

原 著

# 4種混合ワクチンおよびHibワクチンから 5種混合ワクチンへの切り替えに関する互換性研究

田 中 敏 博<sup>1</sup>  
瀧 本 朋 子<sup>2</sup>  
坂 田 葉 子<sup>3</sup>  
西 田 大 祐<sup>4</sup>  
原 拓 磨<sup>5</sup>

## 要 旨

2024年4月から5種混合ワクチン（5混）がわが国の定期接種に組み入れられた。4種混合ワクチンとHibワクチン（4混+Hib）で定期接種を開始し、途中で5混に切り替えた場合の臨床的なデータは限定的である。初回免疫として4混+Hibを3回接種済みの生後10カ月以上60カ月未満の乳幼児を対象に、追加免疫として5混（ゴービック）を接種したグループと4混+Hib（テトラビックおよびアクトヒブ<sup>®</sup>）を同時接種したグループでHibに関する免疫原性（抗PRP抗体）と安全性を比較し、互換性を確認した。5混接種グループ21人と4混+Hib接種グループ20人での接種4～6週間後のHibに対する長期の発症防御レベル（ $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上）の抗体保有率は、いずれも100%であった。抗PRP抗体の幾何平均抗体価はそれぞれ $72.913\mu\text{g}/\text{mL}$ と $30.292\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、いずれのグループも良好な抗体価の上昇が確認された。研究薬接種後の副反応の発現率はそれぞれ52.4%と52.2%と同程度であり、重篤な有害事象の発現はなかった。以上の結果から、ゴービックは4混+Hibと互換性があり、両者を定期接種の途中で切り替えることに特段の懸念はないと考える。

1：JA静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科    2：医療法人高僚会 たきもとこどもクリニック

3：医療法人社団 丘のうねこどもクリニック    4：にしだこどもクリニック

5：医療法人社団皆誠会 はらこどもクリニック

責任著者連絡先：JA静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科 田中敏博

〒420-8623 静岡市葵区北番町23番地

Tel：054-271-7177 Fax：054-273-2184

E-mail：toshihiro.tanaka.ksz@shizuokakouseiren.jp

キーワード：5種混合ワクチン，ゴービック，4種混合ワクチン，Hibワクチン，抗PRP抗体，互換性，観察研究

## 背景

わが国では、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型（以下、Hib）ワクチンが2007年に製造販売承認されて以降、多くのワクチンが新たに認可され、予防接種法に基づく小児期の定期接種に組み入れられてきた<sup>1)</sup>。その結果、ワクチンで予防可能な疾患（vaccine preventable diseases：VPDs）への対策は充実度を増している。一方で、ワクチンの種類と接種回数は大幅に増加し、接種に伴う痛みの回数の増加は児本人に、接種を目的とした受診機会の増加は保護者に、実質的な負担増となる。その解決のための一助として、海外では一般的であった同時接種が普及し、わが国においても開発優先度の高いワクチンとして混合化が進められてきた<sup>2)</sup>。

2023年3月、わが国最初の5種混合ワクチン（以下、5混）としてゴービック水性懸濁注シリンジ〔以下、ゴービック、一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、阪大微研）、香川県観音寺市〕が承認された。ゴービックは、4種混合ワクチン（以下、4混）であるテトラビック皮下注シリンジ（以下、テトラビック、阪大微研）の有効成分（ジフテリアトキソイド、百日せき、破傷風トキソイド、不活化ポリオ）に、Hibの成分（CRM<sub>197</sub>をキャリアタンパク質とするHib-CRM<sub>197</sub>結合体）を混合した、用時調製不要なプレフィルドシリンジ製剤である<sup>3,4)</sup>。また、皮下接種で実施した国内第Ⅲ相評価者盲検実薬対照臨床試験（BK1310-J03試験）および筋肉内接種で実施した国内第Ⅲ相非盲検非対照臨床試験（BK1310-J02試験）において、免疫原性および安全性が確認されたことから<sup>3,4)</sup>、従来の皮下接種に加えて筋肉内接種も可能である<sup>3)</sup>。

2024年4月、小児期の新たな定期接種として、5混が導入された<sup>5)</sup>。標準的に、4混とHibワクチン（以下、4混+Hib）は、生後2カ月から接種を開始し、初回免疫として約1カ月

間隔で3回接種した後、追加免疫として1歳代に1回接種することが推奨されている<sup>6)</sup>。特に、初回免疫から追加免疫までは約半年から1年程度接種間隔が空くことから、2024年3月以前に4混+Hibの接種を開始し、4月以降に定期接種としての計4回のうち、残りの回数の接種を予定している乳幼児は一定数存在する。厚生労働省からは、既接種分と同一種類のワクチンで残りの接種を進めることが原則である旨、通達されている<sup>5)</sup>が、途中から4混+Hibを5混に切り替えて接種できれば、児の痛みと保護者の受診にかかる負担、さらには医療機関の業務負荷が低減される。また、被接種者の転居や接種を受ける医療機関の製品の採用状況、さらには製品の供給状況などによって同一種類のワクチンでの接種が困難となり、4混+Hibを5混に切り替えて接種せざるを得ない場面が生じることも想定される。

現時点では、4混+Hibを5混に切り替えて接種を継続することに関する免疫原性および安全性の臨床的なデータは限定的である<sup>7)</sup>。Hibのキャリアタンパク質について、アクトヒブ<sup>®</sup>（以下、アクトヒブ、サノフィ株式会社、東京都新宿区）では破傷風トキソイドが用いられている<sup>8)</sup>が、ゴービックでは無毒性変異ジフテリア毒素（CRM<sub>197</sub>）が用いられており<sup>3)</sup>、Hibの成分が異なることから、特にHibの成分に関する免疫原性の確認は重要である。治験において、ゴービックを4回接種した場合の免疫原性および安全性は検証された<sup>4)</sup>が、4混+Hibで接種を開始し、途中からゴービックに切り替える場合についてのデータはない。

そこで、初回免疫として3回の4混+Hibの接種を受け、追加免疫となる4回目に5混または4混+Hibを接種する状況に焦点を絞って、Hibの成分に関する免疫原性および接種による安全性を確認することにした。

## I 目的

初回免疫として既存の4混+Hibを3回接種済みの乳幼児において、追加免疫として5混（ゴビック）を接種した場合のHibの成分に関する免疫原性および接種による安全性を、同じく追加免疫として4混（テトラビック）とHibワクチン（アクトヒブ）を同時接種した場合と比較し、両者の互換性を確認する。

## II 方法

対象は、初回免疫として4混+Hibを3回接種し、かつ4混の3回目接種から6カ月以上18カ月未満経過している生後10カ月以上60カ月未満の乳幼児とした。研究参加への同意は代諾者から文書で取得した。本研究は5医療機関で実施した。このうち2医療機関は、厚生労働省の通達<sup>5)</sup>に従って乳児期に用いられたものと同一種類のワクチンを接種するという原則が堅持された自治体に所在しているため、当該医療機関の研究対象者は全例が4混+Hibを同時接種するグループ（以下、4混+Hib接種グループ）となった。通達にある原則以外の接種方式も認める方針の自治体に所在する3医療機関のうち2医療機関は、定期接種の運用として5混を用いる方針を研究開始前に決定していたため、研究対象者は全例が5混を接種するグループ（以下、5混接種グループ）となった。残りの1医療機関は、追加免疫に際して5混、4混+Hib、いずれも当面の間は用いる方針であり、したがって研究対象者は5混接種グループまたは4混+Hib接種グループとなった。予定研究対象者数はそれぞれ20人とした。

研究薬として、5混接種グループにはゴビックを皮下または筋肉内に接種し、4混+Hib接種グループにはテトラビックおよびアクトヒブをそれぞれ別々の腕の皮下に同時接種した。なお、5混を接種する3医療機関は、

定期接種の運用として皮下と筋肉内のいずれの接種経路でも実施する方針としていた。接種用量は各製品の電子化された添付文書の記載に従った。両グループとも接種当日の接種前と接種4~6週間後に採血を行った。

Hibの莢膜は、リボシルとリビトールリン酸の繰り返し重合体〔ポリリボシルリビトールリン酸（polyribosylribitol phosphate：PRP）〕で構成されており、侵襲性疾患の重要な決定因子である。このPRPに対する特異的抗体（以下、抗PRP抗体）は疾患予防に関与するとされている<sup>9)</sup>。本研究で得られた検体を用いて、メディフォード株式会社において、酵素免疫測定法〔enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA、測定キット：Haemophilus influenzae B IgG ELISA（RE56351）（製造元：IBL International GmbH）、測定機器：マイクロプレートリーダーVersaMax（製造元：モレキュラーデバイスジャパン株式会社）〕で血清中のHibに対する抗PRP抗体価を測定した。

免疫原性の評価として、研究薬接種前および接種4~6週間後における発症防御レベル（0.15 $\mu$ g/mL以上）および長期の発症防御レベル（1 $\mu$ g/mL以上）<sup>10)</sup>の抗PRP抗体保有率、ならびに抗PRP抗体の幾何平均抗体価〔geometric mean titer（以下、GMT）〕と、それぞれの95%信頼区間を算出した。

安全性の評価として、研究薬接種6日後までに発現した接種部位および全身反応を含むすべての有害事象、ならびに接種4~6週間後の採血実施日までの重篤な有害事象を、健康観察日誌や診療記録などから収集した。なお、研究薬接種6日後までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応（紅斑、腫脹、硬結、疼痛）および発熱を特定有害事象、研究薬接種後30分以内に発現した有害事象を即時反応、特定有害事象と即時反応以外の有害事象をその他の有害事象と定義した。また、接種部位の反応（紅斑、腫脹、硬結）は、軽度：長径 $\leq$ 2.0cm、中等度：2.0cm

<長径 $\leq$ 5.0cm, 高度:長径>5.0cm, 注射部位の疼痛は, 軽度:接種部位を触るとぐずる, 中等度:接種部位を触ると泣く, 高度:接種した腕を動かすと泣く, と定義した。体温は腋窩で測定し, 発熱の重症度は, 軽度:37.5℃以上38.5℃未満, 中等度:38.5℃以上40.0℃未満, 高度:40.0℃以上とした。有害事象のうち, 研究薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と担当医が評価したものを副反応とした。以上の研究薬接種後の抗PRP抗体の保有状況および有害事象の発現状況を, 両グループにおいて確認した。また, 5混接種グループについては, 接種経路別(皮下接種/筋肉内接種)の解析も実施した。

本研究は, 多機関共同, 観察研究であり, 特定非営利活動法人MINS研究倫理審査委員会の審査を受けて承認(承認日:2024年3月7日)された後, 臨床研究等提出・公開システムに登録した(jRCT1031230708)。また, 実施にあたっては, 阪大微研の助成を受けた。

### Ⅲ 結果

本研究は, 2024年5月8日から開始し, 2024年7月13日までに44人[5混接種グループ21人(皮下接種10人, 筋肉内接種11人), 4混+Hib接種グループ23人]に研究薬を接種した。なお, 5混, または4混+Hibのいずれかを接種した1医療機関においては, それらを交互に接種していた。また, 5混接種グループにおいては, 各医療機関が, 皮下または筋肉内に交互に接種していた。5混, または4混+Hibを接種した44人を安全性の解析対象とした。すべての接種が上腕になされ, 研究対象としたワクチン(ゴビーック, またはテトラビックおよびアクトヒブ)以外の種類のワクチンを同時接種した児はなかった。研究薬接種後に, 初回免疫の3回目の4混接種から研究薬接種までの間隔が6カ月に満たないことが判明した4混+Hib接種グループの1人は, 選択

基準違反のため研究を中止した。残りの43人のうち, 4混+Hib接種グループの2人が接種後6週間(42日)を超過しての採血であったことから, 当該2人を除く41人[5混接種グループ21人(皮下接種10人, 筋肉内接種11人), 4混+Hib接種グループ20人]を研究計画書に適合した集団として, 免疫原性の主な解析対象とした。

安全性解析対象集団における研究対象者の背景は, 両グループ間で性別にやや違いがみられたが, 研究薬接種時の月齢, 体温, 研究薬接種前の抗PRP抗体価は同程度であった(表1)。なお, 研究薬接種時の平均月齢は両グループともに概ね14カ月であり, 初回免疫の3回目接種から追加免疫となる4回目接種までの期間は概ね10カ月であった。

#### 1. 免疫原性の評価

研究計画書に適合した集団における発症防御レベル(0.15 $\mu$ g/mL以上)の抗PRP抗体保有率は, いずれのグループにおいても研究薬接種前後ともに100%であった。また, 長期の発症防御レベル(1 $\mu$ g/mL以上)の抗PRP抗体保有率は, 研究薬接種前では, 5混接種グループが76.2%(16/21人), 4混+Hib接種グループが55.0%(11/20人)であったが, 研究薬接種後はいずれも100%であった。5混接種グループの接種経路別では, 研究薬接種前の長期の発症防御レベル(1 $\mu$ g/mL以上)の抗PRP抗体保有率は, 皮下接種が70.0%(7/10人), 筋肉内接種が81.8%(9/11人)であったが, 研究薬接種後はいずれも100%であった(表2)。

抗PRP抗体のGMT(95%信頼区間)は, 研究薬接種前では, 5混接種グループが1.528(1.057, 2.207) $\mu$ g/mL, 4混+Hib接種グループが1.167(0.805, 1.694) $\mu$ g/mLであったが, 研究薬接種後はそれぞれ72.913(45.033, 118.055) $\mu$ g/mL, 30.292(17.453, 52.576) $\mu$ g/mLであり, いずれのグループも良好な抗体価の上昇が確認された[表3, 図1-(1)]。また,

表1 安全性解析対象集団の人口統計学およびベースライン特性

		5混接種グループ (N=21)	4混+Hib接種 グループ (N=23)	全体 (N=44)
性別, n (%)	研究対象者数	21	23	44
	男性	14 (66.7)	8 (34.8)	22 (50.0)
	女性	7 (33.3)	15 (65.2)	22 (50.0)
月齢 (カ月)	研究対象者数	21	23	44
	平均 (標準偏差)	14.8 (2.4)	13.8 (1.5)	14.3 (2.0)
	中央値	14.0	13.0	13.0
	最小値, 最大値	12, 21	12, 17	12, 21
体温 (腋窩) (°C)	研究対象者数	21	23	44
	平均 (標準偏差)	36.97 (0.28)	36.79 (0.38)	36.88 (0.35)
	中央値	36.90	36.80	36.90
	最小値, 最大値	36.2, 37.4	36.1, 37.4	36.1, 37.4
研究薬接種前 抗PRP抗体価 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	研究対象者数	21	23	44
	幾何平均抗体価 (幾何標準偏差)	1.528 (2.245)	1.267 (2.165)	1.385 (2.195)
	中央値	1.860	1.210	1.340
	最小値, 最大値	0.35, 7.66	0.29, 6.22	0.29, 7.66

N：解析対象集団の研究対象者数, (%)：各項目の研究対象者数に対する割合

研究対象者の背景は、両グループ間で性別にやや違いがみられたが、研究薬接種時の月齢、体温、研究薬接種前の抗PRP抗体価は同程度であった。

研究薬接種後の抗PRP抗体のGMTは、4混+Hib接種グループと比較して5混接種グループが約2倍高かった。5混接種グループの接種経路別では、研究薬接種前は、皮下接種が1.243 (0.733, 2.107)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、筋肉内接種が1.843 (1.035, 3.280)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、研究薬接種後はそれぞれ84.645 (35.354, 202.657)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、63.665 (34.165, 118.635)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、接種経路に伴う差異は認められなかった〔表3, 図1-(2)〕。

## 2. 安全性の評価

安全性解析対象集団における有害事象の発現率は、5混接種グループが66.7% (14/21人)、4混+Hib接種グループが65.2% (15/23人)であり、そのうち副反応の発現率は、それぞれ

52.4% (11/21人)、52.2% (12/23人)であった。有害事象および副反応の発現率は、両グループ間で同程度であった。いずれのグループにおいても、重篤な有害事象または本研究の中止に至った有害事象はなかった(表4)。

特定有害事象について、接種部位での副反応(紅斑、腫脹、硬結、疼痛)の発現率は、5混接種グループで47.6% (10/21人)、4混+Hib接種グループで52.2% (12/23人)であり、両グループ間で同程度であった(表4)。5混接種グループでの接種経路別に皮下接種した児と筋肉内接種した児における、接種部位での特定有害事象の副反応の発現率は、それぞれ70.0% (7/10人)、27.3% (3/11人)であった。筋肉内接種した児では、皮下接種した児

表2 研究薬接種前後の抗PRP抗体保有率

	接種グループ	接種経路	研究薬接種前		研究薬接種後	
			n/N1	抗体保有率 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	n/N1	抗体保有率 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
抗PRP抗体 (0.15 μg/mL以上)	5混接種グループ	全体 (N = 21)	21/21	100.0 [84.5, 100.0]	21/21	100.0 [84.5, 100.0]
		皮下接種 (N = 10)	10/10	100.0 [72.2, 100.0]	10/10	100.0 [72.2, 100.0]
	4混 + Hib接種グループ	筋肉内接種 (N = 11)	11/11	100.0 [74.1, 100.0]	11/11	100.0 [74.1, 100.0]
		全体 (N = 20)	20/20	100.0 [83.9, 100.0]	20/20	100.0 [83.9, 100.0]
抗PRP抗体 (1 μg/mL以上)	5混接種グループ	全体 (N = 21)	16/21	76.2 [54.9, 89.4]	21/21	100.0 [84.5, 100.0]
		皮下接種 (N = 10)	7/10	70.0 [39.7, 89.2]	10/10	100.0 [72.2, 100.0]
	4混 + Hib接種グループ	筋肉内接種 (N = 11)	9/11	81.8 [52.3, 94.9]	11/11	100.0 [74.1, 100.0]
		全体 (N = 20)	11/20	55.0 [34.2, 74.2]	20/20	100.0 [83.9, 100.0]

N : 解析対象集団の研究対象者数, N1 : 抗体価が測定された研究対象者数, n : 抗体を保有する研究対象者数

抗体保有率 (%) = (抗体を保有する研究対象者数 / 抗体価が測定された研究対象者数) × 100

a) : Wilson スコア法を用いて算出

研究薬接種後の抗PRP抗体保有率 (0.15 μg/mL以上および1 μg/mL以上) は、いずれのグループおよび接種経路も100%であった。

表3 研究薬接種前後の抗PRP抗体のGMT

接種グループ	接種経路	評価時点	抗体価が測定された研究対象者数	抗PRP抗体価 (μg/mL)				研究薬接種後/ 研究薬接種前*	5混接種グループ/ 4混+Hib接種 グループ (研究薬接種後)	皮下接種/ 筋肉内接種 (研究薬接種後)
				GMT (幾何 標準偏差)	GMTの 95%信頼区間	最小値	中央値			
5混接種 グループ	全体 (N=21)	研究薬接種前	21	1.528 (2.245)	1.057, 2.207	0.35	1.860	7.66	47.73 [27.61, 82.53]	-
		研究薬接種後	21	72.913 (2.882)	45.033, 118.055	9.67	76.060	330.49	-	-
	皮下接種 (N=10)	研究薬接種前	10	1.243 (2.092)	0.733, 2.107	0.35	1.415	3.18	68.12 [25.25, 183.74]	1.33 [0.49, 3.64]
		研究薬接種後	10	84.645 (3.389)	35.354, 202.657	9.67	130.745	330.49	-	-
4混+Hib接種 グループ	筋肉内接種 (N=11)	研究薬接種前	11	1.843 (2.359)	1.035, 3.280	0.46	2.080	7.66	34.55 [18.14, 65.81]	-
		研究薬接種後	11	63.665 (2.526)	34.165, 118.635	15.26	38.620	286.39	-	-
	全体 (N=20)	研究薬接種前	20	1.167 (2.215)	0.805, 1.694	0.29	1.115	6.22	25.95 [16.61, 40.55]	-
		研究薬接種後	20	30.292 (3.248)	17.453, 52.576	2.61	28.670	148.73	-	-

N：解折対象集団の研究対象者数, GMT：geometric mean titer (幾何平均抗体価)

\*：研究薬接種前および研究薬接種後のいずれにおいても抗体価が測定された研究対象者を対象とした。

研究薬接種後の抗PRP抗体のGMTは、いずれのグループも接種前より上昇し、接種経路に伴う差異は認められなかった。

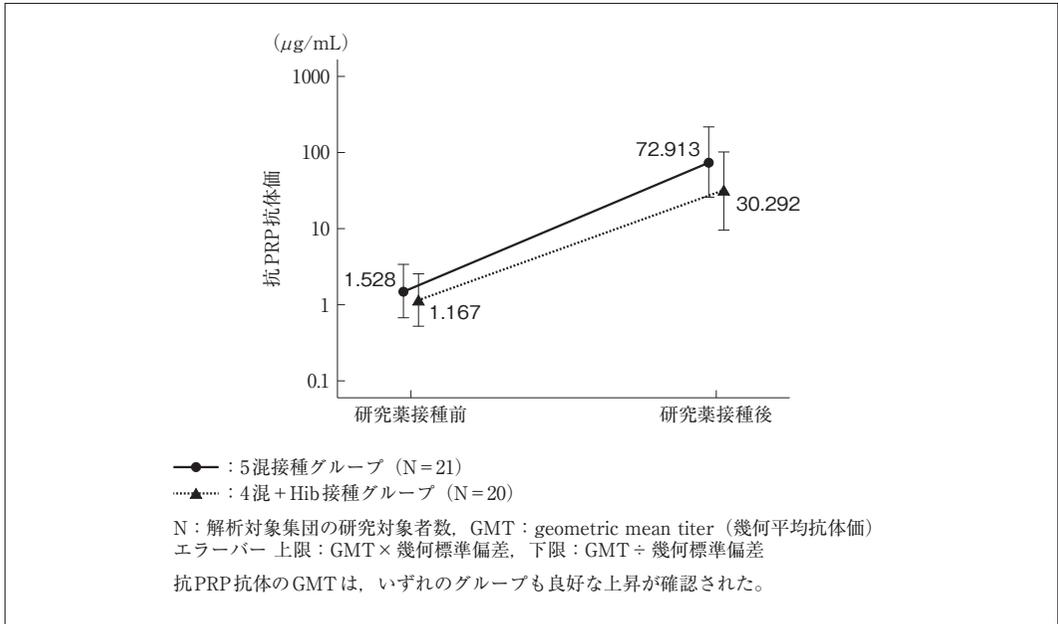


図1-(1) 抗PRP抗体価の推移

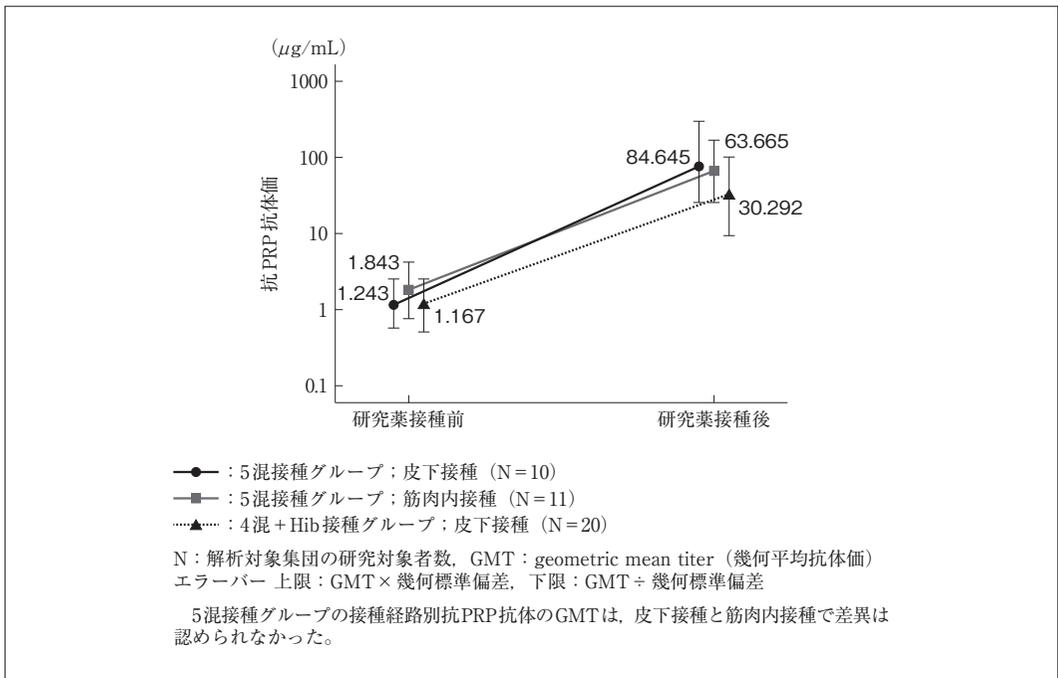


図1-(2) 抗PRP抗体価の推移：接種経路別

表4 有害事象および副反応の発現状況

	5混接種グループ			4混+Hib接種グループ	
	N = 21 n (%)	接種経路		N = 23 n (%)	
		皮下接種 N = 10 n (%)	筋肉内接種 N = 11 n (%)		
有害事象	14 (66.7)	8 (80.0)	6 (54.5)	15 (65.2)	
特定有害事象 (接種部位反応, 発熱)	11 (52.4)	7 (70.0)	4 (36.4)	12 (52.2)	
接種部位反応 (紅斑, 腫脹, 硬結, 疼痛)	10 (47.6)	7 (70.0)	3 (27.3)	12 (52.2)	
発熱	3 (14.3)	1 (10.0)	2 (18.2)	2 ( 8.7)	
即時反応 (接種後30分以内に発現した有害事象)	3 (14.3)	2 (20.0)	1 ( 9.1)	0 ( 0.0)	
その他の有害事象	8 (38.1)	4 (40.0)	4 (36.4)	8 (34.8)	
重篤な有害事象	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	
本研究の中止に至った有害事象	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	
副反応	11 (52.4)	7 (70.0)	4 (36.4)	12 (52.2)	
特定有害事象 (副反応) (接種部位反応, 発熱)	11 (52.4)	7 (70.0)	4 (36.4)	12 (52.2)	
接種部位反応 (紅斑, 腫脹, 硬結, 疼痛)	10 (47.6)	7 (70.0)	3 (27.3)	12 (52.2)	
発熱	3 (14.3)	1 (10.0)	2 (18.2)	1 ( 4.3)	
即時反応 (副反応) (接種後30分以内に発現した有害事象)	3 (14.3)	2 (20.0)	1 ( 9.1)	0 ( 0.0)	
その他の副反応	1 ( 4.8)	1 (10.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	
重篤な副反応	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	
本研究の中止に至った副反応	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	

N: 解析対象集団の研究対象者数, n: 発現対象者数, (%) : Nに対する発現割合  
 同一研究対象者内で, 各有害事象・副反応が複数発現した場合, 各有害事象・副反応で1例として集計する。  
 特定有害事象: 研究薬接種6日後までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応 (紅斑, 腫脹, 硬結, 疼痛) および発熱  
 即時反応: 研究薬接種後30分以内に発現した有害事象  
 その他の有害事象: 特定有害事象, 即時反応以外  
 副反応: 研究薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象  
 有害事象および副反応の発現率は, 両グループ間で同程度であった。いずれのグループにおいても, 重篤な有害事象または本研究の中止に至った有害事象はなかった。

と比べて接種部位での特定有害事象の副反応の発現率が低い傾向がみられた。全身の特定有害事象である発熱の副反応の発現率は、5混接種グループが14.3% (3/21人)、4混+Hib接種グループが4.3% (1/23人)であり、すべて軽度の発熱であった(表5)。いずれのグループにおいても、副反応の多くは軽度または中等度であった。高度の副反応は、5混接種グループで皮下接種した1人に発現した注射部位腫脹であった(表5)。当該事象は、研究薬接種翌日に発現し、発現から2日後に回復した。

5混接種グループにおいて、接種後30分以内に発現した即時反応(副反応)が14.3% (3/21人)、その他の副反応が4.8% (1/21人)で認められたが、4混+Hib接種グループではいずれも発現がなかった(表4)。即時反応として報告された副反応は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結であり、その他の副反応は、注射部位そう痒感であった。

#### IV 考 察

本研究では、初回免疫として4混+Hibを3回接種済みの乳幼児を対象に、追加免疫として5混(ゴビーック)を接種したグループと4混+Hib(テトラビックおよびアクトヒブ)を接種したグループについて、Hibの成分に関する免疫原性を確認した結果、いずれのグループも研究薬接種後の1 $\mu$ g/mL以上の抗PRP抗体保有率は100%であり、抗PRP抗体価は接種前よりも上昇した。

ゴビーックに含まれるHibワクチンと同じくCRM<sub>197</sub>をキャリアタンパク質とする単味のHibワクチンとアクトヒブとの互換性については、海外で先行して検討されている<sup>10)~12)</sup>。Goldblattらはイギリスで、CRM<sub>197</sub>をキャリアタンパク質とするHibTITER<sup>®</sup>とアクトヒブの2製品による初回免疫時の互換性を検証した。乳児512人にHibTITERまたはアクトヒブのいずれかを異なる組み合わせで3回接種し、1回目接種

前と最終接種4週間後に抗PRP抗体価を測定した。3回のワクチン接種によって1 $\mu$ g/mL以上の抗PRP抗体価を獲得した被験者の割合は、HibTITERとアクトヒブを組み合わせて接種した群と、いずれかのワクチンのみを接種した群とでほぼ同じであった<sup>10)11)</sup>。また、Scheifeleらはカナダで、HibTITERまたはアクトヒブのいずれかで初回免疫を受けた18カ月齢の乳幼児315人を対象に、追加免疫における互換性を検証した。接種するワクチンの組み合わせにより全体を4群に分けて抗PRP抗体価を測定した。追加免疫の前後での抗PRP抗体価の上昇は、初回免疫とは異なるワクチンを用いた群のほうが高いことが示された<sup>10)12)</sup>。本研究の結果は、これらの海外における報告と同様であったと示唆される。したがって、ゴビーックとアクトヒブでHibの成分のキャリアタンパク質は異なるが、免疫原性について、4混+Hibを追加免疫でゴビーックに切り替えることに問題はないと考える。

安全性に関しても、全身および接種部位の特定有害事象をはじめとして、副反応の発現状況に両グループ間で大きな違いはみられず、重篤な有害事象または本研究の中止に至った有害事象の発現もなかった。5混接種グループで、即時反応として接種部位の副反応が3人、また高度の副反応として注射部位腫脹が1人報告されたが症状は数日で回復が確認されている。いずれも4混+Hibを追加免疫でゴビーックに切り替えることに懸念を生じさせるものではないと考える。なお、研究対象者数は少ないが、5混接種グループの中で筋肉内接種と皮下接種の接種経路別に解析した結果、接種部位の紅斑、腫脹、硬結、疼痛の副反応の発現が皮下接種をした児に多い傾向がみられ、従来からの指摘<sup>13)</sup>に合致している。

以上のことから、初回免疫として3回の4混+Hibの接種を受け、追加免疫となる4回目の接種にゴビーックを用いた場合について、Hibの成分に関する免疫原性および接種によ

表5 副反応の発現頻度：特定有害事象

特定有害事象 (接種部位)	PT	重症度	副反応					
			5混接種グループ			4混+Hib接種グループ		
			接種経路		N = 23 n (%)	接種部位		N = 23 n (%)
			N = 21 n (%)	皮下接種 N = 10 n (%)		筋肉内接種 N = 11 n (%)		
	全体		10 (47.6)	7 (70.0)	3 (27.3)	12 (52.2)	11 (47.8)	3 (13.0)
		軽度	4 (19.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	11 (47.8)	10 (43.5)	3 (13.0)
		中等度	5 (23.8)	3 (30.0)	2 (18.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
		高度	1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑		9 (42.9)	7 (70.0)	2 (18.2)	9 (39.1)	8 (34.8)	3 (13.0)
		軽度	4 (19.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	8 (34.8)	7 (30.4)	3 (13.0)
		中等度	5 (23.8)	4 (40.0)	1 (9.1)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
		高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位硬結		5 (23.8)	4 (40.0)	1 (9.1)	4 (17.4)	4 (17.4)	0 (0.0)
		軽度	3 (14.3)	3 (30.0)	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (17.4)	0 (0.0)
		中等度	2 (9.5)	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹		7 (33.3)	5 (50.0)	2 (18.2)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
		軽度	2 (9.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)
		中等度	4 (19.0)	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
		高度	1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛		1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (4.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

特定有害事象 (全身)	全体							
	軽度	中等度	高度	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (14.3)	4 (4.3)	5 (4.3)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N : 解析対象集団の研究対象者数, n : 発現対象者数, (%) : Nに対する発現割合, PT : preferred term (基本語)

MedDRA/J ver.27.0

同一研究対象者内で、同一PTの有害事象・副反応が複数回発現した場合、各PTの有害事象・副反応の中で最も高い重症度で1例として集計する。

特定有害事象：研究薬接種6日後までに発現したワクチン接種時に特有の反応である接種部位の反応（紅斑、腫脹、硬結、疼痛）および発熱

副反応：研究薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象

接種部位の反応（紅斑、腫脹、硬結）の重症度基準は、軽度：長径≤20cm, 中等度：20cm<長径≤50cm, 高度：長径>50cm

接種部位の反応（紅斑、腫脹、硬結）の重症度基準は、軽度：接種部位を触ると泣く, 中等度：接種部位を触ると泣く, 高度：接種した腕を動かすと泣く

発熱の重症度基準は、軽度：37.5℃以上38.5℃未満, 中等度：38.5℃以上40.0℃未満, 高度：40.0℃以上

特定有害事象における接種部位での副反応（紅斑、腫脹、硬結、疼痛）の発現率は、両グループ間で同程度であった。筋肉内接種した児では、皮下接種した児と比べて接種部位での特定有害事象の副反応の発現率が低い傾向がみられた。いずれのグループにおいても、副反応の多くは軽度または中等度であった。高度の副反応は、5混接種グループで皮下接種した1人に発現した注射部位腫脹であった。

る安全性の両面で、互換性は良好であると考ええる。また、海外のデータ<sup>11)12)</sup>および本研究の結果から、異なる成分のHibを組み合わせて使うことがHibの成分に関する免疫原性において促進的に働く可能性も示唆される。

実臨床の現場では、初回免疫として4混+Hibを2回、または1回接種してからゴビーックに切り替える状況や、さらにはゴビーックと4混+Hibが順不同で組み合わせて用いられる状況も生じ得る。本研究の結果から、実際に想定されるゴビーックと4混+Hibの接種のあらゆる組み合わせのパターンにおいても、Hibの成分についての免疫原性や接種による安全性への懸念、すなわち互換性に疑問符を付ける理由はないが、今後のさらなる検討が必要である。

本研究の制限として、40人余りという研究対象者数がまずは挙げられる。次に、定期接種としての初回免疫3回で各児に接種された4混の製品名(テトラビックまたはクアトロバック<sup>®</sup>皮下注シリンジ)は確認していない。これについてはHibの成分に関する免疫原性に影響を及ぼす可能性は十分に低いと推測される一方、副反応の発現という観点で安全性に関する懸念が完全に払拭されるものではない。また、研究参加医療機関が所在する自治体の方針によって接種グループが振り分けられたことから、手技上、および安全性に関する評価の段階で偏りが生じ、結果に影響した可能性を否定はできない。

今後は定期接種として最初から5混を接種することが一般的となり、異なる5混製品を組み合わせる状況も容易に生じ得る。わが国で使用可能な5混製品(ゴビーック、クイントバック<sup>®</sup>水性懸濁注射用)間の互換性は現時点で不明であり、その確認は新たな課題となろう。

## 結 論

初回免疫として3回の4混+Hibの接種を受け、追加免疫となる4回目の接種にゴビーックを用いた場合、Hibの成分に関する免疫原性は良好であり、有害事象および副反応の発現状況も4混+Hibを追加免疫した場合と同程度で安全性にも問題はなかった。ゴビーックは、4混+Hibと互換性があり、両者を定期接種の途中で切り替えることに特段の懸念はないと考える。

## <謝辞>

本研究にご協力をいただきました各医療機関のスタッフの皆様と、本研究をコーディネートしていただいたエイターヘルスケア株式会社、および本研究を実施した各医療機関でのCRC業務に当たっていただいたシミックヘルスケア・インスティテュート株式会社と株式会社EPLinkに深謝いたします。

## 利益相反

本研究にかかる費用は、一般財団法人阪大微生物病研究会により助成された。田中敏博は、本研究の研究代表者として、一般財団法人阪大微生物病研究会と業務委託契約を結んでいる。本研究を実施した各医療機関の研究協力医師およびスタッフと一般財団法人阪大微生物病研究会との間に、開示すべき利益相反はない。

## 著者の役割

田中敏博は本研究を統括し、研究対象者のリクルートとワクチン接種、データの分析、論文の執筆を担当した。瀧本朋子、坂田葉子、西田大祐、原 拓磨は、研究対象者のリクルートとワクチン接種、および論文執筆の補助を担当した。

## 文 献

- 1) 岡部信彦, わが国の予防接種—予防接種の歴史. In: 岡部信彦, 岡田賢司, 神谷 元ほか(編著), 予防接種の手びき<2024-25年度版>. 東京,

- 近代出版；2024；p.25-31.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知. 開発優先度の高いワクチンの研究開発について（開発要請），健感発1216第1号. 平成25年12月16日. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000128412.pdf>（取得日2024.12.11）
  - 3) 一般財団法人阪大微生物病研究会. ゴービック水性懸濁注シリンジ 添付文書, 2024年2月改訂（第3版）.
  - 4) Nakano T, Hasegawa M, Endo M, et al. Immunogenicity and safety of adsorbed diphtheria-purified pertussis-tetanus-inactivated polio (Sabin strain)-*Haemophilus* type b conjugate combined vaccine (DPT-IPV-Hib) in healthy Japanese Infants  $\geq 2$  and  $< 43$  months of Age : A phase III, multicenter, active controlled, assessor-blinded, randomized, parallel-group study. *Vaccine*. 2024 ; **42**(12) : 3134-3143.
  - 5) 厚生労働省. 定期接種実施要領（改正後全文・令和6年3月29日改正）. <https://www.mhlw.go.jp/content/001238891.pdf>（取得日2024.12.11）
  - 6) 日本小児科学会. 【医療関係者用】日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール（2024年10月27日版）. [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20241114\\_vaccine\\_schedule.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20241114_vaccine_schedule.pdf)（取得日2024.12.11）
  - 7) 杉野茂人, 杉之原佳子, 吉本寿美ほか. 4種混合ワクチンおよびHibワクチンで初回免疫を行った児における5種混合ワクチン追加免疫の免疫原性と安全性. *新薬と臨牀* 2024 ; **73**(7) : 643-653.
  - 8) サノフィ株式会社. アクトヒブ<sup>®</sup> 添付文書, 2024年8月改訂（第4版）.
  - 9) World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper—July 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013 ; **88**(39) : 413-426.
  - 10) 国立感染症研究所. 沈降ヘモフィルスb型ワクチンファクトシート（平成28年12月8日版）. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000145357.pdf>（取得日2024.12.11）
  - 11) Goldblatt D, Fairley CK, Cartwright K, Miller E. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines during primary immunisation of infants. *BMJ*. 1996 ; **312**(7034) : 817-818.
  - 12) Scheifele D, Law B, Mitchell L, Ochnio J. Study of booster doses of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines including their interchangeability. *Vaccine*. 1996 ; **14**(15) : 1399-1406.
  - 13) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂第3版）. [https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240401\\_kinchu.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240401_kinchu.pdf)（取得日2024.12.11）

## Interchangeability Study of Switching from DPT-IPV Quadrivalent Vaccine and Hib Vaccine to DPT-IPV-Hib Pentavalent Vaccine

Toshihiro Tanaka<sup>1</sup>, Tomoko Takimoto<sup>2</sup>, Youko Sakata<sup>3</sup>,  
Daisuke Nishida<sup>4</sup> and Takuma Hara<sup>5</sup>

1 : *Shizuoka Kosei Hospital*

2 : *Takimoto Kids Clinic*

3 : *Okanoue Kids Clinic*

4 : *Nishida Kodomo Clinic*

5 : *Hara Children's Clinic*

Corresponding author : Toshihiro Tanaka  
Department of Pediatrics, Shizuoka Kosei Hospital  
23 Kitabanchō, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8623, Japan  
Tel : +81-54-271-7177 Fax : +81-54-273-2184  
E-mail : toshihiro.tanaka.ksz@shizuokakouseiren.jp

### Abstract

Pentavalent vaccine (DPT-IPV-Hib) has been included in the Japanese routine vaccination schedule since April 2024. Limited clinical data are available for infants who initially received vaccination with quadrivalent vaccine and *Haemophilus influenzae* type B vaccine (DPT-IPV + Hib), and then switched to DPT-IPV-Hib midway through their routine vaccination schedule. This study enrolled infants aged 10 to 60 months who had received 3 doses of DPT-IPV + Hib as their initial immunizations. An interchangeability between groups was assessed by comparing the immunogenicity (anti-PRP antibody) related to Hib and safety between those who received DPT-IPV-Hib (GOBIK) as a booster immunization and those who received DPT-IPV + Hib (TETRABIK and ActHIB<sup>®</sup>) simultaneously. The anti-PRP antibody prevalence rates 4 to 6 weeks after vaccination at a long-term protection level (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and higher) were 100% both in 21 participants of the DPT-IPV-Hib group and in 20 of the DPT-IPV + Hib group. Geometric mean titers of anti-PRP antibody showed favorable increase with 72.913  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 30.292  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in these groups, respectively. The incidence of adverse reactions after immunization were similar at 52.4% and 52.2% without serious adverse events. The study results indicate that the new pentavalent vaccine, GOBIK, is interchangeable with DPT-IPV + Hib, and there are no concerns about switching between them during routine vaccination schedule.

(受理日 : 2024年12月19日)