

2024年10月27日

## 小児における肺炎球菌結合型ワクチンの定期接種に関する考え方

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会

### はじめに

肺炎球菌は、乳幼児の感染症の中で主要な病原体の一つであり、中耳炎、肺炎、菌血症・敗血症、細菌性髄膜炎など、多彩な感染症の原因となる。また、ときに後遺症を残す疾患を引き起こす原因としても知られている。日本では、沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7）導入前の小児侵襲性肺炎球菌感染症（Invasive Pneumococcal Disease : IPD）において、PCV7に含まれる7血清型（6B、14、23F、19F、9V、4、18C）が78.2%、PCV7には含まれず沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13）のみに含まれる6血清型（1、5、7F、3、6A、19A）が12.2%、これら以外の血清型が9.4%を占めていた<sup>1)</sup>。なお、その時点においては、血清型6Bが全体の30.3%を占める最も多く分離されていた血清型であった<sup>1)</sup>。

また、ベルギーにおける報告では、PCV13 から沈降 10 価肺炎球菌結合型ワクチン（10-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV10）へ定期接種ワクチンを変更した際に、PCV13に含まれ、PCV10に含まれていない血清型19Aが有意に増加を認めており<sup>2)</sup>、PCV13による予防効果が示されるとともに、かつて流行していた血清型がまだ残っていたことが示唆されている。このような経緯と現状を踏まえると、小児領域では、PCV7やPCV13で抑えてきた13血清型を今後も継続的に抑制し、新たな血清型を追加したPCVが求められている。加えて、新たなPCVでは血清型毎の免疫原性の評価についても注視していく必要がある。

さらに、ワクチンが導入される前のイギリスからの報告では、母体からの免疫移行を含めても、0歳時でのIgG抗体の濃度は低く、IPDの報告が0歳児で多かったことが示されている<sup>3)</sup>。日本においても髄膜炎については0歳児で最も多かったという報告があり<sup>4)</sup>、初回免疫の重要性と追加免疫でのブースト（免疫増強）効果が期待され、初回免疫として0歳児で3回接種、追加免疫として1歳以上で1回接種のスケジュールで定期接種が行われている。

### 本邦において使用可能な小児に対する肺炎球菌ワクチンについて

小児に対する肺炎球菌ワクチンに関しては、2013年11月から定期接種ワクチンとして、PCV13が10年以上にわたり使用されていたが、2023年に、沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン（15-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV15）が国内で製造販売承認され、2024年4月から定期接種で使用可能となった。また、2024年3月には、沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン（20-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV20）が国内で製造販売承認され、2024年10月から、PCV13に代わり定期接種で使用可能となった。

## **PCV15**

PCV15 は、PCV13 に含まれる 13 種類の血清型に、血清型 22F、33F を加えた 15 種類の血清型の莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素（CRM197）を結合したタンパク結合型ワクチンである。免疫原性を向上させるために、キャリアタンパク質の結合法を変更するなど改良と検討を重ねている。健康乳児を対象とした国内第Ⅲ相試験において、PCV15 接種群の 3 回接種後 30 日目の PCV13 と共通する 13 血清型の血清型特異的 IgG 抗体保有率および血清型特異的 IgG Geometric mean concentration : GMC（幾何平均抗体濃度）は PCV13 接種群に対する非劣性を示した。また、PCV15 固有の 2 血清型においては、血清型特異的 IgG 抗体応答を誘導した。PCV15 の 4 回皮下又は筋肉内接種時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは PCV13 と同様であったとされる<sup>5)</sup>。また、オプソニン活性応答についても可能な限り全例で測定され、IgG と同様の結果を示した。PCV15 の筋肉内接種の免疫原性は健康乳児を対象とした国内第Ⅰ相試験で検討され、皮下接種時と同様であった。また本試験では DPT-IPV との同時接種についても検討され、相互の影響は認められなかった<sup>6)</sup>。なお、海外データではあるが、早産児を対象とした解析においても良好な免疫原性と忍容性が確認されている<sup>7)</sup>。この他、鎌状赤血球症、HIV 感染症、同種造血幹細胞移植を受けた小児においても、PCV13 と比較し良好な免疫原性を示した<sup>8, 9, 10)</sup>。また、海外の第Ⅲ相試験において、7 か月-17 歳の未接種あるいは価数の少ないワクチン接種が行われた者に対して PCV15 によるキャッチアップ接種を行った結果、PCV13 と比較し良好な免疫原性が認められた<sup>11)</sup>。PCV15 は、18 歳未満の小児の IPD 予防として接種が可能である。また、PCV15 は PCV13 と同様に、すべての年齢の肺炎球菌感染症に対するリスクの高い者に接種が可能であり、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine : PPSV23）とともに使用することで、より効果的な感染症予防が期待できる<sup>12)</sup>。

## **PCV20**

PCV20 は、PCV15 に含まれる 15 種類の血清型に血清型 8、10A、11A、12F、15B を加えた 20 種類の血清型の莢膜多糖体に無毒性変異ジフテリア毒素（CRM197）を結合したタンパク結合型ワクチンである。日本人の健康乳幼児を対象とした PCV20 の安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相試験結果によると、PCV20 皮下接種群で主要評価項目である 3 回目接種 1 か月後の各血清型特異的 IgG 抗体保有率は、PCV13 との共通血清型のうち、血清型 6A 及び 6B を除く 11 血清型で、また、追加された 7 血清型のうち血清型 10A 及び 12F を除く 5 血清型で、PCV13 皮下接種群に対する非劣性基準を満たした。非劣性基準を満たさなかった血清型については、主要評価項目以外の有効性評価項目の結果を含めた総合的な考察に基づいて評価し、オプソニン活性応答を含む免疫原性について、PCV13 と同様の免疫応答が示唆され、追加免疫により初回免疫後よりも高い免疫原性が確認された。また、PCV20 筋肉内接種群は皮下接種群と比較し同等の免疫原性を示した。安全性に関しては、PCV20 筋肉内接種群と皮下接種群の安全性と忍容性プロファイルは同様であったが、局所反応は筋肉内接種群の方が、発現割合が低かった<sup>13)</sup>。PCV20 は、6 歳未満までの小児の IPD 予防として接種が可能である。また、肺炎球菌感染症に対するハイリスク者に対しては、全年齢において

PCV20 の接種が可能となっている。

## **PCV15/PCV20 接種の実際（定期接種ワクチンとして接種する場合）**

接種対象は、2 か月齢以上 5 歳未満である。

### 1. 標準的な接種スケジュール

2 か月齢以上 7 か月齢未満で接種を開始する。初回免疫は、1 回 0.5mL ずつを 3 回、いずれも 27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種については、12 か月齢未満までに完了する。追加免疫は、12 か月齢以降、標準として 12～15 か月齢の間に行う。追加免疫は、1 回 0.5mL を 1 回、皮下又は筋肉内に注射する。ただし、3 回目接種から 60 日間以上の間隔をおく。

### 2. 生後 2 か月齢以上 7 か月齢未満に接種を開始出来なかった者に対する対応

#### a. 7 か月齢以上 12 か月齢未満で接種を開始する場合

初回免疫は 1 回 0.5mL ずつを 2 回、27 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。追加免疫は 1 回 0.5mL を 1 回、2 回目の接種後 60 日間以上の間隔で、12 か月齢以降、皮下又は筋肉内に注射する。

#### b. 12 か月齢以上 24 か月齢未満で接種を開始する場合

1 回 0.5mL ずつを 2 回、60 日間以上の間隔で皮下又は筋肉内に注射する。

#### c. 24 か月齢以上で接種を開始する場合

1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。

### 3. 他のワクチンとの接種間隔について

他の不活化ワクチンと同様に、接種間隔の定めは置かず、同時接種についても、医師が特に必要と認めた場合に行うことができる。

### 4. PCV15 と PCV20 の交接種について

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で提示された資料においては、PCV20 を基本とするとの記載があるが<sup>14)</sup>、PCV15 の使用を否定するものではない。また、PCV15 で接種を開始することも予防接種実施規則上、認められている。なお、PCV15 と PCV20 はともに PCV13 との比較試験を行っているが、PCV15 と PCV20 との直接比較試験は行っておらず、データも集積されていない<sup>15,16)</sup>（2024 年 10 月時点）。

PCV20においては、薬事審査において、PCV13 から PCV20 に切り替えて接種した場合の安全性・有効性が認められていることから、PCV13 から PCV20 への切り替えは可能とする。一方、PCV15 から PCV20 に切り替えて接種した場合の安全性・有効性は確立していないことから、PCV15 で接種を開始した場合には、原則としては PCV15 で接種を行う。

なお、2024 年 9 月 27 日に改正された予防接種実施要領<sup>17)</sup>には、「小児の肺炎球菌感染症の予防接種にあたっては、同一の者には、過去に接種歴のあるワクチンと同一の種類ワクチンを使用することを原則とするが、ある回数投与した後に転居した際、転居後の定期接種を実施する市町村において、PCV20 の接種しか実施していない等の理由により、原則によることができないやむを得ない事情があると当該市町村長が認める場合には、PCV15 で接種を開始した者について、残りの接種を PCV20 を用いて行って差し支えないこととする」と記載されている。また、「原則として PCV20 を使用することとするが、当面の間、PCV15 も使用できること。また PCV13 を使用して 1 回目、2 回目又は 3 回目までの接種を終了した者の接種について、残りの接種は、PCV20 を用いて行うことを原則とするが、PCV15 を用いて行うこともできる」とも記載されている。

## 5. 長期療養特例

定期接種の対象年齢の間において長期にわたり療養を必要とする疾病で定期接種を受けることができなかつたと認められる場合、該当する特別の事情がなくなった日から起算して 2 年を経過する日までの間、定期接種の対象者として取り扱う（ただし、6 歳未満）。

## 諸外国における状況について

海外の主要国においては、PCV15 と PCV20 が使用可能となっている（一部は PCV13）。米国やカナダにおいては、定期接種のワクチンとして PCV15 と PCV20 は並列に表記されており、どちらを使用することも可能となっている<sup>18,19)</sup>。EU においては、PCV20 が 2023 年に製造販売承認を受けたが、これまでの PCV13 と PCV15（初回免疫 2 回+追加免疫 1 回）とは異なり、PCV20 は臨床試験における免疫原性の状況から、初回免疫として 3 回、追加免疫として 1 回接種のスケジュール（初回免疫 3 回+追加免疫 1 回）となっている<sup>20)</sup>。これらを受け、最近ドイツにおける定期接種は PCV13 または PCV15 を継続することが示された<sup>21)</sup>。このように米国の Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP や EU では、PCV15 と PCV20 のどちらも使用可能なワクチンとして並列に推奨されている。

## 供給に関する懸念

本邦において、小児に対するワクチンはインフルエンザ、B 型肝炎ウイルス、ロタウイルス、5 種混合、ヒトパピローマウイルスなど多くのワクチンで 2 種類以上流通しており、そのうち 1 種類のワクチンを推奨することはされておらず、安定した供給体制が維持できる状況となっている。予防接種基本計画（ワクチンの生産体制及び流通体制）に記載されている通り、供給面を考慮して、2 種類以上のワクチンが使用可能な状況にしておくことが小児における定期接種ワクチンとして望ましい。

## まとめ

上記の本邦における状況及び課題等を踏まえ、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会は、以下 3 点の注意喚起を行う。

- ①2024 年 10 月以降は、PCV15 および PCV20 の両ワクチンが定期接種ワクチンとして使用されるようになったこと
- ②予防接種実施要領上は、PCV20 と同様に PCV15 も使用可能であること
- ③交接種データがない点を考慮し、PCV15 および PCV20 で開始した被接種者については原則同一ワクチンで接種を完了すること

## 文献：

- 1) Suga S, Chang B, Asada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2015; 33: 6054-60.
- 2) Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 127-136.
- 3) Baler P, Borrow R, Findlow J, et al. Age-stratified prevalences of pneumococcal-serotype-specific immunoglobulin G in England and their relationship to the serotype-specific incidence of invasive pneumococcal disease prior to the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14(11): 1442-50
- 4) 厚生労働省、国立感染症研究所. 感染症週報 (*Infectious Diseases Weekly Report Japan*) 2012 年 第 16 週 (4 月 16 日~4 月 22 日) : 14 巻 16 号
- 5) 沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) バクニューバンス®水性懸濁注シリンジ (V114) 臨床試験成績等の概要. 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資料 (2023 年 12 月 20 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001225298.pdf> (参照 2024-9-7)
- 6) Ishihara Y, Kuroki H, Hidaka H, et al. Safety and immunogenicity of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japanese healthy infants: A Phase I study (V114-028). *Hum Vaccin Immunother*. 2023; 19(1): 2180973.
- 7) Chapman T, Patel SM, Flores SA, et al. Safety and Immunogenicity of V114 in

- Preterm Infants: A Pooled Analysis of Four Phase Three Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2023; 42(11): 1021-1028
- 8) Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv.* 2023; 7(3): 414-421
  - 9) Wilck M, Barnabas S, Chokephaibulkit K, et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS.* 2023; 37(8): 1227-1237
  - 10) Wilck M, Cornely OA, Cordonnier C, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM). *Clin Infect Dis.* 2023; 77(8): 1102-1110
  - 11) Bannietts N, Wysocki J, Szenborn L, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of catch-up vaccination regimens of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants, children, and adolescents (PNEU-PLAN). *Vaccine.* 2022; 40(44): 6315-6325
  - 12) 日本感染症学会. ガイドライン・提言. 「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 (第 2 版)」 (2023 年 9 月 11 日). [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi\\_230913.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/64haienlinenashi_230913.pdf) (参照 2024-9-7)
  - 13) 沈降 20 価肺炎球菌ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) プレベナー20®水性懸濁注臨床試験成績等の概要. 第 61 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資料 (2024 年 7 月 18 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001276358.pdf> (参照 2024-9-7)
  - 14) 第 61 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 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001276351.pdf> (参照 2024-10-10)
  - 15) バクニュバンス®水性懸濁注シリンジ. 添付文書: [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631140KG1020\\_1\\_04/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631140KG1020_1_04/) (参照 2024-10-10)
  - 16) プレベナー20®水性懸濁注. 添付文書: [https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic\\_med?japic\\_code=00071371](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00071371) (参照 2024-10-10)

- 17) 予防接種実施要領（令和6年9月27日改正）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/001092480.pdf>（参照 2024-10-10）
- 18) CDC. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) for children aged <2 years.  
[https://www.cdc.gov/acip/grade/pcv20-child.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV20-child.html](https://www.cdc.gov/acip/grade/pcv20-child.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/PCV20-child.html)（参照 2024-10-10）
- 19) National Advisory Committee on Immunization. Recommendations for public health programs on the use of pneumococcal vaccines in children, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines.  
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-recommendations-public-health-programs-use-pneumococcal-vaccines-children-including-use-15-valent-20-valent-conjugate-vaccines.html>（参照 2024-10-10）
- 20) European Medicines Agency. Prevenar 20.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/prevenar-20-previously-apexnar-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/prevenar-20-previously-apexnar-epar-medicine-overview_en.pdf)（参照 2024-10-10）
- 21) Robert Koch Institut. Stellungnahme der STIKO zur Anwendung des 20-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV20) im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/31/Art\\_01.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/31/Art_01.html)  
（参照 2024-10-10）