円、PCV-13で13,000円³¹⁾とし、接種者全員が4回接種を受けると仮定した。モデルに定義された疾患に罹患した場合、または、後遺症になった場合の医療費は岩田(2008)³²⁾、神谷ら(2008)³³⁾および山中ら¹⁵⁾から引用した。Care-giverの生産性損失は、接種や疾病罹患時の受診・看護や後遺症の介護のための休業時間に単位時間あたりの賃金を乗じて求めた。接種に伴う1回あたりのcare-giverの休業時間は、単独接種の場合は4時間、Hibワクチンと同時接種の場合は1/2×4時間(PCVとHibワクチンは同じ助成事業によって同時に接種を開始されたため)、他の定期接種ワクチン同時接種の場合は0時間と仮定した。外来受診/入院に伴う1回/1日あたりのcare-giverの休業時間は4時間/8時間とした。外来受診の回数および入院日数は岩田ら³²⁾の報告から引用した。後遺症が残る場合のcare-giverの生産性損失は1日あたり8時間

とし、期間は子供が6歳まで続くと仮定した(6歳以降は就学または施設などを利用すると仮定する)。1時間の賃金は5歳以下乳幼児を持つ女性の多くを占めると思われる25~39歳女性の平均賃金1,328円³⁴⁾とした。モデルに組み入れた各種費用関連データは表2に示す。費用と効果の両方の割引率は3%を用いた³⁵⁾。

PCV-13の接種費用およびワクチン効果の不確実性を検証するために一元感度分析を行った。PCV-13の接種費用の下限値と上限値は、それぞれ、1万円(PCV-7と同額)と2万円(PCV-7の2倍)を用いた。PCV-7のワクチン効果の下限値はBase-caseの値の80%を、上限値はPCV-13のBase-caseの値を用いた。一方、PCV-13のワクチン効果の上限値はBase-caseの値の120%を、下限値はPCV-7のBase-caseの値を用いた。

本調査法は二次データを用いた研究であり、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上特別な審査は必要ではない。

C. 結果

表3は4通りの分析結果、すなわち、care-giverの生産性損失を含まないBase-case AとBase-case-Bとcare-giverの生産性損失を含むBase-case AとBase-case Bの結果を示す。生産性損失を含まない場合、PCV-7接種プログラムからPCV-13接種プログラムへの移行(以下、移行とする)は、追加的にQALYを獲得するとともに疾病治療のための医療費を減少させるが、減少された医療費は接種費用を相殺できないため増分費用を要する。ICER(1QALY獲得あたりの増分費用)はBase-case Aで37,722,901円、Base-case Bで343,830円であった。一方、生産性損失を含む場合では、Base-case Aは35,584,455円であったが、Base-case Bは接種によって節約された医療費と減少された生産性損失の合計が接種費用を上回るため移行は“gain more, cost less”、すなわち、費用節約的な結果であった。

図2は接種費用に対する一元感度分析を行なった結果を示す。Base-case Aでは、生産性損失の計上の有無にかかわらず、PCV-13の1回あたりの接種費用が11,000円(PCV-7の1.1倍)を上回るとICERが1,000万円/QALYを超え、接種費用が10,000円(PCV-7と同額)になると移行することにより費用節約的(Cost-saving)になる。Base-case Bでは生産性損失を含まない場合、接種費用が16,000円(PCV-7の1.6倍)を上回るとICERが1,000万円/QALYを超え、接種費用が12,000円(PCV-7の1.2倍)になると移行することにより費用節約的に

なる。一方、生産性損失を含むとICERが1,000万円/QALYを超える接種費用の閾値が19,000円(PCV-7の1.9倍)で、費用節約的になる閾値が16,000円となる。

図3はBase-case Bを用いてワクチン効果に対する一元感度分析を行なった結果を示す。ICERに最も影響を与える変数は1歳以上2歳未満の小児に対するPCV-13のAOMに対する防御効果であることが示された。この変数の下限値はICERをBase-caseの343,830円/QALYから1,231,763円/QALYまでに増加させ、一方、その上限値を用いて求めたICERは-550,960円/QALYとなり、費用節約的となった。

D. 考察

本研究は、PCV-7からPCV-13へ移行する場合の臨床経済学分析を二つのシナリオ、すなわち、Base-case A(PCV-13のAOMに対する効果はPCV-7と同等である)とBase-case B(PCV-13のAOMに対する効果は血清型1, 3, 5, 6A, F, と19 Aに拡大)を用いて行なった。

PCV-13の接種費用をPCV-7の1.3倍に設定した分析結果では、生産性損失を含まない場合、1QALY獲得あたりの費用が3,772万円(Base-case A)と34万円(Base-case B)であった。一方、生産性損失を含む場合は同3,558万円(Base-case A)と費用節約的(Base-case B)であった。AOMに対する追加的な効果の有無によって結果が大きく変化することが示され、効果に対する感度分析でも一致した結果がみられた。

接種費用に対する感度分析では、Base-case Aは生産性損失の計上の有無にかかわらずPCV-13の1回あたりの接種費用がPCV-7の1.1倍を超えると、ICERが1,000万円/QALYを上回る。一方、Base-case Bでは、PCV-13の1回あたりの接種費用がPCV-7の1.9倍を超えると、ICERが1,000万円/QALYを上回る。

我が国ではShiroiwaら³⁶⁾は医療介入のWillingness to pay(WTP)は1QALY当たり500万円と報告しているが、公衆衛生プログラムの経済評価におけるICERの解釈に関する判断基準、すなわちWTPについての報告はない。米国のワクチン開発プライオリティ委員会(Committee to Study Priority for Vaccine Development)は社会的立場からワクチンの開発および使用に対する経済評価を行い、またランク付けを行う際にはICERを用いて費用対効果分析を4つのレベルでおこなうことを提案している。1QALYあたり10,000~100,000ドル(約100万円~1,000万円)は“favourable”とされている¹¹⁾。これとは別に、WHOはGDP per

capitaの3倍という公衆衛生プログラムの閾値(おおよそ¥1,100万/QALY)を示している¹²⁾。以上のように、PCV-7からPCV-13への移行が医療経済の見地からは社会的に受容できるか否かの判断基準はあるものの、分析結果がAOMに対するPCV-13の効果に大きく依存している現段階では、その判断は難しいと考える。報告者らは今後も国内のAOMの疫学研究または、AOMの効果に対する新たなエビデンス、PCVの集団免疫などについて注意深く情報収集を行いたいと考えている。

E. 結論

PCV-13の接種費用をPCV-7の1.3倍に設定したベース・ケース分析では、移行は追加的にQALYを獲得することが示されたが、増分費用効果比はAOMに対するPCV-13の防御効果に大きく依存するため、移行は医療経済の見地からは社会的に受容できるかどうかの判断は難しいと考える。

参考文献

- 1) 砂川慶介、生方公子、千葉菜穂子他. 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2005~2006). 感染症学雑誌 2008;82:187-97.
- 2) 坂田宏. 小児におけるStreptococcus pneumoniae菌血症の臨床疫学的検討. 感染症学雑誌2005;79: 1-6.
- 3) 千葉菜穂子、長谷川恵子、小林玲子他. 化膿性髄膜炎例から分離されたStreptococcus pneumoniaeの疫学解析1993年から2002年の分離株について. 日本化学療法学会雑誌 2003;51: 51-60.
- 4) William P Hausdorff, Daniel R Feikin, Keith P Klugman. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. Lancet Infect Dis 2005; 5: 83-93.
- 5) 生方公子、小林玲子、千葉菜穂子、長谷川恵子他. 本邦において1998年から2000年の間に分離されたStreptococcus pneumoniaeの分子疫学解析. 日本化学療法学会雑誌2003;51:60-70.
- 6) Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, Ki HK, Oh WS, Suh JY, Peck KR, Lee NY, Yang Y, Lu Q, Chongthaleong A, Chiu CH, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Kumarasinghe G, Jamal F, Kamarulzaman A, Parasakthi N, Van PH, Carlos C, So T, Ng TK, Shibl A. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2101-7.
- 7) 生方公子. 子どもの感染症、現在(いま)治療上問題となる耐性菌 その検出法と分子疫学. 小児感染免疫 2008;20:153-62.
- 8) Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007;82(12):93-104.
- 9) WHO position paper on pneumococcal vaccines-2012. Wkly Epidemiol Rec 2012;(87)14:129-144. <http://www.who.int/wer>
- 10) Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan. Vaccine. 2012;30:3320-8.
- 11) Committee to Study Priorities for Vaccine Development, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Vaccine for the 21st century: a tool for decision making. Washington DC: National Academy Press, 2000.
- 12) World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. WHO Document Production Services: Geneva, Switzerland; 2008.
- 13) ファイザー株式会社製品情報センター. プレバナー®:水性懸濁皮下注. 参考資料. 東京: ファイザー株式会社;2012.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究(H19-21年度同号研究報告書)研究代表者神谷齊 2010.3.
- 15) 山中昇、保富宗城、杉田麟也. 肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用7日肺炎球菌ワクチン結合型ワクチンの医療経済効果. 小児科臨床 2008;61:2221-32.
- 16) 鈴木賢二、黒野祐一、小林俊光. 耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2008;26 (1) : 15-26. 32.
- 17) 患者調査
- 18) 生命表
- 19) 人口動態調査
- 20) Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. Pediatrics. 2002 Oct;110(4):653-61. 27.

- 21) Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010 2;340:c2509.
- 22) Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28(25):4192-203.
- 23) Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(6):1017-26.
- 24) Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parre RAN, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2
- 25) Jansen AGSC, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM, Sanders EAM. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001480. DOI: 10.1002/14651858.CD001480.pub3
- 26) Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, et al. Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother.* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 27) Tanaka J, Ishiwada N, Wada A, Chang B, Hishiki H, Kurosaki T, et al. Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Epidemiol Infect* 2012;140(6):1111-21.
- 28) Hotomi M, Billal DS, Kamide Y, Kanesada K, Uno Y, Kudo F, et al. Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *Clin Microbiol* 2008;46:3808-10.
- 29) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360(3):244-56. 30.
- 30) Prevnar 13[®](Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein)) [Package insert]. Philadelphia, USA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; 2010.
- 31) The Pharma Letter. Pfizer gets US FDA approval for Prevnar 13, a Wyeth drug with blockbuster sales outlook. 25 February 2010, London, UK.
- 32) 岩田敏、石和田稔彦、坂田宏、他. 肺炎球菌による小児髄膜炎・菌血症の疾病負担分析. *小児科臨床* 2008 ; 61 : 2206-2220.
- 33) 神谷斎、岩田敏、石和田稔彦、他. 小児用7加肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. *小児科臨床* 2008;61:2233-41. 1.
- 34) 平成21年賃金構造基本統計調査
- 35) Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L., "Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes," 3rd ed., Oxford University Press, Oxford, 2004.
- 36) Shirowa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* 2010;19(4):422-37.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. モデルに用いた確率, 遷移確率および効用値

Variable	Age groups					Reference
	0 to <1	1 to <2	2 to <3	3 to <4	4 to <5	
Annual incidence rates per 100,000 population						
Invasive pneumococcal disease cases: meningitis	7.46	3.83	1.11	0.94	0.27	14
Invasive pneumococcal disease cases: bacteraemia	15.2	45.4	12	5.8	4	14
Clinically diagnosed AOM episodes	103,100	113,881	67,160	52,589	40,371	15
All-causes hospitalised CAP	1,760	1,760	1,760	1,760	1,760	17
Proportion of meningitis that results to hearing impairment; %	3.3	3.3	3.3	3.4	3.4	14
Proportion of meningitis that results to neurological sequelae; %	15.7	15.7	15.7	15.6	15.6	14
Proportion of clinically diagnosed AOM episodes due to pneumococcus; %	34.1	34.1	34.1	34.1	34.1	16
Case fatality rate; %						
Bacteraemia	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	14
Meningitis	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	14
Hospitalised pneumonia	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	19
Vaccine effectiveness (VE) of PCV-7; %						26-28
In reducing vaccine serotype IPD	80.0	80.0	77.6	75.3	73.0	
In reducing vaccine serotype AOM	54.0	59.0	57.2	55.5	53.8	
In reducing hospitalised pneumonia	27.0	27.0	26.2	25.4	24.6	
Proportion of IPD episodes due to PCV-7 serotype; %	68.5					
Proportion of IPD episodes due to PCV-13 serotype; %	80.9					
Proportion of hospitalised CAP episodes due to PCV-7 serotype; %	66.7					
Proportion of hospitalised CAP episodes due to PCV-13 serotype; %	81.0					
Proportion of AOM episodes due to PCV-7 serotype; %	68.2	68.2	68.2	48.5	48.5	
Proportion of AOM episodes due to PCV-13 serotype; %	86.0	86.0	86.0	77.9	77.9	
Life expectancy of neurological sequelae	53.9					20
Life expectancy of Japanese population at age 5	74.9 male; 80.8 female					18
Utility weight						21
Healthy	1					
Hearing impairment	0.9					
Neurological sequelae	0.57					
Curable bacteraemia	0.9921					
Curable meningitis	0.9768					
Curable pneumonia	0.994					
AOM	0.995					
Death	0					

表2 各種費用

	Age groups				
	0 to <1	1 to <2	2 to <3	3 to <4	4 to <5
Direct medical Cost ;Yen					
bacteremia episode; survive	419,153	419,153	419,153	392,802	392,802
bacteremia episode; death	1,032,126	1,032,126	1,032,126	1,010,205	1,010,205
menigitis episode; survive	852,642	852,642	843,867	843,867	843,867
menigitis episode; death	1,470,421	1,470,421	1,470,421	1,510,669	1,510,669
pneumonia episode;survive	221,133	221,133	221,133	164,916	164,916
Otitis media episode	31,990	35,313	61,927	43,659	44,359
sequale: lost hearing*	79,422	79,422	79,422	78,057	78,057
sequale: other than deafness	420,464	420,464	420,464	380,671	380,671
Average hourly wage for Japnaese women labourers aged 25-39	1,328				
Care-giver's productivity loss (hours) per episode; hours					
Bacteremia episode	57.6	57.6	57.6	53.2	53.2
Menigitis episode	123.2	123.2	123.2	115.6	115.6
pneumonia episode	24.28	24.28	24.28	16.57	16.57
sequale: lost hearing	2920	2920	2920	2920	2920
sequale: other than deafness	2920	2920	2920	2920	2920
Otitis media episode	28.2	28.2	28.2	28.2	28.2
Cost of per vaccination; JPY	10,000				