

## 慢性呼吸器疾患患者における

### 20 価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性と安全性: 前向きコホート研究

森本康弘、中島啓、池田真輝、河合太樹	(亀田総合病院 呼吸器内科)
松居宏樹	(亀田総合病院 臨床研究支援室)
黒沼幸治	(札幌医科大学附属病院 呼吸器・アレルギー内科)
福島若葉	(大阪公立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学)

#### 【研究要旨】

【背景と目的】肺炎は世界的に主要な死亡原因の一つであり、肺炎球菌は、その中心的な起因菌である。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌性肺炎予防の重要な手段である。米国を中心に 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)を中心とした結合型ワクチンが定期接種に承認されており、PCV20 を主軸とした政策が世界的に行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20(プレバナー20®、ファイザー社)が薬事承認された。慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者となると考えられるが、慢性呼吸器疾患患者に限定した PCV20 の免疫原性を評価した研究はまだない。本研究では、慢性呼吸器疾患患者に対する PCV20 の免疫原性と安全性の評価を行う。そして、慢性呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与える因子を明らかにする。【対象】慢性呼吸器疾患を有する 65 歳以上の患者とする。【方法】研究デザインは単施設前向きコホート研究とする。調査票により患者情報、ワクチンによる副反応や安全性の情報収集を行い、ワクチン接種前、接種 1 か月後、接種 6 か月後の抗体価測定を行う。主要評価項目は 1 か月後の幾何平均抗体価とし、副次評価項目は 1 か月後の抗体陽転、半年後の幾何平均抗体価、半年後の抗体陽転、1 週間の副反応、6 か月間の有害事象とする。統計解析では、層別化解析により患者特性による免疫原性の違いや交絡因子の影響を検討する。また、多変量解析により免疫原性に関連する因子の検討を行う。【結果】2024 年 12 月に亀田総合病院臨床研究審査委員会で承認され、2025 年 1 月より症例登録を開始した。2026 年 3 月 31 日までに目標症例への到達を予定している。

#### A. 研究目的

肺炎は世界的に主要な死亡原因の一つであり、肺炎球菌は、その中心的な起因菌である。肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌性肺炎予防の重要な手段である。本邦では、2014 年 10 月に 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23)の高齢者への定期接種が開始された。しかし、小児への 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent Pneumococcal conjugate vaccine:

PCV13)導入により高齢者も含めた肺炎球菌感染症の血清型置換が生じ、PPSV23 の有効性低下が近年報告されている<sup>1</sup>。一方で、肺炎球菌結合型ワクチン(Pneumococcal conjugate vaccine: PCV)は PPSV23 よりも免疫原性が優れ、肺炎に対する有効性が一貫して保持されている<sup>2</sup>。20 価肺炎球菌結合型ワクチン(20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20)の免疫原性、有効性について近年報告がなされており、肺炎球菌ワクチン未接種の 19 歳以上の成人を対

象に米国で行われた臨床試験では、PCV20 単独接種は、PCV13 単独、あるいは PCV13 と PPSV23 の逐次接種と比較して、同等の免疫原性と安全性が示された<sup>3</sup>。米国を中心に PCV20 を中心とした結合型ワクチンが承認されており、PCV20 を主軸としたワクチン政策が世界的に行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20(プレベナー20®、ファイザー社)が薬事承認され、同年 9 月に改訂された「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」において任意接種として組み込まれた<sup>4</sup>。

慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者になると考えられる。しかし、慢性呼吸器疾患患者に限定した PCV20 の免疫原性を評価した研究はまだない。また全身性ステロイド、免疫抑制剤など呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与え得る因子について検討された研究はない。本研究では、慢性呼吸器疾患患者に対する PCV20 の免疫原性と安全性を評価することを主な目的とする。そして、慢性呼吸器疾患患者の免疫原性に影響を与える因子を明らかにする。

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

単施設、前向きコホート研究

研究実施施設：医療法人鉄蕉会 亀田総合病院

呼吸器内科

共同研究機関(抗体価測定):札幌医科大学附属病院

呼吸器・アレルギー内科

### 2. 対象

<適格基準>

#### 【選択基準】

以下 1)–4)の全てを満たすもの

1) 以下 a、b の両方を満たすもの

a. 65 歳以上

b. 呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、喘息、間質性肺炎)を有する

2) 亀田総合病院の外来患者

3) 自由意思で PCV20(プレベナー20®)を接種する者(初回接種)

4) 研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

#### 【除外基準】

1) PCV20(プレベナー20®)の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなもの

2) ワクチン接種時に発熱している者

3) ワクチン接種時に急性重症疾患を呈している者

4) 過去に 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13)または 15 価肺炎球菌結合型ワクチン(15-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV15)を接種したことがある者

5) 過去に PPSV23 を 2 回以上接種したことがある者

6) 過去 1 年以内に PPSV23 を接種した者

7) 悪性腫瘍を有する患者

8) その他の重篤な併存疾患のある患者(肝硬変、人工透析中、重症心不全を含む疾患で、研究責任者・研究分担者が重篤と判断した者)

9) 治療中の自己免疫疾患がある COPD あるいは喘息患者(間質性肺炎患者は自己免疫疾患があっても良い)

10) 微生物学的に証明された侵襲性肺炎球菌感染症に罹患したもの

11) 脾臓摘出術後のもの

12) 過去 1 カ月以内に抗菌薬やステロイドを必要とする急性疾患を経験した者

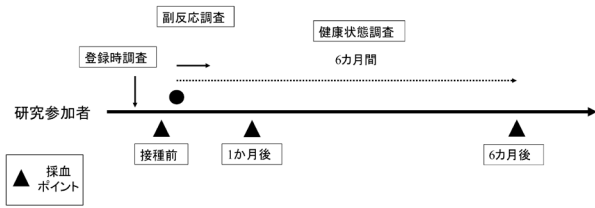
13) その他、研究責任者又は研究分担者が研究対象者として不相当と判断した者

### 3. 研究の手順

日本で接種可能な肺炎球菌ワクチンは、PPSV23、PCV20、15 価肺炎球菌結合型ワクチン(15-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV15)の 3 種類が存在する。それぞれのワクチンの特徴を説明した上で、患者には自由意思でワクチンを選択してもらう。本人の自由意思のもと PCV20 の接種を選択した患者にのみ、本研究の内容を説明して、希望した者が研究に参加する(図 1)。

図1 研究のシエーマ

●: ワクチン接種



### 抗体価測定

肺炎球菌抗体価測定のための採血(10mL)を、ワクチン接種前、ワクチン接種の1か月後、6か月後に実施する。全ての血清検体は、測定までの期間-20度で保管する。抗体価の測定は、札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座にて行う。重要な6個の血清型(3、6B、10A、14、19F、22F)について評価する。

### 情報収集

調査票(登録時調査、副反応調査・健康状態調査、終了時調査)による情報収集を実施する。ワクチンの安全性評価のため、接種後1週間の副反応および接種後6か月間のワクチン接種に起因するものと疑われる疾病等の発現について、副反応・健康状態調査票(研究参加者が記入)により情報収集を行う。

#### 1) 登録時

登録時調査票(医師記入用)により患者基本情報を収集する。年齢、性別、身長、体重、過去の肺炎球菌ワクチン接種歴、呼吸器疾患(COPD、喘息、間質性肺炎)の既往、喫煙歴、飲酒歴、肺炎の罹患歴、併存疾患、治療薬(ステロイド・免疫抑制薬の有無、投与量)、日常生活動作を記載する。

#### 2) ワクチン接種後

接種後1週間:副反応・健康状態調査票(参加者記入用)により副反応評価(局所反応、全身反応)を行う。  
接種後6か月:副反応・健康状態調査票(参加者記入用)により安全性評価(ワクチン接種と関連が疑われる重篤な事象、基礎疾患の悪化)、有効性評価(発熱、肺炎、入院、その他のイベント)を行う。

#### 3) 終了時

終了時調査票(医師記入用)によりワクチン接種から接種6か月後までの治療状況(COPD・喘息に対する生物学的製剤使用、全身性ステロイド・免疫抑制剤の有無、投与量)を記載する。

#### 4. 研究予定期間

##### 1) 症例登録期間

2024年12月5日～2026年3月31日

##### 2) 追跡期間

2024年12月5日～2026年10月31日

##### 3) 研究実施期間

2024年12月5日～2029年3月31日

#### 5. 有効性評価

[主要評価項目]

1か月後の幾何平均抗体価( $\mu\text{g/mL}$ )

[副次評価項目]

1か月後の抗体陽転(抗体価の2倍以上上昇)

半年後の幾何平均抗体価

半年後の抗体陽転(抗体価の2倍以上上昇)

1週間の副反応、6か月間の有害事象

#### 6. 統計解析

[目標症例数]

慢性呼吸器疾患患者 100例

[層別化解析]

交絡因子の影響を検討するために以下の因子\*の層別化解析を行う。

[多変量解析]

幾何平均抗体価(対数変換値)を目的変数とし、下記の因子\*を説明変数として重回帰分析を行う。抗体陽転を従属変数、下記の因子\*を独立変数としたロジスティック回帰分析にて、抗体陽転に対する各因子の調整オッズ比を算出する。

\* 年齢(2分位)、性別(男、女)、接種前抗体価、呼吸器疾患の種類(COPD、喘息、間質性肺炎)、PPSV23接種あり・なし、免疫抑制治療(なし、プレドニゾロン10mg/日未満、プレドニゾロン10mg/日以上 or プレドニゾロン+免疫抑制薬)

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床研究審査委員会にて2024年12月に承認され、施設長より亀田総合病院における実施許可を得た。また、札幌医科大学附属病院の臨床研究審査委員会でも審査を予定している。

### C. 研究結果

2025年1月より症例登録を開始している。2026年3月までに症例登録の完了を目指す。

## 参考文献

- 1) Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. *Vaccine*. 2022;40(46):6589-6598.
- 2) Nakashima K, Fukushima W. Strategies for pneumococcal vaccination in older adults in the coming era. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2328963.
- 3) Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(3):390-398.
- 4) 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). 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; 2024.

## D. 健康危険情報

なし

## E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## F. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし