

第36回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会

資料2

2019(令和元)年12月23日

予防接種の接種間隔に関する検討

ロタウイルスワクチンと その他のワクチンの接種間隔について

第34回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
予防接種基本方針部会

資料
1より
抜粋

2019(令和元)年9月26日

課題

- 定期接種実施要領においては、同時接種は医師が特に必要と認めた場合に行うことができること、定期接種化されている生ワクチンについては接種後27日以上、不活化ワクチンについては接種後6日以上の間隔をおくこと、とされている。
- ロタウイルスワクチンが定期接種化された場合、乳児期にHibワクチン、肺炎球菌ワクチン、B型肝炎ワクチン、DPT-IPV、BCGに加えてロタウイルスワクチンが接種されることとなり、確実に接種機会を確保する観点からも、接種間隔に関して、対応を検討することが必要と考えられる。
- 経口生ワクチンであるロタウイルスワクチンは、非経口生ワクチン等の反応に影響を及ぼさないと考えられており、副反応が上昇するというエビデンスも存在しないことから、アメリカ・カナダ・イギリスにおいて、他の不活化・生ワクチンと、前後のいかなる接種間隔でも接種可能であるとされている。

論点

- ロタウイルスワクチンについて、その他のワクチンとの接種間隔に、従前の生ワクチンと同様の制限を設ける必要があるかについて、どのように考えるか。
- ロタウイルスワクチン以外の生ワクチンについても、接種間隔の在り方について議論してはどうか。

〈参考〉日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール（2018年8月1日版）

日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール 2018年8月1日版 日本小児科学会



ワクチン	種類	乳児期									幼児期					学童期／思春期								
		生直後	6週	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9-11か月	12-15か月	16-17か月	18-23か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳以上	
インフルエンザ菌b型（ヒブ）	不活化			①	②	③					④（注1）													
肺炎球菌（PCV13）	不活化			①	②	③					④		（注2）											
B型肝炎	ユニバーサル			①	②					③		（注3）												
	母子感染予防	①	②							③														
ロタウイルス	1価			①	②					（注4）														
	5価			①	②	③				（注5）														
4種混合（DPT-IPV）	不活化			①	②				③		④（注6）				（7.5歳まで）									
3種混合（DPT）	不活化			①	②				③		④（注6）					⑤				⑥11-12歳（注8）				
2種混合（DT）	不活化																				①	12歳		
ポリオ（IPV）	不活化			①	②				③		④（注6）				（7.5歳まで）									
BCG	生								①															
麻疹・風疹混合（MR）	生													①							②		（注10）	
水痘	生												①		②								（注11）	
おたふくかぜ	生												①									②	（注12）	
日本脳炎	不活化													①	②	③	（7.5歳まで）				④9-12歳			
インフルエンザ	不活化																						毎年（10、11月などに）①②	
ヒトパピローマウイルス（HPV）	不活化																				（注13）	小6	中1 ①②③（注14）	中2～ 高1

 定期接種の推奨期間
 定期接種の接種可能な期間
 任意接種の推奨期間
 任意接種の接種可能な期間
 添付文書には記載されていないが小児科学会として推奨する期間
 健康保険での接種時期

現状

○ 定期接種実施要領（抄）

第1 総論

19 他の予防接種との関係

- (1) 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経皮接種用乾燥BCGワクチン又は乾燥弱毒生水痘ワクチンを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、27日以上おくこと。沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、不活化ポリオワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン、組換え沈降2価（4価）ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン、組換えB型肝炎ワクチン、インフルエンザHAワクチン又は23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、6日以上おくこと。
- (2) 2種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチンを使用する場合を除く。）は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができること。

○ 添付文書の記載

用法・用量に関連する接種上の注意

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

ただし、医師が必要と認めた場合には、同時接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

ワクチンの接種間隔等に関するこれまでの検討状況

経過

- 定期接種対象のワクチンの接種間隔等について、議論する必要があるとの考えのもと、「予防接種に関する基本的な計画」において、ワクチンの接種間隔等についても検討することとされた。

「予防接種に関する基本的な計画」（平成26年厚生労働省告示第121号）

第八 その他予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する重要事項

一 同時接種、接種間隔等の検討

定期の予防接種に位置付けられるワクチンが増え、新たなワクチンも研究開発されている中、より効果的かつ効率的な予防接種を推進するため、現在、学会等で議論されている同時接種、接種間隔、接種時期及び接種部位に関して、国が一定の方向性を示すため、学会等の関係機関と意見交換するとともに分科会等で検討する必要がある。

- 「予防接種に関する基本的な計画」におけるPDCAサイクルにかかるヒアリングの一環として、平成29年4月の予防接種基本方針部会で、異なるワクチンの接種間隔に関する検討を行い、以下のような意見を頂いた。

- ワクチンの有効性・安全性という観点では、生ワクチン同士の接種間隔は4週間開けるとしても、不活化ワクチンや経口生ワクチンについては、原則的に接種間隔を緩和できるのではないかと。
- 原則として接種間隔は設けないこととしつつ、新しいワクチンでエビデンスが十分でない場合等は、個別の対応や丁寧な情報提供に努めるべきではないかと。
- 歴史的には、ワクチン数が少なく、副反応の観察期間を十分とって接種が間に合う時代に丁寧にやっていたということだと思いが、生ワクチンと生ワクチンの接種以外の場合には接種間隔を制限しないのが世界標準である。

ワクチン同士の干渉等について

- 生ワクチンは、体内でウイルスが増殖することで効果を発揮するため、他のワクチン接種により産生されたインターフェロンにより増殖が抑えられると、効果が減弱する可能性がある。
- 不活化ワクチンは、投与された抗原の増殖は起こらず、特殊な例をのぞいて、他のワクチン接種による影響は考えにくい。
- 生ワクチン・不活化ワクチンともに、他のワクチンとの接種間隔が、安全性に影響したという報告はみられていない。

		生ワクチン	不活化ワクチン
ワクチンの主成分		弱毒化されたウイルス等	タンパク抗原・ポリサッカライド抗原等
ワクチン接種後の反応		弱毒化したウイルスが体内で増殖し、実際に感染することによって、細胞性免疫・液性免疫を惹起する。	病原体から抽出したタンパク抗原等を接種することで、主に液性免疫を惹起する（体内で抗原が増殖することはない。）。
特徴		弱毒化ウイルスが体内で増殖する必要があるため、増殖を抑制する因子（他のワクチン接種により産生されたインターフェロン等）によって効果が減弱する可能性がある。	体内で抗原の増殖は起こらず、他のワクチン接種によりインターフェロン等が産生されたとしても、効果に影響を与える可能性は少ない。
干渉の有無	有効性	<ul style="list-style-type: none"> ○ 麻しんワクチン接種後に天然痘ワクチンを接種した人を対象とした研究で、効果の減弱が報告されている。（出典：Lancet. 1965 Aug 28;2(7409):401-5.） ○ 麻しんワクチン接種後に黄熱ワクチンを接種した人を対象とした観察研究では、接種間隔と効果に関連は認めなかったと報告されている。（出典：Vaccine. 2015 May 11;33(20):2301-6.） 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 特殊な事例として、同じ抗原を含むワクチンを間隔を開けずに接種した場合に、干渉する可能性があるという報告されている（例：髄膜炎菌ワクチン-小児肺炎球菌ワクチン、高齢者肺炎球菌ワクチン-小児肺炎球菌ワクチン）。（参考：https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html）
	安全性	他のワクチンとの接種間隔が安全性に影響したという報告はみられない。	他のワクチンとの接種間隔が安全性に影響したという報告はみられない。

<参考> 生ワクチン同士の干渉に関する報告

- 麻しんワクチン接種後に、異なる接種間隔で天然痘ワクチンを接種し、その効果の差を調べたところ、麻しんワクチンの接種10-15日後に天然痘ワクチンを接種すると、効果の減弱を認めた。(出典 : Lancet. 1965 Aug 28;2(7409):401-5.)

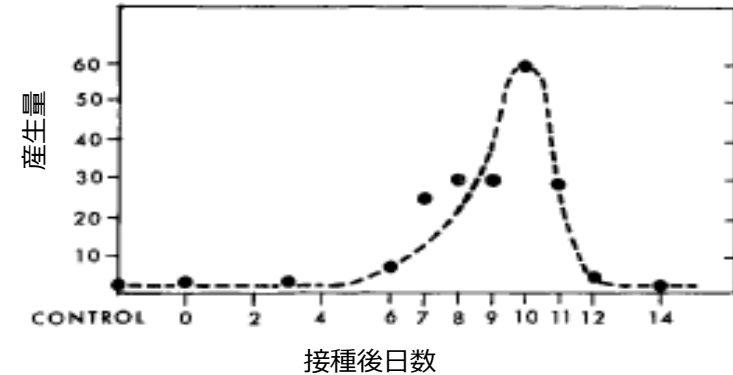
<概要>

対象 : 11-36ヶ月の乳幼児131名

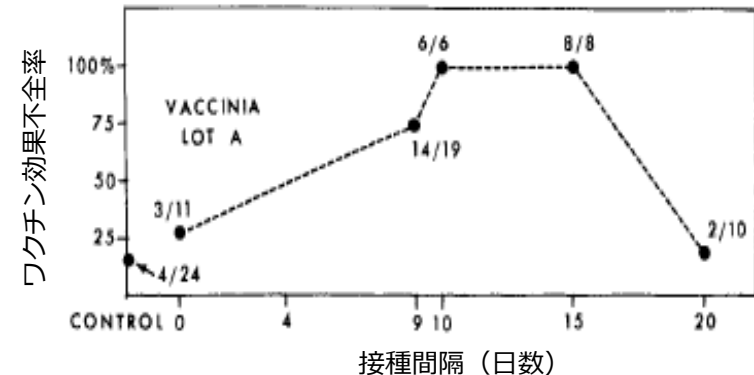
方法 : 麻しんワクチン接種後に、異なる接種間隔をおいて天然痘ワクチンを接種し、インターフェロンの産生量とワクシニアウイルスに対する防御能を計測することで、天然痘ワクチンの効果を評価した。

結果 : 麻しんワクチン接種10日後にインターフェロンの産生量が最大となった。また、同時期に天然痘ワクチンを接種した場合、ワクチン効果の減弱が確認された。

<麻しんワクチン接種後のインターフェロンの産生>



<麻しんワクチン接種からの日数とワクチン効果>



ロタウイルスワクチンと他のワクチンとの接種間隔について

現状

<ロタウイルスワクチンと他のワクチンとの干渉に関するエビデンス等>

- ロタウイルスワクチンはDTaPワクチン、Hibワクチン、不活化ポリオワクチン、B型肝炎ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチンと同時に接種可能である。入手できる範囲のエビデンスでは、これらのワクチンに対する免疫反応は、ロタウイルスワクチンによって干渉されない。 出典：MMWR 2009;58(No. RR-2)
- ロタウイルスワクチンと同時接種されたインフルエンザワクチンに対する乳幼児の免疫反応については研究がないが、ACIPは、（不活化インフルエンザワクチンを含む）不活化ワクチンは、異なる種類の不活化ワクチンや（ロタウイルスワクチン等の）生ワクチンと同時接種又は前後のいかなる間隔でも接種することができる、との推奨を出している。出典：MMWR 2009;58(No. RR-2)

<各国における経口生ワクチンに関する制限の状況>

○制限を設けている国

日本：経口生ワクチンも注射生ワクチン同様の制限を設けている。

○制限を設けていない国

米国：経口生ワクチンである腸チフスワクチンとロタウイルスワクチンは、その他の注射・経鼻生ワクチンとの接種間隔の制限なく接種できる。

英国：経口生ワクチンは、その他のワクチンとの接種間隔の制限なく接種できる。

カナダ：経口・経鼻生ワクチンは、その他の生ワクチン・不活化ワクチンとの接種間隔の制限なく、いつでも接種できる。ただし、経口コレラワクチンと経口腸チフスワクチンの接種は8時間以上の間隔をあける。

出典：<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/831680/Greenbook_chapter_11_UK_immunisation_schedule.pdf

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-10-timing-vaccine-administration.html>

諸外国における異なるワクチンの接種間隔に関する制限について

○ 異なるワクチンの接種間隔について、日本では、他国とは異なる制限が設けられている。

ワクチンの組み合わせ	日本	米国	英国	カナダ	WHO※1
生ワクチン → 生ワクチン	同時接種 または 27日以上	同時接種 または 27日以上	制限なし※2	同時接種 または 4週以上	同時接種 または 4週以上
生ワクチン → 不活化ワクチン	同時接種 または 27日以上	制限なし	制限なし	制限なし	制限なし
不活化ワクチン → 生ワクチン	同時接種 または 6日以上	制限なし	制限なし	制限なし	制限なし
不活化ワクチン → 不活化ワクチン	同時接種 または 6日以上	制限なし※3	制限なし	制限なし	制限なし
経口生ワクチン ⇔ その他ワクチン	同時接種 または 6/27日以上※4	制限なし	制限なし	制限なし※5	制限なし※6

※1：WHO国際渡航医学の記載より

※2：黄熱-MMRは4週以上あけて、水痘-MMRは同時接種か4週以上あけて

※3：PCV13-PPSV23、PCV13-MenACWY-Dの組み合わせをのぞく

※4：不活化-生は6日以上、生-生は27日以上

※5：経口コレラワクチンと経口腸チフスワクチンの接種は8時間以上あけて

※6：経口ポリオワクチン・経口腸チフスワクチンに関する記載のみ

出典：<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>、<https://www.who.int/ith/ITH-Chapter6.pdf?search=%27interval+who+ith+vaccine%27>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/831680/Greenbook_chapter_11_UK_Immunisation_schedule.pdf

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-10-timing-vaccine-administration.html>

- 日本小児科学会・日本小児科医会より厚生労働大臣宛に、「異なるワクチンの接種間隔変更に関する要望書」が提出された（2019年12月4日）。（以下、要望書より一部を抜粋）

異なるワクチンの接種間隔について、次のように改訂することを改めて要望する。

- (1) 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生水痘ワクチン、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、乾燥BCG ワクチンなど注射生ワクチンを接種した日から、
 - 1) 次の異なる注射生ワクチン接種を行うまでの間隔は27 日以上置くこと。
 - 2) 次の不活化ワクチンや経口生ワクチン接種を行うまでの間隔は制限しないこと。
- (2) 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン、沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン、組換え沈降B 型肝炎ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、組換え沈降ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン、インフルエンザHAワクチンなど不活化ワクチンを接種した日から、次のすべての種類の異なるワクチン接種を行うまでの間隔は制限しないこと。
- (3) 経口弱毒生ロタウイルスワクチンなど経口生ワクチンを接種した日から、次のすべての種類の異なるワクチン接種を行うまでの間隔は制限しないこと。

他のワクチンとの接種間隔について

現状のまとめ

<ロタウイルスワクチンと他のワクチンの接種間隔について>

- ロタウイルスワクチンは、その他ワクチンと干渉するというエビデンスはなく、諸外国でも接種間隔に制限は設けられていない。

<不活化ワクチン接種時の間隔について>

- 免疫学的に、他のワクチンと干渉する可能性は極めて低いことから、諸外国においても間隔に制限は設けられていない。

<注射生ワクチン接種時の間隔について>

- 異なる注射生ワクチンを、1ヶ月以内の短い間隔で接種した場合、免疫産生の上でワクチン間の干渉が起こる可能性がある。
- 諸外国においても、異なる生ワクチン同士の接種については、接種間隔に制限を設けている国が多い。

改定案

- ロタウイルスワクチンについては、他のワクチンと干渉するというエビデンスはないことから、定期接種化に当たっては、諸外国と同様に、他のワクチンとの接種間隔に対する制限は設けないこととしてはどうか。
- また、不活化ワクチンについても、他のワクチンと干渉する可能性は低いことから、諸外国と同様に、他のワクチンとの接種間隔に対する制限は見直すこととしてはどうか。
- 一方で、注射生ワクチンについては、過去にワクチン間の干渉が報告されており、諸外国でも一定の制限を設けている国が多いことから、引き続き他の注射生ワクチン接種まで27日以上あけることとしてはどうか。

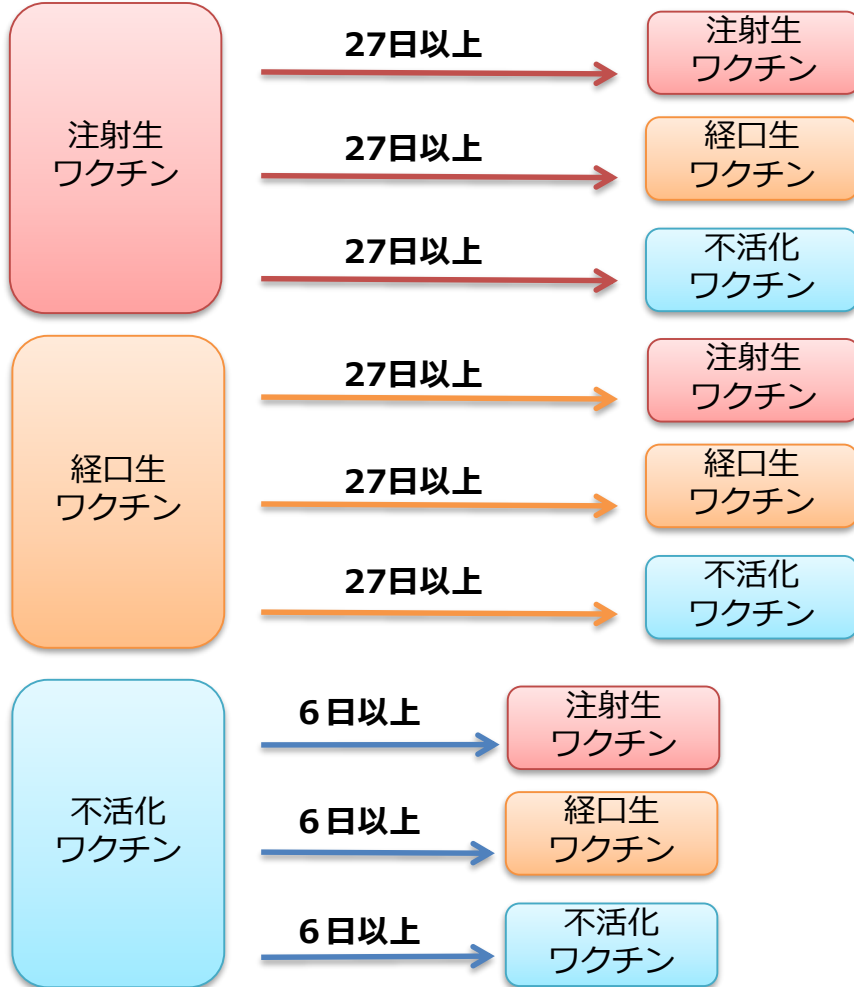
広く定着したルールを変更することになることから、本日の部会で審議した上で、更にパブリックコメントを実施し、意見を募集してはどうか

変更後の接種間隔（案）のイメージ

現行

<異なるワクチンの接種間隔>

接種ワクチン → 次に接種するワクチン



- ※ 特に医師が認めた場合、同時接種は行うことができる。
- ※ 小児肺炎球菌やロタワクチンなど同一ワクチンを複数回接種する必要がある場合、接種間隔の制限は添付文書に従うこと。

変更後

<異なるワクチンの接種間隔>

接種ワクチン → 次に接種するワクチン



- ※ 特に医師が認めた場合、同時接種は行うことができる。
- ※ 小児肺炎球菌やロタワクチンなど同一ワクチンを複数回接種する必要がある場合、接種間隔の制限は添付文書に従うこと。