

1

2

3

4

5

6

7

8

9 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン
10 作業チーム報告書（案）

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
23 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン作業チーム
24

1 「ファクトシート追加編」
2
3
4

5 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 ((Hib)ワクチンの経済評価
6
7

8 (3) 医療経済効果
9
10

11 1. 先行研究
12
13

14 Pubmed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究による結果を
15 表 1 に示した。研究によって手法は様々である。国内では、神谷ら¹⁾が Hib ワ
クチン接種による Hib 髄膜炎に対する費用削減効果を、決定木を用いて分析し
16 ている。Hib 髄膜炎の罹患率を人口 10 万人あたり 8.5 人とし、その 14% に後
17 遺症が発生、4.7% が死亡すると仮定した場合、ワクチンの導入により後遺症と
18 死亡による生産損失を含めた疾病負担推計結果では、ワクチンを導入した場合
19 に年間 82 億円の費用削減が期待できると結論している。尚、この研究におい
20 ては、ワクチン接種費用（技術料込み）を 1 回 7000 円で 4 回接種、計 28000
21 円と設定し、分析において割引率は採用していない。
22
23

24 国外では、Zhou ら²⁾が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防接
25 種を導入した場合の費用効果分析と費用便益分析を実施している。その結果、
26 保健支払者の視点、社会の視点いずれからも費用削減に働き、その削減費用は
27 それぞれ 793 億円、1745 億円としている。また、費用効果分析の結果では
28 1QALY 獲得のためのコストは約 29 万円であり費用対効果に優れている結果と
29 なった。この分析においては髄膜炎の 1 歳未満の罹患率は 10 万人あたり 101
30 人から 179 人とわが国の罹患率に比較し高いものであった。また、一人当たり
31 のワクチン接種費用（技術料込み）を 3 ~ 4 回接種で計約 8000 円と設定し、
32 割引率 3 % を使用している。
33

34 韓国においても決定木を用いて費用便益分析を行っている³⁾。49 万人の乳児
35 に対し一人当たりワクチン接種費用（技術料込み）を計 3 回接種で計 5200 円
36 でワクチン接種を導入した場合、ワクチン導入費用は 25 億 6 千万円に対し、
37 医療費削減は 19 億 8 千万円であり、費用便益比は 0.77 と費用対便益は優れて
38 いない結果となった。5200 円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接
39 種となった場合に費用が 35% 削減されるということを見込んで接種費用を低め
40 に設定したものである。尚、この研究において用いた 5 歳未満の Hib 感染症罹
41 患率は人口 10 万人当たり 8.1 であり、また割引率は 5% を用いている。
42

スロベニアでは、5 歳未満 Hib 感染症罹患率が 10 万人当たり 16.4 人として、
18200 人の乳児にワクチン接種した場合の費用便益分析を行っている⁴⁾。その
結果、支払者の立場からは 92 万円費用増加に働くが、社会の視点では 1557 万
円の削減に働く結果となった。尚、この研究では一人当たりのワクチン接種費
用（技術料込み）を 3 回接種で計 2050 円と仮定し、割引率は 5% を使用して
いる。

1 表 1 Hib ワクチンの医療経済評価の文献レビュー

国 筆頭著者、年	ワクチン 対象者、設定コスト	結果
日本 神谷 2006 ¹⁾	2,4,6 ヶ月と 1 歳 (4 回投与) 28,000 円	社会の視点で 82 億円の費用削減
USA Zhou 2002 ²⁾	2, 4, 6 ヶ月 (3 回又は 4 回投与) 8000 円	支払者の視点で 793 億円の削減、社会の視点で 1745 億円の削減 29 万円／QALY 獲得
Korea Shin 2008 ³⁾	2, 4 ヶ月と 1 歳 (3 回投与) 5200 円	社会の視点で 6 億 2 千万円ワクチンコストが上回る。費用便益比 0.77
Slovenia Pokorn 2001 ⁴⁾	2, 4, 6 ヶ月 (3 回投与) 2050 円	支払者の視点で 92 万円コストが上回る。社会の視点では 1557 万円の削減。

2 注) 換算レート (2010 年 10 月 4 日現在)

日本円	米ドル	ユーロ	ウォン
100	1.198	0.871	1351

3

4 2. 厚生労働科学研究班による分析

平成 21 年 0 歳人口による出生コホート (107.8 万人) を対象に、Hib ワクチンを投与した場合と投与しなかった場合の QALY (quality-adjusted life year) 並びに医療費の比較を行った。先行研究に従い決定木モデルを使用し、Hib 感染症を菌血症、髄膜炎、菌血症以外の Hib 非髄膜炎に分け、これまでに報告された疫学資料^{5),6),7)}から 5 歳未満罹患率、致死率、後遺症発生率などの疫学パラメータを設定した。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い分析期間は生涯、割引は年率 3% とし、感度分析で年率を 0% から 5% に変化させた場合の影響を見た。また、医療費に関しては保健医療費のみを考慮した場合（支払者の視点）と、保健医療費に加え、非保健医療費と生産性損失を考慮した場合（社会の視点）に分けて分析を行った。急性医療費および後遺障害による医療費等に関するデータは神谷らの先行研究に従った。また、ワクチン接種費用は、8,694 円を一回分とし、4 回接種計で一人当たり 34,776 円とした。疫学パラメータについては、外来ベースの菌血症の罹患率を 5 歳未満人口 10 万人当たり 50 人、そのうち髄膜炎により入院に至る罹患率を同 10 人、菌血症、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院に至る罹患率を 20 人とした。入院したもののが致死率を 2%、延命したもののがうち、精神遲滞、麻痺、難聴がそれぞれ 3.5%、3.5%、5.0% の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は MR ワクチンの現状値の 94.3% としたが、集団効果を考慮し 100% の Hib 感染症抑制効果があるものとした。その結果、この集団が 5 歳に到達するまでの菌血症による外来受診数、髄膜炎入院者数、非髄膜炎による入院者数はそれぞれ、2,690 名、538 名、1,076 名と推計された。また、そのうち死亡数は 34 名、後

1 遺障害者数 67 名となり、これらはワクチン接種によりいずれも 0 名になると
2 した。

3 費用対効果の結果を表 2 に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じ
4 た場合の効用値 (QOL 値) を難聴 (0.675) 、精神遅滞 (0.350) 、麻痺
5 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の損失
6 QALY は 0 となるため、ワクチン未接種の場合の損失 QALY2201 がそのまま
7 QALY 増分となる。一方、費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺
8 症にかかる費用が減ることによって、保健医療費としてはコホート全体で総額
9 106.7 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 348.4 億円と高額となるため
10 に、増分費用効果費 (ICER) は 1,098 万円／QALY となった。これは割引率
11 を 0% とした場合には 280 万円／QALY と大幅に減少した。

12 一方、非保健医療費および生産性損失まで加えて社会の視点より費用比較分
13 析を行った結果、ワクチン接種導入により、221.3 億円の増大となった。割引
14 率を 0% とした場合には逆に 35.2 億円の増大に留まった。さらに、死亡損失を
15 考慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は 0.38 とコストが便益
16 を大幅に上回る結果となつたが、これも割引率を 0% とすると算出すると、
17 0.95 となり、便益とコストがほぼ同じになった。

18 今回の推計では、ワクチン接種費用を任意接種下の現状にあわせて一人当たり
19 34,776 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 21000 円とすれば割
20 引率 3% を採用しても 1QALY 獲得費用は 500 万円以下となり、費用対効果に
21 優れると判断されるレベルとなる。

22 表 2 Hib ワクチンの費用対効果推計

23 <費用効用分析> ワクチン接種費と医療費を考慮

支払者の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	32,320*	0	32,320	348.4	0.0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
総コスト	32,320	9,910	22,410	348.4	106.8	241.6.
損失 QALY					0	2201
						2201

26 1 QALY を獲得するための費用 : $(348.4 \text{ 億円} - 106.8 \text{ 億円}) / 2201 = 1098 \text{ 万円}$
27 感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、1 QALY の獲得に必
28 要な費用は 280 万円～1,970 万円となる。

29 * : 接種率 94.3% かつ接種時期によりコストを時間割引しているため 34,766
30 円より減額。

1 <費用比較分析> 生産性損失を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
副反応費用	0	0	0	0	0	0
投入費用合計	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失	4,720	6,590	-1,870	50.8	71.4	-20.6
疾病費用合計	4,720	16,500	-11,780	50.8	178.2	-127.4
総費用	37,040	16,500	-20,540	399.2	178.2	-221.0

2 費用比較 221.3 億円の増大

3 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、35.2 億円～273.2 億
4 円増大となる。

5

6 <費用便益分析> 死亡損失費用を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
生産性損失も考 慮	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
副反応費用	0	0	0	0	0	0
投入費用合計	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失	0	6,590	-6,590	0	71.4	-20.6
死亡損失	0	620	-620	0		-5.6
便益費用合計	32,320	17,120	-15,200	348.4	183.8	-164.6

7 費用便益比：便益費用合計／投入費用合計 = 132.6 億円／348.4 億円 = 0.381

8 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、費用便益比は 0.95～
9 0.22 となる。

10

追加参考文献

1. 神谷齊, 宮崎千明, 中野貴司, 佐々木征行. インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. 日本小児科学会雑誌 2006; 110:1214-21.
2. 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;110:653-61.
3. Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of haemophilus influenzae type B immunization in Korea. J Korean Med Sci. 2008;23:176-84.
4. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Slovenia. Vaccine. 2001;19:3600-5. .
5. 神谷 齊, 宮村 達男, 岡部 信彦他 平成 19 年－21 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康安全確保総合研究分野 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究) 「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」 総合報告書
6. 西村龍夫, 深澤満, 吉田均, 他. b 型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度. 日児誌 2008;112:1373-1378
7. Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED, Outcome of children with occult bacteremia caused by Haemophilus influenzae type b. Pediatr Infect Dis J 1992 Jul;11:516-20
平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」
赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
○佐藤 敏彦 (北里大学医学部付属臨床研究センター)
白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
田倉 智之 (大阪大学 医学部)
平尾 智広 (香川大学 医学部)
○和田 耕治 (北里大学 医学部)
(○班長、○Hib ワクチン担当)

「評価・分析編」

1. 対象疾病の影響について

Haemophilus influenzae type b (Hib)は肺炎球菌とともに小児の侵襲性細菌感染症 (invasive bacterial infection) の2大病原菌である。Hibによる侵襲性細菌感染症には菌血症、細菌性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関節炎などがある。近年、わが国では Hib 侵襲性感染症の増加がみられている。

注) 侵襲性細菌感染症は通常無菌とされている血液、関節内液、髄液などから細菌が検出される感染症であり、一般的な肺炎等は含まれない。

(1) 臨床症状

① 菌血症

多くは発熱を主症状とする潜在性菌血症 (occult bacteremia) として発症し、他の重症侵襲性感染症の前病態とされる。菌血症に比較的多い合併症には眼窩蜂巣炎などの顔面の蜂巣炎がある。Hib 菌血症は肺炎球菌菌血症に比較して高率に髄膜炎の合併や続発がみられる。まれに、敗血症性ショックにより死亡にいたることがある。

② 細菌性髄膜炎

多くは発熱で始まり、けいれん、意識障害へと進行し、抗菌薬治療にも関わらず死亡することもある。一部は、突然のショック症状や意識障害で発症し短期間で死亡にいたる。

③ 急性喉頭蓋炎

高熱、咽頭痛で発症し、嚥下困難、流涎がみられる。頸の挙上、開口および前傾姿勢が特徴とされ、急激に進行する気道閉塞による死亡も多い。

(2) 疫学状況

① 感染源と感染経路

保菌者からの気道分泌物によるヒトヒト感染である。

② 保菌率

乳幼児における鼻咽頭での Hib の保菌率は 2~3%^{1,2)} である。Hib 髄膜炎の発症がみられた保育集団での保菌率は 36.3~37.5%^{3,4)} と高率である。

③ Hib 侵襲性感染症の発症頻度

わが国では、発熱児に血液培養や髄液培養を施行せずに抗菌薬を投与する医療が広く行われている。このため、髄膜炎を含めた侵襲性細菌感染症例において菌の検出ができなくなる症例が多くなり、病院ベースでのサーベイランスによる発症頻度は過少に報告されていると推測される。実際に、IASR (31:92-93, 2010) による 2006 年~2009 年の細菌性髄膜炎の報告例の約半数は原因菌不明とされている。さらに現状のサーベイランスでは全数報告が必ずしも保証されたものでないことにも注意が必要である。2008 年と 2009 年に 10 都道府県で施行されたわが国で最も大規模なサーベイランス報告 (IASR 31 : 95-96, 2010) では、Hib 髄膜炎の発症頻度は 5 歳未満小児人口 10 万人あたり 7.5~8.2、全国で年間 403~443 例とされ、非髄膜炎の侵襲性細菌感染症（多くは菌血症）の頻度は、5 歳未満小児人口 10 万人あたり 3.7~5.4、全国で年間 203~294 例とされている。これに対して、抗菌薬投与前に血液培養を施行する方針

に基づいた診療を行っている小児科診療所 3 施設からの報告⁹⁾では 5 歳未満小児人口 10 万人あたりの髄膜炎および非髄膜炎（全例菌血症）の罹患率はともに 30.9 (10.0~72.1 : 95%CI) 、全国で年間 1,700 例 (550~3,966 例 : 95%CI) となり、Hib ワクチン導入前の海外諸国と同程度の発症頻度となっている。

(ア) 菌血症

侵襲性細菌感染症で最も頻度が高い。5 歳未満で 38°C 以上の発熱児の 0.2% 程度が肺炎球菌や Hib などの菌血症に罹患している⁵⁾が、臨床症状のみではウイルス感染症との区別はできない。Hib や肺炎球菌結合型ワクチン導入以前の米国で、発熱児の外来診療における事実上の診療ガイドラインとされてきた Baraff の診療指針⁶⁾に従って血液培養を行えば 5.4~13.1% で菌血症がみられる。分離菌の 70~85% が肺炎球菌であり Hib が 10~15% である。ただ、髄膜炎などの合併や続発は Hib 菌血症で 20~50% であり肺炎球菌菌血症の 1~2% と比較して高率である⁷⁾。発熱のみを症状とする Hib の潜在性菌血症 69 例の検討では 44 例 (64%) が重症感染症を併発し、このうち 17 例が髄膜炎 (25%) であった⁸⁾。わが国における外来診療をベースとした報告⁹⁾では 5 歳未満小児人口 10 万人あたりの Hib 菌血症（髄膜炎、蜂巣炎を含む）の罹患率は 61.8 (29.7~113.6 : 95%CI) 、全国で年間 3,399 例 (1,634~6,248 例 : 95%CI) となる。ちなみに、肺炎球菌菌血症の罹患率は 328 (249~428 : 95%CI) 、全国で年間 18,027 例 (13,529~23,520 例 : 95%CI)¹⁰⁾ とされている。

注) Baraff の診療指針：感染病巣不明の発熱児に対する検査所見に基づいた診療指針であり、3 カ月～3 歳未満で 39°C 以上の児には血液検査を施行し、白血球数 15,000/ μ l 以上の場合は菌血症を疑い血液培養を施行し、セフトリアキソン (CTRX) 50mg/kg の非経口投与（米国では筋注）をおこなう。しかし、Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの導入後の米国では、両ワクチンの接種が確認できれば注意深い経過観察のみでよいとされている¹¹⁾。

(イ) 髄膜炎

小児細菌性髄膜炎の原因菌では Hib が 60~70% 、肺炎球菌が 20~25% とされている。通常、先行する菌血症から続発する。Hib 髄膜炎は 1 歳未満での発症が最も多いが、近年は 6 カ月未満での発症が増加し低年齢化がみられ、3 カ月未満 3% 、3~6 カ月未満 10% 、6 カ月～1 歳未満 33% 、1 歳～1 歳 6 カ月未満 17% 、1 歳 6 カ月～2 歳未満 12% となっている。

2008 年と 2009 年に施行された 10 都道府県におけるサーベイランス報告 (IASR 31 : 95-96, 2010) では、Hib 髄膜炎の発症頻度は 5 歳未満小児人口 10 万人あたり 7.5~8.2 、全国で年間 403~443 例とされる。これに対して、外来診療をベースとした報告では 30.9 (10.0~72.1 : 95%CI) 、全国で年間 1,700 例 (550~3,966 例 : 95%CI)⁹⁾ である。

Hib 髄膜炎の死亡率は 0.4~4.6% 、聴力障害を含む後遺症率は 11.1~27.9% とされる。また、後遺症が無いと判断された乳児期の髄膜炎例で、16 歳の時点での学力低下が認められたとする報告もある³⁹⁾。

(ウ) 急性喉頭蓋炎

1 多くは Hib が原因菌とされ菌血症を伴う。発症頻度は Hib 侵襲性細菌感染症
2 のなかで 7~9%とされる。死亡率は 7.0~9.8%とされる。

3 (3) 早期診断および抗菌薬による予防・治療

4 わが国における侵襲性細菌感染症への対応は発熱児に対する経口抗菌薬による
5 発症予防と、発症後の非経口抗菌薬による治療であった。ここでは細菌性髄膜
6 炎の早期診断の可能性および抗菌薬投与による発症予防の可能性について検討
7 する。

8 ① 髄膜炎の早期診断

9 細菌性髄膜炎の確定診断は髄液からの細菌分離となる。しかし、Hib 髄膜炎を
10 含む細菌性髄膜炎を発熱の早期に診断することは実際には困難である。Hib お
11 よび肺炎球菌による髄膜炎の発熱 2 病日までの症状および検査所見についての
12 検討¹²⁾では、大泉門膨隆および髄膜刺激徵候は Hib で 16%、肺炎球菌で
13 17%、痙攣は Hib で 13%、肺炎球菌で 20%にみられるのみで早期診断として
14 の有用性は少ない。臨床症状による重症度判定法である Acute Illness
15 Observation Scale (AIOS)¹³⁾で検討しても、重症判定例は Hib で 35%、肺
16 炎球菌で 15%にすぎない。Baraff の基準を充たす例も Hib、肺炎球菌とともに
17 28%である。Hib での白血球数は平均 $13800 \pm 6700/\mu\text{L}$ であり多くは
18 $15000/\mu\text{L}$ 以下であった。CRP 値は発熱 2 病日では全例 5.0mg/dl 以上であったが、発熱 1 病日では 2.0mg/dl 未満が 47%であった。このように現在の医療
19 水準では Hib を含む細菌性髄膜炎を臨床症状や検査所見で発熱早期に診断する
20 ことは困難である。

21 注) AIOS : 米国的小児救急医療での臨床症状による重症疾患の評価法。

22 ② 抗菌薬投与による発症予防

23 発熱のみを症状とする潜在性菌血症における抗菌薬投与の効果を検討する。
24 外来診療における Hib による潜在性菌血症では、髄膜炎 (25%) を含む重症細
25 菌感染症が 64%に続発する⁸⁾。抗菌薬の効果に関しては、対象数が少ないが
26 抗菌薬の経口投与例で 50%、非経口投与例で 40%が髄膜炎を続発したとの報
27 告がある¹⁴⁾。肺炎球菌による潜在性菌血症では抗菌薬の非投与例で 2.7%、抗
28 菌薬の経口投与例で 0.8%が髄膜炎を続発したが有意差はなかった¹⁵⁾。さらに、
29 抗菌薬の経口投与で 0.7%、非経口投与でも 0.9%が髄膜炎を発症したが有意差
30 はみられていない¹⁶⁾。このように Hib や肺炎球菌の菌血症に対しての抗菌薬
31 投与は経口および非経口に関わらず、髄膜炎等の重症感染症の続発を完全に予
32 防することはできない。

33 ③ 薬剤耐性の問題

34 2000 年以降の 10 年間で細菌性髄膜炎由来の *H. influenzae* では BLNAR¹⁷⁾ が
35 急速に増加し、2009 年には 60%を超え、その他の BLPACR 等の耐性と合わせ
36 ると 90%に達している。このように、Hib 髄膜炎に対する抗菌薬治療が急速に
37 困難な状況となっている。

38 注) BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant),

39 BLPACR (β -lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant)

40 ④ まとめ

1 現在の医療水準では、Hib 髄膜炎や肺炎球菌髄膜炎に対して、発熱早期の菌
2 血症段階での抗菌薬投与による発症予防や重篤な症状出現前の早期診断による
3 早期治療開始はともに不可能である。さらに、髄膜炎発症後の抗菌薬治療が薬
4 効耐性菌の急増で困難な状況となっている。

5

6 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

7 (1) ワクチン製剤の説明

8 ヘモフィルス b 型(Hib)ワクチンは、防御抗原である *Haemophilus*
9 *influenzae* b 型莢膜多糖 ポリリボシリルリビールリン酸(PRPs)を主成分とする。
10 しかし、多糖単独では、乳幼児において未熟なB細胞に認識されにくいため、
11 Tリンパ球を介した充分な免疫効果を得るために、キャリア蛋白を PRPs に結
12 合させたものを抗原とする。キャリア蛋白として使用されているのは、破傷風
13 毒素を不活化したトキソイド、遺伝子変異株が産生する毒素活性のないジフテ
14 リア毒素蛋白、髄膜炎菌の外膜蛋白複合体である。現在国内で承認され接種が
15 開始されているのは、そのうちの破傷風トキソイド結合体で、单味ワクチンで
16 ある。海外で接種されているものには、ジフテリア、破傷風、百日咳(DTP)の
17 三種混合ワクチンと Hib ワクチンが同包されている四種ワクチン、B型肝炎ワ
18 クチンや不活化ポリオワクチンを加えた 5 種以上の多種ワクチンがある。

19 現在国内では、キャリア蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)を
20 使用し、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含有するワクチンの第 1 相
21 臨床試験が実施中である。

22 (2) 予防接種の効果はどうか

23 ① 免疫原性

24 月齢 2~6 ヶ月の乳児を対象とした Hib ワクチンの免疫原性に関する国内臨
25 床試験において、初回(3回)接種後および追加接種後の感染防御レベル抗体
26 価(0.15μg/ml)と長期感染防御レベル抗体価(1μg/ml)の保有率について検
27 討されている。初回接種後の感染防御レベル抗体保有率は 99.2%、長期感染防
28 御レベル抗体保有率は 92.4%であり、追加接種後にはいずれも 100%であった。
29 抗体応答は、諸外国における臨床試験と比べて遜色のない結果であった¹⁶⁻¹⁸。

30 ② 有効性に関する諸外国からの報告

31 既に Hib ワクチンを定期接種に位置付けている諸外国からの報告により、
32 Hib ワクチンの定期接種としての導入によって、短期間に、Hib による髄膜炎
33 及び侵襲性感染症が激減することが実証されている。例えば、米国では 5 歳未
34 満における侵襲性 Hib 感染症が 1989 年から 1995 年で 99% 減少、スウェーデ
35 ンでは 1992 年からの 2 年で Hib 髄膜炎が 92% 減少したことが報告されており、
36 その他先進国のみならず、発展途上国を含めた多くの国からも同様の報告がな
37 されている¹⁹⁻²³。これらは、重篤な Hib 感染症の予防における Hib ワクチン
38 の極めて高い有効を反映していると考えられる。このように、高い有効性が実
39 証されているワクチンが、本邦では未だ定期接種として導入されておらず、そ
40 の接種率は低いものである(千葉県において 2009 年に実施された調査では
41 10.8%)。本邦においても、Hib ワクチン定期接種化により、Hib 髄膜炎を含
42 めた侵襲性感染症、およびそれらによる後遺症や死亡が、短期間に激減するこ

1 とが期待される。罹患率のデータに差があることなどから正確な推定は困難で
2 あるものの、諸外国からの報告を基にすると、具体的には5年程度以内に90%
3 を超える減少が期待される。

4 ③ 集団免疫効果

5 髄膜炎と侵襲性感染症以外の結果指標を用いて、Hibワクチン定期接種導入
6 前後のHibによる疾病負担の変化を検討した報告は乏しい。例えば、Hibによる
7 局所感染症（肺炎、中耳炎など）の減少が認められるか、などについて髄膜
8 炎を含めた侵襲性感染症のような科学的知見の集積は得られていない。しかし、
9 Hibワクチン定期接種化によって、小児のHib保菌率が低下したことが諸外国
10 における複数の調査で確認されている^{24,25)}。このことは、定期接種化によって、
11 侵襲性感染症に加え、局所性感染症による疾病負担の軽減を期待できることに
12 ついて、一定の科学的根拠を提供する。また、Hibワクチン定期接種化により、
13 非接種児においてもHib髄膜炎の発症が激減したことが報告されている（デン
14 マークからの報告では、3年6ヶ月で94%の減少）²⁶⁾。この集団免疫効果によ
15 って、ワクチン接種前の乳児、何らかの事情によりワクチン接種をうけること
16 ができなかった乳幼児、あるいはワクチン接種をうけたものの十分な抗体を獲得
17 できなかった乳幼児に関してもHibによる疾病負担の軽減を期待することができる。
18 保菌率の低下によるHib感染症の減少を期待するため、また集団免疫効果を得るためにも、任意ではなく定期接種として高い接種率を得ることが肝要である。

21 ④ 医療現場への影響

22 発熱を主訴とした小児の外来受診の多くは、自然軽快が期待されるウイルス
23 感染症であるが、稀に死亡や後遺症の危険を有する細菌性髄膜炎等の侵襲性細
24 菌感染症が紛れ込んでいる。これらの疾患は、発症早期の鑑別診断が実際上困
25 難である。すなわち発熱児の外来診療には、稀に侵襲性細菌感染症が続発する
26 医療上のリスク、及びその続発症に対して担当医師が過失責任を問われる司法
27 上のリスクを常に伴っている。これらのリスクの存在が、以下の2点で小児医
28 療の健全化を阻む要因となっている。① 小児救急医療の場において、発熱児に
29 対して常に侵襲性細菌感染症の可能性を考慮せざるを得ず、発熱早期で状態が
30 良好な場合においても受診を勧めざるをえない状況であり、小児救急医療現場
31 の疲弊を招いている。② 本邦では発熱児に対して一律に抗菌薬を投与する医療
32 行為が広く行われており、薬剤耐性菌が蔓延する原因となっている。しかし、
33 侵襲性細菌感染症の可能性が否定し難い状況においては、このような医療行為
34 を一概に不適切とみなすこともできない。

35 Hibワクチン（及び小児用肺炎球菌ワクチン）が定期接種として導入された
36 場合、発熱児が侵襲性細菌感染症に罹患している可能性は大きく減少すること
37 となり、上記の状況が改善されることが期待される。① 小児救急医療の場にお
38 いて発熱児に対する最初の対応は、Hibワクチン（及び小児用肺炎球菌ワクチ
39 ン）接種歴の確認となる。両ワクチンの接種者では症状が重篤でない限り早急
40 な受診の必要性は大きく減少し、小児救急医療現場の精神的・身体的負担を軽
41 減することが可能となる。② 発熱児に対する抗菌薬処方状況の改善が期待され
42 る。

(注) 小児救急医療の場での発熱児への対応について：わが国的小児における侵襲性細菌感染症の原因菌は、新生児期および乳児期早期を除いて Hib と肺炎球菌の 2 菌種のみと理解してよい。海外諸国では髄膜炎菌も無視できないが、わが国では髄膜炎菌による侵襲性感染症は激減し、現在では年間一桁であり通常考慮する必要はない。小児の感染病巣不明の発熱に対しての検査所見に基づいた指針は、米国で Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入前の事実上のガイドラインであった Baraff の指針のみである⁶⁾。ただ、Baraff の指針には限界があり、わが国での髄膜炎症例での検討⁴⁾では、発熱早期では Hib 髄膜炎で 20% 程度、肺炎球菌髄膜炎で 50% 程度の感度しかもっていない。以下で、Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入の前後における Baraff の指針の有効性について検討する⁷⁾。

- ① Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入前に、全例に Baraff の指針を適応した場合： Hib 髄膜炎の年間発症数を 1,000 例とした場合、発症数を減少させることはできないが 200 例程度を軽症化することができる（probable meningitis：血液培養は陽性となるが髄液培養は陰性となる）。肺炎球菌髄膜炎の年間発症数を 200 例とした場合、約 100 例の発症を阻止できる。このために必要な血液検査件数（CBC 等）は、日本における菌血症の発症数約 20,000 例（9,10）からみて年間 60 万件となり、血液培養および CTRX の静脈内投与例が 20 万件になると推測される。
- ② Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入後に、全例に Baraff の指針を適応した場合： Hib 髄膜炎の年間発症数はワクチンの有効率を 95% とした場合 50 例となり、このうちの 10 例程度を軽症化することができる。肺炎球菌膜炎の年間発症数は 7 倍の肺炎球菌ワクチンのカバー率を 75% とした場合 50 例程度となり、このうちの 25 例程度の発症を阻止できる。両ワクチンの導入後も Baraff の指針の対象数の減少はほとんどないと予測されるため、年間に Hib 髄膜炎例を 10 例軽症化し、肺炎球菌髄膜炎を 25 例発症阻止するために、年間に血液検査を 60 万件行い、血液培養および CTRX の静脈内投与を 20 万件行うことになる。このように検査所見に基づいた Baraff の指針による対応はあまりにも過剰であり、正当な診療指針とみなすことはできなくなる。
- このため、Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入後の発熱児への最初の対応は両ワクチンの接種状況の確認となり、両ワクチンの接種完了が確認された場合は、現在の米国での対応（11）と同様に一般状態が重症でなければ、検査等は行わず臨床症状のみによる経過観察で十分であると判断される。また、このような認識は小児医療に従事する医師に共有される必要がある。もちろん Hib や肺炎球菌による侵襲性細菌感染症以外の尿路感染症などの細菌感染症の可能性は残るが、これらの疾患の多くは緊急の対応が必要な疾患ではない。小児 ER における 2 歳未満の発熱児への対応を両ワクチンの接種完了群と非完了群を比較した報告では、血液検査+血液培養の施行率は 7.0% と 26.6%、ceftriaxone 投与率は 1.3% と 5.3%、入院率は 1.4% と 4.0% と両ワクチンの接種完了群での対応が大幅に簡素化されている⁴⁰⁾。
- (3) この予防接種の目的は何か

1 侵襲性 Hib 感染症は一旦発症すれば、これまで健康であった小児が現在の医
2 療レベルをもってしても、致死率は 1~3%、20~30%が後遺症を残しており、
3 予後の樂観できない疾患である。また最近の耐性菌の増加もあり、薬剤治療が
4 難渋するようになってきている。本ワクチンを導入することで、患者数、本疾
5 患による後遺症、死亡者数を減少させることは明確であり、本予防接種を導入
6 する目的は「侵襲性 Hib 感染症の Elimination である」。

7 (注) 現在、侵襲性 Hib 感染症の Elimination という定義は存在しないが、こ
8 こでは、ワクチン導入により侵襲性 Hib 感染症が 90%以上減少することとす
9 る。そのためには、接種率を 90%以上に保っている国では、2 年から 6 年の間
10 で 90%以上の減少が報告されていることから、我が国でも、90%以上の接種
11 率を達成し、その後その接種率が保たれることが必要となる。

12

13 (4) 予防接種の安全性はどうか

14 Hib ワクチン（破傷風トキソイド結合体）国内導入後に 1,768 件に行われた
15 健康状態調査において、重篤な副反応発生は認められず、安全なワクチンである
16 と考えられた。本調査では、全身反応の認められなかった症例が 72%で、全
17 身反応ありの症例では咳・鼻汁 18%、発熱 14%、嘔吐・下痢 7.4%等が認めら
18 れた。4 例に熱性痙攣が認められたが、4 例とも発症日が接種 5 日後以降であ
19 り、ワクチン接種に伴う副反応とは考えにくかった。局所反応が認められなか
20 った症例が 67%で、局所反応ありでは、発赤 28%、腫脹 17%、硬結 9.4%で、
21 直径 11cm 以上の発赤を認めた症例は 6 例だけであった。

22 ワクチン製剤の恒常的な安全性確保のため、市販前にロット毎に国家検定が
23 行われる。Hib ワクチンの検定項目は、多糖含量試験（PRP 含有量）、エンド
24 トキシン試験、および、異常毒性否定試験である。キャリア蛋白として使用さ
25 れる破傷風トキソイドの無毒化試験および力価試験によるロット毎の品質管理
26 も重要と考えられる。

27

28 (5) 医療経済的評価はどうか

29 ①先行研究

30 Pubmed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究による結果を
31 表 1 に示した。研究によって手法は様々である。国内では、神谷ら¹⁾が Hib ワ
32 クチン接種による Hib 骨膜炎に対する費用削減効果を、決定木を用いて分析し
33 ている。Hib 骨膜炎の罹患率を人口 10 万人あたり 8.5 人とし、その 14%に後
34 遺症が発生、4.7%が死亡すると仮定した場合、ワクチンの導入により後遺症と
35 死亡による生産損失を含めた疾病負担推計結果では、ワクチンを導入した場合
36 に年間 82 億円の費用削減が期待できると結論している。尚、この研究におい
37 ては、ワクチン接種費用（技術料込み）を 1 回 7000 円で 4 回接種、計 28000
38 円と設定し、分析において割引率は採用していない。

39 国外では、Zhou ら²⁾が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防
40 接種を導入した場合の費用効果分析と費用便益分析を実施している。その結果、
41 保健支払者の視点、社会の視点いずれからも費用削減に働き、その削減費用は

1 それぞれ 793 億円、1745 億円としている。また、費用効果分析の結果では
2 1QALY 獲得のためのコストは約 29 万円であり費用対効果に優れている結果と
3 なった。この分析においては髄膜炎の 1 歳未満の罹患率は 10 万人あたり 101
4 人から 179 人とわが国の罹患率に比較し高いものであった。また、一人当たり
5 のワクチン接種費用（技術料込み）を 3~4 回接種で計約 8000 円と設定し、割
6 引率 3%を使用している。

7 なお米国の現状は、民間の健康保険加入者に対する Hib ワクチン 1 回接種費
8 用は\$38.7（ワクチン価格が\$23.61、接種費用が\$15.09）であり、計 4 回接種で
9 は\$154.8、約 13,000 円となっている。公費負担による健康保険未加入者に対
10 する Hib ワクチン 1 回接種費用は\$13.85（ワクチン価格が\$8.83、接種費用が
11 \$5）であり、計 4 回接種では\$55.4、約 4,600 円となっている

12 (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm#pediatric>)。医療経済学的な評価を考える上では、このような費用の
13 差異について考えて置く必要がある。

14 韓国においても決定木を用いて費用便益分析を行っている³⁾。49 万人の乳児
15 に対し一人当たりワクチン接種費用（技術料込み）を計 3 回接種で計 5200 円
16 でワクチン接種を導入した場合、ワクチン導入費用は 25 億 6 千万円に対し、
17 医療費削減は 19 億 8 千万円であり、費用便益比は 0.77 と費用対便益は優れて
18 いない結果となった。5200 円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接
19 種となった場合に費用が 35% 削減されるということを見込んで接種費用を低め
20 に設定したものである。尚、この研究において用いた 5 歳未満の Hib 感染症罹
21 患率は人口 10 万人当たり 8.1 であり、また割引率は 5% を用いている。

22 スロベニアでは、5 歳未満 Hib 感染症罹患率が 10 万人当たり 16.4 人として、
23 18200 人の乳児にワクチン接種した場合の費用便益分析を行っている⁴⁾。その
24 結果、支払者の立場からは 92 万円費用増加に働くが、社会の視点では 1557 万
25 円の削減に働く結果となった。尚、この研究では一人当たりのワクチン接種費
26 用（技術料込み）を 3 回接種で計 2050 円と仮定し、割引率は 5% を使用して
27 いる。

28 ②厚生労働科学研究班による分析

29 2. 厚生労働科学研究班による分析

30 平成 21 年 0 歳人口による出生コホート（107.8 万人）を対象に、Hib ワクチ
31 ンを投与した場合と投与しなかった場合の QALY (quality-adjusted life
32 year) 並びに医療費の比較を行った。先行研究に従い決定木モデルを使用し、
33 Hib 感染症を菌血症、髄膜炎、菌血症以外の Hib 非髄膜炎に分け、これまでに
34 報告された疫学資料^{5),6),7)}から 5 歳未満罹患率、致死率、後遺症発生率などの
35 疫学パラメータを設定した。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評
36 価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」
37 に従い分析期間は生涯、割引は年率 3% とし、感度分析で年率を 0% から 5% に
38 変化させた場合の影響を見た。また、医療費に関しては保健医療費のみを考慮
39 した場合（支払者の視点）と、保健医療費に加え、非保健医療費と生産性損失
40 を考慮した場合（社会の視点）に分けて分析を行った。急性医療費および後遺
41 障害による医療費等に関するデータは神谷らの先行研究に従った。また、ワク
42

1 チン接種費用は、8,694 円を一分とし、4 回接種計で一人当たり 34,776 円と
2 した。疫学パラメータについては、外来ベースの菌血症の罹患率を 5 歳未満人
3 口 10 万人当たり 50 人、そのうち髄膜炎により入院に至る罹患率を同 10 人、
4 菌血症、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院に至る罹患率を 20 人とした。入院
5 したものとの致死率を 2%、延命したものうち、精神遅滞、麻痺、難聴がそれ
6 ぞれ 3.5%、3.5%、5.0% の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は MR
7 ワクチンの現状値の 94.3% としたが、集団効果を考慮し 100% の Hib 感染症抑
8 制効果があるものとした。その結果、この集団が 5 歳に到達するまでの菌血症
9 による外来受診数、髄膜炎入院者数、非髄膜炎による入院者数はそれぞれ、
10 2,690 名、538 名、1,076 名と推計された。また、そのうち死亡数は 34 名、後
11 遺障害者数 67 名となり、これらはワクチン接種によりいずれも 0 名になると
12 した。

13 費用対効果の結果を表 2 に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じ
14 た場合の効用値 (QOL 値) を難聴 (0.675)、精神遅滞 (0.350)、麻痺
15 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の損失
16 QALY は 0 となるため、ワクチン未接種の場合の損失 QALY2201 がそのまま
17 QALY 増分となる。一方、費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺
18 症にかかる費用が減ることによって、保健医療費としてはコホート全体で総額
19 106.7 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 348.4 億円と高額となるため
20 に、増分費用効果費 (ICER) は 1,098 万円/QALY となった。これは割引率
21 を 0% とした場合には 280 万円/QALY と大幅に減少した。

22 一方、非保健医療費および生産性損失まで加えて社会の視点より費用比較分
23 析を行った結果、ワクチン接種導入により、221.3 億円の増大となった。割引
24 率を 0% とした場合には逆に 35.2 億円の増大に留まった。さらに、死亡損失を
25 考慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は 0.38 とコストが便益
26 を大幅に上回る結果となったが、これも割引率を 0% とすると算出すると、
27 0.95 となり、便益とコストがほぼ同じになった。

28 今回の推計では、ワクチン接種費用を任意接種下の現状にあわせて一人当た
29 り 34,776 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 21,000 円とすれば割
30 引率 3% を採用しても 1QALY 獲得費用は 500 万円以下となり、費用対効果に
31 優れると判断されるレベルとなる。

32 3. 予防接種の実施について

33 (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

34 ① 必要な接種率

35 本予防接種を導入する目的は、侵襲性 Hib 感染症の Elimination である。こ
36 の Hib 感染症の Elimination に必要なワクチン接種率の算出には、Hib 感染症
37 における基本再生産率 (R_0) の算出が必要である。ただ、Hib 感染症は通常な
38 んら症状のない Hib の保菌者からの感染によるものであるため、基本再生産率
39 は一人の保菌者から新たに何人の保菌者が発症するのかに置き換えて解釈され、
40 その値は 3.275³⁴⁾ と推計されている。この値を基にした Elimination に必要な
41 ワクチン接種率 ($1 - 1/R_0$) は 70% と計算される。ただ、これらの数値は基礎

1 データの不足を補うための仮定を多用して算出したもので、あくまで推測値と
2 理解されるべきである。必要なワクチン接種率は、Hibによる侵襲性感染症を
3 事実上根絶している先進海外諸国でのワクチン接種率を参考にすべきである。
4 WHOは先進工業国では92%、米国では2009年の19-35ヶ月児での初期3回
5 接種の接種率を92.9%と報告しており、これらを目標にすべきであると考える。
6 ②効果の持続期間

7 予防接種の効果の持続期間は、自然的なブースター効果などもあって明確な
8 数字はないが、少なくとも侵襲性感染に対して高い感受性のある期間の間は効
9 果があることが証明されている³⁵⁾。

10 ② キャッチアップ接種の必要性

11 イタリアの一地域で1歳児へのワクチン接種率が26%であったにもかかわらず、1~4歳児のキャッチアップ接種率が31-53%となったところ、この結果5
12 歳以下の侵襲性Hib感染症が91%減少したという報告³⁶⁾から、導入時のキャ
13 ッチアップ接種による集団免疫効果とキャッチアップ接種の重要性が述べられ
14 ており、またWHOも導入時のキャッチアップ接種によって、より速やかに疾
15 病の減少効果があることを記述している。

16 (2)ワクチンは導入可能か

17 ①需給状況

18 ア. 国内外で承認されているワクチンについて

19 Hibの莢膜多糖であるPRPそのものを主成分とした第一世代のワクチン
20 は乳児期の感染予防効果が不十分であったことから、PRPをキャリア蛋白に結
21 合させた結合体ワクチンが開発された。Hib結合体ワクチンのうち、PRP-D、
22 HbOC、PRP-OMP及びPRP-Tの4種は抗体誘導能のみならず感染予防効果
23 も明確であり、これらが定期接種に組み込まれた国では、Hib髄膜炎の発症を
24 ほぼ完全に抑制することに成功している。これらのうち、PRP-OMPは抗体産
25 生の立ち上がりが早いことから、ハイリスク群の感染予防に有用である。PRP-
26 Tは確実な感染予防効果及びDTaP等との混合ワクチン化が容易なことから、
27 スタンダードなワクチンとして世界各国で使用されている。現在国内では、キ
28 ャリア蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)を使用し、アジュバ
29 ントとしてリン酸アルミニウムを含有するワクチンの第1相臨床試験が実施中
30 である。海外で承認されているワクチンは表1を参照していただきたい。

31
32
33

表1 承認を受けたHib結合体ワクチン*

略称	製造業者	1 dose当たりの多糖量	キャリア蛋白	1 dose当たりのキャリア蛋白量	アジュバントの有無	販売国
PRP-D	Connaught (現Sanofi Pasteur)	25 μg	ジフテリアトキソイド	18 μg	なし	販売中止
HbOC	Wyeth	10 μg	CRM ₁₉₇	20 μg	なし	発展途上国中心
PRP-OMP	Merck & Co.	15 μg	髄膜炎菌B群外膜蛋白	250 μg	なし	米国等
PRP-T (SP)	Pasteur Mérieux (現Sanofi Pasteur)	10 μg	破傷風トキソイド	20 μg	なし	先進国中心に100カ国以上 DTaPとの混合ワクチンが主流
PRP-T (GSK)	SmithKline Beecham (現GlaxoSmithKline)	10 μg	破傷風トキソイド	30 μg	なし	先進国中心に100カ国以上 DTaPとの混合ワクチンが主流
Vaxem Hib	Novartis	10 μg	CRM ₁₉₇	25 μg	リン酸アルミニウム (1.36 mg)	イタリア、タイ等

*国際的に流通しているHib結合体ワクチンを承認を受けた順に記載した。この他に地域的に製造されているHib結合体ワクチンも複数存在する。

出典:各製品の添付文書又は製品情報概要書(Summary of Product Characteristics)

出典:檜山義雄 インフルエンザ菌 b型結合体ワクチン.医学の歩み 2010 ; 234 : 195~200

イ. 発売後の使用状況と今後の供給体制

① DPT との同時接種に関する製造販売後臨床試験結果： 製造販売業者において製造販売後臨床試験が実施されており、その内容は日本小児科学会誌に投稿中である。それによると以下のとくである。³⁷⁾

1)DPT 単独接種試験と ActHIB・DPT 併用接種試験間で、DPT 関連抗体価の保有率に大きな差は認められなかった。

2)感染防御レベル以上の抗 PRP 抗体の抗体保有率は、ActHIB 単独接種試験(第Ⅲ相)で 92.4% (110/119) 、ActHIB・DPT 併用接種試験で 95.7% (178/186) であり、両試験間で大きな差は認められなかった。

3)副反応発現状況は、各ワクチン接種 7 日後までに発現した副反応において、全身性反応の発現率が ActHIB・DPT 併用試験において若干高い傾向が認められたが、ActHIB・DPT 併用接種時に副反応による試験中止症例は認められておらず、ActHIB・DPT 併用により臨床的に問題とされるものはなかった。

以上の結果より、DPT との同時接種に可能であることが確認された。

② アクトビズの供給見通し： 製造会社から 2009 年中の毎月平均出荷実績： 約 7~8 万本、2010 年 1 月より毎月約 10 万本供給予定、2010 年 7~9 月より毎月約 20 万本供給予定、2010 年 10 月以降毎月約 40 万本供給予定と発表されている。2010 年 10 月にて予約で供給できていない積み残し分が解消されるため、10 月以降は需要量に応じて供給する。具体的には 2009 年 4 月~2010 年 3 月 97 万本(実績)、2010 年 4 月~2011 年 3 月 250 万本(計画)、2011 年 4 月~2012 年 3 月 550 万本(計画)となり、定期接種化されても供給不足にはならないと計算されている。

また、供給に必要な国家検定の体制については、行政的に検討が行われている。

②勧奨される具体的な実施要領
ア. 接種スケジュール(添付文書)

1 1) [用法・用量]

2 本剤を添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とする。

3 ・初回免疫：通常、3 回、いずれも 4～8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、
4 医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。

5 ・追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔において、1 回皮下に注射
6 する。

7 2) 用法・用量に関する接種上の注意

8 (a) 接種対象者・接種時期

9 本剤の接種は 2 カ月齢以上 5 歳未満の間にある者に行うが標準として 2 カ月齢
10 以上 7 カ月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記の
11 ように接種回数を減らすことができる。ただし、医師が必要と認めた場合には
12 3 週間の間隔で接種することができる。

13 3) キャッチアップの必要性

14 ○ 接種開始齢が 7 カ月齢以上 12 カ月齢未満の場合

15 初回免疫：通常、2 回、4～8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、
16 医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。

17 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔において、1 回皮下に注射す
18 る

19 ○ 接種開始齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合

20 通常、1 回皮下に注射する。

21 イ. 他のワクチン製剤との接種間隔

22 生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチン
23 の接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただ
24 し、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤
25 を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

26 ウ. 接種禁忌者

27 [接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）]

28 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはな
29 らない。

30 (1) 明らかな発熱を呈している者

31 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

32 (3) 本剤の成分または破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈した
33 ことがあることが明らかな者

34 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

35

36 ③ DPT との混合ワクチン化

37 Hib 結合体ワクチンの接種スケジュールは、2 ケ月齢からの初回免疫 3 回及
38 び約 1 年後の追加免疫が標準的であり、このスケジュールは、乳幼児のユニバ
39 ーサルワクチンである DPT とほぼ同じであることから、DPT との混合ワクチ
40 ナ化は早くから試みられてきた。混合化のメリットは第一義的には接種回数を
41 減らし被接種者の負担や接種費用を軽減することにあるが、真のメリットは接種
42 率の向上にある。Hib のようなヒトヒト間で伝播する疾患は、集団の接種

率を上げることで非接種者の発症予防にもつながることから³⁸⁾、混合化のメリットは非常に大きい。

4. 総合的な評価

(1)結論

現在も、この疾患で命を落とす小児は常に発生しており、後遺症を残す子どもの数は毎年積み重なっている。他の導入した国ではすでに、そのような不幸な転帰をとる子どもはほとんどなくなっているというのにである。

WHO は Hib 予防接種は可能な限り速やかに開始すべきであると 2006 年の勧告で述べている。わが国も、遅滞なく、直ちに定期的な接種を推進し、キャッチアップ接種を含めて、生後 2 カ月以降のこどもたちから接種する必要があると考える。

日本国民はこれまで世界に類を見ないアクセスの良さを誇る医療体制の恩恵を享受してきた。しかしながら予防できる疾患への不安と危惧から、小児救急医療は疲弊し、限りある医療資源を圧迫している。このような効果の高いことが判明しているワクチンの導入は、抗菌剤の適正使用につながり、同時に医療体制と乳幼児を持つ親の心理的負担を減少させることも期待される。今こそ治療から予防への戦略転換を行うべきである。

(2)導入に際しての課題

①侵襲性 Hib 感染症は 5 歳までの児でその罹患のリスクが高い。通常の接種スケジュールにおいてはすでに接種年齢を過ぎた子どもたちも依然としてリスクを負うことから、キャッチアップ接種は同時に行われるべきである。一方では対象年齢児への接種率が上がりきっていないとも、同時におこなわれたキャッチアップ接種による集団免疫効果にて 90%以上の減少を速やかに達成している国もある。これはキャッチアップ接種の重要性を示すものであり、WHO もキャッチアップ接種によりより疾患の減少はより迅速になるとしている。

②従来 6 カ月～1 歳未満での Hib や肺炎球菌による侵襲性感染症の発症率が最も高いとされていたが、近年 6 カ月以下の児での発症が増えている。このため、この両ワクチンの接種は可能な限り早期に開始することが必要であり、かつ、すべての対象児が接種機会を逃すことのないように、接種時期が重複する DPT などとの同時接種もきわめて重要な課題である。今後、諸外国で行われているように混合ワクチンの開発は必要不可欠である。

③上述に関連して、DPT や BCG 等の接種時期についても検討される必要がある。

④本来であれば、導入以前より行われるべきであるが、わが国におけるワクチン導入の効果を評価するためにも、侵襲性 Hib 感染症のサーベイランスを行うことは必要不可欠である。

⑤ワクチン接種費用は、現状では海外諸国に比して高額な値が設定されている。今後定期化されれば大量に流通されることになり、その費用にも影響を与えると思われる。

1 尚、これらの課題についてはワクチン全体で考えるべきものであるためと考
2 えられるため、国におけるワクチン政策全体として検討されるべきものである。
3
4

1 追加参考文献

- 2 1) 氷見京子. 抗血清含有培地を用いた小児鼻咽腔 *Haemophilus*
3 *infuuenzae* type b 保菌率の検討. 日児誌 1989;93:2234-2242
4 2) 武内一. 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
5 及して. 小児感染免疫 2007; 19: 399-403.
6 3) 角田修. インフルエンザ菌 (type b) による化膿性髄膜炎の 1 例と保育園
7 のインフルエンザ菌 (type b) の保菌状況. 小児科臨床 1995;10:2405-2409
8 4) 武内一. インフルエンザ菌 b 型髄膜炎に罹患した児の通う保育園における
9 園児と保育士の保菌状況および除菌対応—遺伝子型と除菌効果の関係—. 耳原
10 病院医報 2005;24:16-20
11 5) 西村龍夫. 小児科開業医で経験した血液培養陽性例 25 例の臨床的検討. 日
12 児誌 2008;112:1534-1542
13 6) Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children.
14 Ann Emerg Med 2000 ; 36: 602-14
15 7) 西村龍夫, 吉田均, 深澤満. 小児科開業医が経験した occult bacteremia 23
16 例の臨床的検討. 日児誌 2005;109:623-629
17 8) Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED, Outcome of children with occult
18 bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* type b. Pediatr Infect Dis J
19 1992 Jul;11:516-20
20 9) 西村龍夫, 深澤満, 吉田均, 他. b 型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発
21 症頻度. 日児誌 2008;112:1373-1378
22 10) 西村龍夫, 深澤満, 吉田均, 他. 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult
23 bacteremia 症例の臨床疫学的検討 日児誌 2008;112:973-980.
24 11) Powell KP Fever Without a Focus. In:Kliegman RM et al eds.Nelson
25 Textbook of Pediatrics. 18th ed.Philaderphia:WB Saunders, 2007:1087-1093
26 12) 武内一, 深澤満. インフルエンザ菌・肺炎球菌髄膜炎の早期スクリーニン
27 グの可能性. 日児誌 2006;110:1401-1408
28 13) McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to
29 identify serious illness in febrile children. Pediatrics 1982; 70: 802-9
30 14) Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R et al,Intramuscular versus oral
31 antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial
32 sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia.J Pediatr
33 1994;124:504-12
34 15) Rothrock SG, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious
35 bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult
36 bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997;99:438-444
37 16) Rothrock SG, Green SM, Harper MB, et al. Parenteral vs oral antibiotics
38 in the prevention of serious bacterial infections in children with
39 *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. Acad Emerg
40 Med. 1998 ;5:599-606.
41 16) Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of
42 *Haemophilus* type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same

- 1 syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. Pediatr
2 Infect Dis J 1991;10:758-63
- 3 17) Holmes SJ, Eritzel B, Guito KP, et al. Immunogenicity of *Haemophilus*
4 *influenzae* type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants.
5 Am J Dis Child 1993;147:832-36
- 6 18) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, et al. Response of children to
7 booster immunization with their primary conjugate *Haemophilus influenzae*
8 type B vaccine or with polyribosylribitol phosphate conjugated with
9 diphtheria toxoid. J Pediatr 1993;122:410-13
- 10 19) Gallo G, Ciofi delgi Atti ML, Cerquetti M, et al. Impact of a regional Hib
11 vaccination program in Italy. Vaccine 2002;20:993-95
- 12 20) Horby P, Gilmour R, Wang H, et al. Progress towards eliminating Hib in
13 Australia: an evaluation of *Haemophilus influenzae* type b prevention in
14 Australia, 1 July 1993 to 30 June 2000. Commun Dis Intell 2003;27:324-41
- 15 21) Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, et al. Effectiveness of *Haemophilus*
16 *influenzae* type b conjugate vaccine into routine childhood immunization in
17 Kenya. JAMA 2006;296:671-78
- 18 22) Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al. Elimination of *Haemophilus*
19 *influenza* type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of
20 routine immunization with a Hib conjugate vaccine: a prospective study.
21 Lancet 2005;366:144-50
- 22 23) Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease:
23 what are the next step? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona,
24 September 22-25, 2002. J Pediatr 2003; 143:S163-87
- 25 24) Murphy TV, Pastor P, Medley F, et al. Decreased *Haemophilus*
26 colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenza* type b
27 conjugate vaccine. J Pedatr 1993;122:517-23
- 28 25) Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate
29 vaccine on carriage of *Haemophilus influenza* type b. J Infect Dis
30 1995;171:93-98
- 31 26) Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate
32 *Haemophilus influenzae* type b vaccine. Vaccine 2004;22:378-82
- 33 27) Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, et al. Changing patterns of
34 invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after
35 introduction of the Hib vaccination programme. BMJ 312:160-161, 1996
- 36 28) Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, et al. Epiglottitis in Sweden
37 before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae*
38 type b. Pediatr Infect Dis J 18:490-493, 1999
- 39 29) CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b
40 disease among infants and children--United States, 1987-1995. MMWR
41 Morb Mortal Wkly Rep 45:901-906, 1996
- 42 30) 神谷齊、宮崎千明、中野貴司、佐々木征行.インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の
43 疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析.日本小児科学会雑誌 2006;
44 110;1214-21.

- 1 31) Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV.
2 Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2
3 months of age in the United States: an economic analysis.Pediatrics.
4 2002;110:653-61.
- 5 32) Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of *haemophilus influenzae*
6 type B immunization in Korea.J Korean Med Sci.2008;23:176-84.
- 7 33) Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of
8 *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Slovenia.Vaccine.
9 2001;19:3600-5.
- 10 34) Coen PG, Heath PT, Barbour ML and Garnett GP. Mathematical models
11 of *Haemophilus influenzae* type b. Epidemiol.Infect.(1998) 120:281-295.
- 12 35) WHO. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate
13 vaccines. WER (2006) 81:445-452.
- 14 36) Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E,et al. Carriage of *Haemophilus*
15 *influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate
16 *Haemophilus influenzae* type b vaccines.Pediatr Infect Dis J. 1993
17 Jul;12(7):589-93.
- 18 37) 吉岡和子, 都築大祐, 檜山義雄, 中山哲夫, 富樫武弘, 神谷 齊:インフ
19 ルエンザ菌 b 型結合体ワクチンの製造販売後臨床試験（初回免疫）、日本小児
20 学会誌投稿中(ほぼ査読終了)
- 21 38) WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate
22 vaccines. Weekly epidemiological record. 47(81):445-452, 2006.
- 23 39) de Louvois J, Halket S, Harvey D. Effect of meningitis in infancy on
24 school-leaving examination results.Arch Dis Child 2007; 92:959-962
- 25 40) Mintegi S, Benito J, González M et al. Impact of the pneumococcal
26 conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24
27 months in an emergency department. Pediatr Emerg Care. 2006 ;22:566-9
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32

33 作成担当者
34 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
35 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン作業チーム
36 加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部 室長
37 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長
38 小林 真之 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
39 佐藤 敏彦 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授
40 谷口 清洲 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
41 深澤 満 日本小児科医会・ふかざわ小児科 院長

42 43 (五十音順)