

国立成育医療研究センターにおける  
基礎疾患を持つ小児への同時接種の実態  
(国立成育医療研究センター齋藤明彦氏提供資料)

## 全患者の背景

### 国立成育医療研究センターにおける 基礎疾患を持つ小児への 同時接種の実態

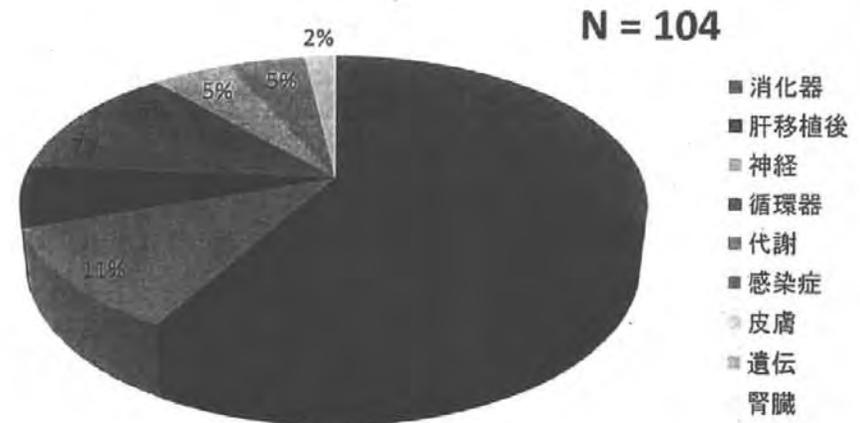
国立成育医療研究センター  
感染症科  
齋藤昭彦

- 104名、のべ170接種
- 性別: 男性42名(40%)、女性62名(60%)
- 年齢: 中央値 13ヶ月 (2ヶ月-17歳)
- 1人当たりの1回接種数: 中央値 3回(2-7回)

## 背景

- 基礎疾患を持つ乳幼児患者は、その大半の時間を診断、治療などに費やすことが多く、予防接種可能な期間が限定されていることから、同時接種にて予防接種を効率的に行うことが必要である
- 当センターでは、予防接種の同時接種を積極的に行い、2007年12月からの集計では、全同時接種回数170接種、104名の症例に実施した

## 全患者の基礎疾患



## 全患者の副反応、有害事象 (接種後28日まで)

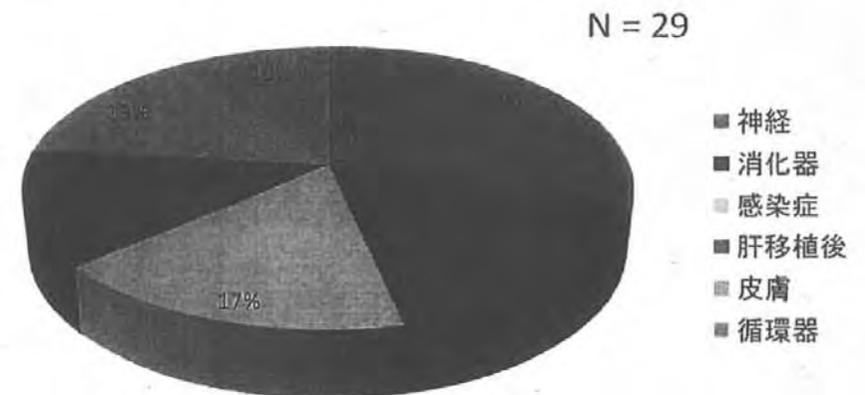
- 副反応 3件 (3/170, 1.7%)
  - 4歳9ヶ月女児、壊血病(栄養不良)
    - MR、水痘、ムンプスワクチンを同時接種
    - 接種後25日目に水痘発症(ワクチン株)
    - 軽症で自然経過(因果関係あり)
  - 1歳1ヶ月女児、気管支喘息、アトピー性皮膚炎
    - MR、ヒブ、肺炎球菌ワクチン
    - 接種翌日に局所の発赤、自然に軽快(因果関係あり)
  - 9ヶ月女児、胆道閉鎖症術後、肝移植前
    - MR、水痘、ムンプス、B型肝炎、日本脳炎、ヒブ、BCGワクチン
    - 接種6時間後に発熱、2日後に解熱(因果関係不明)
- 有害事象 1件 (1/170, 0.5%)
  - 2歳3ヶ月女児、肝移植後
    - ヒブ、肺炎球菌、B型肝炎ワクチン
    - 接種後4時間後に頻回の嘔吐、経過観察で改善(因果関係なし)

-5-

## DPT+ヒブ+肺炎球菌ワクチンの 同時接種を行った患者

- 2009年2月から(肺炎球菌ワクチン発売後)
- 36接種(29症例)
- 年齢: 中央値 5ヶ月(3-40ヶ月)
- 性別: 男性16名(55%)、女性13名(45%)

## DPT+ヒブ+肺炎球菌ワクチンの 同時接種を行った患者の基礎疾患の内訳



-7-

## DPT+ヒブ+肺炎球菌ワクチンの 同時接種を行った患者

- 36接種(29人)
- 更なるワクチンの同時接種を5接種で行った
  - DPT + Hib + PCV7 + B型肝炎(2)
  - DPT + Hib + PCV7 + BCG(1)
  - DPT + Hib + PCV7 + インフルエンザ(1)
  - DPT + Hib + PCV7 + MR+水痘+B型肝炎(1)
- 接種後において、接種後28日までの
  - 有害事象なし
  - 副反応なし

## ヒブワクチンとの同時接種 (Hib + DPT + PCV7を除く)

- 31接種(29人)
- 年齢: 中央値 24ヶ月(2-43ヶ月)
- 性別: 男性9名(31%)、女性20名(69%)
- Hib + PCV7 18接種(17人)
  - 更なるワクチンの同時接種を11接種で行った  
Hib + PCV7 + MR (3)  
Hib + PCV7 + インフルエンザ (3)  
Hib + PCV7 + B型肝炎 (3)  
Hib + PCV7 + インフルエンザ + B型肝炎 (1)  
Hib + PCV7 + インフルエンザ + ムンプス + 水痘 (1)
- Hib + DPT 5接種(4人)
  - 更なるワクチンの同時接種を3接種で行った  
Hib + DPT + B型肝炎 (1)  
Hib + DPT + B型肝炎 + インフルエンザ (2)
- その他のワクチンとの同時接種 8接種(8人)

-9-

## 肺炎球菌ワクチンとの同時接種 (Hib + DPT + PCV7、Hib + PCV7を除く)

- 34接種(30人)
- 性別: 男性10名(33%)、女性20名(64%)
- 年齢: 中央値 31ヶ月(2-94ヶ月)
- PCV7 + DPT 15接種(13人)
  - 更なるワクチンの同時接種を6接種でおこなった  
PCV7 + DPT + B型肝炎(3)  
PCV7 + DPT + MR(2)  
PCV7 + DPT + MR + ムンプス + 水痘 (1)
- その他のワクチンとの同時接種 19接種(17人)

## PCV7、Hibを含んだ同時接種と 接種後28日までの副反応と有害事象

	接種総数	接種患者数	副反応	有害事象
DPT + PCV7 + Hib	36	29	0	0
DPT + PCV7	15	13	0	0
DPT + Hib	5	4	0	0
Hib + PCV7	18	17	2例(発熱、 局所の発赤)	1(嘔吐)
<b>合計</b>	<b>74</b>	<b>63</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

-11-

## 考察

- 同時接種について既に分かっていること
  - 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
  - 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
  - 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

## 考察(1)

- 同時接種の利点
  - 各ワクチンの接種率が向上する
  - 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
  - 保護者の経済的、時間的負担が減少する
  - 医療者の時間的負担が減少する

-13-

## 考察(2)

- 基礎疾患を持つ児への接種(米国小児科学会の推奨)
  - 特に禁忌がない限り、健常児と同様に接種されるべきである
  - 禁忌: 免疫に異常のある患者への生ワクチンの投与(ただし、HIV患者におけるMMRと水痘ワクチンは除く)

**外国での同時接種状況及び安全性の評価について（文献より）**

## ①参考文献 1 : (Pediatr Infect Dis J 2006;25(4):306-311.)

12-15 月齢の健康乳児を対象として、MMR-varicella-Hib と小児用肺炎球菌ワクチンを同時接種した群と、小児用肺炎球菌ワクチン非接種群との副反応発現率を比較した試験において、発熱が小児用肺炎球菌ワクチン同時接種群で発熱の発現率が高かった。重篤な有害事象は両群とも認められなかった。

## ②参考文献 2 : (Vaccine 2007;25:2194-2212.)

Tichmann-Schumann らの報告では、DTaP-IVP-Hib-HepB と小児用肺炎球菌ワクチンを同時接種した場合、小児用肺炎球菌ワクチンを同時接種しない場合と比較して、初回接種後の腫脹、及び追加免疫後の疼痛、紅斑といった局所反応が高いとされている。

## ③参考文献 3 : (Vaccine 2008;26:3142-3152.)

57 日-112 日齢の健康乳児を対象として、DTaP-IVP-Hib-HBV と小児用肺炎球菌ワクチンを同時接種した群と、小児用肺炎球菌ワクチン非接種群との副反応発現率を比較した試験において、同時接種群で 38℃ 以上の発熱の発現率が高かったものの、両群とも死亡例はなく、重篤な有害事象の発現傾向に差はみられなかった。

- ・ 重篤な有害事象の内訳（ワクチン接種との因果関係はなし）

小児用肺炎球菌ワクチン同時接種群

（急性腎盂腎炎、不穩、ウイルス性感染症、鼠径ヘルニア、顎先の火傷各 1 例）

小児用肺炎球菌ワクチン非接種群

（咽頭炎、狭心症、胃腸炎各 1 例、頭部外傷 2 例）

参考文献

【参考文献】

- 1) Black SB, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):306-311.
- 2) Oosterhuis-Kafeja F, et al. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007;25:2194-2212.
- 3) Olivier C, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2008;26:3142-3152.

# Immunogenicity and Safety of Measles-Mumps-Rubella, Varicella and *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered Concurrently With a Fourth Dose of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With the Vaccines Administered Without Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Steven B. Black, MD,\* Carolyn O. Cimino, BS,† John Hansen, BA,\* Edwin Lewis, MPH,\* Paula Ray, MPH,\* Bartholomew Corsaro, PhD,‡ Jay Graepel, PhD,† and Dagna Laufer, MD†

**Background:** Prevnar [heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)] is licensed in the United States for routine administration in infants and may be coadministered with other infant vaccines. Safety and immunogenicity data on the coadministration of the fourth dose of PCV7 with measles-mumps-rubella (MMR), varicella and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines are limited.

**Methods:** Children 12–15 months of age received either MMR with PCV7 (group 1) or MMR without PCV7 (group 2). All subjects received Hib and varicella vaccines. Group 2 received PCV7 6–9 weeks after MMR vaccination. Sera for analysis of all non-PCV7 antibodies were collected just before administration of MMR vaccine and 6 weeks later. Optimal antigen responses were assessed with the use of predetermined antibody titers. The primary end point was >90% response rate (all antigens). Noninferiority was defined as <10% difference between groups. Local and systemic reactions and postvaccination adverse events were monitored and compared between groups.

**Results:** A total of 694 subjects (347 per group) were enrolled. After immunization with MMR plus PCV7 concurrently, or MMR followed 6 weeks later by PCV7, the percentages of subjects seroconverting were significantly greater than 90% for all antigens. The difference between the 2 groups was significantly less than 10%.

**Conclusion:** The immune response to MMR, Hib and varicella vaccines, when administered concurrently with a 4th (booster) dose of PCV7, was noninferior to that of these vaccines when given

without PCV7. These results support concomitant administration of PCV7 with MMR, varicella and Hib as part of the recommended immunization schedule for children 12–15 months of age.

**Key Words:** pneumococcal vaccine, measles-mumps-rubella vaccine, *Haemophilus influenzae* type b vaccine, varicella vaccine, pediatric

(*Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 306–311)

icensure of Prevnar [heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)], followed a randomized controlled trial of nearly 38,000 healthy infants in which PCV7 was shown to be 97.4% [95% confidence intervals (CI), 82.7–99.9] efficacious in preventing invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes.<sup>1</sup> Subsequently a universal recommendation was made to add PCV7 to the routine immunization schedule. However, because this study principally evaluated the safety and efficacy of the 3-dose primary series of PCV7 administration, data regarding the immunogenicity of the 4th (booster) dose of PCV7 when given with measles, mumps and rubella (MMR) vaccine and other routinely administered vaccines were limited or not evaluated. The results of a study designed to evaluate the immune responses to MMR, varicella and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines when administered concurrently with a 4th (booster) dose of PCV7 are presented.

## MATERIALS AND METHODS

This was an open label, randomized study conducted at 4 sites in Northern California Kaiser Permanente Health Care System, from May 2001 to May 2002. Written approval was obtained from Kaiser Permanente's Institutional Review Board; written informed consent was obtained from each subject's parent/guardian before study entry. Healthy children 12–15 months of age with prior receipt of the primary series of Hib and PCV7 in infancy were eligible to participate. Subjects were excluded if they had a history of a previous anaphylactic reaction or serious vaccine-associated adverse reaction; hypersensitivity or other contraindications

to PCV7, Hib, MMR or varicella vaccines; acute illness sufficient to delay routine vaccinations; previous MMR or varicella vaccination; known or suspected impairment of immune system (including human immunodeficiency virus infection) or recipient of immunosuppressive agents; received immunoglobulin within the previous 3 months; or were participating in another investigational study.

All eligible subjects were randomized equally to 1 of 2 groups. Group 1 subjects were assigned to receive MMR, Hib, varicella and PCV7 vaccines concomitantly at a single visit. Group 2 subjects were assigned to receive MMR, Hib and varicella vaccines concomitantly with PCV7 administered 6 weeks later. At the first visit, all subjects received MMR vaccine subcutaneously in the deltoid region of the arm, varicella vaccine subcutaneously into the deltoid region of the opposite arm and Hib vaccine intramuscularly into the anterolateral region of the thigh. Subjects in group 1 additionally received PCV7 vaccine by intramuscular injection into the anterior lateral muscle of the opposite thigh. Subjects in group 2 returned ~6 weeks (42–63 days) later for their PCV7 vaccination. Commercial lots of the vaccines were used in this study.

The parent or legal guardian of each subject was instructed to complete a diary card for 72 hours after each immunization. Information recorded included axillary temperature, local reactions at the vaccination sites (ie, tenderness, redness and induration) and systemic reactions (eg, drowsiness, change in appetite, irritability, persistent crying and change in activity level). Prophylactic antipyretic medication was not permitted. However, any use of antipyretics or other concomitant medication within 7 days was recorded on the diary card. Telephone interviews with parents ~72 hours after immunization visits were used to obtain information regarding local and systemic reactions and to determine the subject's clinical status for both groups. Parents were instructed to notify study site personnel if their child experienced any unexpected or serious adverse event (AE). Illnesses or events that required physician intervention (emergency department visit or clinic visit) within 14 days after vaccination for all subjects were recorded after visit 1. For group 2, AEs were recorded for an additional 7 days after visit 2. All serious AEs were recorded for 42 days after visit 1 and for an additional 30 days after visit 2 for group 2 only.

Venous blood was drawn immediately before administration of the first dose of vaccines and ~4–6 weeks (42–63 days) later. Paired serum samples were subsequently analyzed for antibody responses to the MMR, Hib and varicella antigens by standardized procedures.

**Vaccines.** MMR<sup>®</sup>II (MERCK & Co., Inc., West Point, PA) is a sterile, lyophilized, live attenuated virus vaccine containing no preservatives, for immunization against measles, mumps and rubella. When reconstituted, each 0.5-mL dose contains not less than the equivalent of 1000 TCID<sub>50</sub> (50% tissue culture-infectious dose) of the U.S. Reference Measles Virus; 20,000 TCID<sub>50</sub> of the U.S. Reference Mumps Virus; and 1000 TCID<sub>50</sub> of the US Reference Rubella Virus. Varivax (Merck & Co., Inc.) is a cell-free preparation of the live Oka/Merck strain of attenuated varicella virus. Each 0.5-mL dose contains a minimum of 1350 plaque-forming units of

Oka/Merck varicella virus. Each single 0.5-mL dose of Hib-TITER (Wyeth Pharmaceuticals, Inc., Philadelphia, PA), Hib vaccine, contains 10 µg of *H. influenzae* polyribosylribitol phosphate oligosaccharide conjugated to 25 µg of CRM<sub>197</sub>. Each 0.5-mL dose of Prevnar (Wyeth Pharmaceuticals, Inc.) contains 7 capsular antigens of *Streptococcus pneumoniae* individually conjugated to CRM<sub>197</sub>; 2 µg each of serotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F and 23F and 4 µg of serotype 6B per dose (16 µg total saccharide); approximately 20 µg of CRM<sub>197</sub> carrier protein; and 0.125 mg of aluminum per dose as aluminum phosphate adjuvant.

**Laboratory Methods.** Standardized assays were performed to measure antibody responses to the vaccines by laboratory staff blinded to the subject's assigned group. Measles, mumps and rubella antibodies were determined with the use of kits approved for in vitro diagnostic testing by the Food and Drug Administration: MEASLES IgG (SeraQuest, North Miami, FL), MUMPS IgG ELISA Test System (Zeus Scientific Inc, Raritan, NJ) and ACCESS Rubella IgG assay (Sanofi Diagnostics, Chaska, MN). Varicella antibody was determined by the fluorescent antibody membrane antigen (FAMA) assay.<sup>2</sup> Hib IgG antibodies were determined with a previously described enzyme-linked immunosorbent assay.<sup>3,4</sup>

**Endpoints.** IgG antibodies to measles and mumps were expressed as index values according to the manufacturer's instructions; values  $\geq 1.10$  were considered seropositive. Rubella IgG antibodies were quantitated against a World Health Organization reference standard (Second International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum) and reported in International Units/mL; IgG antibody levels  $\geq 15$  IU/mL were considered positive. Hib IgG antibody concentrations were analyzed for 2 endpoints,  $\geq 0.15$  µg/mL and  $\geq 1.0$  µg/mL; these are considered to be indicators of short and long term protection, respectively. Varicella titers  $\geq 4$  determined by FAMA were considered seroprotective against varicella-zoster virus.

**Statistical Methods.** The study was designed to provide at least 85% overall statistical power to demonstrate the noninferiority of group 1 compared with group 2 with respect to all its immunogenicity variables simultaneously. To assess the noninferiority of the vaccines coadministered with PCV7 to administration of the vaccines without PCV7 the difference in percent of responders between treatment groups and their corresponding 90% 2-sided confidence interval was calculated. If the lower limit of the confidence interval was  $\geq -10\%$ , the null hypothesis of inferiority would be rejected at  $\alpha = 0.05$ . Additionally the 90% 2-sided confidence interval on the percent of responders for each group is reported.

Geometric mean concentrations (GMCs) and fold rises for the response to Hib were also calculated for each group. The ratio of the GMC between the 2 treatment groups was estimated. A 2-sided 90% confidence interval (calculated on the log-transformed data) on this ratio was estimated to assess the noninferiority of group 1 to group 2. The criterion for noninferiority was for the ratio to be less than a 2-fold difference. Additionally a 2-sample *t* test was calculated to test the hypothesis of no difference. A 2-sided paired *t* test on the log-transformed levels was used to assess the fold rise.

Accepted for publication November 11, 2005.

From the \*Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, CA; †Global Medical Affairs and ‡Vaccines, Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA.

Supported by Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA.

Presented in part at the Pediatric Academic Societies Annual Meeting, May 1–4, 2004, San Francisco, CA.

Dr Corsaro, Dr Laufer and Ms Cimino own stock in Wyeth Pharmaceuticals, Inc.

Address for reprints: Steven Black, MD, Kaiser Permanente Vaccine Study Center, 1 Kaiser Plaza-16B, Oakland, CA 94612. Fax 510-267-7524. E-mail steve.black@kp.org.

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/06/2504-306

DOI: 10.1097/01.inf.0000207409.92198.6f

Calculations for the immunogenicity analysis were done with SAS (version 8.2).

**Assessment of Vaccine Safety.** After immunization at visit 1, the percentage of subjects with local reactions at the injection sites, fever, systemic reactions and AEs were compared between treatment groups with a 2-sided Fisher exact test. For group 2, AEs, hospitalizations and other serious AEs were summarized after visit 2.

**Immunogenicity Population.** Analysis was performed on the per protocol cohort. The per protocol cohort was defined as vaccinated subjects who: (1) met all eligibility criteria; (2) complied with protocol defined procedures (ie, immunized with MMR at 365–486 days of age, follow-up blood draw was at 42–63 days); and (3) had available postimmunization serum for at least one of the following antigens: measles, mumps or rubella.

## RESULTS

A total of 694 subjects (347 per group) were randomized into 2 groups. Demographic characteristics of each group are presented in Table 1. Both groups were similar with respect to the subject's age (mean age in days, 405.6 versus 410.4), gender (male 53.0% versus 49.6%) and ethnicity (Caucasian 47.8% versus 45.0%). Twenty-five subjects (12 in group 1 and 13 in group 2) did not complete the study for the following reasons: parental withdrawal of consent (group 1, 4; group 2, 8); loss to follow-up (group 1, 4; group 2, 3); protocol deviations (group 1, 3; group 2, 2); and 1 adverse

TABLE 1. Demographic Characteristics and Disposition of Enrolled Subjects

	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR	Total
No. of subjects	347	347	694
Gender*			
Male	184 (53.0) <sup>†</sup>	172 (49.6)	356 (51.3)
Female	163 (47.0)	175 (50.4)	338 (48.7)
Race*			
Caucasian	166 (47.8)	156 (45.0)	322 (46.4)
Black	17 (4.9)	20 (5.8)	37 (5.3)
Hispanic	50 (14.4)	38 (11.0)	88 (12.7)
Asian	25 (7.5)	34 (9.8)	60 (8.6)
Native American	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)
Multi	60 (17.3)	69 (19.9)	129 (18.8)
Unknown	25 (7.2)	29 (8.4)	54 (7.8)
Age at vaccination (d)			
N	347	347	694
Mean ± SD	405.6 ± 38.8	410.4 ± 40.0	408.0 ± 39.4
Median	391	397	394
Range	365–485	386–486	365–486
Interval between vaccination and post-blood draw (d)			
N	318	309	627
Mean ± SD	46.9 ± 5.7	46.8 ± 6.6	46.7 ± 6.7
Median	45	44	44
Range	42–63	42–63	42–63

\*The denominator is the number of nonmissing values.  
†Numbers in parentheses, percent.

event (group 1). The 5 protocol deviations included 2 subjects who received 2 concomitant Hib vaccinations, 1 subject who received PCV7 with diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis, 1 subject who received a 4th dose of PCV7 before the blood draw and 1 subject who received 2 PCV7 vaccinations. The one adverse event was reported in a subject who received MMR and had a febrile seizure 7 days later. This subject was included in both the safety and immunogenicity analysis because blood was drawn before this AE.

**Immunogenicity.** A total of 627 (group 1, 318; group 2, 309) subjects were analyzed. The mean time interval between MMR vaccination and blood draw for subjects in group 1 and in group 2 was similar (46.9 and 46.5 days, respectively). Before vaccination, fewer than 2% of the subjects in both groups had specific antibodies against measles, mumps, rubella and varicella. More than 92% of the subjects in both groups had prevaccination Hib titers  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ , and  $\sim 50\%$  of the subjects had Hib prevaccination values  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ .

The postvaccination response rates in both groups ranged from 95.9 to 100% with lower limits of the 95% CI for all antigens greater than 93%. The difference between the 2 groups was statistically significantly less than 10%.

Nearly all subjects had postvaccination Hib antibody titers  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$  (group 1, 99.4%; group 2, 100%) and  $>97\%$  of the subjects had Hib antibody values  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  (group 1, 98.1%; group 2, 97.4%). The ratio of the postvaccination Hib GMCs between groups 1 and 2 was 0.81 (95% CI 0.67, 0.97). Although this ratio was statistically significantly different from 1.0 ( $P = 0.05$ ), it was not considered clinically important because the absolute values were high (group 1, 17.73  $\mu\text{g/mL}$ ; group 2, 21.97  $\mu\text{g/mL}$ ). In addition, the criteria of noninferiority were met as there was statistically significantly less than a 2-fold difference between groups.

**Safety.** There were no differences between groups 1 and 2 in the proportion of subjects reporting 1 or more injection site reactions. Rates of redness, induration and pain at the injection sites were similar between groups 1 and 2, except for a trend toward significance observed for tenderness at the Hib injection site (group 1 versus group 2, 2.8 versus 0.7;  $P = 0.07$ ).

Eleven subjects had a fever  $>39^\circ\text{C}$  (group 1, 6; group 2, 5) and 2 subjects had a fever  $>40^\circ\text{C}$  after visit 1; both subjects with fever  $>40^\circ\text{C}$  were in group 2. There was a trend toward statistical significance with regard to fever  $\geq 38^\circ\text{C}$  in group 1 compared with group 2 ( $P = 0.078$ ), although this was not noted for fevers  $>39^\circ\text{C}$  or  $>40^\circ\text{C}$ . There was an increased use of antipyretics for treatment than for prophylaxis in group 1 that was not observed in group 2 (group 1, 38.1% versus 18.0%; group 2, 27.5% versus 23.1%); the difference between group 1 and group 2 for treatment of fever was statistically significant ( $P = 0.05$ ). The increased use of antipyretics for treatment in group 1 may reflect the higher percentage of low grade fever observed in this group. After visit 2, 6 (1.9%) of the subjects had fever  $>39^\circ\text{C}$ , one of these had a fever of  $>40^\circ\text{C}$ . An increased use of antipyretics for treatment compared with prevention was observed (32.0% versus 19.1%). See Tables 2 and 3 for detailed presentation of

TABLE 2. Percentage of Subjects Reporting Local Reactions at MMR, Hib, Varicella and PCV7 Injection Sites on Days 0–3 Postvaccination

Local Reaction	% of Subjects Reporting Event											
	MMR			Varicella			Hib			PCV7		
	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR	<i>P</i> *	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR	<i>P</i> *	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR	<i>P</i> *	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR	<i>P</i> *
Redness												
N <sup>†</sup>	315	306		316	306		318	279		319	281	
Any	3.8 (12) <sup>‡</sup>	3.3 (10)	0.829	2.9 (9)	3.9 (12)	0.511	4.7 (16)	6.8 (19)	0.282	7.8 (25)	6.8 (19)	0.641
95% CI	2.0, 6.6	1.6, 5.9		1.3, 5.3	2.0, 6.8		2.7, 7.7	4.2, 10.4		5.1, 11.4	4.1, 10.4	
Significant <sup>§</sup>	0.3 (1)	0.7 (2)	0.619	0.6 (2)	0.7 (2)	$>0.999$	0.9 (3)	1.8 (5)	0.483	1.6 (5)	0.7 (2)	0.457
95% CI	0.0, 1.8	0.1, 2.3		0.1, 2.3	0.1, 2.3		0.2, 2.7	0.6, 4.1		0.5, 3.6	0.1, 2.6	
Induration												
N <sup>†</sup>	315	306		316	306		319	279		318	281	
Any	1.3 (4)	0.3 (1)	0.373	1.0 (3)	0.7 (2)	$>0.999$	5.0 (16)	5.4 (15)	0.856	8.5 (27)	7.5 (21)	0.763
95% CI	0.4, 3.2	0.0, 1.8		0.2, 2.3	0.1, 2.4		2.9, 8.0	3.0, 8.7		5.7, 12.1	4.7, 11.2	
Significant <sup>§</sup>	0.0 (0)	0.0 (0)		0.0 (0)	0.0 (0)		0.6 (2)	1.1 (3)	0.669	1.9 (6)	0.7 (2)	0.293
95% CI	0.0, 1.2	0.0, 1.2		0.0, 1.2	0.0, 1.2		0.1, 2.3	0.2, 3.1		0.7, 4.1	0.1, 2.6	
Tenderness												
N <sup>†</sup>	313	303		314	303		317	277		314	261	
Any	9.9 (31)	8.6 (28)	0.582	8.9 (28)	8.9 (27)	$>0.999$	11.7 (37)	8.7 (24)	0.279	14.7 (46)	15.7 (44)	0.733
95% CI	6.8, 13.8	6.1, 12.3		6.0, 12.6	6.0, 12.7		8.4, 16.7	5.6, 12.6		10.9, 19.1	11.6, 20.4	
Significant <sup>§</sup>	0.6 (2)	0.3 (1)	$>0.999$	0.6 (2)	0.3 (1)	$>0.999$	2.8 (9)	0.7 (2)	0.070	3.5 (11)	3.2 (9)	$>0.999$
95% CI	0.1, 2.3	0.0, 1.8		0.1, 2.3	0.0, 1.8		1.3, 5.3	0.1, 2.6		1.8, 6.2	1.5, 6.0	
Any local reactions												
N <sup>†</sup>	13.3 (42)	12.1 (37)	0.718	11.4 (36)	12.4 (38)	0.712	17.6 (56)	17.1 (48)	0.914	21.9 (70)	22.4 (63)	0.922
95% CI	8.8, 17.6	8.6, 16.2		8.1, 15.4	8.9, 16.8		13.5, 22.2	13.9, 22.1		17.5, 26.9	17.7, 27.8	

\**P* value determined by Fisher's exact (2-sided) test.

<sup>†</sup>N indicates the number of respondents.

<sup>‡</sup>Numbers in parentheses, number of subjects reporting event.

<sup>§</sup>Significant is defined as  $>2.4$  cm.

<sup>¶</sup>Significant is defined as interfering with limb movement.

local reactions, fever reactions and antipyretic use after vaccination.

The frequency of events requiring medical attention after vaccination were ascertained for all study participants through the use of comprehensive hospitalization and outpatient utilization databases. No hospitalizations were reported in this study. Comparisons of 37 different events recorded as outpatient visits within 14 days after visit 1 revealed significant differences only for otitis media (group 1, 24; group 2, 11;  $P = 0.036$ ). Febrile seizure was reported in 1 subject (group 2) 7 days after visit 1; this child recovered without sequelae. Upper respiratory infections (46 reports) were the most frequently reported event followed by otitis media (35 reports) and rash (25 reports). Of the 17 events recorded as outpatient visits within 7 days after visit 2, febrile seizure occurred in a single subject on the day of vaccination.

## DISCUSSION

This study was designed to determine whether the immune response of MMR, varicella and Hib administered concurrently with PCV7 was noninferior to the immune response of the vaccines administered without PCV7. There

were no differences in the immune responses to all vaccines between the groups. Response rates were all  $>90\%$ .

The response rates for measles, mumps and rubella given concomitantly with other vaccines in this study are consistent with previously published results. Greater than 98% seroconversion rates were reported by Shinefield et al<sup>5</sup> in  $\sim 470$  subjects 12–23 months of age who received MMR vaccine, diphtheria-tetanus-pertussis/Hib vaccine and varicella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis/Hib and MMR followed 6 weeks later with varicella. Hesley et al<sup>6</sup> reported seroconversion rates in 822 healthy children 12–15 months of age who received Hib-hepatitis B vaccine, MMR vaccine and varicella vaccine or received Hib-hepatitis B followed 6 weeks later by injections of MMR and varicella (measles, 99.4–99.6%; mumps, 98.4–99.2%; and rubella, 100%).

The response rate to varicella in this study was determined via the FAMA assay. Historically the FAMA assay has been the preferred practical and functional assay used in the assessment of acquired immunity after disease and of humoral immune responses after varicella vaccination.<sup>2</sup> Johnson et al<sup>7</sup> reported that 97.9% of 143 children who were seronegative before receiving varicella vaccine seroconverted by 6 weeks. Fur-

**TABLE 3.** Percentage of Subjects Reporting Fever and Use of Antipyretics on Days 0–3 Postvaccination

Systemic Reaction	% of Subjects Reporting Event			P*
	Visit 1		Visit 2: Group 2: MMR (Post-PCV7)	
	Group 1: MMR + PCV7	Group 2: MMR		
<b>Fever</b>				
<b>Fever ≥38°C</b>				
N <sup>†</sup>	323	318	0.078	309
%	8.4 (27) <sup>‡</sup>	4.7 (15)		6.8 (21)
95% CI	5.6, 11.9	2.7, 7.7		4.3, 10.2
<b>Fever &gt;39°C</b>				
N	323	318	>0.999	309
%	1.9 (6)	1.6 (5)		1.9 (6)
95% CI	0.7, 4.0	0.5, 3.6		0.7, 4.2
<b>Fever &gt;40°C</b>				
N	323	318	0.246	309
%	0.0 (0)	0.6 (2)		0.3 (1)
95% CI	0.0, 1.1	0.1, 2.3		0.0, 1.8
<b>Any fever</b>				
N <sup>†</sup>	323	318	0.382	309
%	9.0 (29)	8.9 (28)		9.4 (29)
95% CI	6.1, 12.6	4.4, 10.3		6.4, 13.2
<b>Use of antipyretics</b>				
<b>Prophylactic</b>				
N	323	318	0.117	309
%	18.0 (58)	23.1 (73)		19.1 (59)
95% CI	13.9, 22.6	18.6, 28.2		14.9, 23.9
<b>Treat</b>				
N	323	318	0.005	309
%	38.1 (123)	27.5 (87)		32.0 (99)
95% CI	32.8, 43.6	22.7, 32.8		26.9, 37.6

\*P value determined by Fisher's exact 2-sided test.

<sup>†</sup>N indicates the number of respondents.<sup>‡</sup>Numbers in parentheses, number of subjects reporting event.

thermore Johnson et al report that the probability of developing chickenpox is inversely proportional to the FAMA titer at 6 weeks postvaccination. This finding had been previously reported for glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay antibody titers but not for FAMA titers.

The protective titer of antibody to Hib polysaccharide was demonstrated by passive antibody studies in animals and in children with agammaglobulinemia or with Hib disease and confirmed with the efficacy study of Hib polysaccharide vaccine.<sup>8,9</sup> Hib titers  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  3 weeks after vaccination are associated with long term protection.<sup>10,11</sup> In 1 study in which children 12–15 months of age received a booster dose of Hib with and without PCV7, 97% of children achieved titers of  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ , but some suppression of the Hib antibody response was observed among those vaccinated concomitantly (22.7  $\mu\text{g/mL}$  versus 47.9  $\mu\text{g/mL}$ ;  $P = 0.02$ ).<sup>12</sup> However, in another study in which a booster dose of Hib was administered to children at 12–15 months of age concurrently with or without PCV7, the percentage of children achieving Hib antibody titers of  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$  and  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  were found to be similar.<sup>13</sup> In this study, we report that 97% of the subjects achieved an antibody concentration of  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  6 weeks after vaccination; and although there did appear to be some suppression of antibody when coadministered with PCV7 (17.73  $\mu\text{g/mL}$  versus 21.97  $\mu\text{g/mL}$ ;  $P = 0.05$ ), the GMCs are high and the criteria for noninferiority were met. The importance of a booster dose adminis-

tered in the second year of life has been shown in recent experiences in the United Kingdom where incidence of Hib disease has increased during the past 4 years. This increase has been associated with the use of a less immunogenic vaccine and a 3-dose primary immunization schedule.<sup>14</sup> Changes in immunity point to the need for continued surveillance of disease to monitor Hib protection over time.

Active ascertainment and passive surveillance showed that subjects in both groups experienced similar AEs at similar frequencies. The 1 febrile seizure reported from a subject 7 days after receiving MMR, Hib and varicella is coincident with the occurrence of fever in the 7- to 14-day interval after MMR immunization and is consistent with reports of other investigators.<sup>15–17</sup> In several studies the relative risk of febrile seizures during the first 7–14 days after MMR vaccination is estimated to be ~2–3.<sup>15–17</sup> Febrile seizures are age-dependent and generally occur between 6 months and 5 years of age; the peak age at onset is ~14–18 months. About 3–4% of young children have at least 1 febrile seizure. Generally these febrile seizures are of short duration (up to 15 minutes) and are benign. Because fever is frequently observed after immunization, it thereby follows that febrile seizures should be expected.

To our knowledge, there are no published data directly reporting on the responses to MMR and varicella vaccines when administered concomitantly with PCV7. In this study, the immune responses to MMR, varicella and Hib vaccines

when coadministered with PCV7 were not inferior to the immune responses when these vaccines are administered without PCV7. The percentages of responders for all antigens were within expected ranges. The immunogenicity and safety reported here support the concomitant administration of the 4th dose of PCV7 with MMR, varicella and Hib at 12–15 months of age.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Tom Jones, PhD, for his assistance in qualification of the FAMA assay and Kimberly Center, MD, for helpful comments on the manuscript.

#### REFERENCES

- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–195.
- Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence. *J Infect Dis*. 1974;130:669–672.
- Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quatert SA. An ELISA employing a *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. *J Immunol Methods*. 1990;135:121–128.
- Madore DV, Anderson P, Baxter BD, et al. Interlaboratory study evaluating quantitation of antibodies to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diag Lab Immunol*. 1996;3:84–88.
- Shinefield HR, Black SB, Stachle BO, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:555–561.
- Healey TM, Reisinger KS, Sullivan BJ, et al. Concomitant administration of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b-hepatitis B vaccine, measles-mumps-rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability and immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:240–245.
- Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics*. 1997;100:761–766.
- Alexander HE. The productive or curative element in type b *Haemophilus influenzae* rabbit serum. *Yale J Biol Med*. 1944;16:425–434.
- Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics*. 1977;60:730–737.
- Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*. 1983;147:1100.
- Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Makela PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reinimmunization: no evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatrics*. 1984;74:857–865.
- Shinefield HR, Black S, Ray P, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:757–763.
- Wyeth Pharmaceuticals. Data on file.
- Steinhoff M, Goldblatt D. Conjugate Hib vaccines. *Lancet*. 2003;361:361–362.
- Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics*. 1991;88:881–885.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001;345:656–661.
- Vestergaard M, Hvidt A, Madsen KM, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA*. 2004;292:351–357.



## Review

## Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006)

Froukje Oosterhuis-Kafeja, Philippe Beutels, Pierre Van Damme\*

University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Received 31 August 2006; received in revised form 16 November 2006; accepted 16 November 2006  
Available online 4 December 2006

## Abstract

In this paper we present an overview of the literature on efficacy and safety trials of the various pneumococcal conjugate vaccines on the market (PCV7) and in development (PCV9, PCV11 and allegedly PCV10 and PCV13), as well as of observations from post-licensure studies. Seven- (PCV7) and nine-valent PCV (PCV9) are reported to be sufficiently immunogenic after administration of a 3+1 schedule in infants in various RCTs. PncOMP (PCV7 with a protein of *N. meningitidis* as a carrier) is less immunogenic, though this may have no repercussions for the protective efficacy against clinical disease. PCV7 is 82–97% efficacious against vaccine serotype (VT) IPD, 90% efficacious against (clinically diagnosed) pneumococcal pneumonia, and, like the 11-valent PCV, 57% efficacious against VT acute otitis media.

Naturally, it would be of paramount public health interest if the same levels of efficacy and effectiveness could be achieved with fewer doses. Trials studying 2+1 vaccination schedules for PCV7 and PCV9 generally show that the percentage of infants achieving the protective cut-off set by the World Health Organization (WHO) 1 month after the last priming dose, is comparable to that found at the same time point in studies administering 3+1 schedules.

PCVs are generally very well tolerated and safe, also when co-administered with other childhood vaccines. As more and more countries are using these vaccines routinely, post marketing surveillance studies will further establish the safety profile of PCVs.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Pneumococcal conjugate vaccine; Invasive pneumococcal disease; Pneumonia; Acute otitis media; Nasopharyngeal carriage; Vaccination schedule; Safety

## Contents

1. Introduction	2195
2. Methods	2195
3. Pneumococcal vaccines	2196
4. Immunogenicity and vaccination schedules	2196
4.1. Cut-off value	2196
4.2. Immunogenicity	2198
5. Protective efficacy against clinical disease	2202
5.1. IPD and pneumonia	2204
5.2. Otitis media	2207
6. Nasopharyngeal carriage	2207
7. Safety	2208

\* Corresponding author at: Centre for the Evaluation of Vaccination, WHO Collaborating Centre for Control and Prevention of Viral Hepatitis, Unit of Epidemiology and Social Medicine, University of Antwerp, Belgium. Tel.: +32 3 820 25 38; fax: +32 3 820 26 40.  
E-mail address: pierre.vandamme@ua.ac.be (P. Van Damme).

8. Discussion	2208
Acknowledgement	2210
References	2210

## 1. Introduction

Unlike the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV), pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) are immunogenic in children younger than 2 years of age. PCVs are formulated in the same way as the *H. influenzae* type B and meningococcal type C vaccines: antigens are conjugated to a carrier protein. In the case of PCVs these are polysaccharides that are part of the capsule of the most commonly occurring serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (US). The immune response of these polysaccharides alone is known to be weak in children, once conjugated however, their immunogenicity is strongly increased [1].

Pneumococci in humans can cause invasive illness (mainly bacteraemia and meningitis), pneumonia, otitis media or sinusitis and, rarely, infections in bones, joints or soft tissues [1]. Worldwide they are the primary cause of bacteraemia, bacterial meningitis, and acute otitis media. The incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) in children younger than 2 years is higher compared to that of older children: for instance, in the US the pre-vaccination incidence in children younger than 12 months was 165/100,000, in children of 1–2 years it was 203/100,000, while for 2–4 year olds it was 35.2/100,000 and in children of 5–17 years only 3.9/100,000 [1]. Similar age specific properties are observed for example in Germany [2,3].

In February 2000 the first seven-valent PCV (PCV7) was licensed and marketed in the US (Prevnar®, Wyeth); after it had shown to be highly effective against IPD in the Northern California Kaiser Permanente (NCKP) study. This vaccine contains serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F. In the NCKP trial PCV7 was administered in a four-dose schedule to children at the age of 2, 4, 6 and 12–15 months. After the introduction of PCV7 into the US infant vaccination programme, a reduction in the overall incidence of IPD of 69% in children younger than 1 year, 68% in children between 1 and 2 years and 44% in children between 2 and 3 years was observed (data from 2001 compared to 1998 and 1999). No reduction was seen in children from 3 to 4 years. [4] Moreover, PCV7 was shown to be effective against pneumococcal pneumonia and to a lesser extent otitis media.

This seven-valent PCV came onto the market in Europe in 2002. At the present time the development of PCVs against more than seven serotypes continues undiminished. Merck has developed a PCV7, but using a different carrier protein. Wyeth is testing a nine-valent (PCV9) and 13-valent vaccine (PCV13). To date no public information was available on PCV13. Glaxo SmithKline Biologicals (GSK) has developed an 11-valent vaccine (PCV11), but has decided to not further pursue this and instead focus on a 10-valent PCV (PCV10),

However, the information on PCV11 still seems relevant for other formulations (not least GSKs new PCV10). None of these vaccines under development have been marketed yet.

In this review, the methods and results of clinical trials are compared with regard to immunogenicity, efficacy and safety, based on the international scientific literature. Only studies on PCVs containing at least seven serotypes, which went further in development than phase 2 and for which information was publicly available, were included.

## 2. Methods

Two broad PubMed searches were performed using the Entrez search system. Each search started from 1998 because only then did the first relevant publications appear on PCVs with seven serotypes or more.

The search (January 19 2006) with the search term “pneumococcal conjugate vaccine\* NOT review [ptyp]” limited to the search field “Title/Abstract”, resulted in 354 hits. Because it seemed that a number of important publications were missed using this method, another PubMed search was performed (on February 13 2006) using the broader search term “pneumococcal AND conjugate AND vaccine\* NOT review [ptyp]” with the exclusion of the articles found earlier, and limited to “Title/Abstract”, age: “All Child 0–18 y” and “Humans”. Another 152 publications were thus identified.

We initially categorised the studies based on abstracts (and full content if needed), as shown in Fig. 1. The only observational study included in the category “experimental clinical research” is by Kayhty et al. This study differs from the other observational studies in that participants underwent immunological tests at well-defined time points before and after the administration of PCV7 doses [5] (Table 3). Not every article describing clinical research states the phase of the trial, requiring inference from the methods section. In case of doubt between phases 2 and 3, we assumed that phase 3 research applies if at least 100 trial subjects take part. Nonetheless, one trial (Sigurdardottir et al.) on 160 subjects was not retained, as the information seemed to be outdated: eight polysaccharides were conjugated to diphtheria toxoid in one vaccine and to tetanus toxoid in the other. Immunogenicity data showed a mixed carrier vaccine to be more ideal. Further testing of the original two vaccines was abandoned, and has now shifted to the mixed carrier vaccine [6].

A final update of the PubMed search was made up to April 26 2006, repeating the last search strategy. This produced five more articles, published by Prymula et al. [7], Scheifele et al. [8], Goldblatt et al. [9], Black et al. [10] and Van Heerbeek





Table 3  
Clinical trials on 7-valent PCV (phase 3 or 4)

Trial	Country	Subjects			Intervention		Co-administration		Evaluation points	Results
		Number (drop-outs)	Description	Age	Vaccine	Regimen	Vaccine	Regimen		
de Aristegui Fernandez et al. [41]	Spain, multicentre	115	No specifications	24–36 m	PCV7	One dose at 24–36 m	None	NA	At and 1 m after vaccination	Cut-offs 0.15 and 0.50 µg/ml. Titers of 95–99% of subjects above bold cut-off for all VT (PP = 82.6% of subjects)*
Eposito et al. [27]	Italy	92	Healthy, 46 preterm (32–36 weeks) and 46 a term	75–105 d	PCV7	3, 5 and 11 m	IPV, DTaP, HepB, Hib	According to national schedule	3, 6, 11 and 12 m	Cut-offs 0.15, 0.35 and 1.0 µg/ml. For a term children: titers of 93.5–100 % of subjects above bold cut-off for all VT after third dose
Kayhty et al. [5] <sup>b</sup>	Sweden, multicentre	101 (2)	Healthy	3 m	PCV7	3, 5 and 12 m	DTaP-IPV-Hib	3, 5 and 12 m	3, 6, 12 and 13 m	Cut-offs 0.20 and 0.35 µg/ml. Titers of 86–100% of the subjects above bold cut-off for all VT after third dose

In all studies PCV7 was provided by Wyeth. Age of subjects = age at study start. The follow-up period for the immunogenicity results was 1 month after the last vaccination in all studies. Abbreviations—PCV: pneumococcal conjugate vaccine, CI: confidence interval, PP: per protocol, d: day, m: month.

\* 95% confidence interval was present for these immunogenicity data.

<sup>b</sup> In all studies the exclusion criteria of the subjects are described, except for the study of Kayhty. Only in this study the method of recruitment is described: a letter was sent to the parents of infants.

Table 4  
RCTs on 7- and 9-valent PCV + PPV (phase 3 or 4)

Part 1												
Trial	Country	Composition	Randomization	Blinding								
Van Heesbeek et al. [11]	The Netherlands, multicentre	(PCV7) CRM197 + PS 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Computer generated	NA								
Goldman et al. [9] <sup>a,b</sup>	UK	(PCV9) CRM197 + PS 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Not transparent	Unknown								
Van Kempen et al. [25]	Belgium	(PCV7) CRM197 + PS 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Computer generated	Blinding of staff and subjects								
Voonhoven et al. [24], Voonhoven et al. [15], Bouquet et al. [18], Bouwer et al. [17]	The Netherlands, multicentre	(PCV7) CRM197 + PS 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Not transparent	Physicians and subjects blinded								
Bloem et al. [26] <sup>c,d</sup>	Ireland, multicentre	(9vOMP) OMP + PS 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Not transparent	NA								

Part 2														
Ref.	Subjects		Intervention	Control	Co-administration		Evaluation points		Follow-up	Results				
	Number (drop-outs)	Description			Vaccine	Regimen	Blood sample	Other		Immunogenicity	Efficacy [95% CI]			
[11]	161 (19)	Persistent bilateral OME treated with TTs	3–8 y Referred to ear/nose/throat surgeon by GP	PCV7 + PPV (Wyeth and SP-MSD)	PCV7: 0 m (21–24 before TT placement), PPV: 4 m	None (only TT placement)	NA	Unknown	0 m, at TT placement, 5 and 6 m	NA	For immunogenicity 2 m after last vaccination. For efficacy 6 m after spontaneous cessation of TTs	No cut-off value	RR 0.91 (0.60–1.38)	
[9]	92 (10)	No specifications	12 m Via practices of GPs	PCV9 + PPV	PCV9: 0 m, PPV: 6 m	PCV9 + PPV	PCV9: 0 and 2 m, PPV: 6 m	MMR	0, 1–3, 6 and 7 m	NA	1 m after last vaccination	Cut-offs 0.2, 0.35 and 1.0 µg/ml. Intervention group: sizes of 80–100% of subjects above bold cut-off for all VT after first dose, except 6B (49%). Control group: sizes of 90–100% of subjects above bold cut-off for all VT after second dose. After PPV-booster sizes of 92–100% of the subjects above bold cut-off for all VT	NA	
[25]	74 (6)	At least two clinical episodes of AOM in the past years	1–7 y Via department of otolaryngology of University of Ghent	PCV7 + PPV	PCV7: children 12–24 m at 0 and 1 m, children >25 m at 0 m, PPV: 7 m	HepA (GSK)	Children 12–24 m: 0 and 1 and 7 m. Children >25 m: 0 and 7 m	Unknown	0, 1, 2 and 8 m	NP ewe: 0, 7, 14, 20 and 26 m. Quasidoublet: 0, 14 and 26 m	For immunogenicity 19 and for efficacy 18 m after last vaccination	No cut-off value	Total number of episodes of AOM in intervention arm 32, in control arm 26 (9%)	
[24,31,38,52]	383 (20)	At least two clinical episodes of AOM in the past years	1–7 y Referred to or direct enrolment at pediatric outpatient clinic of general and university pediatric hospital	PCV7 + PPV	PCV7: children >2 y at 0 m, children <2 y at 0 and 1 m, PPV: 7 m	HepA (children >2 y) or HepB (children <2 y)	HepA: 0 and 7 m. HepB: 0, 1 and 7 m	Unknown	0 and 8 m	NP ewe: 0, 7, 14, 20 and 26 m. Quasidoublet: 0, 14 and 26 m	For episodes of AOM 18, for immunogenicity 19 and for quality of life 19 m after last vaccination	Cut-off 1.0 µg/ml. After PPV-booster sizes of 100% of subjects above cut-off for all VT except 6B in children <2 y	Percentage of VT AOM in PCV7 + PPV-group: 4%, in control group: 9%. Percentage of all cases AOM in PCV7 + PPV-group: 58%, in control group: 56% (PP = 95.8% of the subjects). VE against VT AOM: 21%. NP carriage of VT in PCV7 + PPV-group before vaccination 46%, after vaccination 36%	



Table 5 (Continued)

Ref.	Subjects Number (age-range)	Description	Age	Intervention		Regimen	Control		Regimen	Outcome		Efficacy [95% CI]
				Vaccine	Regimen		Vaccine	Regimen		Regimen	Regimen	
[7]	668	No acute otitis	6 to 3 m	PCV7	3, 4, 5 and 12–15 m	3, 4, 5 and 12–15 m	19F A	3, 4, 5 and 12–15 m	3, 4, 5 and 12–15 m	For immunogenicity 12 m and for NP carriage 3 m after last vaccination	ChOI (1.5) (95% CI) 57.6% (41.4–69.3) (PPV) VE against all cause AOM, 33.6% (23.4–44.3) (PPV) NP carriage of VT after last vaccination is 98.7% of the PCV7 group (6) and control group	VE of PCV7 against VT, AOM, PPV VE against all cause AOM, 33.6% (23.4–44.3) (PPV) NP carriage of VT after last vaccination is 98.7% of the PCV7 group (6) and control group

Age of subjects at start of study: Abbreviations: PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPV, pneumococcal polysaccharide vaccine; CRM, cross-reactive material; RT, polysaccharide; VE, vaccine efficacy; VT, vaccine type; AOM, acute otitis media; UCI, upper respiratory tract infection; URTI, lower respiratory tract; NP, nasopharyngeal; CI, confidence interval; PP, per protocol; UK, United Kingdom; GP, general practitioner; (U) follow-up, NA, not applicable; Ref., reference; Reg., regimen; Regimen, the two intervention groups in the control group. The group with the other administration of PCV9 in the primary study has been used as control group.

<sup>a</sup> PCV7 was provided by Wyeth in all studies, except for the study of Pyramis where it was provided by GlaxoSmithKline.

<sup>b</sup> 95% CI provided for those immunogenicity data.

increasing age: in <1 year old: 24.3% [95% CI: 4.1–40.2], in 1–2 years old 22.7% [95% CI: 8.7–34.5] and in >2 years old –6.1% [95% CI: –43.7 to 21.7], also according to the ITT analysis.

Only five cases were reported in which a child partially or fully vaccinated with PCV7 still developed VT pneumococcal pneumonia. In the NCKP study there was one participant who had a pneumococcal pneumonia with bacteraemia and another, a leukaemia patient (leukaemia diagnosed during the study) treated with radiotherapy, developed pneumococcal bacteraemia. Both of these patients had received a full course of PCV7, and both were infected by serotype 19F. A third child in the NCKP trial developed a pneumococcal infection caused by serotype 6B, approximately 11 months after the administration of a single dose of vaccine [18].

In the study described by O'Brien et al., two participants developed pneumococcal bacteraemia after three doses of PCV7 [30].

5.2. Otitis media

PCVs offer moderate protection against acute otitis media (AOM). The Finnish Otitis Media (FinOM) study (Table 2) was designed to study this in more depth. Both PCV7 and PncOMP vaccines were given to infants in a 2-, 4-, 6- and 12-month schedule. The PP efficacy of PCV7 for clinically diagnosed AOM caused by VT was 57% [95% CI: 44–67] and for all-cause AOM 6% [95% CI: –4 to 16]. VE in avoiding placement of tympanostomy tubes was 4% [95% CI: –19 to 23] in the original study period. For nearly 90% of the study participants it was possible to trace the number of episodes of AOM they had experienced in the 3–4 years since the last vaccination. This group appeared to be more susceptible to AOM than the original participants who could not be included in the follow-up study, possibly because the group with more pathology was easier to follow-up. The ITT efficacy of PCV7 against all cause AOM during this period was 8% [95% CI: –2 to 16]. In the same period the ITT efficacy for tympanostomy tubes placement was 39% [95% CI: 4–61] [17,32].

Despite the fact that PncOMP appeared to be somewhat less immunogenic, its PP efficacy against AOM caused by VT was almost the same as that of PCV7, i.e., 56% [95% CI: 44–66]. Whilst AOM caused by vaccine-related types (6A, 9N, 18B, 19A and 23A) was reduced by PCV7 with 51% [95% CI: 27–67] in PP analysis, PncOMP apparently showed no protective activity against these types.

The administration of PCV as a fourth dose instead of PncOMP produces higher antibody titres, but in the FinOM study this did not lead to increased protection against AOM. For both PncOMP and PCV7 the lowest level of protective activity was against serotype 19F [20].

These results from the FinOM study confirm those of the NCKP study. The publication by Black et al. (2000) showed that the efficacy of PCV7 against clinically diagnosed episodes of AOM as a result of VT was 66.7% ( $p=0.035$ ) PP,

Table 6 Nasopharyngeal carriage studies concerning 7-valent PCV (phase 3 or 4)

Trial	Country	Design	Subjects Number (age range)	Description	Age	Recruitment	Exclusion criteria	Intervention		Regimen	Vaccine	Control	Vaccine	Regimen	Evaluation points	Follow-up	Results [95% CI]
								Vaccine	Regimen								
Finlay et al. [6]	Portugal	Controlled clinical trial	Healthy children on day care	Healthy children on day care	6 m–4 y	Unknown	Unknown	PCV7	0, 1 and 6 m <sup>a</sup> (3 doses)	Children 1–2y new-born and children >2y one-dose	None	None	0, 1, 6 and 21 m	NP carriage 0, 1, 6, 18 and 21 m	13 m after last vaccination	NP carriage of drug resistant VT in the PCV7 group after 0 doses 81% ( $p<0.05$ ) and after three doses 58 ( $p<0.005$ ). In control group after 0 doses 39% and after three doses 76%.	
Chaffin et al. [4]	US, midwestern	Clinical trial	278 (2)	No specifications	2 m	Via primary care and Community Care Clinics	Disruption present	PCV7	2, 4, 6 and 12–15 m	2, 4, 6 and 12–15 m	NA	NA	2, 4, 6, 9, 12–15 and 15–18 m	NP carriage of VT: 6 ( $p=0.03$ ) and 15–18 m (15–18 m) respectively 2, 12–15 and 15–18 m.	11–17 m after last vaccination	NP carriage of pneumococci in PCV7+PPV group: 24.7% ( $p=0.7$ ) in the summer and 45.0% ( $p=0.07$ ) in the winter ( $p=0.29$ ) in the summer and 41.0% ( $p=0.8$ ) in the winter.	
Lalibani et al. [7]	UK, midwestern	Controlled clinical trial	283	Healthy	2–3 y	Medical Centre; Intervention group: children known from previous study	Disruption present	PCV7+PPV	PCV7: 2–4 m; PPV: 12 m	PCV7: 2–4 m; PPV: 12 m	None	None	At least 11 m after vaccination, one in the summer and one in the winter	11–17 m after last vaccination	NP carriage of pneumococci in PCV7+PPV group: 24.7% ( $p=0.7$ ) in the summer and 45.0% ( $p=0.07$ ) in the winter ( $p=0.29$ ) in the summer and 41.0% ( $p=0.8$ ) in the winter.		

The PCV7 study vaccine in all studies was provided by Wyeth. Age of the subjects at age at study start. Abbreviations: PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PPV, pneumococcal polysaccharide vaccine; VT, vaccine serotype; NP, nasopharyngeal; CI, confidence interval; UCI, United Kingdom; US, United States; GP, general practitioner; NA, not applicable; ac, acute; F, year.

<sup>a</sup> Month 0 = start of study.



studied. In a subgroup of infants, NP cultures were taken 3 months after administration of the fourth dose. The protective effect against carriage of VT pneumococci was 42.8% [95% CI = -16 to 71.9] and against non-typable *H. influenzae*, 41.4% [95% CI = -4.9 to 67.3], both not statistically significant [7] (Table 5).

Four studies describe how the administration of PCV7 (also in combination with PPV) leads to VT replacement in the nasopharynx [25,34,36,38]. In one study with PCV9 this replacement was also found in unvaccinated siblings of vaccinees [40].

## 7. Safety

The administration of PCV has shown to be safe for children younger than 7 years, and also for newborns who are premature or dysmature [28]. In children of 2–15 months PCV7 is usually administered concomitantly with other childhood vaccines (containing DTP, IPV, Hib, HepB, MMR or varicella components). In the 2–4 days following PCV7 vaccination pain has been recorded at the injection site in 1.0–37.7%, pain that limits movement in 6.8–9.5%, erythema in 7.8–58.1%, erythema greater than 2 cm in 0.6–18.2%, induration in 1.6–69.4% and induration greater than 2 cm in 1.2–21.2% of cases. The aforementioned percentages are similar or lower at the injection site of the childhood vaccines given concomitantly in the same subjects. Only Schmitt et al. and Black et al. note that (mild) erythema or swelling are more frequent at the DTaP-IPV-Hib and Hib/MMR/varicella injection sites, respectively. Tichmann-Schumann et al. report a higher local reactogenicity (swelling after the first dose, pain and redness after the booster) after concomitant administration of DTaP-IPV-Hib-HepB and PCV7 in comparison to DTaP-IPV-Hib-HepB solely [5,10,14–19,21,27] (Table 7).

Two trials show percentages of local side-effects after injection of PCV7 alone in children up to 3 years: pain in 8.2–39.1%, pain that limits movement in 15.7%, erythema in 24.6–40%, erythema greater than 2.5 cm in 17.4%, induration in 25.4–35.5% and induration greater than 2.5 cm in 9.6% [8,41].

Systemic side-effects are generally comparable when PCV7 is administered concomitantly with DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB, DTaP, *H. influenzae* type B, hepatitis B, MMR and varicella vaccines or when the latter mentioned vaccines are given separately. General reactions after concomitant administration of PCV7 with the childhood vaccines mentioned earlier to infants and toddlers, leads to a temperature greater than 38 °C in 8.4–62%, somnolence in 0–49%, irritability in 2.2–71% and anorexia in 0–34.8% in the 2–4 following days [5,10,14–19,21,27]. Reinert et al., Schmitt et al. and Black et al. did report a slightly higher rate of a temperature greater than 38 °C (up to 3 days) after simultaneous administration with a second dose of DTaP-IPV-Hib, a first dose of DTaP-IPV-Hib and Hib/MMR/varicella, respectively, in comparison to these vac-

cines injected without PCV7. As seen in the section about local side effects, Tichmann-Schumann et al. published data supporting a higher rate of solicited general reactions after concomitant administration of their study vaccines, than after DTaP-IPV-Hib-HepB injected separately [5,8,10,14–16,21].

When PCV7 alone is injected the systemic reactions in children up to 3 years are: temperature greater than 38 °C in 0.8–46.9%, somnolence in 13–52%, irritability in 18.3–60% and anorexia in 24.3% in the 3–7 days after vaccination [8,16,19,41].

Administration of PncOMPC to infants shows a similar pattern of local side effects and general reactions to that of PCV7, when both are injected simultaneously with DTaP-IPV-Hib and IPV [20]. Only one small study ( $N=280$ ) shows that concomitant administration of PncOMPC with DTP, Hib or HepB leads to a higher rate of irritability (in 63–80% of the cases) and somnolence (in 50–78%) than is observed with PCV7 in other studies [23].

Blum et al. [26] compared reactions to the administration of PncOMPC, with either the same vaccine or PPV as booster in children from 12 to 30 months. Boosting with PPV leads to more reactions at the injection site and irritability, but less frequently temperature higher than 38.3 °C compared with a PCV-booster.

After administration of PCV9 in children from 12 to 35 months, 25.2–37.5% experienced pain at the injection site, 5.3–6.3% had erythema and 7.0–12.5% induration. Also a temperature greater than 38 °C was recorded for 14.5–43.8% of the participants and irritability up to 24.4% [33].

In the majority of studies on PCVs there are no reports of related serious adverse events. In the studies by O'Brien et al. and Kayhty et al., however, a number of these events were seen after administration of PCV7 concomitant with other childhood vaccines. Also Prymula et al. observed feverish reaction with viral infection, immunization reaction with viral infection, vomiting, depressed rate of consciousness, purpura and breath holding spells for PCV11 (all but the last adverse event, concomitant with other childhood vaccines) [5,7,30].

Naturally, in the case of reporting serious adverse events and general side effects of PCVs administered concomitantly with other vaccines, it is difficult to establish which vaccine gave rise to the adverse reaction.

## 8. Discussion

A meta-analysis conducted by Lucero et al. analysed data from the NCKP trial, the study in American Indians by O'Brien et al., as well as two other large RCTs, namely the FinOm trial and a study in South African children. Lucero et al. excluded data from HIV-positive children. The pooled VE against IPD caused by VT was 88% [ITT; 95% CI: 73–94] [42] in the meta-analysis, versus 93.9% and 86.4% in Californian [18] and American Indian children [30], respectively (see above). The efficacy of PCV against any IPD

type differed greatly between the latter two studies (89.1% and 54.1%, respectively). This might be explained by the difference in ethnicity between the two study populations.

For radiologically confirmed pneumonia caused by all pathogens, the pooled VE in the aforementioned meta-analysis was 22% [95% CI: 11–31], drawing on data from the ITT analyses of the NCKP study and a study in South African children as reported by Lucero et al. [42]. The ITT efficacy of PCV7 for the first radiologically confirmed case of pneumonia was found to be 17.7% [31].

Strattemans et al. performed a meta-analysis in which the effect of PCV on the prevention of acute otitis media caused by all pathogens was calculated. Use was made of the data from the NCKP study, the FinOm trial, the Israeli trial with PCV9 and a study [24] amongst children with a medical history of AOM. The first two studies were in infants and the latter two in older children, aged 12–35 months and 1–7 years, respectively. The pooled rate ratio (RR) (i.e., total number of episodes AOM in intervention group/number of children in that group  $\times$  follow-up period in months/total number of episodes of AOM in control group/number of children in that group  $\times$  follow-up period in months) was found to be 0.921 [95% CI = 0.894–0.950]. A pooled RR of 1.090 was achieved when only the data from the older children who were more susceptible to the development of AOM were used. When the effect of PCV on VT AOM was measured, the observable impact was much higher than for AOM in general: the pooled RR was 0.430 [95% CI: 0.344–0.537]. Only the results from the FinOm trial and the study by Veenhoven were used here [43].

In the studies we discussed, the effect against AOM caused by all pathogens is not large. The VE of PCV7 in the FinOm trial was 6% in the PP analysis and 7% in the NCKP study ITT analysis. The efficacy against VT AOM was clearly higher in these infant studies: 57% (PP) and 66.7% (ITT), respectively. For PncOMPC this percentage was 56 and for 11-valent PCV it was 57.6 [7,17,18,20].

In research conducted in older children only a moderate effect of PCV7 (with PPV as booster) against AOM was noted when cases of illness caused by VT were taken into account [24,33].

Vaccine failure was only reported for PCV7. Very sporadically, children who had been fully or partially vaccinated still developed pneumonia, AOM or another pneumococcal infection caused by VT, usually induced by serotype 19F. In only one case it was serotype 6B [30].

The serotypes that most commonly give rise to pneumococcal disease vary between countries and between age groups [2]. An important question is whether the inclusion of more than seven serotypes in a pneumococcal vaccine offers much added value in general, and whether more geographically tailored vaccines are needed.

Clearly PCV7 and 9 are sufficiently immunogenic after administration of a four-dose vaccination schedule in infants [8,9,14–19]. PncOMPC gives lower concentrations of antibodies against VT pneumococci, even in a four-dose

schedule, though this may have no repercussions for the protective efficacy against clinical disease [20]. The efficacy of seven-valent PCV against VT IPD is very high, against (clinically diagnosed) pneumococcal pneumonia is high, and against VT AOM is moderate (as is that of PCV 11).

From an economic and programmatic point of view it would of course be interesting if the same levels of efficacy and effectiveness can be achieved with fewer doses.

In the publications discussed here, a schedule of three doses of PCV7 leads to GMCs after the second dose that are comparable to those after the third priming dose in the NCKP and the FinOm trial. The only exception is serotype 6B in the study of Kayhty et al. This is not surprising since it is known to be one of the least immunogenic serotypes included in PCV7. In the NCKP study serotype 6B is also reported to be one of the serotypes with the lowest immune response 1 month after completion of the priming series. There are not sufficient data to equate the immunogenicity results just before administration of the booster dose of the NCKP and FinOm trial and the studies with a 2+1 schedule [5,17,18,27].

It is noteworthy that in the most important trial, conducted by Black et al. that led to the vaccination schedule currently recommended in the patient leaflet for Wyeth's PCV7 (with three priming and one booster dose), only 58% of the subjects received four doses, 24% received three, 9% received two and 9% received only one dose [18].

The research conducted by Goldblatt et al. with PCV9 resulted in antibody titres, measured 1 month after completion of the priming series that met the cut-off level set by WHO for both schedules. It is the only trial that directly compares a 2+1 with a 3+1 vaccination schedule. One month after administration of the priming doses the immune responses were alike in the intervention and control group for all serotypes. Just before the booster dose only for serotypes 1 and 5 (not included in PCV7) a larger proportion of subjects that followed the 3+1 schedule, maintained a concentration  $>0.35 \mu\text{g/ml}$  [9].

The Centres for Disease Control and Prevention (CDC) have made a comparison in the US between a group of children up to age 6 vaccinated with PCV7 and a control group. The efficacy against VT IPD was measured under various infant vaccination schedules, as many children did not receive these four-dose schedules due to vaccine shortage from 2001 to 2004 in the US. When three doses were given before the age of 6 months, VE was 92% [95% CI: 83–97]. If an additional booster was given between the ages of 12 and 18 months, VE rose to 100% [95% CI: -12 to 100]. In children who received two doses before the age of 6 months VE was 95% [95% CI: 33–100] without a booster and 96% [95% CI: 88–99] if they had been given a booster between the ages of 12 and 18 months. Some of the children were given only one dose, with a resulting VE of 67% [95% CI: 28–85] [44].

On the whole trials studying reduced vaccination schedules for PCV7 and 9 show that the percentage of infants achieving the protective cut-off set by the WHO 1 month after the last priming dose while administering a 2+1 sched-

ule, is comparable to those percentages when a 3 + 1 schedule is applied.

Only two RCTs were able to demonstrate that PCV reduces global NP carriage of any serotype (in 1–7 year olds) [25,38]. Additionally, reductions in type-specific carriage have been reported for children <3 years (6A, 6B, 9V, 14 and 23F) and for infants (23F only) [35,39].

Vaccination-induced replacement of VTs by non-vaccine types has been observed in several NP carriage studies [25,34,36,38], but could only be linked to an increase in pneumococcal disease in the FinOM trial, for AOM [17,20]. It might be necessary to market PCVs including more than seven serotypes, if certain VTs are replaced by pathogenic non-vaccine types or become resistant to the current PCVs.

Dagan et al. observed reductions of VT carriage in unvaccinated siblings of vaccinated Israeli children. This phenomenon may provide a basis for the substantial herd immunity effects observed in the US. One year after the introduction of PCV7 in the US national infant vaccination program, surveillance data showed a decline in IPD incidence versus previous years. Whilst these indirect effects were also noticeable in unvaccinated children <3 years, the most remarkable decreases in incidence were in unvaccinated adults: 32% in 20–39 years old, 8% in 40–64 years old, and 18% in those aged over 65 years [4]. These reductions occurred despite the fact that only a minority of the children had received the full vaccination course. Indeed due to vaccine shortages only 34.9% received the full course (three doses and a booster). Later observational studies from the US confirmed this first study, with ever-larger reductions in IPD incidence in adults as time went by [45].

In their systematic review Lucero et al. [42] report that in both the NCKP trial and O'Brien et al., PCV7 was found to be safe. The Vaccine Trialist Group in South-Africa [46] observed a small increase in incidence of general convulsions and asthma in those vaccinated with PCV9 versus non-vaccinated subjects.

In the other studies we discussed, such side effects were not reported as being related to PCVs [5,7,30]. Klugman et al. discuss their deviating findings regarding safety, as follows: (1) there was an apparent increase in generalised seizures and a decrease in "unspecified seizures" (generalized seizures not witnessed by physician or witnessed focal seizures) in the vaccinated group, while there was no significant difference in the overall rate of seizures. This phenomenon was neither found in other pre- and post-marketing studies with specific follow-up for seizures after PCV7 vaccination; (2) the observed increased risk of asthma in vaccine recipients (2.96 cases per 1000 vaccinees versus 1.66 per 1000 controls) should be interpreted in the context of a reduced risk of radiologically confirmed pneumonia in vaccine recipients (17.9/1000 vaccinees versus 21.5/1000 controls). No such association was found in the NCKP trial [47]. The interpretation of differences between these trials' observations are muddled, mainly due to a different concomitant vaccine

regime for the controls: meningococcal conjugate vaccine in controls only in the NCKP trial, and *Haemophilus influenzae* type B vaccine (of which administration has been reported to be weakly associated with a single episode of asthma by DeStefano et al. [48]) in all children in the South African trial. Further post marketing studies, particularly for the possible association of PCV7 and PCV9 with asthma seems therefore necessary.

There are many issues still open for discussion, not least those related to nasopharyngeal carriage, antimicrobial resistance, reduced vaccination schedules, cross reactivity and serotype replacement. However, many of these issues can only be looked at and possibly resolved by widespread use of the vaccine, accompanied by elaborate and dedicated surveillance. In the mean time, it seems clear that PCVs significantly reduce the disease burden from pneumococcal infections in vaccinated and indirectly in unvaccinated contacts and are generally very well tolerated and safe.

#### Acknowledgement

We are grateful to the referees for constructive comments. This study was commissioned by Belgium's Federal Knowledge Centre for Health Care (KCE), contract number 2005-25-2.

**Conflicts of interest:** Pierre Van Damme is investigator for vaccine research and Froukje Oosterhuis-Kafeja conducts vaccine trials for Glaxo SmithKline Biologicals, Merck; Sanofi-Pasteur MSD and Berna Biotech for which the University of Antwerp obtains research grants. None of these trials are related to pneumococcal vaccines. Philippe Beutels has no conflicts of interest to report for any type of research over the last 5 years.

#### References

- Etkola J, Black S, Shinefield H, Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2004. p. 23 [Pneumococcal Conjugate Vaccines, p. 589–624].
- Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines—a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004;294(5):277–94.
- von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):482–7.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348(18):1737–46.
- Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):108–14.
- Sigurdardottir ST, Ingólfssdóttir G, Davíðsdóttir K, Guðnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, et al. Immune response to octavalent diphtheria- and tetanus-conjugated pneumococcal vaccines is serotype- and carrier-specific: the choice for a mixed carrier vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):548–54.
- Piymla R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367(9512):740–8.
- Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Melloff K, Duarte-Montenegro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTap-IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2–7 months of age. *Vaccine* 2006;24(12):2057–64.
- Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevaka J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):312–9.
- Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):306–11.
- van Heerbeeck N, Straetemans M, Wiersma SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG, et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006;117(3):603–8.
- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359(9300):57–61.
- Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Kayhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003;21(23):3265–72.
- Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Macchler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-threes-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):70–7.
- Reinert P, Guy M, Griber B, Szelechowksi B, Baudoin B, Deberdt P, et al. The safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule. *Arch Pediatr* 2003;10(12):1048–55.
- Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thomas B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPC) concurrently administered with a combination DTap-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003;21(25–26):3653–62.
- Etkola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344(6):403–9.
- Black S, Shinefield H, Fireman R, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187–95.
- Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):854–62.
- Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Laankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1155–64.
- Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang L, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):757–63.
- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):10–6.
- Zangwill KM, Greenberg DP, Chiu CY, Mendelman P, Wong VK, Chang S-J, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *Vaccine* 2003;21(17–18):1894–900.
- Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361(9376):2189–95.
- van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vaneechoute M, Clarys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(2):275–85.
- Blum MD, Dagan R, Mendelman PM, Pinsky V, Giordani M, Li S, et al. A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers. *Vaccine* 2000;18(22):2359–67.
- Esposito S, Pagni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005;23(14):1703–8.
- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwabbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):182–6.
- Miemyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM, Petersen KM, Bulkow LR, Greenberg DP, et al. Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged <2 years. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):34–41.
- O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Ostki J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362(9381):355–61.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):810–5.
- Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Kurma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):732–8.
- Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(10):951–8.
- Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):930–8.
- Yeh SH, Zangwill KM, Lee H, Chang SJ, Wong VI, Greenberg DP, et al. Heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to outer membrane protein of *Neisseria meningitidis* serogroup b and nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in infants. *Vaccine* 2003;21(19–20):2627–31.
- Prazer N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):243–52.
- Lakshman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. *Arch Dis Child* 2003;88(3):211–4.

- [38] Bogaert D, Veenhoven RH, Sluiter M, Wannet WJW, Rijkers GT, Mitchell TJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol* 2005;43(1): 74–83.
- [39] Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185(7):927–36.
- [40] Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):524–32.
- [41] de Aristegui FJ, Cos AB, Zurimendi CA, Alday EMV, Alzua RJ, De la Fuente JE, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine* 2005;23(16):1917–22.
- [42] Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on X-ray in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4). CD004977.
- [43] Straetmans M, Sanders EA, Veenhoven RH, Schilder AG, Damoiseaux RA, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1). CD001480.
- [44] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease. *Lancet* 2006;368(9546): 1495–502.
- [45] Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 2006;24(Suppl 2): S2-79–S2-80.
- [46] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349(14):1341–8.
- [47] Davis RL, Fireman B, Shinefield HR. Pneumococcal conjugate vaccine in children. *N Engl J Med* 2004;350(1):84–5.
- [48] DeStefano F, Gu D, Kramarz P, Truman BI, Iademarco MF, Mullooly JP, et al. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498–504.
- [49] Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang I, Reid R, Weatherholtz R, et al. Design of a group-randomized *Streptococcus pneumoniae* vaccine trial. *Control Clin Trials* 2001;22(4):438–52.
- [50] Straetmans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(11):1235–42.
- [51] Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG, Rijkers GT, Uiterwaal CS, Kiezebrink HH, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):911–9.
- [52] Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;115(2):273–9.
- [53] Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6): 532–40.
- [54] Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipatich M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005;192(3):367–76.



## REVIEW

## Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa–IPV–HBV–Hib combination vaccine in healthy infants<sup>☆</sup>

C. Olivier<sup>a,\*</sup>, B.H. Belohradsky<sup>b</sup>, S. Stojanov<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>,  
G. Petersen<sup>d</sup>, J.G. Liese<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hôpital L. Mourier, Colombes, France

<sup>b</sup> Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians Universität, Munich, Germany

<sup>c</sup> Wyeth, Paris, France

<sup>d</sup> Wyeth, Münster, Germany

Received 5 December 2006; received in revised form 22 November 2007; accepted 23 November 2007

Available online 6 May 2008

## KEYWORDS

Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine;  
Hexavalent diphtheria–tetanus–acellular pertussis–hepatitis B-inactivated polio virus–Haemophilus influenzae type b vaccine;  
Concomitant administration

## Abstract

**Aim of the study:** To evaluate the immunogenicity, safety and reactogenicity of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) when given concomitantly with a fully liquid DTPa–IPV–HBV–Hib combination vaccine.

**Methods:** Two hundred and sixty-six healthy infants in France ( $n=136$ ) and Germany ( $n=130$ ) were randomized to receive DTPa–IPV–HBV–Hib and PCV7 (test group) at the age of 2, 3 and 4 months (primary series) and 12–15 months (booster dose), or to receive DTPa–IPV–HBV–Hib at the same time points but PCV7 at the ages of 5, 6, 7 and 13–16 months (control group). Antibody levels to all vaccine antigens were measured before dose 1, 1 month after dose 3, at the time of booster, and 1 month later. Safety data were collected after each vaccine dose.

**Results:** Two hundred and fifty-seven infants (test group, 131; control group, 126) completed the primary immunization series and two hundred and forty-five received the booster dose (test group, 125; control group, 120).

Depending on the serotype, 92.8–100% of subjects in the test group achieved antibody levels  $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$  for PCV7 antigens at 5 months of age, and 89.7–99.1% of them antibody levels  $\geq 0.50 \mu\text{g/mL}$  1 month after booster.

<sup>☆</sup> Note, in September 2005, the European Medicines Agency suspended the marketing authorization for the fully liquid DTPa–IPV–HBV–Hib vaccine due to concerns about the long-term protection against hepatitis B following identification of a decreased immunogenicity of the hepatitis B component.

\* Corresponding author at: 28, rue Parmentier, 92200 Neuilly, France.

E-mail address: catweilotti@hotmail.com (C. Olivier).

For DTap-IPV-HBV-Hib, there was no statistically significant difference between the two groups in the proportion of infants that achieved pre-defined seroprotective levels for each antigen at 5 months and 1 month after booster.

Frequency of local and systemic reactions was similar in both groups except for fever above 38.0°C, which was more frequent in the test group after dose 1, 2 or 4. Fever >39.0°C was only reported from three children in each group.

**Conclusion:** The PCV7 vaccine was highly immunogenic, well tolerated, and safe when coadministered with the DTap-IPV-HBV-Hib vaccine at 2, 3, and 4 months of age and a booster dose at 12–15 months. In this study, PCV7 did not show any relevant influence on the immunogenicity and safety of the concurrently administered DTap-IPV-HBV-Hib vaccine.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

## Contents

1. Introduction	3143
2. Population and methods	3144
2.1. Methods	3144
2.2. Study objectives	3144
2.3. Subjects	3144
2.4. Vaccines	3144
2.5. Study design	3144
2.6. Immunogenicity evaluation	3144
2.7. Safety evaluation	3145
2.8. Statistical analysis	3145
3. Results	3145
3.1. Study population	3145
3.2. Immunogenicity results	3145
3.2.1. Antibody response to pneumococcal antigens	3146
3.3. Antibody response to DTap-IPV-HBV-Hib vaccine antigens	3146
3.3.1. Primary phase results	3146
3.3.2. Booster phase	3147
3.4. Safety	3147
3.4.1. Local reactions	3147
3.4.2. Systemic reactogenicity	3147
4. Discussion	3149
5. Conclusion	3151
References	3151

## 1. Introduction

*Streptococcus pneumoniae* is an important cause of morbidity and mortality in persons of all ages worldwide. In children, it is the most common bacterial cause of pneumonia, bacteremia, and otitis media [1]. Moreover, with the development and widespread use of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines and the resulting near eradication of invasive Hib disease in immunized children [2], in Europe the pneumococcus has become the leading cause of bacterial meningitis in children less than 2 years of age [3–20]. An analysis of bacterial meningitis in children has shown that pneumococcal meningitis leads to substantially greater mortality or neurological sequelae than meningitis due to either *H. influenzae* type b or *Neisseria meningitidis* [21]. In children between 6 and 24 months of age, the reported invasive pneumococcal disease (IPD) incidence ranges from 10 to 40 cases per 100,000 patient years in countries such as Denmark, Finland, France, Germany, and the UK. By contrast, it is in the range of 50–170 cases per 100,000 patient years among Spanish children [3].

The effectiveness of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) against IPD varies by country epidemiology, clinical disease and the age of the children. Protection provided by vaccination is most advantageous for blood culture-positive infections (i.e., sepsis, bacteremic pneumonia, bacteremia, and meningitis) in children less than 2 years of age. For children <2 years in Europe, PCV7 vaccine serotypes represent about 70% of all IPD. Given any cross protection of vaccine serogroups, the vaccine coverage could be estimated at about 75% for invasive pneumococcal infections in European children [7], as evaluated in the pivotal study performed at the Northern California Kaiser Permanente trial [22] and observed after 2 years of surveillance after introduction of the PCV7 in the USA [23].

Beyond the age of 2 years, there is some increase in the diversity of pneumococcal serotypes causing IPD. Likewise, there is a decrease in the vaccine coverage provided against pneumococcal meningitis, which in Europe seems to be due to a rise in the number of cases due to serotype 1 [5, 17–20].

The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine received its European registration in February 2001, and

it is used throughout Europe in childhood vaccination programs. The paediatric hexavalent combination vaccines received market authorization in October 2000 and entered the national vaccination calendars of selected countries. The concomitant administration of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine with the fully liquid DTap-IPV-HBV-Hib vaccine (Hexavac<sup>®</sup>, Aventis Pasteur MSD) was evaluated in accordance with commonly used immunization schedules in Europe at 2, 3, 4 and 12–15 months of age. In September 2005, the European Medicines Agency suspended the marketing authorization for Hexavac<sup>®</sup> due to concerns about the long-term protection against hepatitis B following identification of a decreased immunogenicity of the hepatitis B component of the DTap-IPV-HBV-Hib vaccine itself [45].

## 2. Population and methods

### 2.1. Methods

This was an open-labelled randomized multicentre study conducted in France and Germany. The study was conducted in accordance with the principles of good clinical practices (GCP), the national laws and the declaration of Helsinki (revised Edinburgh, Scotland, October 2000). Approval was obtained from the respective ethics review committee of the participating study sites.

### 2.2. Study objectives

This study aimed to investigate the concurrent administration of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and a DTap-IPV-HBV-Hib (PRP-T) combination vaccine at the age of 2, 3, 4 and 12–15 months with regard to immunogenicity, safety and tolerance, and whether the immunogenicity of the DTap-IPV-HBV-Hib vaccine is influenced.

### 2.3. Subjects

Two hundred sixty-six healthy, 2-month-old infants (57 days to 112 days of age) were recruited in 18 study centres in France ( $n=136$ ) and 12 study centres in Germany ( $n=130$ ).

Healthy infants, 57–112 days old, were eligible for inclusion and written informed consent was obtained from parents/guardians before enrolment in the study.

Infants were not included in case of known or suspected history of diphtheria, pertussis, tetanus, polio, Hib or hepatitis B disease or of invasive pneumococcal diseases; a prior history of immunization against these diseases; a previous anaphylactic reaction or serious vaccine-associated adverse reaction; a known hypersensitivity to any component of the study vaccines; a birth weight of <2500 g and/or less than 37 gestational weeks; a vaccination of the mother with a hepatitis B virus vaccine in the previous 12 months; a known or suspected impairment of the immune system, a treatment with immunosuppressive agents; a major congenital, developmental or serious chronic disorder; a confirmed or suspected underlying evolving neurological disorder or history of encephalopathy and/or seizures, sequelae of peri-

natal hypoxia; a family history suggesting that the child is at increased risk of an evolving genetic neurological disorder; or a known bleeding disorder for which intramuscular administration of vaccine is contraindicated because of the risk of bleeding.

### 2.4. Vaccines

Each 0.5 mL dose of the PCV7 vaccine (Prevenar<sup>®</sup>, Wyeth Vaccines) was composed of 2 µg of each pneumococcal saccharide of serotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F and 4 µg of 6B each independently coupled to the CRM<sub>197</sub> carrier protein, and 0.5 mg of aluminium phosphate adjuvant.

A 0.5 mL dose of the DTap-IPV-HBV-Hib vaccine (Hexavac<sup>®</sup>, Aventis Pasteur MSD) contained 30 LF diphtheria toxoid, 10 LF of tetanus toxoid, 25 µg pertussis toxoid, 25 µg filamentous hemagglutinin, 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) of the polio viruses, 5 µg of hepatitis B surface antigen and 0.3 mg of aluminium salts.

### 2.5. Study design

Eligible subjects were randomized into one of two groups. The test group received an intramuscular injection of PCV7 in the left thigh and of DTap-IPV-HBV-Hib in the right thigh at 2, 3, and 4 months of age (primary doses) and at 12–15 months of age (booster doses). The control group received an intramuscular injection of DTap-IPV-HBV-Hib at 2, 3, and 4 months of age (primary series) and at 12–15 months of age (booster dose) into the right thigh.

After completing primary immunization with DTap-IPV-HBV-Hib at 2, 3 and 4 months of age, the control group subjects were offered three doses of PCV7, to be administered at 5, 6, and 7 months of age, and the booster dose to be administered 4–6 weeks after the booster dose of the hexavalent vaccination. PCV7 immunogenicity results from the control group will not be presented here.

### 2.6. Immunogenicity evaluation

To determine the serum antibody responses, blood samples were drawn immediately before administration of the first dose of vaccine (pre-dose 1), 1 month (28–42 days) following administration of the third dose (post-dose 3), immediately before administration of the booster (pre-dose 4), and 1 month (28–42 days) following administration of the booster dose (post-dose 4).

Sera were analyzed for IgG antibodies to all seven pneumococcal serotypes by a validated ELISA method [24–26], and the antibody concentration of 0.15 µg/mL was used as well as the 0.50 µg/mL limit, which was considered as a conservative upper limit, likely to be higher than the minimum protective level [22].

Concentration of antibodies for diphtheria, tetanus, Hib (PRP-T), hepatitis B, and pertussis (PT and FHA) were measured by standard ELISA techniques [27–30] and antibodies to poliovirus 1, 2, and 3 by a neutralization

test [31]. Generally accepted protective levels for diphtheria antitoxin ( $\geq 0.01$  IU/mL and  $\geq 0.10$  IU/mL), tetanus antitoxin ( $\geq 0.01$  IU/mL and  $\geq 0.10$  IU/mL), PRP antibody ( $\geq 0.15$   $\mu$ g/mL and  $\geq 1.00$   $\mu$ g/mL), neutralizing antibody for poliovirus types 1, 2 and 3 ( $\geq 1:8$ ), and anti-HBs antibody ( $\geq 10$  mIU/mL) were used in the calculation of protective immune responses [32–34]. In the absence of well-established serological markers for protection against pertussis, antibody levels between  $\geq 2$ - and  $\geq 4$ -fold rises from baseline were set for PT and FHA.

## 2.7. Safety evaluation

Following each immunization, the investigator or study nurse observed the infant for 20 min (France) or 30 min (Germany) for signs or symptoms due to any immediate reaction. Parents/guardians were provided with standard thermometers and callipers. They monitored any local reactions and systemic events on the day of immunization and for 3 days after each immunization. They took rectal temperatures each day at bedtime and at any time when the child felt warmer than usual. Parents/guardians also noted the presence and size of any erythema, induration, swelling, or tenderness at the respective injection site. All measurements and information regarding local and systemic reactions were recorded on diary cards by parents/guardians. Any illnesses or events that required a physician's intervention or the use of a prescription medication within 7 days of immunization, any hospitalization and other serious adverse events at any time during the course of the study were reported immediately to the investigator.

## 2.8. Statistical analysis

Demographic characteristics and time interval between each dose were analyzed.

Geometric mean concentration (GMC) values for antibody titres for each vaccine antigen were calculated for pre-dose 1 and post-dose 3, as well as for pre-dose and post-dose 4, in both groups. Post-dose 3 and 4 GMC values were compared between groups by ANOVA using pre-dose concentration as a covariate. If significant differences between groups for age, time intervals, or gender were found, these were also included in the model. The lower and upper 95% confidence limits of the mean of the GMC values and the mean differences in GMC values were also calculated. The percentage of subjects with antibody titres above defined post-dose 3 and post-dose 4 levels was calculated for each group. The differences in the percentages between groups were analyzed using Fisher's Exact test.

To assess the difference between injection site reactions in the test group, local reactions at the PCV7 site were compared to those at the DTaP-IPV-HBV-Hib site using Fisher's Exact test. Severe local reactions, defined as a diameter  $> 2.4$  cm were analyzed for erythema, induration or swelling, as well as tenderness interfering with limb movement.

All adverse events (e.g., physician visits, use of prescription medications within 7 days, or hospitalizations) were compared between groups using Fisher's Exact test. Febrile reactions were classified into two groups: temperature  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  or  $> 39.0^\circ\text{C}$ .

## 3. Results

### 3.1. Study population

Two hundred sixty-six infants were randomized (136 in France, 130 in Germany) into the two study groups, 135 infants in the test group (PCV7 plus DTaP-IPV-HBV-Hib), and 131 infants in the control group (DTaP-IPV-HBV-Hib alone). One subject was randomized to receive PCV7, but was withdrawn by the parents before the first dose of vaccine.

The groups ( $n=265$ ) did not differ significantly for any of the demographic (gender distribution, mean age) and baseline characteristics (time intervals between doses or post-dose 3 and post-dose 4 bleed).

Two hundred and sixty-five infants received at least one dose during the primary immunization phase (i.e., intent to treat), but eight of these infants were excluded from the intent to treat (ITT) analysis due to missing blood samples during the primary series ( $n=257$ ). Two hundred and forty-five children received the booster dose but fourteen were excluded for the same reason during the booster phase ( $n=231$ ).

Sixty-two subjects (primary series) and fifty-six (booster phase) of the ITT population were excluded from the per-protocol (PP) analysis. Most common reason for exclusion from the PP analysis was time window violations between primary series doses or between vaccination and bleed (i.e.  $< 27$  days or  $> 43$  days), which occurred in 59 (33 in the test group, 26 in the control group) and 46 subjects (21 in the test group, 26 in the control group), respectively, in primary series and booster phase. Other reasons for exclusion from the PP analysis were: age not between 57 and 112 days at inclusion (1 in each group), over-dosage ( $n=1$ , test group), age not between 12 and 15 months for booster ( $n=15$  in the test group,  $n=7$  in the control group) and vaccination error ( $n=1$ , measles-mumps-rubella vaccine dose instead of PCV7 booster dose).

### 3.2. Immunogenicity results

For primary immunization phase, the ITT data included all subjects enrolled in the study who received the 2-, 3- and 4-month vaccinations (doses 1, 2, and 3) and had both blood samples drawn (pre-dose 1 as well as post-dose 3).

For booster immunization phase, the ITT data included all subjects enrolled in the study that received the booster dose (dose 4) and had both blood samples drawn (pre-dose 4 as well as post-dose 4).

Among the 266 randomized infants, 195 (73.3%) were included in the PP analysis for the primary series evaluation and 175 (65.8%) for the booster dose evaluation; 257 (96.6%) were included in the ITT analysis for the primary series evaluation and 231 (86.8%) for the booster dose evaluation (245 children actually received the booster dose, but 14 of them had missing pre-booster or post-booster dose blood samples). According to the protocol, ITT analysis was performed because, as planned in the protocol, the difference in number of subjects between the ITT population and the PP population was greater than 10% (i.e., 24% difference).

Table 1 Pre-dose 1 and post-dose 3, pre-dose 4 and post-dose 4 pneumococcal antibody GMCs [ $\mu$ g/mL] (95% C.I.) (test group, PCV7 + DTaP-IPV-HBV-Hib, ITT)

Serotype	Pre-dose 1	Post-dose 3	Pre-dose 4	Post-dose 4
4	0.13 (0.11–0.16)	3.03 (2.6–3.52)	0.45 (0.38–0.53)	4.19 (3.35–5.24)
6B	0.42 (0.33–0.53)	1.3 (1.03–1.64)	0.75 (0.6–0.95)	7.57 (5.95–9.64)
9V	0.34 (0.29–0.40)	2.06 (1.79–2.37)	0.53 (0.47–0.61)	2.74 (2.33–3.24)
14	0.65 (0.52–0.81)	6.74 (5.72–7.95)	2.79 (2.34–3.33)	10.97 (9.2–13.08)
18C	0.22 (0.18–0.27)	2.08 (1.82–2.38)	0.33 (0.28–0.39)	2.12 (1.76–2.55)
19F	0.58 (0.48–0.71)	3.63 (3.11–4.23)	0.91 (0.69–1.18)	3.91 (3.10–4.95)
23F	0.23 (0.18–0.29)	1.46 (1.17–1.83)	0.32 (0.26–0.41)	4.20 (3.19–5.54)

As immunogenicity results from the ITT and the PP analysis were similar (data not shown), this publication will focus on the results of the ITT analysis.

### 3.2.1. Antibody response to pneumococcal antigens

3.2.1.1. Primary phase results: A statistically significant increase in GMC values was noticed for all seven serotypes 1 month after dose 3 for the test group (PCV7 plus DTaP-IPV-HBV-Hib) (Table 1).

After dose 3, between 92.8% and 100% of PCV7 recipients achieved pneumococcal antibody levels  $\geq 0.15$   $\mu$ g/mL (Table 2). Between 79.2% and 98.4% of infants of the test group achieved pneumococcal antibody levels  $\geq 0.50$   $\mu$ g/mL. 3.2.1.2. Booster series results: After boosting with the PCV7 vaccine, pneumococcal GMC values in the test group ranged from 2.12  $\mu$ g/mL to 10.97  $\mu$ g/mL (Table 1).

After the booster dose, 94% (serotype 23F) to 100% (serotype 9V) of infants of the test group achieved pneumococcal antibody levels of  $\geq 0.15$   $\mu$ g/mL, depending on the serotype (Table 2). Between 89.7% (serotype 23F) and 99.1% (serotype 14) of PCV7 recipients achieved pneumococcal antibody levels  $\geq 0.50$   $\mu$ g/mL (Table 2).

### 3.3. Antibody response to DTaP-IPV-HBV-Hib vaccine antigens

#### 3.3.1. Primary phase results

Statistically significant increases from baseline (pre-dose 1) to post-dose 3 were observed for all antigens within each of the study groups except for diphtheria antigen, which increased in the test group but decreased in the control group (Table 3).

Table 2 Percent of subjects (95% C.I.) achieving defined pneumococcal antibody levels of  $\geq 0.15$   $\mu$ g/mL and  $\geq 0.50$   $\mu$ g/mL post-dose 3 and post-dose 4 (test group, PCV7 + DTaP-IPV-HBV-Hib, ITT)

Serotypes (g/ $\mu$ g/mL)	Post-dose 3 $n=125$	Post-dose 4 $n=116$
4		
$\geq 0.15$	99.2 (97.64–100.76)	98.28 (95.91–100.0)
$\geq 0.50$	96.8 (93.71–99.89)	94.83 (90.8–98.86)
6B		
$\geq 0.15$	92.8 (88.27–97.33)	98.28 (95.91–100.0)
$\geq 0.50$	79.2 (72.08–86.32)	95.69 (91.99–99.93)
9V		
$\geq 0.15$	99.2 (97.64–100.76)	100.0 (100.0–100.0)
$\geq 0.50$	95.2 (91.45–98.95)	93.7 (89.63–98.30)
14		
$\geq 0.15$	100 (100–100)	99.14 (97.46–100.0)
$\geq 0.50$	98.4 (96.2–100.6)	99.14 (97.46–100.0)
18C		
$\geq 0.15$	100 (100–100)	99.14 (97.46–100.0)
$\geq 0.50$	95.2 (91.45–98.95)	97.97 (93.63–98.3)
18C		
$\geq 0.15$	99.2 (97.64–100.76)	98.28 (95.91–100.0)
$\geq 0.50$	96.8 (93.71–99.89)	94.83 (90.8–98.86)
23F		
$\geq 0.15$	98.8 (88.27–97.33)	93.97 (89.63–98.30)
$\geq 0.50$	82.4 (75.72–89.08)	89.66 (84.11–95.20)

**Table 3** Pre-dose 1, post-dose 3, pre-dose 4 and post-dose 4, DTaP, PRP-T, IPV and HepB antibody GMCs\* (95% C.I.) (test group, PCV7 + DTPa-IPV-HBV-Hib, and control group, DTPa-IPV-HBV-Hib, ITT)

Antigen	Test group n = 122-125 <sup>a</sup>				Control group n = 119-122 <sup>b</sup>			
	Pre-dose 1		Post-dose 3		Pre-dose 1		Post-dose 3	
	Pre-dose 1	Post-dose 3	Pre-dose 4	Post-dose 4	Pre-dose 1	Post-dose 3	Pre-dose 4	Post-dose 4
Diphtheria	0.14 (0.09-0.21)	0.18 (0.15-0.22)	0.11 (0.09-0.14)	5.95 (5.03-7.05)	0.15 (0.1-0.23)	0.09 (0.07-0.11)	0.13 (0.1-0.16)	1.81 (1.05-4.75)
Tetanus	0.65 (0.52-0.80)	1.72 (1.45-2.04)	0.28 (0.23-0.34)	6.41 (5.32-7.71)	0.76 (0.62-0.92)	2.05 (1.72-2.44)	0.31 (0.25-0.37)	7.2 (5.9-8.79)
Pertussis FHA	9.27 (7.72-11.13)	149.74 (133.61-167.83)	31.97 (27.31-37.43)	250.82 (217.16-289.71)	10.28 (8.62-12.24)	891.51 (775.31-1028.33)	41.32 (35.1-48.4)	343.37 (295.6-398.85)
Pertussis PT	1.84 (1.46-2.28)	53.88 (47.97-60.53)	6.46 (5.63-7.42)	54.82 (49.17-61.12)	1.73 (1.42-2.11)	43.39 (37.73-49.61)	8.18 (7.05-9.48)	63.3 (55.2-72.59)
Poliovirus Type 1	9.1 (6.47-12.8)	55.65 (42.13-73.52)	14.89 (10.59-20.94)	573.56 (449.36-732.18)	10.59 (7.55-14.87)	64.74 (48.04-87.24)	14.83 (10.23-21.51)	719.53 (515.37-1004.6)
Poliovirus Type 2	13.04 (9.29-18.3)	95.26 (70.21-129.25)	27.23 (19.02-39.00)	1308.3 (1049.2-1631.3)	15.26 (10.91-21.64)	104.85 (79.95-142.81)	24.87 (17.19-35.59)	1359.72 (999.81-1849.2)
Poliovirus Type 3	6.33 (4.44-9.02)	123.78 (92.34-165.92)	29.08 (20.88-41.13)	1090.6 (802.52-1455.0)	6.01 (4.21-8.57)	147.71 (114.92-189.86)	33.87 (23.73-48.34)	1466.5 (1041.2-2065.7)
PRP-T (Hib)	0.16 (0.13-0.19)	1.57 (1.72-2.03)	0.47 (0.39-0.57)	15.63 (12.52-19.51)	0.14 (0.12-0.18)	1.49 (1.14-1.94)	0.46 (0.37-0.56)	12.18 (9.31-15.94)
Hepatitis B	10.5 (6.06-18.2)	79.38 (56.34-111.77)	10.59 (7.13-15.75)	318.44 (208.74-485.75)	10.68 (6.05-18.84)	138.91 (92.62-192.56)	18.06 (12.24-28.27)	603.92 (377.86-965.25)

\* GMCs are expressed as µg/mL for Hib (PRP-T), IU/mL for diphtheria and tetanus, and mIU/mL for hepatitis B, µg/mL pertussis antigens, and as neutralizing antibody/mL for poliovirus types 1, 2, and 3 (GMTs).

<sup>a</sup> Number varies with antigen.

There were no significant differences between groups regarding the percentage of subjects in whom defined antibody levels were achieved post-dose 3 for all vaccine antigens with the exception of diphtheria (Table 4). The percentage of subjects in the test group (71.2%) having achieved a diphtheria antibody level of  $\geq 0.10$  IU/mL was significantly higher ( $p < 0.0001$ ).

### 3.3.2. Booster phase

The percentage of subjects in whom defined antibody levels were achieved post-dose 4 did not differ significantly between the study groups for any of the antigens contained in the hexavalent vaccine (Table 4).

In both groups, statistically significant increases ( $p < 0.0001$ ) from pre-dose 4 to post-dose 4 were observed for all DTaP, IPV, polio types 1, 2 and 3, Hib and HBV antibody GMC values (Table 3).

When comparing the post-dose 4 GMC values, no statistically significant differences were found for tetanus toxoid, pertussis toxin, polio types 1, 2 and 3, Hib and Hepatitis B post-dose 4 antibody GMC values between both groups.

The post-dose 4 GMC for diphtheria antigen was statistically significantly greater for the test group compared to the control group, while post-dose 4 GMC values for pertussis FHA were statistically significantly reduced.

Based on the test group to control group ratio of post-booster dose GMC values (GMCs), notably higher hepatitis B and pertussis FHA antibody GMC values were found in the test group.

### 3.4. Safety

All infants who received at least one dose of vaccine were included in the safety evaluation. The primary immunization population comprised 265 infants (test group, 134; control group, 131). The booster phase safety population included 245 children (test group, 125; control group, 120).

#### 3.4.1. Local reactions

Local reactions of the test group subjects were comparable between the PCV7 and the DTPa-IPV-HBV-Hib injection sites after each dose (Table 5). Frequency of local reactions did not increase from dose 1 to dose 3, but was notably greater after the booster dose in both groups. The percentage of subjects with severe erythema, induration, swelling or tenderness within 3 days of dose 1, 2 or 3 were less than or equal to 10%, 12%, 6.5% and 2.4%, respectively, in both groups. After the booster dose, significant erythema was seen in 17% of PCV7 recipients and 26.1% of infants in the control group ( $p = 0.11$ ). Percentages of subjects with significant induration, swelling or tenderness within 3 days of booster dose were 12.6% (test) and 14.7% (control), 12.5% (test) and 14.8% (control), 3.6% (test) and 3.5% (control), respectively.

#### 3.4.2. Systemic reactogenicity

The percentage of infants with any systemic reaction (except fever) decreased with subsequent doses (Table 6). After dose 1, the percentage of subjects with any systemic reaction was significantly higher in the test group

**Table 4** Percent (95% C.I.) of subjects with defined diphtheria, tetanus, pertussis, Hib, poliovirus and hepatitis B antibody levels post-dose 3 and post-dose 4 (test group, PCV7 + DTPa-IPV-HBV-Hib, and control group, DTPa-IPV-HBV-Hib, ITT)

Antigen	Post-dose 3			Post-dose 4		
	Test group n = 122-125 <sup>a</sup>	Control group n = 119-122 <sup>a</sup>	p-Value <sup>b</sup>	Test group n = 116 <sup>a</sup>	Control group n = 112 <sup>a</sup>	p-Value <sup>b</sup>
Diphtheria						
$\geq 0.01$ IU/mL	99.2 (97.64-100.76)	99.18 (97.58-100.78)	1.0000	100.0 (100.0-100.0)	100.0 (100.0-100.0)	N/A
$\geq 0.10$ IU/mL	71.2 (63.26-79.14)	36.89 (28.32-45.45)	<0.0001	100.0 (100.0-100.0)	99.11 (97.36-100.0)	0.4934
Tetanus						
$\geq 0.01$ IU/mL	100.00 (100-100)	100.00 (100.0-100.0)	N/A	100.0 (100.0-100.0)	100.0 (100.0-100.0)	N/A
$\geq 0.10$ IU/mL	99.19 (97.62-100.77)	100.0 (100.0-100.0)	1.000	99.14 (97.46-100.0)	99.10 (97.34-100.0)	1.000
Pertussis FHA						
$\geq 4$ -fold rise	84.68 (78.34-91.02)	90.91 (85.79-96.03)	0.1728	81.9 (74.89-88.9)	80.18 (72.76-87.6)	0.8656
Pertussis toxin						
$\geq 4$ -fold rise	89.52 (84.12-94.91)	93.33 (88.87-97.8)	0.3631	81.03 (73.9-88.17)	81.08 (73.79-88.37)	1.000
Poliovirus Type 1						
$\geq 8$	96.77 (96.66-99.88)	95.04 (91.17-98.91)	0.5361	98.28 (95.91-100.0)	97.27 (94.23-100.0)	0.6766
Poliovirus Type 2						
$\geq 8$	95.08 (91.24-98.92)	99.16 (97.52-100.8)	0.1197	100.0 (100.0-100.0)	98.18 (95.68-100.0)	0.2358
Poliovirus Type 3						
$\geq 8$	96.77 (93.66-99.88)	100.0 (100-100)	0.1220	98.28 (95.91-100.0)	97.27 (94.23-100.0)	0.6766
PRP-T (Hib)						
$\geq 0.15$ µg/mL	94.4 (90.37-98.43)	93.39 (88.96-97.82)	0.7947	100.0 (100.0-100.0)	100.0 (100.0-100.0)	N/A
$\geq 1.00$ µg/mL	63.2 (54.75-71.65)	64.46 (55.93-72.99)	0.8947	98.28 (95.91-100.0)	94.64 (90.47-98.81)	0.1656
Hepatitis B						
$\geq 10$ mIU/mL	89.43 (84.0-94.86)	93.33 (88.87-97.8)	0.3624	92.98 (88.29-97.67)	92.73 (81.81-97.58)	1.000

<sup>a</sup> Number varies with antigen.

<sup>b</sup> p-Value assesses the difference between treatment groups using Fisher's Exact test.



phenomenon [36–38]. However, such effect is unlikely to be clinically relevant since in both groups the same high level of children achieving seroprotective titre criteria for diphtheria is achieved.

Post-dose 4 antibody GMC values were comparable in both groups for most of the antigens contained in the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine, except for diphtheria toxoid having a significantly greater GMC value in the test group, and the pertussis FHA antibody having a significantly lower GMC value in the test group.

There were no significant differences between the study groups based on GM ratio of post-booster GMC values of the control group/test group, except for diphtheria toxoid indicating higher GMC values in the test group and for pertussis FHA antibody and hepatitis B surface antibody indicating lower GMC values in the test group.

The percentage of children with pre-defined protective antibody levels 1 month after dose 4 was comparable, without any significant differences between groups for each of the antigens contained in the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine. The observed interference in the antibody response to pertussis FHA will likely have no consequence on clinical protection against pertussis since the decrease in FHA antibody GMC is of limited magnitude; furthermore, an identical proportion of children in both study groups (approximately 80%) achieved a fourfold rise in FHA antibody titre values after the booster dose.

Despite two times higher antibody levels for hepatitis B in the control group after the booster dose, a similar proportion (93%) of children in both study groups achieved the classical threshold level of  $\geq 10$  mIU/mL, which has been considered to indicate immunological priming and long-term protection [39,40]. This percentage appears slightly lower than what would be expected based on the Hexavac<sup>®</sup> phase III studies (34) where between 94.9% and 98.2% of infants achieved seroprotective titres ( $\geq 10$  mIU/mL) and where GMT values for HBsAg were found to have been higher than in our study. However, our data are in accordance with the decision of the European Medicines Agency in September 2005 to suspend the marketing authorization for Hexavac<sup>®</sup> due to concerns about the long-term protection against hepatitis B following identification of a decreased immunogenicity of the hepatitis B component [45].

For both groups, local reactions at the PCV7 and DTPa-IPV-HBV-Hib injection sites were comparable in overall frequency and severity after each dose. When the PCV7 vaccine was administered with the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine, the rate of febrile reactions was higher than when the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine was administered alone. These febrile reactions were low-grade (38–39°C) and transient, and were well controlled by prophylactic antipyretic treatment given according to local medical practice. Fever  $>39$ °C was seen only in a few subjects, with no statistical difference between the groups, and was not associated with clinically significant complications (no febrile seizures). There were very few adverse events reported during the study, and none of them were attributed to the study vaccines.

Overall, the pneumococcal conjugate vaccine concomitantly administered with the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine was well tolerated. The great majority of adverse events were mild and self-limited.

## 5. Conclusion

The PCV7 vaccine was highly immunogenic, well tolerated, and safe when concurrently administered with the DTPa-IPV-HBV-Hib vaccine (Hexavac<sup>®</sup>) at a schedule of 2, 3 and 4 months of age with a booster dose at 12–15 months. In this study, PCV7 did not show any relevant influence on the immunogenicity and safety of the concurrently administered vaccine DTPa-IPV-HBV-Hib.

## References

- [1] Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981;3(2):246–53.
- [2] Adam WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Haemophilus influenzae Study Group. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Haemophilus) disease in the Haemophilus vaccine era. *JAMA* 1993;269(2):221–6.
- [3] Diez-Domingo J, Pereiro I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyaguez I, et al. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in children in Spain, 1996–1998. *J Infect Dis* 2002;185(3):139–43.
- [4] Dominguez A, Salleras L, Cardenas N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A, et al. The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20(23/24):2989–94.
- [5] Von Kries R, Herrmann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1017–23.
- [6] Von Kries R, Hermer-Lang D, Reinert RR. A nationwide study of the incidence of systemic pneumococcal infections in infancy in Germany. In: International symposium on pneumococci and pneumococcal disease abstract book. 1998, p. 39.
- [7] Black S, Shinefield H, Cohen R, Floret D, Gaudelus J, Olivier C, et al. Efficacité du vaccin pneumococcique conjugué (Prevenar) contre les infections invasives à pneumocoque: bénéfice attendu pour les enfants en France. *Arch Pediatr* 2004;11(7):843–53.
- [8] Gaudelus J, Cohen R, Reinert R. Epidemiology of pneumococcal infections in French children. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):27–9.
- [9] Olivier C, Bègue P, Cohen R, Floret D. Méniges à pneumocoque de l'enfant. Résultat d'une enquête nationale (1993–1995). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 16/2000; 18 avril 2000:67–9.
- [10] Steeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183(2):239–46.
- [11] Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):35–9.
- [12] Kallioft ZN, Konradson HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0–6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):3–10.
- [13] Miller E, Waight P, Efstratiou A, Brisson M, Johnson A, George R. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996–1998. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):11–6.
- [14] Syropoulou V, Dalkos GL, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, Pavlopoulou I, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89(435):30–4.

- [15] Venetz J, Schöpfer K, Muhlemann K. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985–1994. *Swiss Pneumococcal Study Group*. *Int J Epidemiol* 1998;27(6):1101–4.
- [16] Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268(23):3223–7.
- [17] Hausdorff WR, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30(11):122–40.
- [18] Hausdorff WR, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30(11):100–21.
- [19] McIntosh ED, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: What is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2002;86(6):403–6.
- [20] Hausdorff WR. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr* 2002;161(12 Suppl 2):S135–9.
- [21] Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5):389–94.
- [22] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187–95.
- [23] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;34(18):1737–46.
- [24] Quataert SA, Kirsh C, Wiedl L, Phipps D, Strohmeier S, Cimino C, et al. Assignment of weight based antibody units to human pneumococcal standard reference serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2(5):590–7.
- [25] Wemette CM, Frash CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:514–9.
- [26] Rubin LG, Mardy GV, Pais L, Carlone G. Human anticapsular antibody concentration required for protection against experimental pneumococcal bacteremia (Abstract G-47). In: Proceedings of the 35th interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy. 1995.
- [27] Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, Keyserling H, King J, Reisinger KS, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and haemophilus influenzae type b in young infants. *Pediatrics* 1993;92(6):827–32.
- [28] Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quataert SQ. An ELISA employing an haemophilus influenzae type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. *J Immunol Methods* 1990;135(1/2):121–8.
- [29] Manclark CR, Meade BD, Bursyn DG. Serological response to *Bordetella pertussis*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. *Manual of clinical laboratory immunology*. 3rd ed. Washington, DC; 1986, p. 388–94.
- [30] Pitichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1997;25:1378–84.
- [31] Grenier B, Hamza B, Biron G, Xueref C, Viarme F, Roumiantoff M. Seroinmunity following vaccination in infants by an inactivated poliovirus preparation on Vero cells. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl 2):545–7.
- [32] Schmidt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmölke-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a combination DTPa-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003;21(25/26):3653–62.
- [33] Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):70–7.
- [34] Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, et al. A liquid hexavalent combination against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis. Haemophilus influenzae type and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine* 2004;22(11/12):1343–57.
- [35] Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101(4):604–11.
- [36] Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):854–62.
- [37] Miller MA, Meschivitz CK, Ballanco GA, Daum RS. Safety and immunogenicity of PRP-T combined with DTP: excretion of capsular polysaccharide and antibody response in the immediate post-vaccination period. *Pediatrics* 1995;95(4):522–7.
- [38] Daum RS, Hogerman D, Rennels MB, et al. Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneous administered vaccines. *J Infect Dis* 1997;176(2):445–55.
- [39] Banatvala J, Van damme PV, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immunememory. *Vaccine* 2001;19(7/8):877–85.
- [40] European Consensus Group on Hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561–5.
- [41] Calendrier Vaccinal 2006. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, 19 Mai 2006. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* no. 29–30/2006;18 Juillet 2006:211–226.
- [42] *Epidémiologisches Bulletin*. Robert Koch Institut. 28. Juli 2006/Nr. 30.
- [43] Reinert P, Guy M, Girier B, et al. The safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based paediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule. *Arch Pediatr* 2003;10(12):1048–55.
- [44] Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-IPV-HBV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006;24(22):4727–36.
- [45] European Medicines Agency. Press release 20 September 2005 (Doc Ref. EMEA/297369/2005). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/29736905en.pdf>.

小児用肺炎球菌ワクチンの  
接種状況及び同時接種について  
(ファイザー株式会社提出資料)

2011年3月22日  
ファイザー株式会社

【プレベナーと他ワクチン製剤同時接種による死亡例に関する報告書】

目次

1.	ワクチンの接種状況について.....	3
1-①	海外での承認状況及び定期接種への採用状況.....	3
1-②	接種スケジュール（同時期に接種されるワクチンの情報を含む）.....	3
1-③	国際誕生～本年2月末までにおける累積出荷数量及び推定接種者数の合計と年別推移.....	4
1-④	日本国内における昨年7月以降の月別出荷数量の推移.....	5
1-⑤	日本国内における昨年10月以降の月別副反応報告例数、件数とその件数順表.....	6
1-⑥	日本国内におけるロット毎の副反応頻度分析.....	8
2.	同時接種について.....	9
2-①	特定使用成績調査の集計.....	9
1)	全接種における同時接種組み合わせ別集計.....	9
2)	上記1)の組み合わせ別の副反応発生報告集計.....	11
2-②	製造販売後臨床試験結果（PCV7とDPTとの同時接種）.....	15
2-③	海外での同時接種実施状況及び接種数における同時接種の割合.....	17
2-④	海外副反応報告における同時接種種類別報告状況.....	20
2-⑤	海外副反応報告での死亡報告状況及びその同時接種種類別集計.....	23
2-⑥	上記①～⑤を踏まえた企業見解.....	25
1)	予期される死亡数と実測死亡数の疫学的な比較検討.....	25
2)	製造販売業者としての総合的な見解.....	29

1. ワクチンの接種状況について

1-① 海外での承認状況及び定期接種への採用状況

7 価肺炎球菌結合型ワクチン（国内販売名：プレベナー水性懸濁皮下注、以下「PCV7」）は国際誕生以来 2010 年 8 月までに世界 105 カ国で承認を受けており、より多くの血清型に対応した後継品である 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（以下「PCV13」）<sup>\*</sup>は 64 カ国で承認されています（2011 年 3 月現在）。定期接種に採用している国は PCV7 が 20 カ国、PCV13 が 36 カ国で計 56 カ国になります（2011 年 3 月 6 日）。海外主要 5 カ国（アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、オーストラリア）における PCV7 の承認状況および定期接種への採用状況は、表 1-1 に示す通りです。

表 1-1 海外主要 5 カ国における PCV7 の承認状況

国名	承認時期 <sup>*</sup>	適応症（予防対象疾患）	PCV7 による定期接種開始時期	PCV7 から PCV13 への定期接種移行時期
アメリカ	2000 年 2 月	肺炎球菌による侵襲性疾患、および中耳炎	2000 年 7 月	2010 年 3 月
イギリス	2001 年 2 月	肺炎球菌による侵襲性疾患、中耳炎、および肺炎	2006 年 9 月	2010 年 3 月
ドイツ	2001 年 2 月	肺炎球菌による侵襲性疾患、中耳炎、および肺炎	2006 年 7 月	2009 年 12 月
フランス	2001 年 2 月	肺炎球菌による侵襲性疾患、中耳炎、および肺炎	2003 年 3 月	2010 年 7 月
オーストラリア	2001 年 2 月	肺炎球菌による侵襲性疾患、中耳炎、および肺炎	2005 年 1 月	該当せず (PCV7 使用中)

<sup>\*</sup> 侵襲性肺炎球菌感染症に対する適応症を取得した時期を記載。オーストラリア以外の国では中耳炎、および肺炎の適応症は別途取得しており、アメリカでは 2002 年、英、独、仏 3 国では 2007 年に承認を受けました。

1-② 接種スケジュール（同時期に接種されるワクチンの情報を含む）

海外主要 5 カ国における PCV（肺炎球菌結合型ワクチン）の接種スケジュールおよび同時期に接種されるワクチンは表 1-2 に示す通りです。なお、オーストラリア以外は PCV7 ではなく、PCV13 が定期接種に導入されています。なお、接種時期ごとの同時に接種されるワクチンの情報については、別添資料 1 を参照ください。

表 1-2 海外主要 5 カ国における PCV の接種スケジュールおよび同時期に接種されるワクチン

国名	合計接種回数	接種を受ける月齢	PCV と同時期に接種されるワクチン
アメリカ	4 回	2, 4, 6, 12~15	RV, DPT, Hib, IPV, HepB, Influenza, MMR, Varicella, HepA
イギリス	3 回	2, 4, 12~13	DPT, Hib, IPV, HepB, MMR, MenC
ドイツ	4 回	2, 3, 4, 11~14	DPT, Hib, IPV, HepB, MMR, Varicella
フランス	3 回	2, 4, 12	DPT, Hib, IPV, HepB, MMR, BCG
オーストラリア	3 回	2, 4, 6	DPT, Hib, IPV, HepB, RV

略称：RV：ロタウイルス、DPT：ジフテリア・百日咳、破傷風、Hib：インフルエンザ菌 b 型、IPV：不活化ポリオ  
HepB：B 型肝炎、Influenza：インフルエンザ、MMR：おたふくかぜ・麻疹・風疹、Varicella：水痘、  
HepA：A 型肝炎、MenC：髄膜炎菌 C 型

1-③ 国際誕生～本年 2 月末までにおける累積出荷数量及び推定接種者数の合計と年別推移

2000 年の国際誕生から 2011 年 1 月までに、PCV7 は全世界で 312,967,478 本が出荷されています。海外主要国における、発売から 2010 年までの PCV7 の年次別出荷本数およびその累計を表 1-3 に提示します。

表 1-3 PCV7 年次別出荷本数（2000～2010 年）

	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス	オーストラリア
2000	8,930,785				
2001	15,221,931	1,007	85,426	35,656	34,689
2002	11,319,410	5,853	180,866	118,003	45,677
2003	14,992,925	14,791	261,469	990,244	74,019
2004	13,105,535	12,471	259,046	1,592,849	756,795
2005	17,164,475	19,780	252,361	2,104,517	1,257,720
2006	16,740,470	3,030,654	1,084,594	2,572,917	657,094
2007	17,488,900	2,309,690	2,621,576	2,858,913	738,433
2008	17,094,045	2,019,120	2,381,490	3,038,091	1,091,714
2009	16,149,205	1,920,966	2,026,037	2,646,674	1,154,674
2010	3,598,030	100		939,096	996,854
総計	151,805,711	9,334,432	9,152,865	16,896,960	6,807,669

推定接種者数については、目安となる概数として、年次別出荷本数をその国で規定されている接種回数で除して得られた数字を表 1-4 に提示します。

<sup>\*</sup> 本邦において、現在開発中です。

表 1-4 PCV7 年次別推定接種者数 (2000~2010 年)

接種回数	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス	オーストラリア
2000	2,232,696				
2001	3,805,483	336	21,357	11,885	11,563
2002	2,829,853	1,951	45,217	39,334	15,226
2003	3,748,231	4,930	65,367	330,081	24,673
2004	3,276,384	4,157	64,762	530,950	252,265
2005	4,291,119	6,593	63,090	701,506	419,240
2006	4,185,118	1,010,218	271,149	857,639	219,031
2007	4,372,225	769,897	655,394	952,971	246,144
2008	4,273,511	673,040	595,373	1,012,697	363,905
2009	4,037,301	640,322	506,509	882,225	384,891
2010	899,508	33		313,032	332,285
総計	37,951,428	3,111,477	2,288,216	5,632,320	2,269,223

なお、本邦においてはプレベナーが発売された2010年2月24日以来、2011年2月28日までに2,666,621本が出荷されています。この期間の接種者数(下記の方法\*により算出、出荷本数に対する接種者数の割合は約52%)は1,450,000人となります。

1-④ 日本国内における昨年7月以降の月別出荷数量の推移

日本国内における2010年7月1日から2011年3月9日までの月別出荷数量の推移を以下に示します。

表 1-5 月別出荷数量の推移

出荷年月	出荷数量
2010年7月	196,711
2010年8月	208,361
2010年9月	136,907
2010年10月	185,722
2010年11月	72,000
2010年12月	374,744
2011年1月	448,049
2011年2月	510,968
2011年3月(3月9日まで)	303,002
合計	2,436,464

\* 接種者数算出方法

インターネット調査によりPCV7接種者の年齢別割合及び年齢別の接種本数を算出し、それに基づき年齢別の接種者数を割り出し、推定年齢別接種者数を合計した。

1-⑤ 日本国内における昨年10月以降の月別副反応報告例数、件数とその件数順表

2010年10月1日から2011年3月9日までに収集した日本国内自発報告における重篤な副反応は、56例79件でした。これらの重篤な副反応について、副反応発現例数を分子に、各月毎の出荷数量を分母にして、各月毎の重篤副反応発現頻度\*を算出しました(表1-6)。

2011年2月~3月において副反応発現例数の増加が認められますが、副反応報告数の増加は、12月以降「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金」の運用が開始され、予防接種後副反応報告制度が都道府県・市町村を介して周知されたことによる影響が推察されます。実際に、2010年10月と2011年3月の重篤な副反応報告の情報源を確認したところ、2010年10月は5例全ての報告が弊社にて直接収集されたものであったのに対し、2011年3月では報告の半数(18例中9例)が予防接種後副反応報告制度にて厚生労働省を経由して収集された報告でした。また、出荷数量増加を加味した副反応発現頻度についてそれぞれの期間を比較すると、2011年2月~3月は、2010年10月~11月と同程度であり、発現頻度が増加している傾向は認められませんでした(表1-6)。

表1-6と同じ集計対象期間で重篤な副反応の発現件数順表を作成しました(表1-7)。収集した主な副反応として、発熱23例23件(発熱22件、高熱1件を含む)、痙攣が14例14件(熱性痙攣9件、痙攣5件を含む)、アナフィラキシー反応が4例4件(アナフィラキシーショック2件、アナフィラキシー反応1件、アナフィラキシー様反応1件を含む)などが挙げられますが、これまでに知られている開発時もしくは海外情報にもとづくPCV7の安全性プロファイルから想定される範囲内の報告でした。

また、2009年10月16日のPCV7承認以降、国内自発報告における死亡症例は今回の対象期間に収集した4例のみであり、表1-7の死亡3例3件、突然死1例1件が該当します。

参考添付:表1-6に副反応名を記載したものを別添資料2、表1-7に月別発現例数を示したものを別添資料3としてそれぞれ別途添付します。

表 1-6 月別重篤副反応報告件数(国内自発報告等\*)  
(対象期間:2010年10月1日~2011年3月9日)

	2010年				2011年			合計
	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
出荷数量(本)	185,722	72,000	374,744	448,049	510,968	303,002	1,894,485	
副反応発現例数	5 (0.0027%)	4 (0.0056%)	3 (0.0008%)	7 (0.0016%)	18 (0.0037%)	18 (0.0059%)	56 (0.0030%)	
副反応発現件数	8 (0.0043%)	7 (0.0097%)	5 (0.0013%)	9 (0.0020%)	23 (0.0046%)	27 (0.0089%)	79 (0.0042%)	

(\*)内は出荷数量に対する副反応発現頻度  
※救済基金給付症例(重篤な発熱)を1例含む。

\* 重篤副反応発現頻度は参考情報です。

表 1-7 重篤な副反応の発現件数順表 (国内自発報告等\*)  
(対象期間: 2010年10月1日~2011年3月9日)

出荷数量の合計(本)		1,894,485	
副反応発現例数の合計		56 (0.0030%)	
副反応発現件数の合計		79 (0.0042%)	
基本語 (PT)	副反応発現件数	基本語 (PT)	副反応発現件数
発熱	22 (0.0012%)	好中球数減少	1 (0.0001%)
熱性痙攣	9 (0.0005%)	紅斑	1 (0.0001%)
痙攣	5 (0.0003%)	紅斑性皮疹	1 (0.0001%)
C-反応性蛋白増加	4 (0.0002%)	高熱	1 (0.0001%)
死亡 <sup>1)</sup>	3 (0.0002%)	小脳性運動失調	1 (0.0001%)
アナフィラキシーショック	2 (0.0001%)	心肺停止 <sup>2)</sup>	1 (0.0001%)
下痢	2 (0.0001%)	脊髄小脳失調症	1 (0.0001%)
肺炎 <sup>3)</sup>	2 (0.0001%)	僧帽弁閉鎖不全症 <sup>3)</sup>	1 (0.0001%)
白血球数増加	2 (0.0001%)	中耳炎	1 (0.0001%)
麻疹	2 (0.0001%)	注射部位紅斑	1 (0.0001%)
アナフィラキシー反応	1 (0.0001%)	注射部位腫脹	1 (0.0001%)
アナフィラキシー様反応	1 (0.0001%)	特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.0001%)
咳嗽	1 (0.0001%)	突然死 <sup>1)</sup>	1 (0.0001%)
急性心不全 <sup>3)</sup>	1 (0.0001%)	肺炎球菌性菌血症	1 (0.0001%)
菌血症	1 (0.0001%)	肺炎球菌性肺炎	1 (0.0001%)
血管浮腫	1 (0.0001%)	鼻淵	1 (0.0001%)
血小板数減少	1 (0.0001%)	喘鳴	1 (0.0001%)
呼吸不全 <sup>3)</sup>	1 (0.0001%)	嘔吐	1 (0.0001%)

( ) 内は出荷数量に対する副反応発現頻度  
MedDRA / version 13.1 の基本語 (Preferred Term: PT) にて集計

※救済基金給付症例 (重篤な発熱) を 1 例含む。

\*1: 死亡の転帰に至った 4 症例 (死亡 3 例、突然死 1 例) が含まれる。

\*2: 同一症例で発現した事象。2011年3月14日までに収集した情報では、当該患児は妊娠 26 週 5 日で出生の超低体重出生児 (453g) で慢性呼吸不全を有していた。PCV7、Hib および DPT の同時接種後 6 日目に肺炎、呼吸不全および心肺停止を発現した。患児は現在治療のため入院中であるが、状態は安定しており軽快にむかっているとの情報を入手している。引き続き追跡調査を実施中である。

\*3: 同一症例で発現した事象。その他に重篤な発熱を発現している。2011年3月14日までに収集した情報では、PCV7 および Hib を同時接種後 6 日目に僧帽弁閉鎖不全症 (僧帽弁逆流) に起因する急性心不全を発現したため他院へ搬送し、手術を施行後に軽快している。詳細情報が不足しているため、現在追跡調査を実施している。

1-⑥ 日本国内におけるロット毎の副反応頻度分析

PCV7 が承認された 2009年10月16日から 2011年3月9日までに集積している国内の重篤な副反応報告 96 例のうち、ロット番号が判明している 62 例について、副反応例数を分子に、ロット毎の出荷本数を分母にして重篤副反応発現頻度\*を算出しました (表 1-8)。

4 例の死亡例のうち、2 例は 10G03A、1 例はそれぞれ 10E02A、10H01A で認められています。

ロット全体に対する重篤副反応発現頻度 (全体重篤副反応頻度) を算出したところ 0.0037% でした。一方、10G03A は 0.0027%、10E02A は 0.0074% であり、全体重篤副反応頻度に対し、10G03A は 0.0010% 低く、10E02A は 0.0037% 高い値となりましたが、10E02A と同様に全体重篤副反応頻度より高い重篤副反応発現頻度を示しているロット (09H03A : 0.0058%) もあり、10E02A が他のロットに比較して著しく逸脱している傾向は認められませんでした。

また、10H01A は流通が始まったばかりのロットであるため、副反応の報告数が少なく、今回の死亡を含め重篤な副反応の報告は 2 例でした。

参考添付: ロット毎の同時接種パターン別重篤副反応頻度表を別添資料 4 として別途添付します。

表 1-8 重篤な副反応報告におけるロット毎の副反応頻度表 (国内自発報告等\*)  
(対象期間: 2009年10月16日~2011年3月9日)

ロット番号	出荷本数	副反応発現例数	ロット番号	出荷本数	副反応発現例数
09H01A	109,407	4 (0.0037%)	10E01A	113,997	1 (0.0009%)
09H02A	107,124	2 (0.0019%)	10E01B	114,812	2 (0.0017%)
09H03A	103,763	6 (0.0058%)	10E02A*	108,731	8 (0.0074%)
09K01A	104,543	3 (0.0029%)	10E02B	109,204	4 (0.0037%)
09K02A	108,341	1 (0.0009%)	10G01A	111,816	2 (0.0018%)
09L01A	86,190	3 (0.0035%)	10G01B	113,013	3 (0.0027%)
09M01A	110,521	4 (0.0036%)	10G02A	114,626	1 (0.0009%)
09M03A	95,933	1 (0.0010%)	10G02B	108,594	2 (0.0018%)
09M51A	112,428	3 (0.0027%)	10G03A*	222,708	6 (0.0027%)
09M52A	108,907	1 (0.0009%)	10H01A*	216,260	2 (0.0009%)
09M53A	107,754	1 (0.0009%)	不明	-	34
09M54A	105,968	2 (0.0019%)			
合計			2,594,640 96 (0.0037%)		

( ) 内は出荷数量に対する副反応発現頻度

※: 救済基金給付症例 (重篤な発熱) を 1 例含む。

\*: 死亡例が報告されたロット (計 4 例: 10G03A: 2 例、10E02A: 1 例、10H01A: 1 例)

\* 重篤副反応発現頻度は参考情報です。

2. 同時接種について

2-① 特定使用成績調査の集計

1) 全接種における同時接種組み合わせ別集計

プレベナー特定使用成績調査は、平成22年9月から平成24年12月を調査期間として連続調査方式にて実施中です。調査の概要は以下のとおりです。なお、本調査の調査票は、1回目接種から4回目接種までの観察期間毎の分冊型を用いております（各分冊の観察期間 分冊01：1回目接種日～2回目接種日まで、分冊02：2回目接種日～3回目接種日まで、分冊03：3回目接種日～4回目接種日まで、分冊04：4回目接種日～28日間）。なお、本報告書においては、平成22年9月1日の調査開始から平成23年2月28日までに収集された調査票を集計の対象としました。

[特定使用成績調査の概要]

調査予定期間	平成22年9月から平成24年12月
登録予定期間	平成22年9月から平成23年8月
調査対象	2カ月齢以上7カ月齢未満でPCV7を初めて接種した乳幼児
目標症例数	1000例
調査方式	連続調査方式

表2-1に、プレベナー特定使用成績調査の進捗状況を示します。本報告書の対象期間において、契約が締結された119施設において845例が登録されました。調査票収集症例数は638例であり、合計1099接種回（1回目接種：638例、2回目接種：439例、3回目接種：22例、4回目接種：0例）のデータが収集されました。

表2-1 プレベナー特定使用成績調査の進捗状況

契約施設数	119 施設
登録症例数	845 例
PCV7接種回	調査票収集数
1回目接種	638 例
2回目接種	439 例
3回目接種	22 例
4回目接種	0 例
合計 <sup>※</sup>	1099 接種

報告対象期間：平成22年9月1日～平成23年2月28日

※ 調査中のデータ（調査票データ未固定）177接種分（1回目67接種、2回目88接種、3回目22接種）を含みます。

表2-2には、PCV7各接種回における接種時月齢別の接種者数を、DPT標準接種時期以外（生後2カ月以上3カ月未満）およびDPT標準接種時期（生後3カ月以上7カ月未満、生後7カ月以上12カ月未満および生後12カ月以上）に分けて集計した結果を示します。

PCV71回目接種638例の接種時月齢の内訳は、生後3カ月以上7カ月未満が489例（76.6%）と最も多く、生後2カ月以上3カ月未満での接種は149例（23.4%）でした。PCV72回目接種439例の接種時月齢の内訳は、生後3カ月以上7カ月未満が391例（89.1%）と最も多く、生後7カ月以上12カ月未満は32例（7.3%）でした。なお、本報告書の対象期間（平成22年9月1日から平成23年2月28日）に収集された調査票において、3回目接種を行った症例は22例でしたが、4回目接種を行った症例はありませんでした。

表2-2 各接種回における接種時の月齢別にみた接種者数と割合（%）

PCV7接種回		1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種	合計		
合計接種数		638	439	22	-	1,099		
接種時の月齢別	DPT標準接種時期以外	生後2カ月以上3カ月未満	症例数	149	-	-	149	
			割合(%)	(23.4%)	-	-	(13.6%)	
	DPT標準接種時期	生後3カ月以上7カ月未満	症例数	489	391	15	895	
			割合(%)	(76.6%)	(89.1%)	(68.2%)	-	(81.4%)
		生後7カ月以上12カ月未満	症例数	-	32	6	-	38
			割合(%)	-	(7.3%)	(27.3%)	-	(3.5%)
	生後12カ月以上	症例数	-	-	-	-	0	
		割合(%)	-	-	-	-	(0.0%)	
	月齢不明 (生年月日非開示)		症例数	-	16	1	17	
			割合(%)	-	(3.6%)	(4.5%)	(1.5%)	

表2-3に、収集された全1099接種における同時接種パターンの割合を示します。全1099接種のうち、PCV7単独は118接種（10.7%）であり、981接種（89.3%）は他のワクチンと同時接種でした。PCV7と同時接種された主なワクチンはDPTおよびHibであり、同時接種パターンの内訳は、PCV7+DPT+Hib：523接種（47.6%）、PCV7+Hib：230接種（20.9%）、PCV7+DPT：210接種（19.1%）等でした。PCV7とBCG、B型肝炎、ポリオおよびインフルエンザとの同時接種（HibまたはDPTとの3ワクチン同時接種を含む）は合計18接種（1.6%）報告されました。

続いて、接種時の月齢にみた同時接種パターンの割合を、DPT標準接種時期以外（生後2カ月以上3カ月未満）およびDPT標準接種時期（生後3カ月以上）に分けて示します（表2-3）。生後2カ月以上3カ月未満における149接種では、PCV7+Hibの同時接種が116接種（77.9%）と最も多く、PCV7

単独接種は27接種（18.1%）でした。一方、生後3か月以上7か月未満における895接種では、PCV7+DPT+Hib：500接種（55.9%）、PCV7+DPT：198接種（22.1%）、PCV7+Hib：103接種（11.5%）の順に多く、PCV7単独は78接種（8.7%）でした。

なお、本報告書の対象期間（平成22年9月1日から平成23年2月28日）に収集された調査票においては、生後7か月以上12か月未満の乳幼児への接種は38接種であり、生後12か月以上の乳幼児への接種はありませんでした。

表 2-3 接種時の月齢別にみた同時接種パターンの割合（%）

PCV7：全接種回の合計	同時接種パターン										合計		
	PCV7単独	PCV7+DPT	PCV7+Hib	PCV7+DPT+Hib	PCV7+90S	PCV7+BCG+Hib	PCV7+Hib+MezB	PCV7+Polio+Hib	PCV7+DPT+Inf	PCV7+Hib+Inf			
接種数	118	210	230	523	7	6	2	1	1	1	1,099		
割合 (%)	(10.7%)	(19.1%)	(20.9%)	(47.6%)	(0.6%)	(0.5%)	(0.2%)	(0.1%)	(0.1%)	(0.1%)	(100.0%)		
接種時の月齢別	DPT標準接種時期以外	生後2か月以上 生後3か月未満	接種数	27	0	116	5	0	0	1	0	0	149
		割合 (%)	(18.1%)	(0.0%)	(77.9%)	(3.4%)	-	-	(0.7%)	-	-	-	(100.0%)
	DPT標準接種時期	生後3か月以上 7か月未満	接種数	78	198	103	500	7	6	1	1	0	895
		割合 (%)	(8.7%)	(22.1%)	(11.5%)	(55.9%)	(0.8%)	(0.7%)	(0.1%)	-	(0.1%)	-	(100.0%)
		生後7か月以上 12か月未満	接種数	10	11	9	8	0	0	0	0	0	38
割合 (%)	(26.3%)	(28.9%)	(23.7%)	(21.1%)	-	-	-	-	-	-	-	(100.0%)	
生後12か月以上	接種数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
割合 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
月齢不明 (生年月日非開示)	接種数	3	1	2	10	0	0	0	1	0	17		
割合 (%)	(17.6%)	(5.9%)	(11.3%)	(58.8%)	-	-	-	-	(5.9%)	-	(100.0%)		

2) 上記1)の組み合わせ別の副反応発生報告集計

次に、プレベナー特定使用成績調査における副反応発現状況について記述します。

表 2-4 には、PCV7 各接種回における接種時月齢別の副反応発現状況を、DPT標準接種時期以外（生後2か月以上3か月未満）およびDPT標準接種時期（生後3か月以上7か月未満、生後7か月以上12か月未満および生後12か月以上）に分けて集計した結果を示します。なお、副反応につきましては、重篤2例（1回目接種：2回目接種：各1例）、非重篤62例（1回目接種：39例、2回目接種：22例、3回目接種1例）の全てを対象に集計しています。

PCV7 1回目接種および2回目接種における副反応発現率はそれぞれ6.3%（40/638例）および5.2%（23/439例）であり、1回目接種と2回目接種で同程度の値を示しました。

また、各接種回における接種時月齢別の副反応発現状況においても、生後2か月以上3か月未満（1回目接種：4.0%（6/149例））と生後3か月以上7か月未満（1回目接種：7.0%（34/489例）、2回目接種：5.4%（21/391例））の間で目立った違いは認められませんでした。

なお、3回目接種および生後7か月以上に関しては、十分な調査票収集数に達していないため、本報告では検討の対象外としました。

表 2-4 各接種回における接種時の月齢別にみた副反応発現状況

PCV7接種回		1回目 接種	2回目 接種	3回目 接種	4回目 接種	合計		
合計接種数		638	439	22	-	1,099		
副反応発現例数		40	23	1	-	64		
副反応発現率 (%)		(6.3%)	(5.2%)	(4.5%)	-	(5.8%)		
副反応発現件数		62	34	1	-	97		
接種時の月齢別	DPT標準接種時期以外	生後2か月以上 3か月未満	症例数	149	-	-	-	149
		副反応発現例数	6	-	-	-	6	
		副反応発現率 (%)	(4.0%)	-	-	-	(4.0%)	
		副反応発現件数	9	-	-	-	9	
	DPT標準接種時期	生後3か月以上 7か月未満	症例数	489	391	15	-	895
			副反応発現例数	34	21	1	-	56
			副反応発現率 (%)	(7.0%)	(5.4%)	(6.7%)	-	(6.3%)
		生後7か月以上 12か月未満	副反応発現件数	53	31	1	-	85
			症例数	-	32	6	-	38
			副反応発現例数	-	0	0	-	0
月齢不明 (生年月日非開示)	生後12か月以上	副反応発現率 (%)	-	(0.0%)	(0.0%)	-	(0.0%)	
		副反応発現件数	-	0	0	-	0	
	症例数	-	-	-	-	0		
	副反応発現率 (%)	-	16	1	-	17		
副反応発現例数	-	2	0	-	2			
副反応発現率 (%)	-	(12.5%)	(0.0%)	-	(11.8%)			
副反応発現件数	-	3	0	-	3			

表 2-5 に、接種時の月齢別および同時接種パターン別の副反応発現件数および発現件数率（%）を示します。なお本表においては、副反応発現件数を接種回数で割ったものを副反応発現件数率として定義しました。

全1099接種における副反応発現件数率は8.8%（97件/1099接種）であり、同時接種パターン別の副反応発現件数は多い順に、PCV7+DPT：11.0%（23件/210接種）、PCV7+DPT+Hib：9.8%（51件/523接種）、PCV7+Hib：6.5%（15件/230接種）およびPCV7単独：5.1%（6件/118接種）でした。

続いて、接種時の月齢別にみた同時接種パターン別の副反応発現件数および副反応発現件率を集計しました(表 2-5)。生後2カ月以上3カ月未満における副反応発現件率は6.0% (9件/149接種)であり、同時接種パターン別にみた副反応発現件率は、PCV7+Hib:7.8% (9件/116接種)が最も高く、PCV7単独およびPCV7+DPT+Hibにおいては副反応の報告はありませんでした。生後3カ月以上7カ月未満における副反応発現件率は9.5% (85件/895接種)であり、同時接種パターン別にみた副反応発現件率は高い順に、PCV7+DPT:11.6% (23件/198接種)、PCV7+DPT+Hib:9.6% (48件/500接種)、PCV7単独:7.7% (6件/78接種)およびPCV7+Hib:5.8% (6件/103接種)でした。なお、DPT、Hib以外の他ワクチンとの接種および生後7カ月以上に関しては、調査票収集数が少ないため、本報告では検討の対象外としました。

表 2-5 接種時月齢別および同時接種パターン別の副反応発現件数

PCV7:全接種回の合計	同時接種パターン										合計
	PCV7単独	PCV7+DPT	PCV7+Hib	PCV7+DPT+Hib	PCV7+BCG	PCV7+BCG+Hib	PCV7+Hib+HepB	PCV7+Polio+Hib	PCV7+DPT+Inf	PCV7+Hib+Inf	
接種数	118	210	230	523	7	6	2	1	1	1	1,099
副反応発現件数(率%)	6 (5.1%)	23 (11.0%)	15 (6.5%)	51 (9.8%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	97 (8.8%)
DPT接種接種時期以外	接種数	27	0	116	5	0	0	1	0	0	149
生後2カ月以上3カ月未満	副反応発現件数(発現件数率%)	0 (0.0%)	-	9 (7.8%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)	-	-	9 (6.0%)
DPT接種接種時期	接種数	78	198	103	500	7	6	1	1	0	895
生後3カ月以上7カ月未満	副反応発現件数(発現件数率%)	6 (7.7%)	23 (11.6%)	6 (5.8%)	48 (9.6%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	85 (9.5%)
接種時期不明	接種数	10	11	9	8	0	0	0	0	0	38
生後1カ月以上12カ月未満	副反応発現件数(発現件数率%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	0 (0.0%)
生後7カ月以上	接種数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
月齢不明(生年月日非開示)	接種数	3	1	2	10	0	0	0	0	1	17
	副反応発現件数(発現件数率%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)	3 (17.6%)

表 2-6 には、本報告書の対象期間に発現した全副反応(97件)を同時接種パターン別に集計しました。全1099接種において発現した主な副反応と発現件数率は、発熱2.9% (32件/1099接種)、注射部位腫脹2.4% (26件/1099接種)および注射部位紅斑1.9% (21件/1099接種)でした。その他、注射部位硬結0.3% (3件/1099接種)、下痢、発疹、鼻刺激性および紅斑がそれぞれ0.2% (2件/1099

接種)、血便排泄、注射部位熱感、硬結、咽頭炎、傾眠、泣きおよび全身性皮疹がそれぞれ0.1% (1件/1099接種)でした。

続いて、本調査の重点調査事項である発熱に関して、同時接種パターン別の発現件数率を検討しました。発熱の発現件数率は高い順に、PCV7+DPT:3.8% (8件/210接種)、PCV7+DPT+Hib:3.1% (16件/523接種)、PCV7単独:2.5% (3件/118接種)およびPCV7+Hib:1.7% (4件/230接種)でしたが、同時接種パターンの中で特段の違いは認められませんでした(表 2-6)。

なお、DPT、Hib以外の他ワクチンとの接種に関しては、調査票収集数が少ないため、本報告では検討の対象外としました。

表 2-6 同時接種パターン別の副反応発現件数

PCV7:全接種回の合計	同時接種パターン										合計
	PCV7単独	PCV7+DPT	PCV7+Hib	PCV7+DPT+Hib	PCV7+BCG	PCV7+BCG+Hib	PCV7+Hib+HepB	PCV7+Polio+Hib	PCV7+DPT+Inf	PCV7+Hib+Inf	
接種数	118	210	230	523	7	6	2	1	1	1	1,099
副反応発現件数(率%)	6 (5.1%)	23 (11.0%)	15 (6.5%)	51 (9.8%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	97 (8.8%)
発熱	3 (2.5%)	8 (3.8%)	4 (1.7%)	16 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (2.9%)
注射部位腫脹	2 (1.7%)	3 (1.4%)	4 (1.7%)	16 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	26 (2.4%)
注射部位紅斑	1 (0.8%)	9 (4.3%)	3 (1.3%)	8 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (1.9%)
注射部位硬結	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)
下痢	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
鼻刺激性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)
その他	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (0.6%)

本報告期間までに発現した全副反応97件のうち、重篤な副反応は2例3件認められました。1例目はPCV7を単独接種した症例であり、発現した副反応は発熱および注射部位腫脹でした(PCV7 1回目接種、接種時月齢:3カ月齢)。本症例は2010年10月13日接種前の体温は37.0°Cでしたが、接種日夕方に発熱し他病院に入院しました(自宅での体温39.0°C)。2010年10月14日入院先での体

温は38.0度でしたが、2010年10月16日に消失・回復しました。なお、本症例は、乳児無呼吸発作の既往およびアトピー性皮膚炎の合併がありました。

2例目はPCV7+DPT+Hibを同時接種した症例であり、2010年11月24日PCV7接種の翌日に発熱し他病院に経過観察入院しましたが、2010年11月26日に消失・回復しました(PCV72回目接種、接種時月齢：4カ月齢)。本症例につきましては、入院時の体温の推移等を含め、有害事象の詳細調査を行っているところです。

本調査におきましては、今後も引き続き情報の収集に努めてゆく所存です。

2-② 製造販売後臨床試験結果 (PCV7 と DPT との同時接種)

DPT 単独 vs DPT-PCV7

本臨床試験(試験実施計画書番号：B1841007)は、PCV7承認後に「日本人健康乳幼児を対象としたジフテリア・百日せき・破傷風混合ワクチン(DPT)を7価肺炎球菌結合型ワクチンと同時接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する第4相オープン無作為化試験」として開始しました。現在までに被験者の組入れは完了し、全4回接種(0歳時3回+1歳時1回)のうち、第1回目接種は終了しており、第2~3回目接種については接種が進行中です。最新のデータとして、2011年3月10日までに収集された情報に基づき、安全性に関して本資料の別添資料5としてまとめました(別添資料5は実施中の試験遂行への影響を避けるため非公開)。

本試験では、ワクチン接種時に一般的に注意が必要とされている副反応、つまり、局所反応及び全身反応に関する項目は、事前に被験者の法的保護者に特別な注意喚起の必要性を説明した上で、接種後7日間の情報について電子日誌を用いて収集しました。具体的には、局所反応は発赤、腫脹及び圧痛の3項目の有無と程度、また全身反応は、食欲減退、易刺激性、傾眠、睡眠の質低下、蕁麻疹及び解熱剤の使用の6項目の有無と発熱(体温)について収集しています。なお、局所反応は、PCV7+DPT同時接種群に関してはPCV接種部位の情報を収集しました。その他の有害事象に関しては、通常の臨床試験と同様な収集をしました。

Group 1(PCV7+DPT同時接種群：159例)とGroup 2(DPT単独接種群：158例)での事前に収集を規定した副反応(局所反応及び全身反応)の発現状況を表2-7に示します。

各接種回における副反応発現率は、その接種回において副反応の有無を電子日誌で記録された被験者数を分母(報告対象期間を通して、毎日症状の有無が報告された被験者、及び報告が毎日なされていなくても少なくとも1日において症状が「有」と報告された被験者の合計)とし(N)、副反応が記

録された被験者数を分子(n)としました。また、「被験者数合計」と記載された解析は各groupの全被験者数に対して接種回を通して少なくとも1回の副反応を発生した例数、「接種回数合計」と記載された解析は各接種回を通しての延べ被験者数に対しての副反応を発生した延べ例数といたしました。

表 2-7 各接種7日後までに発現した副反応の発現状況

	1回目接種			2回目接種			3回目接種			被験者数合計			接種回数合計		
Group 1: PCV7+DPT同時接種群	N <sup>a</sup> =159			N <sup>a</sup> =146			N <sup>a</sup> =89			N <sup>a</sup> =159			N <sup>a</sup> =394		
接種者数	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>c</sup>	%
局所反応*	152	101	66.4	142	99	69.7	83	51	61.4	159	126	79.2	377	251	66.6
全身性反応	154	89	57.8	140	75	53.6	80	31	38.8	159	117	73.6	374	195	52.1
Group 2: DPT単独接種群	N <sup>a</sup> =158			N <sup>a</sup> =153			N <sup>a</sup> =97			N <sup>a</sup> =158			N <sup>a</sup> =408		
接種者数	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	%	N <sup>a</sup>	n <sup>c</sup>	%
局所反応	154	24	15.6	142	67	47.2	88	30	34.1	158	78	49.4	384	121	31.5
全身性反応	153	74	48.4	144	57	39.6	87	32	36.8	158	98	62.0	384	163	42.4

- a. N=報告対象期間(接種後7日間)のうち、少なくとも1日「有」と報告、又は全日「無」と報告された被験者数(評価対象例数)
- b. n=少なくとも1日「有」と報告した被験者数
- c. 接種された被験者数
- d. 総接種回数
- e. N=評価対象となった接種回数
- f. n=少なくとも1日「有」と報告した事象のあった接種回数
- \* PCV7接種部位で観察された反応のみ

局所反応が報告された被験者の割合は、Group 1(PCV7+DPT同時接種群)のPCV7接種部位で61.4%~69.7%、Group 2(DPT単独接種群)のDPT接種部位で15.6%~47.2%でした。各事象については、発赤(Group 1: 55.4%~65.0%、Group 2: 14.5%~41.3%)、腫脹(Group 1: 40.3%~52.7%、Group 2: 7.8%~31.9%)及び圧痛(Group 1: 3.8%~12.2%、Group 2: 0.7%~4.8%)でした。

全身性反応が報告された被験者の割合はGroup 1で38.8%~57.8%、Group 2で36.8%~48.4%でした。主な全身性反応は発熱(37.5°C以上として定義)(Group 1: 19.5%~27.0%、Group 2: 15.8%~18.8%)、睡眠の質低下(Group 1: 12.8%~32.0%、Group 2: 13.0%~25.5%)、傾眠(Group 1: 7.5%~17.5%、Group 2: 13.1%~16.2%)及び易刺激性(Group 1: 7.7%~18.9%、Group 2: 7.1%~12.9%)でした。

第3回目接種までに、少なくとも1回の局所反応が報告された被験者の割合は、Group 1で79.2%、Group 2で49.4%でした。また、少なくとも1回の全身性反応が報告された被験者の割合は、Group 1で73.6%、Group 2で62.0%でした。

本試験において、現時点までに死亡例の報告はなく、また試験責任医師が試験薬と因果関係があると判断された有害事象による中止例はありません。重篤な有害事象はGroup 1で2例（事象名：ウイルス性胃腸炎1例、RSウイルス気管支炎1例；すべて回復）、Group 2で4例（事象名：RSウイルス気管支炎2例、ウイルス感染1例、腸重積症1例；RSウイルス気管支炎1例を除き回復）が報告されており、すべて試験責任医師により、試験薬との因果関係は否定されています。これまでに得られた有害事象（収集を規定した局所反応及び全身反応を含む）を検討した結果、同時接種に伴う安全性上の懸念はみられませんでした。

以上より、これまでに得られた有害事象及び重篤な有害事象のプロファイルから、本試験より同時接種に伴う安全性上の懸念は認められないと考えられました。また、これらの事象は、乳幼児の予防接種時に一般的に見られる所見であると考えられます。

なお、前述の特定使用成績調査、製造販売後臨床試験以外の情報として、国内の使用実態下におけるPCV7およびHibの同時接種の安全性を解析した結果（鹿児島大学小児科にて実施）が公開されていますので、その概要を以下に示します（下記URL参照：別添資料6）。

(<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/hib%20vaccine%20anzenseichousa.htm>)

PCV7被接種者3,046例を対象に解析されていますが、有害事象は28例(0.9%)に見られ、3,018(99.1%)には有害事象を認めませんでした。なお有害事象が発現した例でも、全例後遺症なく改善しています。有害事象の発現を同時接種と単独接種を比較すると、単独接種群1,244例中で11例(0.88%)、同時接種群1,802例中では17例(0.94%)みられ、出現率はほぼ同じであり、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められませんでした(p=0.98)。

### 2-③ 海外での同時接種実施状況及び接種数における同時接種の割合

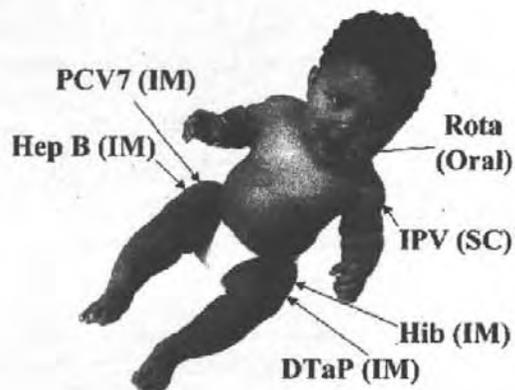
海外主要5カ国（アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス、オーストラリア）の保健衛生担当部局は、それぞれの国の定期接種スケジュール（別添資料1参照）においてPCV7と他の小児用ワクチンを同時に接種することを推奨しています。一般診療の中では通常同時接種が行なわれているものの、具体的に単独接種と同時接種の割合に関する調査はいずれの国でも行われていないため、同時接種の割合

の具体的な数字に関しては不明でした。参考として、米国疾病対策センター（CDC）が発表している同時接種の推奨に関する記述（MMWR Vol. 60 / No. 2, page 6 January 28, 2011）は以下の通りです。

受診時に特に禁忌に該当しない小児には、月齢に応じた必要なワクチンを標準的に同時接種することが推奨される。同時接種とは2種類以上のワクチンを、同じ接種日に、別々の部位に、同一のシリンジに混合することなく接種することと定義される。各種の実験から得られたエビデンス、および広範な臨床試験が同時接種実施の科学的根拠となっている。受診時に適切なワクチンを全て同時に接種することは、被接種者が乳幼児、青少年、成人のいずれであっても、年齢（月齢）に応じたワクチン接種の完了率を上げることにつながる<sup>1</sup>。実際に麻疹の流行期に行なわれたある研究によれば、ワクチン非接種の麻疹発症例の約3分の1は、別のワクチンを接種するために受診した機会にMMRワクチンを接種されていたれば発症を予防できていたと考えられる<sup>2</sup>。

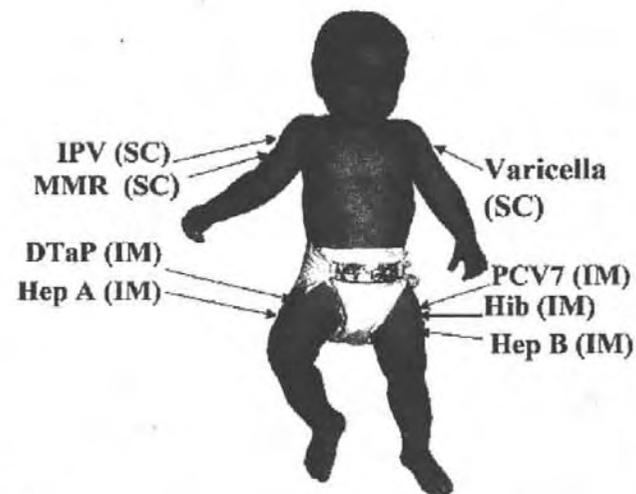
なお、CDCが発行している予防接種の指針Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (12<sup>th</sup> edition)には、同時接種の実践方法について図 2-1 および図 2-2 のように図示の上で記載されています。

図 2-1 12ヶ月齢未満の乳児における同時接種



- ・ 針の長さ  
筋注では1インチ（約2.5 cm）、皮下注では5/8インチ（約1.6 cm）
- ・ 混合ワクチンを使用することで注射回数を減らすことができる
- ・ 筋肉注射は大腿部に行なう
- ・ 皮下注射は上腕部または大腿部に行なう
- ・ 各接種部位は1~2インチ（約2.5~5 cm）離す
- ・ 4週齢未満の新生児の筋注では5/8インチ（約1.6 cm）の針を使用することを考慮する

図 2-2 12ヶ月齢以上の幼児における同時接種



- ・ 針の長さ  
筋注では1インチ（約2.5 cm）から1.5インチ（約3.75 cm）、皮下注では5/8インチ（約1.6 cm）
- ・ 各接種部位は1~2インチ（約2.5~5 cm）離す
- ・ 大腿前外側部が複数のワクチンを筋肉注射するのに適している
- ・ 18ヶ月以上で筋肉の発達が見られる場合には、三角筋（上腕部）に筋注することもできる
- ・ 混合ワクチンを使用することで小児に必要とされるワクチンの注射回数を減らすことができる

2-④ 海外副反応報告における同時接種種類別報告状況

2008年11月8日から2010年11月7日までの2年間に米国ファイザー社のグローバル安全性データベースに集積された1771例の重篤な副反応自発報告について、同時接種ワクチン接種状況を確認しました。

1771 例のうち 1044 例において、少なくとも 1 種類のワクチンが同時接種されており、52 例が PCV7 の単独接種でした。残りの 675 例は、同時接種ワクチン等の治療に関する情報が得られていませんでした (表 2-8)。

参考添付：表 2-8 に副反応名を追加したものを別添資料 7 として別途添付します。

表 2-8 同時接種パターン別の重篤な副反応報告例数  
(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間：2008 年 11 月 8 日～2010 年 11 月 7 日)

	PCV7 のみ	PCV7 +Hib	PCV7 +Hib +その 他の ワク チン	PCV7 +DTP	PCV7 +DTP +その 他の ワク チン	PCV7 +Hib +DTP	PCV7 +DTP +Hib +その 他の ワク チン	PCV7 +その 他の ワク チン	同時 接種 状況 不明	合計
副反応 発現 例数	52	16	11	39	11	16	880	71	675	1771

なお、海外の副反応に関する注意喚起のなかで CCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート) \*には、PCV7 の接種は他のワクチンと同時にこなされるのが通例であり、無呼吸が報告された症例の多くで基礎疾患が併存していたと報告されています。同時に、PCV7 の欧州添付文書 (SmPC) には、全ての小児用ワクチンと同様に次のような記載があります。「在胎 28 週以内の早期産児、とくに呼吸器系の未発達を伴う基礎疾患を有する場合には、無呼吸と接種後 48～72 時間の呼吸状態をモニタリングすることを考慮するほうがよい。ただし、このような集団ではワクチン接種の便益は大きいので、接種の保留や延期はすべきではない。」

これらを受けて、PCV7 の国内添付文書では「その他の副反応」の項目に、無呼吸に関する注意喚起を行い、「無呼吸を発現した症例では、ほとんどの場合、他のワクチンと併用接種されており、また、無呼吸、感染症、痙攣等の既往歴があり、早期産児であったと報告されている。」と記載しています。加えて、基礎疾患を有する場合には「接種要注者」に該当することを、他の小児用ワクチンと同様

\* CCDS: 安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

に添付文書上で注意喚起しています。国内では、3 月 18 日までに無呼吸の報告はありませんが、海外での報告状況を以下に記載します。

PCV7 が米国で承認された 2000 年 2 月 17 日から 2011 年 3 月 1 日までに米国ファイザー社のグローバル安全性データベースに集積された自発報告および臨床試験からの副反応報告のうち、無呼吸が報告された症例を、同時接種パターン別に集計しました。その結果、無呼吸は 416 例 (表 2-9) あり、うち 15 例が死亡例でした (表 2-10)。しかしながら、これは無呼吸が直接死因であることを必ずしも意味しないことにご留意ください。これらの症例の多くが基礎疾患を有し (表 2-10 脚注参照)、その臨床経過のなかで無呼吸が報告された可能性を考慮する必要があります。なお、無呼吸を死亡関連事象として報告しているのは 15 例中 7 例でした (死亡関連事象とはグローバル安全性データベースで fatal case として記録されているものを指します)。

表 2-9 同時接種パターン別の無呼吸発現症例  
(グローバル安全性データベースにおける自発報告及び臨床試験からの報告)  
(対象期間：2000 年 2 月 17 日～2011 年 3 月 1 日)

無呼吸の 発現パターン	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
無呼吸	6	0	1	6	18	2	252	10	116	411		
無呼吸発作	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5		

MedDRA/J version 13.1 の基本語 (Preferred Term: PT) にて集計

表 2-10 死亡例における同時接種パターン別の無呼吸発現症例  
(グローバル安全性データベースにおける自発報告及び臨床試験からの報告)  
(対象期間: 2000年2月17日~2011年3月1日)

同時接種パターン	0	0	0	0	0	0	0	13	1	1	15
無呼吸	0	0	0	0	0	0	0	13	1	1	15

MedDRA/J version 13.1 の基本語 (Preferred Term: PT) にて集計  
 \* 無呼吸の報告数 15 例のうち、死亡関連事象 (グローバル安全性データベースで fatal case として記録されているもの指す) として報告されているのは 7 例 (別添資料 8 参照)。  
 無呼吸の記載のある死亡例の基礎疾患の内訳 ( ) 内は例数: 脳軟化症(1)、川崎病(1)、偶発的な窒息(1)、頭部外傷(1)、気管支肺炎および重篤発作(1)、髄膜炎(2)、肺炎の疑い(1)、ブドウ球菌性敗血症(1)、無呼吸(2)、乳幼児突然死症候群およびその可能性(2)、死因不明(2; 1 例は多くの基礎疾患があり、もう 1 例は心肺停止で発見された)

無呼吸は PCV7 と他のワクチンの同時接種症例で多く報告されていますが、PCV7 と他のワクチンの同時接種は PCV7 単独接種に比較して無呼吸のリスクを増加させるという報告は、文献にも海外の安全性情報にもありません。同時接種群で無呼吸が多いのは、多くの場合、海外では PCV7 は他のワクチンと同時に接種されていることを反映しているためと解釈されます。実際に世界保健機構の国別接種率集計によれば、PCV の接種率が報告されている多くの先進諸国において PCV の接種率は Hib および DPT の接種率と同程度であり、これは PCV の同時接種が標準的に実施されていることの証左であると考えられます。(WHO Vaccine Preventable Diseases: Monitoring System 2010 Global Summary: 下記 URL 参照)

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_2010\\_eng\\_p32-R242.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_2010_eng_p32-R242.pdf)

2-⑤ 海外副反応報告での死亡報告状況及びその同時接種種類別集計

PCV7 が米国において初めて承認された 2000 年 2 月 17 日から 2011 年 2 月 16 日までに米国ファイザー社のグローバル安全性データベースに集積された副反応自発報告のうち死亡例 426 例について、同時接種ワクチンを確認しました。なお、2011 年 3 月 2 日以降に受領した日本の死亡例 4 例は含まれていません。

426 例のうち 330 例において、少なくとも 1 種類のワクチンが同時接種されており、16 例が PCV7 の単独接種でした。残り 80 例の報告では、同時接種ワクチン等の治療に関する情報が得られませんでした (表 2-11)。

これら副反応自発報告における死亡例について、特別な安全性の傾向はみとめられませんでした。なお、2001 年 2 月 17 日~2002 年 2 月 16 日および 2004 年 2 月 17 日~2005 年 2 月 16 日はそれぞれ死亡例が 71 例および 123 例と、他の報告年と比較して死亡例数が多くなっています。これは米国ファイザー社が 2 回に渡り FDA VAERS (米国のワクチン有害事象報告システム) に対し情報公開請求を行ったことにより、膨大な数の有害事象報告を受け取ったことが影響していると推測されました

(2001 年 2 月 17 日~2002 年 2 月 16 日: 71 例中 30 例、2004 年 2 月 17 日~2005 年 2 月 16 日: 123 例中 96 例が本情報公開請求による情報に該当)。これにより死亡例が重複して報告され、既にデータベースに登録されていた症例が再登録された可能性があります。

参考添付: 本項で抽出した 426 例について、死亡に関連した副反応の件数順表を別添資料 8 として別途添付します。

表 2-11 同時接種パターン別の死亡例数 (グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間: 2000年2月17日~2011年2月16日)

報告年	PCV7のみ	PCV7+Hib	PCV7+Hib+その他のワクチン	PCV7+DTP	PCV7+DTP+その他のワクチン	PCV7+Hib+DTP	PCV7+DTP+Hib+その他のワクチン	PCV7+その他のワクチン	同時接種状況不明	合計
17-Feb-2000 to 16-Feb-2001				1	2	15	3	1		22
17-Feb-2001 to 16-Feb-2002	3		2	1	1	1	53	4	6	71 <sup>a</sup>
17-Feb-2002 to 16-Feb-2003	1			1	1	7	1	4		15
17-Feb-2003 to 16-Feb-2004				1		4	1			6
17-Feb-2004 to 16-Feb-2005	2	2	1	1	5	5	97	2	8	123 <sup>a</sup>
17-Feb-2005 to 16-Feb-2006				1			4		5	10
17-Feb-2006 to 16-Feb-2007	4						19	1	9	33
17-Feb-2007 to 16-Feb-2008	2	1	1	1	2		18	2	12	39
17-Feb-2008 to 16-Feb-2009			1				25	3	19	48
17-Feb-2009 to 16-Feb-2010	2				3		19	1	9	34
17-Feb-2010 to 16-Feb-2011	2				1		13	2	7	25
<b>Total Reports (17-Feb-2000 to 16-Feb-2011)</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>274</b>	<b>20</b>	<b>80</b>	<b>426</b>

a. FDA VAERS からの情報公開請求の症例 (2001年2月17日~2002年2月16日: 71例中30例、2004年2月17日~2005年2月16日: 123例中96例) を含む

2-⑥ 上記①~⑤を踏まえた企業見解

1) 予期される死亡数と実測死亡数の疫学的な比較検討

ワクチン投与後の因果関係が明らかではない死亡例を評価する際には、個別症例の詳細な評価と共に、疫学的な観点から超過的な突然死の有無を考察することも重要と弊社では考えています。以下ではそのような観点から原因不明突然死の超過的な死亡の有無を検討いたしました。

【国内における予期される死亡数と実測死亡数の比較検討】

PCV7 接種後の死亡例は、2011年2月17日から3月3日の2週間に接種された乳幼児から4例が報告されています。このうち2例は先天性の心疾患等を有していました。一方、残りの2例は、特記すべき基礎疾患は報告されていません。

本邦ではPCV7が発売された2010年2月24日以来、2011年2月28日までの1年強の間に2,666,621本が弊社より出荷され、その後の卸会社から顧客への販売数は2,339,562本となります。販売数からこの期間の接種者数を推定すると、約1,450,000人<sup>a</sup>となります。様々な仮定が入るため計算の限界があるものの、PCV7接種が導入されていない時期の乳幼児突然死症候群(SIDS: Sudden Infant Death Syndrome)による突然死の発現率から予期される原因不明の突然死数と、今回発現した4件の実測された突然死に関して、それが超過的な死亡であるか否かを探索的に検討いたしました。

乳幼児の突然死の主要原因の一つであるSIDSの本邦における発生頻度は出生4000人あたり1人程度と報告されています<sup>b</sup>。したがって、仮に今回の4例は基礎疾患に伴う死亡ではない原因不明の突然死としてSIDSに分類されたとした場合、推定接種者数から予期されるPCV7接種後のSIDS発現例は約360例となります。一方、過去1年間のPCV7接種者の実際の突然死例は4例でした。

さらに2週間という短期間に4例の突然死が報告されたことに関して考察いたします。1週間あるいは2週間という極めて短い期間に区切って突然死のような例数の少ない事象を論じることは、偶発的な発生の影響を強く受けるため正確な議論が非常に難しいのが現実です。しかしながら、そのような限界を踏まえたうえでできる限り定量的な考察をいたしました。4000人に1人のSIDS症例が年間に均等に発生すると仮定し、SIDSを発症する人口を日本の出生者数である約100万人として保守的に計算すると、年間250人、つまり1週間に約5人弱のSIDS症例の発生が予期されます。2月末時点での弊社が母親を対象にしたweb調査では、0歳児で38%、1歳児で36%がPCV7を接種していると推定され、保守的に見積もっても30%以上の0歳児及び1歳児が接種しているものと推定されます。30%の接種対象者が年間に均等に接種していくと仮定すると、2週間で3名弱のSIDS症例が接種者から発現することが予期されます。これは上記に記載した事項に加え、実際にはSIDSの発症は冬季に多い(厚生労働省: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1031-2a.html>) ことも考慮すると保守的に見積もった上での予期される発現数です。PCV7接種後の4件の死亡の中には基礎疾患の影響が否定できないものが含まれていること、また、プレベナーは本年より公費助成が開始されてから対象乳幼児の接種率が大幅に上昇しており接種者の推移は年間に均等ではなく本年に入って急上昇したこと

a 被接種者数算出方法: インターネット調査によりPCV7接種者の年齢別割合及び年齢別の接種本数を算出し、それに基づき年齢別の接種者数を割り出し、推定年齢別接種者数を合計した

b 乳幼児突然死症候群診断(SIDS)診断の手引き: 厚生労働省 SIDS 研究会 平成19年6月

考慮すると、2週間で実測された突然死数は様々な仮定上の計算で予期されるSIDS発症例数を明らかに逸脱するものではないと考えられました。

【諸外国の状況との比較検討】

諸外国の出荷本数とワクチン接種後の死亡数に関しては、2010年11月23日に欧州規制当局(EMA)に提出された5 Year Renewalの資料にデータがあります。各国の安全性サーベイランスの状況や規制当局への報告バイアス等の問題がありますが、EMAに提出されたデータを以下に提示いたします。以下の表2-12は、各国の出荷本数と、出荷10万本あたりの死亡数を示します。

表 2-12 出荷 10 万本あたりの死亡数

国	総出荷数 (x10 万)	肺炎球菌疾患 (報告数)	乳幼児突然死症候群 (報告数)	その他* (報告数)	不明/分類不能 (報告数)	合計 (報告数)
アラブ首長国連邦	7.42				0.13 (1)	0.13 (1)
オーストリア	4.89	0.20 (1)				0.20 (1)
オーストラリア	43.54		0.02 (1)			0.02 (1)
ベルギー	20.87	0.05 (1)				0.05 (1)
カナダ	68.22	0.03 (2)	0.01 (1)			0.04 (3)
スイス	8.10	0.12 (1)	0.12 (1)	0.12 (1)		0.37 (3)
チリ	2.82	0.36 (1)				0.35 (1)
コロンビア	18.63	0.05 (1)				0.05 (1)
ドイツ	81.80	0.17 (14)	0.18 (15)	0.11 (9)	0.07 (6)	0.54 (44)
デンマーク	8.47	0.12 (1)		0.12 (1)		0.24 (2)
スペイン	59.84	0.10 (6)	0.02 (1)	0.02 (1)		0.13 (8)
フランス	135.88	0.11 (15)	0.11 (15)	0.02 (3)	0.01 (2)	0.26 (35)
ギリシャ	18.27		0.05 (1)			0.05 (1)
クロアチア	0.54			1.84 (1)		1.85 (1)
ハンガリー	6.87		0.15 (1)			0.15 (1)
インドネシア	1.84				0.54 (1)	0.54 (1)
イタリア	74.23	0.01 (1)		0.01 (1)		0.03 (2)
韓国	50.47	0.02 (1)			0.04 (2)	0.06 (3)
メキシコ	145.39	0.01 (1)		0.01 (1)		0.01 (2)
オランダ	28.95		0.28 (8)	0.17 (5)	0.10 (3)	0.55 (16)
ノルウェー	9.08		0.22 (2)			0.22 (2)
台湾	10.65	0.09 (1)			0.09 (1)	0.19 (2)
イギリス	93.00		0.05 (5)	0.02 (2)		0.08 (7)
アメリカ	879.37	0.01 (10)	0.00 (1)		0.01 (10)	0.02 (21)
南アフリカ	27.51	0.04 (1)	0.04 (1)		0.15 (4)	0.22 (6)
合計	1585.23	0.04 (58)	0.03 (53)	0.02 (25)	0.02 (30)	0.10 (166)

\*: 先天性心臓異常 (4)、急性腹症 (1)、アナフィラキシー (1)、窒息・誤嚥 (1)、誤嚥性肺炎 (1)、劇症型肺炎 (1)、胃腸症状 (1)、筋トヌス・反応性低下 (1)、低酸素血症 (1)、川崎病 (1)、機械的窒息 (1)、細菌性髄膜炎 (1)、髄膜炎菌性 Waterhouse-Friderichsen 症候群 (1)、壊死性脳炎 (1)、新生児呼吸窮迫症候群 (1)、肺炎 (1)、肺水腫 (1)、呼吸不全 (1)、ブドウ球菌性菌血症 (1)、脊柱筋萎縮 (1)、てんかん重積 (1)、ウィルス性心筋炎および呼吸器感染 (1)

Source: EMA 5 year renewal report, Table 1-2

2005年8月17日～2010年5月24日までに Wyeth GSSE Safety Database に登録されたデータに基づく

日本では、出荷 2,666,621 本に対して死亡例が 4 例であり、出荷 10 万本あたりに換算すると総死亡 0.15 例/10 万となり、諸外国の総死亡/10 万本あたり、SIDS 症例数/10 万本あたりと比較して明らかに逸脱するものではないと考えられます。

## 2) 製造販売業者としての総合的な見解

以上に提示した国内外の同時接種例を対象に収集した安全性情報からは、PCV7 と他のワクチンの同時接種が、安全性上の懸念を増加させる傾向は認められませんでした。

海外においては複数のワクチンを同時に接種することは、日常診療の中で普遍的に行なわれている標準的な医療行為です。実際に今回提示した 5 カ国の保健衛生担当当局は、同時接種の実施を前提に定期接種実施要領を定めています（別添資料 1 参照）。多数のワクチンを定期接種に取り入れる上で、同時接種は頻回の受診を強いることなく必要なワクチンの接種を完遂する効果的な方策です。これにより、集団における接種率は上昇し、公衆衛生の向上に貢献することが期待されます。

今回発生した死亡例には基礎疾患をもつ例が含まれますが、PCV7 の国内添付文書では、他の小児用ワクチンと同様に、基礎疾患を有する場合は接種要注意である旨を喚起しています。加えて、無呼吸、感染症、痙攣の既往及び早期産児における無呼吸についても起こりうる副反応として記載しています。CCDS (Company Core Data Sheet 企業中核データシート) \*および、全ての小児用ワクチンの欧州添付文書に準じた記載ですが、これらの文書には、基礎疾患を有する乳幼児ではワクチン接種の便益は大きいので、接種の保留や、遅延はすべきでないことも述べられています。また、海外では PCV7 は他のワクチンと同時に接種されるのが通例であり、同時接種により無呼吸のリスクが上昇するという報告はありません。このような状況を踏まえ、本邦では同時接種は医師が必要と認めた場合に可能であることと併せて、今後も適切な情報提供を継続していく所存です。

また、ロット毎の副反応発現状況を解析した結果からは、副反応が特定のロットに集中する傾向は認められないことが明らかになりました。

更に、乳幼児の死亡と PCV7 接種の関連性を検討した疫学的解析からは、今回報告された死亡例は、疫学的に予想される範囲を超えて発生したものではないことが示されました。

加えて米国疾病予防対策センター (CDC) では、今回 2 つのワクチン (Hib と PCV7) が日本で接種見合わせ措置が取られていることを受けて 3 月 9 日に声明を発表しました。その中で両ワクチンともに 10 年を超える使用経験と良好な安全性プロファイルを持つことを述べた上で、CDC と米国食品医薬品庁 (FDA) は新たな安全性上の懸念を現時点で持っていないこと、および米国における両ワクチンの推奨を変更しないことを述べています（別添資料 9 参照）。

これらを総合的に評価すると、報告された死亡例は、全世界で 10 年を超える使用実績があり、世界保健機構が定期接種化を推奨している PCV7 の確立された安全性プロファイルに影響を与えるものではないと判断します。したがって、今回の使用見合わせ措置を解除して差し支えない、というのが弊社の見解です。

以上

\* CCDS: 安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

## 参考文献

- 1 National Vaccine Advisory Committee. Standards for child and adolescent immunization practices. Pediatrics 2003;112:958-63.
- 2 Hutchins SS, Escolan J, Markowitz LE, et al. Measles outbreak among unvaccinated preschool-age children: opportunities missed by health care providers to administer measles vaccine. Pediatrics 1989;83:369-74.

## Recommended Immunization Schedule – United States

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Pneumococcal				PCV	PCV	PCV		PCV				PPSV
Hepatitis B		HepB		HepB				HepB				
Rotavirus				RV	RV	RV						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis				DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP
Haemophilus Influenzae type b				Hib	Hib	Hib		Hib				
Inactivated Poliovirus				IPV	IPV			IPV				IPV
Influenza										Influenza (Yearly)		
Measles, Mumps, Rubella								MMR				MMR
Varicella								Varicella				Varicella
Hepatitis A								HepA (2 doses)				HepA Series
Meningococcal												MCV4

出典: 米国疾病予防対策センター (CDC)

http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/0-6yrs-schedule-pr.pdf

## The United Kingdom Childhood Vaccination Schedule

	DTaP	IPV	Hib	MenC	PCV	MMR	HPV	HepB	BCG	Td
At birth								Yes	Yes	
1 month								Yes		
2 months	Yes	Yes	Yes		Yes			Yes		
3 months	Yes	Yes	Yes	Yes						
4 months	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes					
Around 12-months								Yes		
Between 12-13 months			Yes	Yes	Yes	Yes				
3 years 4 months -5 years	Yes	Yes				Yes				
12-13 years							Yes			
13-18 years		Yes								Yes

The United Kingdom Childhood Vaccination Schedule as on 11 February 2011.

出典: EUVAC.net http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/unitedkingdom.html

Pfizer Confidential

1

## German Childhood Vaccination Schedule

	DTaP	IPV	Hib	HepB	PCV	MenC	MMR	Var	dTaP	HPV
At birth				Yes						
2 months	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes					
3 months	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes					
4 months	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes					
11-14 months	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes		
11-23 months						Yes				
15-23 months							Yes	Yes		
5-6 years									Yes	
9-17 years		Yes		Yes				Yes	Yes	
12-17 years										Yes

The German Childhood Vaccination Schedule as on 19 October 2010.

出典: EUVAC.net http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/germany.html

## French Childhood Vaccination Schedule

	DT	aP	IPV	Hib	MMR	HepB	BCG	PCV	MenC	HPV	dT
At birth						Yes	Yes				
2 months	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes			
3 months	Yes	Yes	Yes	Yes							
4 months	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes		Yes			
12 months					Yes			Yes			
12-24 months									Yes		
16-18 months	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes					
<24 months					Yes						
<6 years											
6 years	Yes		Yes								
11-13 years	Yes	Yes	Yes								
14 years										Yes	
16-18 years			Yes								Yes

The French Childhood Vaccination Schedule as on 3 December 2010

出典: EUVAC.net http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/france.html

Pfizer Confidential

2



重篤な副反応の発現件数頻度の月毎詳細(国内自発報告等<sup>※</sup>)  
(対象期間:2010年10月1日~2011年3月9日)

	2010年				2011年			合計
	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
出件数(本)	185,722	72,000	374,744	448,048	510,968	303,002	1,894,485	
副反応発現割合	5 ( 0.0027%	4 ( 0.0056%	3 ( 0.0008%	7 ( 0.0016%	18 ( 0.0037%	18 ( 0.0059%	56 ( 0.0030%	
死亡発現割合	8 ( 0.0043%	7 ( 0.0097%	5 ( 0.0013%	9 ( 0.0020%	23 ( 0.0045%	27 ( 0.0089%	79 ( 0.0042%	
基本病(PT)	副反応発現件数							
発熱	1 ( 0.0005%	3 ( 0.0042%	2 ( 0.0005%	3 ( 0.0007%	5 ( 0.0015%	4 ( 0.0012%	22 ( 0.0012%	
急性腹痛	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	7 ( 0.0014%	1 ( 0.0003%	9 ( 0.0005%	
虚脱	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0004%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	5 ( 0.0003%	
C-反応性蛋白増加	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0014%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0002%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	4 ( 0.0002%	
死亡 <sup>※1</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0010%	3 ( 0.0002%	
アナフィラキシーショック	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	
下痢	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	
肺炎 <sup>※2</sup>	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0014%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	
白血球数増加	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0001%	
硬膜下血腫	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	
アナフィラキシー反応	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
アナフィラキシー様反応	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
過敏	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
急性心不全 <sup>※3</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
脳出血	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0014%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
血管浮腫	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
血小板減少	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
呼吸不全 <sup>※4</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
肝中葉腫大	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0014%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
抗毒	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
紅斑性皮膚疹	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
高熱	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
小腸蠕動失調	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
心動停止 <sup>※5</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
腎臓小腸炎	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
播種性閉鎖不全症 <sup>※6</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
中耳炎	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	1 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	
注射部位紅腫	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
注射部位腫脹	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
特異性血小板減少性紫斑病	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
突然死 <sup>※7</sup>	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
肺動脈血栓症	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
肺動脈性肺炎	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0002%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
鼻漏	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	
頭痛	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0001%	
合計	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0003%	1 ( 0.0001%	

( )内は出件数に対する副反応発現頻度  
※救済基金給付症例(重篤な発熱)を1例含む。  
\*1:死亡の報告にあった4症例(死亡3例、突然死1例)が含まれる。  
\*2:同一症例で発現した事象。2011年3月14日まで収集した情報では、当該患児は妊娠29週6日での出生の超低体重出生児(453g)で慢性呼吸不全を有していた。PCV7、HiBおよびDPTの同時接種後3日に肺炎、呼吸不全および心動停止を発現した。患児は現在治療のため入院中であるが、状態は安定しており軽快にむかっているとの情報を入手している。引き続き追跡調査を実施中である。  
\*3:同一症例で発現した事象。その他に重篤な発熱を報告している。2011年3月14日まで収集した情報では、PCV7およびHiBを同時接種後6日に播種性閉鎖不全症(播種性皮膚疹)に起因する急性心不全を発現したため診断へ搬送し、手術を施行後に軽快している。詳細情報が不足しているため、現在追跡調査を実施している。

MedDRA / J version 13.1

Pfizer Confidential

重篤な副反応報告件数のロット毎の同時接種パターン別副反応頻度表(国内自発報告等<sup>※</sup>)  
(対象期間:2009年10月16日~2011年3月9日)

ロット番号	出件数(本)	同時接種					副反応発現数の合計
		単独接種 PCV7のみ	PCV7 + HiB (HiB同時接種症例を除く)	PCV7 + HiB (DPT同時接種症例を除く)	PCV7 + HiB + DPT + HiB	PCV7 + その他のワクチン (DPTまたはHiB同時接種症例を除く)	
09H01A	109,407	3 ( 0.0027%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	4 ( 0.0037%
09H02A	107,124	2 ( 0.0019%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0018%
09H03A	103,763	4 ( 0.0038%	1 ( 0.0010%	1 ( 0.0010%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	6 ( 0.0058%
09K01A	104,543	1 ( 0.0010%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0010%	1 ( 0.0010%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0028%
09K02A	108,341	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%
09L01A	86,190	2 ( 0.0023%	1 ( 0.0012%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0035%
09M01A	110,521	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0027%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	4 ( 0.0036%
09M03A	85,933	1 ( 0.0010%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0010%
09M51A	112,428	1 ( 0.0009%	1 ( 0.0009%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0027%
09M52A	108,907	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%
09M53A	107,754	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%
09M54A	106,868	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0019%
10E01A	113,997	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%
10E01B	114,812	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0017%
10E02A*	108,731	3 ( 0.0028%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0028%	2 ( 0.0018%	0 ( 0.0000%	8 ( 0.0074%
10E02B	108,204	2 ( 0.0018%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0018%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	4 ( 0.0037%
10G01A	111,816	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0018%
10G01B	113,013	3 ( 0.0027%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	3 ( 0.0027%
10G02A	114,826	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%
10G02B	108,594	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0009%	1 ( 0.0009%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0018%
10G03A*	222,708	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0004%	5 ( 0.0022%	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	6 ( 0.0027%
10H01A*	216,280	0 ( 0.0000%	0 ( 0.0000%	1 ( 0.0005%	1 ( 0.0005%	0 ( 0.0000%	2 ( 0.0009%
不明	—	21 ( —	4 ( —	4 ( —	3 ( —	2 ( —	34 ( —
合計	2,594,840	48 ( 0.0018%	12 ( 0.0005%	26 ( 0.0010%	8 ( 0.0003%	2 ( 0.0001%	96 ( 0.0037%

( )内は出件数に対する副反応発現頻度  
※救済基金給付症例(重篤な発熱)を1例含む。  
\*1:死亡例が報告されたロット(計4例:10G03A:2例、10E02A:1例、10H01A:1例)

Pfizer Confidential

## 鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査

研究代表者 鹿児島大学病院小児科 西 順一郎

## ヒブワクチン調査結果

小児用肺炎球菌ワクチン調査結果

鹿児島県の小児細菌性髄膜炎疫学調査へ

## 目的

ヒブワクチンは、海外においては有効性ととも高い安全性が示されています。日本では2008年12月に接種が任意接種として開始され、多数を対象にした有害事象調査はまだ十分行われていません。本県では、鹿児島市、伊佐市、曾於市、薩摩川内市、いちき串木野市、南さつま市、出水市、長島町、さつま町で費用の公的補助が行われています。また、小児用肺炎球菌ワクチン（プレベナー）も2010年2月から接種が可能となっており、伊佐市、志布志市、出水市、長島町、さつま町で公的補助が行われてきました。さらに、2011年1月からは鹿屋市、2月からは鹿児島市で国と市による全額補助が開始されています。これらのワクチンの有効性ととも有害事象の頻度を県民の皆様に提供することは、ワクチン普及のために重要であるとともに、定期接種への移行にも必要です。現在、有害事象の頻度を正確に把握するために、接種医師のご協力のもと前方視的調査を進めています。

## 方法

県内の協力医療機関29施設において、被接種児の保護者に接種医師が調査内容を説明し、文書で同意を得た例を対象としました。調査対象の有害事象は以下のとおりで、観察期間は2週間です。

- 1) アナフィラキシー
- 2) 脳炎・脳症
- 3) けいれんなどの神経症状
- 4) 前記症状に伴う後遺症
- 5) 肘を超える局所の異常腫脹
- 6) 全身の発疹やじんましん
- 7) 39度以上の発熱（接種2日以内）
- 8) その他入院を必要とする病気

接種医師は、観察期間後に保護者に有害事象の有無を電話等で確認し、当科へ報告することとしております。なお、本研究は、当大学院疫学研究倫理委員会の承認を得て行っています。

## ヒブワクチン安全性調査の中間結果

2011年月1月31日現在で、対象接種例数は11,165。初回接種53%、2回目27%、3回目15%、4回目5%。接種時の月齢中央値は8か月（2か月～6歳2か月）。男/女比1.03。同時接種は5,509例（49%）にみられ、2種同時接種の際の各ワクチン接種数は、DPT 77%、小児用肺炎球菌13%、MR 5%、インフルエンザ3%、水痘 0.9%、ムンプス0.7%、日本脳炎0.5%、BCG 0.5%でした。3種類同時接種が706例（6.3%）、4種類同時接種も19例（0.2%）みられています。

有害事象は76例（0.7%）に見られ、11,089例（99.3%）には有害事象を認めておりません。有害事象の内訳は以下の表のとおりで、全例後遺症なく改善しています。

	例数	割合
有害事象なし	11,089	99.3%
有害事象あり	76	0.7%
アナフィラキシー	0	0%
脳炎・脳症	0	0%
けいれんなどの神経症状	1	0.01%
前記症状に伴う後遺症	0	0%
肘を超える局所の異常腫脹、	5	0.04%
全身の発疹やじんましん	11	0.1%
39度以上発熱（接種2日以内）	57	0.5%
その他入院を必要とする病気	2	0.02%

けいれんなどの神経症状の1例は、突発性発疹後にけいれん重積となり入院した児でした。

Pfizer Confidential

1

## 別添資料 5（非公開）



同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
心臓障害	心筋炎	1						1		1	3
心臓障害	拘束性心筋症							1			1
心臓障害	大動脈弁上狭窄					1					1
心臓障害	上室性頻脈	1									1
心臓障害	頻脈	1			1			8		1	9
先天性、家族性および遺伝性障害	心房中隔欠損症							1		1	2
先天性、家族性および遺伝性障害	脳性麻痺							2		1	3
先天性、家族性および遺伝性障害	ダンディーウォーカー症候群							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	異形産							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	脳瘻									1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性代謝異常症							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	KISS症候群							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	クラッペ病									1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	白質ジストロフィー							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	小頭症							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	動脈管閉存症							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	斜頸症							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	脊髄小脳失調症							1			1
先天性、家族性および遺伝性障害	ウィリアムス症候群						1				1
耳および迷路障害	耳介腫脹							1			1
耳および迷路障害	難聴			1							2
耳および迷路障害	両耳難聴	1									3
耳および迷路障害	感音性難聴							1			1
耳および迷路障害	耳の障害							1			1
耳および迷路障害	耳痛									1	1
耳および迷路障害	聴覚障害							1		2	3
耳および迷路障害	中耳の炎症							1			1
耳および迷路障害	耳聾									1	1
眼障害	不同視							1			1
眼障害	眼精疲労								1		1
眼障害	乱視							1			1
眼障害	一過性失明									1	1
眼障害	結膜充血		1					1			2
眼障害	結膜炎							3			3
眼障害	眼瞼紅斑							2			2
眼障害	瞬目過多							1			1
眼障害	眼の障害									1	1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 2 of 22

-43-

-44-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

System Organ Class	Preferred Term	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
眼障害	眼の炎症							1			1
眼障害	眼運動障害							6			6
眼障害	眼球回位	2			1	1		72	1	3	79
眼障害	眼瞼腫脹				1			2		2	5
眼障害	眼瞼刺激							1			1
眼障害	眼瞼浮腫				1			2			3
眼障害	眼瞼下垂							2			2
眼障害	注視麻痺				1			20			21
眼障害	遠視							1			1
眼障害	涙液増加							1		1	2
眼障害	眼充血							2		1	3
眼障害	眼球回転異常							3		1	5
眼障害	眼窩周囲浮腫							1			1
眼障害	羞明							2			2
眼障害	瞳孔障害									1	1
眼障害	網膜出血							3			3
眼障害	斜視							2		1	3
眼障害	視力障害									1	1
胃腸障害	腹部不快感									1	1
胃腸障害	腹部膨満							1			1
胃腸障害	腹痛							6		1	7
胃腸障害	異常産				1			2		1	4
胃腸障害	肛門括約筋緊張症							1			1
胃腸障害	腹水							1		1	2
胃腸障害	口唇炎							3			3
胃腸障害	便秘							6			6
胃腸障害	便秘切迫							1			1
胃腸障害	下痢	4		1	2			43	1	11	62
胃腸障害	出血性十二指腸炎									1	1
胃腸障害	嚥下障害							3		1	4
胃腸障害	小腸炎							2			2
胃腸障害	おくび							1			1
胃腸障害	変色便							5		2	7
胃腸障害	硬便							1			1
胃腸障害	鼓腸							5		1	6
胃腸障害	排便回数増加							1		1	2
胃腸障害	胃炎									1	1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 3 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	頻度	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合
胃腸障害	消化管運動過剰							1	1
胃腸障害	消化管運動低下					1			1
胃腸障害	胃腸の炎症					1			1
胃腸障害	消化管運動障害					1			1
胃腸障害	胃腸管異常					2			2
胃腸障害	胃食道逆流性疾患		1			4		1	6
胃腸障害	吐血					1			2
胃腸障害	血便		1			1			4
胃腸障害	痙攣性イレウス					1			1
胃腸障害	胃腸出血					1			1
胃腸障害	乳児吐乳	1				9			10
胃腸障害	尿管ヘルニア					1			1
胃腸障害	腸重積症					2			2
胃腸障害	口唇紫色					1			1
胃腸障害	口腔内出血					1			1
胃腸障害	粘液便					4			4
胃腸障害	悪心							4	4
胃腸障害	口唇浮腫							1	1
胃腸障害	口蓋障害					1			1
胃腸障害	腹痛障害					1			1
胃腸障害	腸腸炎					1			1
胃腸障害	管突出					1			1
胃腸障害	直腸出血	1							1
胃腸障害	逆流性食道炎			1		1			2
胃腸障害	吐き戻し					4			4
胃腸障害	レッチング					4		1	5
胃腸障害	流涎過多					4			4
胃腸障害	口内炎					1		1	2
胃腸障害	痙イレウス					1			1
胃腸障害	舌腫脹					2		1	3
胃腸障害	生歯					1			1
胃腸障害	舌紫色					1			1
胃腸障害	舌浮腫					1			1
胃腸障害	嘔吐	6		2		3	103	30	144
胃腸障害	嘔吐性嘔吐						4		4
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行不能		1					3	4
一般・全身障害および投与部位の状態	無節痛					1			1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 4 of 22

-45-

-46-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	頻度	割合							
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症					6			8
一般・全身障害および投与部位の状態	痙攣							1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	脳死					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	石灰沈着症					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒			1		11		1	13
一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化					13		2	15
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡			1	1	6	1	1	10
一般・全身障害および投与部位の状態	新生児死亡					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	発育遅延		1			11		2	14
一般・全身障害および投与部位の状態	不快感					1		2	3
一般・全身障害および投与部位の状態	疾患再発					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	薬効欠如	17	3		1	1	2	36	14
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	異形成					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹		1			1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫					1		1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1				17			19
一般・全身障害および投与部位の状態	冷感					1		1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感					1	1		2
一般・全身障害および投与部位の状態	腫痛					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	口腔内泡沫	1				16			17
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害					1	6		7
一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	1		1	2	1	6	1	11
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	異常高熱					17	2	2	21
一般・全身障害および投与部位の状態	高熱					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	低体温					3			3
一般・全身障害および投与部位の状態	不明確な障害	1							1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射直後反応					1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品の誤った保存					2		2	4
一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	1		1		22		1	25
一般・全身障害および投与部位の状態	注射による四肢の運動低下			1		2			3
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位皮膚炎							1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位分泌物							1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位変色					2			2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	1	1			21	4	27	54

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 5 of 22

同時接種パターン別の重要な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	注	注	注	注	注	注	注	注	注	注	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位血管外漏出									4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結							6		9	15
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位炎症							4	1	6	11
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位運動障害							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位結節							6		1	7
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位浮腫							2		6	8
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2		1				19		5	27
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位丘疹									2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位発疹							2		1	3
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応							5		8	13
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫脹	1	1	1	2			17	4	19	45
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位小水疱							1		1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位熱感							3	2	6	11
一般・全身障害および投与部位の状態	刺激性	2		2	1	1		19	1	8	34
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種後の易刺激性									1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	局所反応							2		2	4
一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹							2			2
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	3	1		1			21	1	8	35
一般・全身障害および投与部位の状態	転倒出血							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全									2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	非特異反応			1				1			2
一般・全身障害および投与部位の状態	閉塞							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫									2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1		1		2	20			7	31
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛			1		1	23			1	29
一般・全身障害および投与部位の状態	製品品質の問題						2				2
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	13	8	5	13	6	2	327	19	129	523
一般・全身障害および投与部位の状態	不潔発							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	心突然死							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	突然死								1	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	乳児突然死症候群	2						16		1	19
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹							4	1	2	7
一般・全身障害および投与部位の状態	体温調節障害							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	圧痛									1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	治癒用製品無効							1		4	5
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇							1			1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 6 of 22

-47-

-48-

同時接種パターン別の重要な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	注	注	注	注	注	注	注	注	注	注	
一般・全身障害および投与部位の状態	評価不能の事象									1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位変色							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位紅斑							3		5	8
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位硬結	1								4	5
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位炎症							2		1	3
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位結節							1			1
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位浮腫							2			2
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛	1						4			5
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位腫脹				1					2	3
肝臓系障害	肝細胞融解性肝炎							1			1
肝臓系障害	肝機能異常	1							1		2
肝臓系障害	肝腫大									2	2
肝臓系障害	黄疸							1			1
肝臓系障害	肝障害			1						1	2
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1			1	5	1	2			10
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1				1		1		1	3
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	1			1	1		1		1	4
免疫系障害	過敏症	1		1				6		6	14
免疫系障害	免疫反応							1		1	2
免疫系障害	免疫不全症									1	1
免疫系障害	ラテックスアレルギー									1	1
免疫系障害	乳アレルギー			1				2			3
免疫系障害	血清病様反応							1			1
免疫系障害	3型免疫複合体型反応							1		1	2
感染症および寄生虫	膿瘍							1		2	3
感染症および寄生虫	細菌性膿瘍									1	1
感染症および寄生虫	四肢膿瘍							3			3
感染症および寄生虫	急性肩炎							2	1	1	4
感染症および寄生虫	細菌性関節炎									1	1
感染症および寄生虫	感染性関節炎							1			1
感染症および寄生虫	菌血症									1	1
感染症および寄生虫	細菌感染									1	1
感染症および寄生虫	β溶血性レンサ球菌感染							2			2
感染症および寄生虫	細菌性肺炎	5							1	4	10
感染症および寄生虫	気管支炎			1				8		13	22
感染症および寄生虫	気管支肺炎	1						1	1	22	25
感染症および寄生虫	カンジダ性おむつ皮膚炎							2			2

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 7 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

感染症および寄生虫症	頻度	割合						
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1			1	1	6	0
感染症および寄生虫症	細菌性髄膜炎		1		1			2
感染症および寄生虫症	コクサッキーウイルス感染				1			1
感染症および寄生虫症	感染性クループ						1	1
感染症および寄生虫症	大腸菌性膀胱炎				1			1
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染				1			1
感染症および寄生虫症	医療機器関連敗血症				1	1		2
感染症および寄生虫症	耳感染	4			3	1	8	16
感染症および寄生虫症	ヘルペス性状疱疹				1			1
感染症および寄生虫症	蓄膿	2					3	5
感染症および寄生虫症	ウイルス性脳炎						1	1
感染症および寄生虫症	細菌性心臓炎						1	1
感染症および寄生虫症	エンテロウイルス感染				2			2
感染症および寄生虫症	エプスタイン・バーウイルス感染						1	1
感染症および寄生虫症	丹毒						1	1
感染症および寄生虫症	伝染性紅斑						1	1
感染症および寄生虫症	大腸菌性尿路感染				1	1		2
感染症および寄生虫症	突発性発疹	1			2		3	6
感染症および寄生虫症	眼感染				1			1
感染症および寄生虫症	髄膜炎				3			3
感染症および寄生虫症	真菌感染				1			1
感染症および寄生虫症	胃腸炎			1	7		4	12
感染症および寄生虫症	アデノウイルス性胃腸炎				1			1
感染症および寄生虫症	ノロウイルス性胃腸炎				3		1	4
感染症および寄生虫症	ロタウイルス胃腸炎				3		1	4
感染症および寄生虫症	消化管感染						1	1
感染症および寄生虫症	H1N1インフルエンザ				1		1	2
感染症および寄生虫症	手足口病						3	3
感染症および寄生虫症	感染	4		1	2		4	11
感染症および寄生虫症	腸感染症元菌				1			1
感染症および寄生虫症	インフルエンザ				1	1	3	5
感染症および寄生虫症	注射部位腫瘍			1			3	7
感染症および寄生虫症	注射部位蜂巣炎	1					3	4
感染症および寄生虫症	注射部位感染				2			2
感染症および寄生虫症	喉頭炎	1				1		2
感染症および寄生虫症	肺腫瘍						1	1
感染症および寄生虫症	肺感染	1						1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 8 of 22

-49-

-50-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

感染症および寄生虫症	頻度	割合						
感染症および寄生虫症	乳様突起炎					2		11
感染症および寄生虫症	ワクチン接種後の麻疹						1	1
感染症および寄生虫症	髄膜炎				1	3		6
感染症および寄生虫症	細菌性髄膜炎					1		2
感染症および寄生虫症	エンテロウイルス性髄膜炎					1		1
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性髄膜炎	7	2	1	1	9	5	78
感染症および寄生虫症	ウイルス性髄膜炎			1				1
感染症および寄生虫症	髄膜炎菌感染					1		1
感染症および寄生虫症	細菌性髄膜炎	1						2
感染症および寄生虫症	メタニューモウイルス感染					1		1
感染症および寄生虫症	マイコプラズマ感染							2
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1			1		17	9
感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症					1		1
感染症および寄生虫症	骨髄炎					2		1
感染症および寄生虫症	細菌性骨髄炎							2
感染症および寄生虫症	中耳炎			1	1	11	2	24
感染症および寄生虫症	急性中耳炎					1		3
感染症および寄生虫症	細菌性中耳炎					1		1
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性髄膜炎					1		1
感染症および寄生虫症	百日咳					1		1
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1				5		3
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性菌血症	7	3		1	4	7	128
感染症および寄生虫症	肺炎球菌感染	3		1		4		21
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性敗血症	2				3	3	19
感染症および寄生虫症	肺炎	2	1			11	5	87
感染症および寄生虫症	細菌性肺炎							7
感染症および寄生虫症	クラミジア性肺炎							1
感染症および寄生虫症	マイコプラズマ性肺炎							3
感染症および寄生虫症	壊死性肺炎							1
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性肺炎	8	1			4	3	87
感染症および寄生虫症	RSウイルス肺炎					1		1
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性肺炎							1
感染症および寄生虫症	ウイルス性肺炎							3
感染症および寄生虫症	仮性クループ					1		1
感染症および寄生虫症	腎盂腎炎					1		1
感染症および寄生虫症	化膿性筋炎					1		1
感染症および寄生虫症	膿胸						1	6

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 8 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

感染症および寄生虫症	RSウイルス気管支炎						2		2
感染症および寄生虫症	RSウイルス感染	1					4	1	6
感染症および寄生虫症	気道感染						7	1	8
感染症および寄生虫症	ウイルス性気道感染						1	2	3
感染症および寄生虫症	鼻炎	1		1			6	5	13
感染症および寄生虫症	ばら疹							1	1
感染症および寄生虫症	ロタウイルス感染						2		2
感染症および寄生虫症	風疹							1	1
感染症および寄生虫症	サルモネラ症						1		1
感染症および寄生虫症	敗血症						3	3	6
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性化膿性関節炎							3	3
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック						2	3	5
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎							4	4
感染症および寄生虫症	皮膚感染						1		1
感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性膿瘍						1		1
感染症および寄生虫症	ブドウ球菌感染						1	1	2
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性膿瘍							1	1
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性菌血症						1		1
感染症および寄生虫症	扁桃炎							4	4
感染症および寄生虫症	気管炎						1	1	2
感染症および寄生虫症	上気道感染			1			12	1	7
感染症および寄生虫症	尿路感染						1	1	2
感染症および寄生虫症	ワクチン接種部位腫痛		1				2	1	4
感染症および寄生虫症	ウイルス感染						12	2	10
感染症および寄生虫症	ウイルス性心筋炎							1	1
感染症および寄生虫症	ウイルス性咽頭炎							1	1
感染症および寄生虫症	ウイルス性発疹						3		3
感染症および寄生虫症	ウイルス性上気道感染						1		1
感染症および寄生虫症	ウォータールー・フリーデリクセン症候群							3	3
傷害、中毒および処置合併症	小児虐待症候群						2		2
傷害、中毒および処置合併症	肺虚脱							1	1
傷害、中毒および処置合併症	挫傷						1		1
傷害、中毒および処置合併症	不適切な投与/計画での薬剤投与		1	1			3	1	5
傷害、中毒および処置合併症	薬剤誤投与	1							1
傷害、中毒および処置合併症	期限切れの薬剤投与						1		1
傷害、中毒および処置合併症	転倒						2	2	4

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 10 of 22

-51-

-52-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

傷害、中毒および処置合併症	前胸骨折						1		1
傷害、中毒および処置合併症	体内異物							1	1
傷害、中毒および処置合併症	人による咬傷							1	1
傷害、中毒および処置合併症	不適切な投与/計画での薬剤の使用						11	2	15
傷害、中毒および処置合併症	誤用量投与							1	1
傷害、中毒および処置合併症	誤った投与経路						6	1	7
傷害、中毒および処置合併症	損傷						1		1
傷害、中毒および処置合併症	金属中毒						1		1
傷害、中毒および処置合併症	過量投与						1		1
傷害、中毒および処置合併症	シャント血流過剰						1		1
傷害、中毒および処置合併症	外傷性脳損傷							1	1
傷害、中毒および処置合併症	ワクチン接種合併症						1	1	2
傷害、中毒および処置合併症	予防接種の効果不良	2					1	2	6
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1			1	1	3
臨床検査	抗体検査異常							3	6
臨床検査	抗体検査陽性							1	1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	1			1	1	4
臨床検査	自己抗体陽性						1		1
臨床検査	細菌検査陽性	1					1	2	4
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加							1	1
臨床検査	血中アルミニウム増加						1		1
臨床検査	血中カルシウム増加						1		1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加						1		1
臨床検査	血中シアン化物増加							1	1
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加						1	1	2
臨床検査	血中乳酸増加						1		1
臨床検査	血中総増加						2		2
臨床検査	血中マグネシウム増加						1		1
臨床検査	血中前甲状腺ホルモン増加						2		2
臨床検査	血圧上昇						1		1
臨床検査	体温低下						3		3
臨床検査	体温上昇			1			5	1	3
臨床検査	呼吸音異常						2	1	1
臨床検査	C-反応性蛋白増加			1			4	1	8
臨床検査	心雑音						1		1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 11 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	報告数	死亡	入院	手術	長期入院	長期手術	長期入院手術	長期入院手術死亡	長期入院手術死亡
臨床検査	C S F 顆粒球数異常				1				1
臨床検査	尿培養陽性								1
臨床検査	脳波異常	1							3
臨床検査	全身健康状態異常						2		1
臨床検査	ヘモグロビン減少						1		1
臨床検査	心拍数減少						3		5
臨床検査	心拍数増加						3		3
臨床検査	リンパ球数増加							1	1
臨床検査	好中球数減少							1	1
臨床検査	好中球数増加							1	1
臨床検査	便潜血陽性						1		1
臨床検査	酸素消費量							1	1
臨床検査	酸素消費量増加			1					1
臨床検査	酸素飽和度低下	1					9		12
臨床検査	身体的診察結果異常						1		1
臨床検査	血小板減少			2				1	3
臨床検査	血小板数増加			1			1		2
臨床検査	顔拍欠損						1		1
臨床検査	血沈亢進						1		1
臨床検査	呼吸数減少						3		4
臨床検査	呼吸数増加						8		9
臨床検査	血清学的検査異常							1	1
臨床検査	嗜酸球陽性							1	7
臨床検査	レンサ球菌検査陽性	1							1
臨床検査	尿中抗体						1		1
臨床検査	尿量減少	1							1
臨床検査	尿量増加						1		1
臨床検査	体重減少						6		7
臨床検査	白血球数異常						1		1
臨床検査	白血球数減少		1						1
臨床検査	白血球数増加	1			2			2	9
臨床検査	便中白血球陽性						2	1	7
代謝および栄養障害	アシドーシス						1		1
代謝および栄養障害	食欲障害						1		1
代謝および栄養障害	体脂肪異常							1	2
代謝および栄養障害	牛乳不耐症						1		1
代謝および栄養障害	食欲減退	2	1			1			18
									13
									36

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 12 of 22

-53-

-54-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	報告数	死亡	入院	手術	長期入院	長期手術	長期入院手術	長期入院手術死亡
代謝および栄養障害	脱水	1	1				16	2
代謝および栄養障害	拒食			1			4	1
代謝および栄養障害	電解質失調						2	1
代謝および栄養障害	栄養補給障害						1	1
代謝および栄養障害	新生児哺乳障害						1	1
代謝および栄養障害	乳児および小児期早期の哺育障害						7	7
代謝および栄養障害	水分摂取量減少						10	2
代謝および栄養障害	水分過負荷						1	1
代謝および栄養障害	高アルブミン血症							1
代謝および栄養障害	高血糖						1	1
代謝および栄養障害	低アルブミン血症						1	1
代謝および栄養障害	低カリウム血症						1	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症						3	3
代謝および栄養障害	過小食	1		1		1	52	2
代謝および栄養障害	栄養障害							1
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス						1	1
代謝および栄養障害	ミトコンドリア病						1	1
代謝および栄養障害	乏感症						1	1
代謝および栄養障害	多飲症						1	1
代謝および栄養障害	1型糖尿病							1
代謝および栄養障害	体重増加不良					1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛							2
筋骨格系および結合組織障害	反応性関節炎						1	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢拘縮						1	1
筋骨格系および結合組織障害	筋緊張低下						4	1
筋骨格系および結合組織障害	成長遅延	1					1	1
筋骨格系および結合組織障害	顔面変形						1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節滑液							1
筋骨格系および結合組織障害	関節過伸展						3	3
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹			1			1	2
筋骨格系および結合組織障害	四肢不快感							1
筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮						1	1
筋骨格系および結合組織障害	筋障害						2	2
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣						3	3
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣						4	2
筋骨格系および結合組織障害	筋緊張						1	1
筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮						3	1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 13 of 22



同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

神経系障害	運動低下						8			8
神経系障害	反射減弱						1			1
神経系障害	筋緊張低下	4	1	3	1	2	92	2	9	114
神経系障害	筋緊張低下-反応性低下発作	2		3	1	1	202	1	11	221
神経系障害	低酸素性虚血性脳症						2			2
神経系障害	点頭てんかん	1				1	6		1	9
神経系障害	頭蓋内圧上昇								1	1
神経系障害	嗜眠						3		3	6
神経系障害	白質脳症						1			1
神経系障害	意識消失	1	1	1			38		8	49
神経系障害	顔面痙攣						2			2
神経系障害	精神的機能障害								1	1
神経系障害	運動発達遅滞						1			1
神経系障害	運動機能障害						2		2	4
神経系障害	運動障害		1				1		1	3
神経系障害	不随意性筋収縮							1		1
神経系障害	重症筋無力症							1		1
神経系障害	横断性脊髄炎								1	1
神経系障害	ミオクローヌス性てんかん						4			4
神経系障害	ミオクローヌス	1					11			12
神経系障害	神経系障害						1			1
神経系障害	神経学的代償不全						3			3
神経系障害	神経学的症状						1			1
神経系障害	視神経脊髄炎								1	1
神経系障害	神経毒性						1			1
神経系障害	眼振			1			1			2
神経系障害	月なり緊張						2			2
神経系障害	弛緩性麻痺								1	1
神経系障害	不全麻痺			1						1
神経系障害	部分発作					1	3	1	2	7
神経系障害	末梢性感覚運動ニューロパチー						1			1
神経系障害	小発作てんかん		1				3		1	5
神経系障害	多発ニューロパチー						1			1
神経系障害	睡眠の質低下						3		1	4
神経系障害	吸啜反射不良						2			2
神経系障害	発作後状態						2			2
神経系障害	失神寸前の状態	1				1	8			10

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 16 of 22

-57-

-58-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

神経系障害	精神運動亢進						1		1	2
神経系障害	精神運動機能障害						1		1	2
神経系障害	四肢不全麻痺						1			1
神経系障害	神経根炎			1						1
神経系障害	感覚運動障害						1			1
神経系障害	刺激反応遅滞						1			1
神経系障害	顔面	2		2		3	79	1	4	91
神経系障害	会話障害								2	2
神経系障害	発達性会話障害						3		1	4
神経系障害	てんかん重症状態	1		1			5		2	9
神経系障害	硬膜下出血						2			2
神経系障害	硬膜下ヒゲローマ						1			1
神経系障害	突発的嘔吐						1			1
神経系障害	失神						11	2	1	14
神経系障害	避発性ジスキネジー						1			1
神経系障害	強直性間代性運動						1		1	2
神経系障害	強直性虚血						1			1
神経系障害	一過性脳虚血発作						1			1
神経系障害	振戦						1		2	3
神経系障害	刺激無反応	1		1	1	1	23		4	31
神経系障害	脳血管炎						1			1
神経系障害	第6脳神経麻痺						2			2
精神障害	異常行動						10	1	1	12
精神障害	攻撃性						1			1
精神障害	激怒						3		2	5
精神障害	不安		1				3	1		4
精神障害	身体疾患による不安障害						1			1
精神障害	無感情			1			14			15
精神障害	息こらえ						11		2	13
精神障害	コミュニケーション障害							1		1
精神障害	白日夢						1			1
精神障害	活動性低下						5			5
精神障害	妄想						1			1
精神障害	摂食障害						1		2	3
精神障害	表出性言語障害						1			1
精神障害	恐怖				1					1
精神障害	食物嫌悪						1			1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 17 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

同時接種パターン	副反応	報告数	致死	重篤	致死+重篤	報告率	致死率	重篤率	致死+重篤率
精神障害	頭を激しくぶつける					2			2
精神障害	錯覚					1			1
精神障害	不眠症			1		2			3
精神障害	気力低下	1		1	1	45		1	49
精神障害	呻吟	1			1	25			27
精神障害	気分変化					1		3	4
精神障害	神経過敏					2			2
精神障害	神経発達障害					1		1	2
精神障害	パニック反応					1			1
精神障害	人格変化					1			1
精神障害	精神運動制止遅滞					2		1	3
精神障害	落ち着きのなさ			1	1	18		6	26
精神障害	絶叫	2				35		1	38
精神障害	自傷行動					1			1
精神障害	睡眠障害					6		2	8
精神障害	昏眠					1			1
精神障害	凝視	2		1		36		2	41
精神障害	尿漏					1			1
精神障害	チック					1		1	2
腎および尿路障害	無尿							2	2
腎および尿路障害	着色尿							1	1
腎および尿路障害	血尿							1	1
腎および尿路障害	白血球尿							1	1
腎および尿路障害	尿蛋白数減少					3			3
腎および尿路障害	尿糖					2			2
腎および尿路障害	頻尿							1	1
腎および尿路障害	多尿					1			1
腎および尿路障害	糖尿					1			1
腎および尿路障害	腎不全							1	2
腎および尿路障害	急性腎不全	1				1			2
腎および尿路障害	尿失禁					1			1
生殖系および乳房障害	精巣上体炎					1			1
生殖系および乳房障害	性器浮腫					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸	4		3	1	84	1	4	98
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸発作					1			1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 18 of 22

-59-  
-60-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

同時接種パターン	副反応	報告数	致死	重篤	致死+重篤	報告率	致死率	重篤率	致死+重篤率
呼吸器、胸郭および縦隔障害	乳幼児突発性急性急死			1	1	12			13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	窒息	1							1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	頭暈					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	4				1		6	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無気肺					2			2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	脳低酸素症					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支炎					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支壁肥厚			1					1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	息詰まり					9			9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	息詰まり感	1							1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	3		1	1	1	15	2	27
呼吸器、胸郭および縦隔障害	中心性アノーゼ					2			2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害			1		1			2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1		1		31	3	8	44
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血					3			2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘音発生			1				1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	血胸								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゅっくり					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	過換気					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低換気					13			13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症								2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道分泌増加					5		2	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小児喘息							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1				1			2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭の炎症							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭浮腫					1		1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺硬化							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺萎縮					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺障害							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺洗剤							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻腔閉塞					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児低酸素症							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	閉塞性気道障害							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭水疱形成							1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭障害					1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭紅斑					4		4	8

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 18 of 22

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	頻度									
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									10	12
呼吸器、胸部および縦隔障害	1								2	3
呼吸器、胸部および縦隔障害									2	2
呼吸器、胸部および縦隔障害	1								2	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	2								2	0
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									24	24
呼吸器、胸部および縦隔障害									6	3
呼吸器、胸部および縦隔障害									3	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	1								2	3
呼吸器、胸部および縦隔障害									3	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									2	9
呼吸器、胸部および縦隔障害	3	1	1						2	10
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	1								1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									2	2
呼吸器、胸部および縦隔障害									4	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									1	1
呼吸器、胸部および縦隔障害									5	7
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									4	1
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									8	2
皮膚および皮下組織障害									1	11
皮膚および皮下組織障害									1	2
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									2	1
皮膚および皮下組織障害									2	1
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害									2	5
皮膚および皮下組織障害									1	1
皮膚および皮下組織障害	1								3	43
皮膚および皮下組織障害									2	1
皮膚および皮下組織障害									1	11
皮膚および皮下組織障害									2	3
皮膚および皮下組織障害									1	3
皮膚および皮下組織障害									1	1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 20 of 22

-61-

-62-

同時接種パターン別の重篤な副反応報告一覧(グローバル安全性データベースにおける自発報告)  
(対象期間:2008年11月8日~2010年11月7日:2年間)

副反応	頻度										
皮膚および皮下組織障害									1	2	3
皮膚および皮下組織障害									1	10	12
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									2	1	3
皮膚および皮下組織障害									4	1	4
皮膚および皮下組織障害									1	1	2
皮膚および皮下組織障害	1								2	1	4
皮膚および皮下組織障害									1	1	2
皮膚および皮下組織障害									4	1	5
皮膚および皮下組織障害									24	5	16
皮膚および皮下組織障害									7	5	13
皮膚および皮下組織障害	1	1							6	3	1
皮膚および皮下組織障害									5	5	11
皮膚および皮下組織障害									7	7	7
皮膚および皮下組織障害									1	2	3
皮膚および皮下組織障害	1								1	1	3
皮膚および皮下組織障害									1	1	4
皮膚および皮下組織障害	1								1	14	1
皮膚および皮下組織障害									2	2	2
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害									1	1	1
皮膚および皮下組織障害	1								15	1	2
皮膚および皮下組織障害									1	3	5
皮膚および皮下組織障害									1	1	2
皮膚および皮下組織障害									11	3	13
皮膚および皮下組織障害									3	3	3
社会環境									1	1	1
社会環境									1	1	1
外科および内科処置									1	1	1
外科および内科処置									1	1	1
外科および内科処置									1	1	1
外科および内科処置									1	1	1

MedDRA/J version 13.1

Pfizer Confidential  
Page 21 of 22



別添資料 8

死亡例における同時接種パターン別の死亡関連事象数順表  
(グローバル安全性データベースにおける自発報告)(対象期間:2000年2月17日~2011年2月16日:11年間)

死亡関連事象	同時接種パターン	死亡例数	死亡関連事象数	死亡例数	死亡関連事象数	死亡例数	死亡関連事象数
喉頭炎		1		1			
肺炎			1		1		
肺高血圧症			1		1		
細菌性肺炎	1			1		1	
喉痛			1		1		
中耳炎			1		1		
伝染性紅斑	1						
発熱			1		1		
鼻血				1		1	
気管支炎			1		1		
脳幹部出血	1						
ウイルス性気道感染	1						
大腸静脈血栓症				1		1	
脳脊髄液減少症				1		1	
腎臓性脳脊髄液減少症			1		1		
ウイルス性心筋炎	1						
高熱			1		1		
出血			1		1		
気胸			1		1		
肝臓機能異常			1		1		
血栓性微小血管症			1		1		
肺炎			1		1		
脳損傷			1		1		
治療用製品無効			1		1		
栄養補給障害			1		1		
低体温				1		1	
川崎病			1		1		
肺炎			1		1		
リンパ節腫大			1		1		
脳幹部出血	1						
筋緊張低下			1		1		
心停止			1		1		
劇症麻疹			1		1		
ウイルス性気管炎			1		1		
左室不全			1		1		
循環虚脱			1		1		
貧血			1		1		
アナフィラキシー反応			1		1		
過敏症	1						
呼吸障害			1		1		
脳軟化			1		1		
細菌性中耳炎			1		1		
上気道感染			1		1		
心房中隔欠損症			1		1		
アシドーシス				1		1	
アナフィラキシー様反応				1		1	
うっ血性心不全				1		1	
脳死				1		1	
細菌性肺炎			1		1		
脳出血			1		1		
蘇生法			1		1		
皮膚炎			1		1		
右室不全				1		1	
心突然死			1		1		
呼吸器			1		1		
肺炎	1						
睡眠				1		1	
泣き			1		1		
肺炎			1		1		
肺炎			1		1		
肺炎			1		1		
疲労			1		1		
先天性心臓疾患				1		1	
脳死			1		1		

別添資料 8

死亡例における同時接種パターン別の死亡関連事象数順表  
(グローバル安全性データベースにおける自発報告)(対象期間:2000年2月17日~2011年2月16日:11年間)

死亡関連事象	同時接種パターン	死亡例数	死亡関連事象数	死亡例数	死亡関連事象数	死亡例数	死亡関連事象数
口腔内出血				1			
ワクチン接種合併症				1		1	
鼻出血				1			
頭部損傷				1			
悪性性帯状疱疹				1			
細菌性肺炎				1			
レンサ球菌性髄膜炎				1		1	
リンパ腺腫				1			
細菌性肺炎				1		1	
レンサ球菌性髄膜炎				1		1	
急性呼吸不全				1		1	
ミトコンドリア病				1			
心室肥大				1			
重複感染				1			
麻疹				1		1	
急性腎不全				1			
異常高熱				1			
心室性不整脈				1			1
ウイルス性肺炎				1			
ウイルス性気管炎				1			
肝臓うっ血				1			
レンサ球菌性ショック症候群				1		1	
脳炎				1			
肺炎	1						
心臓死						1	
ウォーターハウス・フリードリクソン症候群				1			
産後出血				1			
心臓内血栓				1			
不整脈				1			
中鎖アセチルコリンエステラーゼ阻害剤欠損症				1			
冠動脈炎				1			
心拍数減少				1		1	
大腸菌性敗血症				1			
ウイルス性髄膜炎				1			
脱水				1			1
頭蓋内圧上昇				1			
肺炎				1			
肺炎				1			
肺炎				1			
急性腎症				1			
復水				1			
乳酸アシドーシス				1			
低カリウム血症				1			
肺炎				1			
数値				1		1	
ヘモフィルス性敗血症				1			
R Sウイルス感染				1			
代謝障害				1			
うっ血性心筋症				1			1
免疫反応				1			
R Sウイルス細菌性気管炎				1			
耳感染				1			1
脱水				1			
新生児死亡				1			

別添資料 9

March 9, 2011

CDC and FDA have become aware that vaccination with a *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine [brand name ActHIB] and a pneumococcal conjugate vaccine (PCV) [brand name Prevnar] has been temporarily suspended as a precautionary measure in Japan while five death reports are further examined. A panel of experts was convened on March 8 at Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare to review the evidence. No direct link between vaccines and the deaths of children was found, but they continue to suspend both vaccines until further evaluations are conducted. FDA and CDC continually monitor the safety of US-licensed vaccines. There is more than a decade of experience with the use of these vaccines in the United States. Both ActHIB (licensed in 1993) and Prevnar (PCV7, licensed in 2000) have excellent safety records. To date, physicians assessing vaccine safety at the FDA and CDC have not detected new safety concerns or unusual reporting patterns in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for Hib or pneumococcal conjugate vaccines (PCV7/PCV13) among children vaccinated in the United States. CDC and FDA will continue to monitor the safety of all vaccines, including Hib and PCV-7/13 vaccines. At this time, there are no changes being made to Hib or PCV vaccine recommendations in the United States.