

|  |         |
|--|---------|
| 第14回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会<br>予防接種基本方針部会 ワクチン評価に関する小委員会 | 資料 1 -2 |
| 2019(令和元)年11月13日                                     |         |

|       |
|-------|
| 参考資料1 |
|-------|

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP)

# 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTaP）の審議経過について

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

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

※ 丸数字は、関連するワクチン小委員会の開催回

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

（次頁へ続く）

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

※ 丸数字は、関連するワクチン小委員会の開催回

（前頁から続く）

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

第13回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料5より

# 前回までの検討を踏まえた本日の論点

## 論点 1

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

## 論点 2

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

## 論点 3

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

# 百日せきの概要

## 【臨床症状】

百日せきの潜伏期間は通常7-10日（6-20日）である。

病期はカタル期（1-2週間；感冒症状）、痙咳期（3-6週間；乾性咳嗽と発作性の咳）、回復期（6週間以降）の3つの病期に分けられる。ワクチン未接種の乳幼児が罹患すると重篤化しやすい一方で、成人が罹患した場合の重篤症例はきわめて稀である。

## 【病因】

百日せきの主な病因菌は百日せき菌（*Bordetella pertussis*）であり、グラム陰性、多型性の桿菌である。

百日せき菌は飛沫や直接接触により感染する。基本再生産数（ $R_0$ 、感受性者の集団において1人の患者が感染させる人数）は16-21とされており、感染力は麻疹と同様に強い。

## 【検査】

百日せきの検査診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査がある。

培養検査は特異度は高いが、菌量の多い乳児患者に対しても感度は60%以下と低い。血清学的検査は抗百日せき毒素抗体（抗PT IgG）が測定されるが、WHOでは免疫系が十分に発達していない乳児およびワクチン接種後1年未満の患者には適用できないとされる。日本では遺伝子検査法として、検出感度の高い百日せき菌LAMP法が開発され、2016年11月より健康保険適用となった。

## 【治療】

マクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始5日以内に菌培養が陰性になることが多い。

痙咳期の投与では咳の改善効果は期待できないが、二次感染防止目的に抗菌薬投与が行われる。

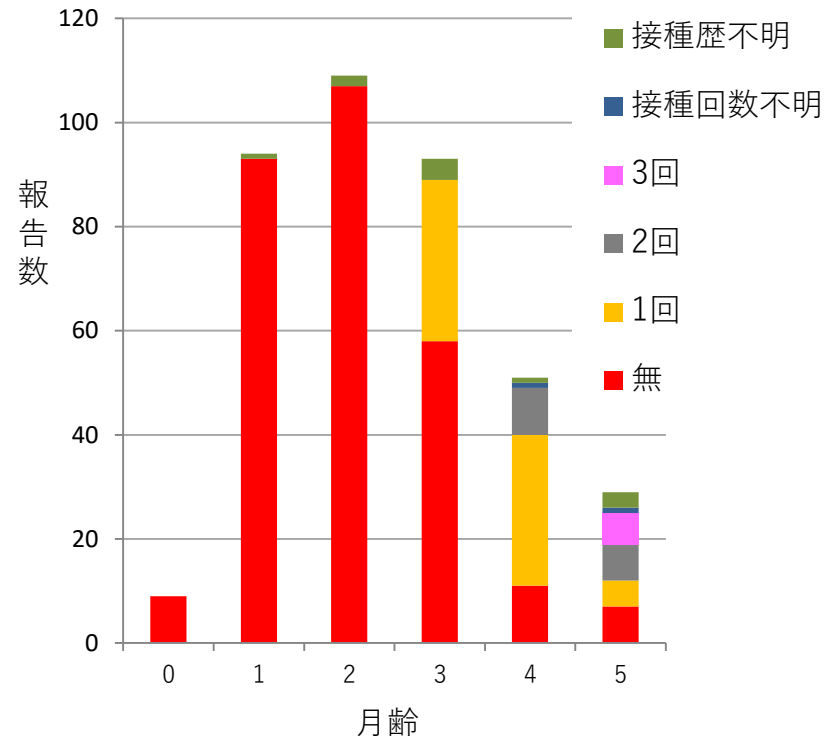
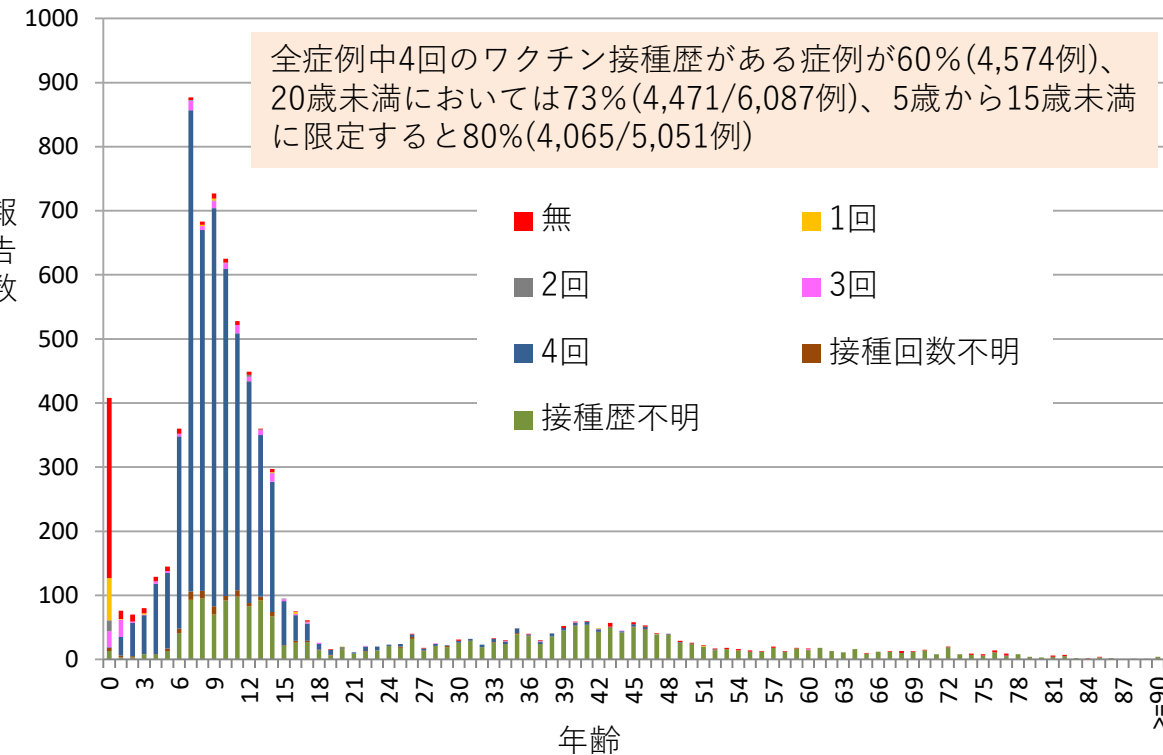
出典：ファクトシート、RedBookより改変

# ① 百日せきの発生状況

- 2019年の発生動向では、6ヶ月未満の乳児期と7歳をピークとする学童期に流行がみられている。
- 乳児期では、百日せき含有ワクチン接種前の児の罹患が多い一方で、学童期では患者の多くはワクチン接種歴が4回であった。

届出ガイドラインの診断基準を満たした百日せき患者症例<sup>(\*)</sup> (n=7,611) の年齢分布 (2019年第1週～第26週)

6か月未満症例の月齢別報告数 (ワクチン接種歴別) (2019年第1週～第26週) (n=385)



感染症発生動向調査(週報)を元に、厚労科研神谷班が作成したもの。  
<sup>(\*)</sup>百日せき 感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)に則った症例のみを抽出  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

## ② 百日せきの重症度

- 国内の報告では、入院症例の多くを乳児が占めており、死亡例は乳児と高齢者にみられた。
- チアノーゼや無呼吸などの重篤な症状は月齢が小さい児に多くみられた。

・ 菅らの報告では、2009-2013年の5年間を対象に6県において15歳未満の百日せき（疑いを含む）入院例について後方視的な調査が実施された。入院症例465人のうち、乳児が86%を占め、人工呼吸管理を要した症例は5.3%であった（死亡例なし）。

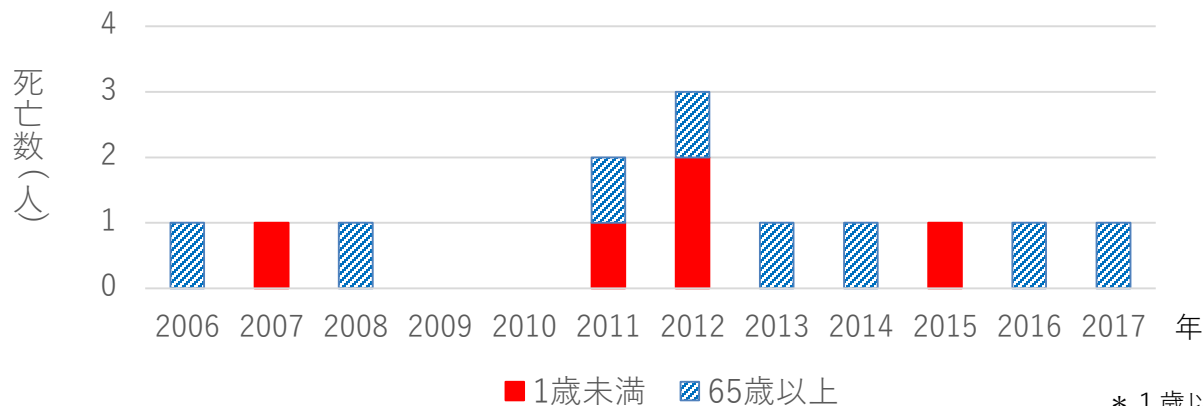
百日せきの発生実態の解明及び新たな百日せきワクチンの開発に資する研究 百日せき小児入院例の後方視的調査  
（厚生労働科学研究委託費）

・ 2018年度の6ヶ月未満症例（530例）の臨床症状では、無呼吸発作が23%、チアノーゼは30%にみられたとされる。

感染症発生動向調査(週報)を元に、  
厚労科研神谷班が作成したデータより

・ 人口動態調査では、2006-2017年の期間で百日せきによる死亡数は13人であり、内訳は1歳未満が5人、65歳以上が8人と報告される。

2006-2017年人口動態統計



\* 1歳以上65歳未満の死亡はなし

### 論点 1

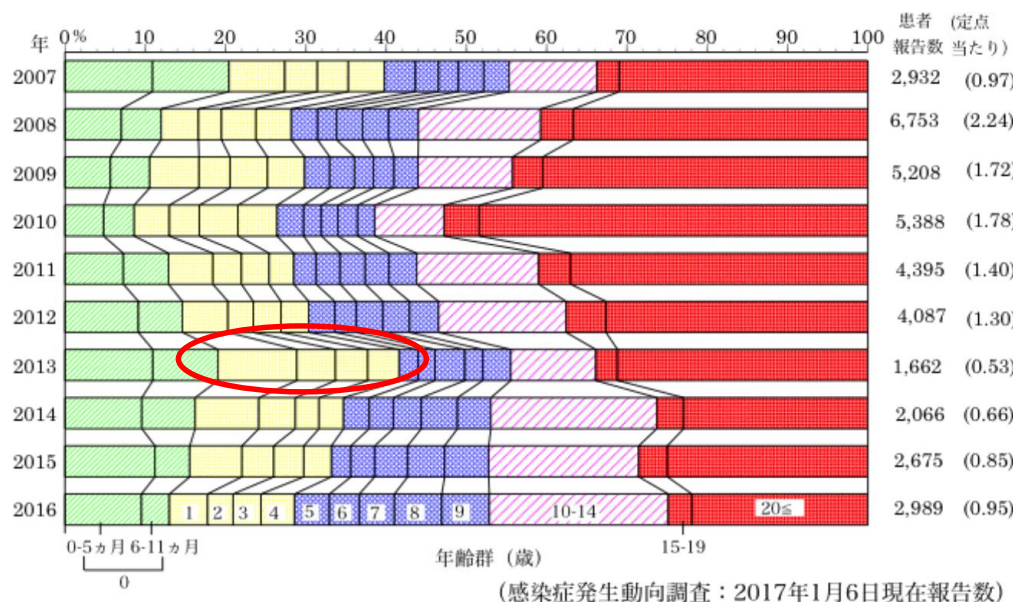
百日せきの発生状況と重症度を踏まえ、百日せきワクチン接種の接種回数を増やす目的は乳児の重症化予防と考えるか、学童期以降の疾病負荷の軽減と考えるか。



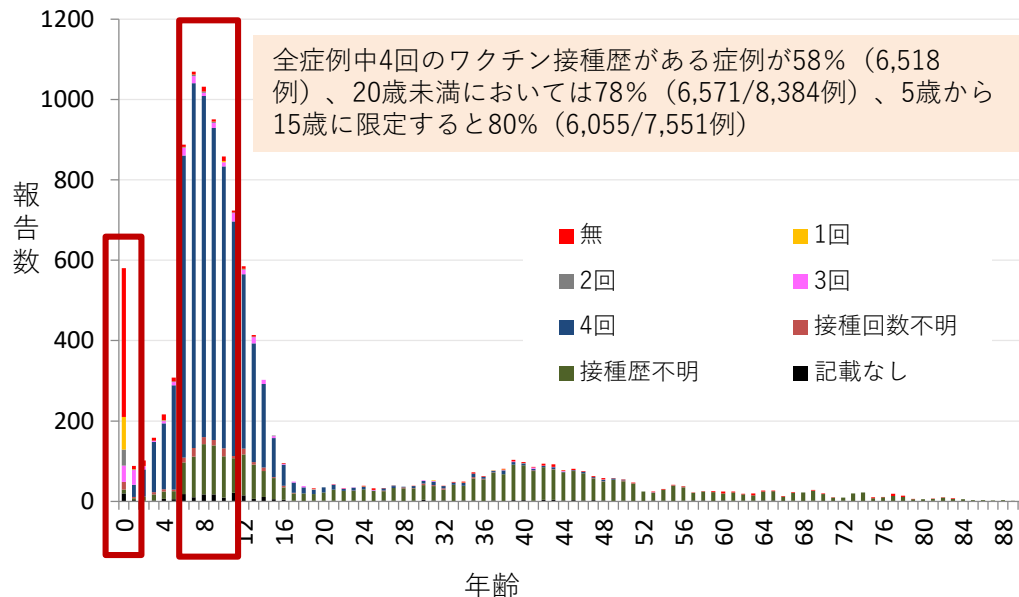
### ③ 百日せき発症年齢の推移

- 2007年から2016年における百日せき患者の年齢分布（定点報告）では、百日せきが流行する年齢層は年度によって変動がみられ、2013年には幼児が占める割合が高く、学童期は低かった。
- 一方、2018年の報告では、7歳を中心とした学童期が占める割合が高かった。

百日せき患者の年齢分布（小児科定点），2007-2016年



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



IASR Vol. 38 p.23-24: 2017年2月号

感染症発生動向調査(週報)を元に、厚労科研神谷班が作成したもの。  
 (\*)百日せき 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) に則った症例のみを抽出  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

## ④ 抗体保有状況と発生動向の関係

- 2013年の百日せきに対する抗体保有率は、ワクチン接種前の乳児期と5歳を中心とした幼児期に低下がみられた。
- 一方、2018年では9歳での抗体保有率が低く、年度により異なる傾向がみられた。
- 発生動向と併せてみると、この2か年では、抗体保有率が低い年代と百日せき患者の発生の多い年度はおおむね一致していた。

年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況, 2013年<sup>※1</sup>

～ 2013年度感染症流行予測調査より～

※1 主に2013年7～9月に採取された血清の測定結果

【2013年度百日咳感受性調査実施都道府県】

北海道, 東京都, 福井県, 愛知県, 愛媛県, 高知県, 福岡県

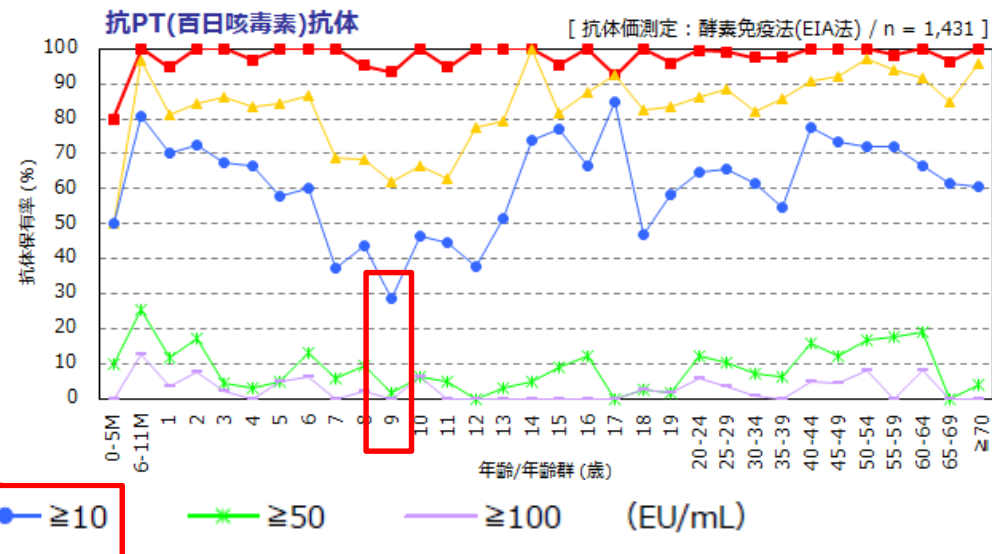
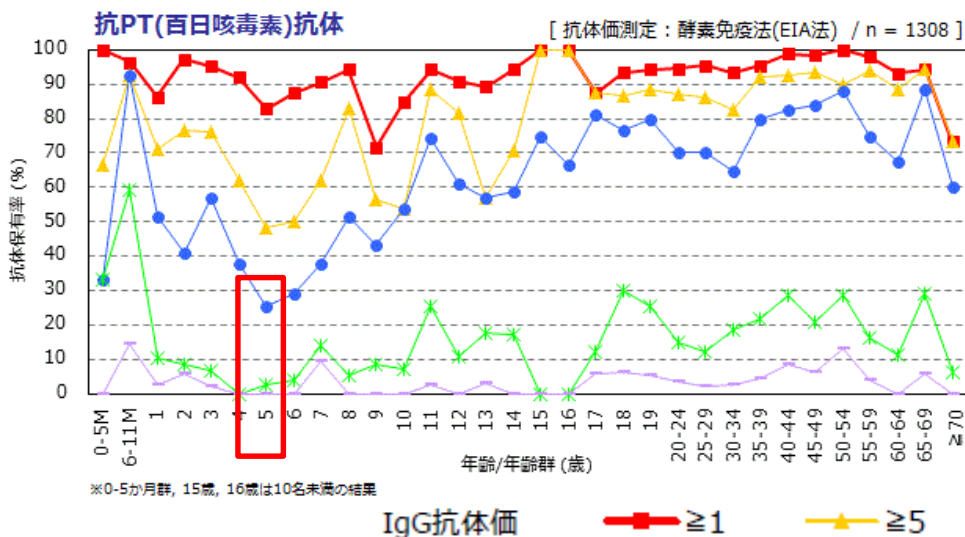
年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況, 2018年<sup>※1</sup>

～ 2018年度感染症流行予測調査より～

※1 主に2018年7～9月に採取された血清の測定結果：2019年5月現在暫定値

【2018年度百日咳感受性調査実施都道府県】

北海道, 東京都, 富山県, 福井県, 愛知県, 愛媛県, 高知県



## ⑤ 各国の百日せきワクチン接種スケジュール

- 日本での百日せきワクチン接種は初回接種として生後3ヶ月より3回、小児期の追加接種として18ヶ月で1回実施されている。
- 海外では、日本で接種されている年齢に加え、小児期や青年期での更なる追加接種を推奨している国や、妊娠時の接種を推奨している国もあり、各国の対応にはばらつきがみられる。

### 各国の百日せき含有ワクチンスケジュール

| 国名      | 初回接種           | 小児期追加接種 |             | 青年/成人でのTdap接種 | 妊娠時Tdap推奨 |
|---------|----------------|---------|-------------|---------------|-----------|
| 日本      | 3, 4, 5-11か月   | 18か月    | —           | —             | —         |
| オーストラリア | 2, 4, 6 か月     | 18か月    | 4歳          | 10-15 歳       | ○         |
| カナダ     | 2, 4, 6 か月     | 18か月    | 4-6 歳       | 14-16 歳       | ○         |
| デンマーク   | 3, 5, 12 か月    | —       | 5歳          | —             | —         |
| フランス    | 2, 4, 11 か月    | —       | 6歳          | 11-13歳、25歳    | —         |
| ドイツ     | 2, 3, 4 か月     | 11-14か月 | 5-6歳(TdaP)  | 9-17歳         | —         |
| メキシコ    | 2, 4, 6か月      | 15-18か月 | 4 -6歳(DTwP) | —             | ○         |
| ノルウェー   | 3, 5, 11-12 か月 | —       | 6-8歳        | 15 歳          | —         |
| シンガポール  | 3, 4, 5 か月     | 18か月    | —           | 10-11 歳       | ○         |
| 英国      | 2. 3. 4 か月     | —       | 3-5歳        | —             | ○         |
| 米国      | 2, 4, 6 か月     | 15-18か月 | 4-6 歳       | 11-12歳        | ○         |

## ⑥ 乳児への百日せきの感染経路（日本）

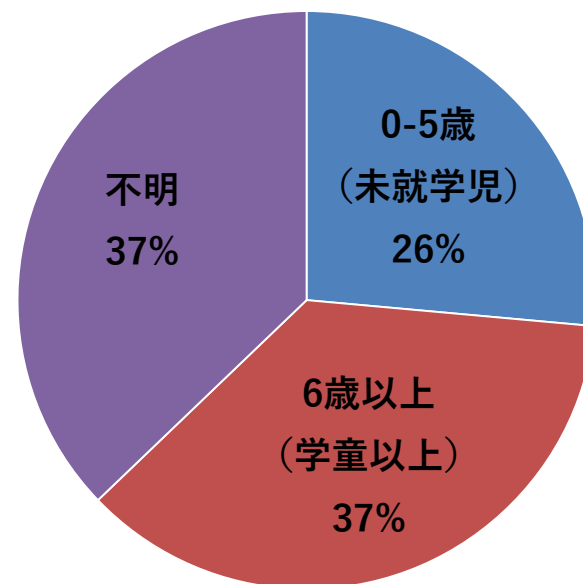
- 6ヶ月未満の百日せき患者の推定感染経路は両親、同胞がそれぞれ3-4割を占めていた。
- 感染源となった同胞には、4回目のワクチンを接種してから3年程度である5歳以下の小児も含まれており、必ずしも百日せきワクチンの効果が持続しないことが考えられた。

6か月未満症例の感染経路（2018第1週～第52週）（n=530）

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

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

同胞からの感染の年齢別内訳



※※ 推定感染経路の同胞のうち、38例が兄弟複数（計79名）に症状あり

## ⑦ 小児期及び青年期におけるワクチンの有効性・安全性について

- 国内で接種されている阪大微研の百日せきワクチンと、国内及び海外臨床試験において、小児期及び青年期の追加接種による抗体価の上昇が報告されている。また、いずれの臨床試験においても、ワクチンに関連する重篤な有害事象は認められなかった。

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

## ⑧ 百日せきワクチンによる集団免疫効果について

- 米国CDCの見解では、無細胞百日せきワクチンにおける集団免疫効果は期待できない可能性があるとされている。
- 他方、いくつかの論文では接種者以外の年齢層で百日せき患者が減少されたことが報告されている。

### <集団免疫効果に関するCDCの見解>

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) では百日せきの集団免疫効果に関して下記のように記載されており、効果は限定的とされる。

「百日咳から人々を守るには集団免疫効果には期待できない。理由として、百日咳が容易に蔓延する、ワクチンの効果は経時的に下がる、無細胞百日せきワクチンは百日せき菌の保菌や蔓延を防ぐことができない可能性がある、とされている。ワクチンは百日せきを予防する最も効果的な方法であり、自分自身を守るために百日せきワクチンを接種することが重要である。」

<https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html>

### <集団免疫効果について>

カナダの報告では、2001年にTdapを14-16歳を対象を開始した。実験室診断された百日せきの罹患率は1997年-2000年で7.2/10,000であったが、2004年には0.2/10,000へ減少した。また、1歳未満の患者数も減少が認められた。

Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Sep-Oct; 16(5): 271-274.

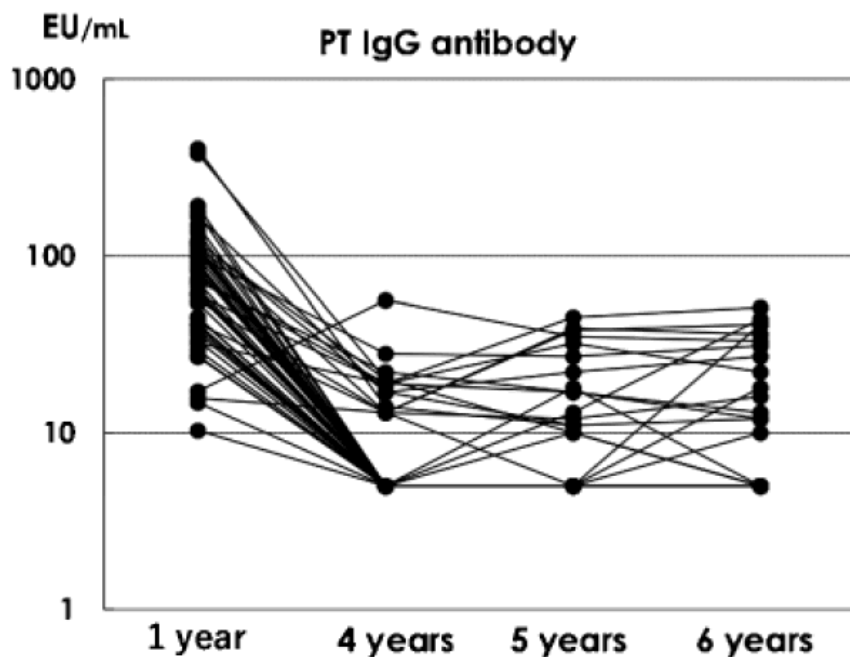


## ⑨ 百日せきワクチンの持続期間

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

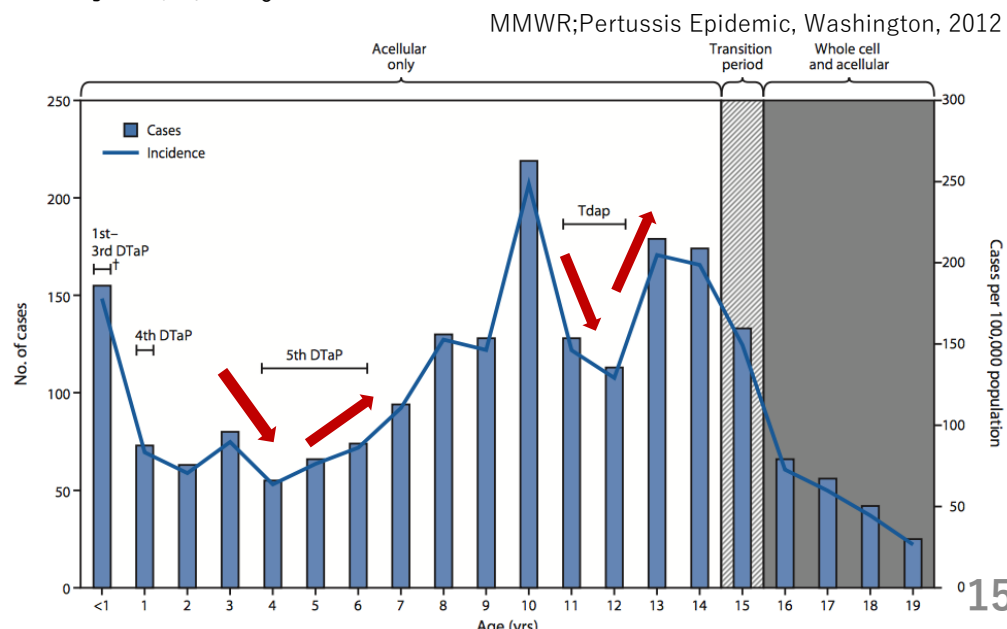
### DPT-IPV接種後のPT IgG抗体値の推移

- ・ 日本においてDPT-IPV 4回接種後の抗体価推移を見た報告では、接種3年後の4歳時の抗体陽性率は31.9%と低下を認めた。  
(カットオフ値; 抗PT-IgG抗体>10EU/ml)  
Jpn J Infect Dis. 2019 Jan 23;72(1):49-52



### 持続期間に関する報告

- ・ 2012年のワシントン州の百日せき流行時に行われた研究では、Tdap接種後1年間のVaccine Effectivenessは73%(95%CI; 60-82%)だが、その後の2-4年間では34%(95%CI; -0.03-58%)に低下したと報告される。  
Pediatrics. 2015 Jun;135(6):981-9.
- ・ 上記と同流行時の年齢別症例数の報告では、DTaPまたはTdapワクチン接種後の患者数は減少するが、2-3年後には再度増加(矢印)が見られることより、ワクチンの効果が早期に低下すると考えられた。



# ⑩ 百日せきワクチン追加による流行の変化

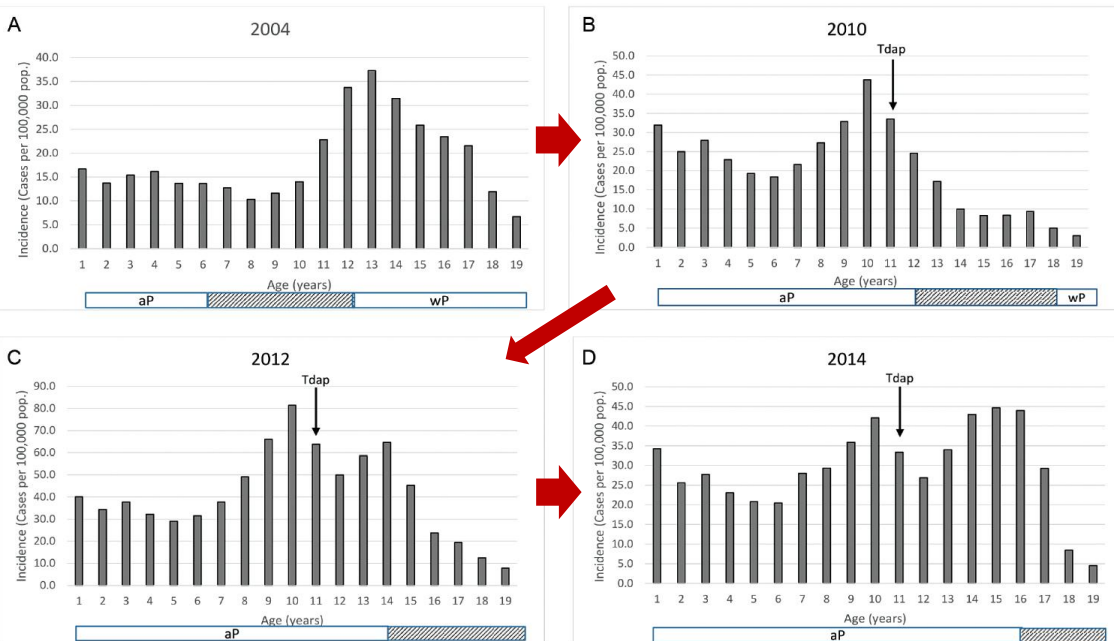
- 米国では2005年に11歳へのTdap接種が導入され、接種した年齢での一時的な発生数の減少がみられたが、その後、より高い年齢層での発生数の増加がみられた。
- スイスでは、百日せきワクチンの追加接種により流行がより年長にずれることが報告された。

## 米国の百日せきワクチン追加前後の患者数の比較

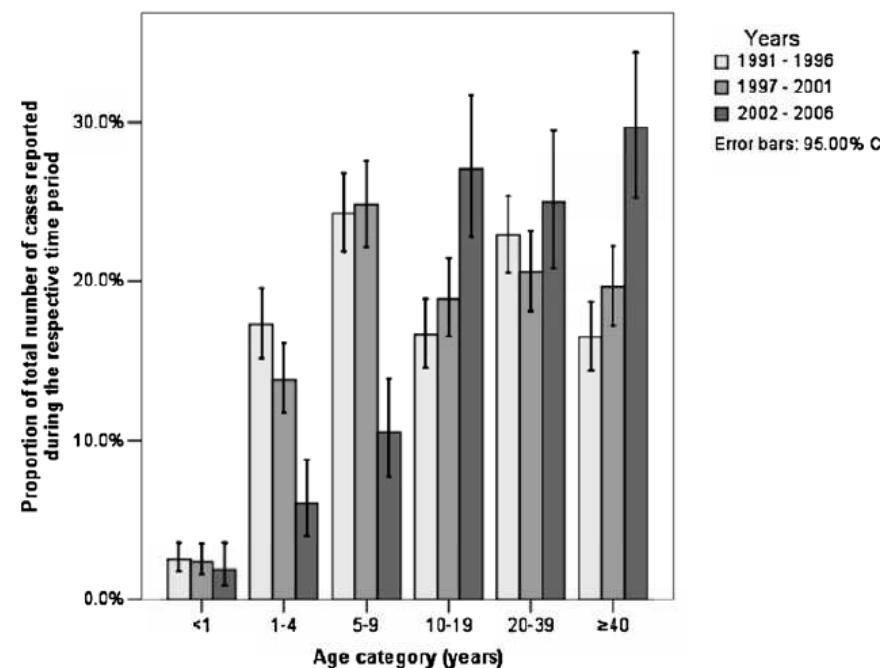
2005年に11-12歳に対してTdapが導入された。導入後は患者数の減少が見られたが、その後より年長での患者数の増加が見られた。

## スイスの百日せきワクチン追加前後の患者数の比較

1996年に百日せきワクチン5回目(4-7歳)接種を追加したが、その後、10歳以降へ流行の移動がみられた。



Clin Infect Dis. 2019 May 2;68(10):1634-1640



Vaccine. 2011 Mar 3;29(11):2058-65



## ⑪ 妊婦へのTdap接種の有効性・安全性

- 海外では乳児の百日せき罹患を予防するため、妊婦に対するTdapの接種を推奨している国もある。
- 妊婦へのTdap接種による乳児の百日せき予防効果は多く報告されている。
- 日本では海外のTdapは承認されておらず、日本で使用可能なDTaP製剤の有効性は確立されていない。

### 他国の状況

米国CDCは小児の定期接種として百日せき含有ワクチンの5回接種が推奨してきた。5回接種の推奨前は7-10歳に流行のピークを認めたが、2004年頃から流行は10代にシフトした。2006年にACIPが11-18歳へのTdapの接種を推奨したが、接種直後の年齢層の患者数は少ないが、2-3年後に患者の集積が認められた。2011年にACIPは、ハイリスク者である0歳児を守るために、妊婦、乳児の世話をする機会がある成人、医療従事者へのTdapを推奨した。妊婦への接種推奨はイギリスやオーストラリアなどの各国でも行われている。

(ファクトシートより)

### ワクチンの有効性・安全性

- ・ 2012年から2013年にイギリスに行われた妊婦へのTdap接種の効果を評価するケースコントロール研究では、Vaccine effectivenessは90%以上と報告されている。  
Clin Infect Dis. 2015 Feb 1;60(3):333-7
- ・ 2013年にニュージーランドで行われた、妊娠28-38週にTdapを接種した妊婦から生まれた新生児403例を1年間追跡した研究では、出生時や健診時に異常は認められなかった。追跡期間中に百日せきの流行を認めたが百日せきの罹患例は見られなかった。  
BMJ Open. 2016; 6(1): e009536
- ・ イギリスで行われた妊婦に対するTdapの安全性に関する研究では、母体へのTdap接種により母体または新生児の死亡、子癇発作、出血、胎児仮死、子宮破裂、前置胎盤、帝王切開、低出生体重児、児の腎不全の危険性をリスクは上昇しないと報告された。  
BMJ. 2014; 349: g4219.
- ・ 日本ではTdapは承認されていない。日本で使用できるDTaP（トリビック）は妊婦への安全性や有効性は確立されていない。

## 【資料のポイント】

- ・ 最近の報告では百日せきは乳児と学童期に多く、乳児では重症化しやすい。
- ・ 年度により流行する年齢層が異なる傾向があり、流行は抗体保有率の低い年代と概ね一致する。
- ・ 日本では乳児期に3回、1歳代に1回追加接種がされているが、就学前の追加を行う国も多い。
- ・ 6ヶ月未満の乳児への推定感染源は両親と同胞がそれぞれ3-4割を占める。
- ・ 無細胞型百日せきワクチンの持続期間は数年と短く、集団免疫効果は低いとされる。
- ・ ある年齢で追加接種を行うと、流行がより高い年齢層へずれる傾向が見られる。
- ・ 乳児の重症化予防に対して、海外において、妊婦へのTdap接種により効果があるとの報告がある。



### 論点 2

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

### 論点 3

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