

原著

日本人乳幼児における7価肺炎球菌結合型ワクチンとDTaP同時接種時の安全性、忍容性および免疫原性

岡田賢司¹⁾ 富樫武弘²⁾ 田邊康祐³⁾ 山地雅子³⁾
Michael Pride⁴⁾ Alejandra Gurtman⁴⁾ 吉田瑞樹³⁾ Allison Thompson⁴⁾
William C. Gruber⁴⁾ Daniel A. Scott⁴⁾

要旨 背景：わが国で7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)は、日本人乳幼児での安全性、忍容性、免疫原性の成績に基づき2009年12月に国内での製造販売が薬事法上承認された。その後、PCV7とDTaP同時接種時の安全性、忍容性、免疫原性を評価する無作為化オープン試験を実施した。

方法：生後3~6カ月の健康乳幼児をPCV7+DTaP群またはDTaP群に1:1で無作為に割り付け、4回皮下接種した。初回および追加免疫後1カ月時のDTaPとPCV7に対する免疫応答を評価した。また各ワクチン接種後7日以内の局所反応・全身反応、および有害事象を評価した。

結果：321例(PCV7+DTaP群161例、DTaP群160例)が18施設で組入れられた。初回および追加免疫後で、全被験者のジフテリア・破傷風・百日咳に対する抗体濃度が事前に規定した抗体濃度に達した。PCV7+DTaP群における初回、および追加免疫後の肺炎球菌血清型特異的IgG抗体濃度が事前に規定した抗体濃度に達した被験者の割合は、97.7~100%および99.2~100%であった。PCV7とDTaPを同時接種したときの安全性は良好であり、特別な有害事象は認められなかった。

結論：日本人乳幼児において、PCV7とDTaPの同時接種時の安全性および忍容性は良好であった。また、いずれのワクチンの免疫反応を妨げるものではなかった。

はじめに

肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)は国内外で、市中肺炎、菌血症、髄膜炎および中耳炎を含む小児期の重篤な疾患の主要起炎菌である¹⁾。7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)導入以前、国内の小児における細菌性髄膜炎の約15%は肺

炎球菌が起炎菌であった²⁾。PCV7は、その導入以降、海外に続き国内においても肺炎球菌感染症に対して大きな効果をもたらしている。

日本人乳幼児を対象とした臨床試験において、PCV7単独接種時の安全性、忍容性および免疫原性が示されている³⁾。この試験成績に基づき、国内においてPCV7は2010年2月に導入され、13

Key words : pneumococcal conjugate vaccine, DTaP, concomitant vaccination

- 1) 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野
〔〒814-0193 福岡市早良区田村2-15-1〕
- 2) 札幌市立大学看護学部
- 3) ファイザー株式会社
- 4) ファイザー米国法人ワクチン・リサーチ

表 1 試験参加施設

施設名	治験責任 医師
社団医療法人母恋天使病院	飯塚 進
医療法人社団ふるた小児科クリニック	古田博文
医療法人社団恵幼会わたなべ小児科・ アレルギー科クリニック	渡辺 徹
医療法人社団山中たつる小児科	山中 樹
医療法人社団しぶや医院	渋谷友幸
医療法人社団武光会つばきこどもクリニック	椿 俊和
医療法人社団嗣業の会外房こどもクリニック	黒木春郎
医療法人まつだ小児科クリニック	松田 正
医療法人はぐくみ会はぐくみキッズクリニック	東出 崇
医療法人森友会ももたろうクリニック	森 茂
川崎医科大学附属病院	尾内一信
松山赤十字病院	小谷信行
独立行政法人国立病院機構福岡病院	岡田賢司
高崎小児科医院	高崎好生
医療法人横山小児科医院	横山 隆
医療法人やました小児科医院	山下祐二
医療法人しんどう小児科医院	進藤静生
医療法人きよまつ小児科医院	清松由美

髄肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が導入される 2013 年 10 月までの間、定期接種プログラムに採用された。しかし PCV7 臨床試験では、PCV7 と他のワクチンとの同時接種における免疫原性と安全性の検討は行われていなかった。このため、今回日本人乳幼児を対象とした PCV7 とジフテリア、破傷風および百日せき無菌体ワクチン (DTaP) を同時接種したときの安全性、忍容性および免疫原性を検討する第 4 相無作為化並行群間多施設共同比較試験を実施した。

1. 対象と方法

1. 対象集団と試験デザイン

本試験は国内 18 施設で実施した (表 1)。生後 3~6 カ月の健康乳幼児を対象とし、肺炎球菌および DTaP の接種歴を有する者、ワクチンまたはその構成成分に対するアナフィラキシー反応の既往歴を有する者、ワクチン接種不適当者、免疫不全または免疫抑制状態の者、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の既往歴を有する者、過去 3 カ月以内に血液製剤またはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者および他の臨床試験に参加している者を除外

した。本試験はヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) および国内の規制要件に基づき実施された。本試験は治験実施医療機関の治験審査委員会で承認され、本試験への参加前に被験者からの同意を取得した。

被験者は PCV7+DTaP 群 (同時接種群) または DTaP 群 (単独接種群) のいずれかに 1:1 で無作為に割り付けられ、それぞれ PCV7 と DTaP 同時接種または DTaP 単独接種を 4 回受けた。DTaP 群では初回免疫 (3 回接種) 後および追加免疫後に PCV7 の catch-up 接種 (初回 2 回、追加 1 回) を受けた。ワクチン接種および採血スケジュールを表 2 に示す。

2. ワクチンと接種

PCV7 (プレベナー[®] 水性懸濁皮下注) は無毒性変異ジフテリア毒素 (CRM₁₉₇) に結合した肺炎球菌莢膜多糖体の 7 血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F および 23F) を含む。ワクチン 0.5 ml 当たり各血清型について 2 μg (ただし、血清型 6B については 4 μg) のポリサッカライドが含有され、リン酸アルミニウム 0.125 mg (アルミニウム換算) を含む。PCV7 は左上腕に皮下接種した。

DTaP (DPT “化血研” シリンジ[®]) は、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドおよび無菌体百日咳を含む三種混合ワクチンとして接種されている。ワクチン 0.5 ml 当たり、ジフテリアトキソイドとして 16.7 Lf 以下、破傷風トキソイドとして 26.7 μg 以下 (約 2.5 Lf)、および 2 つの百日咳菌防御抗原 [百日咳毒素 (PT) および線維状赤血球凝集素 (FHA)] として 4 単位以上が含有されている。DTaP は右上腕に皮下接種した。

試験期間中、今回試験に使われたワクチン (試験ワクチン) と他のワクチンとの同時接種、ならびに試験ワクチン以外の PCV, DTaP ワクチンの接種を禁止した。他のワクチンについては、試験ワクチン接種前 7 日間 (不活化ワクチン) または 28 日間 (生ワクチン) および試験ワクチン接種後 7 日間の接種間隔を空けて接種可能とした。

3. 試験の目的

免疫原性の主要目的は、同時接種および単独接種における初回免疫後 1 カ月時における DTaP および PCV7 に含まれる抗原に対する免疫応答の評

表 2 群別のワクチン接種および採血スケジュール

接種間隔	初回免疫			初回免疫後		追加免疫	追加免疫後		
	1回目接種	2回目接種	3回目接種	Catch-up 1回目接種	Catch-up 2回目接種		Catch-up 3回目接種	28~42日	28~42日
						28~42日			
		4~8週	4~8週						
PCV7+DTaP 群 ^a	DTaP PCV7 採血	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
DTaP 群 ^c	DTaP PCV7 採血	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓ ^b	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓

^aPCV および DTaP は同時接種された。

^bワクチン接種前に採血を実施。

^cPCV7 は catch-up 接種として接種された。

価とした。安全性では、同時接種時の局所反応、全身反応およびその他の有害事象の発現割合の検討とした。また免疫原性の副次目的は、追加免疫後1カ月時における同様の抗原に対する免疫応答の評価とした。

4. 免疫原性評価

ジフテリア毒素、破傷風毒素、PT および FHA に対する抗体濃度は、Luminex[®] 法を用いて測定した⁴⁾。血清型特異的抗肺炎球菌免疫グロブリン G (IgG) 濃度は、標準化された酵素免疫測定法 (ELISA) を用いて測定した^{5~8)}。

5. 安全性評価

同時接種群では PCV7 接種部位、単独接種群では DTaP 接種部位における局所反応（発赤、腫脹および圧痛）を評価した。局所反応、全身反応および解熱薬の使用については、ワクチン接種後7日間、被験者の保護者により電子日誌を用いて記録された。また、単独接種群の PCV7 catch-up 接種後についても同様に記録された。圧痛に関しては、「認識可能な圧痛はみられない」、「圧痛がみられる」、「腕の動きが妨げられるような圧痛がみられる」の3カテゴリを用いて記録された。発赤および腫脹は、保護者が測定器具（キャリパー：1キャリパー単位=0.5 cm, 1~>14キャリパー単位）を用いて症状を測定した。全身反応として、発熱、食欲減退、易刺激性、睡眠増加、睡

眠減少、じん麻疹および解熱薬の使用が記録された。体温測定は腋窩で、ワクチン接種後7日間毎日〔就寝時または発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）が疑われた場合は随時〕行い、各日の最高体温を記録した。その他の有害事象は同意取得後から初回免疫後1カ月または2回目の catch-up 接種後1カ月、および追加免疫から最終来院までの期間収集した。重篤な有害事象は試験期間を通して最終来院まで収集した。試験期間中に新規に診断された慢性疾患は、追加免疫の来院時に収集した。

II. 統計解析

1. 被験者数および解析対象集団

主要評価項目である DTaP に含まれる抗原、または各肺炎球菌血清型に対する抗体濃度が事前に規定した抗体濃度に達した被験者の割合を十分な精度を確保して評価するため、各群当たりの必要被験者数を140例とした。免疫原性の解析対象集団である初回免疫（追加免疫）の評価可能免疫原性集団には、割り付けられたすべてのワクチンが接種され、初回免疫後（追加免疫後）28~42日以内に血液検体が採取され、初回免疫後（追加免疫後）、少なくとも一つの測定結果が得られ、治験実施計画書からの重要な逸脱がない全被験者を含めることとした。安全性解析対象集団には、少なくとも1回のワクチン接種を受けた全被験者を含め

た。本試験の解析は記述的要約に基づくものであり、統計的な仮説の検証を目的としなかった。

2. 免疫原性解析

1) ジフテリア・破傷風・百日咳に対する免疫応答

初回免疫前、初回免疫後1カ月時、追加免疫前および追加免疫後1カ月時における各群のDTaPに含まれる抗原に対する抗体濃度が、事前に規定された抗体濃度（ジフテリア 0.1 IU/ml, 破傷風 0.01 IU/ml, PT および FHA 5 EU/ml)⁹⁾に達した被験者の割合（抗体陽性率）およびその両側95%信頼区間（CI）を算出し、同時接種群と単独接種群の割合の差およびその両側95%CIを算出した。またDTaPに含まれる各抗原に対する幾何平均抗体濃度（GMC）およびその両側95%CIを算出し、同時接種群と単独接種群のGMC比およびその両側95%CIを算出した。さらに、追加免疫前後の幾何平均上昇倍率（GMFR）を算出した。

2) PCV7に対する免疫応答

同時接種群の初回免疫前、初回免疫後1カ月時、追加免疫前および追加免疫後1カ月時における血清型特異的IgG抗体濃度が0.35 μg/ml〔世界保健機関（WHO）により規定されたIPDに対するワクチン発症予防効果の評価に用いるIgG抗体濃度の閾値¹⁰⁾〕に達した被験者の割合、およびその両側95%CIを算出した。また、上述の各時点血清型特異的IgG GMC、およびその両側95%CIを算出した。さらに、追加免疫前後のGMFRを算出した。

3. 安全性解析

局所反応、全身反応および有害事象は、接種回ごとに要約した。全身反応は、各群の症状発現者数および割合とともに、同時接種群と単独接種群の割合の差およびその95%CIを要約した。

III. 結 果

1. 被験者の内訳および人口統計学的特性

本試験には日本人健康乳幼児321例が登録された（図）。全登録被験者の50.5%が女児で、登録時の平均年齢は3.9カ月であった。評価可能免疫原性集団における人口統計学的特性は全登録被験者と同様であり、両群間でも同様の分布であった。

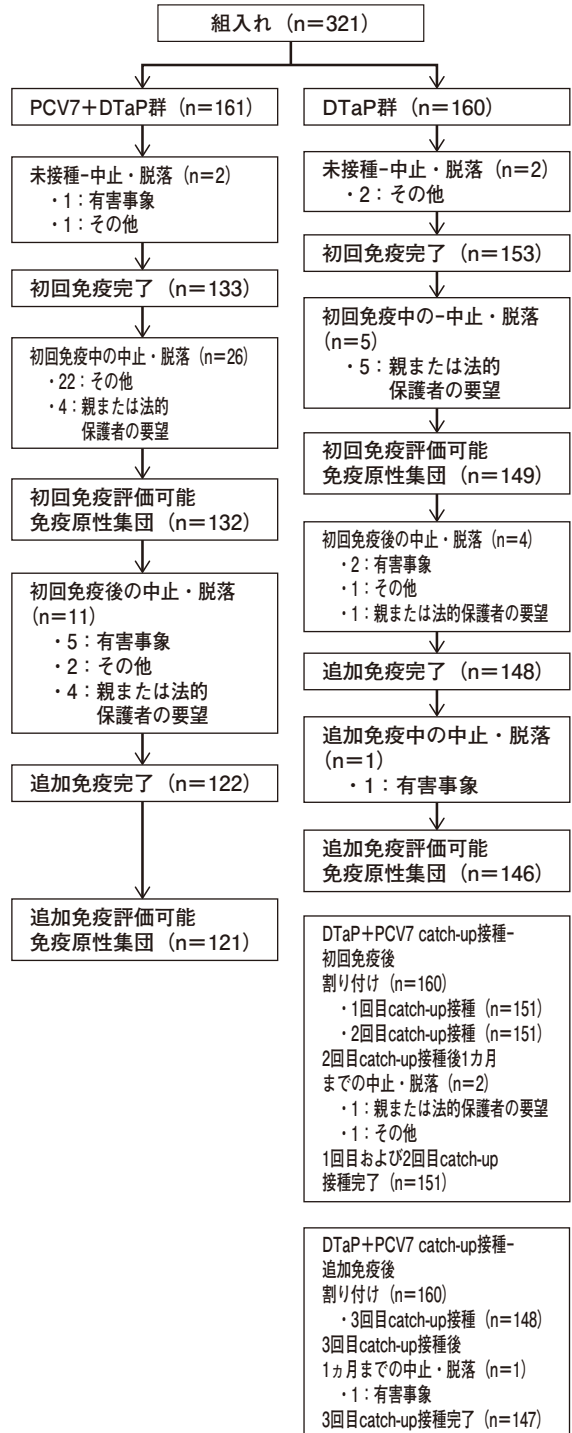


図 被験者の内訳

表 3 ジフテリア・破傷風・百日咳に対する抗体陽性率

DTaP 抗原	PCV7+DTaP				DTaP (Catch-up PCV7)				Group 1-Group 2	
	N ^a	n ^b	%	(95% CI)	N ^a	n ^b	%	(95% CI)	差 ^c	(95% CI)
<u>初回免疫前</u>										
ジフテリア	132	0	0.0	(0.0, 2.8)	148	4	2.7	(0.7, 6.8)	-2.7	(-6.8, 0.2)
破傷風	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	148	148	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-2.8, 2.6)
PT	132	3	2.3	(0.5, 6.5)	148	1	0.7	(0.0, 3.7)	1.6	(-1.7, 5.9)
FHA	132	19	14.4	(8.9, 21.6)	148	24	16.2	(10.7, 23.2)	-1.8	(-10.5, 6.9)
<u>初回免疫後</u>										
ジフテリア	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	149	149	100.0	(97.6, 100.0)	0.0	(-2.8, 2.5)
破傷風	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	149	149	100.0	(97.6, 100.0)	0.0	(-2.8, 2.5)
PT	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	149	149	100.0	(97.6, 100.0)	0.0	(-2.8, 2.5)
FHA	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	149	149	100.0	(97.6, 100.0)	0.0	(-2.8, 2.5)
<u>追加免疫前</u>										
ジフテリア	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	143	97.9	(94.1, 99.6)	2.1	(-1.1, 6.0)
破傷風	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	146	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-3.0, 2.6)
PT	121	120	99.2	(95.5, 100.0)	146	142	97.3	(93.1, 99.2)	1.9	(-2.0, 6.2)
FHA	121	120	99.2	(95.5, 100.0)	146	143	97.9	(94.1, 99.6)	1.2	(-2.6, 5.3)
<u>追加免疫後</u>										
ジフテリア	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	146	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-3.0, 2.6)
破傷風	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	146	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-3.0, 2.6)
PT	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	146	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-3.0, 2.6)
FHA	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	146	146	100.0	(97.5, 100.0)	0.0	(-3.0, 2.6)

CI：信頼区間，DTaP：ジフテリア，破傷風，百日せき混合ワクチン，ELISA：酵素免疫測定法，EU：ELISA units，PT：百日咳毒素，PCV7：7価肺炎球菌結合型ワクチン，FHA：線維状赤血球凝集素
^aN=被験者数。

^bn=事前に規定した抗体濃度(ジフテリア ≥ 0.1 IU/ml，破傷風 ≥ 0.01 IU/ml，百日咳毒素 ≥ 5 EU/ml，百日咳 FHA ≥ 5 EU/ml)に達した被験者数。

^cGroup 1 [PCV7+DTaP]-Group 2 [DTaP (Catch-up PCV7)]の割合 (%)の差。

2. 免疫原性

1) ジフテリア・破傷風・百日咳の免疫応答

ワクチン接種前におけるジフテリア，破傷風，百日咳 (PT および FHA) に対する抗体陽性率は，同時接種群および単独接種群で同様であった。初回免疫後1カ月時では，破傷風を除き，両群ともに全症例で抗体が陽性化した。破傷風については，両群ともワクチン接種前から抗体陽性率は100%であった。追加免疫前では，両群においてジフテリアまたは百日咳 (PT および FHA) に対する抗体価が陰性化した症例が一部認められたが，追加免疫後1カ月時では，この症例も含めて全症例で抗体価は陽性基準以上に上昇した (表3)。また，ワクチン接種前における DTaP 抗原に対する GMC には，両群で差は認められなかった。

ジフテリアに対する GMC は，初回免疫後および追加免疫後では同時接種群で高かったが，破傷風および百日咳 (PT および FHA) に対する GMC に両群で差はなかった。追加免疫後の全 DTaP 抗原に対する GMC は，初回免疫後と比べて両群ともに上昇し，追加免疫の効果が認められた (表4)。

2) 7価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫応答

同時接種群において，ワクチン接種前の肺炎球菌抗原に対する抗体濃度が $0.35 \mu\text{g/ml}$ 以上に達した被験者の割合は，1.5 (血清型 4)~28.0% (血清型 14) の範囲であった。初回免疫後1カ月時に抗体濃度が $0.35 \mu\text{g/ml}$ 以上に達した被験者の割合は，全抗原において 97.7% 以上であった。追加免疫前に抗体濃度が $0.35 \mu\text{g/ml}$ 以上に達した被験者の割合は，89.3 (血清型 23F)~100% (血清

表 4 ジフテリア・破傷風・百日咳に対する幾何平均抗体濃度 (GMC)

DTaP 抗原	PCV7+DTaP			DTaP (Catch-up PCV7)			Group 1/Group 2	
	N ^a	GMC ^b	(95% CI)	N ^a	GMC ^b	(95% CI)	比 ^c	(95% CI)
初回免疫前								
ジフテリア (IU/ml)	132	0.02	(0.02, 0.02)	148	0.02	(0.02, 0.02)	0.91	(0.84, 0.99)
破傷風 (IU/ml)	132	0.04	(0.03, 0.05)	148	0.05	(0.04, 0.05)	0.87	(0.71, 1.08)
PT (EU/ml)	132	0.60	(0.54, 0.67)	148	0.63	(0.57, 0.70)	0.95	(0.82, 1.11)
FHA (EU/ml)	132	2.07	(1.83, 2.35)	148	2.15	(1.93, 2.39)	0.97	(0.82, 1.14)
初回免疫後								
ジフテリア (IU/ml)	132	1.38	(1.27, 1.49)	149	0.99	(0.91, 1.09)	1.39	(1.23, 1.56)
破傷風 (IU/ml)	132	1.91	(1.69, 2.16)	149	2.05	(1.83, 2.29)	0.93	(0.79, 1.10)
PT (EU/ml)	132	76.79	(70.81, 83.28)	149	83.56	(77.54, 90.05)	0.92	(0.82, 1.03)
FHA (EU/ml)	132	72.89	(65.80, 80.74)	149	77.85	(71.01, 85.35)	0.94	(0.82, 1.07)
追加免疫前								
ジフテリア (IU/ml)	121	0.34	(0.31, 0.38)	146	0.33	(0.29, 0.38)	1.03	(0.87, 1.21)
破傷風 (IU/ml)	121	1.38	(1.14, 1.66)	146	1.66	(1.36, 2.01)	0.83	(0.63, 1.09)
PT (EU/ml)	121	29.05	(25.89, 32.59)	146	30.91	(27.27, 35.04)	0.94	(0.79, 1.12)
FHA (EU/ml)	121	30.41	(26.34, 35.10)	146	33.34	(28.84, 38.53)	0.91	(0.74, 1.12)
追加免疫後								
ジフテリア (IU/ml)	121	2.56	(2.35, 2.78)	146	2.14	(1.94, 2.35)	1.20	(1.05, 1.36)
破傷風 (IU/ml)	121	2.53	(2.26, 2.82)	146	3.04	(2.74, 3.38)	0.83	(0.71, 0.97)
PT (EU/ml)	121	106.54	(96.10, 118.12)	146	130.62	(119.60, 142.65)	0.82	(0.71, 0.93)
FHA (EU/ml)	121	120.99	(109.75, 133.39)	146	145.38	(132.41, 159.63)	0.83	(0.73, 0.95)

CI：信頼区間，DTaP：ジフテリア，破傷風，百日せき混合ワクチン，ELISA：酵素免疫測定法，EU：ELISA units，PT：百日咳毒素，GMC：幾何平均抗体濃度，PCV7：7 価肺炎球菌結合型ワクチン，FHA：線維状赤血球凝集素

^aN=被験者数.

^bGMC は，各採血でデータが得られたすべての被験者を用いて算出した.

^cGroup 2 [DTaP (Catch-up PCV7)] に対する Group 1 [PCV7+DTaP] の GMC 比.

型 14) の範囲であった。追加免疫後 1 カ月時に抗体濃度が 0.35 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達した被験者の割合は，全血清型で 99.2% 以上であった (表 5)。GMC は，1 回目接種前から初回免疫後まで，ならびに追加免疫前から追加免疫後までのいずれの期間でも著しく上昇した。追加免疫前の GMC は初回免疫後 (3 回目接種後) と比べて低下していた。追加免疫後 1 カ月時の GMC は，血清型 14 を除く全血清型で初回免疫後 1 カ月時と比べて高かった (表 6)。

3. 安全性

DTaP および PCV7 について，各ワクチン接種後 7 日以内に報告された発赤および腫脹は軽度または中等度であった。PCV7 接種後の発赤および腫脹の発現割合は接種回数を通して同様であった

が，DTaP 接種では 1 回目接種後の発現割合は低く，2 回目接種以降は高かった。圧痛については，重大な圧痛は報告されなかった (表 7)。なお，同時接種群と単独接種群から，それぞれ PCV7 接種部位と DTaP 接種部位の局所反応を収集したことから，両群間の比較検討を行っていない。全身反応全般と軽度の発熱 (37.5°C 以上) が認められた被験者の割合は，同時接種群が単独接種群より高かった。中等度の発熱 (39~40°C) が報告された被験者の割合は，両群ともに低かった。また，高度の発熱 (40°C 以上) が認められた被験者は，2 例のみ (単独接種群の 2 回目接種後の 1 例，同時接種群の追加免疫後の 1 例) であった。各ワクチン接種後に症状を治療するために使用した解熱薬の使用は，両群ともにまれであった。その他の全

表 5 肺炎球菌抗原に対する IgG 抗体濃度が 0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に達した被験者割合 (%) (PCV7+DTaP 群)

血清型	ワクチン群 (割り付け群)															
	PCV7+DTaP															
	1 回目接種前				3 回目接種後				追加免疫前				追加免疫後			
	N ^a	n ^b	%	(95% CI)	N ^a	n ^b	%	(95% CI)	N ^a	n ^b	%	(95% CI)	N ^a	n ^b	%	(95% CI)
4	131	2	1.5	(0.2, 5.4)	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	121	119	98.3	(94.2, 99.8)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)
6B	131	35	26.7	(19.4, 35.2)	132	131	99.2	(95.9, 100.0)	120	116	96.7	(91.7, 99.1)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)
9V	132	15	11.4	(6.5, 18.0)	132	132	100.0	(97.2, 100.0)	121	119	98.3	(94.2, 99.8)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)
14	132	37	28.0	(20.6, 36.5)	132	131	99.2	(95.9, 100.0)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)
18C	132	10	7.6	(3.7, 13.5)	131	130	99.2	(95.8, 100.0)	121	112	92.6	(86.3, 96.5)	121	120	99.2	(95.5, 100.0)
19F	127	9	7.1	(3.3, 13.0)	132	129	97.7	(93.5, 99.5)	120	114	95.0	(89.4, 98.1)	121	120	99.2	(95.5, 100.0)
23F	129	27	20.9	(14.3, 29.0)	131	129	98.5	(94.6, 99.8)	121	108	89.3	(82.3, 94.2)	121	121	100.0	(97.0, 100.0)

CI: 信頼区間, DTaP: ジフテリア, 破傷風, 百日せき混合ワクチン, IgG: 免疫グロブリン G, PCV7: 7 価肺炎球菌結合型ワクチン

^aN=被験者数.

^bn=各血清型に対して抗体濃度が 0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に達した被験者数.

表 6 PCV7+DTaP 群における肺炎球菌抗原に対する IgG 幾何平均抗体濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

血清型	1 回目接種前			3 回目接種後			追加免疫前			追加免疫後		
	N ^a	GMC ^b	(95% CI)	N ^a	GMC ^b	(95% CI)	N ^a	GMC ^b	(95% CI)	N ^a	GMC ^b	(95% CI)
4	131	0.01	(0.01, 0.02)	132	11.82	(10.50, 13.31)	121	1.80	(1.56, 2.09)	121	12.15	(10.35, 14.26)
6B	131	0.18	(0.15, 0.21)	132	4.23	(3.61, 4.97)	120	1.85	(1.57, 2.19)	121	10.66	(8.96, 12.68)
9V	132	0.10	(0.08, 0.12)	132	5.96	(5.37, 6.62)	121	1.48	(1.32, 1.67)	121	6.43	(5.57, 7.42)
14	132	0.14	(0.11, 0.18)	132	16.61	(14.66, 18.81)	121	4.36	(3.85, 4.94)	121	15.83	(13.81, 18.14)
18C	132	0.04	(0.03, 0.05)	131	5.48	(4.76, 6.31)	121	0.95	(0.81, 1.10)	121	6.53	(5.49, 7.76)
19F	127	0.09	(0.08, 0.11)	132	8.85	(7.54, 10.40)	120	1.55	(1.26, 1.91)	121	9.70	(8.15, 11.56)
23F	129	0.14	(0.12, 0.18)	131	4.17	(3.54, 4.91)	121	1.26	(1.06, 1.49)	121	10.17	(8.58, 12.07)

CI: 信頼区間, DTaP: ジフテリア, 破傷風, 百日せき混合ワクチン, GMC: 幾何平均抗体濃度, IgG: 免疫グロブリン G, PCV7: 7 価肺炎球菌結合型ワクチン

^aN=被験者数.

^bGMC は, 各採血でデータが得られたすべての被験者を用いて算出した.

身反応が報告された被験者の割合は, 両群間で差がなかった (表 8).

有害事象の発現割合も両群間で同様であった. 報告された有害事象は全般に, 同一の年齢群でよくみられる小児の疾患および症状と一致していた. ワクチンと関連性があると判断された有害事象 (副反応) は, 接種部位反応が大部分であった. 主な副反応は接種部位発赤および接種部位腫脹であった. 9 例が有害事象により治験を中止し, その内訳は 8 例 (各群 4 例) が熱性けいれん, 1 例 (同時接種群) が川崎病であった. すべての有害事象でワクチンとの関連性は否定された. 合計 32 例

に 42 件の重篤な有害事象が報告された (同時接種群の 23 件, 単独接種群の 19 件) が, いずれもワクチンとの関連性は示されなかった. また, 治験実施期間中に死亡例は認められなかった.

IV. 考 察

2010 年の PCV7 の導入以降, 日本ではワクチンに含まれる血清型による IPD の発生率は著しく減少した¹¹⁾. 日本の定期接種プログラムには小児用ワクチンの同時接種を推奨する事項は含まれていないが, PCV7 と他のワクチンとの同時接種時の安全性および免疫原性のプロファイルが良好で

表 7 ワクチン接種後7日以内にワクチン接種部位に局所反応が報告された被験者割合 (%)

局所反応	PCV7+DTaP (PCV7 接種部位)			追加 免疫 (n ^a =98- 110)	DTaP (DTaP 接種部位)			
	初回免疫				初回免疫			
	1回目 接種 (n ^a =148- 152)	2回目 接種 (n ^a =133- 143)	3回目 接種 (n ^a =118- 126)		1回目 接種 (n ^a =151- 154)	2回目 接種 (n ^a =147- 151)	3回目 接種 (n ^a =138- 145)	追加 免疫 (n ^a =133- 138)
発赤 ^b								
すべて	57.2	64.1	52.8	51.9	14.5	39.3	30.6	32.1
軽度	52.6	58.5	46.3	48.1	12.6	33.3	28.0	28.5
中等度	14.9	32.1	20.0	23.5	2.0	6.8	5.8	7.5
高度	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腫脹 ^b								
すべて	40.3	51.8	44.4	42.6	7.8	30.0	19.4	23.4
軽度	38.3	49.6	42.7	40.7	7.8	28.7	19.4	19.7
中等度	10.1	23.9	11.8	16.2	0.0	6.8	2.2	6.8
高度	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
圧痛 ^c								
すべて	12.2	7.5	5.0	11.1	0.7	4.1	3.6	4.4
重要	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
局所反応全般 ^d	66.4	69.2	61.1	56.4	15.6	45.0	33.1	39.1

DTaP：ジフテリア，破傷風，百日せき混合ワクチン，PCV7：7価肺炎球菌結合型ワクチン

^an：全接種日について“いいえ”，または1日以上“はい”を報告した被験者数。

^b軽度 0.5～2.0 cm，中等度 2.5～7.0 cm，高度 7.0 cm を超える。

^c重要＝四肢の動きを妨げる。

^d局所反応全般＝発赤すべて，腫脹すべて，圧痛すべて。

表 8 ワクチン接種後7日以内に報告された全身反応および解熱薬を使用した被験者の割合

全身反応	PCV7+DTaP			追加 免疫 (n ^a =98- 108)	DTaP			
	初回免疫				初回免疫			
	1回目 接種 (n ^a =148- 154)	2回目 接種 (n ^a =133- 142)	3回目 接種 (n ^a =118- 122)		1回目 接種 (n ^a =151- 153)	2回目 接種 (n ^a =147- 153)	3回目 接種 (n ^a =138- 143)	追加 免疫 (n ^a =132- 138)
発熱								
37.5～39.0℃	18.8	25.4	19.2	34.0	15.8	15.4	14.9	22.2
39.1～40.0℃	2.0	2.2	1.7	5.1	2.0	0.0	0.7	2.3
40.1℃～	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.7	0.0	0.0
食欲減退	8.8	11.9	8.4	9.0	7.9	5.4	6.5	8.3
易刺激性	15.2	19.4	10.2	17.0	9.3	12.1	7.2	9.7
睡眠増加	32.0	19.1	16.0	20.4	25.5	12.8	18.4	15.6
睡眠減少	16.6	17.1	6.7	10.9	15.2	15.2	14.3	7.5
じん麻疹	1.4	3.0	1.7	1.0	0.7	0.0	0.0	0.8
症状治療のため の解熱剤使用	1.4	2.2	1.7	4.1	1.3	2.0	2.2	4.5
全身反応全般 ^b	57.8	53.5	39.3	52.8	48.4	38.6	36.4	39.9

DTaP：ジフテリア，破傷風，百日せき混合ワクチン，PCV7：7価肺炎球菌結合型ワクチン

^an＝全接種日について“いいえ”，または1日以上“はい”を報告した被験者数。

^b37.5℃以上の発熱，食欲減退，易刺激性，睡眠増加，睡眠減少，じん麻疹。

あることは広く知られている¹²⁾。

PCV7 と DTaP の同時皮下接種と、DTaP 単独皮下接種により獲得した DTaP 抗原に対する抗体応答を比較した。DTaP 抗原に対する抗体陽性率は、両群で同様であった。破傷風に対する抗体価は両群ともワクチン接種前から陽性基準以上であり、移行抗体の可能性が考えられた。DTaP 抗原の GMC は、初回免疫後および追加免疫後に著明に上昇した。また PCV7 と DTaP の同時接種においても、PCV7 に対する著明な免疫応答が示された。同時接種群においては、血清型特異的 IgG 抗体濃度が 0.35 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達した被験者の割合は、全血清型について初回免疫後では 97.7% 以上、追加免疫後では 99.2% 以上であった。

DTaP および PCV7 について、各ワクチン接種後 7 日以内に報告された発赤および腫脹の重症度は、すべて軽度および中等度であった。PCV7 の発赤および腫脹の発現割合は接種回を通して同様であったが、DTaP の局所反応と同じく、2 回目接種以降わずかに高くなることも考えられた。また圧痛についても、重大な圧痛は報告されなかった。本試験では PCV7 と DTaP の局所反応を収集する際、接種した腕の間違いを避けるため、同時接種群で PCV7 の局所反応、単独接種群で DTaP の局所反応を収集した。そのため両群間の比較を行っていない。同時接種群において、DTaP 単独群と比べて発熱など全身反応を呈した被験者の割合は高かったが、39°C を超える発熱の発現割合や解熱薬の使用率には差がなく、重症度には差が認められなかった。PCV7 と DTaP の同時接種では、被験者の忍容性は良好であることが示された。また有害事象の種類は、全般に同一の年齢群でよくみられる病気および症状であった。

結論として、本試験の結果は、日本人小児における PCV7 と DTaP を皮下に同時接種することを支持するものであった。同時接種は DTaP に対する免疫応答を妨げず、ジフテリア、破傷風および百日咳抗原に対する防御を示し、DTaP 単独接種と比較しても許容可能と考えられた。DTaP と同時接種したときの PCV7 の肺炎球菌血清型に対する免疫応答の干渉は認められなかった。本試験の結果から、日本人乳幼児において PCV7 と DTaP

の同時接種に対する安全性が示された。

今後、本試験の同時接種時における安全性および免疫原性の臨床データに基づき、小児用ワクチンの同時接種を推奨することにより、さらなるワクチン接種率の上昇につながることを期待される。

V. 制限事項

本試験の制限事項について述べる。初めに、本試験はオープン試験であり、安全性評価においてバイアスを引き起こす可能性があり、また、PCV7 の比較対照はない。しかしながら、本試験で観察された抗体応答および安全性プロファイルは、他のワクチンとの同時接種下で PCV13 と PCV7 を比較した臨床試験において確認されたものと同様であった。加えて、有害事象に対する安全性の追跡調査は追加免疫後 1 カ月時までとした。他の試験では、追加免疫後 6 カ月時の追跡調査を含めて安全性評価を実施している。

利益相反について

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

田邊康祐、山地雅子、Michael Pride、Alejandra Gurtman、吉田瑞樹、Allison Thompson、William C. Gruber および Daniel A. Scott は、ファイザー株式会社社員である。

その他の著者は、日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞：本試験に参加いただいた被験者、治験責任医師、看護師、治験コーディネーター、臨床検査スタッフおよび治験モニターならびにファイザー株式会社の臨床担当者に感謝申しあげる。本試験の治験依頼者はファイザー株式会社であり、本稿作成に助力いただいたメディカルライティング担当者の井槌美奈を含む、本 B1841007 試験に貢献された関係各位に深謝いたします。

文 献

- 1) Musher DM, et al : *Streptococcus pneumoniae* : at the threshold of the 21st century. *Streptococcus pneumoniae* : molecular biology and mecha-

- nisms of disease (Tomasz A, ed). Mary Ann Liebert Inc, New York, 2000, 485-491
- 2) Sakata H, et al : Results of a multicenter survey of diagnosis and treatment of bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 16 : 396-406, 2010
 - 3) 富樫武弘, 他 : 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの接種成績—初回接種および追加接種の免疫原性と安全性—. *感染症誌* 85 (1) : 42-48, 2010
 - 4) van Gageldonk PG, et al : Development and validation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of serum antibodies to *Bordetella pertussis*, diphtheria and tetanus. *J Immunol Methods* 335 (1-2) : 79-89, 2008
 - 5) Wernette CM, et al : Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 10 : 514-519, 2003
 - 6) Quataert SA, et al : Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S. *Clin Diagn Lab Immunol* 2 : 590-597, 1995
 - 7) Quataert SA, 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* 11 : 1064-1069, 2004
 - 8) Siber GR, et al : Estimating the protective concentration of antipneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 25 : 3816-3826, 2007
 - 9) 厚生労働省 : 感染症流行予測調査報告書 (1996, 1998, 2003 年度)
 - 10) World Health Organization : Recommendations to assure the quality, safety, and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Proposed replacement of : TRS 927, Annex 2. Geneva, Switzerland : WHO Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October, 2009
 - 11) Chiba N, et al ; Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group : Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* 19 (4) : 308-315, 2013
 - 12) Nishi J, et al : Prospective safety monitoring of *Haemophilus influenzae* type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan. *Jpn J Infect Dis* 66 (3) : 235-237, 2013

Randomized controlled trial assessing the safety and immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine in Japanese infant

Kenji OKADA¹⁾, Takehiro TOGASHI²⁾, Kousuke TANABE³⁾, Masako YAMAJI³⁾,
Michael PRIDE⁴⁾, Alejandra GURTMAN⁴⁾, Mizuki YOSHIDA³⁾,
Allison THOMPSON⁴⁾, William C. GRUBER⁴⁾, Daniel A. SCOTT⁴⁾

- 1) *Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral & Medical Management Fukuoka Dental College*
- 2) *Sapporo City University School of Nursing*
- 3) *Pfizer Japan Inc*
- 4) *Vaccine Research, Pfizer Inc*

Background : The safety, tolerability, and immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) have been demonstrated in Japanese infants, and PCV7 was licensed in Japan since December 2009. This open-label, randomized, clinical trial was designed to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of PCV7 and diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (DTaP) administered concomitantly to Japanese infants.

Methods : Healthy infants aged 3 to 6 months were randomized 1 : 1 to receive 4 subcutaneous doses of DTaP and PCV7 or DTaP alone. Immune responses to DTaP antigens and PCV7 serotypes were measured 1 month after dose 3 and 1 month after the toddler dose. Local reactions and systemic events were assessed for 7 days after vaccination ; adverse events (AEs) were recorded.

Results : 321 infants (PCV7+DTaP : 161, DTaP : 160) were enrolled at 18 sites. All subjects in both groups achieved the prespecified antibody levels for all the DTaP antigens after both the infant series and the toddler dose. In the PCV7+DTaP group, 97.7% to 100% of subjects achieved the prespecified serotype-specific pneumococcal antibody levels after the infant series and 99.2% to 100% after the toddler dose. PCV7+DTaP was well tolerated. AEs were generally consistent with common childhood illnesses.

Conclusion : Subcutaneous coadministration of PCV7 and DTaP in Japanese infants was safe and well tolerated and did not interfere with immune responses to either vaccine.

(受付 : 2016 年 4 月 4 日, 受理 : 2016 年 10 月 13 日)

* * *