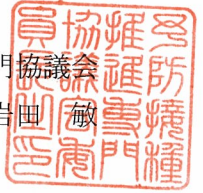


平成 24 年 7 月 18 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

予防接種推進専門協議会

委員長 岩田 敏



参加学会：日本小児科学会	日本小児科医会	日本小児保健協会
日本ウイルス学会	日本ワクチン学会	日本感染症学会
日本保育園保健協議会	日本産科婦人科学会	日本細菌学会
日本呼吸器学会	日本環境感染学会	日本渡航医学会
日本耳鼻咽喉科学会	日本プライマリ・ケア連合学会	(順不同)

要 望 書

A 型肝炎ワクチンの小児適応拡大に関する早期承認について

今般、「A 型肝炎ウイルス肝炎の予防」の小児（1 歳～16 歳未満）への適応拡大を申請中である A 型肝炎ワクチンにつきまして、以下の理由により早期承認を要望致します。

1. A 型肝炎予防の重要性

A 型肝炎は患者の糞便中に排泄された A 型肝炎ウイルス (HAV) が直接あるいは飲食物を介して経口的に感染して発症する疾患です。世界的な HAV の侵淫地域は東南アジア、アフリカ、中南米等とされており、これら地域に渡航する場合には抗 HAV 抗体を持たない HAV 感受性者は A 型肝炎の予防を心がける必要があります。

わが国での HAV に対する抗体保有状況で、60 歳以上の抗体保有率は 70%以上と高く、60～40 歳にかけて急激に減少し、40 歳以下はほぼ 0%です。2007～2009 年の年間患者報告数は 157 名、169 名、115 名であり¹⁾、年間 150 名前後の A 型肝炎患者が報告されています。また、2010 年は全国各地で A 型肝炎が多発し、年間患者数は 347 名でした²⁾。これは、従来、わが国に常在していた IA 株に加え、フィリピンと関連があると考えられる IA 株と韓国で大流行した IIIA 株も一部わが国に侵淫してきたためと考えられています²⁾。このように、抗 HAV 抗体を持たない HAV 感受性者が多いため、何らかのきっかけで HAV がわが国に侵淫した場合に A 型肝炎が流行する危険は、以前と比べむしろ増大しています。

また、一般的に、小児では 5 歳までの小児の感染ではその 80%～95%は不顕性感染であるといわれています。しかし、2007～2009 年の 15 歳未満の年間患者報告数は 11 名、12 名、10 名であり²⁾、わが国でも少なからず小児が A 型肝炎に罹患していることが分かります。小児期での A 型肝炎は一般的に軽症であるとされていますが、必ずしも一様ではなく重症化する例も報告されています^{3,4)}。また、不顕性感染の場合、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT、別名：アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)) の上昇は一過性であるにもかかわらず、糞便への HAV 排出は必ず認められることから、顕性感染と比べると逆に感染予防対策が困難です。

1995 年より乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチンの成人での使用が可能となり、従来から使用されてきた人免疫グロブリンに代わり、ワクチンによる予防が行われています。しかし、16 歳未満の小児に

は適用外であり、いまだにヒト免疫グロブリンによる予防法をとらざるを得ない状況です。受動免疫であるヒト免疫グロブリン接種による予防は受動免疫であり抗体の半減期が3週間と短いこと、更に国内献血者由来ヒト免疫グロブリン中の抗HAV抗体価の低下が懸念されること、等の問題点が指摘されています⁵⁾。また、小児がワクチン接種を受けずに海外渡航した場合、海外で感染した小児が帰国し、日本にHAVが持ち込まれ、A型肝炎が流行する危険性があります。さらに、海外渡航に伴う感染に限らず、小児がHAVに感染した場合、軽症又は不顕性感染となる場合が多いため、感染したことに気付かず、これらの小児が家庭内にHAVを持ち込んで大人への感染源となる可能性があります。したがって、小児も成人と同様にワクチン接種による予防が必要と考えられます。また、「海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010」においても、A型肝炎は高率に家族内2次感染をきたす疾患で、主たる感染拡大源は小児であると考えられ、可能であれば小児の感染予防が望まれると述べられています⁶⁾。

しかしながら、現在、家族の仕事などで、HAV侵淫地域に長期滞在する小児が増加しているにもかかわらず、小児適応がないため、渡航前にワクチン接種を受けていただけない状況にあります。

2. A型肝炎ワクチンの小児での臨床試験成績及び使用実態

わが国において303名の16歳未満の小児を対象としたA型肝炎ワクチンの小児への適応拡大のための臨床試験が行われ⁷⁾、2回接種後、ワクチン接種者(262名)の100%が抗体陽性となり、かつ追加免疫効果が認められました。総接種数678名中12名(1.8%)で、発熱、頭痛、倦怠感、注射部位発赤の副反応が見られましたが、重篤なものはありませんでした。この結果からは、A型肝炎ワクチンは小児に対しても安全かつ有効なワクチンと考えます。

また、海外渡航小児(16歳未満)を対象に、平成17年3月から平成18年8月において、A型肝炎ワクチンを含む14種類のワクチンを単独接種又は2種類同時接種し(A型肝炎ワクチンは0.5mL接種)、接種後の副反応を観察記録方式で調査した研究が行われました。その中で、A型肝炎ワクチンは0~15歳までの小児に対して322回接種され、その接種方法は、A型肝炎ワクチン単独接種又はA型肝炎ワクチンと他のワクチンの2種類同時接種で実施されました。単独接種と2種類同時接種の人数比は不明ながら、単独接種では局所反応なし、2種類同時接種では10名に軽度の局所反応が発現し、注射剤のワクチンの中では最も発現頻度が少なかったことが報告されております⁸⁾。

3. A型肝炎ワクチンの小児への適応拡大による利点

欧米においては、わが国より早い1990年代始めよりGlaxoSmithKline社やMerck社のA型肝炎ワクチンが小児を含めて認可されて、広く使用されています⁹⁾。

スペインのカタロニア地方では1998年から思春期前の学童に対し、A型肝炎とB型肝炎ワクチンの集団接種が行われていますが、この結果10~14歳の年齢層でのA型肝炎発症率は集団接種前3年では10.3/10万人/年であったものが、集団接種後3年では1.8/10万人/年にまで低下したことが報告されています。さらに一般住民におけるA型肝炎発症率も6.2から2.6/10万人/年にまで低下したことが報告されています¹⁰⁾。また、米国CDC(疾病予防管理センター)は1995年~2000年にかけてカリフォルニア州における小児に対するA型肝炎ワクチンの接種効果に関する調査を行っています。この5年間に2~12歳の対象小児44,982名中29,789名(66.2%)がA型肝炎ワクチンを1回以上接種され、17,681名(39.3%)が2回接種されました。そしてこの間にこの地域におけるA型肝炎の患者数は1995年の57名から2000年の4名へと93.5%減少したことが報告されています¹¹⁾。また、米国での小児全例に対するA型肝炎ワクチン接種の費用対効果を検討した報告によると、A型肝炎発症率の高い州においては勿論のこと、発

症率の低い米国のほとんどの地域において十分な費用対効果が認められ、小児への A 型肝炎ワクチン接種を全国的に行うことが薦められています¹²⁾。

4. まとめ

A 型肝炎ワクチンの小児への適応が認められている諸外国では、A 型肝炎発生率の低下が報告されています。わが国では小児に対し医師の裁量下で接種が行われている報告があります¹³⁾が、健康被害発生時の救済の観点から望ましい状況であるとはいえません。また、A 型肝炎ワクチンはこれまでに小児に対する臨床試験が実施され、小児に対しても安全かつ有効なワクチンであることが示されており。

また、「VPDを知って、子どもを守ろうの会」などからも、小児用A型肝炎などのワクチンの迅速な審査・承認と定期予防接種（一類疾病）化への要望（2011年11月）がなされています¹⁴⁾。

以上の現状をふまえ、予防接種推進専門協議会は、わが国においても A 型肝炎予防ワクチンの小児への適応拡大が早期に承認されることを要望します。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター. 一類～五類感染症、新型インフルエンザ等感染症および指定感染症（全数）年別報告数一覧（その 1：全数把握）. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>
- 2) A 型肝炎 2010 年 9 月現在. IASR. 2010 Oct;31(10):284-5.
- 3) 元雄良治, 太田英樹, 岡井高, 澤武紀雄. 急性肝炎重症型および小児例を含む A 型肝炎が同時多発した 1 家系. 最新医学. 1992;47(12):2379-81.
- 4) 有田二郎, 和田靖之, 福永謙, 久保政勝. A 型肝炎で黄疸が遷延した 2 女児例. 小児科診療. 1993;56(2):333-7.
- 5) 藤澤知雄. A 型肝炎. 母子保健情報. 2009;(59):110-2.
- 6) 日本渡航医学会 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 作成委員会. A 型肝炎ワクチン. 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010. 第 1 版, 東京: 株式会社協和企画; 2010. p.15-7.
- 7) 白木和夫, 富樫武弘, 成瀬宏, 宮津光伸, 神谷齊, 吉村公一, 他. DCK-171 (乾燥組織培養不活化 A 型肝炎ワクチン) の小児領域第 III 相臨床試験. 小児内科. 1995;27(2):313-9.
- 8) 岡田純一. 小児に対する複数ワクチン同時接種における予防接種副反応の調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 海外渡航者に対する予防接種のあり方に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p112-21.
- 9) 藤澤卓爾. 予防接種 Q&A その他-A 型肝炎. 小児内科. 2007;39(10):1900-1.
- 10) Dominguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. Vaccine. 2003;21(7-8):698-701.
- 11) Averhoff F, Shapiro CN, Bell BP, Hyams I, Burd L, Deladisma A, et al. Control of hepatitis A through routine vaccination of children. JAMA 2001;286(23):2968-73.
- 12) Jacobs RJ, Greenberg DP, Koff RS, Saab S, Meyerhoff AS. Regional variation in the cost effectiveness of childhood hepatitis A immunization. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(10):904-14.
- 13) 小林昌和. A 型肝炎. 小児内科. 2002;34 (増刊号) :511-6.
- 14) 「VPDを知って、子どもを守ろう」の会 他. VPD (ワクチンで防げる病気) から子どもたちを守るための予防接種法改訂に関する要望書. 2011 年 11 月 21 日.