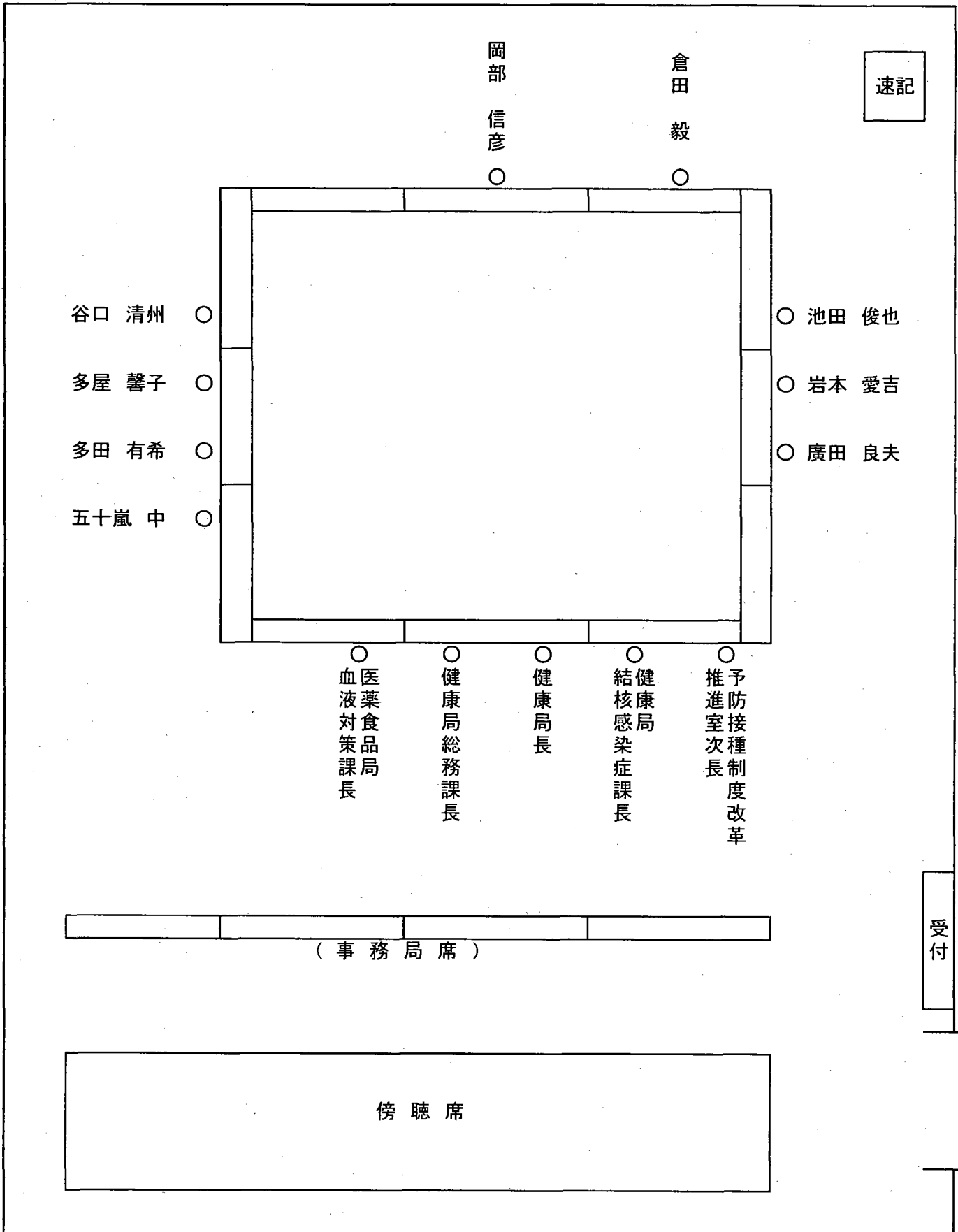


第4回 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会 座席表

日時:平成23年1月18日(火)13:00~15:00

会場:厚生労働省 共用第7会議室(5階)



厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会

第4回ワクチン評価に関する小委員会

平成23年1月18日(火)

13:00~15:00

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

- ・肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用)
- ・水痘ワクチン
- ・おたふくかぜワクチン
- ・B型肝炎ワクチン

(2) その他

3 閉会

○ 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 改定版（案）(H. 23. 1. 18)
- 資料 5－1 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）作業チーム報告書（案）
- 資料 5－2 水痘ワクチン作業チーム報告書（案）
- 資料 5－3 おたふくかぜワクチン作業チーム報告書（案）
- 資料 5－4 B型肝炎ワクチン作業チーム報告書（案）
- 資料 6－1 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）について（案）
- 資料 6－2 水痘ワクチンについて（案）
- 資料 6－3 おたふくかぜワクチンについて（案）
- 資料 6－4 B型肝炎ワクチンについて（案）

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
廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科教授
○宮崎 千明	福岡市立西部療育センター長

◎委員長

○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

- 1月18日 作業チームからの報告・小委員会検討②
- ・成人用肺炎球菌ワクチン
 - ・水痘
 - ・流行性耳下腺炎
 - ・B型肝炎

- 次々回 作業チームからの報告・小委員会検討③
- ・百日せき
 - ・ポリオ

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	慶応義塾大学医学部感染制御センター長
大石 和徳	大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター特任教授
大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師
杉森 裕樹	大東文化大学大学院 スポーツ・健康科学研究科 教授

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、重症化の防止が期待される者の規模

 - ・ 感染力の程度や、予防できる疾病の特性からみた社会全体としての影響

< 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

等

ワクチン接種の費用対効果推計法 改定版（案）（H. 23. 1. 18）

【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。次の合計に消費税 5% を加えた金額とする。

①ワクチンの希望小売価格

②初診料 2, 700 円（6 歳未満のときは、乳幼児加算 750 円をプラス）

③手技料 180 円

④生物製剤加算 150 円

(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）

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や、検診や診療を受けるため医療機関に出向くための交通費については考慮しない。

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考慮しない。

②費用便益分析では、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

過大評価を避けるために、賃金センサスの女性（全体）の平均月収 228,000 円を使用する。

【分析期間と割引率】

分析期間は原則として生涯とするが、費用対効果への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。割引率は年率 3% とし、0～5% で感度分析を行う。

【接種率】

（１）現状の接種率

現状の接種率がある程度把握されているワクチンについては、そのデータを用いる。

導入後間もないことなどにより現状の接種率が十分把握されていないワクチンについては、0%とする。

（２）定期接種後の予想接種率

小児期に接種されるワクチンについては、2008年麻疹ワクチン接種率を参考に設定する。

（第1期（1歳）94.3%、第2期（5歳）91.8%、第3期（中1）85.1%、第4期（高3）77.3%）

小児期以外に接種するワクチンについては、原則として100%を用いる。

【分析手法】

費用効果分析を基本とし、可能な場合には費用比較分析および費用便益分析を行う。

（１）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質調整生存年(QALY)を算出することにより、1QALY獲得あたりの増分費用効果比(ICER)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。

（２）費用比較分析

社会の視点で実施し、定期接種導入前と定期接種導入後における費用の比較を行う。費用には保健医療費のほか、看護・介護者等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。

（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、本人の生産性損失、看護・介護者等の生産性損失を含む。

【効用値】

質調整生存年の算出に際してのQOLウェイト（効用値）は、分析対象とする感染症に関連した疾病・病態ならびにワクチンの副反応による効用値の低下のみを考慮することとし、当該感染症やワクチンと無関係の疾病・病態については考慮しない。当該感染症に関連した疾病・病態やワクチンの副反応が存在しない場合には、年齢・性別によらず効用値を1と設定する。

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

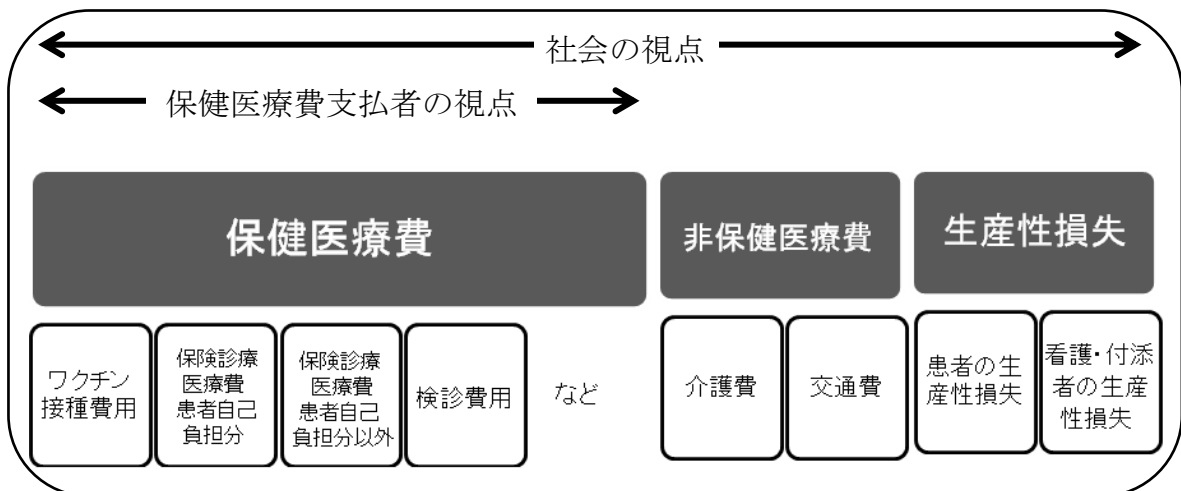
保健医療費には含まれないが、病気のために実際に支出された費用。例えば、介護の費用や、医療機関までの交通費など。

□ 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」 (morbidty 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、難聴の状態でも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。

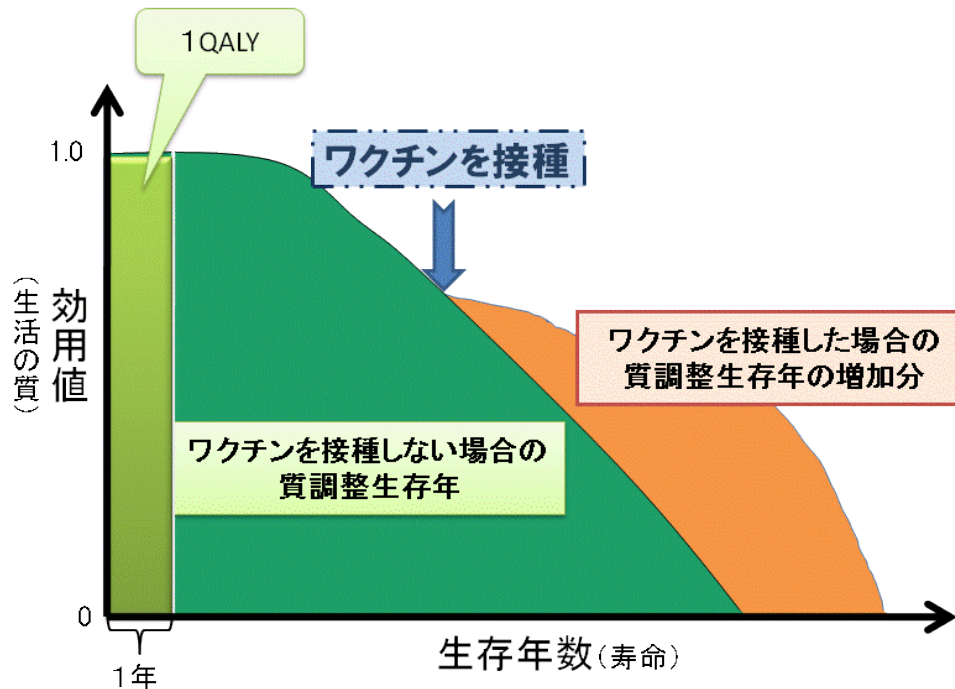
■ 費用便益分析 (cost-benefit analysis: CBA)

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 定期的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

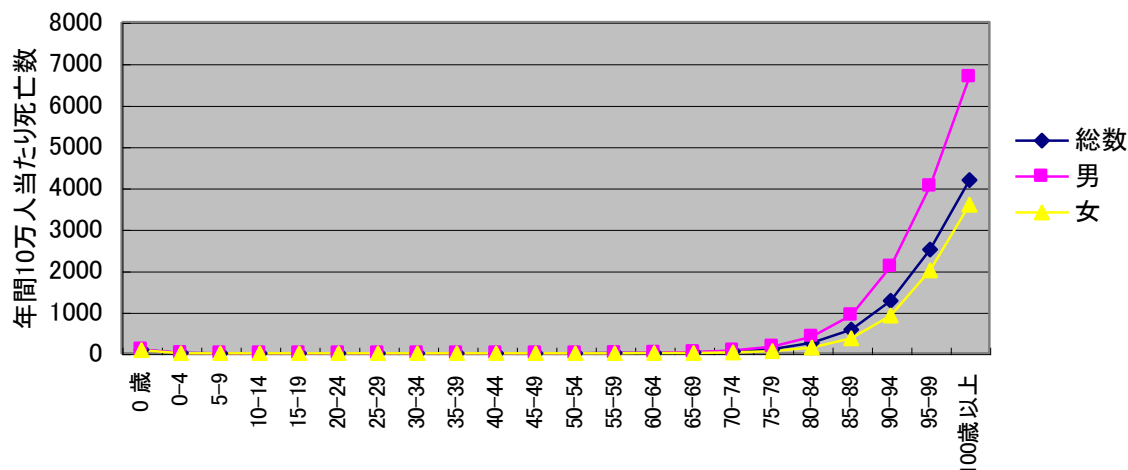
**肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）
作業チーム報告書（案）**

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

- 1 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用)の考え方
- 2 生物学的製剤基準上の名称: 肺炎球菌ワクチン
- 3
- 4 1. 対象疾病の影響について
- 5 対象疾病
- 6 ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による感染症（侵襲性感染[本来であれば菌
- 7 が存在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態]と肺炎の両方を
- 8 含む）
- 9
- 10 (1) 対象疾病の個人および社会に対する影響
- 11 ① 臨床症状
- 12 i) 臨床症状と経過
- 13 肺炎により食思不振、咳漱、喀痰、発熱、呼吸困難などが見られるが、特に高
- 14 齢者では、これらの症状がはっきりと現れない場合がある。菌血症/敗血症では
- 15 発熱を主症状とするが、感染増悪にともない血圧低下、DIC、臓器不全にいたる
- 16 場合もある。
- 17
- 18 ii) 鑑別を要する他の疾患
- 19 他の細菌による呼吸器感染、他の細菌による菌血症
- 20
- 21 iii) 検査法
- 22 培養、尿中抗原検査、PCR (体外診断薬としてキット化されたものは無い)
- 23
- 24 ② 疫学状況
- 25 i) わが国における状況
- 26 わが国の 10 万人当たり年齢層別の肺炎による死亡率を図 1 に示す(2006 年人口
- 27 動態統計)。

図1 年齢層別肺炎による死亡率



1

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

7

8 ii) 患者数

9 人口当たりの肺炎罹患率は、対象となる群の年齢、生活様式、基礎疾患の有無
 10 により様々である。三重県の高齢者介護施設入所者の場合、90/1000人・年とい
 11 う高い肺炎罹患率肺炎発症が認められている(下記表1参照)。

12

13 iii) 保菌の割合

14 高齢者では3.1%-5.5%の割合で上咽頭に保菌しているという報告がある³。この
 15 菌が何らかのきっかけで、直接下気道に進展すると、気管支炎、肺炎などの下
 16 気道感染を起こす。

17

18 iv) 感染源・感染経路

19 ヒト-ヒトの飛沫感染である。

20

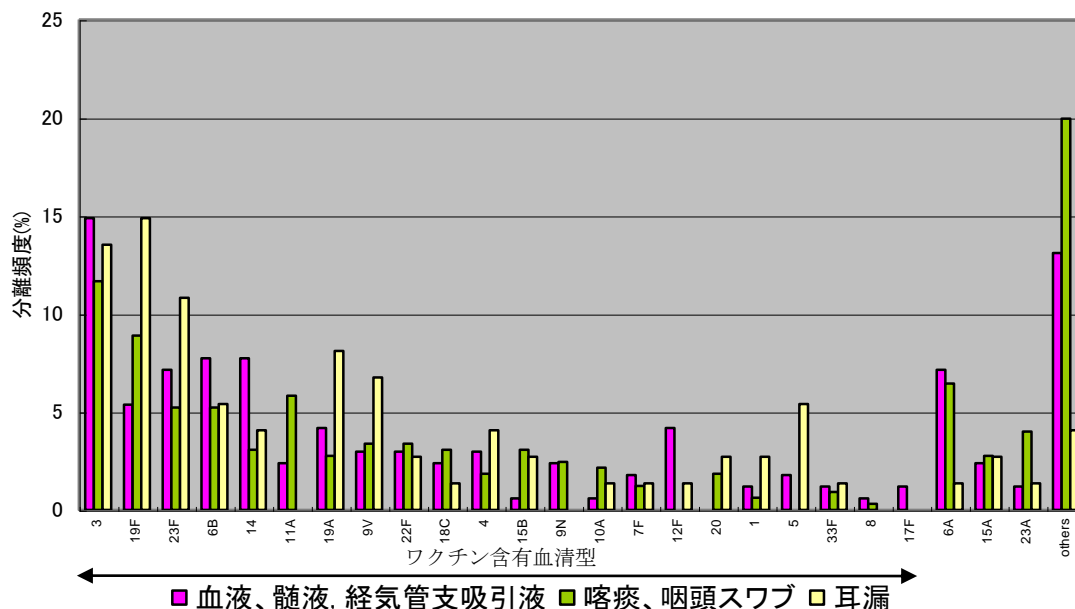
21 ③ 治療法

22 全身管理、抗菌薬の投与。近年、β-ラクタム剤非感受性株の増加に伴い、治療
 23 困難な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
 24 染症治療薬としては使用されなくなっている。

- 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 23 価ポリサッカライドワクチン (2 歳以上、主として高齢者)
- 5 当初 14 価ワクチンとして 1980 年代に開発され、その後、23 価ワクチンとして
- 6 わが国で 1988 年に承認された。2006 年には新製法によるワクチンが承認され
- 7 た。
- 8
- 9 ② 製剤の特性 (23 価ポリサッカライドワクチン)
- 10 成分
- 11 23 種類のポリサッカライド(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,
- 12 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)各 25 µg/dose を含有する注射剤で
- 13 あり、0.25w/v% フェノールを含む。
- 14 成分であるポリサッカライドは、T 細胞非依存性の抗体産生を惹起する。
- 15
- 16 (2) 予防接種の効果
- 17 ① ワクチンのカバー率
- 18 肺炎球菌には 93 種類の血清型があり、ワクチンはそのうちの一部の血清型多糖
- 19 を含む。
- 20 1980 年から 3 年かけて国内で収集された通常であれば無菌である検体、呼吸器
- 21 由来検体、耳漏検体から検出された肺炎球菌の中で、血清型別にみた分離頻度
- 22 を、検体別に図 2 に示す⁴。
- 23

1 図 2 検体別の血清型分布

2



3

4 ワクチンのカバー率は、血液/髄液/経気管支吸引液由来株で 76.2% (128/160)、
 5 喀痰/咽頭スワブ由来株で 66.9% (218/326)、耳漏由来株で 90.5% (67/74)であっ
 6 た。また、2001-2003 年の肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査では市中肺炎患
 7 者由来肺炎球菌 114 株のうち 82.5%がワクチンに含まれる血清型であった⁵。
 8 2006-2007 年に全国で分離された成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌 301 株の
 9 血清型分布の調査では、85.4%がワクチンに含まれる血清型であった⁶。近年、
 10 成人侵襲性感染から血清型 12F 肺炎球菌が全国的に分離されている。この分離
 11 菌は、パルスフィールドゲル電気泳動解析により、単一のクローンに由来する
 12 ものであることが示されている (<http://strep.umin.jp/>)。12F は肺炎球菌ポリサ
 13 ッカライドワクチンに含まれる血清型である。

14

15 ② コホート研究により示されたワクチンの効果

16 i) 二重盲検試験

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

23 表 1 肺炎球菌ワクチンによる肺炎防止効果(1000 人・年あたり罹患率)

	ワクチン接種群(n=502)	ワクチン非接種群(n=504)	減少率(%)(95%信頼区間)	P 値
すべての肺炎	55	91	44.8 (22.4-60.8)	0.0006
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8 (32.1-80.7)	0.0015

1

2 表 2 肺炎球菌ワクチンによる、肺炎を原因とする死亡に対する減少効果

	ワクチン接種群(n=502)	ワクチン非接種群(n=504)	P 値
すべての肺炎による死亡	13/63 (20.6%)	26/104 (25.0%)	0.5181
肺炎球菌性肺炎による死亡	0/14 (0%)	13/37 (35.1%)	0.0105

3

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

9

10 ii) オープンラベル無作為比較試験

11 わが国で、786 人の 65 歳以上の高齢者を肺炎球菌ワクチン接種群 (394 人) と
12 非接種群(392 人)に割り付け、2 年間のすべての肺炎による入院について比較検
13 討した結果を表 3 に示す(文献 7, Table3 より編集)。両群とも全例でインフルエ
14 ンザワクチンの接種が行われている。この試験では、肺炎球菌ワクチン接種に
15 よる、75 歳以上、歩行困難者のカテゴリーにおけるすべての肺炎による入院頻
16 度の有意な減少効果が示されている。しかし、65 歳以上のカテゴリーでは有意
17 差は見られていない。なお、両群のすべての肺炎による死亡には差を認めなか
18 った。

19

20

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

	ワクチン接種 種群	ワクチン非接種 種群	減少率(%) (95%信頼区間)	P値
65歳以上	60/391	76/387	27.3 (-16.3-55.8)	0.183
75歳以上	46/261	67/242	41.5 (2.7-65.5)	0.039
歩行困難者	16/63	42/65	62.7 (25.7-82.1)	0.005

3

4 iii) 後ろ向きコホート研究

5 iii-1) 米国において、47,365人の65歳以上の高齢者(26,313人がワクチン接種者、
6 21,052人が非接種者)を3年間にわたり観察し、市中肺炎による入院、外来で治
7 療した肺炎、菌血症を伴う肺炎を指標に、肺炎球菌ワクチンの効果を検討した
8 結果を表4に示す(文献8、Table 2より編集)。

9 表4 65歳以上高齢者に対する肺炎球菌ワクチンによる効果
10 (1000人・年あたりの数)

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

11

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

1
 2 iii-2, 3) 肺炎の重症度を比較した研究としては以下のものがある。
 3 iii-2) 1999年から2003年に米国で市中肺炎により入院した患者さんの入院後の
 4 死亡率は、ワクチン接種者(7320人、年齢71.7±16.6)のほうが非接種者(14585人、
 5 年齢73.5±18.8)よりも低い(入院後72時間以内の死亡、相対危険率0.23 [95%信
 6 頼区間0.18-0.30]; 入院後72時間より後の死亡、相対危険率0.39 [95%信頼区間
 7 0.34-0.46])⁹。
 8 iii-3) 2000年から2002年にカナダで市中肺炎により入院した患者さんの入院後
 9 の死亡率ないし集中治療室への入室は、ワクチン接種者(760人、65歳以上88%)
 10 のほうが非接種者(2655人、65歳以上60%)よりも低い(オッズ比0.62 [95%信頼
 11 区間0.42-0.93])¹⁰。

12
 13 iv) 前向きコホート研究 (インフルエンザワクチンとの併用効果)
 14 スウェーデンで行われた65歳以上の高齢者を対象とした前向きコホート研究で、
 15 インフルエンザワクチン単独接種群(29,346人)、肺炎球菌ワクチン単独接種群
 16 (23,249人)、両方接種群(72,107人)、両方とも非接種群(134,045人)における、
 17 インフルエンザによる入院、肺炎による入院、すべての血清型の肺炎球菌によ
 18 る侵襲性感染症による入院の数を比較した結果を表5に示す(文献11、Table3
 19 より編集)。

20
 21 表5 ワクチン接種状態による10万人あたりの入院数の比較

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

22 10万人当たり入院数の下にワクチン非接種群に対するオッズ比、95%信頼区間、
 23 P値を示している
 24 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用接種群において、非接種群に

1 対して肺炎による入院の減少が見られている。

2

3

4 (3) 予防接種の目的

5 効能・効果（添付文書記載）

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

8 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防（保険適用）

9 肺炎球菌による感染症の予防

- 10 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
- 11 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の
- 12 基礎疾患のある患者
- 13 高齢者
- 14 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なく
- 15 とも14日以上の余裕のある患者

16

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

19

20 (4) 安全性

21 安全性に関する情報を表6に示す。

22 表6 国内臨床試験で見られた副反応の頻度（添付文書記載）

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

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

26

27 再接種

28 米国ACIPは65歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後5年経過した場合
29 には再接種を推奨している¹²。日本では、再接種が禁忌とされていたが、2009

1 年 10 月添付文書が改訂され、過去に多価肺炎球菌ポリサッカライドワクチンを
2 接種されたことのある者が接種不適合者より削除され、接種要注意者とされた
3 ことにより再接種が可能となった。ただし、過去 5 年以内に、多価肺炎球菌莢
4 膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種によ
5 り注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程
6 度が強く発現すると報告されていることから、本剤の再接種を行う場合には、
7 再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行
8 う旨が重要な基本的事項に追加された。

9 国内での再接種による抗体価上昇、副反応に関しては、文献 13 にレビューされ
10 ている。海外での初回接種および再接種後の抗体価推移に関しては文献 14 に記
11 載されている。

12 (5) 医療経済学的な評価

13 ①-1 先行研究 1 (Kawakami ら⁷⁾)

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

19 表 7 65 歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による直接
20 医療費の削減効果 (1 年間)

	ワクチン 接種群	ワクチン非 接種群	削減額 (円) (95%信頼区間)	P 値
65 歳以上	57,385	140,875	76,015 (1,955-149,960)	0.027
75 歳以上	68,655	200,215	124,085 (15,649-232,530)	0.018
歩行困難者	148,350	619,472	283,705 (91,770-475,755)	0.013

21 ①-2 先行研究 2 (Cai ら¹⁵⁾)

22 国内におけるワクチンのコスト、肺炎治療に必要な医療費、入院により失わ
23 れる生産性をもとに、モンテカルロシミュレーションを当てはめワクチンの経
24 済効果を算出した文献がある。ワクチン接種を行った場合、65 歳以上の高齢者
25 100,000 人のコホートシミュレーションの結果、非接種に比して延長される余命
26 1 年あたりにかかる費用効果比(CER)がインフルエンザワクチン単独だと
27 516,332 円でインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用すると
28 459,874 円に減少するという結果となった。この計算には文献 11 で示されたワ
29 クチンの効果が用いられている。

② 医療経済評価の文献レビュー

その他の成人の肺炎球菌感染症に対する先行研究として、肺炎球菌ワクチン（成人用）の導入もしくは皆接種制度（universal vaccination）を実施した場合の医療経済的評価が多く行われている。PubMed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究を表 8 に示した。医療提供者の視点で分析を行った結果（高齢者を対象とするため保健医療費のみを考慮）、成人への肺炎球菌ワクチン接種では、費用対効果に優れるとする報告が多数を占めている。

表 8 その他の肺炎球菌ワクチン（成人用）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	結論
10 European countries Evers 2007 ¹⁶	65 歳以上	IPD 予防、106 万円～272 万円/QALY 獲得(生涯)
5 Europe countries Ament 2000 ¹⁷	65 歳以上	IPD 又は肺炎予防、126 万円から 379 万円/QALY 獲得(生涯)
Italy Merito 2007 ¹⁸	65 歳以上	髄膜炎又は感染性肺炎予防、398 万円/感染予防、268 万円/生存年延長(5 年間)
UK Mangtani 2005 ¹⁹	64 歳以上	髄膜炎又は非感染性肺炎予防、73 万円/生存年延長(10 年間)
UK Melegaro 2004 ²⁰	65 歳以上	IPD 予防、全高齢者の場合は 112 万円/生存年延長、ハイリスク者のみに限定した場合は 125 万円/生存年延長(生涯)
US Smith 2008 ²¹	50 歳以上	IPD 予防、65 歳で 1 回接種の場合 28 万円/QALY 獲得、50、60 歳で 2 回接種の場合 193 万円/QALY 獲得、50 歳から 80 歳まで 10 年おきに 4 回接種の場合 558 万円/QALY 獲得(生涯)
US Sisk1997 ²²	65 歳以上	IPD 予防、全高齢者において費用削減できる(生涯)

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

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）

スウェーデン 1206 円、アメリカ 1324 円、フランス 1906 円、イギリス 1998 円、スコットランド 1998 円、スペイン 1998 円、デンマーク 2250 円、オランダ 2354 円、ベルギー 2400

1 円、イタリア 3307 円、ドイツ 3456 円

2
3 ③ 厚生労働科学研究班による分析

4 平成 21 年の 65 歳 (174.7 万人)、70 歳 (132.0 万人)、75 歳 (125.1 万人)、
5 80 歳 (97.8 万人)、85 歳 (59.8 万人) の人口コホートを対象に、肺炎球菌ワク
6 チン (成人用) を投与した場合 (接種率 100%) と投与しなかった場合 (接種率
7 0%) の QALY (quality-adjusted life year) 並びに医療費の比較を行った。Sisk
8 ら²² が米国で構築したマルコフモデルを参考に図 3 に示す分析モデルを作成し
9 た。肺炎球菌による感染症として肺炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化する
10 と仮定して分析を行った。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」
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」に従
12 い分析期間は 5 年間、割引率は年率 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、医療費に関しては高齢者のため非保健医
14 療費および生産性損失 (罹患並びに死亡による損失) は考慮せず、保健医療費
15 のみの比較とした (支払者の視点)。その他、移行確率、医療費等に関するデー
16 タは国内で実施された 65 歳以上の高齢者を対象にしたオープンラベル無作為比
17 較試験⁷ (65 歳から 80 歳コホート) 並びに高齢者介護施設入所者を対象にした
18 二重盲検試験² (85 歳コホート) に従った。ワクチン接種は 1 回のみとし、ワ
19 クチンの効果は Sisk ら²² の報告に従い、年々低下するものとした。なお、ワ
20 クチンの効果は肺炎の罹患率減少のみで、死亡率には影響しない (罹患しない場
21 合の死亡率は各年齢コホートの生命表に従い、男女の平均値を用いた)、また、
22 すべての対象者がインフルエンザワクチンを毎年接種していると仮定した。

23 その結果を表 9 に示す。効果に関しては、肺炎に感染した場合の効用値 0.85
24 を用いて QALY を計算した。その結果、各年齢コホートでは合計で 5,590QALY
25 (65 歳コホート)、4,356QALY (70 歳コホート)、6,380 QALY (75 歳コホート)、
26 4,010QALY (80 歳コホート)、1,854 QALY (85 歳コホート) を獲得出来るこ
27 とが示された。

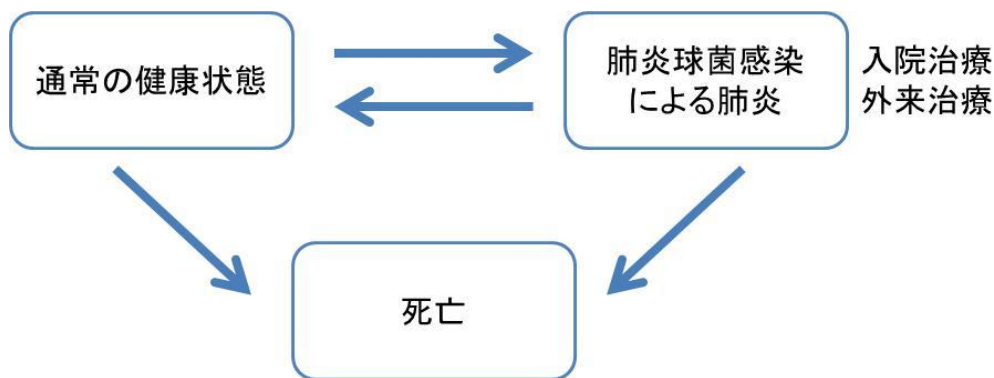
28 一方、医療費に関してはワクチン投与によって肺炎の外来医療費、入院医療
29 費が減ることにより、接種率 100% の場合、各年齢コホート 1 人当たり 12 万円
30 から 33 万円削減出来ることが示された。これにコホート全体の人数を掛け合わ
31 せると、65 歳コホートで 4,874 億円、70 歳コホートで 3,438 億円、75 歳コホ
32 ートで 4,188 億円、80 歳コホートで 2,100 億円、85 歳コホートで 705 億円が削
33 減されると計算できる。いずれの年齢コホートにおいても、ワクチン接種費を
34 ワクチン代と接種代を合わせて 1 回 8,264 円 (消費税 5% を含む) とした場合、
35 ワクチン接種費 (総額 65 歳コホート 144 億円、70 歳コホート 109 億円、75 歳
36 コホート 103 億円、80 歳コホート 81 億円、85 歳コホート 49 億円) の投入が必

1 要) よりもワクチン投与によって削減できる医療費が上回るため、ワクチン投
 2 与によって総費用の削減が期待できると考えられた。なお、5年以上の予防効果
 3 並びに再接種した場合の効果に関して信頼できるデータがないため、分析期間
 4 を投与後 5 年間に限った経済評価を行った。今後、追加情報が得られた段階で
 5 生涯期間の影響を検討する必要がある。

6 以上より、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン投与により、総費用の削減並び
 7 に健康アウトカム (QALY) の改善が得られるものと結論づけられた。

8
 9

図3 マルコフモデル (成人用モデル)



10
 11

表9 肺炎球菌ワクチン (成人用) の費用対効果推定

12
 13

1) 65 歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 174.7 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	144	0	144
医療費	146,478	425,486	-279,008	2,559	7,433	-4,874
総費用	154,742	425,486	-270,744	2,703	7,433	-4,730
QALY	4.5470	4.5438	0.0032	794.3609	793.8019	0.5590

14 感度分析で割引率を 0%から 5%の間で変化させた場合、総費用は 4,499 億円~5,115 億円
 15 の削減となる。効果に関しては文献 7 の 65 歳以上の集団データを使用して推定した。

16
 17

2) 70 歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 132.0 万人		
	(円, QALY)			(億円, ×10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	109	0	109
医療費	136,950	397,400	-260,450	1,808	5,246	-3,438

総費用	145,214	397,400	-252,186	1,917	5,246	-3,329
QALY	4.4885	4.4852	0.0033	592.4820	592.0464	0.4356

1 感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は2,941億円～3,599億円
2 の削減となる。効果に関しては文献7の65歳以上の集団データを使用して推定した。

3

4 3) 75歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 125.1万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	103	0	103
医療費	245,700	580,437	-334,737	3,074	7,261	-4,188
総費用	253,964	580,437	-326,473	3,177	7,261	-4,084
QALY	4.3711	4.3660	0.0051	546.8246	546.1866	0.6380

5 感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は3,909億円～4,374億円
6 の削減となる。効果に関しては文献7の75歳以上の集団データを使用して推定した。

7

8 4) 80歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 97.8万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	81	0	81
医療費	155,829	370,556	-214,727	1,524	3,624	-2,100
総費用	164,093	370,556	-206,463	1,605	3,624	-2,019
QALY	4.1806	4.1765	0.0041	408.8627	408.4617	0.4010

9 感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は1,491億円～2,162億円
10 の削減となる。効果に関しては文献7の75歳以上の集団データを使用して推定した。

11

12 5) 85歳コホート

	一人当たりとして計算			コホート全体 59.8万人		
	(円, QALY)			(億円, x10,000QALY)		
	投与	非投与	増分	投与	非投与	増分
ワクチン接種費	8,264	0	8,264	49	0	49
医療費	226,387	344,217	-117,830	1,354	2,058	-705
総費用	234,651	344,217	-109,566	1,403	2,058	-655
QALY	3.8774	3.8743	0.0031	231.8685	231.6831	0.1854

1 感度分析で割引率を0%から5%の間で変化させた場合、総費用は632億円～693億円の削
2 減となる。効果に関しては文献2の集団データ（平均年齢85歳）を使用して推定した。

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の接種率について

6 ハイリスクグループ（高齢者、介護施設入所者など）に対する接種率は高く維持
7 する必要がある。しかし、以下のような問題点がある。

8 集団免疫効果

9 ポリサッカライドを成分とするワクチンを接種しても、上咽頭の保菌状態に変
10 化は見られないことから、このワクチンには集団免疫効果はないと考えられて
11 いる²³。

12 予防接種の効果の持続期間

13 ワクチン接種による抗体価は、接種後徐々に低下することが示されている¹⁴。実
14 際の感染防止効果が接種後どれくらいの期間持続するか、詳細は不明である。

16 (2) ワクチンは導入可能か

17 ① 承認および補助の状況

18 2010年現在、日本を含む世界61カ国で承認されている。国内では、2010年5
19 月28日時点で、全国257市町村で接種費用の一部公費負担が行われている。
20 2000年以降の累積出荷量を2010年推計の65歳以上高齢者で割って算出した接
21 種率は7.8%となる。

22 ② 供給体制

23 製造販売会社によると、平成23年度は130～180万本供給可能とのことである。

24 ③ 勧奨される実施要領

25 用法・容量

26 1回0.5mLを筋肉内または皮下に注射する。

28 接種スケジュール

29 単回接種、および添付文書に記載された条件を満たす場合は再接種可

31 4. 総合的な評価

32 (1) インパクトに対する評価

33 成人における肺炎球菌感染症には、侵襲性感染症も認められるものの、その
34 多くは菌血症を伴わない肺炎である。本邦においては、75歳を超えてから肺炎
35 による死亡率は男女ともに急激な増加が見られて、とくに、男性の死亡率では、
36 80～84歳の第3位(919.7人/10万・年)、85～89歳の第2位(2097.7人/10万・

1 年)、90 歳以上の第 1 位(4037.1-9850.0 人/10 万・年)を占める。肺炎球菌による
2 肺炎は、このうち 1/4-1/3 と考えられている。また、わが国においては、高
3 齢者介護施設入所者(平均年齢 85 歳)における肺炎球菌性肺炎の発症頻度が
4 40.7/1000/年と高いことが注目される。これらのデータから成人における、特
5 に高齢者におけるインパクトは非常に大きいと考えられ、これらが実際に高齢
6 者医療の現場や医療費に対しても影響しているのも事実である。

7 (2) ワクチンに対する評価

8 23 価のポリサッカライドワクチン(以降成人用肺炎球菌ワクチン)は 20 年以
9 上の歴史があり、その安全性について大きな疑義はない。効果については、諸
10 外国からの報告では肺炎球菌性肺炎の重症度、死亡率はワクチン群で有意に低
11 下しているという報告がある一方では、肺炎球菌性肺炎に対する予防効果は見
12 られなかったとするものもある。また、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワ
13 クチンの併用接種群においては、すべての肺炎による入院が非接種群に比較し
14 て減少したという報告もある。

15 一方、最近わが国から報告された高齢者施設入所者を対象とした二重盲検試
16 験では、肺炎球菌性肺炎の罹患率、死亡率は肺炎球菌ワクチン群で有意に低下
17 している。また我が国の 65 歳以上の高齢者(平均 78 歳)を対象としたオー
18 ンラベル試験では、75 歳以上、歩行困難者のカテゴリーですべての肺炎による
19 入院に対する有意な減少効果が示されているが、65 歳以上全体では有意な差は
20 見られなかった。

21 これらの PPV23 の効果に関する研究はインフルエンザワクチンとの併用に
22 よるものがほとんどであるが、これは PPV23 の効果は併用した場合に限られる
23 という意味ではなく、相乗効果という意味であり、PPV23 単独使用における効果
24 を否定しているものではない。これらを理解した上で、インフルエンザワクチ
25 ンとの併用が望ましいと考える。

26 医療経済学的には、医療提供者の視点で分析を行った結果(高齢者を対象と
27 するため保健医療費のみを考慮)、成人への肺炎球菌ワクチン接種では、費用対
28 効果に優れるとする報告が多数を占めている。我が国における検討でも、ワク
29 チン接種費をワクチン代と接種代を合わせて 1 回 8,264 円(消費税 5%を含む)
30 とした場合、ワクチン接種費(65 歳コホート 144 億円、70 歳コホート 109 億円、
31 75 歳コホート 103 億円、80 歳コホート 81 億円、85 歳コホート 49 億円)よりも
32 ワクチン投与によ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
33 用削減が期待できると考えられた。Quality of Life を考慮した検討でも、65
34 歳コホート、70 歳コホート、75 歳コホート、80 歳コホート、85 歳コホートで
35 は、それぞれ合計で 5,590QALY、4,356QALY、6,380 QALY、4,010QALY、1,854 QALY
36 を獲得出来ることが示され、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン投与により、費

1 用の削減並びに健康アウトカムの改善が得られるものと結論づけられた。

2 (3) 結論

3 本ワクチンの効果については種々の報告があるものの、我が国のデータにお
4 いて75歳以上で有意に肺炎による入院頻度が低下している事実は注目すべきで
5 あって、今後の更なる高齢化を考慮すれば、我が国において本ワクチンを定期
6 接種に導入することが正当化されると考えられ、これはインフルエンザワクチ
7 ンとの併用が推奨される。

8 (4) 導入にあたっての課題

9 ①これまでの報告によると本ワクチンによる免疫は徐々に減衰していき、免疫
10 のメモリは誘導されない。このため、追加接種の必要性が議論されてきた。米
11 国ACIPは65歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後5年経過した場合には
12 再接種を推奨しており、日本でも2009年10月より再接種が可能となった。
13 しかしながら、再接種は初回接種ほどの抗体価の上昇は認められないとされて
14 おり、再接種の効果については今後も検討されるべきである。

15 ②本ワクチンは肺炎球菌性肺炎の罹患や死亡に対して一定の効果は認められる
16 ものの、その持続期間や免疫原性については今後も改善の余地がある。

17 ③現在、小児においては7価コンジュゲートワクチン（小児用肺炎球菌ワクチ
18 ン）が導入されている国が多いが、これらによって成人におけるワクチン含有血清
19 型の肺炎球菌侵襲性感染症も減少することが報告されている。わが国においても、小
20 児用7価コンジュゲートワクチンの接種率上昇に伴い、同様な変化が予想されるもの
21 の、わが国における成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌株の7価コンジュゲートワク
22 チンによるカバー率は38.5%と低いことにも留意する必要がある⁶。成人肺炎球菌感染
23 症の継続的なサーベイランスと、その結果に基づく本ワクチンの定期的な再評価が必
24 要である。

25 ④各国で13価コンジュゲートワクチンの成人に対する治験が開始されている。
26 わが国における成人由来肺炎球菌のサーベイランスデータおよび知見で得られ
27 る免疫原性のデータに基づき、13価コンジュゲートワクチンと23価ポリサッカ
28 ライドワクチンの接種方法の検討が必要である。

31 参考文献

- 32
- 33 1. 齊藤若奈ほか: 慢性呼吸器疾患患者における23価肺炎球菌ワクチン接種前
34 後の血清型特異抗体濃度の検討. 日本呼吸器学会誌 43:277-281, 2005.
 - 35 2. Maruyama T et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in
36 preventing pneumonia and improving survival in nursing home

- 1 residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ*, E
2 pub, 2010.
- 3 3. Flamaing J et al. Pneumococcal colonization in older persons in a
4 nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc* 58:396-398, 2010.
- 5 4. 福見秀雄ほか：肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究－わが国におけ
6 る血清型分布－ *感染症学雑誌* 58:39-53, 1984.
- 7 5. Oishi K et al Drug-resistant and serotypes of pneumococcal strains of
8 community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*.
9 11:429-436,2006.
- 10 6. Chiba N, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from
11 patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.*
12 138:61-68,2010.
- 13 7. Kawakami K et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine
14 against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal
15 influenza vaccine in Japan. *Vaccine*, 28:7063-7069,2010.
- 16 8. Jackson L et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in
17 older adults. *N Engl J Med* 348:1747-1755, 2003.
- 18 9. Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with
19 reduced death, complications, and length of stay among hospitalized
20 adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*
21 42:1093-1101, 2006.
- 22 10. Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized
23 adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*
24 167:1938-1943, 2007.
- 25 11. Christenson B et al. Additive preventive effect of influenza and
26 pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 23:363-368,
27 2004.
- 28 12. Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases:
29 Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practice.
30 *MMWR* 46:1-23, 1997.
- 31 13. 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
32 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
33 告書
- 34 14. Musher DM et al. Safety and antibody response, including antibody
35 persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with
36 pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J*

1 Infect Dis. 201:516-524, 2010.

2 15. Cai et al. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal
3 vaccines among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci* 52:97-109,
4 2006.

5 16. Evers SM, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for
6 prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update
7 for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*
8 26:531-40, 2007.

9 17. Ament A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older
10 people: a study in 5 western European countries. *Clin Infect Dis*
11 31:444-450, 2000.

12 18. Merito M, et al. Cost-effectiveness of vaccinating for invasive
13 pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy. *Vaccine*
14 25:458-465 2007.

15 19. Mangtani P, et al. An economic analysis of a pneumococcal vaccine
16 programme in people aged over 64 years in a developed country setting.
17 *Int J Epidemiol* 34:565-574, 2005.

18 20. Melegaro A, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.
19 Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in
20 England and Wales. *Eur J Epidemiol* 19:365-374, 2004.

21 21. Smith KJ, et al. Alternative strategies for adult pneumococcal
22 polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*
23 26:1420-1431, 2008.

24 22. Sisk JE, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal
25 bacteremia among elderly people. *JAMA* 278:1333-1339 1997. Erratum
26 in *JAMA* 283:341, 2000.

27 23. Douglas RM et al., Failure of a 14-valent vaccine to reduce carriage in
28 healthy children. *Am J Dis Child* 140:1183-1185, 1986.

29
30
31
32
33
34
35

- 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

10
11 (五十音順)
12
13
14

- 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

水痘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
水痘ワクチン作業チーム**

「ファクトシート追加編」

(1) 水痘ワクチンの費用対効果

① 水痘の社会経済的影響

水痘は学校保健安全法で第二種の学校感染症に挙げられ、すべての発疹が痂皮化するまで学校への出席を停止とするよう定められている。そのため、水痘がもたらす社会経済的影響には、治療に必要な医療費のほかに、家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担（生産性損失）が考えられる。

治療に必要な医療費のうち、外来診療費は平成 16-18 年に某地方都市（人口 8 万人）で行われた質問紙調査から 1 人平均 12,752 円¹⁾、入院診療費は平成 6-10 年愛知県ウイルス感染対策事業調査から 1 人平均 270,080 円²⁾であったと報告されている。

② 水痘ワクチンの費用対効果

ア 文献レビュー

水痘に対する施策として水痘ワクチンの皆接種制度（定期接種化）を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。PubMed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究を表 1 に示した。費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など）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）の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用（ICER [incremental cost-effective ratio, 増分費用効果比] という）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（保健医療費のみで評価する）と 2) 社会の視点（保健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。イギリスの研究を除いて、いずれの研究とも、社会の視点の分析で「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、水痘ワクチンは費用対効果に優れているという結果であった。イギリスの研究は帯状疱疹を含めて評価している点が他とは異なる。水痘ワクチンが帯状疱疹におよぼす影響は十分明らかにされておらず、水痘ワクチンの費用対効果を必ずしも否定する結果とは言えない。

表1 水痘ワクチンの費用対効果に関する研究結果

国 筆頭著者, 年	ワクチン 接種スケジュール	ワクチン 接種単価	分析期間	罹患接種費用比 ①支払者の視点 ②社会の視点
アメリカ Zhou F, 2008 ³⁾	MMRV または水痘ワクチン 12-15 ヶ月+4-6 歳	5,284- 11,720 円	生涯	① 1.00 ② 4.37
イタリア Coudeville L, 2006 ⁴⁾	水痘ワクチン 1-2 歳	4,971 円	30 年間	① 1.3 ※ ② 3.5
スペイン Lenne X, 2006 ⁵⁾	水痘ワクチン 1-2 歳	3,719 円	50 年間	① 1.05 ② 3.67
ドイツ Banz K, 2006 ⁶⁾	水痘ワクチン 1-1.5 歳、11-12 歳	6,395 円	30 年間	① 1.75 ② 4.12
イギリス Brisson M, 2003 ⁷⁾	水痘ワクチン 12-15 ヶ月、12 歳	3,958 円	80 年間	① 0.28 ※ † ② 0.49 ※ †
カナダ Brisson M, 2002 ⁸⁾	水痘ワクチン 1 歳、12 歳	4,910 円	30 年間	① 0.59 ② 5.09
カナダ Getsios D, 2002 ⁹⁾	水痘ワクチン 12 ヶ月	5,411 円	70 年間	① 0.62 ※ ② 1.69 ※
オーストラリア Scuffham P, 2000 ¹⁰⁾	水痘ワクチン 1 歳、12 歳	4,483 円	30 年間	① 0.25 ※ ② -
ニュージーランド Scuffham P, 1999 ¹¹⁾	水痘ワクチン 約 15 ヶ月	6,698 円	30 年間	① 0.67 † ② 2.79 †
日本 菅原, 2006 ¹²⁾	水痘ワクチン 1 歳	5,000- 12,000 円	生涯	① - ② 1< †

2 ワクチン接種単価：ワクチン代と接種代を合わせた接種1回あたりに掛かる費用
3 (平成22年10月4日時点の外国為替レートで日本円に換算した)

4 罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額/予防接種に係る費用増加額」比

5 ※文献から得られた数値をもとに計算した

6 † 調査時点の接種状況との比較 ‡ 帯状疱疹を含めた評価

7

8 イ 厚生労働科学研究班による分析

9 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(班長 池田俊也)は、「ワ
10 クチン接種の費用対効果推計法」にしたがい、水痘ワクチンの定期接種化の費用対効果
11 を評価した。この研究では、平成21年0歳人口による出生コホート(107.8万人)を対
12 象に、水痘ワクチンを任意接種で実施した場合と定期接種で実施した場合に生じ得る、
13 水痘に係る損失QALYおよび費用、ならびに予防接種に係る損失QALYおよび費用を推計
14 した。定期接種の接種スケジュールは1)1歳時に1回接種した場合と2)1歳時と5歳
15 時に2回接種した場合を検討した。

16 疫学データは厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエ
17 ンス総合研究事業)「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究(平成9-12年
18 度、研究代表者 竹中浩治)」「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究
19 (平成13-15年度、研究代表者 竹中浩治)」「(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行
20 性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
21 (平成15-17年度、研究代表者 岡部信彦)」「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症
22 対策に必要な予防接種に関する研究(平成18-20年度、研究代表者 岡部信彦)」研究報

1 告書と関連の論文を参照した。定期接種化以前の任意接種での接種率は平成 17 年の大
2 阪府 20 市町村の調査結果に基づき設定した¹³⁾。定期接種化以後の定期接種での接種率
3 は平成 20 年の麻疹ワクチンの接種実績に基づき、1 歳時 94.3%、5 歳時 91.8%とした。
4 水痘に係る損失 QALY のうち後遺症による損失分は、細菌性二次感染症や中枢神経合併
5 症による長期障害について検討したが、発生率のデータを得られず、たとえ考慮しても
6 費用対効果に有意な影響を与えないと考えられたことから、ゼロとして計算した（後遺
7 症による損失を考慮しないことは予防接種にとってはむしろ控えめな評価になる）。水
8 痘に係る医療費は前述の金額を診療報酬改定率で平成 22 年水準に補正した金額（外来
9 診療費 1 人 12,270 円、入院診療費 1 人 250,780 円）、予防接種費はワクチン代（希望小
10 売価格 4,500 円）と接種代（初診料 2,700 円、手技料 180 円、乳幼児加算 750 円、生物
11 製剤加算 150 円）に消費税 5%を加えた金額として 1 回 8,694 円とした。生産性損失は
12 平成 21 年賃金構造基本統計調査の一般労働女性の賃金平均月額 228,000 円を基に、罹
13 患時の看護に 7 日、接種時の付添に 0.5 日を費やすと仮定して計算した。割引率は費用
14 効果とも年率 3%とした。

15 基本条件での推計結果を表 2 に示した。予防接種費 1 回 8,694 円で 2 回接種した場合
16 にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわ
17 り、費用対効果に優れているという結果であった。

18 費用対効果への影響が大きい予防接種費と割引率に関する感度分析を表 3 に示した。
19 予防接種費 1 回 10,000 円で 2 回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費
20 用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり、費用対効果に優れているという結果
21 であった。
22

1

表2 水痘ワクチンの費用対効果－基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	1,027,838	347,788	152,061
死亡数	7	2	2
後遺症数	0	0	0
水痘に係る損失 QALY	210	63	63
水痘に係る総費用(万円)	6,245,054	2,131,586	967,710
保健医療費	1,206,705	411,267	193,137
生産性損失	5,038,349	1,720,319	774,572
接種数	284,895	1,014,133	2,000,530
副反応数	0	0	0
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用(万円)	333,685	1,230,171	2,293,213
保健医療費	232,195	856,007	1,595,757
生産性損失	101,490	374,164	697,456
費用効果分析(支払者の視点)			
増分費用(万円)	-	-171,626	349,994
罹患接種費用比	-	1.28	0.74
ICER(QALY/万円)	-	優位※	2,387.1
費用比較分析(社会の視点)			
増分費用(万円)	-	-5,009,955	-3,317,816
罹患接種費用比	-	4.59	2.69

2

基本条件：予防接種費1回8,694円、割引率 年率3%

3

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

4

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

5

※罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり優位であるため、

6

ICERを計算しなかった

7

1 表3 予防接種費と割引率に関する感度分析

予防接種費	割引率		1回接種		2回接種	
			支払者の視点	社会の視点	支払者の視点	社会の視点
8,694円	3%	増分費用(万円)	-171,626	-3,216,982	349,994	-3,317,816
		罹患接種費用比	1.28	4.59	0.74	2.69
	0%	増分費用(万円)	-233,241	-3,573,996	384,176	-3,623,017
		罹患接種費用比	1.37	4.92	0.74	2.69
	5%	増分費用(万円)	-136,359	-3,008,369	330,305	-3,137,989
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.74	2.69
5,000円	3%	増分費用(万円)	-436,678	-3,482,034	-229,371	-3,897,181
		罹患接種費用比	2.22	6.51	1.29	3.82
	0%	増分費用(万円)	-502,621	-3,843,377	-249,580	-4,256,772
		罹患接種費用比	2.38	6.99	1.29	3.82
	5%	増分費用(万円)	-398,478	-3,270,489	-217,312	-3,685,606
		罹患接種費用比	2.12	6.24	1.29	3.83
10,000円	3%	増分費用(万円)	-77,918	-3,123,274	554,827	-3,112,984
		罹患接種費用比	1.11	4.15	0.65	2.44
	0%	増分費用(万円)	-138,002	-3,478,758	608,238	-3,398,955
		罹患接種費用比	1.19	4.46	0.65	2.44
	5%	増分費用(万円)	-43,687	-2,915,698	523,913	-2,944,381
		罹患接種費用比	1.06	3.98	0.65	2.44

2 罹患接種費用比：「罹患費用減少額／予防接種費用増加額」比
 3 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

4
 5 参考文献

6
 7 1) 大日康史, ほか. 水痘予防接種定期接種化の費用対効果分析. 厚生労働科学研究
 8 費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎
 9 等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(主任研究者 岡部信彦)」平成
 10 15-17年度総合研究報告書: p127-143, 2006.
 11 2) 浅野喜造, 吉川哲史. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研
 12 究. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、
 13 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(主任研究
 14 者 岡部信彦)」平成15年度総括分担研究報告書: p16-24, 2004.
 15 3) Zhou F, et al. An economic analysis of the universal varicella vaccination
 16 program in the United States. J Infect Dis 2008; 197 Suppl 2: S156-164.
 17 4) Coudeville L, et al. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation
 18 of different scenarios. Pharmacoeconomics 2004; 22(13): 839-855.
 19 5) Lenne X, et al. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results
 20 from a dynamic model. Vaccine 2006; 24(47-48): 6980-6989..
 21 6) Banz K, et al. The cost-effectiveness of routine childhood varicella
 22 vaccination in Germany. Vaccine 2003; 21(11-12): 1256-1267.

- 1 7) Brisson M, et al. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility
2 analysis. Arch Dis Child 2003; 88(10): 862-869.
- 3 8) Brisson M, et al. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada.
4 Vaccine 2002; 20(7-8): 1113-1125.
- 5 9) Getsios D, et al. Instituting a routine varicella vaccination program in
6 Canada: an economic evaluation. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(6): 542-547.
- 7 10) Scuffham PA, et al. The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for
8 Australia. Vaccine 1999; 18(5-6): 407-415.
- 9 11) Scuffham P, et al. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccine
10 to the New Zealand immunisation schedule. Soc Sci Med 1999; 49(6): 763-779.
- 11 12) 菅原民枝, ほか. 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌
12 2006; 80(3): 212-219.
- 13 13) 国立感染症研究所感染症情報センター, NPO 法人大阪新興・再興感染症対策協議会.
14 小児期の予防接種モニタリングシステム構築の試み: 平成 17 年度アンケートによる
15 接種率・罹患率試行調査のまとめ. 日本医事新報 2006; 4283: 64-69.

16
17 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班

18 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

19 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

20 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

21 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

22 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

23 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

24 ○須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

25 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

26 田倉 智之 (大阪大学 医学部)

27 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

28 平尾 智広 (香川大学 医学部)

29 和田 耕治 (北里大学 医学部)

30 (◎班長、○水痘ワクチン担当)

31

1 1. 予防接種の導入により期待される集団免疫効果

2 ウルグアイでは、1999年に12か月児を対象とする定期接種が導入された。導入の効果に
3 よって水痘の患者数は減少したが、接種推奨年齢以外の年齢層でも患者数が減少した¹⁾。

4 また、米国のカリフォルニア、ペンシルバニア、テキサスの3地域において、19～35ヶ月
5 児の接種率が2002年までに81%に向上し、その結果、全年齢層での水痘患者数の減少、
6 とくに1～4歳の水痘患児が入院例も含め著明に減少していることが明らかとなった。この
7 3地域で1995年と2000年の水痘患者数を比較すると、2000年には71～84%の水痘患者の
8 減少が認められている²⁾。

9

10 参考文献

11 1) Quian et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997- 2005.
12 Arch Dis Child 93:845-50, 2008. (ファクトシート (7月7日版) 文献56の再掲)

13 2) Guris et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-United States, 1995-2005.
14 J Infect Dis 197 suppl 2:S71-75, 2008. (ファクトシート (7月7日版) 文献46再掲)

15

16

「評価・分析編」

※以下の文章中に含まれる図表の番号と引用文献番号は、水痘ワクチンに関するファクトシート中の図表番号あるいは参考文献番号である。

1 対象疾病の影響について

(1) 臨床症状

水痘は、ヘルペスウイルス科の α 亜科に属する水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) の初感染により引き起こされる小児に好発する感染性疾患である。その潜伏期間は感染から2週間程度 (10~21日) である。発疹出現の1-2日前から発病初期にかけて70%程度の患者が発熱し、一部の患者では40℃以上となる場合がある。典型的な症例では、皮疹は紅斑から始まり、水疱を形成後、膿疱化し痂皮化して終了する。皮疹は掻痒感を伴い皮疹出現後4日目までは、次々と皮疹が出現するため、紅丘疹、水疱、膿疱など様々なステージの発疹が混在するのが特徴である。皮疹がすべて痂皮化するのに1週間から10日かかり、痂皮が完全に脱落して水痘が治癒したとされるが、集団生活における他者への感染拡大を防ぐために作られた、学校保健安全法の出席停止期間は「水痘の発疹がすべて痂皮化するまで」と定義されている。

多くの感染者は典型的な症状を呈し、自然感染した水痘ワクチン未接種者の診断は、臨床症状により比較的容易である。しかし水痘ワクチン接種者においては、その症状は極めて軽症で非典型的であることが多く、臨床診断が難しい場合が多い。

なお重症例における症状は、小児では合併症によるものが多い、成人では水痘そのものによるものが多い。

妊婦が妊娠初期に感染すると、発生頻度は2%で胎児・新生児に四肢低形成、癍痕性皮膚炎、眼球異常、精神発達遅滞などの重篤な障害を残す先天性水痘症候群を起こす可能性があり人工妊娠中絶に至る場合もある。また妊娠5ヶ月目以降で水痘に罹患した妊婦の児では、帯状疱疹が早期に発症するとされている。出産5日前~出産2日後に妊婦が水痘を発症した場合には、抗ウイルス薬治療が行われない場合、新生児は生後5~10日頃水痘を発症し重症化することが多く、約30%が死亡する。また母親に水痘罹患歴のない生後6ヶ月未満の乳児および新生児が感染すると、移行免疫による軽症化効果が期待されず、重症になる危険性がある。平成22年5月17日 (月) ~5月21日 (金) にスイス国ジュネーブで開催された第63回世界保健総会 (63rd World Health Assembly) において、防止可能な出生時のさまざまな障害を減少させることを目的とした国連決議 (Resolution63.17) が承認され、加盟国に対して可能な施策を早急に立てることを求めている。対応すべき感染症の項目中には、風疹をはじめTORCH症候群のひとつとして先天性水痘感染の減少が盛り込まれている。

悪性腫瘍 (特に化学療法・放射線療法中の白血病)、ネフローゼ症候群、ステロイド薬内服などによる免疫抑制状態など、細胞性免疫機能が低下した者が水痘を発症した場合も、重篤化することが多い。

(2) 疫学状況

① わが国におけるまん延の状況

➤ 患者数

1 水痘は、感染症法に基づく5類感染症定点把握疾患であり、その疫学状況は、全数把握
2 ではなく、感染症発生動向調査の小児科定点により把握されている。ワクチン導入後
3 も、全国約3000箇所の小児科定点からだけで毎年25万人前後の患者が報告されており
4 (水痘ワクチンに関するファクトシート(以下、ファクトシート)7頁:図2、図3)、
5 わが国全体として見た場合には、この数倍に当たる約100万人の患者発生が推定されて
6 いる。

8 > 不顕性感染の感染者数

9 不顕性感染は極めて稀と考えられる。例えば、ワクチン接種歴がなく抗体陰性であつ
10 た15家族19人全員が、発症者と家族構成員の接触から10-33日後に水痘を発症した⁹⁾。
11 また、発症児の兄弟に水痘ワクチンもしくはプラセボを接種した各群13人では、ワク
12 チン群で4人が軽度の水痘を発症したのに対し、プラセボ群のうち12人(92%)が中程
13 度から重度の水痘を発症した¹⁰⁾。

15 > 死亡者数(致命率)

16 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎
17 球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(平成15-17年度)
18 (研究代表者:岡部信彦)」(岡部班)による全国約20,000の内科、泌尿器科、皮膚泌尿
19 器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアンケート調査によ
20 ると(回収率40.9%)、重症化により入院を必要とする者は、平成16年度単年度を例に
21 取ると1年間で1,655人、死亡者は7人把握されており、重症化することも少なくない
22 ことが確認されている²⁾。平成17年度においても、回収率37.3%で水痘に伴う入院1,276
23 人、死亡3人となっている²⁶⁾。従って、年間罹患数100万人程度に対し、最低でも4000
24 人程度が重症化により入院し、20人程度の死亡者数が出ると推定できる。この頻度は、
25 米国でワクチン導入以前に年間罹患患者数400万人に対して約100人の死亡者数があった
26 ことと一致している。

28 > 重症者数(重症化率)、後遺症

29 上記岡部班の調査では、入院患者のうち37.5%が小児で、その半数が水痘に合併症を
30 伴うものであつたのに対し、62.5%を占める成人では、ほとんどが水痘単独であり、死
31 亡者7人のうち4人は成人(2人には基礎疾患なし)であつた。水痘の好発年齢が小児
32 期であることを考慮すると、成人の水痘は小児に比較して水痘そのものとして重症化し
33 やすいと言える。1~14歳で10万人当たり約1例、15~19歳では2.7例、30~49歳では
34 25.2例と成人で重症化する。

35 同じく上記岡部班の調査では、合併症の上位5疾患は、熱性痙攣、肺炎、気管支炎、
36 肝機能異常、皮膚細菌感染症と報告されている。中枢神経系の合併症としては、水痘罹
37 患1万例に10人以下だが、第3~8病日を中心に急性小脳失調症や髄膜炎/脳炎、横断
38 性脊髄炎などの神経合併症が現れる。その80%は治癒するが、20%は後遺症が残るか死亡
39 に至る。広範な脳炎は稀で1万例に2.7人程度とされる⁴⁾。

41 ② 感染源・感染経路

42 > 感染力(基本再生産数)

43 VZVは空気感染、飛沫感染、接触感染により広がり、感染力が非常に強く、90%以上

1 の人が10歳までに発症する。過去の報告では発症年齢のピークは4～5歳とされてきた
2 が、最近では働く母親の増加に伴う乳児期からの保育所などでの集団生活機会の増加に
3 より発症の低年齢化の傾向が見られる²⁴⁾。

4 (3) 対象疾病の治療法

5 治療法の多くはその症状を緩和するための対症療法であり、痒みに対しては抗ヒスタ
6 ミン薬の内服および外用薬としてフェノール亜鉛華リニメント(カチリ)が用いられる。
7 発熱に対しては、必要があればアセトアミノフェン、イブプロフェンの投与が行われ、
8 アスピリンなどのサリチル酸製剤は、Reye 症候群発症との因果関係から使用しない。ま
9 た皮膚の二次感染に対しては抗菌薬の内服、外用などが用いられる。

10 重症水痘、重症化が予測される免疫不全者などに対する治療薬としては、抗ヘルペス
11 ウイルス薬のアシクロビル(ACV)とバラシクロビル(VACV)などがあり、発疹出現から24
12 時間以内であれば、その投与効果が大きいことが臨床治験で示されている。免疫機能が
13 正常な者の水痘の軽症化にもACV、VACVなどの経口投与が有効とされるが、軽症例まで
14 含めた水痘患者に投与する必要はないとして、米国小児科学会(AAP)感染症部会をは
15 じめ米国及び英国でのガイドラインは、抗ウイルス薬投与対象を明確に限定したもの
16 となっている。その理由のひとつとして、ACV、VACVは副作用が少なく耐性ウイルスの出現
17 頻度も低いものの、耐性株が一度出現した場合に使用できる薬剤が毒性の強いフォスカ
18 ルネットなどに限られていることが背景にある。

19 しかし日本においては水痘ワクチンの定期接種が行われていないという現状から、保
20 育園児や幼稚園児を中心とした乳幼児の水痘患者が毎年多数発生しており、重症化予防
21 と症状出現期間短縮を目的としたACV、VACVの投与はかなりの数で使用されているのが
22 実態である。

25 2 予防接種の効果・目的・安全性等について

26 (1) 水痘ワクチンについて

27 世界で唯一、ワクチン産生用として評価が定まり、わが国のみならず欧米でもワクチ
28 ン産生用に用いられている水痘に対するワクチンは弱毒生ワクチン(岡株)である。こ
29 のワクチンは、岡という名前の水痘患児の水疱液からヒト胎児細胞により分離されたウ
30 イルス株を、34℃でヒト胎児肺細胞11代、モルモット胎児細胞12代継代後、ヒト2倍
31 体細胞のWI-38に3代、MRC-5に2代継代したものをマスターシードとしている。この
32 弱毒生水痘ワクチン(岡株)は、シードロット管理が採用された日本最初のワクチンであ
33 る。わが国では一般財団法人阪大微生物病研究会が製造し、田辺三菱製薬株式会社から
34 発売されている。開発当初は有効な抗ウイルス薬がなく、1987年に認可された時点では、
35 水痘が致命的となる白血病などの免疫不全のハイリスク患児で生後12ヶ月以上の感染
36 防止を主目的にしていた。その後、健康小児も接種対象に加えられ、2004年には、免疫
37 能が低下した高齢者を接種対象にして細胞性免疫の増強にも適用可能とされた。乾燥弱
38 毒生ワクチンの製剤としての製造は、弱毒ウイルス岡株を感染させたヒト2倍体細胞を
39 超音波処理し、その遠心上清をワクチン原液としている。これを、小分けしたものを凍
40 結乾燥したものである。

42 (2) 水痘ワクチンの効果について

43 ① 重症化防止効果

1 米国の水痘ワクチン定期接種導入前後の疫学成績を見ると、水痘ワクチン導入に伴い
2 水痘関連の劇症型 A 群溶連菌感染症や、水痘関連入院症例数、死亡率の減少（ファクト
3 シート 13 頁：図 4）が明らかになっている^{47）、48）}。

4 5 ② 感染防止効果

6 水痘ワクチンの抗体陽転率は約 90%と良好である。有効性については様々な報告があ
7 るが、水痘罹患の防止を基準にすると 80～85%程度の値が示されており、重症化の防止
8 という基準で見ると 100%とされている。また、ワクチン接種後の水痘罹患
9 (breakthrough 水痘)が 6～12%に認められるが、一般に症状は軽い。

10 11 ③ 集団免疫効果

12 本ワクチンの集団免疫効果は、ファクトシート 2(3)③に記載した図 5 が如実に示して
13 いる。ドイツにおける水痘ワクチンの接種年齢は 1 回目が 11-14 か月、2 回目が 15-23 か月、
14 キャッチアップ接種が 18 歳までであるが、20 歳以上群を含めたすべての年齢群で水痘発
15 症率が減少している。

16 また、米国のカリフォルニア、ペンシルバニア、テキサスの 3 地域において、19～35
17 ヶ月児の接種率が 2002 年までに 81%に向上し、その結果、全年齢層での水痘患者数の
18 減少、とくに 1～4 歳の水痘患児が入院例も含め著明に減少していることが明らかとな
19 った。この 3 地域で 1995 年と 2000 年の水痘患者数を比較すると、2000 年には 71～84%
20 の水痘患者の減少が認められている^{46）}。

21 更に、ウルグアイでは、1999 年に 12 か月児を対象とする定期接種が導入された結果、
22 水痘の患者数は減少したが、接種推奨年齢以外の年齢層でも患者数が減少した^{56）}。

23 24 ④ 帯状疱疹患者の減少ならびに症状軽減効果

25 水痘ワクチンは野生株による自然感染後に比べ、帯状疱疹の発症や重篤度を軽減でき
26 る効果が期待できる。その根拠は、ファクトシート 3(2)①及び 3(2)⑦に記載されてい
27 る以下の知見にある。1) ヒト皮膚片移植動物モデルにおいて、野生株に比べ水痘ワクチ
28 ン株は皮膚組織での増殖性が低下している、2) 水痘発症後、血液中に水痘ウイルスが高
29 率に同定検出されるのに対して、ワクチン接種では検出されない、3) 皮膚でウイルスが
30 増殖した結果として呈される発疹（水疱）の程度と帯状疱疹の発症及びその重篤度に相
31 関がある、4) 健常者より水痘罹患後早期に帯状疱疹を発症することが知られる急性白血
32 病患児において、自然感染に比べワクチン接種による帯状疱疹出現頻度は低い。

33 一方、ワクチン接種者が増加することにより患者数が減少し、その結果として、感染
34 曝露機会が減少することで自然感染による免疫増強が得られない状況となり一時的に
35 帯状疱疹患者数が増加するのではないかと懸念もある。しかし、1) 定期接種が実施
36 されている米国でも帯状疱疹の増加は発生していない、2) 免疫を増強させるために、水
37 痘ワクチン（米国では帯状疱疹ワクチンとして承認済）による追加免疫という方策があ
38 るため、自然曝露機会が減少しても、それを解決するための方法が存在する。従って、
39 長期的観点からみれば、水痘ワクチンの定期化接種により、水痘に加え帯状疱疹の減少
40 を図る効果も期待できる。

41 42 ⑤ 予防接種効果の持続期間

1 本邦の成績では、ワクチン接種 20 年後まで有効な免疫が持続することが確認されて
2 いる。しかしながら、定期接種化に伴い患者数が減少しブースター効果が期待できなく
3 なることにより、初回ワクチン接種後の免疫減衰が著明となる。よって、米国では既に
4 ワクチン接種後の水痘罹患（breakthrough 水痘）症例の増加が問題となり、水痘ワク
5 チンの 2 回接種が推奨され、実施に移されている。

7 (3) 水痘ワクチンの目的について

8 水痘は、既にワクチンが定期接種化されている麻疹に比べると疾患重症度は低い。し
9 かし、麻疹同様感染力は強いいため、毎年多数の小児が水痘に罹患して治療を受けなけれ
10 ばならない。1(1)③に記載したように、現在は抗ウイルス薬投与にかかる医療費が大き
11 く、その削減のためにも水痘ワクチン定期接種化の意義は高い。さらに、一部症例にお
12 いて前記のような重篤な合併症があるうえ、昨今増加している移植など医原性の免疫不
13 全宿主においては致命的な経過をたどる症例もあることから、ワクチンによる水痘予防
14 の意義は高い。一般に隔離解除の目安となる皮疹の痂皮化には 5~6 日間を要し、その
15 間患児看護のために保護者が仕事を休まざるを得ない。最近では共働きの家庭も多く、こ
16 の場合看護に伴う保護者の経済的損失も問題となるため、このような観点からも水痘ワ
17 クチンの必要性は高いと考えられている

18 VZV 再活性化に伴う帯状疱疹も今後高齢化社会が進むにつれさらに患者数が増加し、
19 VZV 感染に伴う disease burden としての重要性が増すと考えられる。米国では既に高齢
20 者の帯状疱疹予防に水痘ワクチンと同じ岡株が水痘ワクチンとは別に「帯状疱疹ワクチ
21 ン」として使用されており、今後わが国でも帯状疱疹予防としての帯状疱疹ワクチンの
22 重要性も増すと考えられる。

24 (4) 水痘ワクチンの安全性について

25 本邦で開発され、現在世界各国で使用されている岡株弱毒生ワクチンの効果、安全性
26 は極めて高い評価をうけている。当初、ステロイド治療を受けているネフローゼ症候群
27 や白血病の患児などの水痘感染を防ぐ目的で開発された経緯からも安全性は十分に考
28 慮されており、現在わが国で製造されている水痘ワクチン接種に伴う副反応は健常者に
29 においては極めて稀であると考えてよい。さらに、ファクトシート 25 頁：表 9 に市販後
30 調査の結果が示されているが、健康人だけでなくハイリスク児においても副反応の頻度
31 が低いことがわかる。

33 (5) 水痘ワクチンの医療経済的評価について

34 水痘に対する施策として水痘ワクチンの皆接種制度(定期接種化)を導入した場合の
35 費用対効果を評価する研究が行われている。費用対効果は、罹患に係る負担(医療費、
36 QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など)の減少と予防接
37 種に係る費用(予防接種費、家族の付添の負担など)の増加を比較して、「罹患に係る
38 費用減少額/予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality adjusted life year, 質
39 調整生存年] 獲得費用 (ICER [incremental cost-effective ratio, 増分費用効果比]
40 という) などにより評価する。家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担(生
41 産性損失)を含めた「社会の視点」の分析結果はいずれも、「罹患に係る費用減少額/
42 予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、水痘ワクチンは医療経済性に優れてい
43 るという結果であった。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

1 長 池田俊也) が「ワクチン接種の費用対効果推計法」に基づいて分析した結果からも、
2 予防接種費 1 回 10,000 円で 1 歳時と 5 歳時に 2 回接種した場合にも、社会の視点の分
3 析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわると推計された。総じ
4 て、水痘ワクチンの皆接種制度（定期接種化）は水痘に対する施策として費用対効果に
5 優れており、医療経済的観点から導入の根拠があると考えられた。

7 3 予防接種の実施について

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 ① 対象疾患の感染力

10 家族内、保育・教育現場、病院内などで、水痘罹患歴もしくはワクチン接種歴のない
11 水痘感受性者に起こったアウトブレイクの解析から、不顕性感染は極めて稀であり、そ
12 の感染力は麻疹に次いで強いことが明らかになっている。このため、コミュニティとし
13 ての予防策として未感染者と感染者との時間的・空間的な接触を断つことが重要であり、
14 院内での感染拡大を避けるために感染患者を他の患者から離れた陰圧個室などに移動
15 することや職員の休職、教育機関での感染拡大を避けるため学校保健安全法第二種学校
16 感染症として、校長が「出席を停止」させることができるようになっている。

18 ② 予防接種の感染拡大防止効果

19 ファクトシートに実例が示されているが、多数のアウトブレイクなどの事例から、ワ
20 クチン接種者と非接種者における水痘発症率をもとにワクチンの有効率を求めると、完
21 全に発症しない条件で 60-80%、軽症まで含めると 80~85%、中等度及び重症者でみる
22 と 95-100%となっている。症状の指標である水疱数が次の感染拡大の指標ともなるため、
23 水痘ワクチン 1 回接種により少なくとも 80%程度までの感染拡大防止効果があるといえ
24 る。

25 ファクトシート取りまとめ後に発表された数理統計モデルを用いた解析 (Brisson ら、
26 Vaccine 28:3385-97) によれば、1) 接種率 70-90%で、1 回接種 (5 及び 9 歳でキャッチ
27 アップ) を行うと最初の 10 年間に急激に水痘発症を減少することが可能である、2) し
28 かし、その時点で未接種者やワクチンで免疫が獲得されなかった接種者が一定数に達す
29 るため一旦アウトブレイクが起こる、3) その後は野生株による水痘発生はワクチン導入
30 時の 10 分の 1 以下に減少し、一方で水痘全体の 80%程度がワクチン接種者で発生する軽
31 症水痘となる、としている。また、2 回接種を導入するとワクチン接種者での水痘が減
32 少するため 90%の接種率で 72-97%の水痘発生の減少が期待できるとしている。

33 従って、低年齢で 1 回目接種を開始し、90%近い接種率を確保した後、他のワクチン
34 との接種スケジュール調整や同時接種の安全性・有効性の確認などを踏まえ速やかに 2
35 回目接種を導入することにより、90%前後の水痘をなくすことができると考えられる。

37 ③ 予防接種の効果の持続期間

38 日米での 10-20 年間に及ぶ長期追跡調査の結果から、1) ワクチン接種後に陽転した者
39 は継続的に抗体陽性を持続する (持続率>95%)、2) 1 回接種者の 15%程度で不十分な抗
40 体上昇しか得られないため、このグループの小児がワクチン接種にも関わらず水痘罹患
41 する、3) しかし、2 回接種することにより、これらのグループにも十分な抗体などが誘
42 導され水痘に対する防護免疫が獲得され、長期予防効果が得られることが明らかにされ
43 ている。このため、米国・ドイツなどでは、すでに 2 回接種が導入されている。

1
2 (2)ワクチンは導入可能か

3 ① 供給状況

4 ア 国内/海外で承認されているワクチンの有無

5 世界中で現在用いられている水痘ワクチンは、もともとわが国で開発されたものであり、国内はもちろんライセンス契約により米国・欧州などでもメルク社やGSK社により承認・販売されている。但し、最終小分け製品中に含まれるウイルス株の遺伝子的構成はメーカーにより微妙に異なっていることや、安定化剤などの要素も加わり、少なくともメルク社製品を接種した場合に発熱などの副反応が起こる頻度は、国内メーカーのものに比べると有意に高い。国外では、MMRに水痘を加えたMMRVワクチンが開発され、承認されている。しかしながら、MMRワクチンと水痘ワクチンを同時接種した場合に比べMMRVワクチンを接種した場合に、熱性痙攣などの副反応頻度が高いことから、米国ACIPは、第1回目の接種に当ってはMMRVワクチンを積極的には推奨しないことを最近発表している。

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16 イ 供給体制（需要見込み、国内の供給状況等）

17 国内メーカーの一般財団法人阪大微生物病研究会は、現在国内向けに年間45万ドーズを供給するとともに100万ドーズ以上を海外に輸出している。製造能力は年間に原液で400万ドーズ・小分け製品で200万ドーズあり、さらなる生産能力の増強も計画中であるため、250万ドーズ程度を要する2回接種による定期接種化を行っても十分に供給可能である。

18
19
20
21
22
23 ② 推奨される具体的な接種スケジュール等

24 ア 対象者（定期およびキャッチアップ）： 国内水痘ワクチン添付文書より抜粋

25 国内の水痘ワクチンの接種対象者は、「生後12月以上の水痘既往歴のない者及び下記(1)～(6)に該当するもの」であり、免疫機能が低下している者に対しても一定の基準を設けて接種可能としている唯一の生ワクチンである。

26
27 (1)水痘の罹患が特に危険と考えられるハイリスク患者（急性白血病などの悪性腫瘍患者及び治療により免疫機能に障害をきたしている者及びそのおそれのある者） 1) 急性リンパ性白血病患者の場合には、I) 完全寛解後少なくとも3カ月以上経過していること。II) リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 以上であること。III) 原則として遅延型皮膚過敏反応テストすなわち精製ツベルクリン（PPD）、ジニトロクロロベンゼン（DNCB）又はフィトヘモアグルチニン（PHA、 $5\mu\text{g}/0.1\text{mL}$ ）による反応が陽性に出ること。IV) 維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与以外の薬剤は、接種前少なくとも1週間は中止し、接種後1週間を経て再開すること。V) 白血病の強化療法、あるいは広範な放射線治療などの免疫抑制作用の強い治療を受けている場合には、接種を避けること。 2) 悪性固形腫瘍患者の場合には、摘出手術又は化学療法によって腫瘍の増殖が抑制されている状態にある症例に接種する。その場合の条件は白血病に準ずる。 3) 急性骨髄性白血病、T細胞白血病、悪性リンパ腫の場合には、原疾病及び治療薬によって一般に持続性免疫不全状態にあり臨床反応が出やすく抗体価の上昇も悪いので、本剤の接種は推奨されない。

38
39
40
41
42 (2) ネフローゼ、重症気管支喘息などでACTH、コルチコステロイドなどが使用されている場合は、原則として症状が安定している症例。薬剤などによる持続性免疫不全が疑

1 われる場合には、細胞免疫能遅延型皮膚過敏反応テスト等で確かめた後に接種を行う。

2 (3) 緊急時（例えば感受性白血病人が水痘患者と密に接触した場合等）で、带状ヘル
3 ペス免疫グロブリンが利用できない場合には、上記(1)、(2)に該当しなくても、接触後
4 72時間以内に接種を行う。ただし、このような場合においても、免疫機能が特に障害を
5 受けていると思われる場合（例えばリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以下）は接種を避けること。（過
6 去の成績では本剤の副反応の程度に比較して自然水痘に罹患した場合の症状がより重
7 篤で危険性が高いものと判断されている。）

8 (4) 上記(1)～(3)のハイリスク患者の水痘感染の危険性を更に減じるために予防接
9 種を受けたハイリスク患者と密に接触する感受性者。ハイリスク患者の両親、兄弟など
10 の同居者及び各患者の医療に関係する者が該当する。

11 (5) 水痘に感受性のある成人、特に医療関係者、医学生、水痘ウイルスに対する免疫
12 能が低下した高齢者及び妊娠時の水痘罹患防止のため成人女子（妊娠中は接種不相当
13 者）。

14 (6) 病院の病棟若しくは学校の寮など閉鎖共同体における感受性対象者の予防また
15 は蔓延の終結ないしは防止目的の使用。

16 イ 用量・用法

17 本ワクチンは凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶
18 解し、その内 0.5mL を皮下に接種する。

19 ウ 接種スケジュール

20 わが国では定期接種に導入されていないこともあって接種率は低いが、12ヶ月以上で
21 接種が行われている。

22 米国では、水痘ワクチンの1回目を12-15ヶ月、2回目を4-6歳という数年あけたス
23 ケジュールで2回接種しているが、ドイツでは1回目11-14ヶ月、2回目15-23ヶ月と
24 連続した2回接種法を採用している。なお、ドイツではMMRワクチンに水痘ワクチンを
25 加えた4価のMMRVワクチンを推奨している。米国では、breakthrough水痘が2回接種
26 によりどこまで減少できるかを学校での水痘アウトブレイクに基づき解析しつつあり、
27 すでに2件の事例が報告され、罹患率が2回接種で低いことが報告されている^{110, 111)}。

30 エ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）

31 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接種すること。接
32 種前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3ヶ月以上ず
33 ぎるまで接種を延期する。他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常27日以上の間隔を
34 置いて接種すること。

35 複数回接種のスケジュールを考慮する際には、a) 1回目接種後に、感染防御に必要な
36 免疫がどの程度の割合の小児に成立するのか、b) 自然感染による曝露がどの程度存在
37 するのか、c) 感染年齢の中心がどこにあるのか、といった要因により、ドイツのよう
38 に2回を短い間隔で接種し、1回接種で防御には不十分な免疫しか獲得しなかった小児
39 をbreakthrough水痘から救うと同時に感染源を減少させるのか、米国のように2回を
40 数年という間隔で接種することにより免疫増強とキャッチアップ対策を優先するのか
41 を選択することとなる。

42 米国など海外においてはMMRワクチンとの同時接種やMMRVワクチン接種が進められ
43

1 ている。日本においては、現在、厚生労働科学研究班（研究代表者：加藤達夫、研究分
2 担者：吉川哲史）で、麻疹風疹混合（MR）ワクチンと水痘ワクチンを同時に接種する小
3 規模な臨床研究が開始され、有害事象は発生していない¹¹²⁾。

4 いずれにしても、他のワクチンとは独立に水痘ワクチンを2回接種しようとする
5 接種率の低下・コストの上昇などの問題が発生する。解決策としては、a)水痘を含む多価
6 ワクチンを用いる、もしくはb)複数のワクチンを、部位を変えて同時に接種すること
7 となる。

8 同時接種は医師が特に必要と認めた場合は可能であり、いずれのワクチンも水痘ワク
9 チンと同時接種可能である。

11 (3) 実施する際の留意点

12 以下の項目に該当する場合は、接種禁忌者(接種不相当者)であり、接種不可である。

- 13 (1) 明らかな発熱を呈している者(通常、接種前の体温が37.5℃以上の場合)
- 14 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 15 (3) 本剤の成分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
- 16 (4) 妊娠していることが明らかな者
- 17 (5) 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

18
19 水痘ワクチンは元々、白血病等の免疫機能が低下した子どもたちを水痘罹患による重症化
20 から守るために開発されたワクチンであり、生ワクチンの中ではこれらの基礎疾患を有する者
21 に対しても接種が可能な安全なワクチンである。ただし、14頁(2)②勸奨される具体的
22 な接種スケジュール等のア対象者(定期およびキャッチアップ)に記載した(1)~(6)に該
23 当していても、接種後2週間以内に治療等により末梢血リンパ球数の減少あるいは免疫機能
24 の低下が予想される場合は、播種性の症状を呈するなどワクチンウイルスの感染を増強させ
25 る可能性があるため接種を避けなければならない。

27 4 総合的な評価

28 (1) 結論

29 一刻も早く、わが国も、水痘ワクチンの定期的な接種を推進し、キャッチアップ接
30 種を含めて、生後1歳以降のこどもたちから接種する必要があると考える。

32 ※ 結論を導いた5つのポイント

33 【1】水痘は小児の軽症疾患と考えられる傾向にあるが、実際には重症化に伴う入院患
34 者数が多く、適切な感染症対策が必要とされている。

35 <根拠> 毎年100万人以上が罹患、4千人程度が重症化に伴い入院、有効な
36 抗ウイルス薬が開発されている現在においても死亡者が20人前後
37 発生している。

39 【2】水痘ワクチン(岡株)は、わが国で開発された有効かつ安全なワクチンである。

40 <根拠> ①安全性は、国内で25年、海外で15年以上の期間に、1億人以上が
41 接種を受け、副反応が極めて低いことから実証されている。

42 ②有効性は、米国・ドイツなど水痘ワクチンが定期接種化された諸国
43 では水痘罹患・重症化患者・死亡者のすべてが激減していること

から実証されている。

【3】水痘ワクチンの定期接種化は、集団免疫の観点からも必要性が高い。また、国際的にも予防接種で予防すべき疾患とされているものであり、先天性水痘感染の減少が求められている。

〈根拠〉① ワクチン接種を受けたくても受けることのできない基礎疾患を有する接種不相当者（禁忌）の命を守り、妊婦の水痘罹患による先天性水痘（次世代の後遺症）を防ぐためには、集団感染防御以外に有効な方法がない。妊婦の罹患を防ぐためには、定期接種化により小児の接種率を上げ、まず国内の水痘流行そのものを抑制する必要がある。

② 2010年開催の第63回世界保健総会において、防止可能な出生時の様々な障害を減少させることを目的とした国連決議が承認された。定期接種化により高い接種率が確保されれば、水痘に対する免疫を獲得した状態で妊娠を迎えることになり、危惧される先天性水痘感染の心配もなくなる。

③ 中途半端な接種率は水痘罹患年齢を上昇させ、結果として重症化を招くため、定期接種化し高い接種率を確保する必要がある。

④ 実際にわが国の入院例の多くを成人例が占めている。

【4】水痘ワクチンは、定期接種化による医療経済性に優れている。

〈根拠〉 予防接種費1回1万円で2回接種した場合にも、看護による生産性損失を減少させる効果等により、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を大きく上まわる。

【5】水痘ワクチンは、水痘のみならず帯状疱疹に対しても患者数減少、重症化軽減の効果が期待できる。

〈根拠〉① 帯状疱疹は治癒後も耐え難い神経痛を残し、QOLを大きく損なうが、水痘ワクチン接種により患者数の減少ならびに重症化の軽減が期待できる。

② なお、水痘罹患患者数の減少により一時的に自然感染による免疫増強効果が得られにくい時代を迎えたとしても、将来的に水痘ワクチン（帯状疱疹ワクチン）により追加免疫が行われることが期待される。

(2) 検討すべき課題

定期接種化に際しては、高い接種率を確保するための受けやすい環境作りが重要である。

他のワクチンとの接種スケジュールを調整するとともに、可能な限り breakthrough 水痘の発症を減少させ、感染拡大を防止するためには、2回接種の実施が望ましい。

1

作成担当者(五十音順)

氏名	所属・職名
井上 直樹	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
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
○ 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	社団法人日本小児科医会 理事・予防接種委員会担当
吉川 哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科 教授

○ とりまとめ担当

2

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

おたふくかぜ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
おたふくかぜワクチン作業チーム**

「ファクトシート追加編」

(1) おたふくかぜワクチンの費用対効果

① 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の社会経済的影響

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は学校保健安全法で第二種の学校感染症に挙げられ、耳下腺腫脹が消失するまで学校への出席を停止とするよう定められている。そのため、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）がもたらす社会経済的影響には、治療に必要な医療費のほかに、家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担（生産性損失）が考えられる。

治療に必要な医療費のうち、外来診療費は平成 16-18 年に某地方都市（人口 10 万人）で行われた質問紙調査から 1 人平均 10,477 円¹⁾、入院診療費は平成 6-10 年愛知県ウイルス感染対策事業調査から 1 人平均 233,200 円²⁾であったと報告されている。

② おたふくかぜワクチンの費用対効果

ア 文献レビュー

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に対する施策としておたふくかぜワクチンの皆接種制度（定期接種化）を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。PubMed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究を表 1 に示した。費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など）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）の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用 (ICER [incremental cost-effective ratio, 増分費用効果比] という) 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（保健医療費のみで評価する）と 2) 社会の視点（保健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。いずれの研究とも、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れているという結果であった。

1 表1 おたふくかぜワクチンの費用対効果に関する研究結果

国 筆頭著者, 年	ワクチン 接種スケジュール	ワクチン 接種単価	分析期間	罹患接種費用比 ①支払者の視点 ②社会の視点
アメリカ Zhou F, 2004 ³⁾	MMR ワクチン 12-15 ヶ月+4-6 歳	1,447- 2,541 円	40 年間	① 13.2 ※ ② 24.9 ※
日本 菅原, 2007 ⁴⁾	おたふくかぜワクチン 1 歳	6,000 円	生涯	① - ② 5.2 †

2 ワクチン接種単価：ワクチン代と接種代を合わせた接種1回あたりに掛かる費用
3 (平成22年10月4日時点の外国為替レートで日本円に換算した)

4 罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

5 ※文献から得られた数値をもとに計算した

6 † 調査時点の接種状況との比較

7

8 イ 厚生労働科学研究班による分析

9 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(班長 池田俊也)は、「ワ
10 クチン接種の費用対効果推計法」にしたがい、おたふくかぜワクチンの定期接種化の
11 費用対効果を評価した。この研究では、平成21年0歳人口による出生コホート(107.8
12 万人)を対象に、おたふくかぜワクチンを任意接種で実施した場合と定期接種で実施
13 した場合に生じ得る、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に係る損失QALYおよび費用、
14 ならびに予防接種に係る損失QALYおよび費用を推計した。定期接種の接種スケジ
15 ュールは1)1歳時に1回接種した場合と2)1歳時と5歳時に2回接種した場合を検討
16 した。

17 疫学データは厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイ
18 エンス総合研究事業)「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究(平成9-12
19 年度、研究代表者 竹中浩治)」「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的
20 研究(平成13-15年度、研究代表者 竹中浩治)」「(新興・再興感染症研究事業)「水痘、
21 流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関す
22 る研究(平成15-17年度、研究代表者 岡部信彦)」「予防接種で予防可能疾患の今後
23 の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(平成18-20年度、研究代表者 岡部信
24 彦)」研究報告書と関連の論文を参照した。定期接種化以前の任意接種での接種率は
25 平成17年の大阪府20市町村の調査結果に基づき設定した⁵⁾。定期接種化以後の定期
26 接種での接種率は平成20年の麻疹ワクチンの接種実績に基づき、1歳時94.3%、5
27 歳時91.8%とした。流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に係る損失QALYのうち後遺症
28 による損失分は、難聴について効用値(QOL ウェイト)0.9として計算した。中枢神
29 経合併症による長期障害についても検討したが、発生率のデータを得られず、たとえ

1 考慮しても費用対効果に有意な影響を与えないと考えられたことから、ゼロとして計
2 算した（難聴以外の後遺症による損失を考慮しないことは予防接種にとってはむしろ
3 控えめな評価になる）。流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に係る医療費は前述の金額
4 を診療報酬改定率で平成 22 年水準に補正した金額（外来診療費 1 人 9,690 円、入院
5 診療費 1 人 216,600 円）、予防接種費はワクチン代（希望小売価格 2,840 円）と接種
6 代（初診料 2,700 円、手技料 180 円、乳幼児加算 750 円、生物製剤加算 150 円）に消
7 費税 5%を加えた金額として 1 回 6,951 円とした。生産性損失は平成 21 年賃金構造基
8 本統計調査の一般労働女性の賃金平均月額 228,000 円を基に、罹患時の看護に 0-3 歳
9 児で 6 日、4-14 歳児で 8 日（接種後罹患者については 6 日）、接種時の付添に 0.5 日
10 を費やすと仮定して計算した。割引率は費用効果とも年率 3%とした。

11 基本条件での推計結果を表 2 に示した。予防接種費 1 回 6,951 円で 2 回接種した場
12 合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上
13 まわり、費用対効果に優れているという結果であった。

14 費用対効果への影響が大きい予防接種費と割引率に関する感度分析を表 3 に示した。
15 予防接種費 1 回 10,000 円で 2 回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る
16 費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり、費用対効果に優れているという
17 結果であった。

18

1
2
3
4
5
6
7
8
9

表2 おたふくかぜワクチンの費用対効果—基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	737,242	150,623	57,455
死亡数	0	0	0
後遺症数	738	58	48
流行性耳下腺炎に係る損失 QALY	2,028	161	134
流行性耳下腺炎に係る総費用(万円)	4,472,077	794,158	335,934
保健医療費	897,722	150,408	67,345
生産性損失	3,574,355	643,750	268,589
接種数	322,490	1,014,133	2,000,530
副反応数	108	344	333
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用(万円)	322,586	1,065,790	1,979,916
保健医療費	209,331	691,626	1,282,460
生産性損失	113,255	374,164	697,456
費用効果分析(支払者の視点)			
増分費用(万円)	-	-265,019	242,752
罹患接種費用比	-	1.55	0.77
ICER(QALY/万円)	-	優位※	128.1
費用比較分析(社会の視点)			
増分費用(万円)	-	-4,421,124	-2,478,813
罹患接種費用比	-	4.95	2.50

基本条件：予防接種費 1回 6,951円、割引率 年率 3%

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

※罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり優位であるため、ICERを計算しなかった

1

表3 予防接種費と割引率に関する感度分析

予防接種費	割引率		1回接種		2回接種	
			支払者の視点	社会の視点	支払者の視点	社会の視点
6,951円	3%	増分費用(万円)	-265,019	-2,934,715	242,752	-2,478,813
		罹患接種費用比	1.55	4.95	0.77	2.50
	0%	増分費用(万円)	-360,358	-3,439,383	230,982	-2,898,058
		罹患接種費用比	1.74	5.59	0.80	2.60
	5%	増分費用(万円)	-211,239	-2,647,774	248,409	-2,241,155
		罹患接種費用比	1.44	4.58	0.76	2.43
5,000円	3%	増分費用(万円)	-404,036	-3,073,732	-61,662	-2,783,227
		罹患接種費用比	2.18	6.09	1.08	3.06
	0%	増分費用(万円)	-500,410	-3,579,435	-101,277	-3,230,318
		罹患接種費用比	2.45	6.88	1.12	3.19
	5%	増分費用(万円)	-349,411	-2,785,946	-39,734	-2,529,299
		罹患接種費用比	2.02	5.64	1.05	2.98
10,000円	3%	増分費用(万円)	-60,759	-2,730,455	707,053	-2,014,512
		罹患接種費用比	1.09	3.88	0.54	1.95
	0%	増分費用(万円)	-154,588	-3,233,613	737,743	-2,391,298
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.56	2.03
	5%	増分費用(万円)	-8,215	-2,444,750	687,896	-1,801,668
		罹患接種費用比	1.01	3.60	0.53	1.90

2 罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

3 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

4

5

1 参考文献

- 2 1) 大日康史, ほか. ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析. 厚生労働
3 科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌
4 による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 (主任研究者 岡部
5 信彦)」平成 15-17 年度総合研究報告書: p144-154, 2006.
- 6 2) 浅野喜造, 吉川哲史. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研
7 究. 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺
8 炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 (主任
9 研究者 岡部信彦)」平成 15 年度総括分担研究報告書: p16-24, 2004.
- 10 3) Zhou F, et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood
11 immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;
12 159(12): 1136-1144.
- 13 4) 菅原民枝, ほか. ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑
14 誌 2007; 81(5): 555-361.
- 15 5) 国立感染症研究所感染症情報センター, NPO 法人大阪新興・再興感染症対策協議会.
16 小児期の予防接種モニタリングシステム構築の試み: 平成 17 年度アンケートによる
17 接種率・罹患率試行調査のまとめ. 日本医事新報 2006; 4283: 64-69.

18

19

20 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班

21 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

22 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

23 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

24 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

25 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

26 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

27 ○須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

28 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

29 田倉 智之 (大阪大学 医学部)

30 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

31 平尾 智広 (香川大学 医学部)

32 和田 耕治 (北里大学 医学部)

33 (◎班長、○おたふくかぜワクチン担当)

1. 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による死亡報告数

1995年～2009年の人口動態統計によると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による死亡者数は1997年が4名と最多で、1999、2004、2007-2008年を除いて毎年1～2名の死亡報告があった。

2. おたふくかぜワクチンの有効性・安全性

国内では現在、星野株おたふくかぜワクチンと鳥居株おたふくかぜワクチンがそれぞれ単味のおたふくかぜワクチンとして市販され、任意接種として接種が行われている。一方、過去に国内で使用された実績がある阪大微研会のUrabeAM9株おたふくかぜワクチンと、化血研の宮原株おたふくかぜワクチンは2010年10月現在、国内使用はなされていない。また、化血研が輸入販売申請中のMerck Sharp & Dohme社のJeryl-Lynn株おたふくかぜワクチンを含むMMRワクチンは臨床治験を終了しているが、2010年10月現在国内での製造販売承認はなされていない。

以上のことからこれらのワクチンの有効性ならびに安全性について、おたふくかぜワクチンに関するファクトシート（以下、ファクトシート）に記載がなされていないファクトについて、ワクチン添付文書ならびに学術論文に掲載された内容を記述する。

1) 星野株・鳥居株おたふくかぜワクチン共通の副反応等発現状況（ワクチン添付文書より）

ワクチン添付文書に記載されている副反応等発現状況の概要としては、以下のものが挙げられている。（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明）

1. ショック、アナフィラキシー様症状

まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）

2. 無菌性髄膜炎

接種後、ワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、まれに発生。乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチンでは、接種後3週間前後に、おたふくかぜワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、1,200人接種あたり1人程度発生^{18, 28, 29}）。

3. 急性血小板減少性紫斑病

まれに（100万人接種あたり1人程度）急性血小板減少性紫斑病。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等。

4. 難聴

まれに、ワクチン接種との関連性が疑われる難聴。通常一側性のため、出現時期等の確認が難しく、特に乳幼児の場合注意深い観察が必要。

5. 精巣炎（睾丸炎）

まれにワクチンに由来すると疑われる精巣炎（睾丸炎）。通常接種後3週間前後に精巣腫脹等が、特に思春期以降の男性にみられる。

6. その他の副反応

1) 過敏症

まれに接種直後から数日中に過敏反応として、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱。

2) 全身症状

感受性者の場合、接種後2～3週間ごろ、発熱、耳下腺腫脹、嘔吐、咳、鼻汁等。しかし、これらの症状は自然感染に比べ軽度であり、かつ、一過性で、通常、数日中に消失。

3) 局所症状

接種局所に発赤、腫脹を認めることがあるが³⁰⁾、通常、一過性で2～3日中に消失。

2) 星野株おたふくかぜワクチン

1. 有効性（ワクチン添付文書²⁵⁾より）

(1) 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発症阻止効果

本剤を接種した乳幼児 241 例を対象に、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発症阻止効果（接種後 1～12 年）の調査を行った結果、接種後に流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を発症した症例は 1 症例だけであり、高い発症阻止効果が確認された。¹⁵⁾

(2) 抗体産生

接種前ムンプスウイルスに対する抗体陰性者 56 例（1～11 歳）に対して接種 4～6 週後に採血し、抗体陽転率と抗体価について調査を行った。56 症例中 51 症例でムンプス HI 抗体が陽転し、抗体陽転率は 91.1%、平均抗体価は $2^{4.0}$ という結果が得られた。²⁰⁾

2. 安全性

ア. ワクチン添付文書²⁵⁾より

おたふくかぜワクチン（星野株）を接種した 218 症例について、その臨床反応の調査を行った結果、ワクチン接種後 1 か月以内に耳下腺腫脹 6 例、発熱 2 例が認められた。耳下腺腫脹は接種後 18～22 日目の間に認められた。全例とも臨床反応は軽微であり、腫脹、圧痛、発熱も一過性で一両日中に消退を見ている。¹⁵⁾

イ. 星野株おたふくかぜワクチン接種後の副反応報告（市販後調査）

製造販売会社（北里研究所）による市販後サーベイランスによると、1994 年 4 月～2004 年 12 月までに報告されたおたふくかぜワクチン接種後の副反応は、153 万出荷数あたり脳炎、ADEM、急性小脳失調、血小板減少性紫斑病が各 1 人報告されたが、脳炎と ADEM の症例の髄液からはエンテロウイルス遺伝子が検出され、ムンプスウイルス遺伝子はいずれの患者からも検出されなかった。

また、134 人の無菌性髄膜炎が報告されたが、この内 55 人の髄液について検討したところ、40 人からムンプスウイルス遺伝子が検出され、35 人がワクチン株、5 人は野生株と同定さ

1 された。以上のことから星野株おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度は推定
2 10,000 人接種に 1 人と見積もられており³¹⁾、上記添付文書に記載されている MMR ワクチン
3 後の無菌性髄膜炎の頻度より低い。

4 5 3) 鳥居株おたふくかぜワクチン

6 1. 有効性(ワクチン添付文書²⁶⁾より)

7 (1) 感染防御効果

8 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)流行時、家族内小児同胞 237 例を対象に、ワクチン接種
9 群及び未接種群の家族内二次感染・発病阻止調査が行われた¹⁹⁾。家族内二次感染・発
10 症率は、ワクチン接種群で 4. 2%、一方未接種群では 73. 8%となり、家族内二次感
11 染防御(発病阻止)について算定したワクチンの予防効果率は、94. 3%であった。

12 13 (2) 抗体産生

14 生後 12 か月以上の健康小児を対象に臨床試験を行った結果¹⁶⁾、本剤 0. 5m L を 1
15 回皮下に注射した後、6~8 週後に採血し、獲得抗体価を測定した。本剤接種前ムンプ
16 ス抗体陰性の小児、497 例中 477 例で抗体が陽転し、抗体陽転率は 90%以上(96. 0%)、
17 平均抗体価は 5. 2(log₂) の成績が得られた。

18 19 2. 安全性

20 接種前ムンプス抗体陰性の健康者を対象に、承認時まで 477 例、市販後 628 例につ
21 いて、ワクチン接種後の臨床反応を調査した結果^{16,17)}、接種後 1~3 週間ごろ、特に
22 10~14 日を中心として 37. 5℃以上の発熱が数%に、軽度の耳下腺腫脹が 1%未満に
23 認められた。発熱の程度は 38℃台で、平均有熱期間は約 2 日、耳下腺腫脹の持続日数
24 は 3 日間程度であった。

25 また、本剤市販後に無菌性髄膜炎の発生が報告され²⁾、その発生頻度は 12,000 人接
26 種あたり 1 人程度とされている。

27 28 4) Jeryl-Lynn 株 MMR ワクチン(ワクチン添付文書²⁷⁾より)

29 1. 有効性

30 MMR ワクチン導入前と導入後(1995 年)の患者数は、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に
31 ついては、152,209 人(1968 年:導入前)と 840 人(1995 年:導入後)であり、99.45%減少した
32 と報告された²¹⁾。麻疹、風疹、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に対してすべて抗体陰性で
33 あった 11 か月から 7 歳の 284 人について、MMR II ワクチンを 1 回接種したところ、96%で
34 中和抗体の陽転が認められた。予防接種後の抗体の維持について、NT, HI, ELISA
35 (enzyme linked immunosorbent assay) 法で確認したところ、初回接種から 11~13 年経過し
36 た時点でも多くの被接種者について抗体が検出された²²⁻²⁴⁾。

2. 接種時の注意

1) 接種不相当者(禁忌)

- ・ワクチンに含まれている成分(ゼラチンを含む)に対して過敏性を有するもの
- ・妊婦
- ・ワクチン接種後 3 か月間は妊娠を避ける
- ・ネオマイシンでアナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応をおこしたことがあるものの
- ・発熱性の呼吸器疾患あるいは他の発熱性疾患に罹患中のもの(※ただし、ACIP では下痢、軽い上気道感染症、微熱性疾患のように軽症疾患の場合は投与可能としている)
- ・免疫抑制療法を受けているもの
- ・造血機能障害、白血病、リンパ腫、骨髄あるいはリンパ組織に影響を及ぼす悪性腫瘍
- ・先天性・後天性免疫不全症(AIDS、細胞性免疫不全、低 γ グロブリン血症、 γ グロブリン異常症)
- ・先天性免疫不全症の家族歴のあるもの(免疫機能が証明されるまで)

2) 警告

- ・脳損傷の既往のあるもの
- ・痙攣の既往あるいは痙攣の家族歴のあるもの
- ・発熱によるストレスを避けなければならないもの
- ・麻疹とおたふくかぜ生ワクチンはニワトリ胚細胞で培養して製造されているため、卵でじんましん、口唇の腫脹、呼吸困難、血圧低下、ショックを起こしたことがある場合は、注意が必要であるが、米国小児科学会は卵でアナフィラキシーの既往がある小児のほとんどがMMRワクチンで予期しない反応を起こすことはないとしている。
- ・現在、血小板減少を認める場合は、接種後により重篤な血小板減少を引き起こす可能性がある。MMRⅡワクチンの初回接種で血小板減少症を認めたものは、2 回目の接種でも血小板減少を認める可能性があるため抗体検査などで追加接種の必要があるかどうかを評価する。

3. 安全性

MMR ワクチン接種との因果関係に関係なく収集された接種後の有害事象は、以下の通りである。(なお、これらには麻疹、風疹、おたふくかぜのそれぞれのワクチン株によって発生しうる症状がすべて含まれているため、おたふくかぜワクチン株によって起こったもののみを示しているわけではない。また、更に詳細な説明は、参考資料を参照のこと。)

1. 全身反応: 脂肪織炎、異型麻疹、発熱、失神、頭痛、めまい、倦怠感、易刺激性
2. 心血管系: 血管炎
3. 消化器系: 膵炎、下痢、嘔吐、耳下腺炎、吐気
4. 内分泌系: 糖尿病
5. 血液リンパ組織系: 血小板減少、紫斑、所属リンパ節腫脹、白血球増加

- 1 6. 免疫系: アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応
2 7. 筋骨格系: 関節炎・関節痛(通常一過性で慢性化は稀、成人女性で頻度が高い)、
3 筋肉痛、多発性神経炎、知覚異常
4 8. 神経系: 脳炎、脳症、麻疹封入体脳炎(MIBE)、SSPE、ギランバレー症候群、熱性痙攣、
5 無熱性痙攣、失調、多発性神経炎、多発性神経障害; 眼筋麻痺、知覚障害
6 ※1975年以降、米国での8000万回接種以上の麻疹生ワクチン接種の経験か
7 ら、ワクチン接種30日以内の脳炎・脳症が麻疹ワクチンと関連していた例は極
8 めて稀であり、ワクチンが原因であると認められた症例はない。麻疹含有ワクチ
9 ンによるこれらの重篤な神経学的な異常は麻疹の自然感染に伴って発生する
10 脳炎・脳症よりはるかに頻度は低い。2億回以上の市販後調査でも脳炎・脳症
11 のような重篤な副反応報告は稀である。
12 ※占部株おたふくかぜワクチンと無菌性髄膜炎の関連は証明されているが、
13 Jeryl Lynn株おたふくかぜワクチンと無菌性髄膜炎の関連は証明されていな
14 い。
15 9. 呼吸器系: 肺炎、咽頭痛、咳、鼻炎
16 10. 皮膚: スティーブンス・ジョンソン症候群、多型滲出性紅斑、蕁麻疹、紅斑、
17 麻疹様発疹、掻痒症
18 11. 局所反応: 接種局所のヒリヒリ感/チクチク感、膨疹、発赤、腫脹、硬結、圧痛、
19 小水疱形成
20 12. 特殊感覚器: 神経性難聴、中耳炎、網膜炎、視神経炎、視神経乳頭炎、
21 球後視神経炎、結膜炎
22 13. 泌尿器系: 精巣上体炎、精巣炎(睾丸炎)

23 参考文献

- 25 1) Hviid A, Rubin S, Muhlemann K: Mumps. Lancet 371:932-44, 2008
26 2) Plotkin SA, Rubin SA: Mumps vaccine. In Vaccines 5th eds edited by Plotkin
27 SA, Orenstein WA, Offit PA, 435-465, 2008 Saunders, Philadelphia PA
28 3) Bonnet M, Dutta A, Weinberger C, et al: Mumps vaccine virus strain and aseptic
29 meningitis. Vaccine 24:7037-7045, 2006
30 4) WHO: Mumps vaccine. <http://www.who.int/vaccines/en/mumps.shtml>
31 5) WHO: Mumps virus vaccine. Weekly Epidemiological Record 7:51-60, 2007
32 6) Kutty PK, Kruzon-Moran DM, Dayan GH, et al: Seroprevalence of antibody to
33 mumps virus in the US population, 1999-2004. J Infect Dis 202:667-674, 2010
34 8) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study
35 of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine 25:570-576, 2007
36 9) 庵原俊昭: ムンプスー再感染と vaccine failure. 小児内科 41:1012-1016, 2009
37 10) 庵原俊昭: おたふくかぜの再感染と Vaccine Failure の臨床. 臨床とウイルス
38 36:50-54, 2008.
39 11) Fine PEM: Herd immunity: History, Theory, Practice. Epidemiologic Reviews

- 1 15:265-302, 1993.
- 2 12) Anderson RM and May RM: Lancet 335:641-645, 1990.
- 3 13) Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK : Duration of humoral immunity to common
4 viral and vaccine antigens. N Engl J Med 357: 1903-15, 2007.
- 5 14) Plotkin SA: Clin Vac Immunol 17: 1055-65, 2010.
- 6 15) 岡 秀、他. 日本医事新報 ; 2973 : 27-30, 1981.
- 7 16) 宍戸 亮、他 : 臨床とウイルス 9(3):108-114, 1981.
- 8 17) おたふくかぜワクチン添付文書より 武田薬品集計, 1985年
- 9 18) 丸山 浩他:臨床とウイルス, 22(1), 77-82, 1994.
- 10 19) 深見重子他:小児保健研究, 52(1), 35-40, 1993.
- 11 20) Makino S. et al. Kitasato Arch Exp Med; 49 (1-2): 53-62 , 1976.
- 12 21) Monthly immunization Table, MMWR 45(1):24-25, 1996.
- 13 22) Weibel, R.E., et al: Live Attenuated Mumps Virus Vaccine 1. Vaccine Development,
14 Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 123:768-775, 1966.
- 15 23) Unpublished data from the files of Merck Research Laboratories.
- 16 24) Watson, J.C, Pearson J.S., Erdman D.D., et al: An Evaluation of Measles Revaccination
17 Among School-Entry Age Children. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents
18 and Chemotherapy. Abstract#268, 143, 1991.
- 19 25) 星野株おたふくかぜワクチン添付文書(医薬品医療機器総合機構 HP
20 <http://www.pmda.go.jp/>より)
- 21 26) 鳥居株おたふくかぜワクチン添付文書(医薬品医療機器総合機構 HP
22 <http://www.pmda.go.jp/>より)
- 23 27) Jeryl-Lynn 株 MMRⅡワクチン添付文書(U.S. National Library of Medicine, National
24 Institutes of Health DailyMed HPより)
- 25 28) Yamada A . et al. Virology; 172: 374-6 , 1989
- 26 29) 厚生省保健医療局疾病対策課 結核・感染症対策室長通知. (平成3年6月21日付健
27 医感発第49号)
- 28 30) 宮津光伸: 新・予防接種のすべて, 診断と治療社(東京), 1997. pp. 108.
- 29 31) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the
30 Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine. 25:570-576, 2007
- 31 32) 庵原俊昭: 流行性耳下腺炎(ムンプス). 日本臨床増刊号 新感染症学下. 380-383,
32 2007
- 33 33) Asatryan A, et al: Live attenuated measles and mumps viral strain-containing
34 vaccines and hearing loss: Vaccine adverse event reporting system (VARES),
35 United States, 1990-2003. Vaccine 26: 1166-1172, 2008
- 36 34) Schattner A: Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and
37 significance of autoimmune manifestations after viral vaccine. Vaccine 23

1 3876-3886, 2005
2 35) Makela A, et al: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella
3 vaccination. Pediatrics 110: 957-963, 2002
4

「評価・分析編」

※以下の文章中に含まれる図表の番号と引用文献番号は、おたふくかぜワクチンに関するファクトシートあるいは「ファクトシート追加編」中の図表番号あるいは参考文献番号である。また、正式な病名は流行性耳下腺炎であるが、国内では通称おたふくかぜであるため、病名は両者併記としたが、ワクチン名は正式名がおたふくかぜワクチンであるため、これで統一した。なお、原因ウイルスを記載する場合は、英語表記でムンプスウイルスとし、一般に病名として使用されているムンプス難聴やムンプス脳炎はそのまま使用した。

1 対象疾病の影響について

(1) 臨床症状

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の主な症状は、発熱と耳下腺の腫脹・疼痛である。発熱は通常 1-6 日間続く。耳下腺腫脹は通常まず片側耳下腺が腫脹し、1-2 日に対側耳下腺が腫脹する。発症後 1-3 日にピークとなり、3-7 日で消退する。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌により増強する。頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉痛、頸部痛を伴うことがある。

合併症としては、無菌性髄膜炎の頻度が高い（10-1%）が、予後は一般に良好である。ムンプス難聴（0.5-0.01%）³⁾とムンプス脳炎・脳症（0.3-0.02%）は少なくない合併症であり、重篤な後遺症を残し予後不良である。思春期以降に罹患すると精巣炎（睾丸炎）（40-20%）や卵巣炎（5%）を合併する。精巣炎（睾丸炎）を合併した患者には様々な程度の睾丸萎縮を伴い、精子数は減少するが、不妊症の原因となるのはまれである。その他、膵炎、関節炎、甲状腺炎、乳腺炎、糸球体腎炎、心筋炎、心内膜線維弾性症、血小板減少症、小脳失調症、横断性脊髄炎などの合併が知られている。

(2) 疫学状況

① わが国におけるまん延の状況、患者数

➤ 患者数

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は5類感染症定点把握疾患に位置付けられており、小児科定点医療機関からの報告により疾患の発生動向が把握されている。乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン（MMR ワクチン）が導入される 1989 年以前には、定点からの年間報告数が 20 万人前後となる流行が 3~4 年周期でみられていた。しかし、MMR ワクチンが導入された 1989 年から 1993 年の期間には 3~4 年周期の鋭いピークが認められなかった。ワクチン接種が中止された 1993 年以降には、2001-2002 年、2005-2006 年に定点からの報告数が 20 万人を超える流行ピークがあり、ワクチン導入以前と同程度の流行が見られた（ファクトシート 5 頁：図 2、図 3）。

定点報告数から全国年間患者数を推定した研究によると（2002~2007 年）、報告数の多い 2005 年の全国年間患者数は 135.6 万人[95%信頼区間：127.2~144.0 万人]、

1 報告数の少ない 2007 年では 43.1 万人[35.5～50.8 万人]と推定されている¹²⁾。患者
2 は 0 歳で少ないが、年齢とともに増加する。発症年齢のピークは 4～5 歳であり、3～
3 6 歳で全患者の約 60%を占める（ファクトシート 5 頁：図 3）。

5 ▶ 不顕性感染の感染者数

6 発熱や耳下腺腫脹・疼痛は必発症状ではなく、明らかな症状のない不顕性感染例が約
7 30%に存在する。不顕性感染の割合は乳児で多く、年齢とともに低下する¹⁾。

9 ▶ 死亡者数（致命率）

10 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）患者が死亡することは稀であるが⁸⁾、1995 年～2009
11 年の人口動態統計によると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による死亡者数は 1997
12 年が 4 名と最多で、1999, 2004, 2007-2008 年を除いて毎年 1～2 名が死亡と報告され
13 ていた。

14 また、脳炎の合併率は 0.02%～0.3%、脳炎例の致命率は 1.4%であり、この数字から
15 求められる致命率は、発症者 10 万人あたり 3～45 人である。

17 ▶ 重症者数（重症化率）、後遺症数

18 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「水痘、流行性耳下腺炎、肺
19 炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（平成 15-17
20 年度）（研究代表者：岡部信彦）」（岡部班）の調査で、全国約 20,000 の内科、泌尿器
21 科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアン
22 ケート調査によると（回収率 40.9%）、2004 年 1 年間に 1,624 人の入院例が報告され
23 ている¹³⁾。2005 年の同調査では（回収率 37.3%）、2,069 人の入院例が報告された。
24 回収割合から推定された全国の年間入院患者数は約 5,000 人であった¹³⁾。いずれの調
25 査においても、入院例の年齢ピークは 4～5 歳で、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）
26 の発症年齢ピークと一致していた。2 年間の同調査で死亡例は報告されていない。入
27 院理由で最も多かったものは、合併症の併発であった¹³⁾。

28 合併症の発生頻度は、1.（1）臨床症状に記載したが、ムンプス難聴については、
29 数百人に一人の割合で合併するという報告もある^{4, 5, 6, 7)}。精巣炎（睾丸炎）を合
30 併した患者は睾丸萎縮を伴い、精子数が減少する。また、無菌性髄膜炎の予後は一般
31 に良好であるが、ムンプス脳炎やムンプス難聴の予後は不良である²⁾。ムンプス難聴
32 は片側性の場合が多いが、時に両側難聴となり、人工内耳埋込術などが必要となる場
33 合もある。また、妊娠 3 ヶ月まで（第一三半期）の妊婦が罹患すると、25%が自然流産
34 するとされるが、先天性奇形は報告されていない³²⁾。

36 ② 感染源・感染経路・感染力（基本再生産数）

37 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）はムンプスウイルスによる感染症で、主な感染経

1 路は唾液を介した飛沫や接触によるヒトーヒト感染である。

2 1人の感染者から感染期間内に生じる2次感染者数を示す基本再生産数(R_0)が疾患
3 の感染力を示す数値としてよく使われる。ムンプスウイルス感染者の R_0 については、
4 多少ばらつきがあり Nokes ら(1990)の推定で9~15、Anderson RM and May
5 RM(1990)の推定で6~7、Kanaan と Farrington(2005)による推定で4~31、
6 Edmunds ら(2000)の推定で3~4、AndersonLJ らの推定で10~12、Fine らの報告
7 では4~7と推定されており感染力は比較的強い。

8 不顕性感染でも唾液中にウイルスを排泄しており、感染源になる。したがって、発症者の
9 隔離のみで流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の感染拡大防止は困難で、流行阻止にはワク
10 チンによる予防が必須である。不顕性感染例でも唾液中にウイルスを排出しており、感染源
11 となる⁸⁾。

13 (3) 対象疾病の治療法

14 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に特異的な治療法はなく、解熱鎮痛剤や患部の冷
15 却などの対症療法を行うことが多い。通常は1~2週間で軽快する。無菌性髄膜炎や
16 精巣炎(睾丸炎)などの合併症を併発した場合には、入院加療を行う場合が多い。

18 2 予防接種の効果・目的・安全性等について

19 (1) おたふくかぜワクチンについて

20 世界最初の生ワクチン株は、Hillemann らによって開発された Jeryl-Lynn 株(ファ
21 クトシート8頁:表5)であるが、この株は1967年米国で承認され、現在では麻しん、
22 風しんワクチンとあわせた MMR ワクチンとして世界で最も広く用いられている。

23 わが国では1972年から試作ワクチンが検討された¹⁹⁾。ヒト胎児腎細胞を用いて患
24 者より分離後、アフリカミドリザル腎細胞で継代し、さらに発育鶏卵羊膜腔(Am)を経
25 てニワトリ胚細胞に馴化させた占部-AM9株が一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、
26 微研)で使われている(ファクトシート8頁:表5)。

27 発育鶏卵羊膜腔で分離後、牛腎細胞に継代し、ニワトリ胚細胞に馴化させた鳥居株
28 ²⁰⁾は武田薬品工業(以下、武田)、発育鶏卵羊膜腔で分離後、低温のニワトリ胚細胞
29 に馴化させた星野-L32株²¹⁾が学校法人北里研究所(以下、北里)、アフリカミドリザ
30 ル腎細胞を用いて分離後、ニワトリ胚細胞に馴化させた宮原株²²⁾が化学及血清療法研
31 究所(以下、化血研)で使われている。アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離し、ニ
32 ワトリ胚細胞とカニクイザル腎細胞で継代後、再びニワトリ胚細胞に馴化させた
33 NK-M46株²³⁾が千葉血清研究所で使われたが、研究所が解散され使用されていない。

34 国内では2010年10月現在、星野株おたふくかぜワクチンと鳥居株おたふくかぜワ
35 クチンがそれぞれ単味のおたふくかぜワクチンとして市販され、任意接種として接種
36 が行われている。一方、過去に国内で使用された実績がある微研の占部 AM9 株おたふ
37 くかぜワクチンと、化血研の宮原株おたふくかぜワクチンは2010年10月現在、国内

1 使用はなされていない。また、化血研が輸入販売申請中の Merck Sharp & Dohme 社の
2 Jeryl-Lynn 株おたふくかぜワクチンを含む MMR ワクチンは臨床治験を終了し、輸入
3 販売を申請中であるが、2010 年 10 月現在国内承認には至っていない。

4 5 (2) おたふくかぜワクチンの効果について

6 おたふくかぜワクチン接種後の中和抗体陽転率は 90～100%であり、時間の経過とと
7 もに抗体価は減衰する。接種 4 年後の中和抗体陽性率は 81～85%である^{1, 2)}。1 歳過
8 ぎに 1 回目の接種を受け、4～5 年後に 2 回目を接種すると抗体陽性率は 86%から 95%
9 に上昇し、12 歳時に 2 回目の接種を受けると抗体陽性率は 73%から 93%に上昇する¹。
10 ^{2, 3, 4)}。米国の抗体陽性率の調査では、自然感染世代 93.4%、1 回接種世代 85.7%、2
11 回接種世代 90.1%と、1 回接種世代は低率である⁶⁾。

12 スイスにおける流行時のおたふくかぜワクチン 1 回接種後の有効率は、占部株 73.1
13 ～75.8%、Jeryl-Lynn 株 61.6～64.7%と占部株の方が優れている。株を定めずに国内
14 で使用されているおたふくかぜワクチンの有効率を検討すると 75～90%であり、小学
15 校流行時の調査では星野株の有効率 82.2%、鳥居株の有効率 81.4%と株ごとの差を認
16 めていない。近年米国ではムンプスウイルスを含むワクチンを 2 回接種していても、
17 大学で流行時に流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を発症する例がある。しかし、2 回
18 接種例の有効率は 88%と、1 回接種例の有効率 69%と比べ高率である。

19 効果的なワクチンを高い接種率で接種すると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発
20 症者数が減少する。ムンプスウイルスを含むワクチンを 1 回定期接種している国では
21 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発症者数が 88%減少し、2 回定期接種している国で
22 は 99%減少している。高い接種率で 2 回の定期接種を 14 年間行ったフィンランドは、
23 1996 年野生株の排除を宣言すると同時に、おたふくかぜワクチンによる重篤な後遺症
24 例や死亡例がなかったことを示している。更にその後も高い接種率を維持することで、
25 輸入症例の発症はあるものの、その症例からの二次発症例を認めていない。

26 ワクチン接種例が自然に流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を発症したとしても、唾
27 液からのウイルス分離率は、ワクチンを受けていない症例の約 1/2 であり、しかも分
28 離される期間も短期間のため、周囲への感染リスクは、ワクチン歴がなく発症した人
29 と比べ低率である。また、ワクチン接種例の流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）例では、
30 多くは片側の腫脹であり、しかも耳下腺腫脹期間はワクチンを受けていない人よりも
31 2 日間ほど短期間である。また、無菌性髄膜炎を発症するリスクは 1/10 に低下する。

32 33 (3) おたふくかぜワクチンの目的について

34 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による症候性髄膜炎の頻度は 1～10%と比較的頻度
35 は高いものの予後は良好な合併症であり、脳炎の合併を除くと、流行性耳下腺炎（お
36 たふくかぜ）は比較的生命予後が良好な感染症である。脳炎の合併率は 0.02%～0.3%、
37 脳炎例の致命率は 1.4%であり、難聴も予後の悪い合併症であり、多くは片側であるが

1 両側例も報告されている。早い時期に片側の難聴が出現すると、その後の言語の発達
2 に悪影響を及ぼす危険性がある。本邦の調査では難聴の発症率は 0.1%~0.25%である。

3 おたふくかぜワクチンは、死亡を予防するよりも重篤な合併症を予防するワクチン
4 である。世界保健機関(WHO)は、ワクチンにより麻疹および先天性風疹症候群のコ
5 ントロールができた国は、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)をコントロールすること
6 を勧めている。多くの先進国では MMR ワクチンの 2 回接種を行っている。

7 8 (4) おたふくかぜワクチンの安全性について

9 不活化おたふくかぜワクチンは米国で承認されて利用されたが、防御効果が低く、
10 抗体持続期間も短かったため^{追加編²⁾}、それに代わって生ワクチンが世界で広く使用さ
11 れている。おたふくかぜワクチン接種後の耳下腺腫脹は接種後 20 日頃に認められ、
12 その頻度は 2~3%である³⁾(ファクトシート 2 頁:図 1、表 1)。唾液からワクチン株
13 が分離されるのは、腫脹例の 58%と報告されている。ワクチン後の耳下腺腫脹例から
14 周囲への感染は極めてまれである。

15 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)自然感染者では 50%に髄液細胞数の増多を認め、
16 ムンプスウイルスは神経親和性が高いウイルスである。おたふくかぜワクチンで問題
17 となるのは無菌性髄膜炎の合併である。世界で広く使用されているワクチン株の無菌
18 性髄膜炎合併率は、Jeryl-Lynn 株 0.1~1/10 万接種、占部株 1.3~100/10 万接種で
19 Jeryl-Lynn 株の無菌性髄膜炎の合併率は低率である²⁵⁾(ファクトシート 10 頁:図 5)。
20 ただし、免疫原性は占部株の方が Jeryl-Lynn 株よりも優れており¹⁵⁾、わが国の他の
21 ワクチン株(鳥居株、宮原株、星野株)は、占部株とほぼ同等の免疫原性を有する²⁰
22 ~23, 29)。

23 本邦のワクチン株では、添付文書に 1,200 接種に 1 人(0.083%)の髄膜炎合併率と記
24 載されているが、その後の調査では、無菌性髄膜炎の発症頻度は星野株 44/10 万接種、
25 鳥居株 51/10 万接種と報告されている⁴³⁾。また、Nakayama らは市販後調査の結果
26 から、星野株おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度は推定 10,000 人接種に 1
27 人と見積もっており³¹⁾、いずれの頻度も添付文書に記載されている MMR ワクチン後の無菌
28 性髄膜炎の頻度より低い。おたふくかぜワクチンによる髄膜炎は、通常 1 週間以内に改
29 善する予後良好な合併症である。

30 海外の報告によると、MMR ワクチンの脳炎合併率は 100 万接種に 1.8 以下とされ
31 ^{34, 35)}、同じく MMR ワクチンによる難聴は 600 万~800 万接種に 1 の割合と報告され
32 ている³³⁾。いずれも自然感染に比べ、発症頻度は極めて低率である。思春期以降の成
33 人におたふくかぜワクチンを接種した時のワクチンによる精巣炎(睾丸炎)、乳腺炎、
34 卵巣炎の頻度は極めてまれであり、睪炎の合併率も極めてまれである。

35 星野株おたふくかぜワクチンを接種した 218 症例について、接種後の臨床反応の調
36 査が行なわれた結果、ワクチン接種後 1 か月以内に耳下腺腫脹 6 例、発熱 2 例が認め
37 られた。耳下腺腫脹は接種後 18~22 日目の間に認められたが、全例とも臨床反応は

1 軽微であり、腫脹、圧痛、発熱も一過性で一両日中に消退を見たところと報告されている¹⁵⁾。
2 また、星野株市販後調査による接種後の有害事象は、耳下腺腫脹 2～3%、無菌性髄膜炎
3 9.3/10 万接種、難聴 0.15/10 万接種である。なお、ワクチン後無菌性髄膜炎を発症した 134
4 人の内 55 人の髄液について検討したところ、40 人からムンプスウイルス遺伝子が検出され、
5 35 人がワクチン株、5 人は野生株と同定されている³¹⁾。星野株が直接関係する脳炎例は 1 例
6 も報告されていない。思春期以降に接種された例数は不明であり、由来株の同定は行われ
7 ていないが、精巣炎(睾丸炎)が 9 例報告されている(在庫数 137 万本)。卵巣炎および膵炎
8 は報告されていない。

9 鳥居株おたふくかぜワクチンについては、接種前ムンプス抗体陰性の健康者を対象
10 に、承認時まで 477 例、市販後は 628 例について、ワクチン接種後の臨床反応が調査
11 された^{16)、17)}。接種後 1～3 週間ごろ、特に 10～14 日を中心として 37.5℃以上の発
12 熱が数%に、軽度の耳下腺腫脹が 1%未満に認められた。発熱の程度は 38℃台で、平
13 均有熱期間は約 2 日、耳下腺腫脹の持続日数は 3 日間程度であった。また、市販後に
14 無菌性髄膜炎の発生が報告され¹⁸⁾、その発生頻度は 12,000 人接種あたり 1 人程度と
15 されている。

16 化血研はおたふくかぜワクチンを含む MMR ワクチン(Merck Sharp & Dohme、
17 M-M-R™ II)の国内販売を目指し、承認申請を行っている。ワクチン中のムンプスウ
18 イルス Jeryl-Lynn 株に起因する無菌性髄膜炎の発生頻度は国産ワクチンに比べて格
19 段に低い。しかし、M-M-R™ II ワクチン添付書類には、接種後に麻疹ウイルス株
20 に由来する発熱が伴うと記載されている。米国で行われた試験では、39.0℃以上の発
21 熱が 6%に認められ、わが国で行われた化血研による健康小児を対象に行った
22 M-M-R™ II ワクチンの臨床第 II 層試験でも、37.5℃以上の発熱が 56.4%程度、その
23 うち 39.0℃以上の発熱は 23.8%に認められた。一方、国産の武田製麻疹あるいは MR
24 ワクチン接種後の発熱はワクチン添付書類によると接種後 5～14 日を中心に 37.5℃以
25 上が 20%程度、39.0℃以上の発熱は 3%程度と記載され、厚生労働省が集計した予防
26 接種後健康状況調査集計報告書平成 19 年度前期分には 2,708 人を対象に接種後 7～13
27 日に 37.5℃以上の発熱が 8.4%(227 例)、同後期分には 2,450 人を対象に接種後 7～13
28 日に 37.5℃以上の発熱が 6.9%(169 例)と報告され、いずれの場合も M-M-R™ II ワク
29 チンより低い。

31 (4) おたふくかぜワクチンの医療経済的評価について

32 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に対する施策としておたふくかぜワクチンの皆接
33 種制度(定期接種化)を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。
34 費用対効果は、罹患に係る負担(医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影
35 響、家族の看護の負担など)の減少と予防接種に係る費用(予防接種費、家族の付添
36 の負担など)の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額/予防接種に係る費用増加
37 額」比や 1 QALY [quality adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用(ICER

1 [incremental cost-effective ratio, 増分費用効果比]という) などにより評価する。
2 家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担(生産性損失)を含めた「社会
3 の視点」の分析結果はいずれも、「罹患に係る費用減少額/予防接種に係る費用増加
4 額」比が1より大きく、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れているという結果
5 であった。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(班長 池田俊
6 也)が「ワクチン接種の費用対効果推計法」に基づいて分析した結果からも、予防接
7 種費1回10,000円で1歳時と5歳時に2回接種した場合にも、罹患に係る費用減少
8 額が予防接種に係る費用増加額を上まわると推計された。総じて、おたふくかぜワク
9 チンの皆接種制度(定期接種化)は流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に対する施策と
10 して費用対効果に優れており、医療経済的観点から導入の根拠があると考えられた。

11

12 3 予防接種の実施について

13 (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

14 ① 対象疾患の感染力

15 感染力はインフルエンザよりは強いが、麻疹よりは弱く、ほぼ風疹に匹敵する感染力を持
16 つ。詳細は、1.②疫学状況イ 感染源・感染経路・感染力(基本再生産数)の項参照の
17 こと。

18

19 ② 予防接種の感染拡大防止効果(集団免疫効果)

20 おたふくかぜワクチンの集団免疫効果について、英国で行われた Anderson ら
21 (1987)の調査・計算結果が詳しく論じている。ワクチン接種率が30~60%のときは
22 ムンプスウイルスが部分的に排除され、初罹患年齢が高年齢側にシフトする。接種率
23 が85~90%になると罹患危険率が0になり、ムンプスウイルスの流行が終息する。こ
24 のモデルが正しいことは、1987年以降ワクチンの2回接種を実施した米国、1982年
25 からワクチンを導入したフィンランドのワクチン接種率と国内発生件数の減少から
26 も実証されている。ムンプスウイルスの R_0 の最低値が4、最高値が31であることから
27 導かれる感染拡大防止に必要な集団免疫率は、75.0~96.8%となる。状況証拠等を
28 加味すると、ムンプスウイルスの流行は、抗体保有者が85~90%になると herd
29 immunityにより阻止できると予測される。

30

31 ③ 予防接種の効果の持続期間

32 おたふくかぜワクチン接種後の抗体の持続期間については、ベルギーで行われた
33 Vandermeulen ら(2004)の調査結果が詳しく論じている。ワクチン接種後の経過時間
34 と、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)罹患者の割合を調査したところ、1年後に約2%(ワ
35 クチン接種によって100%の小児に抗体を付与できるわけではないので、ワクチンを
36 接種しても流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)罹患率は0%にはならない)、4年後に約
37 4%、8年後に約8%とおおよそ4年で患者数が倍々に増える。これは、抗体の半減期が約

1 4年ということを示している。この一方で、Amanna ら(2007)は、ムンプス抗体の半
2 減期は4年であるが、それはワクチン接種後数年間の半減期であり、より長期に渡っ
3 て観察するとその後抗体価はプラトーに近い状態になるとしている。

4 わが国のおたふくかぜワクチン接種後、抗体陽転者(接種後6週目)の平均中和抗体
5 価は、 $2^{3.9\sim 4.8}$ 概ね 2^4 であり、ムンプス中和 (NT) 抗体価 2 が感染防御の陽性と陰性
6 のカットオフ値と考えられている。半減期4年から逆算すると、ワクチン接種後の抗
7 体持続時間はおよそ12年(3半減期)ということになる。ムンプスNT抗体価2を発症
8 予防レベルと言い切るのは問題があるとの考えもあり、一概には言えないものの、わ
9 が国では、3~6歳児が全患者数の約60%を占め、1歳になったらワクチンを接種する
10 ことで十分に予防でき、ムンプスウイルス流行の連鎖を断ち切れると予想される。も
11 し、抗体の半減期がある一定期間以降ではプラトーになるとする考えが正しければブ
12 ースター効果を狙った追加接種の必要はないが、そうでないならば、2回目の追加接
13 種を行わないと、より高年齢で流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の流行が発生すると
14 予想される。米国では1977年から1歳児を対象として1回定期接種が開始され、1989
15 年からは4~6歳児を対象に加え2回定期接種体制になっている。MMRワクチンを利用
16 する国の多くは、この例に倣っている。少なくとも12歳の中学校入学前までには追
17 加接種をした方がよい。

19 (2) ワクチンは導入可能か

20 ① 供給状況

21 ア 国内/海外で承認されているワクチンの有無

22 2010年現在、わが国で製造承認を受けているおたふくかぜワクチンには、武田、北
23 里、化血研、微研の4製剤がある。それに加えて、化血研はMerck Sharp & Dohme
24 社のMMRワクチン(M-M-R™ II)の輸入販売を申請中である(ファクトシート8頁:表4)。
25 M-M-R™ IIは世界72ヶ国に供給され、4億ドーズ(4億人)以上の接種実績をもっている。

26 国産MMRワクチンは武田、北里、微研が承認を得て1989年から利用された。し
27 かし、無菌性髄膜炎の発生頻度の問題から、1993年以降は利用が中止され、その後、
28 武田と北里は承認書を返納した。微研のおたふくかぜ単味及びMMRワクチンは品質管
29 理上の理由により製造が中止されている。

31 イ 供給体制(需要見込み、国内の供給状況等)

32 国内ではおたふくかぜワクチンが任意接種のワクチンとして年間におよそ40万~
33 60万本が出荷されている。製造販売業者によると、2009年度約61.3万本(実績)、
34 2010年度約68万本(見込み)である。

36 ② 勧奨される具体的な接種スケジュール等

37 ア 対象者(定期およびキャッチアップ)

1 国内のおたふくかぜワクチンの添付文書から抜粋すると、本ワクチンの対象者は
2 「生後 12 月以上のおたふくかぜ既往歴のない者であれば性、年齢に関係なく使用で
3 きる。ただし、生後 24 月から 60 月の間に接種することが望ましい。」とされている。

4 今後わが国で定期接種に導入された場合のスケジュールとしては、次のような考え
5 方がある。第 1 期(生後 12 月から生後 24 月にある者)および第 2 期(5 歳以上 7 歳未満
6 の者であって、小学校就学の始期に達する日の 1 年前の日から当該始期に達する日の
7 前日までの間に有る者、あるいは 12 歳に達する前の者)

8 9 **イ 用量・用法**

10 本ワクチンは凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日本薬局方注射用水）0.7 mL
11 で溶解し、その内 0.5 mL を皮下に注射する。

12 13 **ウ 接種スケジュール**

14 わが国では定期接種に導入されていないこともあって接種率は低いですが、生後 12 か
15 月以上で接種が行われている。今後推奨されるスケジュールとしては、第 1 期および
16 第 2 期の 2 回接種とし、接種時期は上記ア 対象者の欄に記載。

17 18 **エ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）**

19 不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上の間隔を置いて接種すること。
20 接種前 3 か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3 か月以上
21 すぎるまで接種を延期する。他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常 27 日以上
22 の間隔を置いて接種すること。

23 24 **（3）実施する際の留意点**

25 以下の項目に該当する場合は、接種禁忌者(接種不相当者)であり、接種不可である。
26 (1)明らかに発熱を呈している者(通常、接種前の体温が 37.5℃以上の場合)
27 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
28 (3)ワクチンの成分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
29 (4)明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受け
30 ている者
31 (5)妊娠していることが明らかな者
32 (6)上記に掲げる者のほか、予防接種を行う事が不適当な状態にある者

33 34 **4 総合的な評価**

35 **（1） 結論**

36 ワクチンの有効性と安全性を、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の疾病として
37 の重症度とともに正しく理解し、ワクチン接種後の副反応の発生に関する正しい

1 情報提供と共に、重症化例が毎年数千人の単位で発生している現状を一刻も早く
2 解消すべく、わが国も、遅滞なく、直ちに定期的な接種を推進し、キャッチアッ
3 プ接種を含めて、生後1歳以上のこどもたちから接種する必要があると考える。

4
5 ※ 結論を導いた3つのポイント

6 【1】流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は小児の軽症疾患と考えられる傾向にあ
7 るが、罹患後の不可逆的な合併症は軽視できない。

8 <根拠> ①罹患後の難聴は片側性が多いが、両側性の難聴もあり、不可逆
9 性である。

10 ②合併する脳炎や精巣炎（睾丸炎）、膵炎等は軽症とはいえず、
11 死亡者は年間数名と少ないものの重症化例ならびに後遺症
12 例の頻度は決して許容できるものではない。

13
14 【2】おたふくかぜワクチンの定期接種化は、集団免疫の観点からも必要性が高
15 い。

16 <根拠> ① 2009年時点で118か国がMMRワクチンを定期接種に導入し、
17 先進国の中でおたふくかぜワクチンの定期接種を行っていない
18 国は日本だけである。また、ほとんどの国で2回接種が行
19 われていることから、世界的に流行性耳下腺炎（おたふくか
20 ぜ）の発生件数は激減し、現在もなお流行を繰り返している
21 のはエジプト、リビア以外のアフリカ諸国と日本を含む東ア
22 ジア地域の一部の国だけに限られている。

23 ② ワクチン接種を受けたくても受けることのできない基礎疾患
24 を有する接種不相当者（禁忌）への感染を予防し、妊婦の罹
25 患による流産を防ぐためには、集団感染防御以外に有効な方
26 法がない。

27 ③ 中途半端な接種率は罹患年齢を上昇させるため、定期接種化
28 し高い接種率を確保する必要がある。

29 ④ おたふくかぜワクチンは日本では1989年～1993年に国産
30 MMRワクチンとして麻疹の定期接種の際に選択可能となっ
31 たが、その時期の患者発生数は前後の時期より少なく、ワク
32 チンで流行を抑制できることは既に国内で証明済みである。

33
34 【3】おたふくかぜワクチンの定期接種化は、医療経済性に優れている。

35 <根拠> ① 予防接種費1回1万円で2回接種した場合にも、看護による
36 生産性損失を減少させる効果等により、社会の視点の分析で
37 罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を大きく
38 上まわる。

39
40 (2) 検討すべき課題

41 【1】定期接種化に際しては、高い接種率を確保するための受けやすい環境作
42 りが重要である。

1 他のワクチンとの接種スケジュールを調整するとともに、発症予防をより確
2 実なものとするためには、2回接種の実施が望ましい。

3
4 【2】定期接種化に際して、現在流通が可能な国産の単味のワクチンで、開始
5 するが、仮にM-M-R等の多価ワクチンが使用できるようになった場合には、
6 ワクチンの有効性及び安全性を正しく理解した上でどれを利用するのか検討
7 する必要がある。

- 8
9 <検討事項例> ①自然感染後の無菌性髄膜炎の合併は、1000～10,000/10万 患
10 者（1～10%）と高率であるのに対し、ワクチン接種後の合併
11 率はJeryl-Lynn株（M-M-R™ II ワクチン）で0.1～1/10万
12 接種、おたふくかぜワクチン占部株 1.3～100/10万接種、星
13 野株 44/10万接種（市販後調査からの推定では9.3 /10万接
14 種）、鳥居株 51/10万接種となり、いずれも自然感染より低い
15 が、M-M-R™ II ワクチン（Jeryl-Lynn株）の方が国産おた
16 ふくかぜワクチンより低い。
- 17 ② 免疫原性は国産おたふくかぜワクチンの方が M-M-R™ II ワ
18 クチンより高い。
- 19 ③ M-M-R™ II ワクチン接種後の発熱率は、主に麻疹ワクチン株
20 に起因する場合が多いと考えられるが、37.5℃以上が56.4%、
21 この内 39.0℃以上は23.8%に認められ、国産の麻疹含有ワク
22 チン（麻疹ワクチンあるいはMR ワクチン）接種後の発熱率
23 （接種後7～13日に37.5℃以上の発熱が6.9～8.4%）と比較し
24 て高い。

作成担当者(五十音順)

氏名	所属・職名
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
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長
須賀 万智	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授
○ 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

○ とりまとめ担当

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

B型肝炎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
B型肝炎ワクチン作業チーム**

ファクトシート追加編 (案)

1. 対象疾患の基本的知見

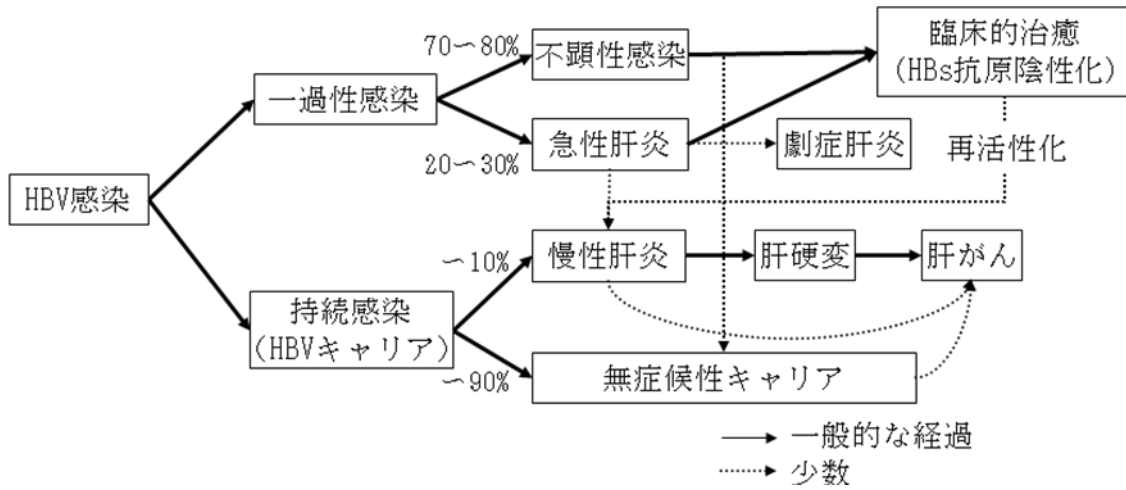


図 1. HBV 感染後の経過 (ファクトシート図 1 改訂)

(1) 疾患の特性

⑤ 治療法

< B型急性肝炎 >

B型急性肝炎は自然治癒傾向の強い疾患であり、治療を要しない場合が多い。劇症肝炎を合併した場合は抗ウイルス療法、人工肝補助（血漿交換、血液濾過透析）を施行する。肝移植が行われる場合もある。B型急性肝炎の慢性化が疑われる場合、核酸アナログ製剤の投与が行われる場合もあるが、その対象、投与時期、投与期間に関する一定の見解はない。

< B型慢性肝炎 >

B型慢性肝炎の治療の目標は“HBe 抗原陰性、ALT 正常、ウイルス増殖が十分抑制された状態にすること”である。この状態になった症例の多くは肝硬変、肝がんへの進展を免れる。B型慢性肝炎の症例の 10~15%が肝硬変、肝がんに進展するが、裏を返せば多くの症例が自然に“HBe 抗原陰性、ALT 正常”になるということである。従って“HBe 抗原陽性あるいは ALT 異常の状態が持続する症例”がB型慢性肝炎の治療対象である。ウイルスの増殖を抑制することも重要な目標である。ウイルス量が 10^5 コピー/mL 以上の場合、肝硬変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと^{1, 2)}、抗ウイルス療法によりウイルス量を低下させることで肝病変の進展を抑えることができること³⁾がわかっている

日本では、厚生労働省の研究班から出されているガイドラインを参考に治療が行われる場合が多い⁴⁾。ガイドラインは 35 歳未満、35 歳以上に年齢を分け、HBe 抗原陽性/陰性、ウイルス量の多寡により治療方針を示している。表 1 にガイドラインの概要を示した。

1
2

表 1. B型慢性肝炎の治療ガイドライン

平成22年 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	①Entecavir ②Sequential療法* (Entecavir+IFN連続療法)
e抗原陰性	Entecavir	①Entecavir ②IFN長期投与(24-48週)

* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)
 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

3
4

平成22年 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	①IFN長期投与(24-48週) ②Entecavir*
e抗原陰性	①Sequential療法 (Entecavir+IFN連続療法) ②Entecavir	①経過観察またはEntecavir ②IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir	

* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)
 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

5
6
7
8
9
10
11
12

主に治療に用いられる薬剤は、抗ウイルス作用のあるインターフェロン (IFN) とエンテカビル (Entecavir) の 2 剤である。35 歳未満の場合、インターフェロンの治療により肝機能の長期にわたる改善が望めることから、インターフェロンが使われることが多い。一方 35 歳以上の場合にはエンテカビルが使われることが多い。

インターフェロンの長所は、薬剤中止後も抗ウイルス効果が持続することにあるが、注射薬であること、様々な副反応を伴うこと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進展している場合には使えないことなどの問題がある。一方エンテカビルの長所は経口薬であること、副反応が少ない

1 こと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進展している場合にも投与が可能であることにあるが、
2 薬剤の中止が難しく、多くの場合終生服用を続ける必要があること、薬剤耐性株が誘導されるこ
3 となどの問題がある^{5, 6)}。

4 5 ⑦ その他（病原体の生態、免疫学等） 6 遺伝子型

7 B型肝炎ウイルス（HBV）にはAからJまでの遺伝子型（Genotype）があり、遺伝子型間で異な
8 る臨床経過をとる場合があることがわかっている⁷⁾。近年、日本では遺伝子型AによるB型急性
9 肝炎が、STDとして急速に広がりつつある^{8,9)}。遺伝子型Aは最近になり海外から持ち込まれた遺
10 伝子型で、欧米やアフリカに多い。遺伝子型Aによる急性肝炎患者は男性に多いことを考え合わ
11 せると、欧米出身の不特定多数と性交渉を持つことで遺伝子型Aによる急性肝炎が広がっている
12 と考えられる。遺伝子型Aによる急性肝炎は発病後の高ウイルス量の時期が長く、遷延化、持続
13 感染化する確率が他の遺伝子型より高い¹⁰⁾。

14 遺伝子型の影響を把握するためには慢性肝炎患者の実態調査も重要である。慢性肝疾患の患者
15 の全国調査が全国14都道府県の基幹病院を対象に2回にわたって行われ、遺伝子型の分布と変遷
16 が報告されている^{11,12)}。これらの調査では急性B型肝炎同様、遺伝子型A感染例の増加が報告さ
17 れている。

18 19 HBVの再活性化と治療ガイドライン

20 血清HBs抗原が消失した場合、B型肝炎は治癒したとみなされる。しかしながら肝臓内では、
21 感染性のあるウイルスが微量ではあるが産生され続けることがわかってきた¹³⁾。ウイルスの産生
22 は感染した人自身の免疫により微量に抑え込まれており、通常は病気を起こさない。しかしなが
23 ら免疫が障害される状況下では、ウイルスの増殖に引き続いて強い肝炎を起こす場合がある。

24 最も報告が多くかつ重症になり得るのは、リツキシマブを用いて悪性リンパ腫を治療した場
25 合である。B型肝炎既往歴がある人にリツキシマブを含んだ治療を行った場合、12%にHBVの再
26 活性化（reactivation）が起こることが報告されている¹⁴⁾。HBVの再活性化に気づくのが遅れ、
27 劇症肝炎に至った場合には救命は困難である¹⁵⁾。HBVの再活性化は、悪性腫瘍に対する化学療法、
28 免疫抑制剤の投与でも引き起こされる。また、慢性関節リウマチに対して抗TNF- α 抗体を投与し
29 た際にも引き起こされる¹⁶⁾。これらの治療を受ける人の数を考えると、HBVの再活性化は頻繁に
30 起きる可能性がある。日本肝臓学会は化学療法、免疫抑制療法を行う場合のガイドラインを作成
31 している¹⁷⁾が、頻回にHBV DNAを測定する必要がある、時間と費用の点で徹底は難しいと思われ
32 る。

33 34 （2）我が国の疫学状況（及び諸外国における状況、国内との比較）

1 <我が国の状況>

2 ① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

3 特定疾患医療受給者証交付件数によると、「難治性の肝炎のうち劇症肝炎」に対する交付件数
4 は年間 264 人（平成 15 年度から 20 年度の平均）である¹⁸⁾。平成 15 年度の交付のうち、新規申請
5 が 86.6%であったことを考慮すると¹⁹⁾、新規申請数は年間 228.6 人となる。劇症肝炎は急性疾患
6 であることから「新規申請」を「新規発症による申請」と考え、また、劇症肝炎の 21%が急性 B
7 型肝炎による²⁰⁾ことを勘案すると、新規の B 型劇症肝炎は年間 48 人（ 228.6×0.21 ）となる。B
8 型肝炎急性発症者の 0.4~1%が劇症化すると考えると、母数となる B 型肝炎急性発症者は年間
9 4,800~12,000 人となり、さらにエキスパートオピニオンを考慮した結果、推定 B 型肝炎急性発
10 症者数は年間 5,000 人と試算された。

12 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

13 (1) 感染症対策としての観点

14 ファクトシート P12、19 行目下線部を事業から対策に訂正。

15 ● セレクティブワクチネーション・母子感染防止対策

16 現在日本で実施されている母子感染防止対策は複雑で、HB ワクチン接種漏れによる母子感染
17 例が目立っている²¹⁾。また、現行の母子感染防止対策だけでは、父子感染²²⁾や保育園などでの水
18 平感染²³⁾は防止できない。

20 (2) 公共経済学的な観点

21 公共経済学的な観点

22 ① B型肝炎(HB)ワクチンの医療経済的評価

23 HB ワクチンについて公共政策的論点となるのは、ユニバーサルワクチネーションかセレクティ
24 ブワクチネーションの選択、キャッチアップワクチネーションの導入の可否である。これらは各
25 国のキャリア率、HBV 感染によって引き起こされる疾患、特に肝硬変や肝がんによる死亡数、医
26 療費、ワクチンのコストなどにより大きく事情は異なる。

27 このような公共経済的視点から行なわれる研究は、マルコフモデルを用いたシミュレーション
28 が多く、架空のコホート集団に対し複数のシナリオの増分費用対効果などを推定し、公共経済的
29 優位性を判断している。しかし過去 10 年間に先進国において、このような視点から行なわれた研
30 究はそれほど多くはない。その理由として、多くの先進国では既にユニバーサルワクチネーショ
31 ンが導入されているか、あるいは有病率の低さから導入は効率的ではないと判断されているから
32 である。しかし近年欧州においてユニバーサルワクチネーションを導入していない国々では、移
33 民の増加、国外での感染等により B 型肝炎罹患者が増加し、新たな対応を模索している。また米

1 国に居住するアジア太平洋地域出身者における有病率は高いものがあり、成人へのワクチネーシ
2 ョンが推奨されている。

3 日本と同じくセレクトィブワクチネーションが行われているアイルランドでは、1997 年から
4 2005 年にかけて HBV 感染者が 30 倍に増加した。B 型肝炎を含む 6 種類の混合ワクチンを用いた
5 場合、セレクトィブワクチネーションに対するユニバーサルワクチネーションの増分費用効果比
6 は€37,018/LYG (1 年の生存延長を獲得するのに€37,018 の追加的費用がかかる) であった。アイ
7 ルランドには定まった追加的費用の閾値 (1 年の生存延長を獲得するために費用はいくらまで許
8 容できるか) がなかったが、諸外国の閾値を参考にユニバーサルワクチネーションは費用対効果
9 が良いと結論している²⁴⁾。

10 米国のアジア太平洋地域出身者では成人の約 10% が HBV に感染している。成人に対する 4 つの
11 介入方法 (①ユニバーサルワクチネーション、②HBs 抗原のスクリーニング検査と陽性者に対す
12 る治療、③HBs 抗原のスクリーニング検査と陽性者に対する治療+濃厚接触者への検査とワクチン
13 接種、④HBs 抗原、抗体のスクリーニング検査と必要者へのワクチン接種、治療) の現状に対す
14 る増分費用効果比は、②で \$ 36,088/QALY (質調整生存年)、③で \$39,903/QALY であった。米国で
15 しばしば参照される閾値は \$ 50,000/QALY であるため、これらの介入は医療経済的に受け入れら
16 れるとしている²⁵⁾。

17

18 ② 厚生労働科学研究班による分析

19 わが国で行われているセレクトィブワクチネーションと、ユニバーサルワクチネーション (現
20 行のセレクトィブワクチネーションに加えて、感染予防措置の対象外となっている児に対しても
21 ワクチン接種を行う) について、先行研究を参考に、図 2 に示すようなマルコフモデルを構築し、
22 QALY (quality-adjusted life year) 及び医療費の比較を試みた。

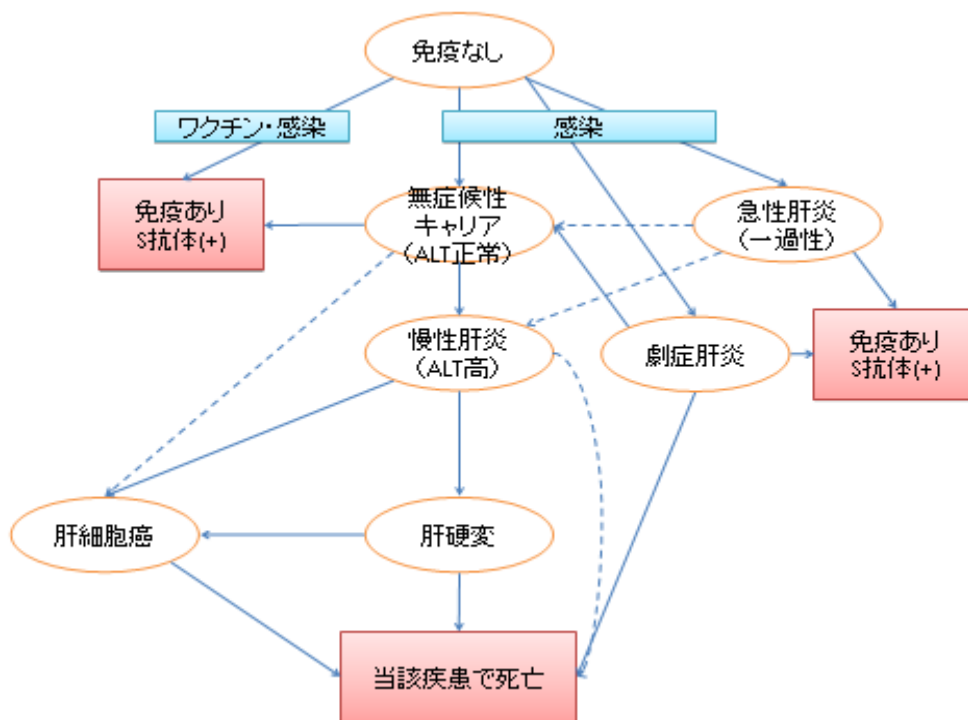


図 2. HBV 感染とその進展のマルコフモデル

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

分析では 100 万人の出生コホートを設定し、厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い、分析期間は生涯、割引率は年率 3%（変動幅 0~5%）とした。モデルの構築にあたって必要な疫学情報および効用値情報は、国内外の先行研究を参考とし^{19,20,24-37}、わが国の実情に適合した変数を選択した。新たな感染者数については、劇症肝炎の医療費受給者数等より試算した年間 B 型急性肝炎発症者 5,000 人（推定の下限、上限は 4,800~12,000 人）を用いた。

費用に関しては保健医療費支払い者の視点（保健医療費のみを考慮）で分析を行い、妊婦の抗原検査と対象児への予防プロトコルにかかる費用、非対象児に対するワクチン接種にかかる費用、HBV に関連した疾患群（急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌）にかかる医療費を含めた。但し HBV に関連した疾患群については、医療費に関する十分な情報がないため、患者調査、社会医療診療行為別調査等^{38,39}を用いた推計値及びエキスパートオピニオンにより求めた。なお社会の視点（保健医療費と生産性損失を考慮）における分析は、関連する疾病の経過が複雑で生産性損失の推定が容易でないことから、本分析では行っていない。

表 2 1 人あたりの QALY と保険医療費（円）

QALY	保健医療費			増分費用効果比 (ICER)
	ワクチン等費用	医療費	計	

セレクトティブ	30.97615	¥1,000	¥1,633	¥2,634	
ユニバーサル	30.97801	¥18,580	¥194	¥18,774	
差分	0.00186	¥17,579	¥-1,439	¥16,140	¥8,681,752/QALY

ワクチン等費用には、ワクチン接種費用の他に、予防プロトコールの費用が含まれている。

1
2 1人当たりのQALYは、セレクトティブワクチンで30.97615に対し、ユニバーサルワクチンで30.97801QALYと、0.00186QALYの増分を見た。1人当たりの保健医療費は、セレクトティブワクチンで¥2,632に対しユニバーサルワクチンは¥18,774と、¥16,140の増分であった。これより増分費用効果比(ICER)は¥8,681,752/QALYと推定された。医療費では差分が¥-1,439とユニバーサルワクチンによる削減効果が見られた。乳児(2009年の人口で107.8万人)にユニバーサルワクチンを実施した場合、接種費用として、189.5億円が発生する。しかしワクチン投与によってHBVに関連した疾患群(急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌)にかかる医療費を15.5億円削減できるため、総コストの増分は174.0億円となる。

11 本分析では算出に複数の推定値を用いたが、なかでも結果への影響が大きいと思われる急性肝炎発症者数とHBVに関連した疾患群(急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌)にかかる医療費について感度分析を行った(表3)。急性肝炎発症者数については推定値の下限の4,800人および上限の12,000人、医療費については±50%の幅で検討したところ、急性肝炎発症者数では¥3,187,851~¥9,074,207/QALY、医療費では¥8,294,676~¥9,068,828/QALYであった。

表3 感度分析結果(増分費用効果比(ICER))

割引率	推定値	急性肝炎発症数		医療費	
		4,800人	12,000人	-50%	+50%
3%	¥8,681,752	¥9,074,207	¥3,187,851	¥9,068,828	¥8,294,676
0%	¥1,107,954	¥1,174,773	¥173,056	¥1,359,526	¥856,382
5%	¥25,243,806	¥26,334,861	¥9,969,425	¥25,761,391	¥24,726,220

17
18 その他に分析結果に大きな影響を与える因子として、ワクチン接種にかかる費用があげられる。本分析ではわが国の保険収載情報をもとに¥18,696(1回当たり6,232円)を推計値としたが、先行研究を例に取れば、アイルランドの研究では€36(現行の5種混合ワクチンとHBVを含む6種混合ワクチンの差額)²⁴⁾、米国の研究では接種費用を含めて\$56としている²⁵⁾。そこでワクチン接種費用を変化させた場合の増分費用効果比を求めたところ、ワクチン接種費用が¥10,500以下(1回当たり3,800円以下)であれば増分費用効果比が500万円/QALY以下となると考えられた(図3)。

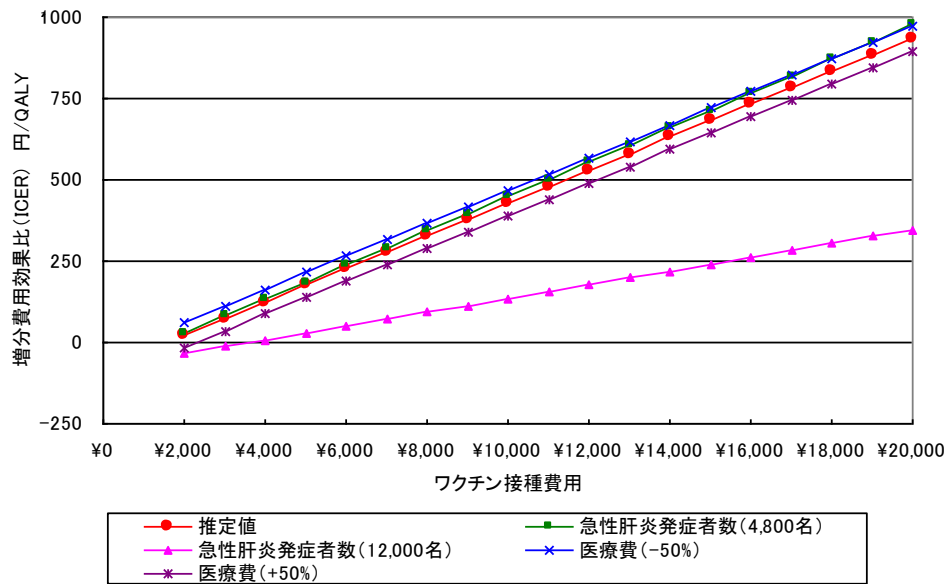
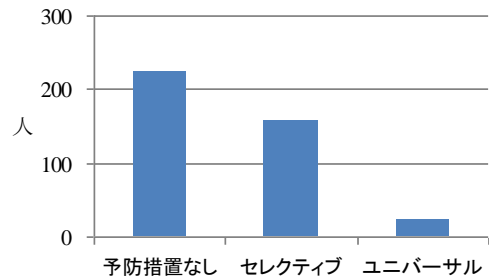
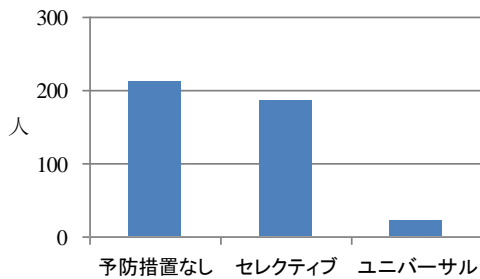


図3 ワクチン接種費用と増分費用効果比 (ICER)

1
2
3

4 本分析で用いたモデルより、HBV に起因する病態の生涯リスクを推定することができる (図 4、
5 5)。これによれば 100 万人の出生コホートを想定すると、ワクチン接種や予防プロトコール等の
6 措置を全くとらない場合は肝硬変が 211 名、肝細胞癌が 223 名、セレクトィブワクチネーション
7 では 187 名、157 名、ユニバーサルワクチネーションでは 22 名、22 名と推定された。罹患数は
8 多くはないが、それでもユニバーサルワクチネーションの導入により、HBV に起因する肝硬変、
9 肝細胞癌の生涯リスクをセレクトィブワクチネーションの 1/9、1/7 程度にする可能性が示唆され



10 た。

図 4. 出生コホート 100 万人を想定した場合
HBV に起因する肝硬変の生涯リスク

図 5. 出生コホート 100 万人を想定した場合
HBV に起因する肝細胞癌の生涯リスク

11
12
13
14
15

(3) 各国の状況

国別の状況

ユニバーサルワクチネーションが成功した国はいずれも接種率 80~90%前後を達成し、B 型急

1 性肝炎の減少を報告している^{40,41)}。一方、患者報告数が少ない国はセレクトィブワクチネーショ
2 ンを選択する傾向にあり、HBs 抗原陽性母子だけではなく、その同居家族や、その他のハイリス
3 ク群も幅広くカバーした対応をしている。しかしながら、高頻度国からの移民の増加やハイリス
4 ク集団から感受性者への感染拡大などの問題もある^{42, 43)}。

5 米国は 1991 年に、新生児を対象にユニバーサルワクチネーションを開始し、1994 年に 11-12
6 歳⁴⁴⁾、1997 年に 18 歳未満に接種対象を拡大した⁴⁵⁾。イタリア・ドイツ・フランスは 1991-95 年
7 の開始当初から新生児期・思春期の両年齢層に対するユニバーサルワクチネーションを行い、よ
8 り短期間で HBV 感染の制圧を目指した^{46,47)}。同じくフランスも 1995 年から新生児期・思春期の両
9 年齢層に対するユニバーサルワクチネーションを導入したが、多発性硬化症が頻発することを懸
10 念して 1998 年に思春期の接種を中止した。この懸念は医学的には払拭されたものの、思春期層の
11 みならず新生児の接種率も 30%を下回るようになった⁴⁸⁾。その結果、1990 年代初頭の HBs 抗原陽
12 性率が 0.2-0.7%であったのに対し、2010 年の調査でも 0.65%であり改善がみられなかった⁴⁹⁾。

13 14 3. ワクチン製剤の現状と安全性

15 (2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール（国外の
16 ケース）、キャッチアップの必要性等

17 18 ② 安全性

19 保存剤として添加されているチメロサルは減量化が進み、ビームゲン（化学及血清療法研究
20 所）のチメロサル含量は 0.001w/v%である。ヘプタバックス II（MSD 株式会社：旧萬有製薬株式
21 会社）は 2005 年まで 0.005w/v%添加されていたが 2005 年以降はチメロサルフリーの製剤に変
22 更された。

23 24 ④ 有効性

25 新生児への効果

26 日本で市販されている HB ワクチンを新生児期から接種した場合の有効性も示されている^{50,51)}
27 が国内における対新生児効果・安全性のデータは少ない。産科、小児科を中心とした検討が必要
28 である。

29 他ワクチンとの同時接種

30 HPV ワクチンと HB ワクチンの同時接種は、その有効性と安全性が報告されている⁵²⁾。

31 32 33 ⑤ 抗体持続時間

34 生後 6 ヶ月以内に HB ワクチン（血漿由来）を接種した場合、22 年後も 87%の人に HBs 抗体、ま
35 たはブースターによる免疫応答が確認された⁵³⁾。

36 37 (3) 需要と供給の見込み

38 将来的な需要と生産量

39 年間出生数を 100 万人と推計し、新生児期と思春期を対象とした定期接種（3 回接種）を行う
40 場合、ワクチンは年間約 600 万ドーズ必要である。製造販売業者は将来的には両社併せて年間 700
41 万ドーズの小児用ワクチンが生産可能であると試算している（メーカーからの情報）。

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

参考文献

1. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-686.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
3. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, and the Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology*. 2005; 41: 173-184.
4. 厚生労働省研究班による B 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2010 年 3 月改訂)
<http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV5-9.pdf>
5. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, et al. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*. 2008; 48: 1070-1078.
6. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. For the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology*. 2008; 48: 263-283.
7. 杉山真也, 田中靖人, 溝上雅史. B 型肝炎の病態解明最前線 HBV 遺伝子型 グローバルオーバービュー. *臨床消化器内科* 2009; 24: 645-652.
8. Yoshikawa A, Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion*. 2009; 49: 1314-1320.
9. 山田典栄, 四柳宏他. 首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷 Genotype A に焦点をあてて. *肝臓* 2008; 49: 553-559.
10. 山田典栄, 四柳宏, 奥瀬千晃他. B 型急性肝炎における HBs 抗原陽性持続期間の検討. *肝臓* 2010; 51: 44-45.
11. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001; 34: 590-594.
12. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1476-1483.

- 1 13. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals
2 with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000; 31: 488-495.
- 3 14. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective Analysis of Hepatitis B Virus Reactivation in
4 Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Rituximab Combination Chemotherapy. *J Clin*
5 *Oncol*. In press.
- 6 15. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H; Japan de novo Hepatitis B Research Group.
7 Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus
8 infection in Japan. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: e52-6.
- 9 16. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in
10 rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. In press.
- 11 17. 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—
12 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を
13 含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—。 *肝臓* 2009; 50; 38-42.
- 14 18. 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証交付件数 (2010 年 12 月 1 日アクセス)
15 http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1_win.htm#p01
- 16 19. 永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 柴崎智美. 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾
17 患治療研究医療受給者調査報告書. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫
18 学に関する研究班 : 33, 2005
- 19 20. 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure)
20 の全国集計 (2007 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の
21 肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 20 年度研究報告書 : 83-93, 2008
- 22 21. 日本小児科学会会長横田俊平. B 型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. *日本小児科*
23 *学会雑誌* 2010; 114(1) 巻頭綴じ込み (ページなし)
- 24 22. Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Source of transmission in children with chronic hepatitis B
25 infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res*.
26 2009; 39: 569-76.
- 27 23. 佐賀県健康増進課 : 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について
28 <http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkoku160805.htm>
- 29 24. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, et al. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in
30 Ireland: an economic evaluation. *Eur J Public Health*. 2008; 18: 275-82.
- 31 25. Hutton DW, Tan D, So SK, et al. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific
32 islanders adults for hepatitis B. *Ann Int Med* 2007;147: 460-469.
- 33 26. 平松憲, 茶山一彰. 急性 B 型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp 3-6, 2005

- 1 27. 八橋弘. 感染症：最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物 2006; 33: 367-372.
- 2 28. Hung HF, Chen THH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal
3 hepatitis B vaccination: An experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and
4 Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine* 2009; 27: 6770-6776.
- 5 29. Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against
6 hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost
7 effectiveness. *Aust N Z J Public Health*. 2001; 25: 222-229.
- 8 30. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives
9 infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842-846.
- 10 31. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, et al. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a
11 cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 821-831.
- 12 32. Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, et al. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus
13 influenzae and Hepatitis B vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 126-136.
- 14 33. Krahn M, Detsky AS. Should Canada and United States universally vaccinate infants against hepatitis
15 B? *Med Decis Making*. 1993; 13: 4-20.
- 16 34. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等
17 克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研
18 究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010
- 19 35. Takikawa Y, Suzuki K. Clinical epidemiology of fluminant hepatitis in Japan. *Hepatology Res*. 2008; 38:
20 S14-S18.
- 21 36. Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of
22 hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfusion Medicine*. 2009; 19: 172-179.
- 23 37. Chapko MK, Yee HS, Monto A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for individuals
24 with chronic hepatitis C. *Vaccine*. 2010; 28: 1726-1731.
- 25 38. 厚生労働省：平成 20 年患者調査
- 26 39. 厚生労働省：平成 19、20、21 年社会医療診療行為別調査社会医療診療行為別調査
- 27 40. Mele A, Tosti ME, Mariano A, et al. National Surveillance System for Acute Viral Hepatitis
28 (SEIEVA) Collaborating Group. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal
29 vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:
30 868-875.
- 31 41. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a
32 historical overview. *Vaccine*. 2008; 26: 6266-6273.
- 33 42. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into

- 1 childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 410-419.
- 2 43. Cowan SA. Denmark decides not to introduce hepatitis B into the childhood vaccination programme.
3 *Euro Surveill.* 2005; 10: E051103.3.
- 4 44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations to prevent hepatitis B
5 virus transmission--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 44: 574-575.
- 6 45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations to prevent hepatitis B
7 virus transmission--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48: 33-34.
- 8 46. Zanetti AR. Update on hepatitis B vaccination in Italy 10 years after its implementation. *Vaccine.*
9 2001; 19: 2380-2383.
- 10 47. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. *Vaccine.* 2001; 19:
11 2375-2379.
- 12 48. Balinska MA. Hepatitis B vaccination and French Society ten years after the suspension of the
13 vaccination campaign: how should we raise infant immunization coverage rates? *J Clin Virol.* 2009;
14 46: 202-205.
- 15 49. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus
16 infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk
17 factors. *J Med Virol.* 2010; 82: 546-555.
- 18 50. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワク
19 チン戦略の再構築に関する研究」平成 21 年度報告書 p27-35.
- 20 51. 小松陽樹, 乾あやの, 十河剛, 藤澤知雄. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討.
21 *肝臓* 2010; 51: 92-94.
- 22 52. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Protocol 11 study Investigators. Safety and
23 immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1
24 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine.* 2008; 26: 686-696.
- 25 53. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B
26 vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis.* 2009; 200:
27 1390-1396.
- 28
- 29 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
30 呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)
- 31 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
32 ての研究」
- 33 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

- 1 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)
- 2 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)
- 3 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)
- 4 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)
- 5 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)
- 6 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)
- 7 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)
- 8 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)
- 9 田倉 智之 (大阪大学 医学部)
- 10 ○平尾 智広 (香川大学 医学部)
- 11 和田 耕治 (北里大学 医学部)
- 12 (◎班長、○B型肝炎ワクチン担当)
- 13

1 「評価・分析編」

2
3 1. 対象疾病の影響について

4
5 (1) 臨床症状

6
7 ①B型急性肝炎（ファクトシート P3～4 ファクトシート追加編 P3 参照）

8 B型肝炎ウイルス（HBV）に初めて曝露した際には平均 60～90 日の潜伏期を経て約
9 3 割に急性肝炎を発症する。感染経路としては感染者との性行為が最も多い。発症時
10 には黄疸、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐などの自覚症状を伴う。

11 1～2%に合併する劇症肝炎を除けば、予後は良好である。慢性肝炎への移行は、遺
12 伝子型 B、C が主体の日本では従来はまれとされてきたが、現在は遷延化、慢性化し
13 やすい遺伝子型 A が本邦の急性肝炎の主因になりつつあり、慢性化例の報告が相次い
14 でいる。

15
16 ②B型慢性肝炎（ファクトシート P4 参照）

17 HBV に感染後、持続感染状態に移行する割合は、感染年齢に影響される。WHO の報
18 告では、世界全体での感染者（肝炎非発症者も含む）の年齢による持続感染化の割合
19 は、感染者が 1 歳未満の場合 90%、1～4 歳の場合は 25～50%、それ以上の年齢になる
20 と 1%以下とされている。

21 持続感染の主な感染経路としては HBV に感染している母親からの垂直感染、小児期
22 の水平感染などが挙げられる。小児期の水平感染としては家族内での感染、施設内
23 の感染が報告されている。

24 持続感染に移行した症例は HBV キャリアと呼ばれる。このうち ALT が正常の場合は
25 無症候性キャリアと呼ばれる。HBV キャリアの多くは出生時に母親から感染する（母
26 子垂直感染）。母子感染例の多くは、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異
27 物として認識せず、肝炎を発症しないままウイルスを体内に保有し続け、無症候性 HBV
28 キャリアとなる。もし HBV 母子感染予防を行わないとすると、母親が HBe 抗原陽性 HBV
29 キャリアの場合、約 90%の確率で出生児の HBV キャリア化が成立する。母親が HBe 抗
30 原陰性 HBV キャリアの場合は出生児の HBV キャリア化率は 10%程度である。母子感染
31 の他、乳幼児の水平感染も HBV キャリアへ高率に移行する。乳幼児は免疫機能が未発達
32 のため、ウイルスの排除ができないからである。

33 HBV キャリアに肝炎を伴う状態が慢性肝炎である。上述の通り、急性肝炎から慢性

1 肝炎へ移行する場合もある。多くの HBV キャリアは HBe 抗原が消失して HBe 抗体が陽
2 性となるセロコンバージョンを経てウイルス量が減少し、肝機能が正常化するが、10
3 ～15%は慢性肝炎に移行する。慢性肝炎の時期には自覚症状はほとんどない。

4 慢性肝炎は、肝機能の悪化、再燃を繰り返すことにより、肝硬変、慢性肝不全、肝
5 がんに行進することがある（ファクトシート追加編 図 1 参照）。慢性 B 型肝炎患者の
6 10～15%が肝硬変、肝がんに行進するとされている。

7

8 ③ B 型肝炎治癒後の再活性化（ファクトシート追加編 P3～4 参照）

9 血清 HBs 抗原が消失した場合、B 型肝炎は治癒したとみなされてきた。しかしなが
10 ら肝臓内では、ウイルスが微量ではあるが産生され続けることがわかってきた。ウイ
11 ルスの産生は感染した人自身の免疫により微量に抑え込まれており、通常は病気を起
12 こさない。しかしながら免疫が障害される状況下では、ウイルスの増殖に引き続いて
13 強い肝炎を起こす場合がある。

14 最も報告が多くかつ重症になり得るのは、リツキシマブを用いて悪性リンパ腫を治
15 療した場合である。HBs 抗原陰性、HBs 抗体/HBe 抗体のいずれかが陽性の人にリツキ
16 シマブを含んだ治療を行った場合、12%に HBV の再活性化（reactivation）が起こる
17 ことが報告されている。本邦での HBV キャリアは肝炎の活動度が高い遺伝子型 B、C
18 に感染している場合が多く、肝炎が重症化しやすい可能性がある HBV の再活性化に気
19 づくのが遅れ、劇症肝炎に至った場合には救命は困難である。HBV の再活性化は、悪
20 性腫瘍に対する化学療法、免疫抑制剤の投与でも引き起こされる。また、慢性関節リ
21 ウマチに対して抗 TNF- α 抗体を投与した際にも引き起こされる。これらの治療を受け
22 る人の数を考えると、HBV の再活性化は頻繁に起きる可能性がある。

23 再活性化を早期に発見して適切に対処するため、日本肝臓学会は化学療法、免疫抑
24 制療法を行う場合のガイドラインを作成しているが、化学療法及び免疫抑制療法を行
25 う間及び治療後 1 年間は毎月 HBV DNA を測定する必要がある、時間と費用の点で徹底
26 は難しいと思われる。

27

28 （2）疫学状況（ファクトシート P6～11、ファクトシート追加編 P4 参照）

29

30 ① B 型急性肝炎

31 B 型肝炎は 1987 年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、全国約 500
32 カ所の病院定点から月単位の報告により、発生動向調査が開始された。その後 1999
33 年 4 月の感染症法施行により、4 類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全

1 数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月 5 日の感染症の改正では 5 類感染症の「ウイ
2 ルス性肝炎（A 型肝炎及び E 型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランス
3 が継続されている。医師は、B 型急性肝炎患者及び死亡者（ウイルス性肝炎の臨床的
4 特徴を有し、血清 IgM HBc 抗体が検出された者。明らかな無症候性キャリアの急性増
5 悪例は含まない。）を診断した場合には、7 日以内に都道府県知事（実際には保健所）
6 に届け出ることとされている。感染症法下での届出（感染症発生動向調査）による B
7 型急性肝炎の年間報告数は 1999 年（4～12 月）の 510 例から減少傾向にあり、2003
8 ～2006 年は 200～250 例で推移していたが、2007 年以降は 200 例を下回っている（フ
9 ァクトシート表 3 参照）。

10 一方、国立病院急性肝炎共同研究班では 1976 年以降、参加施設に入院した急性ウ
11 イルス肝炎を全例登録している。この報告によれば、最近 10 年間では B 型急性肝炎
12 は減少傾向がない（ファクトシート表 4 参照）。このデータ及び劇症肝炎の医療費受
13 給者数から試算すると、日本全国における新規の B 型急性肝炎発症者は年間 5,000 人
14 程度と推定される。また、一過性感染の 70～80% は不顕性感染で終わることから、日
15 本全国における HBV 感染者は年間 20,000 人程度と推測される。

16 国立病院急性肝炎共同研究班によるデータと医療費受給者数データから試算した
17 B 型急性肝炎発症者数は、感染症発生動向調査の報告数と比べると大きな差がある。
18 国立病院急性肝炎研究班によるデータは全例登録とはいえ特定施設における情報で
19 あること、また、医療費受給者数データはデータの入力率が都道府県で異なることや
20 生活保護受給者等が登録されないことによる偏りが考えられるものの、感染症法に基
21 づく全数把握の動向との乖離については、届出が遵守されていない可能性を考慮する
22 必要があるかもしれない。正確な B 型急性肝炎患者数の把握の難しさが伺える。

23 感染症発生動向調査のデータによれば、B 型急性肝炎の発生が多く報告されている
24 のは東京都、大阪府、兵庫県、神奈川県、広島県、福岡県など大都市を持つ都道府県
25 である（ファクトシート P9 参照）。人口が多いことなどが背景にあると思われる。

26 HBV には A から J までの遺伝子型（Genotype）があり、遺伝子型間で異なる臨床経
27 過をとる場合があることがわかっている（ファクトシート追加編 P3 参照）。B 型急性
28 肝炎におけるウイルス遺伝子型は遺伝子型 A が主体となっている。遺伝子型 A は最近
29 になり海外から持ち込まれた遺伝子型で、欧米やアフリカに多い。遺伝子型 A による
30 急性肝炎患者は男性に多いことを考え合わせると、欧米出身の不特定多数と性交渉を
31 持つことで遺伝子型 A による急性肝炎が広がっていると考えられる。遺伝子型 A によ
32 る急性肝炎は発病後の高ウイルス量の時期が長く、遷延化、慢性化する確率が他の遺
33 伝子型より高い。従って二次感染の危険性が高い。

1 母子感染が制御されている状況でB型急性肝炎の発生が減らないことを考え合わ
2 せると、現行の母子感染防止対策にとどまらない感染防止策をとらない限り、急性肝
3 炎の発生を抑え込むのは難しいと考えられる。

4 5 ②B型慢性肝炎

6 B型慢性肝炎は症状がない場合が多く、その実態を把握するのは困難であるが、献
7 血者を対象にした調査により、推定が可能である。

8 献血者の調査と並んで重要なのは、医療機関に通院中の慢性肝炎患者の実態調査で
9 ある。慢性肝疾患の患者の全国調査が全国14都道府県の基幹病院を対象に2回にわ
10 たって行われ、遺伝子型の分布と変遷が報告されている。

11 これらの調査では、急性肝炎同様遺伝子型Aに感染している例が増加していること
12 が報告されている。本邦ではこれまで遺伝子型AのHBVキャリアはほとんど見られな
13 かったが、現在は献血時のNAT検査で見つかったキャリアの5%、慢性肝疾患の3.5%
14 が遺伝子型Aの症例である。遺伝子型Aの急性肝炎患者の慢性化率が高いことと整合
15 する結果と考えられる。

16 持続感染の大きな問題は、慢性肝炎から肝硬変・肝がんに進捗することである（フ
17 ァクトシート追加編 図1参照）。全世界のHBV感染者のうち3億5千万人は持続感染
18 者であり、年間50万～70万人がB型肝炎に起因する疾病（肝硬変・肝がんなど）で
19 死亡していると推定されている。世界中の原発性肝がんの60～80%はHBVによると推
20 計されている。

21 22 (3) 対象疾病の治療法（ファクトシートP5、ファクトシート追加編P1～3参照）

23 24 ①B型急性肝炎

25 B型急性肝炎は自然治癒傾向の強い疾患であり、治療を要しない場合が多い。劇症
26 肝炎を合併した場合は抗ウイルス療法、人工肝補助（血漿交換、血液濾過透析）を施
27 行する。肝移植が行われる場合もある。急性B型肝炎の慢性化が疑われる場合、核酸
28 アナログ製剤の投与が行われる場合もあるが、その対象、投与時期、投与期間に関す
29 る一定の見解はない。

30 31 ②B型慢性肝炎

32 B型慢性肝炎の治療の目標は“HBe抗原陰性、ALT正常、ウイルス増殖が十分抑制
33 された状態にすること”である。この状態になった症例の多くは肝硬変、肝がんへの

1 進展を免れる。慢性B型肝炎の症例の10～15%が肝硬変、肝がんに進展するが、裏を
2 返せば多くの症例が自然に“HBe抗原陰性、ALT正常”になるということである。従
3 って“HBe抗原陽性あるいはALT異常の状態が持続する症例”が慢性B型肝炎の治療
4 対象である。ウイルスの増殖を抑制することも重要な目標である。ウイルス量が 10^5
5 コピー/mL以上の場合、肝硬変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと、抗ウイル
6 ス療法によりウイルス量を低下させることで肝疾患の進展を抑えることができるこ
7 とがわかっている

8 日本では、厚生労働省の研究班から出されているガイドラインを参考に治療が行わ
9 れる場合が多い。ガイドラインは35歳未満、35歳以上に年齢を分け、HBe抗原陽性
10 /陰性、ウイルス量の多寡により治療方針を示している(ファクトシート追加編 表1
11 参照)。

12 主に治療に用いられる薬剤は、抗ウイルス作用のあるインターフェロン(IFN)と
13 エンテカビル(Entecavir)の2剤である。35歳未満の場合、インターフェロンの治
14 療により肝機能の長期にわたる改善が望めることから、インターフェロンが使われ
15 ことが多い。一方35歳以上の場合にはインターフェロンの治療効果が低いため、エン
16 テカビルが使われることが多い。

17 インターフェロンの長所は、薬剤中止後も抗ウイルス効果が持続することにあるが、
18 注射薬であること、様々な副反応を伴うこと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進
19 展している場合には使えないことなどの問題がある。一方エンテカビルの長所は経口
20 薬であること、副反応が少ないこと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進展してい
21 る場合にも投与が可能であることにあるが、薬剤の中止が難しく、多くの場合終生服
22 用を続ける必要があること、薬剤耐性株が誘導されることなどの問題がある。

24 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

26 (1) 予防接種の効果について

28 ①ワクチン製剤

29 遺伝子組換え技術を応用して酵母で産生したHBs抗原をアジュバント(抗原性を増
30 強するために加えられる物質。B型肝炎(HB)ワクチンではアルミニウム塩)に吸着
31 させた沈降不活化ワクチンである。2010年9月現在日本では、日本製と米国製の2
32 種類が販売されている。海外では、酵母由来製剤に加えて細胞由来製剤や他の製剤と
33 組み合わせた混合ワクチンも認可されている。(ファクトシートP15～16参照)

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

②接種方法

通常 3 回接種（0.5ml（10 歳未満では 0.25ml）を 4 週間隔で 2 回、更に 20～24 週後に 1 回。筋肉内または皮下接種）で完了とする。抗体獲得率は年齢が若いほど高く、40 歳未満 95%、40～59 歳 90%、60 歳以上 65～70%とされる。全接種者の 10%前後の non-responder、low-responder がみられるが、この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更（皮内接種）などで対応される。

HBV キャリアの母から生まれた児を対象としたキャリア化防止や曝露後発病予防は、抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）との併用によって行われる。日本では、HBs 抗原陽性の母親から出生した児に、出生後 48 時間以内に HBIG を筋肉注射し、生後 2～3 ヶ月後から 3 回のワクチン接種が行われている。（ファクトシート P16～18 参照）。

③接種効果

多くの国や地域ですべての児を対象としたユニバーサルワクチネーションが、また日本を含むいくつかの国や地域で HBV キャリアから生まれた児を主な対象としたセレクトィブワクチネーションが実施されている。ユニバーサルワクチネーションはキャリア率の低下及び急性肝炎の減少に大きな効果をあげているが、セレクトィブワクチネーションではキャリア化率の低下のみにとどまっている。世界保健機関（WHO）では 5 歳児の HBs 抗原陽性率が 2%未満であることを B 型肝炎コントロール達成の指標値としている。日本では地域的な調査から 2%未満であると判断はされているが、全国規模の調査は行われていないため認証には至っていない。

また、針刺し事故など HBV 曝露後の発病予防としては、曝露後 48 時間以内に行う HBIG の筋肉注射に加え、7 日以内に開始された 3 回のワクチン接種により、発病予防効果が期待できる。（ファクトシート P6～7、P12～13、P17 参照）

④遺伝子型の異なるウイルスに対する効果

有効性は不明ではあるが、遺伝子型が異なっても血清型間の交差反応が認められており、有効性が期待できる。自然感染においても、異なる遺伝子型ウイルスの重複感染が大きな社会問題となったことはない。また、日本において、これまで伝播している HBV の遺伝子型は B あるいは C がほとんどであるとされているが、遺伝子型 A の HBV から作られたヘプタバックス II の効果が問題視されたことはない。これらのことから、今後の評価・検討は必要ではあるものの、遺伝子型の異なるウイルスに対しても有効であるものと考えられる。（ファクトシート P4、P17 参照）

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

⑤効果の持続

3 回接種後の効果の持続については、個人差があり、抗体価は低下するものの、20年以上続くと考えられている。(ファクトシート P17 およびファクトシート追加編 P9 参照)

(2) この予防接種の目的について
次の3点を目的とする。

①急性肝炎を減らすこと

成人期の HBV 感染では不顕性感染が 70～80%を占め、急性肝炎を発症する者は、全体の 20～30%に過ぎないが、発症すれば長期入院が必要となり得るほか、時に劇症化して致命的となる。また、急性肝炎の一部は慢性肝炎に移行する(ファクトシート追加編 図 1 参照)。従来、成人における急性肝炎からのキャリア化率は、欧米では 10%といわれているのに対し、日本では稀であった(ファクトシート P4 参照)。この理由として伝播している HBV の遺伝子型の違い(欧米で伝播している遺伝子型 A は慢性化しやすいが、日本で伝播している B あるいは C は慢性化しにくい可能性)が指摘されている。しかし、近年日本の急性肝炎、及び HBV キャリアにおける遺伝子型 A の割合の増加が認められており、日本の成人における急性肝炎からの慢性化の今後の増加が懸念される。さらに、遺伝子型 A の感染では、感染源となる HBs 抗原陽性の期間が長く、主として性生活の旺盛な若年男子に広がっていることから(ファクトシート追加編 P3 参照)、従来の母子感染の遮断のみでは制御できない成人期の HBV 感染を視野に入れた感染防御対策の確立が求められている。感染症発生動向調査のデータからも、性的接触を感染経路とした成人層の感染拡大が懸念される(ファクトシート P9～10 参照)。しかし、性行為感染症としての HBV 感染には全く対策がとられていない。なお、感染症発生動向調査では急性肝炎から慢性化に関するデータ収集はなされていない。

②持続感染(キャリア)を減らすこと

これは、キャリアの約 10～15%が移行する慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変・肝がん。ファクト追加編 図 1 参照) 防止対策、及び、周囲への感染源対策として、極めて重要である。例えば、HBV に起因する肝がんの死亡者は年間 5,000 人程度、肝硬変による死亡者は 1,000 人程度と推計される。この点からも肝がん予防ワクチンとしての HB

1 ワクチンの重要性に目を向ける必要がある。キャリア化（持続感染）の多くは5歳未
2 満での感染によって生ずることから、世界中の80%以上の国々でユニバーサルワクチ
3 ネーションが導入されている。先進国でユニバーサルワクチネーションが導入されて
4 いないのは、日本のほかは、もともとHBV感染者の割合が低い英国、北欧3カ国、オ
5 ランダのみである。ただし、英国、北欧3カ国、オランダの場合、セレクトィブワク
6 チネーションであっても、HBVキャリアと同居する人やハイリスクの患者なども対象
7 にされており、日本と比べて対象者が幅広くカバーされている（ファクトシート追加
8 編P8参照）。日本においては新生児期の母子感染防止対策が1986年に開始されてお
9 り、母子感染の95%以上が防止されるようになった。しかし、現在日本で行われてい
10 るHBVキャリア化対策はこの母子垂直感染防止にとどまり、水平感染に対する対策は
11 個別事例毎の任意接種等によっている（ファクトシートP13参照）。

12

13 ③再活性化のリスクを減らすこと

14 HBVの一過性感染後に臨床的治癒と判断された者に、HBVの再活性化が起これ重症
15 肝炎を起こし得ることが最近わかってきている。例えば、悪性リンパ腫の患者がリツ
16 キシマブを含む化学療法を受けた場合に約10%に発生し、また、化学療法、免疫抑制
17 療法、抗体製剤の投与などを受けた患者でも発生することが報告されている（ファク
18 トシート追加編P3～4参照）。

19 さらに、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として核酸アナログ製剤の投与が広
20 く行われているが、ウイルス排除が困難であるためほとんどの場合生涯の服用が必要
21 であること、長期服用による安全性が確認されていないこと、薬剤耐性ウイルスが出
22 現していることが大きな問題である（ファクトシート追加編P3参照）。

23 従って、HBV感染そのものを減らすという視点からワクチン接種を検討することも
24 必要である。

25

26 (3) 予防接種の安全性について

27 長く世界中で使われているが、安全性に関する問題が起こったことはない。副反応
28 は5%以下の確率で発熱、発疹、局所の疼痛・かゆみ・腫脹・硬結・発赤、倦怠感、
29 などがみられるが、いずれも数日で回復する（ファクトシートP16参照）。保存剤と
30 して添加されているチメロサルは減量化が進み、ビームゲン（化学及血清療法研究
31 所）のチメロサル含有量は0.001w/v%である。ヘプタバックスII（MSD株式会社：
32 旧萬有製薬株式会社）は2005年まで0.005w/v%添加されていたが2005年以降はチメ
33 ロサルフリーの製剤に変更された（ファクトシート追加編P9参照）。

1 ワクチン接種による HBV エスケープミュータント（中和抵抗性変異ウイルス）の発
2 生が危惧されているが、これは HBV 自然感染下でも発生し、「ユニバーサルワクチネ
3 ーション実施下では HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出されるが、その
4 ような変異株が広がる兆候はみられない」というのが現在の標準的見解とされている
5 （ファクトシート P16 参照）。

6 7 （４）医療経済的評価について（ファクトシート追加編 P5-8 参照）

8 HB ワクチンに関する公共経済的論点は、ユニバーサルワクチネーションかセレク
9 ティブワクチネーションの選択である。本分析では、①わが国で現在行われているセ
10 レクティブワクチネーション（ハイリスク新生児に対する感染予防措置）と、それに
11 加えて②全新生児にワクチン接種を行うユニバーサルワクチネーションの費用効果
12 分析を行った。その結果、増分費用効果比は¥8,681,752/QALY で、「ワクチン接種の費
13 用対効果推計法」で設定している閾値 500 万円/QALY よりも大きく、ユニバーサルワ
14 クチネーションの費用対効果は良いとはいえない。しかしワクチン接種費用を
15 ¥10,500 以下（1 回当たり 3,800 円以下）に設定することができれば、増分費用効果
16 比が 500 万円以下となることが期待され、医療経済的にユニバーサルワクチネーショ
17 ンの導入が推奨される。

18 なお本分析にあたり、本邦に関連した基礎情報（疫学情報、医療費情報、効用値情
19 報）が不足しており、少なからず海外のデータを準用した。現状では、急性 B 型肝炎
20 の発生状況を正確に把握することは困難であった。また、免疫抑制療法に伴う HBV の
21 再活性化はリツキシマブ投与を中心に今後も発生が増加することが予想されるが、こ
22 れに関しても正確な算出の方法がないことから、今回の解析には含んでいない。正確
23 な費用効果分析を行うためには、より正確なデータの整備が今後の課題である。

24 25 3. 予防接種の実施について

26 27 （１）予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

28 29 ①日本における HBV の感染状況（ファクトシート P6～11 参照）

30 ユニバーサルワクチネーション（定期接種）による HB ワクチンの効果は、社会に
31 おける HBV の侵淫度に左右される。侵淫度が高くなるほど、有効性の立証は容易であ
32 る。HBV の侵淫度は HBs 抗原陽性率と B 型肝炎の患者数から推測される。

33 わが国の献血者の HBs 抗原陽性率は 0.229%である。また B 型急性肝炎患者数は人口

1 10万あたり5.0程度と推計される。これらから日本におけるHBV感染状況は、米国や
2 西欧諸国と同様の水準と考えられる。そこで、これらの国々のワクチン接種の成果か
3 ら必要な接種率を推定する。

4

5 ②西欧および米国におけるHBワクチン接種（ファクトシートP11～12、ファクトシー
6 ト追加編P8～9参照）

7 1990年代に米国や西欧諸国で、HBワクチンのユニバーサルワクチネーションが開
8 始された。米国は1991年に、新生児を対象にユニバーサルワクチネーションを開始
9 したが、1994年に11-12歳、1997年に18歳未満に接種対象を拡大した⁶⁾。イタリア・
10 ドイツ・フランスは1991-95年の開始当初から新生児期・思春期の両年齢層に対する
11 ユニバーサルワクチネーションを行い、より短期間でHBV感染の制圧を目指した。

12

13 ③欧米におけるHBワクチン接種率とその効果（ファクトシートP11～12、ファクトシ
14 ート追加編P8～9参照）

15 ユニバーサルワクチネーションが成功した国はいずれも接種率80～90%前後を達成
16 し、B型急性肝炎の減少を報告している（ファクトシート 図6、7、8）。一方、フラ
17 ンスは多発性硬化症が続発することを懸念して1998年に思春期の接種を中止した。
18 この懸念は医学的には払拭されたが、新生児の接種率も30%を下回るようになった。
19 その結果、1990年代初頭のHBs抗原陽性率が0.2-0.7%であったのに対し、2010年の
20 調査でも0.65%であり改善がみられなかった。この結果から、ユニバーサルワクチネ
21 ーションによってHBVの侵淫度を低下させるためには、接種率80～90%が望ましく、
22 30%では不十分である。

23

24 （2）ワクチン導入は可能か

25

26 ①供給状況（ファクトシートP18、ファクトシート追加編P9参照）

27 現在国内で販売されているHBワクチン製剤は化学及血清療法研究所製「ビームゲ
28 ン」とMSD株式会社製「ヘプタボックスII」で、両者を合計して年間80万ドーズが
29 供給されている。

30 仮に新生児期と11-12歳を対象に定期接種を接種率90%で行う場合、ワクチンは年
31 間約600万ドーズ必要である。製造販売業者は将来的には両者併せて年間700万ド
32 ズの小児用ワクチンが生産可能であると試算している。

33 また、世界的にはDTaP-IPV-HB/Hibなど多価ワクチンが使用されており（ファクト

1 シート 表7 参照)、わが国でもこれらの必要性は高い。

2

3 ②勧奨される具体的な接種スケジュール等

4 前項の記載のように、HB ワクチン定期接種化の目的は、1) HBV キャリア率を低下
5 させることによって、HBV 関連の肝がんや肝硬変などの慢性肝疾患を撲滅する。2) B
6 型急性肝炎を減少させる。3) 再活性化のリスクを減らすこと。の3点に集約される。

7 1) のためには乳児期のユニバーサルワクチネーションが、2) のためには思春期のワ
8 クチン接種が最も有効である。

9

10 ア. 日本で乳児を対象にした HB ワクチンの定期接種化が必要な理由

11 HBV キャリア化の大部分は5歳未満の乳幼児に起こる（ファクトシート P4 参照）。
12 これを防ぐために、HB ワクチンの定期接種化は、基本的には乳児期に行われるべきで
13 ある。

14 現在日本では、HBs 抗原陽性の母親から出生した児のみを選択して、セレクトィブ
15 ワクチネーションとして保険医療の範疇で HB ワクチンが接種されているが（ファク
16 トシート P6～7 参照）、以下の理由から、ユニバーサルワクチネーションとして定期
17 接種化する必要がある。

18 ・B型肝炎高頻度地域からの移民やSTD としての感染の影響により、ハイリスク群の
19 みを対象とした選択的 HB ワクチン接種でB型肝炎をコントロールするのは困難で
20 ある（ファクトシート追加編 P8～9 参照）。また、国民の大部分が HBV に対する抗
21 体を持っていない状態であると、ノルウェーのようにB型急性肝炎の流行が引き起
22 こされる危険性がある（ファクトシート P13～14、図8 参照）。

23 ・日本では既に24年間上記のセレクトィブワクチネーションを行ってきたが、この
24 母子感染防止対策だけでは防げない水平感染による遺伝子型AのHBV キャリアが近
25 年、急増している（ファクトシート追加編 P3 参照）。さらにB型急性肝炎患者数も
26 減少傾向にあるとは言い切れない（ファクトシート P7～8 参照）。

27 ・乳児期の HB ワクチンの効果は20年以上持続するので（ファクトシート P17、ファ
28 クトシート追加編 P9 参照）、将来的には、現在まん延が問題となっている若年成人
29 のB型急性肝炎を防止する効果が期待できる。

30 ・現在の HBV 母子感染防止対策は複雑で、HB ワクチン接種もれによる母子感染
31 例が存在する（ファクトシート P9～10、P13、ファクトシート追加編 P4 参照）。

32 ・父子感染など家族内感染が防止できない。

33 ・保育園などで HBV の水平感染が問題になっており、集団感染の報告もある。

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

小児のHBV感染が特に重要な理由として、感染者本人のキャリア化や将来の慢性肝疾患発症のみならず、HBV感染を見逃される例が多く長期にわたって新たな感染源となりやすいことが挙げられる。

イ. 乳児期のHBワクチン接種方法

出生時、1か月健診時、生後3~6か月時の3回、HBワクチンを接種する方法が望ましい。

ウ. 思春期のHBワクチン接種が望ましい理由

以下の理由から、B型急性肝炎を早急に減少させるために、乳児期のHBワクチン定期接種化に加えて、思春期のHBワクチン接種を開始すべきである。

- ・日本では成人のB型急性肝炎が減少しているとは言い切れない（ファクトシートP7~8参照）。
- ・HBs抗原陽性の感染源となる期間が長く、キャリア化しやすい遺伝子A型のB型急性肝炎が、STDとして急速に広がりつつある（ファクトシート追加編P3参照）。
- ・思春期のHBワクチン接種は成人の急性肝炎や劇症肝炎のみならず、以下の事項を防止できる効果が期待できる。
 - 遺伝子型AのHBV感染者の一部はキャリア化して、肝硬変、肝がんに進行する可能性がある。さらに、急性肝炎の既往を有する者が免疫抑制・化学療法を受ける場合には、HBV再活性化の危険性が生じるので、これに対する検査、治療のために、将来、多額の医療費が必要となる。
 - 乳児期のHBワクチン定期接種もれの対策として有効である。
 - 今後、国際化の進展に伴い、HBV高侵淫国から多くの若年者が流入することが予想されるので、これらに対する対策としても有効である。

エ. 思春期のHBワクチン接種方法

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンと同様に、初交前のHBワクチンの定期接種化が望ましい。HPVワクチンとHBワクチンの同時接種は、その有効性と安全性が報告されている(ファクトシート追加編P9参照)。乳児期のHBワクチン定期接種も開始され、接種された世代が思春期に達すれば、思春期のユニバーサルワクチネーションを中止して、乳児期の接種もれ者に限定したワクチン接種に変更できるであろう。

ただしこの年齢層や若年成人では、ハイリスク群(慢性腎不全、慢性肝炎、血友病、

1 ステロイドを含む免疫抑制剤投与患者、がん患者など) に焦点を絞った HB ワクチン
2 接種も並行して検討する必要がある。

3 4 (3) 実施する際の留意点

5 乳児期の HB ワクチン接種を定期接種化する際に、現行の HBs 抗原陽性の母親から
6 の出生児を対象に行われている生後 2、3、5 か月時に接種する方法をそのまま用いる
7 のは、受診回数が多くなり実施困難である。新生児期の HB ワクチン接種は、すでに
8 大多数の諸外国で実施されており、安全性は立証されている。また、日本で市販の HB
9 ワクチンを新生児期から接種した場合の有効性も示されている(ファクトシート追加
10 編 P9 参照)。上述のとおり、出生時と 1 か月健診時、3 か月健診時に接種すれば、ワ
11 クチン接種のために特別に医療機関を受診する必要がないので、高い接種率が期待で
12 きる。

13 14 4. 総合的な評価

15 16 (1) 結論

17 対象疾病の個人及び社会に対する影響、予防接種の効果・目的・安全性、医療経済
18 効果等から、予防接種の実施について評価・分析し、また WHO の勧告や海外先進諸国
19 における取り組み状況等も踏まえ、我が国において HB ワクチン接種を定期接種化す
20 べきかどうかを検討した。その結果、HBV キャリアおよび急性肝炎患者を減らすこと
21 を目的に、現在保険医療の範疇として実施されている母子感染防止対策の継続ととも
22 に、HB 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。望まれる対象者は「3.
23 予防接種の実施について(2) -②勧奨される具体的な接種スケジュール」に記載し
24 たとおりである。

25 26 (2) 検討すべき課題

27 28 ① HBV 感染者の同居家族に対する HB ワクチン接種

29 HBs 抗原陽性者の同居家族は、HBV 感染のリスクが高いとの指摘もあることから、
30 それらの人に対するワクチン接種について、今後、総合的に検討する必要がある。

31 32 ② 多価混合の HB ワクチン導入の必要性

33 3 か月の乳児には百日咳・ジフテリア・破傷風の 3 種混合ワクチン、ヘモフィルス

1 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など多種類のワクチン接種
2 を行う必要がある。その負担を軽減するために、HBs 抗原を含有する多価混合ワクチ
3 ンの導入が望ましい。

4

5 ③ 患者数等の実態把握の必要性

6 定期接種化の評価には正確な患者数の把握が必須であり、報告漏れの多いことが指
7 摘されている感染症法上の B 型急性肝炎患者の届出を徹底するよう、医師への働きか
8 けが必要である。また、予防接種施策の効果を評価・改善するために定期接種化導入
9 前後の継続的な実態調査（急性および慢性患者数とハイリスク群の把握・HBs 抗原陽
10 性率調査等）も必要と考える。

11

12 ④ non-responder、low-responder への対応

13 乳児期および思春期を対象としたユニバーサルワクチンネーション（定期接種）に
14 加え、急性肝炎患者の主体である若年成人への対策の検討も必要である。成人のワク
15 チン被接種者では、約 10%が HBs 抗体の上昇がないか（non-responder）、不十分
16 （low-responder）である。こうした non-responder、low-responder に対しては、確
17 立された指針はなく、一般にワクチンの追加投与が行われるが、その効果は十分には
18 検証されていない。また、現在用いられているワクチンは酵母を用いた組換えワクチ
19 ンのみであり、酵母アレルギーを持つ者には用いることができない。従って、製造法
20 が異なるワクチンの開発や、より抗体産生の高い新規ワクチンの開発も必要である。

21

22 ⑤ ワクチン検定

23 現在、国家検定は年間10ロット前後に対応しており、さらに10ロット程度の増加に
24 対応可能であると試算される。

25 現行の力価検定は動物を用いた *in vivo* 試験であり、ロット数増加対応および動物愛
26 護の観点から、諸外国で採用されている動物を使わない *in vitro* 試験への移行が望
27 ましい。定期接種化の有無にかかわらず、*in vivo* 試験でバリデイトされた *in vitro*
28 試験の開発が必要である。

29

30

31

32

33

- 1 作成担当者
- 2
- 3 作業チーム
- 4 石井 孝司 国立感染症研究所ウイルス第二部 室長
- 5 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
- 6 多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
- 7 平尾 智広 香川大学医学部公衆衛生学 教授
- 8 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
- 9 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 教授
- 10 四柳 宏 東京大学医学部大学院研究科生体防御感染学 准教授
- 11
- 12 作成協力者
- 13 清原 知子 国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官
- 14 工藤 豊一郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科 講師
- 15
- 16 (五十音順)

○ 成人用肺炎球菌ポリサッカライドワクチンについて（案）

（１）疾病の影響等について

成人における肺炎球菌による感染症は、侵襲性感染症も認められるものの、その多くは菌血症を伴わない肺炎である。わが国において、肺炎は死亡率の第４位に位置し、特に 75 歳以上では肺炎による死亡率は男女ともに急激な増加がみられる。肺炎球菌による肺炎は、肺炎の 1/4 から 1/3 を占めると考えられている。また、わが国においては、高齢者介護施設入所者（平均年齢 85 歳）における肺炎球菌による肺炎の発症頻度が高く、特に高齢者に対する影響は非常に大きい。

（２）ワクチンの効果等について

23 価の成人用肺炎球菌ワクチン（ポリサッカライドワクチン）は、諸外国では、ワクチン接種により肺炎球菌による肺炎の重症度及び死亡率を有意に低下させるという報告がある。一方で、成人用肺炎球菌ワクチンには肺炎を予防する効果は見られなかったとの報告もある。また、成人用肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種群において、肺炎による入院が非接種群に比較して減少したとの報告や、わが国のデータにおいて、成人用肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用接種により、インフルエンザワクチン単独接種の群と比べ、75 歳以上で肺炎による入院頻度が有意に低下している報告もある。これらの成人用肺炎球菌の効果に関する研究はインフルエンザワクチンとの併用による相乗効果によるものであり、この点を理解した上で、インフルエンザワクチンとの併用が望ましいと考える。また、安全性に関しては、本ワクチンは 20 年以上の使用実績があり、その安全性について大きな問題は認められていない。

（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が上回り、65 歳の方へのワクチン接種導入により 5 年間で約 4,700 億円の費用低減が期待できるとの結果が得られた。

（４）実施する際の課題及び留意点について

本ワクチンによる免疫は徐々に低下していくとの報告があり、また、再接種時には初回接種ほど抗体価の上昇は認められないとの報告もあることから、再接種の効果やその安全性および必要性について引き続き検討を行った上で改めて評価することが必要である。また、本ワクチンは、効果の持続期間や免疫原性について今後も改善の余地があり、各国で成人に対する治験が開始されている 13 価コンジュゲートワクチンも含め、免疫原性のデータに基づいた接種方法の検討が必要である。

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、肺炎球菌による感染症の継続的なサーベイランスと、その結果に基づく本ワクチンの定期

1 的な再評価が必要である。

1 ○ 水痘ワクチンについて（案）

2

3 （1）疾病の影響等について

4 水痘は、水痘・帯状疱疹ウイルスの感染により引き起こされる小児に好発する
5 感染性疾患であり、感染力が非常に強く、毎年約 100 万人の患者が発生し、4,000
6 人程度が重症化により入院し、20 人程度が死亡していると推計される。重症例は、
7 小児では合併症によるものが多く、成人では水痘そのものによるものが多い。

8 また、妊婦が妊娠初期に感染すると、胎児・新生児に重篤な障害を残す先天性
9 水痘症候群をおこす可能性（発生頻度 2%）がある。

10

11 （2）ワクチンの効果等について

12 水痘ワクチン接種による抗体陽転率は約 90%と良好であり、本ワクチンの有効
13 性については、様々な報告があるが、水痘罹患の防止を基準とすると 80~85%程
14 度であり、重症化防止を基準とすると 100%とされている。また、水痘ワクチン
15 の定期接種導入に伴い、水痘関連の劇症型 A 群溶連菌感染症や、水痘関連入院症
16 例数、死亡率が減少したことが米国において明らかになっている。さらに、集団
17 免疫効果により、全年齢層での水痘患者数の減少、とくに 1~4 歳の水痘患児が
18 入院例も含め著明に減少したことが明らかになっている。なお、水痘・帯状疱疹
19 ウイルスの感染後、脊髄後根神経節にウイルスが潜伏感染し、免疫機能の低下等
20 により再活性化し、帯状疱疹を発症し、生活の質（QOL）を大きく損なうことが
21 問題となっている。本ワクチンは、帯状疱疹の患者数の減少や重症化の軽減も期
22 待される。

23 また、安全性について、ステロイド治療を受けているネフローゼ症候群や白血
24 病の患児等の水痘感染を防ぐ目的で当初開発された経緯からも十分に考慮され
25 ており、ワクチン接種に伴う健常者の副反応は極めて稀であると考えられる。

26

27 （3）医療経済的な評価について

28 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
29 を考慮）で費用効果分析を行った場合、2 回接種で増分費用効果比（ICER）は 1
30 QALY 獲得あたり約 2,387 万円となり、費用対効果は高くないと判断された。一方、
31 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、
32 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
33 上回り、ワクチン接種導入により約 332 億円の費用低減が期待できるとの結果が
34 得られた。

35 感度分析を行ったところ、社会の視点で行った費用比較分析において、ワクチ

1 ン接種費用（5,000、8,694、10,000円）、割引率（0-5%）、接種回数（1回、2回）の
2 いずれの組み合わせにおいても、ワクチン接種によって費用低減が期待できると
3 の結果が得られた。

4 （4）実施する際の課題及び留意点について

5 高い接種率を確保するため、他のワクチンとの接種スケジュールを調整し、接
6 種を受けやすい環境を作ることが重要である。また、ワクチンを接種しても水痘
7 を発症すること（breakthrough水痘）を可能な限り減少させ、感染拡大を防止す
8 るために、2回接種の実施が望ましい。

○ おたふくかぜワクチンについて（案）

（１）疾病の影響等について

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）はムンプスウイルスによる感染症であり、感染力は比較的強く、わが国の年間患者数は約 43.1 万人～135.6 万人、入院患者数は約 5,000 人と推計され、死亡することは稀である。合併症として、無菌性髄膜炎の頻度が高い（1-10%）が、予後は一般に良好である。難聴、脳炎・脳症は、重篤な後遺症を残し予後不良である（発生頻度は難聴 0.01-0.5%、脳炎・脳症 0.02-0.3%）。

また、思春期以降に罹患すると精巣炎（睾丸炎）（20-40%）や卵巣炎（5%）を合併する。ただし、精巣炎を合併した場合、精子数は減少するが不妊症の原因となるのは稀である。

（２）ワクチンの効果等について

おたふくかぜワクチン接種による抗体陽転率は 90～100%であり、時間の経過とともに抗体価は減衰する。また、本ワクチンの有効性については、国内で使用されている株で 75～90%である。さらに、ムンプスウイルスを含むワクチンを 1 回定期接種する国では、おたふくかぜの発症者数が 88%減少し、2 回定期接種する国では 99%減少している。2009 年時点で 118 か国が MMR ワクチンを定期接種に導入し、ほとんどの国で 2 回接種が行われ、世界的に流行性耳下腺炎の発生件数は激減している。加えて、集団免疫効果に関しては、ワクチン接種率が 30～60% のときはムンプスウイルスが部分的に排除され、初罹患年齢が高年齢側にシフトし、接種率が 85～90%になると罹患危険率が 0 になり、流行が終息するモデルの報告があるが、米国及びフィンランドにおけるワクチン接種率と発生件数からこのモデルの正しさが実証されている。

また、安全性について、ワクチンによる無菌性髄膜炎の起こる確率は、自然感染後のものより低い。

（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、2 回接種で増分費用効果比（ICER）は 1 QALY 獲得あたり約 128 万円となり、費用対効果は高いと判断された。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 248 億円の費用低減が期待できるとの結果が得ら

1 れた。

2 感度分析を行ったところ、社会の視点で行った費用比較分析において、ワクチン
3 接種費用（5,000、6,951、10,000円）、割引率（0-5%）、接種回数（1回、2回）
4 のいずれの組み合わせにおいても、ワクチン接種によって費用低減が期待できる
5 との結果が得られた。

6

7 (4) 実施する際の課題及び留意点について

8 高い接種率を確保するため、他のワクチンとの接種スケジュールを調整し、接種
9 を受けやすい環境を作ることが重要である。また、発症予防をより確実にする
10 ために、2回接種の実施が望ましい。

11 現在実施が可能なワクチンは単味のワクチンであるが、仮に多価ワクチンが使用
12 できるようになった場合には、それらのワクチンの有効性及び安全性を正しく
13 理解した上でどれを利用するのか検討する必要がある。

○ B型肝炎ワクチンについて（案）

（１）疾病の影響等について

B型肝炎はB型肝炎ウイルス（HBV）の感染によって引き起こされる。感染者が1歳未満の場合90%、1～4歳の場合は、20～50%、それ以上の年齢になると1%以下で持続感染状態に移行する。そのうち、10～15%が慢性肝炎に移行し、さらに、それらの10～15%が肝硬変、肝がんに進行するとされている。

わが国における、新規のB型急性肝炎発症者は年間約5,000人程度と推定される。一方、一過性感染の70～80%は不顕性感染で終わることから、HBV感染者は年間20,000人程度と推測される。HBVに起因する肝がんの死亡者数は年間約5,000人程度、肝硬変による死亡者数は約1,000人程度と推計される。

従来の母子感染防止対策では、94～97%の高率でキャリア化を防ぐことができる。一方で、近年、わが国の急性肝炎及びHBVキャリアにおける遺伝子型Aの割合の増加が認められており、今後日本の成人における急性肝炎からの慢性化の増加が懸念されている。そのため、母子感染防止対策では制御できない成人期のHBV感染を視野に入れた感染防御についての検討が必要である。

（２）ワクチンの効果等について

HBワクチンは、HBVキャリアの約10～15%が移行する慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変・肝がん）防止対策、及び、周囲への感染源対策として、極めて有効で、肝がん予防ワクチンとしての重要性にも目を向ける必要がある。また、ユニバーサルワクチネーション（すべての児を対象）はキャリア率の低下および急性肝炎の減少に大きな効果をあげているが、セレクトィブワクチネーション（HBVキャリアから生まれた児を対象）ではキャリア化率の低下のみにとどまっている。効果の持続期間については、個人差があり抗体価は低下するものの、20年以上続くと考えられている。

加えて、HBVの一過性感染後に臨床的治癒と判断された者に、HBVの再活性化が起こり重症肝炎を起こし得ることが最近わかってきており、HBV感染そのものを減らすという視点から、ワクチン接種の効果を見直すことも必要である。

また、安全性については、長く世界中で使われているが、安全性に関する問題が起こったことはない。

（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、ユニバーサルワクチネーションを実施すると仮定したとき、わが国において支払者の視点で費用効果分析を行った場合、増分費

1 用効果比（ICER）は 1QALY 獲得あたり約 868 万円となり、費用対効果は高くはない
2 と判断された

3 感度分析を行ったところ、ワクチン接種費用を 10,500 円以下に設定すること
4 ができれば、増分費用効果比が 500 万円以下となることが期待され、医療経済学
5 的にユニバーサルワクチンネーションの導入が推奨される。

6 なお、社会の視点（保健医療費と生産性損失等を考慮）における分析は、関連
7 する疾病の経過が複雑で生産性損失の推定が容易でないことから行っていない。

8 9 （４）実施する際の課題及び留意点について

10 HBs 抗原陽性者の同居家族は、HBV 感染のリスクが相対的に高いとの指摘もある
11 ことから、これらの人に対するワクチン接種について、今後、総合的に検討す
12 る必要がある。

13 導入を想定した場合には、予防接種の効果を評価・改善するためにその前後の
14 継続的な実態調査も必要（急性および慢性患者数とハイリスク群の把握・HBs 抗
15 原陽性率調査等）である。評価にあたっては、正確な患者数の把握が必須であり、
16 現在、報告漏れの多いことが指摘されている感染症法上の急性 B 型肝炎患者届出
17 を徹底することも必要である。

18 乳児期および思春期を対象としたユニバーサルワクチンネーション（定期接種）
19 に加え、急性肝炎患者の主体である若年成人への対策の検討も必要である。その
20 際、成人のワクチン被接種者では、約 10% が HBs 抗体の上昇がないか
21 （non-responder）、不十分（low-responder）であり、こうした non-responder、
22 low-responder に対しては、より抗体産生の高い新規ワクチンの開発も必要であ
23 る。