

第22回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会

2019(令和元)年12月25日

資料
2-1

第35回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会

2019(令和元)年11月8日

資料
3-2

ワクチンの安定供給について



各ワクチンの年間生産量と接種人数等

対象疾患	製造販売業者	年間生産量(2017年)	定期接種実施者数(接種率)
ジフテリア・百日せき・急性灰白髄炎(ポリオ)・破傷風	第一三共、KMB、 阪大微研	約1,500L(セービン株) 約820L(ソークワクチン) (約116万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1～3回 約95～96万人(98%) 追加 約100万人(101%)
麻しん・風しん	第一三共、武田 薬品、阪大微研	約250万人分(約125万人相当※) ※ 1人2回として換算	1期、2期 約96～99万人(93～96%)
日本脳炎	KMB、阪大微研	約490万人分(約122万人相当※) ※ 1人4回として換算	1期初回(1回) 約120万人(122%) 1期初回(2回) 約120万人(120%) 1期追加 約110万人(111%) 2期 約100万人(93%)
結核(BCG)	日本BCG	約180L(約120万人分相当※) ※ 1回0.15mL、1人1回として換算	約97万人(101%)
Hib感染症	サノフィ	約1,600L(約80万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1～3回 約94～95万人(98～99%) 追加 約97万人(97%)
小児の肺炎球菌 感染症	ファイザー	約2,000L(約100万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1～3回 約94～95万人(98～99%) 追加 約96万人(97%)
ヒトパピローマウイルス 感染症	MSD、GSK	約4L(2価)、約120L(4価) (約8万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人3回として換算	1～3回 約2～3千人(0.3～1%)
痘そう	省略	省略	省略
水痘	阪大微研	約260万人分(約130万人相当※) ※ 1人2回として換算	1回、2回 約88～97万人(90～98%)
B型肝炎	KMB、MSD	約1,500L(約200万人相当※) ※ 1回0.25mL、1人3回として換算	1～3回 約94～96万人(98～100%)

注) 年間生産量は製造販売業者が1年間に製造又は輸入をした量。前年の生産量に応じて年次変動があることに留意が必要。

【出典】2018(平成30年)ワクチンの基礎(一般社団法人日本ワクチン産業協会) ただし、年間生産量の()内の記載は厚生労働省健康局で追記
定期の予防接種実施者数(厚生労働省) <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>

各ワクチンの年間製造量と接種人数等

【**B**類疾病】

対象疾患	製造販売業者	年間生産量(2017年)	定期接種実施者数(接種率)
インフルエンザ	第一三共、KMB、 阪大微研、デンカ 生研	約26,000L(約5,200万回相当※) ※1回0.5mLとして換算	約1,700万人(49%) (定期接種の対象は高齢者に限る)
高齢者の肺炎球菌感染症	MSD	約2,000L(約400万人相当※) ※1回0.5mL、1人1回として換算	約270万人(33%) (定期接種の対象は高齢者に限る)

注)年間生産量は製造販売業者が1年間に製造又は輸入をした量。前年の生産量に応じて年次変動があることに留意が必要。

【出典】2018(平成30年)ワクチンの基礎(一般社団法人日本ワクチン産業協会) ただし、年間生産量の()内の記載は厚生労働省健康局で追記
定期の予防接種実施者数(厚生労働省) <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>

<留意事項>

定期接種によるワクチンの使用だけでなく、予防接種法に基づかない接種(任意接種)によるワクチンの使用もある。

ワクチンの供給・予防接種の実施における関係者

いわゆるワクチンメーカー

日本ワクチン産業協会
日本製薬工業協会
PhRMA EFPIA

製造業者
ワクチンの実製造・工場管理等

製造販売業者
国内市場に流通させる全責任者
新しいワクチンの研究開発・治験等

販売会社(販社)
卸との価格交渉、販売量の調整等を行う
製造販売業者のビジネスパートナー

卸連 (全国)
卸組合 (都道府県)

卸売販売業者
医療機関への物販・注文の受付・価格交渉等

予防接種の実施

日本医師会
市区医師会

市区町村・医療機関

対象者・保護者

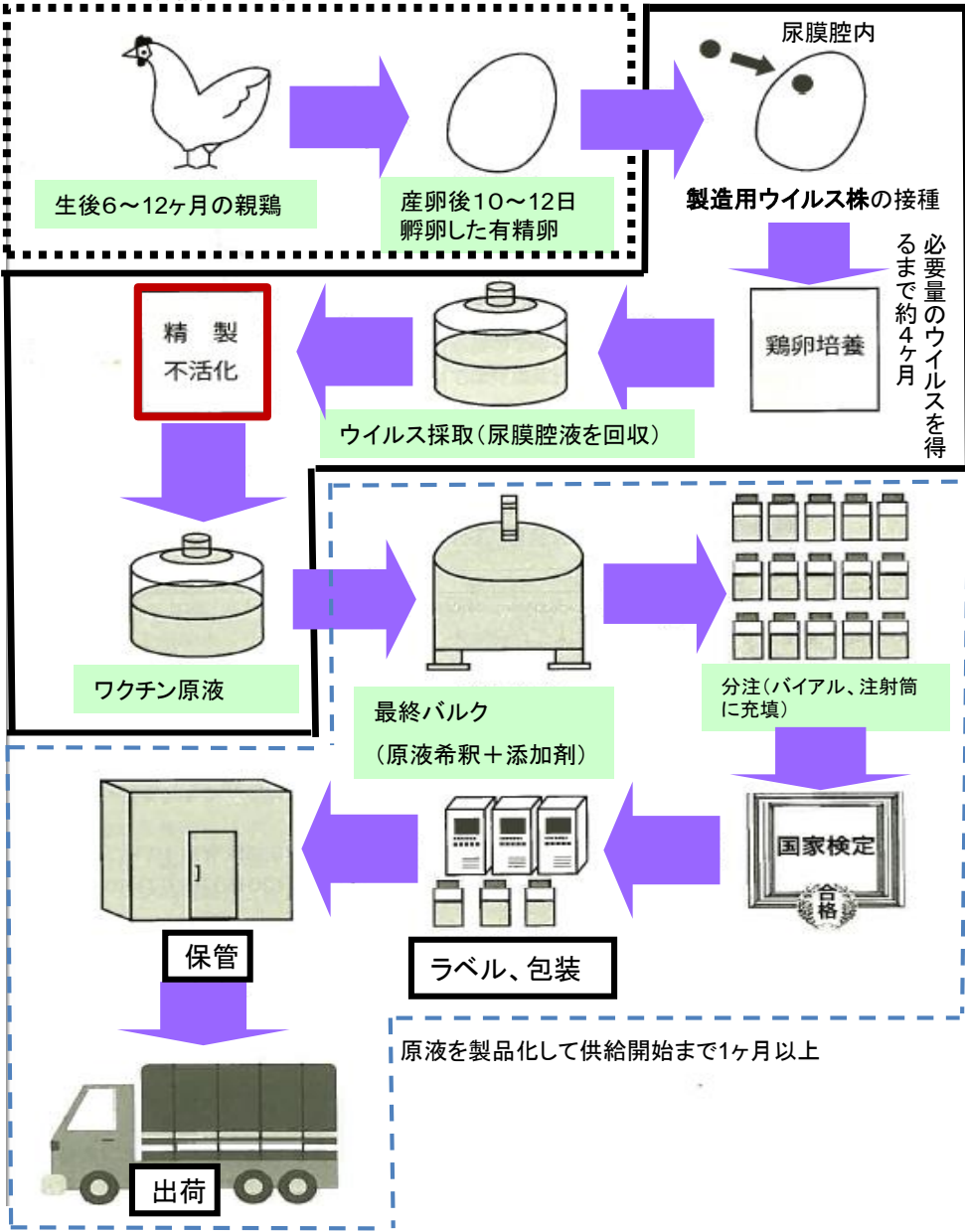
不活化ワクチン・生ワクチンの製造の流れ

出典：ワクチンの基礎2018

不活化ワクチン（インフルエンザワクチン）の製造の流れ

有精卵の確保に6ヶ月以上

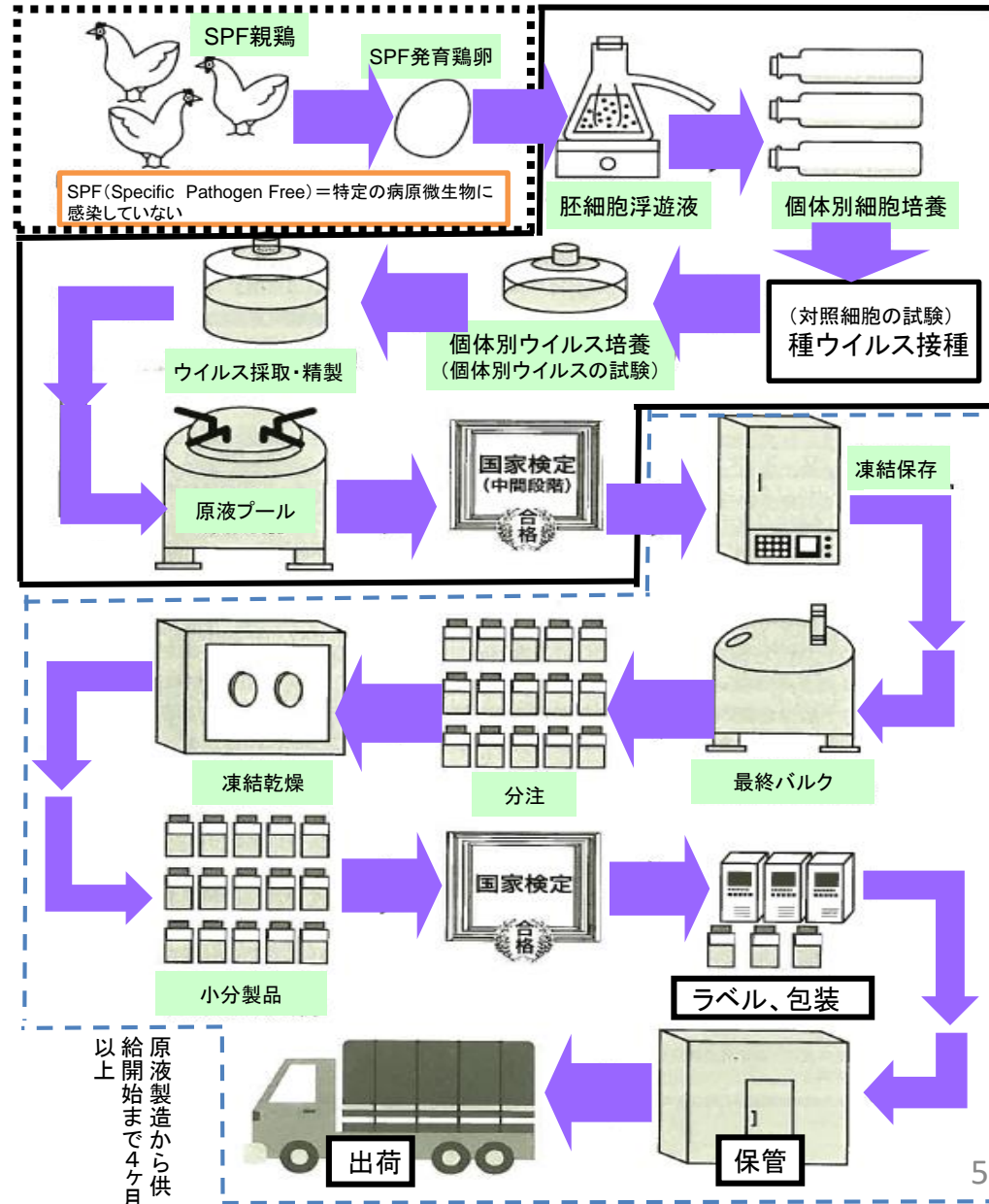
接種から原液製造まで約6ヶ月



生ワクチン(麻しんワクチン)の製造の流れ

SPF発育鶏卵の確保に1ヶ月以上

培養から原液製造まで約9~10ヶ月



ワクチンの需要と供給について

<主なリスク>

- 定期接種の需要の変動（日本脳炎ワクチン）
- 任意接種の需要の変動（MRワクチン）

<主なリスク>

- 天災等による供給の遅延・減少（熊本地震による影響）
- 個別事案による供給の遅延・減少（化血研への業務停止、MR、B肝ワクチン）



2015年
平成27年

- ① 北里第一三共(株)のMRワクチンを自主回収(2015.10月～)
- ② 化学及血清療法研究所に業務停止命令

2016年
平成28年

- ① 熊本地震によるB型肝炎ワクチン供給への影響(2016.4～9月)
- ② 熊本地震によるインフルエンザワクチンの供給への影響(2016年9～12月)
- ③ 麻しんの広域的発生によるMRワクチン供給への影響(2016年8月～2017年5月)

接種率の低下により
生じる問題を
懸念する意見も

2017年
平成29年

- ① 熊本地震による日本脳炎ワクチン供給への影響(2017年5月～2018年1月)
- ② 製造株の切替によるインフルエンザワクチン供給への影響(2017年9～12月)

2018年
平成30年

- ① 猛暑等によるインフルエンザワクチン供給への影響(2018年9～12月)
- ② 風しん患者数の増大及び追加的対策によるMRワクチン供給への影響(2018年9月～)

2019年
令和元年

- ① B型肝炎ワクチンが2020年夏頃以降、不足するおそれ。4/8、8/7流通部会で審議済み(2019年4月～)

注) 各事案について、通知発出等の初回対応の年月に応じて分類

供給の変動が定期接種の円滑な実施に影響したケース

北里第一三共（株）のMRワクチンの自主回収

- ・平成27年10月30日、北里第一三共（株）が製造販売するMRワクチンの力価が有効期間内に承認規格を下回る可能性があるため自主回収されることとなった。
- ・他社の増産等により対応。

熊本地震による影響

- ・平成28年4月に発生した熊本地震により、一般財団法人化学及血清療法研究所（化血研）が被災。
- ・設備は順次復旧したが、B型肝炎ワクチン及びインフルエンザHAワクチンについて、化血研製剤の供給に影響が生じた。
- ・B型肝炎ワクチンについては、同年10月から定期接種化がなされた。化血研製剤については、主として0.25mL製剤が流通する時期が生じる等したが、他社の増産等により対応。

MSD（株）のB型肝炎ワクチンの供給停止

- ・本年10月以降、MSD（株）のB型肝炎ワクチンの供給が継続できなくなる事態が発生。
- ・他社の増産等により対応中。

需要の変動が定期接種の円滑な実施に影響したケース

麻しんの広域的発生によるMRワクチンの供給への影響

- ・平成27年秋頃、MRワクチンの製造販売業者3社のうち、1社の製品が供給されない状況となり、2業者により必要なワクチン量を確保していた。
- ・平成28年8月下旬より、関西国際空港において麻しんの集団感染が発生したことなどにより、MRワクチンの接種希望者(任意接種の需要)が急増。
- ・麻しん・風しんの定期接種の円滑な実施に支障が生じた。

日本脳炎ワクチンの見込み以上の需要による影響

- ・日本脳炎ワクチンの製造販売業者はKMB(旧化血研)と阪大微研の2社。
- ・熊本地震により旧化血研の工場が被災したが、当初の被災状況では、安定供給が可能と化血研は判断していた。
- ・その後、化血研の想定を上回る需要が生じたこと*等から、供給が継続できなくなる事態が生じた。(平成29年5月に公表)

※ 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨の差し控えを行っていた間、接種できなかった者への救済措置として、平成23年5月以降、特例対象者への接種を実施したことに加え、北海道で定期接種化が行われるといった要素があった。

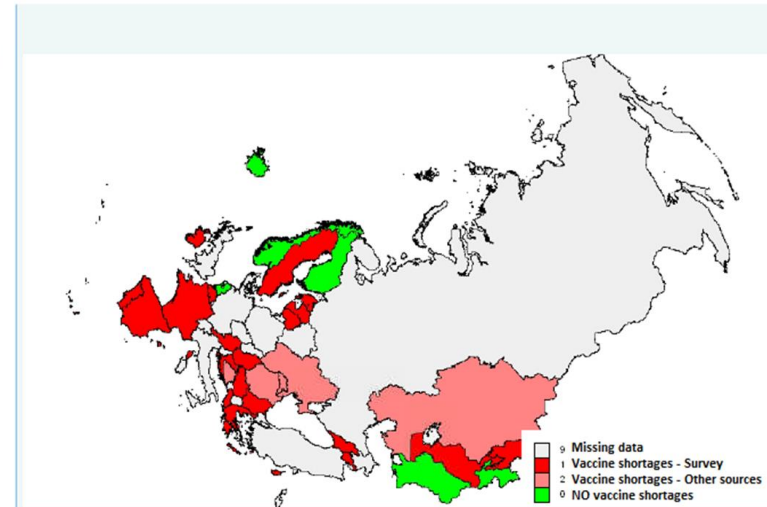
- ・日本脳炎ワクチンの定期接種の円滑な実施に支障が生じた。

安定供給にかかる海外の事例 その1

ヨーロッパにおいても、ワクチンの安定供給にかかる課題は存在する。

WHO European Region: Vaccine supply disruptions – 2015

- ✦ Supply shortage questionnaire (Sept)
 - ✦ Responding MS -33
 - ✦ Vaccine shortages - 22
- ✦ + Others known.... (min 6MS)
- ✦ + ETAGE (1 Oct-2015)
 - ✦ ...“Continuing efforts should be made to strengthen capacity for vaccine supply planning and procurement in the Region, and all countries should be encouraged to review their vaccine supply interruption contingency plans”.



**Vaccine supply disruptions in
28 / 53 Member States**

Source: WHO Europe supply shortage survey, Sep 2015

安定供給にかかる海外の事例 その2

米国においても、ワクチンの安定供給にかかる課題は存在する。

Current Vaccine Shortages & Delays

This web page contains the latest national information about vaccine supplies and provides guidance to healthcare providers who are facing vaccine shortages or delays.

***Note:** Only those vaccines included on the recommended childhood, adolescent, and adult immunization schedules for routine vaccination are included in this update.

Chart of Vaccines* in Delay or Shortage

National Vaccine Supply Shortages

Vaccine	Shortage	Temporary Change From Routine Recommendation
Diphtheria, Tetanus, & Pertussis (DTaP and Tdap)	No	
<i>Haemophilus influenzae</i> type B (Hib)	No	
Hepatitis A	See note ¹	
Hepatitis B	See note ²	2019 Pediatric Hepatitis B Vaccine Supply Update and Guidance Table [3 pages]
Human Papillomavirus (HPV)	No	
Inactivated Polio (IPV)	No	

Why are there vaccine shortages?

In the United States shortages of many vaccines in the recommended childhood immunization schedule occurred in the past. Some of these shortages were widespread while others were localized. Reasons for these shortages were multi-factorial and included companies leaving the vaccine market, manufacturing or production problems, and insufficient stockpiles. Consequently, some shortages were only specific to one manufacturer.

Shortages of several of these vaccines necessitated temporary changes in recommendations for their use. During that period, summary information about the shortages including projected duration and recommendations for temporary changes in the childhood immunization schedule were provided.

ワクチンの基本的な特徴について

特徴 その1 ワクチンの有効期間が短い

理由 タンパク質を主成分とする製剤なので、長時間が経過すると変性、凝集等をする。
⇒ 結果的に過剰に生産した場合、残された有効期間が短いため、廃棄リスクが高くなる。

特徴 その2 製造に長時間を要する

理由① ワクチンの製造工程には、有精卵や細胞等の中でウイルスを培養する等の工程の他に、培養した菌やウイルスを精製・不活化する等の複雑な工程があり、製造自体に長期間を要する。

理由② 無毒化や不活化が適切にできているか、想定どおり抗体が獲得されるか等をロット毎に確認する必要があるため、動物を用いた試験を製造中に実施している。

動物試験	有効性 安全性	品質 (製造ロット毎)
ワクチン	必要	必要
錠剤	必要	不要

バイオセーフティへの
配慮も必要



理由③ 出荷前に国家検定による品質のダブルチェックを受ける必要。

特徴 その3 不足した場合の代替措置が困難

(例) セファゾリン(抗菌薬)の供給低下の経緯

2018年末頃	セファゾリンの後発医薬品を製造販売する一つのメーカーである日医工において、海外企業から輸入しているセファゾリン原薬に異物混入が認められ、原薬出発物質の製造停止等が重なり、セファゾリンの生産に支障が生じた。
2019年2月	日医工から採用全医療機関に対し供給停止の案内を開始
2019年3月	厚生労働省からセファゾリン代替薬リストを周知

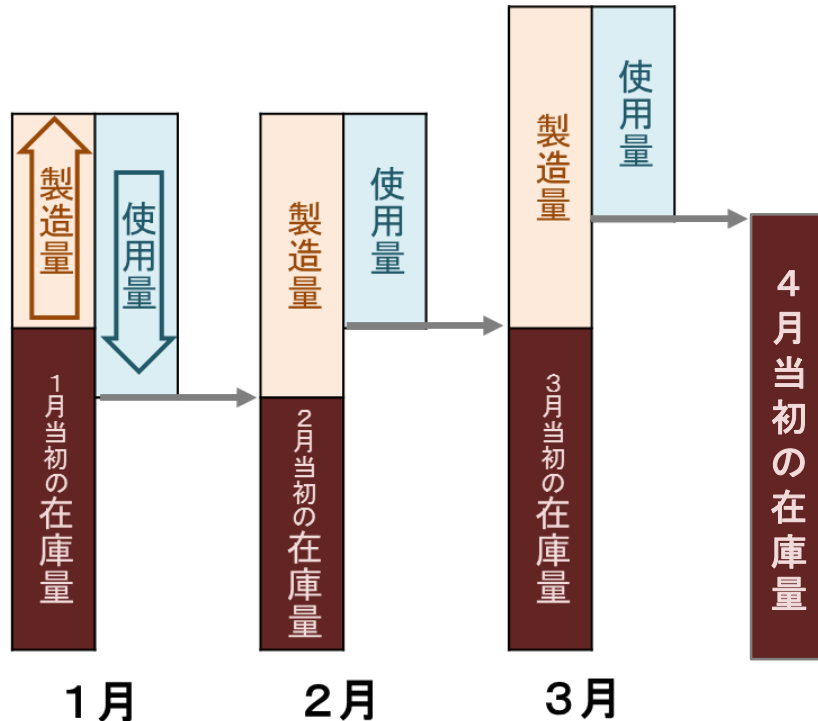
ワクチンでは『代替』の方法がない

安定供給上の問題（ワクチン不足）の発生について

基本的なイメージ

- 1月は 製造量 < 消費量 ⇒ 在庫量は減少
- 2月、3月は 製造量 > 消費量 ⇒ 在庫量は増加

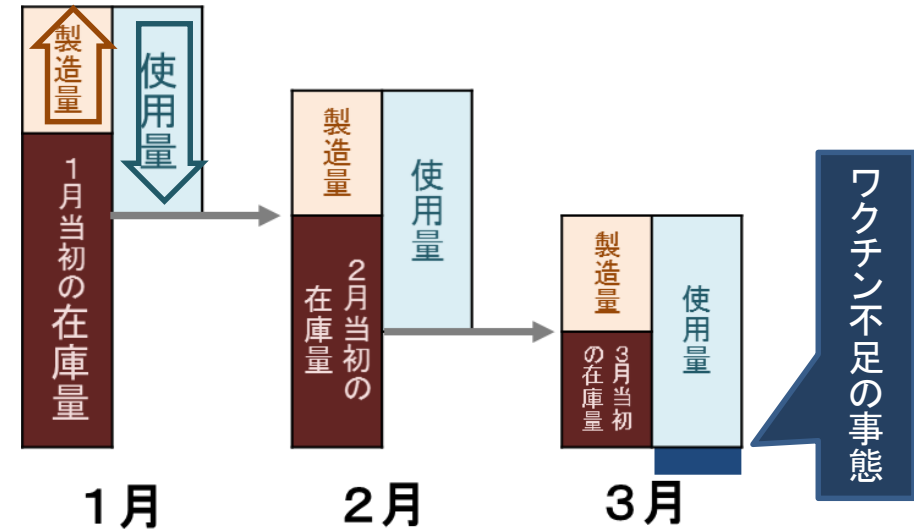
製造量(供給)と使用量(需要)のバランスが崩れなければ、安定的な供給が実現



ワクチン不足が生じるイメージ

- 何らかの理由により
- 1月以降、製造量 < 消費量 ⇒ 在庫量は減少
- ⇒ 3月には、需要(使用量)を満たせず、問題が表在化。
- ⇒ 4月以降、問題が深刻化する。

製造量(供給)が使用量(需要)を下回り、需給バランスが崩れてワクチン不足が発生

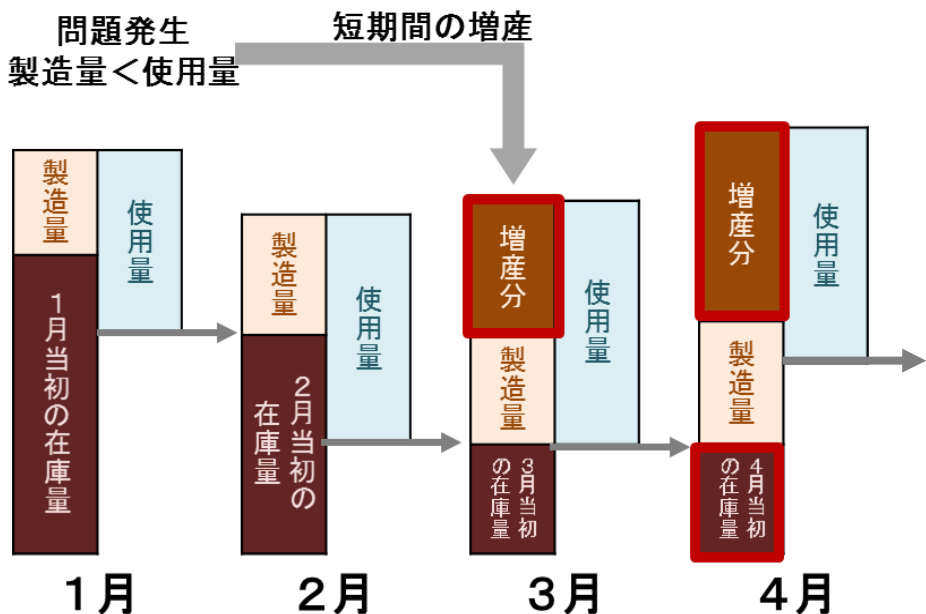


リスクを回避・軽減するための対応策（例）

対応策 その1

速やかな増産を実現する

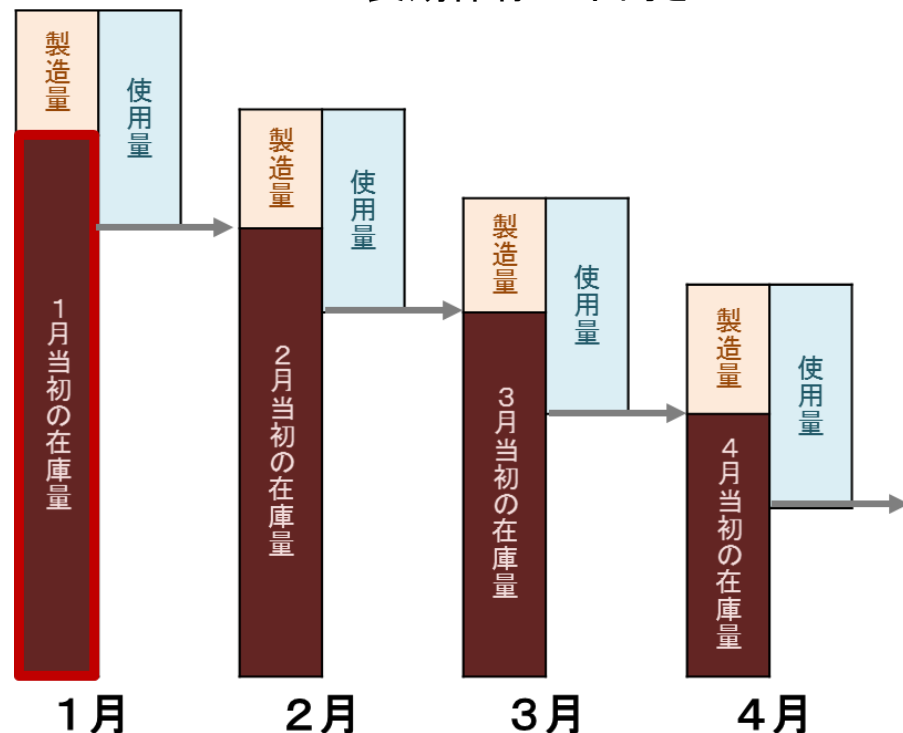
【課題】ワクチンの製造には長時間を要する



対応策 その2

予め在庫を多く確保しておく

【課題】ワクチンの有効期間は長くない、長期保存に不向き



対応策 その3

(複数社が供給するワクチンについて、)企業間の調整を充実させる。
(いつまでに、何本の増産が必要といった調整)

ワクチンの主な製造工程について

生ワクチン(麻しんワクチン)の製造の流れ

SPF発育鶏卵の確保に1ヶ月以上

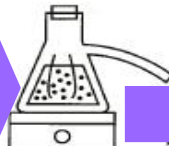
培養から原液製造まで約9~10ヶ月



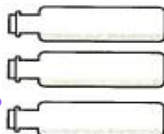
SPF親鶏

SPF発育鶏卵

SPF (Specific Pathogen Free) = 特定の病原微生物に感染していない



胚細胞浮遊液



個別細胞培養

(対照細胞の試験)
種ウイルス接種

個別ウイルス培養
(個別ウイルスの試験)

ウイルス採取・精製

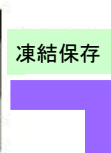


原液プール

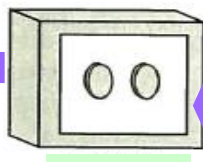


国家検定
(中間段階)

合格



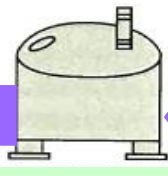
凍結保存



凍結乾燥



分注



最終バルク



小分製品



国家検定

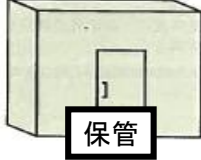
合格



ラベル、包装



出荷



保管

原液製造から供給開始まで4ヶ月以上

主な製造工程

||

原液の製造工程
(ウイルスの培養、精製等)

+

小分け製品への製剤化工程
(分注、凍結乾燥等)

+

原液や小分け製品の品質確認
(自家試験、国家検定)

+

最終製品化の工程
(ラベルの貼付、包装等)

速やかな増産の実現について その1

主な製造工程

||

原液の製造工程
(ウイルスの培養、精製等)

+

小分け製品への製剤化工程
(分注、凍結乾燥等)

+

原液や小分け製品の品質確認
(自家試験、国家検定)

+

最終製品化の工程
(ラベルの貼付、包装等)

原液の確保(平時からの備蓄)

<原液製造の特徴>

- (1) 原薬の製造には、培養、精製、無毒化、不活化等の工程の他に、想定どおり抗体が獲得されるか等をロット毎に動物試験等で確認する必要があるため、一般的に、原液製造以降の工程よりも長時間を要する。
- (2) この特徴を踏まえ、製造済みの原液の備蓄量を増やし、原液製造に要する時間を省略することで、緊急増産を要する事態等に平時から備える対応が考えられる。

<主なポイント>

- (1) 原液にも有効期限があるため、原液の備蓄量を増やすことに伴って、廃棄リスクも増大する。
- (2) 例えば、原液の有効期限を延長するといった対応の検討を求める意見がある。

一方で、有効期限が2年の原液を3年にするには、データ収集に3年以上を要するように、必要なデータの収集に長時間を要するとの意見もある。

速やかな増産の実現について その2

主な製造工程

||

原液の製造工程
(ウイルスの培養、精製等)

+

小分け製品への製剤化工程
(分注、凍結乾燥等)

+

原液や小分け製品の品質確認
(自家試験、国家検定)

+

最終製品化の工程
(ラベルの貼付、包装等)

製剤化・最終製品化の生産性(製造速度)の向上

<製剤化・最終製品化の特徴>

- (1) 原液を製剤化・最終製品化するまでに、バイアルやシリンジへの充填、凍結乾燥、異物の有無の検品(目視検査)、包装等に一定の時間を要する。
- (2) 製剤化・最終製品化には、原液の他、①バイアル、ラベル、シリンジ等の資材の準備、②充填、凍結乾燥に要する機械の確保、③検品(目視検査)等の人員の確保等が必要。

<主なポイント>

- (1) 緊急増産が必要になっても、例えば、凍結乾燥機の速度や目視検査に要する人員の確保が律速となり、速やかな増産を実現できない場合がある。
一方、緊急増産を前提として、余剰な機械や人員を確保することは、製造原価の上昇につながる可能性がある。
- (2) 特に、人員の確保については、社内基準を満たす者がワクチン製造に関与することが一般的であり、社内訓練等に一定の時間を要することや、そもそも、労働人口が減っている中で急な人員の確保は困難といった意見がある。16

速やかな増産の実現について その3

主な製造工程

||

原液の製造工程
(ウイルスの培養、精製等)

+

小分け製品への製剤化工程
(分注、凍結乾燥等)

+

原液や小分け製品の品質確認
(自家試験、国家検定)

+

最終製品化の工程
(ラベルの貼付、包装等)

品質の確認やその後に要する期間の短縮

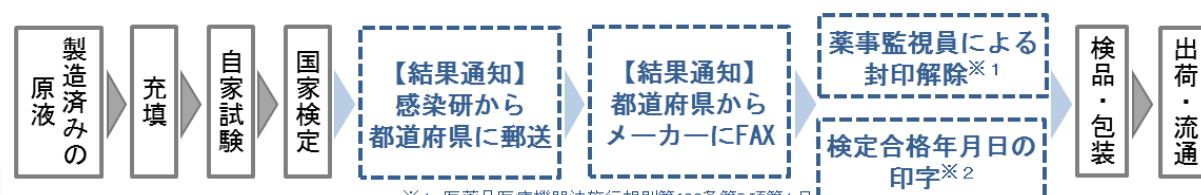
＜ワクチンの品質確認の特徴＞

(1) 製剤化したワクチンを出荷する前には、自家試験や国家検定での品質確認が必要。

＜主なポイント＞

(1) 標準事務処理期間を除いて、国家検定の合格日の見込みが予想できないため、企業努力だけで期間の短縮を行えない事情もある。

- ・薬事監視員(都道府県職員)による解封のための日程を調整することが必要
- ・印字、包装等の国家検定後の製造工程に要する資材・人員・機械を調整することが必要



※1 医薬品医療機器法施行規則第199条第3項第1号

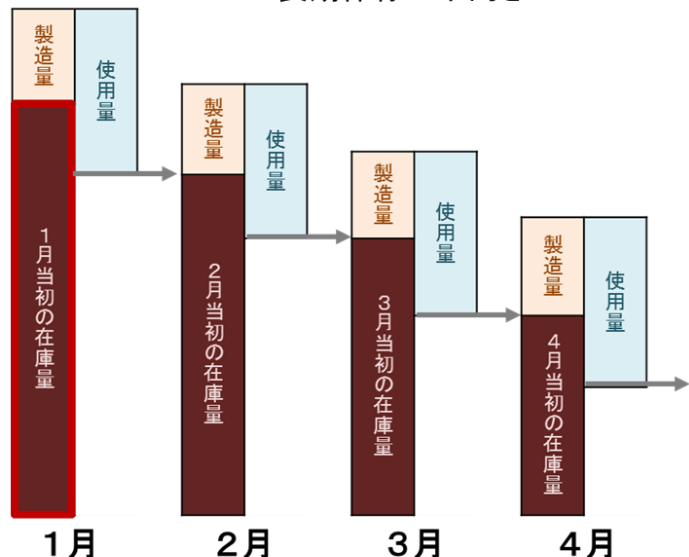
※2 医薬品医療機器法施行規則第201条第1項

ワクチンの備蓄量の増大について

対応策 その2

予め在庫を多く確保しておく

【課題】ワクチンの有効期間は長くない、長期保存に不向き



<ワクチンの備蓄にかかる特徴>

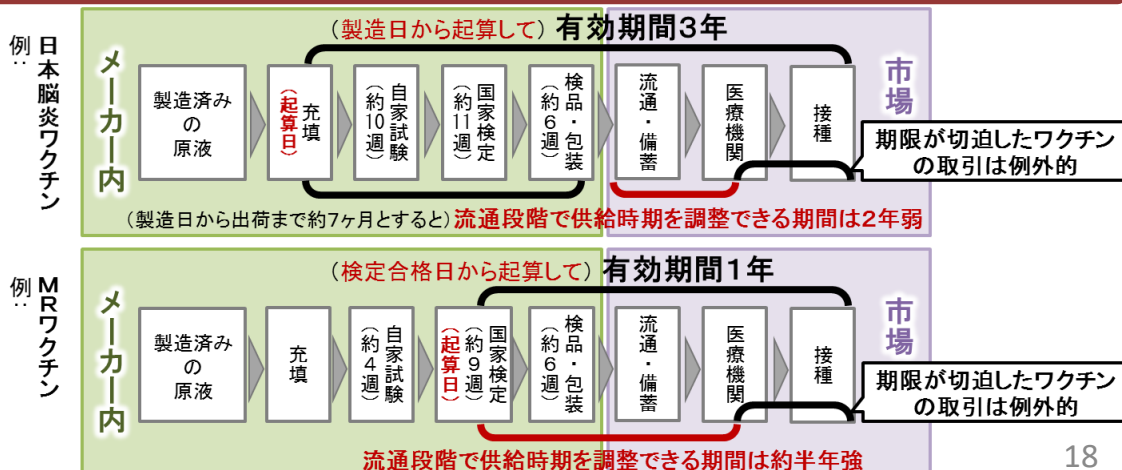
- (1) 現在、ワクチンメーカーや卸売販売業者で所有するワクチン(いわゆる流通備蓄)は概ね2カ月分。
- (2) ワクチン(最終製品)の有効期間は長くない、備蓄量を増やすと廃棄リスクも増大する。(長期保存に不向き)
- (3) また、ワクチンを購入する医療機関では、使用期限が切迫したワクチンの取引を行うのは例外的。

<主なポイント>

- (1) 製造量や時期については、一義的には、ワクチンメーカーで決定されており、現状のままでは、積極的に在庫量を増大させるインセンティブは生じていない。
- (2) 国家備蓄として、一定量のワクチンを国で買い上げて需要の増大に備えること等を求める意見がある。

<米国の例>

- 両親等に経済的な余裕がない子ども(メディケイドの対象者、無保険者等)に対して、ACIPが推奨するワクチンを無料で受けられる Vaccines For Childrenというプログラムが存在する。
- そのプログラムでは、米国疾病予防管理センター(CDC)がワクチンを割引価格で購入し、6ヶ月分のワクチンを備蓄している。



複数社が供給するワクチンの企業間の調整について

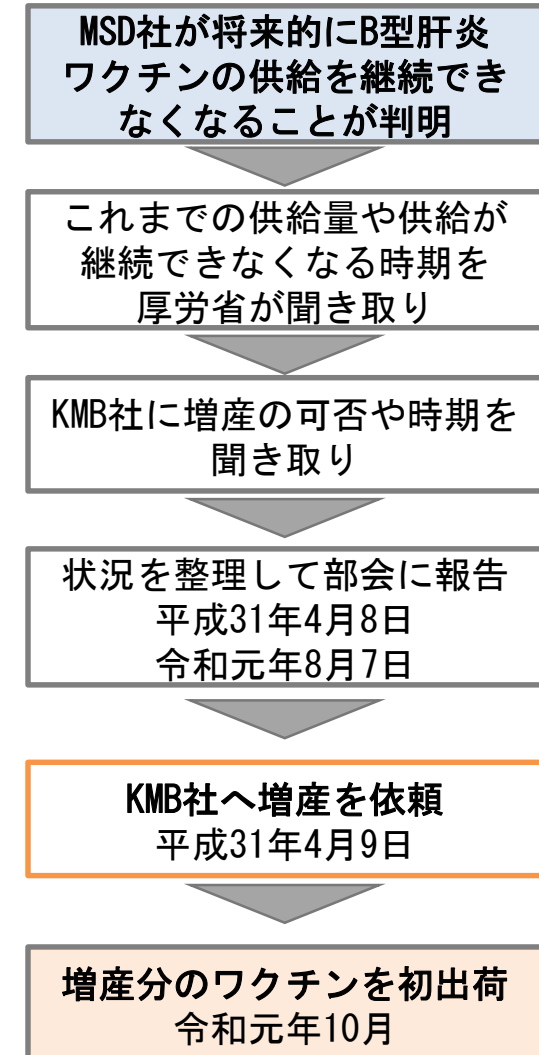
＜ワクチンの企業間の調整にかかる特徴＞

- (1) 主なワクチンの製造計画や在庫見込みについて、厚生労働省は各企業から任意で情報提供を受けており、製造トラブル等が生じた場合には、企業から報告を受けて、課題解決に向けて調整している。
- (2) ワクチンの安定供給を維持するために、メーカー間の協力が不可欠な場合でも、供給量や供給時期等についてメーカー間で調整するルールは存在しない。

＜主なポイント＞

- (1) ワクチンの製造には長時間を要するため、最近の事例では、安定供給の問題が表在化する前からリスク情報の開示と個別事情に応じた対応方針の決定を行っている。
- (2) 血液製剤のように、メーカーの製造計画について、不足が生じないか等の議論は行っていない。
- (3) B型肝炎ワクチンの事例のように、増産が必要な時期等の調整が実現すれば、人員体制の調整等、円滑な増産に資するといった意見がある。

最近の事例 (B型肝炎ワクチンの供給問題の事例)



その他の安定供給に資する観点（例）

(1) 効率的な使用、優先的な使用

- リスクが発生した場合に、回避、又は早期解決を図ることは重要だが、生じた問題が複雑化しない体制の整備も重要と考えられる。
- 例えば、MRワクチンでは、定期接種でも任意接種でも、同じワクチンが使用されるため、MRワクチンの需給が逼迫している場合に、ワクチンの優先的な供給や使用といった対応を実現させるのは容易ではない。
- 一方、抗インフルエンザ薬では、パンデミック対策の一環で一定量を国家備蓄しているが、国家備蓄用とその他でラベル等を区別している。

参考

- ・赤タミフルは行政備蓄用のタミフル。
- ・青タミフルは市場流通用のタミフル。JANコードも別。



(2) 誤った情報による混乱を回避するための発信情報の管理

- ワクチンの需給が逼迫した場合、例えば、インフルエンザワクチンでは、一部ロットが国家検定に不合格になったといった事実と異なる情報が散見されることがある。
- 医療機関関係者や保護者に正確な情報発信が重要と考えられるが、特に、ワクチンの発注を断る場合等に、どういった説明が行われているか明らかではない。

(3) 卸売販売業者や医療機関が保有する在庫状況の見える化

- 卸売販売業者や医療機関で保有する在庫の状況が明らかではない。

ワクチンの安定供給について

背景と現状

- 近年、ワクチンの需給バランスが乱れる事案が散見されるが、需要の変動と供給の変動の両方の要因により、定期接種の円滑な実施に影響を及ぼした事例がある。
ワクチンの安定供給にかかる課題は国内に限ったものではなく、欧米諸国でも問題が発生している。
- 安定供給にかかる課題の背景には、ワクチンの基本的な特徴である、①有効期間が短いこと、②製造工程や品質の確認工程が複雑で製造期間が長いこと、③代替性が低いこと等が考えられる。
- ワクチンの安定供給にかかるリスクを回避又は軽減するための対応策として、例えば、
 - ① 速やかな増産を実現すること
 - ② 予め在庫を多く確保しておくこと
 - ③ (複数社が供給するワクチンについて、) 企業間の調整を充実させること等が考えられる。



検討

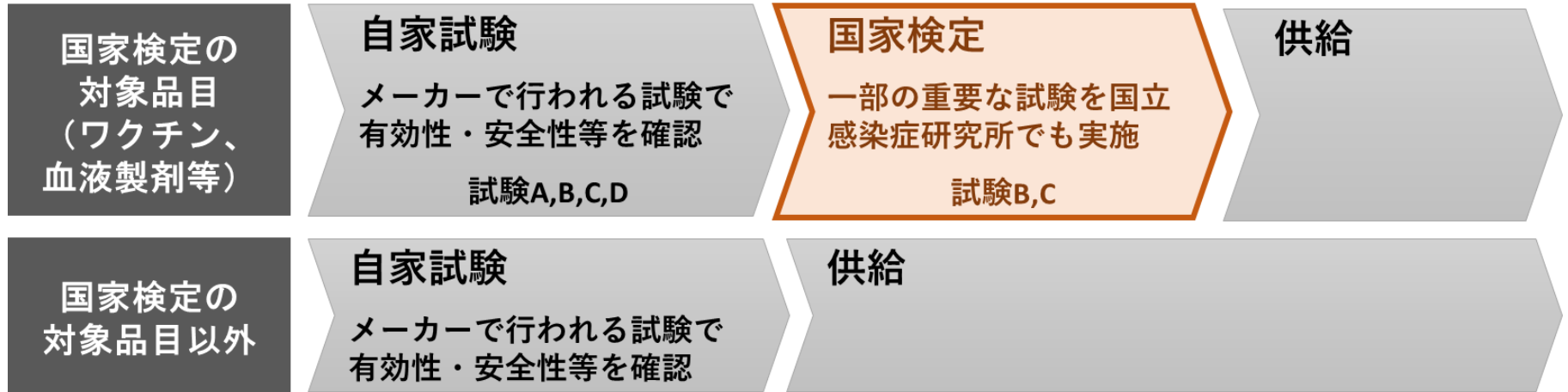
- ワクチンの安定供給にかかる課題については、製造期間が長いことなどのワクチンの基本的な特徴が背景にあることを踏まえ、リスクの軽減又は回避に向けて、総合的に対策を進めることとしてはどうか。
- 以下のような観点や、具体的に検討を進めるべき事項について、どのように考えるか。
 - (1) 速やかな増産を実現することについて
 - ・原液の確保(平時からの備蓄)
 - ・製剤化・最終製品化の生産性(製造速度)の向上
 - ・品質の確認やその後に要する期間の短縮
 - (2) ワクチンの備蓄量の増大について
 - (3) 複数社が供給するワクチンの企業間の調整について
 - (4) その他
 - ・効率的な使用、優先的な使用
 - ・誤った情報による混乱を回避するための発信情報の管理
 - ・卸売販売業者や医療機関が保有する在庫状況の見える化

参 考 资 料

国家検定について（概要）

- 製造されたワクチン、血液製剤等が承認規格等に適合しているかを確認するために、製造メーカーが自らの責任において行う試験検査（自家試験）に加え、ワクチンについては国立感染症研究所による国家検定を実施（いわゆるダブルチェック※¹）。

※1 国家検定の試験項目は、自家試験の項目の内、安全性・有効性の観点から重要なものをワクチン毎に設定



法的根拠（薬機法第43条）

厚生労働大臣が指定する医薬品等※²は、検査（国家検定）を受け、かつ、これに合格したものでなければ販売、授与等をしてはならない。

※2 ①特に高度の製造技術や試験技術を必要とするもの、②製造の過程において特に品質の影響を受けやすいもの

迅速な対応が必要な場合の例外的な運用

並行検定

- ・ 自家試験の結果が出る前に国家検定に着手
- ・ 国家検定の可否は自家試験の合格確認後に判定

自家試験

供給

国家検定

短縮検定

- ・ 国家検定に要する期間を短縮
- ・ 国立感染症研究所と連携して実施

自家試験

国家
検定

供給

諸外国における国家検定（ロットリリース）制度

	日本		米国		カナダ		欧州連合	
	ワクチン	血液製剤	ワクチン	血液製剤	ワクチン	血液製剤	ワクチン	血液製剤
検定実施機関	感染研 (承認審査部局と別組織)		FDA CBER (承認審査部局と同一組織)		Health Canada (承認審査部局と同一組織)		OMCL ¹ (域内の国により承認審査部局と同一の場合と別組織の場合がある)	
書類 ² 審査	○	× ³	○	○	○	○	○	○
試験頻度	全ロット		任意の頻度		Group2 : 全ロット Group3 : 任意の頻度		全ロット (域内でCertificate有効)	

1 公的医薬品試験検査機関(Official Medicines Control Laboratories)

2 製造・試験記録等要約書(SLP: Summary Lot Protocol)

3 2019年7月より試行開始、2021年に施行予定

ワクチンの国家検定は、国際的にも国の規制当局が実施すべき
必須要件とされている（WHOガイドライン ※ 後述）

ワクチンの製品別品質リスクを反映した国家検定（評価法等）の確立

- 諸外国におけるロットリリース制度の比較研究の結果、日本を含む9カ国中5カ国で製品別リスク等を考慮し、任意の頻度で試験が実施されていた。
- WHOのワクチンロットリリースガイドライン（TRS 978, Annex 2, 2013）において、製品の本質、実績などをロットリリースにおける試験実施ポリシーに反映することが推奨されている。

1. 国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設が必要であり、ワクチン等の迅速な供給を妨げる要因になり得る。また、医薬品の製造技術の高度化や流通の国際化等にあわせた国家検定制度の見直しが必要である。
2. 製品のリスクを試験の実施頻度等に反映することにより、国家検定に要するリソースをより適切かつ効果的に活用することが可能になると考えられた。
3. 製品リスクの評価手法としては、リスク評価項目をスコア化し、リスクスコアに基づきリスク分類を行うことが、科学的な合理性及び透明性が高い評価法と考えられた。

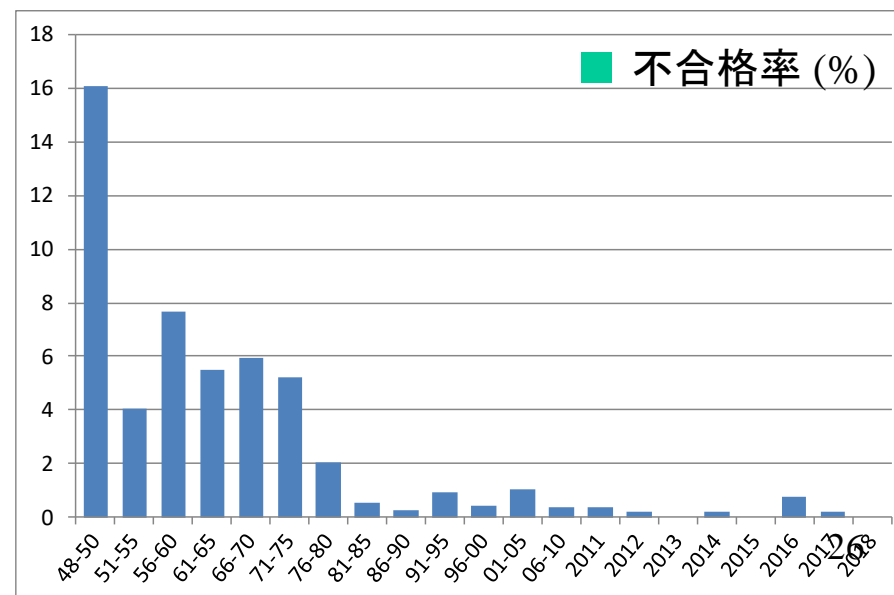
国家検定（ワクチン類*）の不合格数・不合格率

年	不合格数*/受理件数	不合格率 (%)
1948 - 1950	2,605/16,204	16.08
1951 - 1955	448/11,107	4.03
1956 - 1960	422/5,513	7.65
1961 - 1965	253/4,586	5.52
1966 - 1970	276/4,652	5.93
1971 - 1975	171/3,273	5.22
1976 - 1980	45/2,218	2.03
1981 - 1985	10/1,906	0.52
1986 - 1990	5/2,020	0.25
1991 - 1995	25/2,645	0.94
1996 - 2000	8/1,806	0.44
2001 - 2005	15/1,445	1.04
2006 - 2010	7/1,850	0.38

年	不合格数*/受理件数	不合格率 (%)
2011	2/529	0.37
2012	1/520	0.19
2013	0/468	0.00
2014	1/457	0.21
2015	0/435	0.00
2016	3/393	0.76
2017	1/431	0.23
2018	0/418	0.00

*血液製剤は含まない

- SLP審査 + 試験
- SLP審査不合格の件数



製品リスクを反映した国家検定イメージ

現在

将来

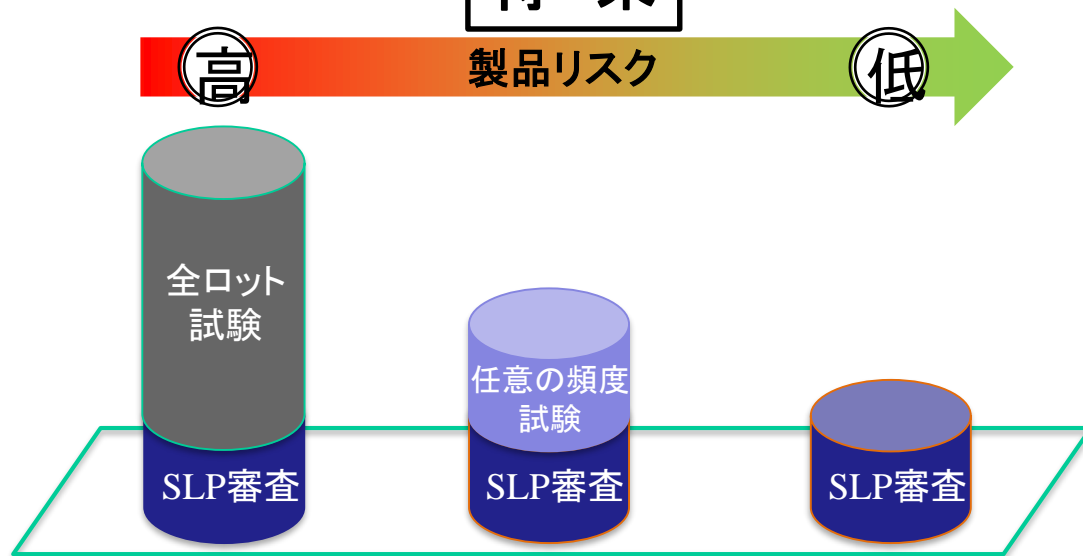
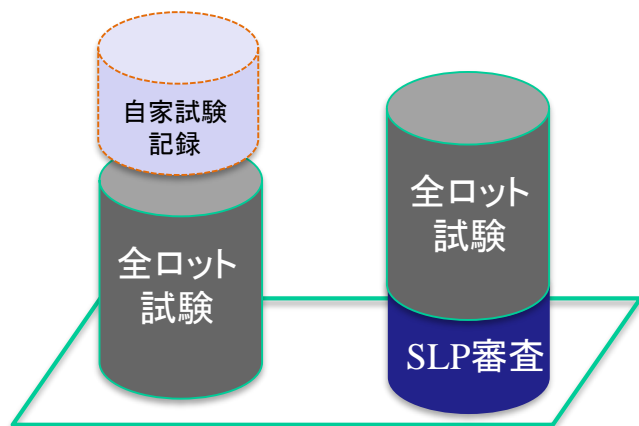
血液製剤等*

ワクチン

高

製品リスク

低

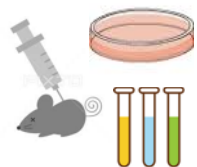


全ロット試験 SLP審査

SLP審査

SLP審査

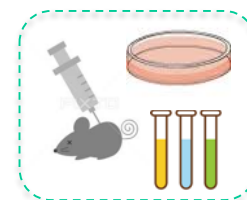
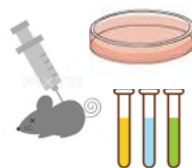
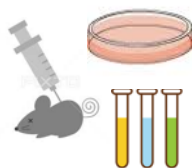
SLP審査のみ



+
全ロット試験

+
全ロット試験 任意の頻度試験

+
自家試験記録
(参考)



* 2019年7月よりSLP審査の試行開始、2021年に施行予定

第1章: 総則

◆目的(第1条)

この法律は、血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保及び適正な使用の推進のために必要な措置を講ずるとともに、人の血液の利用の適正及び献血者等の保護を図るために必要な規制を行うことにより、国民の保健衛生の向上に資することを目的とする。

◆基本理念(第3条)

- ①安全性の向上
- ②献血による
 - ・国内自給の原則
 - ・安定供給の確保
- ③適正使用の推進
- ④血液事業の運営に係る公正の確保及び透明性の向上

◆関係者の責務(第4条～第8条)

基本理念にのっとり、

【国】安全性の向上・安定供給の確保に関する基本的かつ総合的な施策の策定・実施

【地方公共団体】献血に関する住民の理解、献血受入れを円滑にするための措置

【採血事業者】献血受入れの推進、安全性の向上・安定供給確保への協力、献血者等の保護

【血液製剤の製造販売業者等】安全な血液製剤の安定的・適切な供給、安全性向上のための技術開発と情報収集・提供

【医療関係者】適正な使用、安全性に関する情報収集・提供

第2章: 基本方針等

基本方針：厚生労働大臣は、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)を定める。(第9条)

献血推進計画：厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の献血の推進に関する計画を定める。(第10条)

献血受入計画：採血事業者は、基本方針及び献血推進計画に基づき、毎年度、都道府県の区分を単位として、翌年度の献血の受入れに関する計画を作成し、厚生労働大臣の認可を受けなければならない。(第11条)

第3章:採血

採血等の制限:血液製剤等の原料とする目的で採血する場合を除いては、何人も、業として、人体から採血してはならない。(第12条)

採血業の許可:業として、人体から採血しようとする者は、採血所ごとに、厚生労働大臣の許可を受けなければならない。(第13条)

採血事業者の監督:①採血事業者の業務規程、事業計画、事業報告書作成・公表義務(第17~19条)
②厚生労働大臣の改善命令(第20条)

採血所の管理等:採血事業者は、基準(※)に適合した採血所において、採血しなければならない。(第21条)

採血事業者の義務:厚生労働大臣は、基準違反に対し、改善・業務停止を命ずることができる。(第21条)
人体から採血しようとする者は、あらかじめ献血者等につき、厚生労働省令で定める方法による健康診断を行わなければならない。(第24条)

※採血の業務の管理及び構造設備に関する基準(厚生労働省令)

第4章:血液製剤の安定供給

需給計画:厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の血液製剤の安定供給に関する計画(需給計画)を定める。(第25条)

実績報告等:製造販売業者等の製造・輸入実績の報告義務(第26条)
実績が需給計画に照らし著しく適正を欠く場合の厚生労働大臣の勧告(第26条)

採血事業者による原料血漿の配分:製造販売業者等以外の者に対する原料血漿の配分の禁止(第27条)

第5章:雑則

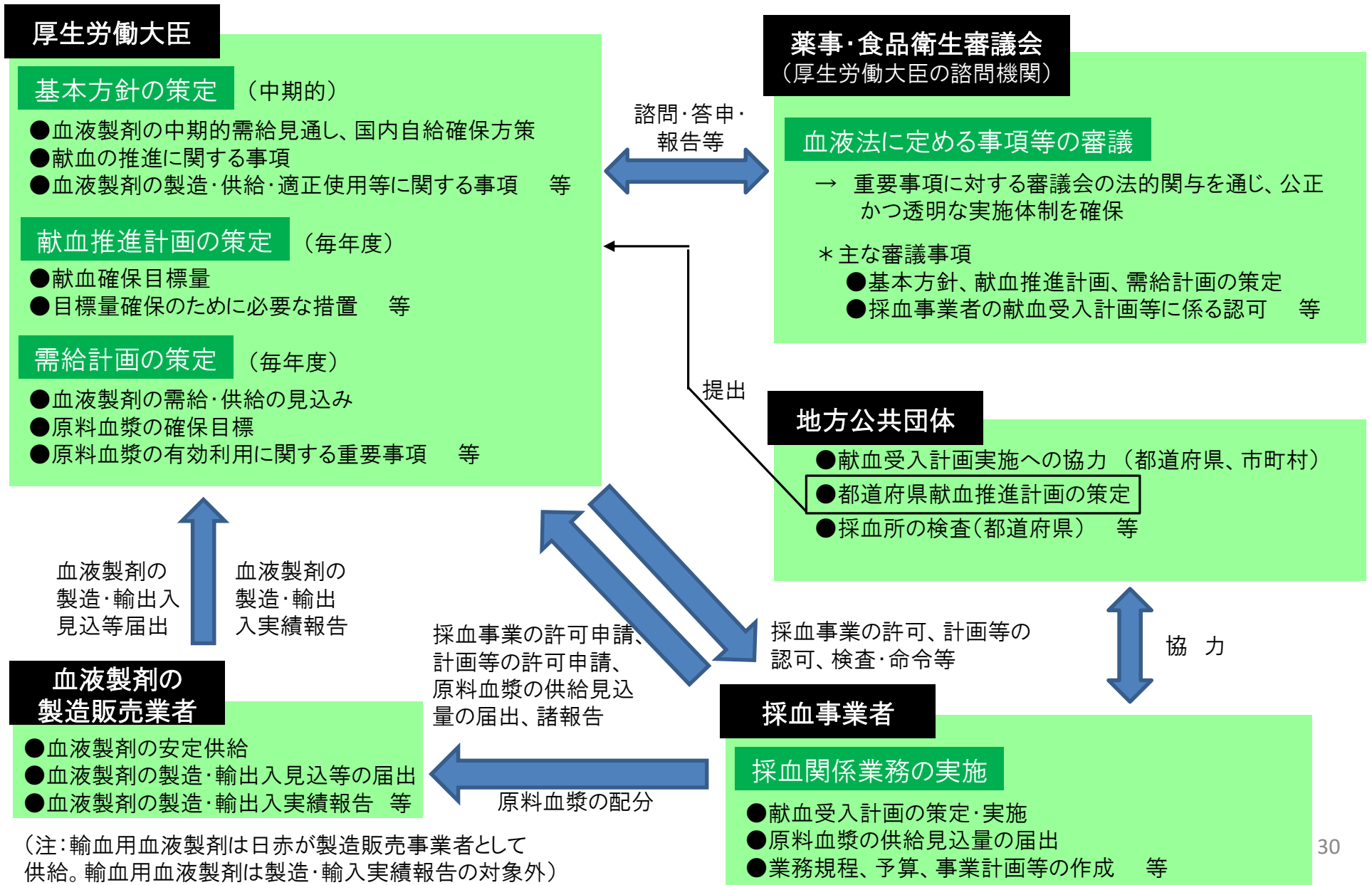
採血事業者の製造販売業者に対する情報提供(第28条)

薬事・食品衛生審議会への報告(第29条)

第6章:罰則

第16条、第12条、第13条第1項、第21条第2項、第22条違反等について、所要の罰則を定める。(第32~39条)

血液法における国の関与等について



背景

- (1) B型肝炎は、2016年10月1日に予防接種法上の定期接種の対象疾病に位置づけられた。
- (2) 接種年齢が若い程、良好な免疫応答が得られることや、小児期における水平感染を予防する目的等から、1歳に至るまでの間にある者を対象者として3回接種を行っている。
- (3) 定期接種以外の主なニーズとして、母子感染予防、医療従事者、高頻度国への渡航者など、ハイリスク群が挙げられ、国内のB型肝炎ワクチン(組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来))のニーズは年間350～450万回接種分程度と考えられる。
- (4) B型肝炎ワクチンは、KMバイロジクス社、MSD社の2社から、年間350～640万回接種分程度が市場に供給されている。(0.25mLと0.5mLのバイアル製剤/シリンジ製剤があり、小児では1回接種で0.25mLを使用するため、0.5mLのバイアル製剤では、1～2回、接種可能)

報告事項

- (1) MSD社から、早ければ2019年10月以降、国内供給を継続できなくなるおそれがある旨の報告があった。
(日本以外の多くの国でも同様に供給を継続できない状況となっている。)(詳細は以下のとおり)
 - ・ 原液製造の上流工程で断続的に規格を満たせないケースが生じたため、製造を止めて、抜本的な改善に取り組むこととした。
 - ・ 現段階で、製造再開後、国内供給を再開できる時期は、早くても2020年半ば以降となる見込み。
- (2) ただし、KMバイロジクス(株)が可能な限り増産すれば、安定供給に対する将来的な懸念は大幅に軽減されることから、KMバイロジクス社に増産を求めることとする。
- (3) なお、当分の間、2社からB型肝炎ワクチンの供給が継続すること等から、喫緊で安定供給に影響するものではないが、夏頃を目処に更新情報を踏まえ、必要に応じて対応を御議論いただきたい。

近年の製造実績

KMバイロジクス(株)【ビームゲン注】		MSD(株)【ヘプタボックス-II】	
0.25mL製剤	年間約40～50万本	0.25mL製剤	年間約90万本 (2018年度販売開始)
0.5mL製剤	年間約20～70万本	0.5mL製剤	年間約210～260万本
合計	年間約60～180万回接種分	合計	年間約240～520万回接種分

2016～2018年度の実績。0.5mL製剤(シリンジ製剤は除く)は1回接種とした場合と2回接種した場合に分けて合計を算出。
熊本地震の影響等でビームゲン注の供給量が減少する等の状況を含む実績。

経緯

- (1) B型肝炎ワクチンを国内に供給しているMSD社から、早ければ2019年10月以降、国内供給を継続できなくなるおそれがある旨の報告があった。
- (2) 前回の部会（2019年4月8日に開催）で状況をご報告するとともに、国内に供給しているもう1社のKMバイロジクス社に増産を依頼した。両社の供給見込みは以下のとおり。
- (3) 前回の部会以降、卸売販売業者や医療機関へのB型肝炎ワクチン（特にKMB社）の販売量が增大。前年同期に比べて需要が増大する要因は、特段、見受けられないため、供給不安に対して、ワクチンの確保を前倒しする等の市場の動きが生じている可能性が考えられる。

卸への供給見込み 単位:万本	0.25mL製剤 【2社合計】	MSD社	KMB社	0.5mL製剤 【2社合計】	MSD社	KMB社
2019.4～6月 実績(当初見込み)	68.0万本 (44.4万本)	37.7万本 (36.0万本)	30.3万本 (8.4万本)	60.8万本 (38.9万本)	32.3万本 (32.3万本)	28.5万本 (6.6万本)
2019.7～9月	63.5万本	45.1万本	18.4万本	32.7万本	25.8万本	6.9万本
2019.10～12月	30.0万本	17.3万本※1	12.7万本	58.3万本	6.3万本※1	52.0万本
2020.1～3月	0万本	0万本	0万本※2	75.0万本	0万本	75.0万本※2
2019年度計	161.5万本	100.1万本	61.4万本	226.8万本	64.4万本	162.4万本
(参考)前年度	95.3万本	56.4万本	38.8万本	262.1万本	219.2万本	42.9万本

※1 供給予定である0.25mL製剤で1ロット(約11万本分)、0.5mL製剤で1ロット(約10万本分)が国家検定で仮に不合格となった場合の値。

※2 供給量を確保するため、KMB社では、一定期間内の製造量が比較的多い0.5mL製剤を優先的に製造している。

MSD社の状況

- (1) 原液製造の上流工程で断続的に規格を満たせないケースが生じたため、MSD社は製造を止めて、抜本的な改善に取り組むこととした。
- (2) 現段階で、製造工程の改善を行い、実製造ベースのテスト製造(3ロット分)で改善を確認できている。今後、テスト製造の実績を根拠として、製造工程の改善に伴う薬事承認に向けた対応を進める予定。
- (3) 製造再開後、国内供給を再開できる時期は、現時点では4/8のご報告と同様に、早くても2020年半ば以降となる見込み。

ポイント

- (1) MSD社が国内供給を継続できなくなる2019年10月頃の総ワクチン供給量(2社合計)について
 - ・0.25mL製剤については、2019年10月頃まで、前年度同時期を上回る量が卸売販売業者に対して供給されるが、11月以降は、供給を継続できなくなる見込み。ただし、0.5mLバイアル製剤で代替可能。
 - ・0.5mLバイアル製剤については、2019年10月以降も前年度同時期以上※の供給を継続できる見込み。
※2019年度下半期は約128万本、2018年度下半期は約96万本。
- (2) 2019年11月以降の継続的なワクチン供給について
 - ・2019年11月以降、KMB社から継続的に増産分のワクチンを供給できるが、2020年9月前後には、製造ラインのメンテナンス等により、一時的に供給量が減少する可能性があるため、MSD社が2020年7月までに供給を再開できるかを確認する必要がある。

対応案

- (1) 当分の間、KMB社の増産分のワクチンが継続的に供給されることから、需要に大きな変動がなければ、B型肝炎ワクチンが不足する懸念はないものと考えられるが、来春までにMSD社の供給再開時期の見込み等の更新情報を踏まえ、対応を御議論いただきたい。
- (2) それまでの間、B型肝炎ワクチンの安定供給の推進等のため、卸売販売業者や医療機関に対して、以下の点について、要請・情報提供することとしてはどうか。

<卸売販売業者>

- ① B型肝炎ワクチンが当分の間、2社供給から1社供給に変わること等を踏まえ、前年に他社と取引しており、自社と取引実績がない医療機関から発注があった際や、新規開設の医療機関から発注があった際に、取引実績がないことを理由に不利になることがないよう配慮すること。

<医療機関>

- ① 必要量に見合う量のワクチンを購入いただくこと。
- ② 0.25mLを注射する場合、まずは0.25mL製剤の使用をご検討いただくが、ワクチン供給の実情等により0.5mLバイアル製剤(KMB社のビームゲン注)で0.25mLを注射する場合には、一度針をさしたものは24時間以内に使用する等の注意事項を遵守した上で、可能な限り2回使用するよう努めていただくこと。(MSD社のヘプタボックス-IIは、一度針をさしたものの残液はすみやかに処分すること。)
- ③ 3回の接種を同一の製剤で行うことが望ましいと考えられるが、1歳未満児を対象として、KMB社製のワクチン(ビームゲン注)とMSD社製のワクチン(ヘプタボックス-II)を組み合わせる接種した場合の互換性は確認されていること※。

- (3) MSD社に対しては、B型肝炎ワクチンの安定供給を確保するためには、2020年7月までの供給再開が必要であることを伝えることとしてはどうか。

MRワクチンの対応の実例(2018年9月～)

1. 風しん患者の増大に伴い、任意接種の需要が増大し、MRワクチンの不足が懸念される中、定期接種の実施に支障が生じないようにすること、(できる限り)任意接種を希望する方にMRワクチンを届けることの2点が同時に求められた。そこで以下の対応を行った。

- (1) 定期接種の実施に支障が生じないようにするために、原則、過去実績の100%の販売を継続(いわゆる出荷調整)することで、定期接種を主に実施している小児科等に安定的にワクチンを提供。
- (2) 任意接種を希望する方にMRワクチンを届けるために、患者の拡大が多数見られた大都市圏に過去実績+aのワクチンを提供。
- (3) 併せて、供給量以上の需要があった場合に備えて、ワクチンを発注する際に、使用予定や使用実績の内訳を添えて発注することや、卸売販売業者の在庫状況を定期的に都道府県に共有すること。

2. 様々な関係者の協力を得て上記の対応を行ったが、例えば、発注書の作成等、負担が大きいとの意見があった。

供給量の調整

任意接種の需要
数十万本のワクチン

(感染拡大の中心の)
大都市圏に集中的に供給

定期接種の需要
毎年約200万本

定期接種を実施している
小児科等に過去実績の
100%を安定的に供給

供給にかかる情報の調整

医療機関

ワクチンの発注の際に、MRワクチンの使用予定や使用実績の内訳を添えて発注

卸売販売業者・都道府県

- ・卸の在庫状況を都道府県に共有
- ・ワクチンの入手で困っている医療機関に対して、都道府県は在庫を有する卸を紹介