

トピックス I

沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン (DPT-IPV-Hib) の国内承認取得について

一般財団法人阪大微生物病研究会
メディカルアフェアーズ室
荒木 誠

2023年3月、国内初の沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルス b 型混合ワクチン (DPT-IPV-Hib) が製造販売承認された【販売名:「ゴービック 水性懸濁注シリンジ」(以下、本剤)、製造販売元:一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、阪大微研)】。本剤は、混合化により1剤で5種抗原に対する基礎免疫の付与を可能としたものであり、乳幼児への接種負担の軽減が期待できる。また、従来の皮下接種に加え、筋肉内接種も可能とし、接種経路の選択肢が広がる。百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎(ポリオ)およびHib感染症は、本邦においても恒常的な予防が重要で、すなわち高いワクチン接種率を獲得・維持すべき感染症である。このような臨床的意義から、定期接種への早期導入が望まれる。

《開発経緯》

DPV-IPV ワクチンを含む混合ワクチンは、第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会(2013年10月31日)において選定された「開発優先度の高いワクチン」の一つである¹⁾。選定の背景として、百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎(ポリオ)およびHib感染症に対する基礎免疫を1剤で同時に付与できるため、乳幼児への接種負担軽減が期待された。また、海外においては、すでに広く種々の混合ワクチンが使用されており、国内への迅速な導入が求められた¹⁾。さらに第6回同部会(2013年11月28日)にて、混合ワクチンの開発における初回接種の接種時期について、Hib ワクチン(生後2月~7月に開始し、20日から56日の間隔において3回)にあわせる形で検討すべきとの方針が示され²⁾、2013年12月16日に業界に対し開発要請がなされた³⁾。

2022年4月、2社(阪大微研およびKMバイオロジクス株式会社)が5種混合ワクチンの承認申請を行い、2023年3月27日に本剤が製造販売承認された(販売準備中)。

《特長》^{4,5)}

本剤は、阪大微研が製造販売する4種混合ワクチンDPT-IPV【販売名:「テトラビック 皮下注シリンジ」(以下、テトラビック)】の抗原と同一の百日せき菌防御抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオウイルス(1型、2型及び3型)(Sabin株)に、Hibワクチン(田辺三菱製薬株式会社が保有)の有効成分を混合した5種混合ワクチンである。混合したHibワクチンには、Hibの莢膜多糖体であるポリリボシルリピトールリン酸(PRP)から生産されたオリゴ糖類に、キャリアたん白質として無毒性変異ジフテリア毒素(CRM197)を結合させたインフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM₁₉₇結合体が含まれている。また、本剤はアジュバントとして、水酸化アルミニウム等

有効成分 (本剤 0.5mL 中)	百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf 以下 破傷風トキソイド 2.5Lf 以下 不活化ポリオウイルス1型(Sabin株)1.5DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス2型(Sabin株)50DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス3型(Sabin株)50DU ^{注)} インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 オリゴ糖の量として10μg
----------------------	---

注) DU: D抗原単位 ○包装: シリンジ 0.5mL 1本(用事調製不要) ○有効期間: 製造日から18か月(承認時)

を含む。

なお、本剤の販売名「ゴービック」は、対象疾病が5種類の混合ワクチンであることから「5(ゴ)」と、製造販売元の略称「BIKEN」の語頭を組み合わせた。

本剤は、皮下接種に加え、臨床試験の結果を受けて筋肉内接種が可能である。

《臨床的意義》

乳幼児期は多くの感染症に対する基礎免疫を獲得する必要があるため、定期接種ワクチンだけでも0-1歳児の間に22回もの接種が行われる⁹⁾。同時期に接種されるワクチンの混合化は、乳幼児への接種回数を減らし、被接種者や保護者、接種医療機関の負担軽減につながる。

国内で製造販売されているワクチンの多くは皮下接種である一方で、海外においては生ワクチンを除くほとんどのワクチンは筋肉内接種が行われている。これは、複数のワクチンを同時に接種する際、皮下接種に比べ局所反応（発赤、腫脹、疼痛）の発現が少なく、免疫原性（抗体価の上昇等）は同程度とされる筋肉内接種が標準的な接種経路として推奨されているためである。国内でも不活化ワクチンの接種方法として、筋肉内接種も可能となるよう要望されている⁷⁾。これらを踏まえ、本剤は皮下接種及び筋肉内接種のいずれも可能なワクチンとして開発された⁴⁾。

百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHib感染症は、いずれも罹患すると時に致死的であり、後遺症を残しあるいは予後不良ともなり得る重大な疾患である⁹⁾。しかし、これらはワクチンによる予防が可能な疾患であり、本邦では4種混合ワクチンやHibワクチン等が乳幼児に対する定期接種のワクチンとして広く接種されてきた。そのため、近年、本邦における乳幼児での報告数はいずれの疾患も少ない⁹⁾。一方で、いずれの疾患も根絶には至っておらず、加えて昨今のCOVID-19パンデミックの影響で、「100カ国以上で必要不可欠な予防接種率が低下し、麻疹、ジフテリア、ポリオ、黄熱病の集団感染が増加した」とされている⁹⁾。このような世界の状況を踏まえても、本邦でも引き続き警戒すべき疾患であることに変わりはなく、ワクチンによって常に高い免疫獲得率を維持することが重要である。以上より、5種混合ワクチンは、乳幼児に接種するワクチンとして臨床的意義があると考えられ、本邦で普く接種の機会が得られるよう、早期の定期接種化が望まれる。

さらに、欧米では6種混合、Tdapなど、ライフコースに応じた種々の混合ワクチンが使用されている。本邦でも、百日せきとポリオ予防のためのワクチン追加接種が検討されているが¹⁰⁾、成人を含む生涯を通じた予防接種（ライフコース予防接種）の体制づくりや、実施を可能とするワクチンの導入が今後期待される。

《参考資料》

1. 第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（2013年10月31日）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000028554.html>
2. 第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（2013年11月28日）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030926.html>
3. 健感発 1216 第1号平成25年12月16日健康局結核感染症課長「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）」
4. ゴービック水性懸濁注シリンジ 審査報告書（2023年3月27日確認）
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230411001/630144000_30500AMX00111_A100_1.pdf
5. ゴービック水性懸濁注シリンジ 電子添文〔2023年3月作成（第1版）〕
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630144_636140FG1020_1_02
6. 国立感染症研究所「日本の予防接種スケジュール」
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/2525-v-schedule.html>
7. 公益社団法人日本小児科学会「要望書 不活化ワクチンの筋肉内注射の添付文書への記載の変更に

ついて」(平成 23 年 6 月 16 日)

https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_1106273.pdf

8. 予防接種に関する Q&A 集第 22 版、一般社団法人日本ワクチン産業協会、2022、p92-97 及び p142-164
9. ユニセフ「コロナ禍で 100 カ国以上の予防接種率低下ユニセフら “The Big Catch-up” 発表子どもへの接種を強化する新取り組み」(2023 年 4 月 24 日)
<https://www.unicef.or.jp/news/2023/0068.html>
10. 第 13 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ワクチン評価に関する小委員会 (2019 年 7 月 31 日)
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06009.html

以上