

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会

第3回ワクチン評価に関する小委員会

平成22年12月16日(木)
10:00~12:00
共用第7会議室(5階)

議 事 次 第

1 開会

2 議題

(1) 各ワクチンの評価について

- ・ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン
- ・小児用肺炎球菌ワクチン
- ・ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン

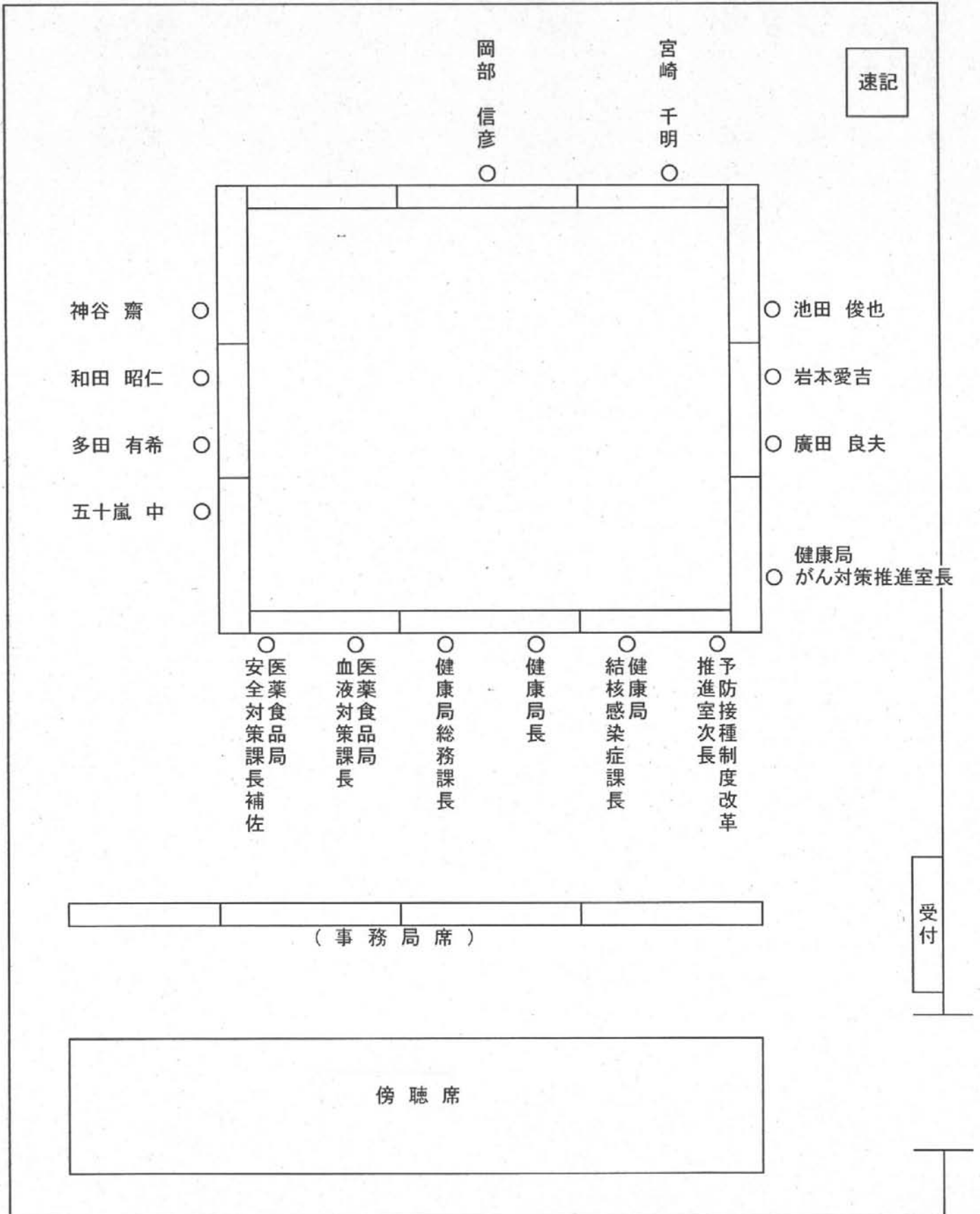
(2) その他

3 閉会

第3回 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 座席表

日時:平成22年12月16日(木)10:00~12:00

会場:厚生労働省 共用第7会議室(5階)



○ 配付資料

- 資料 1 ワクチン評価に関する小委員会の今後の進め方について（案）
- 資料 2 個別疾病・ワクチンの評価・分析の視点について
- 資料 3 各ワクチンの接種の主たる目的や期待される効果の評価について
- 資料 4 ワクチン接種の費用対効果推計法
- 資料 5－1 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン作業チーム報告書（案）
- 資料 5－2 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 5－3 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 6－1 ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンについて（案）
- 資料 6－2 小児用肺炎球菌ワクチンについて（案）
- 資料 6－3 ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンについて（案）
-
- 参考資料 1 子宮頸がん等ワクチンの副反応状況（平成 22 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成 22 年 12 月 6 日開催）資料（抜粋））
- 参考資料 2 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の概要について

ワクチン評価に関する小委員会委員名簿

氏名	所属
池田 俊也	国際医療福祉大学教授
岩本 愛吉	東京大学医科学研究所教授
◎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
○宮崎 千明	福岡市立西部療育センター長
廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科教授
◎委員長	
○副委員長	

(50音順)

ワクチン評価に関する小委員会の今後の進め方について（案）

1. これまでの経緯等

- 各疾病・ワクチンについて医学的・科学的観点からの検討・とりまとめを行い、部会に提出するために、これまで、検討を進めてきたところ。
- 対象となる疾病・ワクチンは、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）」※の対象疾病・ワクチンとし、各作業班において検討を進め、第2回本小委員会（10月16日開催）にて中間報告を受けた。
 - ※ 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
- 今後、各作業班からの最終的な報告を受け、本小委員会としてのとりまとめに向けた検討を行うこととする。

2. 本小委員会での検討事項

- 各作業班で検討を行った事項（資料2）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。
- 具体的には、
 - ① 評価のために必要なデータの収集や検証方法の検討
 - ② 評価に際しての手法や判断の視点の明確化の検討
 - ③ ワクチン接種の費用対効果推計法の検討
- 各疾病・ワクチンについての考え方（案）をとりまとめる。

3. 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。
- 作業チームメンバー（別紙2）

4. 今後のスケジュール（案）

平成22年

- 12月16日 作業チームからの報告・小委員会検討①
- ・ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン
 - ・小児用肺炎球菌ワクチン
 - ・ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン

平成23年

- 次回 作業チームからの報告・小委員会検討②
- ・水痘
 - ・流行性耳下腺炎
 - ・B型肝炎
 - ・百日せき
 - ・ポリオ

- 次々回 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

予防接種部会・小委員会・作業チームの役割について

別紙1

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(別紙2)

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・ふかざわ小児科 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	慶應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

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	慶應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 I 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

各ワクチンの接種の主たる目的や期待される効果の評価について

【背景など】

- 予防接種の効果としては、一般的に、
 - ①集団予防的な効果（集団免疫による流行の阻止）
 - ②個人予防的な効果（個人の発病や重症化の防止）の両方の側面があると考えられるが、これらを複合的に有する場合がある。

- 現行の予防接種制度においては、それぞれの疾病や予防接種の特性等を踏まえ、当該予防接種を行う主たる目的や期待される効果等の性格に応じ、接種の働きかけ等の公的関与を分けている。
 - ①一類疾病（努力義務あり）
集団予防的な目的・効果に比重を置いて実施
 - ②二類疾病（努力義務なし）
個人予防的な目的・効果に比重を置いて実施
（間接的効果として、その積み重ねによる集団予防的な効果を期待）

【ご検討いただきたい点】

- 上記を前提としたとき、現在、検討対象としているワクチンの接種について、例えば、以下のような点も総合的に踏まえたとき、その予防接種の目的・効果は、集団予防、個人予防のいずれに主な比重がある（いずれの要素が高い）と評価できるか。
 - ・ 予防接種により感染防止が期待される者の規模

 - ・ 感染力、疾病の原因や、重症化の防止が期待される者の規模

< 例 >

- ※ 感染者の一部の者が重症化する可能性が高い場合
- ※ 対象年齢や性別により重症化防止等の効果が限定的な場合

ワクチン接種の費用対効果推計法

【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

- ①20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

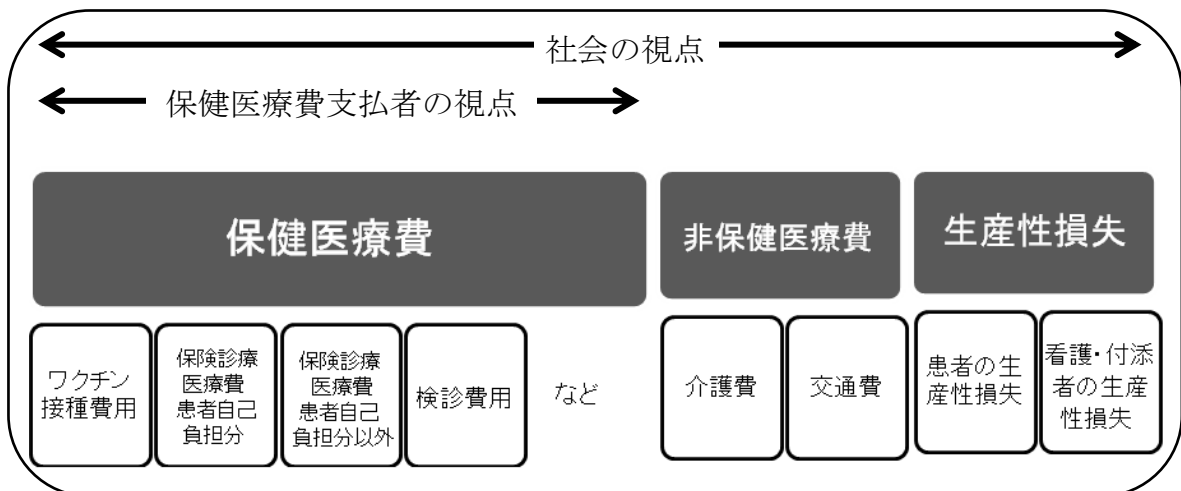
保健医療費には含まれないが、病気のために実際に支出された費用。例えば、介護の費用や、医療機関までの交通費など。

□ 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。

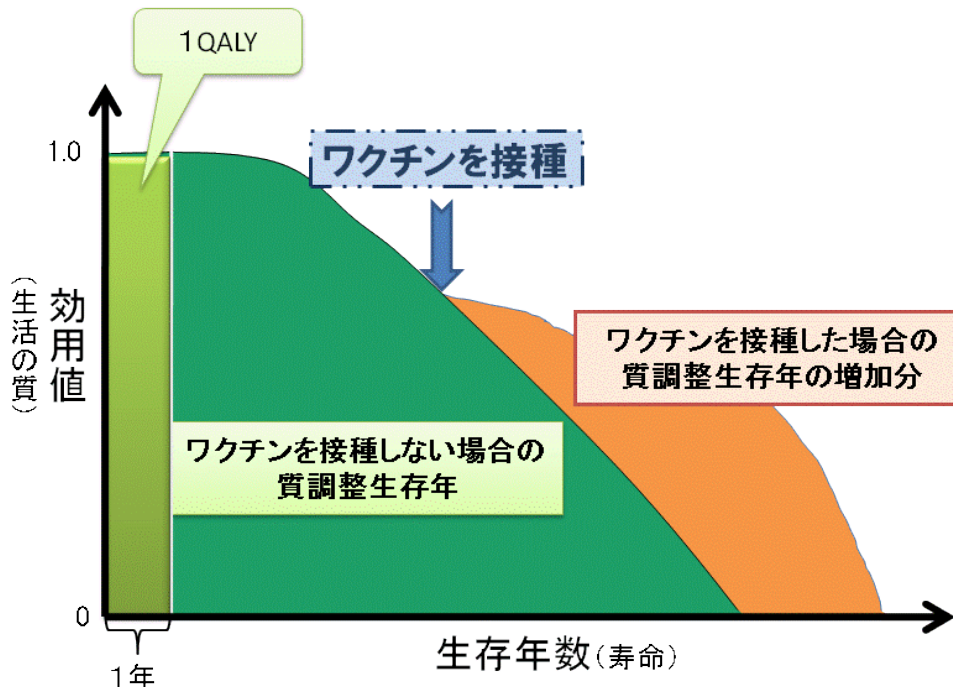
■ 費用便益分析 (cost-benefit analysis: CBA)

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。

ワクチン接種による費用対効果の評価手法

- ① ワクチン接種により得られる、健康な寿命(寿命の延伸 × 生活の質)を延伸させる効果をQALY(※1)に換算して推計。
- ② 1年分の延伸効果(1 QALY)を得るために必要となる追加の費用が500万円(※2)を下回っているかどうかで、費用対効果の評価を行う。(500万円を下回っていると、費用対効果が良いという評価となる。)
- ③ 定期の予防接種の対象疾病を追加する際に、ワクチン接種に必要な費用と増加するQALYとの関係により、費用対効果を判断



※1 質調整生存年: QALY (Quality-adjusted Life Year)

- 生存期間(寿命)の延伸のみでなく、生活の質で重み付けした指標。
- 効用値(生活の質)は、完全な健康を「1」、死亡を「0」とした上で、種々の健康状態を0~1で設定

※2 500万円は、費用対効果の評価基準
(例えば英国では2-3万ポンド、米国では5万ドルと考えられており、日本円に換算すれば500万円程度)

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 (Hib) 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 に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究による結果を表 1 に示した。研究によって手法は様々である。国内では、神谷ら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（技術料込み）を 1 回 7000 円で 4 回接種、計 28000 円と設定し、分析において割引率は採用していない。

国外では、Zhou ら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（技術料込み）を 3～4 回接種で計約 8000 円と設定し、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（技術料込み）を計 3 回接種で計 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。5200 円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接種となった場合に費用が 35% 削減されるということを見込んで接種費用を低めに設定したものである。尚、この研究において用いた 5 歳未満の Hib 感染症罹患率は人口 10 万人あたり 8.1 であり、また割引率は 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（技術料込み）を 3 回接種で計 2050 円と仮定し、割引率は 5% を使用している。

1 表 1 Hib ワクチンの医療経済評価の文献レビュー

国 筆頭著者, 年	ワクチン 対象者, 設定コスト	結果
日本 神谷 2006 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 (3 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。

2 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

3

4 2. 厚生労働科学研究班による分析

5 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 ワクチン
6 を投与した場合と投与しなかった場合の QALY (quality-adjusted life
7 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、
8 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
9 報告された疫学資料^{5),6),7)}から 5 歳未満罹患率、致死率、後遺症発生率などの
10 疫学パラメータを設定した。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」
11 研究班 (班長 池田俊也) で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」
12 に従い分析期間は生涯、割引は年率 3%とし、感度分析で年率を 0%から 5%に
13 変化させた場合の影響を見た。また、医療費に関しては保健医療費のみを考慮
14 した場合 (支払者の視点) と、保健医療費に加え、非保健医療費と生産性損失
15 を考慮した場合 (社会の視点) に分けて分析を行った。急性医療費および後遺
16 障害による医療費等に関するデータは神谷らの先行研究に従った。また、ワク
17 チン接種費用は、8,694 円を一回分とし、4 回接種計で一人当たり 34,776 円と
18 した。疫学パラメータについては、外来ベースの菌血症の罹患率を 5 歳未満人
19 口 10 万人当たり 50 人、そのうち髄膜炎により入院に至る罹患率を同 10 人、
20 菌血症、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院に至る罹患率を 20 人とした。入院
21 したものの致死率を 2%、延命したもののうち、精神遅滞、麻痺、難聴がそれ
22 ぞれ 3.5%、3.5%、5.0%の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は MR
23 ワクチンの現状値の 94.3%としたが、集団効果を考慮し 100%の Hib 感染症抑
24 制効果があるものとした。その結果、この集団が 5 歳に到達するまでの菌血症
25 による外来受診数、髄膜炎入院者数、非髄膜炎による入院者数はそれぞれ、
26 2,690 名、538 名、1,076 名と推計された。また、そのうち死亡数は 34 名、後

1 遺障害者数 67 名となり、これらはワクチン接種によりいずれも 0 名になると
2 した。

3 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
4 た場合の効用値 (QOL 値) を難聴 (0.675)、精神遅滞 (0.350)、麻痺
5 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の損失
6 QALY は 0 となるため、ワクチン未接種の場合の損失 QALY 2201 がそのまま
7 QALY 増分となる。一方、費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺
8 症にかかる費用が減ることによって、保健医療費としてはコホート全体で総額
9 106.7 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 348.4 億円と高額となるため
10 に、増分費用効果費 (ICER) は 1,098 万円/QALY となった。これは割引率
11 を 0% とした場合には 280 万円/QALY と大幅に減少した。

12 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
13 析を行った結果、ワクチン接種導入により、221.3 億円の増大となった。割引
14 率を 0% とした場合には逆に 35.2 億円の増大に留まった。さらに、死亡損失を
15 考慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は 0.38 とコストが便益
16 を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、
17 0.95 となり、便益とコストがほぼ同じになった。

18 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
19 たり 34,776 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 21000 円とすれば割
20 引率 3% を採用しても 1QALY 獲得費用は 500 万円以下となり、費用対効果に
21 優れると判断されるレベルとなる。

22
23 表 2 Hib ワクチンの費用対効果推計

24
25 <費用効用分析> ワクチン接種費と医療費を考慮

支払者の視点	一人当たりとして計算			コホート全体 107.8 万人		
	(円, QALY)			(億円, QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	32,320*	0	32,320	348.4	0.0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
総コスト	32,320	9,910	22,410	348.4	106.8	241.6
損失 QALY				0	2201	2201

26 1 QALY を獲得するための費用：(348.4 億円-106.8 億円) / 2201 = 1098 万円
27 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
28 要な費用は 280 万円~1,970 万円となる。

29 * : 接種率 94.3% かつ接種時期によりコストを時間割引しているため 34,766
30 円より減額。

1 <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	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
副反応費用	0	0	0	0	0	0
投入費用合計	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失	4,720	6,590	-1,870	50.8	71.4	-20.6
疾病費用合計	4,720	16,500	-11,780	50.8	178.2	-127.4
総費用	37,040	16,500	-20,540	399.2	178.2	-221.0

2 費用比較 221.3億円の増大

3 感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、35.2億円～273.2億
4 円増大となる。

5

6 <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)		
生産性損失も考慮	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
副反応費用	0	0	0	0	0	0
投入費用合計	32,320*	0	32,320	348.4	0	348.4
医療費	0	9,910	-9,910	0	106.8	-106.8
生産性損失	0	6,590	-6,590	0	71.4	-20.6
死亡損失	0	620	-620	0		-5.6
便益費用合計	32,320	17,120	-15,200	348.4	183.8	-164.6

7 費用便益比：便益費用合計／投入費用合計 = 132.6億円／348.4億円 = 0.381

8 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0.95～
9 0.22となる。

10

追加参考文献

1. 神谷齊, 宮崎千明, 中野貴司, 佐々木征行. インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. 日本小児科学会雑誌 2006; 110;1214-21.
 2. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. Pediatrics. 2002;110:653-61.
 3. Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of haemophilus influenzae type B immunization in Korea. J Korean Med Sci. 2008;23:176-84.
 4. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Slovenia. Vaccine. 2001;19:3600-5. .
 5. 神谷 齊, 宮村 達男, 岡部 信彦他 平成 19 年-21 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康安全確保総合研究分野 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」総合報告書
 6. 西村龍夫, 深澤満, 吉田均, 他. b 型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度. 日児誌 2008;112:1373-1378
 7. Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED, Outcome of children with occult bacteremia caused by Haemophilus influenzae type b. Pediatr Infect Dis J 1992 Jul;11:516-20
- 平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」
- 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
○佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
田倉 智之 (大阪大学 医学部)
平尾 智広 (香川大学 医学部)
○和田 耕治 (北里大学 医学部)
(◎班長、○Hib ワクチン担当)

「評価・分析編」

1. 対象疾病の影響について

Haemophilus influenzae type b (Hib)は肺炎球菌とともに小児の侵襲性細菌感染症 (invasive bacterial infection) の2大病原菌である。Hibによる侵襲性細菌感染症には菌血症、細菌性髄膜炎、急性喉頭蓋炎、化膿性関節炎などがある。近年、わが国ではHib侵襲性感染症の増加がみられている。

注) 侵襲性細菌感染症は通常無菌とされている血液、関節内液、髄液などから細菌が検出される感染症であり、一般的な肺炎等は含まれない。

(1) 臨床症状

① 菌血症

多くは発熱を主症状とする潜在性菌血症 (occult bacteremia) として発症し、他の重症侵襲性感染症の前病態とされる。菌血症に比較的多い合併症には眼窩蜂巣炎などの顔面の蜂巣炎がある。Hib菌血症は肺炎球菌菌血症に比較して高率に髄膜炎の合併や続発がみられる。まれに、敗血症性ショックにより死亡にいたることがある。

② 細菌性髄膜炎

多くは発熱で始まり、けいれん、意識障害へと進行し、抗菌薬治療にも関わらず死亡することもある。一部は、突然のショック症状や意識障害で発症し短期間で死亡にいたる。

③ 急性喉頭蓋炎

高熱、咽頭痛で発症し、嚥下困難、流涎がみられる。顎の挙上、開口および前傾姿勢が特徴とされ、急激に進行する気道閉塞による死亡も多い。

(2) 疫学状況

① 感染源と感染経路

保菌者からの気道分泌物によるヒト-ヒト感染である。

② 保菌率

乳幼児における鼻咽頭でのHibの保菌率は2~3%^{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 Hib侵襲性感染症の発症頻度

わが国では、発熱児に血液培養や髄液培養を施行せずに抗菌薬を投与する医療が広く行われている。このため、髄膜炎を含めた侵襲性細菌感染症例において菌の検出ができなくなる症例が多くなり、病院ベースでのサーベイランスによる発症頻度は過少に報告されていると推測される。実際に、IASR (31:92-93, 2010) による2006年~2009年の細菌性髄膜炎の報告例の約半数は原因菌不明とされている。さらに現状のサーベイランスでは全数報告が必ずしも保証されたものでないことにも注意が必要である。2008年と2009年に10都道府県で施行されたわが国で最も大規模なサーベイランス報告 (IASR 31:95-96, 2010) では、Hib髄膜炎の発症頻度は5歳未満小児人口10万人あたり7.5~8.2、全国で年間403~443例とされ、非髄膜炎の侵襲性細菌感染症 (多くは菌血症) の頻度は、5歳未満小児人口10万人あたり3.7~5.4、全国で年間203~294例とされている。これに対して、抗菌薬投与前に血液培養を施行する方針

1 に基づいた診療を行っている小児科診療所3施設からの報告⁹⁾では5歳未満小
2 児人口10万人あたりの髄膜炎および非髄膜炎(全例菌血症)の罹患率はとも
3 に30.9(10.0~72.1:95%CI)、全国で年間1,700例(550~3,966例:95%
4 CI)となり、Hibワクチン導入前の海外諸国と同程度の発症頻度となっている。

5 (ア) 菌血症

6 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%
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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%
13 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
14 検討では44例(64%)が重症感染症を併発し、このうち17例が髄膜炎
15 (25%)であった⁸⁾。わが国における外来診療をベースとした報告⁹⁾では5
16 歳未満小児人口10万人あたりのHib菌血症(髄膜炎、蜂巣炎を含む)の罹患
17 率は61.8(29.7~113.6:95%CI)、全国で年間3,399例(1,634~6,248例:
18 95%CI)となる。ちなみに、肺炎球菌菌血症の罹患率は328(249~428:
19 95%CI)、全国で年間18,027例(13,529~23,520例:95%CI)¹⁰⁾とされて
20 いる。

21 注) Baraffの診療指針: 感染病巣不明の発熱児に対する検査所見に基づいた診
22 療指針であり、3カ月~3歳未満で39℃以上の児には血液検査を施行し、白血
23 球数15,000/ μ l以上の場合は菌血症を疑い血液培養を施行し、セフトリアキソ
24 ン(CTRX)50mg/kgの非経口投与(米国では筋注)をおこなう。しかし、
25 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
26 確認できれば注意深い経過観察のみでよいとされている¹¹⁾。

27 (イ) 髄膜炎

28 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
29 れている。通常、先行する菌血症から続発する。Hib髄膜炎は1歳未満での発
30 症が最も多いが、近年は6カ月未満での発症が増加し低年齢化がみられ、3カ
31 月未満3%、3~6カ月未満10%、6カ月~1歳未満33%、1歳~1歳6カ月未
32 満17%、1歳6カ月~2歳未満12%となっている。

33 2008年と2009年に施行された10都道府県におけるサーベイランス報告
34 (IASR 31:95-96, 2010)では、Hib髄膜炎の発症頻度は5歳未満小児人口10
35 万人あたり7.5~8.2、全国で年間403~443例とされる。これに対して、外来
36 診療をベースとした報告では30.9(10.0~72.1:95%CI)、全国で年間1,700
37 例(550~3,966例:95%CI)⁹⁾である。

38 Hib髄膜炎の死亡率は0.4~4.6%、聴力障害を含む後遺症率は11.1~27.9%
39 とされる。また、後遺症が無いと判断された乳児期の髄膜炎例で、16歳の時点
40 での学力低下が認められたとする報告もある³⁹⁾。

41 (ウ) 急性喉頭蓋炎

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

3 (3) 早期診断および抗菌薬による予防・治療

4 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
5 発症予防と、発症後の非経口抗菌薬による治療であった。ここでは細菌性髄膜炎
6 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
7 する。

8 ① 髄膜炎の早期診断

9 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
10 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
11 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
12 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
13 17%、痙攣は Hib で 13%、肺炎球菌で 20%にみられるのみで早期診断として
14 の有用性は少ない。臨床症状による重症度判定法である Acute Illness
15 Observation Scale (AIOS)¹³⁾で検討しても、重症判定例は Hib で 35%、肺
16 炎球菌で 15%にすぎない。Baraff の基準を充たす例も Hib、肺炎球菌でも
17 に 28%である。Hib での白血球数は平均 13800±6700/μL であり多くは
18 15000/μL 以下であった。CRP 値は発熱 2 病日では全例 5.0mg/dl 以上であっ
19 たが、発熱 1 病日では 2.0mg/dl 未満が 47%であった。このように現在の医療
20 水準では Hib を含む細菌性髄膜炎を臨床症状や検査所見で発熱早期に診断する
21 ことは困難である。

22 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。

23 ② 抗菌薬投与による発症予防

24 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。
25 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
26 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
27 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
28 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%、抗
29 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⁾。さらに、
30 抗菌薬の経口投与で 0.7%、非経口投与でも 0.9%が髄膜炎を発症したが有意差
31 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の抗菌薬
32 投与は経口および非経口に関わらず、髄膜炎等の重症感染症の続発を完全に予
33 防することはできない。

34 ③ 薬剤耐性の問題

35 2000 年以降の 10 年間で細菌性髄膜炎由来の *H. influenzae* では BLNAR が
36 急速に増加し、2009 年には 60%を超え、その他の BLPACR 等の耐性と合わせ
37 ると 90%に達している。このように、Hib 髄膜炎に対する抗菌薬治療が急速に
38 困難な状況となっている。

39 注) BLNAR (β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant)、

40 BLPACR (β-lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant)

41 ④ まとめ

1 現在の医療水準では、Hib 髄膜炎や肺炎球菌髄膜炎に対して、発熱早期の菌
2 血症段階での抗菌薬投与による発症予防や重篤な症状出現前の早期診断による
3 早期治療開始はともに不可能である。さらに、髄膜炎発症後の抗菌薬治療が薬
4 剤耐性菌の急増で困難な状況となっている。

6 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

7 (1) ワクチン製剤の説明

8 ヘモフィルス b 型(Hib)ワクチンは、防御抗原である *Haemophilus*
9 *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。
10 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
11 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
12 合させたものを抗原とする。キャリア蛋白として使用されているのは、破傷風
13 毒素を不活化したトキソイド、遺伝子変異株が産生する毒素活性のないジフテ
14 リア毒素蛋白、髄膜炎菌の外膜蛋白複合体である。現在国内で承認され接種が
15 開始されているのは、そのうちの破傷風トキソイド結合体で、単味ワクチンで
16 ある。海外で接種されているものには、ジフテリア、破傷風、百日咳 (DTP)の
17 三種混合ワクチンと Hib ワクチンが同包されている四種ワクチン、B 型肝炎ワ
18 クチンや不活化ポリオワクチンを加えた 5 種以上の多種ワクチンがある。
19 現在国内では、キャリア蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM₁₉₇) を
20 使用し、アジュバントとしてリン酸アルミニウムを含有するワクチンの第 1 相
21 臨床試験が実施中である。

22 (2) 予防接種の効果はどうか

23 ① 免疫原性

24 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
25 床試験において、初回 (3 回) 接種後および追加接種後の感染防御レベル抗体
26 価 (0.15µg/ml) と長期感染防御レベル抗体価 (1µg/ml) の保有率について検
27 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
28 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。
29 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。

30 ② 有効性に関する諸外国からの報告

31 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、
32 Hib ワクチンの定期接種としての導入によって、短期間に、Hib による髄膜炎
33 及び侵襲性感染症が激減することが実証されている。例えば、米国では 5 歳未
34 満における侵襲性 Hib 感染症が 1989 年から 1995 年で 99%減少、スウェーデ
35 ンでは 1992 年からの 2 年で Hib 髄膜炎が 92%減少したことが報告されてお
36 り、その他先進国のみならず、発展途上国を含めた多くの国からも同様の報告がな
37 されている¹⁹⁻²³。これらは、重篤な Hib 感染症の予防における Hib ワクチン
38 の極めて高い有効性を反映していると考えられる。このように、高い有効性が実
39 証されているワクチンが、本邦では未だ定期接種として導入されておらず、そ
40 の接種率は低いものである (千葉県において 2009 年に実施された調査では
41 10.8%)。本邦においても、Hib ワクチン定期接種化により、Hib 髄膜炎を含
42 めた侵襲性感染症、およびそれらによる後遺症や死亡が、短期間に激減するこ

1 とが期待される。罹患率のデータに差があることなどから正確な推定は困難で
2 あるものの、諸外国からの報告を基にすると、具体的には5年程度以内に90%
3 を超える減少が期待される。

4 ③ 集団免疫効果

5 髄膜炎と侵襲性感染症以外の結果指標を用いて、Hib ワクチン定期接種導入
6 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
7 る局所感染症（肺炎、中耳炎など）の減少が認められるか、などについて髄膜
8 炎を含めた侵襲性感染症のような科学的知見の集積は得られていない。しかし、
9 Hib ワクチン定期接種化によって、小児の Hib 保菌率が低下したことが諸外国
10 における複数の調査で確認されている^{24,25)}。このことは、定期接種化によって、
11 侵襲性感染症に加え、局所性感染症による疾病負担の軽減を期待できることに
12 ついて、一定の科学的根拠を提供する。また、Hib ワクチン定期接種化により、
13 非接種児においても Hib 髄膜炎の発症が激減したことが報告されている（デン
14 マークからの報告では、3年6ヶ月で94%の減少）²⁶⁾。この集団免疫効果によ
15 って、ワクチン接種前の乳児、何らかの事情によりワクチン接種をうけること
16 ができなかった乳幼児、あるいはワクチン接種をうけたものの十分な抗体を獲
17 得できなかった乳幼児に関しても Hib による疾病負担の軽減を期待することが
18 できる。保菌率の低下による Hib 感染症の減少を期待するため、また集団免疫
19 効果を得るためにも、任意ではなく定期接種として高い接種率を得ることが肝
20 要である。

21 ④ 医療現場への影響

22 発熱を主訴とした小児の外来受診の多くは、自然軽快が期待されるウイルス
23 感染症であるが、稀に死亡や後遺症の危険を有する細菌性髄膜炎等の侵襲性細
24 菌感染症が紛れ込んでいる。これらの疾患は、発症早期の鑑別診断が実際上困
25 難である。すなわち発熱児の外来診療には、稀に侵襲性細菌感染症が続発する
26 医療上のリスク、及びその続発症に対して担当医師が過失責任を問われる司法
27 上のリスクを常に伴っている。これらのリスクの存在が、以下の2点で小児医
28 療の健全化を阻む要因となっている。① 小児救急医療の場において、発熱児に
29 対して常に侵襲性細菌感染症の可能性を考慮せざるを得ず、発熱早期で状態が
30 良好な場合においても受診を勧めざるをえない状況であり、小児救急医療現場
31 の疲弊を招いている。② 本邦では発熱児に対して一律に抗菌薬を投与する医療
32 行為が広く行われており、薬剤耐性菌が蔓延する原因となっている。しかし、
33 侵襲性細菌感染症の可能性が否定し難い状況においては、このような医療行為
34 を一概に不適切とみなすこともできない。

35 Hib ワクチン（及び小児用肺炎球菌ワクチン）が定期接種として導入された
36 場合、発熱児が侵襲性細菌感染症に罹患している可能性は大きく減少すること
37 となり、上記の状況が改善されることが期待される。① 小児救急医療の場にお
38 いて発熱児に対する最初の対応は、Hib ワクチン（及び小児用肺炎球菌ワクチ
39 ン）接種歴の確認となる。両ワクチンの接種者では症状が重篤でない限り早急
40 な受診の必要性は大きく減少し、小児救急医療現場の精神的・身体的負担を軽
41 減することが可能となる。② 発熱児に対する抗菌薬処方状況の改善が期待され
42 る。

1 (注) 小児救急医療の場での発熱児への対応について：わが国の小児における
2 侵襲性細菌感染症の原因菌は、新生児期および乳児期早期を除いて Hib と肺炎
3 球菌の 2 菌種のみと理解してよい。海外諸国では髄膜炎菌も無視できないが、
4 わが国では髄膜炎菌による侵襲性感染症は激減し、現在では年間一桁であり通
5 常考慮する必要はない。小児の感染病巣不明の発熱に対しての検査所見に基づ
6 いた指針は、米国で Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入前の事実上の
7 ガイドラインであった Baraff の指針のみである⁶⁾。ただ、Baraff の指針には
8 限界があり、わが国での髄膜炎症例での検討⁴⁾では、発熱早期では Hib 髄膜炎
9 で 20%程度、肺炎球菌髄膜炎で 50%程度の感度しかもっていない。以下で、
10 Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入の前後における Baraff の指針の有
11 効性について検討する⁷⁾。

12 ① Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの導入前に、全例に Baraff の指針を
13 適応した場合： Hib 髄膜炎の年間発症数を 1,000 例とした場合、発症数
14 を減少させることはできないが 200 例程度を軽症化することができる
15 (probable meningitis：血液培養は陽性となるが髄液培養は陰性となる)。
16 肺炎球菌髄膜炎の年間発症数を 200 例とした場合、約 100 例の発症を阻止
17 できる。このために必要な血液検査件数 (CBC 等) は、日本における菌血
18 症の発症数約 20,000 例 (9,10) からみて年間 60 万件となり、血液培養お
19 よび CTRX の静脈内投与例が 20 万件になると推測される。

20 ② Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入後に、全例に Baraff の指針を適
21 応した場合： Hib 髄膜炎の年間発症数はワクチンの有効率を 95%とした
22 場合 50 例となり、このうちの 10 例程度を軽症化することができる。
23 肺炎球菌膜炎の年間発症数は 7 価の肺炎球菌ワクチンのカバー率を 75%と
24 した場合 50 例程度となり、このうちの 25 例程度の発症を阻止できる。
25 両ワクチンの導入後も Baraff の指針の対象数の減少はほとんどないと予測
26 されるため、年間に Hib 髄膜炎例を 10 例軽症化し、肺炎球菌髄膜炎を 25
27 例発症阻止するために、年間に血液検査を 60 万件行い、血液培養および
28 CTRX の静脈内投与を 20 万件行うことになる。このように検査所見に基づ
29 いた Baraff の指針による対応はあまりにも過剰であり、正当な診療指針と
30 みなすことはできなくなる。

31 このため、Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン導入後の発熱児への最初の対
32 応は両ワクチンの接種状況の確認となり、両ワクチンの接種完了が確認された
33 場合は、現在の米国での対応 (11) と同様に一般状態が重症でなければ、検査
34 等を行わず臨床症状のみによる経過観察で十分であると判断される。また、こ
35 のような認識は小児医療に従事する医師に共有される必要がある。もちろん
36 Hib や肺炎球菌による侵襲性細菌感染症以外の尿路感染症などの細菌感染症の
37 可能性は残るが、これらの疾患の多くは緊急の対応が必要な疾患ではない。小
38 児 ER における 2 歳未満の発熱児への対応を両ワクチンの接種完了群と非完了
39 群を比較した報告では、血液検査+血液培養の施行率は 7.0%と 26.6%、
40 ceftriaxone 投与率は 1.3%と 5.3%、入院率は 1.4%と 4.0%と両ワクチンの接
41 種完了群での対応が大幅に簡素化されている⁴⁰⁾。

42 (3)この予防接種の目的は何か

1 侵襲性 Hib 感染症は一旦発症すれば、これまで健康であった小児が現在の医
2 療レベルをもってしても、致死率は 1~3%、20~30%が後遺症を残しており、
3 予後の楽観できない疾患である。また最近の耐性菌の増加もあり、薬剤治療が
4 難渋するようになってきている。本ワクチンを導入することで、患者数、本疾
5 患による後遺症、死亡者数を減少させることは明確であり、本予防接種を導入
6 する目的は「侵襲性 Hib 感染症の Elimination である」。

7 (注) 現在、侵襲性 Hib 感染症の Elimination という定義は存在しないが、こ
8 こでは、ワクチン導入により侵襲性 Hib 感染症が 90%以上減少することとす
9 る。そのためには、接種率を 90%以上に保っている国では、2年から6年の間
10 で 90%以上の減少が報告されていることから、我が国でも、90%以上の接種
11 率を達成し、その後その接種率が保たれることが必要となる。

12 13 (4)予防接種の安全性はどうか

14 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
15 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
16 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
17 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
18 れた。4例に熱性痙攣が認められたが、4例とも発症日が接種 5 日後以降であ
19 り、ワクチン接種に伴う副反応とは考えにくかった。局所反応が認められな
20 かった症例が 67%で、局所反応ありでは、発赤 28%、腫脹 17%、硬結 9.4%で、
21 直径 11cm 以上の発赤を認めた症例は 6 例だけであった。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 も重要と考えられる。

27 28 (5)医療経済的評価はどうか

29 ①先行研究

30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 ては、ワクチン接種費用 (技術料込み) を 1 回 7000 円で 4 回接種、計 28000
38 円と設定し、分析において割引率は採用していない。

39 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
40 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、
41 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 のワクチン接種費用（技術料込み）を 3~4 回接種で計約 8000 円と設定し、割
6 引率 3%を使用している。

7 なお米国の現状は、民間の健康保険加入者に対する Hib ワクチン 1 回接種費
8 用は\$38.7（ワクチン価格が\$23.61、接種費用が\$15.09）であり、計 4 回接種で
9 は\$154.8、約 13,000 円となっている。公費負担による健康保険未加入者に対
10 する Hib ワクチン 1 回接種費用は\$13.85（ワクチン価格が\$8.83、接種費用が
11 \$5）であり、計 4 回接種では\$55.4、約 4,600 円となっている

12 ([http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-](http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm#pediatric)
13 [list.htm#pediatric](http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/cdc-vac-price-list.htm#pediatric))。医療経済学的な評価を考える上では、このような費用の
14 差異について考えて置く必要がある。

15 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
16 に対し一人当たりワクチン接種費用（技術料込み）を計 3 回接種で計 5200 円
17 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、
18 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
19 いない結果となった。5200 円のワクチン接種費用は現行の接種費用が全員接
20 種となった場合に費用が 35%削減されるということを見込んで接種費用を低め
21 に設定したものである。尚、この研究において用いた 5 歳未満の Hib 感染症罹
22 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。

23 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、
24 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
25 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
26 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
27 用（技術料込み）を 3 回接種で計 2050 円と仮定し、割引率は 5%を使用して
28 いる。

29 ②厚生労働科学研究班による分析

30 2. 厚生労働科学研究班による分析

31 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
32 ンを投与した場合と投与しなかった場合の QALY（quality-adjusted life
33 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、
34 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
35 報告された疫学資料^{5),6),7)}から 5 歳未満罹患率、致死率、後遺症発生率などの
36 疫学パラメータを設定した。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評
37 価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」
38 に従い分析期間は生涯、割引は年率 3%とし、感度分析で年率を 0%から 5%に
39 変化させた場合の影響を見た。また、医療費に関しては保健医療費のみを考慮
40 した場合（支払者の視点）と、保健医療費に加え、非保健医療費と生産性損失
41 を考慮した場合（社会の視点）に分けて分析を行った。急性医療費および後遺
42 障害による医療費等に関するデータは神谷らの先行研究に従った。また、ワク

1 チン接種費用は、8,694 円を一回分とし、4 回接種計で一人当たり 34,776 円と
2 した。疫学パラメータについては、外来ベースの菌血症の罹患率を 5 歳未満人
3 口 10 万人当たり 50 人、そのうち髄膜炎により入院に至る罹患率を同 10 人、
4 菌血症、喉頭蓋炎等の非髄膜炎により入院に至る罹患率を 20 人とした。入院
5 したものの致死率を 2%、延命したもののうち、精神遅滞、麻痺、難聴がそれ
6 ぞれ 3.5%、3.5%、5.0%の割合で出現するものとした。ワクチン接種率は MR
7 ワクチンの現状値の 94.3%としたが、集団効果を考慮し 100%の Hib 感染症抑
8 制効果があるものとした。その結果、この集団が 5 歳に到達するまでの菌血症
9 による外来受診数、髄膜炎入院者数、非髄膜炎による入院者数はそれぞれ、
10 2,690 名、538 名、1,076 名と推計された。また、そのうち死亡数は 34 名、後
11 遺障害者数 67 名となり、これらはワクチン接種によりいずれも 0 名になると
12 した。

13 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
14 た場合の効用値 (QOL 値) を難聴 (0.675)、精神遅滞 (0.350)、麻痺
15 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の損失
16 QALY は 0 となるため、ワクチン未接種の場合の損失 QALY 2201 がそのまま
17 QALY 増分となる。一方、費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺
18 症にかかる費用が減ることによって、保健医療費としてはコホート全体で総額
19 106.7 億円の削減となるが、ワクチン接種費用が 348.4 億円と高額となるため
20 に、増分費用効果費 (ICER) は 1,098 万円/QALY となった。これは割引率
21 を 0%とした場合には 280 万円/QALY と大幅に減少した。

22 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
23 析を行った結果、ワクチン接種導入により、221.3 億円の増大となった。割引
24 率を 0%とした場合には逆に 35.2 億円の増大に留まった。さらに、死亡損失を
25 考慮に入れて費用便益分析を行った結果、費用便益比は 0.38 とコストが便益
26 を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、
27 0.95 となり、便益とコストがほぼ同じになった。

28 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
29 たり 34,776 円としたが、感度分析の結果からは一人当たり 21000 円とすれば割
30 引率 3%を採用しても 1QALY 獲得費用は 500 万円以下となり、費用対効果に
31 優れると判断されるレベルとなる。

32 3. 予防接種の実施について

34 (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

35 ① 必要な接種率

36 本予防接種を導入する目的は、侵襲性 Hib 感染症の Elimination である。こ
37 の Hib 感染症の Elimination に必要なワクチン接種率の算出には、Hib 感染症
38 における基本再生産率 (R0) の算出が必要である。ただ、Hib 感染症は通常な
39 んら症状のない Hib の保菌者からの感染によるものであるため、基本再生産率
40 は一人の保菌者から新たに何人の保菌者が発症するのかに置き換えて解釈され、
41 その値は 3.275³⁴⁾ と推計されている。この値を基にした Elimination に必要な
42 ワクチン接種率 $(1 - 1/R0)$ は 70% と計算される。ただ、これらの数値は基礎

1 データの不足を補うための仮定を多用して算出したもので、あくまで推測値と
2 理解されるべきである。必要なワクチン接種率は、Hibによる侵襲性感染症を
3 事実上根絶している先進海外諸国でのワクチン接種率を参考にすべきである。
4 WHOは先進工業国では92%、米国では2009年の19-35ヶ月児での初期3回
5 接種の接種率を92.9%と報告しており、これらを目標にすべきであるとする。

6 ②効果の持続期間

7 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
8 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
9 果があることが証明されている³⁵⁾。

10 ② キャッチアップ接種の必要性

11 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、
12 1~4歳児のキャッチアップ接種率が31-53%となったところ、この結果5
13 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
14 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
15 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
16 病の減少効果があることを記述している。

17 (2)ワクチンは導入可能か

18 ①需給状況

19 ア. 国内海外で承認されているワクチンについて

20 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
21 は乳児期の感染予防効果が不十分であったことから、PRPをキャリア蛋白に結
22 合させた結合体ワクチンが開発された。Hib結合体ワクチンのうち、PRP-D、
23 HbOC、PRP-OMP及びPRP-Tの4種は抗体誘導能のみならず感染予防効果
24 も明確であり、これらが定期接種に組み込まれた国では、Hib髄膜炎の発症を
25 ほぼ完全に抑制することに成功している。これらのうち、PRP-OMPは抗体産
26 生の立ち上がりが早いことから、ハイリスク群の感染予防に有用である。PRP-
27 Tは確実な感染予防効果及びDTaP等との混合ワクチン化が容易なことから、
28 スタンダードなワクチンとして世界各国で使用されている。現在国内では、キ
29 ャリア蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)を使用し、アジュバ
30 ントとしてリン酸アルミニウムを含有するワクチンの第1相臨床試験が実施中
31 である。海外で承認されているワクチンは表1を参照していただきたい。

32
33

表1 承認を受けたHib結合体ワクチン*

略称	製造業者	1 dose当たりの多糖量	キャリア蛋白	1 dose当たりのキャリア蛋白量	アジュバントの有無	販売国
PRP-D	Connaught (現Sanofi Pasteur)	25 μg	ジフテリアトキソイド	18 μg	なし	販売中止
HbOC	Wyeth	10 μg	CRM 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 (1.36 mg)	イタリア、タイ等

*国際的に流通しているHib結合体ワクチンを承認を受けた順に記載した。この他に地域的に製造されているHib結合体ワクチンも複数存在する。

出典：各製品の添付文書又は製品情報概要書(Summary of Product Characteristics)

出典：檜山義雄 インフルエンザ菌 b 型結合体ワクチン.医学の歩み 2010 ; 234 : 195~200

イ. 発売後の使用状況と今後の供給体制

① DPT との同時接種に関する製造販売後臨床試験結果： 製造販売業者において製造販売後臨床試験が実施されており、その内容は日本小児科学会誌に投稿中である。それによると以下のごとくである。³⁷⁾

1)DPT 単独接種試験と ActHIB・DPT 併用接種試験間で、DPT 関連抗体価の保有率に大きな差は認められなかった。

2)感染防御レベル以上の抗 PRP 抗体の抗体保有率は、ActHIB 単独接種試験(第Ⅲ相)で 92.4% (110/119)、ActHIB・DPT 併用接種試験で 95.7% (178/186) であり、両試験間で大きな差は認められなかった。

3)副反応発現状況は、各ワクチン接種 7 日後までに発現した副反応において、全身性反応の発現率が ActHIB・DPT 併用試験において若干高い傾向が認められたが、ActHIB・DPT 併用接種時に副反応による試験中止症例は認められておらず、ActHIB・DPT 併用により臨床的に問題とされるものはなかった。

以上の結果より、DPT との同時接種に可能であることが確認された。

② アクトビブの供給見通し： 製造会社から 2009 年中の毎月平均出荷実績：約 7~8 万本、2010 年 1 月より毎月約 10 万本供給予定、2010 年 7~9 月より毎月約 20 万本供給予定、2010 年 10 月以降毎月約 40 万本供給予定と発表されている。2010 年 10 月にて予約で供給できていない積み残し分が解消されるため、10 月以降は需要量に応じて供給する。具体的には 2009 年 4 月~2010 年 3 月 97 万本(実績)、2010 年 4 月~2011 年 3 月 250 万本(計画)、2011 年 4 月~2012 年 3 月 550 万本(計画)となり、定期接種化されても供給不足にはならないと計算されている。

また、供給に必要な国家検定の体制については、行政的に検討が行われている。

② 勸奨される具体的な実施要領

ア. 接種スケジュール(添付文書)

1)〔用法・用量〕

本剤を添付溶剤 0.5mL で溶解し、その全量を 1 回分とする。

・初回免疫：通常、3 回、いずれも 4～8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。

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

2)用法・用量に関連する接種上の注意

(a) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は 2 ヶ月齢以上 5 歳未満の間にある者に行うが標準として 2 ヶ月齢以上 7 ヶ月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。

3)キャッチアップの必要性

○接種開始年齢が 7 ヶ月齢以上 12 ヶ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2 回、4～8 週間の間隔で皮下に注射する。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。

イ. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

ウ. 接種禁忌者

〔接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）〕

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

(1) 明らかな発熱を呈している者

(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

(3) 本剤の成分または破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

③ DPT との混合ワクチン化

Hib 結合体ワクチンの接種スケジュールは、2 ヶ月齢からの初回免疫 3 回及び約 1 年後の追加免疫が標準的であり、このスケジュールは、乳幼児のユニバーサルワクチンである DPT とほぼ同じであることから、DPT との混合ワクチン化は早くから試みられてきた。混合化のメリットは第一義的には接種回数を減らし被接種者の負担や接種費用を軽減することにあるが、真のメリットは接種率の向上にある。Hib のようなヒト－ヒト間で伝播する疾患は、集団の接種

1 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
2 ットは非常に大きい。

4 総合的な評価

(1)結論

6 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
7 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
8 不幸な転帰をとるこどもはほとんどいなくなっているというのにである。

9 WHOはHib予防接種は可能な限り速やかに開始すべきであると2006年の勧
10 告で述べている。わが国も、遅滞なく、直ちに定期的な接種を推進し、キャッ
11 チアップ接種を含めて、生後2ヵ月以降のこどもたちから接種する必要がある
12 と考える。

13 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
14 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
15 医療は疲弊し、限りある医療資源を圧迫している。このような効果の高いこと
16 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
17 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
18 療から予防への戦略転換を行うべきである。

(2)導入に際しての課題

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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。

28 ②従来6ヵ月～1歳未満でのHibや肺炎球菌による侵襲性感染症の発症率が最
29 も高いとされていたが、近年6ヵ月以下の児での発症が増えている。このため、
30 この両ワクチンの接種は可能な限り早期に開始することが必要であり、かつ、
31 すべての対象児が接種機会を逃すことのないように、接種時期が重複するDPT
32 などとの同時接種もきわめて重要な課題である。今後、諸外国で行われている
33 ように混合ワクチンの開発は必要不可欠である。

34 ③上述に関連して、DPTやBCG等の接種時期についても検討される必要があ
35 る。

36 ④本来であれば、導入以前より行われるべきであるが、わが国におけるワクチ
37 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
38 ことは必要不可欠である。

39 ⑤ワクチン接種費用は、現状では海外諸国に比して高額な値が設定されている。
40 今後定期化されれば大量に流通されることになり、その費用にも影響を与える
41 とと思われる。

- 1 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
- 2 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。
- 3
- 4

- 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*
- 3 *infuruennzae* type b 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
- 5 及して. 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
- 7 のインフルエンザ菌 (type b) の保菌状況. 小児科臨床 1995;10:2405-2409
- 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
- 9 園児と保育士の保菌状況および除菌対応ー遺伝子型と除菌効果の関係ー. 耳原
- 10 病院医報 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
- 12 児誌 2008;112:1534-1542
- 13 6) Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children.
- 14 Ann Emerg 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
- 16 例の臨床的検討. 日児誌 2005;109:623-629
- 17 8) Korones DN, Marshall GS, Shapiro ED, Outcome of children with occult
- 18 bacteremia caused by *Haemophilus influenzae* type b. Pediatr Infect Dis J
- 19 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
- 21 症頻度. 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
- 25 Textbook of 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
- 27 グの可能性. 日児誌 2006;110:1401-1408
- 28 13) McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to
- 29 identify 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 bacterial
- 32 sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia.J Pediatr
- 33 1994;124:504-12
- 34 15) Rothrock SG, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious
- 35 bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult
- 36 bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997;99:438-444
- 37 16) Rothrock SG, Green SM, Harper MB, et al. Parenteral vs oral antibiotics
- 38 in the prevention of serious bacterial infections in children with
- 39 *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. Acad Emerg
- 40 Med. 1998 ;5:599-606.
- 41 16) Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of
- 42 *Haemophilus* type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same

- 1 syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatr*
2 *Infect Dis J* 1991;10:758-63
- 3 17) Holmes SJ, Eritzel B, Guito KP, et al. Immunogenicity of *Haemophilus*
4 *influenzae* type b polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants.
5 *Am J Dis Child* 1993;147:832-36
- 6 18) Decker MD, Edwards KM, Bradley R, et al. Response of children to
7 booster immunization with their primary conjugate *Haemophilus influenzae*
8 type B vaccine or with polyribosylribitol phosphate conjugated with
9 diphtheria toxoid. *J Pediatr* 1993;122:410-13
- 10 19) Gallo G, Ciofi 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
14 Australia, 1 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*
16 *influenzae* type b conjugate vaccine into routine childhood immunization in
17 Kenya. *JAMA* 2006;296:671-78
- 18 22) Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al. Elimination of *Haemophilus*
19 *influenzae* type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of
20 routine immunization with a Hib conjugate vaccine: a prospective study.
21 *Lancet* 2005;366:144-50
- 22 23) Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease:
23 what are the next step? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona,
24 September 22-25, 2002. *J Pediatr* 2003; 143:S163-87
- 25 24) Murphy TV, Pastor P, Medley F, et al. Decreased *Haemophilus*
26 colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b
27 conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993;122:517-23
- 28 25) Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate
29 vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*
30 1995;171:93-98
- 31 26) Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate
32 *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004;22:378-82
- 33 27) Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, et al. Changing patterns of
34 invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after
35 introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 312:160-161, 1996
- 36 28) Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, et al. Epiglottitis in Sweden
37 before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae*
38 type b. *Pediatr Infect Dis J* 18:490-493, 1999
- 39 29) CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b
40 disease among infants and children--United States, 1987-1995. *MMWR*
41 *Morb Mortal Wkly Rep* 45:901-906, 1996
- 42 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
43 疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析.日本小児科学会雑誌 2006;
44 110:1214-21.

- 1 31) Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV.
2 Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2
3 months of age in the United States: an economic analysis. *Pediatrics*.
4 2002;110:653-61.
5 32) Shin S, Shin YJ, Ki M. Cost-benefit analysis of *haemophilus influenzae*
6 type B immunization in Korea. *J Korean Med Sci*.2008;23:176-84.
7 33) Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of
8 *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Slovenia. *Vaccine*.
9 2001;19:3600-5.
10 34) Coen PG, Heath PT, Barbour ML and Garnett GP. Mathematical models
11 of *Haemophilus influeuzae* type b. *Epidemiol.Infect.*(1998) 120:281-295.
12 35) WHO. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate
13 vaccines. *WER* (2006) 81:445-452.
14 36) Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus*
15 *influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate
16 *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1993
17 Jul;12(7):589-93.
18 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
19 ルエンザ菌 b 型結合体ワクチンの製造販売後臨床試験 (初回免疫)、日本小児
20 学会誌投稿中(ほぼ査読終了)
21 38) WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate
22 vaccines. *Weekly epidemiological record*. 47(81):445?452, 2006.
23 39) de Louvois J, Halket S, Harvey D. Effect of meningitis in infancy on
24 school-leaving examination results. *Arch Dis Child* 2007; 92:959-962
25 40) Mintegi S, Benito J, González M et al. Impact of the pneumococcal
26 conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24
27 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2006 ;22:566-9
28
29
30
31
32

33 作成担当者

34 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

35 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

36 加藤 はる 国立感染症研究所細菌第二部 室長

37 神谷 齊 国立病院機構三重病院 名誉院長

38 小林 真之 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

39 佐藤 敏彦 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授

40 谷口 清洲 国立感染症研究所感染症情報センター 室長

41 深澤 満 日本小児科医会・ふかざわ小児科 院長

42

43

(五十音順)

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

**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）**

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

肺炎球菌ワクチン作業チーム

「評価・分析編」

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

肺炎球菌コンジュゲートワクチン(小児用)の考え方

生物学的製剤基準上の名称：沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

1. 対象疾患の影響について

対象疾病

ワクチンに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。

(1)対象疾患の個人および社会に対する影響

① 臨床症状

i) 臨床症状、予後、後遺症

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、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。

ii) 鑑別を要する他の疾患

他の細菌による菌血症/髄膜炎、ウイルス性髄膜炎

iii) 検査法

培養、抗原検査、PCR（キット化された PCR 体外診断薬は無い）

② 疫学状況

i) わが国における状況

罹患率^{1,2}

5 歳未満人口 10 万人当たり・年		
髄膜炎以外の侵襲性感染症	18.8 (2008 年)	21.0 (2009 年)
髄膜炎	2.9 (2008 年)	2.6 (2009 年)
人口比率で算出した国内の年間患者発生数(人)		
髄膜炎以外の侵襲性感染症	1022 (2008 年)	1139(2009 年)
髄膜炎	155 (2008 年)	142 (2009 年)

1 髄膜炎以外の侵襲性感染症（主として菌血症）については、血液培養を積極的
2 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可能
3 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もある
4 ³。

5 6 ii) 予後、後遺症

7 髄膜炎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
8 重度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
9 性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
10 と報告されている¹。

11 12 iii) 保菌者の割合

13 小児では無症状のまま上咽頭に保菌している場合が多い。健診時の調査では、
14 3-4 ヶ月健診時で 17.3%、6-7 ヶ月健診時で 27.5%、9-10 ヶ月健診時で 36.2%、18
15 ヶ月検診時で 47.8%が肺炎球菌の保菌者であったとの報告がある⁴。この研究で
16 は、肺炎球菌の上咽頭保菌のリスク因子として兄弟（年長の兄弟 1 人の場合の
17 オッズ比 3.5 [95% CI:2.6-4.7], p<0.001; 2 人以上の場合のオッズ比 3.9 [95%
18 CI:2.8-5.3], p<0.001)、集団保育(12 ヶ月未満で保育開始した場合のオッズ比 3.5
19 [95% CI:2.4-5.1], p<0.001; 12 ヶ月以上で保育開始した場合のオッズ比 1.7 [95%
20 CI:1.3-2.3], p<0.001)が示されている。一方、同居高齢者の存在は小児の上咽頭
21 保菌のリスク因子とはなっていない(オッズ比 1.1 [95% CI:0.81-1.4], p=0.445)。
22 上咽頭に存在する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
23 血症や髄膜炎を起こす。また、直接進展すると肺炎などの下気道感染症や中耳
24 炎を起こす。

25 26 iv) 感染経路

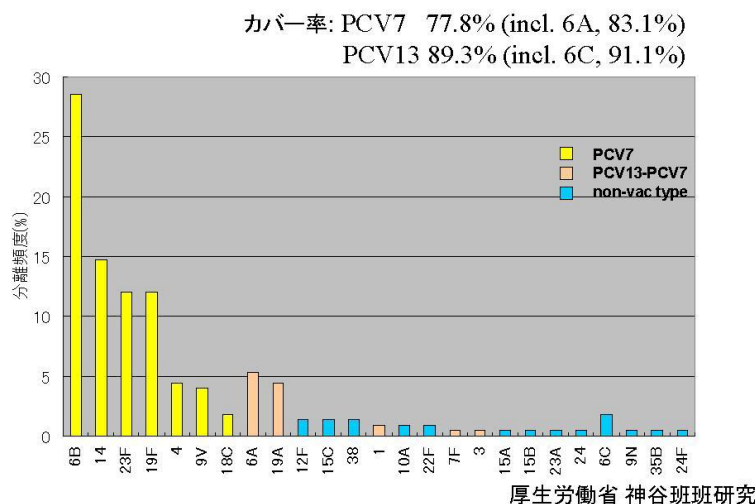
27 ヒト - ヒトの飛沫感染である。
28

29 ③ 治療法

30 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つい
31 ては文献 5 参照）。近年、β-ラクタム剤非感受性株の増加に伴い、治療困難な
32 症例が増加している。マクロライドは、耐性菌増加のため肺炎球菌感染症治療
33 薬としては使用されなくなっている。
34
35
36

- 1 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について
 2 (1) ワクチン製剤について
 3 ① わが国で現在利用できるワクチン
 4 7価コンジュゲートワクチン(2010年2月から販売)
 5 ② 製剤の特性
 6 成分
 7 7種類の血清型ポリサッカライド(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)各々にキャリア
 8 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毒素由来た
 9 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含む。
 10 T細胞依存性の抗体産生を惹起し、メモリー効果をもたらす。
 11
 12 (2) 予防接種の効果
 13 ① ワクチンのカバー率
 14 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に
 15 対して効果がある。
 16 図1に2007/7-2010/1までの期間に、9県(福島、新潟、千葉、三重、岡山、
 17 高知、福岡、鹿児島、沖縄[2009/4-2010/1])における全例調査で見られた小児
 18 侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型を示す¹。
 19
 20 図1

小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)

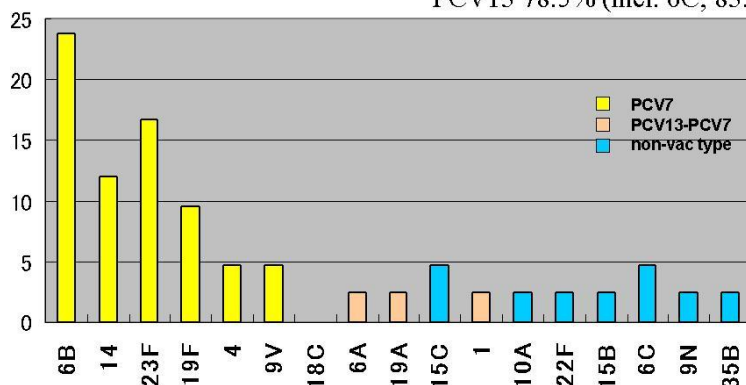


- 21
 22 7価コンジュゲートワクチンのカバー率は77.8%、7価コンジュゲートワクチン
 23 に含まれている6Bと交差免疫性を示す6Aを算入した場合のカバー率は83.1%
 24 であった。

- 1 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。
 2 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

- 3
 4 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
 5 は73.8%であった。
 6
 7 ② ワクチンの効果
 8 ②-1 コホート研究により示されたワクチンの効果
 9 i) 侵襲性感染に対する効果 (二重盲検試験)
 10 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
 11 を表1に示す(文献6、Table 1より編集)。
 12 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	17*	0*	100* (75.8-100)*	<0.0001*
	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

- 13 *: 中間解析の結果

1 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
 2 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
 3 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。
 4 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
 5 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、
 6 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
 7 った。
 8 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
 9 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
 10 区間 73.7-95.8%)、 $P < 0.001$ であった。

11
 12 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
 13 2 より編集)。

14
 15 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	

16
 17 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
 18 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
 19 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
 20 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つ
 21 た。

22
 23 ii) 肺炎に対する効果

24 ii)-1 二重盲検試験 (二重盲検試験)

25 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
 26 を表 3 に示す(文献 7, Table 2, 文献 8 Table 1 より編集)。

27

1 表3 7価コンジュゲートワクチンによる肺炎の予防効果(臨床症状および胸部
2 胸部X線写真で診断された肺炎、1000人・年あたりの症例数)

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	11.0	8.7	20.5 (4.4-34.0)	0.02
			30.3* (10.7-45.7)	0.0043*
ITT解析 1回以上の接種群での 比較	10.1	8.3	17.7 (4.8-28.9)	0.01
			25.5* (6.5-40.7)	0.011*

3 *, WHO基準による胸部X線写真の読影をおこなった場合の数字(文献8)

4

5 PP解析においてもITT解析においても、すべての肺炎(起炎菌を特定しない)
6 に対する防止効果が、統計的な有意差をもって示された。

7

8 iii) 中耳炎に対する効果(二重盲検試験)

9 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では、
10 7価コンジュゲートワクチン接種により1歳未満児の中耳炎による受診が8.2%
11 減少(95%信頼区間5.1-11.1)、1歳から2歳児の中耳炎による受診が8.7%減少
12 (95%信頼区間5.8-11.6)したことが示されている⁹。

13 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
14 ては、7価コンジュゲートワクチン接種により、ワクチン含有血清型肺炎球菌に
15 による中耳炎が57%減少(95%信頼区間44-67)している¹⁰。

16

17 ②-2 観察研究により示されたワクチンの効果

18 (ワクチン接種率拡大による直接および間接効果を見ている)

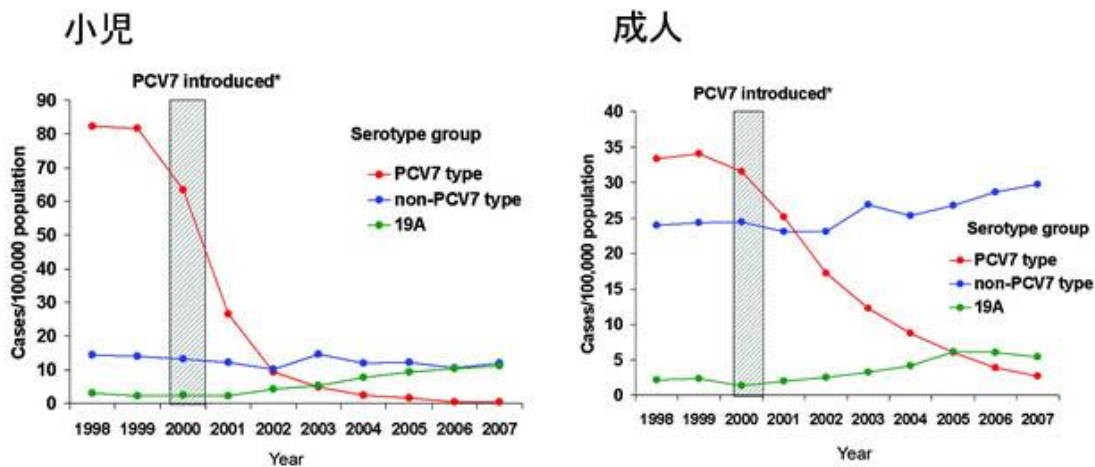
19 i) 侵襲性感染の変化

20 i)-1 米国における変化

21 米国では2000年に7価コンジュゲートワクチンが導入され、2006年生まれの小
22 児への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
23 をした小児のワクチン含有血清型による侵襲性感染症が顕著に減少下だけでな
24 く、ワクチン接種を行っていない成人のワクチン含有血清型による侵襲性感染

1 の減少が見られている¹¹ (図3)。

2 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



3

4 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

5

6 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
7 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
8 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
9 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
10 万人・年から11.1人/10万人・年と増大している。

11 また、ワクチン接種を受けていないにもかかわらず、65歳以上高齢者の侵襲性
12 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
13 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
14 が減少したためである(図3)。ワクチン接種を受けた小児の上咽頭に存在する肺
15 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
16 免疫効果)。

17

18

1 i)-2 米国以外の国における変化

2 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
3 見られている（表 4）。

4

5 表 4 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) 2005 (すべて の子供)	84.6% (先住民子 供) 91.2% (先住民以 外の子供)	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	12
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	13
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	14
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	15
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	16

6

7

8

1 ii) 肺炎の変化

2 米国では7価コンジュゲートワクチンの導入後(2001-2004年)に2歳未満小児に
3 おける肺炎球菌性肺炎による入院が導入前(1997-1999年)と比較して65%減少し、
4 また18-39歳の成人においても30%減少している¹⁷。

7 ③ その他に期待される効果

8 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あ
9 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安
10 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、患者家族において
11 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ワクチンが
12 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、時間外救急受診
13 の減少が期待される。

16 (3) 予防接種の目的

17 効能・効果(承認事項)

18 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の予防

19 米国では、ワクチンに含まれる型の肺炎球菌による5歳未満小児の侵襲
20 性感染は、ワクチン導入前81.9人/10万人・年であったものが、2006
21 -2007年には0.4人/10万人・年にまで減少した¹¹。わが国においても
22 定期接種化により、5歳未満小児の侵襲性感染罹患率を1人/10万人・
23 年未満にすることを目的とする。

25 わが国においては承認されていないが、副次的に期待される効果

26 ワクチン接種児における肺炎、中耳炎の減少。

28 また、定期接種化による集団免疫効果として以下のことが期待される。

29 ワクチン未接種児におけるワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する
30 侵襲性感染症の減少

32 高齢者における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
33 症の減少

1 (4) 安全性

2

3 副反応に関する情報を表 5 および表 6 に示す。

4 表 5 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
注射部位紅班	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°C 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%

5

6 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
7 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、
8 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。

9

10 表 6 海外臨床試験における局所反応の出現率¹⁸ (電話調査により収集された局
11 所反応)。

	1 回目接種 2890 例	2 回目接種 2725 例	3 回目接種 2538 例	4 回目接種 599 例
紅班	359 (12.4%)	389 (14.3%)	386 (13.8%)	76 (12.7%)
硬結	315 (10.9%)	335 (12.3%)	324 (12.8%)	68 (11.4%)
圧痛	801 (28.0%)	681 (25.2%)	647 (25.6%)	218 (36.5%)

12 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; 海外
13 筋肉内注射) の差によるものが考えられる。

14

15

16 (5) 医療経済学的な評価

17 ① 先行研究 (神谷ら)¹⁹

18 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、わが
19 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る
20 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 億円、
21 610 億円、総額 687 億円と計算されている。また、米国と同様の集団免疫効果

1 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 億円と計算されて
2 いる。

3 ② 海外で行われた経済評価の文献レビュー

4 小児の肺炎球菌感染症に対する施策として 7 価肺炎球菌コンジュゲートワクチ
5 ン (PCV-7) の導入もしくは皆接種制度 (universal vaccination) を実施した場
6 合の費用対効果を評価する研究が行われている。表 7 に PubMed に収載された
7 最近 10 年間に先進諸国で行われた 16 の代表的研究を示した。分析立場は、1)
8 保健医療費支払者の視点 (保健医療費のみで評価する) と 2) 社会の視点 (保健
9 医療費と非保健医療費と生産性損失の合計で評価する) に分けられる。さらに、
10 ワクチン非接種の小児、成人に対する感染予防 (集団免疫効果) を考慮した分
11 析も実施されている。

12

13 表 7 肺炎球菌ワクチン (小児用) 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	結果
USA Lieu 2000 ²⁰	2,4,6ヶ月と1歳 (4回投与)	支払者の視点で 1,469 万円 /QALY 獲得、社会の視点で 668 万円/QALY 獲得
USA Ray 2006 ²¹	2, 4, 6ヶ月 (3回又は4回投与)	集団免疫効果を考慮しない場合 は 935 万円/QALY 獲得だが、集 団免疫効果を考慮すると 36 万円 /QALY 獲得に改善
UK McIntosh 2003 ²²	2~4ヶ月と1歳 (4回投与)	支払者の視点で 416 万円/生存 年延長
UK McIntosh 2005 ²³	2~4ヶ月と1歳 (4回投与)	集団免疫効果を考慮した場合、 58 万円/生存年数延長に改善
UK Melegaro 2004 ²⁴	2, 4, 6ヶ月 (3回投与)	支払者の視点で 761 万円/QALY 獲得
Spain Asensi 2004 ²⁵	2,3,4ヶ月と12~15ヶ月 (4回投与)	支払者の視点で 258 万円/生存 年延長、社会の視点で費用削減
Spain Navas 2005 ²⁶	2,4,6,12-15ヶ月 (4回投与)	支払者の視点で 922 万円/DALY 回避、社会の視点で 509 万円 /DALY 回避
Norway Wisløff 2006 ²⁷	3, 5, 12, 15ヶ月 (3又は4回投与)	支払者の視点で 1607 万円 /QALY 獲得、社会の視点で 643 万円/QALY 獲得、集団免疫効 果を含むと 425 万円/QALY 獲得 に改善
Netherland	乳幼児	支払者の視点で 913 万円/QALY

Bos 2003 ²⁸		獲得、社会の立場で 818 万円 /QALY 獲得
Italy Marchetti 2005 ²⁹	2,4,6 ヶ月 (3 回投与)	支払者の視点で 440 万円/生存年延長、社会の視点で 304 万円 /生存年延長
Finland Salo 2005 ³⁰	乳幼児 (4 回投与)	支払者の視点で 512 万円/QALY 獲得、社会の視点で 328 万円 /QALY 獲得
Germany Claes 2003 ³¹	乳幼児 (4 回投与)	支払者の視点で 837 万円/生存年延長、社会の視点で費用削減
Switzerland Ess 2003 ³²	6 ヶ月,6-11 ヶ月, 12-23 ヶ月 (4 回投与)	支払者の視点で 336 万円/QALY 獲得、社会の視点で 305 万円 /QALY 獲得
Canada Lebel 2003 ³³	6 週~6 ヶ月(3 回投与)	支払者の視点で 1265 万円/生存年延長、社会の視点で 645 万円 /生存年延長
Canada De Wales 2003 ³⁴	乳幼児 (4 回投与)	社会の視点で 1023 万円/生存年延長
Australia Butler 2004 ³⁵	2, 4, 6, 12-15 ヶ月 (4 回投与)	支払者の視点で 1863 万円/生存年延長、981 万円/DALY 回避

1 注) 換算レート (2010 年 10 月 4 日現在)

日本 円	米 ドル	イギリス ポンド	ユーロ	スイス フラン	カナダ ドル	オーストラリア ドル
100	1.198	0.758	0.871	1.169	1.222	1.235

2

3 医療経済評価に用いられたワクチン価格 (安いものから順に記載、複数の価格
4 がある場合は高額のものを記載)

5 イタリア 4668 円、オランダ 6086 円、フィンランド 6235 円、ノルウェー 6464
6 円、カナダ 6773 円、スペイン 7837 円、オーストラリア 8892 円、スイス 9276
7 円、アメリカ 9406 円、ドイツ 9440 円、イギリス 10664 円

8

9 3. 厚生労働科学研究班による分析

10 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、肺炎球菌コ
11 ンジュゲートワクチン (小児用) を投与した場合と投与しなかった場合の QALY
12 (quality-adjusted life year) 並びに医療費の比較を行った。米国で実施された
13 Lieu ら²⁰ のマルコフモデル (図 4) に従って、肺炎球菌による感染症として髄
14 膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化すると仮定し

1 て分析を行った。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班
2 長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い分析期間
3 は生涯、割引率は年率 3%とし、感度分析で年率を 0%から 5%に変化させた場
4 合の影響を見た。また、接種率は 2008 年麻疹ワクチン接種実績相当（1 歳 94.3%、
5 5 歳 91.8%、13 歳 85.1%）とした。医療費に関しては保健医療費のみを考慮し
6 た場合（保健医療費支払者の視点）と、保健医療費に加え、非保健医療費と生
7 産性損失を考慮した場合（社会の視点）に分けて分析を行った。その他、ワク
8 チン効果、移行確率、医療費等に関するデータは先行研究に従った¹⁹。

9 その結果を表 8 に示す。効果に関しては、髄膜炎後の後遺症が生じた場合の
10 効用値を難聴 (0.675)、水頭症 (0.675)、てんかん (0.664)、発育遅滞 (0.350)、
11 麻痺 (0.310) として QALY を計算した結果、ワクチンを投与した場合の 1 人当
12 たり QALY は 29.9680QALY、非投与の場合は 29.9675QALY であり、ワクチ
13 ン投与によって 0.0004QALY 余分に獲得出来る、これを出生コホート 107.0 万
14 人当たりで計算し、接種率を考慮すると 438QALY 分に相当する。

15 費用に関してはワクチン投与によって感染症や後遺症にかかる費用が減ること
16 によって、保健医療費としてはコホート全体で総額 242.7 億円の削減、非保
17 健医療費および生産性損失まで加えると総額 590.6 億円の削減となる。さらに
18 早期に死亡することによって失われる生産性費用（死亡費用）は総額 5.4 億円と
19 推計される。一方、予防接種にかかる費用は、ワクチン代と接種代を合わせて 1
20 回 11,109 円（消費税 5%を含む）、4 回接種した場合の総額は、接種率と割引率
21 とを考慮して 442.2 億円となる。

22 保健医療費支払者の視点で分析を行った場合、ワクチン接種費が高額である
23 ため、ワクチン接種によって削減できる保健医療費を上回る。費用効用分析を
24 行った場合、感染予防によって期待される獲得 QALY 数がコホート全体で
25 438QALY と少ないため、ICER（1 QALY を追加で獲得するための費用）は
26 4,554.6 万円となる。これは、ワクチン接種費用の設定によって結果は大きく変
27 動し、ワクチン接種費を 1 回 6,090 円まで下げることによって（dominant にな
28 る閾値）、ワクチン接種費と感染予防によって削減される医療費が同額となる。
29 なお、ワクチン接種費が 1 回 6,090 円以上 6,650 円以下になれば、ワクチン接
30 種費が感染予防による削減医療費を上回るものの、その費用対効果は一般的な
31 閾値である 500 万円/QALY を下回る。

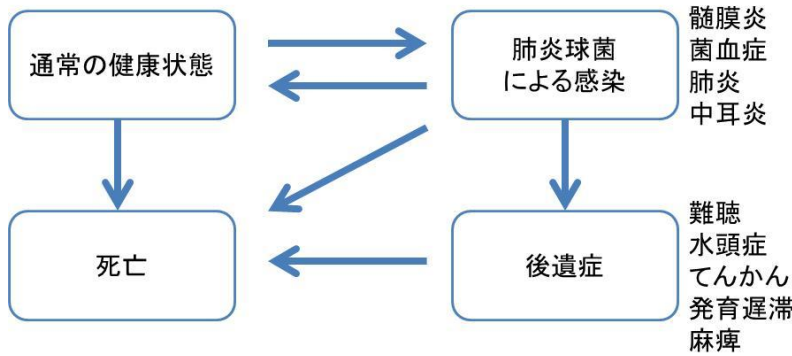
32 一方、社会の視点で分析を行った場合、予防接種費よりもワクチン投与によ
33 って削減できる費用が上回るため、ワクチン投与によって費用削減が期待でき
34 る。死亡費用までも含めた場合の費用便益比は 1.35 となる。この削減費用額は
35 集団免疫効果（herd effect）613 億円を考慮するとさらに大きくなる。なお、集
36 団免疫効果については、ワクチンが定期接種化され（3 回接種）、カバー率を 90%

1 とした。³⁶

2

3

4 図4 マルコフモデル（小児用モデル）



5

6 表8 肺炎球菌ワクチン（小児用）の費用対効果推計

7 <費用効果分析> ワクチン接種費と医療費を考慮

支払者の立場	一人当たりとして計算			コホート全体 107.0 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	41,330	0	41,330	442.2	0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
総コスト	210,395	191,744	18,651	2,251.3	2,051.7	199.6
QALY	29.9680	29.9675	0.0004	32,066,765	32,066,327	438

8 1 QALY を獲得するための費用：(442.2 億円-242.7 億円) / 438 =4,554.6 万

9 円。感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、1 QALY の獲得に

10 必要な費用は 1,684 万円～7,241 万円となる。

11

12 <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 107.0 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	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
生産性損失	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
疾病費用合計	440,914	496,108	-55,194	4,717.9	5,308.5	-590.6
総費用	482,244	496,108	-13,864	5,160.2	5,308.5	-148.4

1 費用比較 投入費用合計 442.2 億円－疾病費用合計 590.6 億円 =148.4 億円の
 2 削減。 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、削減費用は
 3 130.3 億円～182.0 億円となる。

4

5 <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)		
生産性損失も考慮	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
副反応費用	0	0	0	0.0	0.0	0.0
投入費用合計	41,330	0	41,330	442.2	0.0	442.2
医療費	169,065	191,744	-22,679	1,809.1	2,051.7	-242.7
生産性損失	271,849	304,364	-32,515	2,908.9	3,256.8	-347.9
死亡損失	207	708	-501	2.2	7.6	-5.4
便益費用合計	441,121	496,816	-55,695	4,720.1	5,316.1	-596.0

6 費用便益比：便益費用合計／投入費用合計 =596.0 億円／442.2 億円=1.35

7 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 1.30～
 8 1.44 となる。

9

10 3. 予防接種の実施について

11 (1) 予防接種の目的を果たすための接種率

12 ① 接種率の目標とその根拠

13 フランスでは接種率約 56%で 2 歳未満小児のワクチン型肺炎球菌侵襲性感染症の
 14 減少率は 64%である¹⁴。

15 カナダでは接種率 84%で 6-23 ヶ月小児のワクチン型肺炎球菌侵襲性感染症減少
 16 率は 86%である¹³。

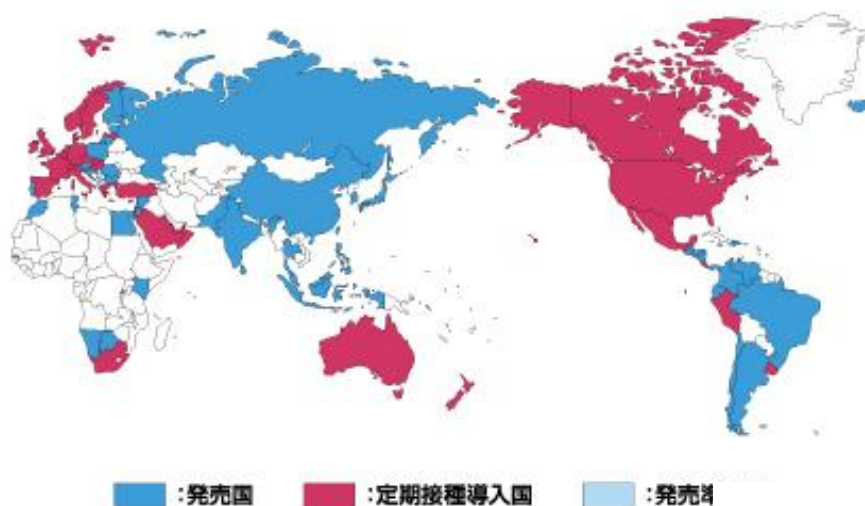
17 米国では接種率 93%で 5 歳未満小児のワクチン型肺炎球菌菌血症の減少率は
 18 99.5%である¹¹。

19 わが国では、侵襲性感染罹患率 23.6 人/10 万・年^{1,2}を 1 人/10 万・年にするた
 20 めには(減少率 96%)、集団免疫効果を得ることが必須であり、そのためには
 21 80%-90%の接種率達成を目標としたい。

22

23

- 1 (2) ワクチンは導入可能か
- 2 ① 承認状況
- 3 各国の状況を図5に示す。
- 4 図5 7価コンジュゲートワクチンの各国での使用状況



製造販売会社資料

- 5
- 6
- 7 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 カ国で
- 8 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、および東
- 9 南一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。

- 10
- 11

- 12 ② 供給体制
- 13 企業によると、平成 23 年度については、年間 700 万本程度の供給は可能とのこ
- 14 とである。

- 15
- 16

- 17 ③ 勧奨される対象者および接種スケジュール
- 18 標準：

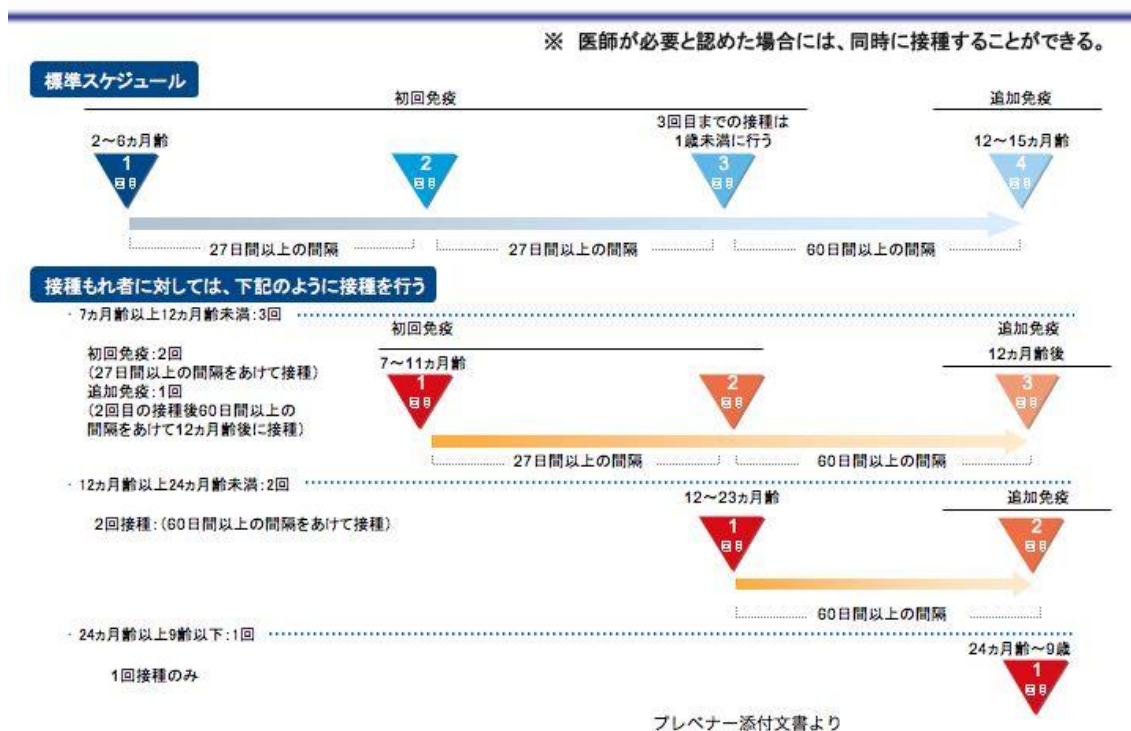
- 19 初回免疫を 2 カ月齢以上 7 カ月齢未満で開始し、27 日間以上の間隔で 3 回接種
- 20 した後、追加免疫として、12～15 カ月齢の間に 1 回接種を行う。計 4 回接種。
- 21 いずれも皮下注射。

- 22

- 23 標準時期に接種開始できなかった場合：
- 24 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 歳未満では

- 1 合計 2 回、2 歳以上 9 歳以下は 1 回の接種を行う。いずれも皮下注射。
- 2
- 3 接種スケジュールを図 6 に示す。

図 6 プレベナーの接種スケジュール



- 4
- 5
- 6

7 キャッチアップの必要性

8 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 歳以上 5

9 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 症例) で

10 あったとの報告がある³⁷。また、2005-2006 年の細菌性髄膜炎の全国調査でも、

11 肺炎球菌性髄膜炎 48 症例の内訳は、0 歳 (24 例)、1 歳 (10 例)、2 歳 (4 例)、

12 3 歳 (3 例)、4 歳 (3 例)、8 歳 (1 例)、9 歳 (1 例)、11 歳 (2 例) と、2 歳以上

13 5 歳未満の症例が 20.8% (10/48 症例)、5 歳以上の症例が 8.3% (4/48 症例) を占

14 めた³⁸。2-4 歳および 5 歳以上の未接種者に対するワクチン接種(キャッチア

15 ュップ)を考慮する必要がある。

- 16
- 17 5. 総合的な評価
- 18 (1) インパクトに対する評価
- 19 特に乳幼児では肺炎球菌感染により侵襲性肺炎球菌感染症を起こすことがあ

1 る。抗菌療法の発達した現代においても肺炎球菌性髄膜炎の予後に改善はみら
2 れず、治癒 88%、後遺症 10%、死亡 2%と報告されている。加えて近年、薬剤耐性
3 株が増加しており、治療困難な症例が増加している。基本的に発症すれば治療
4 に難渋することもあり、予後不良の可能性も看過できないレベルにあるため、
5 発熱した乳幼児の診療においては医療体制への負担や親の心理的な負担が大き
6 い。また、後遺症が残った場合には、医療および両親の負担は非常に大きいも
7 のとなる。

8 年間発生数は髄膜炎 150 例、髄膜炎以外の侵襲性感染症で約 1000 例を超える
9 と推定されている。しかしながら、これらの数値は診断が確定した例に限られ
10 ているため、実数よりも過小評価されている可能性がある。またこれらの鑑別
11 診断には多くの医療資源が投資されているし、毎年確実に累積するであろう後
12 遺症例に対しては個人的な負担と医療のみならず、介護などの社会的な負担が
13 その生涯にわたって続くため、その影響は多大なものである。

14 (2) ワクチンに対する評価

15 これらの侵襲性肺炎球菌感染症に対する対策として、7 価コンジュゲートワク
16 チンが使用可能であり、多くの国々での使用状況を鑑みるに、これらの接種者
17 における予防効果および安全性はすぐれているものと考えられる。実際にす
18 でに定期接種として行っている世界の多くの国々においても、侵襲性肺炎球菌感
19 染症はワクチン導入後に確実に減少している。

20 諸外国からの報告ではこのワクチンの接種は医療経済学的にも有効性をも
21 て論じられているが、本邦においては保健医療費支払者の視点で分析を行った
22 場合、ワクチン接種費が高額であるため、ワクチン接種によって削減できる保
23 健医療費を上回る。費用効果分析を行った場合、感染予防によって期待される
24 QALY の獲得年数が 1 人当たり 0.0004QALY と少ないため、1 QALY を追加で獲得
25 するための費用は 4,500 万円以上となる。これは、ワクチン代の設定によって
26 大きく結果が異なり、ワクチン接種費を 1 回 6,090 円まで下げることによって、
27 ワクチン接種費と感染予防によって削減される医療費が同額となる。一方、社
28 会の視点で分析を行った場合、予防接種費よりもワクチン投与によって削減で
29 ける費用が上回るため、ワクチン投与によって費用削減が期待できる。この削
30 減費用は集団免疫効果 (herd effect) 613 億円を考慮するとさらに大きな額と
31 なる。

32 集団免疫効果について、米国から高い接種率により、ワクチン接種をした小
33 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
34 ている。これはワクチン接種を受けた小児の上咽頭に定着する肺炎球菌が減少
35 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)。
36

1 加えて、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、
2 中耳炎に対する効果も見られている。また、従来、発熱した児に対して細菌性
3 髄膜炎などの重症感染症への不安から実施される傾向のあった抗菌剤の過剰投
4 与や、時間外救急受診に関しても、7 価コンジュゲートワクチンと Hib ワクチン
5 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、時間外救急受
6 診の減少が期待されるなど、罹患者が減少する以上の多くの効果が期待できる
7 ワクチンである。

8 9 (3) 結論

10 本ワクチンは有効性、安全性にすぐれており、その効果も接種者のみならず
11 社会全体に渡り、効果的な医療および医療体制の維持にも有効に機能すると考
12 えられる。すでに導入した国においては、侵襲性肺炎球菌感染症の減少により
13 不幸な転帰をとるこどもたちは激減している一方、我が国では依然として本疾
14 患とその後遺症に苦しむこどもは累積している。我が国の医療体制を治療から
15 予防へと転換させるためにも、速やかに定期的な接種を推進する必要があると
16 考える。

17 (4) 導入に際しての課題

18 ①侵襲性肺炎球菌感染症は 24 ヶ月未満の小児において最大となるが、実際には
19 5 歳まで、あるいはそれ以上の年齢児でも罹患は見られている。世界保健機関
20 (WHO) は、「7 価コンジュゲートワクチンをはじめ導入する際には、最大限の
21 効果を迅速に発揮できるように、12-24 ヶ月児全員と肺炎球菌感染症のハイリス
22 クと考えられる 5 歳までの小児にキャッチアップ接種を考慮する」ことを勧奨
23 している。これまでワクチン歴の無い 2-5 歳児は依然として侵襲性肺炎球菌感
24 染症のリスクを等しく持つことから、我が国においても 5 歳までの全例キャッ
25 チアップを行うことが必要である。また実際の罹患年齢を勘案すれば、過去ワ
26 クチン歴のないこれ以上の年齢児あるいは機能的無脾症など肺炎球菌感染症の
27 ハイリスク・グループについてのキャッチアップについても検討が必要である。
28 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
29 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
30 機会を逃すことのないように、Hib、DTP、などとの同時接種はきわめて重要で
31 ある。

32 ③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、侵襲性肺炎球菌感
33 染症のサーベイランスを継続的に行うことは必要不可欠である。

34 ④海外では、7 価コンジュゲートワクチン導入により、このワクチンに含まれな
35 い血清型肺炎球菌による侵襲性感染の罹患率が增大している。わが国でも同様
36 の事態が懸念されるため、早急な 13 価コンジュゲートワクチンの開発が重要で

1 ある。

2

3

4 参考文献

- 5 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
6 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・分担研究報告書
- 7 2. 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
8 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
- 9 3. 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
10 床疫学的検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.
- 11 4. Otsuka T et al. Serotype and antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*/*H.*
12 *influenzae* in healthy infants: The SADO birth cohort study in Sado Island.
13 (C2-723) 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
14 Chemotherapy, Boston, USA, 2010.
- 15 5. Sakai F et al. Trends in empirical chemotherapy of bacterial meningitis
16 in children aged more than 4 months in Japan: a survey from 1997
17 through 2008. J Infect Chemother DOI: 1007/s10156-010-0126-9.
- 18 6. Black S et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent
19 pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J
20 19:187-195, 2000.
- 21 7. Black SB et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
22 vaccine in children younger than five years of age for prevention of
23 pneumonia. Pediatr Infect Dis J 21:810-815, 2002.
- 24 8. Hansen J et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate
25 vaccine in children younger than 5 years of age for prevention pneumonia.
26 Updated analysis using World Health Organization standardized
27 interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 25:779-781, 2006
- 28 9. Fireman B et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis
29 media. Pediatr Infect Dis J 22:10-16, 2003.
- 30 10. Eskola J et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute
31 otitis media. N Engl J Med 344:403-409, 2001.
- 32 11. Pilishvili T et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease
33 in era of conjugate vaccine. J Infect Dis 201:32-41, 2010.
- 34 12. Roche PW et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006.
35 Commun Dis Intell 32:18-30, 2008.
- 36 13. Kellner JD et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal

- 1 disease in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area Streptococcus
2 pneumoniae research (CASPER) study. Clin Infect Dis 49:205-212, 2009.
- 3 14. Lepoutre A et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive
4 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. Euro Surveill 28:13, 2008.
- 5 15. Rükinger S et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal
6 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate
7 vaccine in Germany. Vaccine 27:4136-4141, 2009.
- 8 16. Vestrheim DF et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal
9 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease
10 among children in Norway. Vaccine 26:3277-3281, 2008.
- 11 17. Grijalva CG et al. Decline in pneumonia admissions after routine
12 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:
13 a time-series analysis. Lancet 369:1179-1186, 2007.
- 14 18. 医薬品医療機器総合機構 プレベナー審査報告書、
15 www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900053/53039600_22100AMX02255_A100_1.pdf
- 16 19. 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. 小児科臨
17 床 61: 2233-2241, 2008.
- 18 20. Lieu TA, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
19 vaccination of healthy infants and young children. JAMA 283:1460-1468
20 2000.
- 21 21. Ray GT, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine:
22 evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating
23 herd effects. Pediatr Infect Dis J 25:494-501 2006
- 24 22. McIntosh ED, et al. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease
25 in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent
26 pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 21:2564-2572 2003.
- 27 23. McIntosh ED, et al. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd
28 immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate
29 vaccine (PCV). Vaccine 23:1739-1745 2005.
- 30 24. Melegaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate
31 vaccination in England and Wales. Vaccine 22:4203-4214 2004.
- 32 25. Asensi F, et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent
33 pneumococcal conjugate vaccine in Spain. Value Health 7:36-51 2004.
- 34 26. Navas E, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of
35 the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination
36 schedule of Catalonia (Spain). Vaccine 23:2342-2348 2005.

- 1 27. Wisløff T, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal
2 conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination
3 program. *Vaccine* 24:5690-5699 2006.
- 4 28. Bos JM, et al. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal
5 infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the
6 Netherlands. *Clin Ther* 25:2614-2630 2003.
- 7 29. Marchetti M, et al. Cost-effectiveness of universal pneumococcal
8 vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 23:4565-4576 2005.
- 9 30. Salo H, et al. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination
10 in Finland. *Scand J Infect Dis* 37:821-832 2005.
- 11 31. Claes C, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants
12 and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany.
13 *Pharmacoeconomics* 21:587-600 2003.
- 14 32. Ess SM, et al. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate
15 immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 21:3273-3281
16 2003.
- 17 33. Lebel MH, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent
18 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis* 36:259-268
19 2003.
- 20 34. De Wals P, et al. Benefits and costs of immunization of children with
21 pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 21:3757-3764 2003.
- 22 35. Butler JR, et al. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate
23 vaccination in Australia. *Vaccine* 22:1138-1149 2004.
- 24 36. Smith PJ, et al. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal
25 conjugate vaccination: results from the 2001-2005 National Immunization
26 Survey. *Pediatrics* 120:165-1173 2007.
- 27 37. 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-
28 2009) 日本小児科学会雑誌
- 29 38. 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
30 学雑誌 82:187-197, 2008.
- 31

- 1 作成担当者
- 2 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
- 3 肺炎球菌ワクチン作業チーム
- 4 岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染制御センター長
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 谷口 清洲 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
- 9 和田 昭仁 国立感染症研究所細菌第一部 室長

(五十音順)

- 15 平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっ
- 16 ている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
- 17 分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価に
- 18 ついての研究」
- 19 ○赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)
- 20 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
- 21 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
- 22 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
- 23 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
- 24 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
- 25 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
- 26 ○杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
- 27 ○種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
- 28 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
- 29 平尾 智広 (香川大学 医学部)
- 30 和田 耕治 (北里大学 医学部)
- 31 (◎班長、○肺炎球菌ワクチン担当)

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

**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）**

**予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム**

「ファクトシート追加編」

1. 世界での子宮頸がんの疫学状況

全世界での子宮頸がんによる死亡数は年間約 27 万人と推定されており（2002 年）、女性では 2 番目に多いがんである。発展途上国に限ると女性では最も多いがんとなり、全世界の死亡数の約 80% を占める。

2. 我が国での子宮頸がんの疫学状況

子宮頸がんの罹患数は 8,474 人（2005 年）、死亡数は 2,519 人（2009 年）であり、全年齢でみると女性ではそれぞれ 9 番目、13 番目に多いがんである¹⁾。罹患率（2005 年）は人口 10 万人あたり 13.0、死亡率（2009 年）は人口 10 万人あたり 3.9 であり、全年齢の女性でそれぞれ 9 番目、13 番目に高いがんである。この傾向は、40 歳以上に限った場合も認められる。しかし、40 歳未満に限ると、罹患率は乳房について 2 番目に、死亡率は乳房、胃について 3 番目に高いがんとなる¹⁾。

年齢階級別罹患率（2005 年、5 歳階級）は、20～24 歳から上昇し始め、25 歳以降は急激に上昇し、40 歳前後でピークに達する（図 1）。人口 10 万人あたりの罹患率は、14 歳未満で 0.0、15～19 歳で 0.6、20～24 歳で 1.4、25～29 歳で 8.2、30～34 歳で 11.5 であり、特に罹患率の高い 35～39 歳、40～44 歳ではそれぞれ 21.0、22.9 と推計されている。年齢階級別死亡率（2009 年、5 歳階級）は、25～29 歳から上昇し始め、50～69 歳で横ばいとなった後、70 歳以上で再び上昇する（図 2）¹⁾。

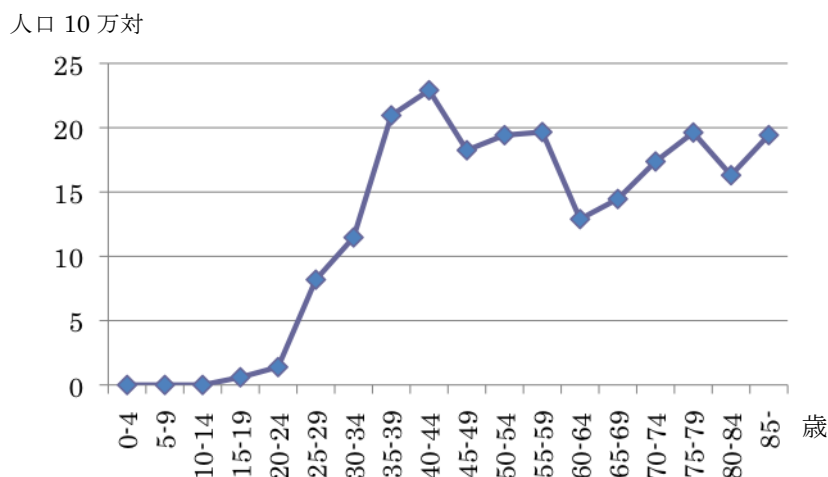


図 1 年齢階級別子宮頸がん罹患率（2005 年）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

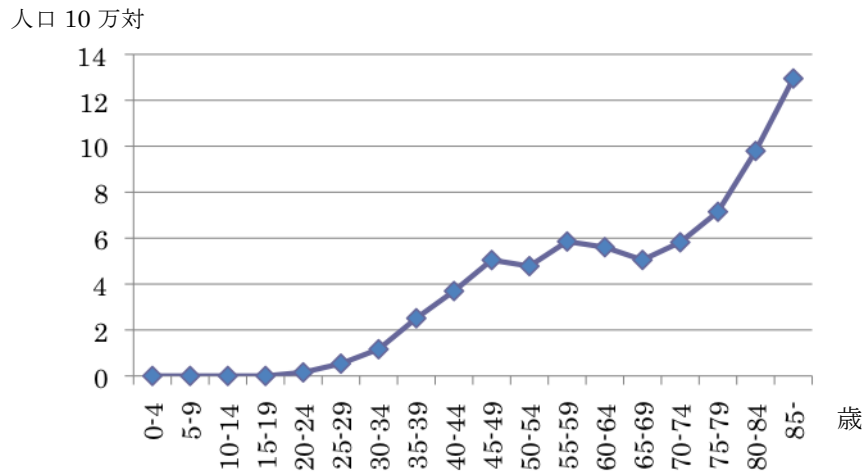


図2 年齢階級別子宮頸がん死亡率 (2009年)

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

年齢階級別罹患率・死亡率 (5歳階級) の推移を最近20年間でみると、罹患率は25～44歳で上昇し、45歳以上で減少している (図3)。死亡率は30～59歳で上昇し、60歳以上で減少している (図4) ¹⁾。

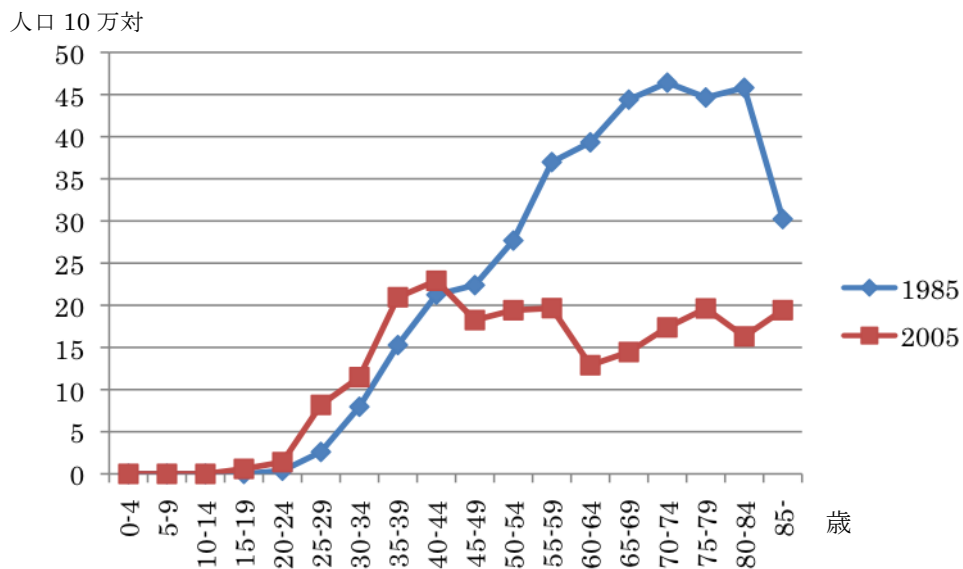


図3 年齢階級別子宮頸がん罹患率の経年比較

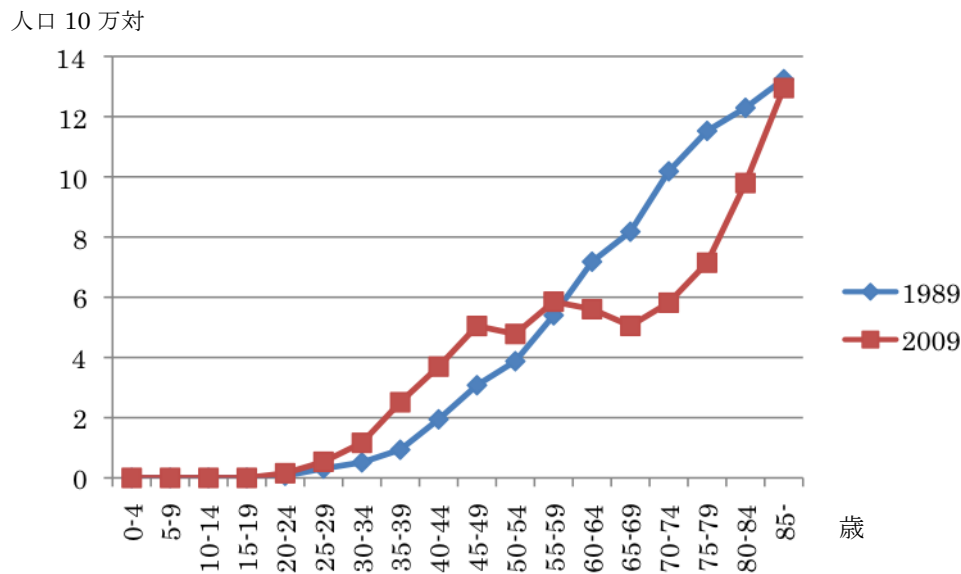


図4 年齢階級別子宮頸がん死亡率の経年比較

17

地域がん登録による子宮頸がんの5年相対生存率(1997~1999 診断例)は71.5%である。診断時の臨床病期別にみると、「限局」で92.3%、所属リンパ節に転移があるか隣接臓器・組織に浸潤している「領域」で53.1%、さらに進展した「遠隔」は10.2%である。なお、診断時の臨床進行度は「限局」が50%を占める²⁾。

3. HPV 遺伝子型の分布

海外の子宮頸部浸潤がん患者から検出されるHPV 遺伝子型は、HPV16 と HPV18 で約70%を占めることが、最近改めて報告されている³⁾。一方、日本人を対象とした研究に限定したメタアナリシス⁴⁾では、PCR法を用いて少なくとも16種類のHPV型を分析した14編の結果を統合している。対象者総数は7,262人(子宮頸部細胞診正常:4,941人、LSIL:475人、HSIL:720人、浸潤がん:1,126人)であり、HPV陽性率は細胞診正常で10.2%、LSILで79.4%、HSILで89.0%、浸潤がんでは87.4%であった。子宮頸部浸潤がん患者におけるHPV型別の頻度は、上位からHPV16(44.8%)、HPV18(14.0%)、HPV52(7.0%)、HPV58(6.7%)、HPV33(6.3%)、HPV31(5.1%)、HPV35(2.3%)、HPV51(1.0%)、HPV56(0.9%)であり、HPV16/HPV18が58.8%を占めた。一方、HPV52/HPV58の占める割合は13.7%であり、東南アジア、北アフリカ、欧州および北アメリカよりも頻度が高いと考察されている。

4. 若年者の性行動

これまでに実施された27万人近い中高生を対象とした性行動調査においては、平成16年から平成22年にかけて、中学3年生女子の性経験率はこの間5%前後で推移し、高校2年生女子の性経験率は25%をピークに年々減少傾向にある(図5)⁵⁻¹¹⁾。

1
2
3

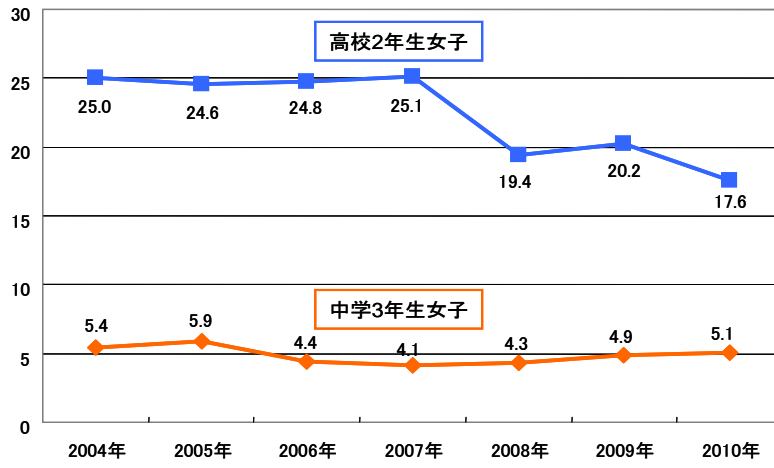


図5 中学生・高校生女子の性経験率の年次推移

表 1 我が国の女子の性経験率の年次動向

中学校3年生女子の性経験率の年次動向							
	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
性経験率（女子）	5.40%	5.90%	4.40%	4.10%	4.30%	4.90%	5.10%
参加都道府県総数	12県	12県	21県	31県	38県	36県	32県
参加校数	45校	30校	88校	71校	101校	101校	95校
参加者総数(男女)	12,615人	3,052人	8,044人	9,012人	11,737人	12,109人	11,949人
女子生徒数	5,988人	1,559人	3,984人	4,404人	5,775人	5,865人	5,788人
高校2年生女子の性経験率の年次動向							
	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
性経験率（女子）	25.0%	24.6%	24.8%	25.1%	19.4%	20.2%	17.6%
参加都道府県総数	10県	9県	17県	26県	28県	26県	30県
参加校数	29校	26校	52校	44校	53校	78校	74校
参加者総数（男女）	6,422人	4,166人	7,901人	8,026人	9,768人	13,555人	12,767人
女子生徒数	3,905人	2,472人	4,276人	4,468人	5,480人	6,720人	6,454人

5. 子宮頸がん予防対策としての観点

HPV ワクチン導入の目的は子宮頸がんとその前がん病変の罹患を減少させ、子宮頸がんの死亡率を減少させることにある。感染症対策としての観点でも述べたように、HPV 感染から子宮頸がん発症まで 10 年以上が必要であり、このワクチンが使用可能になった 2006 年から日が浅いため、ワクチン接種した集団において子宮頸がんが減少するという効果が期待されるもの実際に達成されたという証拠は未だなく、慎重にモニタリングして子宮頸がん罹患が減少するか否かについて把握する必要がある。WHO は 2006 年の Preparing for the introduction of HPV vaccines Policy and programme guidance for countries. において、ワクチン導入時には、CIN1-2 など検診で早期から検出されるものをターゲットとしたモニタリングを、また長期間のモニタリングとして子宮頸がん罹患率および死亡率のモニタリングを行うことを提唱し、結果が判明するまでに 10-30 年といったスパンが必要であることを述べている。また子宮頸がんの罹患や死亡の減少の効果判定ができるまでは、前がん病変でのモニタリングの必要性を述べている¹²⁾。実際、オランダやニュージーランド、オーストラリア、カナダ、アメリカなどでは HPV ワクチン接種者登録と前がん病変を含むがん登録との照合や、ワクチンのカバー率と子宮頸がんの罹患率の解析などが国ごとに計画されている¹³⁻¹⁷⁾。一方、子宮頸部擦過細胞診による子宮頸がん検診は罹患率・死亡率の減少効果が実証され、かつそのインパクトが大きく、すでに諸外国でも大きな成果を上げている。HPV ワクチンの効果は特定のタイプに限定的と考えられるので、ワクチン導入は現在の子宮頸がん検診の実施を前提として行う必要がある。さらに、HPV ワクチンの子宮頸がん予防対策としての短期的な効果判定の指標となる前がん病変あるいは早期がんは、無症状の疾患であることから、これらを遺漏なく検出して適確なワクチン効果のモニタリングを可能にするためには十分カバー率の高い検診を実施することが不可欠である。

6. 海外での臨床試験の成績

これまでに開発されたサーバリックスとガーダシルについて、海外で実施された無作為二重盲検比較試験の成績は、これらのワクチンが HPV16/18 感染を防

1 御し、HPV16/18 関連の子宮頸部前がん病変 (CIN2/3) の発生を減少させること
2 を示している。

3 調査期間およびエンドポイント：HPV 感染から子宮頸がんの発生までは 10 年
4 以上の期間がかかるのに対して、これらの試験の観察期間は平均 3 年間である
5 ため、エンドポイントは HPV16/18 感染の頻度または HPV16/18 による CIN2/3 以
6 上の病変発生の頻度をみている。

7 対象：これらの試験の多くは、若い女性 (15-26 歳) を対象とし、かつ生涯セ
8 ックspartnerの数を 4 ないし 6 人未満とする制限を加えるか、HPV16/18 に
9 対する抗体陰性 (血清) および/または DNA 陰性 (子宮頸管細胞) であることを
10 確認している。24-45 歳の比較的年長の女性を対象とした研究もあり、ここでは
11 生涯セックspartnerの数や HPV16/18 感染の有無も限定することなく enroll
12 している。その代わりに、解析の段階で年齢や enroll 時点での感染の有無などが
13 及ぼす影響を解析している。

14
15 A) サーバリックスの大規模第 III 相無作為二重盲検試験¹⁸⁾

16 (1) 15-25 歳で生涯セックspartnerが 6 人未満の女性が enroll され、そ
17 の時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

18 (2) 0, 1, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、3 回目の接種から平均 34.9 か月
19 の時点で解析された。

20 (3) 解析は「Total Vaccinated Cohort (TVC)：少なくとも 1 回は接種され、
21 効果判定用のデータが取れたワクチン群 9,319 名+プラセボ群 9,325 名」、「TVC
22 for efficacy (TVC-E)：TVC の中で enroll の段階で子宮頸管細胞診が正常また
23 は低グレードだったワクチン群 9,258 名+プラセボ群 9,267 名」、「TVC-naïve：
24 TVC の中で enroll の段階で細胞診が正常、かつ HPV-16/18 に未感染だったワク
25 チン群 5,822 名+プラセボ群 5,819 名」、そして「According-to-Protocol Cohort
26 for Efficacy (ATP-E)：全てのプロトコルを終了 (3 回の接種完了) し、効果
27 判定用のデータが取れ、enroll の段階で細胞診が正常または低グレードだった
28 ワクチン群 8,093 名+プラセボ群 8,069 名」について、各々なされた。

29 (4) ATP-E 群では、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 98.1% (96.1%
30 信頼区間：88.4-100)、CIN3 以上の病変に対して 100% (36.4-100) の予防効果
31 が認められた。TVC-E 群ではそれぞれ 97.7% (91.0-99.8)、100% (78.1-100) だ
32 った。また ATP-E 群では、HPV16/18 の持続感染を防ぐ効果も認められた：6 か
33 月以上の持続感染に対して 94.3% (91.5-96.3)、12 か月以上の持続感染に対し
34 て 91.4% (86.1-95.0)。

35 (5) 一方、enroll の段階で HPV16/18 感染が認められた女性ではワクチン効果
36 は認められなかった。

37 (6) さらに ATP-E 群において、その他の高リスク型 HPV (HPV31/33/45/52/58)
38 に対する効果を調べると、HPV31/33/45 に対する持続感染およびこれらの型によ
39 る CIN2 以上の病変に対しての予防効果も認められた：6 か月以上の持続感染に
40 対して HPV31 では 77.5% (68.3-84.4)、HPV33 では 45.1% (21.7-61.9)、HPV45
41 では 76.1% (59.1-86.7)；12 か月以上の持続感染に対して HPV31 では 80.5%
42 (66.1-89.5)、HPV33 では 41.0% (-4.0-67.3)、HPV45 では 60.0% (1.5-85.5)；
43 CIN2 以上の病変に対して HPV31 では 92.0% (66.0-99.2)、HPV33 では 51.9%

1 (-2.9-78.9)、HPV-45 では 100% (-67.8-100)、HPV16/18 以外の高リスク型 HPV
2 全体では 54.0% (34.0-68.4)、そして全ての高リスク型 HPV に対して 61.9%
3 (46.7-73.2)。

4 (7) TVC-naïve 群では、HPV16/18 による CIN2 以上および CIN3 以上の病変に
5 対しての予防効果は 98.4%(90.4-100; p<0.0001)と 100%(64.7-100; p<0.0001)
6 であり、病変内の HPV の型にかかわらず CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対
7 しての予防効果は 70.2% (54.7-80.9; p < 0.0001)と 87.0% (54.9-97.7; p <
8 0.0001)であった。

9 (8) 一方 TVC 群としてみた場合には、以上の効果は半減またはそれ以下とな
10 る：HPV16/18 による CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対しての予防効果は、
11 それぞれ 52.8% (37.5-64.7; p<0.0001)と 33.6% (-1.1 - 56.9; p=0.0422)、
12 そして HPV の型にかかわらず CIN2 以上および CIN3 以上の病変に対しての予防
13 効果は、それぞれ 30.4% (16.4-42.1; p < 0.0001)と 33.4% (9.1 - 51.5; p =
14 0.0058)。

15 B) ガーダシルの大規模第 III 相無作為二重盲検試験¹⁹⁾

16 (1) 15-26 歳で生涯セックスパートナーが 4 人未満の女性が enroll され、そ
17 の時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

18 (2) 0, 2, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、1 回目の接種から平均 36 か月の
19 時点で解析された。

20 (3) 解析は「Subjects in per-protocol susceptible population：上記研究
21 の ATP-E 群に相当するワクチン群 5,305 名+プラセボ群 5,260 名」、「Subjects in
22 unrestricted susceptible population：上記研究の TVC-naïve 群に相当するワ
23 クチン群 5,865 名+プラセボ群 5,863 名」、そして「Subjects in
24 intention-to-treat population:上記研究の TVC 群に相当するワクチン群 6,087
25 名+プラセボ群 6,080 名」について、各々なされた。

26 (4) Subjects in per-protocol susceptible population では、HPV16/18 に
27 よる CIN2 以上の病変に対して 100% (95%信頼区間：86-100)、CIN3 以上の病変
28 に対して 97% (79-100) 上皮内腺がん (AIS) に対して 100% (<0-100) の予防効
29 果が認められた。Subjects in unrestricted susceptible population ではそれ
30 ぞれ 97% (85-100)、95% (82-99)、100% (<0-100) だった。Subjects in
31 intention-to-treat population ではそれぞれ 57% (38-71)、45% (23-61)、28%
32 (<0-82) だった。

33 (5) Subjects in intent-to-treat population において、HPV の型にかかわ
34 らず CIN2 以上、CIN3 以上、および AIS の病変に対しての予防効果は、それぞれ
35 22% (3-38)、21% (<0-38)、そして 37% (<0-84) であった。
36

37 C) ガーダシルの大規模第 III 相無作為二重盲検試験 (年長女性に対して)²⁰⁾

38 (1) 24-45 歳女性が生涯セックスパートナーの数を問わず enroll され、その
39 時点で HPV16/18 感染の有無がチェックされた。

40 (2) 0, 2, 6 か月に合計 3 回の接種を行い、1 回目の接種から平均 2.2 年の時
41 時点で解析された。

42 (3) 解析は「Per-protocol population：上記研究の ATP-E 群に相当するワク
43

1 チン群 1,601 名+プラセボ群 1,579 名」、「Naïve to the relevant type
2 population : 上記研究の TVC-naive 群に相当するワクチン群 1,823 名+プラセ
3 ボ群 1,803 名」、そして「Intention-to-treat population : 上記研究の TVC 群
4 に相当するワクチン群 1,886 名+プラセボ群 1,883 名」について、各々年齢層
5 を 24-34 歳と 35-45 歳に分けてなされた。ワクチンの有効率は、6 か月以上の持
6 続感染の予防効果と CIN 病変の予防効果を足したものとして表された。

7 (4) Per-protocol population では、HPV-16/18 感染または関連病変に対して、
8 24-34 歳では 85.0% (33.8-98.4)、35-45 歳では 80.6% (9.1-97.9) の予防効果
9 が認められた。Naïve to the relevant type population ではそれぞれ 73.0%
10 (42.3-88.6)、68.0% (7.3-90.9) だった。Intention-to-treat population で
11 はそれぞれ 17.7% (-18.4-43.0)、28.9% (-13.9-56.1) だった。

12 (5) HPV16/18 に対する抗体価の上昇度や抗体陽転率を比較すると、24-34 歳
13 に比べて 35-45 歳では少ない傾向があった。

14 15 D) ワクチン効果の持続 (追跡調査) ²¹⁾

16 サーバリックスの無作為二重盲検試験の追跡調査として、HPV16/18 に対する
17 抗体価が最長 6.4 年まで測定された。ワクチンによって誘導された抗体価
18 (ELISA) は自然感染の場合よりも 12 倍以上高く、数学的モデルでの予測では
19 少なくとも 20 年は自然感染で得られる抗体価より数倍以上高いレベルを維持す
20 ると考えられた。

21 22 7. 国内での臨床試験の成績 ²²⁻²⁴⁾

23 国内では、サーバリックスに対する第 II 相 (IIb) 試験の結果が報告された。
24 20-25 歳の女性を対象にした無作為二重盲検比較試験であり、HPV16/18 の持続
25 感染の防止効果は 100% (95%信頼区間 71-100; $p < 0.0001$)、高リスク型 HPV
26 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) 全体での持
27 続感染の防止効果は 50.6% (19.3-70.5; $p = 0.0022$) となっている。また同じ
28 く高リスク型 HPV による CIN1 以上の病変の防止効果は 64.9% (4.9-89; $p = 0.02$)
29 であったが、CIN2 以上の病変の防止効果は対象群の数の少なさから統計学的な
30 有意差は得られていない (75.1% [-28.4-97.6]; $p = 0.0618$)。

31 32 8. ワクチンの安全性

33 2 種のワクチンともに、人工的に生成された HPV 殻 (ウイルス様粒子 : VLP
34 [virus-like particle]) を免疫原とする VLP ワクチンであり、HPV の本体であ
35 るウイルス DNA を含まないことから、感染性のないワクチンである。

36 WHO のワクチンの安全性に関する世界諮問委員会 (WHO's Global Advisory
37 Committee on Vaccine Safety; GACVS) は、2007 年 6 月、2 種の HPV ワクチンの
38 安全性に大きな問題はない ("good safety profiles") との結論を出し ²⁵⁾、さら
39 に 2008 年 12 月には 4 価ワクチンの市販後調査をレビューし、その結論に変化
40 のないことを報告した。また、本見解は、2009 年 4 月に発表された HPV ワクチ
41 ンに関する WHO position paper でも繰り返し述べられている ²⁶⁾。米国 CDC
42 (Centers for Disease Control and Prevention) は、2010 年 5 月、FDA による 2
43 価ワクチンの認可および HPV ワクチンに関する ACIP (Advisory Committee on

1 Immunization Practices) 推奨を報告しているが、HPV ワクチンによる有害事象
2 は対照群と比べて有意差がなく、接種の推奨に変化がないことが述べられてい
3 る²⁷⁾。

4 HPV ワクチンの安全性については、局所の疼痛・発赤・腫脹が主な有害事象と
5 してあげられているものの、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考
6 えられる。まず、ワクチン接種の主な有害事象は局所の疼痛・発赤・腫脹であ
7 り、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ない。まず局所反応についてみる
8 と、2 価ワクチンに関する海外臨床試験において、局所の疼痛(90%)、発赤(47%)、
9 腫脹(43%)であり、その頻度は対照ワクチン群よりもやや高いという結果が得ら
10 れている。国内臨床試験でも、612 例中、疼痛 606 例(99%)、発赤 540 例(88%)、
11 腫脹 482 例(79%)と高頻度であった²⁸⁾。しかし、これらの局所反応はいずれも一
12 過性であり、重篤なものではない。なお、4 価ワクチンにおいても、局所の疼痛
13 (84%)、発赤(25%)、腫脹(25%)と、2 価ワクチンよりもやや低い頻度で局所反応
14 が起こることが報告されている²⁹⁾³⁰⁾。

15 次に、全身性の症状を呈する副反応についてみると、2 価ワクチンの国内臨床
16 試験において、疲労 353 例(58%)、筋痛 277 例(45%)、頭痛 232 例(38%)、悪心・
17 嘔吐・下痢・腹痛などの胃腸症状 151 例(25%)、関節痛 124 例(20%)、発疹 35 例
18 (5.7%)、発熱 34 例(5.6%)、蕁麻疹 16 例(2.6%)などが報告されているが、接種
19 スケジュールの変更を必要とするほどの有害事象は認められなかった²⁸⁾。また
20 海外臨床試験でも、疲労(36%)、筋痛(35%)、頭痛(30%)、悪心・嘔吐・下痢・腹
21 痛などの胃腸症状(14%)、関節痛(14%)、発疹(5.5%)、発熱(7.1%)、蕁麻疹(3.1%)
22 などの全身性反応が認められるが、多くは軽症～中等度であり、その頻度も対
23 照ワクチン群との間に有意差は認められない²⁷⁾。なお、4 価ワクチンの全身性反
24 応も報告されているが、2 価ワクチンとほぼ同等、あるいはやや低い頻度で認め
25 られている²⁹⁾³⁰⁾。

26 全身性の副反応として注意すべきは、疼痛に対する迷走神経反射によると考
27 えられる失神であり、特に思春期女子に多いという特徴がある。これは 4 価ワ
28 クチンの市販後に、米国 FDA の VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
29 への報告で注目されることとなった。VAERS に報告された有害事象 12,424 報告
30 (2006 年 7 月～2008 年 12 月)のうち、1,896 報告が失神やめまいに関するもの
31 であり、このうち 293 例が実際に失神 (fall)に至り、転倒や外傷に繋がってい
32 る³¹⁾。したがって、ワクチン接種後 15～30 分はその場で観察することが推奨さ
33 れることとなった。2 価ワクチンの国内市販後調査では、接種約 11 万人のうち、
34 失神 3 例、失神寸前の状態 2 例、めまい 16 例が報告されており、転倒、皮下血
35 腫は 1 例のみであるが、引き続き十分な注意喚起が必要である³²⁾。

36 アナフィラキシーなどの重篤な全身性アレルギー反応の頻度は、2 価および 4
37 価ワクチンともに 0.1%未満と稀であり²⁹⁾、また対照ワクチン群との間に有意差
38 は認められない。しかしながら過敏症に十分な注意を払うことはワクチン接種
39 共通の課題であり、接種前には十分な問診を行い、過去にワクチン接種で過敏
40 症状を呈した既往のある場合は接種すべきでない。2 価ワクチンではシリンジに
41 天然ゴム(ラテックス)を使用しているため、ラテックス過敏症がある場合には
42 厳重な注意が必要である²⁷⁾²⁸⁾。また 4 価ワクチンは酵母を使用して作製され
43 た薬剤であり、酵母過敏症がある場合には厳重な注意が必要である²⁷⁾。

1 ワクチン接種後に種々の慢性疾患を発症した例が報告されている。海外臨床
2 試験においては、これらの発症頻度について対照ワクチン群との間に有意差は
3 認められていない²⁹⁾。4 価ワクチン市販後に VAERS に報告されている疾患として
4 は、深部静脈血栓症、ギランバレー症候群、自己免疫疾患、横断性脊髄炎、腓
5 炎などがあげられているが、その最終診断やワクチン接種との因果関係につ
6 ては調査が必要である³¹⁾。特に自己免疫疾患はワクチン接種以外でも若年女性
7 に比較的多いため、慎重な評価を要する。なお、ワクチン接種を受けた女性の
8 死亡例では、接種直後の死亡はなく、交通事故、自殺、悪性腫瘍などによるも
9 のであり、いずれもワクチン接種と直接の因果関係は否定的である。なお、2 価
10 ワクチンの国内市販後調査では、接種を受けた約 11 万人で死亡報告は現時点で
11 認められない³²⁾。

12 ワクチンに添加されているアジュバントとして、2 価ワクチンには水酸化アル
13 ミニウム Al(OH)₃ 500 μg と 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A 50 μg
14 が添加され (AS04 システム)、また 4 価ワクチンにはアルミニウム 225 μg が含
15 まれている。2 価ワクチンの AS04 システムは比較的新しく開発されたアジュバ
16 ントであり³³⁾、自己免疫疾患などの発症について慎重に評価する必要がある。
17 現時点における、AS04 アジュバント添加ワクチン (HPV ワクチン、B 型肝炎ワク
18 チン、単純ヘルペスウイルスワクチン) の安全性解析では、対照としてのアジ
19 ュバント非添加やアルミニウムアジュバント添加ワクチン群との比較で有意差
20 はなく、また自己免疫事象の発現率も一般集団の若年女性における発現率と差
21 異がないことが示されている³⁴⁾。

22 妊娠との関連性について、海外臨床試験において、2 価ワクチン、4 価ワクチ
23 ンともにワクチン接種プロトコール中の妊娠例が多数報告されたが、その妊娠
24 転帰 (流産率、早産率、児の出生体重や先天異常) については、いずれも対照
25 群との間に有意差はなく、妊娠に対する悪影響はないと推定する報告がある²⁹⁾³⁵⁾
26 もの、未だ妊娠中の接種に関する有効性及び安全性が確立していないことか
27 ら、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期する
28 ことが望ましい。

29 以上、総合すると、HPV ワクチンの安全性は、局所の疼痛・発赤・腫脹等が主
30 な有害事象としてあげられているものの、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応
31 は少ないと結論できる。

32 33 9. HPV ワクチンの費用対効果推計

34 (1) 文献レビュー

35 費用対効果は、罹患に係る負担 (医療費、QOL への影響、家族の看護の負担
36 など) の減少と予防接種に係る費用 (予防接種費、家族の付添の負担など) の
37 増加を比較して、増分便益費用比や 1QALY 獲得あたり費用 (増分費用効果比、
38 ICER) などにより評価する。その際、分析の視点は、①支払者の視点 (生産性
39 損失を考慮しない) と②社会の視点 (生産性損失を考慮する) に分けられる。

40 HPV ワクチンの費用対効果を評価する研究は海外で相次いで報告されており、
41 PubMed では 50 件以上が該当する。これらの文献の多くは、HPV ワクチンを接
42 種しない場合の長期予後と接種した場合の長期予後をシミュレーションモデ
43 ルにより予測し、支払者の視点で、1QALY 獲得あたり ICER を算出したものであ

1 る。1QALY 獲得あたり ICER の基準（閾値）は国により異なるが、たとえば英国
2 では支払者の視点で 1QALY 獲得あたり ICER が 20,000～30,000 ポンド以下であ
3 れば費用対効果が良好であると考えられている。

4 Armstrong(2010)³⁶⁾は米国のデータを用いて推計された 11 文献についてレビ
5 ューを実施しており、予後予測モデルや分析の前提条件により結果が異なるも
6 のの、12 歳女子全員への接種は概ね費用対効果に優れるとの結果が得られてい
7 るが、21 歳女性まであるいは 26 歳女性までキャッチアップ接種を行った場合
8 には費用対効果は良好といえないと報告している。また、ワクチンの接種率や
9 持続期間・減弱率が想定条件よりも下回るとしたら、費用対効果の推計値がさ
10 らに悪化することを指摘している。

11 わが国では、今野ら(2008)³⁷⁾、荒川ら(2009)³⁸⁾、Konno et al. (2010)³⁹⁾の分析
12 結果が報告されている。いずれも 12 歳女子 589,000 人全員へのワクチン接種に
13 ついて同一の予後予測モデルを用いて分析を行っているが、分析の立場、算出
14 対象とした費用項目、割引率等の設定が異なっている（表 2）。

15
16 表 2 HPV ワクチンの費用対効果推計の文献比較

	今野ら ³⁷⁾	荒川ら ³⁸⁾	Konno et al. ³⁹⁾
基本分析の対象	12 歳女子 589,000 人 全員へのワクチン接 種	12 歳女子 589,000 人全 員へのワクチン接種	12 歳女子 589,000 人全 員へのワクチン接種
分析の立場	社会の立場	20～30 代女性の立場	保健医療費支払者の立 場
費用項目	直接費用(ワクチン費 用および医療費)、間 接費用(検診、外来受 診、入院、死亡に伴う 逸失所得)	患者自己負担分の医療 費、間接費用(育児、 家事) 10 歳～40 歳の費用に限 定 <ワクチン費用は算出 対象外>	直接費用(ワクチン費 用および医療費) <間接費用は算出対象 外>
ワクチンの効果	75.28%	記載なし	75.28%
病態移行確率	3 論文とも同じ	3 論文とも同じ	3 論文とも同じ
割引率	年率 1 % <30 年後の 1 万円は、 現在価値に換算する と 7,419 円となる>	年率 3 % <30 年後の 1 万円は、 現在価値に換算すると 4,120 円となる>	年率 3 % <30 年後の 1 万円は、 現在価値に換算すると 4,120 円となる>
増分費用の算出結 果	ワクチン費用は 212.0 億円増加 医療費は 168.2 億円 減少 間接費用は 233.7 億 円減少 差し引き 189.9 億円 減少	医療費自己負担は 0.6 億円減少 育児費用は 0.6 億円減 少 家事費用は 10.5 億円減 少 合計 11.8 億円減少	ワクチン費用は 212.0 億円増加 医療費は 64.7 億円減少 差し引き 147.3 億円増 加
増分効果の算出結 果	記載なし	算出せず	8139QALYs 増加

ICER	マイナス（費用削減、健康アウトカム改善）	算出せず	180 万円/QALY
------	----------------------	------	-------------

1
2 (2) 厚生労働科学研究班による分析

3 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(*)は、本研究班で
4 作成した「ワクチン接種の費用対効果推計法」にしたがい、先行研究を参考と
5 して HPV ワクチンの医療経済性を評価した。今回は、支払者の立場から 1QALY
6 獲得あたりの ICER を算出し、ICER が 1QALY 獲得あたり 500 万円以下であれば費
7 用対効果が良好であると判断した。なお、基本分析ではワクチンの効果が生涯
8 有効であると仮定した。

9
10 <基本分析（13 歳女子に接種する場合、支払者の立場、割引率年率 3%）>

11 13 歳女子にワクチンを接種しない場合の一人あたりの期待 QALY は 29.52
12 QALY・一人当たりの期待コストは 24,124 円、接種した場合の一人あたりの期待
13 QALY は 29.54 QALY・一人当たりの期待コストは 59,688 円となった。結果とし
14 て、ICER は $(59,688 - 24,124) \div (29.54 - 29.52) = 201.1$ 万円/QALY となり、費用対
15 効果は良好と考えられた。

16 定期接種化に際し、現行の定期接種ワクチン（2008 年麻疹）の接種率を参考
17 に 85.1%の接種率を仮定して 13 歳女子全員（2009 年の人口で 572,000 人）へワ
18 クチンを接種した場合、接種費用として 1 人あたり 47,345 円、全員で 4.7 万円
19 $\times 57.2$ 万人 $\times 85.1\% = 230.5$ 億円が発生する。しかしワクチン投与によって子宮
20 頸がん関連の保健医療費（検診費用含む）を 57.3 億円削減できる（80.6 億円
21 vs. 138.0 億円）ため、総コストの増分は $230.5 - 57.3 = 173.1$ 億円となる。

22 この一方で、子宮頸がんの罹患者を 2,802 人（3,719 人 vs. 6,521 人）、子宮
23 頸がんによる死亡者を 540 人（703 人 vs. 1,241 人）削減でき、全体で 8,600 QALY
24 （16,896,400 QALY vs. 16,887,800 QALY）を獲得できる。

25 なお、HPV 感染が全くない状態と比較した場合、ワクチンがない状態では、子
26 宮頸がんによって 13 歳女子全体で 17,600QALY の損失が発生する。ワクチンを
27 導入すると、損失を 9,000QALY まで減少できる。

28
29 表 3 13 歳女子全体（n=572,000, 接種率 85.1%）へのインパクト（コスト, 億円）

	接種費用	保健医療費	総コスト
接種あり	230.5	80.6	311.1
接種なし	0.0	138.0	138.0
接種した場合 の増分	230.5	-57.3	173.1

31
32 表 4 13 歳女子全体（n=572,000, 接種率 85.1%）へのインパクト（健康アウトカ
33 ム）

子宮頸がん罹患数	子宮頸がん死亡数	獲得 QALY
----------	----------	---------

接種あり	3,719	703	16,896,400
接種なし	6,521	1,241	16,887,800
接種した場合の増分	-2,802	-540	8,600

1
2 <感度分析>

3 将来、ワクチンの再接種が必要となる場合にはさらに接種費用が生じること
4 となるが、仮に20年後に行う場合には349.4万円/QALY、10年後に行う場合に
5 は400.4万円/QALYとなり、これらの場合でも費用対効果は良好と考えられた。

6 その他、割引率（基本分析3%、変動幅0%-5%）・ワクチン効果（基本分析67.8%、
7 変動幅58.3%-77.3%）・ワクチンの効果持続期間（基本分析は生涯、ワーストケー
8 スでは20年で消失）・ワクチン費用（接種のコストを含んで基本分析47,350円、
9 変動幅は±20%で37,900 - 56,800円）・検診の感度（基本分析68%、変動幅
10 50-100%）・ワクチン接種年齢（基本分析13歳、変動幅12-16歳）について、値
11 を変動させて最終結果への影響を評価する感度分析を実施した。ICERの変動幅
12 は以下の通りで、いずれの場合も費用対効果は良好と考えられた。

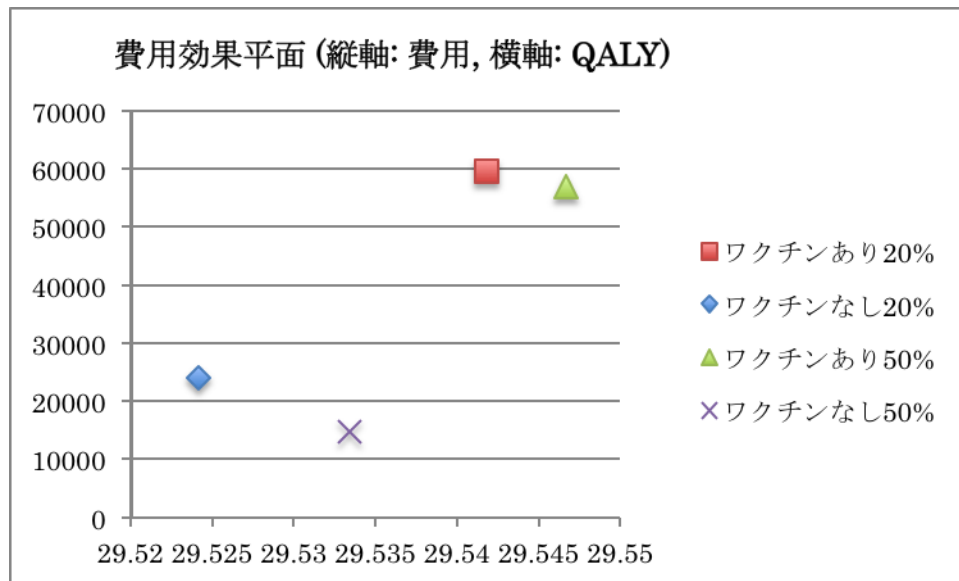
13
表5 接種の非接種に対する ICER

	(万円/QALY)		
	ワースト	基本分析	ベスト
割引率 (0%-5%)	459.9 (5%)	201.1 (3%)	14.2 (0%)
ワクチン効果 (58.3%-77.3%)	272.1 (58.3%)	201.1 (67.8%)	152.9 (77.3%)
効果持続期間 (20年-生涯)	375.7 (20年で消失)	201.1 (生涯)	201.1 (生涯)
ワクチン費用 (37,900円-56,800円)	254.6 (56,800円)	201.1 (47,350円)	147.7 (37,900円)
検診感度 (50%-100%)	211.8 (100%)	201.1 (68%)	193.3 (50%)
接種年齢 (12歳-16歳)	209.1 (12歳)	201.1 (13歳)	188.9 (16歳)

14
15 さらに、ワクチン接種と子宮頸がん検診受診率の向上の両者の効果を推計す
16 るために、ワクチン接種の有無および子宮頸がん検診受診率向上の有無（現状
17 20%・目標値50%）の4通りの組み合わせについて分析を実施した。

18 結果（費用対効果平面）を図6に示す。「ワクチンなし・検診受診率20%」に
19 比べ、「ワクチンなし・検診受診率50%」では、費用が削減されるとともに健康
20 結果(QALY)が増加する結果となった。また、「ワクチンあり・検診受診率20%」
21 に比べ、「ワクチンあり・検診受診率50%」についても、費用が削減されるとと
22 もに健康結果(QALY)が増加する結果となった。

1 「ワクチンなし・検診受診率 20%」を基準とした場合の「ワクチンあり・検診
2 受診率 50%」の ICER は 145 万円/QALY であった。



4
5
6 <13-16 歳女子に接種する場合 (支払者の立場、割引率年率 3%) >

7 13-16 歳女子にワクチンを接種しない場合の一人当たりの期待 QALY は 29.34
8 QALY・一人当たりの期待コストは 24,764 円、接種した場合の一人当たりの期待
9 QALY は 29.35 QALY・一人当たりの期待コストは 57,650 円となった。結果とし
10 て、ICER は $(57,650 - 24,764) \div (29.35 - 29.34) = 180.2$ 万円/QALY となり、費用対
11 効果は良好と考えられた。

12 13-16 歳女子 (2009 年の人口で 2,315,000 人、接種率 85.1%) 全員にワクチンを
13 投与した場合、投与費用として 1 人あたり 47,345 円、全員で $4.7 \text{ 万} \times 231.5 \text{ 万}$
14 $\times 85.1\% = 932.7$ 億円が発生する。一方、ワクチン投与によって子宮頸がん関連
15 の保健医療費 (検診費用含む) を 238.7 億円削減できる (334.6 億円 vs. 573.3
16 億円) ため、総コストの増分は $1,041.8 - 280.4 = 761.3$ 億円となる。

17 この一方で、子宮頸がんの罹患者を 11,128 人 (14,801 人 vs. 25,929 人)、子
18 宮頸がんによる死亡者を 2,153 人 (2,805 人 vs. 4,959 人) 削減でき、全体で
19 35,900 QALY (67,947,100 QALY vs. 67,911,200 QALY) を獲得できる。

20
21 表 6 13-16 歳女子全体 (n=2,315,000, 接種率 85.1%) へのインパクト (コスト,
22 億円)

23

	接種費用	保健医療費	総コスト
接種あり	932.7	334.6	1,267.4
接種なし	0.0	573.3	573.3
接種した場合 の増分	932.7	-238.7	694.1

表7 13-16歳女子全体 (n=2,315,000, 接種率85.1%)へのインパクト (健康アウトカム)

	子宮頸がん罹患数	子宮頸がん死亡数	獲得 QALY
接種あり	14,801	2,805	67,947,100
接種なし	25,929	4,950	67,911,200
接種した場合の増分	-11,128	-2,153	35,900

平成22年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
 分担研究「Hib (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」

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

10. 子宮頸がん検診

子宮頸がん検診の手法としては、世界各国で子宮頸部擦過細胞診が行われている。わが国では1960年代から一部地域で実施が始まり、1983年に老人保健法によるがん検診として導入された。またそれまで30歳以上を対象とした逐年検診であったものが、2005年からは20歳以上に引き下げられ、2年に1回の検診となった。わが国では20歳代を含む若年者に子宮頸がんの増加傾向がみられ、また英国の報告によると浸潤がん予防効果については検診間隔が1年と2年とでは大差がないが、20歳代、30歳代では3年以上に延長されると効果が期待できないとされている⁴⁰⁾。表8には、わが国の老人保健事業、健康増進事業として行われた子宮頸がん検診における過去5年間の対象者数、受診者数(率)、要精検者数(率)、がん発見者数(率)、陽性反応適中率を示す。

擦過細胞診の有効性については多くの直接証拠がある。すなわち様々な時代の異なる地域で行われたコホート研究や症例対照研究、地域相関・時系列研究などによって、いずれも一致して擦過細胞診による検診によって子宮頸がん死亡率・罹患率の減少が示されている⁴¹⁾。米国国立がん研究所(NCI)では従来法に

1 よって子宮頸がん死亡および罹患がそれぞれ少なくとも 80%は減少するとして
2 いる⁴²⁾。一方、新たな細胞診である液状検体法についてはまだ歴史が浅く、有
3 効性についての直接証拠がないものの、感度・特異度の両者において従来法と
4 比較してほぼ同等もしくは若干上回る⁴¹⁾ことから、従来法と同等の効果を上げ
5 ることが期待されている。

6 子宮頸がん検診のもう 1 つの新たな手法として HPV DNA 検査が各国で検討さ
7 れている。HPV DNA 検査は細胞診従来法に比較して感度が高いが特異度が低い⁴¹⁾。
8 そのため検診への導入に際しては、有効性において細胞診従来法を上回ること
9 を示す必要がある。近年イタリアで子宮頸がん罹患の減少が認められたとの報
10 告が 1 編あり⁴³⁾、また、偽陽性の弊害を減らすために細胞診によるトリアージ
11 の効果についても研究されていることから、今後の有効性の報告によっては新
12 たな検診手法として取り入れられる可能性があり、疫学的研究報告の推移を見
13 守る必要がある。

14 子宮頸がん検診の実施についてはより効果的な検診手法の追求以外に、高い
15 受診率の確保という課題がある。すでに受診率が高いほど罹患率や死亡率の減
16 少効果が高いことが示されており、北欧や北米では 70%以上の受診率であるの
17 に対して、わが国では 20%程度に留まっている(表 8)。The International Agency
18 for Research on Cancer (IARC) は受診率向上のために個人が自由に受けられ
19 る任意型検診を廃して、地域ごとに対象者を把握して管理する対策型検診の実
20 施を勧めており⁴⁴⁾、英国での call recall system の実施など積極的な個別受診
21 勧奨を行って効果を上げている国もある。わが国では低迷する受診率の改善が
22 急務である。

23

1 表 8 全国子宮頸がん検診の実施成績（老人保健事業報告、健康増進事業報告）
2

	平成 15 年度 (2003)	平成 16 年度 (2004)	平成 17 年度 (2005)	平成 18 年度 (2006)	平成 19 年度 (2007)
対象者数	26,723,632	29,373,104	30,391,081	30,821,510	31,489,917
受診者数	4,087,444	3,995,021	3,439,094	3,320,265	3,538,132
受診率(%)	15.0	13.6	18.9	18.6	18.8
要精検者数	38,875	40,033	41,372	38,505	40,023
要精検率(%)	1.0	1.0	1.2	1.2	1.1
精検受診者数	26,079	25,704	25,911	23,782	24,153
精検受診率(%)	67.1	64.2	62.6	61.8	60.3
がん発見者数	2,111	1,960	1,962	1,898	1,921
がん発見率(%)	0.052	0.049	0.057	0.057	0.054
陽性反応的中度(%)	8.1	7.6	7.6	8.0	8.0

- 3 平成 15・16 年度：対象者数、受診者数は「頸部のみ」と「頸部および体部」をあわせた者
4 受診率算出のための受診者数も「頸部のみ」と「頸部および体部」の合計
5 平成 17 年度以降の受診率算出のための受診者数は「頸部」

1 参考文献

2

3 1. 国立がん研究センターがん対策情報センター

4 <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>

5 (2010. 11. 1. アクセス)

6 2. がんの統計' 09. 財団法人がん研究振興財団

7 http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2009_jp.html

8 3. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer:

9 a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.*, 2010;

10 Vol. 11:1048-56.

11 4. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y,

12 Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and

13 vaccination in East Asia? *Int J Cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2713-5.

14 5. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予
15 防モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」 班報告書 (平成 15 年度)

16 6. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予
17 防モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」 班報告書 (平成 16 年度)

18 7. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「H I V感染症の動行と予
19 防モデルの開発と普及に関する社会疫学的研究」 班報告書 (平成 17 年度)

20 8. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感
21 染症の性感染予防に関する学際的研究」 班報告書 (平成 18 年)

22 9. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感
23 染症の性感染予防に関する学際的研究」 班報告書 (平成 19 年)

24 10. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 「若年者におけるH I V感
25 染症の性感染予防に関する学際的研究」 班報告書 (平成 20 年度)

26 11. 文部科学省「性に関する教育」普及推進事業実践研究報告書 (平成 21 年度)

27 12. Preparing for the introduction of HPV vaccines Policy and programme
28 guidance for countries. P15 Monitoring and evaluation. World Health
29 Organization 2006.

30 13. Vaccination against cervical cancer. 2008

31 [http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-ce](http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-cervical-cancer-0)
32 [rvical-cancer-0](http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/vaccination-against-cervical-cancer-0)

33 14. The HPV (Human Papillomavirus) Immunisation Programme National
34 Implementation Strategic Overview. June 2008

35 15. Hamers FF; European Centre for Disease Prevention and Control. European
36 Centre for Disease Prevention and Control issues guidance for the
37 introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union
38 countries. *Euro Surveill.* 2008 Jan 24; 13(4). pii: 8022.

39 16. Shefer A, Markowitz L, Deeks S, Tam T, Irwin K, Garland SM, Schuchat
40 A. Early experience with human papillomavirus vaccine introduction in
41 the United States, Canada and Australia. *Vaccine.* 2008 Aug 19;26 Suppl

- 1 10:K68-75.
- 2 17. Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country
3 recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization
4 programmes among high-income countries, June 2006–January 2008. *Vaccine*.
5 2008 Dec 2; 26(51): 6529–41.
- 6 18. Paavonen, J., et al., Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18
7 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused
8 by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind,
9 randomised study in young women. *Lancet*, 2009. 374(9686): p. 301–314.
- 10 19. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade
11 cervical lesions. *N Engl J Med*, 2007. 356(19): p. 1915–1927.
- 12 20. Munoz, N., et al., Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent
13 human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women
14 aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009.
15 373(9679): p. 1949–1957.
- 16 21. Romanowski, B., et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the
17 human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of
18 a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 2009.
19 374(9706): p. 1975–1985.
- 20 22. Konno, R., et al., Efficacy of human papillomavirus 16/18
21 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim
22 analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int*
23 *J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3): p. 404–410.
- 24 23. Konno, R., et al., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human
25 papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim
26 analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at
27 month 7. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(5): p. 905–911.
- 28 24. Konno R et al. Efficacy of human papillomavirus type 16/18
29 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final
30 analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int*
31 *J Gynecol Cancer* 2010;20:847–55.
- 32 25. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2007. *Wkly*
33 *Epidemiol Rec* 2007; 82:252–859
- 34 26. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*
35 2009; 84:118–131
- 36 27. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix)
37 for use in females and updated HPV vaccination. Recommendations from the
38 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010,
39 59:626–629
- 40 28. グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックス R 添付文書 (2010年2
41 月、第2版)

- 1 29. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the
2 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56:1-24
- 3 30. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity
4 and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical
5 cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009;
6 5:705-719
- 7 31. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance
8 for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;
9 302:750-757
- 10 32. グラクソ・スミスクライン株式会社. サーバリックス R 市販直後調査 最終
11 報告 (2010年6月)
- 12 33. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems
13 in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev*
14 *Vaccines* 2007; 6:723-739
- 15 34. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events
16 of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database
17 of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638
- 18 35. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy
19 of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against
20 cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types
21 (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young
22 women. *Lancet* 2009; 374:301-14
- 23 36. Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical
24 disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against
25 oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm.* 2010; 16: 217-30.
- 26 37. 今野良、笹川寿之、福田敬、Van Krieking G, Demarteau N.: 日本人女性
27 における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析、産婦人科治療 2008; 97:
28 530-542
- 29 38. 荒川 一郎、新野 由子: 若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接
30 種の意義と課題、厚生学の指標 2009; 56(10): 1-6.
- 31 39. Konno, R., et al., Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical
32 cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20(3):
33 p. 385-392.
- 34 40. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different
35 ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer.* ;
36 89: 88-93, 2003.
- 37 41. 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価
38 法の確立に関する研究」班、平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検
39 診の評価とあり方に関する研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガ
40 イドライン.
41 <http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf>
- 42 42. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthpro>

- 1 fessional
- 2 43. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del
3 Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni
4 C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick
5 J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group.
6 Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive
7 cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised
8 controlled trial. *Lancet Oncol.*;11:249-57, 2010.
- 9 44. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbook of Cancer
10 Prevention. IARC press. 2005. Lyon France.
- 11

「評価・分析編」

1 対象疾病の影響について

(1) 疫学状況

「HPV 感染」の疫学を明らかにすることは極めて難しい。その理由として、①感染者であっても血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低いこと(ファクトシート P5 参照)、②HPV が生殖器粘膜の基底細胞に侵入した潜伏状態にある場合、子宮頸部からの細胞採取で HPV DNA が検出されなくても感染を完全に否定できないこと(ファクトシート P2-4 参照)、があげられる。

一方、HPV は子宮頸がん(扁平上皮がん、腺がん)及びその前駆病変(CIN2 及び 3) のリスク因子であることから(ファクトシート P2 参照)、子宮頸がんの疫学を把握することにより、HPV による疾病負担を推定することが可能である。

①わが国における子宮頸がんの罹患・死亡

年齢にかかわらず総ての女性でみた場合、子宮頸がんの罹患率・死亡率の相対的順位は、他の部位のがんと比較して高いとはいえないが、40 歳未満に限ると、罹患率は 2 番目、死亡率は 3 番目に高いがんとなる(ファクトシート追加編 P2 参照)。40 歳未満の女性に着目すると、年齢階級別罹患率、死亡率はそれぞれ 20～24 歳、25～29 歳から上昇し始める(ファクトシート追加編 P2-3 参照)。経年変化については、25～39 歳の罹患率、30～39 歳の死亡率は最近 20 年間で改善していない(ファクトシート追加編 P3-4 参照)。以上のことから、子宮頸がん対策として、最大のリスク因子である HPV 感染そのものを予防する「一次予防」を考える場合、40 歳未満の若年層に着目することが重要である。さらに、15～19 歳の年齢層でわずかながらも罹患率が上昇し始めることから(ファクトシート追加編 P2 参照)、HPV 感染率が極めて低い、つまり性経験率が極めて低いと考えられる年齢を対象に重点的な対策を進める必要がある(ファクトシート追加編 P5 参照)。

HPV の潜伏・持続感染から前駆病変を経て子宮頸がんに至るまでの経過は長期に渡ると考えられており、診断時の臨床進行度が 50%で「限局」であることと合致する。また、子宮頸がんが「限局」で発見された場合、生存率は極めて良好である(ファクトシート追加編 P4 参照)。子宮頸部の細胞診によるスクリーニング検査で早期発見・早期治療につなげる「二

1 次予防」の機会は十分に存在する。

2 国際比較でみると、年齢調整死亡率の年次推移は米国、英国、韓国と
3 日本で差を認め、前者三国はわずかながら、あるいは明らかに減少傾向
4 であるのに対し、日本のみ横ばいである（ファクトシート P11 参照）。こ
5 の差を説明しうる背景因子として、日本における子宮頸がんの検診受診
6 率が極めて低いこと等があげられる（ファクトシート追加編 P16-18 参照）。

8 ②子宮頸部浸潤がん患者を対象とした HPV 遺伝子型の分布

9 海外の研究としては、国際がん研究機関（International Agency for
10 Research on Cancer, IARC）による 2 報告が大規模であり信頼性も高い。
11 1 報は 85 件の研究によるメタアナリシスであり、もう 1 報は 25 カ国の
12 データをまとめた世界規模の研究である。いずれの報告も、子宮頸部浸
13 潤がん患者から検出される HPV 遺伝子型は HPV16 と HPV18 で約 70%を占
14 めることを示している（ファクトシート P11、ファクトシート追加編 P4
15 参照）。

16 一方、日本人を対象とした報告では、子宮頸部浸潤がん患者における
17 HPV16/HPV18 の割合に 50～70%の幅があり（ファクトシート P12 参照）、
18 14 件の研究によるメタアナリシスでは 59%である（ファクトシート追加
19 編 P4 参照）。現行の HPV ワクチンの対象である HPV16/HPV18 がカバーし
20 得る割合は、わが国では低めに見積もることが必要かもしれない。いず
21 れにしても、現行の HPV ワクチンでは子宮頸がんの原因となりうる HPV
22 遺伝子型を 100%カバーすることはできない。

23 ③子宮頸がんの妊娠・出産への影響

24 子宮頸がんの罹患は他の部位のがんと異なり、20 歳代から上昇し始め
25 ることが特徴的であるが、特に罹患率が高いのは 35～44 歳である。一方、
26 出産率（平成 21 年人口動態統計、人口 10 万人あたり）は 25～34 歳で 8,500
27 ～9,500 とピークを迎え、35～39 歳での出産率は 4,500 程度に低下する。
28 このように、子宮頸がん罹患のピークである 35～44 歳は、出産のピーク
29 年齢より若干高年齢にあるものの、20 歳代から 30 歳代について最近 20
30 年間で認められる子宮頸がん罹患の増加傾向が今後も継続すれば、わが
31 国における出生率に対して何らかの影響を与える可能性もある。

32 (2) 対象疾病の治療法

33 HPV の感染によって引き起こされる疾病として子宮頸部上皮内病変と子
34 宮頸がん等がある。子宮頸部上皮内病変および初期の子宮頸がんはほぼ無
35 症状であり、検診などが発見の機会である。一方、進行した子宮頸がん
36

1 は性器出血や臭いのある帯下、腰痛など、その症状は病変の進展によって
2 多種多様である。子宮頸部上皮内病変のうち、cervical intraepithelial
3 neoplasia 1 (CIN1) と呼ばれ、その大部分が自然消退する軽度異形成につ
4 いては通常加療は行われず、経過観察される。一方、CIN3 と呼ばれる高度
5 異形成および上皮内がんに対応する段階では、浸潤がんの除外診断を兼ね
6 た子宮頸部円錐切除術が行われる。LEEP (loop electrosurgical excision
7 procedure) 法と呼ばれる高周波電流を用いた切除法もあるが、切除標本が
8 断片化するため病変の同定が困難な場合がある。CIN2 と呼ばれる中等度異
9 形成に関しては経過観察をする場合や冷凍凝固やレーザー蒸散法による治
10 療が行われることがあるが、その適応については一定の見解は得られてい
11 ない。さらに冷凍凝固やレーザー蒸散法では、術前に確認された病変以上
12 の高度病変が潜在していた場合に最終診断ができないという問題点がある。

13 子宮頸がんの治療は手術療法と放射線療法が主体であり、それらに化学
14 療法が組み合わされる場合がある。微小浸潤扁平上皮がんである Ia1 期で
15 はリンパ節郭清を伴わない単純子宮全摘術の対象であるが、妊孕性温存を
16 希望する場合には厳重なフォローアップを条件に子宮頸部円錐切除術を行
17 なって子宮を温存することが可能とされている。一方、同じ微小浸潤扁平
18 上皮がんでも、Ia1 期より浸潤の程度が深い Ia2 期では 0~10%のリンパ節
19 転移が認められることから、骨盤内リンパ節郭清を含む準広汎子宮全摘出
20 術以上の規模の手術が行われる¹⁾。組織型が腺がんの場合には、Ia 期 (微
21 小浸潤腺がん；Ia1 期と Ia2 期とに細分類しない) であっても子宮摘出を行
22 うことが推奨されている。

23 Ib~II 期ではわが国では広汎子宮全摘出術が行われることが多いが、放
24 射線療法も選択肢として考慮される。腫瘍径が大きい場合には放射線療法
25 に化学療法を組み合わせた同時化学放射線療法が選択されることもある。

26 III 期、IV 期については放射線療法が選択される。しかも放射線単独療
27 法よりも同時化学放射線療法が推奨されている。

28 適切な治療が行われた場合の子宮頸がんの治療成績は次のとおりである。
29 上皮内がんの腫瘍制御率は 100%に近いと考えられており、早期浸潤がん
30 ある Ia1 期の 5 年生存率は 95%以上²⁾、I 期全体では 70.3%、II 期 49.1%、
31 III 期 28.3%、IV 期 11.3%の 5 年生存率が報告されている³⁾。

32 また、悪性度の低い HPV の感染によって発症する尖圭コンジローマに対
33 しては、外科的切除や電気焼灼、凍結療法、レーザー治療など外科的治療
34 法がある。また薬物療法としてはポドフィリン、フルオロウラシル (5-FU)
35 軟膏、インターフェロンに加え、近年ではイミキモド (ベセルナクリーム；
36 持田製薬) が開発され使用されている。

1
2 2 予防接種の効果・目的・安全性等について
3

4 (1) 予防接種の効果について

5 HPV ワクチンは、子宮頸がん全体の 50～70%の原因を占めると言われて
6 いる HPV16 型および 18 型の感染予防を主目的としたもので、現在、HPV16
7 型、18 型の 2 種に対応する 2 価ワクチン（サーバリックス）と、HPV6 型、
8 11 型、16 型、18 型の 4 種に対応し、良性病変の尖圭コンジローマの発症も
9 予防できる 4 価ワクチン（ガーダシル）がある。いずれも世界 100 か国以上
10 以上で認可され、わが国では平成 21 年 10 月に 2 価ワクチンがすでに承認さ
11 れ、4 価ワクチンは承認申請中である。このワクチン（1 回 0.5 mL）を 3 回
12 にわたって筋肉内注射することにより、ワクチンに含まれる HPV 型に対す
13 る高い抗体価が得られることで、HPV 感染を予防できる。

14 サーバリックスとガーダシルについて、海外で実施された無作為二重盲
15 検比較試験の成績は、これらのワクチンが HPV16/18 感染を防御し、HPV16/18
16 関連の子宮頸部前がん病変（CIN2/3）の発生を減少させることを示してい
17 る（ファクトシート P15-16、ファクトシート追加編 P6-9 参照）。

18 HPV 感染から子宮頸がんの発生までは 10 年以上かかるのに対して、これ
19 らの試験の観察期間は平均 3 年間であるため、エンドポイントは HPV16/18
20 感染の頻度または HPV16/18 による CIN2/3+の頻度をみている。多くの試験
21 は生涯セックスパートナーの数が少ない若い女性（15～26 歳）を対象とし、
22 HPV16/18 感染の有無を確認している。

23
24 これまでの国外・国内臨床試験の成績に基づく考察を以下に示す。

- 25 1. サーバリックスもガーダシルも未感染者に対して極めて効率的に
26 HPV16/18 の持続感染を防ぎ、CIN への進展を妨げる。当然、これらの
27 型による子宮頸がんを防ぐことが期待される。
- 28 2. しかし既感染の場合は効果が期待できない。また高年齢では抗体応答
29 が比較的弱い。従って、若年で性的活動が少なく未感染のうちに接種
30 する必要がある。
- 31 3. サーバリックスによる抗体は 6 年以上高値を保ち、計算上 20 年以上
32 は自然感染よりも高いレベルを維持するが、それが HPV 感染を防御す
33 るレベルであるかどうか明らかでないため、ワクチンによって培われ
34 た免疫応答がどれくらい持続するか確立していない。若年で接種した
35 後、追加接種が必要になるのかどうか検討が必要。
- 36 4. HPV16/18 以外のがん原性 HPV に起因する子宮頸がん及びその前駆病

1 変の長期予防効果は確立されていないものの、HPV31、HPV33、HPV45
2 の持続感染およびこれらの型による CIN2 以上の病変に対しての予防
3 効果を認めた海外の研究もみられる。

4 5. サーバリックスの国内での臨床試験は、まだ対象数も少ない上に追跡
5 期間も短く、CIN2 以上の病変への効果も統計学的な有意差は示され
6 ていないが、海外の成績とほぼ同様であることが推測される。

7 6. 子宮頸がん全体に対する効果を見る上で、ワクチンによって確実にカ
8 バーできる HPV16/18 がどれくらいの割合を占めているのか、そして
9 HPV16/18 以外の高リスク型 HPV による子宮頸がんおよび前がん病変
10 に対する交差防御がどの程度期待できるのかが問題となり、その見極
11 めが重要である。

12 13 (2) この予防接種の目的について

14 HPV ワクチンは、子宮頸がんの原因ウイルスの感染予防に伴う子宮頸がん
15 及びその前がん病変の発症防止について一定の効果が期待できるもの
16 の、集団における感染蔓延防止の効果は保証されていない。本ワクチン
17 の接種の目的は、子宮頸がんによる罹患者や死亡者の発生をできる限り
18 減らすことであり、今後集団防衛に係る影響は知見を重ねる必要がある。

19 20 (3) 予防接種の安全性について

21 HPV ワクチンは蛋白質サブユニットワクチンであり、ウイルス DNA を含
22 まないため感染性がなく、また主たる副反応は局所の疼痛・発赤・腫張
23 であり、さらに、ワクチン接種による不妊などへの悪影響はないと推定
24 されており、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考えられる。
25 しかし、実際の接種にあたっては、迷走神経反射による失神に注意する
26 とともに、稀に起こりうる全身性の副反応に対する適切な対応が重要で
27 ある。

28 29 (4) 医療経済的評価について

30 HPV ワクチンの費用対効果を評価する研究は国内外で多数報告されて
31 おり、その多くは、HPV ワクチンを接種しない場合および接種した場合に
32 おける将来の子宮頸がんの罹患者率や死亡率をシミュレーションモデルに
33 より予測し、支払者の視点で、1 質調整生存年 (QALY) 獲得あたり費用を
34 算出したものである。これらの研究では、12 歳女子全員への接種は概ね
35 費用対効果に優れるとの結果が得られている (ファクトシート追加編
36 P11-13 参照)。

1 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田
2 俊也）が定めた費用対効果推計方法に基づき実施した分析においても、
3 わが国における13歳～16歳の女子へのワクチン接種は費用対効果が良好
4 であるとの結果が得られている（ファクトシート追加編 P13-16 参照）。
5

6 3 予防接種の実施について 7

8 (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

9 将来、我が国の全人口レベルでの子宮頸がん罹患率および死亡者を減
10 少させるためには、推奨接種対象の女性に対して100%に近い接種率が求
11 められる。
12

13 (2) ワクチンは導入可能か 14

15 ①供給状況

16 平成22年度のサーバリックスの供給予定は130万本程度であり、平
17 成22年10月時点では不足していない。また、企業によると、平成23
18 年度については、接種状況等によるが、年間400万本程度までは供給可
19 能とのことである。
20

21 ②勧奨される具体的な接種スケジュール等 22

23 ア 接種対象者及び接種方法

24 HPVワクチンは、中1から高1（又は中1から高1相当の年齢）ま
25 での期間を標準的な接種期間として、3回接種する。特に、中1（又
26 は中1相当の年齢）の間に3回接種することを推奨する。

27 標準的な接種期間にある年齢において、未だ本邦においてHPVワク
28 チンが販売されていなかったなどの理由によりワクチン接種を行わ
29 なかった者に対し、接種機会を公平に確保するため、キャッチアップ
30 接種の機会の確保が必要であるが、20歳以上の者に対しては、HPVワ
31 クチン接種よりも子宮頸がん検診受診を優先すべきである。

32 接種間隔は、サーバリックスについては、通常、0、1、6ヶ月後と
33 し、上腕の三頭筋部に筋肉内注射する。なお、日本産婦人科医会が2010
34 年3月発行した「子宮頸がん予防ワクチン接種の手引き」においては、
35 ワクチンの接種時期を変更せざるを得ない場合、初回と2回目のワク
36 チン接種の間には最低4週間の間隔を置き、2回目と3回目のワクチ

1 ン接種の間には最低 16 週間を置くことが推奨されている。

2 なお、他のワクチン製剤との接種間隔として、生ワクチンの接種を
3 受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受け
4 た者は、通常、6 日以上間隔をおいて接種する。

5 6 イ 接種方式

7 個別接種を原則とする。

8 但し、予防接種の実施に適した施設において集団を対象にして行う
9 集団接種によることも差し支えない。なお、市区町村長は、学校施設
10 等を利用して予防接種を行う場合は、市区町村教育委員会等関係機関
11 と緊密な連携を図り実施する必要がある。

12 13 ウ 接種時の注意

14 接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を
15 勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、
16 副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、
17 注意して接種する。

- 18 1. 血小板減少症や凝固障害を有する者
- 19 2. 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の
20 基礎疾患を有する者
- 21 3. 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者
- 22 4. 過去に痙攣の既往がある者
- 23 5. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免
24 疫不全症の者がいる者
- 25 6. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

26
27 なお、ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれ
28 ることがあるので、接種後 30 分程度は被接種者を座らせる等して状
29 態を観察することが望ましい。

30 31 エ 保護者等への情報提供

32 市区町村長は、保護者及び被接種者に対し、ヒトパピローマウイル
33 スに関する感染経路を含めた基本的な基礎情報、当該ワクチンの有効
34 性や副反応等、及び将来の子宮頸がん検診の有用性と受診勧奨等に関
35 して、十分な情報提供を行うこと。

1 (3) 実施する際の留意点

3 ①実施に当たっての安全性に関する留意点

4 ワクチン接種にあたっては、ワクチン接種における一般的事項につ
5 いて十分な注意が必要であり、接種前に十分な問診を行い、また接種
6 を実施する場合には、接種後 30 分の観察を徹底し、またアナフィラキ
7 シー様症状など重篤な副反応に対して適切な処置が行えるよう準備が
8 必要である。

9 また、接種プロトコール中に妊娠が判明した場合は接種を延期する
10 ことが推奨されている。なお、授乳婦に関しては、有益性がある場合
11 のみとされている。

13 ②ワクチンに関する被接種者等に対する説明に当たっての留意点

15 ア ワクチン接種年齢が中学 3 年生未満の場合

16 HPV ワクチン接種実施対象を、中学 3 年生未満にする場合には、HPV
17 ワクチン接種を行う理由を HPV の性感染予防として説明するのは困難
18 と思われる。それは第一に、これらの年齢では性行為の意味さえ知ら
19 ない生徒が少なからず存在しているからであり（参考：平成 15 年実
20 施の某市の全公立中学校 22 校の全数調査によれば、中学 1 年で性行
21 為の意味を知らない女子生徒は 17.1%）、第二に、小学校学習指導要
22 領及び中学校学習指導要領（いずれも平成 20 年 3 月告示）には、中
23 学 3 年生未満の生徒に対する指導内容の中に、性感染症に関する項目
24 が存在しないからである（性感染症については中学 3 年生で扱うもの
25 とすると指導学年が明記されている）。したがって、中学 3 年生未満
26 の生徒に対して HPV ワクチン接種を実施する場合には、その必要性を、
27 HPV の性感染予防の観点からではなく、病原体がもとになって起こる
28 病気の予防という観点から説明する方が、実施可能性が高いと考えら
29 れる。その際、子宮頸がんの発生原因も含めた保護者への説明は十分
30 になされることが望まれるが、これについては他のワクチンと同様で
31 ある。

33 イ ワクチン接種年齢が中学 3 年生以上の場合

34 HPV ワクチン接種実施対象を、中学 3 年生以上にする場合には、中
35 小学校学習指導要領（平成 20 年 3 月告示、第 2 章第 7 節、第 5 章）、高
36 等学校学習指導要領（平成 21 年 3 月告示、第 5 章）において、中学

1 校3年生および高校生に対しては、性感染症の主な感染経路、予防に
2 も触れることと記されているため、HPV ワクチン接種の理由を、子宮
3 頸がん予防とその背景となる発がん性 HPV の性感染予防の観点から説
4 明をすることは指導要領の視点からは不可能ではないと考えられる。
5 しかしながら、一般に性感染症患者に対する社会の差別偏見意識は根
6 強く、今回の HPV ワクチンに関する指導内容によっては子宮頸がん患
7 者への差別偏見を生じる懸念も否めない。加えて 1999 年に解禁され
8 た経口避妊薬に対しても、平成 22 年度に実施した高校 2 年生に対す
9 る全国調査（男子 6313 人、女子 6454 人、30 都道府県 74 校が参加）
10 によれば、「（経口避妊薬）ピルは HIV や性感染症の予防にならない」
11 という質問に対する正解率が男子 58.1%、女子 62.6%にとどまるな
12 ど、いまだに基本的な誤解をしている生徒が相当の割合にのぼる。以
13 上のことから、HPV 予防ワクチンに関する教育に際しては、①子宮頸
14 がん患者に対する差別偏見が生じないように指導内容について患者
15 団体等と十分な事前協議が必要であること、②このワクチンは全ての
16 性感染症を予防するものではなく、かつ全ての HPV 感染が予防されな
17 い場合もありうることを明確にする必要があること、③ゆえに予防接
18 種を受けても子宮頸がん定期検診を受ける必要があることを徹底さ
19 せる必要があること、に留意する必要がある。

20

1 4 総合的な評価

2
3 (1) 結論

4 対象疾病の影響、予防接種の効果・目的・安全性等、予防接種の実施に
5 ついて評価・分析し、また WHO 勧告や海外先進諸国における取組等を踏ま
6 えた結果、実施に当たって以下に示す点を留意の上、我が国における HPV
7 ワクチンの定期的な接種を推進する必要があると考える。

8
9 (2) 検討すべき課題

10 ワクチンの HPV 感染予防効果は 100%ではないこと、ワクチンに含有され
11 る HPV 型以外の HPV 感染の可能性があること、また HPV ワクチンを接種し
12 た集団において子宮頸がんが減少するという効果が期待されているものの、
13 実際に達成されたという証拠は未だないことから、罹患率・死亡率の減少
14 効果が確認されている細胞診による子宮頸がん検診を適正な体制で行うべ
15 きである。WHO は 2006 年の Preparing for the introduction of HPV vaccines
16 policy and programme guidance for countries. において、HPV ワクチン導
17 入時には CIN1, 2 など、検診で早期から検出される前がん病変のモニタリン
18 グを、また長期間のモニタリングとして子宮頸がん罹患率および死亡率の
19 モニタリングを行うことを提唱している。したがって、わが国においても
20 HPV ワクチンの効果判定という視点から、がん登録はもとより、検診制度の
21 なかでの前がん病変の把握・集計の実施について検討を行うことを推奨す
22 る。

23

1 参考文献

- 2 1. 日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン．金原出版，東
3 京，2007.
- 4 2. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U,
5 Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the
6 cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment
7 in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;
8 95 :S43-103.
- 9 3. 日本産科婦人科学会腫瘍委員会報告．日産婦誌．2009；61(12):
10 2160-2180.

11

12 作成担当者

13 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

14 ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム

15 青木 大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科学 教授

16 池田 俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授

17 木原 雅子 京都大学大学院医学研究科 准教授

18 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

19 小西 郁生 京都大学大学院婦人科学産科学 教授

20 多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター 室長

21 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

22 森内 浩幸 長崎大学小児科学 教授

23

(五十音順)

24

○ ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンについて (案)

(1) 疾病の影響等について

Hib は肺炎球菌とともに小児の侵襲性感染症の 2 大病原菌である。Hib による侵襲性感染症には菌血症、細菌性髄膜炎、急性喉頭蓋炎などがある。わが国の年間発症数は、主として 5 歳未満児に Hib 髄膜炎が約 400 例、髄膜炎以外の侵襲性感染症が約 200~300 例と推計されるが、実数より過小評価している可能性がある。ヒブ髄膜炎の致死率は 0.4%~4.6% であり、聴力障害を含む後遺症率は 11.1%~27.9% とされる。加えて、近年、薬剤耐性を獲得した株が増加しており、治療困難な症例が増加している。

(2) ワクチンの効果等について

Hib ワクチンの定期的な接種を推進することで、Hib による侵襲性感染症の患者数や後遺症、死亡者数が短期間に減少することが期待される。また、集団免疫効果によって、ワクチン未接種の乳児等に関しても Hib による疾病負担の軽減が期待される。臨床的には、Hib ワクチンの導入によって細菌性髄膜炎を疑った患者における鑑別診断が容易になり、抗菌薬の適正な使用が行えるようになることで耐性獲得菌の減少にもつながり、また、細菌性髄膜炎の患者数の減少は小児救急医療の負担を減らすことにも資する。安全性に関しては、国内導入後 1,767 件に行われた健康状態調査において、重篤な副反応発生は認められず、安全なワクチンであると考えられる。

(3) 医療経済的な評価について

医療経済的な評価については、わが国において支払者の視点（保健医療費のみを考慮）で費用効果分析を行った場合、増分費用効果比 (ICER) は 1 QALY 獲得あたり 1,098 万円となり、費用対効果は高くないと判断された。また、社会の視点（保健医療費と生産性損失等を考慮）で費用比較分析を行った場合、ワクチン接種にかかる費用がワクチン接種によって削減できる医療費等を上回り、ワクチン接種導入により 221.0 億円の費用超過となる結果が得られた。

感度分析を行ったところ、割引率を 0% とした場合は、支払者の視点では 1 QALY 獲得あたり 280 万円となり、社会の視点ではワクチン接種導入により 35.2 億円の費用超過となった。また、ワクチン接種費用を一人当たり 20,000 円とすれば 1 QALY 獲得費用は 500 万円以下との結果が得られた。

1 (4) 実施する際の課題及び留意点について

2 侵襲性 Hib 感染症は 5 歳未満の乳幼児で感染のリスクが高いことから、WHO の
3 勧奨も踏まえ、標準的な接種対象年齢（0 歳及び 1 歳）を過ぎた幼児に対する、
4 ワクチン接種も並行して行うことが必要である。

5 また、必要な時期に適切に接種するためには、接種時期が重複する小児用肺炎
6 球菌ワクチン、DPT ワクチンなどとの同時接種のほか、混合ワクチンの開発も重
7 要である。

8 加えて、わが国におけるワクチンの導入による効果を評価するため、侵襲性 Hib
9 感染症の国レベルでのサーベイランスを行うことが必要である。

○ 小児用肺炎球菌ワクチンについて（案）

（１）疾病の影響等について

肺炎球菌は、特に乳幼児においては、血液中に侵入し、菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症の原因菌となることがある。わが国の年間発症数は主として5歳未満児に髄膜炎が約150例、髄膜炎以外の侵襲性感染症が約1,000例を超えると推計されるが、実数より過少評価している可能性がある。肺炎球菌性髄膜炎の予後は、治癒88%、後遺症10%、死亡2%とされる。加えて、近年、薬剤耐性を獲得した株が増加しており、治療困難な症例が増加している。

（２）ワクチンの効果等について

7価の小児用肺炎球菌ワクチン（コンジュゲートワクチン）の定期的な接種を推進することで、肺炎球菌による侵襲性感染症が減少することが期待され、肺炎や中耳炎についても患者数の減少が見込まれる。また、集団免疫効果については、米国において高い接種率によりワクチン接種をした乳幼児に加え、ワクチン接種を行っていない人でも侵襲性感染症の患者数の減少が認められている（ただし、これは3回接種で接種率が90%に達する条件下において認められるとされる。）。

臨床的には、小児用肺炎球菌ワクチンの導入によって細菌性髄膜炎を疑った患者における鑑別診断が容易になり、抗菌薬の適正な使用が行えるようになることで耐性獲得菌の減少にもつながり、また細菌性髄膜炎の患者数の減少は小児救急医療の負担を減らすことにも資する。また、安全性については、国内の臨床試験において、成人用肺炎球菌ワクチン（ポリサッカライドワクチン）の副反応と比べ、軽度の局所に見られる副反応は相対的に高く認められるが、重篤な副反応は認められず、安全なワクチンであると考えられる。

（３）医療経済的な評価について

医療経済的な評価については、わが国において支払者の視点（保健医療費のみを考慮）で費用効果分析を行った場合、増分費用効果比（ICER）は1 QALY獲得あたり4,554.6万円となり、費用対効果は高くないと判断された。一方、社会の視点（保健医療費と生産性損失等を考慮）で費用比較分析を行った場合、ワクチン接種にかかる費用よりもワクチン接種によって削減できる医療費等が上回り、ワクチン接種導入により約150億円の費用低減が期待できるとの結果が得られた。

感度分析を行ったところ、ワクチン接種費用を1回あたり6,650円以下とすれば増分費用効果比（ICER）は1 QALY獲得あたり500万円を下回り、費用対効果は良好になるとの結果が得られた。また、ワクチン接種費用を1回6,090円とすれ

1 ばワクチン接種にかかる費用とこれによる感染予防によって削減される医療費
2 等が同額になる。

3
4 (4) 実施する際の課題及び留意点について

5 ワクチン接種歴の無い2 - 4歳児は依然として肺炎球菌による侵襲性感染症
6 のリスクを持つことから、WHOの勧奨も踏まえ、わが国においても標準的な接種
7 対象年齢を過ぎた5歳未満の幼児に対するワクチン接種も並行して行うことが
8 必要である。

9 また、実際の罹患年齢を勘案すれば、過去にワクチン接種歴の無い9歳以下の
10 児、あるいは機能的無脾症など肺炎球菌感染症のハイリスク・グループについて
11 のワクチン接種についての検討も必要である。

12 加えて、必要な時期に適切に接種するためには、接種時期が重複するHibワク
13 チン、DPTワクチンなどとの同時接種はきわめて重要である。

14 わが国におけるワクチン導入の効果を評価するためにも、肺炎球菌による侵襲
15 性感染症のサーベイランスを継続的に行うことが必要である。

16 諸外国では、小児用肺炎球菌ワクチンの導入により、このワクチンに含まれな
17 い血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症への罹患率が增大しており、わが国でも
18 同様の事態が懸念されるため、早急な13価の小児用肺炎球菌ワクチンの開発・
19 導入も検討が必要である。

○ ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンについて（案）

（１）疾病の影響等について

ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染は、子宮頸がんおよびその前駆病変（CIN 2 および 3）、尖圭コンジローマ等の発症原因である。わが国における子宮頸がんの年間罹患数は 8,474 人（2005 年）、死亡数は 2,519 人（2009 年）である。年齢階級別罹患率は、25～44 歳で上昇し、45 歳以上で減少している。年齢階級別死亡率は、30～59 歳で上昇し、60 歳以上で減少している。

（２）ワクチンの効果等について

HPV ワクチンは、子宮頸がん全体の 50～70%の原因を占めると言われている HPV16 型および 18 型の感染予防を主目的としたもので、未感染者に対して極めて効率的に HPV16 型及び 18 型の感染を防ぎ、子宮頸部前がん病変（CIN）への進展を妨げることにより、これらの型による子宮頸がんを防ぐことを期待するものである。一方で、既感染の場合は効果が期待できず、高年齢では抗体応答が比較的弱い。

また、ワクチンによって得られた免疫応答がどれくらい持続するかは、必ずしも明らかとなっていない。

なお、集団における感染まん延防止の効果は必ずしも明らかでないため、今後集団防衛に係る影響については知見を重ねる必要がある。また、安全性は、局所の疼痛・発赤・腫脹等が主な有害事象としてあげられているものの、HPV ワクチン固有の重篤な全身性反応は少ないと考えられる。

（３）医療経済的な評価について

医療経済的な評価については、13 歳女子に接種したワクチンが生涯有効であると仮定したとき、わが国において支払者の視点（保健医療費のみを考慮）で費用効果分析を行った場合、増分費用効果比（ICER）は 1QALY 獲得あたり 201 万円となり、費用対効果は高いと判断された。

感度分析を行ったところ、割引率（0-5%）、ワクチン効果（58-77%）、ワクチンの効果持続期間（20 年-生涯）、ワクチン接種費用（37,900-56,800 円）、検診感度（50-100%）、ワクチン接種年齢（12-16 歳）のいずれの組み合わせにおいても、費用対効果が良好であるとの結果が得られた。

1 (4) 実施する際の課題及び留意点について

2 ワクチンに関する被接種者等に対する説明にあたっては、ワクチン接種年齢が
3 中学3年生未満の場合、HPV ワクチン接種の必要性を、HPV の性感染予防の観点
4 からではなく、がん予防の観点を中心に説明を実施することで、より HPV ワクチ
5 ン接種に対する理解が得られ実施可能性が高まると考えられる。その際、他のワ
6 クチンと同様に、保護者への説明（例えば、疾患の発生原因等）が十分になされ
7 ることが必要である。

8 ワクチン接種年齢が中学3年生以上の場合、中学校学習指導要領（平成20年
9 3月告示）にて性感染症を中学3年生で学習することとされているため、HPV ワ
10 クチン接種の理由を子宮頸がん予防とその背景となる発がん性 HPV の性感染予防
11 の観点から説明をすることができると考えられるが、

12 ①このワクチンは HPV 以外の性感染症を予防するものではなく、かつ全ての
13 HPV 感染が予防されるわけではないことを明確にする必要があること、

14 ②予防接種を受けても子宮頸がん定期検診を受ける必要があることを徹底さ
15 せる必要があること、

16 に留意することが必要である。

17 検診に関する留意点として、HPV ワクチンを接種した集団において子宮頸がん
18 が減少するという効果が期待されるものの、実際に達成されたという証拠は未だ
19 ないことから、現時点では、罹患率・死亡率の減少効果が確認されている細胞診
20 による子宮頸がん検診を適正な体制で行うべきである。WHO のガイダンスも踏ま
21 え、わが国においても HPV ワクチンの効果判定という視点から、がん登録はもと
22 より、検診制度のなかでの前がん病変の把握・集計の実施について検討を行うこ
23 とが必要である。

24

子宮頸がん予防ワクチンの副反応報告状況

○組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン

品目名：サーバリックス

製造販売業者：グラクソスミスクライン株式会社

販売開始：平成21年12月

効能・効果：ヒトパピローマウイルス（HPV）16型及び18型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2及び3）の予防

販売開始以降の副反応報告状況（平成21年12月～平成22年10月）

副作用報告例数：81例

企業出荷数量：601,962本

推定接種者数：40万人※

（※接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を1.5回と仮定して出荷数量より推計した数）

副反応名	件数
発熱	11
失神	11
意識消失	10
注射部位疼痛	9
関節痛	7
頭痛	7
浮動性めまい	6
痙攣※	6
悪心	5
蕁麻疹	5
筋肉痛	5
神経原性ショック	5
筋力低下	4
下痢	4
アナフィラキシー様反応	4
倦怠感	3
不正子宮出血	3
疼痛	3
冷汗	3
嘔吐	3
喘息	3
血圧低下	3
感覚鈍麻	2
アナフィラキシーショック	2
気胸	2
ショック	2
注射部位紅斑	2
蒼白	2
全身性皮疹	2
口唇腫脹	2
失神寸前の状態	2
その他各1件の報告	51
総計	189

※ 専門家の評価では、小児にみられる熱性痙攣とは異なり、血管迷走神経反射に伴う可能性があるもの

Hib（ヒブ）ワクチンの副反応報告状況

○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）

品 目 名：アクトヒブ

製造販売業者：サノフィパスツール株式会社

販 売 開 始：平成 20 年 12 月

効 能 ・ 効 果：インフルエンザ菌 b 型による感染症の予防

販売開始以降の副反応報告状況（平成 20 年 12 月～平成 22 年 10 月）

副作用報告例数：44 例

企業出荷数量：2,363,000 本

推定接種者数：140 万人※

（※企業においてこれまでの予約販売にて把握した推定の接種者数）

副反応名	件数
熱性痙攣	9
発熱	8
痙攣	5
アナフィラキシー反応	4
血小板減少性紫斑病	4
発疹	4
多形紅斑	3
蕁麻疹	3
アナフィラキシー様反応	2
全身紅斑	2
特発性血小板減少性紫斑病	2
脳症	2
その他各1件の報告	10
総計	58

小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況

○沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

品 目 名：プレベナー水性懸濁皮下注

製造販売業者：ファイザー株式会社

販 売 開 始：平成22年2月

効 能・効 果：肺炎球菌（血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

販売開始以降の副反応報告状況（平成22年2月～平成22年10月）

副作用報告例数：42例

企業出荷数量：1,260,808本

推定接種者数：70万人※

（※企業が実施したサンプリング調査により得られた年齢階層の割合を基に、出荷数量より推定した数）

副反応名	件数
発熱	17
白血球数増加	4
痙攣	3
血小板減少性紫斑病	3
発疹	3
熱性痙攣	2
特発性血小板減少性紫斑病	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
アナフィラキシー様反応	2
多形紅斑	2
嘔吐	2
中耳炎	2
C-反応性蛋白増加	2
注射部位紅斑	2
その他各1件の報告	16
総数	64

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時 特例交付金の概要について

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金について

趣旨

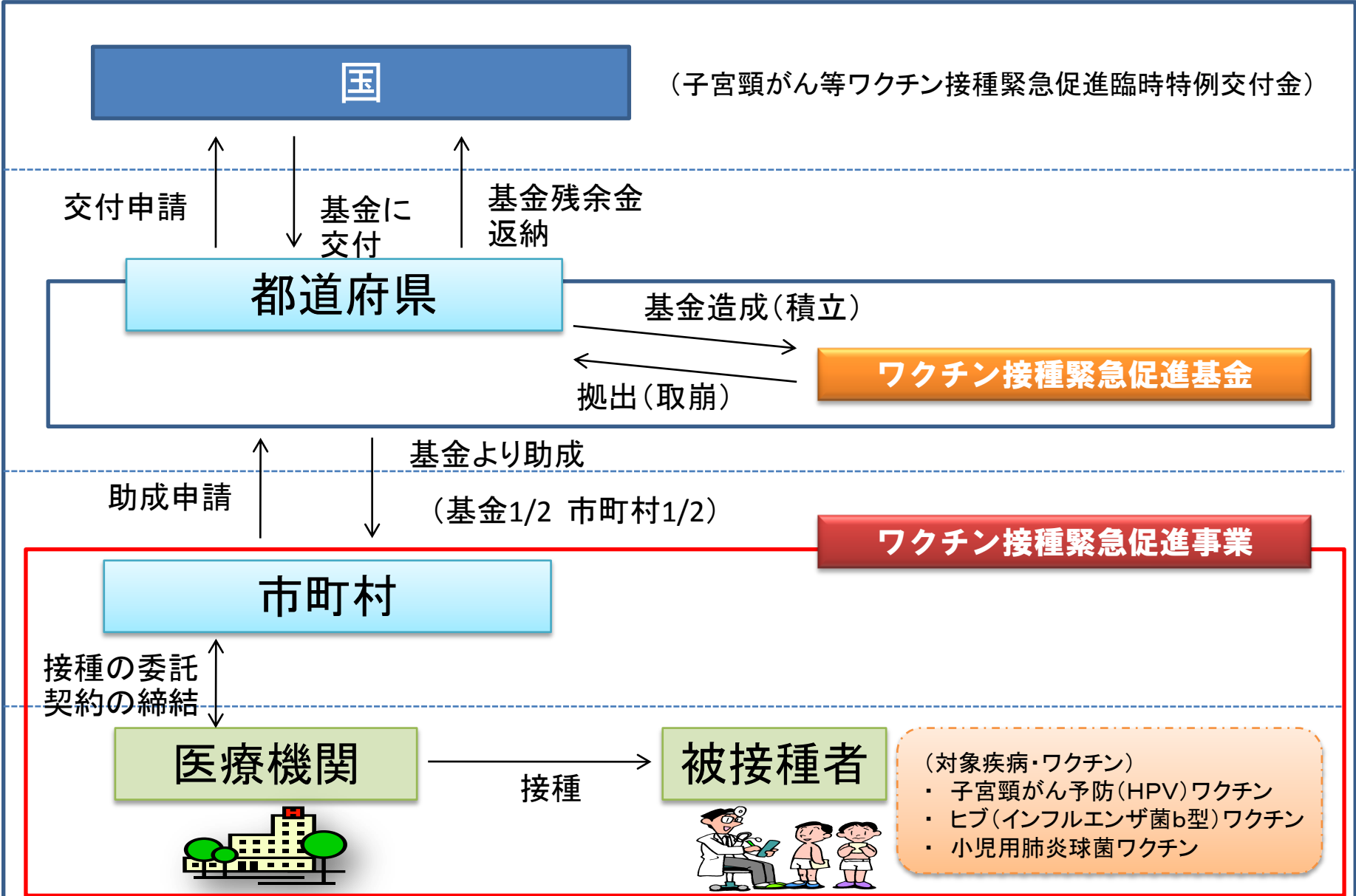
- 予防接種部会における意見書（10月6日）や、国際動向、疾病の重篤性等にかんがみ、子宮頸がん予防（HPV）ワクチン、ヒブ（インフルエンザ菌b型）ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンは、予防接種法上の定期接種化に向けた検討を行うこととしている。
- これを踏まえ、対象年齢層に、緊急にひととおりの接種を提供して、これらの予防接種を促進するための基金を都道府県に設置し、補正予算において必要な経費を措置する。

事業概要

■基金の助成範囲等

- 基金の対象疾病・ワクチン : 子宮頸がん予防（HPV）ワクチン
ヒブ（インフルエンザ菌b型）ワクチン
小児用肺炎球菌ワクチン
- 基金の設置 : 基金は、都道府県に設置し、市町村の事業に対し助成する
- 負担割合 : 国1／2、市町村1／2（都道府県事務費1／2は都道府県負担）
※公費カバー率9割：市町村における柔軟な制度設計は可能
- 基金の期間 : 平成22年11月26日（補正予算成立日）～平成23年度末まで
※補正予算成立日から適用
- その他 : 被害救済に万全を期するため、助成対象事業には民間保険への加入、健康被害副反応報告が行われるための措置を講じることを要件とする
※平成23年度予算概算要求に計上している子宮頸がん予防対策強化事業は取り下げ

事業スキーム(大まかなイメージ)



平成22年度補正予算における積算内訳

積算内訳

総ワクチン接種費用 215,922百万円…①

	平成22年度	平成23年度	合計
・HPV	10,677百万円	58,052百万円	68,729百万円
・ヒブ	4,382百万円	56,086百万円	60,468百万円
・肺炎球菌	6,971百万円	79,753百万円	86,724百万円

※0.9（公費カバー率）を乗じた額

事務費 1,150百万円…②

	平成22年度	平成23年度	合計
・都道府県分	66百万円	202百万円	269百万円
・市町村分	235百万円	647百万円	881百万円

〈公費カバー率0.9の考え方〉

○国として公的負担措置を講ずる範囲としては、現行の予防接種制度（予防接種法の「実費徴収できる」規定）の考え方を踏まえ、児童手当のカバー率（対象児童のいる世帯の9割）等も勘案して、積算上90%のカバー率を設定し、その額の範囲内で助成。

○ただし、市町村において、その実情に応じて柔軟に運用して差し支えない。

補正計上額

$$\begin{array}{r} 217,072\text{百万円}(\text{①}+\text{②}) \\ \text{総事業費} \end{array} \times \frac{1}{2} \text{ 補助率} = \begin{array}{r} 108,536\text{百万円}(\text{国庫負担分}) \\ 108,267\text{百万円}(\text{市町村負担分})\text{※} \\ 269\text{百万円}(\text{都道府県負担分})\text{※} \end{array}$$

※平成22年度分については、地方交付税の追加交付により対応

本事業の接種の対象者について

子宮頸がん予防(HPV)ワクチン

【接種対象者】 中学校1年生（13歳相当）～高校1年生（16歳相当）の女子：3回接種
（例外として、小学校6年生（12歳相当）の女子も対象とすることも可能〔この場合の助成対象範囲は最大4学年内までとする〕）

標準的な接種パターン

- ・ 中学1年生（13歳相当）の女子に3回接種

キャッチアップ（標準的な接種パターン以外）

- ・ 中学2年生（14歳相当）～高校1年生（16歳相当）の女子に3回接種

※子宮頸がんの原因となるHPVが主に性交渉で感染することから初回性交渉前に接種することが推奨されること、ワクチンの予防効果の持続期間が確立していないこと等から、専門家の総合的な議論を踏まえ設定

ヒブ(インフルエンザ菌b型)ワクチン

【接種対象者】 0～4歳の乳幼児

標準的な接種パターン

- ・ 生後2か月以上7か月未満に開始：3回接種（初回）、3回接種からおおむね1年の間隔に1回接種（追加）

キャッチアップ（標準的な接種パターン以外）※以下のようにすることができる

- ・ 生後7か月以上12か月未満に開始：2回接種（初回）、2回接種から概ね1年後に1回接種（追加）
- ・ 1歳以上5歳未満に開始：1回接種

※ヒブワクチンの添付文書に基づき設定

小児用肺炎球菌ワクチン

【接種対象者】 0～4歳の乳幼児

標準的な接種パターン

- ・ 生後2か月以上7か月未満に開始：3回接種（初回）、3回接種から60日以上の間隔に1回接種（追加）

キャッチアップ（標準的な接種パターン以外）※以下のようにすることができる

- ・ 生後7か月以上12か月未満に開始：2回接種（初回）、2回接種から60日以上の間隔に1回接種（追加）
- ・ 生後12か月以上24か月（1歳）未満に開始：2回接種（60日以上の間隔）
- ・ 2歳以上5歳未満に開始：1回接種

※侵襲性肺炎球菌感染症は24か月未満の小児において最大となること、世界保健機構（WHO）の勧告等を踏まえ設定

※接種対象者の年齢の範囲で市町村が独自で接種年齢を設定することは可能

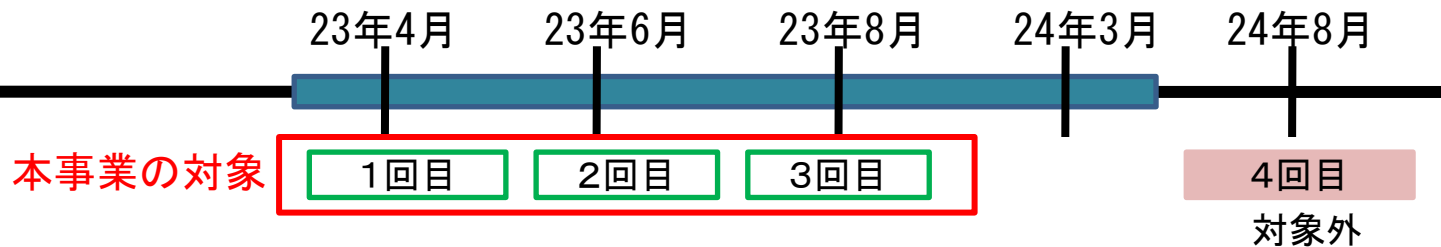
本事業の対象となる接種の範囲について

【原則】 ※対象となる接種の範囲について、あらかじめ十分な周知が必要

本事業を開始する前に既に1回以上の接種を受けた者は、残りの接種分を本事業の対象とする

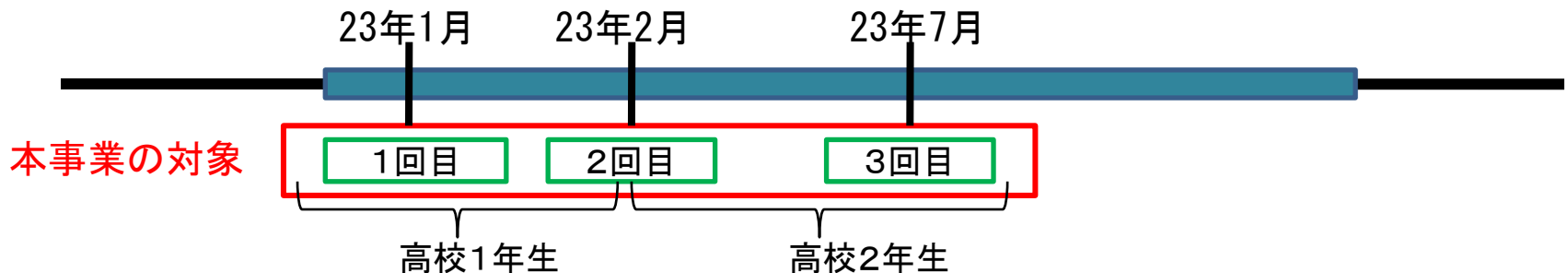


24年度の接種は、本事業の対象とならない



【例外】

子宮頸がん予防ワクチンの接種を受ける高校1年生であって、平成22年度に1回以上の接種を受けた者は、平成23年度において高校2年生になっても、引き続き本事業の対象とする。このため、平成22年度に少なくとも1回の接種を受けていただくよう十分な周知が必要。ただし、発熱又は急性の疾患により接種を受けることができなかった場合については、例外的に、平成23年度において高校2年生となっても、引き続き本事業の対象とする



接種パターンについて

子宮頸がん予防ワクチン

平成22年度

22年度から実施する市町村

中 1 (13歳相当)	中 2 (14歳相当)	中 3 (15歳相当)	高 1 (16歳相当)
1回接種又は 2回接種	1回接種又は 2回接種	1回接種又は 2回接種	1回接種又は 2回接種

(注)接種開始時から6か月間で3回の接種を行うため、2か年間で接種

平成23年度

22年度から実施した市町村

中 1 (13歳相当)	中 2 (14歳相当)	中 3 (15歳相当)	高 1 (16歳相当)	高 2※ (17歳相当)
3回接種	2回接種又は 1回接種(22年度の残り分)	2回接種又は 1回接種(22年度の残り分)	2回接種又は 1回接種(22年度の残り分)	2回接種又は 1回接種(22年度の残り分)
3回接種	3回接種	3回接種	3回接種	

23年度から実施する市町村

※ 22年度に高校1年生(16歳相当)の者であって、22年度に1回又は2回の接種を行ったものは、23年度において残りの接種分を対象とする

ヒブワクチン・小児用肺炎球菌ワクチン

平成22年度

22年度から実施する市町村

0歳	1歳	2歳	3歳	4歳
3回又は2回接種(初回) ※1	1回又は2回接種※2	1回接種	1回接種	1回接種

平成23年度

22年度から実施した市町村

23年度から実施する市町村

0歳	1歳	2歳	3歳	4歳
(3回接種(初回))※1	1回接種(追加接種)又は初回接種の残り分	(1回接種)	(1回接種)	(1回接種)
3回接種(初回)※1	1回又は2回接種※2	1回接種	1回接種	1回接種

※1 2か月齢～7か月齢未満の者は3回接種、7か月齢～12か月齢未満の者は2回接種

※2 ヒブワクチンは1回接種、小児用肺炎球菌ワクチンは2回接種

ワクチン接種緊急促進事業の経過的対応について

実施時期

ワクチン接種緊急促進基金を活用したワクチン接種緊急促進事業の実施については、以下に該当する場合は、平成22年11月26日（補正予算成立の日）から別に定める日（平成22年12月31日）までは、その間の経過的な対応として、実施要領に適合するものとして取り扱うことができるものとする。（実施要領第11関係）

- ①市町村を実施主体（医療機関と接種に関する委託契約を締結等していること）とする事業であり、予診票の整備など、実施要領におおむね準じた形で、予防接種の適正実施のための措置が講じられていること（実施要領第3～第6）
- ②予防接種後副反応が医療機関から市町村へ報告される体制が適切に整備されている（実施要領におおむね準じているなど、適切に副反応の報告を市町村が受けるために必要な措置が講じられている）こと（基金管理運営要領第5、実施要領第7）
※当該副反応に係る報告を受けたものについては、別途、厚生労働大臣に提出
- ③予防接種後健康被害救済に関する民間保険（接種を行った医師等の接種行為により生じた健康被害救済を含む）に加入していること（基金管理運営要領第5、実施要領第8）

11月26日
（国の補正予算成立日）

12月〇日
（委託契約書の変更契約日・要領等の改正日）

- ①実施主体：市区町村
- ②副反応報告：市町村に報告
- ③健康被害救済：加入

- ①実施主体：市区町村
- ②副反応報告：厚生労働省に報告
- ③健康被害救済：加入

ワクチン接種緊急促進事業の適用

- ①実施主体：市区町村
- ②副反応報告：未実施
- ③健康被害救済：未加入

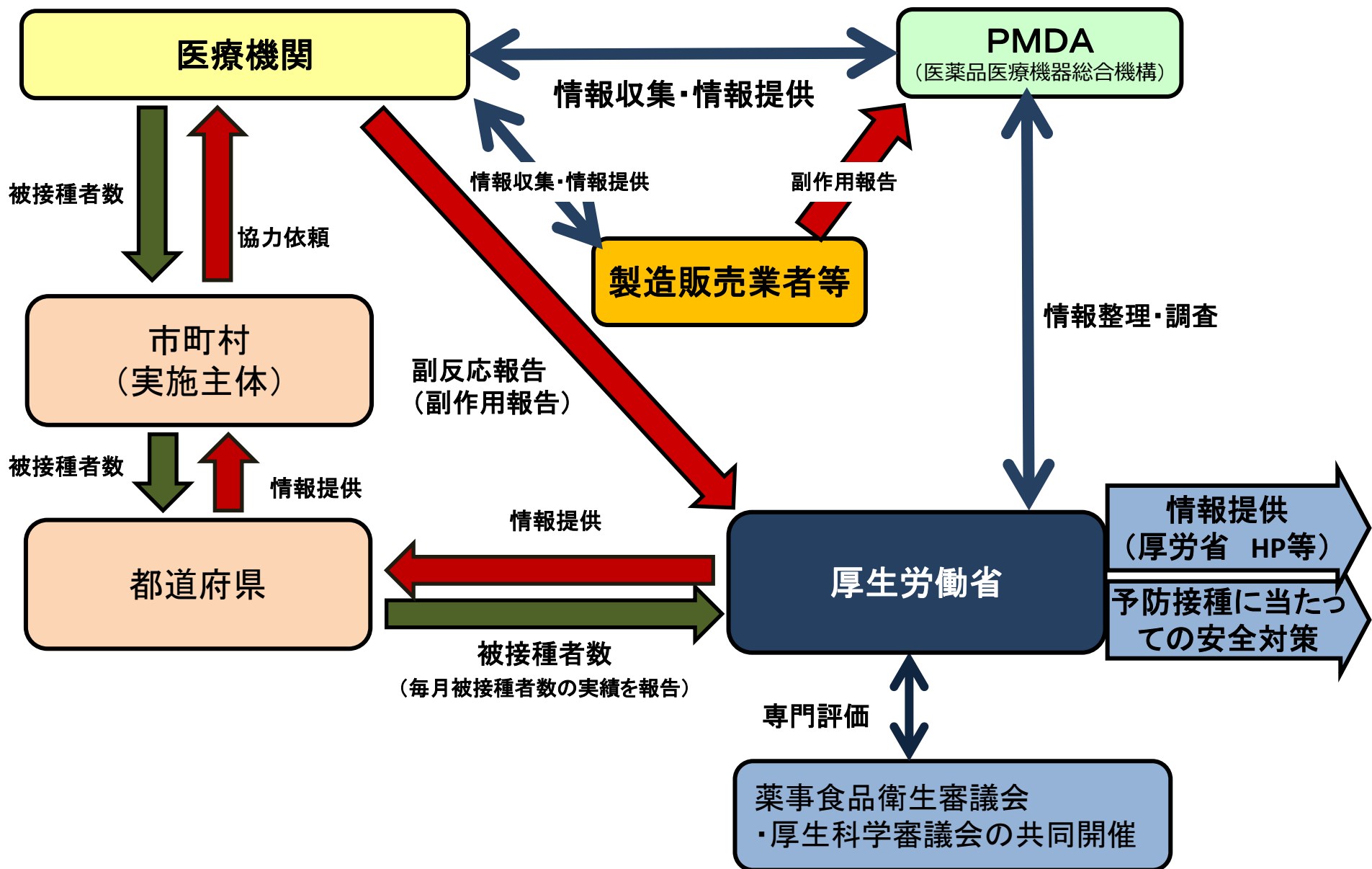
- ①実施主体：市区町村
- ②副反応報告：厚生労働省へ報告
- ③健康被害救済：加入

副反応について、実施要領に基づく報告が行われるための措置が講じられていることが必要

(必要な措置等)

- 市町村長は、子宮頸がん等ワクチンの接種後に副反応を診断した場合における副反応報告書の提出について、委託契約書等に記載し、接種を行う医療機関の適切な報告体制を確保
- 市町村長は、あらかじめ「副反応報告書」及び「副反応報告基準」を管内のすべての医療機関に配布
- 医療機関は、医師が予防接種後の副反応を診断した場合には、副反応の発生について、「副反応報告書」を用いて速やかに厚生労働省に報告
- 当該報告をもって、薬事法に基づく医療機関からの副作用報告（第77条の4の2第2項）とみなす（二重の報告は必要ない）
- 子宮頸がん等ワクチンの予防接種に併せて、定期の予防接種を同時に行った場合は、「定期の予防接種実施要領」の規定にかかわらず、速やかに、当該報告を厚生労働省に報告（二重の報告は必要ない）
- 副反応報告を行った医療機関は、厚生労働省、厚生労働省の依頼を受けた専門家又はPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）等による調査に協力
- 厚生労働大臣が報告事項に関して検討を加えた結果については、都道府県知事を通じて市町村長あて通知することがあるので、この場合においては、市区町村長は、管内の関係機関への周知

ワクチン接種緊急促進事業における予防接種後副反応報告の流れ



副反応報告基準

	臨床症状	接種後症状発生までの時間
(1)	アナフィラキシー	24時間
(2)	急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	21日
(3)	ADEM以外の脳炎・脳症	7日
(4)	熱性けいれん	7日
(5)	無熱性けいれん	7日
(6)	ギランバレー症候群	21日
(7)	その他の神経障害	7日
(8)	血小板減少性紫斑病	28日
(9)	血管迷走神経反射	30分
(10)	肘を越える局所の異常腫脹	7日
(11)	全身のじんましん	3日
(12)	じんましん以外の全身の発疹	3日
(13)	39.0度以上の発熱	7日
(14)	その他の通常の接種では見られない異常反応	—
(15)	上記症状に伴う後遺症	—

健康被害救済

- 市町村長は、子宮頸がん等ワクチンの接種により生じた健康被害について適切に救済するため、予防接種行為に起因する事故への補償を含む保険に加入
- 市町村長は、被接種者が医療機関において子宮頸がん等ワクチンの接種を受け、障害の状態になり、又は死亡した場合において、当該健康被害が子宮頸がん等ワクチンの予防接種を受けたことによるものであると判断した場合は、当該保険に基づき給付
- 市町村長は、医療機関及び被接種者に対し、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）が実施する医薬品副作用被害救済制度があることを周知

経過措置など

市町村が実施主体となって、子宮頸がん等のワクチン接種を行う事業（当該市町村と医療機関との間に、当該予防接種を行う事業に関する契約が締結されているものに限る）についての経過措置

- ① 本事業実施要領第3～6（予防接種に関する周知、接種の場所、予防接種の実施、集団を対象にして行う集団接種の際の留意事項）におおむね準じて、予防接種が適切に行われるために必要な措置が講じられているものについては、別に定める日（※1）までの間であって、本要領による実施が可能となるまでの間は、当該規定に適合するものとして取り扱うことができる。
- ② 本事業実施要領第7の1の(2)(3)及び第7の2（副反応基準に沿った医療機関から厚生労働大臣への副反応報告のための措置）については、別に定める日（※1）までの間で、これらの規定によること（※2）ができるまでの間は、次に該当するものは、当該規定に適合するものとして取り扱うことができる。
 - ・ 当該予防接種を行う事業において、医療機関から当該市町村に対する副反応報告に係る措置（副反応報告基準におおむね準ずる内容であるなど、適切に副反応の報告を受けるために必要な措置）が講じられているものであり、かつ当該市町村が報告を受けた当該副反応に係る報告書の写しを直ちに厚生労働大臣に宛提出するものであること（個人を特定できる部分を除く）。

（※1）平成22年12月31日まで。

（※2）市町村と医療機関の間で接種に関する変更契約又は要領の改正等を終了し、管下医療機関に対して、厚生労働省へ副反応報告が提出されるよう、十分な周知徹底等を図るなど