

## 目次

### I. WGでの検討について

#### II. 第2回WGの議論から

1. 予防接種に関する検討会について
2. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン
3. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン
4. 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)

#### III. 第3回WGの議論から

1. 帯状疱疹ワクチン
2. 抗卵巣がん製剤
3. 狂犬病ワクチン
4. 日本脳炎ワクチン

#### IV. 第4回WGの議論から

1. DPT-IPV四種混合ワクチン
2. DT(二期)ワクチンについて(百日せきワクチン接種の必要性について)
3. インフルエンザワクチンの今後の開発見通し及び小児に対する研究状況について
  - (1)外資系企業からのヒアリング
  - (2)国内企業からのヒアリング
4. A型肝炎ワクチンの小児用法用量開発状況について
5. コレラワクチンの供給中止について

### V. WG全体を通じた議論について

### VI. 今後のWGについて

#### 参考資料

- ・ 別紙1:WG構成員一覧
- ・ 別紙2:WG開催状況一覧
- ・ 別紙3:予防接種に関する検討会の開催・検討状況
- ・ 別紙4:感染症制圧と予防接種(私見)(座長提出資料)
- ・ 別紙5:感染症対策とワクチンの研究開発の連携について
- ・ 別紙6:参考文献等

## I. WGでの検討について

ワクチン産業ビジョン(以下「ビジョン」という)が2007年3月に策定され、同時にワクチン産業ビジョン推進委員会(以下「推進委員会」という)がスタートした。推進委員会では、ビジョンに掲げられたアクションプランの推進や関係者間での情報共有を目的として、3月、7月と議論を行ったが、その際、一般論だけではなく、個別のワクチンについての問題まで掘り下げて、問題点を検討する必要性が指摘された。

一方で、個別のワクチンについての議論にあっては、企業の研究開発、製造ノウハウ、製品開発戦略など、法人情報に深く関与する問題であるため、ワクチン産業ビジョン推進委員会の下に、ワーキンググループ(以下「WG」という)を設け、非公開形式で個別ワクチンについての問題点を議論、整理し、その問題点や取組方向性等を再度推進委に諮ることとされた。

このような考えに基づき、2007年10月17日にWGの第一回を開催し、各企業から個別ワクチンの問題点を全般的に聴取し、主に感染症とワクチンの関係に関する問題が多く挙げられたことから、2007年11月に開催した推進委にその検討状況を報告し、さらに個別ワクチンの問題について、継続してWGで検討することとされた。

なお、第2回以降のWGの開催状況については別紙2のとおりであるが、本WGでは個別ワクチンについての開発等に関する具体的課題を洗い出すために、細菌製剤協会などを通じ主にワクチンメーカーからヒアリング可能なワクチンを取り上げたものであり、必ずしも臨床上の必要性などに基づいて取り上げたものではなく、今回取り上げたワクチン以外にも我が国において必要とされているワクチンがある点については留意されたい。

## II. 第2回WGの議論から

### 1. 予防接種に関する検討会について

#### (1)健康局結核感染症課からの概要説明

##### ①発足経緯等

平成16年10月に、予防接種行政についての議論・報告を行い、今後の予防接種行政に活かすことを目的に発足。第1回から第7回まで、当時のわが国のワクチンで予防可能な感染症及び新たに予防可能となることが見込まれる感染症に関して、その当時定期接種化されていた疾病と、任意接種で扱われていた疾病とに分け、現状と今後の予防接種行政をどうすべきかを平成17年3月に中間報告。

その後横断的事項の検討、麻しん排除計画案の策定等を行っている。(別紙3参照)

##### ②中間報告における個別疾患についての考察及び現状等の概要

(中間まとめにおいての検討課題等が引き続き継続しているもの)

#### 1)定期予防接種対象疾患

##### i)DPT3種混合

成人の百日せき患者の増加傾向を踏まえ、「2期接種としてDPTワクチンを導入した場合の百日せきワクチンの接種量等を勘案した場合、これを定期的接種に組み入れるには

今後、更なる研究・検討が必要である」とされており、第2期(現在は11歳から13歳までにDTワクチンを0.1mL接種)についてどうすべきかワクチンの取り扱いも含めて検討課題となっているところ。

## ii)ポリオ

1980年以降日本では野生株の患者発生はないが、年に1名か2名ワクチン由来の麻痺症状患者が発生。これを防ぐためにも、不活化ポリオワクチンを導入すべきとされている。現在DPTワクチンと混合化させた4種混合ワクチンの開発が進められており、定期接種で用いるワクチンとして期待されている。

## iii)日本脳炎

平成17年5月にマウス脳由来のワクチンによるADEM発症による健康被害と思われる事例が発生したことから、積極的勧奨が差し控えられているものの、組織培養型ワクチンは現在も開発中であり、引き続き旧来のワクチンを使い続けなければならない状況。

## iv)インフルエンザ

平成13年に予防接種法において二類疾病という新しいカテゴリーが設けられ、高齢者に対する発症予防重症化の防止についての期待ができるので、希望される方が定期接種として接種できるよう位置づけられた。

一方、小児に対しては引き続き検討課題。特に乳幼児について発症予防や重症化防止のエビデンスが充分なく、任意接種を継続し、今後の研究結果を待っている状況。

## 2)任意予防接種とされている疾患

中間報告においては、水痘、流行性耳下腺炎、ムンプス、インフルエンザ菌b型・Hib、肺炎球菌の4疾患・ワクチンについての有効性安全性との比較で優先順位を考え、優先的に定期接種化すべきことについてプライオリティーをつけて検討していくこととされている。

### i)水痘

水痘ワクチンについては現在任意接種とされているが、ワクチン接種後水痘が一定頻度で発生。中間報告においては、「定期接種化が期待される一方、勧奨目的や必要性について更に整理するとともに、関係者は予防接種法の対象疾患類型を再検討するに当たって、水痘ワクチンの位置づけについても併せて考慮すべきである。」とされている。

### ii)ムンプス

無菌性髄膜炎が一定程度発生する点について今後の検討課題とされている。この副反応の発生率を減少させることができれば理想的である一方、その点が困難であれば、この発生率と有効性、疾病のインパクトと絡めつつ、今後予防接種に関する検討会において、プライオリティーを検討することとしている。

### iii)インフルエンザ菌 b 型(Hib)

水痘・ムンプスなどに比べて年間の患者発生数は少ないが、疾病インパクトは両者に比べるとやや高いと考えられる。結合型Hibワクチンが2008年発売予定であり、今後の定期接種化候補。

結核感染症課においては、今後、有効性、安全性、費用対効果などを研究班を組織して検討し、予防接種に関する検討会において、定期接種化を検討することとしている。

#### iv)肺炎球菌

中間報告書では高齢者等に向けた23価肺炎球菌ワクチンの予防接種法の位置づけについて、研究を進め、更に知見を収集することが前提となるとの記載のみであるが、最近乳幼児向けの7価の肺炎球菌ワクチンについて開発中であり、乳幼児向け肺炎球菌ワクチンについても今後検討が必要。

### (2) 予防接種に関する検討会に関する議論

- ① 任意予防接種のワクチンの定期化について、検討や研究成果の必要性が指摘されているが、研究成果がないわけではない。現行の予防接種に関する検討会（以下「検討会」という）の中だけでなく、疾患・ワクチン毎に専門グループで議論したものをさらに検討会で検討していくという形がなく、それらの点がACIPと比べ、予防接種行政について医療現場で充分納得が得られていないという状況の原因の一つであり、今後検討の必要があるのではないか。
- ② 現在、定期接種化の要件についての明文はないが、ポイントは、
  - (1) 感染症としてのインパクト
  - (2) その感染症に対するワクチンの有効性
  - (3) 副反応の内容とその率
  - (4) ワクチンを導入した際の費用対効果とされているところ。これらについての定量的指標はなく、それぞれのワクチン・疾病を比較検討して、定期接種として導入すべきワクチンについて検討するとされているが、感染症法の枠内の感染症に対し、疾患インパクトの面などから、優先して対策を講ずべき感染症、すなわち、より、定期接種に近いワクチンが明確になれば研究開発が促進されるのではないか。
- ③ 定期予防接種とする疾患あるいはワクチンについて、疫学状況や求められるワクチンの効果など、必要な要件や方向性について、透明かつ具体的なものを示すことにより、企業・研究者における投資や研究の具体的進展がより期待できる。定期接種化への必要要件の具体化を図るべきではないか。その際、国内エビデンスの必要性は認めるが、外国で実施されているような十万単位の対象に対する前向き研究の実施は国内では非常に困難である。定期接種化を検討する際のポイント自体は問題がないが、国内の状況を踏まえ、必要要件となるデータは個別に議論する必要があるのではないか。
- ④ 対策を講ずべき感染症の優先順位と、定期接種への必要要件を我が国の疾病負担(burden of disease)に基づいて具体的に検討するためにも、サーベイランス体制・対象の適宜見直しと体制強化の検討が必要ではないか。
- ⑤ 現在ある感染症とそれに対するワクチンが感染症に対し、根絶なのか、あるいは制圧を目指しているのか、また、現状の疾患のバーデンあるいは効果、副反応を表としてまとめている。(別紙4参照)検討会は中断しているが、この間課題は山積し、疾病類型についての検討など、横断的課題は結論を得られないままとなっている。学会の応援も期待できるので、今後の検討会の再開をお願いしたい。

## 2. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

### (1) 外国での状況

結合型Hibワクチンが1992年にフランスで承認、1993年に米国で承認され、現在世界100カ国以上で発売。WHOが98年、5歳未満の小児、特に乳幼児においてはワクチン接種を勧告。

2006年の時点で108ヶ国で予防接種プログラムに導入されている。(WHOホームページ)

## (2) わが国での開発状況

1994年に神谷研究班により細菌性髄膜炎の疫学調査が開始され、このレトロスペクティブスタディーにより、全国地域差なく患者発生すること等が判明。さらに、1996年からプロスペクティブなスタディーが実施され、Hi髄膜炎として罹患率が対5歳未満10万人比で8.6から8.9人とされ、当時の出生児数120万人で年間600人、約20%が予後不良ということが示唆された<sup>1)</sup>。

この結果を受けてHibワクチンの開発が開始。2000年から2002年の間19施設122例を対象に、海外成績とのブリッジング治験が実施され、2003年に承認申請、2007年1月26日承認。

この間、日本におけるHib髄膜炎の経済的負担の定量化と費用対効果の評価について2006年に論文が発表され、接種率が90%でワクチンの有効率が98%という前提で、急性期医療費、本人の生産損失、福祉医療費、交通費、保護者の生産損失等の計算によれば、髄膜炎の患者数は478人から56人に減少、後遺症並びに死亡者も大きく減少し、疾病負担として、予防接種費用を含め82億円の総費用の削減につながるということが示唆されたとされている<sup>2)</sup>。

費用対効果分析は他国でも報告されているが、間接費用、逸失費用が大きく削減されるという結果が示されている。

国内供給については、2008年夏を目指しているが未確定。

## (3) 企業において考察された、国内への導入開発が遅れた理由

- ① Hib髄膜炎の低い認知度。十分な疫学調査がない中で、欧米に比較して患者が少ないという認識や抗菌薬を投与するのでワクチンの必要は低いという認識が専門家の間にもあった。
- ② 開発当時、日本において小児を対象とした治験が困難であり、エントリーに時間がかかった。
- ③ 審査体制や機構改革に関連して、審査に時間を要した。
- ④ 日本の品質基準対応に関連して、米国産ウシ由来材料やエンドトキシンの対応に時間を要した。
- ⑤ 小児ワクチンに共通の事業性の低さからの判断の遅れ。特に、少子化、任意接種ワクチンの低接種率、定期接種への移行のプロセスの不透明性、治験や日本向け品質基準対応のための高コスト。

## (4) 議論

- ① 今後、Hibワクチンの定期接種化の議論がなされるが、現状では、そのプロセスが不透明であり、企業として投資しにくい環境にあり、データがとれない、疫学調査ができない、というネガティブな方の回転をしている。また、必要要件が仮にあっても、国内では大規模かつ精密なデータ取得には困難さがある。Hib感染症対策が重要であれば、サーベイランスや原因調査、対策を検討するワーキングのような仕組みに企業も参加させ、また、企業が投資を行いやすい環境を目指すべきでは。
- ② 海外では、公的な費用負担はなくとも、国が勧奨することで、比較的高い接種率となっている国もあるとされている。日本でも麻しんにおいて、定期接種以外での「推奨」という概念が示されたが、任意定期の枠を超えて厚生労働省でリコメンドするような仕組みがあれば、費用負担に係わらず接種率が上がるのではないかと。わが国では定期接種は強く勧奨する一方、それ以外は関与しないという立場をとっているが、学会では違う立場をとれるかもしれない。さらに、国も二類は積極勧奨ではなく、個人判断に委ねており、定期の中でも疾病類型は今後の検討課題ではないかと。

- ③ 世界的には新規ワクチン開発には万から数万例の治験が行われ、それに基づいて予防接種スケジュールの改訂が検討されている。そのような開発については、投資額の面からも、試験実施の受け皿の面からも、国内及び国内ワクチンメーカーには開発が困難な状況。メガファーマとの連携、海外への導出等が不可避になってくるのではないかと。また、海外からのワクチン導入の際にも、日本での高開発コストと市場あるいは予防接種政策上の位置づけの不透明性があるが、定期予防接種化への道筋が明確になれば開発決定の面で改善が期待できるのではないかと。
- ④ Hibに関しては、疫学調査や推定費用対効果分析があり、ワクチンも承認されているが、国内で実際に任意接種で扱われた際の効果及び副作用の確認が必要。
- ⑤ 髄膜炎の低い認知度が導入の遅れにつながっており、この点は感染症対策として必要なワクチンを明確に示していくということがあれば、開発が短縮・改善したのではないかと。

### 3. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン

#### (1) 総論

子宮頸がんはHPVの関連性はほぼすべての子宮頸がん症例で認められ<sup>1)</sup>、発がん性HPVの感染を予防し、子宮頸がん予防の可能性を持つワクチンの開発が各国で行われた。現在、ヒトへの感染があるHPVとして100種類以上が特定されており、およそ15種類程度が子宮頸がんを引き起こす可能性があるとして、特に16型と18型が子宮頸がんにおいて最も検出頻度が高く、世界的に70%程度の子宮頸がんから検出される<sup>2)</sup>。本邦でも16型が最多、次いで18、52、58で、90%程度がこれらのウイルス型で占められるとされ<sup>3)</sup>、各国別のHPV16/18による子宮頸がんの発症の割合では、北アメリカで76%、ヨーロッパでも74%。本邦で67%<sup>4)</sup>。

また、わが国での子宮頸がんの新規発生はほぼ年間7000人、年間の死亡者数が2500人、女性の中では乳がんに次いで総合的には二番目に高い発症率。若年層、20-39歳では女性において最も高い発症率とされている<sup>5)</sup>。

このような状況で、HPV16/18型をターゲットとして、HPV16/18型に関連するHPVの持続感染並びに前がん病変の予防効果を持つワクチンが開発されている。

#### (2) 4価 HPV ワクチンの開発状況等

16型、18型の子宮頸がんに加え、6型、11型という尖圭コンジローマにも関連するHPVワクチン。0、2、6カ月の3回筋肉内注射投与。2006年6月、アメリカを初め各国で承認され、2007年6月末までに世界85ヶ国で承認、推定260万人以上に接種されている。既にWHOによって、定期接種として9歳から13歳の女性、キャッチアップとして14歳から26歳までの女性への接種が推奨されている。米国では、CDC-ACIPにより、定期接種として11歳から12歳の女性、キャッチアップとして13歳から26歳の女性に推奨されている。

わが国では製造販売承認申請が行われている一方で、現在臨床試験が進行中。

#### (3) 2価 HPV ワクチンの開発状況等

HPV16/18型に特化したアジュバントワクチン。2007年6月のオーストラリアでの承認を初めに、ヨーロッパ諸国、UAEなど約40カ国で既に承認。米国、日本、アジア各国で申請中であり、国内では一方で臨床試験も進行中。

2価HPVワクチンについても、オーストラリア、アメリカ等において公費負担の議論が行われており、ヨーロッパ各国においても検討されている。

#### (4) HPVワクチンの開発・普及に関する企業からの意見

- ・ ワクチン全体の推奨の仕組みについて今後検討されるべき。
- ・ 子宮頸がん発症を少なくするため、HPVワクチンの迅速な審査を御願いたい。
- ・ 承認後には接種率向上のため、公費負担も視野に入れた議論を望んでいる。

#### (5) 議論

- ① がん予防ワクチンとしては肝がん予防にも資するB型肝炎ワクチンに次ぐもの。あくまで予防ワクチンであるため、持続感染例に対する効果は期待できないので、感染前に打つことが重要。
- ② わが国では子宮がん健診の受診率が非常に低いこと、また、16、18 型のワクチンにより子宮頸がんが 100% 予防できるわけではなく、子宮頸がんの早期の健診とも併せて、女性の方に知っていただくことが非常に重要。一般の方で、子宮頸がんがHPV感染によって起こること、さらにワクチンでがん予防ができるという概念を理解されている方は非常に少ない。また、特殊な性感染症ではなく、一般の主婦の方にもリスクのある病気というところは正しく伝えなければいけない。
- ③ 普及が進むと、既感染者への接種も行われ、ワクチン接種例における子宮頸がん発症例が増えてくることも予想される。使用が広く広がるほどいろいろな状況が生まれるので、我が国における型別の感染率についての正確な疫学調査の推進など、適切な対応・啓発活動も重要。
- ④ 治験は産婦人科領域で行われているものの、市販されると小児科領域でも使われ得るワクチン。しかしながら、現在小児科医はほとんど十分な知識をもちあわせておらず、医療関係者への啓発も必要。

### 4. 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)

#### (1) 国内外での開発状況等

キャリアたん白を用いることにより、T細胞由来の免疫応答が生じることを可能とし、免疫系が成長過程にある乳幼児、特に2歳未満に対して使用できるワクチンとして開発された。米国では、2、4、6カ月と1年後に4回目の接種により用いられている。

2000年に米国、2001年に欧州で承認され、2007年8月現在79カ国で承認。17カ国で定期接種に導入されている他、WHOでも定期接種プログラムに組み込むことが推奨された。

わが国では、国内の疾病負担・疫学データが少なかったものの、2003年に導入決定、開発を開始し、2004年9月から2006年9月まで約2年間に臨床試験を実施、2007年の9月に製造販売承認申請。現在、ワイスでは世界同時開発戦略をとっており、今後開発される製品に関しては米国とほぼ同時にフェーズ1を開始する予定となっている。

#### (2) 肺炎球菌感染症の現状

日本の推定の患者数は、5歳未満の小児の人口550万として、髄膜炎が年間100例から300例発生。肺炎球菌の髄膜炎における乳幼児死亡率は10から30%、後遺症も約30%と言われており<sup>1)2)3)</sup>、極めて重篤な病気。特に、2歳までは肺炎、髄膜炎、敗血症、IPD(侵襲性肺炎球菌疾患)という疾患の頻度が非常に高いということが疫学調査から判明している<sup>4)</sup>一方、2歳未満を対象とした肺炎球菌ワクチンが現在日本にないため、極めてメディカルニーズが高く、ペニシリン等に対する耐性菌が増加していることから、ワクチンでの予防の必要性が向上している。

米国では、本ワクチンの導入により、IPDの発症率が大きく低下したというエビデンスが既に