

感染症・予防接種レター (第103号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

岡田 賢司 (委員長) 久保田恵巳 越田 理恵 城 青衣 庄司 健介
菅原 美絵 多屋 馨子 (副委員長) 並木由美江 三沢あき子 渡邊 久美

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン (5 種混合ワクチン)

岡田 賢司

【背景】

百日咳菌体を含まない無菌体ワクチン (acellular vaccine) にジフテリアトキソイドと破傷風トキソイドを混合し、アルミニウム塩を加えた沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) 3 種混合ワクチンは、世界に先駆け、1981 年から国内に導入された。

従来の全菌体ワクチンと比較して、発熱などの有害事象が極めて少ない安全性の高いワクチンとして、国際的にも高い評価を受けた。百日せきの主な抗原は、感染防御抗原とされる百日咳毒素 (PT : pertussis toxin) と繊維状赤血球凝集素 (FHA : filamentous hemagglutinin) が主成分となっているが、製造法 (精製法) は製造所によって異なっている。

接種される乳幼児の負担軽減をめざしてワクチンの混合化が世界中で進められてきた。わが国でも、2011 年 3 月ワクチン産業ビジョン推進委員会 混合ワクチン検討ワーキンググループから、「混合ワクチンは、接種率の向上や被接種者などの負担軽減などによる利便性の向上など多くの利点を有しており、わが国において必要な混合ワクチンの開発を進めるべきである」との提言が出された。

その後、2 社の DTaP に不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine : IPV) を混合した沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン (DPT-IPV) 4 種混合ワクチンが、クアトロバック (KM バイオロジクス) およびテトラビック (阪大微研) の名称で開発され、2012 年 11 月から接種開始された。わが国で開発された DTaP ワクチンに、これまで経口生ワクチンとして接種されてきたワクチン株 (セービ

ン株) をホルマリンで不活化した不活化ポリオワクチン (Sabin strain derived inactivated polio vaccine : sIPV) を混合した世界で初めての 4 種混合ワクチンとなった。

予防接種・ワクチンに関して学術団体としてまとまって活動してきた予防接種推進専門協議会から、2013 年 7 月「開発を期待するワクチン」の一つとして、DPT ワクチンをベースにした混合ワクチンが提案された。2013 年 10 月の第 5 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発および生産・流通部会で、開発優先度の高いワクチンの一つとして、4 種混合ワクチンを含む混合ワクチンが選定されたことから、同年 12 月厚生労働省から企業へ混合ワクチンの開発要請が発出された。

ヘモフィルス b 型 (Hib) ワクチンは、欧米より約 20 年遅れて国内に導入され 2013 年から定期接種となった。結合蛋白として破傷風トキソイドが使われているアクトヒブとして、高い有効性が確認され、侵襲性インフルエンザ菌感染症は激減した。

今回、4 種混合ワクチンに追加して混合化されたワクチンがこの Hib ワクチンであり、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン (5 種混合ワクチン) として開発された¹⁾。

1) 第 20 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会資料 2023 (令和 5) 年 8 月 29 日 を著者一部追記

【沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン (5 種混合ワクチン)】

1. 特徴

阪大微研製の 5 種混合ワクチン (ゴービック) は、

4種混合ワクチンの原液としてテトラビックが使われている。Hib ワクチンは、国内未承認品であるが海外では既承認ワクチンで、無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM197) を結合蛋白としたワクチンが混合化された。用時調整不要の液状シリンジ製剤として、生後 2 か月から接種を開始し計 4 回の接種 (皮下接種と筋肉内接種の両方を想定) した治験が実施され、2023 年 3 月 27 日付けで薬事承認された。

KMB 社製の 5 種混合ワクチン (クイントバック) は、4 種混合ワクチンの原液としてクワトロバックが使われている。Hib ワクチンは、アクトヒブと同じ破傷風トキソイド結合体が使われているが、Hib 菌株は海外から導入され、KMB 社が独自開発した国産のものとなっている。用時溶解液状シリンジ製剤として、生後 2 か月から接種を開始し、計 4 回の接種 (皮下接種と筋肉内接種の両方を想定) した治験が実施され、2023 年 9 月 25 日付けで薬事承認された。

2. 国内第Ⅲ相試験成績のまとめ

(1) ゴービック

1) 有効性

ゴービック皮下接種により初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率について、既承認のテトラビック、Hib ワクチン (アクトヒブ) の同時接種に対する非劣性が示された。

ゴービック筋肉内接種による初回免疫後の抗体保有率は、皮下接種時と同程度であった。皮下接種および筋肉内接種のいずれの接種経路でも、追加免疫により初回免疫を上回る各抗体の上昇が認められた。

以上の結果から、百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオおよび Hib による感染症に対するゴービックの有効性が期待できる。

2) 安全性

ゴービック皮下接種時の安全性について、重大な懸念は認められず、既承認のテトラビック、Hib ワクチン (アクトヒブ) の同時接種時の安全性プロファイルと比較しても大きな違いは認められなかった。

ゴービック筋肉内接種時の安全性は、評価例数は少ないが、皮下接種時の安全性プロファイルに大きな違いはなく、筋肉内接種時に特有の懸念は認められなかった。

皮下接種および筋肉内接種のいずれの接種経路でも、2 回目又は 3 回目接種後に特定有害事象の発現割

合が最も高い傾向であるが、接種回数が増加するにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

ゴービック群で、川崎病が 4 名 (1.3%) に発現し、そのうち 2 名 (0.6%) がワクチン接種後 1 か月以内の症状発現のため副反応と判断された。いずれも免疫グロブリンおよびアスピリンによる治療にて心血管後遺症なく回復した。

以上の結果から、ゴービックの安全性は許容可能であった。

(2) クイントバック

1) 有効性

主要評価項目として、全てのワクチン抗原に対して、クイントバック群と対照薬群 (クワトロバック+アクトヒブ) の抗体保有率の差の両側 95% 信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、クイントバック群の対照薬群に対する非劣性が検証された。

2) 安全性

副反応の発現率は、クイントバック群 91.1% (225/247 例)、対照薬群 94.4% (235/249 例) であった。死亡に至った重篤な副反応、死亡以外の重篤な副反応、治験中止に至るような重要な副反応は認められなかった。

3. 接種方法等に関する課題

(1) 4 種混合ワクチンと Hib ワクチンの接種終期の違い

現行の規定では、接種終期は 4 種混合ワクチンは生後 90 か月、Hib ワクチンは生後 60 か月となっている。侵襲性インフルエンザ菌感染症の発症ピークは 1 歳未満だが、5 歳までは発症例もある。このため、より遅い 4 種混合ワクチンの終期に揃えることとしつつ、侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学状況を踏まえ、標準的接種期間は現行の接種と同様とすることが提案された。

(2) 4 種混合ワクチンと Hib ワクチンの接種間隔の違い

4 種混合ワクチンは、初回接種が 20 日以上の間隔で 3 回皮下接種、追加接種は初回接種終了後 6 か月以上の間隔で 1 回接種となっている。Hib ワクチンは、初回接種は 27 日以上の間隔をおいて 3 回 (※接種開始が遅延した場合の規定あり)、追加接種は初回接種終了後 7 か月以上の間隔で 1 回皮下接種 (※接種開始が遅延した場合の規定あり) となっている。

ワクチン評価の小委員会からは、実施規則上の接種

間隔をより短い間隔である，初回接種は「20日以上の間隔」，追加接種は「初回接種終了後6か月以上の間隔」に揃えることとはどうかと提案された。

(3) 接種回数

Hib ワクチンは，接種開始時期によって接種回数があり，4種混合ワクチンの接種回数と異なる場合がある。5種混合ワクチンの開始時期が遅れた場合については，基本的に5混ワクチンの接種スケジュールにより接種を実施することが提案された。

(4) 交接種

定期接種等においては，一般的に，「原則として同一のワクチンで接種を行うこと」とされているが，運用も踏まえ，他のワクチンにおいて交接種を可能とする規定を設けている。

5種混合ワクチンを，4種混合ワクチン等と交互に接種した場合の知見は少ないが，添付文書上の禁忌とはされていない。

交接種については，従来の取り扱いと同様，原則としては同一のワクチンで接種を行うこととしつつ，原則によることのできない場合についても接種が実施可能なよう，必要な規定を設けるとされた。

(5) 接種にかかる費用

事務局より，製造販売業者に対して確認を行ったと

ころ，5種混合ワクチン導入後の接種に係る費用（ワクチン費用および接種費用）は，現行ワクチンの4種混合ワクチンと Hib ワクチンの接種に係る費用の総額より少ないことが見込まれる。

4. 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会の結論

①現行ワクチンと比較して，新たに承認された5種混合ワクチンの有効性・安全性が同等であること，②5種混合ワクチンの導入により，接種に係る費用が増加しない見込みであることを踏まえ，5種混合ワクチンを定期接種に用いるワクチンとする方向性で，基本方針部会等で更に検討するとされた。

5. 5種混合ワクチンの有用性

Hib による侵襲性インフルエンザ菌感染症，百日せき，ジフテリア，破傷風およびポリオに対する免疫獲得のために，従来は Hib ワクチンおよび4種混合ワクチンをそれぞれ4回ずつ（計8回）接種する必要があった。5種混合ワクチンでは，接種回数が計4回で接種完了となるため，接種対象である乳幼児の注射の負担が大きく軽減される。