

該当する児を調査対象者として各群 50 名を予定していたが、最終的には、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用) 群 22 名、マウス脳由来ワクチン群 35 名について集計解析した。また、第 1 期接種で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) を接種している児で第 2 期接種の年齢に達している児については、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) の開発治験に参加した児から探索する以外に方法が見いだせず、症例確保は困難を極めたが、当該治験参加者の中から 3 名が本研究に参加し、この 3 名を調査対象として集計解析した。

1)有効性調査

接種前後の中和抗体価の測定が完了した 60 名のうち、接種後の採血時期がプロトコールで規定した 4~6 週間を逸脱した 2 名 (第 1 期接種でエンセバック®皮下注用を接種した者が 1 名、マウス脳由来ワクチンを使用した者が 1 名)を除いた 58 名について、結果を表 2 にまとめた。

第 1 期初回接種で使用されたワクチンの種類別の人数と年齢並びに接種前後の幾何平均抗体価を記載した。

第 1 期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した者が 21 名 (年齢中央値 10 歳)、マウス脳由来ワクチンを接種した者が 34 名 (年齢中央値 10 歳)、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V®) を接種した者が 3 名 (年齢中央値 12 歳)であった。

第 2 期接種前後の抗体価の推移につ

いて、第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した群を図 2 に、マウス脳由来ワクチンを接種した群を図 3 に、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) を接種した群を図 4 に示す。

第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した群 21 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ 、真数変換値 476.5 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.84}$ 、真数変換値 6906.8 であった。

第 1 期にマウス脳由来ワクチンを接種した群 34 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.37}$ 、真数変換値 236.0 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.65}$ 、真数変換値 4495.5 であった。

第 1 期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (ジェービック V®) を接種した群 3 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ 、真数変換値 1219.3 であり、第 2 期接種 4~6 週後の幾何平均抗体価は $10^{3.66}$ 、真数変換値 4560.6 であった。

以上、各群の幾何平均抗体価の推移を見ると、いずれも乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) の第 2 期接種後に良好な抗体価の上昇を認め、第 1 期接種で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック®皮下注用) を接種した群の抗体価が最も高い値 ($10^{3.84}$ 、真数変換値 6906.8) を示した (図 5)。

2)安全性調査

第2期接種後4～6週間の健康状況調査をもとに記載された副反応調査票60例が回収された。有害事象は28例で57件、副反応は22例で41件報告されたが、重篤なものはなかった(表3)。

副反応の種類別件数を表4に示す。第1期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)を接種した群では、第2期接種後に22例中9例14件の副反応が認められた。主な副反応は、接種部位の発赤8件、腫脹3件であった。第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した群の35例中13例27件の副反応が認められた。主な副反応は、接種部位の発赤10件、腫脹6件、疼痛4件、そう痒感3件であった。

局所反応で報告の多かった注射部位の発赤、腫脹の程度を表5にまとめた。発赤は直径5cm未満のものが15件、直径5cm以上が2件、不明が1件であった。腫脹は直径5cm未満のものが7件、直径5cm以上、不明が各1件であった。

ワクチンとの関連が否定された有害事象は16件であった(表6)。

D. 考察

日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨が、平成22年4月より3歳児に限定され再開されたが、ワクチンの供給量の観点から、現状では全年齢への接種を奨めることは困難な状況である。

このような状況下で、平成23年1月に新しく乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)が承認されたが、治験は第1期接種のみで行わ

れ、第2期接種については検討されていない。

本研究班では、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の第2期接種における有効性及び安全性を評価し、平成22年8月27日からの第2期接種の再開に資した経緯もあることから、平成23年度より新たに導入された乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)について、第2期接種の安全性及び有効性を評価し、本ワクチンの第2期接種での有用性を確認した。

有効性(中和抗体価の上昇で判断)については、第1期に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)を接種した群、マウス脳由来ワクチンを接種した群、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)を接種した群のいずれにおいても、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)の第2期接種により良好な免疫増強効果が認められた。

調査対象者は、第1期の初回接種を平成14年または平成15年に行い、全員が平成16年に追加接種を完了していることから、第2期接種前の抗体価は第1期3回接種後概ね7年経過した時点の抗体保有状況を示している。

第1期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック®皮下注用)を接種した群の第2期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ と脳炎の発症を予防できるとされる10以上の中和抗体価は維持されており、第2期接種後は更に免疫増強効果が得られ $10^{3.84}$ に上昇した。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接

種した群の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）で接種した群より低値ではあったが、 $10^{2.37}$ と抗体の保有状況は良好で、第 2 期接種後は更に免疫増強効果が得られ $10^{3.65}$ に上昇した。

第 1 期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）を接種した群 3 名の第 2 期接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ であったが、第 2 期接種後は更に免疫増強効果が得られ、幾何平均抗体価は $10^{3.66}$ に上昇した。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第 2 期接種後に重篤な有害事象はなかった。報告された副反応の多くは接種部位の発赤、腫脹などの局所反応であった。なお、発赤、腫脹は直径 1cm～5cm 未満のものがほとんどで、転帰はいずれも回復または軽快であった。

E. 結論

Vero 細胞を用いて製造される新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）が平成 23 年 1 月に承認され市場への供給も今後本格化することから、本ワクチンの第 2 期接種に

おける安全性及び有効性の評価を実施した。

第 1 期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）を接種した群、マウス脳由来ワクチンを接種した群、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）を接種した群のいずれにおいても、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）による第 2 期接種後に、良好な抗体価の上昇が認められた。

また、第 2 期接種後に重篤な有害事象は認められなかった。

平成 23 年 1 月に新規承認された乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）は、既に平成 23 年度から第 1 期及び第 2 期接種において広く使用されているが、本臨床研究においても第 2 期接種での良好な安全性及び有効性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）：なし
2. 学会発表；なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 観察・検査スケジュール

項目	ワクチン接種		観察		検査
	接種前	接種後	接種日から 接種後7日間	接種後8日目から 事後検査前日	接種後4～6週間 (接種後29～43日目)
来院日	当日				
診察	○	○	—	—	○
体温測定	○	○	○ 毎日測定・記録	発熱があった時に 測定・記録	○
症状	○	○	○ 毎日記録	症状を認めた時に 記録	○
採血	○	—	—	—	○

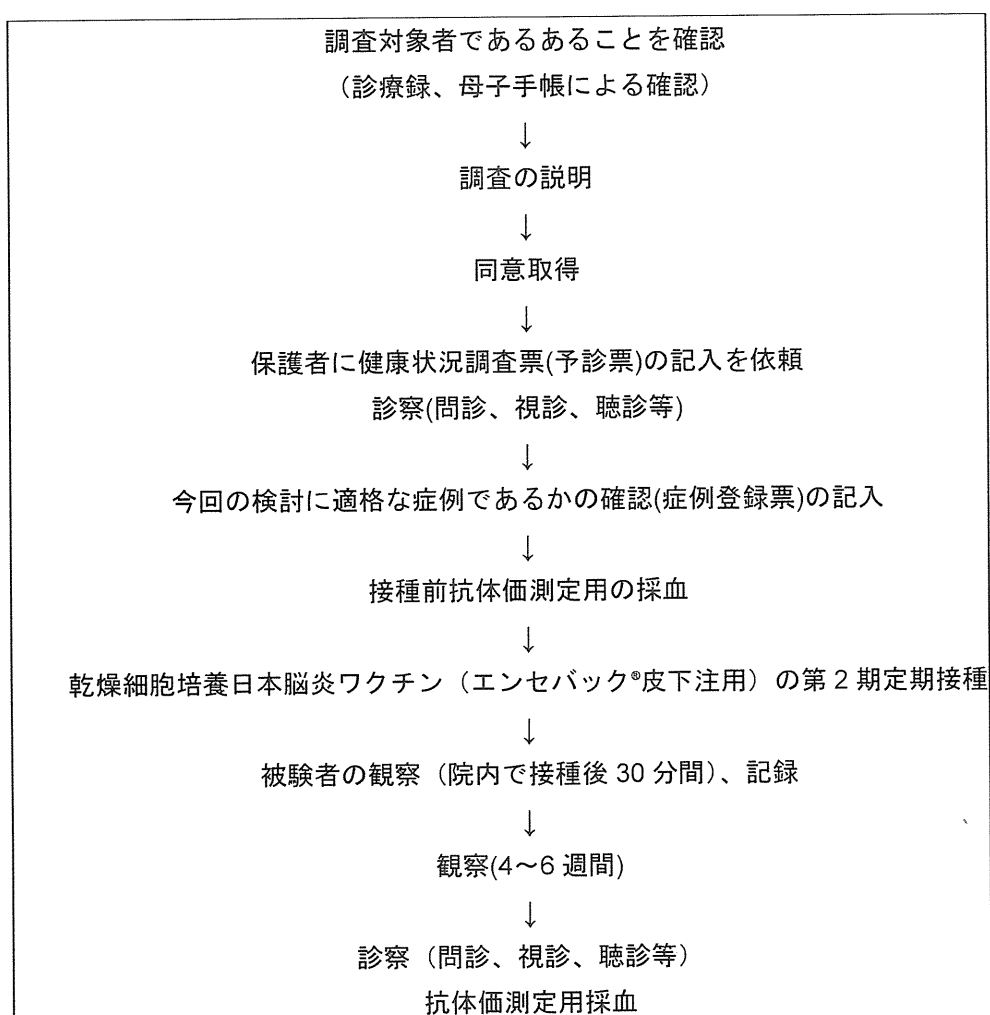


図1 研究の流れ

表2 第1期で使用されたワクチンの種類別の2期接種後の抗体価

	第1期で使用したワクチン		
	エンセバック® 皮下注用	マウス脳由来 ワクチン	ジェービックV®
人数(名) *1	21	34	3
年齢(年齢中央値)	9~12歳(10歳)	9~12歳(10歳)	11~12歳(12歳)
第2期接種前幾何平均抗体価n (10 ⁿ)	2.68±0.38	2.37±0.42	3.09±0.37
第2期接種前幾何平均抗体価n (真数変換値)	476.5	236.0	1219.3
第2期接種後幾何平均抗体価n (10 ⁿ)	3.84±0.34	3.65±0.23	3.66±0.03
第2期接種後幾何平均抗体価n (真数変換値)	6906.8	4495.5	4560.6

*1: 本剤接種後の採血期間を逸脱した2例を解析から除外した。

(第1期でエンセバック®皮下注用を接種した群: 1例、マウス脳由来ワクチンを接種した群: 1例)

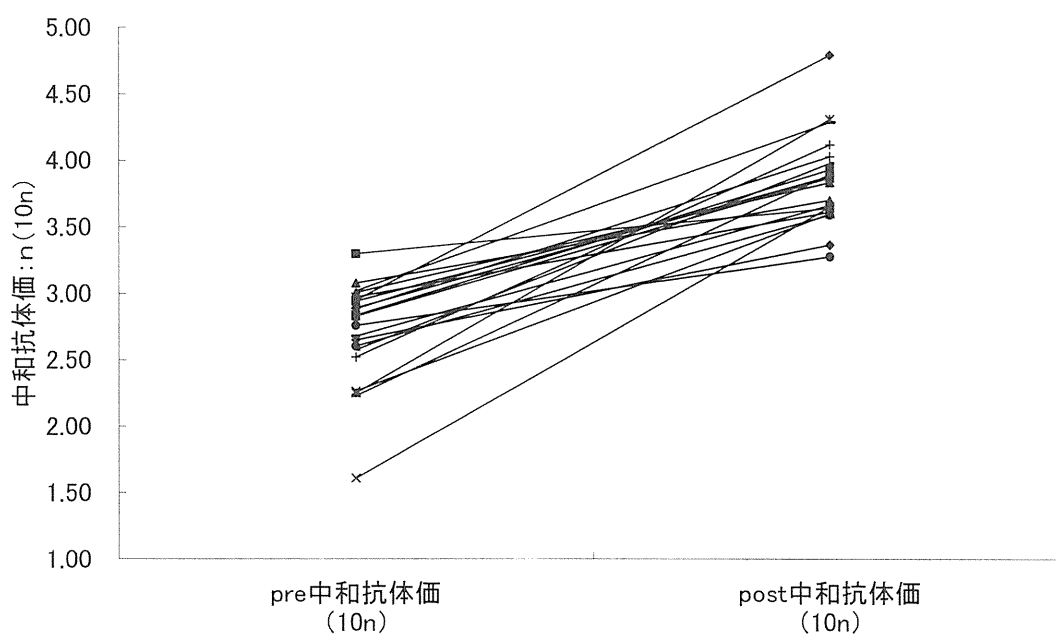


図2 第1期でエンセバック®皮下注用を接種した群の第2期接種前後における中和抗体価の推移 (n=21): 年齢中央値10歳

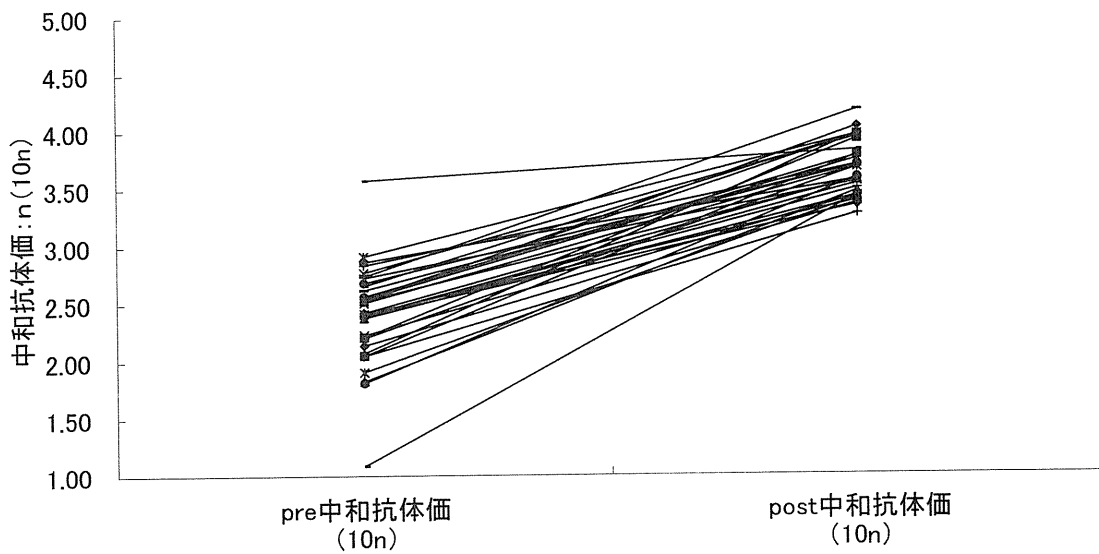


図3 第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した群の第2期接種前後における中和抗体価の推移(n=34) : 年齢中央値 10歳

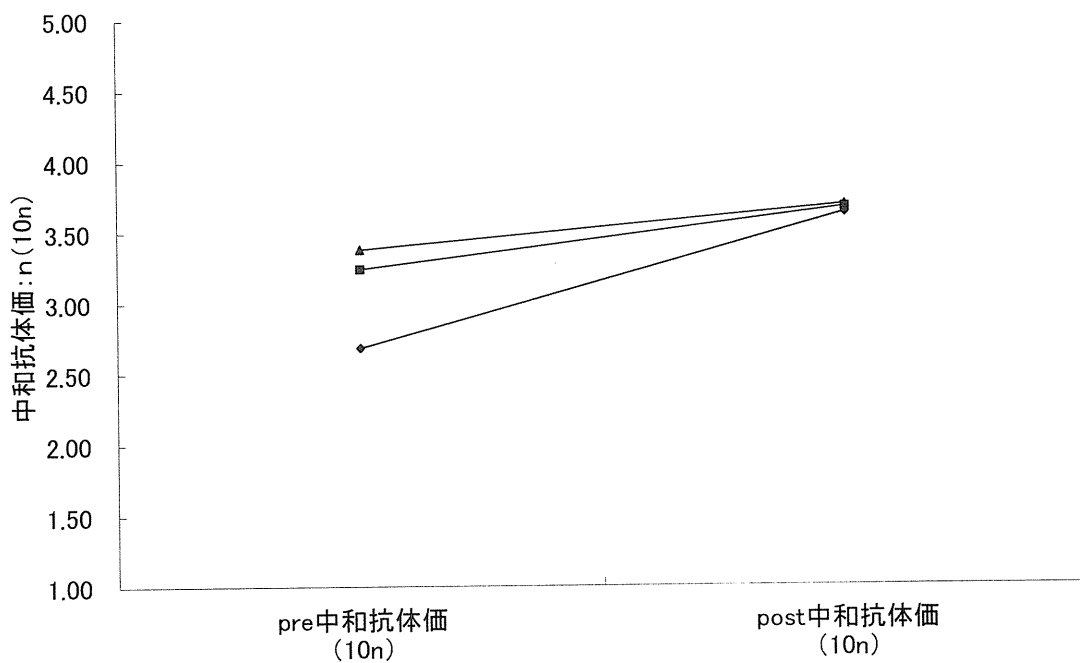


図4 第1期でジェービックV®を接種した群の第2期接種前後における

中和抗体価の推移 (n=3) : 年齢中央値 12 歳

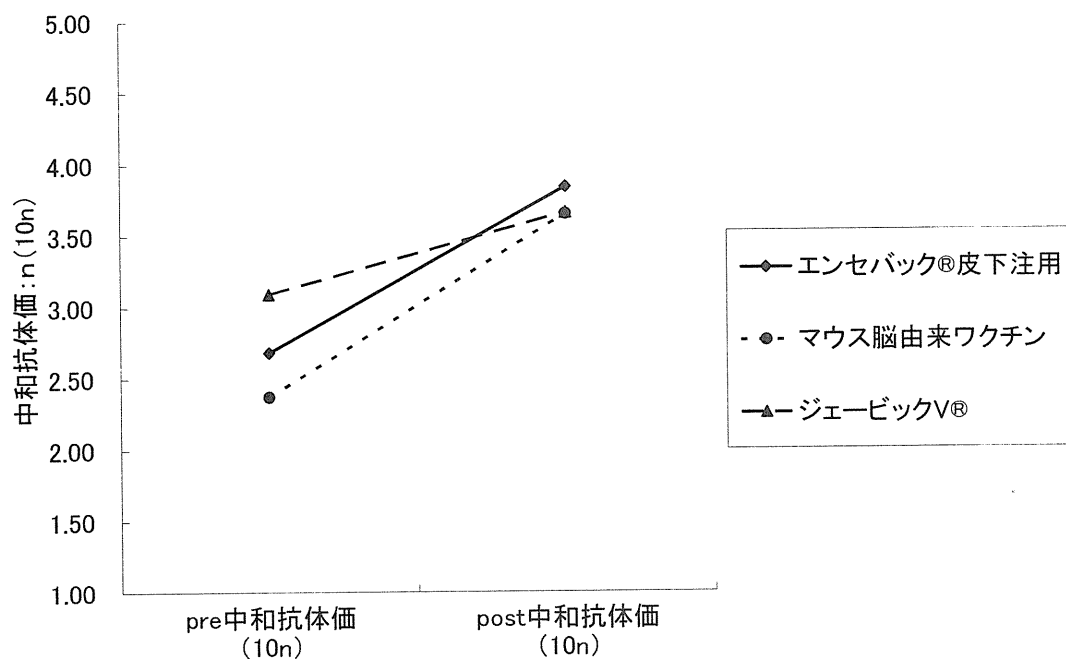


図5 第2期接種前後の第1期で使用されたワクチンの種類別の幾何平均抗体価の推移

表3 第1期追加接種後から第2期接種後までの抗体価の推移

	第1期で使用したワクチン	
	エンセバック®皮下注用	マウス脳由来ワクチン
人数(名)*	21	24
年齢(年齢中央値)	9~12歳(10歳)	9~12歳(10歳)
第1期追加接種後幾何平均抗体価n(10 ⁿ)	3.91 ± 0.26	3.75 ± 0.41
第1期追加接種後幾何平均抗体価n真数変換値	8209.9	5571.5
第2期接種前幾何平均抗体価n(10 ⁿ)	2.68 ± 0.38	2.30 ± 0.41
第2期接種前幾何平均抗体価n真数変換値	476.5	199.6
第2期接種後幾何平均抗体価n(10 ⁿ)	3.84 ± 0.34	3.67 ± 0.24
第2期接種後幾何平均抗体価n真数変換値	6906.8	4694.6

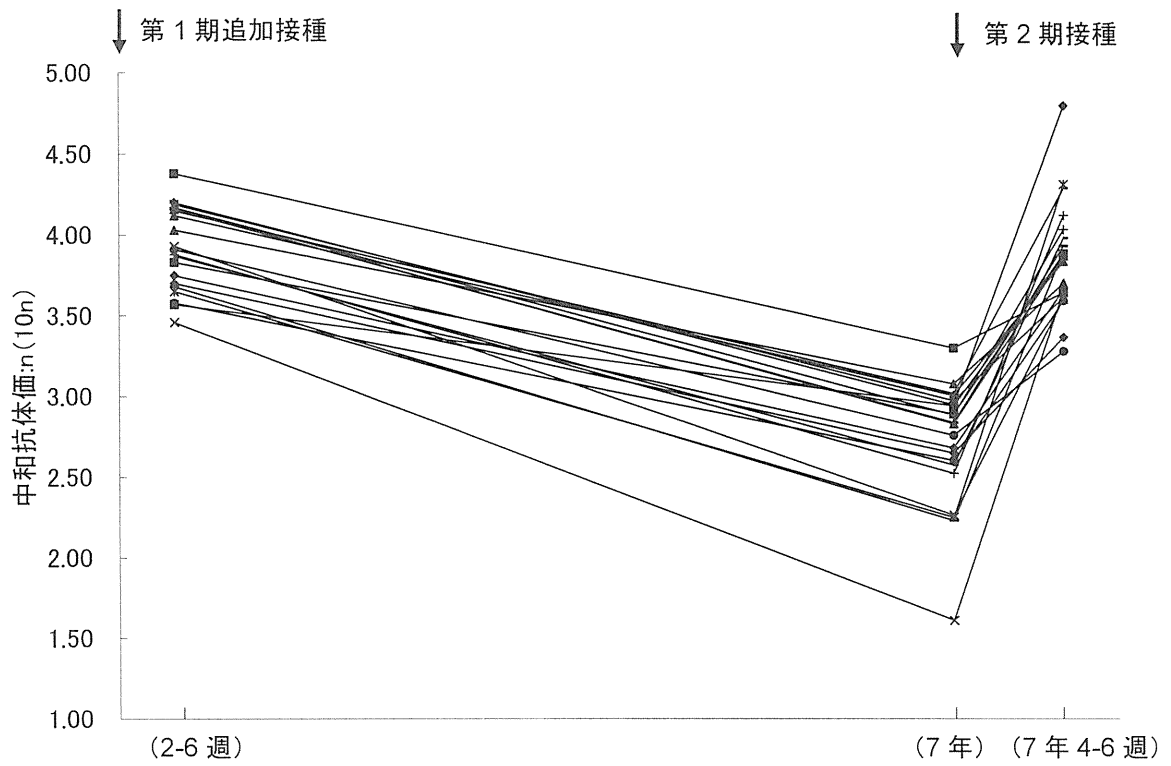


図6 第1期追加接種後のエンセバック®皮下注用 (n = 21) の抗体価の推移

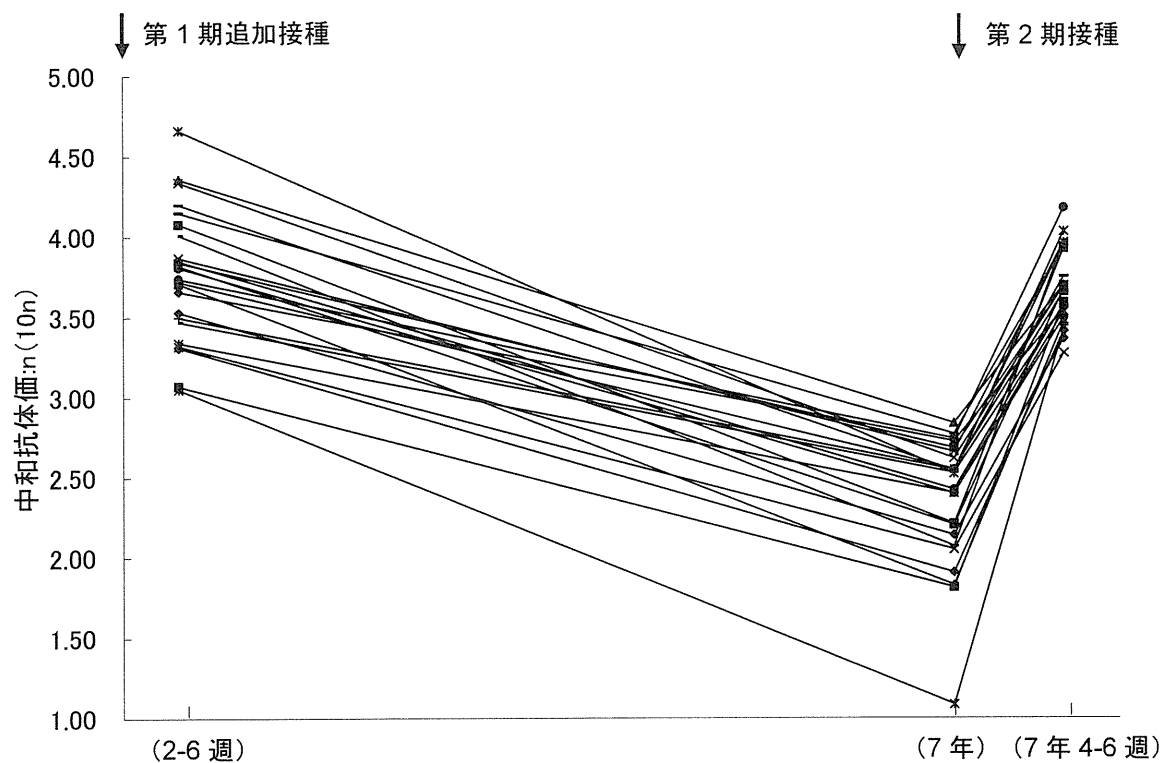


図7 第1期追加接種後のマウス脳由来ワクチン (n = 24) の抗体価の推移

表4 ワクチン接種後の有害事象(n=60)

	有害事象 発現例数(件数)	副反応 発現例数(件数)
無し	32例	38例
有り	28例(57件)	22例(41件)

表5 有害事象の種類別件数(n=60)

副反応	第1期接種で使用されたワクチン			計
	エンセバック® 皮下注用	マウス脳由来 ワクチン	ジェービックV®	
調査症例数	22	35	3	60
副反応発現例数	9	13	0	22
副反応発現件数	14	27	0	41
局所(接種部位)				
発赤	8	10		18
腫脹	3	6		9
疼痛		4		4
そう痒感		3		3
出血	1			1
筋肉のこわばり		1		1
全身性				
鼻漏	2			2
口内炎		1		1
眼充血		1		1
眼そう痒症		1		1

表6 発赤、腫脹の重症度

	直径2cm未満	直径2cm～ 5cm未満	直径5cm以上	不明	計
発赤	5	10	2	1	18
腫脹	0	7	1	1	9

表7 ワクチンとの関連が否定された有害事象

有害事象名(件数)

鼻漏、頭痛、鼻出血、腹痛(各2件)

口腔咽頭痛、咳嗽、下痢、発疹、歯痛、嘔吐、倦怠感、発熱(各1件)

V. 百日咳

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
ワクチン戦略における麻疹及び先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並び
にワクチンの有用性に関する基礎的臨床研究（H21-新興一般-002）
（総合）分担研究報告書

沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験

— (DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討—

研究分担者 岡田 賢司 国立病院機構福岡病院
研究協力者 中山 哲夫 北里大学生命科学研究所
神谷 齊 国立病院機構三重病院
岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター
高橋元秀 国立感染症研究所

【研究要旨】百日咳成分を含んだワクチン接種は1～2歳時のDPT追加接種以降接種機会がないためDT接種時期にDTaPを接種することの抗体反応と安全性を検討した。全国29の医療施設において555例を対象に臨床試験を行った。内訳はDT 0.1ml (199例)、DTaP 0.2ml (179例)、DTaP 0.5ml (177例)で過去にDPT接種を3回以上受けてDT接種を受けていないDT 0.1ml群197例、DTaP0.2ml群178例、DTaP 0.5ml群176例を対象に接種後1週以内に出現した有害事象の出現頻度を検討した。全身症状として発熱はDT 0.1ml群で8/197(4.1%)、DTaP 0.2ml群で7/178 (3.9%)、DTaP 0.5ml群で7/176 (4.0%)と各群で差は認めなかった。頭痛25例、倦怠感11例、鼻汁10例等を認め各群での出現頻度には差が認めなかった。アレルギー反応として蕁麻疹3例(DT 0.1ml群1例、DTaP 0.5ml群2例)、全身発赤(DTaP 0.5ml群1例)を認めた以外には重症の有害事象は認めなかった。何らかの局所反応を認めた例はDT 0.1ml群で121/197(61.4%)、DTaP 0.2ml接種群で123/178(69.1%)、DTaP 0.5ml接種群で145/176(82.4%)であった。DTaP 0.2ml群はDT 0.1ml接種群に比べて腫脹の出現率が1.31倍高くなるが、他の症状の出現率には差が認めなかった。一方、DTaP 0.5ml接種群はDT 0.1ml接種群に比べて発赤、腫脹の出現頻度は1.33倍、1.40倍となり疼痛、熱感の出現頻度は1.62倍、1.59倍に増加した。

免疫原性の評価対象はDT 0.1ml群29例、DTaP0.2ml群119例、DTaP 0.5ml群118例であった。ジフテリア、破傷風トキソイド抗体、百日咳PT、FHA抗体を測定し感染防御レベル以上の抗体獲得率と接種後平均抗体価を検討した。ジフテリア抗体は接種前61%から3群とも100%、破傷風抗体は91%から100%、PT抗体は54%から95%、FHA抗体は82%から98-100%と良好な抗体反応を示した。PT、FHA抗体の平均抗体価には有意差は認めず、ジフテリアトキソイド抗体にも3群で差は認めなかった。破傷風トキソイド抗体価はDTaP 0.5ml接種群はDTaP0.2ml接種群より高い抗体価を示したが、DTaP 0.2ml接種群はDT 0.1ml接種群と同等であった。有害事象の出現率、免疫原性の結果からDT 0.1ml接種をDTaP 0.2mlに変更することは百日咳のコントロールに有効な手段と考えられる。

A. 研究目的

百日咳は乳児にとっては無呼吸発作や脳症を合併する重篤な感染症である。1948年から百日せきワクチンが開発され接種が始まり、副反応の少ないワクチンへの改良が進み 1981年には百日咳菌の感染防御に関連する百日咳毒素(pertussis toxin: PT)、繊維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin; FHA)等を精製した無細胞型百日咳ワクチンとジフテリア・破傷風トキソイドとを混合した沈降精製三種混合ワクチン(acellular pertussis combined with DT: DTaP)が開発され接種されるようになった。DTaP接種後では発熱等の副反応の出現率は極めて低く、DTaP接種率も90%近くになり百日咳患者報告数は減少してきた。

近年、成人の百日咳の増加が注目され中学・高校・大学内や病院内での流行も報告されている。また確実な診断法はなく、遺伝子診断法も開発されてはいるが一般には普及してないための確な診断がなされていない。そのため成人百日咳の実態が明らかとなっていないのが現状である。成人の百日咳はワクチン接種前の乳幼児への感染源となっており、成人百日咳の制御は大きな課題である。欧米では成人百日咳の増加とともに乳幼児への感染が明らかとなり、米国ではDTaP初回免疫3回、初回免疫の追加接種1回、4～6歳時の5回目の接種だけでなく11～12歳児を対象に破傷風の成分は同量で百日咳、ジフテリアの成分を減少させたTdapワクチンの追加接種を推奨している。わが国では乳幼児期の初回免疫と追加接種の計4回の接種以降は百日咳のコンポーネントを含んだワクチン接種は行われていないため、成人に達するまでに追加接種を検討する必要がある。新たにTdapを開発するには時間がかかるため、現状のDT接種をDTaPに変更し百日咳成分を含んだワクチンを追加接種することが有効な方法と考えられ、その有効性と安全性を評価するために

臨床試験を実施した。

B. 対象と方法

1) 対象

DT接種時期の11-12歳児を対象にDT 0.1ml, DTaP 0.2ml, DTaP 0.5 mlの接種試験を2008年9月から2009年8月までに全国29の医療施設で実施した。中央倫理委員会は国立病院機構三重病院で認可された。接種の対象は11歳以上13歳未満の健康学童(11歳以上18歳未満まで接種可)で、DTaP初回免疫、追加接種を完了しているもの、もしくは3回以上DTaPの接種を受けているもの、かつDT接種を受けていないもの、代諾者の文書による同意が得られている者を対象とした。その内訳を図1に示した。接種試験はstudy 1と2に分かれており、Study 1は免疫原性と安全性の検討、Study 2は安全性のみの検討を行った。

接種試験の参加者は合計555例で、その内訳はDT 0.1ml (199例)、DTaP 0.2ml (179例)、DTaP 0.5ml (177例)で過去にDTaP接種が3回以下の3例、DT接種を受けていた1例の合計4例を評価対象から除外し、DT 0.1ml群197例、DTaP 0.2ml群178例、DTaP 0.5ml群176例を対象とし接種後1週以内に出現した有害事象の出現頻度を検討した。免疫原性の評価対象はDT 0.1ml群29例、DTaP 0.2ml群119例、DTaP 0.5ml群118例が対象となった。

2) 安全性評価の方法

接種後健康観察日誌を保護者に渡し接種日を0日として8日間有害事象を観察してもらい、発熱、局所反応として発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみは毎日観察し健康観察日誌に記載し、全身症状は出現したときに記載してもらった。健康観察日誌は4-6週後に回収した。有害事象の出現頻度はDT 0.1ml接種後に出現した頻度に対するリスク比で評価した。

3) 免疫原性の評価

接種前と 4-6 週後の 2 回採血し、血清を分離して 2 本のセラムチューブに分注し-20°C 以下で凍結保存した。検体は登録症例について連結匿名化でラベルし検査施設に送付しペア血清で測定した。

ジフテリアトキソイド抗体価、破傷風トキソイド抗体価は国立感染症研究所において市販キット(化血研)を用いて測定した。抗 PT 抗体価・抗 FHA 抗体価は北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所において市販 ELISA キット(和光純

C. 結果

1. 安全性の評価

1-1 安全性評価対象の背景(表 1)

DT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5 ml 接種群で性差、年齢、過去の DPT 接種歴に偏りは認められなかった。

1-2 有害事象の出現頻度とリスク比(表 2)

接種日を day 0 として 8 日間の有害事象をまとめた。全身症状として発熱は DT 0.1ml 群 8/197(4.1%)、DTaP 0.2ml 群 7/178(3.9%)、DTaP 0.5ml 群 7/176(4.0%)と各群間で差は認めなかった。何らかの局所反応を認めた率は DT 0.1ml 群 121/197(61.4%)、DTaP 0.2ml 接種群 123/178(69.1%)、DTaP 0.5ml 接種群 145/176(82.4%)であった。DTaP 0.2ml 接種群は DT 0.1ml 接種群に対するリスク比は 1.13(95% CI; 0.97-1.30)で差は認めなかったが、DTaP

1-3 接種日毎の有害事象出現率

全身症状としての発熱、局所反応について接種後 8 日間の出現頻度を図 2 に示した。発熱は DT 0.1ml 群 8 例、DTaP 0.2ml 群 7 例、DTaP 0.5ml 群 7 例に認められ、発熱の出現日には一定の傾向はなかった。その他の全身症状として頭痛 25 例、倦怠感 11 例、鼻汁 10 例等を認め各群での出現頻度には差が認めなかった。アレルギー性の全身症状として蕁麻疹は 3 例(DT 0.1ml 群 1 例、DTaP 0.5ml 群 2 例)に認められ、接種当日と接種 3 日後に出現した。DTaP 0.5ml 接種

薬)を用いて測定した。感染防御レベルは抗ジフテリアトキソイド抗体価 0.1 IU/mL 以上、抗破傷風トキソイド抗体価 0.01 IU/mL 以上、抗 PT 抗体価 10 EU/mL 以上、抗 FHA 抗体価 10 EU/mL 以上とした。抗体価を測定した全被験者数に対する「抗体価が感染防御レベル以上の被験者数」の割合(百分率)を抗体保有率とし、ワクチン接種前後の抗体保有率、平均抗体価を比較した。

0.5ml 接種群では 1.34(95%CI; 1.18-1.53)と DT 0.1ml 接種群より局所反応の出現率が高くなっていた。個々の局所反応として、発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみの出現頻度も表 2 に示す。DTaP 0.2ml 接種群と DT 0.1 ml 接種群の有害事象の出現頻度のリスク比を検定し DTaP 0.2ml 群は DT 0.1ml 接種群に比べて腫脹の出現率が 1.31 倍(95%CI; 1.04-1.65)高くなるが他の症状の出現率には差が認めなかった。一方、DTaP 0.5ml 接種群は DT 0.1ml 接種群と比較して発赤の出現頻度は 1.33 倍(95%CI; 1.10-1.60)、腫脹の出現頻度は 1.40 倍(95%CI; 1.12-1.75)となり熱感、疼痛は 1.62 倍(95%CI; 1.33-1.98)、1.59 倍(95%CI; 1.19-2.13)に増加した。かゆみの出現率は各接種群間で出現率に差は認めなかった。

群で 1 例において接種当日に全身発赤疹を認接接種当日の局所反応は DT 0.1ml 群 42/197(21.3%)、DTaP 0.2ml 接種群 41/178(23.0%)、DTaP 0.5ml 接種群 51/176(29.0%)で差は認めなかった。接種 1 日後では DT 0.1ml 群 91/197(46.2%)、DTaP 0.2ml 接種群 97/178(54.5%)、DTaP 0.5ml 接種群 131/176(74.4%)であった。DTaP 0.2 ml 接種群は DT 0.1ml 接種群に比べて局所反応の出現リスク比は 1.18(95% CI; 0.96-1.44)で差は認めなかったが、DTaP 0.5 ml 接種群での出現頻度の DT 0.1 ml 接種後に対するリスク比は

1.61 (95% CI: 1.35-1.92)と高かった。接種2日後もDTaP 0.5 ml接種群の局所反応のリスク局所の発赤、腫脹の出現日と頻度および症状の程度を図3に示した。3ワクチンとも接種後1-2日が多く、DTaP 0.5 ml接種群が最も多かった。5cm以下の軽度～中等度の局所反応は各群間で差はなかったが、5cm以上の大きな副反応はDTaP 0.5ml接種群に多かった。疼痛と熱感の出現日と頻度および症状の程度を図4に示した。他の局所反応と同様に接種後1～2日で増加し、疼痛はDTaP 0.5ml接種群で中等度の副反応の出

2. 免疫原性の評価

2-1 免疫原性評価対象 (図1)

DT 0.1ml群 197例、DTaP0.2ml群 178例、DTaP 0.5ml群 176例でStudy 1に属しペア血清の得られたDT 0.1ml群 29例、DTaP0.2ml群 119例、DTaP 0.5ml群 118例が免疫原性の評価対象となった。各群間で性別、年齢、DPT ワクチンの過去の接種歴に差は認めなかった。

2-2 接種前の抗体保有率

感染防御レベルはジフテリアトキソイド抗体価 ≥ 0.1 IU/mL、破傷風トキソイド抗体価 ≥ 0.01 IU/mL、PT抗体価 ≥ 10 EU/mL、FHA抗体価 ≥ 10 EU/mLとされておりこれ以上を陽性と判定し、接種前の抗体価の分布を図6に示した。226例中、ジフテリアトキソイド抗体は162 (60.90%)、破傷風トキソイド抗体は241 (90.60%)、PT抗体は144 (54.13%)、FHA抗体は219 (82.33%)が感染防御レベル以上の抗体を保有していた。PT抗体価の低下が顕著であった。

2-3 ワクチン接種後免疫応答 (表3、図7、図8)

ワクチン接種前後の各抗体の平均抗体価を表3に示した。DT 0.1ml接種群は百日咳成分を含んでいないため、PTおよびFHA抗体価、凝集素価には変化は認められない。接種後のPT平均抗

比は1.33を示した。局所反応出現頻度はDTaP 0.5 ml接種群で高かった。

現頻度は高かった。

DTaP 0.2ml, DTaP 0.5ml接種群における局所反応の出現率をDT 0.1ml接種後の出現率とのリスク比と95%信頼区域をまとめて図5に示した。DTaP 0.2ml接種群では腫脹がDT 0.1ml接種群より1.31倍頻度が高くなる以外は同等と考えられた。DTaP 0.5ml接種群がすべての項目でDT 0.1mlより高い出現頻度で特に疼痛、熱感は1.62倍、1.59倍と高かった。

体価はDTaP 0.2ml接種群 89.05(95% CI:

70.54-112.41)、DTaP 0.5ml接種群 102.74(95% CI: 82.91-127.32)と有意差は認めなかった。同じく接種後のFHA平均抗体価は0.2ml接種群 252.84 (95%CI: 214.29-298.27)と0.5ml接種群 302.06(95% CI: 254.2-368.93)と有意差は認められなかった。

接種群別PTおよびFHA抗体価の感染防御レベル以上の抗体保有率の推移を図7にまとめた。PT抗体価に関してはDTaP 0.2ml接種群では52.1%から95%に上昇、DTaP 0.5ml接種群では55.1%から95.8%と上昇した。FHA抗体に関しても、DTaP 0.2 ml接種で85.7%から100%に増加し、DTaP 0.5 ml接種群で78.8%が98.3%に増加した。

ジフテリア抗毒素は接種前 55.9-66.4%の保有率であったが、DT 0.1ml, DTaP 0.2 ml, DTaP 0.5mlいずれの接種群でも接種後100%の有効な抗体レベルに達した(図8)。各群の平均抗体価も40.14(95% CI: 28.28-56.96), 45.17(95% CI: 35.59-57.32), 46.78(95% CI: 35.73-61.24)と各接種群間で差は認めなかった(表3)。

破傷風抗毒素は接種前 86.2-94.1%の抗体保有率が接種後では全例感染防御有効な抗体レベルに達した(図7)。接種後の平均抗体価はDT 0.1 ml接種群 20.96 (95%CI: 13.37-32.84)、

DTaP 0.2ml 接種群 18.02 (95% CI: 14.90-21.80)、DTaP 0.5ml 接種群 27.12 (95% CI: 22.79-32.27) を示し DTaP 0.5ml 接種群は 0.2 ml 接種群より高い平均抗体価を示した。DT 0.1ml 接種群と DTaP 0.2ml 接種群は同等の抗体価と考えられた。

【考案】

2007 - 08 年より国内では、中学・高校・大学や病院内での思春期・成人の百日咳の集団感染が報告され始めた。2009 年には成人百日咳症例から伝播したものと考えられる乳幼児期の百日咳患者の増加が認められている。欧米諸国と比較すると百日咳成分を含んだワクチンの接種回数が国内では 1~2 回少ないことから、このような事態に対処するためには百日咳成分を含んだワクチンの追加接種が必要となる。既に外国では認可され使用されている Tdap を導入するには時間がかかるため、現在使用されている DTaP を DT 接種時期の 11-12 歳時に追加接種することで対応できるかどうかを検討した。

わが国で使用されている DTaP には PT, FHA 成分を主体とする B-type (阪大微研、化血研) とその他の抗原も含んでいる T-type (武田、北里、デンカ生研) があり各社その含有成分に差が認められる。DTaP の百日咳コンポーネントは製造工程、ワクチンの組成は各社で異なっているため各社のワクチンを用いて臨床試験を行った。現行 DTaP0.5ml 中には PT (4.3~18.8 ug)、FHA (18.8~40.2 ug)、破傷風トキソイド (1.5~3.5 Lf)、ジフテリアトキソイド (13.5 Lf) が含まれている。DT ワクチンには破傷風トキソイド (0.5~1.0 Lf)、ジフテリアトキソイド (4 Lf) が含まれている。この抗原量は DTaP 0.2ml に相当する。この量だと PT (1.7~7.5 ug)、FHA (7.5~16 ug) となる。海外で開発・導入されている 10 歳代~成人に接種が推奨されている Tdap は PT (2.5~8ug)、FHA (5~8ug)、破傷風トキソイド (5Lf)、ジフテリアトキソイド (2~2.5Lf) が含まれている。現在 DT ワクチン接種は副反応の問題もなく

安全に接種されておりこの抗原量にあわせた DTaP 0.2ml の接種量は外国で使用されている Tdap の百日咳の成分より FHA が若干多めとなるが、破傷風の成分が低くなる。DTaP の接種量を 0.2ml と 0.5ml の 2 群設定し DT 0.1ml 接種群との比較試験を行い安全性と免疫原性を検討した。

発熱を含めた全身反応は各群で差は認めなかった。局所反応に関して DTaP 0.2ml, DTaP 0.5ml 接種群における局所反応の出現率を DT 0.1ml 接種後の出現率とのリスク比と 95%信頼区域を検討すると、DTaP 0.2ml 接種群では腫脹が DT 0.1ml 接種群より頻度が 1.31 倍高くなる以外は同等と考えられた。DTaP 0.5ml 接種群がすべての項目において DT 0.1ml より高い出現頻度で特に疼痛、熱感 は 1.62 倍、1.59 倍と高くなる。DTaP 0.2ml 群と DTaP 0.5ml 接種群を比較しても疼痛、熱感で 0.5ml 接種群で出現頻度高くなる。

破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、百日咳 PT, FHA に対する抗体反応は、接種後の百日咳抗体価は DTaP 0.2ml 接種群と 0.5ml 接種群で有意差は認めなかった。ジフテリアトキソイド抗体も DT 0.1ml 接種群と比較しても有意差を認めなかった。破傷風トキソイド抗体では DTaP 0.5ml 接種群では 0.2ml 接種群より高い抗体反応を示したが、DTaP 0.2 ml 接種群では DT 0.1ml 接種群との差は認めなかった。免疫原性の結果から百日咳抗体とジフテリア抗毒素に関しては DTaP 0.2 ml 接種と 0.5ml 接種で差がなく、破傷風では DTaP0.2ml が DT 0.1 ml 接種と同等であることが明らかとなった。

E. 結論

DT 接種時期の 11~12 歳を対象に DT 0.1ml、DTaP 0.2ml、DTaP 0.5ml 接種群の安全性と免疫原性を検討した。DTaP 0.2ml 接種は DT 0.1ml と同等の局所反応の出現頻度であるが、DTaP 0.5ml 接種は局所反応の出現頻度が高かった。免疫原性に関して百日咳 PT, FHA 抗体の陽性率、

平均抗体価にはDTaP 0.2ml, 0.5ml 接種群で差はなかった。ジフテリアトキソイド抗体の陽性率と平均抗体価は従来のDT 0.1ml 接種群とDTaP 0.2ml およびDTaP 0.5ml 接種群との差は認めなかった。破傷風トキソイド抗体に関してはDTaP 0.5ml 接種群では0.2ml 接種群よりが高い抗体価を示したが、DTaP 0.2 ml 接種群はDT 0.1ml 接種群との間では有意差は認めなかった。各メーカー毎のDTaP 0.2ml 接種後の抗体反応は含有成分を反映しているがいずれも感染防御レベル以上であり問題はないと考えられた。接種時期のDT 0.1ml 接種をDTaP 0.2ml 接種に変更することで同等の安全性と百日咳に対して有効な免疫原性と共に過剰免疫とはならないことから百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, Suzuki H, Tsutsumi H, Haruta T, Mitsuda T, and Yamazaki T :Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007with focus on pneumonia
Pediatrics International 53 : 264-276, 2011

- (2) Okada K:Evaluation of ELISA Kit for Detection of Pertussis - associated IgG Antibodies.

Jpn J Med Pharm Sci 65(4) : 531-536, 2011

- (3) 岡田賢司 : 百日咳、結核を中心とした細菌感染症の院内制御 小児感染免疫 22 (2) : 173-179, 2010
- (4) 岡田賢司:百日咳の臨床—成人と小児— 日本内科学会雑誌 99(5):150-157,2010
- (5) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T and Arakawa Y:Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharygeal swabs 17(3) :365-370, 2011

2. 学会発表

1. 岡田賢司:大人へ向かっていく小児感染症—百日咳を中心に—第 85 回日本感染症学会教育講演 2011.4 月 東京
2. 岡田賢司:小児期のワクチン 第 81 回日本感染症学会西日本地方会シンポジウム 2011.10 月 北九州

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表2. 有害事象の出現頻度とリスク比

有害事象	DTaP 0.2mL(1)	DTaP 0.5mL(2)	DT 0.1mL(3)	有害事象の出現頻度のリスク比		
	(N=178) ^a	(N=176)	(N=197)	(2) vs (1)	(1) vs (3)	(2) vs (3)
発熱	7(3.9%)	7(4.0%)	8(4.1%)	1.01 (0.36, 2.82)	0.97 (0.36, 2.62)	0.98 (0.36, 2.65)
局所症状	123(69.1%)	145(82.4%)	121(61.4%)	1.19 (1.06, 1.34)	1.13 (0.97, 1.30)	1.34 (1.18, 1.53)
発赤	95(53.4%)	109(61.9%)	92(46.7%)	1.16 (0.97, 1.39)	1.14 (0.93, 1.40)	1.33 (1.10, 1.60)
腫脹	90(50.6%)	95(54.0%)	76(38.6%)	1.07 (0.87, 1.30)	1.31 (1.04, 1.65)	1.40 (1.12, 1.75)
疼痛	83(46.6%)	116(65.9%)	80(40.6%)	1.41 (1.17, 1.71)	1.15 (0.91, 1.45)	1.62 (1.33, 1.98)
熱感	50(28.1%)	74(42.0%)	52(26.4%)	1.50 (1.12, 2.00)	1.66 (0.76, 1.48)	1.59 (1.19, 2.13)
かゆみ	81(45.5%)	83(47.2%)	75(38.1%)	1.02 (0.82, 1.28)	1.21 (0.95, 1.54)	1.24 (0.98, 1.57)

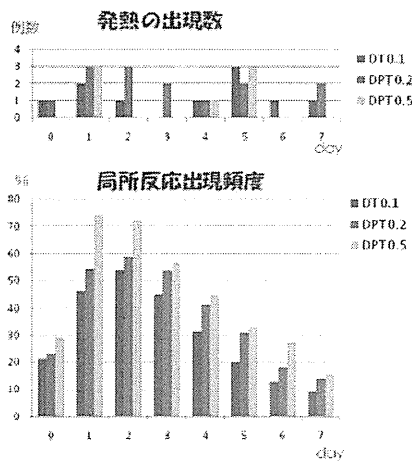


図2 発熱および局所反応の出現日と頻度

全身症状としての報告例数

- 頭痛 25例
- 倦怠感 11例
- 鼻汁 10例
- 咽頭痛 8例
- 鼻づまり感 7例
- 咳 7例
- 嘔吐下痢 5例
- 気分不快 2例
- 胸痛 1例
- 喘息発作 1例

- 蕁麻疹 3例
- day 0, 0, 3
- 全身発赤 1例
- day 1

- 安全性評価対象
- DT 0.1mL 197例
- DTaP 0.2mL 178例
- DTaP 0.5mL 176例