

ワクチン産業ビジョン作成から現在までの主な活動

平成19年3月:ワクチン産業ビジョン策定

平成19年3月:ワクチン産業ビジョン推進委員会の立ち上げ

○ 個別ワクチンの開発にかかる現状及び諸課題の網羅的な検討を開始

平成20年3月:ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ検討とりまとめ

○ 個別ワクチンの開発にかかる諸課題を整理するとともに、一部のワクチンについてさらに詳細を検討する必要性等を指摘

平成20年12月:ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチン検討ワーキンググループ設置

○ワクチン産業関連の最近の動き

▶ワクチンにかかる非臨床試験及び臨床試験ガイドラインの作成を開始(医薬食品局審査管理課)

▶ワクチン開発研究協議会[事務局:医薬基盤研]の設立、それを基礎とした次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会の設立

▶予防接種検討会等における種々の検討(健康局結核感染症課)

▶産業界においてはH5N1インフルエンザワクチンの研究開発など

▶その他(ワクチン学会での検討等)

ワクチン産業ビジョンの要点

I. ワクチン産業ビジョンの背景と現状

1. ワクチン施策に係る国の関与の必要性

- (1) 医療上必要性が高いが、市場性が見込みにくい危機管理的なワクチンに対する社会的需要が高いこと、
- (2) 少子化に伴う市場の縮小傾向の中でも、良質な小児医療の維持・向上にワクチンは不可欠であること、
など、ワクチンは感染症の脅威等に対し、効果的で効率的な対策の柱となることを再認識し、国の関与により、将来にわたり我が国において必要なワクチンを開発し、安定的に供給する体制を確保すべきである。

2. ワクチン需要の展望

- (1) 危機管理の対応手段として新型インフルエンザワクチンへの期待
- (2) 欧米で使用されている新しいワクチンに対する臨床現場の期待
※ 例：不活化ポリオワクチン、Hib [ヘモフィルス・インフルエンザ b] ワクチン、ロタウイルスワクチン等
- (3) 今後の成人、高齢者領域でのワクチンへの期待
※ 例：ヒトパピローマウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチン等
- (4) 現在のワクチンを改良し、有用性を向上させる期待。
※ 例：経鼻インフルエンザウイルスワクチン等

3. 感染症対策を支え、社会的期待に応える産業としていく上での課題

- (1) ワクチンの基礎研究から臨床研究への橋渡しを通じて、実用化が円滑に進む国内体制を構築すること。
- (2) 現在のワクチン市場は小さくても、ワクチン市場の将来性を見通しつつ、戦略的に新開発に投資できる体力のある産業への構造転換を図ること。
- (3) 国民の理解を得て、ワクチン市場を安定した成長の見込めるものとしていくことを通じた国内製造体制の確保

II. アクションプラン (新しいワクチンを生み出す活力のある産業の形成にむけて)

1. 基礎研究から実用化 (臨床開発) への橋渡しの促進

- (1) 基礎研究については、研究開発における官民の連携と研究機関間の連携の促進 (官民共同の政策創薬研究の推進や研究機関協議会の形成)
- (2) 日本医師会「大規模治験ネットワーク」の活用等、医療実践者が参画した対応の推進

※ 取り組み状況： 新型インフルエンザワクチンの治験に日本医師会が協力。

2. 関係企業の戦略的連携による臨床開発力の強化を図り、国際競争力のあるワクチン生産基盤を確保

- (1) 研究開発企業との連携によるニーズに合った新ワクチンの臨床開発力の強化と開発の効率化
- (2) 新ワクチンによる競争力強化、収益構造の転換による事業の安定化と国内製造体制の確保。
- (3) 外国企業との協力の促進（シーズの導入、外国市場への展開）

3. 新型インフルエンザなどの危機管理上必要だが民間の採算ベースに乗りにくいワクチンに対する国の税制、研究開発助成等の支援。

※取組み状況： オープン制度の対象として位置づけ、税制上の優遇措置（平成18年度から）。

4. 疾病のまん延に備えた危機管理的なワクチンの生産体制の確保のための国の支援

※取組み状況： 新型インフルエンザワクチンの生産体制（鶏卵等）に対する補助（平成17年度）、製造されたワクチンは、プレパンデミックワクチンとして国が買い上げて備蓄（平成18年度）。また、今後のさらなる製造のために平成18年度予備費で所要の経費を措置。

5. ワクチンの薬事承認・実用化に向けた制度基盤の整備

- (1) ワクチンの治験・承認審査に有用な試験実施に係るガイドライン作成
- (2) 治験相談、審査に係る体制の質・量両面にわたる一層の充実

6. ワクチンの需給安定化のため調整機能の整備

- (1) 感染症疫学的なデータに基づく需要予測と需給調整機能の確保
- (2) 危機管理に強い地域ブロック単位の在庫管理・配送ネットワーク体制の準備
- (3) 需給安定化のための必要量を一定程度予備的に生産・確保することをにつき、受益する関係者によって幅広く社会的に支えていくことへの合意形成。（通常期インフルエンザワクチン）

7. ワクチンの普及啓発

ワクチンの意義や重要性についての正確で分かりやすい情報が、国民に幅広く提供される等の普及啓発活動に加え、有用性を総合的に評価する医療経済学的な調査分析を推進し、国民がワクチンの意義を理解する上で活用できるよう関係者が協力。

Ⅲ. 今後の対応

フォローアップの場の設定

ビジョンの実現に向けて、有識者による意見交換・検討の場を設置し、施策の進行状況をフォローアップするとともに、個別のワクチンのニーズに基づく、開発・治験にかかる具体的な計画等を検討し、関係者が協力して実施に取り組んでいく体制を構築する。

**ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ
検討とりまとめ**

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¹⁾。

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²⁾。

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。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。

- 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¹⁾、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考えられ、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とされ²⁾。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³⁾、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%⁴⁾。

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⁵⁾。

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¹⁾²⁾³⁾、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⁴⁾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、極めて医療ニーズが高く、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

示されており、間接効果として、接種年齢層以外での肺炎球菌感染症発生に対する抑制効果も指摘されている⁵⁾。

Ⅲ. 第3回WGの議論から

1. 带状疱疹ワクチン

(1) 水痘・带状疱疹ワクチン開発の経緯

带状疱疹は、小児期に水痘に罹患し、神経節に潜伏感染した水痘带状疱疹ウイルス（以下「VZV」という。）が長期間を経て再活性化して発症したもので、特に60歳代以上の高齢者に多く発生するとされている。強い疼痛を伴う場合が多く、回復しても带状疱疹後神経痛（以下「PHN」という。）を残すためQOLに影響し、わが国においても带状疱疹に対するワクチン開発が望まれている。

带状疱疹は神経節に潜伏感染したVZVが加齢等により免疫が低下したときに発症することから、水痘ワクチンが带状疱疹の予防用ワクチンとしても使用できると考えられている。

日本で開発された水痘ワクチンは、現在全世界で100カ国以上、年間1,400万ドーズ以上が使用されているが、米国においては、退役軍人局との共同研究として、メルク社が協力する形で带状疱疹予防研究が1998年から2004年にかけて、60歳以上の高齢者3万8,516人を対象に臨床試験が実施され、予防効果やPHNの改善が認められた¹⁾として、メルク社において带状疱疹ワクチンとしても開発・承認を得ている。

わが国においても、平成12年度の厚生労働科学研究などから、VZVに対する細胞性免疫が低下した高齢者に水痘ワクチンを接種することにより、細胞性免疫を上昇させることが確認された²⁾とされている。

(2) 带状疱疹の疫学

これまで国内外で報告されている带状疱疹の発生率は、調査方法が異なるが、発生率が10万人あたり年間215人³⁾から1,112人⁴⁾と約5倍の開きがあるとともに、我が国においては宮崎県⁵⁾及び多屋らの厚生労働科学研究⁶⁾以外の詳細な疫学調査報告はない。

(3) わが国での開発に向けて

水痘ワクチンと带状疱疹の予防効果について、海外で開発・承認されていることや、わが国でも医療上のニーズが高いことから、開発が検討されている。一方で、米国では、大規模なプラセボコントロール試験が行われているが、わが国での同規模の組織的研究は、臨床研究基盤の面と企業開発の実施可能性の両面での問題があり、有効性の評価はプラセボ群に対する発生率を比較するのかPHNを比較するのか。また、これらを統計的に検証する場合、带状疱疹の発生率の推計に基づけば、一群数千人の被験者で長期観察が必要になり、これまでのワクチン同様、抗体価等の代替的指標（サロゲートエンドポイント）による試験も考えられるが、带状疱疹については、発生率やPHNと関連する代替的指標が明確になっていない。これらについて、医薬品医療機器総合機構との治験相談等を通じ解決していく必要がある。

(4) 議論

- ① 米国では、有効性調査を約4万例規模で実施しているが、日本国内においてそのような臨床開発はなかなか難しく、サロゲートエンドポイントについて、今後の臨床評価が

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、暴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ことだけでは、今後立ちゆかないのではないかと。
- 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、積極的勧奨差し控え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。

(2) 議論

- ① 今シーズンは引き続き現行ワクチンのみの供給であり、2009年できるだけ早期に、組織培養ワクチンが利用可能になるよう、審査の進捗、製造・供給体制の構築、勧奨再開等の総合的な検討が必要であり、企業、審査当局、血液対策課、結核感染症課等の関係者において、供給開始と積み残し者への対応や早期出荷のための、検定体制の整備など連携した対応が必要。
- ② 積極的勧奨が差し控えられる1年前に、日本脳炎とワクチンに関して専門家会議が開かれ、なお必要であろうという結論であったところ、2005年5月に議論なく突然に勧奨差し控えということが起きた。今回は早めに議論して、混乱なく再開しないと、1例のADEMで全体としての感染症対策に支障を来すという事態がまた起こるかもしれない。学会からも要望されているが、この会も含めて、結核感染症課にもきちんとした対応を早期に開始いただくよう御願いたい。

IV. 第4回WGにおける議論

1. DPT-IPV4種混合ワクチン

(1) 単抗原ワクチン開発

わが国においても、1980年代から財団法人日本ポリオ研究所において不活化ポリオワクチン(IPV)の研究が開始され、90年代後半に臨床試験が開始、第I相が98年に、第II、III相試験が99年に開始され、2001年に製造承認申請がなされたものの、薬事法上の資料の基準適合性の問題等があり、並行して、DPT製造メーカー5社によるDPT-IPV4種混合での開発が2002年ごろから検討開始。

2003年3月には、感染症部会のポリオ及び麻疹の予防接種に関する検討小委員会において、不活化ポリオワクチンの導入と接種率向上策として、DPTワクチンとの混合化により、接種率向上と負担軽減が図られるとのことで、4種混合での導入提言が行われている。

これらに併せて、単抗原の承認審査が継続され、2004年3月に抗原量の変更に関する検討が行われ、2005年6月追加治験計画届けを提出するも、7月に治験中止届け、10月製造承認申請の取り下げが行われ、現在単抗原ワクチンの開発計画はない。

(2) DPT-IPV4種混合ワクチン開発

DPT-IPV4種混合ワクチンの開発については、国内のDPTにIPVを組み合わせたワクチンとして国内DPTワクチンメーカー4社4製剤を開発中。開発ステージは、IPVとの四種混合で一部早いところでフェーズII、IIIを準備中。2011年ごろから順次申請が予定されている。

(3) 議論

- ① DPT-IPVの開発は、sIPV(弱毒Sabin株を用いて製造された不活化ポリオワクチン)で2005年4月におよそ力価が固まってきた段階から開始されているとのことであるが、開発が遅いのではないか。また、今後の治験などに要する期間も短縮できないか。
- ② 不活化ポリオ単抗原ワクチンの開発を日本ポリオ研究所が中止し、現在、国内で開発中の企業はないが、DPTワクチンとOPVワクチンからDPT-IPVに移行する際、例えば、DPTは接種したがポリオ未接種で、4種混合に切り替わる際、単抗原のIP

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。
- 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。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。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う必要がある。

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出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。
- 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。
- 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。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。
- 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。無症候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。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。
- 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。
- 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、シーゾナルの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¹⁾²⁾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%³⁾。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、大抵死亡率は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、力価試験に適当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。

以上のようなことから、まもなく製造中止とせざるを得ない状況。

(2) 議論

- ① このコレラワクチンについて、トラベルワクチンとしての利用価値ですが、現在、旅行者が外地でコレラにかかる頻度は非常に低いとされており、限られた特定地域、例えばアフリカ地域で長期滞在するという特殊な状況下だけだと思われます。そういった人たちに対しては効果の点などから、弱毒生ワクチンを輸入して使用するなどされているところなので、それはその対応で悪くないのではないか。
- ② 昔のイエローカードがあった時代の名残で、船員の方で希望者はいるが、感染地域に行く場合は打たなければいけないという情報が残っているのではないか。現在イエローカードの対象は黄熱病のみ。

V. WG全体を通じた議論について

新たな感染症に対するワクチンの我が国における開発や、現在既に用いられているワクチンにおける国際的な予防接種プログラムの変化などに関連した今後の対応のいずれについても、我が国における予防接種プログラム変更を目指した検討に際し、ワクチンの必要性やワクチン導入による効果を正確に評価・検討するための基礎としての感染症サーベイランスの重要性等が指摘され、以下の点についてWGで問題意識が共有された。

- 1) サーベイランスに基づく感染症発生動向や、新たなワクチン開発、海外での感染症動向の変化に対応した予防接種スケジュールの変更などに対応して、感染症サーベイランスの対象疾患、対象範囲（小児・成人等）について定期的な検討を加える必要があるのではないか。
- 2) 特に、予防接種で予防可能な疾患の国内発生動向、ならびにそのインパクト（重症度）等については、医療体制の変化や国民の年齢構成の変化、国民の予防接種率などに応じて、逐次変化していくものであり、それらの変化に迅速に対応した調査研究が必要であり、そのため、感染・発症例の重症度や疾病負担、ワクチン導入による費用対効果分析などの研究の推進を図るべきである。
- 3) 感染症サーベイランス結果に基づき、感染症対策としてのワクチン導入の必要性、予防接種プログラムに位置づけるために必要なワクチンの要件等について、関係者間で透明性の高い議論に基づいて認識が共有される必要がある。
- 4) 予防接種プログラムへの導入必要性の高い感染症を早期に共通の認識とすることにより、予防接種プログラムへの導入が、開発データを中心に早期に判断可能となるような体制の構築が必要である。
- 5) 我が国におけるワクチン開発において、国内外の企業による優れたワクチンの導入が行われるためには、臨床開発が行われる際のガイドライン等の整備が必要である。

これらに加えて、外資系企業においては、我が国でのワクチン開発ノウハウの蓄積が未だほとんどなされていないこと、一方で我が国のワクチン企業においては、積極的な海外への展開が図られておらず、国内市場中心とし、これを数社で分け合っている状況にあり、今後の新たなワクチン開発に対し、十分な研究開発投資を行い、国際的に競争力のあるワクチンを継続的に開発することが困難と言わざるを得ない状況にある。我が国において必要とするワクチンを早期にかつ継続して供給を可能とするためには、国内のワクチンメーカーと大手製薬企業、外資系のワクチ

ン企業の間でのアライアンスの早期構築が不可避ではないかとの意見があり、各企業、業界団体において、新たな研究開発体制の構築や我が国において進めているワクチンの臨床開発状況等の透明性の向上への取組を進めるべきであるとされた。

また、製品開発が行われた後には、開発データに基づいた早期の予防接種プログラムへの導入検討や、任意接種ワクチンやトラベラーズワクチンの場合にあっても、必要性の高い場合などを具体的に示すなどの推奨や啓発を行う必要があるとの意見があった。

これらの感染症対策とワクチンの研究開発の連携についての考え方を別紙5に示した。

VI. 今後のWGについて

これまでのWGでの検討に関する本とりまとめ、本とりまとめに関するビジョン推進委員会での議論及び予防接種に関する検討会などの感染症対策の今後の検討状況などを踏まえ、推進委員会での議論を基に検討することとする。

以上

「ワクチン産業ビジョン推進委員会」委員名簿

飯沼 雅朗	社団法人日本医師会常任理事
伊藤 澄信	独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長 (日本医師会治験促進センター)
庵原 俊昭	独立行政法人国立病院機構三重病院長
岩本 愛吉	東京大学医科学研究所教授
大石 和徳	大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター教授
大日 康史	国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
岡部 信彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
倉田 毅	富山県衛生研究所長
相楽 裕子	前横浜市立市民病院感染症部長
杉本 俊二郎	日本製薬団体連合会 (グラクソ・スミスクライン株式会社取締役)
高橋 郁美	台東保健所長
竹中 登一	社団法人細菌製剤協会 (アステラス製薬株式会社代表取締役共同会長)
竹本 桂一	社団法人日本小児科医会常任理事
橋本 宗明	株式会社日経 BP 社バイオセンター長補佐 日経バイオテック編集長
宮崎 千明	福岡市立西部療育センター長
山西 弘一	独立行政法人医薬基盤研究所理事長

顧問（アドバイザー）

神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長
(ワクチンの研究開発・供給体制の在り方に関する検討会 座長)

オブザーバー

・ワクチン販売業者

一條 宏 社団法人日本医薬品卸業連合会 薬制委員会委員
(株式会社バイタルネット取締役)

・ワクチン製造業者

岡 徹也 社団法人細菌製剤協会理事長
(財団法人化学及血清療法研究所常務理事)

荒井 節夫 学校法人北里研究所理事

今井 達男 武田薬品工業株式会社医薬営業本部流通推進部
ワクチングループマネージャー

千北 一興 財団法人化学及血清療法研究所第一製造部長

高見沢 昭久 財団法人阪大微生物病研究会理事

佐藤 誓 デンカ生研株式会社国内営業本部執行役員国内営業副本部長
兼ワクチン営業部長

「ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ」構成員名簿

- 伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長
(日本医師会治験促進センター)
- 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院長
- 今井 達男 社団法人細菌製剤協会
(武田薬品工業株式会社医薬営業本部流通推進部ワクチングループマネージャー)
- 大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター教授
- 大日 康史 国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
- 岡田 賢司 独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科医長
- 神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長
- 相楽 裕子 横浜市立市民病院感染症部長
- 竹本 桂一 社団法人日本小児科医会常任理事
- 多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室長
- 福田 仁史 社団法人細菌製剤協会
(財団法人阪大微生物病研究会東京事務所長)
- 俣野 哲朗 東京大学医科学研究所教授
- 松本 慎次 日本製薬団体連合会
(万有製薬株式会社医療制度情報室予防医療政策担当部長)
- 宮崎 千明 福岡市立西部療育センター長
- 山口 鶴子 板橋区保健所長
- 山西 弘一 独立行政法人医薬基盤研究所理事長