

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

国立感染症研究所

## 目 次

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

## 1. 対象疾患の基本的知見

### (1) 対象疾患の特性

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

#### ① 臨床症状等

##### (ア) 髄膜炎

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

##### (イ) 菌血症

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

##### (ウ) 急性喉頭蓋炎

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

##### (エ) 化膿性関節炎

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

#### ② 不顕性感染・保菌

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

1 する前には Hib が 2-5%の子供から分離され、Hib ワクチン導入により子供  
2 の Hib の保菌率は減少していると報告されている<sup>2</sup>。英国では、Hib ワクチ  
3 ン接種群と非接種群での Hib 保菌率を比較し、接種群 1.5%、非接種群  
4 6.3%であり、統計学的に有意(P=0.04)であると報告している<sup>6</sup>。日本にお  
5 ける検討では、小児気道感染例の気道由来検体から分離された *H.*  
6 *influenzae* 菌株のうち、7.4%が Hib であったと報告され、患者周囲の保菌  
7 者が感染源となっている可能性が示された<sup>7</sup>。  
8

### 9 ③ 早期診断および鑑別診断

10 細菌性髄膜炎、特に Hib 髄膜炎を発熱早期に診断することは困難である。  
11 髄膜炎では、肺炎球菌等の他の細菌による化膿性髄膜炎との鑑別診断が必  
12 要となる。  
13

### 14 ④ 検査法

#### 15 (ア) 髄膜炎

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

#### 28 (イ) 髄膜炎以外の全身性疾患

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

#### 31 (ウ) 気管支肺感染症

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

#### 36 (エ) 血清型について

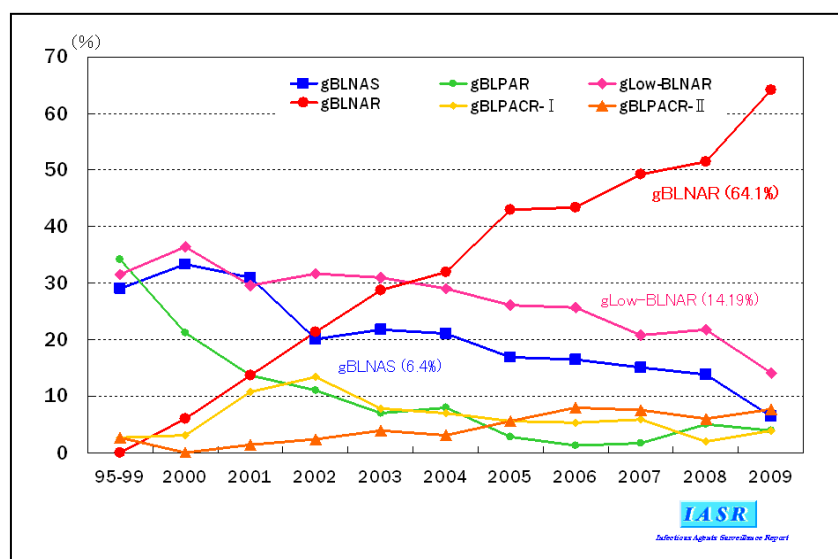
37 わが国では、*H. influenzae* の分離・同定までの検査を行うものの、  
38 血清型まで検査しない医療機関が多く存在するという指摘があり、*H.*  
39 *influenzae* ではあるが Hib であるかが不明である場合が多いとの報告が  
40 ある<sup>9</sup>。  
41  
42

## ⑤ 治療法

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

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

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



## ⑥ 予防法

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

## ⑦ 病原体の生態、免疫等

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

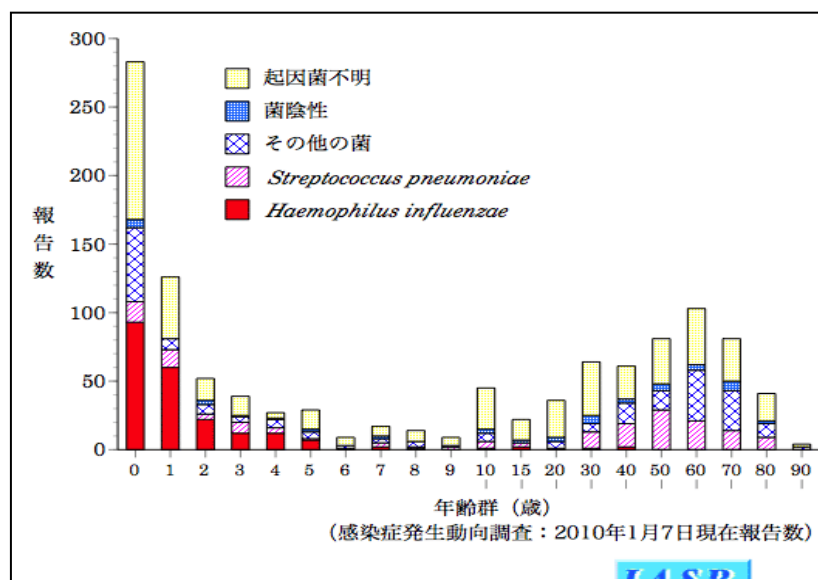
Hib に関しては、莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸(polyribosylribitol phosphate, PRP)に対する抗体が感染防御に不可欠とされる。抗 PRP 抗体価は乳児期には低値であるが、Hib は大腸菌などの他の細菌と交差抗原性を有することから、年齢を経るに従い上昇する。従って Hib 感染症は乳幼児が主体になる<sup>3</sup>。日本の 100 例の小児において血清中抗 PRP 抗体価を調べた検討では、44 例において感染防御に十分な抗体価が認められず、特に 2 歳未満の 40 例では 24 例(60%)において抗体価が低かったと報告された<sup>13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

## (2) 我が国の疫学状況

### ① 患者(感染者)数

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

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



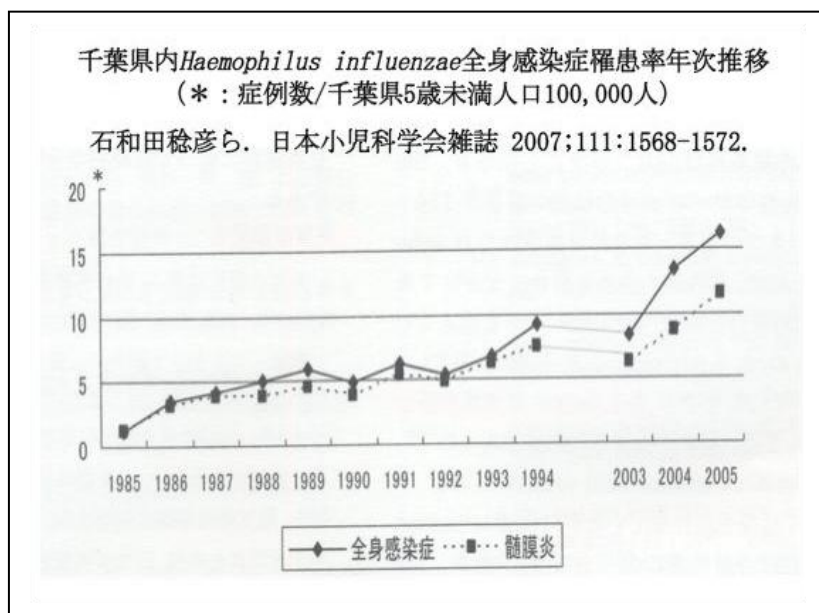
1 Hib 侵襲性感染症の疫学情報としては、特に Hib 髄膜炎を中心に、いく  
2 つかの都道府県における調査結果が報告されている。

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

8 (イ) 三重県で行われた 1997 年から 1998 年にかけて 2 年間の検討では、  
9 5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は、6.1 と報告され  
10 た<sup>16</sup>。

11 (ウ) 千葉県における 2003 年から 2005 年までの Hib 髄膜炎の 5 歳未満小  
12 児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ  
13 6.1、8.7、11.7 と増加傾向が認められ<sup>17</sup>、1980 年代からの調査結果<sup>18</sup>  
14 とあわせると、罹患率の急激な上昇が認められたと報告された<sup>17</sup>。こ  
15 の千葉県での検討では、髄膜炎を含む Hib 全身感染症（髄膜炎、喉頭  
16 蓋炎、蜂巣炎、菌血症、肺炎）についての調査がなされており、5 歳  
17 未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそ  
18 ぞれ 8.3、13.4、16.5 であり、髄膜炎症例を中心に増加しているこ  
19 とが注目された<sup>17</sup>。

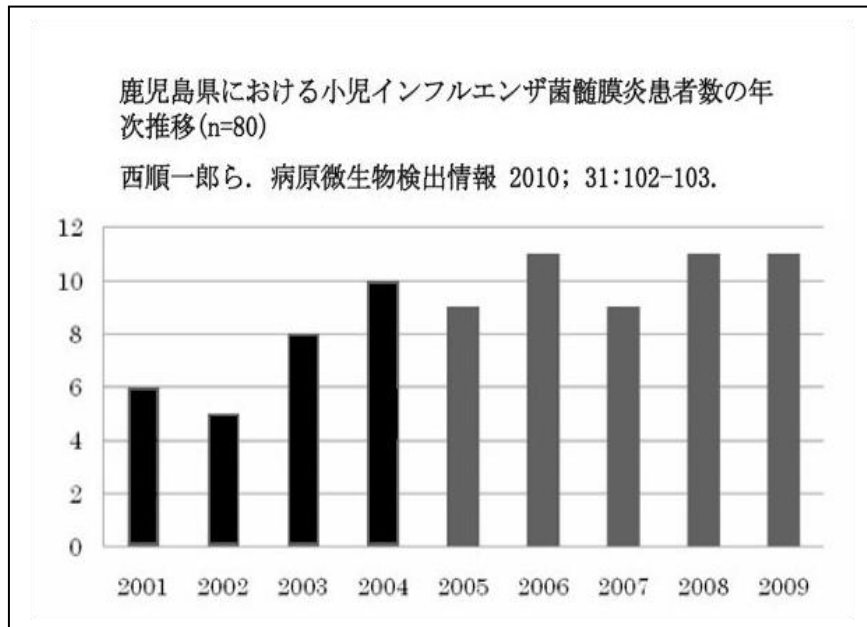
### 20 資料 1 - 3



37 (エ) 鹿児島県では、2001 年から 2006 年まで後方視的に、2007 年から  
38 2009 年まで前方視的に、Hib 髄膜炎の罹患率の調査が行われた。年平  
39 均 8.9 人で、2004 年までは漸増傾向が認められたと報告された。2007  
40 年から 2009 年 3 年間の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹  
41 患率は 13.3 であり、後述の「ワクチンの有用性向上のためのエビデ

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

3  
4                   資料 1 - 4



21  
22                   (オ) 2007 年からは、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レ  
23                   ギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有用性向上のため  
24                   のエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染  
25                   症のサーベイランス調査が開始された。本研究班では、北海道、福島、  
26                   新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、さらに2008 年から  
27                   は沖縄が加わり、1 道 9 県における調査が行われた。2010 年 5 月 4 に  
28                   おける集計では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率  
29                   は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ、5.0、8.3、7.1 で  
30                   あった。また、Hib 非髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率  
31                   は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ 1.1、3.8、5.2 であ  
32                   った（病原微生物検出情報 2010;31:95-96<sup>20</sup> の追加情報）。本データ  
33                   から人口比率より算出された推計患者発生数（人/年）は、2007 年、  
34                   2008 年、2009 年においてそれぞれ Hib 髄膜炎が、271 例、452 例、  
35                   386 例で、Hib 非髄膜炎が、58 例、209 例、386 例であった（病原微生物  
36                   検出情報 2010;31:95-96<sup>20</sup> の追加情報）。

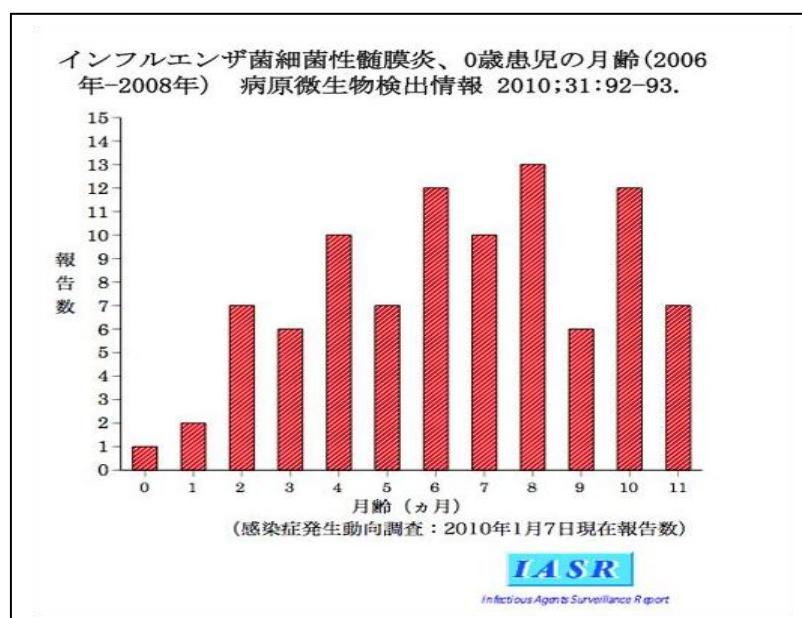


資料1-5 Hib 侵襲性感染症の罹患率および人口比率で算出した患者発生数(2007年は1道8県、2008年、2009年は1道9県における調査結果で、北海道は髄膜炎のみが対象) 神谷齊、中野貴司. 病原微生物検出情報 2010;31:95-96 の追加情報より改編

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

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

資料1-6



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

## ② 重症者数、死亡者数等

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

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査結果では、予後が報告された Hib 髄膜炎症例 244 例においては、治癒 216 例（88.5%）、後遺症 27 例（11.1%）、死亡 1 例（0.4%）であり、Hib 非髄膜炎においては、治癒 99 例（99.0%）、後遺症 1 例（1.0%）であった（病原微生物検出情報 2010;31:95-96<sup>20</sup> の追加情報）。

## ③ 国外での状況

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

資料 1 - 7

文献レビューから集計された Hib 感染症罹患率と死亡率(2000 年)

Watt JP et al. Lancet 2009;374:903-911. より抜粋改編

	Global	Africa	Americas	Eastern Mediterranean	Europe	Southeast Asia	Western Pacific
Hib 侵襲性感染症全体							
罹患率*	1342	1778	544	1417	304	1822	1142
症例数	8130000	1970000	286000	899000	129000	3340000	1500000
死亡率*	60	162	11	76	17	53	21
Hib 髄膜炎							
罹患率*	31	46	25	24	16	27	34
症例数	173000	51300	8000	15400	5200	49700	43800
致死率	43%	67%	28%	44%	27%	44%	22%
死亡率*	13	31	5	11	4	12	7

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

資料 1 - 8

ワクチン導入前と導入後の Hib 髄膜炎 5 歳未満人口 10 万人あたり 国別罹患率

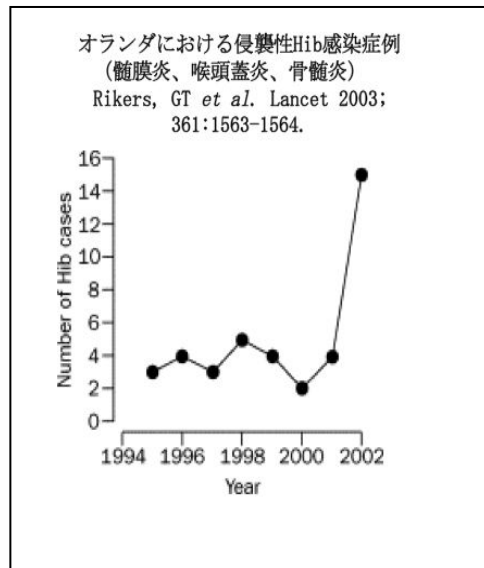
Peltola H. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-317 より抜粋改編

地域	ワクチン導入前の罹患率		ワクチン導入後の罹患率	
	罹患率*	調査年	罹患率*	調査年
Europe				
Scandinavia	31	1970	<1	1995
Austria, Vienna	11	1991	<1	1993-96
Germany	23	1989	0.9	1993-95
The Netherlands	22~40	1970	0.3	1993-94
Spain	14	1993-95	- 0	1997
Switzerland	26	1976-90	8	1991-93
United Kingdom	24	1991-92	0.6	1993-94
The Americas				
United States	54	1987	<1	1995
Brazil, Curitiba	22	1988-96	10	1997
Chile	40	1995	<2	1998
Uruguay	17~22	1992-93	1	1995
Asia				
Israel	18	1989-92	<1	1995
Oceania				
Australia	25	1991-92	6	1993-94

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

## 資料 1 - 9

1 Hib ワクチンの有効性は評価されて  
2 いるものの、いくつかの国から、ワク  
3 チン導入後における vaccine failure  
4 事例が報告されるようになった。オラ  
5 ンダでは、1993 年に Hib ワクチンが定  
6 期接種に組み込まれたが、2002 年に  
7 Hib による髄膜炎症例および喉頭蓋炎症  
8 例が増加したことが報告された<sup>25</sup>。2005  
9 年と比較すると、2006-2007 年では侵襲  
10 性 Hib 感染症発症率は低下したものの、  
11 ワクチン導入後のレベルにはもどって  
12 いなかった<sup>26</sup>。オランダにおける本現象  
13 の原因は解明されていないが、分離菌  
14 株の遺伝子的構造変化が一端を担って  
15 いる可能性も指摘されている<sup>27</sup>。



1 ワクチン導入後（1996年-2006年）のヨーロッパ14カ国におけるイン  
2 フルエンザ菌による侵襲性感染症の調査では、無莢膜株による感染症例が  
3 44%、Hib 株による感染症例が 28%、莢膜株非 b 型による感染症例が 7%であ  
4 ったと報告された<sup>28</sup>。本検討では、無莢膜株による感染は Hib 感染と比較  
5 して、特に1歳未満の小児で致死率が高く、ワクチン導入後においては無  
6 莢膜株による感染についても十分な注意が必要であるとされた<sup>28</sup>。

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

### (1) 感染症対策としての観点

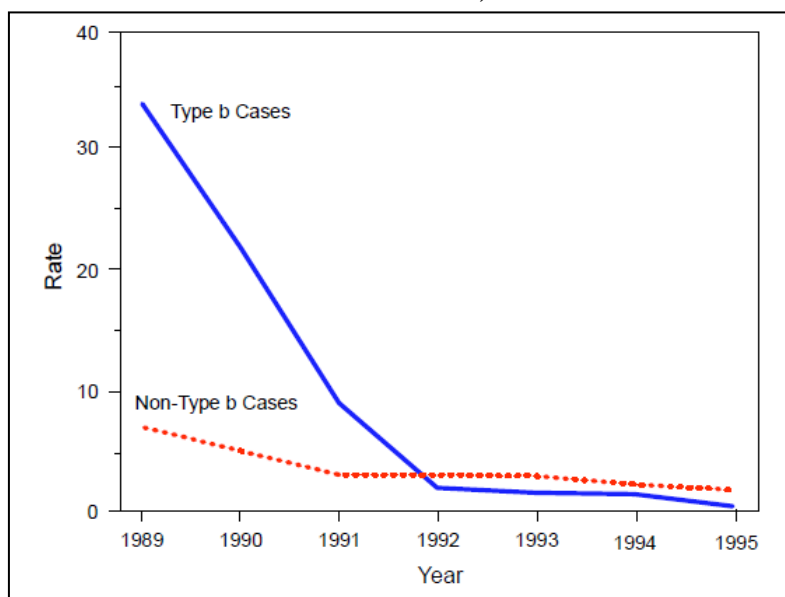
11 上述のように、本菌によってこれまで健康であった小児において、年間数  
12 百例の髄膜炎が発生していると考えられ、これらは一旦発症すれば、現在の  
13 先進工業国における医療レベルをもってしても、致死率は5%前後、20～  
14 30%が後遺症を残すという決して予後は楽観できない疾患である。このよう  
15 なことから、本疾患では、治療にもまして予防が重要となる。

16 すなわち、本ワクチンを導入することの大きな目的は、患者数、本疾患に  
17 による後遺症、さらに、死亡者数を減少させることである。実際、本ワクチン  
18 の有効性は、以下の項目に述べられているように、接種者において感染防御  
19 に十分な抗体を誘導し、実際の臨床試験においても接種者における髄膜炎あ  
20 るいは侵襲性感染症を予防する効果は高い。これらのことから、本ワクチン  
21 の導入により、髄膜炎を含む侵襲性の Hib 感染症を減少することが期待され  
22 る。

23 過去にワクチンを導入してきた英国では、1990-92年の間に575症例認め  
24 られた髄膜炎が、1992年にHibワクチンが導入されて以来減少し1994-96  
25 はわずか21症例しか認められなかった<sup>29</sup>。スウェーデンでは、1992年に  
26 Hibワクチンを導入、その後の2年で症例数が92%減少した。この間のワク

1 チン接種率は導入 1 年目が 48.8% (93 年)、2 年目が 63% (94 年)であった<sup>30</sup>。  
2 また米国では、資料 2-1 に示すように、5 歳未満における侵襲性 Hib 感染  
3 症は 10 万人当たり 34 例(1989 年)から 0.4 例(1995 年)へと 99%減少した<sup>31</sup>。  
4

5 **資料 2-1** 5 歳以下人口 10 万人あたり侵襲性 *Haemophilus influenzae* type  
6 b 感染症と non type B 感染症報告数の推移、米国、1989-1995. CDC. MMWR  
7 1996; 45: 901-936, 1996<sup>31</sup>。  
8



9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23 上記のように、ワクチンが導入された国々では、侵襲性 Hib 感染症の明ら  
24 かな減少が認められたが、前述のようにいくつかの国からは vaccine  
25 failure 事例が報告されている<sup>25</sup>。  
26

## 27 (2) 公共経済学的な観点

28 本菌による侵襲性感染症は基本的に重症であることから、これらを減少さ  
29 せることにより、患者治療費、および後遺症や死亡によって発生する社会的  
30 な費用と予防接種にかかわる費用とのバランスを考慮することになる。神谷  
31 らは、日本において Hib ワクチンを導入することにより、年間 82 億円の費  
32 用削減が期待されると報告している<sup>32</sup>。  
33

資料 2-2 日本国内における Hib ワクチンの費用対効果分析結果  
 神谷ら. 日本小児科学会雑誌 2006;110: 1214-1221<sup>32</sup>.

	Hib ワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
<b>効果関連</b>			
Hib 髄膜炎患者数	478人	56人	-422人
後遺症発生数	67人	8人	-59人
死亡者数	22人	3人	-19人
<b>費用関連</b>			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
予防接種費用	0円	283億円	+283億円
総費用	414億円	332億円	-82億円

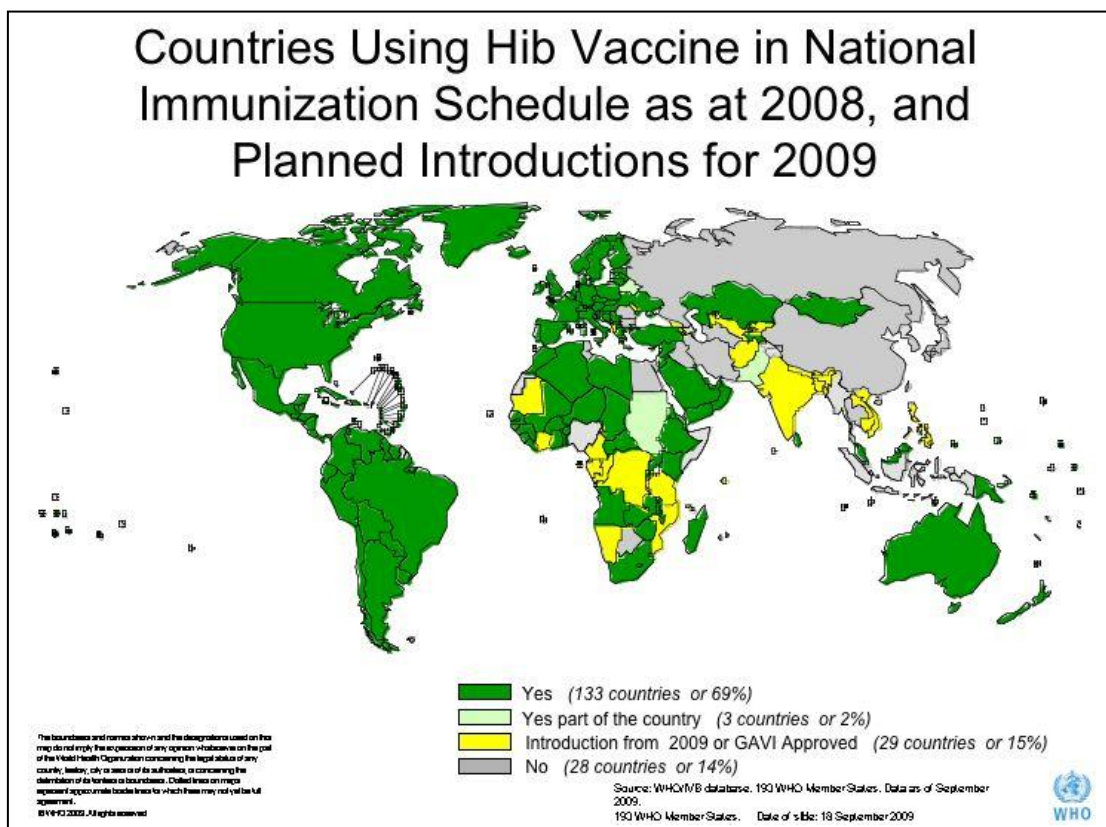
(注) 対象は 2003 年の新生児数(1, 123, 610 人)とし、これまでの研究報告結果よりそれぞれのパラメータ (Hib 髄膜炎の罹患率 5 歳未満人口 10 万人あたり 8.5 人、永続的な後遺症 14%、致死率 47%、Hib ワクチン接種率 90%、有効率 98%、Hib ワクチン接種費用は 4 回接種で 28,000 円、Hib 髄膜炎急性期医療費は 1,058,710 円、後遺症による生涯にわたる疾病負担は 541,040,240 円、死亡による生産損失 210,612,200 円) を設定して費用対効果分析を行った。

現在 Hib ワクチンは任意接種であるが、鹿児島市は 2008 年度から宮崎市とともに全国で初めて Hib ワクチンの一部公的補助を開始した。また 2009 年からは、伊佐市が全額補助を開始し、2009 年、2010 年からは近隣の市でも補助が開始された。このような市町村の公的補助が接種率向上につながると報告されている<sup>33</sup> <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm>。

### (3) 諸外国等の状況

WHO IVB データベース<sup>34</sup>によると、2008 年時点で WHO 加盟 193 カ国中、136 カ国 (70%) において、Hib ワクチンを国家予防接種スケジュールに導入しており、29 カ国が 2009 年から導入あるいはすでに Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) にて承認されている。この時点でまだ導入しておらず、導入の予定の立っていない国は、28 カ国で全 WHO 加盟国の 14% にあたり、日本はここに含まれている。

資料 2-3 2008 年までに国家予防接種スケジュールにおいて Hib ワクチンを使用している国と 2009 年に予定している国  
WHO/IVB <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>



### 3. ワクチン製剤の現状と安全性

#### (1) Hib ワクチンの種類等

*Haemophilus influenzae* 血清型 b 型へのワクチンが製造されており、本菌の他の血清型に対するワクチンは無い。

##### ① 2010 年現在、日本国内での承認済 Hib ワクチン

名称：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

厚生労働省告示第十一号（平成十九年一月二十六日）

薬食監麻第 0126009 号（平成 19 年 1 月 26 日、公布日）

において、生物学的製剤基準へ追加、官報に掲載

商品名：アクトヒブ

製造販売所：サノフィパスツール第一三共ワクチン株式会社

種類：単味ワクチン



1 ② 未承認の日本国内 Hib ワクチン導入開発製剤

2 現在、未承認ではあるが、新たな Hib ワクチンの国内導入を目指して開  
3 発段階にあるものとして Hib ワクチン・ジフテリア毒素変異体 CRM<sub>197</sub> 結合  
4 体（海外での商品名 Vaxem）がある。Hib 輸入 Hib ワクチンと国産 DTP や  
5 ポリオワクチンとのコンビネーションによる多種混合ワクチンも視野に入  
6 れた 開発がなされている。

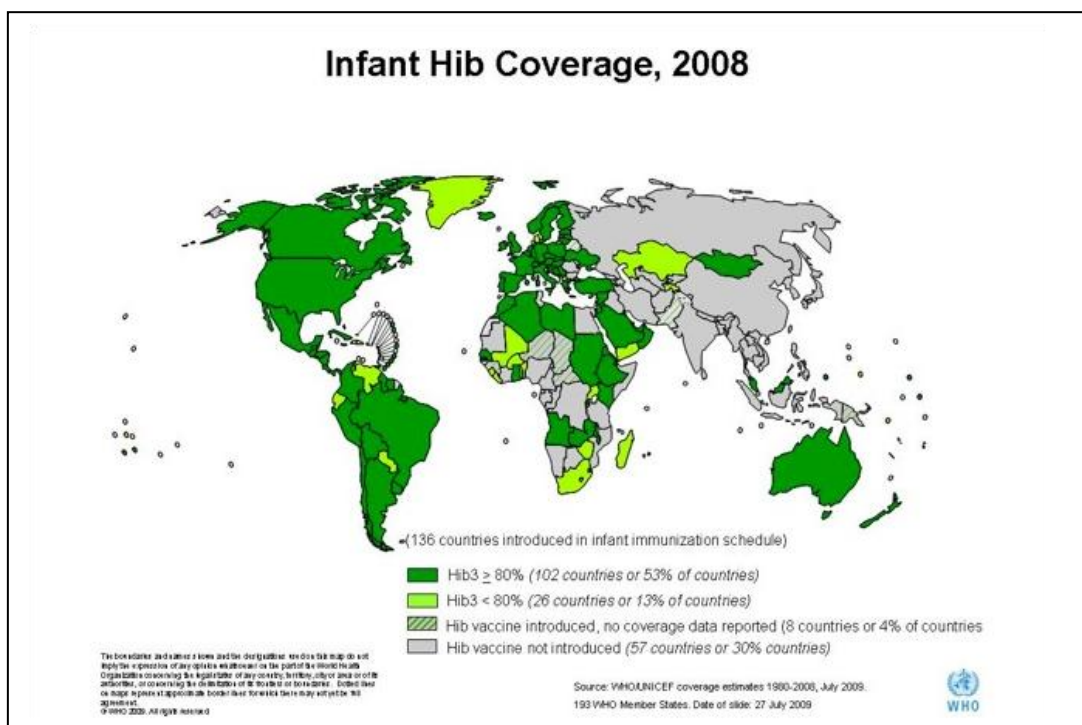
7 （製造所 Web サイト：[http://www.takeda.co.jp/press/article\\_34370.html](http://www.takeda.co.jp/press/article_34370.html)）。

8  
9 ③ 海外の Hib ワクチン

10 Hib ワクチン自体には、日本で開発、製造されているものは無く、全て  
11 輸入製剤である。Hib 単味ワクチンには、次項に示すキャリア蛋白が異なる  
12 複数の Hib ワクチンがある。また、ジフテリア、破傷風、百日咳（以下、  
13 DPT）の三種混合ワクチンと Hib ワクチンが同包されている四種ワクチン  
14 （コンボワクチンとも称される）、さらに B 型肝炎（HepB）や不活化ポリ  
15 オ(IPV)を加えた五種以上の多種混合ワクチン<sup>35</sup>がある。WHO の資料として、  
16 諸国における乳幼児の Hib ワクチン接種率（資料 3-1）、ならびに使用  
17 されている Hib ワクチンの種類（単味、四種混合、ならびに五種混合以上  
18 のワクチン、資料 3-2）ならびに各国における使用状況検索サイト  
19 ([http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)) を示す<sup>36</sup>。

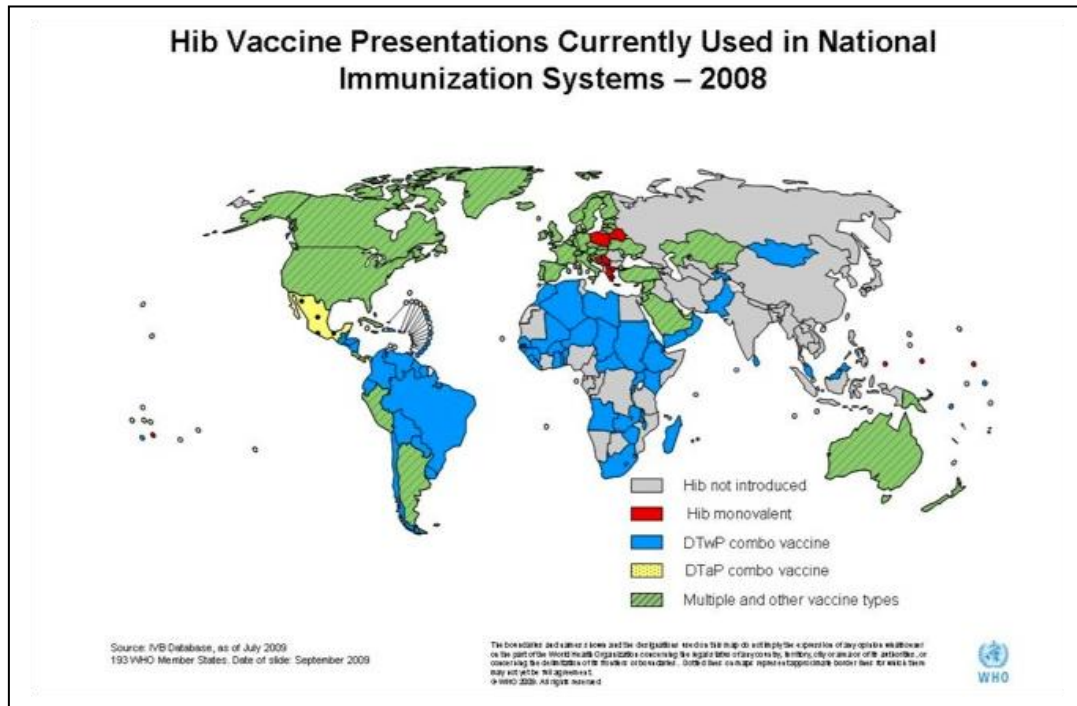
20  
21  
22  
23 資料 3-1 乳幼児における Hib ワクチンの接種率（2008）

24 出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)





1 資料3-2 国家予算接種システム(2008年)で使用されているHibワクチン。  
2 出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)



22 一方、Hib ワクチンを含めた多種混合ワクチン等の製造には、新興工業  
23 国（インド、ベトナム）等を中心としたワクチン製造のための技術サポ  
24 ートネットワーク Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)  
25 により安価でワクチンを製造、供給する流れがある。GAVIにおけるHibワ  
26 クチン製造においては、Hib 莢膜抗原とキャリア蛋白を別の国で製造した  
27 後にHib-破傷風トキソイド結合体などの製造を行なう場合もある。GAVIに  
28 ついては、Hib initiative サイト <http://www.hibaction.org/index.php>  
29 参照<sup>37</sup>。

## 31 (2) Hib ワクチンの特性（特性、有効性、副反応、安全性）

### 32 ① 特性

33 (ア) 乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）の特性

34 *Haemophilus influenzae* 血清型b型の莢膜多糖のポリサッカライドであ  
35 るポリリボシルリビトールリン酸（PRP）が抗原となる。莢膜は、細菌が  
36 好中球による貪食を免れるのに役立つ。しかし、莢膜に対する抗体がある  
37 と、莢膜-抗体複合体に、さらに補体が結合し、補体によって活性化され  
38 た好中球によって細菌は貪食される。多糖に対する抗体はIgG2であるが、  
39 母から子への移行時には、成人の60%と少なく（IgG1は1.6倍濃縮され  
40 る）、移行抗体は生後3ヶ月頃に消失する。IgG2クラスの抗体産生量は、  
41 乳幼児では低く、4歳を過ぎると多くは成熟する。また、B細胞が未熟な  
42 乳幼児では、莢膜多糖単独での免疫原性が弱い。そこで、T細胞を介する

1 免疫記憶細胞および免疫実行細胞の誘導が必要であり、そのため、PRP と  
 2 キャリア蛋白の結合体をワクチン抗原とする（資料 3-3）<sup>38</sup>。Hib 抗原で  
 3 ある PRP とキャリア蛋白が結合体となっているもののみが抗原として働き、  
 4 遊離した PRP がワクチンに含まれていても抗原としては働かない。

### 資料 3-3

**A 莢膜多糖抗原と感染防御**

【莢膜を持つ代表的な細菌】  
 ・インフルエンザ菌b型  
 ・肺炎球菌  
 ・髄膜炎菌

(opsonophagocytosis)

オプソニン化  
 抗体 (IgG2)  
 補体  
 好中球の貪食  
 細胞内殺菌  
 莢膜 (ポリサッカライド)

\* IgG2 抗体産生能が成熟するのは4歳頃

**B Hib PRP-破傷風  
トキソイドワクチンの構造図**

tetanus protein  
 PRP  
 linker

資料3-3、Hibワクチンと感染防御、  
 庵原俊昭、モダンメディア54: 331-335より引用

#### (イ) キャリア蛋白

キャリア蛋白として使用されているのは、現在、主に以下の3種類である。

- ・ 破傷風毒素を不活化（無毒化）したトキソイド(TT)
  - ・ ジフテリア毒素の遺伝子変異体 CRM<sub>197</sub>（遺伝子変異株が産生する毒素活性のないジフテリア毒素蛋白）
  - ・ 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis* 血清型 B) の外膜蛋白複合体 (OMPC)
- 国内承認 Hib ワクチン、アクトヒブの組成等を資料 3-4 に示す。

### 資料 3-4

#### 資料3-4、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の製法の概要および組成 (アクトヒブ添付文書より抜粋)

本剤は、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した莢膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸: PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、ウマの血液由来成分(脱線維血液)を使用している。

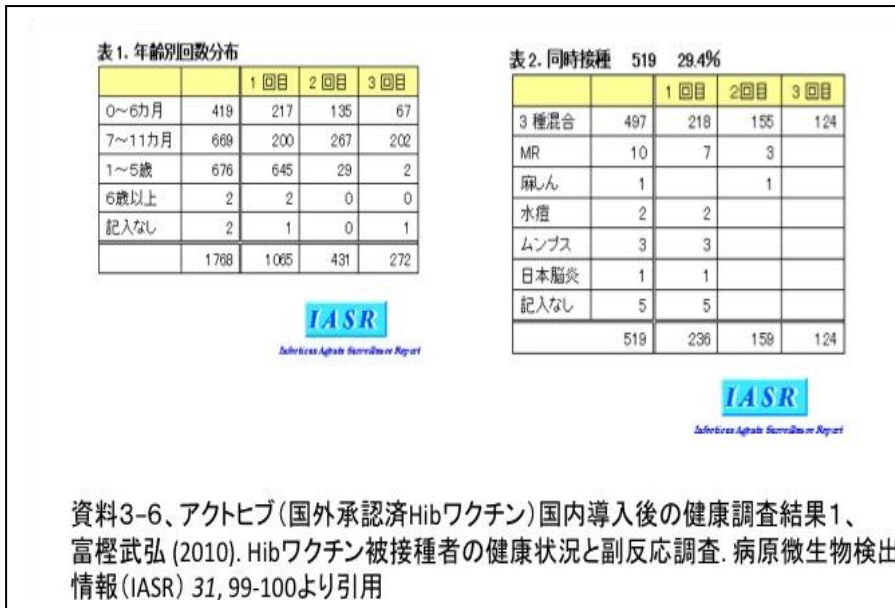
#### 有効成分

破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖多糖の量として  
 10μg

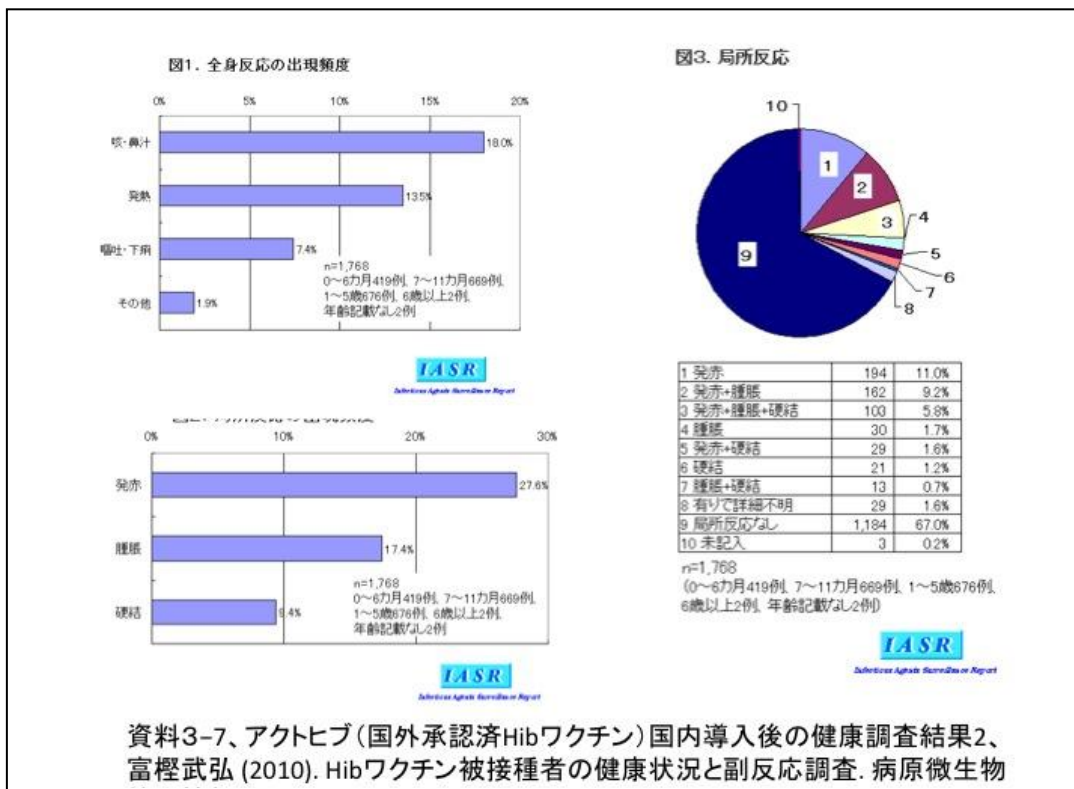


Hib 国内導入後の 2009（平成 21）年 4 月-2010（平成 22）年 2 月までに 1768 名の Hib ワクチン接種者を対象に行われた健康状態調査においては、全身反応の出現頻度は咳・鼻汁（18.0%）、発熱（13.5%）、嘔吐・下痢（7.4%）、その他（1%）で、その他には、熱性痙攣 4 例（うち 2 例が突発性発疹と診断）が含まれた。局所反応については、反応有りでは、発赤（27.6%）、腫脹（17.4%）、硬結（9.4%）との報告がある（資料 3-6 ならびに資料 3-7）<sup>41</sup>。

資料 3-6



資料 3-7



#### ④ 安全性

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

##### (ア) アクトヒブの安全性に直結する成分

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

##### (イ) 有効性管理の課題と Hib 免疫原性への干渉

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

英国において 1992 年に始まった初回免疫のみの単味 Hib ワクチン接種の導入によって Hib 感染患者数が激減する中、1999 年以降、2000-2001 年と Hib 感染患者数のゆるやかな増加が認められた。原因のひとつとして DPT-Hib 四種混合ワクチン導入による影響を示す疫学データが得られた。本疫学データを検証するため、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) において行われたラットを用いた免疫原性実験の結果、Hib に対する免疫原性（抗 PRP 抗体価）は、ある製造所の Hib ワクチン（論文では Hib-破傷風トキソイド (TT)-A）において、接種時に Hib ワクチンと以下のものを混合して接種することで有意な低下が示唆された。混合により低下を誘導したものは、DPT ワクチン、破傷風トキソイド、FHA ならびに PT（百日咳ワクチン成分）、 $Al(OH)_3$ （水酸化アルミニウム、アジュバント成分）であった。一方、一匹のラットの別部位に同時接種することでは低下が起きなかった<sup>43, 44</sup>。これらの論文では、別の製造所の Hib ワクチン Hib-TT-B を用いた場合、Hib に対する免疫原性低下は見られなかった。この免疫原性の干渉の原因として、以下の 2 つの可能



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

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

15 なお、英国におけるHib感染患者数は、2003年以降に開始されたキャッ  
16 チアップキャンペーンならびに2006年以降の追加免疫により以前のレベ  
17 ルまで減少した(英国グリーンブック<sup>46</sup>  
18 [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@e](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@e)  
19 [n/documents/digitalasset/dh\\_108819.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@e/n/documents/digitalasset/dh_108819.pdf))。

20 (ウ) キャリア蛋白として使用されている破傷風トキソイドの管理

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

27 ([http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400\\_21900BZY000](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400_21900BZY000)  
28 [09\\_H100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400_21900BZY000))。こうした成分自体の特性から、Hibワクチンのキャリア  
29 蛋白(破傷風トキソイドあるいはジフテリア毒素変異体CRM<sub>197</sub>)は、それ  
30 ぞれ破傷風トキソイドあるいはジフテリアトキソイドとしての免疫原性が  
31 あると予想され、毎ロットの品質管理も含めたHibワクチンにおける破傷  
32 風トキソイド等の力価管理が必要だと考えられる。アクトヒブ添付文書に  
33 は、破傷風トキソイド分量の記載は無く、現行の生物学的製剤基準にも、  
34 キャリア蛋白についての管理項目が無い。動物(マウス)におけるアクト  
35 ヒブ単回接種時には、アクトヒブ単独で国内市販DPTと同等あるいはそれ  
36 以上の破傷風トキソイド力価を示した<sup>47</sup>。一方、ヒトにおいては、母体か  
37 らの抗破傷風トキソイド抗体価の高低にかかわらず、アクトヒブによる抗  
38 Hib抗体価が上昇すると報告された<sup>48</sup>。また、DPT・B型肝炎・ポリオワク  
39 チンに加えて異なる3種類のHibワクチン(Hib-TT, Hib-OMP, HbOC(Hib-  
40 CRM<sub>197</sub>))接種群において、生後6, 10, 14週目の3回の初回免疫終了時には  
41 変化が無いものの、37週目以降の追加免疫接種後においてHib-破傷風ト  
42 キソイド結合型ワクチン(Hib-TT)接種群のみに抗破傷風抗体価上昇が認め

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

### 7 (3) 需要と供給

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

#### 12 ① 供給について

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

#### 16 ② 需要について

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

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

### 23 (4) 接種スケジュール

#### 24 ① 日本における接種スケジュール

25 アクトヒブの接種については、添付文書の記載を資料 3 - 8 に示した。  
26 資料 3 - 8

#### 27 資料3-8、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の成分ならびに接種スケジュール 28 (アクトヒブ添付文書より抜粋)

##### 31 用法及び用量

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

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

##### 用法及び用量に関連する接種上の注意

1.接種対象者・接種時期本剤の接種は2カ月齢以上5歳未  
満の間にある者に行うが、標準として2カ月齢以上7カ月齢  
未満で接種を開始すること。

また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減  
らすことができる。

○接種開始齢が7カ月齢以上12カ月齢未満の場合初回免  
疫:通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、  
医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種するこ  
とができる。追加免疫:通常、初回免疫後おおむね1年の間  
隔をおいて、1回皮下に注射する。

○接種開始齢が1歳以上5歳未満の場合通常、1回皮下に  
注射する。

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

Hib ワクチンは、2 ヶ月齢から 5 歳未満に接種する。

標準接種スケジュール：

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







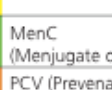
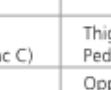

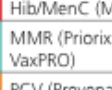
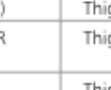

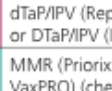
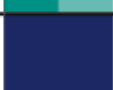

## ② 海外における接種スケジュールの例

英国 (UK)

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

資料 3-9 英国における小児ワクチン定期接種スケジュール

[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh\\_114119.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_114119.pdf)

Routine childhood immunisations from Spring 2010 			
When to immunise	Diseases protected against	Vaccine given	Immunisation site
Two months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	 DTaP/IPV/Hib (Pediacel)	Thigh
	Pneumococcal infection	 PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	 DTaP/IPV/Hib (Pediacel)	Thigh
	Meningitis C	 MenC (Menjugate or Neisvac C)	Thigh
Four months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	 DTaP/IPV/Hib (Pediacel)	Thigh
	Meningitis C	 MenC (Menjugate or Neisvac C)	Thigh (2.5cm from Pediacel injection)
	Pneumococcal infection	 PCV (Prevenar 13)	Opposite thigh
Around 12 months old	Hib/MenC	 Hib/MenC (Menitorix)	Thigh
Around 13 months old	Measles, mumps and rubella	 MMR (Priorix or MMR VaxPRO)	Thigh
	Pneumococcal infection	 PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three years four months to five years old	Diphtheria, tetanus, pertussis and polio	 dTaP/IPV (Repevax) or DTaP/IPV (Infanrix-IPV)	Upper arm
	Measles, mumps and rubella	 MMR (Priorix or MMR VaxPRO) (check first dose has been given)	Upper arm
Girls aged 12 to 13 years	Cervical cancer caused by human papillomavirus types 16 and 18	 Cervarix	Upper arm
Thirteen to 18 years old	Tetanus, diphtheria and polio	 Td/IPV (Revaxis), and check MMR status	Upper arm



米国 (U. S. A.)

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

資料 3-10

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

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B <sup>1</sup>		HepB	HepB			HepB						
Rotavirus <sup>2</sup>			RV	RV	RV <sup>2</sup>							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>3</sup>			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP <sup>3</sup>	DTaP					DTaP
Haemophilus influenzae type b <sup>4</sup>			Hib	Hib	Hib <sup>4</sup>	Hib						
Pneumococcal <sup>5</sup>			PCV	PCV	PCV	PCV					PPSV	
Inactivated Poliovirus <sup>6</sup>			IPV	IPV		IPV						IPV
Influenza <sup>7</sup>						Influenza (Yearly)						
Measles, Mumps, Rubella <sup>8</sup>						MMR			see footnote <sup>8</sup>			MMR
Varicella <sup>9</sup>						Varicella			see footnote <sup>9</sup>			Varicella
Hepatitis A <sup>10</sup>						HepA (2 doses)						HepA Series
Meningococcal <sup>11</sup>												MCV

This schedule includes recommendations in effect as of December 15, 2009. Any dose not administered at the recommended age should be administered at a subsequent visit, when indicated and feasible. The use of a combination vaccine generally is preferred over separate injections of its equivalent component vaccines. Considerations should include provider assessment, patient preference, and the potential for adverse events. Providers should consult the relevant Advisory Committee on Immunization Practices statement for detailed recommendations: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>. Clinically significant adverse events that follow immunization should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) at <http://www.vaers.hhs.gov> or by telephone, 800-822-7967.

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

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

### ③ キャッチアップの必要性

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

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

- ・接種開始年齢が 7 ヶ月齢以上 12 ヶ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2 回、4~8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。

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

- ・接種開始年齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合通常、1 回皮下に注射する。

#### 参考文献

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

- 1 12. 本田武司. ヘモフィルス属菌と感染症. 標準微生物学 第8版:201-202,  
2 2002
- 3 13. Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, *et al.* Quantitative measurements  
4 of *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies  
5 in Japanese children. *Pediatr Int* 49:864-868, 2007
- 6 14. 特集. Hib (インフルエンザ菌 b 型) 侵襲性感染症と Hib ワクチン. 病原  
7 微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:92-93,  
8 2010
- 9 15. 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齊, *et al.* わが国における Hib 髄膜炎の発  
10 生状況. *小児感染免疫* 10:209-214, 1998
- 11 16. Nakano T, Ihara T, Kamiya H, *et al.* Incidence of *Haemophilus*  
12 *influenzae* type b meningitis in Mie prefecture, Japan. *Pediatr Int*  
13 43:323-324, 2001
- 14 17. 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, *et al.* インフルエンザ菌による小児全  
15 身感染症罹患状況. *日本小児科学会雑誌* 111:1568-1572, 2007
- 16 18. 上原すゞ子, 中村明, 鈴木宏, *et al.* 千葉県における小児インフルエン  
17 ザ菌感染症の実態(1985~1991). *日本小児科学会雑誌* 97:2330-2331,  
18 1993
- 19 19. 西順一郎. 鹿児島県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の現況と Hib ワ  
20 クチン安全性調査. 病原微生物検出情報  
21 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:102-103, 2010
- 22 20. 神谷齊, 中野貴司. 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス.  
23 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:95-  
24 96, 2010
- 25 21. 石和田稔彦. 千葉県におけるインフルエンザ菌全身感染症の現況と Hib ワ  
26 クチン接種状況. 病原微生物検出情報  
27 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:101-102, 2010
- 28 22. 大日康史, 菅原民枝, 多屋馨子, *et al.* 「Hib (b 型インフルエンザ菌) 感  
29 染症発生データベース」による Hib 感染症の動向. 病原微生物検出情報  
30 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:97-98, 2010
- 31 23. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, *et al.* Burden of disease caused  
32 by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years:  
33 global estimates. *Lancet* 374:903-911, 2009
- 34 24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the  
35 beginning of the 21st century: global analysis of the disease  
36 burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a  
37 decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 13:302-  
38 317, 2000
- 39 25. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, *et al.* Return of  
40 *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet* 361:1563-1564,  
41 2003

- 1 26. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease:  
2 changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st  
3 century. *Infect Genet Evol* 9:594-605, 2009
- 4 27. Schouls L, van der Heide H, Witteveen S, *et al.* Two variants among  
5 *Haemophilus influenzae* serotype b strains with distinct *bcs4*, *hcsA*  
6 and *hcsB* genes display differences in expression of the  
7 polysaccharide capsule. *BMC Microbiol* 8:35, 2008
- 8 28. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, *et al.* Invasive *Haemophilus*  
9 *influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 16:455-  
10 463, 2010
- 11 29. Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, *et al.* Changing patterns of  
12 invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after  
13 introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 312:160-161,  
14 1996
- 15 30. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, *et al.* Epiglottitis in  
16 Sweden before and after introduction of vaccination against  
17 *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 18:490-493,  
18 1999
- 19 31. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b  
20 disease among infants and children--United States, 1987-1995. *MMWR*  
21 *Morb Mortal Wkly Rep* 45:901-906, 1996
- 22 32. 神谷齊, 宮崎千明, 中野貴司, *et al.* インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾  
23 病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日本小児科学会雑誌*  
24 110:1214-1221, 2006
- 25 33. 西順一郎. 小児細菌性髄膜炎の疫学研究. [http://www.kufm.kagoshima-](http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm)  
26 [u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm](http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm)
- 27 34. WHO. New and under-utilized vaccine implementation (NUVI).  
28 <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>
- 29 35. White C, Halperin SA and Scheifele DW. Pediatric combined  
30 formulation DTaP-IPV/Hib vaccine. *Expert Rev Vaccines* 8:831-840,  
31 2009
- 32 36. WHO. Immunization schedules by antigen, selection centre.  
33 [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/sched](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)  
34 [uleselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)
- 35 37. Gloval Alliance for Vaccines and Immunisation. The Hib initiative,  
36 taking action prevent childhood pneumonia & meningitis.  
37 <http://www.hibaction.org/aboutdisease.php>
- 38 38. 庵原俊昭. インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチ  
39 ン. *モダンメデイア* 54:331-335, 2008
- 40 39. CDC. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines  
41 and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b*

- 1 vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization  
2 Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 42:1-15, 1993
- 3 40. 岡田賢司. 今後導入のワクチンとその期待される効果. 日本小児科学会雑  
4 誌 112:1335-1346, 2008
- 5 41. 富樫武弘. インフルエンザ菌 b 型ワクチン(Hib ワクチン、DF-098)の第三  
6 相臨床試験. 小児感染免疫 14:241-245, 2002
- 7 42. Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, *et al.* Endotoxin content in  
8 *Haemophilus influenzae* type b vaccine. Jpn J Infect Dis 57:58-59,  
9 2004
- 10 43. Mawas F, Newman G, Burns S, *et al.* Suppression and modulation of  
11 cellular and humoral immune responses to *Haemophilus influenzae*  
12 type B (Hib) conjugate vaccine in hib-diphtheria-tetanus toxoids-  
13 acellular pertussis combination vaccines: a study in a rat model.  
14 J Infect Dis 191:58-64, 2005
- 15 44. Mawas F, Dickinson R, Douglas-Bardsley A, *et al.* Immune  
16 interaction between components of acellular pertussis-diphtheria-  
17 tetanus (DTaP) vaccine and *Haemophilus influenzae* b (Hib)  
18 conjugate vaccine in a rat model. Vaccine 24:3505-3512, 2006
- 19 45. 新谷三春, 佐々木裕子, 加藤はる, *et al.* ラットを用いたヘモフィルス b  
20 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) の免疫原性試験. 第 11 回日本ワ  
21 クチン学会総会 2007
- 22 46. Green book  
23 [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@e](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf)  
24 [n/documents/digitalasset/dh\\_108819.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf)
- 25 47. 福田靖, 岩城正昭, 小宮貴子, *et al.* ヘモフィルスインフルエンザ b 型  
26 菌ワクチンに含まれる破傷風トキソイドの免疫原性の検討. 第 9 回日本ワ  
27 クチン学会学術集会 2005
- 28 48. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, *et al.* Passively acquired anti-  
29 tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to  
30 *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in  
31 infancy. Pediatr Infect Dis J 15:530-535, 1996
- 32 49. Nohynek H, Gustafsson L, Capeding MR, *et al.* Effect of  
33 transplacentally acquired tetanus antibodies on the antibody  
34 responses to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid  
35 conjugate and tetanus toxoid vaccines in Filipino infants. Pediatr  
36 Infect Dis J 18:25-30, 1999
- 37 50. National Health Service.  
38 [http://www.immunisation.nhs.uk/Immunisation\\_Schedule](http://www.immunisation.nhs.uk/Immunisation_Schedule).
- 39 51. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedule/child-schedule.htm>.
- 40 52. CDC. Updated recommendations for use of *Haemophilus influenzae*  
41 type b (Hib) vaccine: reinstatement of the booster dose at ages  
42 12-15 months. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58:673-674, 2009
- 43

- 1 <作成>
- 2 国立感染症研究所                    細菌第二部                    荒川宜親（部長）
- 3    細菌第二部                    加藤はる（室長）
- 4    細菌第二部                    佐々木裕子（主任研究官）
- 5    細菌第二部                    木村幸司（主任研究官）
- 6    感染症情報センター        谷口清州（室長）
- 7    感染症情報センター        神谷 元（研究員）
- 8
- 9 <協力>
- 10 国立感染症研究所                    細菌第二部                    新谷三春（客員研究員）
- 11 千葉大学医学部附属病院小児科    石和田稔彦
- 12 国立病院機構三重病院    神谷 齊、中野貴司
- 13 （医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの
- 14 有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」研究班（神谷班）
- 15 予防接種推進専門協議会
- 16