

小児科診療 UP-to-DATE

2024年3月5日放送

百日咳含有ワクチンの現状 —5種混合ワクチン—

福岡歯科大学医科歯科総合病院 予防接種センター
教授 岡田 賢司

5種混合ワクチン

5種混合ワクチンとは、百日咳・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオワクチンとヒブワクチンが混合されたワクチンです。

5種混合ワクチンの特徴です。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ます。Hib ワクチンは、国内未承認ですが海外では広く接種されているワクチンで、結合蛋白として無毒性変異ジフテリア毒素（CRM197）が使われています。用時調整不要の液状シリンジ製剤です。生後2か月から接種を開始し、計4回の皮下接種と筋肉内接種の両方を想定

(1) 5種混合ワクチンについて (2) これまでの接種歴

5種混合ワクチンについて

5種混合ワクチン含有ワクチン接種の留意事項
2022（令和4）年1月2日 最終更新

KMバイオロジクス	阪大微研
 <p>クワトロバック皮下シリンジ（4種ワクチン）</p> <p>用時溶解</p>  <p>Hib製剤</p>	 <p>液状シリンジ製剤</p> <p>用時調整不要</p> <p>※写真は4混のもの</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ いずれの原液（4混、Hib）もKMバイオロジクス製 ○ Hibは、アクトヒブと同じ破傷風トキソイド結合体 ○ 生後2か月から接種を開始し、計4回の接種を想定した治験を実施 ○ 皮下接種と筋肉内接種の両方を想定 ○ 令和5（2023）年9月薬事承認 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 4混の原液は、テトラビック皮下シリンジと同一 ○ Hibは、田辺三良が海外メーカーから導入した国内未承認品で、無毒性変異ジフテリア毒素（CRM197）※結合体 ○ 再承認ワクチンで使用されている ○ 生後2か月から接種を開始し、計4回の接種を想定した治験を実施 ○ 皮下接種と筋肉内接種の両方を想定 ○ 令和5（2023）年3月薬事承認

薬事承認後、国内臨床試験（小児接種）ワクチン科、予防接種センター、薬研1
2023年10月31日現在
<https://www.mhlw.go.jp/content/18602000/01185639.pdf>

した治験が実施され、2023年3月薬事承認されました。KMバイオロジクス製の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ます。Hib ワクチンは、アクトヒブと同じ破傷風トキソイドが結合体として使われていますが、Hib 菌株は海外から導入され、KMB 社が独自開発した国産のヒブワクチンが混合化されています。用時溶解・液状シリンジ製剤です。生後2か月から接種を開始し、計4回の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月薬事承認されました。

国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験成績のまとめです。対照群は、4種混合ワクチンとヒブワクチン（アクトヒブ）を同時接種した群です。多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間試験として行われました。有

効性に関しては、主要評価項目として、5種混合ワクチン群と対照群の3回接種後の発症防御レベル以上の抗体保有率の差が検証され、いずれも非劣性が確認されました。安全性は、死亡に至るような重篤な副反応、死亡以外の重篤な副反応、治験中止に至るような副反応は認められず、対照群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ませんでした。

別の試験で5種混合ワクチンの皮下接種と筋肉内接種の有効性と安全性が検証されました。2つのワクチンとも筋肉内接種による初回免疫後の抗体保有率は、皮下接種群と同程度でした。筋肉内接種の安全性は、評価例数は少ないですが、皮下接種群の安全性プロファイルと大きな違いはなく、筋肉内接種に特有の懸念は認められませんでした。さらに筋肉内接種群は、皮下接種群と比較して、接種部位の紅斑や腫脹などの局所反応は少ないことも分かりました。

5種混合ワクチンの定期接種化

続いて、5種混合ワクチンの定期接種化の議論を紹介します。このように新しく承認されたワクチンの定期接種化の検討を行う組織は、基本方針部会の基に置かれたワクチン評価に関する小委員会から始まります。ワクチン評価に関する小委員会では、① 5種混合ワクチンは現行ワクチンと比較して有効性・安全性が同等であること、② 5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を基本方針部会等で更に検討を進めるとまとめられました。さらに、4種混合ワクチンとHibワクチンの終わりの時期の違いに関しては、より遅い4種混合ワクチンの終わりの時期に揃えること、Hibワクチンの接種が遅れた場合に、接種回数を減らすことなく、基本的に5種混合ワクチンにより接種を行うことが適当とされました。

留意点として、臨床試験において接種後の発熱率が高かったことでスゴビックで57.9%、クイントバックで65.2%。この治験では、同時接種が容認されていたことから、肺炎球菌ワクチンなどとの同時接種に伴うものが発熱率の高さの大きな要因と考えられますが、試験内容を踏まえ、必要に応じて情報提供していく必要があるとされました。

基本方針部会でも、5種混合ワクチンを定期接種に位置づける方向で了承されました。その中で、次の点に留意することが必要とされました。① 5種混合ワクチンでは筋肉内接種も可能となることから、皮下接種及び筋肉内接種のどちらを中心に行っていくか、加えて筋肉内接種の方法に関して、今後も関係機関を含め

【1】5種混合ワクチンについて (1) 経緯
5種混合ワクチンに関するワクチン評価小委での議論

【5種混合ワクチンに関する背景及び小委における結論】

- 5種混合ワクチンは、令和5年3月に阪大微研、令和5年9月にKM/バイオロジクスのワクチンがそれぞれ薬事承認等された。
- 5種混合ワクチンは、①現行ワクチンと比較して有効性・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、ワクチン小委員会での議論を整理し、基本方針部会等で更に検討を進める。
- 5種混合ワクチンの接種方法等については、円滑な運用を念頭に、以下の方向性とするのが適当。
 - ・ 4種混合ワクチンとHibワクチンの終り期について、より遅い4種混合ワクチンの終り期に揃えることとしつつ、△モワルスインフルエンザ感染症の感染状況を踏まえ、標準的接種間隔は現行の接種と同様とする。
 - ・ 5種混合ワクチンの開始時期が遅れた場合には、基本的に5種混合ワクチンにより接種を実施する。
 - ・ 交互接種については、従来の取扱いと同様、原則として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。

【小委における意見】

- 5種混合ワクチンを定期接種化するに当たっては、以下の点に留意することが適当。
 - ・ 5種混合ワクチンの臨床試験において、接種後の発熱が高頻度にもみられている（阪大微研社：57.9%、KM/バイオロジクス社：65.2% ※いずれも企業臨床試験の結果より。）。これは、肺炎球菌ワクチンとの同時接種に伴うものと考えられるが、試験内容を踏まえ、必要に応じて情報提供していく必要がある。
 - ・ 成人の造血幹細胞移植において、Hibワクチン接種後の発熱が考慮されるが、その際の接種するワクチンの種類に関して、現場の混乱が生じないよう対応することが望ましい。

薬研医薬研利研薬研子研産産：ワクチン小委 資料1 2024年05月14日 2頁 5号
https://www.mhlw.go.jp/content/20000000/0012/001210.pdf

【1】5種混合ワクチンについて (1) 経緯
5種混合ワクチンに関する基本方針部会での議論

【5種混合ワクチンに関する基本方針部会における結論】

- 5種混合ワクチンを定期接種に位置づける方向で了承された。

【基本方針部会における意見】

- 5種混合ワクチンを定期接種化するに当たっては、以下の点に留意することが適当。
 - ・ 5種混合ワクチンでは筋肉内注射も可能となることから、皮下注射及び筋肉内注射のどちらを中心に行っていくか、加えて筋肉内注射の方法に関して、今後も関係機関を含めて議論を重ねていくことが望ましい。
 - ・ 接種時期及び接種間隔において、百日せきやHibの発症時期等を踏まえて適切に情報提供が望ましい。
 - ・ 5種混合ワクチンの臨床試験において、接種後の発熱が高頻度にもみられている（阪大微研社：57.9%、KM/バイオロジクス社：65.2% ※いずれも企業臨床試験の結果より。）。これは、肺炎球菌ワクチンとの同時接種に伴うものと考えられるが、試験内容を踏まえ、必要に応じて情報提供していく必要がある。

薬研医薬研利研薬研子研産産：ワクチン小委 資料1 2024年05月14日 2頁 5号
https://www.mhlw.go.jp/content/20000000/0012/001210.pdf

て議論を重ねていくことが望ましい。② 接種時期及び接種間隔では、百日咳や侵襲性インフルエンザ菌感染症の発症時期等を踏まえて、情報提供することが望ましい。③ 発熱率が高いことに関して、試験内容を踏まえ、必要に応じて 情報提供していく必要がある。とされました。

最終的に、令和 6 年 2 月 5 日に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会では、予防接種基本方針部会、副反応検討部会等における議論を踏まえ、5 種混合ワクチンを定期接種に位置づけることが了承されました。接種の対象者や実施方法等に関する具体的な規定について、次のように決まりました。① 定期接種の対象者は、生後 2 月から生後 90 か月に至るまでの小児、② 接種間隔と方法は、初回接種は 20 日以上の間隔において 3 回皮下又は筋肉内に接種する、追加接種は初回接種終了後 6 か月以上の間隔において 1 回、皮下又は筋肉内に接種する。標準的な接種期間は、初回接種は生後 2 か月から生後 7 か月に至るまでに開始し、20 日から 56 日までの間隔において 3 回接種する。追加接種は初回接種終了後から 6 か月から 18 か月までの間隔において 1 回接種する。③ 使用するワクチンは、5 種混合ワクチンを基本とする。ただし、当面の間は 4 種混合ワクチン及び Hib ワクチンも使用できることとする。④ 長期療養特例は、現行の 4 種混合ワクチン及び Hib ワクチンと同様、特例の対象とする。特例の対象となる上限年齢は 15 歳未満とする。⑤ 定期接種化の開始は、令和 6 年 4 月 1 日とする。⑥ 交互接種については、従来の取扱いと同様、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。⑦ 副反応疑い報告基準は、現行の 4 種混合ワクチンの副反応疑い報告基準を 5 種混合ワクチンに適用する。

【1】5種混合ワクチンについて 【2】これまでの議論を踏まえた最終的な規定 5種混合ワクチンの定期接種への導入に係る具体的な規定について	
事務局案	○ 予防接種基本方針部会、副反応検討部会等における議論を踏まえ、5種混合ワクチンを定期接種に位置づけることとし、接種の対象者や実施方法等に関する具体的な規定について、以下のようにしてはどうか。
定期接種の対象者 (政令)	● 生後2月から生後90月に至るまでの小児
接種間隔・方法 (省令)	● 初回接種：20日以上の間隔において3回皮下又は筋肉内に接種 ● 追加接種：初回接種終了後6月以上の間隔において1回皮下又は筋肉内に接種
標準的な接種期間 (通知)	● 政省令に規定した事項及び4種混合・Hibワクチンの規定を踏まえて整備。
用いるワクチン	● 使用するワクチンは5種混合ワクチンを基本とする。 ● ただし、当面の間は4種混合ワクチン及びHibワクチンも使用できることとする。
長期療養特例	● 現行の4種混合及びHibワクチンと同様、特例の対象とする。 ● 特例の対象となる上限年齢は、15歳未満とする。
定期接種対象者から除かれる者及び予防接種を受けることが適当でない者	● 現行の4種混合及びHibワクチンと同様、現行規定のとおりとする。
定期接種化の開始時期	● 定期接種化の開始は、令和6年4月1日とする。
接種方法に関するその他の事項	● 5種混合ワクチンの交互接種については、従来の取扱いと同様、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。
副反応疑い報告基準	● 現行の4種混合ワクチンの副反応疑い報告基準を5種混合ワクチンに適用する。
標準的な接種時期 (予防接種実施要領で示す事項) については、これまでの議論を踏まえ、4種混合・Hibワクチンの規定を参考に整備する。なお、用いるワクチンの添付文書における接種上の注意は記載整備される見込み。	
【規定のイメージ】	○ 初回接種：生後2月から生後7月に至るまで開始し、20日から56日までの間隔において3回 ○ 追加接種：初回接種終了後から6月から18月までの間隔において1回

とされました。

まとめ

まとめです。百日咳、ジフテリア、破傷風及びポリオ、侵襲性インフルエンザ菌感染症に対する免疫獲得のために、従来は Hib ワクチン 及び 4 種混合ワクチンをそれぞれ 4 回ずつ (計 8 回) 接種する必要がありました。5 種混合ワクチンでは、接種回数が半分の 4 回で接種完了となるため、接種対象である乳幼児やその保護者の負担が大きく軽減されることが期待できます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>