

「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

資料4

「同時接種・接種間隔」 について

中野 貴 司
(川崎医科大学小児科)

平成29年4月27日(木)
第18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

“予防接種に関する基本的な計画”【計画】

「予防接種に関する基本的な計画」(厚生労働省告示第百二十一号, 平成26年4月から適用)
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/

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

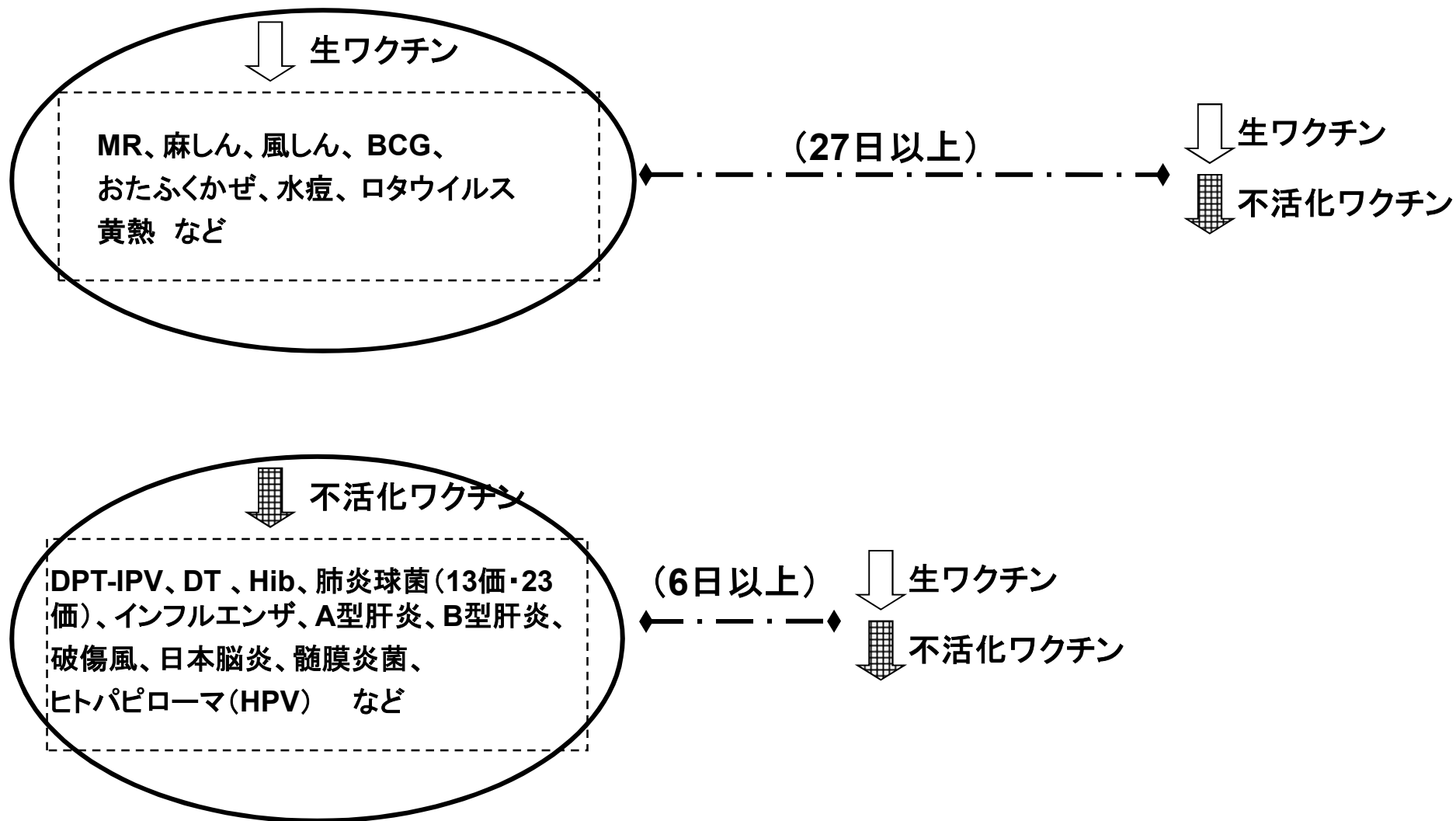
一:同時接種、接種間隔等の検討

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”【実行】

【同時接種、接種間隔等の検討に関する取り組み状況】

(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000141594.pdf>)



*ただし、医師が必要と認めた場合は、2種類以上の予防接種を同時に行うことができる。

ワクチンの接種間隔

【同時接種】

あらかじめ混合されていない2種類以上のワクチンを、別々の注射器や器具を用いて、同一の対象者に対して一度の受診機会に接種すること。

「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。」

（厚生労働省 定期接種実施要領 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000036493.html>）

「ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に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）。」

（各ワクチン製剤の添付文書）

《日本小児科学会の同時接種に対する考え方》

「日本の子どもたちをワクチンで予防できる病気（VPD）から確実に守るためには、必要なワクチンを適切な時期に適切な回数接種することが重要である。そのためには、日本国内において、同時接種をより一般的な医療行為として行っていく必要がある。」

「日本小児科学会は、ワクチンの同時接種は、日本の子どもたちをワクチンで予防できる病気から守るために必要な医療行為であると考える。」

（日本小児科学会 2011.1.19登録、2011.4.27更新

https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=47)

■ 罹患や重症化の多い月齢

▼ 予防接種開始月齢

出生

2か月

3か月

4か月

5か月

6か月

DPT-IPV

Hib

小児肺炎球菌

ロタウイルス

BCG

乳児期に防ぎたい病気とそのワクチンの接種開始時期

(中野貴司. 予防接種コンサルジュ. 中山書店, 2015⁶ より)

《日本小児科学会の同時接種に対する考え方》

同時接種について現在分かっていることとして以下のことがあげられる*。

- * The National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. 11 th ed. of Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 2009 (Pink Book). 2009 Public Health Foundation, Washington, DC
- * King GE, Hadler SC. Simultaneous Administration of childhood vaccine; an important health public policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13: 394-407.
- * Lewis M, Ramsey DS, Suomi SJ. Validating current immunization practice with young infants. *Pediatrics* 1992;90: 771-773.

- 1) 複数のワクチン(生ワクチンを含む)を同時に接種して、それぞれのワクチンに対する有効性について、お互いのワクチンによる干渉はない。
- 2) 複数のワクチン(生ワクチンを含む)を同時に接種して、それぞれのワクチンの有害事象、副反応の頻度が上がることはない。
- 3) 同時接種において、接種できるワクチン(生ワクチンを含む)の本数に原則制限はない。

Simultaneous administration of vaccines is defined as administering more than one vaccine on the same clinic day, at different anatomic sites, and not combined in the same syringe. Experimental evidence and extensive clinical experience provide the scientific basis for administering vaccines simultaneously. Simultaneously administering all vaccines for which a person is eligible at the time of a visit increases the probability that a child, adolescent, or adult will be vaccinated fully by the appropriate age

Reference

National Vaccine Advisory Committee. Standards for child and adolescent immunization practices. Pediatrics 2003;112:958–63.

CDC: MMWR January 28, 2011

General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>

A large, randomized, double-blind trial has recently been completed , and sufficient data are now available to recommend the simultaneous administration of MMR, DTP, and OPV to all children 15 months old or older who are eligible to receive these vaccines.

Reference

Deforest A, Long FF, Lischner HW, et al.

Simultaneous administration of measles-mumps-rubella (MMR) with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) and poliovirus (OPV) vaccines (unpublished data). *It should be noted that simultaneous administration of MMR, DTP, and OPV was previously recommended for children who were behind schedule in receiving their immunizations. This recommendation was based on the demonstrated safety and efficacy of other vaccine combinations (e.g., DTP and measles, or MMR and OPV).

CDC: MMWR September 19, 1986 / 35(37);577-9

Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee New Recommended Schedule for Active Immunization of Normal Infants and Children.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000805.htm>

Experimental evidence and extensive clinical experience have strengthened the scientific basis for administering certain vaccines simultaneously¹³⁻¹⁶). Many of the commonly used vaccines can safely and effectively be administered simultaneously.

Reference

13. Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics*. 1988;81:237-46.
14. CDC. MMWR 1991;40(No.RR-10):1-28.
15. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. *Pediatrics* 1990.
16. Giammanco G, LiVolti S, Mauro L. *Vaccine* 1991.

CDC: MMWR January 28, 1994 / Vol. 43 / No. RR-1
General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4301.pdf>

Experimental evidence and extensive clinical experience have strengthened the scientific basis for administering vaccines simultaneously (i.e., during the same office visit, not combined in the same syringe). Simultaneously administering all vaccines for which a person is eligible is critical, including for childhood vaccination programs, because simultaneous administration increases the probability that a child will be fully immunized at the appropriate age.

CDC: MMWR February 8, 2002 / Vol. 51 / No. RR-2 ACIP/AAFP
Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
and the American Academy of Family Physicians (AAFP)
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5102.pdf>

《日本小児科学会の同時接種に対する考え方》

同時接種の利点として、以下の事項があげられる。

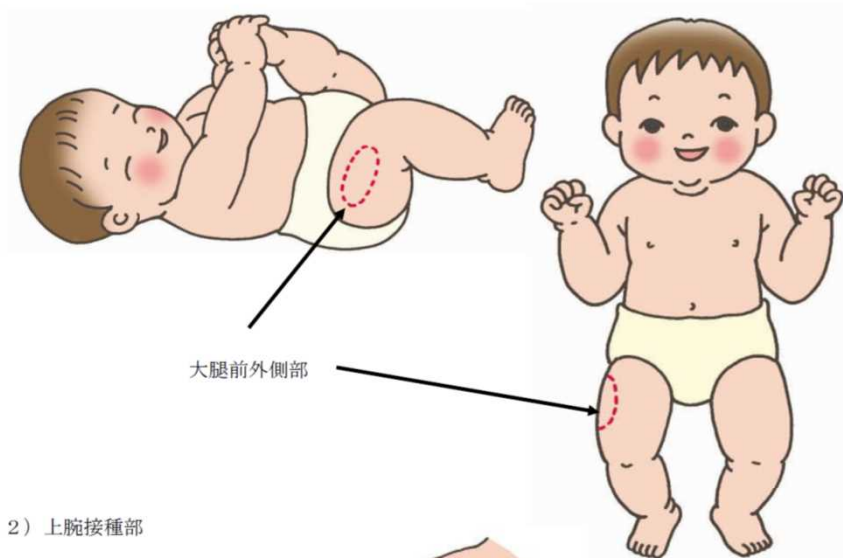
- 1) 各ワクチンの接種率が向上する。
- 2) 子どもたちがワクチンで予防される疾患から早期に守られる。
- 3) 保護者の経済的、時間的負担が軽減する。
- 4) 医療者の時間的負担が軽減する。

＊ 同時接種を行う際、以下の点について留意する必要がある。

- 1) 複数のワクチンを1つのシリンジに混ぜて接種しない。
- 2) 皮下接種部位の候補場所として、上腕外側ならびに大腿前外側があげられる。
- 3) 上腕ならびに大腿の同側の近い部位に接種する際、接種部位の局所反応が出た場合に重ならないように、少なくとも2.5cm以上あける。

「ワクチン同時接種の考え方」の添付図譜

1) 大腿接種部



2) 上腕接種部

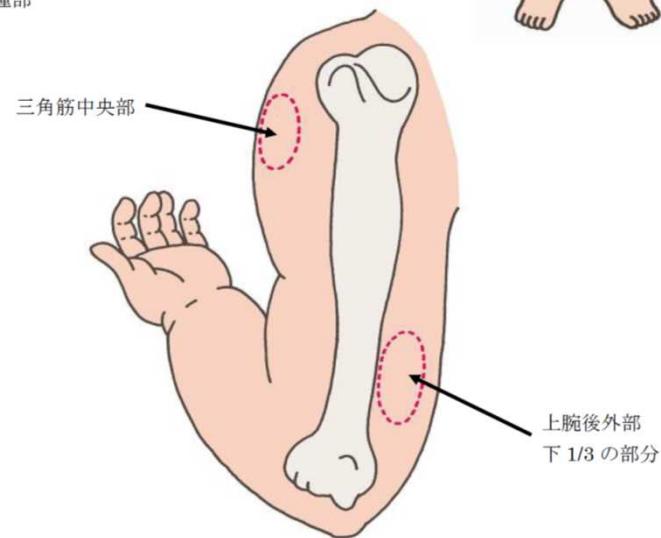


図 1 外側から見た注射部位

* 武谷茂. ワクチンの正しい接種部位と方法.
神谷 齊 編「新しい予防接種」

日本小児医事出版社, 1996. より 13

複数のワクチンを同時に接種する際の 接種部位同士の間隔

- **Multiple Vaccinations** - When administering multiple vaccines, NEVER mix vaccines in the same syringe unless approved for mixing by the Food and Drug Administration (FDA). If more than one vaccine must be administered in the same limb, the injection sites should be separated by 1-2 inches so that any local reactions can be differentiated. Vaccine doses range from 0.2 mL to 1 mL. The recommended maximum volume of medication for an IM site, varies among references and depends on the muscle mass of the individual. However, administering two IM vaccines into the same muscle would not exceed any suggested volume ranges for either the vastus lateralis or the deltoid muscle in any age group. The option to also administer a subcutaneous vaccine into the same limb, if necessary, is acceptable since a different tissue site is involved.

If a vaccine and an immune globulin preparation are administered simultaneously (e.g., Td/Tdap and tetanus immune globulin [TIG] or hepatitis B vaccine and hepatitis B immune globulin [HBIG]), a separate anatomic site should be used for each injection. The location of each injection should be documented in the patient's medical record.

(CDC: Vaccine Administration; Vaccine Administration Guidelines from Pink Book Appendix:
http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/D/vacc_admin.pdf)

Q: DPTを集団接種で実施している場合、午前中にHib・小児用肺炎球菌を受け、午後にDPTを接種するというような同日接種は認められないのでしょうか。

- この様なケースは同時接種には当たらないため、不活化ワクチンであるヒブ・小児用肺炎球菌ワクチン接種後、6日以上後にDPTを接種するようにしてください。

同時接種の懸念事項

- 有効性が劣ることはないのか
- 安全性への懸念
 - ⇒ 副反応の程度や頻度を増強しないか
- 有害事象の因果関係解析に関して複雑な考察が必要となる可能性
 - ⇒ 単独接種の方が、偶発的な有害事象を含めて、どのワクチンによるものか明確に議論できる

Hib, PCV7接種後死亡例に関する第2回調査会

- ・死亡例7例について、現段階の情報において、ワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる
- ・諸外国の死亡報告では、感染症や乳幼児突然死症候群が死因の大半を占め、ワクチンとの因果関係は明確ではない。国内で今回見られている死亡報告の頻度(両ワクチンとも対10万接種当たり0.1-0.2程度)と内容からみて、諸外国の報告と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい。
- ・ワクチンの検定結果と品質管理に問題はなかった
- ・HibとPCVワクチンは再開(2011年4月1日見込)
- ・同時接種の実施については、単独接種も可能であることを示した上で、保護者の同意を得て実施可能。

基礎疾患を有する児に対する予防接種・同時接種

- ワクチンによる因果関係が無くとも、健常児と比べて、接種後に偶発的に体調不良に陥る頻度は高い。
- 一方、予防措置を講じずに疾病に罹患した場合は、重症化のリスクは高い場合がしばしばある。
- 体調のよい時期を見はからって、十分な説明と同意により接種することが原則である。
- 同時接種は、基礎疾患を有する児においても、体調の良い時期を見はからって複数の免疫を同時につけることができるという利点もある。

日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール

日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール 2016 年 10 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) (注 2)	不活化		①	②	③							④		(注 2)												
B 型肝炎 (HBV)	不活化		①	②					③																	(注 4)
	母子感染予防	① ②						③																		
ロタウイルス	生		①	②																						
	5 価		①	②	③																					(注 6)
ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオ (DPT-IPV, IPV) (注 8)	不活化			①	②			③				④ (注 7)						(7.5 歳まで)								
BCG	生						①																			
麻疹、風しん (MR)	生											①						② (注 9)								
水痘	生											①		②												(注 10)
おたふくかぜ	生											①						② (注 11)								
日本脳炎	不活化														① ② ③			(7.5 歳まで)			④ 9-12 歳					
インフルエンザ	不活化																									毎年 (10 月、11 月などに) ①②
二種混合 (DT)	不活化																									11 歳 ① 12 歳
ヒトパピローマウイルス (HPV)	不活化																									(注 12) 小 6 中 1 ①②③ (注 13) 中 2- 高 1

定期接種の推奨期間

任意接種の推奨期間

定期接種の接種可能な期間

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

ワクチンの接種スケジュールについて

- **接種可能な月齢になったら早期に接種**

@ 日脳ワクチンは生後6か月から？ 3歳から？

@ 水痘の接種間隔は何か月？

@ 1歳になったら、計何本を同時接種？

⇒ **周囲の流行状況、接種スケジュールの過密さ、
いろんな意味での本人や家族の負担も考慮して決定**

同時接種の有効性・安全性 アクトヒブ®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
HibワクチンをDPTと同時接種した際の免疫原性および安全性の検討（初回免疫） 製造販売後臨床試験 インフルエンザ菌 b 型結合体ワクチンの製造販売後臨床試験 日本小児科学会雑誌 115巻3号 570-577 2011年	◆ DPT単独接種試験とアクトヒブ・DPT併用接種試験間で、DPT関連抗体価の保有に大きな差は認められなかった。 ◆ 感染防御レベル以上の抗PRP抗体の抗体保有率は、第Ⅲ相試験（アクトヒブ単独接種）で92.4%、アクトヒブ・DPT併用試験で95.7%であり、両群間で大きな差は認められなかった。 ◆ 各ワクチンの接種7日後までの副反応発現状況に大きな差は認められなかった。 ◆ アクトヒブ・DPT併用接種試験において臨床上問題となるような副反応はなく、中止症例もなかった。

同時接種の有効性・安全性 アクトヒブ®関連（２）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
HibワクチンをDPTと同時接種した際の免疫原性および安全性の検討 （初回及び追加免疫含む） 製造販売後臨床試験 製造販売後臨床試験におけるインフルエンザ菌 b 型結合体ワクチンの同時接種時の検討 臨床と微生物 Vol 41 No,4 2014.7	◆ アクトヒブ・DPT同時接種群における初回免疫終了後および追加免疫終了後の抗PRP抗体に関して 長期感染防御レベル以上の抗体保有率は、アクトヒブ第Ⅲ相試験におけるそれぞれの抗体保有率と同様であった。 ◆ アクトヒブはキャリア蛋白として破傷風トキソイドを用いており、このためDPTに含まれる破傷風トキソイドと同時接種することにより破傷風に対する免疫をさらに惹起する可能性が考えられたが、アクトヒブ・DPT同時接種群、DPT単独接種群ともに抗T抗体価に大きな違いは認められなかった。 ◆ アクトヒブ・DPT同時接種群、DPT単独接種群ともに有害事象について大きな違いは認めなかった。 ◆ アクトヒブ・DPT同時接種とアクトヒブおよびDPTの単独接種では、免疫原性・安全性に問題となる差は認められなかった。

同時接種の安全性 アクトヒブ®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
Hibワクチンの安全性について副反応の発生状況の把握 特定使用成績調査 インフルエンザ菌 b 型結合体ワクチンの小児を対象とした特定使用成績調査 新薬と臨床 2016 :65 :162-172	◆ 使用実態下における調査 ◆ 安全性解析対象症例は1093例で総接種回数は3504回 ◆ 主な副反応は、注射部位紅斑や腫脹等の接種部位の局所反応であった。 ◆ 本剤単独接種例の副反応発現率は28.21%であったが、同時接種されたワクチンではDPTワクチンで26.86%、小児用肺炎球菌ワクチンで32.54%、DPTワクチンおよび小児用肺炎球菌ワクチンとの同時接種例で32.31%であった。 ◆ 副反応発現率に有意差は認められなかった。 ◆ よって、他ワクチン同時接種例における副反応の発現頻度は、アクトヒブ単独接種例と同程度であった。

同時接種の安全性 アクトヒブ®関連（２）

試験の目的	成績の概要
試験の形式	
論文名	
Hibワクチンの有害事象頻度を把握 （重篤な有害事象のみを対象・群間比較は無し） 医師主導臨床研究 鹿児島県におけるHibワクチンの前方視的安全性調査(中間報告) 小児科 Vol.51 No.10 2010	◆ 使用実態下における調査 ◆ 重篤な有害事象のみを対象 39℃以上の発熱(2日以内)・全身の発疹 蕁麻疹・局所の異常腫脹・けいれんなどの神経症状・その他入院など ◆ 保護者からの申告を依頼 ◆ 接種対象者は6038接種（2010年6月末時点） ◆ 単独接種が3590例、同時接種が2448例 ◆ 同時に接種したワクチンの種類はDPT 2013(34.8%)、MR 158(2.6%)、肺炎球菌76(1.3%)、インフルエンザ 54(0.9%) ◆ 対象とした比較的重篤な有害事象は42例(0.7%)と低頻度だった。 ◆ 最も多かったのは39℃以上の発熱だったが、全例後遺症なく軽快した。

同時接種の安全性 プレベナー®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
小児用肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の単独接種と他のワクチンとの同時接種における安全性調査 医師主導臨床研究 ワクチン同時接種による安全性の検討 ー肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)を基軸とした組み合わせの調査ー 外来小児科 Vol.14 No.2 2011	◆ PCV7単独接種群と他のワクチン(Hibワクチン,DPTなど)との同時接種群の安全性を調査 ◆ 2010年2月～7月末まで PCV7接種を希望した児、保護者に調査票記入を依頼 ◆ 登録例数は505例、単独群353例、PCV7を含むワクチン同時接種群は152例 ◆ PCV7と同時に接種されたワクチンはDPT(58%),Hib(23%),日本脳炎(7%)の順に多かった。 ◆ 重篤な有害事象は無かった。 ◆ 発熱および硬結は単独接種群と同時接種群において差はみられなかった。 ◆ 発赤、腫脹の発現率は単独接種群のほうが同時接種群と比較し わずかに高い傾向がみられた。 ◆ 単独群と同時接種群間に、副反応の発現率に有意差がないことが示された。

同時接種の有効性・安全性 プレベナー13®関連（1）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
日本人健常小児における13価肺炎球菌結合型ワクチンの免疫原性と安全性に関する検討（DPTと同時接種） 第Ⅲ相臨床試験（治験） Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given with DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan Pediatr Infect Dis J Vol.34 No.10 1096-1104, 2015	◆ PCV13国内承認時の第Ⅲ相臨床試験 ◆ PCV13+DPT(n=183)、PCV7+DPT(n=184)、DPT+catch-up PCV7(n=184)の3群を検討 ◆ PCV13とPCV7に共通する7種の血清型に対するIgG濃度0.35μg/mL以上の抗体陽性率は、PCV13+DPT群ではPCV7+DPT群と比較して非劣性 ◆ PCV13+DPT群において、PCV13のみに含まれる6種の血清型に対するIgG抗体の反応は良好 ◆ 3群とも大多数はあらかじめ設定されたDPT抗原に対する抗体レベルを獲得し、そのGMCは抗FHA抗体を除いて群間でほぼ同等。 ◆ 接種後の重篤な有害事象は3群間で同様の傾向であり、大きな問題となるものはなかった。 ◆ 接種後副反応の頻度については、PCV13+DPT群とPCV7+DPT群で、DPT群に比べて高い傾向であった。

同時接種の安全性 アクトヒブ®とプレベナー®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
HibワクチンとPCV7の同時接種における安全性調査 医師主導臨床研究 Prospective safety monitoring of Hib and PCV7 in Kagoshima, Japan Jpn J Infect Dis Vol.66 235-237, 2013	◆ HibとPCV7それぞれの単独接種と、同時接種の安全性を調査 ◆ 2009年2月～2011年1月に鹿児島県内29施設で実施 ◆ 接種後有害事象の頻度は、Hib 0.68% (76/11,197)、PCV7 0.92% (28/3,049) ◆ 単独接種と同時接種で重篤な有害事象の頻度に有意な差はなかった。 ・Hib 0.55% (31/5,662) versus 0.81% (45/5,535) ;P=0.11 ・PCV7 0.88% (11/1,247) versus 0.94% (17/1,802) ;P=0.86 ◆ 以上の結果より、HibとPCV7を含む同時接種により、接種後の重篤な有害事象の頻度が増えるわけではない。

同時接種の有効性・安全性 イモバックスポリオ®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
単独IPVの有効性・安全性の検討 （群間比較は無し） 第Ⅲ相臨床試験（治験） 単独不活化ポリオワクチンの免疫原性と安全性：イモバックスポリオ皮下注による初回免疫および追加免疫接種の免疫原性と安全性 小児科臨床 Vol,67 No.10 2014 1685-1694	◆ イモバックスポリオの第Ⅲ相臨床試験 被験者は74人 ◆ 主要評価項目は初回免疫接種後1ヵ月のポリオウイルス1～3型に対する発症防御レベル以上の抗体保有率 ◆ 初回免疫接種後1ヵ月の抗体保有率はいずれのウイルス型に対しても100%だった。 ◆ 27人の被験者に対して他のワクチン(DTP,PCV7,Hib)が同時接種された ◆ 27人のうち7人は、3回すべての接種回で他のワクチンと同時接種していた。 ◆ 全体として、すべての接種回において、同時接種した被験者でわずかに特定注射部位反応の発現率が高かったが、特定全身反応・非特定有害事象・重篤な有害事象については、同時接種の有無による大きな違いはなかった。

同時接種の有効性・安全性 ロタテック®関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
RV5とDPT-sIPVの同時接種における免疫原性検討（交互相接種群との比較） 非盲検、無作為化、多施設共同、製造販売後臨床試験 Concomitant administration of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV) with pentavalent rotavirus vaccine in Japanese Infants Human Vaccines & Immunotherapeutics Published online: 31 Jan 2017	◆ 日本人健康乳児（生後6週以上11週未満）192例を1対1の比で同時接種群又は交互相接種群に無作為に割り付けた。（同時接種群96例、交互相接種群96例） ◆ 同時接種群は、RV5及びDPT-sIPVを来院2、4、6の計3回同時接種し、交互相接種群は、来院1、3、5にRV5を、来院2、4、6にDPT-sIPVを交互に接種した。 ◆ 主要評価項目として、同時接種群のジフテリア毒素、破傷風毒素、百日咳PT及びFHA、弱毒株ポリオウイルス1型、2型及び3型の抗体陽性率について、交互相接種群に対する非劣勢を検証した。同時接種した際のDTP-IPVに対する抗体陽性率は、交互相接種群と比較して非劣性であった。 ◆ 各規定来院（来院1-6）後14日間の副反応の発現率は、同時接種群で19.1%（18/94例）、交互相接種群で45.8%（44/96例）であった。重篤な副反応の発現はみられなかった。

同時接種の安全性 乳幼児ワクチン関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
乳幼児におけるワクチン同時接種の安全性の検討 医師主導臨床研究 乳幼児におけるワクチン同時接種の安全性の検討 日本小児科医会報 No.48 121-123, 2014	◆ 対象は2010年12月～2011年7月に各種ワクチンの単独接種または同時接種を受けた小児1219人 ◆ 1種類の接種147人(12.1%),2種類853人(70.0%),3種類203人(16.7%),4種類(16人)0.1% ◆ 同時接種の代表的な組み合わせは、Hib・PCV、DPT・Hib、DPT・Hib・PCV、DPT・PCVであった ◆ 1種類接種の発熱率は7.5%、 2種類接種 9.4% 3種類接種 9.4% 4種類接種 6.3% ◆ 接種部位の局所反応出現率では、単独接種10.4%、同時接種 11.1% ◆ 単独群と同時接種群間に、副反応の発現率に有意差がないことが示された。 ◆ PCVの発熱率は単独・同時とも11%と高率で局所反応出現率も13.1%と高かった。

同時接種の安全性 乳幼児ワクチン関連（２）

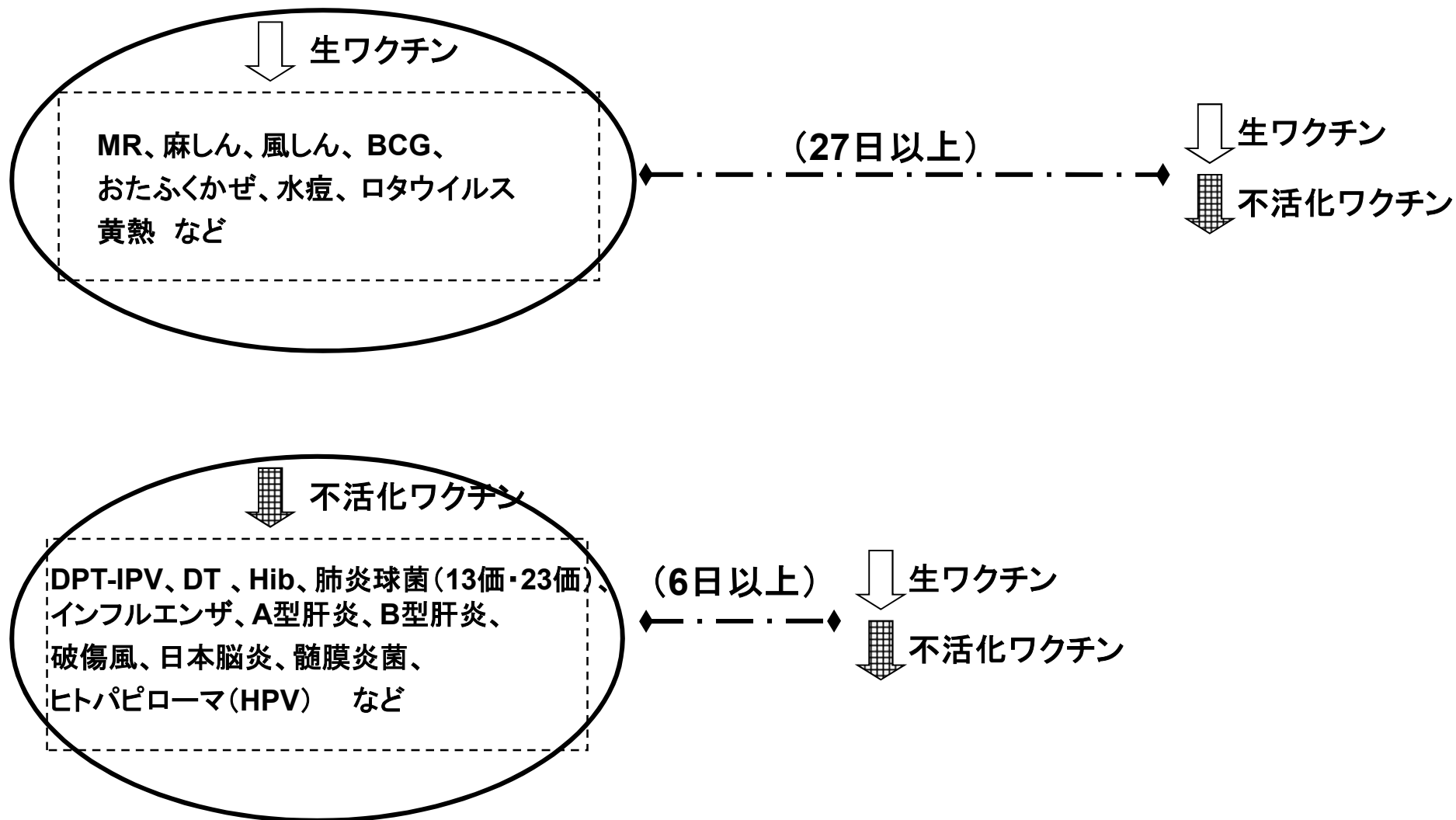
試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
同時接種を含めた接種実態に即して接種後の健康状況（発熱）を調査 医師主導臨床研究 乳児期における同時複数接種と単独接種後の発熱頻度の検討 小児科臨床 Vol.69 No.3 2016	◆ 乳幼児早期における予防接種において、同時接種を含めた健康状況（37.5℃以上の発熱）を前方視的に連続調査方式でアンケート調査を行った。 ◆ 生後6ヵ月までに、DPT,ヒブ,肺炎球菌,BCG,ロタウイルス,不活化ポリオワクチンを単独または同時接種した乳児を対象 ◆ DPT,ヒブ,肺炎球菌では単独接種は半数以下 ◆ 2227件の調査件数の内1160件が2～6種類のワクチンを同時接種していた。 ◆ 14日以内での発熱の件数は7.4% ◆ 同時接種本数が増えるにしたがって発熱の頻度も増えてゆく傾向が示された。 ◆ 発熱に対するオッズ比は、PCV 6.41,DPT 1.20,Hib 1.83,IPV 0.77であった。 ◆ 単独での発熱頻度が高いワクチンと組み合わせで頻度が上がるように見える場合があることが示された。

同時接種の安全性 基礎疾患関連（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
基礎疾患をもつ小児に対する同時接種の安全性確認 医師主導臨床研究 基礎疾患をもつ小児に対する同時接種によるワクチン接種 日本小児科学会雑誌 116巻 5号 823-826 2012年	◆ 対象は2007年12月～2011年2月に計104名、のべ170回の同時接種の後方視的検討 ◆ 年齢の中央値は13か月 ◆ 接種数の中央値は3接種(範囲2～7接種) ◆ 患者の基礎疾患は、胆道閉塞症などの消化器疾患 肝移植後、神経疾患、循環器疾患が全体の3/4 ◆ DPT・Hib・PCV7の同時接種は36接種・29人 ◆ Hibワクチンを含む同時接種は31接種・29人 ◆ 肺炎球菌ワクチンを含む同時接種は34接種・30人 ◆ Hibワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種後28日までに報告された有害事象は1件、副反応は2件 ◆ 有害事象は嘔吐、副反応は発熱・局所の発赤 ◆ 基礎疾患をもつ小児に対するヒブワクチン、肺炎球菌ワクチンを含む同時接種を安全に実施できることを確認した。

同時接種の有効性・安全性 MRと水痘（１）

試験の目的 試験の形式 論文名	成績の概要
MRワクチン（１期と２期接種時）に水痘ワクチンを同時接種して効果と安全性を評価 医師主導臨床研究 MRワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性 日本小児科学会雑誌 117巻 9号 1416-1423 2013年	◆ MRワクチンの１期接種時に水痘ワクチンを同時接種して効果と安全性を検討した（82名）。 ◆ 年齢と性別をそろえたMRワクチン（51名）・水痘ワクチン（43名）それぞれの単独接種群と比較した。 ◆ 各ウイルス抗体価について、同時接種群と単独接種群で有意な差はなかった。 ◆ 同時接種群で問題となる副反応は認めず、同時接種群とMR単独接種群の副反応に有意差はなかった。 ◆ 接種１年後に水痘罹患調査を行い、未罹患者に水痘ワクチンを接種したところ、ブースター効果が認められた。 ◆ １歳時にMRワクチンと水痘ワクチンの１回目接種が行われた28名を対象として、MRワクチンの２期接種時に水痘ワクチンを同時接種した結果、各ウイルス抗体価について追加免疫効果が認められ、問題となる副反応は認めなかった。



*ただし、医師が必要と認めた場合は、2種類以上の予防接種を同時に行うことができる。

ワクチンの接種間隔

異なるワクチンを接種する場合の接種間隔

＊ 不活化ワクチン接種後は、中6日以上（いわゆる1週間以上）の間隔をあけます。これは1週間経てばワクチンによる反応がほぼなくなるためです。

＊ 生ワクチン接種後は、ウイルス同士の干渉を防止するため、あるいは副反応が起こるかもしれない時期をはずすため、中27日以上（いわゆる4週間以上）の間隔をあけて次のワクチンを接種します。

米国における異なるワクチンの接種間隔に関する規定

接種の組み合わせ	接種間隔に関する規定
不活化ワクチンと 不活化ワクチン	基本的にどんな接種間隔でも接種可能
不活化ワクチンと 生ワクチン	基本的にどんな接種間隔でも接種可能
経口生ワクチンと 非経口生ワクチン	基本的にどんな接種間隔でも接種可能
非経口生ワクチンと 非経口生ワクチン	同時接種しないのであれば27日以上の間 隔を開ける

米国における異なるワクチンの接種間隔に関する規定

接種の組み合わせ	接種間隔に関する規定
不活化ワクチンと 不活化ワクチン(a)	「同時」または「いかなる間隔」でも接種可能
不活化ワクチンと 生ワクチン	「同時」または「いかなる間隔」でも接種可能
生ワクチンと 生ワクチン(b)	同時接種しないのであれば 27日以上の間隔をあける

(a) 例外: 無脾症患者に対する4価結合型髄膜炎菌ワクチンと13価結合型肺炎球菌ワクチン
13価肺炎球菌結合型ワクチンと23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン

(b) 例外: 一部の経口生ワクチン(Ty21腸チフス、ポリオ、ロタウイルス)は、他のワクチンと「同時」
または「いかなる間隔」でも接種可能

カナダにおける異なるワクチンの接種間隔の記述

不活化ワクチン

原則として他の異なる不活化・生ワクチンと「同時」または「前後のいかなる時」にも接種可能である。

生ワクチン

・非経口の生ワクチンは、他のワクチンとの「同時」接種が可能である。2種類の異なる非経口生ワクチンを「同時」接種しない場合は、「少なくとも4週間あけて」実施するのが一般的である。経口または経鼻生ワクチンは「同時」または「前後のいかなる時」にも接種可能である。

・経口または経鼻生ワクチンは、他の異なる不活化・生ワクチンと「同時」または「前後のいかなる時」にも接種可能である。

英国における生ワクチンの接種間隔に関する推奨

異なる生ワクチンを接種する場合、同日または少なくとも4週間あけて接種することを推奨してきたが、エビデンスおよび免疫の理論に基づき、2014年2月に「Joint Committee on Vaccination and Immunisation」において以下のような接種間隔を推奨とした。

接種の組み合わせ	接種間隔に関する推奨
黄熱とMMR	少なくとも4週間以上の間隔をあけて接種する。同日接種はすべきでない。
水痘（帯状疱疹）とMMR	少なくとも4週間以上の間隔をあけて接種する。同日接種は可能。
ツ反(*1)検査とMMR	ツ反検査実施後、判定までは原則としてMMR接種を延期すべきである。
現行の生ワクチン(*2)とツ反検査	上記の組み合わせを除き、生ワクチン同士、または生ワクチンとツ反応検査はどのような間隔でも接種可能である。

*1: ツベルクリン反応

*2: BCG・ロタウイルス・弱毒生インフルエンザ・経口腸チフス・黄熱・水痘・帯状疱疹・MMR

Public Health England: Green Book (Immunisation against infectious disease)

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422798/PHE_recommendations_for_administering_more_than_one_live_vaccine_April_2015FINAL_.pdf

異なるワクチンの接種間隔に関する要望

国内外の現状等を踏まえて、日本小児科学会より、異なるワクチンの接種間隔について、以下のような要望書が提出されている。

「異なるワクチンの接種間隔については、注射生ワクチン同志の接種は、お互いの干渉作用を避けるため、同時接種以外の場合は27日間以上の間隔を空けることとし、それ以外のワクチン接種においては、特に接種間隔を設けないよう改訂することを要望する」(別添)

“予防接種に関する基本的な計画”【計画】

第七: 予防接種に関する国際的な連携に関する事項

二: 日本の国際化に向けた対応 「海外渡航者が予防接種を受けやすい環境の整備について検討する必要がある。」

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

【日本渡航医学会 ⇒ 予防接種推進専門協議会】

- ・黄熱ワクチンは検疫所で接種、その他のワクチンは一般の医療機関で接種ということがしばしばある
- ・狂犬病ワクチン(組織培養不活化狂犬病ワクチン® 化血研製)や国内未承認ワクチンを接種する施設と、その他のワクチンを接種する施設が渡航に際して異なる場合が想定される。

⇒海外渡航者が予防接種を受けやすい環境を整備するために、異なるワクチンの接種間隔について医学的な有効性や安全性の観点から可能であれば規制緩和が望ましいと考える。

TdapとMCV4(メナクトラ®)～米国での事例

* 2005年 MMWR Vol.54 No.RR-7 (MCV4の推奨)

2005年にMCV4が米国で発売され、定期接種として11-12歳に推奨。
11-17歳を対象とした二重盲検比較試験にて、TdとMCV4は、同時接種と時期をずらした2剤接種で免疫原性・安全性が同等と報告。

* 2006年 MMWR Vol.55 No.RR-3 (Tdapの推奨)

Tdapと他のワクチン(MCV4も含む)の同時接種について記載。
TdapとMCV4の同時接種に関する安全性について、直接検証した試験は無いが、上記Tdとの試験により安全性が推察されたとした。

@2006年 & 2009年のRed Book (American Academy of Pediatrics)

TdapとMCV4の同時接種は可。

もし同時接種しないならば、1か月以上の間隔を開けて接種する。

TdapとMCV4(メナクトラ®)～米国での事例

#Risk of medically attended local reactions following diphtheria toxoid containing vaccines in adolescents and young adults: A Vaccine Safety Datalink study. Vaccine 27: 4912–4916, 2009.

#Immunogenicity and reactogenicity of co-administered tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) and tetravalent meningococcal conjugate (MCV4) vaccines compared to their separate administration. Vaccine 29: 1017–1022, 2011.

*** 2013年 MMWR Vol.62 No.2 (MCV4の推奨)**

TdapとMCV4は、同時に接種した場合と、間隔をあけて接種した場合と、免疫原性・安全性は同等であったと記載。

@2012年 & 2015年のRed Book (American Academy of Pediatrics)

TdapとMCV4は同時接種でも、いかなる間隔の接種でも可と記載。

ZOSTAVAXとPPSV23(ニューモバックス®)～米国での事例

*** ZOSTAVAXとPNEUMOVAX 23の同時接種を検討した無作為化比較試験(n=473)において、同時接種した場合にZOSTAVAXの免疫反応の低下が確認された¹⁾。**

*** このため、Merck社の米国添付文書では「2つのワクチンを接種する場合は少なくとも4週間の間隔を開けることを考慮」と記載。(2017年3月改訂時点でも変更なし)。**

*** 一方、その後に行われた観察研究では、同時接種をした場合(n=7,187)でも非同時接種(n=7,179)と比較して、带状疱疹の発生率は上昇しなかったことが確認された²⁾。**

1) MacIntyre CR et al. Hum Vaccin. 6(11): 894-902, 2010.

2) Tseng HF et al. Vaccine. 29(20): 3628-3632, 2011.

ZOSTAVAXとPPSV23(ニューモバックス®)～米国での事例

*** 文献2)の結果を受けて、米国予防接種諮問委員会(ACIP)の推奨(MMWR 2011;60(44):1528.)では、**

**「带状疱疹ワクチンは、他のワクチンと同時接種可能」としている。
(原文: Herpes zoster vaccine can be administered simultaneously with other indicated vaccines)**

このような状況により医療現場が混乱しているという、下記の論文のような指摘もある。
なお本著者は、同時接種を支持する立場を述べている。

(Wyman MJ, Stabi KL. Ann Pharmacother. 47(7-8): 1064-8, 2013)

Current product labeling recommends a 4-week interval between zoster vaccine and PPV23 administration; however, the Food and Drug Administration (FDA) and the CDC promote concomitant administration to prevent a missed opportunity to vaccinate.

This has caused confusion among health care professionals regarding the appropriate timing of these vaccines.

Since there is no direct evidence that simultaneous administration of zoster vaccine and PPV23 puts patients at increased risk of developing herpes zoster, the vaccines should be given during the same office visit to avoid a missed opportunity to vaccinate against 2 serious diseases.

インフルエンザワクチンとPCV13の同時接種と熱性痙攣についての海外の報告と米国の対応

● オーストラリアの報告^{1,2,3)}



2010年南半球シーズン

CSL社製のインフルエンザワクチンで熱性痙攣の発現頻度が増加したという報告あり[製品名: Fluvax, Fluvax junior]

● 米国の報告^{1,2)}



2010～2011年シーズン

インフルエンザワクチンとPCV13の同時接種で熱性痙攣の頻度の上昇が認められる

2011～2012年シーズン

2010～2011 年と同様の傾向¹⁾

➡ CDC(米国疾病予防管理センター)発行のインフルエンザワクチンのVaccine Information Statements(VIS)にリスクを記載⁴⁾

CDCホームページ VIS記載内容(一部抜粋)⁴⁾

- インフルエンザワクチンとPCV13を同時接種した乳幼児では、熱性痙攣の発現リスクが増加する恐れがある
- しかし、両ワクチン接種を遅らせることによるリスクを鑑み、米国予防接種勧告委員会(ACIP)は両ワクチンを同時接種しないこと、スケジュールどおりに接種しないことは推奨しない
- 熱性痙攣は稀ではなく小児の2～5%に認められ、一般的に経過は良好である

2012～2013年シーズン

リスク上昇は認められず⁵⁾

- この理由がワクチンの組成が変更されたことによるのかは不明
- 定期的に組成が変更されるため今後もモニタリングを続ける

米国における対応¹⁾

CDC は、FDA・ACIPとともに両ワクチン同時接種時の熱性痙攣に関する2010～2011 年シーズンの安全性データを精査し、ワクチン接種のレコメンデーションに変更の必要はないと結論づけています。

1) CDC. Vaccine Safetyホームページ: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/FebrileSeizures-archived.html> 2013/09/18参照

2) Tse, A. et al.: Vaccine 30(11):2024, 2012[L20130410049]

3) CDC. Newsroomホームページ: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/s100806.htm> 2013/09/18参照

4) CDC. Vaccine Information Statementsホームページ: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/flu-tiv-pcv-note.html> 2013/09/18参照

5) CDC. Vaccine Safetyホームページ: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/FebrileSeizures.html> 2013/09/18参照

Influenza Vaccine (inactivated) VIS

Risks of vaccine reaction

Moderate problems following inactivated flu vaccine:

Young children who get inactivated flu vaccine and pneumococcal vaccine (PCV13) at the same time may be at increased risk for seizures caused by fever. Ask your doctor for more information. Tell your doctor if a child who is getting flu vaccine has ever had a seizure.

インフルエンザワクチンとPCV13を同時接種した乳幼児では、熱性痙攣の発生リスクが増加する可能性があります。詳しくはかかりつけ医にお尋ねください。また、インフルエンザワクチン接種後に過去に熱性痙攣を起こしたことがある場合はかかりつけ医にお伝えください。

VACCINE INFORMATION STATEMENT	
Influenza Vaccine <i>What You Need to Know</i>	(Flu Vaccine, Inactivated) 2013-2014
Many Vaccine Information Statements are available in Spanish and other languages. See www.cdc.gov/vaccines for more information.	
1 Why get vaccinated?	Flu vaccine is recommended every year. Children 6 months through 8 years of age should get two doses the first year they are vaccinated.
2 Inactivated	There are two types of flu vaccine. One is called inactivated. It is a vaccine that is made from dead virus. It is given as an injection. A different, live, attenuated vaccine is sprayed in the nose.
3	
4 Risks of a vaccine reaction	With a vaccine, like any medicine, there is a chance of side effects. These are usually mild and go away on their own. Serious side effects are also possible, but are very rare. Inactivated flu vaccine does not contain live flu virus, so getting flu from this vaccine is not possible. Brief fainting spells and related symptoms (such as jerking movements) can happen after any medical procedure, including vaccination. Sitting or lying down for about 15 minutes after a vaccination can help prevent fainting and injuries caused by falls. Tell your doctor if you feel dizzy or light-headed, or have vision changes or ringing in the ears. Mild problems following inactivated flu vaccine: • soreness, redness, or swelling where the shot was given • hoarseness, sore, red or itchy eyes, cough • fever • aches • headache • itching • fatigue Severe problems following inactivated flu vaccine: • Young children who get inactivated flu vaccine and pneumococcal vaccine (PCV13) at the same time may be at increased risk for seizures caused by fever. Ask your doctor for more information. Tell your doctor if a child who is getting flu vaccine has ever had a seizure. Severe problems following inactivated flu vaccine: • There is a small possibility that inactivated flu vaccine could be associated with Guillain-Barre Syndrome (GBS), no more than 1 or 2 cases per million people vaccinated. This is much lower than the risk of severe complications from flu, which can be prevented by flu vaccine. The safety of vaccines is always being monitored. For more information, visit: www.cdc.gov/vaccine-safety/
5 What if there is a serious reaction?	What should I look for? • Look for anything that concerns you, such as signs of a severe allergic reaction, very high fever, or behavior changes. Signs of a severe allergic reaction can include hives, swelling of the face and throat, difficulty breathing, a fast heartbeat, dizziness, and weakness. These would start a few minutes to a few hours after the vaccination. What should I do? • If you think it is a severe allergic reaction or other emergency that can't wait, call 9-1-1 or get the person to the nearest hospital. Otherwise, call your doctor. • Afterward, the reaction should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Your doctor might file this report, or you can do it yourself through the VAERS web site at www.vaers.hhs.gov, or by calling 1-800-822-7967. VAERS is only for reporting reactions. They do not give medical advice.
6 The National Vaccine Injury Compensation Program	The National Vaccine Injury Compensation Program (VICP) is a federal program that was created to compensate people who may have been injured by certain vaccines. Persons who believe they may have been injured by a vaccine can learn about the program and about filing a claim by calling 1-800-338-2382 or visiting the VICP website at www.hhs.gov/vaccinecompensation .
7 How can I learn more?	• Ask your doctor. • Call your local or state health department. • Contact the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). • Call 1-800-332-4636 (1-800-CDC-INFO) or • Visit CDC's website at www.cdc.gov/flu
Vaccine Information Statement (Interim) Inactivated Influenza Vaccine	
07/26/2013	
42 U.S.C. § 300aa-26	

CDC. Vaccine Information Statement. Influenza Vaccine.
<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/flu.pdf>

- 同一ワクチンの接種間隔において、通常の接種間隔よりも長い間隔を置いて接種しても、その有効性・安全性が損なわれるとは考えられていないこと
- 規定された接種間隔を超えて予防接種を受けることによる個人的・社会的メリットは、接種間隔の緩和により勧奨効果が薄れてしまうことにより発生しうるデメリットよりも大きいと考えられること

以上のことから、接種間隔の上限について標準的な期間として規定しながら、通常の接種間隔を超えてしまった場合においても、定期的予防接種として取り扱えるようにすることが望ましいと考える。

	長所	短所
接種間隔の厳守	○ 治験等で最も有効性・安全性について検証されているスケジュールで接種することになる。 ○ 接種間隔を厳守することを明確にすることで、被接種者への勧奨効果が期待される。	○ 定期接種の機会を逃してしまう被接種者が生じ、疾病の発生が増加し、まん延が防止できない可能性がある。
接種間隔の緩和	○ 定期接種の機会を逃してしまった被接種者に接種機会を提供することができる。 ○ スケジュールの調整が行いやすくなり、接種率が上がることで、疾病の発生・まん延を防止することが期待できる。	○ あらゆるスケジュールの有効性・安全性について、必ずしも治験等による厳密な検証は経ていない。 ○ 接種間隔を緩和することで、勧奨効果が薄れ、標準的な接種間隔での接種率が下がる可能性がある。