

沈降ヘモフィルス b 型ワクチン

ファクトシート

(平成 28 年 12 月 8 日版)

国立感染症研究所

ファクトシートの要約

背景

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、莢膜型によって a から f の 6 つの型、ならびに Non-typable に分類されるが、特に b 型 (*H. influenzae* type b : 略称 Hib) は小児において侵襲性感染症を起ししやすい。Hib は 2 歳までに鼻咽頭に保菌されることが多く、菌が肺や血流に侵入すると、髄膜炎や、菌血症を伴う肺炎、蜂窩織炎、化膿性関節炎など侵襲性感染症を引き起こす。小児の Hib による髄膜炎は急速に進行し予後が不良のことが多く、先進国であっても致命率は 3%とされている。救命されても神経学的後遺症を残す場合も多い。現在はワクチン接種によって Hib 感染症を予防することが可能である。

日本における Hib ワクチン導入と疫学の状況

病原体サーベイランスによると、Hib ワクチン導入前の国内では、小児の細菌性髄膜炎の 12～20% が Hib によるものであった。2007 年に乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) (商品名 ActHib) が承認され、2010 年には全国で接種のための公費助成が受けられるようになったことから (子宮頸等ワクチン接種緊急促進事業)、2012 年には、細菌性髄膜炎のうちインフルエンザ菌によるものは 3%になった。さらに 2013 年 4 月 1 日からは定期接種 A 類疾病として予防接種法に基づく定期の予防接種 (以下、定期接種) 対象疾病となった。Hib ワクチンの導入に伴い、小児の Hib による侵襲性感染症例は顕著に減少した。10 道県を対象とした厚生労働科学研究班 (研究代表者: 神谷 齊、庵原俊昭) による解析では (対象地域の 5 歳未満人口は 1,180,000 人、全国の同年齢層人口の 22.5%にあたる)、2008～2010 年の 5 歳未満人口 10 万人あたりのインフルエンザ菌による髄膜炎罹患率が 7.7 であったのに対し、Hib ワクチン導入後の 2014 年は 0 となった。また、Hib ワクチン導入前には、インフルエンザ菌の分離菌株のほとんどを Hib が占めていたが、ワクチン導入後にはその割合が減少し、2014 年には上記研究班による 10 道県の調査では Hib の分離検出数は 0 になった。

沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) について

沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (商品名 VaxemHib) は、Hib の莢膜多糖であるポリリボシルリビトールリン酸 (polyribosyl ribitol phosphate : PRP) を抽出精製し、キャリアタンパク質の無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM₁₉₇) に共有結合させた後、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを加えた製剤である。先に国内で承認された ActHib は、キャリアタンパク質が破傷風トキソイドであり、アジュバントを含んでいない。VaxemHib と ActHib は、これらの点で違いがある。

ワクチンの有効性

VaxemHibはActHibと同程度の免疫原性をもつことが、国内の臨床試験によって示されている。VaxemHib 接種群、ActHib 接種群ともに、4回のワクチン接種（初回免疫3回と追加免疫1回、沈降百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチンと同時接種）を受けた被験者の99%以上が、抗PRP IgG抗体をHib感染症の長期防御レベルとされる $1.0\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で保有していた。VaxemHibの免疫原性は中国、トルコ、タイ、南アフリカでの検討でも、他のHibワクチン製剤と同程度であると報告されている。

ワクチン製剤の互換性

VaxemHibとActHibの2製剤について交差接種を検討した論文報告はないが、世界保健機関(World Health Organization: WHO)の事前承認審査(prequalification)におけるVaxemHibの添付文書(英語版)では「追加免疫」の項目に、「初回接種にVaxemHibを使用した者は、追加接種としてVaxemHibまたは他のHib結合体ワクチンが使用可能であり、同様に初回接種で他のHibワクチンを接種した者には追加接種でVaxemHibの使用が可能」としている。また韓国ではVaxemHib、ActHibを含む5種類のワクチン製剤が使用されており、全接種件数の14~19%がこれら5種のワクチンの交差接種で行われている。韓国でVaxemHibは2009年から使用されており、それ以降も韓国におけるHib感染症の動向には変化が認められていないため、他のHibワクチンとVaxemHibの交差接種を行ってもHib感染症の防御効果には影響がないと考えられる。

ワクチンの安全性について

国内第I相臨床試験では、副反応の発現頻度は94.3%(33/35例)で、接種局所の発赤・硬結・腫脹・疼痛、下痢、発疹、発熱、傾眠などがあった。ワクチンによる死亡等重篤な有害事象は認められなかった。第III相臨床試験では、国内ですでに承認され使用されているDPTワクチンを同時接種した際の副反応の発生頻度をActHibと比較した。副反応の発現頻度は、VaxemHib接種群82.4%(229/278例)、ActHib接種群62.0%(84/137例)と、VaxemHibの方が副反応の発生頻度が高い傾向にあった。主な副反応は接種部位の紅斑・硬結・腫脹などであり、その発生頻度について、VaxemHibはActHibより高い傾向にあったものの、DPTワクチン単独接種と比較した場合、VaxemHibとDPTワクチンはいずれも同程度だった。また、ワクチン接種後の重篤な有害事象は認められなかった。

沈降ヘモフィルス b 型ワクチン（無毒化変異ジフテリア毒素結合体）に関する 基本事項（ファクトシート）

目次

	頁数
1. 小児侵襲性インフルエンザ菌感染症に対するワクチン導入の経緯	2
2. ワクチン対象疾患の基本的知見	2
① インフルエンザ菌について	2
② 対象となる疾患	3
3. 国内の疫学状況	4
① 感染症発生動向調査における患者数	4
② Hib ワクチン定期接種化前後の疫学調査	5
③ Hib ワクチン導入後の他の莢膜型菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症	8
4. 沈降ヘモフィルス b 型ワクチンの効能および安全性	9
① ワクチン製剤について	9
② ワクチン接種の目的	11
③ 有効性：ワクチンの免疫原性	11
④ ワクチン製剤の互換性	14
⑤ 安全性	17
5. 医療経済学的効果	24
6. 接種方法・スケジュール	24
① 日本国内の接種スケジュール	24
② 標準的な接種スケジュール以外での接種について	25
③ 海外での接種スケジュール	25
7. 参考文献	27

1. 小児侵襲性インフルエンザ菌感染症に対するワクチン導入の経緯

インフルエンザ菌莢膜b型 (*Haemophilus influenzae* type b : 略称Hib) は、乳幼児を含む小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の主な起因菌である。Hibによる感染症を予防するため、Hibワクチンが開発されている。HibワクチンはHib莢膜多糖をキャリアタンパク質に結合させた多糖-タンパク結合体ワクチンであり、キャリアタンパク質の働きによって、免疫系が未発達な乳幼児でも、Hib莢膜多糖に対する抗体産生が効率よく起こり、Hib感染に対する防御効果が得られるようになっている。キャリアタンパク質には破傷風トキソイド、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)、髄膜炎菌外膜タンパク質などが使用されている。

国内で最初に承認された乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) (商品名 ActHib) はキャリアタンパク質に破傷風トキソイドを使用している。2007 年 1 月に製造販売承認され、2008 年 12 月 19 日以降に任意接種として接種が可能になった。公費助成は、当初、自治体ごとに独自に実施されていたが、2010 年 11 月 26 日以降は「子宮頸等ワクチン接種緊急促進事業」が実施され、全国的に公費助成が受けられるようになった。2013 年 4 月 1 日からは A 類疾病として定期接種対象疾病に導入されている。

国内 2 番目の Hib ワクチンとして 2016 年 1 月に沈降ヘモフィルス b 型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体) (商品名 VaxemHib) が製造販売承認された。VaxemHib はキャリアタンパク質として CRM₁₉₇ を使用している。

2. ワクチン対象疾患の基本的知見

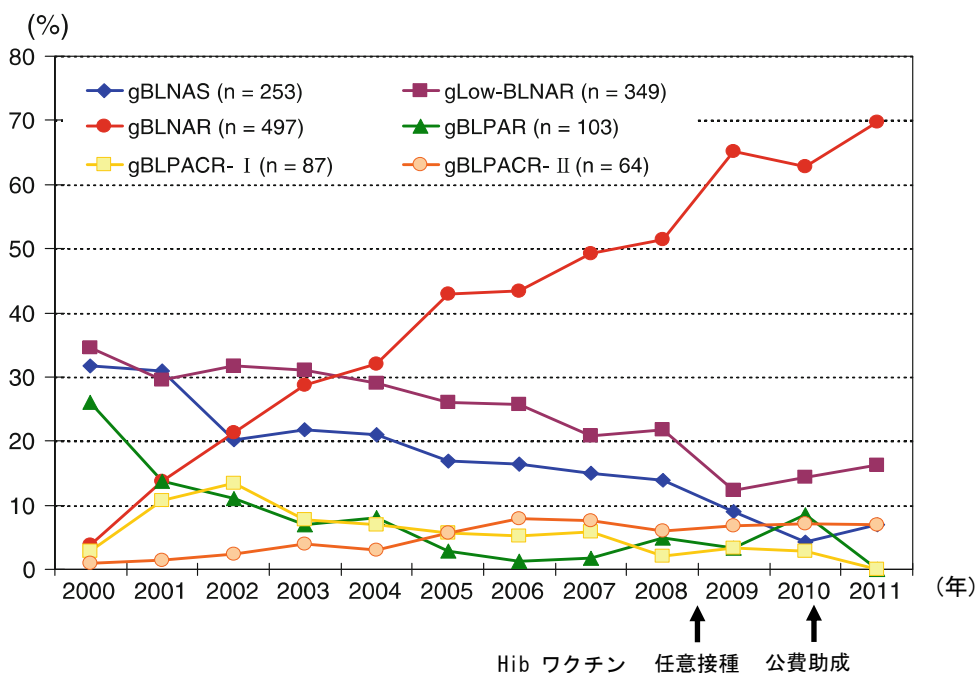
① インフルエンザ菌について

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はグラム陰性桿菌であり、ヒト以外の自然宿主は知られていない。本菌は主にヒトの上気道から分離され、飛沫や分泌物の直接接触などにより感染が伝播する。生後 2 年間のうちに、様々な経路で乳幼児の鼻咽頭に保菌されることが知られている。保菌には、単一の菌による短期間あるいは長期間の保菌、異なる菌による繰り返しの保菌などがある(1)。

本菌の増殖には、発育因子の X 因子(ヘム)と V 因子(nicotinamide adenine dinucleotide : NAD)の両方を必要とする(2)。莢膜の有無により莢膜株と無莢膜株(Non-typhable *H. influenzae*: NTHi)に分類される。莢膜株は抗原性の違いから a, b, c, d, e, f の 6 つの血清型に分類されている。莢膜株のほうが侵襲性感染症を引き起こしやすい特徴があり、特に b 型によるものが多い。日本国内でもかつては b 型が侵襲性インフルエンザ菌感染症の原因の殆どを占めていた(3, 4)。

インフルエンザ菌における薬剤耐性は、1970 年代にβ-ラクタマーゼ (BL)産生によるアンピシリン耐性 (BL producing ampicillin resistant : BLPAR) 株が出現したのに

続き、1980年代にはBL非産生型のアンピシリン耐性(BL non-producing ampicillin resistant: BLNAR)株が出現した。BLNAR株は、ペニシリン作用部位の変異によるもので、多くのβ-ラクタム系抗菌薬に対して耐性を示し、1990年代後半から急増している(図1)(4)。インフルエンザ菌においてβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性株の分離率が増加してきていることから、ワクチンによってHib感染症を予防する意義は大きい。



gBLNAS : BL non-producing, ampicillin susceptible (AS).
 gBLNAR : BL non-producing, ampicillin resistant (AR).
 gLow-BLNAR : BL non-producing, low-level AR
 gBLPAR : TEM-1 BL producing, AR
 gBLPACR : TEM-1 BL producing, amoxicillin/clavulanic acid-resistant.
 (g は遺伝子型: genotype の分析によって薬剤耐性を調査したという意味。)

図1 2000～2011年の間に分離されたインフルエンザ菌のβ-ラクタム系抗菌薬耐性菌における遺伝子型の変化(4)

② 対象となる疾患

Hibは主に小児において髄膜炎、菌血症を伴う肺炎、菌血症を伴う化膿性関節炎など侵襲性インフルエンザ菌感染症を引き起こす。また、急性喉頭蓋炎、菌血症を伴う蜂窩織炎なども起こす。Hibワクチンが導入される以前には、Hibが小児侵襲性細菌感染症の原因菌の約半数を占めていた(5)。

a) 細菌性髄膜炎

Hibによる細菌性髄膜炎は、乳幼児期に好発する。発熱（時に低体温）時には哺乳不良や大泉門膨隆、意識障害を呈する。しかし、細菌性髄膜炎に特徴的とされる項部硬直などの髄膜刺激徴候に関しては、認められない症例もある。細菌性髄膜炎は急速に進行し予後も不良である。致命率は先進国であっても3%であり、救命されても神経学的後遺症を残す場合も多い(6)。

b) 急性喉頭蓋炎

細菌による小児の急性喉頭蓋炎の多くはHibによるものであるとされ、Hibワクチンが導入される以前には、米国では細菌による急性喉頭蓋炎の症例のうち、75～90%でHibが同定されていた(7)。発熱、咽頭痛、嚥下障害、喘鳴、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状である。気道確保や適切な抗菌薬投与がなされないと急速に呼吸困難が進行し致命的になる。

c) 骨髄炎・関節炎

細菌性骨髄炎は、Hibが血行性に散布されることで発症する。どの部位でも発症しうるが、特に下肢の長管骨に多いとされる。乳幼児に多く、乳児では特に解剖学的な特性から、関節炎を合併する場合も多い。骨髄炎の原因病原体としては、黄色ブドウ球菌について、連鎖球菌、肺炎球菌、Hibが多いとされ、特にHibでは化膿性関節炎を合併しやすいとされる(8)。日本国内でも、骨髄炎、関節炎ともに、Hibは主要な原因菌として報告されている(9, 10)。

d) 肺炎・膿胸

好発年齢は4か月齢から4歳の小児で、胸膜病変を伴う肺炎を起こす。発症が潜在性であることが特徴である(1)。

e) 感染巣を伴わない菌血症

小児では6か月齢から3歳の年齢でしばしば感染巣不明の菌血症を発症する。

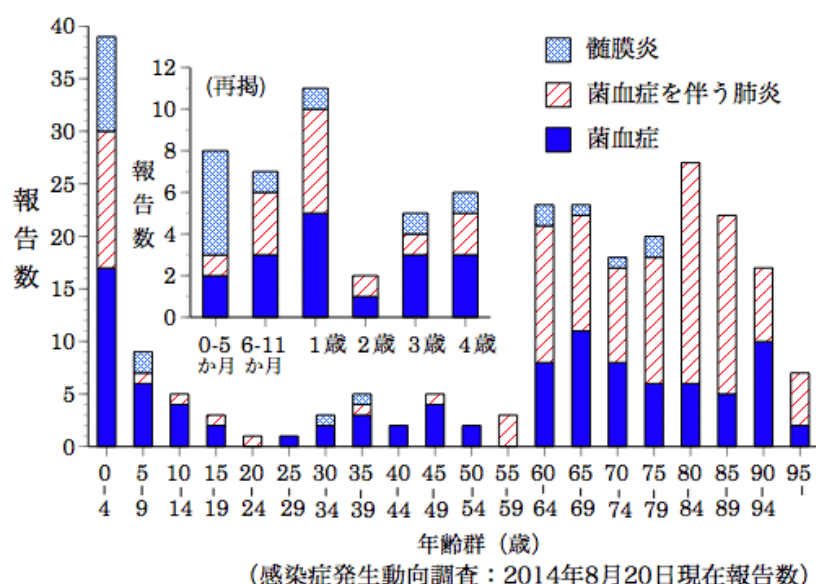
3. 国内の疫学状況

① 感染症発生動向調査における患者数

感染症法に基づく感染症発生動向調査では、2013年3月まではインフルエンザ菌感染症としての患者発生動向調査は実施されておらず、全国約500の基幹定点医療機関から報告される細菌性髄膜炎として患者数の把握が行われてきた。1999年以降の年間の定点あたり累積患者報告数は、1999～2003年は0.5～0.6人程度であったが、2004～2008年は0.8～0.9人、2009～2013年は1.0人前後と増加傾向がみられた(11)。細菌性髄膜炎の起因病原体のうち*H. influenzae*は2006～2010年に16% (12～20%)を占めていたが、事業による公費助成が開始(2010年11月26日)された後の2011年は10%、2012年は3%と減少傾向がみられた(12)。

その後、感染症法および予防接種法の改正により、2013年4月1日以降はHibワクチンの定期接種への導入とともに、5類感染症全数把握疾患として「侵襲性インフルエ

ンザ菌感染症」が追加され、従来の細菌性髄膜炎に比べて起因病原体の把握が明確になるとともに髄膜炎以外の侵襲性感染症症例の把握も可能となった。2013年4月から2014年8月までに報告された235例についての検討では、5歳未満の報告数は全体の17% (39例) を占め、そのうちの67% (26例) は0~1歳児であった (図2)。また、高齢者でもピークがみられ、5~59歳の年齢群 (5歳刻み) の報告数が10例未満であったのに対し、60~94歳の年齢群では20例前後の報告数であった。病型別にみると5歳未満では髄膜炎症例が23% (9例)、菌血症を伴う肺炎症例が33% (13例)、菌血症例が44% (17例) であった。髄膜炎症例は小児で多くみられ、特に6か月齢未満の乳児では63% (5/8例) の高い割合であった。一方、65歳以上の高齢者では菌血症を伴う肺炎症例が61% (82/134例) と多くを占めた (13)。全数把握開始以降の年間累積報告数は、2013年 (第14~52週) は108例、2014年は200例、2015年は247例 (暫定値)、2016年 (第1~25週暫定値) は167例であった。



(感染症発生動向調査：2014年8月20日現在報告数)



図2. 侵襲性インフルエンザ菌感染症患者の年齢分布、2013年4月~2014年8月 (n=235)

② Hib ワクチン定期接種化前後の疫学調査

Hib ワクチン定期接種の効果进行调查するため、定期接種化前後における、侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率、分離菌株の調査が実施されている。対象地域は、北海道ならびに福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄の各県で、分離菌株の解析については北海道を除く9県で実施されている。研究期間は2007年 (平成19年) 4月以降で、2016年9月現在も継続している。調査対象地域の5歳未満人口は

1,180,000人で、全国の同年齢層5,239,000人の22.5%にあたる（総務省統計局2013年10月1日時点発表の数値による）。協力医療機関における侵襲性インフルエンザ菌感染症（北海道は髄膜炎のみ）の患者全数を把握するとともに、患者から分離された菌株の莢膜型別検査を行い、5歳未満人口10万人あたりの侵襲性インフルエンザ菌感染症罹患率の推移を調査した。罹患率の推移については、Hibワクチンの全国的公費助成（子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業）実施前の2008-2010年の罹患率（髄膜炎が7.7、髄膜炎以外の侵襲性感染症が5.1）からの減少率として表した（表1）。全国的公費助成が開始された2010年11月以降、インフルエンザ菌による髄膜炎は2011、2012、2013年にそれぞれ57%、92%、96%の減少率を示した。2013年にHibワクチンが定期接種化されると、翌年の2014年にはHibを含めたインフルエンザ菌による髄膜炎の発生がなくなり、減少率100%となった。髄膜炎以外の侵襲性インフルエンザ菌感染症についても、2011、2012、2013、2014年の減少率はそれぞれ41%、82%、97%、90%であり、2014年はHibによる発生がなくなった。分離菌株の莢膜型を表2ならびに図3に示す。Hibワクチン導入前には、分離菌株のほとんどをHibが占めていたが、ワクチン導入後にはHibの検出割合は減少し、2014年にはHibの分離数は0になった。一方、NTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症は、Hibワクチン導入前後に関係なく散発的に発生している。（14-17）。

このうち、千葉県が独自にまとめた報告では、6年間の141症例における5歳未満人口10万人あたりの罹患率（95%信頼区間）は、2008年に13.5（9.4-18.7）、2010年に16.8（12.3-22.5）であったが、2011年から減少に転じ、2011年は4.1（2.0-7.3）、2012年は1.9（0.6-4.4）、2013年は0.4（0.1-2.8）となった。髄膜炎症例は、2008年に23例であったが、2013年には報告数が0となった（18）。

このほか、神奈川県の一病院施設の調査報告においても、細菌性髄膜炎患者からのインフルエンザ菌分離例は、2008年度に9例、2009年度に8例であったが2010、2011、2012年度は、それぞれ、2、1、2例と減少した（19）。

表 1. 調査対象地域における小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症の罹患率変化（5 歳未満人口 10 万人当たり） 文献(17)から引用して改変

年	2008 - 2010	2011	2012	2013	2014
インフルエンザ菌髄膜炎 (減少率 %)	7.7	3.3 (57 %)	0.6 (92 %)	0.3 (96 %)	0 (100 %)
Hib 髄膜炎				0.2	0
インフルエンザ菌による 髄膜炎以外の侵襲性感染症 (減少率 %)	5.1	3.0 (41 %)	0.9 (82 %)	0.2 (97 %)	0.5 (90 %)
Hib による髄膜炎以外の 侵襲性感染症				0.1	0

表 2. 調査対象地域の 9 県における小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症症例由来 *Haemophilus influenzae* b 型株(Hib)と Non-typable *H. influenzae* 株(NTHi)の検出株数と全分離株における検出割合の年次推移

年 (入院時)	接種開始前		任意接種開始後		任意接種開始後 (ワクチン緊急接種事 業開始後)		4月に定期 接種を開 始	定期接種 開始後
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hib株数 (割合)	27/27 (100%)	58/60 (96.7%)	60/60 (100%)	87/90 (96.7%)	37/39 (94.9%)	10/20 (50.0%)	1/3 (33.3%)	0/5 (0%)
NTHi株数 (割合)	0/27 (0%)	2/60 (3.3%)	0/60 (0%)	3/90 (3.3%)	2/39 (5.1%)	10/20 (50.0%)	2/3 (66.7%)	5/5 (100%)

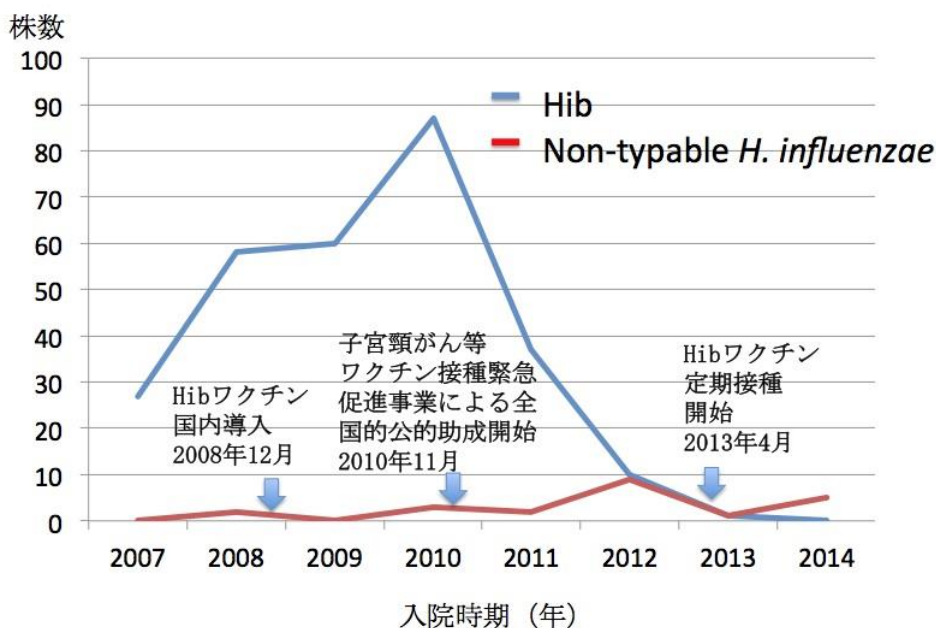


図3. 調査対象地域の9県における小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症例からの *H. influenzae* b型株(Hib)と Non-typable *H. influenzae* 株(NTHi)の検出株数の年次推移、文献(16)より引用し改変

③ Hib ワクチン導入後の他の莢膜型菌による侵襲性インフルエンザ菌感染症

インフルエンザ菌による小児の侵襲性感染症は、Hib ワクチンの導入前にはほぼ全例が Hib によるものであり、莢膜 f 型 (Hif) や e 型 (Hie) によるものは非常に稀であった。一方、Hib ワクチン任意接種開始後の 2013 年には、把握されているだけでも 3 例の小児において Hif による侵襲性感染症が確認され [髄膜炎 2 例 (2013 年・神奈川県、2013 年・愛知県)、菌血症 1 例 (2013 年・香川県)] (20, 21)、うち 1 例は大原らによって症例報告されている (22)。これら 3 例から分離された Hif 株 2 株ならびに 2004 年の分離株 1 株は Multi-locus sequence typing (MLST) で同タイプに分類された (23)。

1990 年代に Hib ワクチンを導入した諸外国において莢膜 a 型 (Hia)、Hie、Hif による侵襲性インフルエンザ菌感染症が報告されている。北米における侵襲性 Hia 感染症の罹患率は、特にカナダやアラスカで高い (カナダ、オンタリオ州では 5 歳未満の小児 10 万人あたり 7.3-23.2 (2002-2008 年)、ならびにアラスカの 2 歳未満人口 10 万人あたり先住民で 52.6、非先住民で 19.7 (2000-2005 年)) (24-27)。

1992年にHibワクチンを導入したEnglandとWalesでは、2001年から2010年にかけて侵襲性Hif/Hie感染症の割合が微増した。Hifは侵襲性インフルエンザ菌感染症起因菌の7.4%を占めるようになり、2009-2010年の人口10万人あたりの罹患率 (小児と成人症例を含む) は、侵襲性 Hif感染症で 0.090 (95% 信頼区間 0.073-1.10)、侵襲性 Hie 感染症で0.030 (95% 信頼区間 0.021-0.042)である (28)。

一方で、Hibワクチンを導入した諸外国において、NTHiによる侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告数が主に5歳未満の小児と65歳以上の成人において増加している(29, 30)。平成25～26年度にわが国の10道県で実施した成人侵襲性インフルエンザ菌感染症の調査では、患者18例(年齢中央値:83歳)の臨床像では菌血症を伴う肺炎(10例)が半数以上を占めた。また、原因菌の解析では、血液由来の18株中17株(94%)がNTHiであり、残りの1株はHieであった(31)。

4. 沈降ヘモフィルス b 型ワクチンの効能および安全性

① ワクチン製剤について

沈降ヘモフィルスb型ワクチン VaxemHib は、Hib の莢膜多糖であるポリリボシルリビトールリン酸 (polyribosyl ribitol phosphate : PRP) を抽出精製して Hibオリゴ糖とし、無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM₁₉₇) と共有結合させた後、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを加えた製剤である。先に国内で承認された ActHib と同等な効果が期待されるHibワクチン製剤だが、剤型、キャリアタンパク質、アジュバントなどにおいて下記のような違いがある。

	VaxemHib (ヴァクセムヒブ® 水性懸濁注)	ActHib (アクトヒブ®)
生物学的製剤 基準名	沈降ヘモフィルスb型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)
剤型	液状	乾燥製剤 (添付溶剤で溶解して使用)
有効成分 *	無毒性変異ジフテリア毒素 結合 インフルエンザ菌 b 型オリゴ糖 (オリゴ糖の量として10 μg/dose)	破傷風トキソイド 結合 インフルエンザ菌 b 型多糖 (多糖の量として10 μg/dose)
アジュバント **	リン酸アルミニウム 1.36 mg /dose (アルミニウム換算 0.3 mg)	-

* 有効成分の違い: VaxemHib は Hib から抽出した PRP を加水分解して Hib オリゴ糖とし、これを還元的アミノ化し、アジピン酸を介して CRM₁₉₇ に結合させている(32, 33)。VaxemHib は図 4A のように Hib オリゴ糖と CRM₁₉₇ が結合した分子構造になっていると考えられる。一方、ActHib は抽出した PRP を低分子量化することなく、臭化シアンによる活性化とアジピン酸ジヒドラジドによって破傷風トキソイドに結合させている(34)。ActHib は、図 4B のような高分子量の Hib 多糖-破傷風トキソイド結合体になっていると考えられる。どちらの製造方法も、多糖成分とキャリアタンパク質からなる結合体ワクチンの製造に広く用いられている手法である。

** アジュバントについて： VaxemHib はアジュバントとしてリン酸アルミニウムを 1回使用量あたり1.36mg（アルミニウムとして 0.3mg）含む。これは1回使用量あたりのリン酸アルミニウムの量としては、国内で使用されている他のワクチンを上回る。1995年にイタリアで最初の販売許可を得た当初は、水酸化アルミニウムがアジュバントとして使用されていたが、製剤の安定性の改良のため、リン酸アルミニウムに変更された経緯がある。一方、ActHib はアジュバントを含まない。

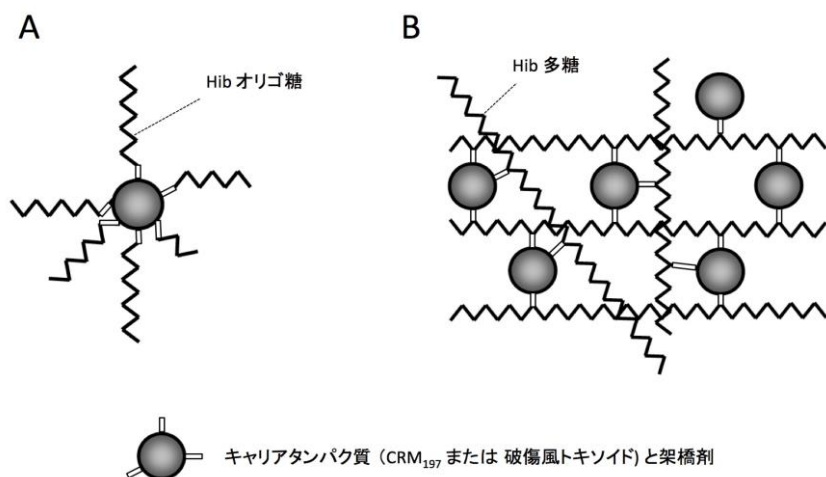


図 4. Hib ワクチンの分子構造の概念図： 文献(35)の図を改変して引用。

G8 各国およびアジア主要地域における VaxemHib と ActHib の承認状況は下記のようになっている。

国名	VaxemHib	ActHib	Hib/Hib含有ワクチンの定期接種状況
日本	○	○	○
米国		○	○
イギリス		○	○
フランス		○	○
ドイツ		○	○
イタリア	○	○	○
カナダ		○	○
ロシア		○	○ 高リスク児のみ
韓国	○	○	○
中国	○	○	
WHO-prequalified	○	○	

(VaxemHib の日本の承認状況以外は、平成 27 年 10 月時点)

② ワクチン接種の目的

効能・効果（承認事項）

インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防。

③ 有効性：ワクチンの免疫原性

④ -1. 抗 PRP IgG 抗体による評価

Hib ワクチンの有効性は、Hib 感染症の防御抗体である抗 PRP 抗体を誘導する免疫原性によって評価される。ワクチン接種後の抗体価を適切な方法で測定し、抗 PRP IgG 抗体濃度が $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ 以上であれば発症防御レベル、 $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ であれば長期防御レベルと評価される(36-38)。

③-1-1. 国内臨床試験における免疫原性の評価

VaxemHib の国内第 I 相臨床試験 (CPH-001) では 35 例の被験者 (2~7 か月齢の健康乳児) に、初回免疫 (本剤 0.5mL を 4 週間隔で 3 回皮下接種) と追加免疫 (初回免疫後 52 週後に本剤 0.5mL を 1 回接種) が実施された。その結果、解析が行われた 34 例の被験者全てで初回免疫の 4 週後に $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ の抗 PRP IgG 濃度が認められた。幾何平均抗体価 (Geometric mean titer: GMT) は、 $15.78 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、国内第 III 相臨床試験 (CCT-001) では、VaxemHib と ActHib について沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT) との同時接種における効果が比較された。治験は 3~7 か月齢の健康乳児を対象に実施され、VaxemHib 又は ActHib 0.5 mL (多糖含量としていずれも $10 \mu\text{g}$) と DPT 0.5mL の同時接種を 4 週間隔で 3 回 (初回免疫)、さらに初回免疫の 52 週後に追加免疫の接種が 1 回行われた。被験者の最大解析対象集団は 415 例 (VaxemHib 接種群 278 例、ActHib 接種群 137 例) で、その抗 PRP IgG 抗体保有率 ($\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$) は表 3 のようになった。

表 3. 国内第 III 相臨床試験 (CCT-001) における解析対象集団の初回免疫 4 週後と追加免疫 4 週後の抗 PRP IgG 抗体保有率

$\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$	VaxemHib 群			ActHib 群			群間比較	
	N	n	%	N	n	%	差 (%)	95% 信頼区間
初回免疫後 a)	275	273	99.3	135	129	95.6	3.7	0.1, 7.3
追加免疫後 b)	263	261	99.2	130	130	100	-0.8	-1.8, 0.3

N：解析対象例数、n：抗PRP抗体保有者数

a) 初回免疫後は採血時期の逸脱及び検査未実施の5例 (VaxemHib群 3例、ActHib群 2例) を除き解析

b) 追加免疫後は追加免疫未実施及び検査未実施の22例 (VaxemHib群 15例、ActHib群 7例) を除き解析

(PMDA 審査報告書(32)より引用)

初回免疫 4 週後における抗 PRP IgG 抗体保有率 ($\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$) の投与群間差は

(VaxemHib 接種群 - ActHib 接種群) は +3.7 ポイント (95%信頼区間 : 0.1~7.3) であり、この結果は事前に規定された ActHib 群に対する非劣性限界値である -10 ポイントを上回り、VaxemHib 群の ActHib 群に対する非劣性が検証された ($p < 0.0001$ 、 χ^2 検定)。追加免疫後の抗 PRPI gG 抗体保有率の群間差は -0.8 ポイント (95%信頼区間 : -1.8 ~ 0.3) であり、VaxemHib 群と ActHib 群の追加免疫後の免疫原性は同程度と結論付けられている。

一方、同試験における GMT の解析は表 4 のようになった。

表 4. 国内第Ⅲ相臨床試験(CCT-001)における解析対象集団の GMT 比

	GMT		GMT比	95% 信頼区間	
	VaxemHib	ActHib	(VaxemHib/ActHib)	下限	上限
初回免疫前	0.18 n = 278	0.17 n = 137	1.06	0.89	1.25
初回免疫4週後	18.00 n = 275	8.67 n = 135	2.08	1.68	2.56
追加免疫前	0.91 n = 263	0.70 n = 130	1.30	1.01	1.67
追加免疫4週後	32.19 n = 263	35.12 n = 130	0.92	0.74	1.14

文献(39)の Table 2 を改変して引用

GMT は初回免疫 4 週後と追加免疫前においては、VaxemHib 接種群が ActHib 接種群の値を有意に上回ったが、それ以外の有意差は認められなかった。また、同時接種された DPT の各成分に対する抗体保有率も VaxemHib 接種群と ActHib 接種群の間で有意差は認められなかった。これらの結果から VaxemHib の免疫原性は ActHib と同程度であると結論づけられている。

③-1-2. 中国の臨床試験における免疫原性の評価

中国における臨床試験 (Clinicaltrials.gov: NCT01044316, NCT01226953) では、VaxemHib の免疫原性を別の Hib ワクチン製剤である Hiberix と比較している。Hiberix は ActHib と同様に破傷風トキソイドをキャリアタンパク質とし、アジュバントを含んでいない。この治験では 6~12 か月齢の被験者 (VaxemHib 接種群及び Hiberix 接種群、それぞれ 335 例) に 1 か月間隔で 2 回のワクチン接種 (初回免疫) と、その半年後に追加免疫のワクチンが 1 回接種されている。その結果、免疫原性は表 5 のとおりであった。VaxemHib 群の初回免疫、および追加免疫 1 か月後の抗 PRP IgG 抗体保有率、幾何平均抗体濃度 (Geometric mean concentration: GMC) は、Hiberix に対して非劣性であると結論付けられている (40)。

表 5. 中国の臨床試験における VaxemHib の免疫原性評価

	VaxemHib 接種群		Hiberix 接種群	
	≥1.0 μg/ml 抗PRP IgG抗体濃度 保有率	GMC (μg/ml)	≥1.0 μg/ml 抗PRP IgG抗体濃度 保有率	GMC (μg/ml)
初回免疫1ヶ月後	97%	20	98%	27
追加免疫前（初回免疫半年後）	98%	8	98%	10
追加免疫1ヶ月後	100%	57	100%	68

GMC: geometric mean concentration

文献 (40) の Table 2 を改変引用。

③-1-3. トルコ、タイ、南アフリカの臨床試験における免疫原性の評価

VaxemHib の免疫原性についてはトルコ、タイ、南アフリカで行われた研究報告もある(41-43)。トルコで行われた臨床試験では VaxemHib のアジュバントが水酸化アルミニウムからリン酸アルミニウムに変更されることを考慮した免疫原性の比較が行われている。CRM₁₉₇ をキャリアタンパク質としアジュバントを含まない Hib ワクチン製剤である HibTiter も比較対象に加えられている。この試験では 504 例の健康な乳児を被験者とし 2、4、6 か月齢のときに各ワクチンを接種し、その免疫原性を比較評価している(表 6)。

表 6. トルコでの臨床試験における免疫原性評価

	Chiron Hib/AlPO ₄ 接種群 (リン酸アルミニウムアジュバント) n=202		VaxemHib 接種群 (水酸化アルミニウムアジュバント) n=204		HibTiter 接種群 (アジュバントなし) n=98	
	抗PRP IgG 抗体 保有率	GMT (μg/ml) [95% 信頼区間]	≥1.0 μg/ml [95% 信頼区間]	GMT (μg/ml) [95% 信頼区間]	≥1.0 μg/ml [95% 信頼区間]	GMT (μg/ml) [95% 信頼区間]
Day 0 (初回免疫前)	13% [9 - 18]	0.17 [0.14 - 0.21]	8% [5 - 12]	0.14 [0.12 - 0.17]	8% [4 - 15]	0.15 [0.11 - 0.19]
Day 140 (3回目免疫1ヶ月後)	93% [89 - 96]	9.91 [8.15 - 12]	91% [86 - 95]	8.3 [6.83 - 10]	83% [74 - 90]	5.14 [3.89 - 6.81]

文献 (41) の Table 2 を改変引用。表中で Chiron Hib/AlPO₄ と表記されているものが現行の VaxemHib の処方と同等である。

その結果、どのワクチン製剤も強い免疫原性をもつが、GMT で評価した場合は、アルミニウムアジュバントを含む製剤の方が、アジュバントなしの製剤より免疫原性が強いと評価された。またリン酸アルミニウムと水酸化アルミニウムの違いについては、リン酸アルミニウムを使用した製剤の方が少し免疫原性が強かった。

タイと南アフリカで行われた VaxemHib の免疫原性の研究報告は、水酸化アルミニウ

ムアジュバントを含む旧製剤について検討されている。いずれにおいても VaxemHib は強い免疫原性を有すると報告されている (41-43)。

③-2. 血清殺菌活性 (serum bactericidal activity: SBA) の評価

血中の抗 PRP IgG 抗体は、補体を活性化して Hib を殺菌し、感染防御効果を発揮することが期待される。この血清殺菌活性 (SBA) を直接測定する方法も報告されており (44)、抗 PRP IgG 抗体価と SBA の関連が調べられている (38, 45)。これらの報告によると、抗 PRP IgG 抗体価と SBA の間にある程度の相関が見られる一方で、高い抗 PRP IgG 抗体価を示しながら SBA は低い血清、あるいはその逆の例もあることが報告されている (38)。Hib ワクチンの接種によって高い抗 PRP 抗体価が誘導されたにもかかわらず、SBA が低い場合は、ワクチンの効果が得られない要因となることも考えられる (45)。SBA の測定は、抗 PRP 抗体価による Hib ワクチンの評価を相補するものとして重要である (38, 44, 45)。

VaxemHib の国内第Ⅲ相臨床試験では、VaxemHib 接種群と ActHib 接種群で、被験者血清の Hib に対する SBA が比較されている。初回免疫 4 週後の VaxemHib 接種群と ActHib 接種群の SBA の GMT は、免疫前に比べて、それぞれ 202 倍、70 倍になっていた。GMT 比 (VaxemHib/ActHib 接種群) は 2.88 (95%信頼区間: 2.322~3.583) であり、VaxemHib 接種群の SBA の方が有意に高かった。初回免疫 4 週後の抗 PRP IgG 抗体価と SBA の相関 (Spearman 係数) は VaxemHib 接種群と ActHib 接種群で、それぞれ 0.3897、0.4514 であり、両接種群とも抗 PRP IgG 抗体価と SBA の相関が示唆された (46)。

④ ワクチン製剤の互換性

VaxemHib と ActHib の 2 製剤について交差接種を検討した論文報告はないが、WHO の事前承認審査 (prequalification) における VaxemHib の添付文書 (英語版) では「加免疫」の項目に、「初回接種に VaxemHib を使用した者は、追加接種として VaxemHib または他の Hib 結合体ワクチンが使用可能であり、同様に初回接種で他の Hib ワクチンを接種した者には追加接種で VaxemHib の使用が可能」との記載がある (47)。また、Hib ワクチンの交差接種について下記の情報が得られている。

④-1. VaxemHib の国内臨床試験における ActHib の交差接種例

VaxemHib の国内臨床試験において、一部の被験者 (9 例) が ActHib との交差接種を受けている。これらは VaxemHib の臨床試験を途中で中止した例で、VaxemHib の初回接種の後、2 回目、3 回目の初回免疫あるいは追加免疫で ActHib の接種を受けている。これら 9 例のうち 1 例で突発性発疹の発症がみられたが、ワクチン接種との因果関係は認められなかった。VaxemHib と ActHib の交差接種の安全性が懸念される事象は生じなかった。

④-2. 韓国における交差接種の状況

現在、韓国では下記の Hib ワクチン製剤が主に使用されている。

製剤名	キャリアタンパク質	アジュバント	製造会社	導入年
Hiberix	破傷風トキソイド	なし	GSK	1999
ActHib	破傷風トキソイド	なし	Sanofi	2002
HuHib	破傷風トキソイド	なし	LG Lifescience	2010
FirstHib	CRM ₁₉₇	リン酸アルミニウム	SK chemicals	2006
VaxemHib	CRM ₁₉₇	リン酸アルミニウム	Novartis/GSK	2009

2013～2015 年の資料では、韓国の年間 Hib ワクチン全接種数の 19～14%（33 万～19 万件）が上記のワクチン製剤の交差接種で行われている（製剤の組み合わせは非公開）（韓国 CDC に公開請求した資料による）。

年度	2013	2014	2015	2016
交差接種件数	329,540	255,051	192,395	7,571
全接種件数	1,700,255	1,691,322	1,362,116	164,448
交差接種件数/全接種件数 (%)	19.4	15.1	14.1	4.6

2016 年は 6 月 9 日までの資料

VaxemHib は 2009 年から使用されているが、それ以降も韓国における Hib 感染症の動向に変化は認められていない(48-51)。VaxemHib と他の Hib ワクチンの交差接種を行っても Hib 感染症の防御効果には影響がないと考えられる。韓国疾病予防管理センター(Korea Centers for Disease Control and Prevention:韓国 CDC)は韓国内で乳児に許可されている Hib ワクチンは交差接種が可能だとしている(51, 52)。

④-3. イギリスにおける初回免疫時の HibTiter と ActHib の交差接種の検討

Hibtiter は、VaxemHib と同様に CRM₁₉₇ をキャリアタンパク質とするが、アジュバントを含まない Hib ワクチン製剤である。Hibtiter と ActHib の 2 製剤による初回免疫時の交差接種が検討されている。乳児 512 人に HibTiter または ActHib のいずれかを異なる組み合わせで、2、3、4 か月齢時に 3 回接種した。1 回目接種前と最終接種の 4 週間後に、PRP に対する IgG 抗体価を ELISA 法にて測定した。3 回のワクチン接種によって長期防御レベルの抗 PRP IgG 濃度 ($\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$) を獲得した被験者の割合は、HibTiter と ActHib で交差免疫を行った群では 93%、いずれかのワクチンのみを接種した群では

91%で、ほぼ同じであった。3回の初回免疫で異なる Hib ワクチン製剤を交差して使用しても、防御抗体の獲得に大きな違いは認められなかった(53)。

④-4. カナダにおける HibTiter と ActHib の交差接種の検討

HibTiter または ActHib のいずれかで初回免疫を受けた 18 か月齢の被験者 315 人を対象に、追加免疫における交差免疫性を調べた。追加免疫では DPT の同時接種を行った。接種するワクチンにより全体を 4 群(初回免疫 HibTiter ; 追加免疫 HibTiter、初回免疫 HibTiter ; 追加免疫 ActHib、初回免疫 ActHib ; 追加免疫 HibTiter、初回免疫 ActHib ; 追加免疫 ActHib)に分け、抗 PRP IgG 抗体価を測定した。その結果、追加接種の前後での GMT (幾何平均抗体価) の上昇は、すべての群で 100 倍以上を示した。更に、初回免疫 HibTiter ; 追加免疫 HibTiter 群では 75.8%が、初回免疫 HibTiter ; 追加免疫 ActHib 群では 91.1%が、初回免疫 ActHib;追加免疫 ActHib 群では 78.5%が、初回免疫;ActHib、追加免疫 ; HibTiter 群では 82.5%が、抗 PRP IgG 濃度 $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ 以上を示し、追加免疫で異なるワクチンを接種された群の方が抗 PRP IgG 抗体価の上昇が高いことが示された(54)。

④-5. 米国における状況

米国で認可されている単味の Hib ワクチンは、下記のようになっており、VaxemHib のように CRM₁₉₇ をキャリアタンパク質としている製剤はない。

製剤名	キャリアタンパク質	アジュバント	製造会社
ActHib	破傷風トキソイド	なし	Sanofi
Hiberix	破傷風トキソイド	なし	GSK
PedvaxHib	髄膜炎菌外膜タンパク	なし	MSD

米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP) は、米国で承認された Hib ワクチンの接種は、初回免疫、追加免疫において互換性があると報告している(55)。また、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の Web サイトの Q&A では、米国内で認可されている乳児用 Hib ワクチンは交差接種が可能であるという情報を提供している(56)。

⑤ 安全性

⑤-1. 国内臨床試験における安全性評価

VaxemHib の国内における臨床試験の概要を表 7 に示す。

表 7. 国内臨床試験の概要

(文献(32)より引用)

試験番号	国	デザイン	評価項目	治験薬 ^{a)} 及び接種例数	用法・用量
評価資料 (国内臨床試験)					
CPH-001	日本	非対照	安全性・免疫原性	VaxemHib群：35例	2か月齢以上の乳児に、初回免疫として0.5 mLを4週間隔で3回皮下接種。追加免疫として初回免疫52週後に0.5 mLを1回皮下接種
CCT-001	日本	無作為化二重盲検	安全性・免疫原性	VaxemHib+DPT群：278例 ActHib+DPT群：137例	3か月齢以上の乳児に、初回免疫として0.5 mLを4週間隔で3回皮下接種。追加免疫として初回免疫52週後に0.5 mLを1回皮下接種

a) 治験薬とその略称

DPT：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

第 I 相臨床試験 (CPH-001) では、全観察期間における有害事象の発現頻度は 100% (35/35 例) で、このうち副反応は 94.3% (33/35 例) であった。副反応としては、接種局所の発赤、硬結、腫脹、疼痛、また下痢、発疹、発熱、傾眠が見られた。重篤な有害事象は、3 回目接種後までに 4 例 5 件 (熱性痙攣 2 件、蜂巣炎、肺炎、川崎病各 1 件) が報告されたがいずれも被験ワクチンとの因果関係は否定され、転帰はすべて回復であった。

第 III 相臨床試験 (CCT-001) では、被験者の左上腕三角筋外側中央部の皮下に VaxemHib (n=278) または ActHib (n=137) (それぞれ 0.5 mL 中に Hib 多糖として 10 μg 含む) を接種し、さらに右上腕三角筋外側中央部の皮下に DPT ワクチンを同時接種した際の、VaxemHib 接種群と ActHib 接種群における有害事象の発現頻度、ならびに、そのうちの副反応の発現頻度を比較している。この試験においては、有害事象の発現頻度は、VaxemHib 接種群 98.2% (273/278 例)、ActHib 接種群 98.5% (135/137 例) であり、このうち副反応の発現頻度は、VaxemHib 接種群 82.4% (229/278 例)、ActHib 接種群 62.0% (84/137 例) であった。全観察期間中に被接種者の 5% 以上に認められた有害事象と、そのうちの副反応について表 8 に示す。死亡例はなかった。重篤な有害事象については、VaxemHib 接種群で 13.3% (32/278 例)、ActHib 接種群で 13.1% (18/137 例) が報告されたが被験ワクチンとの因果関係は否定され、転帰は全て回復であった (32)。

表 8. VaxemHib 接種群と ActHib 接種群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応
(文献(32)より引用)

	VaxemHib群 (N=278)				ActHib群 (N=137)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位紅斑	233	83.8	209	75.2	111	81.0	67	48.9
注射部位硬結	208	74.8	181	65.1	91	66.4	33	24.1
注射部位腫脹	164	59	139	50.0	66	48.2	32	23.4
鼻咽頭炎	104	37.4	0	0	57	41.6	1	0.7
上気道の炎症	80	28.8	0	0	39	28.5	0	0
下痢	74	26.6	13	4.7	28	20.4	4	2.9
気管支炎	57	20.5	0	0	39	28.5	0	0
発熱	45	16.2	16	5.8	21	15.3	10	7.3
おむつ皮膚炎	45	16.2	0	0	24	17.5	0	0
湿疹	40	14.4	1	0.4	18	13.1	0	0
不眠症	39	14.0	13	4.7	19	13.9	9	6.6
泣き	37	13.3	8	2.9	19	13.9	5	3.6
胃腸炎	31	11.2	0	0	18	13.1	0	0
傾眠	23	8.3	7	2.5	13	9.5	6	4.4
紅色汗疹	20	7.2	0	0	8	5.8	0	0
発疹	18	6.5	7	2.5	4	2.9	1	0.7
注射部位疼痛	17	6.1	13	4.7	3	2.2	0	0
節足動物刺傷	17	6.1	0	0	10	7.3	0	0
結膜炎	16	5.8	0	0	3	2.2	0	0
皮脂欠乏性湿疹	15	5.4	0	0	3	2.2	0	0
突発性発疹	14	5	0	0	11	8.0	0	0
中耳炎	14	5	0	0	7	5.1	0	0
熱性痙攣	14	5	0	0	6	4.4	0	0
嘔吐	12	4.3	3	1.1	8	5.8	1	0.7
皮膚炎	12	4.3	0	0	8	5.8	0	0
乳児湿疹	12	4.3	1	0.4	7	5.1	0	0
食欲減退	6	2.2	2	0.7	8	5.8	5	3.6

N: 解析対象例数、n: 発現例数

全観察期間における接種局所の副反応発現頻度は、発赤、硬結、腫脹、疼痛の全てにおいて VaxemHib 接種群が ActHib 接種群より高かった (図 5)。VaxemHib 接種群における VaxemHib 接種部位の局所反応の発現頻度は、同時接種した DPT ワクチン接種部位の局所反応と同程度であった (39)。

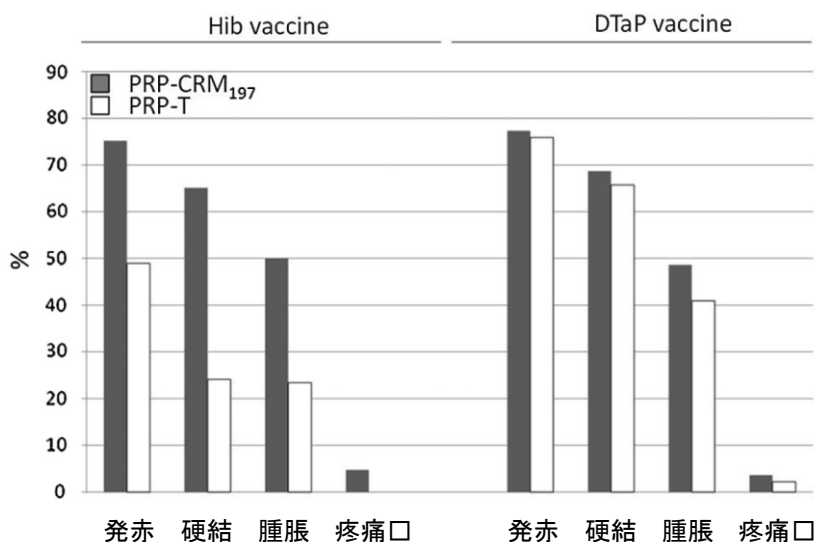


図 5. VaxemHib (PRP-CRM₁₉₇) 接種群及び ActHib (PRP-T) 接種群における各 Hib ワクチンならびに DTaP (DPT) ワクチン接種部位の局所反応の発現割合 (文献(39)から引用)

接種局所の有害事象の発現頻度について接種回数別 (表 9)、ならびに反応の持続期間別 (表 10) に結果を示す。VaxemHib 接種群は ActHib 接種群と比較して局所反応の発現頻度が高かった。長径 50mm を超える発赤 (紅斑)、腫脹が、両群とも 1~3 回目より 4 回目に多く発現したが、ActHib 接種群では 3 日以内に、VaxemHib 接種群では 11 日後までに回復した。長径 50mm を超える硬結が VaxemHib 接種群のみで見られたが 11 日後までには回復した。高度の接種部位の疼痛が 1 例、VaxemHib 接種群で報告されたが、接種翌日には中程度に軽快、2 日後には回復した。VaxemHib と ActHib の局所反応の違いは、アジュバント添加の有無によるものと考えられる。VaxemHib の局所反応の発現頻度は、アルミニウムアジュバントを含む DPT と同程度であった。(32)。

表 9. 国内臨床試験 (CCT-001 試験) における各回接種後 14 日間の局所における有害事象の発現頻度 (%)

(文献(32)より引用)

接種回数	VaxemHib群				ActHib群			
	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目
解析対象例数	N=278	N=277	N=276	N=263	N=137	N=135	N=135	N=130
局所反応 (%)								
有	42.8	70.4	59.8	65.0	19.0	33.3	29.6	38.5
紅斑								
0 mm < ≤ 5 mm	11.2	6.5	7.6	8.7	6.6	8.9	6.7	8.5
5 mm < ≤ 25 mm	18.7	40.8	18.8	16.0	6.6	17.0	15.6	19.2
25 mm < ≤ 50 mm	2.2	14.1	22.5	21.7	2.2	3.0	6.7	4.6
50 mm <	0.4	1.1	1.8	6.5	0.0	0.0	0.0	1.5
腫脹								
0 mm < ≤ 5 mm	2.5	5.4	3.3	5.7	1.5	1.5	1.5	6.2
5 mm < ≤ 25 mm	5.4	17.7	8.0	15.2	2.9	6.7	5.2	6.9
25 mm < ≤ 50 mm	1.1	6.1	8.3	11.8	0.0	0.0	3.0	1.5
50 mm <	0.0	0.0	1.1	4.9	0.0	0.0	0.0	1.5
硬結								
0 mm < ≤ 5 mm	10.8	10.5	9.1	10.3	0.7	3.0	4.4	8.5
5 mm < ≤ 25 mm	18.0	37.5	22.5	21.7	2.9	8.9	8.9	6.9
25 mm < ≤ 50 mm	0.0	4.3	6.5	8.4	0.0	0.7	0.0	1.5
50 mm <	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0
疼痛 ^{a)}								
軽度	6.1	6.9	6.2	16.3	6.6	1.5	1.5	7.7
中等度	0.7	1.4	0.7	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
高度	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0

a) 軽度：触れると少し嫌がる、中等度：触れると泣くか拒絶する、高度：接種した腕を動かすと泣く

表 10. 国内臨床試験 (CCT-001 試験) における局所反応の持続期間別発現頻度 (%)

(文献(32)より引用)

持続期間 (日)	VaxemHib群 (N=278)					ActHib群 (N=137)				
	反応なし	3 日以内	4~7日	8~14日	15日以上	反応なし	3 日以内	4~7日	8~14日	15日以上
紅斑	24.8	32.7	37.1	4.7	0.7	51.1	34.3	10.9	3.6	0.0
硬結	34.9	15.8	26.6	13.7	9.0	75.9	13.9	7.3	2.2	0.7
腫脹	50.0	30.2	17.6	1.4	0.7	76.6	20.4	2.9	0.0	0.0
疼痛	95.3	3.6	1.1	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0

次に、全身反応の副反応発現割合を図 6 に示す。

重篤な有害事象の発現頻度は、VaxemHib 接種群、ActHib 接種群で同程度であり、いずれの重篤な有害事象もワクチンとの因果関係は否定され、転帰は全て回復であった (39)。

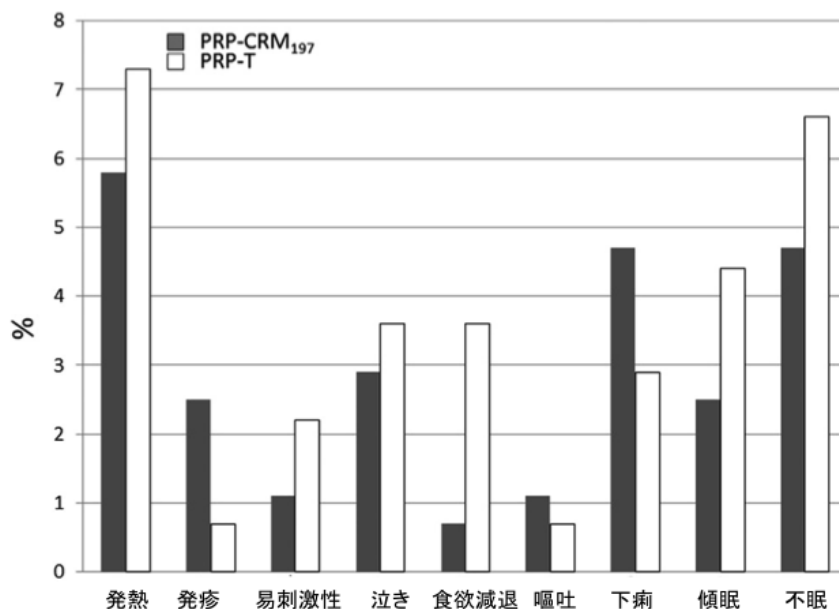


図 6. 国内臨床試験 (CCT-001 試験) における VaxemHib 接種群 (PRP-CRM₁₉₇) と ActHib (PRP-T) 接種群における全身反応の副反応 (文献 (39) から引用)

また、VaxemHib の海外での製造販売後に得られた情報及び類薬の注意喚起の内容をもとに、添付文書の重大な副反応の項目として、ショック、アナフィラキシー、けいれん (熱性けいれんを含む) 及び血小板減少性紫斑病を設定した。製造販売後の検討事項として、1000 例の乳幼児を対象とした調査を行い、各回接種 14 日後までの局所反応及び各回接種 28 日後までの有害事象の発現状況を調べることで VaxemHib の安全性プロファイル等を評価し、日本の医療実態下で特有の事象について確認することとしている (32)。

国内臨床試験 (CCT-001 試験) において、VaxemHib 接種群と ActHib 接種群において、同時接種した DPT 各成分に対する抗体価についての検討がなされている。

初回免疫 4 週間における DPT 各成分に対する抗体価については、VaxemHib 接種群と ActHib 接種群において抗体保有率に差は無いものの、GMT には違いが見られた (表 11)。

表 11. 初回免疫 4 週後の DPT 抗原に対する抗体保有率 (上段の表) ならびに幾何平均抗体価 (GMT) (下段の表)

	VaxemHib群		ActHib群	
	N	抗体保有率 (%)	N	抗体保有率 (%)
ジフテリア毒素 (0.1 IU/mL以上)	275	99.6	135	97.8
破傷風毒素 (0.01 IU/mL以上)	275	100	135	100
百日せきPT (10 EU/mL以上)	275	87.3	135	91.1
百日せきFHA (10 EU/mL以上)	275	96.7	135	94.8

	VaxemHib群		ActHib群	
	N	GMT	N	GMT
ジフテリア毒素 (IU/ml)	275	0.963	135	0.767
破傷風毒素 (IU/ml)	275	0.369	135	0.47
百日せきPT (EU/mL)	275	17.1	135	18.1
百日せきFHA (EU/mL)	275	30.1	135	33.7

また、追加免疫 4 週後における、DPT 各成分に対する GMT の比較を表 12 に示す。VaxemHib 接種群と ActHib 接種群で抗体保有率に差はなく、GMT を両群で比較した幾何平均抗体価比 (Geometric mean ratio: GMR) は、抗ジフテリア毒素抗体価が 1.14、抗破傷風毒素抗体価が 0.83 と差がある。(32, 39)。

表 12. 免疫原性解析対象集団における追加免疫 4 週後^{a)}の DPT 抗原に対する幾何平均抗体価 (GMT) 比較。(文献(32)より引用)

	VaxemHib群			ActHib群			群間比	
	N	GMT	95%信頼区間	N	GMT	95%信頼区間	GMR	95%信頼区間
ジフテリア	263	8.44	7.77, 9.16	130	7.41	6.55, 8.38	1.14	0.99, 1.32
破傷風	261	2.83	2.54, 3.16	130	3.43	2.88, 4.10	0.83	0.68, 1.01
百日せき PT	263	20.9	19.2, 22.7	130	21.8	19.3, 24.6	0.96	0.83, 1.11
百日せき FHA	263	67.0	61.5, 73.0	130	69.1	60.9, 78.5	0.97	0.83, 1.13

N: 解析対象例数、GMR: 本剤群/アクトヒブ群のGMT比

a) 追加免疫後は追加免疫未実施及び検査未実施の22例 (本剤15例、アクトヒブ7例) を除き解析

これは、VaxemHib の製造販売業者による CCT-001 臨床試験の概要に「初回免疫 4 週後の抗ジフテリア毒素抗体価の GMT については本剤群が、初回免疫 4 週後及び追加免疫前の抗破傷風毒素抗体価の GMT については ActHib 群がそれぞれ有意に高値であった。これらはキャリア蛋白が、本剤が無毒性変異ジフテリア毒素、アクトヒブが破傷風トキソイドであることに起因するものであると考えた」と記載があるように、各製剤に使用されているキャリアタンパク質の違いによるものであることが示唆される(46)。

⑤-2. 中国における VaxemHib と Hiberix 接種群での安全性に関する検討

中国の VaxemHib の臨床試験で、VaxemHib 接種群 (n=335) と Hiberix 接種群 (n=335) における副反応が比較されている。Hiberix は破傷風トキソイドをキャリアタンパク質とし、アジュバントを含まない Hib ワクチン製剤である。初回免疫 (2 回接種) と追加

免疫（1回接種）に同じワクチンを用いている。その結果、VaxemHib 接種群の 89%、Hiberix 接種群の 84%に予期可能な有害事象が見られた。局所反応では、いずれのワクチンにおいても発赤が最も多く見られた。全身反応では発熱が最も多く、初回接種、2回目接種、追加接種における発熱の発現割合は、VaxemHib 接種群では、それぞれ 52%、45%、10%、Hiberix 接種群においては 50%、45%、9% であった。発熱の程度は 37.1～37.5 °Cが多く、39 °C以上の発熱は VaxemHib 接種群で 2%以下、Hiberix 接種群で 1%以下であった。予期できない有害事象は下痢、上気道感染症、鼻咽頭炎などであり、VaxemHib 接種群では、初回免疫で 41%、追加免疫で 21%に見られた。一方、Hiberix 接種群では初回免疫で 40%、追加免疫で 20%であった。ワクチンとの因果関係が認められる有害事象は、両群において初回免疫の約 5%、追加免疫の約 11%で見られた。重篤な有害事象や死亡は報告されなかった。両ワクチンの安全性に関する特徴は類似していた(40)。

⑤-3. 韓国における VaxemHib 接種群の安全性に関する検討

VaxemHib 接種群(n=764) (1回接種 472(61.8%)、2回接種 183 (24.0%)、3回接種 109(14.2%))における安全性に関する検討が韓国で実施された。予期可能な有害事象(41.8%)としては、接種局所の圧痛(14.2%)、発赤(7.4%)、硬結(5.4%)が見られ、全身反応としては、易刺激性(29.0%)、泣きやまない(16.9%)、食欲変化(6.6%)、嘔吐(5.8%)、下痢(5.8%)が見られた。予期できない有害事象については、鼻漏(15.8%)、咳(15.1%)、発熱(8.2%)、気管支炎(5.4%)等を含めて 46.0%が報告された。重篤な有害事象が見られたものの、全ての報告例で被験ワクチンとの因果関係は認められず、また、転帰は全て回復であった(57)。

⑤-4. トルコにおける VaxemHib 接種群の安全性に関する検討

日本国内で承認された VaxemHib は、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含むが、イタリアで最初に VaxemHib の製造販売が開始された当初は水酸化アルミニウムがアジュバントとして使用されていた(組成: Hib オリゴ糖 10 μg、CRM₁₉₇ 約 25 μg、チメロサル 0.05mg、水酸化アルミニウム 1mg を含むリン酸ナトリウム溶液)。トルコで行われた VaxemHib の臨床試験では、アジュバント成分が異なる新製剤と旧製剤、およびアジュバントなしの製剤である HibTiter (PRP-CRM₁₉₇) について初回免疫(3回接種)における有害事象を比較している(n=514)。新製剤(リン酸アルミニウム)接種群、旧製剤(水酸化アルミニウム)接種群、HibTiter 接種群の順に、局所反応の発赤は 19%、10%、11% (p<0.05, 有意)、全身反応としての易刺激性は 47%、41%、52%、直腸体温 38°Cは 32%、34%、43%、泣きは 29%、20%、24%、下痢は 25%、25%、22% であった。リン酸アルミニウム接種群で接種局所の発赤が有意に多く発現した以外は、各製剤間で差は見られなかった(41)。

⑤-5. VaxemHib と同成分を含む 5 種混合ワクチン Quinvaxem の安全性に関する検討

5 種混合ワクチン製剤（ジフテリア、破傷風、百日咳、Hib 感染症、ならびに B 型肝炎）である Quinvaxem は Hib 抗原として VaxemHib と同じ組成の Hib オリゴ糖-CRM₁₉₇ を含む。ベトナムでは 2010 年から Quinvaxem が使用されていたが、2012 年 10 月から 2013 年 3 月に複数の接種後死亡例が報告され、一時的に接種を中止した。しかし、WHO による検討の結果、致死的ではない有害事象 9 例に関しては Quinvaxem ワクチンとの因果関係が認められるものの、死亡例を含む重篤な有害事象に関しては Quinvaxem ワクチン接種との因果関係は立証されなかった(58)。

ベトナムで実施された Quinvaxem の臨床研究(n=131)では、11 例の重篤な有害事象(上気道炎や肺炎：7 例、ウイルス感染症：3 例、感染性腸炎による下痢：1 例) はいずれも Quinvaxem の接種と因果関係は無いと報告された(59)。また、Quinvaxem の 3 ロット間の比較を行った臨床研究において、ロット A 接種群(n=119)、ロット B 接種群(n=120)、ロット C 接種群(n=121)における有害事象の発現頻度は、それぞれロット A 17.6%、ロット B 24.2%、ロット C 25.6%であり、ロット間で大きな差は認められなかった(60)。

5. 医療経済学的効果

VaxemHib 接種の費用対効果を検討した論文を PubMed および医学中央雑誌を用いて検索を行ったが、国内外ともに該当する論文は見つからなかった(2016 年 11 月現在)。ActHib と VaxemHib の有効性および安全性に関しては、前述のごとく直接比較可能なデータは限られている。仮に両者の有効性と安全性がほぼ同等であることが確認された場合には、両者の価格差が大きければより安価なものを使用することが経済的と言える。

6. 接種方法・スケジュール

① 日本国内の接種スケジュール

日本国内では 2013 年 4 月 1 日より乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（以下、ActHib）が定期接種ワクチンとして導入されている。

ActHib の標準的な接種スケジュールは、

(1) 初回接種開始時に生後 2 月から生後 7 月に至るまでの間にある者

初回接種については 27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）以上、標準的には 27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）から 56 日までの間隔において 3 回、追加接種については初回接種終了後 7 月以上、標準的には 7 月から 13 月までの間隔において 1 回行う。ただし、初回 2 回目及び 3 回目の接種は、生後 12 月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わない。この場合、追加接種は実施可能であるが、初回接種に係る最後の注射終了後、27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）以上の間隔において

1 回行う。接種量は、1 回につき 0.5mL である。

(2) 初回接種開始時に生後 7 月に至った日の翌日から生後 12 月に至るまでの間にある者

初回接種については 27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）以上、標準的には 27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）から 56 日までの間隔をおいて 2 回、追加接種については初回接種終了後 7 月以上、標準的には 7 月から 13 月までの間隔をおいて 1 回行う。ただし、初回 2 回目の接種は、生後 12 月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わない。この場合、追加接種は実施可能であるが、初回接種に係る最後の注射終了後、27 日（医師が必要と認めた場合には 20 日）以上の間隔をおいて 1 回行う。接種量は、1 回につき 0.5mL である。

(3) 初回接種開始時に生後 12 月に至った日の翌日から生後 6 月に至るまでの間にある者

1 回接種する。接種量は、1 回につき 0.5mL である。

② 標準的な接種スケジュール以外での接種について

(1) 中国において 6 か月齢から 12 か月齢の乳児を対象に行われた調査では、VaxemHib (PRP-CRM₁₉₇) と Hiberix (PRP-T) ワクチンを初回免疫 2 回 (30 日間隔) および追加免疫 1 回 (初回の 180 日後) のスケジュールで接種が行われ、その結果、両ワクチンの免疫原性 (詳細は 4. ③-1-2 を参照) および安全性 (詳細は 4. ⑤-2 を参照) にほとんど差はみられなかったと報告されている。

(2) 中国における臨床試験によると、13~59 か月齢の被験者を対象とした 1 回接種に関しては、PRP-CRM₁₉₇ (n=365) および PRP-T (n=363) の両ワクチンの接種を受けた 2 群間で比較した場合、抗 PRP 抗体の防御レベル以上の抗体保有率はそれぞれ 99% および 100% であり、また安全性にも差はみられなかったと報告されている (61)。

③ 海外での接種スケジュール

VaxemHib は、ActHib に比べて承認されている国は多くない (4. 沈降ヘモフィルス b 型ワクチンの効能および安全性 ① ワクチン製剤について参照)。WHO では、初回免疫として、一般的には 3 回のワクチン接種を推奨している。6 週齢以上の者に対して、4 週間から 8 週間の接種間隔をあけて 3 回接種し、追加接種 12 か月齢~18 か月齢の間に 1 回接種するとされる (47)。

VaxemHib が承認されている海外の国では、Hib ワクチン接種時に ActHib と VaxemHib

のいずれかを選択できる方式であり、接種スケジュールとしては ActHib と VaxemHib の間に違いはない。

イタリアでは、3 か月齢、5～6 か月齢に初回免疫として 2 回のワクチン接種を行い、11-13 か月齢に追加接種を行っている(62)。

韓国では、日本と同様、初回免疫として 3 回のワクチン接種をするものとされており、2 か月齢から 2 か月間の接種間隔をあけて行うものとされている。また、追加接種は 12～15 か月齢に 1 回行うスケジュールとなっている(63)。

7. 参考文献

1. **Murphy TF.** 2015. *Haemophilus* species, including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (Chancroid), p 2575-2583. In JE B, R D, MJ B (ed), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8 ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA
2. **Ledeboer NA, Doern GV.** 2011. Haemophilus, p 588-602. In Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Louise Landry M, Warnock D (ed), Manual of Clinical Microbiology, 10 ed, vol 1. ASM Press, Washington, USA
3. **石和田稔彦.** 2015. Hibワクチン, 肺炎球菌結合型ワクチンの普及とその効果. 日本小児科医会会報 **49**:9-10
4. **Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K, Working Group of Nationwide Surveillance for Bacterial M.** 2013. Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. J Infect Chemother **19**:34-41
5. **Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC.** 1979. Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an overview. J Pediatr **94**:355-364
6. **Harrison LH, Broome CV, Hightower AW, Hoppe CC, Makintubee S, Sitze SL, et al.** 1988. A day care-based study of the efficacy of Haemophilus b polysaccharide vaccine. JAMA **260**:1413-1418
7. **Kessler A, Wetmore RF, Marsh RR.** 1993. Childhood epiglottitis in recent years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol **25**:155-162
8. **Peltola H, Paakkonen M.** 2014. Acute osteomyelitis in children. N Engl J Med **370**:352-360
9. **松原光宏, 藤岡文夫.** 2010. 小児化膿性関節炎・骨髄炎の起炎菌の動向. 日本小児整形外科学会雑誌 **19**:267-270
10. **石和田稔彦, 川上浩, 杉岡竜也, 大嶋寛子, 黒木春郎, 新美仁男, et al.** 1997. 小児科領域における化膿性関節炎の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 **101**:776-781
11. **感染症発生動向調査年別報告数一覧 (定点把握).** 感染症発生動向調査年別報告数一覧 (定点把握) .
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5679-report-jb2014.html>

12. **病原微生物検出情報**. 2013. 侵襲性インフルエンザ菌感染症 特集号. 病原微生物検出情報 (IASR) **34**:185-186
13. **病原微生物検出情報**. 2014. 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) **35**:229-230
14. **菅秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 富樫武弘, 細矢光亮, 陶山和秀, et al.** 2014. 小児における侵襲性インフルエンザ菌、肺炎球菌感染症. 病原微生物検出情報 (IASR) **35**:233-234
15. **佐々木裕子, 木村幸司, 新谷三春, 増田まり子, 甲斐久美子, 吉村由美子, et al.** 2013. *Haemophilus influenzae* b型菌 (Hib) ワクチン導入前後の侵襲性感染症由来*H. influenzae* 分離株の解析: 9県における検討. 病原微生物検出情報 (IASR) **34**:195-197
16. **柴山恵吾**. 2015. 侵襲性インフルエンザ菌感染症由来の*Haemophilus influenzae*臨床分離株の解析、並びに細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液中の微生物遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究、平成26年度研究報告書:54-65
17. **庵原俊昭, 菅秀, 浅田和豊**. 2015. 小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査に関する研究 (全国調査結果). 厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究、平成26年度研究報告書:7-13
18. **Ishiwada N, Hishiki H, Nagasawa K, Naito S, Sato Y, Chang B, et al.** 2014. The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine* **32**:5425-5431
19. **清水博之, 船曳哲典**. 2014. ヒブワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン導入後の小児菌血症の経年的変化. 日本小児科学会雑誌 **118**:1073-1078
20. **柴山恵吾**. 2013. 髄膜炎等の侵襲性細菌感染症患者由来の*Haemophilus influenzae*臨床分離株の解析並びに細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液の細菌遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再

興感染症研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）新しく開発されたHib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究、平成24年度分担研究報告書:56-63

21. **柴山恵吾**. 2014. 侵襲性インフルエンザ菌感染症由来の*Haemophilus influenzae* 臨床分離株の解析、並びに細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液中の微生物遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究、平成25年度研究報告書:53-62
22. **大原亜沙実, 清水博之, 原良紀, 福島亮介, 佐近琢磨, 船曳哲典, et al.** 2014. Hibワクチン3回接種後に発症したインフルエンザ菌f型髄膜炎の1例. 日本小児科学会雑誌 **118**:1079-1084
23. **Hoshino T, Hachisu Y, Kikuchi T, Tokutake S, Okui H, Kutsuna S, et al.** 2015. Analysis of *Haemophilus influenzae* serotype f isolated from three Japanese children with invasive *H. influenzae* infection. J Med Microbiol **64**:355-358
24. **Singleton R, Hammitt L, Hennessy T, Bulkow L, DeByle C, Parkinson A, et al.** 2006. The Alaska *Haemophilus influenzae* type b experience: lessons in controlling a vaccine-preventable disease. Pediatrics **118**:e421-429
25. **Ulanova M, Tsang RS.** 2014. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. Lancet Infect Dis **14**:70-82
26. **Bruce MG, Zulz T, DeByle C, Singleton R, Hurlburt D, Bruden D, et al.** 2013. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011. Emerg Infect Dis **19**:932-937
27. **Rotondo JL, Sherrard L, Helferty M, Tsang R, Desai S.** 2013. The epidemiology of invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype a in the Canadian North from 2000 to 2010. Int J Circumpolar Health **72**. doi:10.3402/ijch.v72i0.21142
28. **Ladhani SN, Collins S, Vickers A, Litt DJ, Crawford C, Ramsay ME, et al.** 2012. Invasive *Haemophilus influenzae* serotype e and f disease, England and Wales. Emerg Infect Dis **18**:725-732

29. Collins S, Litt DJ, Flynn S, Ramsay ME, Slack MP, Ladhani SN. 2015. Neonatal invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales: epidemiology, clinical characteristics, and outcome. Clin Infect Dis **60**:1786-1792
30. Langereis JD, de Jonge MI. 2015. Invasive Disease Caused by Nontypeable *Haemophilus influenzae*. Emerg Infect Dis **21**:1711-1718
31. 村上光一, 他. 2016. 地方衛生研究所への肺炎球菌およびインフルエンザ菌検査の導入と成人の侵襲性インフルエンザ菌感染症の臨床像と細菌学的解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業、成人の重症肺炎サーベイランス構築に関する研究、平成27年度総括・分担研究報告書: 64-67
32. 医薬品医療機器総合機構. 平成27年12月7日 2015. 審査結果報告書「ヴァクセムヒブ水性懸濁注」
http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222002/400256000_22800AMX0002000_A100_1.pdf
33. Fernandez-Santana V, Cardoso F, Rodriguez A, Carmenate T, Pena L, Valdes Y, et al. 2004. Antigenicity and immunogenicity of a synthetic oligosaccharide-protein conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b. Infect Immun **72**:7115-7123
34. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. 1980. Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. J Exp Med **152**:361-376
35. Jones C. 2005. Vaccines based on the cell surface carbohydrates of pathogenic bacteria. An Acad Bras Cienc **77**:293-324
36. Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Makela PH. 1984. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no evidence of immunologic tolerance or memory. Pediatrics **74**:857-865
37. Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quataert SA. 1990. An ELISA employing a *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. J Immunol Methods **135**:121-128

38. **Townsend K, Ladhani SN, Findlow H, Borrow R.** 2014. Evaluation and validation of a serum bactericidal antibody assay for *Haemophilus influenzae* type b and the threshold of protection. *Vaccine* **32**:5650–5656
39. **Togashi T, Mitsuya N, Kogawara O, Sumino S, Takanami Y, and Sugizaki K.** 2016. Immunogenicity and safety of a fully liquid aluminum phosphate adjuvanted *Haemophilus influenzae* type b PRP-CRM₁₉₇-conjugate vaccine in healthy Japanese children: A phase III, randomized, observer-blind, multicenter, parallel-group study. *Vaccine* doi:10.1016/j.vaccine.2016.05.050
40. **Jun L, Yuguo C, Zhiguo W, Jinfeng L, Huawei M, Xiuhua L, et al.** 2013. Assessment of immunogenicity and safety following primary and booster immunisation with a CRM₁₉₇-conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccine in healthy Chinese infants. *Int J Clin Pract* **67**:971–978
41. **Kanra G, Viviani S, Yurdakok K, Ozmert E, Anemona A, Yalcin S, et al.** 2003. Effect of aluminum adjuvants on safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-CRM₁₉₇ conjugate vaccine. *Pediatr Int* **45**:314–318
42. **Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U, Bianchini M.** 2004. A phase IV open label study to assess the safety, tolerability and immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b (Hib) CRM₁₉₇ conjugated vaccine administered to healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **35**:927–929
43. **Matjila MJ, Phohu TC, Banzhoff A, Viviani S, Hoosen AA, Bianchini M, et al.** 2004. Safety and immunogenicity of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *S Afr Med J* **94**:43–46
44. **Romero-Steiner S, Fernandez J, Biltoft C, Wohl ME, Sanchez J, Feris J, et al.** 2001. Functional antibody activity elicited by fractional doses of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugate). *Clin Diagn Lab Immunol* **8**:1115–1119
45. **古泉ゆか, 服部裕美, 明田幸宏, 矢野秀美, 石和田稔彦, 一ノ瀬昭豊, et al.** 2013. Hibワクチンによる免疫誘導能の評価とその臨床的意義 : Hib vaccine failure 例の解析. *病原微生物検出情報 (IASR)* **34**: 190–191
46. **武田薬品工業.** 2014. 健康乳幼児におけるTAK-816の有効性及び安全性を検討するアクトヒブを対照とした第III相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較

- 試験.
- http://www.takeda.co.jp/research/ct/files/TAK-816-CCT-001-RDS-2014-05-22_JP.pdf
47. **NOVARTIS.** 2009. Vaxem Hib, *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine 添付文書.
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/VaxemHib_product_insert.pdf
 48. **Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, et al.** 1998. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* **13**:60-64
 49. **Cho HK, Lee H, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, et al.** 2010. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1996-2005. *J Korean Med Sci* **25**:895-899
 50. **Cho EY, Choi EH, Lee JA, Kang JH, Kim KH, Kim DS, et al.** 2012. Pathogen analysis for invasive bacterial infections in Korean children and adolescents; multicenter Study, 2006-2010 (会議発表)
 51. **韓国CDC資料 (日本語訳)** . *Haemophilus influenzae* type b (Hib), Vaccine Help Document, 2013.
 52. **韓国CDC資料 (韓国語版)** . *Haemophilus influenzae* type b (Hib), Vaccine Help Document, 2013.
 53. **Goldblatt D, Fairley CK, Cartwright K, Miller E.** 1996. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines during primary immunisation of infants. *BMJ* **312**:817-818
 54. **Scheifele D, Law B, Mitchell L, Ochnio J.** 1996. Study of booster doses of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines including their interchangeability. *Vaccine* **14**:1399-1406
 55. **Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N, et al.** 2014. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **63**:1-14
 56. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2012. Hib Vaccine_Clinical Questions & Answers.
<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hib/vac-faqs-hcp.htm>

57. **Song H, Bock H, Guadagno A, Costantini M, Baehner F, Kim YH, et al.** 2015. Safety of a Crm197-Conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Korean children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **46**:743-752
58. **World Health Organization.** 2013. Safety of Quinvaxem (DTwP-HepB-Hib) pentavalent vaccine.
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/quinvaxem_pq_note_may2013/en/
59. **Huu TN, Phuong NT, Toan NT, Thang HV.** 2015. Immunogenicity and Safety of Quinvaxem[®] (Diphtheria, Tetanus, whole-cell Pertussis, Hepatitis B and *Haemophilus Influenzae* type b vaccine) given to Vietnamese infants at 2 to 4 months of age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **46**:753-763
60. **Aspinall S, Traynor D, Bedford P, Hartmann K.** 2012. Lot-to-lot consistency study of the fully liquid pentavalent DTwP-HepB-Hib vaccine Quinvaxem[®] demonstrating clinical equivalence, suitability of the vaccine as a booster and concomitant administration with measles vaccine. *Hum Vaccin Immunother* **8**:1109-1118
61. **Chen YG, Li J, Liu JF, et al.** 2013. Study on safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (polyribosylribitol phosphate-cross reacting material 197) among the children aged 13-59 months. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization* 19 (in Chinese)
62. **イタリア保健省.** 2013. 乳児のワクチン接種 (Vaccinazioni dell'infanzia).
http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=41&area=Vaccinazioni
63. **World Health Organization.** 2014. Republic of Korea, 2014.
http://www.wpro.who.int/immunization/documents/epi_country_poster_2014_kor.pdf
- .

<作成者>

国立感染症研究所	感染症疫学センター	佐藤 弘	研究員
同	感染症疫学センター	奥野 英雄	研究員
同	感染症疫学センター	多屋 馨子	室長
同	感染症疫学センター	大石 和徳	センター長
同	細菌第二部	佐々木 裕子	主任研究官
同	細菌第二部	久保田 眞由美	主任研究官
同	細菌第二部	見理 剛	室長
同	細菌第二部	柴山 恵吾	部長
国際医療福祉大学		池田 俊也	教授