

ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチンに
 関するファクトシート
 (平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 対象疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染・保菌	
③ 早期診断および鑑別診断	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生体、免疫等	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者(感染者)数	
② 重症者数、死亡者数等	
③ 国外での状況	
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	11
(2) 公共経済学的な観点	12
(3) 諸外国等の状況	13
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) Hib ワクチンの種類等	14
① 2010年現在、日本国内での承認済Hib ワクチン	
② 未承認の日本国内Hib ワクチン導入開発製剤	
③ 海外のHib ワクチン	
(2) Hib ワクチンの特性	16
① 特性	
② 有効性	
③ 副反応	
④ 安全性	
(3) 需要と供給	22
① 供給について	
② 需要について	
(4) 接種スケジュール	22
① 日本における接種スケジュール	
② 海外における接種スケジュールの例	
③ キャッチアップの必要性	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

Haemophilus influenzae type b (Hib)が引き起こす侵襲性疾患は多くの器官に及ぶ。Hib感染症の多くは、肺炎、潜在性熱性菌血症、髄膜炎、喉頭蓋炎、化膿性関節炎、蜂巣炎、中耳炎、化膿性心膜炎として発症し、稀なものとしては心内膜炎や骨髄炎等が認められる¹。感染経路は、呼吸器分泌物の吸引または直接接触によるヒト-ヒト感染である²。潜伏期間は不明である²。米国CDCは、3-6%が死亡し、生存患児の20%までが永続的な聴覚障害またはその他の長期的後遺症を残すと報告している¹。

① 臨床症状等

(ア) 髄膜炎

我が国において、小児化膿性髄膜炎で同定可能であった原因菌の第一位は*H. influenzae*であり、*H. influenzae*髄膜炎のほとんどが*H. influenzae* type b (Hib)によるものである。Hib髄膜炎の好発年齢は乳幼児期であり、臨床経過としては、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行する。項部硬直などの髄膜刺激症状ははっきりしないことも多い³。

(イ) 菌血症

臨床症状としては、発熱あるいは低体温、非特異的症狀（不活発、傾眠、不機嫌、哺乳不良、発汗、嘔吐、易刺激性など）があげられる。菌血症の初期には発熱以外の症状が乏しく潜在性菌血症(occult bacteremia)と呼ばれる。潜在性菌血症の原因の15%程度がHibによるものと報告されている⁴。日本の小児科開業医からは、Hib菌血症10症例において、初診時に重篤な症状がみられた2症例、および、重篤な症状がみられず抗菌薬の静脈投与を受けた8症例のうち3症例で、髄膜炎が続発したと報告された⁵。菌血症では、髄膜炎等の合併に留意することが重要である³。

(ウ) 急性喉頭蓋炎

小児急性喉頭蓋炎の多くはHibによるものであり、Hib全身感染症としては、髄膜炎について頻度の高い疾患である。発熱、摂食障害、唾液が飲み込めない、急激に進む呼吸困難、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状とされる³。

(エ) 化膿性関節炎

血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節が侵されやすい。乳幼児に多く、局所所見の出現の前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴である。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認める。乳幼児では、おむつ替えの時に泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれる事もある³。

② 不顕性感染・保菌

無症候性に*H. influenzae*を鼻咽頭に保菌することは多い。米国では、無炎膜株が子供の鼻咽腔から分離されるのは40-80%、Hibワクチンを導入

する前にはHibが2-5%の子供から分離され、Hibワクチン導入により子供のHibの保菌率は減少していると報告されている²。英国では、Hibワクチン接種群と非接種群でのHib保菌率を比較し、接種群1.5%、非接種群6.3%であり、統計学的に有意($P=0.04$)であると報告している⁶。日本における検討では、小児気道感染例の気道由来検体から分離された*H. influenzae*菌株のうち、7.4%がHibであったと報告され、患者周囲の保菌者が感染源となっている可能性が示された⁷。

③ 早期診断および鑑別診断

細菌性髄膜炎、特にHib髄膜炎を発熱早期に診断することは困難である。髄膜炎では、肺炎球菌等の他の細菌による化膿性髄膜炎との鑑別診断が必要となる。

④ 検査法

(ア) 髄膜炎

乳幼児で食欲減退、嘔吐、けいれんや髄膜刺激徴候が認められ、細菌性の髄膜炎が疑われる場合は、直ちにCT検査により脳や髄腔の他の疾患を否定した後、腰椎穿刺を行う。髄液沈渣塗抹標本のグラム染色所見で、白血球の増加とともにグラム陰性の小桿菌が認められれば、*H. influenzae*による髄膜炎も疑う。新生児の場合は、B群連鎖球菌、大腸菌、乳児以降の場合は、肺炎球菌などによる髄膜炎が鑑別対象になるため、髄液直接塗抹標本のグラム染色とともに菌の分離・同定が重要である⁸。髄液培養からのHib分離が確定診断となる。髄液直接塗抹標本のグラム染色は早期診断に有用であり、グラム陰性の短桿菌として観察される。また、髄液からHibの莢膜多糖体抗原を特異抗体感作ラテックス粒子とのラテックス凝集反応により検出することで診断することも可能である³。

(イ) 髄膜炎以外の全身性疾患

髄膜炎以外の全身性疾患の場合には、血液培養からの*H. influenzae*の分離が確定診断となる。

(ウ) 気管支肺感染症

気管支肺感染症の診断に関しては、滅菌生理食塩水で洗浄することにより口腔内細菌の混入を減らした喀痰（洗浄喀痰）の培養が、診断に有用である。*H. influenzae*が単独で分離される場合や、他菌に比べ優位に多く検出された場合に原因菌と考える³。

(エ) 血清型について

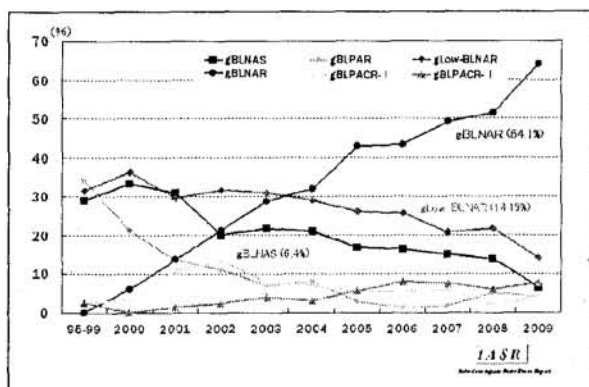
わが国では、*H. influenzae*の分離・同定までの検査を行うものの、血清型まで検査しない医療機関が多く存在するという指摘があり、*H. influenzae*ではあるがHibであるかが不明である場合が多いとの報告がある⁹。

⑤ 治療法

髄膜炎の治療としては、セフトリアキソン、メロペネム等の抗菌薬による化学療法が行われる。薬剤耐性菌；β-lactamase-producing (BLP)、β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR)、β-lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant (BLPACR)に対して感受性が良好な薬剤選択が必要となる³。2000年以降の約10年間に調査された化膿性髄膜炎由来 *H. influenzae* の耐性化傾向は、gBLNAR (g: 遺伝学的検討による表記) が近年急速に増加し、2009年には60%を超え、その他のgBLPACRのような耐性型の菌と合わせると90%に達していると報告されている¹⁰。このような耐性菌株分離の増加は、日本の医療現場における抗菌薬の頻用多用による結果と考えられる。

一方、デキサメタゾンを用いることが、難聴などの後遺症を軽減させるとされている³。

資料1-1 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の経年的耐性化状況 (n=1,248) 生方公子, 病原微生物検出情報 2010; 31:8-99.



⑥ 予防法

Hib ワクチンは世界の多くの国々で現在使用されており、その結果、Hib による髄膜炎は激減している³。CDCは1990年代からのHib ワクチンの定期的使用により、5歳未満の子供のHib感染症は99%減少し、10万人に1人より少ない発生率であると報告している¹。Hib 髄膜炎を発症した患児の周囲では、Hibの保菌率が高いという報告があり、二次発症予防目的に患者家族のHib保菌の有無を調べ、除菌を行う。方法としては、リファンピシンの投与による除菌率が高く有効とされる³。しかしながら、同一保育施設でのHib髄膜炎連続発症例では、抗菌薬投与によるHib除菌が容易ではないことが報告された¹¹。

⑦ 病原体の生態、免疫等

*H. influenzae*は、通性嫌気性グラム陰性桿菌であるが、フィラメント状・球菌状なども呈し、多形性を示す。芽胞や鞭毛を持たない。インフルエンザの原因菌として分離されたが、その後、否定された。ヒト以外の動物では自然宿主はなく、一般自然界から検出されることはほとんどない。発育因子として、X因子(プロトポルフィリンIXあるいはプロトヘム)とV因子(NADあるいはNADP)の両方が必要である¹²。莢膜の有無により有莢膜株と無莢膜株に分けられ、有莢膜株はa-fの6つの血清型に分類される。一般に有莢膜株の方が無莢膜株に比べ病原性が強く、中でも特にb型(Hib)株がもっとも病原性が高いとされている。Hibを中心とした有莢膜株は、上気道に定着した菌が血中に侵入し、菌血症から全身に散布し、髄膜炎、喉頭蓋炎、関節炎などの全身感染症を惹起する³。

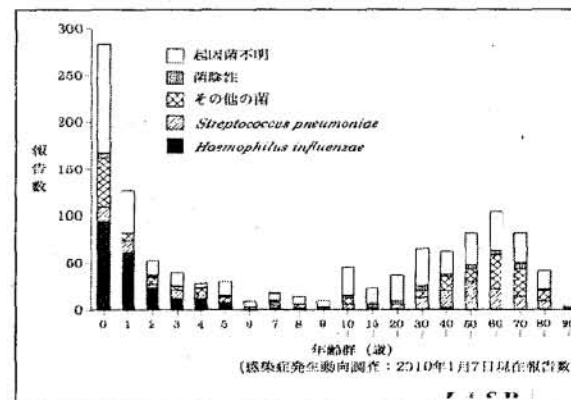
Hibに関しては、莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸(polyribosylribitol phosphate, PRP)に対する抗体が感染防御に不可欠とされる。抗PRP抗体価は乳児期には低値であるが、Hibは大腸菌などの他の細菌と交差抗原性を有することから、年齢を経るに従い上昇する。従ってHib感染症は乳幼児が主体になる³。日本の100例の小児において血清中抗PRP抗体価を調べた検討では、44例において感染防御に十分な抗体価が認められず、特に2歳未満の40例では24例(60%)において抗体価が低かったと報告された¹³。

(2) 我が国の疫学状況

① 患者(感染者)数

感染症発生動向調査では、細菌性髄膜炎は、2006年から2009年には、年間350-484症例の報告があった。起因菌は半数近くが不明であるが、分離同定されたものでは、インフルエンザ菌と肺炎球菌が多く、5歳以下ではインフルエンザ菌による髄膜炎症例が多い¹⁴。

資料1-2 細菌性髄膜炎と診断された患者の年齢(2006年-2008年) 病原微生物検出情報 2010;31:92-93.



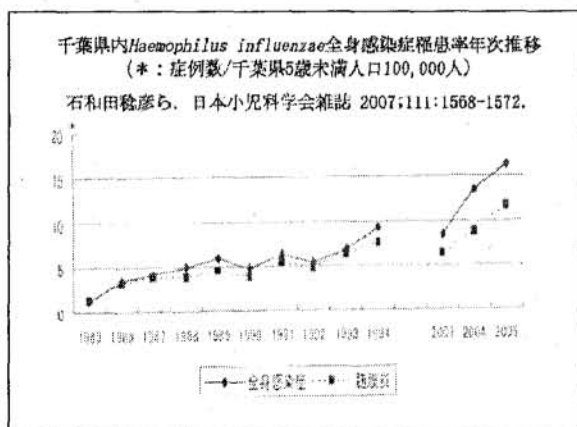
Hib 侵襲性感染症の疫学情報としては、特に Hib 髄膜炎を中心に、いくつかの都道府県における調査結果が報告されている。

(ア) 1996 年 2 月から 1 年間、北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、鳥取県において行われた調査では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は 7.5、血清型が確定されなかった 5 株による感染例と抗原検査陰性であった 1 株による感染例を加えると、8.6 であった¹⁵。

(イ) 三重県で行われた 1997 年から 1998 年にかけて 2 年間の検討では、5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は、6.1 と報告された¹⁶。

(ウ) 千葉県における 2003 年から 2005 年までの Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 6.1、8.7、11.7 と増加傾向が認められ¹⁷、1980 年代からの調査結果¹⁸とあわせると、罹患率の急激な上昇が認められたと報告された¹⁷。この千葉県での検討では、髄膜炎を含む Hib 全身感染症（髄膜炎、喉頭蓋炎、蜂巣炎、菌血症、肺炎）についての調査がなされており、5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 8.3、13.4、16.5 であり、髄膜炎症例を中心に増加していることが注目された¹⁷。

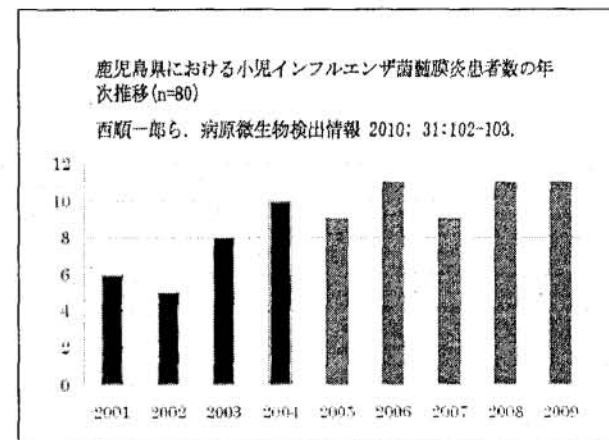
資料 1-3



(エ) 鹿児島県では、2001 年から 2006 年まで後方視的に、2007 年から 2009 年まで前方視的に、Hib 髄膜炎の罹患率の調査が行われた。年平均 8.9 人で、2004 年までは漸増傾向が認められたと報告された。2007 年から 2009 年 3 年間の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は 13.3 であり、後述の「ワクチンの有用性向上のためのエビデ

ンスおよび方策に関する研究」における他県からの報告と比較すると高かったと報告された¹⁹。

資料 1-4



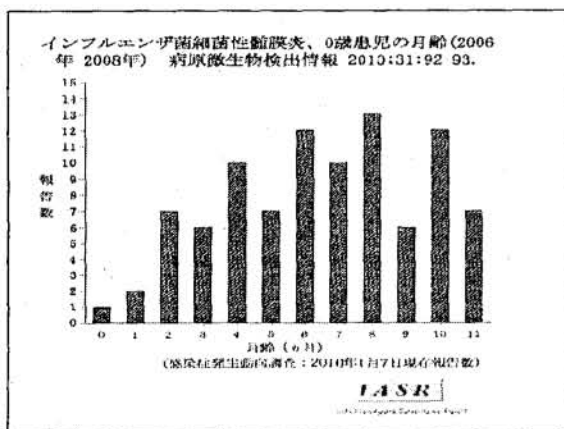
(オ) 2007 年からは、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査が開始された。本研究班では、北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、さらに 2008 年からは沖縄が加わり、1 道 9 県における調査が行われた。2010 年 5 月 4 日における集計では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ、5.0、8.3、7.1 であった。また、Hib 非髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ 1.1、3.8、5.2 であった（病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報）。本データから人口比率より算出された推計患者発生数（人/年）は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ Hib 髄膜炎が、271 例、452 例、386 例で、Hib 非髄膜炎が、58 例、209 例、386 例であった（病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報）。

資料1-5 Hib 侵襲性感染症の罹患率および人口比率で算出した患者発生数(2007年は1道8県、2008年、2009年は1道9県における調査結果で、北海道は髄膜炎のみが対象) 神谷齊、中野貴司、病原微生物検出情報 2010;31:95-96の追加情報より改編

		2007年	2008年	2009年
Hib 髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	5	8.3	7.1
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	271	452	386
Hib 非髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	1.1	3.8	5.2
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	58	209	283

年齢分布は、国立感染症研究所感染症情報センターホームページ <http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html> へのウェブ登録によって作成している Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月-2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例において、0歳が71例(36%)、1歳が61例(31%)、2歳が33例(17%)、3歳4歳がそれぞれ13例(6.5%)、5歳が4例(2%)、6歳、9歳、13歳、15歳がそれぞれ1例で、0-2歳で84%を占め、0歳の月齢では7ヶ月以上が70%弱であった¹⁴。

資料1-6



千葉県における2007年から2009年までの調査でも、2歳未満の症例が全体の73%を占めていた²¹。

② 重症者数、死亡者数等

国立感染症研究所感染症情報センターホームページ Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月から2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例のうち重症例はすべて髄膜炎症例であり、聴覚障害が6例、軽度の後遺症(脳波、CT、MRIなどの異常所見のみ)が22例、中等度の後遺症(日常生活には支障のない程度)が3例、重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5例、死亡が3例であった。致死率は登録された症例では1.5%であり、髄膜炎症例(128例)では、2.4%であった²²。1996年-1997年の選定地域による前方視的な検討では、認められた Hib 髄膜炎症例43例のうち、死亡例が2例(4.6%)、後遺症が認められた症例が10例で、27.9%が予後不良であったと報告された¹⁵。千葉県における2003年から2005年までの調査では、検討されたインフルエンザ菌全身感染症95症例のうち、10例(10.5%)が後遺症を残し、1例(1.2%)が死亡していた。後遺症は、すべて髄膜炎による神経学的後遺症であり、精神運動発達遅滞3例、運動麻痺2例、運動麻痺と知覚障害1例、硬膜下血腫1例、難聴1例、けいれん1例、脳波異常1例であった¹⁷。

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査結果では、予後が報告された Hib 髄膜炎症例244例においては、治癒216例(88.5%)、後遺症27例(11.1%)、死亡1例(0.4%)であり、Hib 非髄膜炎においては、治癒99例(99.0%)、後遺症1例(1.0%)であった(病原微生物検出情報 2010;31:95-96²⁰の追加情報)。

③ 国外での状況

Watt らによる文献レビューから集計された Hib 感染症例は、世界で8,130,000例と報告され、5歳未満小児における371,000例が、Hib 感染症が原因で死亡したと報告された²⁰(資料1-6)。Watt らにより計算された世界全体での2000年の5歳未満小児人口10万人あたりの Hib 髄膜炎の罹患率は31であり²³、Peltola により示された国別の Hib ワクチン導入前の罹患率(資料1-7)とほぼ一致する。ワクチン導入前と比較してワクチン導入後に明らかな Hib 髄膜炎罹患率の低下が認められた²⁴。

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 Mediter-ranean	Europe	Southeast Asia	Western Pacific
Hib 侵襲性感染症全体							
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
Hib 髄膜炎							
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

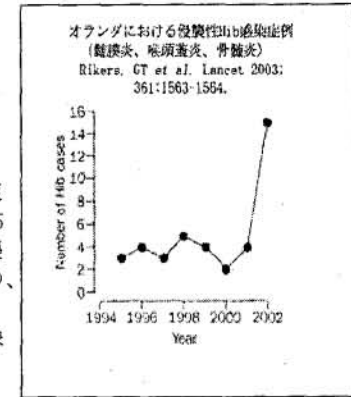
ワクチン導入前と導入後の Hib 髄膜炎 5 歳未満人口 10 万人あたり 国別罹患率
Peltola H. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-317 より抜粋改編

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
Europe				
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
The Americas				
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
Asia				
Israel	18	1989-92	<1	1995
Oceania				
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

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²⁵。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²⁶。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²⁷。



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²⁸。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²⁸。

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

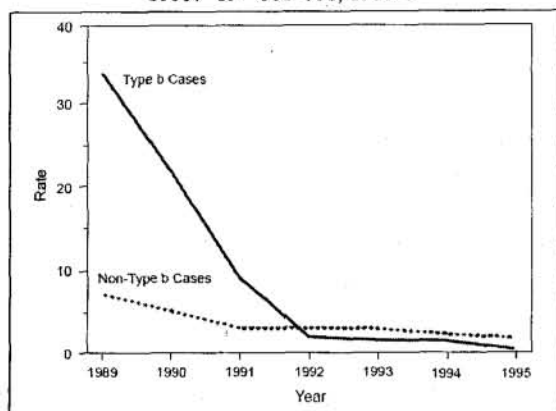
上述のように、本菌によってこれまで健康であった小児において、年間数百例の髄膜炎が発生していると考えられ、これらは一旦発症すれば、現在の先進工業国における医療レベルをもってしても、致死率は 5%前後、20~30%が後遺症を残すという決して予後は楽観できない疾患である。このことから、本疾患では、治療にもまして予防が重要となる。

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²⁹。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³⁰。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³¹。

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, 1996³¹。



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²⁵。

(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³²。

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: 1214-1221³²。

	Hibワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
効果関連			
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
費用関連			
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

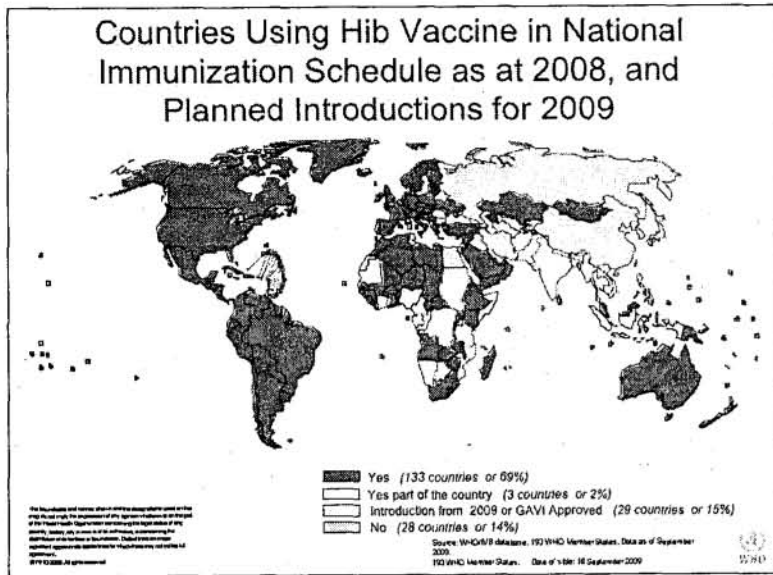
(注) 対象は2003年の新生児数(1,123,610人)とし、これまでの研究報告結果よりそれぞれのパラメータ (Hib 髄膜炎の罹患率5歳未満人口10万人あたり8.5人、永続的な後遺症14%、致死率47%、Hibワクチン接種率90%、有効率98%、Hibワクチン接種費用は4回接種で28,000円、Hib髄膜炎急性期医療費は1,058,710円、後遺症による生涯にわたる疾病負担は541,040,240円、死亡による生産損失210,612,200円)を設定して費用対効果分析を行った。

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³³ <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³⁴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 CRM₁₉₇ 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）。

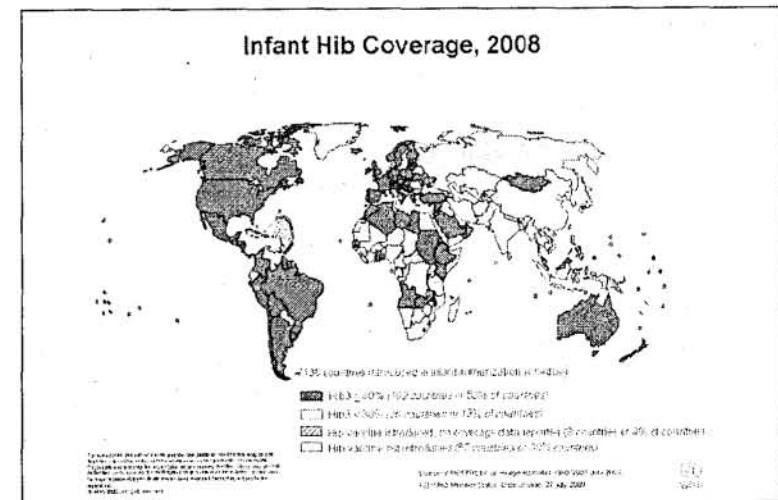
③ 海外の Hib ワクチン

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³⁵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

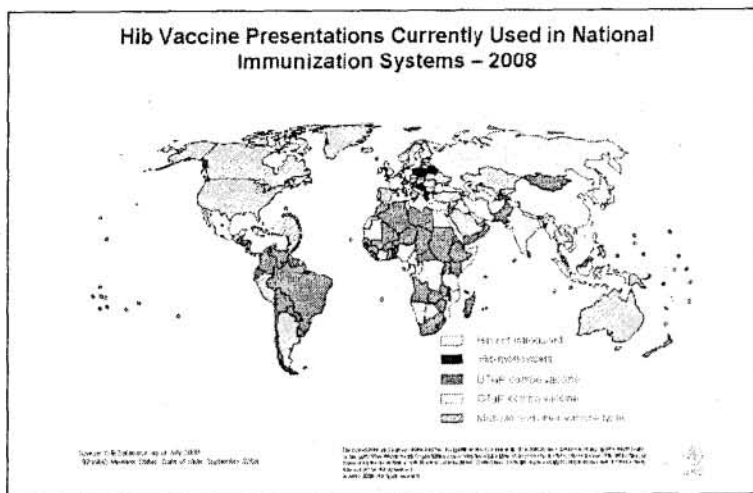
（http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm）を示す³⁶。

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



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



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³⁷。

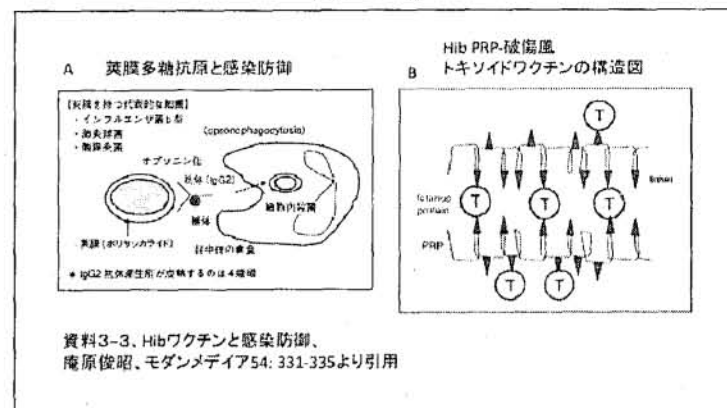
(2) Hib ワクチンの特性 (特性、有効性、副反応、安全性)

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)³⁸。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



(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 CRM₁₉₇ (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 (L-チロシン)、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^{39,40}。

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⁴¹。

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2~6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

接種回数	初回免疫	2回目免疫	3回目免疫	追加免疫	合計
副反応例数	111	111	111	111	444
(%)	(22)	(21)	(21)	(21)	(42)

副反応	1回目	2回目	3回目	追加
発熱	4.9	4.5	4.0	4.2
不機嫌	21.0	9.9	23.1	21.2
腹痛	13.9	16.5	21.5	19.5
嘔吐	7.4	9.1	9.5	5.8
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8
不眠	12.8	15.7	4.7	4.2
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7

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)⁴¹。

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
1~6歳	426	425	43
7歳以上	2	2	0
計	1398	1305	1263

	1回目	2回目	3回目
同時接種	407	293	195
同時接種率	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	619	295	197

IASR
International Adverse Reaction Survey

IASR
International Adverse Reaction Survey

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3. 局所反応

副反応	発現率(%)
発熱	13.5
不機嫌	10.7
嘔吐	5.8
下痢	6.6
不眠	4.2
傾眠	1.7
発赤	27.6
腫脹	17.4
硬結	9.4
その他	1.0

IASR
International Adverse Reaction Survey

IASR
International Adverse Reaction Survey

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

④ 安全性

Hib ワクチンは臨床試験等において重篤な副反応が少ないという結果が示された。Hib ワクチンの安全性を確保するためには、臨床試験で用いられたワクチン製剤と安全性ならびに有効性において同質の製剤が毎ロット供給されることが必須であり、そのための品質管理においては、ワクチンの特性に基づく以下のような点が重要である。

(ア) アクトヒブの安全性に直結する成分

- 破傷風トキソイド：キャリア蛋白としての破傷風トキソイドがロット毎に問題なく無毒化されていることが重要である。無毒化の確認のために、生物学的製剤基準は「無毒化試験」と「特異毒性試験」の実施を濃縮破傷風トキソイド液段階で定めている（これらの試験は国家検定項目には含まれていない）。参考までに沈降百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいては、「破傷風毒素無毒化試験」は小分製品の段階で国家検定が実施される。
- エンドトキシン：*H. influenzae* は、グラム陰性菌であり、細胞壁に含まれるリポポリサッカライドはエンドトキシンである。Hib ワクチン抗原である莢膜多糖は、細胞壁の外側に存在する糖であり、莢膜多糖精製時のエンドトキシン混入が既定値以下のレベルであることをロット毎に管理する必要がある。国内導入時の承認前試験での検討結果から⁴²、小分製品におけるエンドトキシン試験についても国家検定が実施される。

(イ) 有効性管理の課題と Hib 免疫原性への干渉

有効性管理においては課題があり、Hib ワクチンの力価測定系が確立されていない。生物学的製剤基準には PRP 抗原含有量に関する試験項目とキャリア蛋白との結合確認試験のみで、力価測定や免疫原性試験は無い。また、Hib 免疫原性への干渉という特性がある。過去の Hib 感染者数の再増加事例として以下のものがある。

英国において 1992 年に始まった初回免疫のみの単味 Hib ワクチン接種の導入によって Hib 感染患者数が激減する中、1999 年以降、2000-2001 年と Hib 感染患者数のゆるやかな増加が認められた。原因のひとつとして DPT-Hib 四種混合ワクチン導入による影響を示す疫学データが得られた。本疫学データを検証するため、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) において行われたラットを用いた免疫原性実験の結果、Hib に対する免疫原性（抗 PRP 抗体価）は、ある製造所の Hib ワクチン（論文では Hib-破傷風トキソイド (TT)-A）において、接種時に Hib ワクチンと以下のものを混合して接種することで有意な低下が示唆された。混合により低下を誘導したものは、DPT ワクチン、破傷風トキソイド、FHA ならびに PT（百日咳ワクチン成分）、Al(OH)₃（水酸化アルミニウム、アジュバント成分）であった。一方、一匹のラットの別部位に同時接種することでは低下が起きなかった^{43, 44}。これらの論文では、別の製造所の Hib ワクチン Hib-TT-B を用いた場合、Hib に対する免疫原性低下は見られなかった。この免疫原性の干渉の原因として、以下の 2 つの可能

性が考えられると 2 つの論文を引用して議論されている。1) アジュバント成分である水酸化アルミニウムによる触媒作用で PRP ポリマーの加水分解が起きてキャリア蛋白から遊離した、2) フリー (PRP に非結合) 状態のキャリア蛋白が PRP 特異的 B 細胞への PRP-キャリア蛋白複合体の結合を競合的に阻害する。

全ての Hib と他種混合ワクチンで免疫干渉が起こるわけではなく、世界で使用されているのも事実である。とはいえ、Hib ワクチンの力価評価系が無いこと、免疫原性の干渉が起こりうることから、その有効性についての品質管理には課題が残されており、Hib 感染症発生動向等疫学調査などにより監視していくことが重要である。日本における現行の Hib ワクチンは、単味で承認されたものであり、DPT と同時接種する際には、混合接種をせずに別部位接種することがアクトヒブの添付文書に盛り込まれている。NIBSC 同様の動物系で免疫原性を検討した結果、アクトヒブならびに国内市販 DPT ワクチン同時接種時の Hib 免疫原性の低下は認められなかった⁴⁵。

なお、英国における Hib 感染患者数は、2003 年以降に開始されたキャッチアップキャンペーンならびに 2006 年以降の追加免疫により以前のレベルまで減少した（英国グリーンブック⁴⁶）
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf）。

(ウ) キャリア蛋白として使用されている破傷風トキソイドの管理

もう一つの特徴は、Hib ワクチン成分のキャリア蛋白が、例えばアクトヒブ（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）においては、DPT ワクチン抗原である破傷風トキソイドと基本的に同じ製法で作られるということである。アクトヒブ承認時の動物を用いた試験において、破傷風トキソイドの免疫原性は、Hib (PRP) 抗原との結合による影響がないことが示されている

(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400_21900BZY00009_H100_1.pdf)。こうした成分自体の特性から、Hib ワクチンのキャリア蛋白（破傷風トキソイドあるいはジフテリア毒素変異体 CRM₁₉₇）は、それぞれ破傷風トキソイドあるいはジフテリアトキソイドとしての免疫原性があると予想され、毎ロットの品質管理も含めた Hib ワクチンにおける破傷風トキソイド等の力価管理が必要だと考えられる。アクトヒブ添付文書には、破傷風トキソイド成分量の記載は無く、現行の生物学的製剤基準にも、キャリア蛋白についての管理項目が無い。動物（マウス）におけるアクトヒブ単回接種時には、アクトヒブ単独で国内市販 DPT と同等あるいはそれ以上の破傷風トキソイド力価を示した⁴⁷。一方、ヒトにおいては、母体からの抗破傷風トキソイド抗体価の高低にかかわらず、アクトヒブによる抗 Hib 抗体価が上昇すると報告された⁴⁸。また、DPT・B 型肝炎・ポリオワクチンに加えて異なる 3 種類の Hib ワクチン (Hib-TT, Hib-OMP, HibOC (Hib-CRM₁₉₇)) 接種群において、生後 6, 10, 14 週目の 3 回の初回免疫終了時には変化が無いものの、37 週日以降の追加免疫接種後において Hib-破傷風トキソイド結合型ワクチン (Hib-TT) 接種群のみに抗破傷風抗体価上昇が認め

られ、Hib-TT ワクチンの破傷風トキソイド成分の、それ以前に接種された DPT へのブースター効果について言及している報告もある⁴⁹。日本においては、現在、アクトヒブの市販後臨床試験が、抗破傷風トキソイド抗体価解析も含めて行われており、初回免疫ならびに追加免疫終了者における解析が行なわれているが、結果は、現時点で公表されていない。

(3) 需要と供給

国内承認 Hib ワクチン、アクトヒブは、発売前の調査時と比較して認知度が急激に上昇し、需要が予想を大きく上回ったことから供給が需要に追いついていない。製造販売者は、登録された接種希望施設からの希望連絡票による需要を把握している。

① 供給について

製造販売業者によると、出荷本数は、2009 年度 90 万本（実績）、2010 年度約 230 万本（計画）である。

② 需要について

製造販売業者によると 2010 年 4 月時点の希望に対して出荷できない、所謂、積み残しは、約 60 万本であった。

一方、臨床現場からは、2008 年 12 月 7 日 Hib ワクチン発売以降、2009 年までの約 1 年間の千葉県における Hib ワクチン接種率は、10.8%と報告されている²¹。

(4) 接種スケジュール

① 日本における接種スケジュール

アクトヒブの接種については、添付文書の記載を資料 3-8 に示した。

資料 3-8

資料 3-8、アクトヒブ（国外承認済 Hib ワクチン）の成分ならびに接種スケジュール（アクトヒブ添付文書より抜粋）

用法及び用量

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。

用法及び用量に関する接種上の注意

1. 接種対象者-接種時期本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2ヵ月齢以上7ヵ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。
○接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ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。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。
○接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合通常、1回皮下に注射する。

2. 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、21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日以上間隔をお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）。

Hib ワクチンは、2ヶ月齢から5歳未満に接種する。

標準接種スケジュール：

- ・接種開始月齢：2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満（初回免疫3回+追加免疫1回：計4回）、初回免疫は、4～8週間の間隔で3回皮下接種。ただし、医師が必要と判断した場合には、3週間間隔での接種も可能。追加免疫は、初回免疫終了後、おおむね1年の間隔をおいて1回皮下接種

② 海外における接種スケジュールの例

英国(UK)

Hib ワクチンの接種は、初回免疫を生後2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月で、追加免疫を生後1年で行なう（資料 3-9）⁵⁰。

資料 3-9 英国における小児ワクチン定期接種スケジュール

http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_114119.pdf

Routine childhood immunisations from Spring 2010			
When to immunise	Diseases protected against	Vaccine given	Immunisation site
Two months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib)	DTaP/IPV/HiB (Prevenar)	Thigh
	Pneumococcal infection	PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib)	DTaP/IPV/HiB (Infanrix)	Thigh
	Measles	Misc (Meas, year 1/Boost 1)	Thigh
Four months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib)	DTaP/IPV/HiB (Infanrix)	Thigh
	Pneumococcal infection	Misc (Meas, year 2/Boost 2)	Thigh (2.5cm from Pedicel injection)
Around 12 months old	Measles	MM2 (Meas, 2)	Thigh
Around 13 months old	Measles, mumps and rubella	MM2 (Meas, 2/MR var/R0)	Thigh
	Pneumococcal infection	PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three years four months to four years old	Diphtheria, tetanus, pertussis and polio	DTaP/IPV (Boostrix or Prevenar 13)	Upper arm
	Measles, mumps and rubella	MM2 (Meas, 2/MR var/R0) (first dose has been given)	Upper arm
Child aged 12 to 13 years	Cervical cancer caused by human papillomavirus (type 16)	Cervaxin	Upper arm
Thirteen to 18 years old	Tetanus, diphtheria and polio	TDaP (Boostrix) and chest X-ray status	Upper arm

米国(U. S. A.)

Hib ワクチンの接種は、初回免疫を生後2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月で、追加免疫を生後12-15ヶ月後に行なう。追加免疫は高リスク群を除く全ての子どもを対象とする⁵¹(資料3-10)。

資料3-10

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States • 2010
For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

Vaccine	Age	Each	1	2	4	5	12	15	18	19-20	2-3	4-6
		year	month	month	month	month	month	month	month	month	years	years
Hepatitis B ¹		HepB	HepB									
Poliovirus ²			IPV	IPV	IPV ³							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ⁴			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP					DTaP
Haemophilus influenzae type b ⁵			Hib	Hib	Hib ⁶		Hib					
Pneumococcal ⁷			PCV	PCV	PCV		PCV				PPSV	
Inactivated Poliovirus ²			IPV	IPV		IPV					IPV	
Influenza ⁸							Influenza (yearly)					
Mumps, Measles, Rubella ⁹							MMR	MMR	MMR		MMR	
Varicella ¹⁰							Varicella	Varicella	Varicella		Varicella	
Hepatitis A ¹¹							HepA (2 doses)				HepA (2 doses)	
Meningococcal ¹²											MenACWY	MenACWY

This schedule includes immunizations as of April 15, 2010. Any dose not administered at the recommended age should be administered as late as possible, when indicated and feasible. The issue of a catch-up vaccine generally is preferred over separate injections or combinations of current vaccines. Considerations should include provider assessment, patient preference, and the potential for adverse events. Providers should consult the product Agency.

Consult the Immunization Practices advisory for detailed immunization schedules. <http://www.cdc.gov/ncidod/dzbd/diseases/immz.htm>. Clinically significant adverse events that require investigation should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) at <http://www.vaers.hhs.gov> or by telephone 800-422-7967.

資料3-10、U.S.A.における0-6歳児におけるワクチン定期接種スケジュール
出典<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm>

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)発行の罹患率と死亡率に関する疫学週報(Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR)に掲載されたワクチン接種に関する諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)から勧告を引用する。Hib ワクチンならびに DPT-Hib 四種混合ワクチン使用勧告が1993年に出されている³⁹。最近では、Hib ワクチンの供給不足により2007年12月から見合わせていた12-15ヶ月齢の追加免疫を再開する勧告を2009年6月に出した。それによると、A製造所の単味Hib ワクチンならびにHib-B型肝炎二種混合ワクチン製造一時中止による供給不足により滞っていたHib追加免疫は、B製造所のHib単味ワクチンならびにDPT-不活化ポリオ-Hib五種混合ワクチンの供給により行なうこと、その際、DPT免疫をすでに4回終了した者については、Hib単味ワクチンによる免疫を行なうこと等が記されている⁵²。

③ キャッチアップの必要性

国内導入後の被接種対象者における接種率を高めることが当面の目標であるためか、国内でのキャッチアップの必要性についての記載は、調べた中では見当たらない。

Hib ワクチン接種開始が遅れた者、所謂、接種もれ者に対しては、以下のよう接種回数が添付文書に記載されている(資料3-8)。

- ・接種開始年齢が7ヶ月以上12ヶ月未満の場合
初回免疫：通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。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年の間隔において、1回皮下に注射する。
- ・接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合通常、1回皮下に注射する。

参考文献

1. CDC. Haemophilus influenzae Serotype b (Hib) Disease. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/haeminfluserob_t.htm
2. Haemophilus influenzae infections. American academy of pediatrics, Red book 26th edition 293-301, 2003
3. 石和田稔彦. インフルエンザ菌感染症. 小児内科 40増刊号:1008-1012, 2008
4. 西村龍夫, 吉田均, 深沢満. 小児科開業医が経験した occult bacteremia 23例の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2005;623-629, 2005
5. 西村龍夫, 深沢満, 吉田均. b型インフルエンザ菌血症・髄膜炎の発症頻度. 日本小児科学会雑誌 112:1373-1378, 2008
6. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis 171:93-98, 1995
7. 石川信泰, 会沢治朗. 気道感染症におけるインフルエンザ菌b型の分離状況. 日本省に呼吸器疾患学会雑誌 18:137-141, 2007
8. 荒川宜親. インフルエンザ菌. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:94-95, 2010
9. 上原すゞ子. インフルエンザ菌b型(Hib)検査の現状. 平成21年度予防接種に関する医師研修会研究発表資料 2010
10. 生方公子. わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:98-99, 2010
11. 阿部克昭, 石和田稔彦, 星野直, et al. 乳児保育施設で3ヶ月の期間において連続発症した同一株による Haemophilus influenzae type b 髄膜炎の2症例. 日本感染症学会雑誌 81:72-75, 2007

12. 本田武司. ヘモフィルス属菌と感染症. 標準微生物学 第8版:201-202, 2002
13. Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, *et al.* Quantitative measurements of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. *Pediatr Int* 49:864-868, 2007
14. 特集. Hib (インフルエンザ菌b型) 侵襲性感染症とHibワクチン. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:92-93, 2010
15. 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齊, *et al.* わが国におけるHib髄膜炎の発生状況. *小児感染免疫* 10:209-214, 1998
16. Nakano T, Ihara T, Kamiya H, *et al.* Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Mie prefecture, Japan. *Pediatr Int* 43:323-324, 2001
17. 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, *et al.* インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. *日本小児科学会雑誌* 111:1568-1572, 2007
18. 上原すゞ子, 中村明, 鈴木宏, *et al.* 千葉県における小児インフルエンザ菌感染症の実態(1985~1991). *日本小児科学会雑誌* 97:2330-2331, 1993
19. 西順一郎. 鹿児島県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の現況とHibワクチン安全性調査. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:102-103, 2010
20. 神谷齊, 中野貴司. 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:95-96, 2010
21. 石和田稔彦. 千葉県におけるインフルエンザ菌全身感染症の現況とHibワクチン接種状況. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:101-102, 2010
22. 大日康史, 菅原民枝, 多屋馨子, *et al.* 「Hib (b型インフルエンザ菌) 感染症発生データベース」によるHib感染症の動向. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:97-98, 2010
23. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, *et al.* Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 374:903-911, 2009
24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 13:302-317, 2000
25. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, *et al.* Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet* 361:1563-1564, 2003
26. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol* 9:594-605, 2009
27. Schouls L, van der Heide H, Witteveen S, *et al.* Two variants among *Haemophilus influenzae* serotype b strains with distinct *bcs4*, *hcsA* and *hcsB* genes display differences in expression of the polysaccharide capsule. *BMC Microbiol* 8:35, 2008
28. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, *et al.* Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 16:455-463, 2010
29. 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
30. 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
31. 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
32. 神谷齊, 宮崎高明, 中野貴司, *et al.* 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* 110:1214-1221, 2006
33. 西順一郎. 小児細菌性髄膜炎の疫学研究. <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm>
34. WHO. New and under-utilized vaccine implementation (NUVI). <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>
35. White C, Halperin SA and Scheifele DW. Pediatric combined formulation DTaP-IPV/Hib vaccine. *Expert Rev Vaccines* 8:831-840, 2009
36. WHO. Immunization schedules by antigen, selection centre. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm
37. Global Alliance for Vaccines and Immunisation. The Hib initiative, taking action prevent childhood pneumonia & meningitis. <http://www.hibaction.org/aboutdisease.php>
38. 庵原俊昭. インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン. *モダンメディア* 54:331-335, 2008
39. CDC. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b*

- vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 42:1-15, 1993
40. 岡田賢司. 今後導入のワクチンとその期待される効果. *日本小児科学会雑誌* 112:1335-1346, 2008
 41. 富樫武弘. インフルエンザ菌 b 型ワクチン(Hib ワクチン、DF-098)の第三相臨床試験. *小児感染免疫* 14:241-245, 2002
 42. Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, *et al.* Endotoxin content in *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Jpn J Infect Dis* 57:58-59, 2004
 43. Mawas F, Newman G, Burns S, *et al.* Suppression and modulation of cellular and humoral immune responses to *Haemophilus influenzae* type B (Hib) conjugate vaccine in hib-diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis combination vaccines: a study in a rat model. *J Infect Dis* 191:58-64, 2005
 44. Mawas F, Dickinson R, Douglas-Bardsley A, *et al.* Immune interaction between components of acellular pertussis-diphtheria-tetanus (DTaP) vaccine and *Haemophilus influenzae* b (Hib) conjugate vaccine in a rat model. *Vaccine* 24:3505-3512, 2006
 45. 新谷三春, 佐々木裕子, 加藤はる, *et al.* ラットを用いたヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)の免疫原性試験. 第11回日本ワクチン学会総会 2007
 46. Green book
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf
 47. 福田靖, 岩城正昭, 小宮貴子, *et al.* ヘモフィルスインフルエンザ b 型菌ワクチンに含まれる破傷風トキソイドの免疫原性の検討. 第9回日本ワクチン学会学術集会 2005
 48. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, *et al.* Passively acquired anti-tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 15:530-535, 1996
 49. Nohynek H, Gustafsson L, Capeding MR, *et al.* Effect of transplacentally acquired tetanus antibodies on the antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate and tetanus toxoid vaccines in Filipino infants. *Pediatr Infect Dis J* 18:25-30, 1999
 50. National Health Service.
http://www.immunisation.nhs.uk/Immunisation_Schedule.
 51. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedule/child-schedule.htm>.
 52. CDC. Updated recommendations for use of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine: reinstatement of the booster dose at ages 12-15 months. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:673-674, 2009

<作成>

国立感染症研究所	細菌第二部	荒川宜親 (部長)
	細菌第二部	加藤はる (室長)
	細菌第二部	佐々木裕子 (主任研究官)
	細菌第二部	木村幸司 (主任研究官)
	感染症情報センター	谷口清洲 (室長)
	感染症情報センター	神谷 元 (研究員)

<協力>

国立感染症研究所	細菌第二部	新谷三春 (客員研究員)
千葉大学医学部附属病院小児科		石和田稔彦
国立病院機構三重病院		神谷 齊、中野貴司

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」研究班 (神谷班)
予防接種推進専門協議会

肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用）に関する
ファクトシート
（平成22年7月7日版）

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 対象疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
(2) わが国の疫学状況	3
① 罹患率	
② ワクチンのカバー率	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) ワクチン接種児に対する直接効果	5
(2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果	6
(3) 医療経済効果	8
(4) その他に期待される効果	8
(5) 各国の状況	8
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類	9
(2) ワクチンの特性（7価コンジュゲートワクチン）	9
① 成分	
② 安全性	
③ キャッチアップの必要性	
(3) 需要と供給の見込み	11
① 供給について	
② 需要について	

1 **1. 対象疾患の基本的知見**

2 **(1) 対象疾患の特性**

3 肺炎球菌コンジュゲートワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに
4 含まれている血清型の肺炎球菌に起因する侵襲性感染症(本来であれば菌が存在
5 しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態)、肺炎、中耳炎が
6 ある。

7 **① 臨床症状等**

8 肺炎球菌は、特に乳幼児においては、血液中に侵入し、菌血症を起こすこ
9 とがある。菌血症では発熱が主症状である。菌血症から敗血症に進展すると、
10 血圧低下、DIC、臓器不全などの重篤な症状を呈する。菌血症から髄膜炎を
11 きたすと、発熱、頭痛、意識障害、項部硬直、痙攣などが見られる。髄膜炎
12 が治癒した場合でも、難聴、精神発達遅滞、四肢麻痺、てんかんなどの重度
13 の後遺症が残ることがある。抗菌療法の発達した現代においても肺炎球菌性
14 髄膜炎の予後に改善はみられず、治癒 88%、後遺症 10%、死亡 2%であったと
15 報告されている¹。

16 **② 不顕性感染の割合**

17 無症状のまま上咽頭に菌が存在している場合がある。健診時の調査では、
18 3-4ヶ月健診時で17.6%、6-7ヶ月健診時で27.1%、9-10ヶ月健診時で36.5%
19 に肺炎球菌の不顕性感染があったとの報告がある²。保育園などの集団生活
20 が始まると、入園後数か月でほとんどの児が肺炎球菌を保菌することになる。
21 この菌が何らかのきっかけで血液中に入った場合、菌血症から敗血症や髄膜
22 炎を起こす。また、直接進展すると肺炎などの下気道感染症や中耳炎を起こ
23 す。

24 **③ 鑑別を要する他の疾患**

25 他の細菌による菌血症/髄膜炎、ウイルス性髄膜炎

26 **④ 検査法**

27 培養、抗原検査、PCR(キット化されたPCR体外診断薬は無い)

28 **⑤ 治療法**

29 全身管理、抗菌薬投与(実際に臨床現場で投与されている抗菌薬の種類に
30 ついては文献3参照)。近年、ペニシリン耐性株やマクロライド耐性株が増
31 加しており、治療困難な症例が増加している。

32 **⑥ 予防法**

33 肺炎球菌コンジュゲートワクチン

34

35

36

37

38

39

40

41

42

1 **(2) わが国の疫学状況**

2 **① 罹患率^{1,4}**

3 5歳未満人口10万人当たり・年

4 髄膜炎以外の侵襲性感染症 18.8(2008年) 21.0(2009年)

5 髄膜炎 2.9(2008年) 2.6(2009年)

6 人口比率で算出した国内の年間患者発生数(人)

7 髄膜炎以外の侵襲性感染症 1022(2008年) 1139(2009年)

8 髄膜炎 155(2008年) 142(2009年)

9
10
11 髄膜炎以外の侵襲性感染症(主として菌血症)については、血液培養を積極
12 的に行っている県では罹患率が高いため¹、実数より過少見積もりされている
13 可能性がある。発熱で受診した乳幼児の約0.2%に菌血症がみられたとの報告
14 もある⁵。

15 **② ワクチンのカバー率**

16 肺炎球菌には93種類の血清型があり、ワクチンは、そのうちの一部の血
17 清型に対して効果がある。

18 図1に2007/7-2010/1までの期間に、9県(福島、新潟、千葉、三重、
19 岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄[2009/4-2010/1])における全例調査で見
20 られた小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型を示す¹。

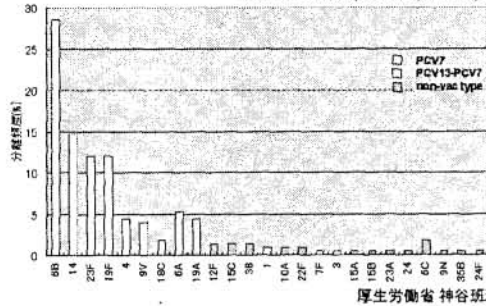
21

22

1

図 1

小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)
 (2007/7-2010/01)
 カバー率: PCV7 77.8% (incl. 6A, 83.1%)
 PCV13 89.3% (incl. 6C, 91.1%)



厚生労働省 神谷班班研究

2
3
4
5
6
7
8

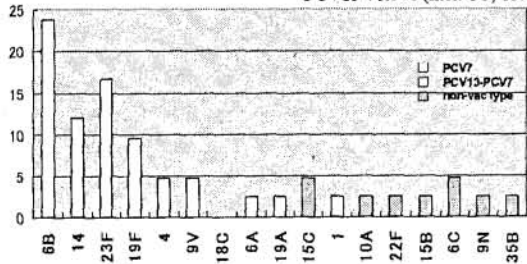
7 価コンジュゲートワクチンのカバー率は 77.8%、7 価コンジュゲートワクチンに含まれている 6B と交差免疫性を示す 6A を算入した場合のカバー率は 83.1%であった。

図 2 に上記 9 県で起きた髄膜炎から分離された菌の血清型を示す¹。

図 2

小児髄膜炎由来肺炎球菌の血清型 (n=42症例)
 (2007/7-2010/01)

カバー率: PCV7 71.4% (incl. 6A, 73.8%)
 PCV13 78.5% (incl. 6C, 83.3%)



厚生労働省 神谷班班研究

9
10
11
12
13
14

7 価コンジュゲートワクチンのカバー率は 71.4%、6A を算入した場合のカバー率は 73.8%であった。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) ワクチン接種児に対する直接効果
 米国カリフォルニア州で行われた 37,868 人の小児に対する二重盲検試験の結果を表 1 に示す(文献 6、Table 1 より編集)。

表 1 7 価コンジュゲートワクチンによる侵襲性感染の予防効果

解析法	コントロール群	ワクチン接種群	効果 (%) (95%信頼区間)	P
PP 解析 3 回以上接種(16 ヶ月未満小児)または 3 回+追加接種 1 回(16 ヶ月以上小児)群での比較	39	1	97.4 (82.7-99.9)	<0.001
ITT 解析 1 回以上の接種群での比較	49	3	93.9 (79.6-98.5)	<0.001

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

PP 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染を 97.4%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 1 例は、4 回接種後に見られた血清型 19F 肺炎球菌による肺炎、菌血症であった。

ITT 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染を 93.9%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 3 例の血清型は、上記の 19F、急性骨髄性白血病でみられた 19F、ワクチン 1 回接種後の 6B であった。

ワクチンに含まれない血清型を含め、いずれかの血清型の肺炎球菌が分離された症例数は、コントロール群：ワクチン接種群で 55：6、効果 89.1% (95%信頼区間 73.7-95.8%)、P<0.001 であった。

この治験における、血清型ごとの分離症例数の比較を表 2 に示す(文献 6、Table 2 より編集)。

表2 血清ごとの症例数の比較

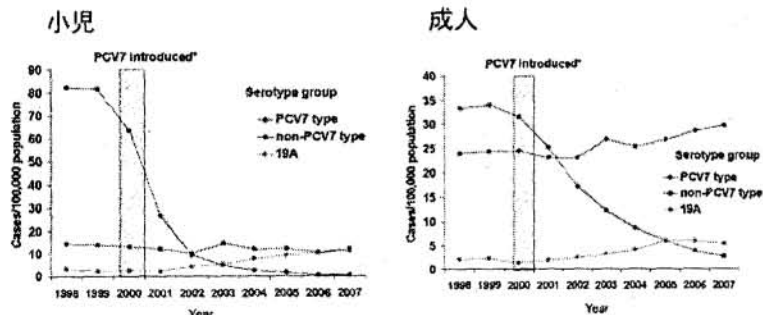
血清型	コントロール群	ワクチン接種群	効果(%) (95%信頼区間)
19F	13	2	84.6 (32.0-98.4)
14	11	0	100 (60.2-100)
18C	9	0	100 (49.3-100)
23F	6	0	100 (15.1-100)
6B	7	1	85.7 (-11.2-99.7)
9V	3	0	100 (-142-100)
4	0	0	

血清型 19F および 6B の肺炎球菌は、ワクチン接種群からそれぞれ 2 例、1 例分離されたために、ワクチンの効果は 84.6%、85.7%となった。しかし、他の血清型肺炎球菌は、ワクチン接種群からは分離が見られず、高いワクチンの効果が示された。血清型 4 はワクチン群からもコントロール群からも分離されなかった。

(2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果

米国においては 7 価コンジュゲートワクチンの接種率は 93%に達する。この高い接種率により、ワクチン接種をした小児のみならず、ワクチン接種を行っていない成人の侵襲性感染の減少が見られている⁷ (図3)。

図3 米国における小児及び成人の侵襲性感染症罹患率の経年変化



PCV7, 7 価コンジュゲートワクチン、non-PCV7 type の中には 19A は含まれていない

7 価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による 5 歳未満小児の侵襲性感染罹患率は、ワクチン導入前には 81.9 人/10 万人・年であったものが、2006-2007 年には 0.4 人/10 万人・年にまで減少した。しかし、ワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染罹患率の上昇が見られ、中でも 19A によるものが 2.6 人/10 万人・年から 11.1 人/10 万人・年と増大している。

また、65 歳以上高齢者の侵襲性感染罹患率は、60.1 人/10 万人・年から 37.9 人/10 万人・年と減少が見られている。これは 7 価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による侵襲性感染が減少したためである。ワクチン接種を受けた小児の上咽頭に存在する肺炎球菌が減少し、その結果、高齢者の感染も減少したと考えられている (集団免疫効果)。

米国以外の国でも接種率拡大・定期接種化により肺炎球菌侵襲性感染の減少が見られている (表3)。

表3 7 価コンジュゲートワクチン定期接種化前後の侵襲性感染の変化

国名	定期接種導入年	接種率	調査年効果	文献
オーストラリア	2001 (先住民子供)	84.6% (先住民子供)	2002 vs. 2006 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 75%減少 2-14 歳の全血清型侵襲性感染が 65%減少	8
カナダ アルバータ州 カルガリー	2002	91% (3 回接種) 84% (4 回接種)	1998-2001 vs. 2003-2007 6-23 ヶ月の全血清型侵襲性感染が 77%減少 6-23 ヶ月のワクチン型侵襲性感染が 86%減少	9
フランス	2006	56% (3 回接種として出荷数から算出)	2001-2002 vs. 2006 2 歳未満のワクチン型菌血症 64%減少 2 歳未満のワクチン型髄膜炎が 81%減少	10
ドイツ	2006	<80% (4 回接種として出荷数から算出)	1997-2003 vs. 2007-2008 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 56%減少	11
ノルウェー	2006	約 80% (3 回接種)	2004-2005 vs. 2007 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 52%減少 1 歳未満のワクチン型侵襲性感染症が 92%減少	12

7 価コンジュゲートワクチンには、侵襲性感染防止効果に加え、肺炎、中耳炎に対する効果も見られている^{5, 13, 14, 15, 16}。フィンランドで実施された 1,662 人の乳幼児を対象とした二重盲検試験において 7 価コンジュゲートワクチン

1 はワクチン含有血清型による中耳炎を57%減少している¹⁵。一方、米国では7
 2 価コンジュゲートワクチンの導入後(2001-2004年)に小児における肺炎球菌
 3 性肺炎による入院が導入前(1997-1999年)と比較して65%減少し、また18-39
 4 歳の成人においても30%減少している¹⁶。

6 (3) 医療経済効果

7 7価コンジュゲートワクチン接種率を100%、接種回数を4回とした場合、わ
 8 が国におけるワクチン接種の総費用は296億円、ワクチン接種により削減され
 9 る費用は、髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎でそれぞれ34億円、29億円、14
 10 億円、610億円、総額687億円と計算されている¹⁷。また、米国と同様の集団
 11 免疫効果を期待した場合、肺炎による入院医療費削減は5年間で613億円と計
 12 算されている¹⁷。

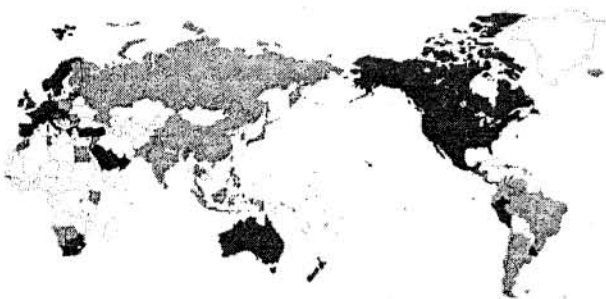
14 (4) その他に期待される効果

15 細菌性髄膜炎は生命に関わるため、小児の初期診療において見逃せない疾患で
 16 ある。発熱した児に対しては、潜在的に細菌性髄膜炎などの重症感染症への不
 17 安があるため、医師においては抗菌剤の過剰投与につながり、患者家族におい
 18 ては時間外救急受診へとつながる。7価コンジュゲートワクチンとHibワクチ
 19 ンが広く普及することにより、抗菌剤使用の削減、耐性菌の減少、時間外救急
 20 受診の減少が期待される。

22 (5) 各国の状況

23 各国の状況を図4に示す。

24 図4 7価コンジュゲートワクチンの各国での使用状況



26 ■:発売国 ■:定期接種導入国 □:発売準備国

27 製造販売会社資料

26
27
28

1 7価コンジュゲートワクチンは世界101カ国で承認、98カ国で販売、45カ
 2 国で定期接種化されている(2010年2月)。北米、ヨーロッパの多くの国、お
 3 よび東南-東アジア地域では香港、シンガポールで定期接種化されている。

6 3. ワクチン製剤の現状と安全性

7 (1) ワクチンの種類

8 7価コンジュゲートワクチンは2010年2月から販売されている。わが国で
 9 は、ワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する侵襲性感染症が効能・
 10 効果として承認されているが、肺炎、中耳炎に対する効能・効果は承認されて
 11 いない。わが国で、今後、10価コンジュゲートワクチン、13価コンジュゲ
 12 ートワクチンの承認申請が行われると予想されている。海外では、欧州各国、米
 13 国、フィリピン、韓国で13価コンジュゲートワクチンが承認されている。

15 (2) ワクチンの特性 (7価コンジュゲートワクチン)

16 ① 成分

17 7種類の血清型ポリサッカライド(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)各々に
 18 キャリアたん白としてCRM₁₉₇ (遺伝子改変により毒性をなくしたジフテリア
 19 毒素由来たん白)を結合させたもので、アルミニウムをアジュバントとして
 20 含む。

22 ② 安全性

23 副反応に関する情報を表4および表5に示す。

25 表4 国内臨床試験において観察された副反応率 (添付文書より記載)

	1回目接種 181例	2回目接種 177例	3回目接種 174例	4回目接種 169例
注射部位紅斑	80.7%	79.7%	75.3%	71.0%
注射部位硬結・腫脹	71.8%	74.0%	68.4%	64.5%
発熱 (37.5℃以上)	24.9%	18.6%	24.7%	22.5%
易刺激性	20.4%	18.1%	14.9%	11.2%
傾眠状態	21.5%	13.0%	15.5%	10.7%
注射部位疼痛・圧痛	12.7%	16.9%	7.5%	13.6%

26
27
28
29
30
31

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの副反応(注射部位発赤26.2%、注
 射部位腫脹23.1%)と比べ、局所反応は高率に見られる。しかし、脳炎、脳
 症、痙攣、運動障害、神経障害といった重篤な副反応は観察されなかった。

1 表5 海外臨床試験における副反応率⁶ (ワクチン投与群 18,927 例、各接種回
2 数の例数は不明)。

	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
注射部位紅班	11.0%	11.6%	13.8%	10.9%
注射部位紅班(>3 cm)	0.3%	0.0%	0.2%	0.6%
注射部位腫脹	9.8%	12.0%	10.4%	12.1%
注射部位腫脹(>3 cm)	0.1%	0.4%	0.5%	0.6%
発熱(≥38°C)	15.1%	23.9%	19.1%	21.0%
発熱(>39°C)	0.9%	2.5%	1.7%	1.3%
注射部位疼痛・圧痛	17.9%	19.4%	14.7%	23.3%

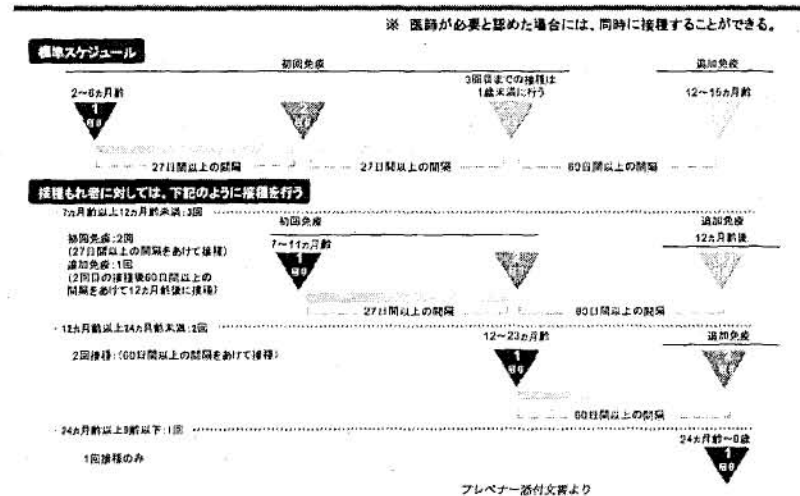
3
4 国内外での注射部位局所反応の出現率の差は投与方法(国内、皮下注射;
5 海外筋肉内注射)の差によるものが考えられる。

6 この治験では、7価コンジュゲートワクチンと髄膜炎菌ワクチン接種群で
7 の副反応の比較を行っているが、無呼吸発作(7価コンジュゲートワクチン
8 5例/髄膜炎菌ワクチン0例)を除き、両群で差は見られていない。両群と
9 も三種混合ワクチンとの同時接種が行われている⁶。

10 接種スケジュールを図5に示す。

11 図5 7価コンジュゲートワクチンの接種スケジュール

12 プレベナーの接種スケジュール



1 標準:

2 初回免疫を2カ月齢以上7カ月齢未満で開始し、27日間以上の間隔で3
3 回接種した後、追加免疫を通常、12~15カ月齢の間に1回接種を行う。
4 計4回接種。いずれも皮下注射。

5 標準時期に接種開始できなかった場合:

6 7カ月齢以上12カ月未満で接種を開始した際には合計3回、1歳~2歳
7 未満では合計2回、2歳以上9歳以下は1回の接種を行う。いずれも皮
8 下注射。

9 ③ キャッチアップの必要性

10 千葉県における全例調査では肺炎球菌による侵襲性感染171例のうち2歳
11 以上5歳未満の症例が30.4%(52/171症例)、5歳以上の症例が7.6%(13/171
12 症例)であったとの報告がある¹⁸。また、2005-2006年の細菌性髄膜炎の全国
13 調査でも、肺炎球菌性髄膜炎48症例の内訳は、0歳(24例)、1歳(10例)、
14 2歳(4例)、3歳(3例)、4歳(3例)、8歳(1例)、9歳(1例)、11歳(2
15 例)と、2歳以上5歳未満の症例が20.8%(10/48症例)、5歳以上の症例が
16 8.3%(4/48症例)を占めた³。2-4歳および5歳以上の未接種者に対するワ
17 クチン接種(キャッチアップ)を考慮する必要がある。

18 (3) 需要と供給の見込み

19 ① 供給について

20 製造販売業者に確認中。

21 ② 需要について

22 需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討
23 が必要である。

24 参考文献

- 25
26
27
28
29
30
31
32 1. 厚生労働省科学研究費補助金 ワクチンの有用性向上のためのエビデンスお
33 よび方策に関する研究(研究代表者 神谷齊)平成 21 年度総括・分担研究報告
34 書
35 2. 大塚岳人: インフルエンザ菌 b 型・小児用肺炎球菌ワクチン定期接種導入
36 前後の重症感染症リスクの把握 - 佐渡島出生コホート研究 - . 聖ルカ・ラ
37 イフサイエンス研究所 平成 21 年度研究助成研究報告書
38 3. 砂川慶介ほか: 本邦における小児細菌髄膜炎の動向(2005~2006). 感染症
39 学雑誌 82:187-197, 2008.
40 4. 神谷齊, 中野貴司 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調
41 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
42 5. 西村龍夫ほか: 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨

- 1 床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.
- 2 6. Black S et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent
3 pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*
4 19:187-195, 2000.
- 5 7. Pilishvili T et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal
6 disease in era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32-41, 2010.
- 7 8. Roche PW et al.: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun*
8 *Dis Intell* 32:18-30, 2008.
- 9 9. Kellner JD et al.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal
10 disease in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area *Streptococcus*
11 *pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 49:205-212, 2009.
- 12 10. Lepoutre A et al.: Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive
13 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 28:13, 2008.
- 14 11. Rùkinger S et al.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal
15 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate
16 vaccine in Germany. *Vaccine* 27:4136-4141, 2009.
- 17 12. Vestrheim DF et al.: Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal
18 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among
19 children in Norway. *Vaccine* 26:3277-3281, 2008.
- 20 13. Black SB et al.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
21 vaccine in children younger than five years of age for prevention
22 pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 21:810-815, 2002.
- 23 14. Fireman B et al.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis
24 media. *Pediatr Infect Dis J* 22:10-16, 2003.
- 25 15. Eskola J et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against
26 acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.
- 27 16. Grijalva CG et al.: Decline in pneumonia admissions after routine
28 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:
29 a time-series analysis. *Lancet* 369:1179-1186, 2007.
- 30 17. 神谷 齊ほか:小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果:小児
31 科臨床 61:84-94, 2008.
- 32 18. 石和田 稔彦ほか:インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症罹患状況(2007
33 -2009) 日本小児科学会雑誌

- 1 <作成>
- 2 国立感染症研究所 細菌第一部 常 彬 主任研究官
- 3 同 細菌第一部 和田昭仁 室長
- 4 同 細菌第一部 大西真 部長
- 5 同 感染症情報センター 谷口清州 室長
- 6
- 7 <協力>
- 8 予防接種推進専門協議会

肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）に
 関するファクトシート
 （平成22年7月7日版）

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 対象疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
(2) わが国の疫学状況	3
① 死亡率	
② ワクチンのカバー率	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) ワクチン接種による効果	4
① 二重盲検試験	
② オープンラベル無作為比較試験	
③ 後ろ向きコホート研究	
④ 前向きコホート研究（インフルエンザワクチンとの併用効果）	
(2) 医療経済効果	7
(3) 各国および国内の状況	8
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) わが国で現在利用できるワクチン	8
(2) 製剤の特性（23価ポリサッカライドワクチン）	8
① 成分	
② 効能・効果	
③ 安全性	
④ 接種	
⑤ 再接種	
(3) 需要と供給の見込み	9
① 供給について	
② 需要について	

1. 対象疾患の基本的知見

(1) 対象疾患の特性

成人用肺炎球菌ワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による感染症（侵襲性感染[本来であれば菌が存在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態]と肺炎の両方を含む）がある。

① 臨床症状等

肺炎により食思不振、咳漱、喀痰、発熱、呼吸困難などが見られるが、特に高齢者では、これらの症状がはっきりと現れない場合がある。菌血症/敗血症では発熱を主症状とするが、感染増悪にともない血圧低下、DIC、臓器不全にいたる場合もある。

② 不顕性感染の割合

高齢者では 3.1%・5.5%の割合で上咽頭に菌が存在しているという報告がある¹。この菌が何らかのきっかけで、直接下気道に進展すると、気管支炎、肺炎などの下気道感染を起こす。

③ 鑑別を要する他の疾患

他の細菌による呼吸器感染、他の細菌による菌血症

④ 検査法

培養、尿中抗原検査、PCR（体外診断薬としてキット化されたものは無い）

⑤ 治療法

全身管理、抗菌薬の投与。近年ペニシリン耐性株やマクロライド耐性株が増加しており、治療困難例も増加している。

⑥ 予防法

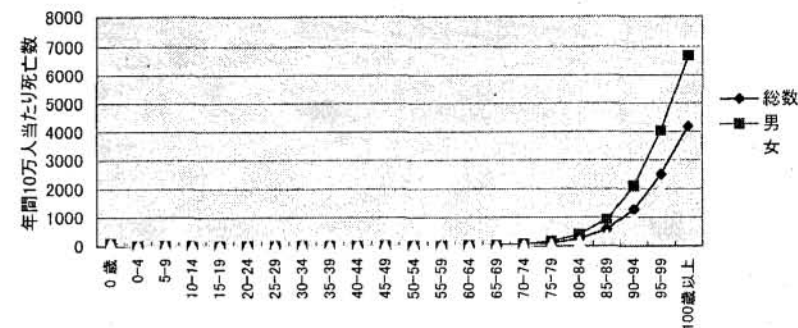
肺炎球菌ワクチン

(2) わが国の疫学状況

① 死亡率

わが国の 10 万人当たり年齢層別の肺炎による死亡率を図 1 に示す(2006 年人口動態統計)。

図1 年齢層別肺炎による死亡率



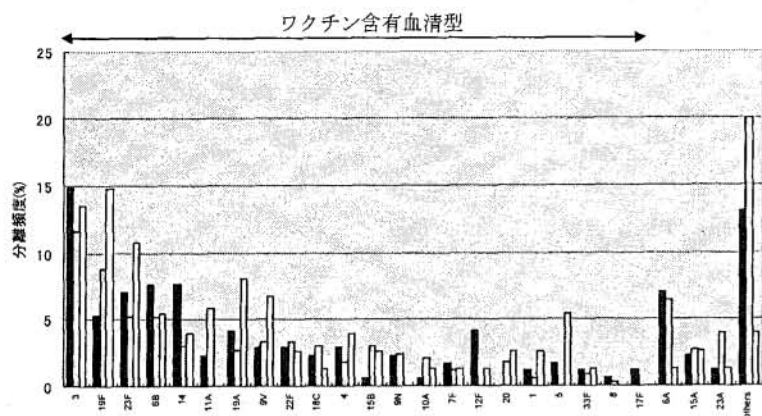
全年齢層で、肺炎は日本人の死亡率の第 4 位をしめる。75 歳を超えてから肺炎による死亡率は男女ともに急激な増加が見られて、とくに、男性の死亡率では、80-84 歳の第 3 位(919.7 人/10 万・年)、85-89 歳の第 2 位(2097.7 人/10 万・年)、90 歳以上の第 1 位(4037.1・9850.0 人/10 万・年)を占める。肺炎球菌による肺炎は、このうち 1/4・1/3 と考えられている^{2,3}。

② ワクチンのカバー率

肺炎球菌には 93 種類の血清型があり、ワクチンはそのうちの一部の血清型多糖を含む（3. (2)参照）。

1980 年から 3 年かけて国内で収集された通常であれば無菌である検体、呼吸器由来検体、耳漏検体から検出された肺炎球菌の中で、血清型別にみた分離頻度を、検体別に図 2 に示す⁴。

図2 検体別の血清型分布



■ 血液、髄液、経気管支吸引液 □ 喀痰、咽頭スワブ ○ 耳漏

ワクチンのカバー率は、血液/髄液/経気管支吸引液由来株で 76.2% (128/160)、喀痰/咽頭スワブ由来株で 66.9% (218/326)、耳漏由来株で 90.5% (67/74)であった。また、2001-2003年の肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査では市中肺炎患者由来肺炎球菌 114 株のうち 82.5%がワクチンに含まれる血清型であった⁵。2006-7年に全国で分離された成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌 301 株の血清型分布の調査では、85.4%がワクチンに含まれる血清型であった⁶。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) ワクチン接種による効果

① 二重盲検試験

わが国で、1006人の高齢者介護施設入所者(平均85歳)を無作為に肺炎球菌ワクチン接種群(502人)と非接種群(504人)に割付け、3年間の肺炎、肺炎球菌性肺炎の発症および死亡について比較検討した結果を表1、表2に示す(文献3 Table 2, 3より編集)。本研究の背景として、わが国の高齢者介護施設における肺炎球菌性肺炎の発症頻度が 40.7/1000/年と高いことが注目される。両群ともほぼ100%インフルエンザワクチンの接種が行われている。

表1 肺炎球菌ワクチンによる肺炎防止効果

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)(95%信頼区間)	P値
すべての肺炎	55	91	44.8 (22.4-60.8)	0.0006
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8 (32.1-80.7)	0.0015

表2 肺炎球菌ワクチンによる、肺炎を原因とする死亡に対する減少効果

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)	P値
すべての肺炎による死亡	13	26	50	0.0006
肺炎球菌性肺炎による死亡	0	13	100	0.0015

この試験では、肺炎球菌性肺炎の診断に喀痰培養、血液培養に加え、尿中抗原検査を用いている。これにより、肺炎球菌による肺炎を高感度に診断している。分離肺炎球菌の血清型別はおこなわれていないため、どのような血清型の菌に対して効果が見られたかは不明であるが、肺炎球菌性肺炎の重症度、死亡率はワクチン群で有意に低下している。

② オープンラベル無作為比較試験

わが国で、786人の65歳以上の高齢者を肺炎球菌ワクチン接種群(391人)と非接種群(387人)に割り付け、2年間のすべての肺炎による入院について比較検討した⁷。両群とも全例でインフルエンザワクチンの接種が行われている。この試験では、肺炎球菌性肺炎の診断は不明であるが、肺炎球菌ワクチンによる75歳以上、歩行困難者のカテゴリーにおけるすべての肺炎による入院頻度の有意な減少効果が示されている(表3、文献7より編集)。なお、両群のすべての肺炎による死亡には差を認めなかった。

表3 65歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による入院の減少効果(2年間)

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)(95%信頼区間)	P値
65歳以上	60	76	41.2 (2.7-65.5)	0.183
75歳以上	47	67	41.5 (2.7-65.5)	0.039
歩行困難者	17	42	62.7 (25.7-82.1)	0.005

③ 後ろ向きコホート研究

米国において、47,365 人の 65 歳以上高齢者(26,313 人がワクチン接種者、21,052 人が非接種者)を 3 年間にわたり観察し、市中肺炎による入院、外来で治療した肺炎、菌血症を伴う肺炎を指標に、肺炎球菌ワクチンの効果を検討した結果を表 4 に示す(文献 8、Table 2 より編集)。

表 4 肺炎球菌ワクチンによる効果

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	調整後のハザード比 (95%信頼区間)	P 値
入院を必要とした市中肺炎	11.8	10.4	1.14 (1.02-1.28)	0.02
外来で治療した肺炎	25.7	23.2	1.04 (0.96-1.13)	0.31
すべての血清型肺炎球菌による菌血症	0.38	0.68	0.56 (0.33-0.93)	0.03
退院時肺炎と診断された入院	19.9	18.8	1.06 (0.98-1.16)	0.16
すべての原因による死亡	42.0	50.1	0.96 (0.91-1.02)	0.19

1000 人・年あたりの数

肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌による菌血症を 0.68/1000 人・年から 0.38/1000 人・年に 44%減少させる効果は見られたが、肺炎による入院、外来で治療した肺炎に対する効果は見られなかった。この研究では、肺炎球菌性肺炎の診断には尿中抗原検査を用いていない。しかし、細菌性肺炎全体の中で肺炎球菌性肺炎が 1/4-1/3 を占めることを考慮すると、肺炎球菌ワクチンには、肺炎球菌性肺炎を防止する効果はみられないと文献の中で考察されている。

④ 前向きコホート研究 (インフルエンザワクチンとの併用効果)

スウェーデンで行われた 65 歳以上の高齢者を対象とした前向きコホート研究で、インフルエンザワクチン単独接種群(29,346 人)、肺炎球菌ワクチン単独接種群(23,249 人)、両方接種群(72,107 人)、両方とも非接種群(134,045 人)における、インフルエンザによる入院、肺炎による入院、すべての血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症による入院の数を比較した結果を表 5 に示す(文献 9、Table 3 より編集)。

表 5 ワクチン接種状態による 10 万人あたりの入院数の比較

診断	インフルエンザ ワクチン単独接 種群	肺炎球菌ワクチ ン単独接種群	両方接種群	非接種群
インフルエ ンザ	150 0.74(0.54-1.03) <0.1	142 0.70(0.49-1.03) <0.1	128 0.63(0.5-0.81) <0.001	201
肺炎	2140 0.94(0.86-1.02) <0.2	2082 0.91(0.82-1.00) <0.06	1607 0.71(0.65-0.75) <0.0001	2283
肺炎球菌性 侵襲性感染	14 0.42(0.15-1.21) <0.1	9 0.27(0.06-1.14) <0.06	18 0.56(0.3-1.05) <0.06	32

10 万人当たり入院数の下にワクチン非接種群に対するオッズ比、95%信頼区間、P 値を示している。

肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの両方を接種することにより、肺炎による入院の減少が見られている。

(2) 医療経済効果

国内で実施したオープンラベル無作為比較試験において得られた肺炎球菌ワクチンのワクチン費用を含むすべての肺炎による直接医療費の削減効果を表 6 に示す(文献 7 より編集)。65 歳以上の高齢者において、肺炎球菌ワクチンは、全症例における 1 年間のすべての肺炎による直接医療費を有意に削減した。75 歳以上、歩行困難者のカテゴリーでは、さらに大きな直接医療費の削減効果が認められた。

表 6 65 歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による直接医療費の削減効果 (1 年間)

	ワクチン 接種群	ワクチン非 接種群	削減額 (円) (95%信頼区間)	P 値
65 歳以上	64,922	140,898	76,015 (1,955-149,960)	0.027
75 歳以上	76,103	200,189	124,085 (15,649-232,530)	0.018
歩行困難者	155,805	619,472	283,705 (91,770-475,755)	0.004

国内におけるワクチンのコスト、肺炎治療に必要な医療費、入院により失われる生産性をもとに、モンテカルロシミュレーションを当てはめワクチンの経済効果を算出した文献がある¹⁰。ワクチン接種を行った場合、65 歳以上の高齢者 100,000 人のコホートシミュレーションの結果、非接種に比して延長される余命 1 年あたりにかかる費用効果比(CER)がインフルエンザワクチン単独だと 516,332 円でインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用すると 459,874 円に減少するという結果となった。この計算には文献 9 で示さ

れたワクチンの効果が用いられている。

(3) 各国および国内の状況

2010年現在、世界61カ国で承認されており、米国、カナダでは65歳以上のすべての高齢者に接種を推奨、EUでも多くの国で60歳または65歳以上の高齢者に接種が推奨されている。

国内では、2010年5月28日時点で、全国257市町村で接種費用の一部公費負担が行われている。2000年以降の累積出荷量を2010年推計の65歳以上高齢者で割って算出した接種率は7.8%となる。

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) わが国で現在利用できるワクチン

23価ポリサッカライドワクチン（2歳以上、主として高齢者）

当初14価ワクチンとして1980年代に開発され、その後、23価ワクチンとしてわが国で1988年に承認された。2006年には新製法によるワクチンが承認された。

(2) 製剤の特性（23価ポリサッカライドワクチン）

① 成分

23種類のポリサッカライド(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)各25 µg/doseを含有する注射剤であり、0.25w/v% フェノールを含む。

成分であるポリサッカライドは、T細胞非依存性の抗体産生を惹起する。

② 効能・効果

投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者

脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防（保険適用）

肺炎球菌による感染症の予防

鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者

心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者

高齢者

免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上の上余裕のある患者

小児には肺炎球菌コンジュゲートワクチンが利用可能であるため、このワクチンは、主として65歳以上の高齢者を対象としたワクチンとなっている。

③ 安全性

安全性に関する情報を表7に示す。

表7 国内臨床試験で見られた副反応の頻度（添付文書記載）

	65例
注射部位疼痛	72.3%
注射部位発赤	26.2%
注射部位腫脹	23.1%
頭痛	6.2%
腋下痛	4.6%
注射部位搔痒感	3.1%

重大な副反応としてアナフィラキシー様反応、血小板減少、知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根症状、蜂巣炎、蜂巣炎様反応（いずれも頻度不明）が自発報告あるいは海外において認められている（添付文書記載）。

④ 接種

1回 0.5 mLを筋肉内または皮下に注射する。

⑤ 再接種

米国ACIPは65歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後5年経過した場合には再接種を推奨している¹¹。日本では、再接種が禁忌とされていたが、2009年10月添付文書が以下のように改訂され、再接種が可能となった。

「過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強くと報告されている。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。」

国内での再接種による抗体価上昇、副反応に関しては、文献12にレビューされている。

(3) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度77.7万本（実績）、2010年度約150万本（見込み）である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

1 参考文献

2

- 3 1. Flamaing J et al.: Pneumococcal colonization in older persons in a
4 nonoutbreak setting. J Am Geriatr Soc 58:396-398, 2010.
- 5 2. 齊藤若奈ほか: 慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種前
6 後の血清型特異抗体濃度の検討. 日本呼吸器学会誌 43:277-281, 2005.
- 7 3. Maruyama T et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in
8 preventing pneumonia and improving survival in nursing home
9 residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. BMJ, E
10 pub, 2010.
- 11 4. 福見秀雄ほか: 肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国におけ
12 る血清型分布— 感染症学雑誌 58:39-53, 1984.
- 13 5. Oishi K et al: Drug-resistant and serotypes of pneumococcal strains of
14 community-acquired pneumonia among adults in Japan. Respirology.
15 11:429-436,2006.
- 16 6. Chiba N, et al: Serotype and antibiotic resistance of isolates from
17 patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect.
18 138:61-68,2010.
- 19 7. 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症事業)「予防接種で予防可
20 能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」(研究代表者
21 岡部信彦)平成 20 年度総括・分担研究報告書
- 22 8. Jackson L et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in
23 older adults. N Engl J Med 348:1747-1755, 2003.
- 24 9. Christenson B et al.: Additive preventive effect of influenza and
25 pneumococcal vaccines in elderly persons. Eur Respir J 23:363-368,
26 2004.
- 27 10. Cai L et al.: Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal
28 vaccinations among elderly people in Japan. Kobe J Med Sci 52:97-109,
29 2006.
- 30 11. Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases:
31 Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practice.
32 MMWR 46:1-23, 1997.
- 33 12. 厚生労働省科学研究費補助金 ワクチンの有用性向上のためのエビデンスお
34 よび方策に関する研究(研究代表者 神谷齊)平成 21 年度総括・分担研究報
35 告書

36

37 <作成>

38 国立感染症研究所	細菌第一部	前川純子	主任研究官
39 同	細菌第一部	和田昭仁	室長
40 同	細菌第一部	大西真	部長
41 同	感染症情報センター	谷口清州	室長

42

43 <協力>

44 予防接種推進専門協議会