

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会

第2回ワクチン評価に関する小委員会

平成22年10月18日(月)

17:00~19:00

厚生労働省省議室(9階)

議 事 次 第

1 開会

2 議題

- (1) 費用対効果推計について
- (2) 個別疾病・ワクチン作業チームからの経過報告
- (3) その他

3 閉会

○ 配付資料

- 資料 1 池田委員提出資料
(ワクチン接種の費用対効果推計法 (案))
- 資料 2-1 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (H i b) ワクチン
作業チーム報告書 (案)
- 資料 2-2-1 肺炎球菌コンジュゲートワクチン (小児用) 作業チーム
報告書 (案)
- 資料 2-2-2 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (成人用) 作業チー
ム報告書 (案)
- 資料 2-3 ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン作業チーム
報告書 (案)
- 資料 2-4 水痘ワクチン作業チーム報告書 (案)
- 資料 2-5 B 型肝炎ワクチン作業チーム報告書 (案)
- 資料 2-6 おたふくかぜワクチン作業チーム報告書 (案)
- 資料 2-7 ポリオワクチン作業チーム報告書 (案)
- 資料 2-8 百日せきワクチン作業チーム報告書 (案)
- 参考資料 1 ワクチン評価に関する小委員会の進め方について
- 参考資料 2 個別疾病・ワクチンの評価・分析の視点について

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会
ワクチン評価に関する小委員会委員

- | | |
|--------|--------------------|
| 池田 俊也 | 国際医療福祉大学薬学部教授 |
| 岩本 愛吉 | 東京大学医科学研究所 感染症分野教授 |
| ◎岡部 信彦 | 国立感染症研究所感染症情報センター長 |
| 倉田 毅 | 富山県衛生研究所長 |
| 廣田 良夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科教授 |
| ○宮崎 千明 | 福岡市立西部療育センター長 |
| ◎委員長 | ○委員長代理 |

(50音順・敬称略)

ワクチン接種の費用対効果推計法（案）

【分析の視点】

社会の視点、および支払者の視点

【費用項目】

1. 保健医療費

（1）医療費

- ① ワクチン副反応に対する診療費および当該疾病に対する診療費等は、診療報酬改定率を用いて2010年の水準に調整。
- ② 検診費用を含める（HPVの場合）。
- ③ 延命により生じる当該疾病と無関係の医療費は含めない。

（2）ワクチンの接種費用

ワクチンの接種費用は単独接種を想定。ワクチン代のほか、接種の技術料等を含む。

（3）福祉施設利用費用

保健医療費に含める。

2. 非保健医療費（保健医療費以外で発生する費用）

（1）交通費

ワクチン接種を受けるために必要となる接種場所までの「交通費」は、便宜上、ワクチン接種費用に含めることとし、不確定性を考慮し感度分析を行う。

（2）その他

費用対効果に有意な影響を与えられらるものについては考慮する。

3. 生産性損失

生産性損失の算出にあたり、賃金センサスの最新版（2009年調査）を用いる。

（1）患者本人の生産性損失

- ① 20歳～65歳の生産性損失（逸失所得）を算出する。小児患者で、成人期において後遺症がない場合には生産性損失を算出しない。
- ② 費用対便益分析では、罹病ならびに早期死亡による生産性損失を考慮する。

（2）看護・介護者の生産性損失

賃金センサスの女性（全体）の平均月収228,000円を使用する。

【健康アウトカム】

- (1) 健康アウトカム尺度
質調整生存年 (QALY) を用いる。
- (2) 効用値 (QOL ウェイト)
効用値は先行研究 (海外文献を含む) を参考として設定する。

【分析期間】

原則として生涯とするが、影響の少ない場合はより短期の分析期間で行ってもよい。

【割引】

年率3%とし、0~5%で感度分析を行う。

【分析手法】

次の3つの方法から、1つあるいは複数を実施する。

(1) 費用比較分析

社会の視点で実施し、原則としてワクチン投与群 (コホート) と対照群 (コホート) における総費用の比較を行う。費用には保健医療費のほか、非保健医療費や看護・介護者の生産性損失を含む。患者本人の生産性損失 (罹病費用や死亡費用) は含まないこととする。

(2) 費用効果分析

支払者の視点で実施し、費用に生産性損失は含まない。原則としてワクチン投与群と対照群における費用と健康アウトカムを算出することにより、増分費用効果比を計算する。増分費用効果比の閾値は1QALY獲得あたり500万円を目安とし、500万円以下であれば費用対効果は良好であるものと判断する。

(3) 費用便益分析

社会の視点で実施し、費用には、ワクチン接種費用および、ワクチン接種のための交通費や生産性損失を含む。便益には、ワクチン接種により節約される保健医療費、非保健医療費、本人の生産性損失、看護・介護者の生産性損失を含む。

ワクチン接種の費用対効果推計法（用語解説）

■ 費用項目の分類

医療経済評価では、費用項目は「医療費 (cost)」「非医療費 (non-medical cost)」「生産性損失 (productivity loss)」に分類するのが一般的である。

ただし、本指針では、ワクチン関連の接種費用などの厳密には医療費に含まれない費用や、検診費用のように保険診療には含まれない費用も含めて考えるため、医療費ではなく「保健医療費 (healthcare cost)」との表現を用いることとする。

□ 保健医療費

病院や薬局等の医療機関でかかった医療費（例えば初診料・再診料、検査、投薬、手術の費用など）のほか、ワクチンの接種費用や検診費用を含める。

□ 非保健医療費

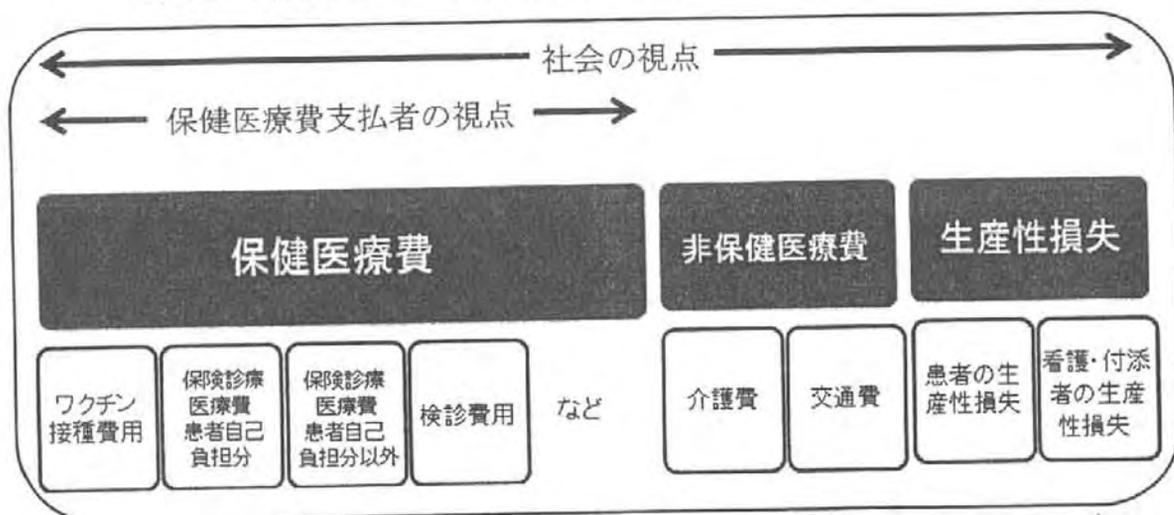
保健医療費には含まれないが、病気のために実際に支出された費用。例えば、介護の費用や、医療機関までの交通費など。

□ 生産性損失 (productivity loss)

実際に支出はなされていないが、もし病気でなかったり、治療を受けなかったりしたら得られたであろう利益のことを機会費用 (opportunity cost) と呼ぶ。例えば、子供をワクチン接種に連れて行くために、両親が仕事/家事を休む場合、その時間は仕事/家事ができなくなってしまう。もしこの間に仕事/家事ができていれば、何らかの社会的な生産活動に従事できていたはずであり、ワクチン接種による社会的な損失すなわち機会費用が生じていると考えられる。このような休業により発生する機会費用を生産性損失 (productivity loss) ないし労働損失 (work loss) と呼ぶ。

生産性損失は、一般に (a) 病気に罹患することにより失われる「罹病費用」 (morbidity costs) と (b) 死亡による経済性損失である「死亡費用」 (mortality cost) に分かれる。

(参考) 生産性費用は従来「間接費用」と呼ばれることもあったが、「間接費用」は患者が直接負担しない支出を意味することもあり、混乱を来すことから、本指針では「間接費用」という表現は用いない。



■ 分析の視点 (perspective)

どの視点に立って医療経済評価を行うのかによって、分析に含まれる費用の範囲が異なってくる。例えば保健医療費について、「患者の視点」であれば、自己負担分のみが分析に含まれるが、「社会の視点」であれば自己負担分も含めて生じた費用すべてを算出するのが一般的である。どの視点で分析を行うべきかについて必ずしも明確なコンセンサスは存在しないが、分析の視点を変えると結果が大きく変わることも多いため、どのような視点で分析を行ったのか明示することが必要である。

本指針では、以下の2つの視点で分析を行うこととする。

□ 社会の視点 (societal perspective)

社会の視点では、発生するすべての費用、すなわち「保健医療費」「非保健医療費」「生産性損失」をすべて算出対象とする。ワクチン導入とワクチン非導入等の各代替案における期待費用（費用の期待値）を比較する。

□ 保健医療費支払者(health care payer)の視点

保健医療費支払者の視点では「保健医療費」のみを考慮する。このうち保険診療により生じる医療費については「自己負担分」「自己負担分以外（保険者支払分、公費分など）」に区分けすることなく、すべてを算出対象とする。増分の保健医療費と、それにより得られる増分の健康アウトカムとの比較を行う。

■ 分析期間 (time horizon)

医療技術による介入の影響が十分に評価されるだけの長い期間をとる必要がある。本分析では原則として生涯とするが、影響の少ない場合はより短期の分析期間で行ってもよいこととする。分析期間は「時間地平」とも呼ばれる。

■ 賃金構造基本統計調査 (賃金センサス)

統計法による基幹統計であり、「主要産業に雇用される労働者について、我が国の賃金構造の実態を詳細に把握すること」を目的としている。離島を除く日本国全域の(抽出された)各事業所が対象。毎年調査が行われており、6月末時点(ないしは6月中)の賃金構造が調査されている。この調査により、性・年齢・職種別の平均賃金が得られる。

■ 感度分析 (sensitivity analysis)

仮定等に基づいて設定された不確実なパラメータに対して、その値を動かして分析し、最終結果への影響を評価することにより分析の頑健性(robustness)を検討すること。

■ QALY (quality-adjusted life year, 質調整生存年) と効用値 (utility score)

疾病負担や、医療技術の健康面へのメリットを考慮する際に、単純な生存年数 (life year: LY)をものさしにして評価をすると、疾患による生活の質 (quality of life: QOL)の低下は捕捉できなくなる。

それゆえ、生命予後への影響が小さいものの生活の質への影響が大きいような疾患については、影響を過小評価することにもなる。同じ1年間の余命延長でも「元気に生活ができる状態」(生活の質の高い状態)と「寝たきりの状態」(生活の質の低い状態)では、その価値が異なると考えるのは自然である。

具体的には、ある健康状態に、0(死亡)から1(完全な健康)までの間の点数を割り当てる。この点数を効用値 (utility score)とよぶ。QALYは、疾患の生活の質への影響を反映させるために、この効用値で重み付けをした生存年である。

仮に、髄膜炎の後遺症で難聴になってしまった状態の効用値が0.7であったとしよう。そして、難聴の状態で10年間生存したとする。この「難聴で10年間生存」を生存年数 (LY)で評価した場合は、当然10年間となる。一方、QALYで評価した場合には、 $10 \times 0.7 = 7\text{QALY}$ と換算される。「難聴で過ごす10年間」と、「完全に健康な状態で過ごす7年間」が、同じ価値 (7QALY)をもつとして評価される。QALYで評価した場合、完全に健康な10年と難聴で過ごす10年とで、3QALY分の差が生じることになる。

■割引 (discount)

長期間にわたる解析を実施する際には、将来発生する費用を、現在の価値に換算して評価する必要がある。これを割引 (discount)と呼ぶ。

割引は、「利益を受け取れる(例えば、100万円を受け取れる)ならば将来よりも今の方が良いし、損失が発生する(例えば、100万円を支払う)ならば今よりも将来に先延ばした方が良い」という時間選好 (time preference)の概念に基づくものであり、金利やインフレ率と完全に一致するものではない。

費用だけでなく、健康上のアウトカムについても、割引を実施するのが標準的である。医療経済評価では、費用もアウトカムも年率3%で割り引かれることが多い。ただし、必ずしもその値にコンセンサスがあるわけではなく、例えばイギリスのThe National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)では年率3.5%の割引率が用いられている。そのため、一般に割引率は感度分析の対象パラメータとされ、本指針でも年率0%から5%までの間で割引率を動かしてその影響を評価する。

表. 年率3%の割引率を適用して計算した場合

項目	0年-1年後	1年後-2年後	29年後-30年後	49年後-50年後
現在価値に変換	1.00	0.42	0.23
平均余命30年の場合	1.00	→ 累積			20.20		

■費用効果分析と増分費用効果比 (ICER)

医療経済評価における費用効果分析では、新たな医療技術や医薬品について、(a)「既存の技術に対して」(比較対照を置いて)、(b)「費用だけでなく健康上のアウトカム」を比較検討する。そして、コストの増加分をアウトカムの増加分で割り算し、アウトカム1単位あたりの増分費用を算出する。この値(増分の費用を増分の効果で割ったもの)を、増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: **ICER**)と呼ぶ。ICERの値は小さければ小さいほど、費用対効果に優れるといえる。

例えばワクチン導入の場合の1人あたりコストが5万円・期待余命が30.00年、ワクチン非導入の場合の1人あたりコストが2万円・期待余命が29.98年だったとするこのとき、ワクチン導入によって1人あたりのコストは $5 - 2 = 3$ 万円増加する一方で、期待余命も $30.00 - 29.98 = 0.02$ 年増加する。増分費用効果比、 $3 \text{万円} \div 0.02 \text{年} = 150 \text{万円/生存年数1年獲得}$ となる。これは、「追加的に1年生存するのにあと150万円かかる」ことを意味する。

なおアウトカムの指標として QALY を用いる費用効果分析を、特に費用効用分析 (cost-utility analysis: CUA) と称することもある。QALY を用いた分析を行うことには、前述のように生活の質を分析に反映させるだけではなく、多くの疾患を共通の QALY というものさしで評価できるという利点がある。

■ 費用対効果の閾値 (threshold) [いきち]

通常の費用効果分析においては、ICER の値があらかじめ定められた値より小さいときに、費用対効果に優れると判断される。この値を閾値と呼ぶ。イギリスの The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) では 1QALY あたり £20,000 から £30,000 (約 380 万円から 570 万円、£1=約 JPY190 [購買力平価]) が目安とされ、アメリカでは USD50,000 から USD100,000 (約 600 万円から 1,200 万円、USD1=約 JPY120 [購買力平価]) がしばしば参照される。

日本では明確な閾値のコンセンサスは存在しないが、Shiroiwa *et al.* (*Health Econ* 2010;19;422-437) はわが国における閾値を 1QALY あたり 500 万円から 600 万円程度とすることが提案されていることから、本指針では 1QALY あたり 500 万円を閾値と設定した。

なお、予防接種領域の医療経済評価においては、生産性損失を含んだ社会の立場からの分析においてもこれらの閾値が参照されることがある。しかし、上記の 1QALY あたりの閾値は、原則として医療費のみを考慮した (医療費支払者の立場における) 値であることに注意を要する。すなわち、生産性損失などを含めた社会の立場からの分析の場合、上記の閾値を参照することは必ずしも適切ではないと考えられる。

■ 費用便益分析 (cost-benefit analysis: CBA)

費用便益分析は、アウトカムの改善も金銭換算して評価する。上の例では、「期待余命 1 年延長」の価値を金銭換算する。仮に 1 年延長の価値を 400 万円に設定すると、ワクチン導入の効果である「期待余命 0.02 年延長」は、 $400 \text{ 万円} \times 0.02 = 8 \text{ 万円}$ と金銭換算される。これを便益と称する。コストの増加分は 2 万円なので、費用 (2 万円) を上回る便益 (8 万円) が発生することとなり、この場合ワクチンは費用対効果に優れると判断できる。

なお、予防接種領域では「ワクチンの導入にかかる費用」と「ワクチンの導入に伴う罹患減少により、将来削減が見込める費用」のみを比較し、アウトカムの改善は考慮していない分析が多くある。このような研究は本来、費用比較分析 (費用のみを評価した研究) に分類するのが適切であるが、前者の費用増加分を「費用」・後者の費用削減額を「便益」と捉え、「費用便益分析」と表現した研究も存在するため、結果の解釈の際には注意が必要である。

ワクチン評価に関する小委員会の進め方について

1. 検討の内容等

- 平成22年2月の予防接種制度の見直しについて（第一次提言）で提言がなされた（今後）「議論が必要と考えられる事項」のうち、「予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方」について医学的・科学的観点からの検討・とりまとめを行い、部会に提出する。
- 検討・とりまとめを行う疾病・ワクチンの範囲は、国立感染症研究所から予防接種部会に提出された「ファクトシート（平成22年7月7日版）」※とする。
- ※ ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)による感染症、肺炎球菌による感染症、ヒトパピローマウイルス（HPV）による感染症、水痘、流行性耳下腺炎、B型肝炎、百日せき、ポリオ
- ファクトシートの内容を踏まえ、対象疾病の個人や社会に及ぼす影響や、ワクチンの目的や効果等について評価を行うため、
 - ① 評価のために必要なデータの収集や検証方法
 - ② 評価に際しての手法や判断の視点の明確化
 を行い、各疾病・ワクチンについての考え方（案）をとりまとめる。

2. 検討体制

- 小委員会の下に個別の疾病・ワクチン毎に専門家による作業チームを設ける。
- 作業チームのメンバー構成
 - ・ ファクトシートを作成いただいた国立感染症研究所の専門家
 - ※ 疫学部門、製剤担当部門 1名ずつ
 - ・ 臨床の専門家 2名程度
 - ・ 医療経済の評価に関する専門家 1名
 - ・ 感染症疫学の専門家 1名
 - ・ その他各疾病・ワクチンの特性等に応じて、適宜メンバーを追加
- 作業チームメンバー（案）（別紙）

3. 検討スケジュール（案）

10月中旬	作業チームでの検討状況について、小委員会に中間報告
11月中旬	作業チームにおいて、素案のとりまとめ 小委員会において、各疾病・ワクチンについての考え方（案）のとりまとめ
11月下旬	小委員会から部会へ報告

予防接種部会・小委員会・作業チームの役割について

厚生科学審議会
予防接種部会

役割

厚生労働大臣に対し、予防接種法の対象疾病の追加等を含む予防接種制度の見直しについての提言を行う

検討事項等

「第一次提言」(議論が必要と考えられる事項)より

- 予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方
※Hib(インフルエンザ菌b型)、肺炎球菌、HPV(ヒトパピローマウイルス)、水痘など
- 予防接種事業の適正な実施の確保
- 予防接種に関する情報提供のあり方
- 接種費用の負担のあり方
- 予防接種に関する評価・検討組織のあり方
- ワクチンの研究開発の促進と生産基盤の確保のあり方

ワクチン評価に関する
小委員会

役割

各疾病・ワクチンについての考え方(案)をとりまとめ、部会へ報告

検討事項等

- 予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方について、評価項目や評価の方法等を含めた医学的・科学的な視点からの議論を行う。
- 各疾病・ワクチンについて、予防接種法へ位置付けるかどうかについての考え方について整理し、予防接種部会に報告する。

各疾病・ワクチンの
作業チーム

役割

各疾病・ワクチンについての評価や位置付けについての素案を作成し、小委員会へ報告する

検討対象のワクチン

- | | |
|--------|------|
| Hib | 肺炎球菌 |
| HPV | 水痘 |
| おたふくかぜ | B型肝炎 |
| ポリオ | 百日せき |

作業チームのメンバー構成

- ・ ファクトシートを作成いただいた国立感染症研究所の専門家
- ※ 疫学部門、製剤担当部門
- ・ 臨床の専門家
- ・ 医療経済の評価に関する専門家
- ・ 感染症疫学の専門家
- ・ その他各疾病・ワクチンの特性等に応じて、適宜メンバーを追加

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

氏名	所属
加藤 はる	国立感染症研究所細菌第二部室長
谷口 清州	国立感染症研究所感染症情報センター室長
深澤 満	日本小児科医会・心かざわ小児科 院長
神谷 齊	国立病院機構三重病院名誉院長
小林 真之	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 大学院生
佐藤 敏彦	北里大学医学部附属臨床研究センター 教授

肺炎球菌ワクチン
作業チーム

氏名	所属
和田 昭仁	国立感染症研究所細菌第一部室長
谷口 清州	国立感染症研究所感染症情報センター室長
岩田 敏	慶応義塾大学医学部感染制御センター長
大石 和徳	大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター特任教授
大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師
杉森 裕樹	大東文化大学大学院 スポーツ・健康科学研究科 教授

3

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン
作業チーム

氏名	所属
柊元 巖	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター室長
多田 有希	国立感染症研究所 感染症情報センター室長
小西 郁生	京都大学大学院婦人科学産科学教授
森内 浩幸	長崎大学小児科学教授
青木 大輔	慶応義塾大学医学部産婦人科学教授
木原 雅子	京都大学大学院医学研究科 准教授 (社会疫学分野)
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師
池田 俊也	国際医療福祉大学薬学部 教授

水痘ワクチン
作業チーム

氏名	所属
井上 直樹	国立感染症研究所 ウイルス第一部室長
多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター室長
峯 真人	日本小児科医会理事
吉川 哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科教授
大西 浩文	札幌医科大学 医学部 公衆衛生学講座 講師
須賀 万智	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授

B型肝炎ワクチン
作業チーム

氏名	所	属
石井 孝司	国立感染症研究所	ウイルス第二部室長
多田 有希	国立感染症研究所	感染症情報センター室長
須磨崎 亮	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科教授	
俣野 哲朗	東京大学医科学研究所感染症国際研究センター	
四柳 宏	東京大学医学部大学院研究科生体防御感染症学准教授	
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科	公衆衛生学 講師
平尾 智広	香川大学医学部公衆衛生学	教授

おたふくかぜワクチン
作業チーム

氏名	所	属
加藤 篤	国立感染症研究所	ウイルス第三部室長
多屋 馨子	国立感染症研究所	感染症情報センター室長
細矢 光亮	福島県立医科大学	小児科教授
庵原 俊昭	国立病院機構三重病院	院長
大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科	公衆衛生学 講師
須賀 万智	東京慈恵会医科大学	環境保健医学講座 准教授

ポリオワクチン
作業チーム

氏名	所	属
清水 博之	国立感染症研究所	ウイルス第二部室長
中島 一敏	国立感染症研究所	感染症情報センター主任研究官
中野 貴司	川崎医科大学	小児科学教授
田島 剛	博慈会記念総合病院	(日本小児感染症学会)
大西 浩文	札幌医科大学 医学部	公衆衛生学講座 講師

百日せきワクチン
作業チーム

氏名	所	属
蒲地 一成	国立感染症研究所	細菌第二部室長
砂川 富正	国立感染症研究所	感染症情報センター主任研究官
岡田 賢司	国立病院機構福岡病院	総括診療部長
中山 哲夫	北里生命科学研究所	ウイルス感染制御学研究室 1 教授
原 めぐみ	佐賀大学医学部	社会医学講座予防医学分野 助教
五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科	助教

個別疾病・ワクチンの評価・分析の視点について

1 対象疾病の影響について

(1) 対象疾病の個人及び社会に対する影響はどうか

◆ 疫学状況

- ・我が国におけるまん延の状況
 - 死亡者数（死亡率）
 - 重症者数（重症化率）、後遺症
 - 患者数*
 - 不顕性感染の感染者数
 - 感染力（基本再生産数）

※ 患者数を算出する際の検査方法等も考慮

- ・ 感染源・感染経路

◆ 対象疾病の治療法

- ・ 治療法の有無、治療の効果

2 予防接種の効果・目的・安全性等について

(1) 予防接種の効果はどうか

- ・ 重症化防止効果
- ・ 感染防止効果
- ・ 集団免疫効果
- ・ 予防接種の効果の持続期間
- ・ 接種を行った場合と行わなかった場合のまん延の状況変化

(2) この予防接種の目的は何か

(3) 予防接種の安全性はどうか

- ・ 副反応の項目、頻度および重篤度

(注) 販売後に実際に報告されている有害事象を含む

(4) 医療経済的評価はどうか

- ・ 治療等に伴う費用と予防接種に伴う費用の比較
- ・ 他の医療介入（治療・予防）とくらべて、負担と効果の比較

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

- ・ 対象疾患の感染力
- ・ 予防接種の感染拡大防止効果（集団免疫効果）
- ・ 予防接種の効果の持続期間

(2) ワクチンは導入可能か

◆ 需給状況

- ・ 国内/海外で承認されているワクチンの有無
- ・ 供給体制（需要見込み、国内の供給状況 等）

◆ 勧奨される具体的な実施要領

- ・ 対象者（定期およびキャッチアップ）
- ・ 用量・用法
- ・ 接種スケジュール
- ・ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）
- ・ 接種禁忌者

4 総合的な評価

○ この疾病・ワクチンを予防接種法の定期接種に位置づけるかどうか等

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

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(案)

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) 医療経済効果

1. 先行研究

Pubmed に掲載された最近 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¹⁾が Hib ワクチン接種による Hib 髄膜炎に対する費用削減効果を、決定木を用いて分析している。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、ワクチン接種費用を 1 回 7000 円で 4 回接種とし、分析において割引率は採用していない。

国外では、Zhou ら²⁾が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防接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、1745 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は約 8000 円であり、割引率 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³⁾。49 万人の乳児に対し一人当たりワクチン接種費用を 5200 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、費用便益比は 0.77 と費用対便益は優れていない結果となった。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 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、18200 人の乳児にワクチン接種した場合の費用便益分析を行っている⁴⁾。その結果、支払者の立場からは 92 万円費用増加に働くが、社会の視点では 1557 万円の削減に働く結果となった。尚、この研究では一人当たりのワクチン接種費用は 2050 円とし、割引率は 5% を使用している。

1
2
3

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

4 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

5

6 2. 厚生労働科学研究班による分析

7 平成21年0歳人口による出生コホート(107.8万人)を対象に、Hibワクチ
8 ンを投与した場合と投与しなかった場合のQALY (quality-adjusted life
9 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、
10 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
11 報告された疫学資料(神谷班資料および深澤先生データ)から5歳未満罹患率、
12 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
13 「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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 行った。ワクチン接種費用および医療費等に関するデータは神谷らの先行研究
19 に従った。

20 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
21 髄膜炎により入院に至る罹患率を同10人、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院
22 に至る罹患率を17.5人とした。致命率は入院に至る者の2%とした。後遺症は
23 髄膜炎で入院した者のうち、精神遅滞、麻痺、難聴がそれぞれ3.5%、3.5%、
24 5.0%の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は90%としたが、集団効
25 果を考慮し95%のHib感染症抑制効果があるものとした。その結果、死亡数
26 35名、後遺症患者数77名は、ワクチン接種によりいずれもほぼ0名になると
27 推計(要検討)。

28

1 費用対効果の結果を表2に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じ
 2 た場合の効用値を難聴 (0.675)、精神遅滞 (0.350)、麻痺 (0.310) として
 3 QALYを計算した結果、ワクチンを投与した場合の損失 QALYは18とワクチン未
 4 接種の場合の2166から大幅に減少した。一方、費用に関してはワクチン投与
 5 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
 6 はコホート全体で総額119.3億円の削減となるが、ワクチン接種費用が271.7
 7 億円と高額となるために、増分費用効果費 (ICER)は709万円/QALYとなった。
 8 これは割引率を0%とした場合には72万円/QALYと大幅に減少した。

9 一方、非保健医療費および生産性損失まで加えて社会の視点より費用比較分
 10 析を行った結果、ワクチン接種導入により、119.4億円の増大となった。割引
 11 率を0%とした場合には逆に92.5億円の削減となった。さらに、死亡損失を考
 12 慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は0.58とコストが便益を
 13 大幅に上回る結果となったが、これも割引率を0%とすると算出すると、1.41
 14 となり、便益がコストが上回る結果に逆転した。

15 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
 16 り28000円としたが、感度分析の結果からは一人当たり20000円とすれば
 17 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
 18 ルとなる。

19
20
21
22
23
24

25 表2 Hibワクチンの費用対効果推計

26
27

<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	25,200	0	25,200	271.7	0.0	271.7
医療費	326	11,390	-11,064	3.5	122.8	-119.3
総コスト	25,526	11,390	14,136	275.2	122.8	152.4
損失 QALY				18	2166	2148

28 1 QALYを獲得するための費用：(271.7億円-119.3億円) / 2148 = 709万円
 29 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
 30 費用は72万円~1,315万円となる。

31
32
33
34
35

1
2
3

<費用比較分析> 生産性損失を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	25,200	0	25,200	271.7	0.0	271.7
副反応費用	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	25,200	0	25,200	271.7	0.0	271.7
医療費	326	11,390	-11,064	3.5	122.8	-119.3
生産性損失	4,500	7,560	-3,060	48.5	81.4	-32.9
疾病費用合計	4,826	18,950	-14,124	52.0	204.2	-152.2
総費用	30,026	18,950	-11,076	323.7	204.2	-119.4

4 費用比較 119.4 億円の増大
5 感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、92.5 億円削減～183.4
6 億円増大となる。

7
8

<費用便益分析> 死亡損失費用を追加

社会の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円)			(億円)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
生産性損失も考慮						
ワクチン接種費	25,200	0	25,200	271.7	0.0	271.7
副反応費用	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	25,200	0	25,200	271.7	0.0	271.7
医療費	326	11,390	-11,064	3.5	122.8	-119.3
生産性損失	4,500	7,560	-3,060	48.5	81.4	-32.9
死亡損失	0	620	-500	0	6.7	-6.7
便益費用合計	4,826	19,570	-14,744	52.0	210.9	-158.9

9 費用便益比：便益費用合計／投入費用合計 = 158.9 億円／271.7 億円 = 0.58
10 感度分析で割引率を 0% から 5% の間で変化させた場合、費用便益比は 1.41～
11 0.34 となる。

12

1 追加参考文献

- 2 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
3 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.
- 4 2. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of
5 universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age
6 in the United States: an economic analysis.Pediatrics. 2002;110:653-61.
- 7 3. Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of haemophilus influenzae type B
8 immunization in Korea.J Korean Med Sci.2008;23:176-84.
- 9 4. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of Haemophilus
10 influenzae type b vaccination in Slovenia.Vaccine. 2001;19:3600-5.

11

12 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班

- 13 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
- 14 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
- 15 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
- 16 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
- 17 ○佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
- 18 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
- 19 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
- 20 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
- 21 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
- 22 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
- 23 平尾 智広 (香川大学 医学部)
- 24 ○和田 耕治 (北里大学 医学部)
- 25 (◎班長、○Hib ワクチン担当)

26

「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、喉頭蓋炎などがある。近年、Hib髄膜炎などの増加がみられる。

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。Hib菌血症は肺炎球菌菌血症に比較して高率に髄膜炎などの合併や続発がみられる。

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

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

1
2 注) Baraff の診療指針: 3 カ月～3 歳未満で 39℃ 以上の感染病巣不明の発熱児には
3 血液検査を施行し、白血球数 15,000/ μ l 以上の場合には菌血症を疑い血液培養を施
4 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
5 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
6 認できれば注意深い経過観察のみでよいとされている¹¹⁾。

7 8 ④ 髄膜炎

9 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
10 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
11 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る。各種
12 サーベイランスでは 5 歳未満小児人口 10 万人あたりの罹患率は 7.1～13.3、全
13 国で年間 393～735 例とされる。ただ、必ずしも全数報告ではないことや抗菌
14 薬の前投与による起炎菌不明例もあるため、過小評価の可能性がある。外来診
15 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
16 例 (550～3,966 例 : 95%CI)⁹⁾ であり、Hib ワクチン導入前の海外の報告と同
17 程度である。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
18 11.1～27.9% とされる。

19 ⑤ 急性喉頭蓋炎

20 多くは Hib が病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
21 のなかで 7～9% とされる。死亡率は 7.0～9.8% とされる。

22 (3) 早期診断および抗菌薬による予防・治療

23 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
24 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
25 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
26 する。

27 ① 髄膜炎の早期診断

28 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
29 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
30 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
31 検討¹²⁾ 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%、
32 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
33 性は少ない。臨床症状による重症度判定法である Acute Illness Observation
34 Scale (AIOS)¹³⁾ で検討しても、重症判定例は Hib で 35%、肺炎球菌で 15% に
35 すぎない。Baraff の基準を充たす例も Hib、肺炎球菌とともに 28% である。
36 Hib での白血球数は平均 13800±6700/ μ L であり多くは 15000/ μ L 以下であっ
37 た。CRP 値は発熱 2 病日では全例 5.0mg/dl 以上であったが、発熱 1 病日では
38 2.0mg/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
39 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。

40
41 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。
42

1 ② 抗菌薬投与による発症予防

2 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。
3 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
4 菌感染症が 64% に続発する (8)。抗菌薬の効果に関しては、対象数が少ないが
5 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
6 告がある (14)。肺炎球菌による潜在性菌血症では抗菌薬の非投与例で 2.7%、
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 (15)。さ
8 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
9 有意差はみられていない (16)。このように Hib や肺炎球菌の菌血症に対して
10 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
11 完全に予防することはできない。

12 ③ 薬剤耐性の問題

13 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
14 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
15 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
16 状況となっている。

17 注) BLNAR (β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant),
18 BLPACR (β -lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant)

19 ④ まとめ

20 Hib 髄膜炎や肺炎球菌髄膜炎に対して、抗菌薬に頼った発熱早期のスクリー
21 ニングによる発症予防や、早期診断による早期治療は不可能である。さらに、
22 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。

24 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

25 (1) ワクチン製剤の説明

26 ヘモフィルス b 型 (Hib) ワクチンは、防御抗原である *Haemophilus*
27 *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。
28 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
29 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
30 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
31 素を不活化したトキシノイド、遺伝子変異株が産生する毒素活性のないジフテリ
32 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
33 始されているのは、そのうちの破傷風トキシノイド結合体で、単味ワクチンであ
34 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
35 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 型ワクチン
36 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。

38 (2) 予防接種の効果はどうか

39 ① 本邦におけるデータ

40 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
41 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
42 (0.15 μ g/ml) と長期感染防御レベル抗体価 (1 μ g/ml) の保有率について検

1 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
2 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。
3 抗体応答は、諸外国における臨床試験と比べて遜色のない結果であった¹⁶⁻¹⁸⁾。

4 ② 諸外国からの報告の評価

5 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
6 ワクチンの定期接種としての導入によって、短期間に、Hib髄膜炎・侵襲性感
7 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
8 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
9 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
10 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¹⁹
11 ²³⁾。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
12 効性と、Hibによる重篤な感染症が主として乳幼児に発症することを反映して
13 いると考えられる。乳幼児において、死亡や後遺症の原因となる細菌性髄膜炎
14 の最大の起炎菌であるHibに対して、高い有効性が実証されているワクチンが、
15 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
16 (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、
17 Hibワクチン定期接種化により、Hib髄膜炎・侵襲性感染症、およびそれらに
18 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
19 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
20 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。

21 ③ 集団免疫効果

22 髄膜炎・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
23 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
24 る中耳炎の減少が認められるか、などについて髄膜炎・侵襲性感染症のような
25 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
26 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
27 ている^{24,25)}。このことは、定期接種化によって、髄膜炎・侵襲性感染症に加え、
28 それ以外のHib感染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
29 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
30 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
31 報告では、3年6ヶ月で94%の減少)²⁶⁾。この集団免疫効果によって、ワクチ
32 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つ
33 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つ
34 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
35 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
36 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。

37 ④ 医療体制への効果

38 また、Hibについて、特に近年の薬剤耐性化が憂慮される。国内の調査では、
39 髄膜炎由来のインフルエンザ菌のうち、2009年にはgBLNARが60%を超え、
40 gBLPACRのような他の耐性菌と合わせると薬剤耐性菌が90%に達するとされて
41 いる。近年の傾向から、この割合は、今後さらに増加するかもしれない。死亡
42 や後遺症の危険が高い重篤な感染症について、さらに抗菌薬による治療さえ奏

1 功しない可能性があることは、患児や家族は当然ながら、本邦の小児医療従事
2 者にとっても極めて大きな負担となっている。Hib ワクチン定期接種化によっ
3 て Hib 髄膜炎・侵襲性感染症が激減することは、すなわち医療従事者の負担を
4 軽減することも意味する。

6 (3)この予防接種の目的は何か

7 本疾患は一旦発症すれば、これまで健康であった小児が現在の医療レベルを
8 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
9 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
10 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
11 後遺症、死亡者数を減少させることは明確である。ワクチンの接種者では感染
12 防御に十分な抗体が誘導されるので、接種者における髄膜炎あるいは侵襲性感
13 染症が予防される。臨床的には鑑別診断が容易になり抗菌薬の使用制限（適正
14 使用）が安全におこなえるようになるし、小児救急医療の負担を減らすことに
15 つながる。

16 実際、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
17 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-
18 96はわずか21症例しか認められなかった²⁷⁾。スウェーデンでは、1992年に
19 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
20 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²⁸⁾。ま
21 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
22 万人当たり34例(1989年)から0.4例(1995年)へと99%減少した²⁹⁾。

24 (4)予防接種の安全性はどうか

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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、
30 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
31 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
32 11cm以上の発赤を認めた症例は6例だけであった。

33 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
34 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
35 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
36 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
37 も重要と考えられる。

39 (5)医療経済的評価はどうか

40 ①先行研究

41 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評
42 価した。研究によって手法は様々である。国内では、神谷ら³⁰⁾がHibワクチン

1 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。
2 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
3 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
4 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
5 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
6 クチン接種費用を 1 回 7000 円で 4 回接種とし、分析において割引率は採用し
7 ていない。

8 国外では、Zhou ら³¹⁾が同じく決定木を用い、米国で 380 万人の乳児に予防接
9 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、
10 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
11 それぞれ 793 億円、1745 億円としている。また、費用効果分析の結果では
12 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
13 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
14 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
15 ワクチン接種費用は約 8000 円であり、割引率 3% を使用している。

16 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³²⁾。49 万人の乳児
17 に対し一人当たりワクチン接種費用を 5200 円でワクチン接種を導入した場合、
18 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、
19 費用便益比は 0.77 と費用対便益は優れていない結果となった。尚、この研究
20 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、
21 また割引率は 5% を用いている。

22 スロベニアでは、5 歳未満 Hib 感染症罹患率が 10 万人あたり 16.4 人として、
23 18200 人の乳児にワクチン接種した場合の費用便益分析を行っている³³⁾。その
24 結果、支払者の立場からは 92 万円費用増加に働くが、社会の視点では 1557 万
25 円の削減に働く結果となった。尚、この研究では一人当たりのワクチン接種費
26 用は 2050 円とし、割引率は 5% を使用している。

27 ②厚生労働科学研究班による分析

28 平成 21 年 0 歳人口による出生コホート (107.8 万人) を対象に、Hib ワクチ
29 ンを投与した場合と投与しなかった場合の QALY (quality-adjusted life
30 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、
31 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
32 報告された疫学資料 (文献 8)、10)、神谷班研究報告書) から 5 歳未満罹
33 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
34 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
35 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、
36 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
37 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
38 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
39 を行った。ワクチン接種費用および医療費等に関するデータは神谷らの先行研
40 究に従った。

41 外来ベースの菌血症の罹患率を 5 歳未満人口 10 万人あたり 50 人、そのうち
42 髄膜炎により入院に至る罹患率を同 10 人、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院

1 に至る罹患率を 17.5 人とした。致命率は入院に至る者の 2%とした。後遺症は
2 髄膜炎で入院した者のうち、精神遅滞、麻痺、難聴がそれぞれ 3.5%、3.5%、
3 5.0%の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は 90%としたが、集団効
4 果を考慮し 95%の Hib 感染症抑制効果があるものとした。その結果、死亡数
5 35 名、後遺障害者数 77 名は、ワクチン接種によりいずれもほぼ 0 名になると
6 推計。

7 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を難聴 (0.675)、
8 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
9 投与した場合の損失 QALY は 18 とワクチン未接種の場合の 2166 から大幅に減
10 少した。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
11 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 119.3 億円
12 の削減となるが、ワクチン接種費用が 271.7 億円と高額となるために、増分費
13 用効果費 (ICER) は 709 万円/QALY となった。これは割引率を 0%とした場合
14 には 72 万円/QALY と大幅に減少した。

15 一方、非保健医療費および生産性損失まで加えて社会の視点より費用比較分
16 析を行った結果、ワクチン接種導入により、119.4 億円の増大となった。割引
17 率を 0%とした場合には逆に 92.5 億円の削減となった。さらに、死亡損失を考
18 慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は 0.58 とコストが便益を
19 大幅に上回る結果となったが、これも割引率を 0%とすると算出すると、1.41
20 となり、便益がコストが上回る結果に逆転した。

21 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
22 り 28000 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 20000 円とすれば
23 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
24 ルとなる。

25 26 3. 予防接種の実施について

27 (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

28 ① 必要な接種率

29 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。そ
30 の感染力の指標とされる基本再生産率 (RO) は 3.275³⁴⁾ と推計されているが、
31 他のワクチンによる予防が可能な細菌感染症である百日咳 (12-17)、ジフテ
32 リア (6-7) に比すれば低く、それぞれの疾患の elimination に必要な接種率
33 が 92-94%、85%とされていることを考えれば、より低い接種率にてその目標
34 を達成できる可能性がある (理論的には 70%とする報告がある)。これはこの
35 予防接種の集団免疫効果が高く、無症候性キャリアを大きく減少させることに
36 も関連しており、90%を超える接種率となっている米国などの先進工業国では
37 根絶に近い状態になっている。このような事実と本疾患がひとたび罹患すれば
38 非常に重症で予後も楽観できないことを考えると、対象年齢の全員に接種する
39 ことを目標とすべきである。

40 ② 効果の持続期間

1 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
2 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
3 果があることが証明されている³⁵⁾。

4 ④ キャッチアップ接種の必要性

5 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
6 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
7 歳以下の侵襲性Hib感染症が91%減少したという報告³⁶⁾から、導入時のキャ
8 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
9 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
10 の減少効果があることを記述している。

11
12 (2) ワクチンは導入可能か

13 ① 需給状況

14 ア. 国内海外で承認されているワクチンについて

15 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
16 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
17 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、
18 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、
19 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
20 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
21 が早いことから、ハイリスク群の感染予防に有用である。PRP-Tは確実な感染予
22 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
23 クチンとして世界各国で使用されている。海外で承認されているワクチンは表
24 1を参照していただきたい。

25 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 多量量	キャリア蛋白	1 dose当たりの キャリア蛋白量	アジュバントの 有無	販売国
PRP-D	Connaught (現Sanofi Pasteur)	25 µg	ジフテリアトキソイド	18 µg	なし	販売中止
HbOC	Wyeth	10 µg	CRM ₁₉₇	20 µg	なし	発展途上国中心
PRP-OMP	Merck & Co.	15 µg	髄膜炎菌B群 外膜蛋白	250 µg	なし	米国等
PRP-T (SP)	Pasteur 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 ₁₉₇	25 µg	リン酸アルミニウム (1.35 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)

26 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

27
28
29 イ. 発売後の使用状況と今後の供給体制

1 供給体制については製造業者から2010年6月9日現在の第IV相の成績が厚労
2 省に提出されており、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
3 と以下のごとくである。³⁷⁾

4 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
5 率に大きな差は認められなかった。

6 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 (第III
7 相) で 92.4% (110/119)、ActHIB・DPT 併用接種試験で 95.7% (178/186) であ
8 り、両試験間で大きな差は認められなかった。

9 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、
10 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
11 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
12 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。

13 以上の結果より、今後は単独、DPT 等との同時接種も可能という条件での供
14 給体制を確認した。

15 アクトピブの供給見通しは、製造会社から2009年中の毎月平均出荷実績：約
16 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
17 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
18 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、
19 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
20 97万本(実績)、2010年4月~2011年3月250万本(計画)、2011年4月~
21 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
22 ないと計算されている。

23 ② 勸奨される具体的な実施要領

24 ア. 接種スケジュール(添付文書)

25 1) [用法・用量]

26 本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

27 ・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、
28 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。

29 ・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
30 する。

31 2) 用法・用量に関連する接種上の注意

32 (a) 接種対象者・接種時期

33 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
34 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
35 ように接種回数を減らすことができる。

36 3) キャッチアップの必要性

37 ○ 接種開始齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合

38 初回免疫：通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。

39 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
40 る

41 ○ 接種開始齢が1歳以上5歳未満の場合

1 通常，1回皮下に注射する。

2 イ．他のワクチン製剤との接種間隔

3 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
4 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
5 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
6 を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

7 ウ．接種禁忌者

8 [接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）]

9 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
10 はない。

11 (1) 明らかな発熱を呈している者

12 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

13 (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
14 ことがあることが明らかな者

15 (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

16

17 ③DTaP との混合ワクチン化

18 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
19 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
20 ーサルワクチンであるDTaPとほぼ同じであることから，DTaP との混合ワクチ
21 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
22 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
23 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
24 率を上げることで非接種者の発症予防にもつながることから³⁸⁾，混合化のメリ
25 ットは非常に大きい。現状では我が国での使用は出来ないが，Hib 結合体ワク
26 チンは，DTaP と共通の抗原性を持つキャリア蛋白を用いるものが多いことから，
27 抗PRP抗体価だけでなく，D、Tおよび無菌体百日せき抗原別に抗体価が検討さ
28 れ今後の進展が期待される。

29

30 4. 総合的な評価

31 (1) 疾病による負担に関する評価

32 侵襲性Hib感染症は現代の医療レベルをもってしても，依然として治療は容
33 易ではなく，予後不良例が多く，また後遺症を残す例が後を絶たないことは明
34 らかである。治療の問題には増大し続ける薬剤耐性の問題も切り離すことがで
35 きず，今後も治療に関しては大きな問題となり続けると考えられる。また，こ
36 れらの早期診断と治療も容易ではなく，基本的に一旦発症すれば予後が楽観で
37 きないこと，そしてこれらは5歳未満の子どもでは誰しも等しく起こる可能性
38 があり，子育て中の親には大きな心理的不安の材料であり，これが特に乳幼児
39 における発熱例の診療においては臨床医と医療体制，および医療費の大きな負
40 担となっている。

41 その罹患数をみれば，5歳未満小児人口10万人あたりの罹患率は7.1~13.3，
42 日本全国で年間393~735例と推定されている。世界保健機関（WHO）はその

1 Hib ワクチンに関する基本方針に、「Hib 髄膜炎の頻度は確定例のサーベイラ
2 ンスを通して把握できる数字よりも遙かに高い」として、その過小評価につい
3 て危惧を呈しており、「サーベイランスデータの不備によって、このワクチン
4 の導入を遅らせるべきではない」と勧告している。実際我が国でも外来におけ
5 るデータで更に高い数字の報告もある、また、Hib 髄膜炎の死亡率は 0.4~
6 4.6%であり、これは現代の小児医療では高い死亡率の疾病の一つであるが、
7 死亡はもちろんのこと、聴力障害を含む後遺症率は 11.1~27.9%とされ、特に
8 後遺症が残ると親の金銭的、精神的負担が非常に大きく、これらは毎年累積し
9 てくるため導入が遅れば、社会的な負担も膨らんでいくのである。

10 (2) ワクチンに対する評価

11 これらに対する予防として、Hib ワクチンはその予防効果については疑いの
12 ないレベルにあり、また安全性についても十分信頼できるデータが存在してお
13 り、これは過去 10 年以上にわたる世界 136 各国における経験に裏付けられて
14 いる。導入した結果、米国をはじめとするすべての国においては細菌性髄膜炎
15 などの侵襲性 Hib 感染症の患者数が 90%以上減少しており、この疾患とその後
16 遺症で苦しむこどもは稀となっている。

17 一方、このワクチンは集団免疫効果 (Herd Immunity) も高く、無症候性キ
18 ャリアを大きく減少させることが判明しており、接種者のみならず周りの予防
19 にも効果があり、WHO は Hib による肺炎はサーベイランスから推定されるより
20 も大きなインパクトがあり、この減少についても示唆している。これらの間接
21 的な効果は数字に表すのは非常に難しく、実際導入された途上国では、ワクチ
22 ンによる実際の減少効果から、逆に、以前の疾病負担が予想以上に高かったこ
23 とが判明したことが報告されている。

24 世界各国からの医療経済学的な評価は、費用対効果にすぐれているという報
25 告がある一方、医療費の削減効果からみた費用対便益は優れていない結果とな
26 った報告もある。しかしながら、後遺症と死亡による生産損失を含めた疾病負
27 担を含めた社会的視点からは費用削減に繋がるという報告がある。

28 今回の研究班における検討では、保健医療費としてはコホート全体で総額
29 119.3 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 271.7 億円と高額となるため
30 に、増分費用効果費 (ICER) は 709 万円/QALY となった。一方、非保健医療費
31 および生産性損失まで加えて社会の視点より費用比較分析を行った結果、ワク
32 チン接種導入により、119.4 億円の増大となった。しかしながら、医療経済分
33 析で用いられる割引率を採用した結果であり、もしも割引率を採用しない場場
34 合には逆に 92.5 億円の削減となる。さらに、死亡損失を考慮に入れて費用便
35 益分析を行った結果、費用便益比は 0.58 とコストが便益を大幅に上回る結果
36 となったが、これも割引率を 0%とすると算出すると、1.41 となり、便益がコ
37 ストを上回る結果に逆転した。

38
39 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
40 り 28000 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 20000 円とすれば
41 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
42 ルとなる。

1 (3) 結論

2 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のである。WHOは Hib 予防接種は可能な限り速やかに (as soon as possible) 開始すべきであると 2006 年の勧告で述べている。我が国も、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 6 週以降のこどもたちから接種を開始すべきである。

9 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、限りある医療費を圧迫している。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。

16 (4) 導入に際しての課題

17 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ないとも、同時におこなわれたキャッチアップ接種による集団免疫効果にて 90%以上の減少を速やかに達成している国もある。これはキャッチアップ接種の重要性を示すものであり、WHO もキャッチアップ接種によりより疾患の減少はより迅速になるとしている。

24 ②特に 12 ヶ月までの乳児は多くの感染症に関して脆弱であり、これらの感染症から守るためには他種類のワクチン接種が求められる。すべての対象児が接種機会を逃すことのないように、肺炎球菌、DTP、などとの同時接種はきわめて重要であり、これは WHO も勧奨している。そして、今後も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。

29 ③上述に関連して、接種時期についても検討される必要がある。

30 ④本来であれば、導入以前より行われるべきであるが、我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。

33 ⑤ワクチン接種費用は、現状では欧米に比して高額の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られと思われるが、今後検討される必要がある。

36 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。

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

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

- 1 31) Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of
2 universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in
3 the United States: an economic analysis. *Pediatrics*. 2002;110:653-61.
- 4 32) Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of haemophilus influenzae type B
5 immunization in Korea. *J Korean Med Sci*. 2008;23:176-84.
- 6 33) Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of
7 Haemophilus influenzae type b vaccination in Slovenia. *Vaccine*. 2001;19:3600-5.
- 8 34) Coen PG, Heath PT, Barbour ML and Garnett GP. Mathematical models of
9 Haemophilus influenzae type b. *Epidemiol. Infect.* (1998) 120:281-295.
- 10 35) WHO. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.
11 *WER* (2006) 81:445-452.
- 12 36) Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of Haemophilus
13 influenzae type b in children after widespread vaccination with conjugate
14 Haemophilus influenzae type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jul;12(7):589-93.
- 15 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
16 ザ菌b型結合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
17 中(ほぼ査読終了)
- 18 38) WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.
19 *Weekly epidemiological record*. 47(81):445-452, 2006.

20
21
22