

外で感染して帰国後発病する「輸入例」の報告が増えていることも認識しておくべきである。

なお、海外ではMMR（麻しん・おたふくかぜ・風しん混合）やMMRV（麻しん・おたふくかぜ・風しん・水痘混合）ワクチンも使用されているが、わが国で水痘・おたふくかぜは定期接種ではなく、混合ワクチンは承認されていない。

5. 日本脳炎

わが国で定期接種のワクチンであるが、2005年に積極的勧奨差し控えの通達が出されたため、それ以降、積極的勧奨の再開までは接種率がぐいに落ち込んだ。2011年からは積極的勧奨を差し控えていた時期に接種の機会を逃した者について定期接種の対象に含まれるようになり、接種の普及に努めたい。

2011年1月には、インドでの感染が推定される70歳代の患者の発症が報告された。国内での感染が推定される患者についても、中年以降や高齢者の患者が多く、成人に考慮するワクチンとしても忘れてならない存在である。流行地のアジア諸国へ渡航する者は各年代層とも多く、ワクチン接種による予防を心がけたい。

6. A型肝炎

わが国では、2013年3月によくA型肝炎ワクチンの小児適用が承認された（表2）。過去に実施された小児治験の成績¹⁰⁾では、小児において有効性や安全性に関して成人と異なる大きな問題はなかった。

小児のA型肝炎は軽症に経過することもあるが、世界の多くの地域、中でも途上国で感染のリスクが高く、渡航者がもつとも頻繁に罹患するワクチン予防可能疾患である。また、本疾患は高率に家族内二次感染をきたす疾患であり、その場合の主たる感染拡大源は小児と考えられている。したがって、基本的には予防を心がけたい。世界的には、不活化A型肝炎ワクチンは1歳以上を接種対象としている場合が多い。

7. B型肝炎

渡航者がB型肝炎ウイルス感染のリスクに曝される機会は多々ある。途上国では、医療機関における器具の消毒、輸血血液の安全性などが徹底されていないところも多い。渡航中の不慮の事故や疾病などで医療機関を受診する可能性は誰にもあり、またB型肝炎ウイルスキャリアの多い地域で医療行為や救援活動に従事する渡航者もいる。さらには、B型肝炎は性感染症としても伝播する。

わが国では、母子感染予防が健康保険給付の対象となっている以外は、医療従事者や海外渡航者に任意接種としてワクチンが接種されている。一方、世界保健機関（World Health Organization: WHO）およびユニセフは、1992年に全世界に対して全乳児を対象としたB型肝炎ワクチンの接種を推奨し、海外では先進国・途上国を含め定期接種としてすべての小児に接種している国が多い（表2）。海外での就学や留学に際して、B型肝炎ワクチンの接種をすすめていることを要求される場合も多く、国際標準との歩調を念頭においてわが国でもぜひとも定期接種化が望ましい。

8. 狂犬病

海外には、狂犬病罹患のリスクが高い国が多い。しかしわが国の狂犬病ワクチンの供給量は十分でなく、2006年にフィリピンで咬傷を負い帰国後発症して死亡した2名が相次いで報告された際には大幅な品薄状態となり、その後も慢性的に供給不足が継続している。わが国の狂犬病ワクチンは、ゼラチンを含有する。

曝露前接種・曝露後接種とも、わが国のスケジュールと国際標準との間には差異があり、渡航直前に短い期間で接種をすすめたい場合にわが国のスケジュールは不都合であったり、海外で曝露後免疫を開始して帰国した際に互換性が懸念されることがある。しかしすでに述べたように、もつとも大切なことは、間隔が少々ずれた場合でも、規定回数をしっかりと接種することである。また、高度曝露時の予防や治療に用いられる抗狂犬

病免疫グロブリン製剤は、わが国では承認されていない。

9. 黄熱

国際保健規則に則り、黄熱ワクチンの接種機関は各国の保健官署によって管理された施設とされており、わが国では検疫所および検疫衛生協会診療所が接種と接種証明書の発行を行っている。わが国の指定接種機関の数は、諸外国に比べて少ない。とくに地方では、遠隔地まで接種に出かけなければならない場合がしばしばである。

黄熱ワクチンは世界中で長く使用されてきたワクチンであり、その有効性と安全性については多数例の経験において十分評価されているが、年齢依存性に副反応のリスクが増大することは、渡航者へのアドバイスに際して知っておく必要がある。中枢神経系副反応と多臓器不全が報告されており、それぞれyellow fever vaccine-associated neurologic disease (YEL-AND), yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) とよばれ、年少乳児と高齢者においてリスクが高い。YEL-AND, YEL-AVDともに、宿主の感受性が発症に関与するとされている。添付文書では、生後9か月以上が接種対象となっている。また、黄熱ワクチンは卵成分やゼラチンを含有する。

10. 国内未承認ワクチン

腸チフスは途上国で感染機会が多く、とくに南アジア地域はもっともリスクが高いといわれる。わが国で報告対象となっている感染症の中で、海外での感染が推定される患者数としては、毎年A型肝炎に匹敵するくらい多数が報告されている⁵⁾⁶⁾。

髄膜炎菌感染症は日本での報告患者は毎年10名程度と少ない。しかし世界に目を向けると、アフリカサブサハラ地域の流行地（アフリカサブサハラ周辺地域の髄膜炎ベルト）では毎年多くの患者が発生し、欧米諸国でも時に流行が見られる。中東

ではビザ取得条件として、米国では大学の入寮時に、接種を要求されることがある。

その他、海外では広く使われるコレラワクチンやダニ媒介脳炎ワクチンもわが国では未承認である。これらトラベラーズワクチンを、ぜひとも国内でも接種できるようにする必要がある。

文 献

- 1) 中野貴司：国際化に対応するための予防接種外来。外来小児科 12:343-350, 2009
- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種と子どもの健康 2012年度版。予防接種リサーチセンター, 2012
- 3) 予防接種リサーチセンター：「予防接種に関する調査・研究・啓発・普及～Foreign Language 外語」
<http://www.yoboseshu-rc.com/index.php?id=8>
- 4) 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：海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010。協和企画, 2010
- 5) 中野貴司：海外渡航者のための予防接種。臨床と研究 85:1220-1225, 2008
- 6) Nakano T: The present situation of prophylactic vaccination in Japan for travel abroad. Travel Med Infect Dis 6:342-348, 2008
- 7) 中野貴司：日本渡航医学会で作成した海外渡航者のワクチンガイドラインについて。臨床と研究 89:1123-1128, 2012
- 8) 中野貴司：診断書・説明書編。中村安秀, 中野貴司・編, 小児科外来医療英語。診断と治療社, 137-154, 2012
- 9) 中野貴司：英文予防接種証明書作成のポイント。医学のあゆみ 244:42-48, 2013
- 10) 白木和夫, 富樫武弘, 成瀬 宏・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 27:313-319, 1995

著者連絡先

〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下2-1-80
川崎医科大学小児科学
中野貴司

総論

諸外国におけるワクチン制度

中野貴司

川崎医科大学小児科学 教授

プライマリ・ケアにおけるポイント

国内承認製剤や予防接種法に基づいて公的に接種されるワクチンが少なかったわが国であるが、近年になりワクチンのラインナップは揃いつつある。しかし、いまだ定期接種の種類は海外と比較して少なく、各ワクチンの「接種開始時期」や「接種回数」についても十分に充実しているとはいえない。

また、わが国では成人に対する接種推奨が諸外国のように明示されていない。いくつかの海外諸国の予防接種スケジュールについて紹介し、わが国との差異を考察する。病気にかかる前の予防というワクチン本来の目的を考えれば、海外で広く普及している「同時接種」や「多価混合ワクチン」は不可欠な手段である。グローバル時代を迎え、海外へ渡航する日本人、わが国を訪れる外国人は増加の一途をたどる。そのような現代に通用するわが国の予防接種制度を確立することが望まれる。

はじめに

わが国の予防接種は、1990年代以降しばらくの間、予防医学を重視する世界の流れから取り残されていた。「ワクチンギャップ」という言葉がしばしば使われ、国内で承認された製剤や定期接種ワクチンが海外諸国よりもきわめて少ないことが指

摘された。近年、ワクチンのラインナップは揃いつつあるが、公的に接種されるワクチンはいまだ少ないのが現状である。諸外国のワクチン制度について概説し、わが国の現状を考察する。

I 諸外国の予防接種スケジュール

① ヨーロッパ各国

イギリス、ドイツ、フランス各国の行政関連サイトのURLを表1に示すが、閲覧時期によって

は英語のサイトが十分に整備されていない国もある。ヨーロッパ各国の予防接種スケジュールを知るためには、ECDC (European Centre for Disease

表1 ヨーロッパ諸国の予防接種スケジュールが提示された行政関連サイトのURL

国	機関	記事名	URL
イギリス	National health service (NHS)	Routine childhood immunisations from June 2013	https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204061/DoH_Imm_schedule_poster_A4_2013_07_accessible.pdf
ドイツ	Robert Koch Institut (ロベルト・コッホ研究所)	Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute/Effective: July 2012	http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommandations/STIKO_Recommendations_2012_en.pdf?__blob=publicationFile
フランス	Institut de veille sanitaire (フランス健康監視研究所)	2013 vaccination schedule and recommendations from the "Haut Conseil de la santé publique" in France	http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2013/BEH-n-14-15-2013

表2 諸外国の予防接種スケジュール 掲載サイト

国/地域	ホームページ	URL
EU/EEA	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) : Vaccine Schedule (EU/EEAの各国のスケジュールが年齢層別にみられる)	http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx
オーストラリア	Immunise Australia Program (Department of Health and Ageing, Australian Government) : National Immunisation Program Schedule	http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips-1
カナダ	Public Health Agency of Canada : Immunization Schedules -Routine Schedule for Infants and Children	http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-vc-eng.php http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php
アメリカ	Center for Disease Prevention and Control (CDC) : Immunization Schedules -Birth-18 Years and "Catch-up" Immunization Schedules	http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/ http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html

Control and Prevention)のリンク(表2)が便宜上よく、スケジュール内容もアップデート管理されている。各国の具体的なスケジュールは、ホームページから小児・成人ともに検索できるが、以下に概略を解説する。

a. イギリス

- BCGの対象は、0～16歳までの、結核患者との濃厚接触者などハイリスク者。
- DTaPは生後2ヵ月から接種を開始し、乳児期に3回接種(2, 3, 4ヵ月)、その後の追加接種は3～5歳。
- 妊娠28～38週の妊婦に、百日咳抗原の追加接種(Tdap)を推奨(2012年より)。
- 不活化ポリオワクチン(IPV)は乳児期3回、3～5歳に4回目、13～18歳に5回目を接種。
- B型肝炎ワクチンは定期接種ではなく、B型肝炎キャリア妊婦から出生した児に、生下時、1ヵ月、2ヵ月、1歳時に計4回接種。B型肝炎ウイルスに曝露の可能性が高い小児には、どの年齢でも4回の接種を推奨。
- ロタウイルスワクチンは、定期接種の推奨には含まれない。
- Hibワクチンは、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、12～13ヵ月の4回接種。
- 小児の肺炎球菌結合型ワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、12～13ヵ月の3回接種。
- 肺炎球菌多糖体ワクチンは、65歳以上高齢者に

推奨。

- C群髄膜炎菌結合型ワクチンを、3ヵ月、4ヵ月、12～13ヵ月に3回接種(1999年より)。
- 麻疹・風疹・ムンプス(おたふくかぜ)混合(MMR)ワクチンは、12～13ヵ月と、3～5歳の2回接種。
- 免疫不全宿主の濃厚接触健常者と医療関係者には水痘ワクチンを推奨。1歳以上に対して、4～8週間の間隔で2回接種。
- HPV(ヒトパピローマウイルス)ワクチンは、12歳と13歳の女兒に接種を推奨。
- 3価不活化インフルエンザワクチンは、基礎疾患や免疫不全により合併症の可能性の高い者には6ヵ月以上に推奨。65歳以上高齢者には、毎年1回の接種を推奨。

b. ドイツ

- BCGは定期接種としては推奨せず。
- DTaPは生後2ヵ月から接種開始し、4回接種(2, 3, 4, 11～14ヵ月)、5～6歳の追加接種ではTdap、9～11歳の追加接種ではTdap-IPVを用いる。
- 破傷風とジフテリアは10年ごとに追加接種。成人(18歳以上)はそのうち1回をTdapで置き換えて接種する。
- IPVは乳児期に2～3回接種し、11～14ヵ月と9～11歳に追加接種。
- B型肝炎ワクチンは定期接種として、2ヵ月、4ヵ

月、11～14ヵ月に接種。混合ワクチンを用いる場合など、3ヵ月時の接種が行われる場合もある。

- ロタウイルスワクチンは、定期接種の推奨には含まれない。
- Hibワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、11～14ヵ月に接種。混合ワクチンを用いる場合など、3ヵ月時の接種が行われる場合もある。
- 小児の肺炎球菌結合型ワクチンは、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、11～14ヵ月の4回接種。
- 肺炎球菌多糖体ワクチンは、60歳以上高齢者に推奨。
- C群髄膜炎菌結合型ワクチンは、11ヵ月以上2歳未満で1回接種。
- MMRワクチンは、11～14ヵ月と15～23ヵ月の2回接種。状況によって初回接種は9ヵ月から可能であるが、その場合は2回目の接種を1歳になったらなるべく早期に行う。
- 18～43歳までの「接種歴がない」、「1回のみ」、「不明」の者には、1回の麻疹ワクチン接種を推奨。ただし、ドイツで入手できるのはMMRワクチンのみ。
- 水痘ワクチンは、11～14ヵ月と15～23ヵ月の2回接種(MMRと同じ月齢)。
- HPVワクチンは、12～17歳の女兒に接種を推奨。
- 3価不活化インフルエンザワクチンは、60歳以上高齢者に毎年1回の接種を推奨。

c. フランス

- BCGの対象は、0～14歳までのハイリスクの小児のみ。
- DTaPは生後2ヵ月から接種開始し、その後4ヵ月、11ヵ月に接種するという乳児期の3回接種スケジュール。
- 6歳、11～13歳で百日咳とジフテリアの追加接種。ただし、11～13歳ではともに抗原量を減じた製剤を用いる。
- 25歳、45歳で破傷風とジフテリアの追加接種。

65歳以上は10年ごとに追加接種。

- 成人期の破傷風とジフテリアの追加接種は、そのうち1回をTdapで置き換えて接種する。
- IPVは生後2ヵ月、4ヵ月、11ヵ月と乳児期に3回接種し、6歳と11～13歳で追加接種。その後、25歳と45歳の追加接種。65歳以上は10年ごとの追加接種(dT-IPVを使用)。
- B型肝炎ワクチンは定期接種として、2ヵ月、4ヵ月、11ヵ月の3回接種。
- ロタウイルスワクチンは、定期接種の推奨には含まれない。
- Hibワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、11ヵ月の3回接種。
- 小児の肺炎球菌結合型ワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、11ヵ月の3回接種。
- C群髄膜炎菌結合型ワクチンは、12ヵ月で1回接種。
- MMRワクチンは、12ヵ月と16～18ヵ月の2回接種。6～17歳の接種歴のない者には、キャッチアップ接種として1ヵ月以上の間隔で3回接種。1回の接種歴があれば1回追加接種。18～35歳では通算2回の接種を推奨し、風疹は45歳まで未接種者には接種。
- 水痘ワクチンは、定期接種の推奨には含まれない。
- HPVワクチンは、11～13歳の女兒に接種を推奨。
- 3価不活化インフルエンザワクチンは、65歳以上高齢者に推奨。

② オーストラリア(表2)

- BCGは定期接種としては推奨せず。
- DTaPは生後2ヵ月から接種開始し、乳児期に3回接種(2, 4, 6ヵ月)。その後の追加接種は4歳、10～15歳の追加接種ではTdapを用いる。
- IPVは生後2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月と乳児期に3回接種し、4歳で追加接種。
- B型肝炎ワクチンは定期接種として、生下時、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月の4回接種。10～15歳

の学童プログラムにも盛り込まれている。

- ロタウイルスワクチンは、定期接種として2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月(6ヵ月は3回目接種が必要なワクチンのみ)に接種。
- Hibワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月、12ヵ月の4回接種。
- 小児の肺炎球菌結合型ワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月の3回接種。追加接種はハイリスク者のみに推奨。
- 肺炎球菌多糖体ワクチンは、65歳以上高齢者とハイリスク者に推奨。
- C群髄膜炎菌結合型ワクチンは、12ヵ月で1回接種。
- MMRワクチンを12ヵ月、麻疹・風疹・ムンプス・水痘混合(MMRV)ワクチンを18ヵ月に接種。MMRVワクチンを18ヵ月に接種しなかった場合は、MMRワクチンを4歳で接種。
- 水痘ワクチンは、10～15歳の学童プログラムにも盛り込まれている。
- HPVワクチンは、12歳と13歳の男児・女児ともに接種を推奨。
- A型肝炎ワクチンは、民族や住地などの理由でハイリスクの12～24ヵ月児に接種推奨。
- インフルエンザワクチンは、妊婦と65歳以上高齢者に推奨。基礎疾患などにより合併症の可能性の高い者については、生後6ヵ月以上に推奨。

③ アメリカ(表2)

- BCGは定期接種としては推奨せず。
- DTaPは乳児期に3回接種(2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月)を行い、15～18ヵ月で追加接種。その後の追加接種は4～6歳、11～12歳の追加接種ではTdapを用いる。
- Tdapは、百日咳対策のために、妊婦や高齢者を含めて広く成人に対する接種が推奨されている。
- 受傷時を含む破傷風対策としてTdの追加接種

が推奨されている。

- IPVは生後2ヵ月、4ヵ月、6～18ヵ月と3回接種し、4～6歳で追加接種。
- B型肝炎ワクチンは定期接種として、生下時、1～2ヵ月、6～18ヵ月の3回接種。
- ロタウイルスワクチンは、定期接種として2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月(6ヵ月は3回目接種が必要なワクチンのみ)に接種。
- Hibワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月、12～15ヵ月の4回接種。
- 小児の肺炎球菌結合型ワクチンは、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月、12～15ヵ月の4回接種。
- 肺炎球菌多糖体ワクチンは、65歳以上高齢者とハイリスク者に推奨。13価肺炎球菌結合型ワクチンは、一部のハイリスク者に推奨。
- 4価髄膜炎菌ワクチンを、11～12歳と16歳で2回接種。
- MMRワクチンは、12～15ヵ月と4～6歳の2回接種。
- MMRワクチンの成人に対する接種推奨は、1957年以降の出生者では明らかな免疫を保有する場合以外は1回の接種。医療関係者や大学生、海外渡航者には2回の接種。
- 水痘ワクチンは、12～15ヵ月と4～6歳の2回接種。
- 水痘ワクチンの成人に対する接種推奨は、免疫のない者に対して2回の接種。
- 帯状疱疹ワクチンは60歳以上の者に推奨。
- HPVワクチンは、11～12歳の男児・女児ともに接種を推奨。
- A型肝炎ワクチンは、12～23ヵ月児に接種を推奨。
- インフルエンザワクチンは、生後6ヵ月以上のすべての者に接種を推奨。2歳以上50歳未満の者には不活化ワクチン以外に経鼻生ワクチンも使用可能。

表3 わが国で早期に検討したい事項

<ul style="list-style-type: none"> • DTaPは生後2ヵ月から接種できることが望ましい • 百日咳対策として、年長児や成人用のTdapを用いる • 破傷風トキソイドの成人への接種推奨や追加接種の指針を明示する • 4歳以降のIPV追加免疫の必要性を検討する • B型肝炎、ロタウイルス、水痘、ムンプス、成人用肺炎球菌 	<ul style="list-style-type: none"> • 菌ワクチンの定期接種化 • MMRワクチン、MMRVワクチンの導入 • 乳児期の多価混合ワクチン(DPT-IPV-Hib-HBなど)の開発 • 渡航者用ワクチンの開発 • より有効なインフルエンザワクチンの開発
---	---

II わが国との差異

海外諸国のスケジュールのなかで活用されているワクチンの利点をわが国でも活かせるように、

早期に検討したい事項を表3にまとめた。

おわりに

集団や個人の感染予防はもちろん、グローバル時代を迎えて、海外へ渡航する日本人や日本を訪れる外国人は急増している。わが国でも、そのよ

うな時代の情勢に対応できる予防接種制度が充実し、すべての人がワクチンの恩恵を受けることができるよう願いたい。

Immunogenicity and Safety of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in Japan

Takehiro Togashi, MD,* Masako Yamaji, † Allison Thompson, MD, FAAP, ‡ Peter C. Giardina, PhD, ‡ Masakazu Aizawa, † Scott Patterson, PhD, § William C. Gruber, MD, ‡ and Daniel A. Scott, MD, ‡
on Behalf of the 3003 Study Group

Background: A 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) containing 6 additional serotypes not included in the 7-valent PCV has been developed to broaden protection against *Streptococcus pneumoniae*, which is responsible for over 500,000 deaths annually worldwide in children <5 years of age. This study in Japanese infants evaluated the immunogenicity and safety of PCV13 given subcutaneously, the standard route for infant vaccination in Japan.

Methods: This phase 3, single-arm, open-label study was conducted at 25 sites. Subjects received PCV13 as a 3-dose infant series and a toddler dose. Parents/legal guardians recorded local reactions and systemic events after each vaccination. The proportion of subjects with serotype-specific antipneumococcal polysaccharide immunoglobulin (IgG) antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was calculated before and 1 month after the infant series and toddler dose.

Results: A total of 193 subjects enrolled. The proportion of subjects achieving pneumococcal IgG antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was $\geq 97.2\%$ for all 13 pneumococcal serotypes 1 month after the infant series and 98.9–100% after the toddler dose. IgG geometric mean concentrations were 2.57–14.69 $\mu\text{g/mL}$ after the infant series and 2.06–16.33 $\mu\text{g/mL}$ after the toddler dose. IgG geometric mean concentrations increased from pre- to posttoddler dose by ≥ 2.8 -fold, demonstrating a booster effect. Local reactions and fever were generally mild or moderate in severity.

Conclusions: PCV13 was immunogenic for all serotypes and had a favorable safety profile when administered subcutaneously to Japanese infants. PCV13 should offer broader serotype protection than 7-valent PCV in preventing pneumococcal disease in Japanese children.

Key Words: pneumococcal vaccine, Japan, immunogenicity, safety, pediatric

(*Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 984–989)

Streptococcus pneumoniae causes serious invasive and mucosal infections and is responsible for approximately 541,000 deaths annually worldwide in children <5 years of age.¹ In Japan,

S. pneumoniae caused approximately 15% of cases of bacterial meningitis in children before introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7).² PCV7 has demonstrated efficacy^{3–6} and effectiveness^{7–9} against pneumococcal diseases outside Japan. To broaden protection, a 13-valent PCV (PCV13), which contains 6 additional serotypes (1, 3, 5, 6A, 7F and 19A) in addition to the 7 serotypes in common with PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F), has been developed.

Serotypes included in PCV13 are found in approximately 80–94% of isolates causing invasive pneumococcal disease (IPD) and approximately 56–92% of antibiotic-nonsusceptible isolates from children in Japan.^{10–13} Of note, PCV13 serotype 19A was isolated in 6.3–12.5% of isolates from children with IPD before the introduction of PCV7 in Japan.^{10,12} Studies in Europe, North America and Asia have demonstrated that PCV13 elicits similar immune responses to the 7 common serotypes as those elicited by PCV7, and substantially greater immune responses to the 6 additional serotypes.^{14–22} In addition, early reports suggest that PCV13 is effective in reducing incidence of PCV13 serotype disease and nasopharyngeal carriage.^{23,24} This study in Japanese infants evaluated the immunogenicity and safety of PCV13 given subcutaneously, the standard route for infant vaccination in Japan.

METHODS

Study Design and Population

This phase 3, single-arm, open-label study was conducted at 25 sites in Japan in accordance with the International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice and the ethical principles that have their origins in the Declaration of Helsinki. Subjects were healthy infants aged 2–6 months at enrollment. Exclusion criteria included previous vaccination with pneumococcal vaccine, contraindications to any vaccine-related component, immune deficiency or suppression, history of IPD or serious disorder, receipt of blood products and participation in another investigational or interventional trial. Subjects received PCV13 as a 3-dose infant series and a toddler dose. Dose 1 of the infant series was administered between ages 2 and 6 months; dose 2 and dose 3, ≥ 28 days after dose 1 and dose 2, respectively, but before age 12 months. The toddler dose was administered between ages 12 and 15 months, but ≥ 60 days after dose 3.

Vaccines Administered

PCV13 contains the polysaccharides from the 7 serotypes included in PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F) plus 6 additional serotypes (1, 3, 5, 6A, 7F and 19A), each covalently conjugated to the carrier protein cross-reactive material 197, a nontoxic variant of diphtheria toxin. The vaccine was formulated to contain 2.2 μg of each polysaccharide, except for 4.4 μg of serotype 6B, per 0.5-mL dose. The final formulation contained 5mM succinate buffer, with 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate per 0.5-mL dose, and polysorbate 80 at 0.02% as an excipient. PCV13 was

Accepted for publication March 19, 2013.

From the *Department of Nursing, Sapporo City University, Sapporo; †Pfizer Inc, Tokyo, Japan; ‡Research, Pfizer Inc, Pearl River, NY; and §Research, Pfizer Inc, Collegeville, PA.

Study registered at ClinicalTrials.gov. Study number: NCT00574795.

This study was sponsored by Wyeth, which was acquired by Pfizer Inc in October 2009. Medical writing support was provided by Vicki Schwartz, PhD, at Excerpta Medica and was funded by Pfizer Inc.

M.Y., A.T., P.C.G., M.A., S.P., W.C.G. and D.A.S. are all employees of Pfizer Inc. No honorarium, grant or other form of payment was provided to authors, with the exception of funding needed for the conduct of the study. The authors have no other funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Takehiro Togashi, MD, Sapporo City University, Kita 11 Nishi 13, Chuo-ku, Sapporo 060-0011, Japan. E-mail: t.togashi@scu.ac.jp.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/13/3209-0984

DOI: 10.1097/INF.0b013e318293007e

administered subcutaneously in either arm. No concomitantly administered vaccines were permitted, consistent with the standard of care for infant/childhood immunizations in Japan at the time of the study. Live vaccines could be given ≥ 28 days before PCV13, and nonlive vaccines could be given ≥ 7 days before PCV13; live or nonlive vaccines could be given ≥ 7 days after PCV13.

Immunogenicity Assessment

Blood samples for immunogenicity assessment were obtained before and 1 month after the infant series and toddler dose. Serotype-specific antipneumococcal IgG concentrations were measured using a standardized enzyme-linked immunosorbent assay to measure the concentration of antipolysaccharide binding IgG antibodies.²⁵⁻²⁸ The double-absorption enzyme-linked immunosorbent assay used a cell wall extract containing cell wall polysaccharide plus serotype 22F capsular polysaccharide containing cell wall polysaccharide-2.

Safety Assessment

Parents/legal guardians recorded in an electronic diary the subject's local reactions (redness, swelling and tenderness), systemic events and the use of antipyretic medication for 7 days after each vaccination. Parents/legal guardians used a caliper to measure redness and swelling in units of 1 to >14 , with each caliper unit representing 0.5 cm. Tenderness was recorded as none, present or interfered with limb movement. Systemic events included fever, decreased appetite, irritability, increased sleep, decreased sleep and hives (urticaria). Axillary temperature was measured daily at bedtime or any time fever ($\geq 37.5^\circ\text{C}$) was suspected; the highest temperature each day was to be recorded. Other adverse events (AEs) were also collected at clinic visits, and a paper diary was provided as a memory aid to parents/legal guardians to record information between visits. AEs were collected during the study from the signing of the informed consent form to 1 month postinfant series, and from the toddler dose to the last study visit, 1 month posttoddler dose. Serious AEs (SAEs) were collected throughout the study to the last study visit.

Statistical Analysis Methods

The proportions of subjects with serotype-specific antipneumococcal polysaccharide IgG antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$, the reference antibody concentration for assessment of vaccine efficacy against IPD defined by the World Health Organization,²⁹⁻³¹ were calculated before and 1 month after the infant series (primary endpoint) and toddler dose (secondary endpoint). Exact, unconditional, 2-sided 95% confidence intervals (CIs) on the proportion were calculated. Serotype-specific IgG geometric mean antibody concentrations (GMCs) were assessed before and 1 month after the infant series and the toddler dose (secondary endpoints). Two-sided, 95% CIs were constructed. Geometric mean fold rises were calculated for each serotype based on data obtained before and after the toddler dose.

The evaluable immunogenicity population included all subjects who received all study vaccinations, had blood drawn within the protocol-specified time frames, had ≥ 1 valid and determinate assay result and had no major protocol violations. All subjects who received ≥ 1 dose of PCV13 were included in the safety analysis, which included incidences of local reactions, systemic events and AEs summarized separately for each dose of study vaccine.

RESULTS

Subject Disposition and Demographics

A total of 193 subjects were enrolled in the study (Fig. 1). Of all subjects, 51.8% were male, all were Japanese, and mean age at enrollment was 3.7 months.

Immunogenicity

Infant Series

Before the infant dose, the proportion of subjects with pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was relatively low, ranging from 1.1% (serotype 4) to 50.6% (serotype 19A). One month after the infant series, the proportion of subjects achieving pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was $\geq 97.2\%$ for all 13 pneumococcal serotypes (Tables 1 and 2). IgG GMCs were 0.03 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 4) to 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 19A) before the infant dose and increased substantially to 2.57 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 23F) to 14.69 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 14) 1 month after the infant series (Tables 1 and 2).

Toddler Dose

Before the toddler dose, the proportion of subjects with pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ ranged from 79.2% (serotype 3) to 100% (serotypes 14 and 7F). One month after the toddler dose, the proportion of subjects achieving pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was $\geq 98.9\%$ for all 13 pneumococcal serotypes (Tables 1 and 2). IgG GMCs declined by the time of the toddler dose, but increased substantially from pre- to posttoddler dose for all serotypes. IgG GMCs pretoddler dose ranged from 0.73 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 3) to 5.25 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 14) and from 2.06 $\mu\text{g/mL}$ (serotype 3) to 16.33 $\mu\text{g/mL}$

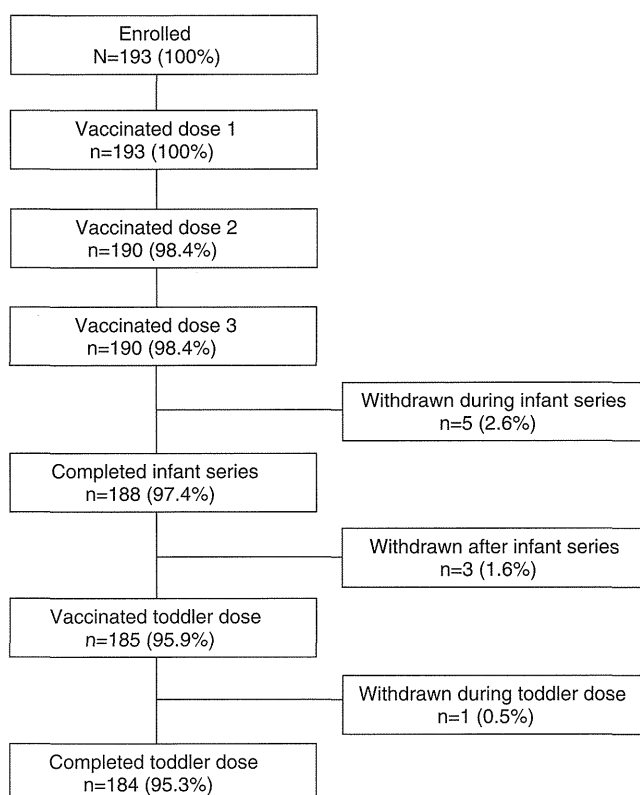


FIGURE 1. Subject disposition.

TABLE 1. Immune Responses to PCV13 Before Vaccination, 1 Month After the Infant Series, Before the Toddler Dose and 1 Month After the Toddler Dose (Evaluable Immunogenicity Population), 7 Serotypes Common to PCV7 and PCV13

	Serotype						
	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
Before infant series							
Proportion of subjects with IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	1.1 (0.1–4.1)	31.2 (24.4–38.7)	5.1 (2.4–9.5)	30.7 (24.0–38.1)	4.0 (1.6–8.1)	13.2 (8.6–19.2)	19.9 (14.3–26.6)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	0.03 (0.02–0.03)	0.22 (0.18–0.25)	0.08 (0.07–0.09)	0.17 (0.14–0.21)	0.06 (0.05–0.07)	0.14 (0.12–0.16)	0.12 (0.10–0.14)
Postinfant series							
Proportion of subjects achieving IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	100 (97.9–100)	98.3 (95.1–99.6)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	97.2 (93.5–99.1)	97.7 (94.3–99.4)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	6.76 (6.02–7.59)	4.77 (4.07–5.59)	3.39 (3.03–3.78)	14.69 (13.26–16.26)	3.68 (3.27–4.14)	5.71 (4.90–6.65)	2.57 (2.21–3.00)
Pretoddler dose							
Proportion of subjects with IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	97.8 (94.3–99.4)	98.9 (96.0–99.9)	94.9 (90.6–97.7)	100 (97.9–100)	89.3 (83.8–93.4)	97.8 (94.3–99.4)	83.0 (76.6–88.2)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	1.68 (1.48–1.90)	2.53 (2.23–2.86)	1.09 (0.97–1.22)	5.25 (4.62–5.97)	0.92 (0.81–1.05)	2.28 (1.95–2.67)	0.90 (0.77–1.05)
Posttoddler dose							
Proportion of subjects achieving IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	98.9 (96.0–100)	98.9 (96.0–100)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	9.70 (8.43–11.17)	14.61 (12.52–17.05)	4.49 (4.00–5.06)	16.33 (14.49–18.41)	6.09 (5.34–6.95)	12.2 (10.37–14.25)	6.55 (5.53–7.75)
IgG GMFR‡ (95% CI)†	5.79 (5.07–6.61)	5.72 (5.01–6.52)	4.13 (3.72–4.60)	3.11 (2.71–3.57)	6.60 (5.83–7.47)	5.34 (4.63–6.17)	7.48 (6.56–8.54)

*Exact 2-sided 95% CIs for % responders are based on the observed proportion of subjects.

†CIs are back transformations of a CI based on the Student *t* distribution for the mean logarithm of the concentrations or the mean fold rises.

‡GMFRs were calculated using all subjects with available data from both the pretoddler dose and posttoddler dose blood draws.

GMFR indicates geometric mean fold rise.

(serotype 14) 1 month after the toddler dose (Tables 1 and 2), with geometric mean fold rises (pre- to posttoddler) ranging from 2.83 (serotype 3) to 7.48 (serotype 23F) (Tables 1 and 2). In addition, IgG GMCs were higher after the toddler dose compared with those after the infant series for 12 serotypes; 95% CIs did not overlap between postinfant series and posttoddler dose for 11 of these 12 serotypes, with the exception of serotype 14. A slight but statistically lower IgG GMC was seen for serotype 3 after the toddler dose compared with results after the infant dose, but the proportion of subjects with pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was not statistically different between the postinfant series and posttoddler dose.

Safety

Local reactions were generally mild or moderate in severity (Table 3). The most commonly reported local reactions were swelling and redness (Table 3). The most commonly reported systemic events were irritability and increased sleep (Table 4). One subject reported severe fever ($>40^\circ\text{C}$) after dose 2. AEs were generally consistent with childhood illnesses and conditions common in this age group. The most common category of AEs was infections and infestations. AEs considered related to study vaccine were generally injection site reactions, which may be related to the subcutaneous route of administration of vaccine. During the infant series, the most common related AEs were redness (10.9%), swelling (8.3%) and diarrhea (5.2%). After the toddler dose, the most common related AEs were injection site redness (9.7%) and fever (2.2%). A total of 30 SAEs were reported for 22 subjects; none was considered related to study vaccine. No subjects died during the study. Three subjects withdrew from the study due to AEs. One subject who withdrew experienced moderate injection site swelling and erythema after each infant dose and mild fever after doses 2 and 3; these AEs were considered related to study vaccine. Two subjects withdrew due to febrile convulsions due to viral exanthema/exanthema subitum ($n = 1$) and upper respiratory tract infection ($n = 1$), which occurred 96 and 113 days, respectively, after vaccination; these SAEs were considered not related to study vaccine.

DISCUSSION

Vaccination with PCV13 elicited strong antipneumococcal IgG responses in Japanese children to all 13 pneumococcal serotypes when measured 1 month after the infant series and 1 month after the toddler dose. These responses were similar to those reported in studies of PCV13 in other Asian populations^{16,21,22} and higher than those reported in other studies of PCV13 in countries outside Asia, including the United States,¹⁵ Germany¹⁴ and Canada.²⁰ The present Japanese study differed from the studies in the United States, Canada and Germany not only in the ethnicity of the subjects but also in aspects of study design, including older age range (up to age 6 months) at enrollment, longer interval between vaccine doses, no concomitant vaccines and subcutaneous administration.^{14,15,20} Of note, the immune responses elicited to the PCV7 serotypes were comparable to those reported in studies in other Asian countries, in which children were vaccinated with PCV7 via intramuscular administration.^{32–35} Subjects in these studies had generally higher levels of immune response to PCV7 than in studies of PCV7 in the United States^{3,36} and Europe,^{4,37} suggesting that responses to PCVs may generally be higher in Asian populations compared with European or North American populations, regardless of the route of administration.

Immune responses increased posttoddler dose compared with postinfant series for all serotypes except serotype 3, reflecting immunological memory. IgG GMCs for serotype 3 after the toddler dose and the infant series had nonoverlapping 95% CIs, but the

TABLE 2. Immune Responses to PVC13 Before Vaccination, 1 Month After the Infant Series, Before the Toddler Dose and 1 Month After the Toddler Dose (Evaluable Immunogenicity Population), 6 Additional Serotypes

	Serotype					
	1	3	5	6A	7F	19A
Before infant series						
Proportion of subjects with IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	3.4 (1.3–7.3)	3.4 (1.3–7.3)	42.9 (35.4–50.5)	31.6 (24.8–39.1)	5.1 (2.4–9.5)	50.6 (42.9–58.2)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	0.05 (0.04–0.05)	0.06 (0.06–0.07)	0.30 (0.27–0.35)	0.24 (0.21–0.28)	0.07 (0.06–0.08)	0.35 (0.31–0.40)
Postinfant series						
Proportion of subjects achieving IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9,100)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	5.11 (4.48–5.82)	2.87 (2.55–3.24)	3.85 (3.42–4.33)	3.77 (3.35–4.25)	5.78 (5.19–6.45)	6.97 (6.25–7.77)
Pretoddler dose						
Proportion of subjects with IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	97.2 (93.6–99.1)	79.2 (72.5–84.9)	98.9 (96.0–99.9)	99.4 (96.9–100)	100 (97.9–100)	99.4 (96.9–100)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	1.54 (1.34–1.77)	0.73 (0.64–0.83)	2.11 (1.88–2.37)	2.21 (1.96–2.49)	2.27 (2.02–2.55)	3.16 (2.76–3.62)
Posttoddler dose						
Proportion of subjects achieving IgG concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI)*	100 (97.9–100)	99.4 (96.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)	100 (97.9–100)
IgG GMC ($\mu\text{g/mL}$) (95% CI)†	9.85 (8.62–11.27)	2.06 (1.83–2.32)	7.31 (6.52–8.20)	11.03 (9.69–12.55)	8.31 (7.39–9.35)	15.97 (14.07–18.13)
IgG GMFR‡ (95% CI)†	6.41 (5.62–7.30)	2.83 (2.53–3.17)	3.46 (3.14–3.81)	4.99 (4.38–5.68)	3.66 (3.27–4.10)	5.05 (4.46–5.72)

*Exact 2-sided 95% CIs for % responders are based on the observed proportion of subjects.

†CIs are back transformations of a CI based on the Student *t* distribution for the mean logarithm of the concentrations or the mean fold rises.

‡GMFRs were calculated using all subjects with available data from both the pretoddler dose and posttoddler dose blood draws.

GMFR indicates geometric mean fold rise.

proportion of subjects with pneumococcal antibody concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ was similar at both time points. Previous studies have also noted similar IgG GMC responses to serotype 3 elicited by PCV13 posttoddler dose compared with those postinfant series.^{14,15} Importantly, responses to serotype 3 as measured by opsonophagocytic activity assays increased from postinfant series to posttoddler dose in both these studies, demonstrating a functional booster response.

Early effectiveness data for PCV13 have begun to be reported. During the first 15 months after introduction of PCV13 in England and Wales, there was a 50% reduction in the incidence of IPD cases caused by the additional serotypes in PCV13 (including the cross-reactive serotype 6C) in children <2 years of age.²³ The vaccine effectiveness of PCV13 against all PCV13 serotypes (including serotype 6C) was 78% (95% CI: -18 to 96)

for children receiving 2 doses at <12 months of age and 73% (95% CI: 29–90) for children receiving 1 dose at ≥ 12 months of age; in addition, significant effectiveness of ≥ 1 dose of PCV13 was demonstrated against PCV13 serotypes 7F (vaccine effectiveness 76%; 95% CI: 21–93) and 19A (vaccine effectiveness 70%; 95% CI: 10–90).²³ Of note, effectiveness of PCV13 against serotype 3 has not yet been demonstrated. It is anticipated that additional studies will provide further information on PCV13 effectiveness in the United States, the United Kingdom and other regions of the world.

PCV13 was well tolerated by subjects in this study. The types of AEs reported were generally consistent with common childhood illnesses and conditions in this age group. In Japan, subcutaneous administration is the standard route for childhood immunization. Local site reactions, particularly redness and swelling, occurred

TABLE 3. Proportion of Subjects Reporting Local Reactions Within 7 Days of Each Dose of PCV13

% (n/N)	Infant Series			Toddler Dose
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	
Tenderness				
Any	13.3 (22/165)	19.9 (31/156)	14.3 (21/147)	18.2 (26/143)
Significant*	0.6 (1/160)	0 (0/152)	0 (0/143)	0 (0/132)
Swelling				
Any	47.2 (83/176)	53.8 (93/173)	53.9 (89/165)	57.1 (93/163)
Mild†	46.0 (80/174)	49.1 (84/171)	50.3 (82/163)	44.2 (68/154)
Moderate†	14.4 (24/167)	28.7 (47/164)	29.3 (44/150)	36.4 (55/151)
Severe†	0 (0/160)	1.3 (2/153)	0.7 (1/143)	2.3 (3/132)
Redness				
Any	74.2 (138/186)	74.4 (134/180)	67.8 (116/171)	68.1 (113/166)
Mild†	68.3 (125/183)	64.8 (116/179)	55.6 (90/162)	53.8 (84/156)
Moderate†	24.7 (42/170)	43.5 (73/168)	38.9 (61/157)	40.6 (63/155)
Severe†	0 (0/160)	1.3 (2/153)	0.7 (1/143)	1.5 (2/132)

*Significant indicates present and interfered with limb movement.

†Mild, 0.5–2.0 cm; moderate, 2.5–7.0 cm; and severe, >7.0 cm.

n/N indicates number of subjects reporting the specific characteristic/number of subjects reporting “yes” for ≥ 1 day or “no” for all days.

TABLE 4. Proportion of Subjects With Systemic Events or Antipyretic Medication Use Within 7 Days of Each Dose of PCV13

Systemic Event or Medication Use, % (n/N)	Infant Series			
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Toddler Dose
Any fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)	32.9 (56/170)	33.1 (54/163)	40.3 (62/154)	50.7 (76/150)
Mild fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ but $\leq 39^{\circ}\text{C}$)	6.7 (11/163)	12.2 (19/156)	10.3 (15/146)	20.4 (28/137)
Moderate fever ($>39^{\circ}\text{C}$ but $\leq 40^{\circ}\text{C}$)	1.2 (2/161)	2.6 (4/153)	2.8 (4/143)	5.3 (7/133)
Severe fever ($>40^{\circ}\text{C}$)	0 (0/160)	0.7 (1/152)	0 (0/143)	0 (0/132)
Decreased appetite	11.7 (19/163)	16.5 (26/158)	9.7 (14/144)	18.1 (25/138)
Irritability	30.6 (52/170)	36.1 (60/166)	23.5 (35/149)	26.4 (37/140)
Increased sleep	40.6 (71/175)	29.4 (47/160)	22.2 (34/153)	24.5 (34/139)
Decreased sleep	21.3 (36/169)	23.1 (37/160)	15.9 (23/145)	12.3 (17/138)
Hives (urticaria)	1.3 (2/160)	1.3 (2/152)	0.7 (1/143)	0 (0/132)
Use of medication to treat symptoms	1.9 (3/160)	6.5 (10/153)	5.5 (8/145)	8.1 (11/135)
Use of medication to prevent symptoms	0.6 (1/160)	3.3 (5/153)	2.1 (3/144)	3.0 (4/134)
Any systemic event*	59.1 (107/181)	60.0 (105/175)	43.7 (69/158)	52.0 (79/152)

*Includes fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$, decreased appetite, irritability, increased sleep, decreased sleep and hives (urticaria).

n/N indicates number of subjects reporting the specific characteristic/number of subjects reporting "yes" for ≥ 1 day or "no" for all days.

at somewhat higher rates in this study compared with studies that administered PCV13 via intramuscular injection.^{14–16} In this study, 47.2–57.1% of subjects had any swelling and 68.1–74.4% had any redness at the injection site, compared with 7.9–44.0% and 15.4–54.4% of subjects, respectively, who received intramuscular injections in other studies.^{14–16} Nevertheless, local reactions in this study were generally mild or moderate, consistent with other published studies.^{14–16}

This was an open-label study that had only 1 treatment arm, so the data on immune response to PCV13 in this population were not directly compared with immune responses to PCV7. However, the substantial increase in responses following the infant series and toddler dose clearly demonstrate the immunogenicity of PCV13 in this population. PCV13 elicited robust immune responses, was well tolerated and had a favorable safety profile when administered subcutaneously to Japanese infants. PCV13 should offer broader serotype protection in preventing pneumococcal disease in Japanese children.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors greatly appreciate and acknowledge the valuable contributions to this study provided by the 3003 study investigators: Hiroshi Sakata, MD (Hokkaido P.W.F.A.C. Asahikawa-Kosei General Hospital, Asahikawa, Hokkaido, Japan), Yutaka Takahashi, MD (KKR Sapporo Medical Center, Sapporo, Hokkaido, Japan), Toru Watanabe, MD (Watanabe Pediatric Allergy Clinic, Sapporo, Hokkaido, Japan), Hirofumi Furuta, MD (Furuta Children's Clinic, Sapporo, Hokkaido, Japan), Tomomichi Kurosaki, MD (Chiba Kaihin Municipal Hospital, Chiba-shi, Chiba, Japan), Satoshi Iwata, MD (National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan), Makoto Inami, MD (Inami Pediatric Clinic, Tokyo, Japan), Masahiko Tsuda, MD (Tsuda Children's Clinic, Tokyo, Japan), Akira Akasawa, MD (National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan), Jun Ishihara, MD (Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan), Masahiro Bamba, MD (Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka, Kanagawa, Japan), Norihisa Koyama, MD (Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Aichi, Japan), Taihei Tanaka, MD (Nagoya Daini Red Cross Hospital, Nagoya, Aichi, Japan), Kenji Sugiyama, MD (Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Mie, Japan), Takashi Nakano, MD (National Hospital Organization Mie Hospital, Tsu, Mie, Japan), Masakazu Inoue, MD (Yamada Red Cross Hospital, Ise, Mie, Japan), Kihei Terada, MD (Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Okayama,

Japan), Kazunobu Ouchi, MD (Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Okayama, Japan), Akihiko Maeda, MD (Kochi Medical School Hospital, Nankoku-shi, Kochi, Japan), Nobuyuki Kodani, MD (Department of Pediatrics, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama City, Japan), Kenji Okada, MD (National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, Fukuoka-shi, Fukuoka, Japan), Kunihisa Shimomura, MD (Shimomura Pediatrics Department, Fukuoka Hospital, Fukuoka, Japan), Mitsuru Fukazawa, MD (Fukazawa Pediatric Clinic, Fukuoka, Fukuoka, Japan), Kohsuke Tasaki, MD (Tasaki Children's Clinic, Fukuoka, Fukuoka, Japan), Yoshiharu Ueda, MD (Ueda Children's Clinic, Maebaru, Fukuoka, Japan) and James Trammel, MSc, of Pharamnet-i3 for programming and statistical analysis.

REFERENCES

- World Health Organization. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. 2012. Available at: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html. Accessed October 17, 2012.
- Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, et al. Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment for bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother*. 2010;16:396–406.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–195.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al.; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403–409.
- Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:779–781.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179–1186.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.
- Vestheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008;26:3277–3281.
- Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal

- disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*. 2010;28:2642–2647.
10. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al.; IPD Surveillance Study Group. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect*. 2010;138:61–68.
 11. Sakai F, Chiba N, Ono A, et al. Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother*. 2011;17:334–340.
 12. Oishi T, Wada A, Chang B, et al. Serotyping and multilocus sequence typing of *Streptococcus pneumoniae* isolates from the blood and posterior nares of Japanese children prior to the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64:341–344.
 13. Sakata H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Kamikawa and Soya subprefecture, Hokkaido, Japan, 2000–2010, before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Chemother*. 2011;17:799–802.
 14. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al.; 006 Study Group. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28:4192–4203.
 15. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al.; 004 Study Group. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010;126:e493–e505.
 16. Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. *Vaccine*. 2012;30:2054–2059.
 17. Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al.; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:866–875.
 18. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e80–e90.
 19. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1017–1026.
 20. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al.; Canadian PCV13 Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:72–77.
 21. Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:266–273.
 22. Amdekar YK, Lalwani SK, Tansey SP, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. Poster presented at: 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 21–24, 2010; Vancouver, British Columbia, Canada. Abstract 1369.
 23. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:9127–9131.
 24. Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:297–301.
 25. Wernette CM, Frasch CE, Madore D, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10:514–519.
 26. Quataert SA, Kirch CS, Wiedl LJ, et al. Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2:590–597.
 27. Quataert SA, Rittenhouse-Olson K, Kirch CS, et al. Assignment of weight-based antibody units for 13 serotypes to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S(f). *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:1064–1069.
 28. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25:3816–3826.
 29. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. *WHO Tech Rep Serv*. 2005;927(Annex 2):64–98.
 30. Feavers I, Knezevic I, Powell M, et al.; WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7–8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine*. 2009;27:3681–3688.
 31. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:129–144.
 32. Shao PL, Lu CY, Chang LY, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Taiwanese infants. *J Formos Med Assoc*. 2004;103:613–617.
 33. Shao PL, Lu CY, Chang LY, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine booster in taiwanese toddlers. *J Formos Med Assoc*. 2006;105:542–549.
 34. Kim NH, Lee J, Lee SJ, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine*. 2007;25:7858–7865.
 35. Lee H, Nahm MH, Burton R, et al. Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:376–381.
 36. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):604–611.
 37. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:108–114.

座談会

わが国の予防接種体制—現在と未来

司会 五十嵐 隆*¹・渡辺 博*²・尾内一信*³・多屋馨子*⁴・小森 貴*⁵ (発言順)

五十嵐(司会) これまでわが国の予防接種体制は世界標準から大きく遅れていました。日本医師会、関連学会、厚生労働省、患者さんの会などの努力で、ようやくインフルエンザ菌 b 型 (Hib)、小児対象の肺炎球菌、ヒトパピローマウイルスに対するワクチンが定期接種化され、また不活化ポリオワクチンも導入され、世界標準に少し近づいた予防接種体制になりつつあります。

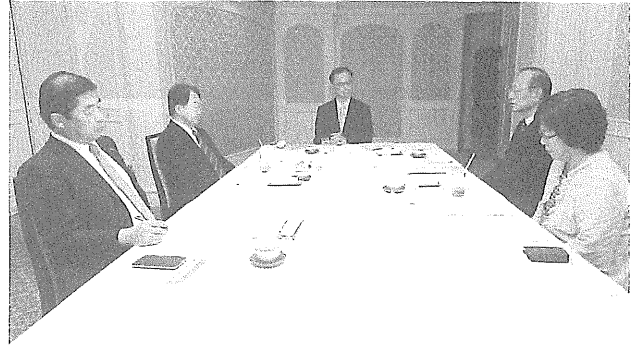
しかしながら、水痘、ムンプス、B 型肝炎ウイルスなどに対するワクチンは定期接種になっていませんので、結果として接種率が低い状況にあります。

この座談会では、わが国の予防接種体制の現状を先進諸国と比較し、問題点あるいは今後の改善点を明らかにしたいと考えています。

■世界的にみたわが国の予防接種体制

五十嵐 はじめに、わが国の予防接種体制が世界的にみてどのような状況にあるかについて、渡辺先生からお話をいただきたいと思えます。

渡辺 2013 年 4 月の予防接種法改正によ



り、日本では小児対象の定期接種ワクチンの種類が少ないという定期接種ワクチン・ギャップの問題は、半分近くが改善されました。具体的には、Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンの 3 種類のワクチンが定期接種に加えられました。

しかし現在、定期接種化が望まれているワクチンには、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、B 型肝炎ワクチン、成人対象の肺炎球菌ワクチン、ロタウイルスワクチンの 5 種類が残されています。また、まだあまり話題には上っていませんが、一度小児の定期接種から外された季節性インフルエンザワクチン

Vaccination policy : Now and future

*¹Takashi Igarashi : National Center for Child Health and Development, *²Hiroshi Watanabe : Department of Pediatrics, University Hospital Mizonokuchi, Teikyo University School of Medicine, *³Kazunobu Ouchi : Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, *⁴Keiko Tanaka-Taya : Division of Immunization Program, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, *⁵Takashi Komori : Japan Medical Association

*¹ 国立成育医療研究センター総長, *² 帝京大学医学部附属溝口病院教授 (小児科), *³ 川崎医科大学主任教授 (小児科),

*⁴ 国立感染症研究所感染症疫学センター第三室室長, *⁵ 日本医師会常任理事, 感染症危機管理対策室室長



五十嵐 隆

に関して、いずれ定期接種化の再検討が必要になるのではないかと考えています。

定期接種ワクチン・ギャップのほかに、日本の予防接種制度には接種を行いにくくする障害がたくさん存在しています。同時接種の問題にしてもまだ行政側から推奨の声は聞こえてきません。

ワクチン接種後、次のワクチンを接種するまでの間隔のとり方に関する制約も接種の推進を妨げています。不活化ワクチンが筋肉内注射できない問題も解決が必要です。これだけ国内の移動は手軽になったなかで、接種場所が基本的に居住地に制約される現状も接種率の向上を妨げています。積極的勧奨中止の処置もきわめて大きなバリアで、定期接種化に伴う恩恵を根こそぎ奪い去るものだと思います。

定期接種で受けられるワクチンの種類がさらに増え、ワクチン接種に関するバリアフリー化も達成されてはじめて、日本の予防接種体制は先進国レベルの世界に誇れるものとなるでしょう。

また、混合ワクチンが少ないため、同時接種を増やさざるをえない現状があり、これも問題です。ただし、混合ワクチンの実用化に

はそれなりの時間が必要です。日本は定期接種ワクチンがまだ増えてきたばかりで、しばらくは待つ必要があるのではないかと思います。

■風疹の流行について

五十嵐 現在、20～40歳くらいまでの成人男性を中心に風疹が流行しています。過去に風疹ワクチンの接種対象者が女子のみだった時期があるために、抗体を有しない男性を中心に感染者がみられているところです。

その結果、いろいろな所から先天性風疹症候群が発生していると報告されています。現状と今後の対応について、渡辺先生、お話をお願いいたします。

渡辺 まず、日本の風疹ワクチン定期接種の歴史を振り返ると、1977年に中学生女子だけを対象とした風疹ワクチンの定期接種が開始されました。1995年に風疹ワクチン定期接種が1歳以降の男女児対象に変更され、同時に小中学生対象のキャッチアップ接種も実施されました。そして、2006年から麻疹・風疹混合ワクチンの定期2回接種が導入されました。

結局、1962年4月以前に出生した男女は、すべて風疹ワクチンが未接種になっています。また、1979年4月以前に出生した男性もすべて風疹ワクチンが未接種です。さらに1979年4月～1987年10月までに出生した男女は、風疹ワクチン定期接種が集団接種から個別接種に変更された影響を受けて、接種率がかなり低い状態になっていたことから、この辺りも感受性者が多くなっています。

次に、先天性風疹症候群についてですが、免疫のない女性が妊娠初期の胎児の器官形成期に風疹に罹患すると、胎児が風疹ウイルスに感染して、出生した児に種々の特有な奇形

が引き起こされる疾患のことを先天性風疹症候群と呼びます。

主な症状は、先天性心疾患、難聴、白内障です。このほかに網膜症、血小板減少、糖尿病、発育遅滞、精神発達遅滞などもみられることがあります。

今後の対応策として、風疹の流行を将来にわたって沈静化させるための根本的な解決策を考えるとすれば、やはりそれは国民全体の風疹に対する免疫力を高めることであり、成人男性を中心とした感受性者に対するワクチン接種しかありません。

ただし、成人層に対するワクチン接種は、接種率が悪くなるおそれが非常に高く、この辺りが問題です。また、感受性者を特定することが困難ですので、接種対象者を考える場合、何らかの工夫が必要と思われます。

さらに成人層に対するワクチン接種キャンペーンを行う場合、風疹ワクチンまたは麻疹・風疹混合ワクチンの生産能力を検討し、小児の第1期・第2期の麻疹・風疹定期接種を圧迫しないような配慮が必要だと思います。もし、在庫不足が避けられない場合には、MMR ワクチンの緊急輸入も考慮する必要があるのではないかと思います。

■ 不活化ポリオワクチンについて

五十嵐 不活化ポリオワクチンがようやく導入されました。その意義と、接種回数わが国では4回となっていますが、はたしてこの4回接種で長期的な抗体維持が得られるかどうかについて、渡辺先生、お話をお願いいたします。

渡辺 不活化ポリオワクチンの意義は何とんでも副反応のVAPP（ワクチン関連麻痺性ポリオ）の危険性がなくなることです。また、cVDPV（circulating vaccine-derived



渡辺 博

poliovirus；ワクチン由来ポリオウイルス）伝播の危険性が減ることも、生ポリオワクチン接種中止の大きなメリットです。

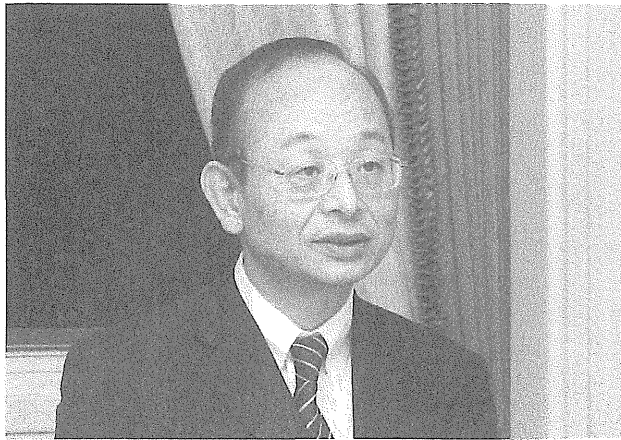
ただし、cVDPVの危険性は、生ポリオワクチン接種中止後3年間くらいは残りますので、日本はまだ中止してから1年程度なので、気が抜けません。しばらくは高いワクチン接種率を維持していく必要があります。

日本における不活化ポリオワクチンの接種回数4回は、比較的標準的な回数で、世界的には4ないし5回が多いようです（表1）。

4回接種のなかでは2+1+1で、最初の年に2回、翌年に1回、約5年後に1回の接種法が多く、5回接種では3+1+1という接種法をとる国が多いようです。日本のように4~6歳児にブースター接種をしない国はあまりありませんが、スペインやマレーシアでは日本とほぼ同様の3+1+0の接種法をとっています。

不活化ポリオワクチンは、効果が長期間保持される優秀なワクチンとの評価をこれまで受けていますが、これは野生型ポリオウイルスから作製された海外の不活化ポリオワクチンの話です。

日本で使用が開始された大阪大学微生物病



尾内一信

研究所および化学及血清療法研究所製の4種混合ワクチンに使用されている不活化ポリオワクチンは、日本で新しく開発されたワクチン株ポリオウイルスから作られた不活化ポリオワクチンで歴史が浅く、これが従来の不活化ポリオワクチンと同様に効果が長期間保持されるかどうかの確認は今後の課題であ

り、現時点ではまだ分かっていません。

日本の新しいポリオワクチンで5回目の接種が必要かどうかは、今後出されていくワクチン接種後成績の追跡調査の情報や、世界のポリオ根絶計画の進行具合で判断されていくことになると思います。

■百日咳患者の増加について

五十嵐 現在、成人の百日咳の患者さんが増えているといわれています。その結果、新生児や乳児の百日咳の患者さんの発生が各地から報告されています。

尾内先生、現状とその理由、今後の対策についてお話をお願いいたします。

尾内 百日咳ワクチンは不活化ワクチンであることから、終生免疫が獲得されず、たとえば日本のように乳幼児期に定期接種を行っている場合には、その後年齢と共に徐々に抗体価が低下していきます。このことから成人

表1 不活化ポリオワクチン接種スケジュール

スケジュール	国
2+1+1	アメリカ
2か月, 4か月, 18か月, 4~6歳	
3か月, 5か月, 11~12か月, 5~6歳	スウェーデン, スロバキア, イタリア, ノルウェー, デンマーク, フィンランド
3か月, 5か月, 12か月, 14歳	アイスランド
2か月, 4か月, 6~18か月, 4~6歳	ギリシャ
3+1+0	スペイン
2か月, 4か月, 6か月, 18か月	
2か月, 3か月, 5か月, 18か月	マレーシア
3+0+1	オーストラリア, アイルランド, ポルトガル, 韓国
2か月, 4か月, 6か月, 4歳	
2か月, 3か月, 4か月, 4~6歳	イギリス
2か月, 4か月, 6か月, 4~6歳	アメリカ
3+1+1	スイス, オーストリア, カナダ, クロアチア, イスラエル, ルーマニア
2か月, 4か月, 6か月, 18か月, 4~6歳	
2か月, 3か月, 4か月, 11~18か月, 5~7歳	ハンガリー, ベルギー, フランス
2か月, 3か月, 4か月, 11~14か月, 9歳	ドイツ
3か月, 4か月, 5か月, 18か月, 10歳	チェコ
3か月, 4か月, 5か月, 12か月, 4歳	オランダ
3か月, 4.5か月, 6か月, 18~24か月, 6~7歳	エストニア, ラトビア, リトアニア

[Plotkin SA, et al (eds) : Vaccines. 6th ed, Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2012 ; 577 より引用]

領域では免疫が低下した人が増加し、百日咳にかかる人が増加します。日本では2000年ぐらいから、成人の百日咳患者が増加し、成人から子どもにうつる家族内感染も徐々に増加してきました。

欧米では1990年代の後半ぐらいから、成人の百日咳患者の増加に関する報告がなされ、成人から新生児や乳児にうつるケースが問題になりました。そこで、米国では2005年に乳幼児用の3種混合ワクチンから、ジフテリアと百日咳の抗原量を少し減らした、どちらかという成人用の3種混合ワクチン(Tdap; tetanus, diphtheria, and acellular pertussis)を作製して、これを推奨するようになりました。推奨している接種年齢は11~12歳であり、またその後は10年ごとに1回接種することを推奨しています。11~12歳のTdap接種推奨から約1年が経過した後に百日咳が減少しはじめ、2008年には1歳以下の百日咳の罹患者が半分以下になり、成人あるいは11~12歳を対象としたTdapが非常に有効であることが分かりました。

日本では11~12歳に相当するところの接種がDTワクチンであり、これには百日咳が含まれていません。2000年から増加してきた成人の百日咳を減らすためには3種混合ワクチンの接種の仕方を再考する必要があります。

厚生労働省の研究班で、乳幼児用の3種混合ワクチンの通常の接種量である0.5mLを0.2mLに減らして接種した場合の有効性・安全性を検討する臨床研究が行われました。0.2mLにおいて欧米で使用している成人用の3種混合ワクチン(Tdap)と成分がほとんど同じであり、十分な有効性と安全性が示されましたので、11~12歳のDTワクチンを乳幼児用の3種混合ワクチン0.2mLに変更



多屋馨子

していく、あるいはその後10年ごとに1回0.2mLの3種混合ワクチンの接種を実施するような対策が今後必要になると思います。

五十嵐 現実に厚生労働省では、今、尾内先生がおっしゃったような施策を実現するような具体的な案があるのでしょうか。

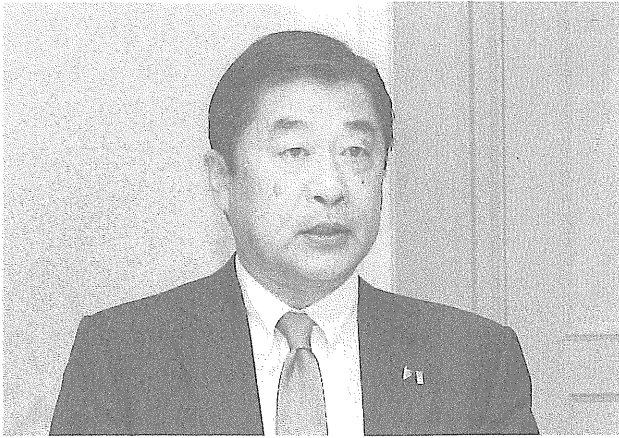
多屋 具体的には存じ上げておりませんが、検討が行われていると聞いています。

五十嵐 今後、具体的な案が作成されることに期待したいと思います。

■同時接種と単独接種について

五十嵐 先ほど渡辺先生が行政側から同時接種を推奨するような声明は出ていないと言われましたが、2011年3月に小児用肺炎球菌ワクチンとHibワクチンを含むワクチン同時接種後の死亡例が報告され、接種を一時的に見合わせた約1か月後に接種を再開するということがあり、依然として医師のなかにも同時接種に対する不安をもっていらっしゃる方が少なくないと思います。

本当に同時接種が単独接種よりもいろいろな合併症を増やしたり、あるいは死亡者を増やすのかについて、現在、多屋先生が中心になって研究が開始されています。多屋先生、



小森 貴

この研究の目的や現在の進捗状況について、お話をいただきたいと思います。

多屋 今、五十嵐先生がおっしゃったように、2011年3月に小児用肺炎球菌ワクチンとHibワクチンを含むワクチンの同時接種後に、乳幼児が死亡したことが報告されたことを受け、厚生労働省は一時小児用肺炎球菌ワクチンとHibワクチンの接種を見合わせることを決めました。

その後、厚生労働省の検討会などで、亡くなられたお子様のいろいろな医療の情報が検討されたり、また海外でこれらのワクチン接種後にどのくらいの頻度で死亡者が出ているかや、ワクチンのロット番号からそのロットの品質に問題がないかどうかについても調べられましたが、両ワクチンの接種と死亡との間に、直接的な明確な因果関係は認められないと考えられるとされたことから、翌月の4月より再開されることとなりました。

しかし、当時日本では、ワクチン接種後の乳幼児の突然死とワクチンとの関連性について検討する研究がありませんでしたので、国内でも同じような研究を行い、多くの保護者の方が心配されている状況を改善していくためにも研究が開始されました。

実際の調査方法としては、日本小児科学会と日本救急医学会の協力を得て、国立感染症研究所が日本小児科学会の設ける小児科専門医研修施設とその関連施設に協力を依頼し、現在、調査が始まっています。

調査には、昨年（2012年）10月に厚生労働省乳幼児突然死症候群研究班により改訂された「乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第2版）」の乳幼児突然死症候群（SIDS）診断のための問診・チェックリストを使用しています。

この用紙にはさまざまな項目の調査内容があり、うつぶせ寝の有無などSIDSとの関連性があるすべての項目のほか、家族の喫煙歴なども含まれていますが、その1つとして昨年の改訂時に「直近1か月間のワクチン歴」の項目が設けられました。

また、この用紙は突然亡くなられたお子様が医療機関に受診されたときに、診療した医師によって書かれ、そして法医あるいは病理解剖を行う医師にそのお子様の今までの状況を連絡するための用紙として使用されています。

この疫学調査は、突然亡くなられたお子様と、月齢や年齢と性別が全く一緒で、同じ医療機関に受診した健康なお子様2人を選び、同じ項目を調査する内容になっています。それぞれの項目で突然亡くなられた場合と、現在健康にされている場合でどのような違いがあるかについて比較検討する研究デザインです。

現在、協力を依頼した医療機関から亡くなられたお子様と健康なお子様の状態に関する資料が国立感染症研究所に送られてきており、これをまとめて結果を出していきたいと思っています。

年間約150人のお子様が無事亡くなられて

いることが分かっていますので、少なくとも200～300人程度の状況が分かるまでしっかりと情報を集め、検討していく予定です。

同時接種か単独接種かについては、これとは別の研究になりますが、実際に子どもたちに同時接種あるいは単独接種がどの程度実施されているかを明らかにするために、都内の保健所に協力していただき、予防接種歴を日付と共に調べました。

1歳半健診のところで過去を振り返って、同じ日の接種の有無を見て同時接種があるかどうかを調査し、今までのスケジュールのなかに1回でも同時接種を組み込んだ方を同時接種群、またすべて1つずつのワクチンを接種した方を単独接種群として振り分けるとほぼ同数でした。

1回でも同時接種が組み込まれていたら同時接種群に振り分けましたので、もう少し同時接種群が多くなることを予想していましたが、調査を実施したときの1歳半健診の時期が、2011年3月に厚生労働省が一時小児用肺炎球菌ワクチンとHibワクチンの接種を見合わせたときから近い時期でしたので、その影響が残っている可能性もあります。現在、2歳ぐらいのお子様では、結果がほぼ同数の状況であることが分かりました。

今回実施しているワクチン接種と乳幼児の突然死に関する疫学調査で、同時接種と単独接種の差が出てくるかどうかについては、結果が集まらないと分かりませんが、まずワクチン接種と乳幼児の突然死に関して何らかの関連があるかどうかということを今回の研究の目的として調査を進めていきたいと思いません。

海外ではいくつかの研究が行われていて、ワクチン接種と乳幼児の突然死に関しては関連がないという研究結果が多く出ています。

五十嵐 研究結果が出るまでに2、3年かかるかもしれませんが、日本からしっかりとデータが出ることを期待していますので、ぜひよろしく願いいたします。

■ヒトパピローマウイルスについて

五十嵐 次に、ヒトパピローマウイルスに対するワクチンがこのたび定期接種化されましたが、対象が若年の女子になっています。このワクチンは将来、この子どもたちが大人になったときにどのような効果が期待されるかについて、多屋先生、お話をお願いいたします。

多屋 ヒトパピローマウイルスには多くの種類がありますが、ヒトパピローマウイルスワクチンに含まれている種類としては、子宮頸がんを含めてがんのリスクとなる16型と18型の2種類のヒトパピローマウイルス様粒子になります。現在、世界では2種類のヒトパピローマウイルスワクチンがあり、2種類共にこの16型と18型が含まれています。

一方、4種類のヒトパピローマウイルスの抗体を作るために開発されたワクチンは、さらに6型と11型のヒトパピローマウイルスに対する抗体を作ることを目的にしていますが、6型と11型は発がん性はなく、良性の疣といわれている尖圭コンジローマなどを起こすことが多いヒトパピローマウイルスといわれています。

現在使われている2種類のワクチンは両方共、16型と18型というハイリスク型のヒトパピローマウイルスに対する抗体を作り、そして一方は、さらに6型と11型のヒトパピローマウイルスに対する抗体を作ることを目的にしています。抗体を高く維持することで、将来ヒトパピローマウイルスに感染しないように予防することを目指したワクチンで