

Vは必要ないのか。また、一部ポリオ抗体化の低い者などのキャッチアップに対してもIPV単抗原の必要性がないか。

- ③ OPV未接種者は約2%であり、単抗原IPV開発よりは混合ワクチンへ進むべき。
- ④ OPV接種者へのIPV接種自体は問題ないが、四種混合の場合、DPT接種量との関係の問題はある。また、二期接種をDPTで行うかどうかの議論において、二期も現行のDPTで可能となれば、ポリオ接種にDPT-IPVを使用することが容認できるのではないかと考えている。
- ⑤ 四種混合への移行を単抗原なしで行うには、OPVとの併存時期を設けざるを得ないのではないかと考えている。その際両製品のリスクの相違を国民がアクセプトしてくれるかどうかの問題が残るのではないかと考えている。あるいは予防接種行政の運用で支障なく移行できるかということになるが。
- ⑥ DPT-IPVの切りかえ時には、OPVを未接種者への接種呼びかけという対応になるのではないかと考えている。OPVよりIPVの方がいいという選択をされた場合、IPV単抗原に対する需要が生じる可能性はあるが、今の状況では、MR移行期と同様な施策をとる方針になるのではないかと考えている。
- ⑦ このワクチンも早期開発が求められながら、開発見通しが不透明で、ポリオ対策が立てられない。とにかく早期に開発をするとともに、四種混合による予防接種行政の運用で支障なく移行できるか結核感染症課でもシミュレーションしてもらった必要がある。

## 2. DT（2期）ワクチンについて（百日せき追加接種の必要性について）

### （1）成人百日せきの発生状況と海外でのワクチン接種について

わが国での定点当たり百日せき患者報告数は、1982年以降確実に減っているが、15歳以上の患者が2002年ぐらいから徐々に増加傾向。特に、2007年は全体で約30%を20歳以上で占め、百日せき患者の分布年齢に変化が見られている。小児科定点では成人例がスクリーニングされないため、これを正確に把握するためには小児科の5類の定点把握疾患であるところを、内科を含めたサーベイランスが必要となるが、それによらねば、実際に2期において、どのようなワクチンが本当に必要なのかが疾病負担に基づいた正確な評価が困難。

海外では、例えばアメリカで唯一ワクチン対象疾患でふえているのは百日せきであり、各国の百日せきワクチンの追加接種は、フランスが先進国で一番早く思春期にDPTワクチンを導入し、11歳から13歳にIPVを含めたDPT-IPV、あるいは、思春期・成人用のジフテリアの抗原量を減らしたTdap-IPVを98年から導入。ドイツも9歳から17歳にTdapあるいはTdap-IPVの接種を実施。カナダが13歳から16歳、アメリカが11歳から18歳に対し2006年からTdapを導入。このような海外での成人百日せき対策の考え方として、CDCではワクチンを接種した思春期・成人を百日せきから防ぐことに加え、その人たちが他の集団への感染源にならないことが二次目的とされている。また、米国では19歳以上の成人に対しても、10年ごとTdを勧奨していたところ、2006年からTdに代えてTdap接種をしてもいいのではないかと改められている。世界全体では、Tdapワクチンはヨーロッパ15カ国、アメリカ8カ国、アジア、オセアニア9カ国で予防接種に使用されている。

### （2）わが国における成人用百日せきワクチン開発について

諸外国の百日せき流行状況と予防接種施策を見る限り、わが国もいずれ成人百日せき対策は必要で、ワクチン開発期間も考慮して具体的検討を開始すべきである。TDにかわっ

てTdap、DTaPの必要性や、日本で開発したDTaPを0.5mLで思春期・成人用に接種するのか、あるいは0.1mLに減量するのか、あるいは抗原量を調整して0.5mLで統一するのか、海外で使われているTdapを導入するのか、今後開発されるDPT-IPVを利用するかなどが検討課題。

必要なワクチン開発には一定の時間を要することから、成人百日せきに対して、感染症対策として基本的な戦略・対策を確立し、それに必要などのようなワクチンを開発していくべきか、製造販売業者や医薬品医療機器総合機構や感染研や学会などで、基本的な戦略をさらに具体的に発展させていける体制が必要。

### (3) 議論

- ① 思春期・成人を対象に3種混合を接種する場合、ジフテリア投与量を減らす必要があるかどうかにかかってくる。ジフテリアの過剰免疫による副反応の問題から、DTワクチン接種時のジフテリア抗原量を減らしているが、実際にDPTワクチンを思春期層に対し、0.1mL接種を行った際には、副反応は乳幼児のDPT0.5mL接種と変わらないかむしろ少なく、成人で過剰免疫による副反応が強くなるという結果は出なかった。過去のジフテリアの過剰免疫は、ジフテリアトキソイドの精製工程で残留した夾雑物のためとも言われており、現在の日本のDPTの精製度の向上で、そういった副反応がないのではないかと。
- ② 百日せきが成人の慢性咳その原因というのは最近認識されたこと。正確なデータを出すには血清診断の必要があるとともに、成人の疫学的データは、ワクチン導入の重要データになる可能性もあり、呼吸器学会等との学会レベルでの連携・対応が必要であるが、感染症情報センターで以前麻しんで実施していた研究班レベルでの全数報告の準備を学会等とも調整して実施しているところ。
- ③ 必要なのは、百日せきに対する感染症対策戦略。現在、日本は感染時に重症化する子供の感染防止を主たる目的としているが、現行のままか、海外のように百日せき菌を減らす方向かを決定すれば、自動的に二期接種に用いるワクチンが決まってくるので、感染症対策として検討する場を設けるべき。これが決まればワクチン開発も進むのではないかと。
- ④ 昨年の大学での流行の際、感染研で詳細な疫学調査を実施し、ワクチン接種歴は不明なことが多いが、その中でもワクチン接種者で発症が認められた。これらにより成人での流行は十分な情報が蓄積しているのではないかと。DPTワクチンの0.5mL接種で過剰免疫による副反応が見られないなら、二期のDTをDPTに変える方向で検討を進めるべきではないかと。
- ⑤ 昨年の成人集団発生例でも、無症状者の2～3割でPCR法で検出される。無症状でも保菌者が多くいるとすると、リザーバーをなくす努力をすべきではないのか。
- ⑥ 学会主導でのアピールなどを考えないと、企業やこの委員会では、感染症対策のストラテジー立案は困難。小児科学会や例えばワクチン学会などで検討しぜひアピールしていくべき。

## 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

### (1) 外資系企業からのヒアリング

- ① 外資系企業による日本におけるインフルエンザワクチン開発について  
外資系企業3社における、新たな季節性インフルエンザワクチンについて、現在開発中

の製品等は次のとおり。

- 1) サノフィアベンティス（ワクチン部門サノフィパスツール）
  - i) 皮内投与ワクチン。非常に薄い真皮に投与して免疫応答をさせることにより抗原量を減らすことができる。2008年1月にヨーロッパで承認。2009年米国申請予定。
  - ii) 細胞培養ワクチン。PERC6細胞を用いた細胞培養ワクチン。発育鶏卵が不要となり、卵アレルギーの心配もなくなる。米国で2010年申請予定。
  - iii) パンデミックワクチン。新規のアジュバントを用い、抗原量を減らせることからパンデミックワクチンを短期間大量に必要とする際に有用。開発段階であるが実績があがっている。
- 2) グラクソ・スミスクライン
  - i) 細胞培養インフルエンザワクチン。現在前臨床試験の段階。
  - ii) 改良インフルエンザワクチン。新規アジュバントを使用した、主に高齢者用の新型ワクチンで、現在フェーズⅢ。
- 3) ノバルティス
  - i) MDCK細胞による細胞培養インフルエンザワクチン。2007年にヨーロッパで承認。米国は本年申請予定。
  - ii) 新規アジュバントインフルエンザワクチン。オーストリアのインターセル社との共同開発により、ヨーロッパでフェーズⅠ。

これらのワクチンについて、既に欧米の一部で開発を終えた製品もあるが、今後、通常の医薬品と同様に、日米欧同時開発を想定した上で課題を検討。

主な課題として2点、

- ・臨床開発及び薬事のガイドライン
- ・製品規格

その他接種方法や特に小児の接種量についても異なるところ。

開発ガイドラインがあれば、新規ワクチンを日本に導入する場合、成功確率や開発経費の見積もり等々に指標になり、投資対効果が計算しやすくなる。また、規格の件では、例えばヨーロッパではPHテストがなく、マウスの体重減少試験が廃止されている。欧米では廃止されているモルモットやマウスを使用した毒性試験等々がまだ日本で求められている点。これを合わせるといふより、どういう試験どういう規格がいいのか意見交換ができる場ができないか検討している。

外資系企業としても新しいワクチンを日本で利用できるよう、今後広くいろいろな課題または検討事項を厚生労働省、国立感染症研究所、小児科医師、国内ワクチン企業含め、一緒に検討できる定期的な場や会の設立を要望している。

## ②議論

- 1) 例えば新型インフルエンザワクチン開発でも、EMEAのガイドラインを参考に開発をし、PMDAの方も審査をしていたのではないかと。現状からは外資系企業の主張ほど日本独自の審査をしている印象は受けない。
- 2) 日本でワクチンのフェーズⅢを決定をする際、臨床試験などの必要な投資規模を見積もることが難しく、企業の投資判断が一般の医薬品より困難であるのは事実。
- 3) 開発に必要な試験規模は機構相談などにより解決できるのではないかと。
- 4) 基本的に国内ワクチン株選定はWHO推奨を基に検討されるものの、最終的には国内サーベイランス結果も踏まえ決定されるため、外資系企業においては、国内向け製造体制の整備などについて議論・検討が必要ではないかと。
- 5) 日本は国内である程度生産供給体制があるために、海外から持ってくる場合、すべ

てを輸入調達によらざるを得ない国と比較して、国内既存品と同等以上である必要があるなど、世界でおおよそ流通しているからだけでは薬事承認はなかなか困難ではないか。一方で、魅力的なワクチンが海外で使用されている、あるいはされつつあり、外資系企業もどこかでリスクをとりながら日本国内向けの開発に踏み切る必要があるのではないか。

## (2) 国内企業からのヒアリング

### ① 現状と小児に対する状況

現在、シーズナルのHAワクチンは一定の評価を受け、ここ10年の間に接種数は飛躍的に増加。一方でより効果の高いワクチンを求める声も強い。また、小児領域でも接種数は増加しており、これまで主に厚生労働科学研究により臨床研究がなされている<sup>1)</sup><sup>2)</sup>が、有効性に関する明確なエビデンスは余り蓄積が進んでいない。特に、我が国では小児の接種量は外国と比較して非常に複雑で、その用法・用量に関してもエビデンスが十分でないという状況があり、厚生労働科学研究の中でも検討されているところ。自然感染あるいはワクチン接種の経験がない低年齢層の小児においては、現行のHAワクチンも改良の余地があると企業も認識している。

### ② 細胞培養インフルエンザワクチン

今後、有効なワクチンをつくっていくために改良する基礎の一つが細胞培養技術。現行の発育鶏卵培養ワクチンに比べ、次のような利点があると考えられている。

- 1) 卵への馴化が必要ではなく、臨床サンプルと近い抗原性が維持され、より高い効果が期待できる。
- 2) 卵アレルギー患者にも使用できる。
- 3) パンデミックワクチンへの応用として、鶏卵を使用しないことから安定した生産が可能。

以上のような優位性を持つ細胞培養由来のインフルエンザワクチンに関して、世界的にもその方向で進んでいることから国内メーカーも現在開発を行っている。現在、国内4メーカーは、MDCK細胞を利用してウイルスの増殖性を確認したり、ウイルスの精製、試作ワクチン製造等々の基礎的あるいは非臨床試験の準備を進めているが、欧州では3つのメーカーが既に承認を得ている。実用化のためには、毎年、ワクチン株が変わり得るため、限られた期間内に確実にワクチンが生産できる汎用性のある高度な製造方法の確立や、鶏卵ワクチンと比較して、生産コスト、品質、有効性、安全性、安定性などが同等であり、さらに投資回収を行えるだけの付加価値の見通しがつくことが開発としては重要。

現在まで、各所社限られた経営資源を主にパンデミックワクチン開発に優先して振り向けてきたが、開発めどがついてきており、今後細胞培養ワクチンの開発の加速を考えている。

課題としては、細胞培養ワクチン製造のためのウイルス株確保の仕組みづくりへの感染研、大学等の研究機関の関与や、細胞培養インフルエンザワクチンの臨床開発や非臨床試験における腫瘍原性等の評価等に関するガイドラインの整備。そのための規制当局との議論等がある。

また、メーカーの立場としては、細胞培養については多大な開発投資が必要であることから、回収を考えて、季節性ワクチンの開発を優先させ、その上で季節性ワクチンの技術と設備をパンデミックに使うという方向で考えている。

そのような中で新型インフルエンザワクチン開発を進めるために、米国は、米国内に細

胞培養の工場をつくるということを表明したメーカーに大きな金銭的な補助を実施している。

国内企業としては、細胞培養ワクチン開発を推進することを考えているが、高度な製造技術の確立、臨床開発、安定供給を可能とする生産設備の建設等への経営資源の投入など、問題をどのように解決していくか、産官で協議を行いたい。

### ③議論

- 1) インフルエンザワクチンの小児に対する研究は12年度ぐらいから始められており、それによれば1～5歳の有効率が22から38%<sup>3)</sup>。世界的にも40%弱程度が5歳未満の小児の有効率。現行のワクチンではプライミング効果が弱いから有効率が低いのではないかと予測されており、海外での3歳未満を0.25mL、それ以上を0.5mLというような海外に準じた用量設定の必要性が現在検討されている。
- 2) インフルエンザワクチン生産基盤となる細胞については、メーカー間で協力して開発しないと、各社で別々に開発するのは非常に困難ではないのか。
- 3) 現在、国内各社が研究開発を行っているものも、特許的な背景があったり、あるいは、特許化を目指すものであったり、新しい技術として知的財産と位置づけられるため、各社共有するというのは困難。
- 4) 各社取組を統一するほうが開発しやすいという意見もあり、感染研などで統一的に技術的なことを考慮しながら、行政も一緒に決めていくということはあるのではないか。
- 5) MDCKの問題でコンピートしているような状況ではなく、HAがいいのか、全粒子がよいのか、ワクチンそのもののデザインの課題などもあるわけで、細胞選定で時間やリソースを消費するべきでない。
- 6) 現在企業で研究開発中の細胞は既に非常に育種された細胞で、改めて細胞バンク等から共通的な細胞を見いだすことのほうが困難であり時間とコストを浪費するのではないか。
- 7) 細胞培養の場合、細胞由来たんぱく質の精製の問題があり、欧米に比してタンパク精製に厳しい日本の審査基準ではこの解決も大きな問題で、アジュバント、あるいはサブユニットワクチンというワクチンのデザインも検討する必要がある。
- 8) 季節性インフルエンザワクチンは現在日本で最も販売されている国内ワクチン産業の基盤であり、また、危機管理の面からも、新型とシーズナルは一体の関係にある。危機管理の面からも、ワクチン産業の基盤であることから、インフルエンザワクチンについて、よりよいワクチンを世界に遅れることなく開発していける環境づくりは重要。

## 4. A型肝炎ワクチンの小児用法用量開発について

### (1) 現状

A型肝炎ワクチンの小児適用拡大については、1994年に一変申請を行い、その後に調査会等を経て2002年に専門協議開催予定が開催されず、現在まで至っている。

企業側で考えている審査上の主要な論点は次のとおり。

- ・ 治験の質の問題による評価対象例の減少。全例で303例あったものが、GCP適格症例では安全性で138例、有効性で114例になってしまっており接種用量の設定上の根拠に課題が生じている。
- ・ 臨床試験で使用したロット間の差について、臨床試験を3社共同で行っていたため、それぞれの力価に1.6から4.0まで差が見られている。しかしながらロット間の力価の高低と抗体価は必ずしも相関せず、ロット間の力価を一定に保持することも困難であるため、

接種用量差のみで考慮することが妥当と考えている。

これらの論点はあるが、企業側では1歳から16歳未満の小児へも成人と同じく0.5mL (0.5 μg) /回投与が効果的であると判断している。

今後の方向性と考えられる懸案事項は次のとおり。

- ・ 承認審査が平成14年以降に全く進展していない。
- ・ 現体制から他案件が優先されていると推測しているが、本剤の審査再開見通し、小児用量設定の問題、既に申請してから13年以上経過しており、現行水準の審査に耐えるデータといえるのか等々が問題。

一方で、現状16歳以上の成人領域にしか適応がなく、小児は適応外使用による医師の判断での接種が行われている。また、ワクチン以外ではヒト免疫グロブリンによる予防しか選択肢がなく、今後、医薬品機構とも相談し、小児に使用できる方向に持っていきたいと考えている。

## (2) 議論

- ① 日本のガンマグロブリンにおいて、現在、日本の60歳より下の年代ではほとんどA型肝炎の抗体がないので、そういう点からガンマグロブリンによるA型肝炎予防効果が十分でなくなる可能性があり、だからワクチンが必要だということになれば小児用のワクチンの必要性の議論が進みやすいのではないか。
- ② 実際の臨床現場では、小児への接種はかなり実施されており、0.5mL接種でも大きな副反応はみられていない。
- ③ 実質的には接種されている現状はあり、それらをデータにするという方法も、審査にプラスになるのであれば、現場も協力すると考えられる。
- ④ ニーズ、必要性は検討しなければならないが、現状1社で数百例ぐらいの臨床試験のやり直しとなるとかなり厳しい状況にある。

## 5. コレラワクチンの供給中止について

### (1) 製造中止の見通しについて

全菌体型のいわゆる不活化ワクチンとして、昭和24年に製造許可され、半世紀以上にわたり販売を継続。戦後間もない時期における衛生状況下では非常に重要なワクチンであったと思われるが、現在までにほとんどの企業で製造中止、平成13年以降、北里研究所だけが製造販売を継続していた。このような状況で、この全菌体型のワクチンの使用は多分世界中でも日本だけでとなっていると考えられるが、次の理由から、製造中止の予定をしているところ。

- ① 国家備蓄に関し、およそこの10年、緊急にワクチンを接種したケースがない。
- ② 現在のコレラの治療方針について、基本的には経口または点滴で水分と電解質を補い、並行して抗生物質による抗菌治療を実施するとされており、以上の併用治療により、大体死亡率は0.001%以下であるとされており、医療環境の整った国で本ワクチンの必要性は極めて低くなっている。
- ③ WHOにおいても1973年から旅行者に対してコレラワクチンの予防接種は要求をしないことと方針が変更され、2005年、インターナショナル・ヘルス・レギュレーション (IHR) からコレラワクチンは外され、また、現行タイプのワクチン接種は推奨していない。
- ④ 製造工程において力価試験を実施する際使用するムチンの在庫がまもなく無くなるとともに、現在、力価試験に適切なムチンを追加的に入手できず、国立感染症研究所の関係者とも協議したが、この解決策がない状況。