

第15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 1
2020 (令和 2) 年1月17日	

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP）の審議経過について

2010年7月	第11回感染症分科会予防接種部会において、「百日せきワクチンに関するファクトシート」が報告された。
2011年3月	第6回感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会において、「百日せきワクチン作業チーム報告書」及び「ワクチン評価に関する小委員会報告書」が報告され、その中で、当時青少年層以降の百日せきの割合が増加している傾向を踏まえ、「現行のDTの2期接種において、百日せきの抗原を含むワクチンの安全性・有効性を確認した上で、追加接種の必要性について検討が必要」と評価された。
2016年2月	阪大微研が製造する沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（トリビック）について、11-13歳のDT2期における接種が可能となる、用法・用量の変更が承認された。
2016年6月	第4回ワクチン評価に関する小委員会において、「百日せきワクチンファクトシート」を作成することとなった。
2017年2月	第6回 ワクチン評価に関する小委員会において、蒲地参考人より「百日せきワクチンファクトシート」が報告され、同ファクトシートに基づき、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（DT）の代わりにDTaPを用いる場合に期待される効果や安全性等について議論が行われた。
2017年11月	第7回 ワクチン評価に関する小委員会において、百日せきワクチンの必要性は、就学前、DT2期が行われている時期それぞれに議論があるが、検査診断、全数把握による届出が行われることから、その結果基づいて定期接種化の是非について議論する必要があるとされた。
2018年5月	第8回ワクチン評価に関する小委員会において、2018年第1週から第16週にかけての百日せき感染症の発生動向についてご発表いただいた。
2018年6月	第9回ワクチン評価に関する小委員会において、2018年第1週から第16週までの感染症発生動向調査の結果に基づいて、議論が行われた。
2019年7月	第13回ワクチン評価に関する小委員会において、2018年第1週から52週までの感染症発生動向調査の結果、「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP）2期接種について検討を要する当面の論点」について議論が行われた。
2019年11月	第14回ワクチン評価に関する小委員会において、工程表に沿った論点について議論が行われた。

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP） 2期接種について検討を要する当面の論点（案）

※ 丸数字は、関連するワクチン小委員会の開催回

	検討した論点及び検討に着手した論点	想定される論点	
		DTaPによる2期接種に関すること	将来のDTP-IPVによる接種に関すること
接種の目的		●接種の目的は何か。（集団免疫効果による乳児の重症者の減少か、青年・大人の疾病負荷の軽減か。）	
疾病負荷の大きさ （疾病のまん延状況、重症度）	●百日せきの疫学状況についてどのように考えるか。⑥ ●百日せき感染症の発生動向についてどう評価できるか。どの程度データを蓄積していくことが必要か。⑨	●百日せきによる疾病負荷の大きさをどう考えるか。	
国民の免疫の保有状況 ※感染症の感染性の高さとの比較を含む		●百日せきの発生動向と、免疫の保有状況との関係をどう評価するか。 ●（仮に集団免疫効果を目的として接種を行う場合、）百日せきの感染力を踏まえ、どのような免疫保有の状況を目指すのか。	
ワクチンの有効性	●諸外国の疫学状況と百日せきワクチンの使用状況についてどう考えるか。⑥ ●DTに代わりDTaPを用いる場合に、期待される効果・見込まれるベネフィットについて。⑥⑦	●考えられる接種年齢と、接種の目的に照らして、どのような有効性が予測されるか。 ●（仮に実際に治験の対象となった11-13歳以外の年齢層を対象として追加接種を行う場合、）有効性に問題はないか。 ●（仮に集団免疫効果を目的として接種を行う場合、）接種をした場合の有効性の持続期間をどう考えるか。	※ 開発中ないし未開発のため、現時点では論点が明らかではない
ワクチンの安全性 ※リスクとベネフィットとの比較を含む	●DTに代わりDTaPを用いる場合の安全性、見込まれるリスクについて。⑥⑦	●現在の2期接種に用いられるDT製剤より抗原量が多いため、注射部位の局所反応の発現頻度が高いことについてどう考えるか。 ●（仮に実際に治験の対象となった11-13歳以外の年齢層を対象として追加接種を行う場合、）安全性に問題はないか。 ●上記を踏まえ、「リスクベネフィット」をどう考えるか。	

（次頁へ続く）

（前頁から続く）

	検討した論点及び検討に着手した論点	想定される論点	
		DTaPによる2期接種に関すること	将来のDTP-IPVによる接種に関すること
費用対効果		<ul style="list-style-type: none"> ●費用対効果についてどう考えるか。 	
その他の論点		<ul style="list-style-type: none"> ●接種の目的、疾病負荷及び免疫の保有状況、ワクチンの有効性、他のワクチンの接種時期との関係等を踏まえた、接種時期についての検討。 ●DTの2期接種を置き換えるべきか、DTワクチンと選択可能な形で導入すべきか。 ●（仮に、11-13歳以外の年齢層を対象として追加接種を行う場合、）DT2期接種のあり方をどう考えるか。 	<ul style="list-style-type: none"> ●2期接種に使用できるDPTとIPVの混合ワクチンの開発の必要性や、開発すべきワクチンの具体的な内容・接種時期等について。

前回の論点と主なご意見

論点 1

百日せきの発生状況と重症度を踏まえ、百日せきワクチン接種の接種回数を増やす目的は乳児の重症化予防と考えるか、学童期以降の疾病負荷の軽減と考えるか

論点 1 に対する第14回小委員会での主なご意見

- ・ 目的は乳児の重症化予防で、そのために現在患者数が多い学童期前後の疾病負荷を軽減するという方策をとるのではないか。
- ・ 優劣は付け難く、両方に効果のあるような方法を考えていくことがよいのではないか。
- ・ 百日せきは非常に感染力が強く、学校の現場を考えると、疾病負荷を減らすという目的も考えて良いのではないか。
- ・ ワクチンの性質として非常に限られており、百日せきの数をゼロにすれば乳児の罹患が減るのは確かだが、まず戦略的にどこに主眼を置くかは明確にしなければいけないのではないか。
- ・ 乳児期の重症化を減らすためには、（学童期の接種だけでなく）ほかにも方法はあると考えられる。

論点 1 に関する意見の整理

- 乳児期における百日咳の重症化予防が、今後の検討を進めるに当たっての、主たる目的である。
 - ・ 学童期への接種は1つの選択肢であり、目的の達成のため、他の選択肢と併せて検討を行う。
 - ・ 乳児期以外の世代に接種を行う場合、できる限り、接種を受ける方にもメリットがあるという伝え方や伝え方ができるよう留意する。

論点 2

百日せきが流行する年齢層、免疫保有状況、ワクチンの持続期間を考えて、どのような免疫保有の状態を目指すか。

論点 2 に対する第14回小委員会での主なご意見

- ・ ワクチンによる免疫の持続期間は短いと考えられる。
- ・ 2018年では、抗体保有率が低い年代と患者発生の年代が一致しているのではないか。
- ・ 不活化ワクチンなのでブースターがかかれば下がっていく。
- ・ (感染症流行予測調査において) 学童期以降で抗体保有率の上昇がみられるのは、その間で感染を受けている可能性がある。

論点 3

考えられる接種年齢と、接種の目的、集団免疫効果の有無に照らして、どのような有効性（抗体保有率の上昇、患者数の減少等）が予測されるか。

論点 3 に対する第14回小委員会での主なご意見

- ・ 乳児期の重症患者を予防するという目的とすると
 - ✓ 患者数が多い就学児の疾病負荷を小さくする
 - ✓ 生後3か月への接種を生後2か月へ早める
 - ✓ 接種スケジュールを生後2か月、3か月、1歳半、5-7歳へ変更する。
 - ✓ 妊婦に接種して移行抗体をなるべく長く持続できるようにする
 - ✓ 乳児に近い集団の免疫を強化するなどの方法が考えられるのではないか。
- ・ 諸外国では妊婦への接種が推奨されており、効果が見られている。日本で実施する場合には、Tdapを導入する又は妊婦へのDPT接種の安全性を検証する研究を行う等の対応が考えられるのではないか。

前回の議論とご意見を踏まえ、乳児期の重症患者を予防するという目的に照らして、考えられる対応案を明示した上で、得られる効果や費用等について更なる検討を行う。

乳児期における百日せきの重症患者を予防するための対応案

- 前回の議論を踏まえ、乳児期における百日せきの重症患者を予防するために考えられる対応案として、以下の7つの対応案が考えられる。
- それぞれの対応案について、目的に照らして得られる効果や必要な費用等について、比較検討する必要がある。



- ① 現状の接種スケジュールで継続
- ② 5 - 7 歳（就学前）へ追加接種
- ③ 11-12歳へ追加接種（DTをDTaPへ変更）
- ④ DTaP-IPVの接種開始月齢を生後2か月へ変更
- ⑤ 接種スケジュールを生後2、3ヶ月 / 1.5歳 / 5 - 7 歳へ変更
- ⑥ 妊婦へ追加接種
- ⑦ 妊婦の家族へ追加接種

現在の予防接種スケジュール（定期・任意）

日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール 2019年12月版 日本小児科学会



ワクチン	種類	乳児期									幼児期					学童期/思春期								
		生直後	6週	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9-11か月	12-15か月	16-17か月	18-23か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳以上	
インフルエンザ菌b型 (ヒブ)	不活化			①	②	③						④ (注1)												
肺炎球菌 (PCV13)	不活化			①	②	③						④		(注2)										
B型肝炎	ユニバーサル			①	②					③				(注3)										
	母子感染予防	①	②							③														
ロタウイルス	1価			①	②					(注4)														
	5価			①	②	③				(注5)														
4種混合 (DPT-IPV)	不活化			①	②				③			④ (注6)												
3種混合 (DPT)	不活化			①	②				③			④ (注6)												
2種混合 (DT)	不活化																					11歳 ①	12歳	
ポリオ (IPV)	不活化			①	②				③			④ (注6)											(7.5歳まで)	
BCG	生								①															
麻疹・風疹混合 (MR)	生												①									② (注10)		
水痘	生											①		②									(注11)	
おたふくかぜ	生											①										② (注12)		
日本脳炎	不活化													① ②	③								④9-12歳	
インフルエンザ	不活化																						毎年 (10、11月などに) ①②	13歳より①
ヒトパピローマウイルス (HPV)	不活化																						(注13)	小6 中1 ①②③ (注14) 中2~ 高1

現在の百日せき含有ワクチン接種スケジュール

定期接種の推奨期間

定期接種の接種可能な期間

任意接種の推奨期間

任意接種の接種可能な期間

添付文書には記載されていないが小児科学会として推奨する期間

健康保険での接種時期

追加または変更の候補となる年齢

選択肢に関する検討の前提条件

本資料における試算等の前提条件は以下の通りとする。

1. 使用できる薬剤 (薬事承認)	<p><u>DTaP</u> (阪大微研; トリビック®)</p> <ul style="list-style-type: none">薬事承認上、追加接種の回数及び年齢に制限はない。 (ただし、追加接種に関する治験は11歳以上13歳未満の小児、成人を対象に実施されている。) <p><u>DTaP-IPV</u> (KMB; クアトロバック®, 第一三共; スクエアキッズ®, 阪大微研; テトラビック®)</p> <ul style="list-style-type: none">薬事承認上、小児に通常、初回3回+追加1回の接種することとされており、小児での接種年齢の制限はない。5回目以降の追加接種については、薬事承認されていない。
2. 安全性・有効性	<ul style="list-style-type: none">国内、海外の報告から引用。 (10ページ参照)
3. 得られると考えられる免疫保有の状況	<p>試算に用いるワクチンの効果の持続期間について、</p> <ul style="list-style-type: none">日本の報告では、DTaP-IPV接種3年後の百日せきPT抗体の陽性率は約3割とされる。海外のTdapの報告では、有効期間は2-3年とされる。 (11ページ参照)
4. 乳児に期待できる効果	<p>ワクチン接種にかかる直接的な費用について試算</p> <ul style="list-style-type: none">2018年度の発生動向調査に基づき、<u>乳児の患者数は約600人</u>として試算。乳児への感染源については、同調査による6か月未満の者への感染源の割合を参考に試算。感染源となる者が過去数年以内に百日せきの予防接種を受けている場合には、その者は感染源とならず、乳児への感染が生じなかったものと仮定。 (12、13ページ参照)間接的な費用や、百日せきにかかる医療費の削減については計上していない。
5. 費用	<ul style="list-style-type: none">予防接種費委託単価等調査(平成24年度)を参考に、<u>DTaPの価格は1,500円</u>、<u>DTの価格は1,300円</u>として試算。接種費用は、診療報酬単価を参考に、<u>乳幼児は4,000円</u>、<u>学童期以上は3,200円</u>として試算。2018年度の出生数に基づき、<u>一学年の人数を918,397人</u>として試算。
6. 乳児1人の重症化(罹患)を防ぐためにかかる費用	<ul style="list-style-type: none">「4. 乳児に期待できる効果」及び「5. 費用」を用いて、乳児1人の重症化(罹患)を防ぐための予防接種費用を算出。*一般的な費用対効果分析のためには、ワクチンにより獲得できる質調整生存年(QALY)及び、予防接種費用からワクチンにより低減できる医療費を引いた費用を算出した上で、QALYを1単位延長するために必要な追加費用を算出する。*また、学童期以降の者への効果については、流行年齢が移動し患者が減らないことも考えられることから、見込んでいない。

(参考) DTaP製剤の安全性・有効性

- DTaP製剤の安全性、有効性は、11-13歳と成人接種への接種（日本の報告）と4-6歳に対する接種（海外の報告）が報告される。

	(A) 4-6歳に対するDTaP接種	(B) 11-13歳に対するDTaP接種	(C) 成人に対するDTaP接種
製剤	DTaP(百日せき; 阪大微研)	DTaP(トリビック®; 阪大微研)	DTaP(トリビック®; 阪大微研)
内容	海外の報告 DTaPの接種歴が4回ある4-6歳児580人を対象として、5回目のDTaPを接種(筋注)。	日本の臨床試験 DTaPを3回または4回接種歴があり、かつDTトキソイド、ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの接種を受けていない11-13歳の小児223人を対象としてトリビック®0.5mLを接種。	日本の臨床試験 20歳以上65歳未満の健康成人20例に対してトリビック®0.5mlを接種した。
有効性	接種後抗体価は百日せき PT は97%、百日せき FHA は82%で4倍の上昇を認めた。	百日せき PT に対するブースター反応率は91.0% (95%CI: 86.5-94.4%)、百日せき FHA に対して91.5% (95%CI: 86.5-94.8%)であった。 * ブースター反応率; 接種前抗体価が20EU/ml未満の場合は接種後に4倍以上、20EU/ml以上の場合は2倍以上に上昇した被験者の割合。	検討なし
安全性	局所反応として発赤59.8%、腫脹61.4%で認めたが、ワクチンと関連する死亡や重篤な有害事象は認めなかった。	発現率が高い有害事象として、紅斑74.9%腫脹72.6%を認めたが、死亡や重篤な有害事象は認めなかった。	高度の注射部位紅斑が3例、高度の注射部位腫脹が1例認められた。死亡や重篤な有害事象は認めなかった。
出典	Pediatr Infect Dis J. 2001 Oct;20(10):981-8.	臨床医薬 33巻9号 p693-710,2017	PMDA審議結果報告書より引用

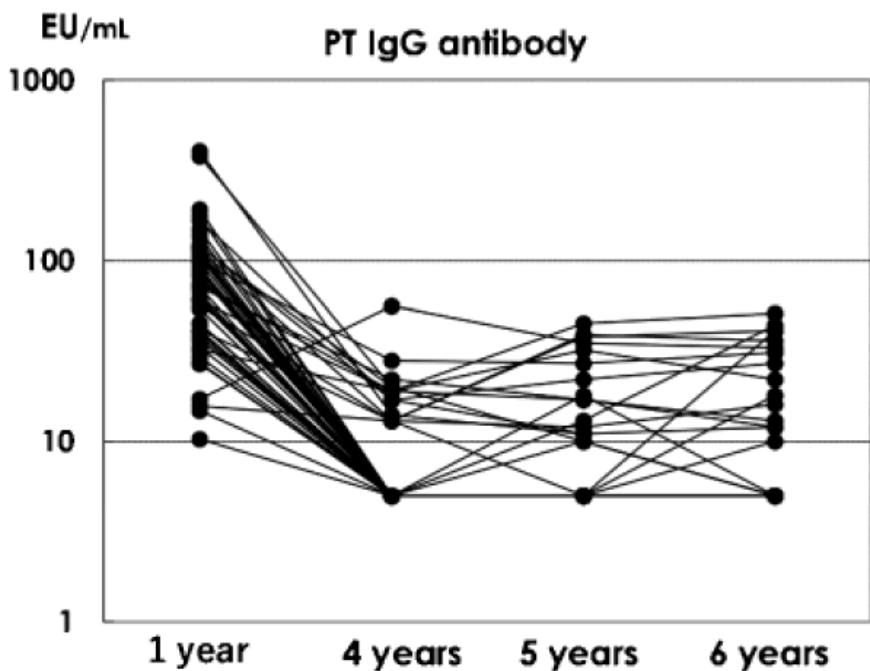
- DPT-IPV接種後のPT IgG抗体の推移をみた研究では、接種3年後の4歳時の抗体陽性率は30%まで低下を認めた。
- 米国の報告では、百日せきワクチンの効果は2-4年と短期間であり、接種後の年代に患者数は減少するが、数年後の年代で上昇が見られる。

DPT-IPV接種後のPT IgG抗体値の推移

- ・ 日本においてDPT-IPV 4回接種後の抗体価推移を見た報告では、接種3年後の4歳時の抗体陽性率は31.9%と低下を認めた。

(カットオフ値; 抗PT-IgG抗体>10EU/ml)

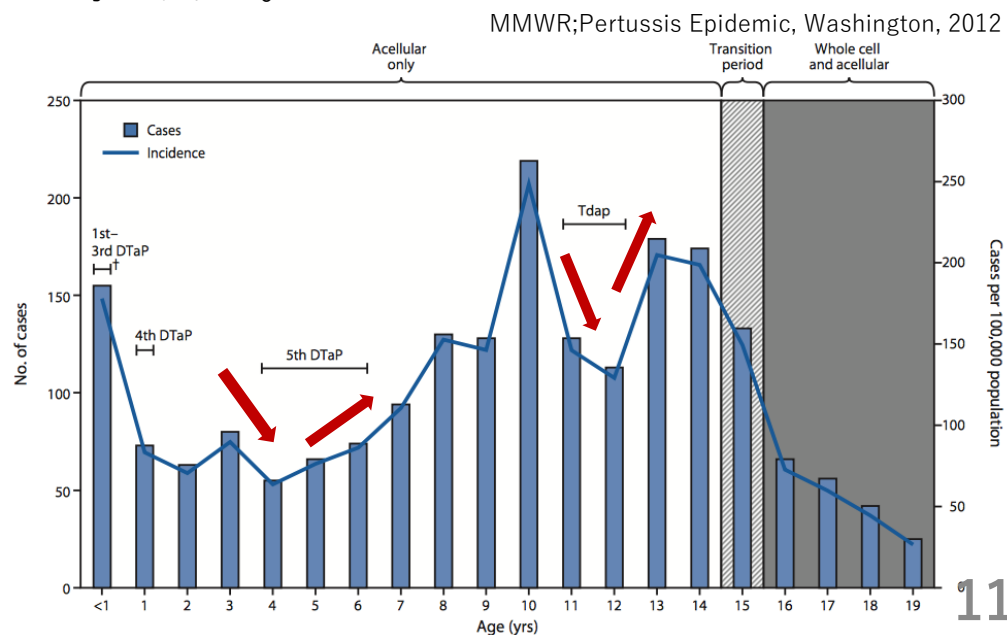
Jpn J Infect Dis. 2019 Jan 23;72(1):49-52



持続期間に関する報告

- ・ 2012年のワシントン州の百日せき流行時に行われた研究では、Tdap接種後1年間のVaccine Effectivenessは73%(95%CI; 60-82%)だが、その後の2-4年間では34%(95%CI; -0.03-58%)に低下したと報告される。 Pediatrics. 2015 Jun;135(6):981-9.

- ・ 上記と同流行時の年齢別症例数の報告では、DTaPまたはTdapワクチン接種後の患者数は減少するが、2-3年後には再度増加(矢印)が見られることより、ワクチンの効果が早期に低下すると考えられた。

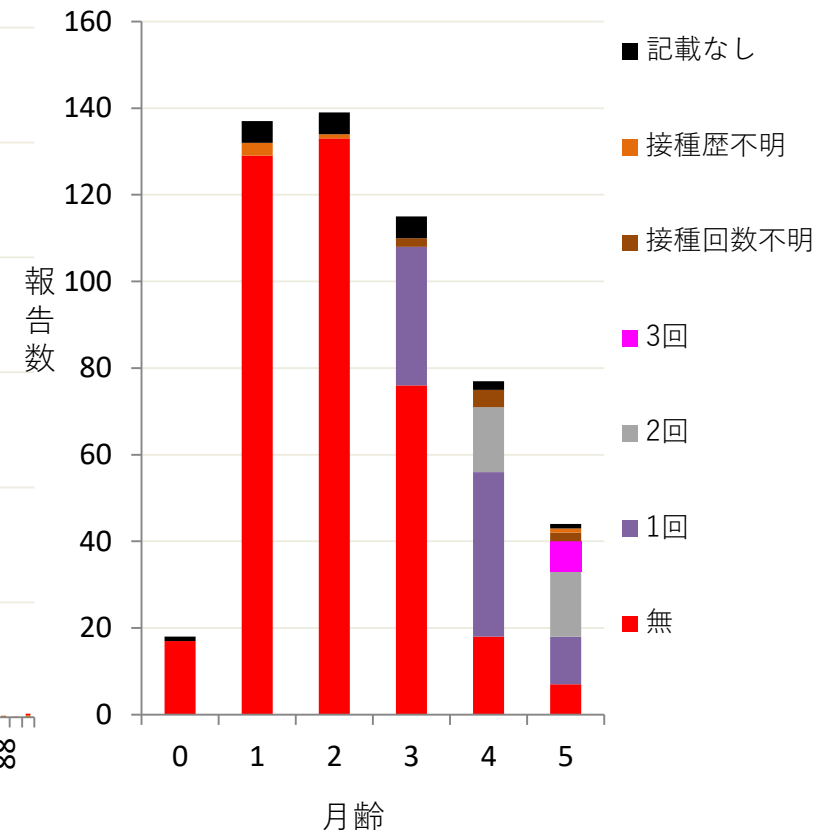
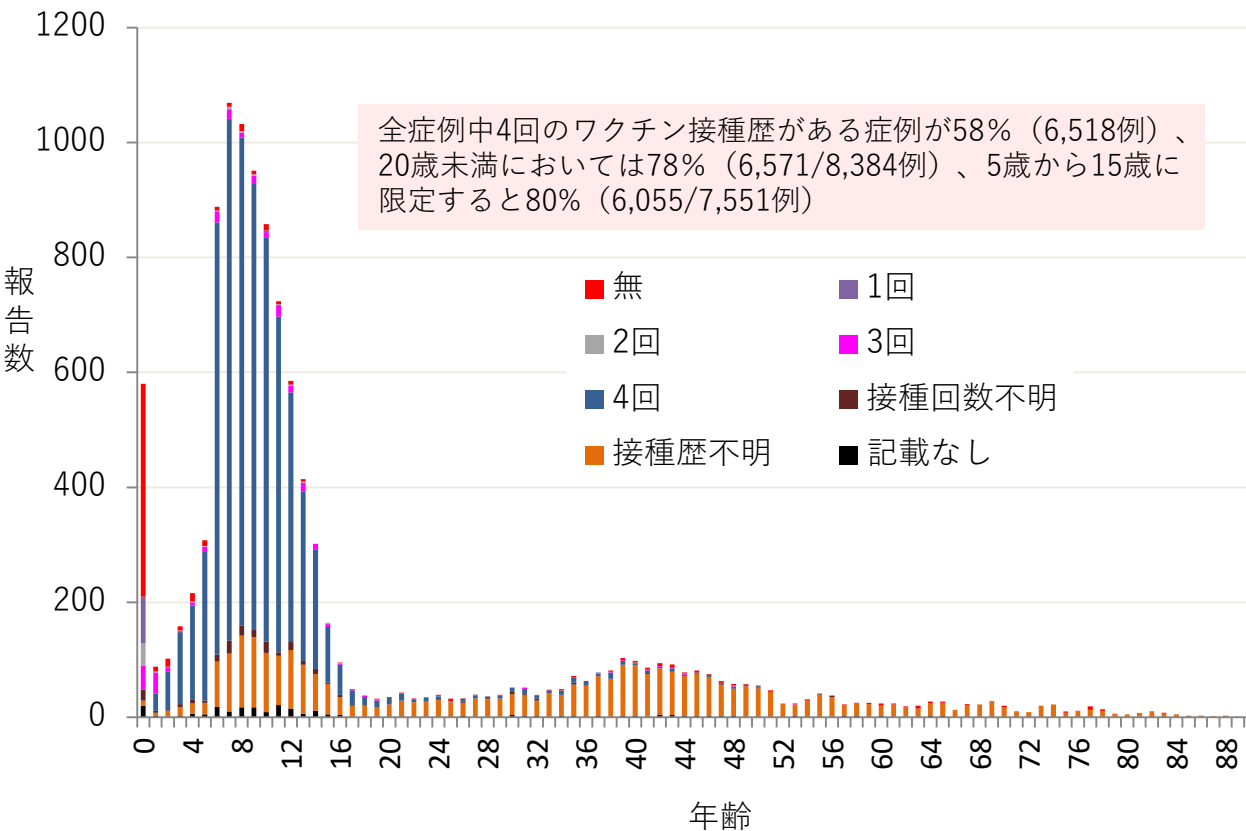


(参考) 百日せきの発生状況 (2018年)

● 2018年の感染症発生動向調査では、乳児の症例は約600例、6ヶ月未満の症例は530例であった。

届出ガイドラインの診断基準を満たした百日咳患者症例^(*) (n=11,191) の年齢分布 (2018年第1週～第52週)

6か月未満症例の月齢別報告数 (ワクチン接種歴別) (2018第1週～第52週) (n=530)



感染症発生動向調査(週報)を元に、厚労科研神谷班が作成したもの。

^(*)百日せき 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) に則った症例のみを抽出

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

(参考) 6か月未満の乳児への百日せきの感染経路

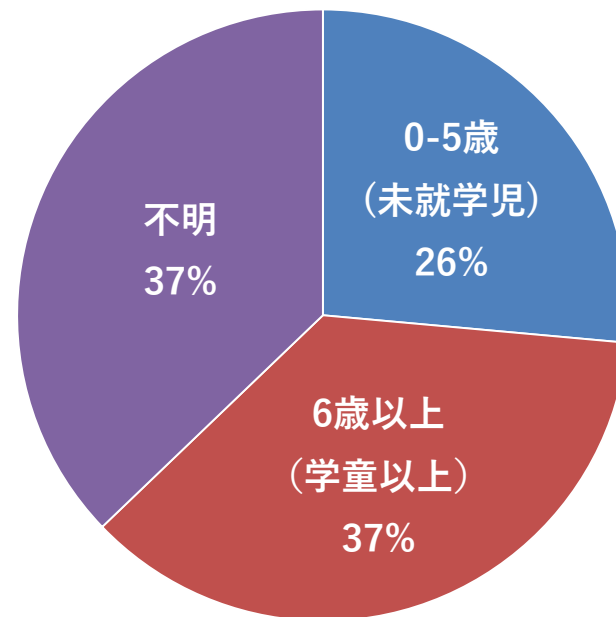
- 6か月未満症例への感染経路は、母親14%、父親17%、同胞は42%とされ、同胞のうち6歳以上は37%とされた。

6か月未満症例の感染経路 (2018第1週～第52週) (n=530)

推定感染経路 (重複あり)	N	%
母親	72	14
父親	88	17
同胞	222	42
祖父母	31	6
その他	21	4
不明	161	30

その他の内訳：いとこ(11)、叔母(6)、叔父、同胞が
通う保育園の保育士、曾祖母、他児の母親、同胞の友人

同胞の年齢 (重複あり※)



※推定感染経路の同胞のうち、38例が兄弟複数
(計79名)に症状あり

対応案①：5-7歳（就学前）へ追加接種

1.使用できる薬剤	DTaP（阪大微研トリビック®）；薬事承認あり
2.安全性・有効性	<p>国内の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-7歳を対象とした5回目のDTaP接種の臨床試験は国内では行われていない。 <p>海外の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4-6歳を対象とした5回目のDTaP接種についての有効性、安全性が報告される。 (10ページ(A)参照)
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・接種後数年間（5歳-10歳頃）の抗体保有率の上昇が期待できる。 ・その後、ワクチンの効果が減弱するに従って、抗体保有率が低い世代が出現すると考えられる。
4.乳児に期待できる効果	<p>乳児の患者100人程度の減少効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症発生動向調査では、2018年1-52週の乳児の患者数は約600人と報告される。 ・5-7歳（就学前）への追加接種により、当該年齢の同胞を感染源とする乳児の感染を防げる可能性がある。 ・推定感染経路より、同胞が乳児への感染源となる割合は42%、6歳以上はそのうち37%であることより、<u>約15%（乳児100人程度）</u>に相当する乳児の百日せき患者の減少効果が得られると推定される。 <p>*感染経路の内訳が1歳未満と6か月未満で同じと仮定する。</p>
5.費用	<p>約50億円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1,500円 (DTaP) + 4,000円 (接種費用) = 5,500円 ・2018年度の出生数；918,397人とすると5,500円 × 918,397人 = 5,051,183,500円
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	<p>約5000万円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・50億円 ÷ 100人 = 5000万円
7.その他	

対応案②：11-12歳へ追加接種（DTをDTaPへ変更）

1.使用できる薬剤	DTaP（阪大微研トリビック®）；薬事承認あり
2.安全性・有効性	国内の報告 <ul style="list-style-type: none"> ・11-13歳を対象とした5回目のDTaP接種についての有効性、安全性が報告される。 (10ページ(B)参照)
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・接種後数年間（11歳-16歳頃）の抗体保有率の上昇が期待できる。 ・その後、ワクチンの効果が減弱するに従って、抗体保有率が低い世代が出現すると考えられる。
4.乳児に期待できる効果	乳児の患者35人程度の減少効果 <ul style="list-style-type: none"> ・2018年度の発生動向調査では、2018年1-52週の乳児の患者数は約600人と報告される。 ・11-12歳への追加接種により、当該年齢の同胞を感染源とする乳児の感染を防げる可能性がある。 ・11-12歳での接種率を約75%とする。 ・推定感染経路より、同胞が乳児への感染源となる割合は42%、6歳以上はそのうち37%、11歳以上をその半数とすると、<u>約6%（乳児35人程度）</u>に相当する乳児の百日せき患者の減少効果が得られると推定される。 <p>* 感染経路の内訳が1歳未満と6か月未満で同じと仮定する。</p>
5.費用	約1.4億円 <ul style="list-style-type: none"> ・{1,500円 (DTaP) + 3,200円 (接種費用)} - {1,300円 (DT) + 3,200円 (接種費用)}=200円 ・2018年度出生数；918,397人とすると200円×918,397人×接種率（約75%）＝約1.4億円
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	約400万円 <ul style="list-style-type: none"> ・1.4億円÷35人＝400万円
その他	

対応案③：DTaP-IPVの接種開始月齢を生後2か月へ変更

1.使用できる薬剤	DTaP-IPV																																																															
2.安全性・有効性	<ul style="list-style-type: none"> 国内でDTaPまたはDTaP-IPVを2ヶ月で開始した臨床試験の報告はない。 現在、5種混合（DTaP-IPV-Hib）の治験が2ヶ月より施行されている。 																																																															
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<ul style="list-style-type: none"> 乳児の免疫保有が1か月程度前倒しになると考えられる。 その他の世代の免疫保有への影響はほとんどない。 																																																															
4.乳児に期待できる効果	<p>乳児の患者100人程度の減少効果</p> <ul style="list-style-type: none"> 1回の接種で15-20%の罹患を防御できるとされる。Plotkin's Vaccines, 7th editionより 接種月齢を1ヶ月前倒し、2ヶ月より開始することで、各月齢の患者数が減少する可能性がある。 例えば、生後2ヶ月の患者数が現在の生後3ヶ月の患者数に、生後3ヶ月の患者数が生後4月の患者数に・・・と順に減少すれば、減少する患者数の合計は<u>100人程度</u>（下図★部分）に相当する。 <div data-bbox="638 625 1916 1149" style="border: 1px solid #f08080; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">6か月未満症例の月齢別報告数（ワクチン接種歴別） (2018第1週～第52週) (n=530)</p> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <caption>6か月未満症例の月齢別報告数（推定値）</caption> <thead> <tr> <th>月齢</th> <th>無</th> <th>1回</th> <th>2回</th> <th>3回</th> <th>接種回数不明</th> <th>接種歴不明</th> <th>記載なし</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>15</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>130</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>135</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>75</td> <td>35</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>15</td> <td>40</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> </div>	月齢	無	1回	2回	3回	接種回数不明	接種歴不明	記載なし	合計	0	15	0	0	0	0	0	0	15	1	130	0	0	0	0	0	0	130	2	135	0	0	0	0	0	0	135	3	75	35	0	0	0	0	0	110	4	15	40	10	0	0	0	0	65	5	10	10	10	5	0	0	0	35
月齢	無	1回	2回	3回	接種回数不明	接種歴不明	記載なし	合計																																																								
0	15	0	0	0	0	0	0	15																																																								
1	130	0	0	0	0	0	0	130																																																								
2	135	0	0	0	0	0	0	135																																																								
3	75	35	0	0	0	0	0	110																																																								
4	15	40	10	0	0	0	0	65																																																								
5	10	10	10	5	0	0	0	35																																																								
5.費用	追加費用は発生しない																																																															
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	追加費用は発生しない																																																															
7.その他	今後の5種混合導入時には、ヒブワクチンの接種時期との整合の観点からも議論が必要。																																																															

生後2か月からのDTaP-IPV接種に関する検討

・生後2ヶ月から百日せきを含むワクチンを接種するには、次の2つの選択肢が考えられる。

A：4種混合ワクチン（DTaP-IPV）の接種開始時期を生後2か月へ前倒しにする

B：現在開発中の5種混合ワクチン（DTaP-IPV-ヒブ）の接種開始時期を、ヒブワクチンと同じ生後2か月とする。

- 現在の定期接種スケジュールでは、百日せきを含む4種混合ワクチンは、ヒブワクチンや小児肺炎球菌ワクチンより1ヶ月後の、生後3ヶ月より開始とされている。
- 添付文書上の用法では、生後2か月での接種は妨げられていない。

1歳までに接種されるワクチンの標準的な接種スケジュール

	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7~8か月
ヒブ No.10	1回目	2回目	3回目			
小児肺炎球菌 No.11	1回目	2回目	3回目			
B型肝炎 No.12	1回目	2回目				3回目
ロタウイルス No.13	1回目	2回目	3回目 (5価のみ)	(1価は生後24週、 5価は生後32週までに終了)		
四種混合 No.14		1回目	2回目	3回目		
BCG No.15				1回目		

日本小児科学会ホームページ
「知っておきたいわくちん情報」

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（添付文書）

【用法・用量】

薬事承認の記載

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下に注射する。

用法・用量に関する接種上の注意

定期接種実施要領の記載

(1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後3か月から90か月までの間にある者に行うが、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンと同様に、初回免疫については、標準として生後3か月から12か月までの者に3～8週間の間隔で、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に接種する。

- 現在、5種混合ワクチン（百日せき、ジフテリア、破傷風、不活化ポリオ、ヒブ）の第3相試験が行われている。5種混合ワクチンを定期接種に使用するためには、DTaP-IPVとヒブワクチンの接種時期の調整が必要であり、5種混合ワクチンの生後2ヶ月からの接種開始を含め検討が必要となる。
- 臨床試験においては、いずれのメーカーでも、現在使用されている4種混合製剤が比較対照として使用されており、生後2か月での4種混合・5種混合の接種について、安全性・有効性に資するデータが得られる可能性がある。

現在の5種混合ワクチン開発状況

メーカー名	治験薬	薬剤分類	開発段階	予定試験期間	内容
田辺三菱製薬 阪大微研と共同開発	BK1310	5種混合ワクチン (百日せき、ジフテリア、 破傷風、不活化ポリオ、 ヒブ)	Phase 3 (日本)	2019年4月1日～ 2020年9月30日	健康乳幼児におけるアクトヒブ®及 びテトラビック®を比較対照とした BK1310のランダム化、評価者盲検、 実薬対照の第3相試験
KMバイオロジクス	KD-370	5種混合ワクチン (百日せき、ジフテリア、 破傷風、不活化ポリオ、 ヒブ)	Phase 3 (日本)	2018年6月1日～ 2019年12月1日	生後2箇月以上60箇月未満の乳幼 児を対象に、KD-370接種による初 回免疫後及び追加免疫後の免疫原性 と安全性を、アクトヒブ®とクアト ロバック®皮下注シリンジの同時接 種を対照に比較する。



国立保健医療科学院臨床研究情報ポータルサイトに記載のある
5種混合ワクチン（Phase3）に関する情報を引用

4種混合ワクチンや、定期接種化に向けて開発中の5種混合ワクチンについて、百日せき対策の観点からも、生後2か月から定期接種の対象とすることについて検討することが考えられるのではないかと。

対応案④：接種スケジュールを生後2、3ヶ月 / 1.5歳 / 5-7歳へ変更

1.使用できる薬剤	DTaP-IPV
2.安全性・有効性	<p>国内の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内でDTaPまたはDTaP-IPVを生後2ヶ月で開始した臨床試験の報告はない。 ・5-7歳を対象としたDTaPまたはDTaP-IPV接種の臨床試験は国内では行われていない。 <p>海外の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4-6歳を対象とした5回目のDTaP接種についての有効性、安全性が報告される。 (10ページ(A)参照)
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<p>生後2ヶ月から初回免疫として2回接種することによる効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳児の免疫保有が1か月程度前倒しになると考えられるが、初回免疫が2回となった場合の持続期間、追加免疫による抗体価の上昇における影響は分かっていない。 <p>5-7歳への追加接種による効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-7歳へ接種後、数年間（5歳-10歳頃）の抗体保有率が上昇すると期待できる。 ・その後、ワクチンの効果が減弱するに従って、抗体保有率が低い世代が出現すると考えられる。
4.乳児に期待できる効果	<p>乳児の患者100-200人程度の減少効果</p> <p>生後2ヶ月へ接種することによる効果（対応案①；乳児患者の100人程度が減少）と5-7歳へ接種することによる効果（対応案②；乳児患者の100人程度が減少）により、重複も考慮して乳児100-200人程度の患者の罹患を減らすことができると推定される。ただし、0歳児への接種を3回から2回に減らすことによる乳幼児への影響は分からないことに注意する必要がある。</p>
5.費用	追加費用は発生しない
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	追加費用は発生しない
7.その他	今後の5種混合導入時には、ヒブワクチンの接種時期との整合の観点からも議論が必要。

対応案⑤：妊婦へ追加接種

1.使用できる薬剤	DTaP（阪大微研トリビック®）；薬事承認あり
2.安全性・有効性	<p>国内の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦に対する臨床試験の報告はない。妊婦は接種要注意者には含まれないが、添付文書上は「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ接種すること。」と記載される。 <p>海外の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2011年にACIPは妊婦、乳児の世話をする成人、医療従事者へのTdap接種を開始した。 ・イギリスの研究では妊婦に対するTdap接種により母体又は新生児の死亡等のリスクは上昇しないと報告した。 BMJ. 2014; 349: g4219. ・ニュージーランドの報告ではTdap接種をした妊婦から出生した新生児403例を1年間追跡し、百日咳の罹患は認めなかった。 BMJ Open. 2016; 6: e009536
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦が抗体を保有することで、生後数か月間にわたり乳児が母親からの移行抗体を持つ。 ・成人の抗体保有状況への影響は不明。
4.乳児に期待できる効果	<p>乳児の患者600人程度の減少効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦が定期接種としてDTaPを接種し、出生した児がスケジュール通りに生後3ヶ月より定期接種としてDTaP-IPVを接種することで、全ての乳児が罹患しないと仮定した場合、乳児600人程度に相当する乳児の百日せき患者の減少効果が得られると推定される。
5.費用	<p>約43億円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1,500円 (DTaP) + 3,200円 (接種費用) = 4,700円 ・2018年度出生数 = 接種が必要な妊婦数と仮定；918,397人とすると ・4,700円 × 918,397人 = 4,316,465,900円
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	<p>約720万円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・43億円 ÷ 600人 = 720万円
7.その他	

対応案⑥：妊婦の家族へ追加接種

1.使用できる薬剤	DTaP（阪大微研トリビック®）；薬事承認あり
2.安全性・有効性	<p>国内の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・20-65歳を対象とした5回目のDTaP接種についての安全性が報告される。 <p style="text-align: right;">(11ページ(C)参照)</p>
3.得られると考えられる免疫保有の状況	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦の家族が抗体を保有する。 ・成人の抗体保有状況への影響は不明。
4.乳児に期待できる効果	<p>乳児の患者350人程度の減少効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2018年度の発生動向調査では、2018年1-52週の乳児の患者数は約600人と報告される。 ・家族への追加接種により、父親と同胞を感染源とする乳児の感染を防げる可能性がある。 ・推定感染経路より、父親(17%)からと同胞(42%)が感染源となる割合は約59%（乳児350人程度）に相当する乳児の百日せき患者の減少効果が得られると推定される。 <p>*今回は祖父母やその他の人が感染源となることを検討しない。</p>
5.費用	<p>約94億円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・接種が必要な家族を（出生する児1人当たり2人：父親、同胞の幼児1人）と仮定する。 ・父親への接種費用；1,500円(DTaP) + 3,200円(接種費用) = 4,700円 ・同胞の幼児一人への接種費用；1,500円(DTaP) + 4,000円(接種費用) = 5,500円 ・出生数が918,397人とすると(4,700円 + 5,500円) × 918,397人 = 9,367,649,400円
6.乳児1人の重症化（罹患）を防ぐためにかかる費用	<p>約2,700万円</p> <ul style="list-style-type: none"> ・94億円 ÷ 350人 = 26,857,000円
7.その他	<ul style="list-style-type: none"> ・個人予防的要素が強く、予防接種法になじみにくい

まとめ

接種対象	使用可能な製剤	安全性	乳児に期待できる効果	費用	乳児1人の重症化(罹患)を防ぐためにかかる費用	その他
① 5-7歳へ追加接種	あり (DTaP)	5歳を対象とした臨床試験データはなし	乳児の罹患(600人)のうち、100人程度が減少	約50億円	約5000万円	
② 11-12歳へ追加接種(DT→DTaP)	あり (DTaP)	治験を実施済み	乳児の罹患(600人)のうち、35人程度が減少	約1.4億円	約400万円	
③ 生後2ヶ月から接種開始	あり (DTaP-IPV)	2ヶ月を対象とした臨床試験データはなし	乳児の罹患(600人)のうち、100人程度が減少	追加費用不要	なし	5種混合導入時にはヒブの接種時期を含め議論が必要。
④ 生後2, 3ヶ月 / 1.5歳 / 5-7歳に接種	あり (DTaP-IPV)	2ヶ月、5歳を対象とした臨床試験データはなし	乳児の罹患(600人)のうち、100-200人程度が減少、ただし0歳児の接種回数変更の影響は不明	追加費用不要	なし	5種混合導入時にはヒブの接種時期を含め議論が必要。
⑤ 妊婦へ追加接種	あり (DTaP) 禁忌ではないが妊婦への安全性は確立していない。	妊婦を対象とした臨床試験データなし	乳児の罹患(600人)の大部分が減少	約43億円	約720万円	
⑥ 妊婦の家族へ追加接種	あり (DTaP)	11-13歳、20-65歳を対象とした臨床試験データあり	乳児の罹患(600人)のうち、350人程度が減少	約94億円	約2,700万円	個人予防的要素が強く、予防接種法になじみにくい

本日の論点

- ① 現状の接種スケジュールで継続
- ② 5 - 7 歳（就学前）へ追加接種
- ③ 11-12歳へ追加接種（DTをDTaPへ変更）
- ④ DTaP-IPVの接種開始月齢を生後2か月へ変更
- ⑤ 接種スケジュールを生後2、3ヶ月 / 1.5歳 / 5 - 7 歳へ変更
- ⑥ 妊婦へ追加接種
- ⑦ 妊婦の家族へ追加接種



それぞれの対応案について、使用可能な製剤、安全性、乳児に期待できる効果、費用、費用対効果をどう考えるか。