

水痘ワクチンの 接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年7月10日
第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

背景

【背景】

- これまで、予防接種部会において水痘ワクチンを含めた7ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）の定期接種化の必要性について議論され、平成24年5月の第二次提言で、医学的・科学的観点からは、7ワクチンについて広く接種を促進していくことが望ましいと提言された。
- また、今般の予防接種法改正において、衆議院及び参議院の附帯決議で、水痘を含めた4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）について、平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得る又は得るように努めることとされた。
- このため、今後、仮により広く接種機会を提供する仕組みとして水痘ワクチンの接種を実施する場合における、接種対象者や接種方法等について、検討しておく必要がある。

水痘の疾患概説

■ 概要

水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus; VZV）によって引き起こされる、発疹を伴う急性の伝染性疾患である。

■ 疫学

毎年、約100万人の患者が発生していると推定され、そのほとんどは9歳以下である。空気感染し、強い伝染力を持つ。家庭内の接触では90%が発症してしまうと報告されている。

■ 臨床症状

2週間程度の潜伏期を経て、掻痒を伴う発疹を生ずる。発疹は全身に広がり、紅斑、丘疹を経て水疱となり、最終的に痂皮化する。一般には軽症であるが、年間4000人程度が入院し、20人程度が死亡していると推定されている。また、成人では重症になりやすい傾向にある。

■ 治療法

通常、フェノール亜鉛華リニメント（カチリ）などの外用が行われる。重症の場合や免疫不全者の場合には、治療薬として抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビル（ACV）やバラシクロビル（VACV）が主に投与される（軽症まで含めたすべての水痘患者に対してルーチンに投与する必要はない）。

使用ワクチン

■ 生水痘ワクチン

一般名：乾燥弱毒生水痘ワクチン

◆製造販売元 一般財団法人阪大微生物病研究会

販売元 田辺三菱製薬株式会社

販売開始：1987年3月

販売名：乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」

◆用法及び用量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mlで溶解し、通常、その0.5mlを1回皮下に注射する。

水痘ワクチンの接種対象者・接種方法のイメージ

【対象年齢】

- 生後12月から生後36月に至るまでの間にある者

【接種方法】

- 乾燥弱毒生水痘ワクチンを使用し、合計2回皮下に注射する。接種間隔は、3月以上おくものとし、接種量は毎回0.5ミリリットルとする。

【予防接種を受けることが適当でない者】 ※発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外

- 特記事項なし

【標準的な接種期間】

- 生後12月以降なるべく早期に初回接種の機会を確保した後、初回接種終了後6月から12月に至るまでの間隔において1回行うこと

技術的事項における論点

- 水痘ワクチンの接種回数について、1回接種又は2回接種とすることが考えられるが、どちらが望ましいか。

以下の点について整理し、検討する必要がある。

- ワクチンの有効性について
- 接種回数による費用対効果の違いについて
- 他国等における推奨接種スケジュール

- 水痘ワクチンの2回目の接種時期として、4～6歳時又は初回接種後早期に行うことが考えられるが、どちらが望ましいか。

以下の点について整理し、検討する必要がある。

- 2回目の接種時期による有効性の違いについて
- 免疫の持続性について
- 水痘の発生状況について

水痘ワクチンの有効性について

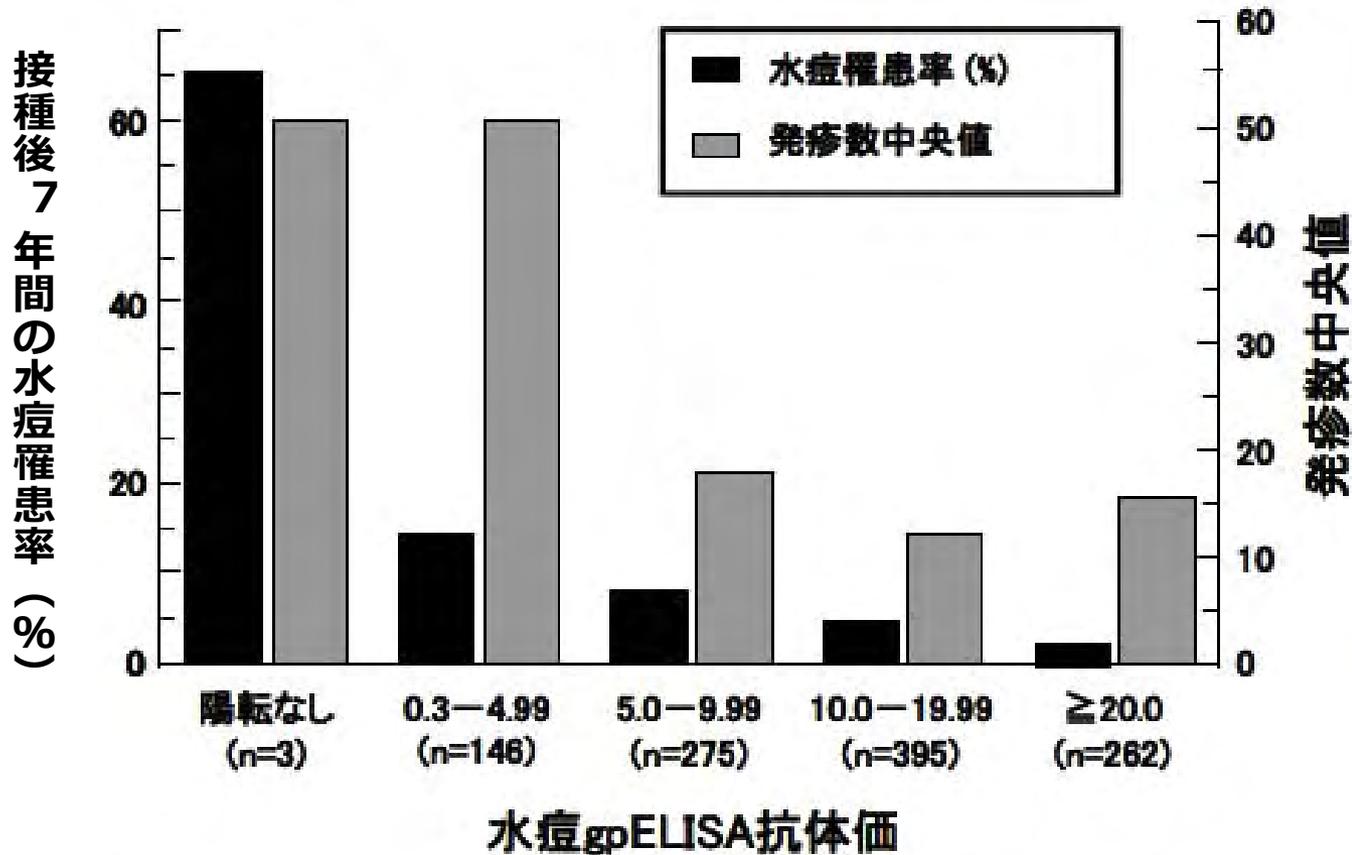
- 水痘ワクチンの有効性については様々な報告があるが、1回接種することで、水痘の罹患を80～85%程度、重症化をほぼ100%防ぐことができるかとされている。
- ワクチン1回接種後の水痘罹患（breakthrough水痘）は6～12%の接種者に認められる。このような症例は、ほとんどの場合軽症であるが、感染源となりうるということが知られており、アウトブレイクを引き起こすことがある。
- breakthrough水痘のリスク因子として、ワクチン接種後の抗体価との相関が指摘されているが、1回接種で不十分な抗体上昇しか得られなかった者も2回接種することで十分な抗体を獲得することができると報告されている。
- ワクチンを2回接種することで、1回接種と比べて長期にわたり患者数を減らすことができたと報告されている。

参考:水痘ワクチン作業チーム報告書(予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会)

Li et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 21:337-42, 2002

Kuter B et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132-7

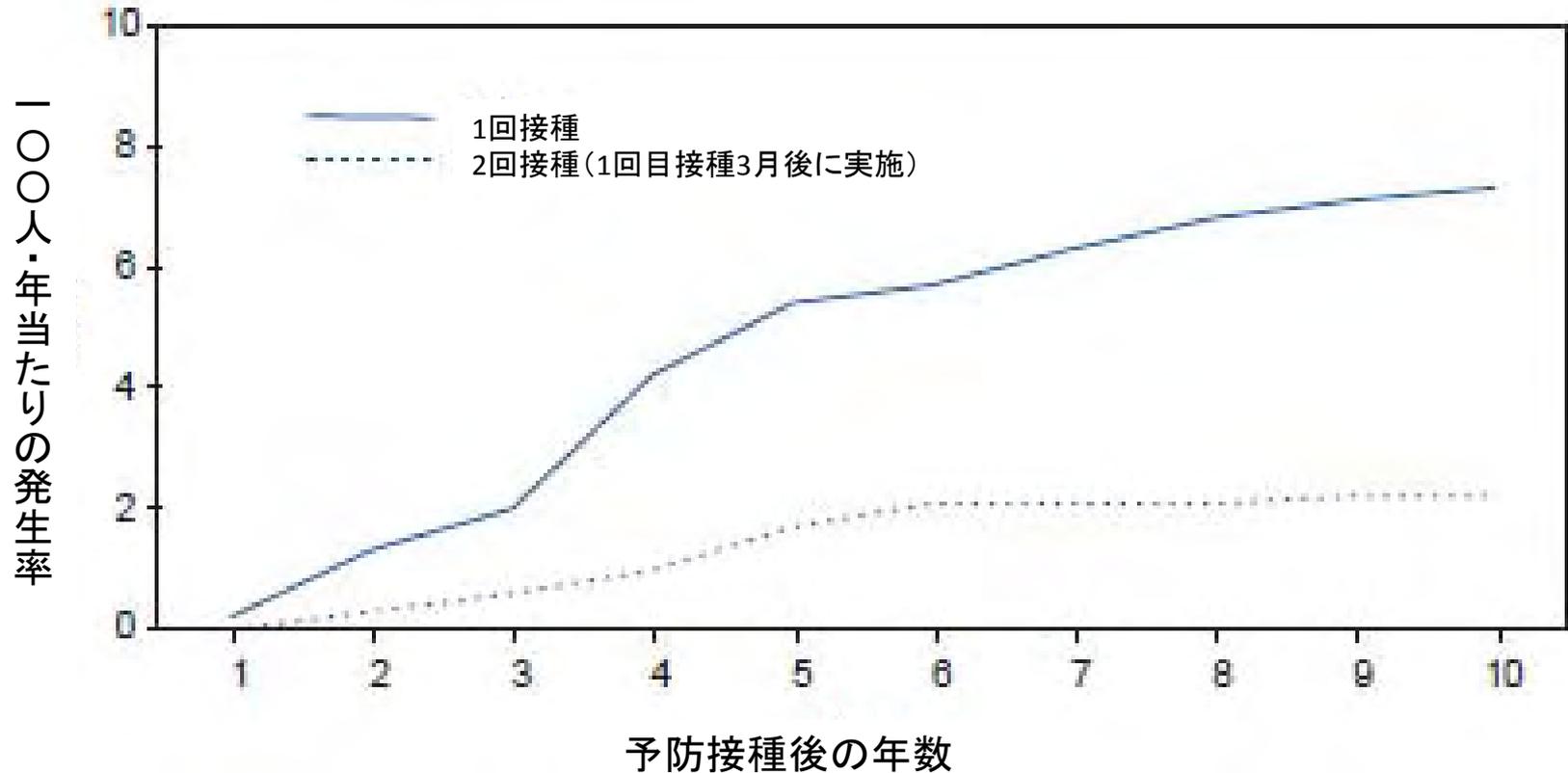
ワクチン接種後の抗体価と水痘罹患率及びその平均発疹数



	1回接種後	2回接種後 (1回目の3月後に接種)
gpELISA抗体価 (μ/ml)	12.5	142.6

参考: Li et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 21:337-42, 2002、水痘ワクチンに関するファクトシート: 平成22年7月7日版(国立感染症研究所) MMWR Prevention of Varicella Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices June 22, 2007/56(RR04);1-40

接種回数ごとの累積水痘罹患率の比較



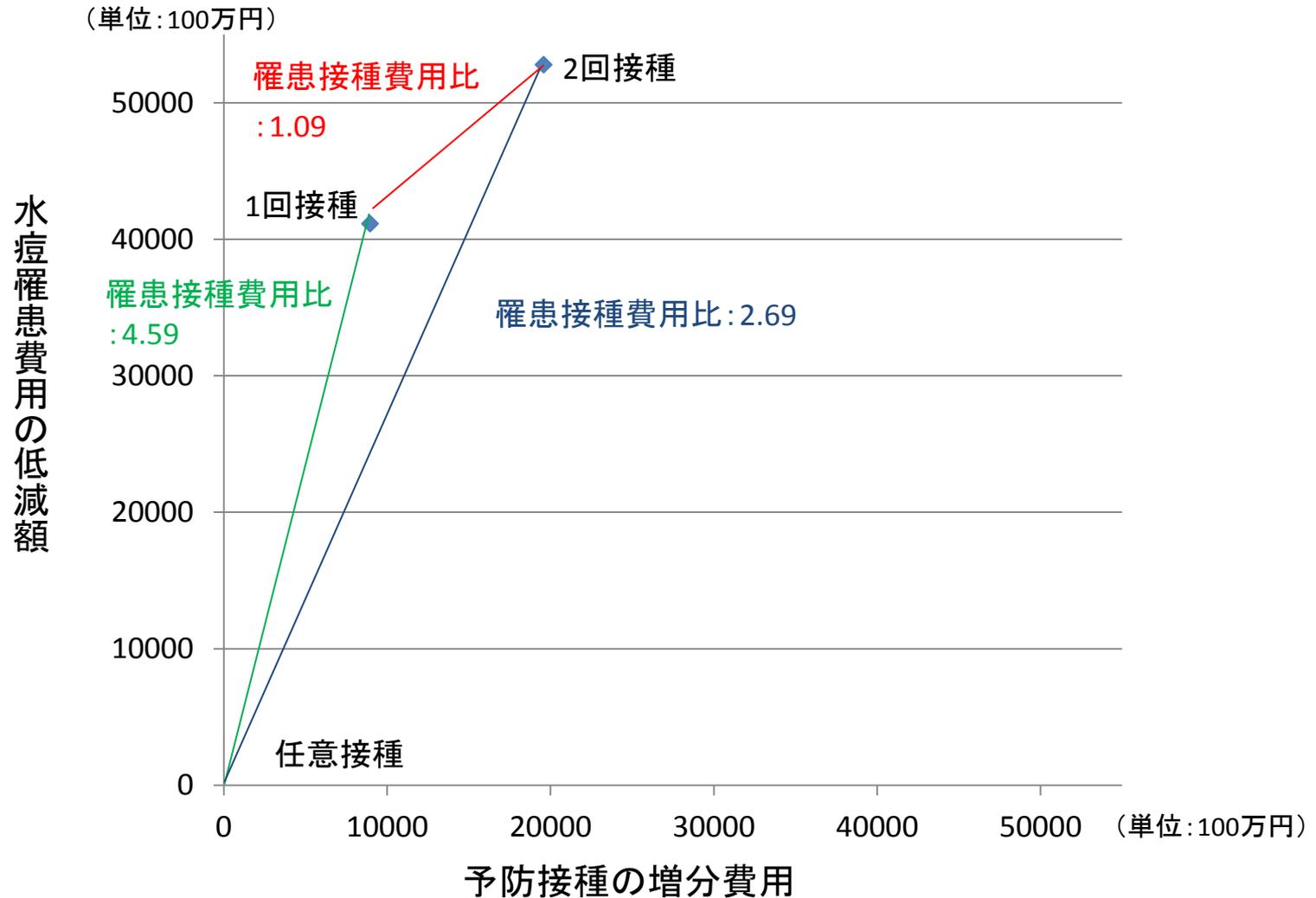
水痘ワクチン接種回数による費用対効果の違い

- 社会的視点で任意接種と定期接種を比較した場合、接種回数に関わらず費用低減効果が見込まれる。
- 1回接種と2回接種を比較した場合、増分費用と低減費用はほぼ同等であると見込まれる。

	1回接種(1歳時) ^{注1}	2回接種(1+5歳時) ^{注2}	参考:任意接種
罹患数(死亡数)	347,788 (2)	152,061 (2)	1,027,838
水痘に係る保健医療費(万円)	411,267	193,137	1,206,705
水痘に係る生産性損失(万円)	1,720,319	774,572	5,038,349
予防接種に係る保健医療費(万円)	856,007	1,595,757	232,195
予防接種に係る生産性損失(万円)	374,164	697,456	101,490
増分費用(支払者/社会)	—	521,620/-100834	—
罹患接種費用比(支払者/社会)	—	0.29/1.09	—

注1:接種率94.3%で推計 注2:接種率91.8%で推計

社会的視点における費用比較



※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

参考:厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(廣田良夫)

他国等における水痘ワクチンの推奨接種スケジュール

○ 水痘ワクチンを定期接種化している国での接種スケジュール

国名	接種スケジュール
1回接種(4カ国)	
カナダ	12カ月
韓国	12-15カ月
カタール	12カ月
ウルグアイ	12カ月
2回接種(5カ国)	
米国	12-18カ月 + 4-6歳
ドイツ	11-14カ月 + 15-23カ月
オーストラリア	18カ月 + 10-13歳
ギリシャ	12-18カ月 + 4-6歳
サウジアラビア	12カ月 + 4-6歳

○ 日本小児科学会の水痘ワクチン接種スケジュール



2回接種：12-15カ月 + 18-23カ月

水痘ワクチンの接種時期による抗体の獲得について

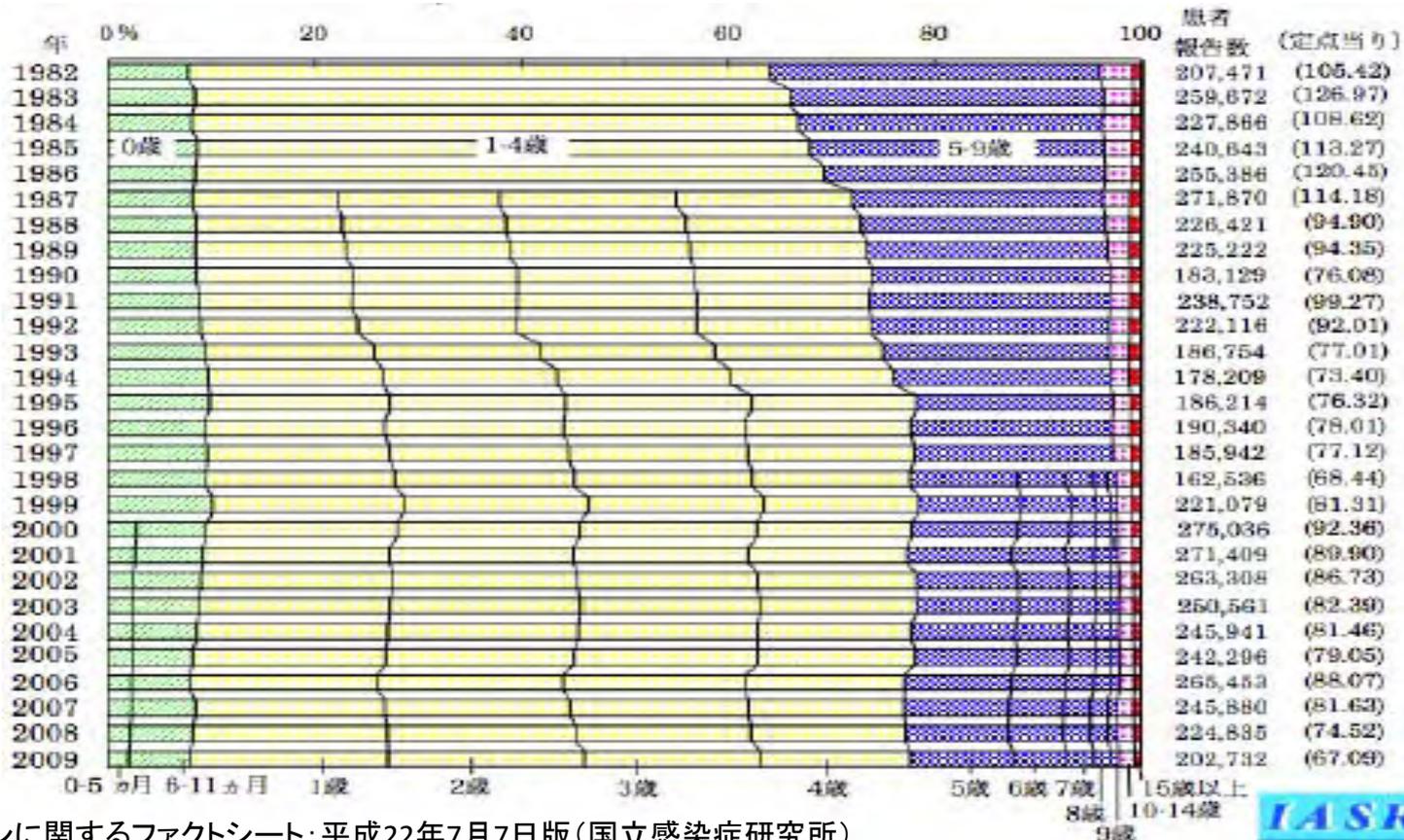
- 2回目の水痘ワクチンを、4～6歳時に接種した場合と、1回目接種後3カ月に接種した場合の抗体保有率・抗体価は、どちらも1回接種群を大きく上回ると報告されている。

【ワクチン接種後の抗体保有率及び抗体価】

	1回接種後	2回接種後 (1回目の3月後に接種)	2回接種後 (4～6歳時に接種)
抗体保有率 ($\geq 5\mu/\text{ml}$)	85.7%	99.6%	99.4%
GMT (μ/ml)	12.5	142.6	212.4

水痘の発生状況について

- 日本における水痘患者の70%以上は4歳以下の幼児であり、2回目の接種が遅れることで、不十分な免疫しか獲得できなかった児が、水痘に罹患し、感染源となる可能性がある。



参考: 水痘ワクチンに関するファクトシート: 平成22年7月7日版(国立感染症研究所)
 (小児科を標榜する医療機関からの定点報告に基づき集計)



技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮により水痘ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

おたふくかぜワクチンの接種対象者・接種方法 及びワクチン(株)の選定について

厚生労働省 健康局

結核感染症課 予防接種室

平成25年7月10日

第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

背景

【背景】

- これまで、予防接種部会においておたふくかぜワクチンを含めた7ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）の定期接種化の必要性について議論され、平成24年5月の第二次提言で、医学的・科学的観点からは、7ワクチンについて広く接種を促進していくことが望ましいと提言された。
- 一方、第二次提言をまとめる際に、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は「ワクチン評価に関する小委員会」で検討が行われたが、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みを構築するに当たっては、どのワクチンを使用するか選定する必要がある。
- また、今般の予防接種法改正において、衆議院及び参議院の附帯決議で、4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）について、平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得る又は得るように努めることとされた。

おたふくかぜの疾患概説

■ 概要

ムンプスウイルスによって引き起こされる、耳下腺の腫脹を特徴とする伝染性疾患である。

■ 疫学

数年おきに流行がみられ、近年では患者数の多かった2005年に135.6万人の患者が発生したと推計されている。幼児期に感染が多く、3～6歳で全患者の60%程度を占める。また、ムンプスウイルスはAからMまでの13種類の遺伝子型に分類されており、近年主にG型が流行している。

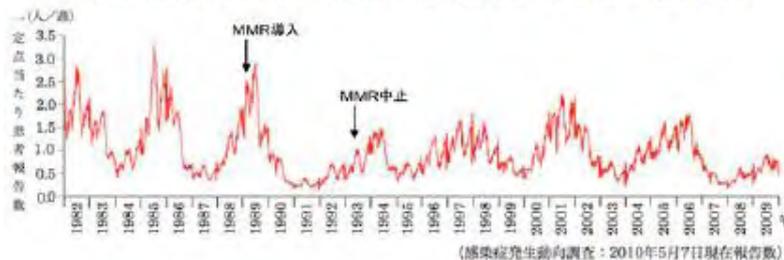
■ 臨床症状

2～3週間程度の潜伏期を経て、発熱と耳下腺の腫脹・疼痛をもって発症する。合併症として無菌性髄膜炎の他脳炎、難聴、精巣炎等が挙げられる。

■ 治療法

特異的な治療法はなく、発症後に解熱鎮痛剤等の対症療法が行われる。

図2. 定点あたりの流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者報告数



合併症	合併率
無菌性髄膜炎	1～10%
脳炎	0.02～0.3%
難聴	0.01～0.5%
精巣炎	20～40%

おたふくかぜワクチンの 対象者及び接種方法

おたふくかぜワクチンの接種対象者・接種方法のイメージ

【対象年齢】

○ 1期: 生後12月から生後24月に至るまでの間にある者

2期: 5歳以上7歳未満の者であって、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前日までの間にある者

【接種方法】

○ 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンを使用し、1回皮下に注射する。接種量は毎回0.5ミリリットルとする

【予防接種を受けることが適当でない者】※発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外

○ 特記事項なし

技術的事項における論点

- おたふくかぜワクチンの接種回数について、1回接種又は2回接種とすることが考えられるが、どちらが望ましいか。
以下の点について整理し、検討する必要がある。
 - －ワクチンの有効性について
 - －接種回数による費用対効果の違いについて
 - －他国等における推奨接種回数

- おたふくかぜワクチンの接種時期をどのように設定することが望ましいか。
以下の点について整理し、検討する必要がある。
 - －他国等における推奨接種スケジュール
 - －接種時期による副反応の発生について
 - －免疫の持続性及び2回目の接種時期による有効性の違いについて
 - －おたふくかぜの発生状況について

おたふくかぜワクチンの有効性(Vaccine Effectiveness)について

- これまでにおたふくかぜワクチンの1回接種と2回接種の効果を比べた報告では、2回接種の方が高い効果が示されている。
- おたふくかぜワクチンを1回接種している国での患者数の減少は88%以上であったが、2回接種している国では97%以上の減少がみられている。

【接種回数による有効性の比較】

国	年	有効性(95%CI)		引用
		1回接種	2回接種	
スウェーデン	2004	65% (-)	91% (-)	Sartorius B.et al.2004
英国	2004-05	88% (83-91)	95% (93-96)	Cohen et al. 2007
米国	2005	80% (42-93)	92% (83-96)	Demicheli V et al. 2012
スペイン	2005-07	85% (67-93)	89% (78-94)	Dominguez A.et al. 2010
米国	2006	84% (48-95)	88% (63-96) 79% (0-97)	Marin M et al. 2008
スペイン	2006-08	66% (25-85)	83% (54-94)	Castilla J et al. 2009
カナダ	2009-10	76.7% (0-96.4) 49.2% (0-97.4) 76.5% (0-99.7)	88.0% (0-98.6) 66.3% (0-94.7) 83.9% (0-98.2)	Deeks et al. 2011

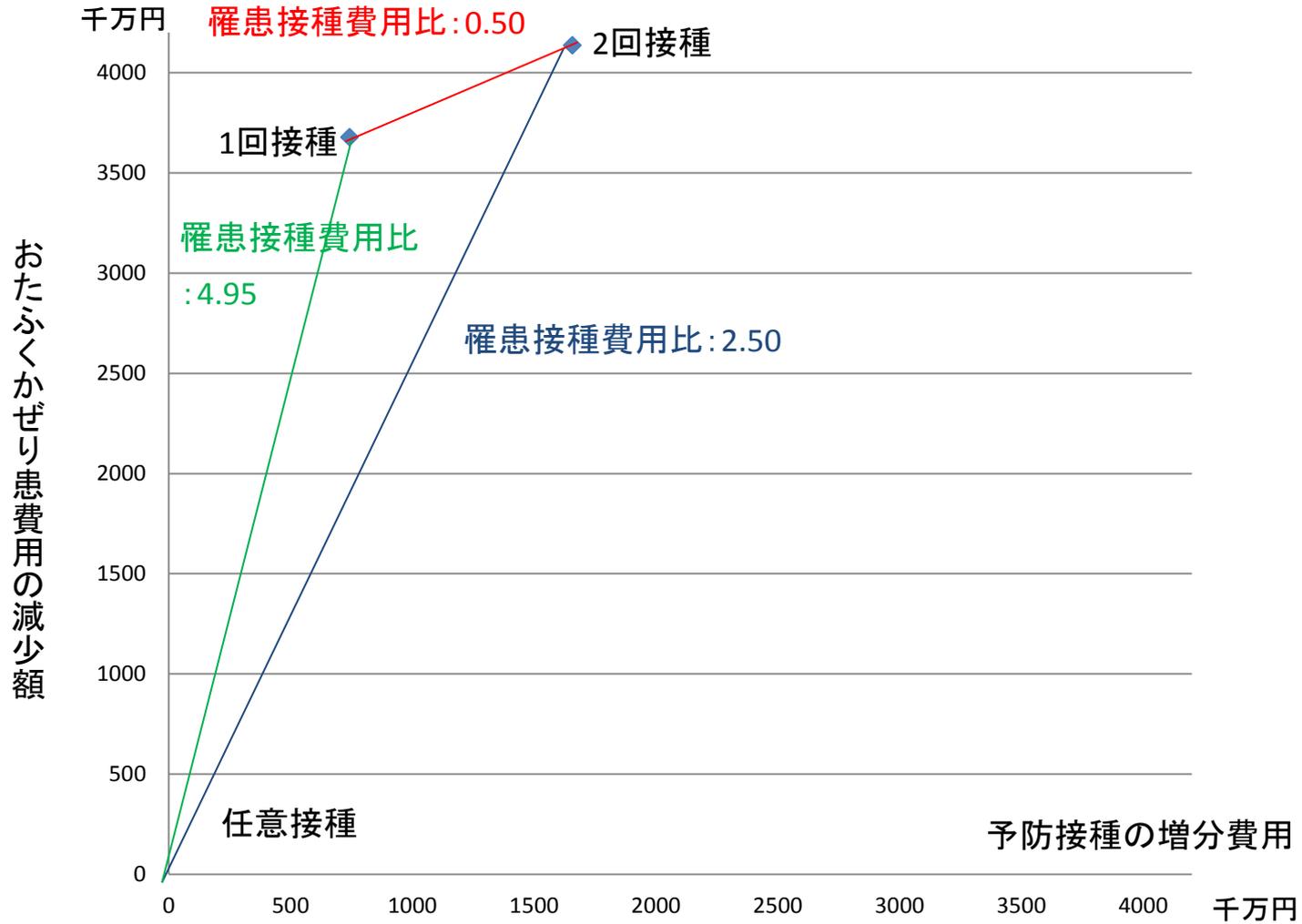
おたふくかぜワクチン接種回数による費用対効果の違い

- 社会的視点で任意接種と定期接種を比較した場合、接種回数に関わらず費用低減効果が見込まれる。
- 1回接種と2回接種を比較した場合、2回目の接種を行うことで超過費用の発生が予想され、費用対効果も良好ではない。

	1回接種(1歳時) ^{注1}	2回接種(1+5歳時) ^{注2}	参考:任意接種
罹患数	150,623	57,455	737,242
おたふくかぜに係る損失QALY	161	134	2,028
おたふくかぜに係る保健医療費(万円)	150,408	67,345	897,722
おたふくかぜに係る生産性損失(万円)	643,750	268,589	3,574,355
予防接種に係る保健医療費(万円)	691,626	1,282,460	209,331
予防接種に係る生産性損失(万円)	374,164	697,456	113,255
増分費用(支払者/社会)	—	-507771 / -455902	—
罹患接種費用比(支払者/社会)	—	0.14 / 0.50	—
ICER(万円/QALY)	—	18,806.3	—

注1:接種率94.3%で推計 注2:接種率91.8%で推計

社会的視点における費用比較



※罹患者接種費用比:「罹患者に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

参考: 厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(廣田良夫)

他国におけるおたふくかぜワクチンの接種回数

- おたふくかぜワクチンを接種している117か国中、110か国（約94%）でワクチンを2回接種するプログラムを設けている。



他国におけるおたふくかぜワクチンの接種スケジュール

国	1回目	2回目
Australia	1歳	4～5歳
Austria	2歳	1回目接種の4週後
Canada	12～15カ月	4～6歳
Croatia	1歳	7歳
Czech Republic	15カ月	2歳
Denmark	15カ月	12歳
France	15カ月	3～6歳
Finland	12カ月	6歳
Germany	14～18カ月	15～23カ月
Ireland	11～14カ月	4～5歳
Israel	12～15カ月	6歳
Italy	1歳	5～6歳 or 11～12歳
Luxembourg	12～15カ月	5～6歳
Macedonia	15～18カ月	7歳
Moldova	13カ月	6～7歳
Netherlands	1歳	9歳
Portugal	14カ月	11～13歳
Spain	15カ月	4歳
Sweden	15カ月	12歳
Switzerland	15～24カ月	4～7歳
United Kingdom	12～15カ月	3.5～5歳
United States	12～15カ月	4～6歳

おたふくかぜワクチン接種時期による副反応の発生

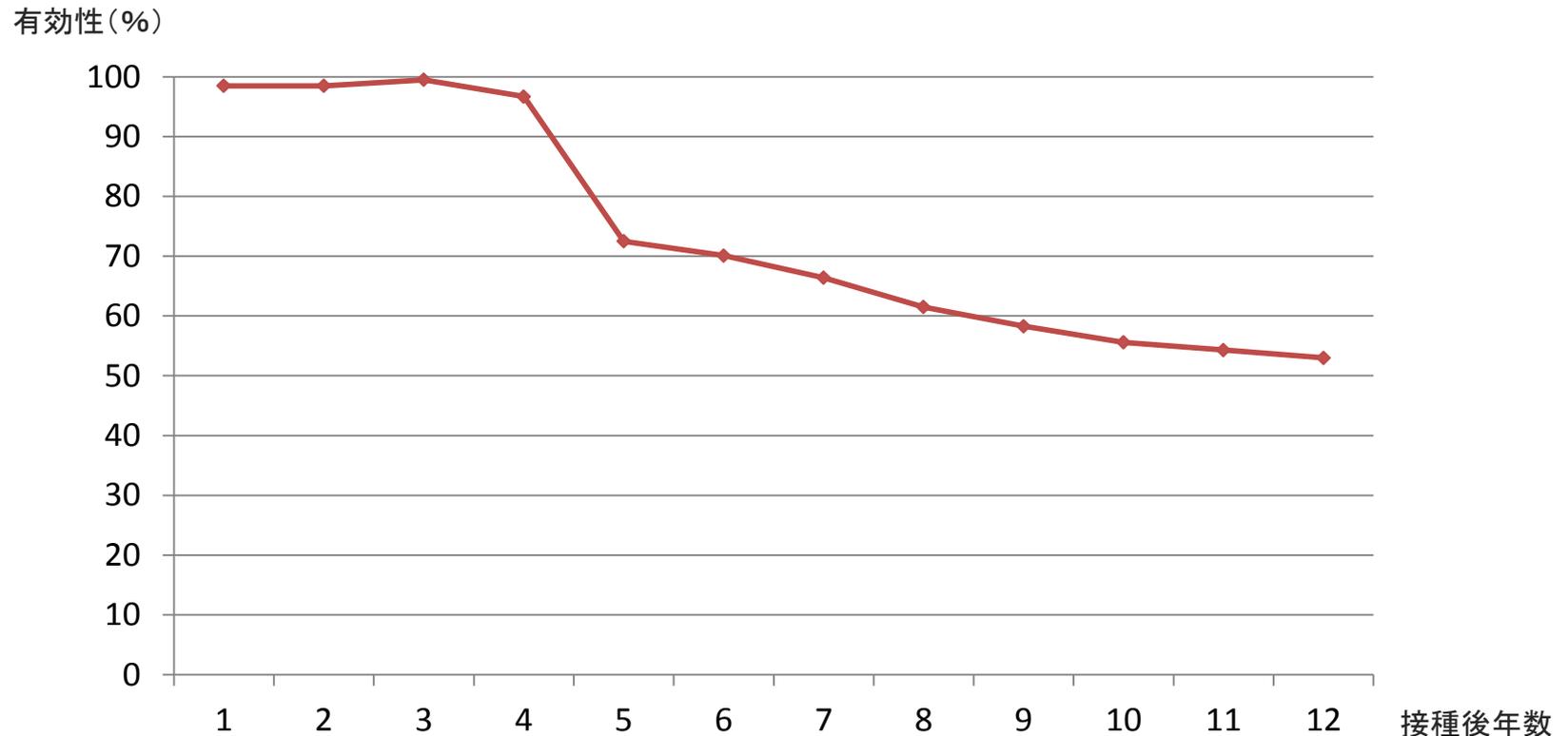
- おたふくかぜについては、年齢が高くなるほど髄膜炎や難聴などの合併症の発症率が高くなるとされているが、ワクチンについても同様に、接種年齢が高くなるとともに副反応の発生率が高くなることを示唆する報告がされている。
- また、2回目の接種を受けている等、すでに免疫を持っている方における接種では、おたふくかぜに類似した副反応は基本的に発生しないと考えられている。

【年齢別群別耳下腺腫脹率とウイルス分離】

	接種者数	腫脹者数(%)	分離ウイルス		
			野生株	星野株	陰性
1歳	1641	16 (0.98)	4	6	6
2～3歳	1102	24 (2.18)	9	8	7
4～6歳	526	20 (3.80)	10	4	6
7～10歳	155	10 (6.45)	6	3	1
11歳以上	137	4 (2.92)	4	0	0

おたふくかぜワクチン接種後の有効性 (Vaccine Effectiveness) の推移

- おたふくかぜワクチンの有効性に関するmatched case-control study (case:469, control:469) では、ワクチン接種後、徐々にその効果が減衰し、特に接種後5年以降にその傾向が顕著であることが報告されている。

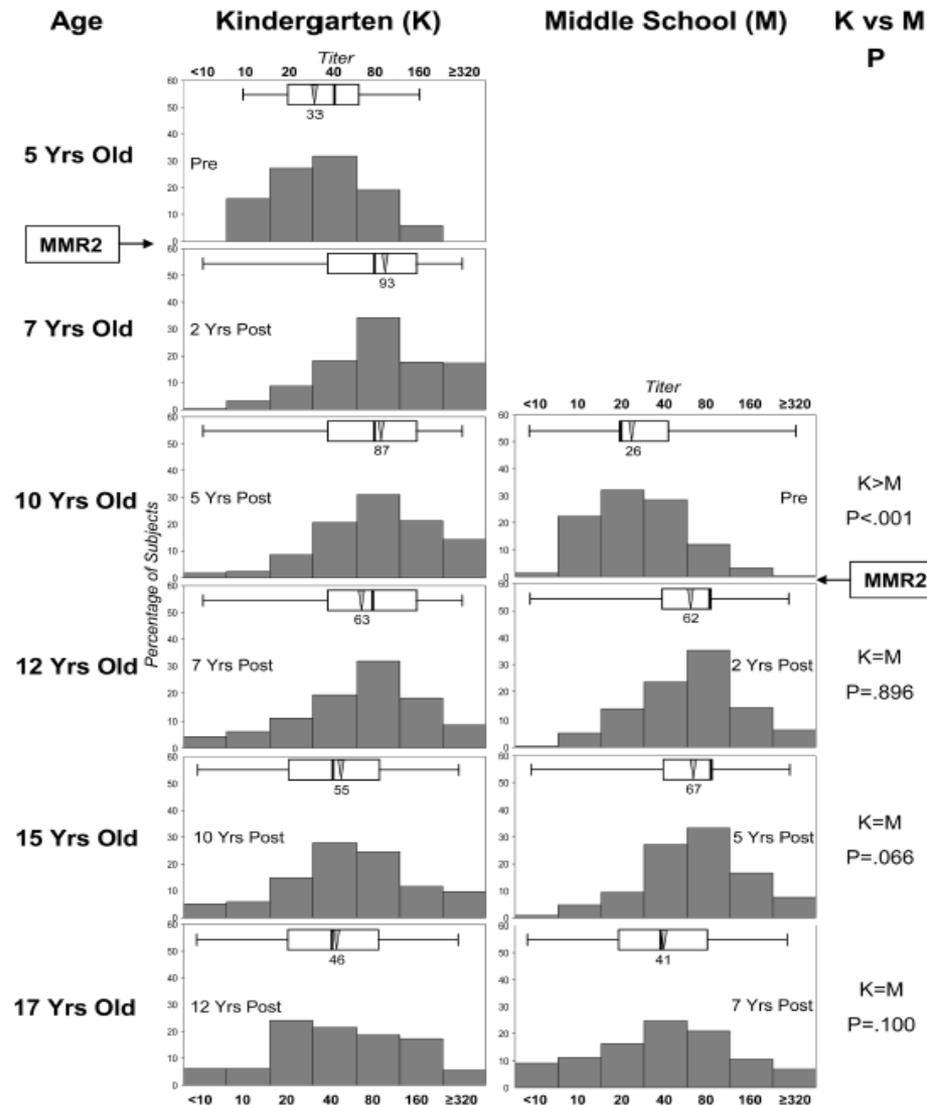


おたふくかぜワクチン接種時期による抗体保有価の違い

○ 米国において、2回目の接種を以下の時期に実施して比較したところ、

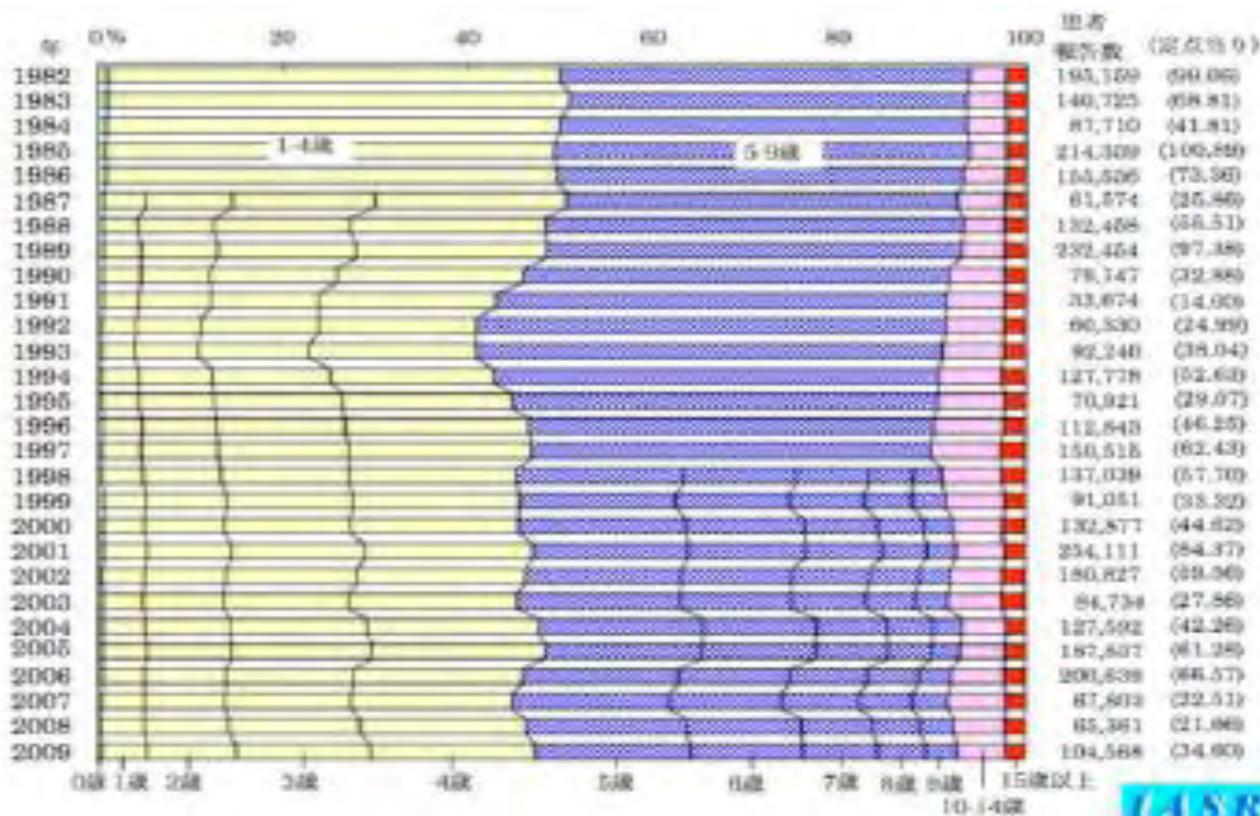
- ・4～6歳に接種した群 (n=308)
- ・9～11歳に接種した群 (n=308)

各年齢での抗体価に大きな違いはみられず、結論として著者らはワクチンの接種時期を後ろ倒しする利点は認められなかったと述べている。



おたふくかぜワクチン接種時期による有効性の違い

- 日本におけるおたふくかぜ罹患者の60%程度は3～6歳の幼児が占める。
- また、ワクチン1回接種者におけるおたふくかぜ罹患年齢は平均6.3歳であったと報告されている。



参考:おたふくかぜワクチンに関するファクトシート:平成22年7月7日版(国立感染症研究所)

(小児科を標榜する医療機関からの定点報告に基づき集計)

厚生労働科学研究費補助金「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究」

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮によりおたふくかぜワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

おたふくかぜワクチンの選定について

おたふくかぜワクチン選定に当たって

- おたふくかぜワクチンに使用されているワクチン株は、世界で10種類以上あり、それぞれ有効性と安全性に差がある。特に、無菌性髄膜炎の発生は、ワクチン株ごとに大きく異なることが報告されている。
- したがって、おたふくかぜワクチンの選定に当たっては、ワクチンの有効性・安全性とともに疾病の疫学的考察等を踏まえて総合的に判断する必要がある。

国内で製造販売の承認を受けているワクチン(株)

■ 生おたふくかぜワクチン

一般名：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

	北里第一三共ワクチン 株式会社製	武田薬品工業株式会社製
販売開始	1982年5月	1983年1月
ウイルス株	星野株	鳥居株
遺伝子型	B型	B型
抗体陽転率	91.1%	90%以上

製法の概要：

弱毒生ムンプスウイルスを伝染性の疾患に感染していないニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得たウイルス液を精製し、安定剤を加え分注した後、凍結乾燥したものである。

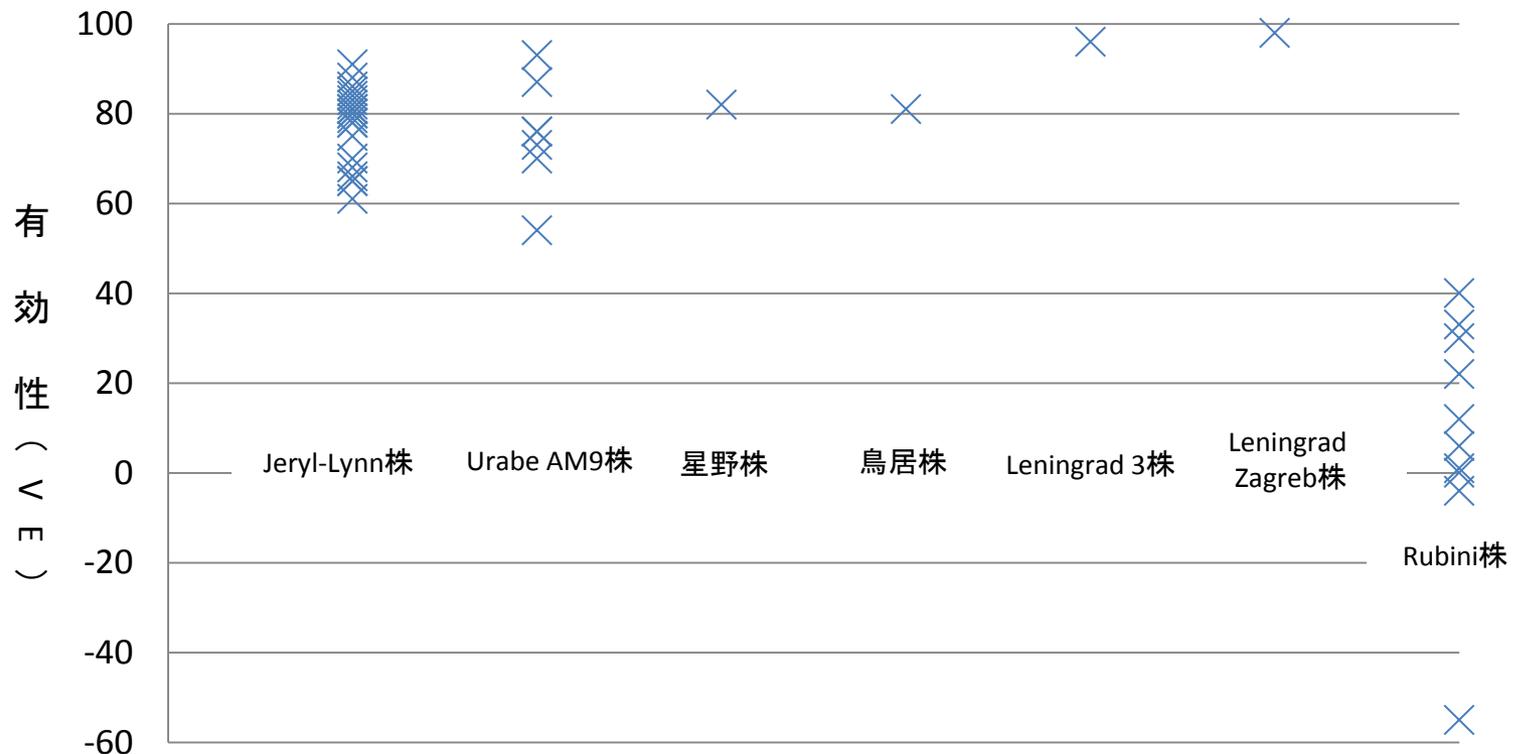
その他の主なワクチン(株)の概要

ワクチン株	遺伝子型	抗体陽転率	主な使用国	概要
Jeryl-Lynn	A	80－100%	世界各国	1967年に米国で開発され、これまでに1.3億人以上の方が接種を受けているワクチンである。有効性は国産ワクチン株に劣るが、安全性は高い。
Rubini	A	38－95%	ヨーロッパ	1985年にスイスで開発され、安全性に優れているが、効果が極めて低い又は認められなかったため、現在、WHOは使用を推奨していない。
Urabe-AM9	B	92－100%	世界各国	1979年に日本で開発され、これまでに6千万人以上の方が接種を受けているワクチンである。有効性が高く、安価であることから多くの国で使用されたが、無菌性髄膜炎が一定の頻度で見られるため1990年代に使用を中止する国がみられた。
Leningrad-3	D	89－90%	ロシア	1974年にソビエト連邦で開発された。無菌性髄膜炎の発生が問題となりドイツで治験が中止されたこと、水平感染を起こす可能性が示唆されたことから旧共産圏以外ではあまり注目されなかった。
Leningrad-Zagreb	D	89－98%	東ヨーロッパ 南アメリカ インド	1976年に、クロアチアで開発された。Leningrad-3株をさらに弱毒化したもので、無菌性髄膜炎の発生が心配されたが、重大な懸念はないと考えられている。

参考: Vaccines 6th Edition . Lara-Sampablo et al. Studies on the Association of Meningitis and Mumps Virus Vaccination
Galazka et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77(1)
Peltola et al. Mumps outbreak in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccines
おたふくかぜワクチン作業チーム報告書(予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)

ワクチン株ごとの有効性(流行時のVaccine Effectiveness)の比較

- Jeryl-Lynn株については61~91%、Urabe AM9株については54~93%の範囲で有効性(Vaccine Effectiveness)が報告されている。
- Rubini株については、有効性が劣ることが多くの報告で指摘されている。
- 国産ワクチン株については、80%以上の有効性があると報告されている。
- その他のワクチン株では、有効性に関する報告は少なく、十分に評価することは難しい。

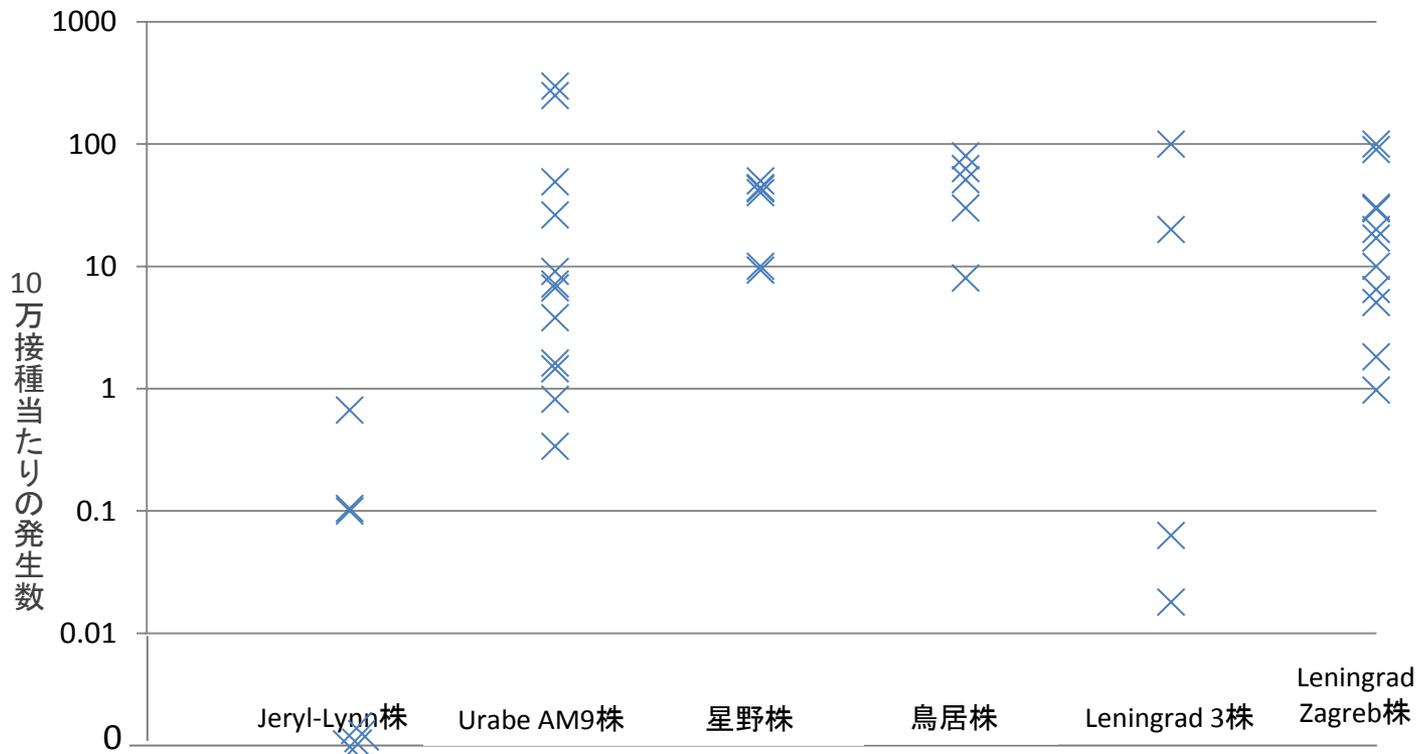


おたふくかぜワクチンの有効性 (ワクチン導入前後の罹患数の比較)

国	ワクチン導入前		ワクチン導入後		
	年	発生率 (10万人当たり)	年	発生率 (10万人当たり)	減少率
2回接種					
デンマーク	1997-79	726	1993-95	1	>99
フィンランド	1997-79	223	1993-95	<1	>99
ノルウェー	1997-79	371	1993-95	11	97
スロベニア	1997-79	410	1993-95	4	>99
スウェーデン	1997-79	435	1993-95	<1	>99
1回接種					
アルメニア	1983-85	280	1993-95	16	94
クロアチア	1983-85	101	1993-95	12	88
英国	1983-85	40	1993-95	5	88
イスラエル	1983-85	102	1993-95	10	90
ラトビア	1983-85	141	1993-95	3	98

ワクチン株ごとの無菌性髄膜炎発生頻度の比較

- 無菌性髄膜炎の発生頻度はJeryl-Lynn株のほうが国産ワクチンに使用されているウイルス株よりも低い。



参考: Vaccines 6th Edition . Galazka et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77(1)
Mark McLean, The relative clinical safety of different mumps vaccine strains. A review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety
W.H.O. おたふくかぜワクチン作業チーム報告書(国立感染症研究所)、おたふくかぜワクチンに関するファクトシート(予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)

仮におたふくかぜを国民に対して広く接種機会を提供する場合に 考えられるワクチン(株)の選択肢

選択肢 1.

ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクについて被接種者に対し十分説明し、理解を得た上で実施することを前提に、星野・鳥居株のワクチンを使用する。

選択肢 2.

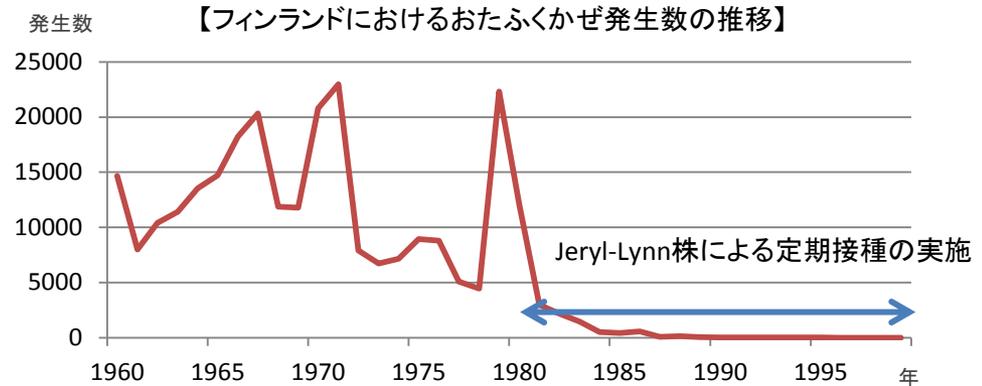
ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクについて比較衡量し、有効性は劣るもののより高い安全性が期待できるワクチン(株)が承認された時点で、費用対効果等を踏まえ、当該ワクチンを使用する。

両選択肢の比較(星野・鳥居株とJeryl-Lynn株を比較した場合)

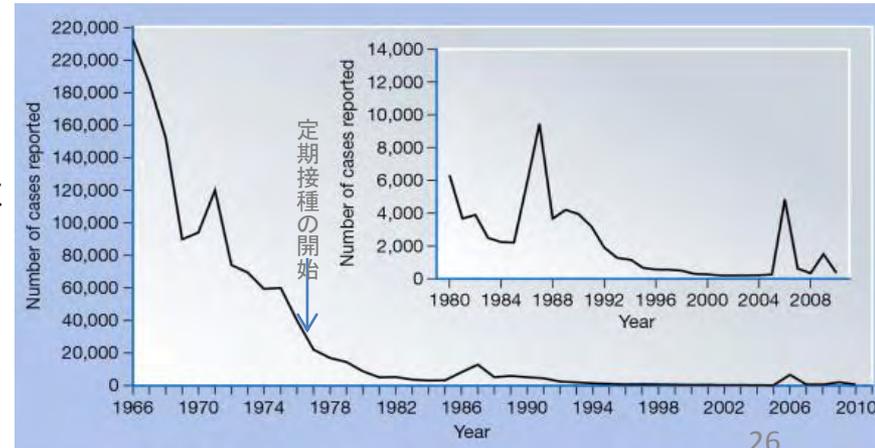
	選択肢 1.	選択肢 2.
利点	<ul style="list-style-type: none"> ○星野・鳥居株は、既に国内で薬事承認されているワクチンであり、迅速に導入し、罹患数を減少することが可能である。 ○星野・鳥居株は、Jeryl-Lynn株に比べて有効性が高いとされており、流行株であるG遺伝子型のウイルスに対してもB遺伝子型と同程度に中和することができると考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○Jeryl-Lynn株は、星野・鳥居株に比べて無菌性髄膜炎の合併率が低いと報告されている。 ○必要に合わせて、接種するワクチン及びその組み合わせ（2回接種とする場合）を選択することができる。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ○星野・鳥居株は、無菌性髄膜炎の合併率がJeryl-Lynn株のものに比べて高い。 	<ul style="list-style-type: none"> ○Jeryl-Lynn株は、現在、国内で薬事承認されていないワクチンである。 ○Jeryl-Lynn株は、星野・鳥居株に比べて有効性が劣るとされており、流行株であるG遺伝子型のウイルスに対する中和能はA遺伝子型に対するよりも劣ると考えられている。（ただし海外で発生を抑制した実績がある（参考資料1）。） ○Jeryl-Lynn株のMMRワクチンを輸入して使用した場合、ワクチンに含まれる麻疹株が異なるため、発熱の合併率が高い等、無菌性髄膜炎以外の副反応が増加する可能性がある。（参考資料2）

参考資料1 : Jeryl-Lynn株ワクチンの有効性

- Jeryl-Lynn株については、流行時のVaccine Efficacyが61～91%であると報告されており、フィンランドでは14年間にわたって2回接種を実施した結果、国内発生件数0件を達成している。



- 一方、Jeryl-Lynn株の遺伝子型はA型であるが、A遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体は、G遺伝子型ウイルスに対する中和能が若干落ちることが報告されている。
- 実際、米国ではJeryl-Lynn株のMMRを2回接種することで順調に患者数が減少していたが、近年、高率にワクチンを2回接種しているにも関わらず、おたふくかぜの流行がみられていることから、効果の減弱及び3回目接種の必要性について議論されている（一部の州では既に3回目の接種プログラムを実施している。）。



参考: Vaccines 6th Edition、おたふくかぜワクチンに関するファクトシート (国立感染症研究所)、おたふくかぜワクチン作業チーム報告書(予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)、Peltola et al. Mumps and Rubella Eliminated From Finland. JAMA. 2008;284:2643-2647

参考資料2:MMRワクチン(Jeryl-Lynn株)の安全性

- 日本では、一般に発熱率の高いワクチンに対して抵抗感があると言われており、現在のMRワクチンは発熱率を低く抑えられるように開発されている。

武田薬品工業株式会社製	39度以上の発熱：3%（接種5～14日を中心として発生）
北里第一三共ワクチン株式会社	38.1度以上の発熱：4%（接種5～14日を中心として発生）
一般財団法人阪大微生物病研究会	39.1度以上：5.9%（接種後30日間の発生）

- Jeryl-Lynn株を含むMerck Sharp & Dohme社のMMRワクチンについては、39度以上の発熱が6%程度にみられると報告されているが、日本国内で行われた化学及血清療法研究所による臨床第II相試験では、39度以上の発熱が23.8%にみられたと報告されている。
- 発熱は、接種後10日前後であることから、主にワクチンに含まれる麻疹ウイルスによると考えられているが、欧米と比較して、日本では熱性痙攣の発生が多いこともあり、注意が必要である。

参考資料3:MMRワクチンに関する過去の経緯(概要)

- 1988（昭和63）年9月の製造承認を受け、1989（平成元）年4月より、麻しんの定期接種対象者のうち希望者に対し、MMRワクチンの使用を開始。
- ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生が注目され、政府は使用上の注意の改訂の指示や都道府県を通じ接種時の留意事項等について周知するなど対応。（1989（平成元）年9月の公衆衛生審議会では、10～20万人に1人の割合で症例発生と報告→1992年（平成4）4月の同審議会では、約1,000人に1人の割合で症例発生と報告）
- 1993（平成5）年4月の「MMRワクチンについての当面の取扱いについて（意見）」（伝染病予防部会）において、阪大微研の自社株ワクチンに係る無菌性髄膜炎の発生頻度が他の株に比べ明らかに低く、報告漏れがないか調査を行う必要があり、また、占部株について二次感染の報告がなされており、他に同様の事例がないか調査する必要がある等とされたことを受け、接種を見合わせ。
- 1993（平成5）年5月、阪大微研の薬事法違反（製造方法の変更が未承認等）を確認、1994（平成6）年2月、同社を薬事法違反で行政処分。

肺炎球菌ワクチン(ポリサッカライド)の 接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年7月10日
第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

背景

【背景】

- これまで、予防接種部会において成人用肺炎球菌ワクチンを含めた7ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）の定期接種化の必要性について議論され、平成24年5月の第二次提言で、医学的・科学的観点からは、7ワクチンについて広く接種を促進していくことが望ましいと提言された。
- また、今般の予防接種法改正において、衆議院及び参議院の附帯決議で、成人用肺炎球菌を含めた4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）について、平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得る又は得るように努めることとされた。
- このため、今後、仮に広く接種機会を提供する仕組みとして肺炎球菌ワクチンの接種を実施する場合における、接種対象者や接種方法等について、検討しておく必要がある。

肺炎球菌感染症の疾患概説

■ 概要

肺炎球菌によって引き起こされる伝染性疾患で、侵襲性感染（本来であれば菌が存在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態）や肺炎の発生が問題となる。

■ 疫学

高齢者では、3～5%の割合で上咽頭に菌が存在しているという報告があり、この菌が何らかのきっかけで肺炎等の下気道感染を引き起こす。

一般に、肺炎のうち1/4～1/3は肺炎球菌によるものと考えられている。また、侵襲性感染症患者から検出された肺炎球菌の85%以上がワクチンに含まれる23種類の型であったとする報告がある。

■ 臨床症状

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

■ 治療法

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

使用ワクチン

■ 肺炎球菌ワクチン

一般名：肺炎球菌ワクチン

◆製造販売元 MSD株式会社

販売開始：1988年11月

製法の概要：肺炎球菌で高頻度にみられる23種類の莢膜型の肺炎球菌を型別に培養・増殖し、殺菌後に各々の型から抽出、精製した莢膜ポリサッカライドを混合したものである。

◆用法及び用量

1回0.5mlを筋肉内又は皮下に注射する。

肺炎球菌ワクチンの接種対象者・接種方法のイメージ

【対象年齢】

- 65歳以上の者

【接種方法】

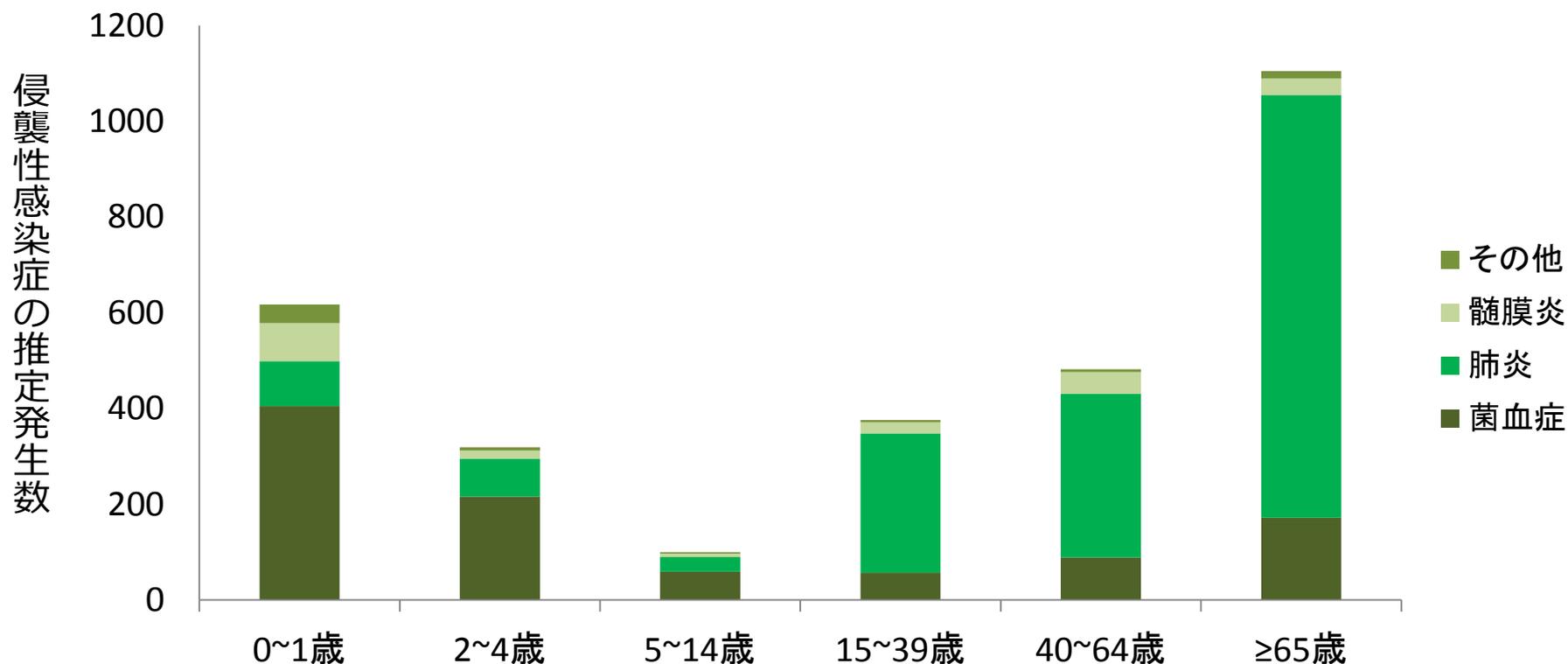
- 肺炎球菌ワクチンを使用し、1回筋肉内又は皮下に注射する。

【予防接種を受けることが適当でない者】 ※発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外

- 特記事項なし

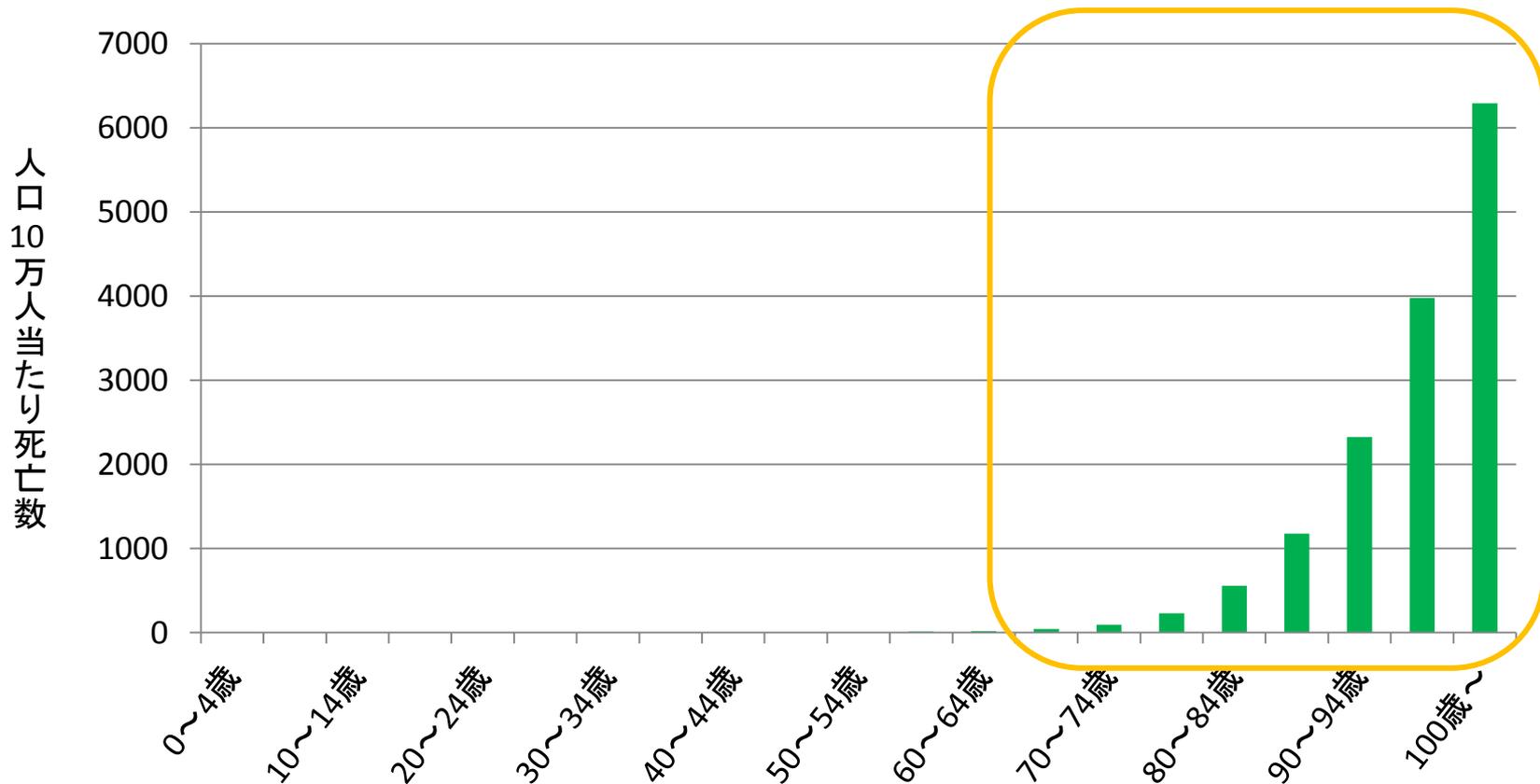
年齢別の肺炎球菌による侵襲性感染症の発生

- オーストラリアでの報告によると、肺炎球菌による侵襲性感染症の発生は高齢者で多く、肺炎を主体として発生している場合が多い。



年齢別の肺炎による死亡数

- 現在、肺炎は死因順位の第3位であり、特に高齢者において高い死亡率となっている。このような肺炎のうち、1/4～1/3が肺炎球菌によると考えられている。



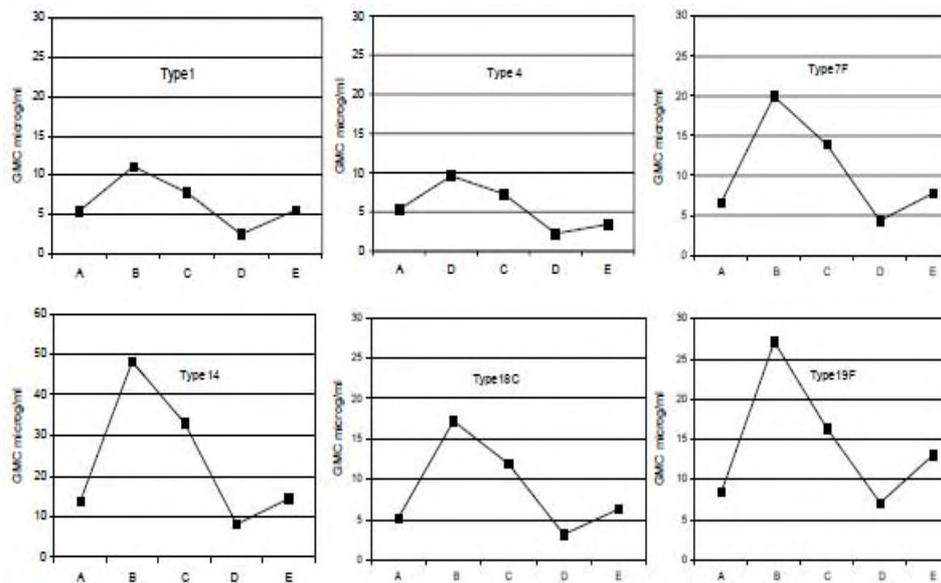
肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価

◎高齢者では再接種による抗体価の上昇が目立たない。

肺炎球菌ワクチンを接種した61人（2回目接種時平均75歳）の抗体価を経時的に測定したところ、以下の通り結果が報告された。

- より高齢な被接種者では、ワクチン接種後の抗体価の上昇が低かった
- ワクチン接種4～7年で、IgG抗体価は凡そ接種前と同程度まで低下した
- 2回目のワクチン接種後の抗体価は、1回目の接種ほど上昇しなかった

【ワクチン接種後の抗体価の推移】



A : ワクチン接種前
 B : 1回目接種4週後
 C : 1回目接種1年後
 D : 1回目接種4～7年後
 E : 2回目接種4週後

【年齢別ワクチン接種4週後の抗体価】

接種年齢	抗体価 (Geometric Mean antibody Fold Increase)
60～68歳	3.36
≥69歳	2.30

※GMFI ≥2をワクチン接種に有効に反応した者とする

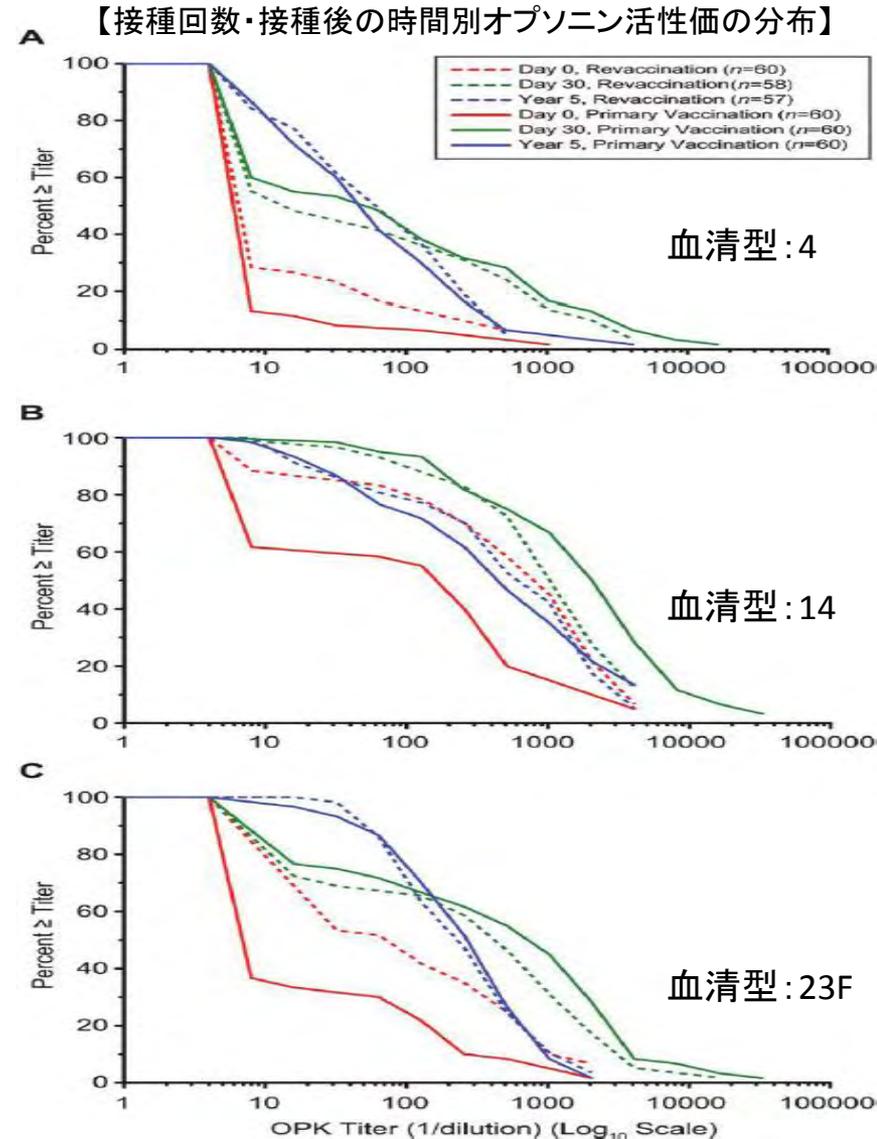
肺炎球菌ワクチン接種後のオプソニン活性価

◎抗体価のみでワクチンの効果を判定することは困難であり、オプソニン活性などが指標に用いられる。

○ 65歳以上の成人のワクチン接種1回群、2回群でオプソニン活性価を比較した報告

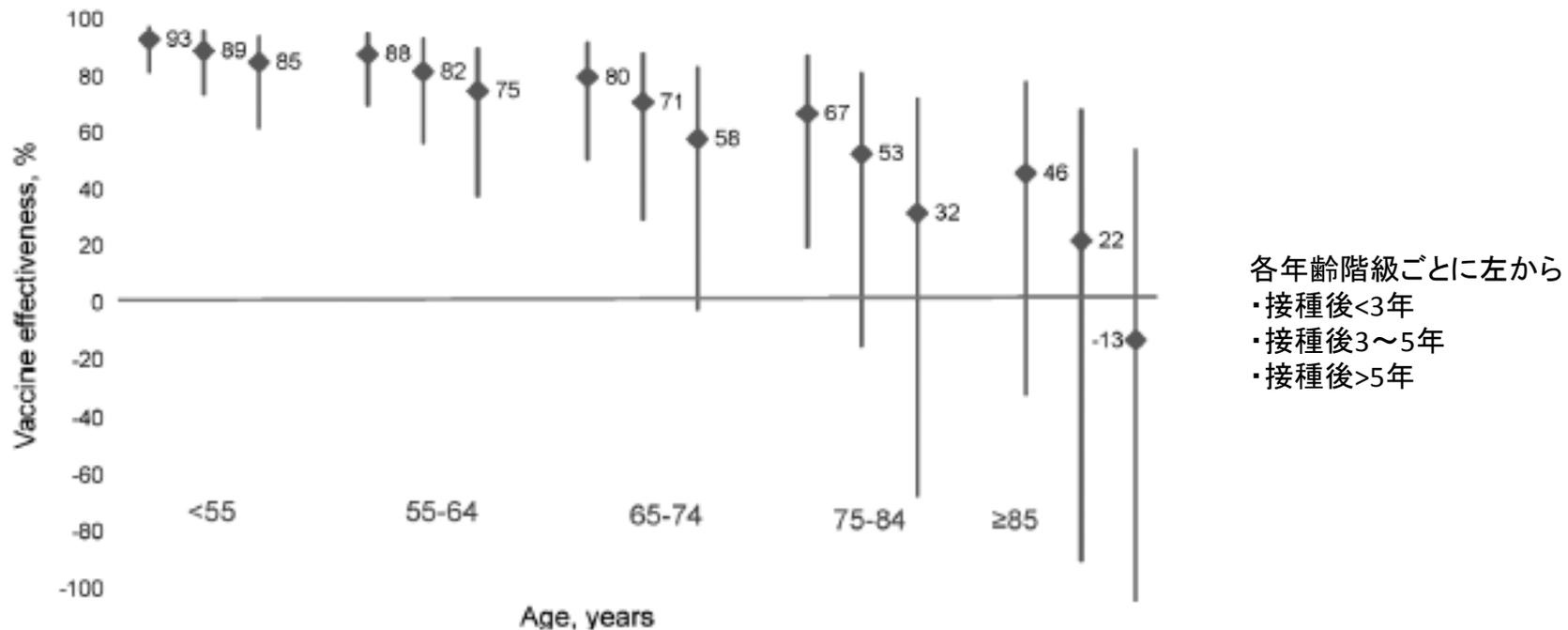
■ 接種回数に関わらず、5年後においても一定のオプソニン活性を保持していることが確認された。

■ 2回目の接種であっても1回目とほぼ同等のオプソニン活性が誘導された。



肺炎球菌ワクチンの長期の有効性 (Vaccine Effectiveness) ①

- 米国で実施された肺炎球菌ワクチンの有効性に関するcase-control study (case:1054, control:1054) では、ワクチン接種後年数が経つにつれて一定程度効果の減衰がみられた。
- また、ワクチン接種年齢が高くなるにつれ、有効性は低くなり、効果の減衰も早くなる傾向がみられた。



肺炎球菌ワクチンの長期の有効性 (Vaccine Effectiveness) ②

- 肺炎球菌ワクチンの有効性に関するindirect cohort methodによるmatched analysis (ワクチン接種者/非接種者：330/904人を対象に、年齢・性別・基礎疾患についてマッチングを実施) では、ワクチン接種後の時間経過による効果の減衰はみられなかった。
- また、65歳～74歳における有効性は70% (95%CI:30-87%)、75歳以上における有効性は78% (95%CI:54-89%) であった。

【ワクチン接種後の年数とその有効性】

接種後年数	ワクチンの有効性	95%CI
<2年	51	22-69
2～4年	54	28-70
5～8年	71	24-89
≥9年	80	16-95

肺炎球菌ワクチン2回接種の有効性 (Vaccine Effectiveness)

- アラスカでのindirect cohort methodによる研究 (patient: 394) では、20歳以上の成人 (平均年齢45歳) において、肺炎球菌ワクチンの2回目接種後5年間の有効性 (74%[95CI:<0, 94]) と1回目接種後の有効性 (75%[95CI:19, 92]) はほぼ同等であった。
※ただし、接種年齢とともに有効性は下がり、20~39歳 ; 100%、40~54歳 ; 73%、≥55歳 ; 0%であった。
- ナバホ族を対象としたcase-control study (case:108, control:330、平均年齢約59歳) では、肺炎球菌ワクチンを2回以上接種することで有効性の有意な増加はみられなかった。

【ナバホ族における有効性に関する研究結果】

	case	control	Vaccine Effectiveness (95%CI)
ワクチン非接種群	41	119	—
ワクチン1回接種群			
<接種後5年以内	26	79	20 (-54~59)
≥接種後5年以降	21	52	20 (-64~62)
ワクチン2回接種群			
<接種後5年以内	18	71	41 (-29~73)
≥接種後5年以降	2	9	33 (-250~87)

肺炎球菌ワクチン2回接種の安全性

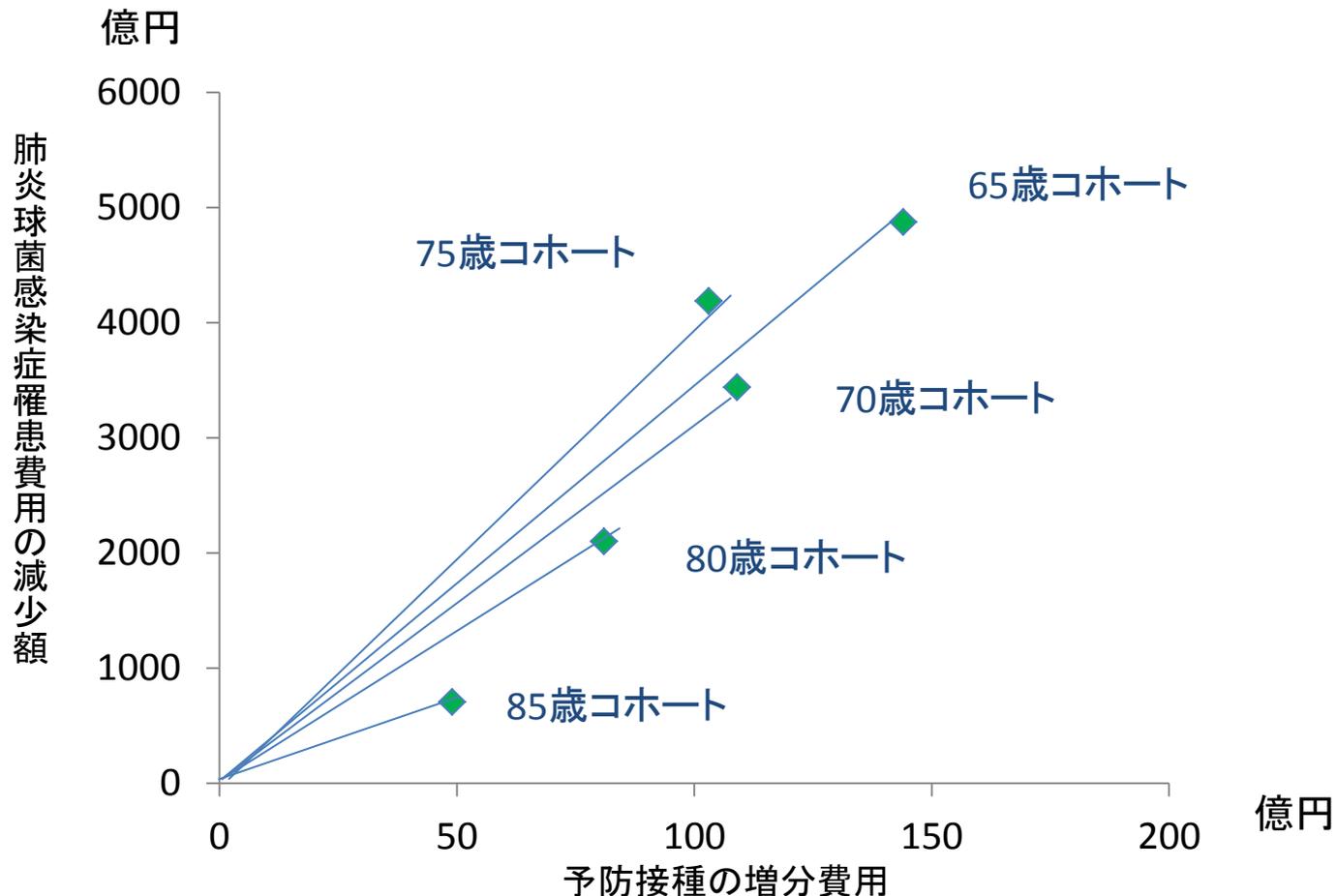
- 以前は、肺炎球菌ワクチンの接種後数年以内に再接種を行った場合、高率に重篤な局所反応が発生する可能性があるとして指摘されていた。
- しかしながら、近年の報告では、初回接種後5年以上経過していれば、局所反応の頻度こそ初回接種に比べて多いものの、その程度は自制内(self-limited)であり、安全性に大きな問題はないと考えられている。

【接種回数ごとの副反応発生率】

副反応	接種後0～2日		接種後3～6日		接種後7～13日	
	初回接種	2回目接種	初回接種	2回目接種	初回接種	2回目接種
発熱(≥38.6)	0.4%	1%	0.2%	1%	—	—
頭痛	11%	13%	11%	11%	10%	8%
重度の疼痛	2%	5%	0.1%	0%	0.1%	0%
局所の腫脹 (≥7.62cm)	6%	18%	1%	4%	0%	0.2%
局所の腫脹 (≥10, 2cm)	3%	11%	1%	2%	0%	0.2%
腕の可動制限 (頭部より上部に 挙上できない等)	3%	10%	0.1%	0.2%	0.1%	0.2%
腕の可動制限 (肩より上部に 挙上できない等)	1%	5%	0%	0%	0%	0%

ワクチンを接種する年齢コホート別の費用対効果

- 保健医療費支払者の視点で分析した場合、どの年齢コホートにおいても費用低減効果が見込まれる。



他国における65歳以上健常者に対する肺炎球菌ワクチンのrecommendation

国	1回接種	2回接種
Australia	○	×
Austria	○	×
Belgium	○	×
Canada	○	×
Czech Republic	○	×
Denmark	○	×
England	○	×
Finland	○	3～5年後に再接種
France	×	×
Germany	○	×
Ireland	○	×
Italy	○	×
Netherland	×	×
New Zealand	○	×
Norway	○	×
Sweden	×	×
Switzerland	○	5年後に再接種
United States	○	×

○: recommendしている国 ×: recommendしていないこと確認された又はrecommendationが確認されなかった国

参考: Vaccine 6th Edition

* 以下の資料を基に第3回予防接種基本方針部会より修正: Canada Immunization Guide(Public Agency of Canada), Bulletin epidemiologique hebdomadaire(The French Institute for Public Health Surveillance), The Epidemiologisches Bulletin8Robert Koch Institut)

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮により成人用肺炎球菌ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

B型肝炎ワクチンの接種対象者及び接種方法について

厚生労働省 健康局
結核感染症課 予防接種室
平成25年7月10日
第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

これまでの経緯について

- 平成24年3月29日、第21回感染症分科会予防接種部会にてワクチン評価に関する小委員会B型肝炎ワクチンチームによる報告書をもとに、ワクチンの評価を実施。
- 平成24年5月23日、第22回感染症分科会予防接種部会にて、「医学的観点からは、広く接種を促進することが望ましい」とする第二次提言がまとめられた。
- 一方で、「我が国の肝炎対策全体の中での位置づけを明確にしつつ、接種対象年齢等も含め、効果的かつ効率的な実施方法等について更に検討を行うことが必要」などの課題が残された。

検討課題

国内のB型肝炎ワクチン

遺伝子型と血清型の違いについて
検討

1. 接種に適した時期等について
 - A) 乳児期
 - B) 思春期
2. 追加接種の必要性について
3. 製剤の遺伝子型の違いについて

国内で承認のあるB型肝炎ワクチン

商品名	ビームゲン	ヘプタバックスII
製造元	化血研	MSD(株)
販売元	アステラス製薬	MSD(株)
承認	1988年	1988年
回数・間隔	B型肝炎の予防に3回 (0, 4, 20-24週)	
抗原容量	0.5ml (HBs抗原10 μ g), 10歳未満は0.25ml	
添加物	チメロサル, 水酸化Al	水酸化Al・K
接種方法	皮下 or 筋肉(10歳~)	
遺伝子型	C型 (adr)	A型 (adw)

血清型と遺伝子型

血清型と遺伝子型は必ずしも関連しない

血清型

- HBs抗原蛋白の抗原性による血清分類である
- 4つのサブタイプがある (adw, adr, ayw, ayr)
- 抗原決定基`a`はすべての血清型に共通している
- 抗a抗体を含んでいれば、どの血清型のHBs抗原にも結合できる¹

遺伝子型

- HBV全ゲノムの塩基配列を比較した遺伝子型分類である
- 配列が8%違っていれば、異なる遺伝子型と判定される
- 8種の遺伝子型が確認されている (A-H)
- 遺伝子型分類は臨床的症候を反映し、地理的分布と一致する²

(1) 飯野 四郎 臨床とウイルス 16(3):275-281,1988

(2) 坂本知行 他. 臨床と研究 2008; 85: 969-972

1. 接種に適した時期等について

要旨

1985年に母子感染防止事業が開始され、母子垂直感染に対する高い予防効果を認めるものの、昨今では下記のような課題が指摘されている

- 国際交流が盛んになり、HBVキャリア率が高い国々から流入する人々が増加(遺伝子型A)
- 家族・集団内感染、性感染による水平感染予防の必要性

B型肝炎ワクチンは接種年齢が若い程、良好な免疫応答を得られる

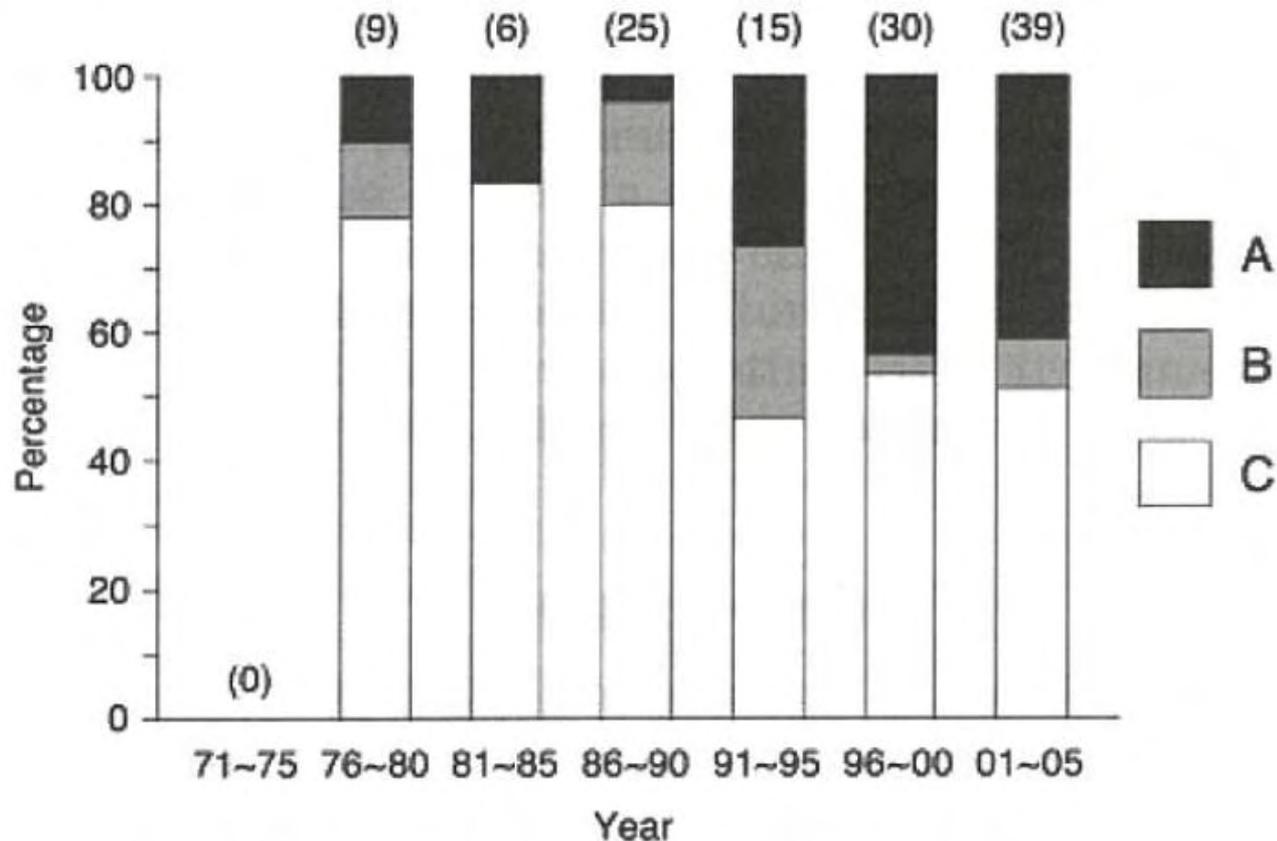
接種開始時期についてはそれぞれに長所短所がある

日本人出国者数は 母子感染防止事業の開始以降に急増



急性B型肝炎ウイルスの遺伝子型の推移

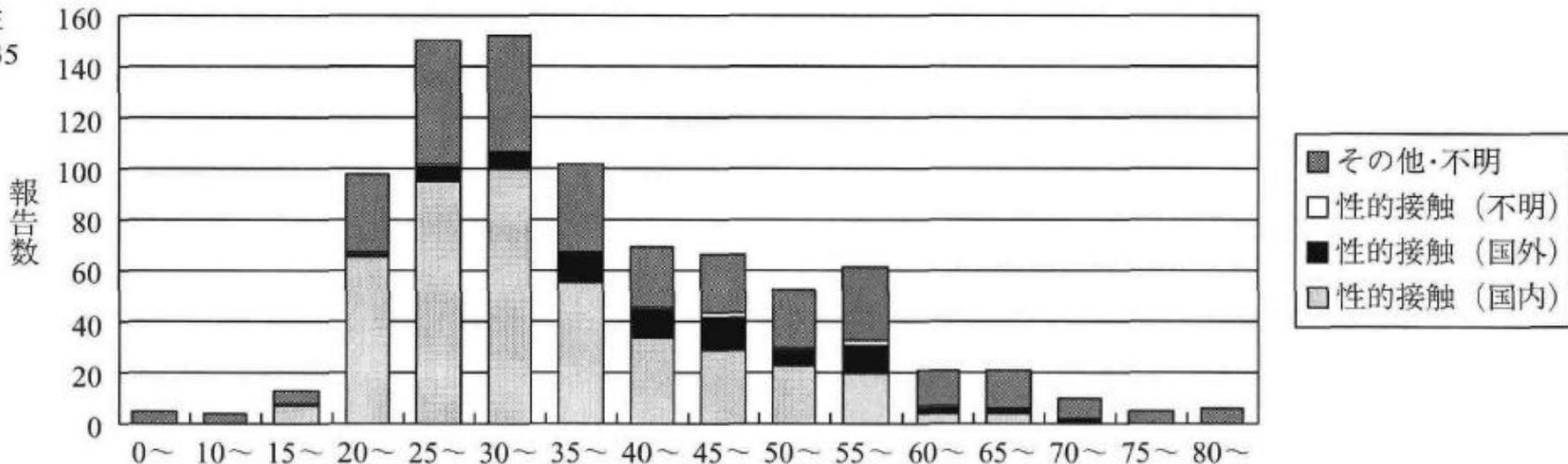
遺伝子型Aによる急性肝炎の割合が増加している



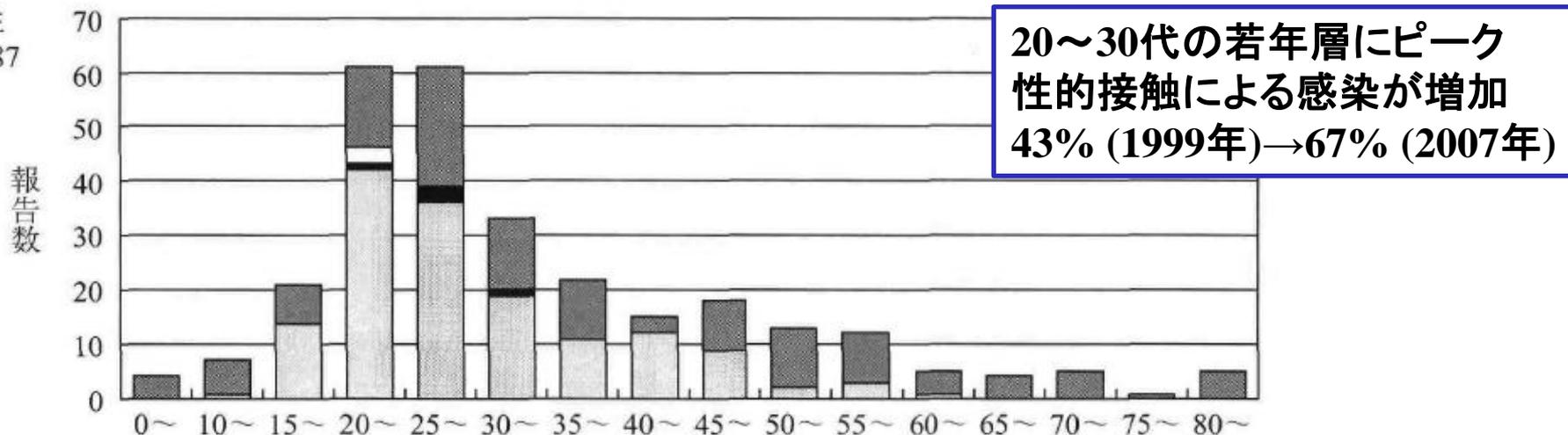
急性B型肝炎報告 (2003~2007年)

2003~2007 n=1122

男性
n=835

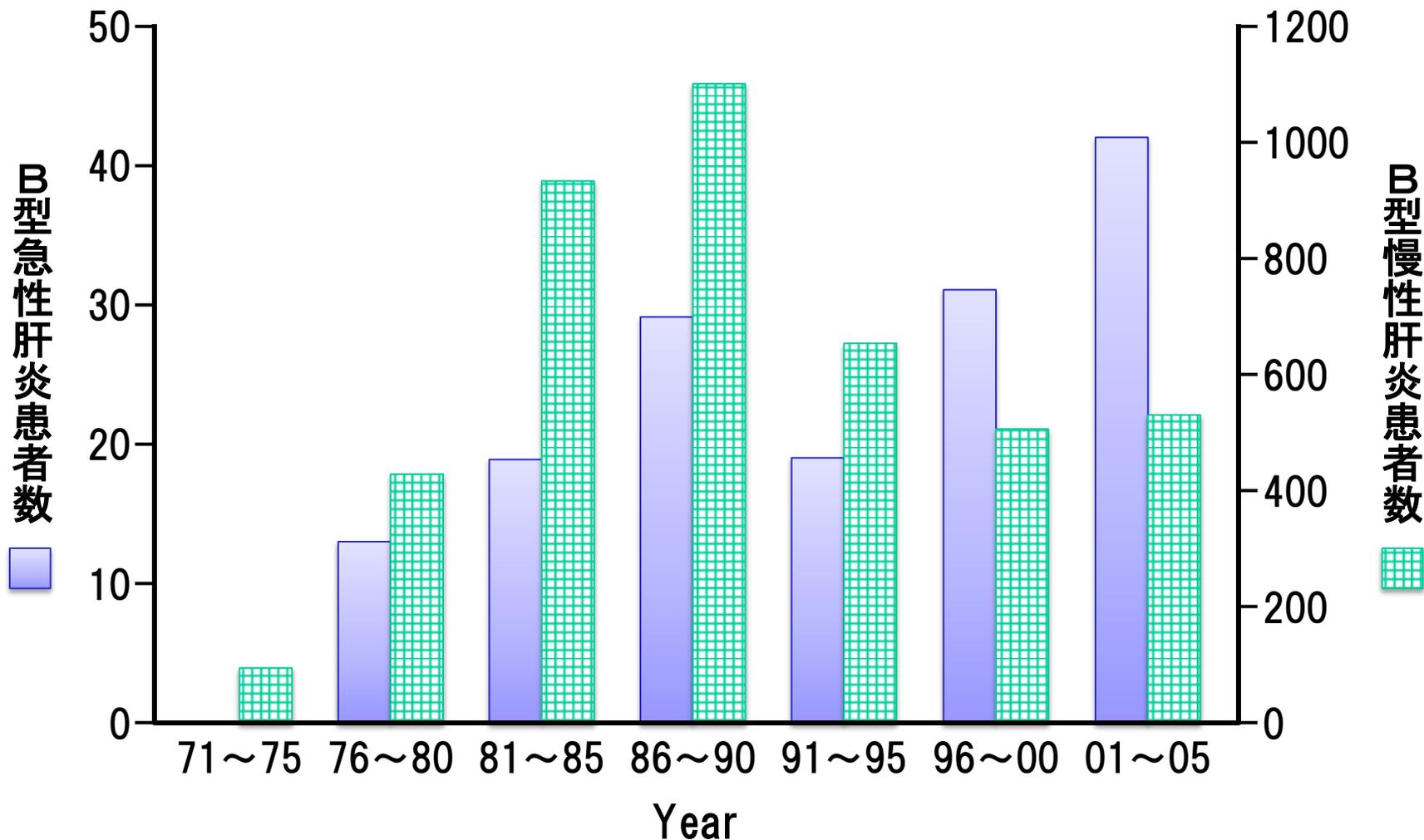


女性
n=287



20~30代の若年層にピーク
性的接触による感染が増加
43% (1999年)→67% (2007年)

B型急性・慢性肝炎患者数の推移 (1971～2005年における1施設のデータ)

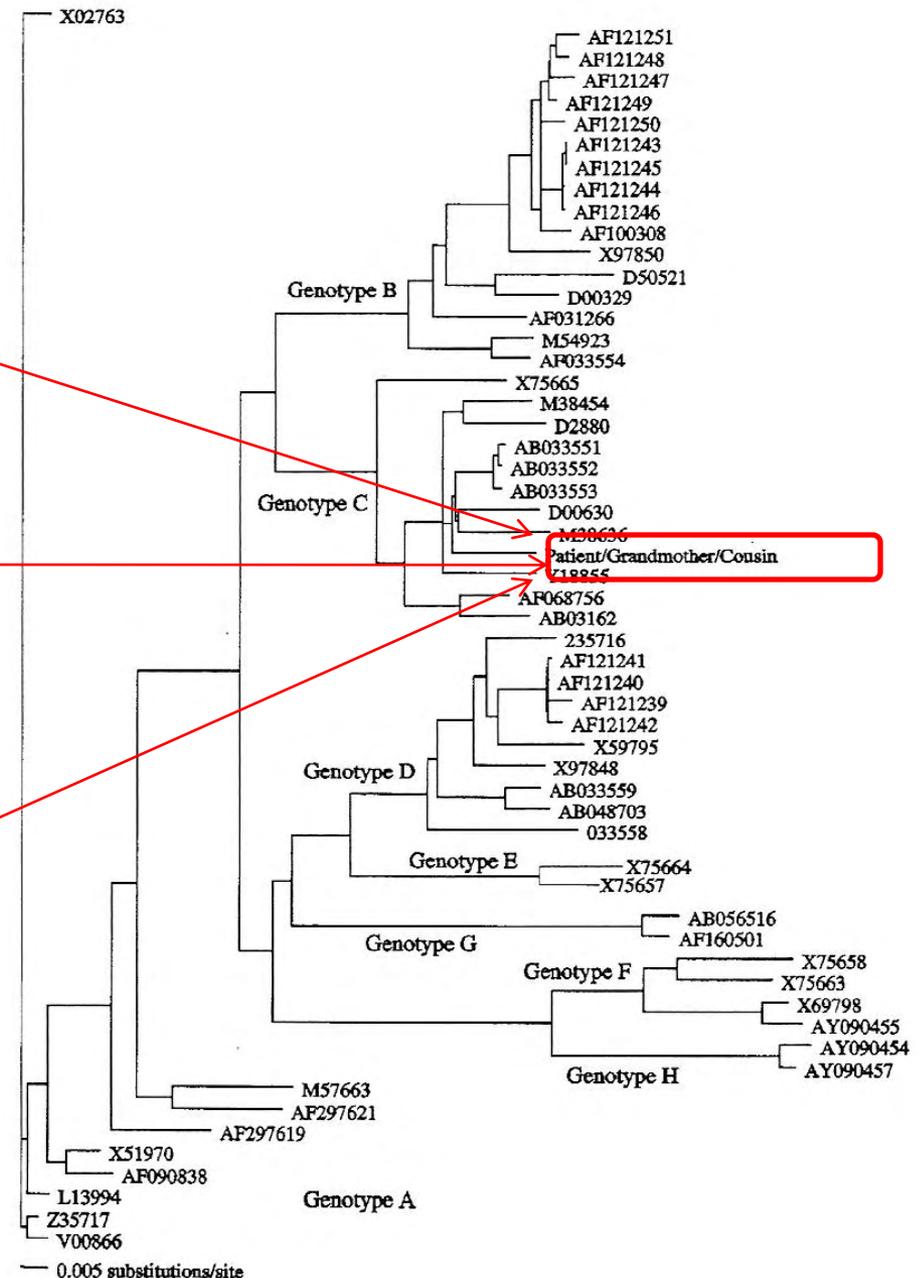


HBV再活性化化例からの水平感染

祖母HBeAb(+)
HBVキャリアが非ホジキンリンパ腫にR+CHOP療法が行われB型劇症肝炎で死亡。

同居の孫12歳
女兒がB型劇症肝炎のため医療機関で血漿交換ろ過透析、 β -IFN療法で救命された。

時々遊びに来ていた、同居はしていない6か月の孫がB型急性肝炎を発症。

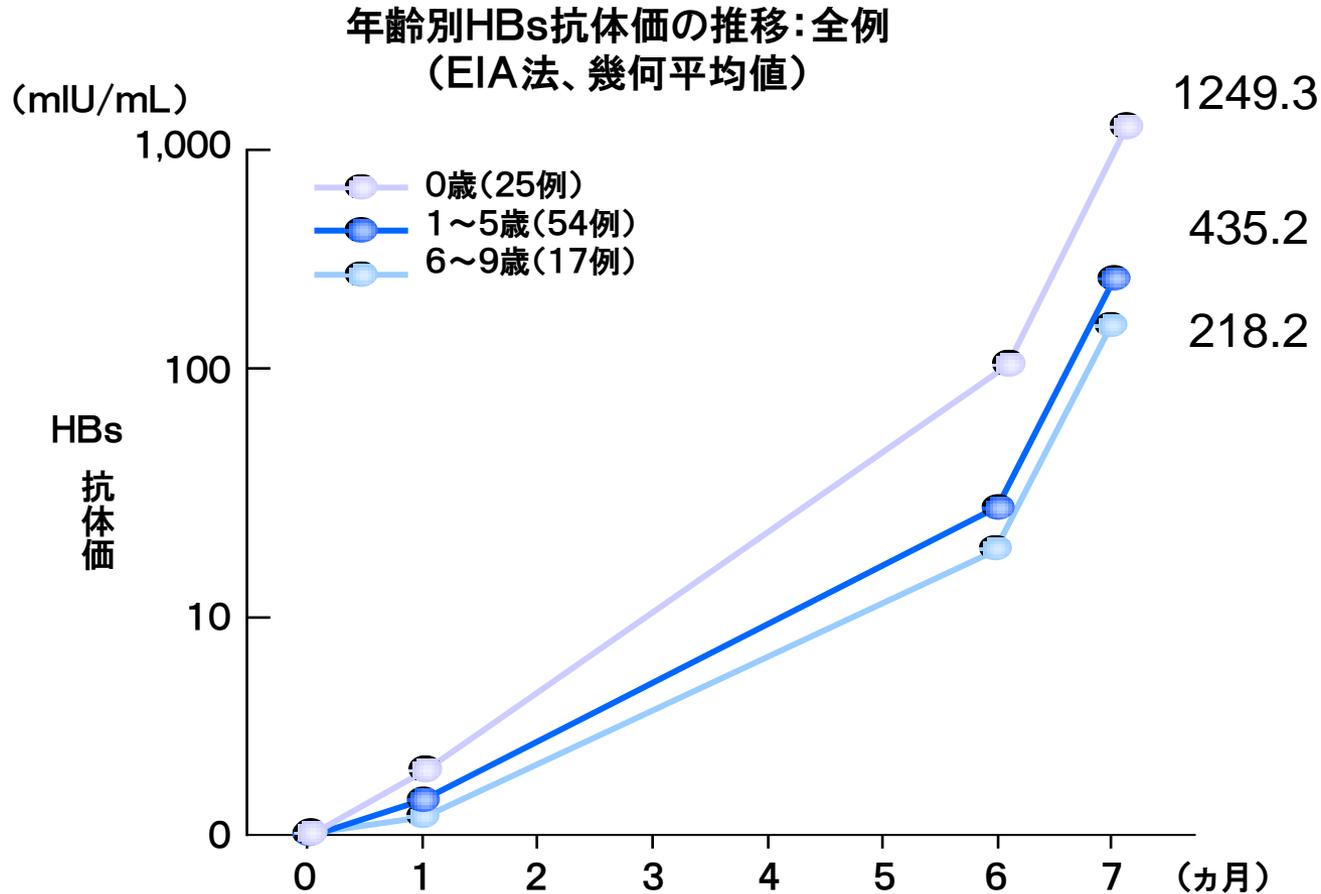


保育所・家族内感染例

- 2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染の報告あり。(HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われた。)
- 2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。(祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった。)

B型肝炎ワクチンの接種年齢と免疫原性

接種年齢が若い程、良好な免疫応答を示すことが知られている



接種に適した時期の検討

スケジュール	接種時期
母子感染防止事業*	生後2, 3, 5か月
WHO推奨スケジュール	生後0, 3, 5-7か月
スケジュール案1	生後2, 3, 7-8か月以降
スケジュール案2	生後0, 1, 5-6か月以降

*日本産婦人科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会の要望により0, 1, 6か月での接種への変更が検討されている

案1について

○他のワクチンと同様のスケジュールで対応が可能。(ドイツ等も同様)

案2について

○高い接種率が期待できる。

△これまで出生直後に接種するワクチンは国内にない。

×生後直後は死亡したり疾病にかかるリスクが比較的高いため、有害事象がより報告される可能性がある。

2. 追加接種の必要性について

要旨

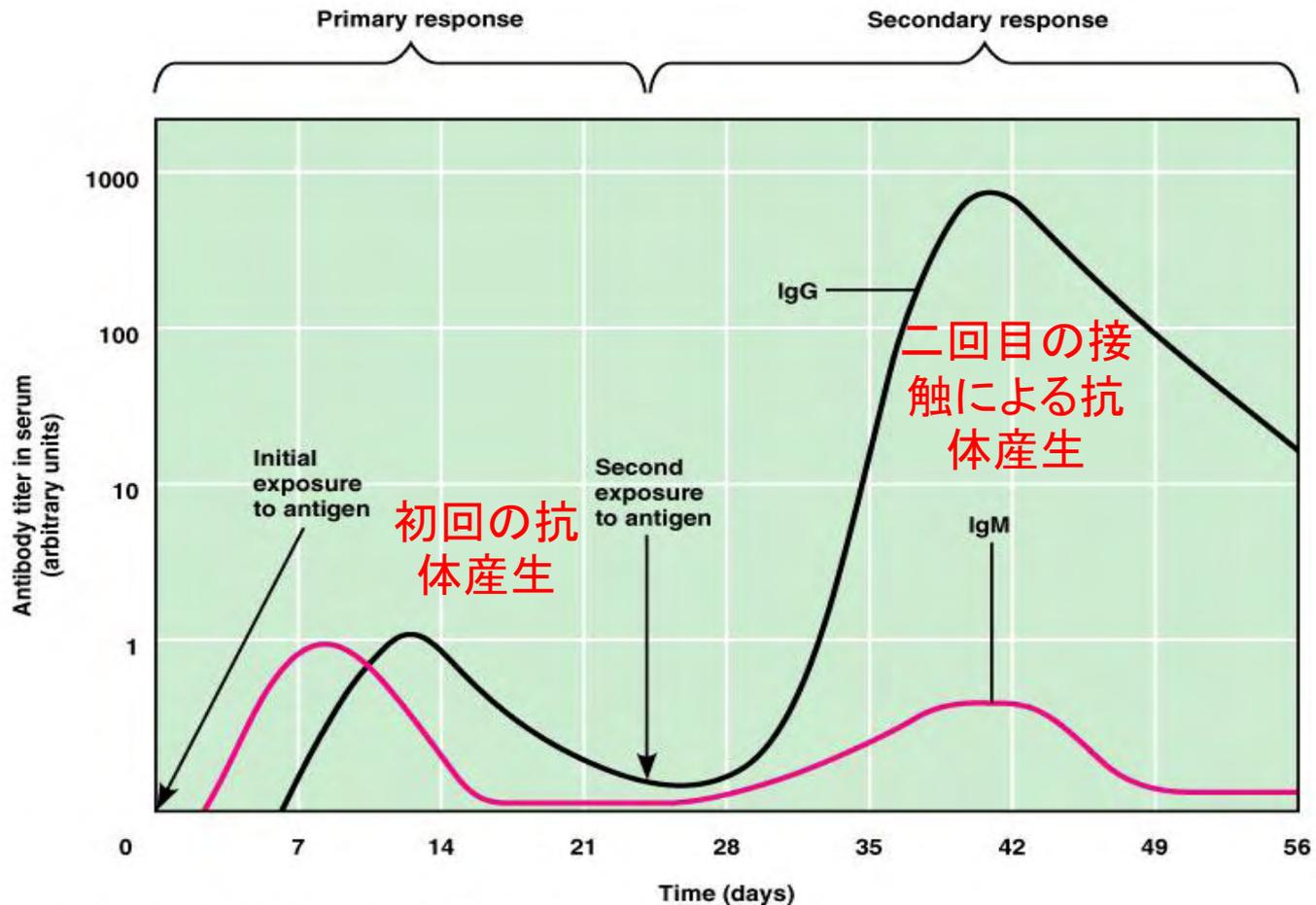
- 抗体価は時間の経過と共に低下することが予想される。
 - 最低防御抗体価である10mIU/mLを保有している方の比率
 - ガンビア 15年後に49.6%
 - 台湾 20年後に50.5%
 - 米国(アラスカ) 22年後に59%
 - 中国 22年後に76.5%
(遺伝子組換え型ワクチンの3回接種)
- 抗体価は経時的に低下するにもかかわらず、免疫記憶が残存するため、B型肝炎ワクチンは長期間にわたって有効性を示す。

HBs抗原(-)の比率

- ガンビア 15年後に99.3%
- 台湾 20年後に98.8%
- 中国 22年後に100%
- 米国(アラスカ) 22年後に100%

免疫記憶の確認法

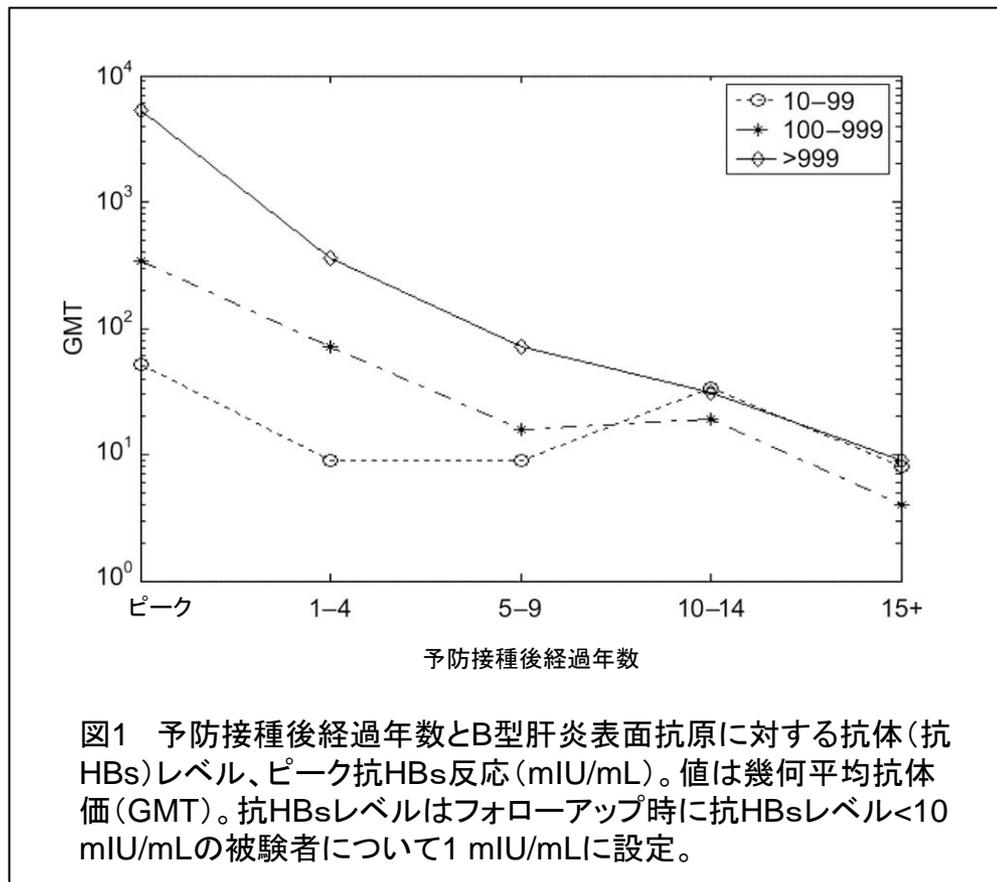
十分に抗体産生された方が一度陰転された際に記憶がある場合に、は一回の抗原接触で booster がかかるため、抗原の代用としてワクチンを使用し、免疫記憶を確認した。



2-1.ガンビアでの15年間にわたる追跡調査

- ガンビアの2つの村から1,099名が予防接種後15年間にわたる追跡調査に参加†

- 99.3%の方はHBs抗原陰性
- 49.6% (254名中126名) は抗HBs 抗体 ≥ 10 mIU/mL
- 10.1%が抗HBc抗体陽性



† Van der Sande, et al. JID. (193):1528-1535. 2006

‡ HBVAX, ENGERIX-B, Hepacine, Euvax, HBVAXPRO

2-2.台湾での20年間にわたる追跡調査[†]

- 台湾においてB型肝炎ワクチンのuniversal immunizationを受けた18,779名を対象とし、新生児から成人まで20年間にわたって調査[‡]
 - 20年後において98.8%HBsAg陰性（1.2%のHBs抗原陽性のうち、88.5%は母親がHBs抗原キャリア）
 - 50.5%はHBs抗体 ≥ 10 mIU/mL
 - 3.7%はHBc抗体陽性
(ワクチン接種以前のHBsAg陽性率8.1%より低い)

[†] Ni, YH et al. Gastroenterology. (132):1287–1293.2007

[‡] Hevac B, Engerix-B, ヘプタバックス-II

2-3a.中国での長期予防効果

ワクチン接種後、HBs抗体価は多少減少するものの、20年以上の長期にわたって高い予防効果が示されている。

ワクチン接種後のHBs抗原陽性例数

発症例数	0例	0例	0例	0例	0例	0例
接種後の期間	1年	5年	10年	15年	20年	22年

ワクチン接種後の抗体存在率(HBs抗体価 \geq 10mIU/mLの割合)



海外にてH-B-VAX® II接種例(0、1、6ヵ月の3回接種)を対象とし、22年間にわたりHBs抗体価を検証した。

※ヘプタバックス®-IIのアジアでの製品名

2-3b. 中国でのデータに対する免疫記憶について

ワクチン^{*}接種により一度抗体を獲得し、その24年後に陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。結果、初回追加接種1ヵ月後、87例84.5%で抗体陽転が確認され、免疫記憶の存在が示唆された。

追加接種後のHBs抗体の変化		
	初回接種1ヵ月後：例数(%)、GMC(95%CI)	
	≥10mIU/mL	<10mIU/mL
Anti-HBs(+) at 5歳、 n=63	55(87.3%) / 556.2(390.6~795.6) ^a	8(12.7%) / 5.6(3.1~7.5)
Anti-HBs(-) at 5歳、 n=40	32(80.0%) / 526.9(350.9~791.4) ^a	8(20.0%) / 3.1(2~3.8)
p	$\chi^2=0.994$ 、 $p>0.05$	

GMC:幾何平均濃度

a:p<0.001;初回接種1ヵ月後のGMC

^{*}Hep-B Vax(プラズマ由来ワクチン(Merck))

中国で1985年に接種して10mIU/mL以上の抗体を獲得し、その24年後抗体が陰性化した103名を対象に0、1カ月の追加接種を行い、免疫記憶について検証した。

わが国におけるB型肝炎の予防における用法・用量

通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20~24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

2-4. アラスカでの長期免疫原性 および有効性調査

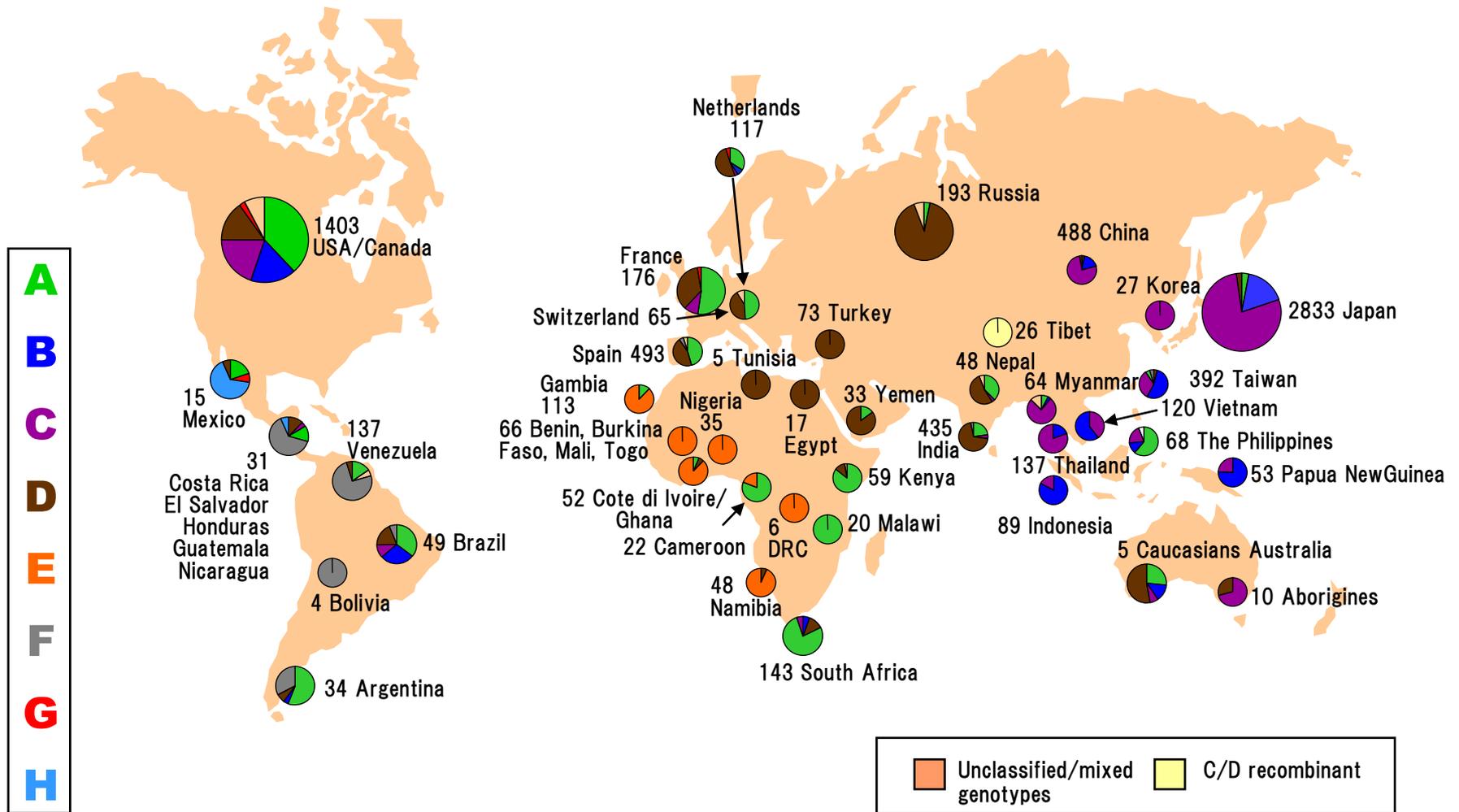
- 1981年に予防接種を受けた1,530名の小児と成人
 - 当初の11年間は毎年、および15歳次と22歳次に調査
 - 抗HBsレベル > 10 mIU/ml の被験者の割合
 - ❖ 5歳時 : 81% (JAMA 1989; 261:2362-6)
 - ❖ 7歳時 : 74% (Arch Int Med 1991;151:1634-6)
 - ❖ 15歳時 : 66% (Ann Int Med 2005;142:333-41)
 - ❖ 22歳時 : 59% (JID 2009; 200:1390-6)
 - 慢性感染あるいは症候性の急性感染を示した対象者はいなかった。
 - 抗HBsレベル < 10 mIU/ml の被験者については22歳次にブースター接種を実施して免疫記憶を確認
 - ❖ 全体として93% (95%信頼区間 : 91.0% – 95.6%) が免疫を有するか、免疫記憶を有することが示された。

3. ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果について

要旨

- 遺伝子型A2のワクチンはA以外の全ての遺伝子型に予防効果がある
 - ユニバーサルワクチン導入後の国や遺伝子型の分布に関連性のない感染率減少
 - 動物実験や*vitro*の実験
- 遺伝子型Cのワクチンは*vitro*の実験で効果が示唆されている

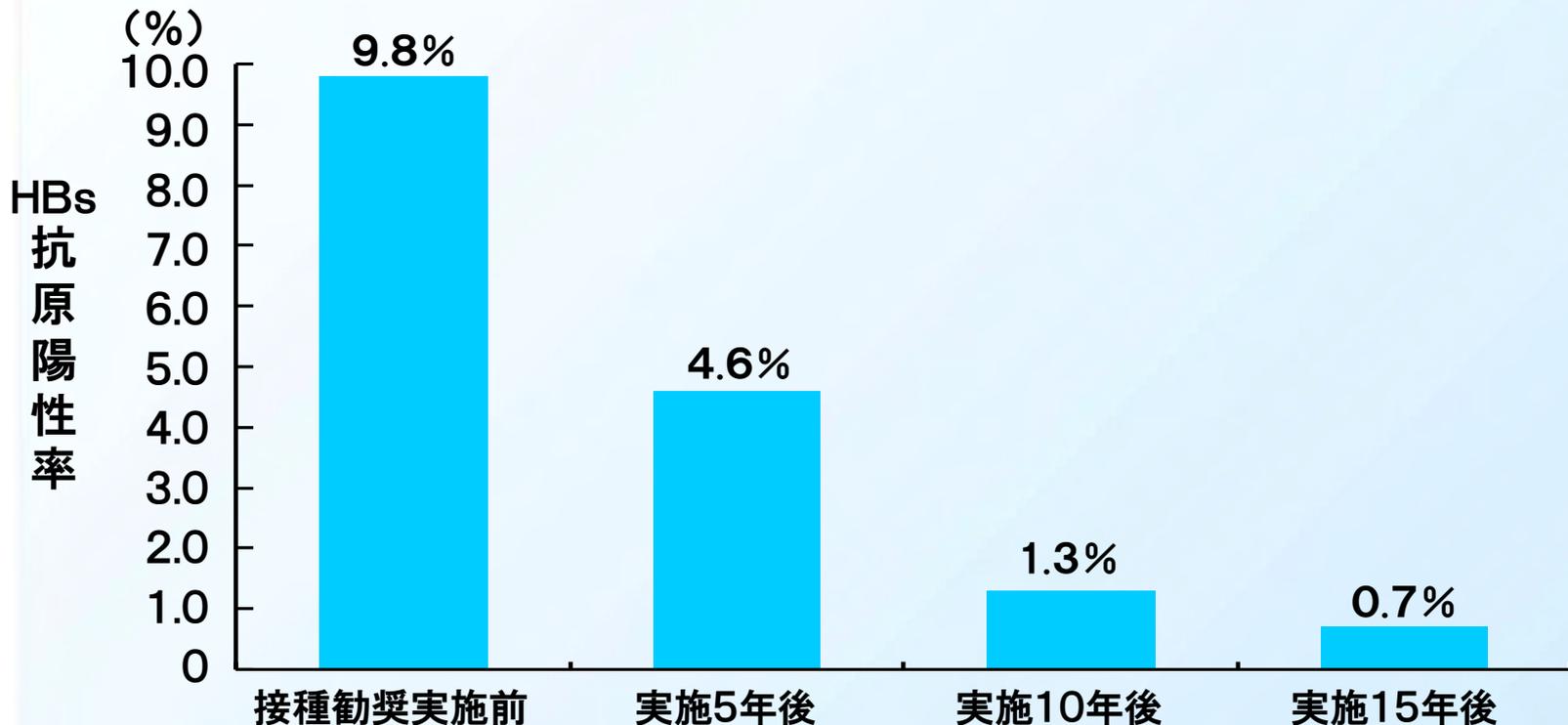
B型肝炎ウイルス遺伝子型分布図¹



Universal Immunizationの効果

-台湾-

- 1984年より全乳幼児にB型肝炎ワクチンを接種勧奨。
- 導入時9.8%だった5歳未満のウイルスキャリア率が、15年後には0.7%に減少した¹⁾。
- 6～14歳児における肝細胞癌の発生率(人口100,000人当たり)は、1981～1986年の年間平均0.7から1990～1994年の年間平均0.36へと、有意に低下した($p < 0.01$)²⁾。



1) Chang MH. *Antivir ther* 2010 ; 15 : 463-469

2) Chang MH. et al. *N Engl J Med* 1997 ; 336 (26) : 1855-1859

- チンパンジーにおける非臨床試験において、チンパンジー4頭にヘプタバックスII(A-adw)を3回接種し、その4週間後に血清型の異なるHBV(C-adr, ABDEF-ayw)を静注後も、HBs抗原、HBc抗原、肝機能異常に変化を認めず予防効果あり。

接種	動物番号	HBs抗体(AUSAB)	チャレンジウイルスの血清型	チャレンジ後陽性となった週または持続時間(週)								肝機能陽転週
				HBs抗原		HBc抗原		AST(GOT)上昇		ALT(GPT)上昇		
				陽転週	持続期間	陽転週	持続期間	陽転週	持続期間	陽転週	持続期間	
ヘプタバックス®-II (Lot972)	152	3600	adr ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	153	1600	adr ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	140	3600	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	141	1600	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ワクチン非接種 コントロール	X-103	<8	adr ^{*1}	7	11	13	11	14	3	13	6	12
	X-104	<8	adr ^{*1}	9	15	16	8	20	3	20	4	20
	X-101	<8	ayw ^{*2}	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	X-102	<8	ayw ^{*2}	7	17	13	11	16	6	14	8	16

※1: adrと相関が考えられるジェノタイプ:C

※2: aywと相関が考えられるジェノタイプ:A・B・D・E・F

遺伝子型とブレイクスルー*の発生

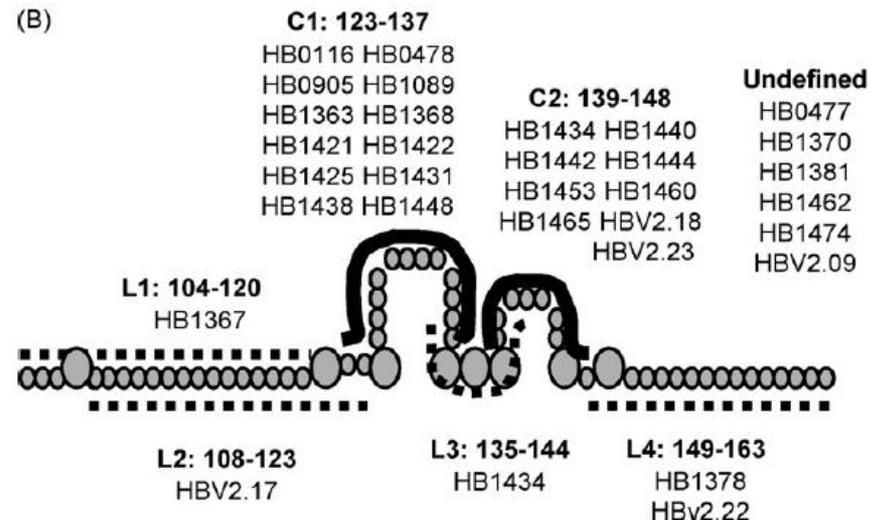
- 全米370万人の献血検体を検査し、HBs抗原、HBc抗体は陰性で、B型肝炎遺伝子(HBV-DNA)が陽性の症例を解析した。
- 9例のHBV-DNA陽性例があり、その内6例はワクチン(A型由来)接種の既往があった。6例の内5例は非A型のHBVに感染していた。

* ブレイクスルー:適切な予防接種完了後に感染を発症すること

異なる遺伝子型でブレイクスルーの生じやすさが異なる可能性が示唆されるが、全体のブレイクスルー発生率は低い

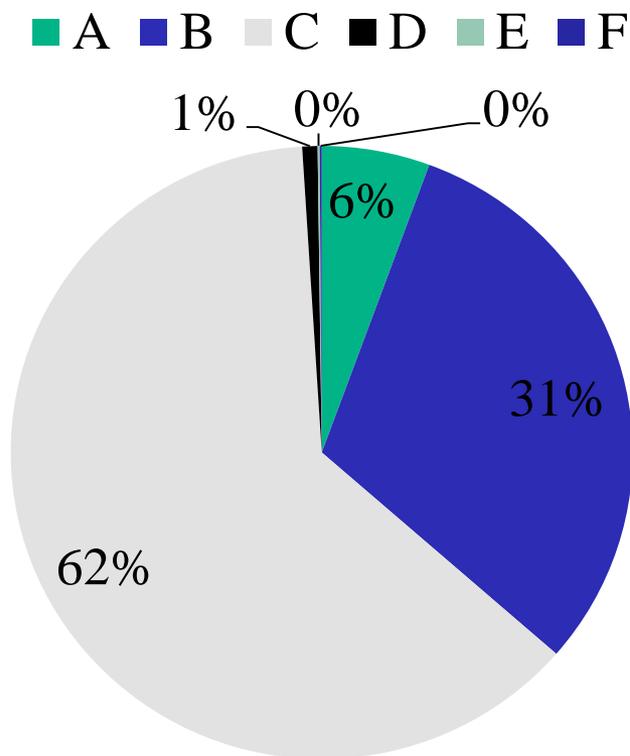
ビームゲンの*vitro*の評価

- ビームゲンを接種した被検者から31種のモノクローナル抗体を検出し、検出されたエピトープについて解析
- 全てのgenotypeに共通する抗原決定基aの部位(C1及びC2ループ)を抗原認識するものが70%含まれていた。
- この抗原を認識するモノクローナル抗体は他と比べてウイルスの中和活性が高い。(他のgenotypeへの有効性が示唆される。)



国内のB型肝炎遺伝子型の分布

2006年10月1日から1年間、初回献血である献血者、594,098名を対象とし、HBs抗原が陽性であった2001例中、遺伝子型の判別が可能であった1887例の結果、遺伝子型Cの割合が最多であった。



ワクチンの遺伝子型の違い による予防効果についての検討

- 遺伝子型Aのワクチンは実際の感染予防効果に遺伝子型による差異を認めていない。
- 遺伝子型Cのワクチンにおいても、共通の血清型を持つことなどから、同様に遺伝子型の違いによる予防効果の違いはないものと考えられる。
- 国内のB型肝炎ウイルスの遺伝子型はCが多い。

以上のことから、使用するワクチンは遺伝子型CまたはAどちらのワクチンを用いても良いと考えられるがいかがか。

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮によりB型肝炎ワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

平成25年6月14日
健発0614第1号

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長
(公 印 省 略)

ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）

ヒトパピローマウイルス感染症については、本年4月1日から、予防接種法（昭和23年法律第68号）第5条第1項の規定による予防接種（以下「定期接種」という。）が市町村長（特別区の区長を含む。以下同じ。）により行われているところであるが、平成25年度第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）（以下「合同会議」という。）において、ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたことから、同副反応の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではないとされたところである。

については、ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種に関し、当面の間、下記のとおり取り扱うこととしたので、貴職におかれては、貴管内市町村（保健所を設置する市及び特別区を含む。）及び関係機関等へ周知を図るとともに、その実施に遺漏なきを期されたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する勧告であり、本日から適用する。

記

- 1 ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対象者又はその保護者（以下「対象者等」という。）に対し、予防接種法第8条の規定による当該接種の勧奨を行うに当たっては、市町村長は、接種の積極的な勧奨とならないよう

留意すること。

- 2 ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種を中止するものではないので、対象者のうち希望者が定期接種を受けることができるよう、市町村長は「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」（平成25年3月30日健発0330第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」第1の2にあるとおり、予防接種法施行令（昭和23年政令第197号）第5条の規定による公告及び同令第6条の規定による対象者等への周知等を行うとともに、接種機会の確保を図ること。ただし、その周知方法については、個別通知を求めるものではないこと。
- 3 市町村長は、管内の医療機関に対して、ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対象者等が接種のために受診した場合には、積極的な勧奨を行っていないことを伝えるとともに、接種を受ける場合には、ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種の有効性及び安全性等について十分に説明した上で接種することを周知すること。なお、同ワクチンの有効性及び安全性等について記載した説明用資料については、別紙のとおりである。
- 4 ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種を含め、予防接種による副反応の報告が適切に行われるよう、市町村長は改めて管内の医療機関に対して「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」（平成25年3月30日健発0330第3号、薬食発第0330第1号厚生労働省健康局長、厚生労働省医薬食品局長連名通知）の周知を図ること。
- 5 合同会議において、今後、早急に調査すべきとされた副反応症例について、可能な限り調査を実施した時点で、速やかに専門家による評価を行い、積極的な勧奨の再開の是非を改めて判断する予定であること。

現在、子宮頸^{けい}がん予防ワクチンの接種を積極的にはお勧めしていません。

接種に当たっては、**有効性**と**リスク**を理解した上で受けてください。

子宮頸がん予防ワクチンの有効性とリスクについて、お知らせします。ワクチンの接種は、その有効性と接種による副作用（専門的には「副反応」といいます）が起こるリスクを十分に理解した上で受けるようにしてください。

子宮頸がんは、こんな病気

子宮頸がんは、乳がんに次いで、若い女性に2番目に多いがんです

子宮頸がんは、女性の子宮の入り口部分（子宮頸部）にできる「がん」です。若い女性（20～39歳）がかかる「がん」の中では乳がんに次いで多く、女性の100人に1人が生涯のいずれかの時点で、子宮頸がんにかかると言われていています。年間9,000人近くの人が子宮頸がんにかかり、2,700人ものが亡くなっています。

子宮頸がんは、ヒトパピローマウイルス（HPV）というウイルスの感染が原因で起こるがんです

ヒトパピローマウイルス（HPV）には、100種類以上のタイプ（型）があり、そのうち、子宮頸がんの発生に関わるタイプは「高リスク型HPV」とよばれています。主に性行為によって感染します。海外では、性活動を行う女性の50%以上が、生涯に一度は感染するといわれ、感染しても多くは自然に排出されます。

子宮頸がんの約半分は、ワクチン接種によって予防できることが期待されています

ワクチンには、ヒトパピローマウイルス（HPV）の成分が含まれているため、接種することで免疫を作ることができ、HPVの感染を防ぐことができます。子宮頸がん予防ワクチンの接種は法律に基づいて実施されていますが、受けるかどうかは、接種することで得られるメリットとリスクを理解した上で、ご判断ください。

子宮頸がん予防ワクチンの効果

子宮頸がん予防ワクチンは世界保健機関（WHO）が接種を推奨し、多くの先進国では公的接種とされています

子宮頸がん予防ワクチンは、子宮頸がん全体の50～70%の原因とされる2種類（16型・18型）のヒトパピローマウイルス（HPV）に予防効果があります。16型HPVと18型HPVの感染やがんになる過程の異常（異形成）を90%以上予防できたとの報告があり、これに引き続いて起こる子宮頸がんの予防効果が期待されています。

- 子宮頸がんは数年～数十年にわたって、持続的にHPVに感染した後に起こるとされています。
- 子宮頸がん予防ワクチンは新しいワクチンのため、子宮頸がんそのものを予防する効果はまだ証明されていません。



子宮頸がん予防ワクチンの接種についてのリスク

比較的軽度の副反応は、一定の頻度で起こることが知られています

ワクチン接種後に見られる主な副反応としては、発熱や接種した部位の痛み・腫れ、注射の痛み・恐怖・興奮などをきっかけとした失神があります。

＜ワクチンごとの主な副反応＞

発生頻度	ワクチン：サーバリックス	ワクチン：ガーダシル
50%以上	注射部の痛み・発赤・腫れ、疲労感	注射部の痛み
10～50%未満	痒み、腹痛、筋痛・関節痛、頭痛 など	注射部の腫れ、紅斑
1～10%未満	じんま疹、めまい、発熱 など	注射部の痒み・出血・不快感、頭痛、発熱
1%未満	注射部の知覚異常、しびれ感、全身の脱力	注射部の硬結、手足の痛み、筋肉のこわばり、腹痛・下痢
頻度不明	手足の痛み、失神、リンパ節の炎症 など	疲労・倦怠感、失神、筋痛・関節痛、嘔吐 など

*平成25年6月時点の添付文書に基づく。

まれに重い副反応もあります

副反応については、接種との因果関係を問わず、報告を集め、定期的に専門家が分析・評価しています。現在、因果関係は不明ながら、持続的な痛みを訴える重篤な副反応が報告されており、その発生頻度等について調査中です。なお、これまでに報告のあったその他の重い副反応については、以下のとおりです。

病気の名前	主な症状	報告頻度*
アナフィラキシー	呼吸困難、じんま疹などを症状とする重いアレルギー	約96万接種に1回
ギラン・バレー症候群	両手・足の力の入りにくさなどを症状とする末梢神経の病気	約430万接種に1回
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	頭痛、嘔吐、意識の低下などを症状とする脳などの神経の病気	約430万接種に1回

*上記は平成25年3月末時点で専門家による評価を経た数値です。

※これらの報告には、ワクチン接種と関係がないと思われる報告も含まれます。

ワクチン接種後の注意

ワクチン接種後に体調の変化があった場合には、すぐに医師に相談してください

注射針を刺した直後から、強い痛みやしびれなどが生じた場合は、すぐに申し出てください。また、ワクチン接種後に、注射による痛みなどをきっかけとして失神することもありますので、接種後30分程度は、イスに座るなどして様子を見るようにしてください。

予防接種当日は、激しい運動や入浴は避け、接種部位を清潔に保ち、体調管理をしっかりと行ってください。

副反応により、医療機関での治療が必要になった場合には、お住まいの市区町村の予防接種担当課へご相談ください

副反応によって、医療機関での治療が必要になったり、生活に支障がでるような障害が残るなどの健康被害が生じる場合には、法律に基づく救済が受けられます。

※救済を受けるには、健康被害が予防接種によって引き起こされたものか、別の要因によるものかを、専門家からなる国の審議会で審議し、認定される必要があります。

ワクチン接種をした方も20歳になったら子宮頸がん検診を受けることが大切です

子宮頸がん予防ワクチンは子宮頸がんの原因となる全てのヒトパピローマウイルス（HPV）に予防効果がある訳ではありません。ワクチン接種をした方も、20歳になったら必ず2年に1度の子宮頸がん検診を受けましょう。定期的に検診を受ければ、がんになる過程の異常（異形成）やごく早期のがんの段階で発見できることが多く、経過観察や負担の少ない治療で済むことも多いのです。

厚生労働省ホームページで、子宮頸がん予防ワクチンに関する情報をご案内しています。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/>

健感発 0702 第 6 号

平成 25 年 7 月 2 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長
(公 印 省 略)

市町村等において風しんの予防接種の助成事業を開始する場合の対応について（協力依頼）

先般、「風しんの任意の予防接種の取扱いについて（協力依頼）」（平成 25 年 6 月 14 日付健感発 0614 第 1 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）に基づき、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（以下「MR ワクチン」という。）の安定供給の目途がつくまでの間、効果的な先天性風しん症候群の発生の予防及び今後の安定的な定期接種の実施のため、任意の予防接種について、妊婦の周囲の方、及び妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い方で、抗体価が十分であると確認できた方以外の方が優先して接種を実施できるよう、協力をお願いしたところです。

現在、一部の市町村及び都道府県において、風しんの任意の予防接種に係る費用の助成（以下「助成事業」という。）が検討されているところであり、上記通知を踏まえ、どのように助成事業を運営することが望ましいか、問い合わせを受けているところです。このため、先天性風しん症候群の発生の予防及び今後の安定的な定期接種の実施のため、今後、助成事業を実施する場合には、下記の点に御了知いただくとともに、貴管内市町村及び関係機関に対し、周知方よろしく申し上げます。

本通知は、地方自治法（昭和 22 年法律第 67 号）第 245 条の 4 第 1 項に規定する技術的な助言です。

なお、本日、本通知と併せて「風しんワクチンの安定供給対策について（協力依頼）」（平成 25 年 7 月 2 日付健感発 0702 第 1 号厚生労働省健康局結核感染症課長通知）を发出しているところです。

記

今後、助成事業を開始しようとする市町村（特別区を含む。）又は都道府県にあつては、接種の前に抗体検査を実施し、抗体価が十分でないことを確認できた方を助成事業の対象とすること等について検討いただきたいこと。

(参考) 実際に行われている助成事業の事例

① 風しん抗体検査及び予防接種の費用の助成の例

- ・ 19歳以上の市民で(1)妊娠を予定又は希望している女性とその夫、(2)妊娠している女性の夫を対象に、抗体検査を少ない自己負担額で実施
- ・ 上記抗体検査により、抗体が十分でないと確認できた方に対し、予防接種の費用を一部助成

② 予防接種の費用の助成の例

- ・ 市民で(1)妊娠を予定又は希望している女性とその夫、(2)妊娠している女性の夫に該当する方で、事前の抗体検査(自費)の結果、抗体が十分でないと確認できた方に対し、無料で予防接種を実施