

イドラインでの検討や治験相談で解決していく必要があるのではないか。また、米国での科学的エビデンスがあるのにプラセボコントロールが必要か、被験者の同意が得られるかということも含め、ディスカッションを行う必要がある。ただし、疫学的なバックグラウンドや製品自体の類似性と同一性の問題などから、必ずしも海外のデータによって評価できるとは限らない点は留意すべき。

- ② 日本で海外のようにワクチンが使われない本質的問題として、信頼できるエビデンスがないことがある。日本できちんとした発症予防やPHNの軽減エビデンスを作ることが、最終的にワクチンが多く使われることにつながるのではないかと。
- ③ 帯状疱疹予防という使用法は、一般的な感染の広がりを抑えるタイプのワクチンではなく、感染拡大に対する一般的な予防とは異なる開発や啓発アプローチが必要ではないかと。
- ④ 帯状疱疹予防の効能追加を目的として、しかるべき試験を実施し、評価したいと考えているが、国内開発では、最大1群2,000例の2年もしくは3年の調査という程度の規模と考えるが、有用なサロゲートマーカーがあればそれを利用することで、より少数例で評価・開発ができると考えている。
- ⑤ 大規模開発投資のバックボーンとして、米国での開発は、メディケアの中に入って、開発段階から政策も議論されてきて、メーカーとすれば方向性が見えているので決断ができる。我が国でも大規模な開発投資が必要な領域には、公的勧奨や公的推奨など必要性の認識と、開発がシンクロする仕組みが出てくれば企業の投資決断も可能になるのではないかと。ただし、米国はACIPで認められれば予算的にも実行に移す一方、日本はそこまで予算措置が裏付けられない。治験等の開発環境、ワクチンの使用環境の違いから話をしていけないと、産業ビジョンの実現は困難。

2. 抗卵巣がん製剤

(1) ジフテリアワクチンをベースとした開発の経緯について

3種混合ワクチンに使用するジフテリア毒素とほぼ同様の製法によって作製されるジフテリア毒素変異体であるCRM197を有効成分とするタンパク製剤が、HB-EGFという増殖因子に結合し、HB-EGFの細胞増殖活性を抑制することにより、卵巣がんに対する抗腫瘍効果が期待されている。

CRM197の抗腫瘍作用については、CRM197がsHB-EGFに結合すると、HB-EGFはEGF受容体に結合できなくなり、HB-EGFの増殖因子活性を抑制することになることと、また、極めて弱いジフテリア毒素活性が残存しているため、CRM197はジフテリア毒素と同様に、膜結合型HB-EGFを発現した細胞に結合し、細胞内に入りその細胞の蛋白合成を阻害することによる。

どちらの作用も、HB-EGFが高発現しているがんにも有効であることになる。

(2) 卵巣がんの開発状況について

我が国では年間約8,000人以上の新たな卵巣がん患者が発生し、死亡者数は約5,000人以上^{1) 2)}。診断時に60%以上が進行例であり、プラチナ系及びタキサン系抗がん剤が、標準的治療として用いられるが、初回治療に反応しない例が約30%、5年生存率は約30%、10年生存率は約10%と非常に予後の悪い婦人科がんである^{3) 4)}。

卵巣がんにおいては顕著に高いHB-EGFの分泌が認められているが、HB-EGFを、siRNA法によって発現抑制すると、腫瘍増殖は顕著に抑制され、これらのことからHB-EGFが卵巣がん細胞の腫瘍形成に非常に重要な働きをしていること、CRM197が卵巣がんにも効果が期待

できることがわかりつつある⁵⁾。現在までに、毒性試験のデータも踏まえ、治癒不能な進行・再発卵巣がんに対する、HB-EGF 特異的抑制剤 BK-UM の第 I 相臨床試験実施計画を立て、2007 年 12 月初めから治験を開始している。今後、フェーズ I 終了後成績を評価し、次に第 II 相の臨床試験を実施し、その結果を基に、次は第 III 相、製造販売承認申請を行うことが検討されている。

(3) 議論

ワクチン産業ビジョンの中でも、感染症予防と治療用があり、ワクチンの定義は薬事法等でも明確になされていない。ジフテリアワクチン技術を基にし、国内ワクチンメーカーが開発に取り組んでおり、ワクチン産業の発展可能性の一つの領域ということで取り上げたものであるが、ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループの中では、通常の治療用医薬品と同列視されるこの種のものよりは、まず、主に感染症予防ワクチンを中心的に議論することとし、一方でワクチン産業の新たな発展可能性の領域として適宜情報を得ることとする。

4. 狂犬病ワクチン

(1) 現状

現在の狂犬病ワクチンは、1980 年に開発、供給が開始された組織培養ワクチン。当時 1 万本／年程度の生産から次第に増加し、2004 年、2005 年以降 5 万本程度／年で消化されている。実際に、咬傷後の暴露後免疫はそれほど大きな数字ではないので、暴露前接種の増加によるものと思われるが、具体的に両者の内訳を示す数字はない。

特に、2006 年 11 月 16 日、1 例目はフィリピンでの咬傷により、日本帰国後発病した 1 例と、同じく、11 月 22 日に 2 例目発生が報道されて以降、狂犬病のワクチンに対する需要がさらに急増。暴露後やハイリスク地域への長期渡航者向けの確保が困難になることから、平成 18 年 12 月 8 日、医政局経済課、健康局結核感染症課、医薬食品局血液対策課の三課長連名の通知により、必要以上のワクチン購入を控え、曝露後免疫用を確保するとともに、暴露前免疫の場合にはリスクの高い方への使用の御願ひ、国内咬傷の場合には使用の必要性のないこと等の説明を行っているところ。

現在、国内で製造されている狂犬病ワクチンは、安全性重視の観点から継代数が多いため非常に増殖性が悪く、また、大量の SPF 鶏卵の国内調達が困難等、製造効率が低いため増産体制には至っておらず、薬価 4,893 円は採算性も確保できていない。(平成 20 年 4 月より 9,491 円に改訂)

以上のようなことから、海外で使われている組織培養狂犬病ワクチンの導入や、国内での増産等を検討しているところ。

(2) 議論

- ① 当面、北京オリンピックに向けては、短期間かつ犬との接触を前提としているものではないということで、三課長通知の趣旨の理解につとめることを考えている。
- ② 国内では狂犬病は見られていないものの、世界的には広く発生し、かつ国内流入の可能性もないわけではない、このようなエッセンシャルなワクチンについて、薬価が現状の生産コストに合わず、需要に応えるべく増産することが赤字の増大を招くといった構造は、これを見直し、国からの支援も考えないと、財団法人としての採算度外視の供給責任に依存するというだけでは、今後立ちゆかないのではないか。
- ③ 現時点でハイリスクグループへの接種の優先はやむをえないが、狂犬病ワクチンにつ

いては、リスク地域への渡航前には、曝露前接種の実施を学会や国等のポリシーとして、実際の需要を把握して、それを生産・供給できる体制を国がサポートするという方向性が必要ではないか。

- ④ 国内需要を満たすために海外製品の導入を行う場合に、既承認国内ワクチンが弱毒で安全性が高いとされるがゆえに、既存品比較した海外製品の局所反応等の安全性の問題が審査上どの程度問題になるのか、社会的ニーズとリスクベネフィット判断の基準について、開発企業・審査当局・アカデミアでの連携・共通した認識が必要ではないか。
- ⑤ 海外渡航者向けのワクチンも検討会の検討課題となっていたが、十分議論されないままとなっている、海外渡航が当然のこととなった現在、国民を感染症から守る観点から、検討会などでの議論に基づき、国や学会でトラベラーズワクチンの推奨基準作りが必要。それにより需要も明らかとなり、また、安定化が図られ、産業側からも開発を行い易くなるのではないか。

5. 日本脳炎ワクチン

(1) 現状

2005年5月に「定期接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控え」が行われ、これにより接種は中止に近い状況になった。併せて、新たなワクチン原液の生産が中止されたので、供給量は激減している。

「現行ワクチンの供給計画」について、平成20年度の供給可能予定数は、0.5ml換算で80万本程度を予定。これを除いた在庫は、力価試験結果により多少の変動はあるものの約50万本となり、翌平成21年度にこの50万本が供給されると、現行ワクチンの在庫はゼロとなる。

開発が待たれている細胞培養日本脳炎ワクチンについては、2005年5月、積極的勧奨差し控への通知が出る前に財団法人化学及血清療法研究所が、その後6月に財団法人阪大微生物病研究会が製造販売承認申請を行った。これらは、現行品と比較して、主に局所の副反応の出現頻度が高かったため、追加の臨床試験が要請されている。

現在、財団法人阪大微生物病研究会では、前回の治験において、免疫応答、副反応ともに高かったことから、抗原量を3段階に振って治験を実施中。この財団法人阪大微生物病研究会における細胞培養ワクチンの追加治験については、1月いっぱい終了予定、その後、8月末に資料提出したいと計画をしている。供給開始時期は、平成21年4月を計画しているが、

- ・ 試験中の抗原量が3段階あり、承認抗原量により供給量が大幅に相違してくる。
- ・ 国家検定を行うための検定基準の告示、生物学的製剤基準の整備が課題。
- ・ 定期接種への組み込みと積極的勧奨が行われるか、しばらく任意接種という位置づけになるかで、需要量が極端に違ってくる。
- ・ 定期接種に組み込まれた場合は、積極的勧奨差し控えによる未接種者が多数持ち越されており、これらに対する接種の実施法や、接種期間を経過した小児に対して経過措置を設けるのか。
- ・ ADEMの問題から現在の状況が発生しているが、細胞培養ワクチンにすれば、ADEM発生が減るかどうかは不明である。マウス脳成分混入の恐れはないが、マウス脳成分を含まない、麻疹あるいはインフルエンザのワクチンなどでもADEM発生報告があり、定期接種で一挙に数百万ドーズが出ていくようなことになると、イベントとワクチンの因果関係も慎重に評価する必要がある。