

資料1-7

文献レビューから集計された Hib 感染症罹患率と死亡率 (2000 年)  
Watt JP et al. Lancet 2009;374:903-911. より抜粋改編

	Global	Africa	Americas	Eastern Mediteranean	Europe	Southeast Asia	Western Pacific
<b>Hib 侵襲性感染症全体</b>							
罹患率*	1342	1778	544	1417	304	1822	1142
症例数	8130000	1970000	286000	899000	129000	3340000	1500000
死亡率*	60	162	11	76	17	53	21
<b>Hib 髄膜炎</b>							
罹患率*	31	46	25	24	16	27	34
症例数	173000	51300	8000	15400	5200	49700	43800
致死率	43%	67%	28%	44%	27%	44%	22%
死亡率*	13	31	5	11	4	12	7

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

資料1-8

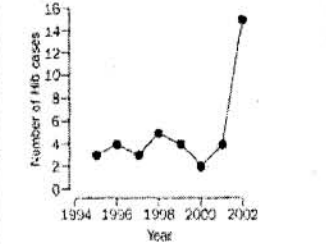
ワクチン導入前と導入後の Hib 髄膜炎 5 歳未満人口 10 万人あたり 国別罹患率  
Peltola H. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-317 より抜粋改編

地域	ワクチン導入前の罹患率		ワクチン導入後の罹患率	
	罹患率*	調査年	罹患率*	調査年
<b>Europe</b>				
Scandinavia	31	1970	<1	1995
Austria, Vienna	11	1991	<1	1993-96
Germany	23	1989	0.9	1993-95
The Netherlands	22~40	1970	0.3	1993-94
Spain	14	1993-95	- 0	1997
Switzerland	26	1976-90	8	1991-93
United Kingdom	24	1991-92	0.6	1993-94
<b>The Americas</b>				
United States	54	1987	<1	1995
Brazil, Curitiba	22	1988-96	10	1997
Chile	40	1995	<2	1998
Uruguay	17~22	1992-93	1	1995
<b>Asia</b>				
Israel	18	1989-92	<1	1995
<b>Oceania</b>				
Australia	25	1991-92	6	1993-94

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

資料1-9

オランダにおける侵襲性 Hib 感染症例 (髄膜炎、喉頭蓋炎、骨髄炎)  
Rijkers, GT et al. Lancet 2003; 361:1563-1564.



Hib ワクチンの有効性は評価されているものの、いくつかの国から、ワクチン導入後における vaccine failure 事例が報告されるようになった。オランダでは、1993 年に Hib ワクチンが定期接種に組み込まれたが、2002 年に Hib による髄膜炎症例および喉頭蓋炎症例が増加したことが報告された<sup>25</sup>。2005 年と比較すると、2006-2007 年では侵襲性 Hib 感染症発症率は低下したものの、ワクチン導入後のレベルにはもどっていなかった<sup>26</sup>。オランダにおける本現象の原因は解明されていないが、分離菌株の遺伝子的構造変化が一端を担っている可能性も指摘されている<sup>27</sup>。

ワクチン導入後 (1996 年-2006 年) のヨーロッパ 14 カ国におけるインフルエンザ菌による侵襲性感染症の調査では、無莢膜株による感染症例が 44%、Hib 株による感染症例が 28%、莢膜株非 b 型による感染症例が 7%であったと報告された<sup>28</sup>。本検討では、無莢膜株による感染は Hib 感染と比較して、特に 1 歳未満の小児で致死率が高く、ワクチン導入後においては無莢膜株による感染についても十分な注意が必要であるとされた<sup>28</sup>。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

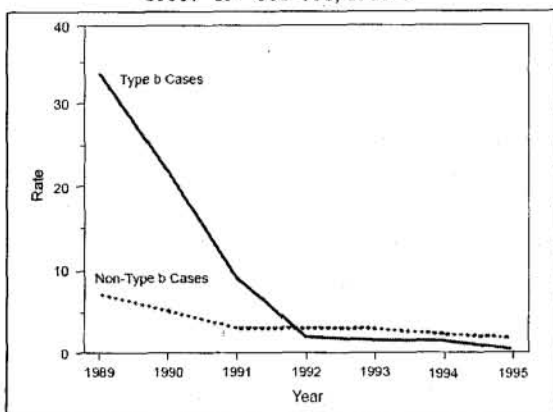
上述のように、本菌によってこれまで健康であった小児において、年間数百例の髄膜炎が発生していると考えられ、これらは一旦発症すれば、現在の先進工業国における医療レベルをもってしても、致死率は 5%前後、20~30%が後遺症を残すという決して予後は楽観できない疾患である。このことから、本疾患では、治療にもまして予防が重要となる。

すなわち、本ワクチンを導入することの大きな目的は、患者数、本疾患による後遺症、さらに、死亡者数を減少させることである。実際、本ワクチンの有効性は、以下の項目に述べられているように、接種者において感染防御に十分な抗体を誘導し、実際の臨床試験においても接種者における髄膜炎あるいは侵襲性感染症を予防する効果は高い。これらのことから、本ワクチンの導入により、髄膜炎を含む侵襲性の Hib 感染症を減少することが期待される。

過去にワクチンを導入してきた英国では、1990-92 年の間に 575 症例認められた髄膜炎が、1992 年に Hib ワクチンが導入されて以来減少し 1994 - 96 はわずか 21 症例しか認められなかった<sup>29</sup>。スウェーデンでは、1992 年に Hib ワクチンを導入、その後の 2 年で症例数が 92%減少した。この間のワク

チン接種率は導入1年目が48.8% (93年)、2年目が63% (94年)であった<sup>30</sup>。また米国では、資料2-1に示すように、5歳未満における侵襲性Hib感染症は10万人当たり34例(1989年)から0.4例(1995年)へと99%減少した<sup>31</sup>。

資料2-1 5歳以下人口10万人あたり侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症と non type B 感染症報告数の推移、米国、1989-1995. CDC. MMWR 1996; 45: 901-936, 1996<sup>31</sup>.



上記のように、ワクチンが導入された国々では、侵襲性Hib感染症の明らかな減少が認められたが、前述のようにいくつかの国からは vaccine failure 事例が報告されている<sup>25</sup>。

## (2) 公共経済学的な観点

本菌による侵襲性感染症は基本的に重症であることから、これらを減少させることにより、患者治療費、および後遺症や死亡によって発生する社会的な費用と予防接種にかかるとのバランスを考慮することになる。神谷らは、日本においてHibワクチンを導入することにより、年間82億円の費用削減が期待されると報告している<sup>32</sup>。

資料2-2 日本国内におけるHibワクチンの費用対効果分析結果 神谷ら. 日本小児科学会雑誌 2006;110: 1214-1221<sup>32</sup>.

	Hibワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
<b>効果関連</b>			
Hib髄膜炎患者数	478人	56人	-422人
後遺症発生数	67人	8人	-59人
死亡者数	22人	3人	-19人
<b>費用関連</b>			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
予防接種費用	0円	283億円	+283億円
総費用	414億円	332億円	-82億円

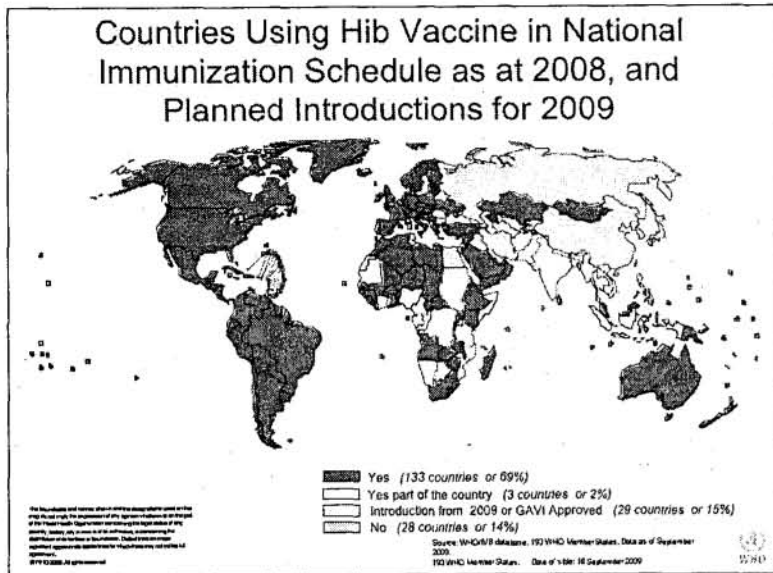
(注) 対象は2003年の新生児数(1,123,610人)とし、これまでの研究報告結果よりそれぞれのパラメータ (Hib 髄膜炎の罹患率5歳未満人口10万人あたり8.5人、永続的な後遺症14%、致死率47%、Hibワクチン接種率90%、有効率98%、Hibワクチン接種費用は4回接種で28,000円、Hib髄膜炎急性期医療費は1,058,710円、後遺症による生涯にわたる疾病負担は541,040,240円、死亡による生産損失210,612,200円)を設定して費用対効果分析を行った。

現在Hibワクチンは任意接種であるが、鹿児島市は2008年度から宮崎市とともに全国で初めてHibワクチンの一部公的補助を開始した。また2009年からは、伊佐市が全額補助を開始し、2009年、2010年からは近隣の市でも補助が開始された。このような市町村の公的補助が接種率向上につながる と報告されている<sup>33</sup> <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm>。

## (3) 諸外国等の状況

WHO IVB データベース<sup>34</sup>によると、2008年時点でWHO加盟193カ国中、136カ国(70%)において、Hibワクチンを国家予防接種スケジュールに導入しており、29カ国が2009年から導入あるいはすでにGlobal Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)にて承認されている。この時点でまだ導入しておらず、導入の予定の立っていない国は、28カ国で全WHO加盟国の14%にあたり、日本はここに含まれている。

資料 2-3 2008 年までに国家予防接種スケジュールにおいて Hib ワクチンを使用している国と 2009 年に予定している国  
WHO/IVB <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>



### 3. ワクチン製剤の現状と安全性

#### (1) Hib ワクチンの種類等

*Haemophilus influenzae* 血清型 b 型へのワクチンが製造されており、本菌の他の血清型に対するワクチンは無い。

#### ① 2010 年現在、日本国内での承認済 Hib ワクチン

名称：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）

厚生労働省告示第十一号（平成十九年一月二十六日）

薬食監麻第 0126009 号（平成 19 年 1 月 26 日、公布日）

において、生物学的製剤基準へ追加、官報に掲載

商品名：アクトヒブ

製造販売所：サノフィパスツール第一三共ワクチン株式会社

種類：単味ワクチン

#### ② 未承認の日本国内 Hib ワクチン導入開発製剤

現在、未承認ではあるが、新たな Hib ワクチンの国内導入を目指して開発段階にあるものとして Hib ワクチン・ジフテリア毒素変異体 CRM<sub>197</sub> 結合体（海外での商品名 Vaxem）がある。Hib 輸入 Hib ワクチンと国産 DTP やポリオワクチンとのコンビネーションによる多種混合ワクチンも視野に入れた開発がなされている。

（製造所 Web サイト：[http://www.takeda.co.jp/press/article\\_34370.html](http://www.takeda.co.jp/press/article_34370.html)）。

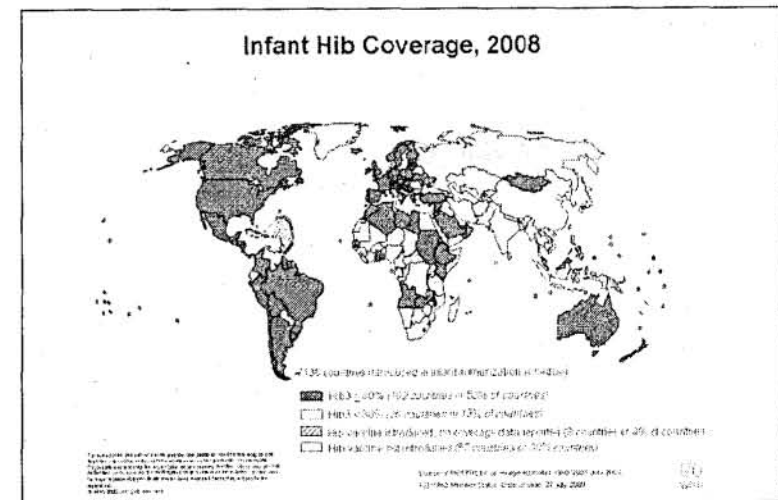
#### ③ 海外の Hib ワクチン

Hib ワクチン自体には、日本で開発、製造されているものは無く、全て輸入製剤である。Hib 単味ワクチンには、次項に示すキャリア蛋白が異なる複数の Hib ワクチンがある。また、ジフテリア、破傷風、百日咳（以下、DPT）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（コンボワクチンとも称される）、さらに B 型肝炎（HepB）や不活化ポリオ（IPV）を加えた五種以上の多種混合ワクチン<sup>35</sup>がある。WHO の資料として、諸国における乳幼児の Hib ワクチン接種率（資料 3-1）、ならびに使用されている Hib ワクチンの種類（単味、四種混合、ならびに五種混合以上のワクチン、資料 3-2）ならびに各国における使用状況検索サイト

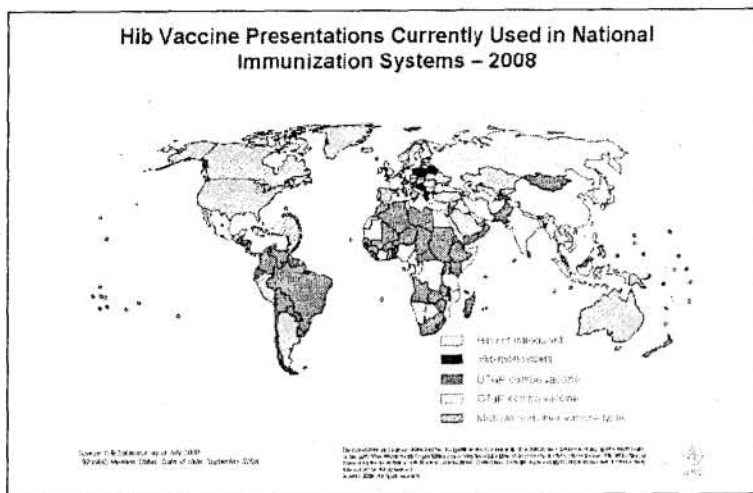
（[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)）を示す<sup>36</sup>。

#### 資料 3-1 乳幼児における Hib ワクチンの接種率（2008）

出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)



資料3-2 国家予算接種システム(2008年)で使用されている Hib ワクチン。  
 出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)



一方、Hib ワクチンを含めた多種混合ワクチン等の製造には、新興工業国(インド、ベトナム)等を中心としたワクチン製造のための技術サポートネットワーク Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)により安価でワクチンを製造、供給する流れがある。GAVIにおける Hib ワクチン製造においては、Hib 莢膜抗原とキャリア蛋白を別の国で製造した後、Hib-破傷風トキソイド結合体などの製造を行なう場合もある。GAVI については、Hib initiative サイト <http://www.hibaction.org/index.php> 参照<sup>37</sup>。

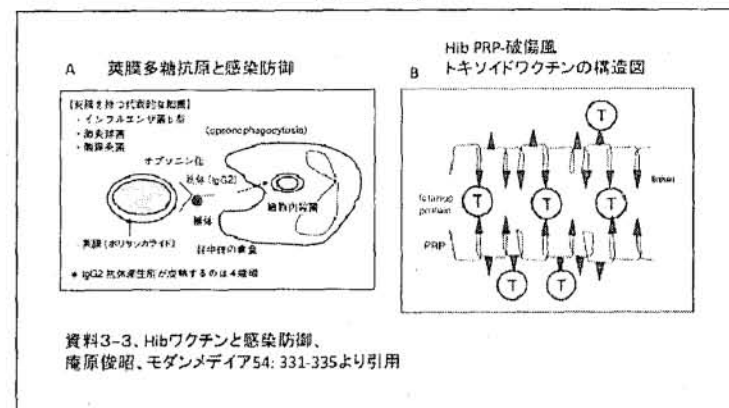
(2) Hib ワクチンの特性 (特性、有効性、副反応、安全性)

① 特性

(ア) 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) の特性  
*Haemophilus influenzae* 血清型 b 型の莢膜多糖のポリサッカライドであるポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) が抗原となる。莢膜は、細菌が好中球による貪食を免れるのに役立つ。しかし、莢膜に対する抗体があると、莢膜-抗体複合体に、さらに補体が結合し、補体によって活性化された好中球によって細菌は貪食される。多糖に対する抗体は IgG2 であるが、母から子への移行時には、成人の 60%と少なく (IgG1 は 1.6 倍濃縮される)、移行抗体は生後 3 ヶ月頃に消失する。IgG2 クラスの抗体産生量は、乳幼児では低く、4 歳を過ぎると多くは成熟する。また、B 細胞が未熟な乳幼児では、莢膜多糖単独での免疫原性が弱い。そこで、T 細胞を介する

免疫記憶細胞および免疫実行細胞の誘導が必要であり、そのため、PRP とキャリア蛋白の結合体をワクチン抗原とする(資料3-3)<sup>38</sup>。Hib 抗原である PRP とキャリア蛋白が結合体となっているもののみが抗原として働き、遊離した PRP がワクチンに含まれていても抗原としては働かない。

資料3-3



資料3-3、Hib ワクチンと感染防御、  
 庵原俊昭、モダンメディア54: 331-335より引用

(イ) キャリア蛋白

キャリア蛋白として使用されているのは、現在、主に以下の3種類である。

- ・ 破傷風毒素を不活化(無毒化)したトキソイド(TT)
  - ・ ジフテリア毒素の遺伝子変異体 CRM<sub>197</sub> (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(*Neisseria meningitidis* 血清型 B)の外膜蛋白複合体(OMPC)
- 国内承認 Hib ワクチン、アクトヒブの組成等を資料3-4に示す。

資料3-4

資料3-4、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の製法の概要および組成  
 (アクトヒブ添付文書より抜粋)

本剤は、インフルエンザ菌b型(14E2株)の培養液から抽出精製した莢膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸: PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トコメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤に製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼイン/シクレアチン消化物、トリプトファン、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および脾由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨髄由来成分、羽毛由来成分(レチンシン)、ウマの血液由来成分(脱緑種血液)を使用している。

有効成分  
 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の量として  
 10μg

② 有効性

ヒトの血中抗 PRP 抗体価測定において、最少感染阻止レベルは 0.15µg/ml 以上、長期感染阻止レベルは 1µg/ml 以上とされている。  
乳幼児：国内臨床試験結果において、長期感染阻止レベル保有率は、初回免疫3回のみでは、61.5%で、追加免疫後に100%とある(資料3-5)、最長持続期間についての記載は無い。海外での報告では、Hib ワクチン3回接種後で生後7ヶ月時の1µg/ml以上の抗体価保有率は、Hib-破傷風トキソイド結合型ワクチン接種において最も高く、78-97%である<sup>39,40</sup>。

③ 副反応

Hib ワクチンは、国内では皮下接種、海外の多くで筋肉内注射と接種ルートの違いがある。国内で行われたアクトヒブ導入に向けた第 III 相臨床試験の結果を資料3-5に示す。また、同試験についての富樫らの報告によれば、全身症状有りが1回目接種後(38.5%)、2回目接種後(33.9%)、3回目接種後(22.3%)であり、内訳は、例えば3回接種後の副反応は、37.5度以上の発熱(4.1%)、不機嫌(10.7%)、食欲不振(4.1%)、嘔吐(5.8%)、下痢(6.6%)、不眠(4.1%)、傾眠(2.5%)、その他(3.3%)。局所反応有りは、1回目接種(50.8%)、2回目接種(51.2%)、3回目接種(47.9%)であった。総じて、接種7日後までに発現した副反応は、主に局所反応であり、一過性で程度は軽く重篤なものとは認めなかったと報告されている<sup>41</sup>。

資料3-5

資料3-5、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の国内臨床試験成績 (アクトヒブ添付文書より抜粋)

国内臨床試験 国内19施設で2~8ヵ月齢の健康乳児122例を対象に、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15µg/ml(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1µg/ml(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率およびGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は表1のとおりであった。(表1参照)

(2) 安全性各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5% (86/122例)、2回目接種では61.2% (74/121例)、3回目接種では57.0% (69/121例)、4回目接種では55.1% (65/118例)であり、接種を重ねても上昇することはなかった。副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。主な副反応の発現率(%)は表2のとおりであった。

抗体価	初回免疫	2回目免疫	3回目免疫	追加免疫
0.15µg/ml以上の抗体保有率(%)	41.9	41.9	41.6	41.6
1µg/ml以上の抗体保有率(%)	2.5	2.4	6.2	6.0
GMT (µg/ml)	0.06	0.05	1.4	1.7

接種時年齢(月)	初回免疫	2回目免疫	3回目免疫	追加免疫
2	11	11	11	11
3	12	12	12	12
4	12	12	12	12
5	12	12	12	12
6	12	12	12	12

全身反応	発熱	不機嫌	食欲不振	嘔吐	下痢	不眠	傾眠
発熱	4.9	2.5	4.1	1.7	2.5		
不機嫌	23.0	16.8	10.7	8.5	14.7		
食欲不振	9.0	2.5	0.0	0.8	0.8		
嘔吐	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7		
下痢	7.4	8.3	5.8	0.8	5.9		
不眠	7.4	10.7	6.8	6.8	7.9		
傾眠	12.8	15.7	4.7	4.2	9.6		
その他	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1		

Hib 国内導入後の2009(平成21)年4月-2010(平成22)年2月までに1768名のHib ワクチン接種者を対象に行われた健康状態調査においては、全身反応の出現頻度は咳・鼻汁(18.0%)、発熱(13.5%)、嘔吐・下痢(7.4%)、その他(1%)で、その他には、熱性痙攣4例(うち2例が突発性発疹と診断)が含まれた。局所反応については、反応有りでは、発赤(27.6%)、腫脹(17.4%)、硬結(9.4%)との報告がある(資料3-6ならびに資料3-7)<sup>41</sup>。

資料3-6

	1回目	2回目	3回目
0-6ヶ月	219	217	525
7-11ヶ月	269	230	292
1-2歳	426	425	429
3歳以上	2	2	0
計	1322	1305	1246

	1回目	2回目	3回目
同時接種	407	293	155
同時接種	10	3	2
同時接種	1	1	1
同時接種	2	2	1
同時接種	3	3	1
同時接種	4	1	1
同時接種	5	5	1
計	519	295	157

資料3-6、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)国内導入後の健康調査結果1、富樫武弘(2010)、Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査、病原微生物検出情報(IASR) 31, 99-100より引用

資料3-7

図1. 全身反応の出現頻度

図2. 局所反応

資料3-7、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)国内導入後の健康調査結果2、富樫武弘(2010)、Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査、病原微生物