

# ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン 作業チーム報告書

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会  
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

## 「ファクトシート追加編」

### へ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

#### (3) 費用対効果推計

##### 1. 先行研究

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<sup>1)</sup>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、この研究においては、ワクチン接種費用（技術料込み）を 1 回 7,000 円で 4 回接種、計 28,000 円と設定し、分析において割引は採用していない。

国外では、Zhou ら<sup>2)</sup>が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防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、支払者の視点、社会の視点いずれからも費用削減に働き、その削減費用はそれぞれ 793 億円、1,745 億円としている。また、費用効果分析の結果では 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 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、一人当たりのワクチン接種費用（技術料込み）を 3~4 回接種で計約 8,000 円と設定し、割引率は年率 3% を使用している。

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<sup>3)</sup>。49 万人の乳児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 5,200 円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、医療費削減は 19 億 8 千万円であり、便益費用比は 0.77 と費用対効果は優れていない結果となった。5,200 円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接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 感染症罹患率は人口 10 万人あたり 8.1 であり、また割引率は年率 5% を用いている。

スロベニアでは、5 歳未満 Hib 感染症罹患率が 10 万人あたり 16.4 人として、18,200 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<sup>4)</sup>。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 1,557 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 2,050 円と仮定し、割引率は年率 5% を使用している。

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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	2, 4, 6 ヶ月 (3 回又は 4 回投与) 8,000 円	支払者の視点で 793 億円の削減、社会の視点で 1,745 億円の削減 ワクチン接種により 113,664QALY 獲得
Korea Shin 2008 <sup>3)</sup>	2, 4 ヶ月と 1 歳 (3 回投与) 5,200 円	社会の視点で 6 億 2 千万円ワクチンコストが上回る。便益費用比 0.77
Slovenia Pokorn 2001 <sup>4)</sup>	2, 4, 6 ヶ月 (3 回投与) 2,050 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 1,557 万円の削減。

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

## 2. 厚生労働科学研究班による分析

平成 21 年出生コホート (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<sup>5),6),7)</sup>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、割引率は年率 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、ワクチンの希望小売価格 4,500 円に技術料を 3,780 円とし、その合計に消費税 5%を加算した 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。入院したものの致死率を 2%、延命したもののうち、精神遅滞、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名になるとした。

費用対効果の推計結果を表2に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じた場合の効用値(QOL値)を難聴(0.675)、精神遅滞(0.350)、麻痺(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QALYは0となるため、ワクチン未接種の場合の損失QALYである2201.2がそのまま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106.7億円の削減となるが、ワクチン接種費用が348.3億円と高額となるために、増分費用効果比(ICER)は1,100万円/QALYとなった。これは割引率を0%とした場合には280万円/QALYと大幅に減少した。なお、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、費用対効果に優れると判断されるレベルとなる。

一方、非保健医療費および家族等の生産性損失を加えて社会の視点より費用比較分析を行った結果、ワクチン接種導入により、357.1億円の増大となった。さらに、死亡および後遺症による患者本人の生産性損失を考慮に入れて費用便益分析を行った結果、便益費用比は0.366とコストが便益を上回る結果となった。

なお、ワクチン接種費用や出生数などの条件が今後も不変であると仮定した場合の、将来における単年度費用推計の結果は次の通りである。(注：単年度費用推計では、割引率は適用しない。)

定期接種を導入した際のワクチン接種費用の増分は年間約353.6億円であるが、ワクチン接種費用以外の保健医療費は年間約203.2億円減少し、一方、家族等の生産性損失は年間約88.0億円増加することから、社会の視点では定期接種化により1年あたり約238.3億円の費用増加となる。さらに本人の生産性損失の減少分(年間約115.8億円)も考慮すると、1年あたり約122.6億円の費用増加となる。

表2 Hib ワクチンの費用対効果推計

<費用効果分析> 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	32,370*	0	32,370	348.3	0.0	348.3
医療費	0	9,900	-9,900	0	106.8	-106.8
総コスト	32,370	9,900	22,470	348.3	106.8	242.2
損失 QALY	0	0.002	0.002	0	2,201.2	2,201.2

1 QALY を獲得するための費用：(348.3 億円-106.8 億円) /2,201.2 =1,100 万円

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 の獲得に必要な費用は 280 万円～1,980 万円となる。

\*：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 円より減額。

<費用比較分析> 本人以外の生産性損失を追加

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	32,370*	0	32,370	348.3	0	348.3
副反応費用	0	0	0	0	0	0
接種の生産性損失 (家族等)	14,120	0	14,120	152.2	0	152.2
<b>投入費用合計</b>	<b>46,490</b>	<b>0</b>	<b>46,490</b>	<b>500.6</b>	<b>0</b>	<b>500.6</b>
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
看護・介護の生産性 損失 (家族等)	0	3,400	-3,400	0	36.7	-36.7
<b>疾病費用合計</b>	<b>0</b>	<b>13,310</b>	<b>-13,310</b>	<b>0</b>	<b>143.5</b>	<b>-143.5</b>
<b>総費用</b>	<b>46,490</b>	<b>13,310</b>	<b>33,180</b>	<b>500.6</b>	<b>143.5</b>	<b>357.1</b>

費用比較 357.1 億円の増大

感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、238.3 億円～392.6 億円増大となる。

\*：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 円より減額。

<費用便益分析> 本人の生産性損失をさらに追加

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	32,370*	0	32,370	348.3	0	348.3
副反応費用	0	0	0	0	0	0
接種の生産性損失 (家族等)	14,120	0	14,120	152.2	0	152.2
<b>投入費用合計</b>	<b>46,490</b>	<b>0</b>	<b>46,490</b>	<b>500.6</b>	<b>0</b>	<b>500.6</b>
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失 (本人含まず)	0	3,400	-3,400	0	36.7	-36.7
生産性損失 (本人)	0	3,710	-3,710	0	40.0	-40.0
<b>便益費用合計</b>	<b>0</b>	<b>17,020</b>	<b>-17,020</b>	<b>0</b>	<b>183.4</b>	<b>-183.4</b>

便益費用比：便益費用合計／投入費用合計＝183.4 億円／500.6 億円＝0.366

感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、便益費用比は 0.253～0.759 となる。

\*：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 円より減額。

## 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
- 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」研究班
- 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 (北里大学医学部附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。顎の挙上、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%<sup>1,2)</sup>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%<sup>3,4)</sup>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<sup>9)</sup>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℃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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。わが国における外来診療をベースとした報告<sup>9)</sup>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)<sup>10)</sup>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℃以上の児には血液検査を施行し、白血球数15,000/μl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<sup>11)</sup>。

#### (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)<sup>9)</sup>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<sup>39)</sup>。

#### (ウ) 急性喉頭蓋炎

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

### (3) 早期診断および抗菌薬による予防・治療

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する。

#### ① 髄膜炎の早期診断

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検討<sup>12)</sup>では、大泉門膨隆および髄膜刺激徴候は Hib で 16%、肺炎球菌で 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 Observation Scale (AIOS)<sup>13)</sup>で検討しても、重症判定例は Hib で 35%、肺炎球菌で 15%にすぎない。Baraff の基準を充たす例も Hib、肺炎球菌でともに 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  $15000/\mu\text{L}$  以下であった。CRP 値は発熱 2 病日では全例  $5.0\text{mg/dl}$  以上であったが、発熱 1 病日では  $2.0\text{mg/dl}$  未満が 47%であった。このように現在の医療水準では 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ことは困難である。

注) AIOS : 米国の小児救急医療での臨床症状による重症疾患の評価法。

#### ② 抗菌薬投与による発症予防

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。外来診療における Hib による潜在性菌血症では、髄膜炎 (25%) を含む重症細菌感染症が 64%に続発する<sup>8)</sup>。抗菌薬の効果に関しては、対象数が少ないが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告がある<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。さらに、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はみられていない<sup>16)</sup>。このように Hib や肺炎球菌の菌血症に対しての抗菌薬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防することはできない。

#### ③ 薬剤耐性の問題

2000 年以降の 10 年間で細菌性髄膜炎由来の *H. influenzae* では BLNAR が急速に増加し、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困難な状況となっている。

注) BLNAR ( $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant)、  
BLPACR ( $\beta$ -lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant)

#### ④ まとめ

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剤耐性菌の急増で困難な状況となっている。

## 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) ワクチン製剤の説明

ヘモフィルス b 型(Hib)ワクチンは、防御抗原である *Haemophilus influenzae* b 型莢膜多糖 ポリリボシルリビトールリン酸(PRP)を主成分とする。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いため、Tリンパ球を介した十分な免疫効果を得るために、キャリア蛋白を PRP に結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、単味ワクチンである。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。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 (CRM<sub>197</sub>) を使用し、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 相臨床試験が実施中である。

### (2) 予防接種の効果はどうか

#### ① 免疫原性

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。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<sup>16-18)</sup>。

#### ② 有効性に関する諸外国からの報告

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、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、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されている<sup>19-23)</sup>。これらは、重篤な Hib 感染症の予防における Hib ワクチンの極めて高い有効性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 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

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%を超える減少が期待される。

### ③ 集団免疫効果

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、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における複数の調査で確認されている<sup>24,25)</sup>。このことは、定期接種化によって、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、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（デンマークからの報告では、3年6ヶ月で94%の減少）<sup>26)</sup>。この集団免疫効果によって、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。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。

### ④ 医療現場への影響

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、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を一概に不適切とみなすこともできない。

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：わが国の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<sup>6)</sup>。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<sup>4)</sup>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<sup>7)</sup>。

- 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 価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、検査等を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<sup>40)</sup>。

(3)この予防接種の目的は何か

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、予後の楽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、本予防接種を導入する目的は「侵襲性 Hib 感染症の Elimination である」。

#### (4) 予防接種の安全性はどうか

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、直径 11cm 以上の発赤を認めた症例は 6 例だけであった。

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も重要と考えられる。

#### (5) 費用対効果はどうか

##### ① 先行研究

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<sup>1)</sup>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、この研究においては、ワクチン接種費用（技術料込み）を 1 回 7,000 円で 4 回接種、計 28,000 円と設定し、分析において割引率は採用していない。

国外では、Zhou ら<sup>2)</sup>が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防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、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、その削減費用はそれぞれ 793 億円、1,745 億円としている。また、費用効果分析の結果では 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 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、一人当たりのワクチン接種費用（技術料込み）を 3~4 回接種で計約 8,000 円と設定し、割引率は年率 3%を使用している。

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<sup>3)</sup>。49万人の乳児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5,200円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、医療費削減は19億8千万円であり、便益費用比は0.77と費用対効果は優れていない結果となった。5,200円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接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感染症罹患率は人口10万人当たり8.1であり、また割引率は年率5%を用いている。

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、18,200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<sup>4)</sup>。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1,557万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2,050円と仮定し、割引率は年率5%を使用している。

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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	2, 4, 6ヶ月 (3回又は4回投与) 8,000円	支払者の視点で793億円の削減、社会の視点で1,745億円の削減 ワクチン接種により 113,664QALY獲得
Korea Shin 2008 <sup>3)</sup>	2, 4ヶ月と1歳 (3回投与) 5,200円	社会の視点で6億2千万円ワクチンコストが上回る。便益費用比0.77
Slovenia Pokorn 2001 <sup>4)</sup>	2, 4, 6ヶ月 (3回投与) 2,050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。

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

## ②厚生労働科学研究班による分析

平成21年出生コホート(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<sup>5),6),7)</sup>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、ワクチンの希望小売価格 4,500 円に技術料を 3,780 円とし、その合計に消費税 5%を加算した 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。入院したものの致死率を 2%、延命したもののうち、精神遅滞、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 名になるとした。

費用対効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じた場合の効用値（QOL 値）を難聴（0.675）、精神遅滞（0.350）、麻痺（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 QALY は 0 となるため、ワクチン未接種の場合の損失 QALY である 2201.2 がそのまま 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 106.7 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 349.0 億円と高額となるために、増分費用効果比

（ICER）は 1,100 万円/QALY となった。これは割引率を 0%とした場合には 280 万円/QALY と大幅に減少した。なお、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 34,776 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 21,000 円とすれば割引率 3%を適用しても 1QALY 獲得費用は 500 万円以下となり、費用対効果に優れると判断されるレベルとなる。

一方、非保健医療費および家族等の生産性損失を加えて社会の視点より費用比較分析を行った結果、ワクチン接種導入により、357.7 億円の増大となった。さらに、死亡および後遺症による患者本人の生産性損失を考慮に入れて費用便益分析を行った結果、便益費用比は 0.366 とコストが便益を上回る結果となった。

なお、予防接種費や出生数などの条件が今後も不変であると仮定した場合の、将来における単年度費用推計の結果は次の通りである。（注：単年度費用推計では、割引率は適用しない。）



定期接種を導入した際のワクチン接種費用の増分は年間約 353.6 億円であるが、予防接種費以外の保健医療費は年間約 203.2 億円減少し、一方、家族等の生産性損失は年間約 88.0 億円増加することから、社会の視点では定期接種化により 1 年あたり約 238.3 億円の費用増加となる。さらに本人の生産性損失の減少分（年間約 115.8 億円）も考慮すると、1 年あたり約 122.6 億円の費用増加となる。

### 3. 予防接種の実施について

#### (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

##### ① 必要な接種率

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 感染症における基本再生産率 (R0) の算出が必要である。ただ、Hib 感染症は通常なら症状のない 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、その値は 3.275<sup>34)</sup> と推計されている。この値を基にした Elimination に必要なワクチン接種率 (1-1/R0) は 70% と計算される。ただ、これらの数値は基礎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。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られる。

##### ② 効果の持続期間

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果があることが証明されている<sup>35)</sup>。

##### ② キャッチアップ接種の必要性

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 歳以下の侵襲性 Hib 感染症が 91% 減少したという報告<sup>36)</sup> から、導入時のキャ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、より速やかに疾病の減少効果があることを記述している。

#### (2) ワクチンは導入可能か

##### ① 需給状況

ア. 国内海外で承認されているワクチンについて

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、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

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 は抗体産生の立ち上がり早いことから、ハイリスク群の感染予防に有用である。PRP-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、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、キャリア蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM<sub>197</sub>) を使用し、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 相臨床試験が実施中である。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。

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 <sub>197</sub>	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 Merieux (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 <sub>197</sub>	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ごとくである。<sup>37)</sup>

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 アクトビブの供給見通し: 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勸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) [用法・用量]

本剤を添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とする。

・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、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。

・追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下に注射する。

#### 2)用法・用量に関連する接種上の注意

##### (a) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は 2 ヶ月齢以上 5 歳未満の間にある者に行うが標準として 2 ヶ月齢以上 7 ヶ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 3 週間の間隔で接種することができる。

#### 3)キャッチアップの必要性

##### ○接種開始齢が 7 ヶ月齢以上 12 ヶ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2 回、4～8 週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下に注射する

##### ○接種開始齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合

通常、1 回皮下に注射する。

#### イ. 他のワクチン製剤との接種間隔

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、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

#### ウ. 接種禁忌者

[接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）]

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、接種を行ってはならない。

(1) 明らかな発熱を呈している者

(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

(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ことがあることが明らかな者

(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

### ③ DPT との混合ワクチン化

Hib 結合体ワクチンの接種スケジュールは、2 ヶ月齢からの初回免疫 3 回及び約 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 との混合ワクチン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<sup>38)</sup>、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、後遺症を残すこどもたち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こどもはほとんどい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、直ちに定期接種として、キャッチアップ接種を含めて、生後 2 ヶ月以降のこどもたちから接種を開始すべきである。

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こ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ても、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 ヶ月～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 ヶ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が、今後検討される必要がある。

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。

追加参考文献

- 1) 氷見京子. 抗血清含有培地を用いた小児鼻咽腔 *Haemophilus influenzae* type b 保菌率の検討. 日児誌 1989;93:2234-2242
- 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及して. 小児感染免疫 2007; 19: 399-403.
- 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
- 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—. 耳原病院医報 2005;24:16-20
- 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. 日児誌 2008;112:1534-1542
- 6) Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000 ; 36: 602-14
- 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 例の臨床的検討. 日児誌 2005;109:623-629
- 8) 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
- 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・髄膜炎の発症頻度. 日児誌 2008;112:1373-1378
- 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 bacteremia 症例の臨床疫学的検討 日児誌 2008;112:973-980.
- 11) Powell KP Fever Without a Focus. In:Kliegman RM et al eds.Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed.Philadelphia:WB Saunders, 2007:1087-1093
- 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グの可能性. 日児誌 2006;110:1401-1408
- 13) McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. Pediatrics 1982; 70: 802-9
- 14) Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R et al, Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. J Pediatr 1994;124:504-12
- 15) Rothrock SG, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997;99:438-444
- 16) Rothrock SG, Green SM, Harper MB, et al. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. Acad Emerg Med. 1998 ;5:599-606.
- 16) Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus* type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same

- syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:758-63
- 17) Holmes SJ, Eritzel B, Guito KP, et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants. *Am J Dis Child* 1993;147:832-36
- 18) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, et al. Response of children to booster immunization with their primary conjugate *Haemophilus influenzae* type B vaccine or with polyribosylribitol phosphate conjugated with diphtheria toxoid. *J Pediatr* 1993;122:410-13
- 19) Gallo G, Ciofi delgi Atti ML, Cerquetti M, et al. Impact of a regional Hib vaccination program in Italy. *Vaccine* 2002;20:993-95
- 20) Horby P, Gilmour R, Wang H, et al. Progress towards eliminating Hib in Australia: an evaluation of *Haemophilus influenzae* type b prevention in Australia, 1 July 1993 to 30 June 2000. *Commun Dis Intell* 2003;27:324-41
- 21) Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine into routine childhood immunization in Kenya. *JAMA* 2006;296:671-78
- 22) Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of routine immunization with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 2005;366:144-50
- 23) Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next step? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. *J Pediatr* 2003; 143:S163-87
- 24) Murphy TV, Pastor P, Medley F, et al. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993;122:517-23
- 25) Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995;171:93-98
- 26) Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004;22:378-82
- 27) Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, et al. Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 312:160-161, 1996
- 28) Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, et al. Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 18:490-493, 1999
- 29) CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45:901-906, 1996
- 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.

- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Slovenia. *Vaccine*. 2001;19:3600-5.
- 34) Coen PG, Heath PT, Barbour ML and Garnett GP. Mathematical models of *Haemophilus influeuzae* type b. *Epidemiol.Infect.*(1998) 120:281-295.
- 35) WHO. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *WER* (2006) 81:445-452.
- 36) Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jul;12(7):589-93.
- 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)、日本小児学会誌投稿中(ほぼ査読終了)
- 38) WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Weekly epidemiological record*. 47(81):445-452, 2006.
- 39) de Louvois J, Halket S, Harvey D. Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results. *Arch Dis Child* 2007; 92:959-962
- 40) Mintegi S, Benito J, González M et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2006 ;22:566-9