

新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会 議事録

日 時：平成 21 年 10 月 16 日（金）12:00～14:36

場 所：厚生労働省・省議室（9 階）

○尾身委員：それでは、時間となりましたので「新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会」を始めたいと思います。今回は、国内産ワクチンの臨床試験の中間の結果が出ましたので、その報告を受けて、接種回数、1 回でいいのか、2 回でいいのかについて議論をしたいと思います。

まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○正林新型インフルエンザ対策推進室長：皆さん、こんにちは。資料確認をしたいと思います。

「新型インフルエンザワクチンに関する意見交換会」という表紙の付いた資料ですが、資料 1 は「国産ワクチン臨床試験の中間報告（速報）」。資料 2 は「米国等が承認した新型インフルエンザワクチンについて」。資料 3 は「主な臨床試験結果の概要」。資料 4 は「季節性インフルエンザワクチンの高齢者への接種回数の見直しについて」。資料 5 は「接種回数に係る論点について」。

本資料は以上で、後は参考資料として、参考資料 1 が「インフルエンザワクチンの有効性の国際的な評価基準」。参考資料 2 は「米国及び EU における承認ワクチンの用法用量（抜すい）」。参考資料 3 は「米国及びオーストラリアのワクチンに関する Q & A」。

○尾身座長：正林室長、束は 2 つの束ですね。資料をこれから議論するときに、どこを見ていいかわからないので。

○正林室長：本資料の 1 ページ目が資料 1 です。15 ページ目、資料 2 は米国等が承認したというものです。18 ページ目、資料 3 は主な臨床試験結果の概要。19 ページ目、資料 4 は「季節性インフルエンザワクチンの高齢者への接種回数の見直しについて」。20 ページ目、資料 5 が論点についてです。

○尾身委員：それでは、事務局の方をお願いですが、資料を言うとき資料 1 というのはページで言うだけでいただければわかりやすいと思います。

○正林室長：はい。では、あとは参考資料です。

○尾身委員：どうぞ。

○正林室長：参考資料は、1 ページ目が参考資料 1 です。「インフルエンザワクチンの有効性の国際的な評価基準」。3 ページ目、参考資料 2 は米国承認ワクチンの用法用量。7 ページ目、参考資料 3。23 ページ目、参考資料 4 は「米国及び中国の臨床試験結果に関するプレスリリース」。29 ページ目、参考資料 5。41 ページ目、参考資料 6。53 ページ目、参考資料 7。69 ページ目、参考資料 8。何か乱丁等あれば申

し出ていただければと思います。

○尾身委員 どうもありがとうございます。今、申し上げましたけれども、事務局が説明されるときに2つだけ、資料か参考資料か言っていただいて、ページ数をそれぞれ言っていただければ。お願いします。

○正林室長：それでは、頭撮り、カメラ撮りはここで終了させていただきたいと思います。御協力よろしく申し上げます。

○正林室長：今日、電話で参加される方が、岡部先生、庵原先生です。岡部先生は、12時まで外にいらっしゃるということですが、戻って来次第、電話に参加されることになっています。庵原先生は、大体12時半ぐらいから電話で参加が可能と伺っています。

○尾身委員：どうもありがとうございます。それでは、今回の臨床試験を担当された国立病院機構医療部研究課の伊藤課長から資料の説明をさせていただきたいと思います。

○伊藤課長：国立病院機構本部の研究課の伊藤でございます。よろしく願いいたします。資料1に基づいて、今回の臨床試験の結果について御説明をさせていただきたいと思います。

プロトコールは、資料の13～14ページに書かせていただいております。健康成人志願者を対象といたしまして、今回のH1N1の国産のワクチンを北里研究所から提供していただきまして、15 μ gの通常量を皮下接種、30 μ gの倍量を筋肉内接種という形で投与を200人に対して行った試験でございます。通常用量については承認の範囲内でございますが、30 μ gという倍量で筋肉内接種ということでございましたので、治験という形で国立病院機構で行ったものでございます。通常の方たちを対象にして、9月17日から接種をいたしております。三重病院、三重中央病院、名古屋医療センター、京都医療センターの4施設で各50人ずつ行っております。

今回は9月17日に接種後、3週間、17日、18日に190名を超える方々の接種が終わっておりますが、その中で194名の方のHI抗体価が判明したので今日お持ちしたところでございます。

資料の3ページ目に被験者の年齢分布を記載させていただいておりますが、国立病院機構の医療関係者がほとんどの接種対象者になっておりますので、女性の方が少し多うございます。

平均年齢は38.1歳で、男性の方が年齢としては41歳、女性は36.1歳ということになっておりますが、年齢の偏りがないように医療機関の方には40歳以上と40歳以下がほぼ半分程度になるようお願いして接種を行いました。ですので、40歳以上の方が4割ぐらいという結果になってございます。

接種前のN1H1の抗体価については、5ページ目をごらんいただくとわかるとおりでございますが、40倍以上の抗体保有価は194人中7人の3.6%ということで、一時このワクチン接種時期に当該医療機関で新型インフルエンザの感染が疑われた方、入院患者さんがいらっしゃいましたが、それほど抗体価が高い方はいらっしゃいませんでした。

抗体保有率は接種後40倍以上の方が、15 μ g1回接種群では、HI抗体価40倍以上の人が96人中75人で78.1%。30 μ g1回接種群では、HI抗体価40倍以上の人が98人中86人の87.8%でございました。

抗体陽転率では、抗体価4倍以上上昇し、HI抗体価が40倍以上の人が96人中72人の75%で、30 μ g1回接種群では、98人中86人の87.8%ということでございます。

GMTで見ます抗体価変化率は、15 μ gの1回接種群で14.5倍、30 μ g1回接種群で35倍という結果が得られております。

抗体の有意な上昇率で見ますと、4倍以上の変化の割合が15 μ g1回接種群で83.3%、30 μ g1回接種群が93.9%になっております。

副反応については、資料の9ページ目をごらんいただいた方がよろしいかと思えますが、接種者全体のうちの45.9%に副反応が認められております。局所反応、要するに接種部位の反応が58.8%ということで、発赤が多く見られているところでございます。39.2%です。

30 μ g群は筋注で行っております関係で、発赤、腫脹の頻度が著しく低く出ておりますが、これは主義の違いによるものだと思っております。

疼痛については、30 μ g群と15 μ g群でそれほど大きな差がないところでございます。疼痛の程度でございますが、軽度が主に占めているところであります。

全身の体調変化につきましては、頭痛、倦怠感という形が多く、1割ないし2割に認められているところでございます。

10ページ目に、発赤の程度とか腫脹の程度の区分について書かせていただいているところでございます。

もう一つ、高度の有害事象として挙げられておりますのが、詳細について書きましたとおり、アナフィラキシー反応と中毒疹が1例ずつ認められております。

なお、特記すべき有害事象というのは、因果関係を問わずこういった定型的に記載したものでないものを有害事象として記載していただいております。そのうち、8例のうち4例については因果関係があるものでございます。アナフィラキシー、中毒疹以外に頭痛が1例、鼻水として1例が因果関係ありという形で評価をされております。

頭痛について中等度、鼻水については軽度で報告をいただいているところでございますが、いただいてまだ3～4日なので、データクリーニングとして済んでお

りませんので、幾つかの点についてまた最終報告のところで数字が違って来るかと思いますが、その点につきましては御容赦をいただきたいと思うところでございます。

この程度、高度ということについては、プロトコールで有害事象の重症度の基準と言うのを設けています。軽度というのは、治療を要さない。中等度は、局所的な最低限の治療を要する。高度というのは、入院を含めての大きな治療を必要とする。高度以外に重篤という基準を設けておりますので、それについて入院がされた人だとか、生命の危険を及ぼすものを重篤度という形の基準を設けた上で分類をさせていただいているところでございます。

特に高度の詳細については、11～12 ページに記載させていただいておりますが、ぜんそくを持病にする方が接種後 15 分から咽頭の違和感が始まって、外挿とかが起こっているところでございます。軽度のぜんそくの発作に違い状態を起こされていると認識をしているところでございます。

もう一点が、接種後数日をもって全身の発赤とか掻痒感で中毒疹として診断をされ、治験責任医師の方から因果関係ありと報告をされたものでございます。以上 2 点がワクチン接種後に起きた有害事象として報告が上がってきているところになってございます。

194 人ということで、残りの 6 名の方については、10 月 9 日までに血液採取がされておりませんでしたので、まだ測定ができていないということで、194 名のデータについてお持ちをいたしました。

説明は以上でございます。

もう一点、このプロトコールをごらんいただきますとおわかりになるとおりで、妊婦の方が入っていらっしゃいます。15 μ 接種群で、妊婦の方が 1 人ございまして、特に有害事象としては発現しておりません。個別から言いますと、接種後 80 倍程度に抗体価は上昇しておりました。

以上でございます。

○尾身委員：伊藤課長、どうもありがとうございました。それでは、事務局からその他の資料について説明をお願いします。

○正林室長： その他、付けている資料についてでありますけれども、資料 2、本資料の 15 ページです。「米国等が承認した新型インフルエンザワクチンについて」というところで、それぞれ 9 月 15 日に米国等が承認した新型インフルエンザについて、ノバルティス、CSL、サノフィー等々あります。

特に今日の論点になるであろう回数については、真ん中よりちょっと下ですけれども、用量・用法、成人と小児と示されていまして、例えばノバルティスであれば 0.5ml を 1 回、CSL であれば成人に打つのは 0.5ml を 1 回といったような記載がございまして。

16 ページも同様で、これは 2009 年 9 月～10 月に EU で承認された新型インフルエンザワクチンについて、GSK、ノバルティス、バクスター、それぞれ用法・用量のところは、それぞれ成人は 2 回になっています。小児についてもおおむね今のところは 2 回となっています。

17 ページはそのほかの国の中国とか豪州です。中国は 1 回、豪州の CSL も 1 回となっております。

18 ページ目、資料 3 は「主な臨床試験結果の概要」を付けています。以前、お示ししたことがありますけれども、結果の概要をごらんいただいて、左からサノフィー、CSL と並んでいます。例えばサノフィーであれば、健康成人 18～64 歳で 96% が有効な免疫応答という形で、そこにありますような結果が得られております。

資料 4 は、かつて平成 12 年に薬事法上の用法・用量の改定を行ったことがございます。インフルエンザの HA ワクチンについてです。かつては 1～4 週の間隔を置いて 0.5ml ずつ 2 回以下に注射するということが承認されていたわけですが、ここで承認事項が改定されて、0.5ml を皮下に 1 回、またはおよそ 1～4 週の間隔を置いて 2 回注射する。1 回またはと変わっております。

これの基になったのが、国立療養所三重病院の院長を当時なさっていた神谷先生の平成 9 年～11 年にかけてのインフルエンザワクチンの効果に関する研究。この中で 65 歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討した結果、接種回数は 1 回で十分に効果があるとの結果が得られた。

なお、これについては参考資料の 29 ページから、神谷先生の研究レポートを参考資料として付けています。特に該当部分は 33～34 ページにかけて、33 ページの下の方にあります 3 番の 1 回のワクチン接種で A 型インフルエンザウイルスに対する抗体価の上昇は良好であったという表現がありますが、そこについて詳しく 33 ページから 34 ページに書けてデータが載っています。

更に詳しいデータは、37 ページ以降の表がその元データ、37 ページの図 1 とか、38 ページの図 2、39 ページの図 3 の辺りが関連のデータであります。

岡部先生、正林ですけれども、声は聞こえますでしょうか。

○岡部委員：はい。入りました。

○正林室長：よろしく申し上げます。今、資料 4 まで説明が終わったところです。では、次に資料 5 は接種回数に関する論点ということで、事務局として論点をそこに掲げさせていただきました。まず最初に今日御議論いただきたいのは、先ほどの伊藤先生からの報告について、今回の臨床試験の結果をもって、健康成人に健康成人について評価するのは妥当かどうか。もう少し詳しく特定の年齢層に偏っていないかとか、そういったところを御吟味いただけたらと思います。

ワクチンの有効性について、どのような尺度を用いて評価するのが妥当なのか、

資料としてもヨーロッパの E M E A の評価基準とか、参考資料の 1 ページ目に、上の四角は E M E A の基準です。例えば 18~60 歳について、以下の 3 つのうち少なくとも満たすこととされていて、1) で抗体陽転率、H I 抗体価が接種前に 10 倍かつ接種後 40 倍以上。

または、H I 抗体価の変化率が 4 倍以上の割合が 40% 以上と、こんな感じで E M E A の基準があります。

もう一つ、下の四角は、F D A の基準ですけれども、ここにも小児~65 歳以下の 2 つのうち、少なくとも 1 つを満たすことといった形で基準が示されていますが、資料 5 に戻りますけれども、こういった基準を参考にしてよいのかどうかとか、今回は H I の抗体価を調べていますけれども、その結果で有効性を判断することは妥当なのかどうか。ちなみに米国では、H I 抗体価で評価をしています。

そうしたことを踏まえて、健康成人の接種回数は、本試験結果をもって 1 回としてよいのかどうか、この辺は論点かなと思います。更に先ほど副反応の御報告がありました。本試験からワクチンの副反応は許容できると考えてよいのかどうか。

今回の臨床試験、北里研究所のワクチンのみを使っておりますけれども、他の国内メーカーワクチンも同様の有効性・安全性と考えてよいのかどうかといったさまざまな論点で、まず今回の中間報告を御評価いただけたらと思います。

その上で、2 番目ですけれども、それを踏まえた上で接種回数の検討であります。接種回数について以下の集団についてどのように考えるか。まず健康成人以外の年齢層の接種回数、妊娠している方、重症化リスクのある基礎疾患を有する方々、それをもう少し議論しやすくするために、21 ページ目に表を付けてございます。

年齢で分けて、例えば今回の臨床試験の中間報告いただいたケースについては、最初はそこで網かけをかけていますけれども、A-④に相当する方々だったと思います。それ以外の方々、例えば妊娠している方はどうなのかとか、重症化リスクのある基礎疾患を有する方々、それぞれ年齢群によって 1 回でいいのか 2 回でいいのかその辺について御検討をいただけたらと思っています。

あとは参考資料として付けていますものは、参考資料 1 は先ほど申し上げたものです。

参考資料 2 は、米国承認ワクチンの用法・用量についてであります。それは見ていただいたらわかると思います。

5 ページ目を見ていただきたいんですが、これは E U が承認したワクチンの用法・用量の抜粋ですけれども、例えば 5 ページ目の上の方に「Adults aged 18-60 years」とあって、その 2 行目に「A second dose of vaccine should preferably be given」と、preferably というような表現を入れているということが留意すべ

き点かなと考えています。

7 ページ目の参考資料 3 は、C D C が公表している Q & A ですが、その 7 ページ目の下の方、アンダーラインを引いているところ、2 回ドーズのことが聞かれています。ここでは「children younger than 9 who are being vaccinated against influenza for the first time need to receive two does」とか、こんな表現があります。

あとは、14 ページ目は C D C が出している Q & A ですが、14 ページ目でアンダーラインを引いているところは、妊婦についての記載です。妊婦については「The U. S Food and Drug Administration (FDA) has approved the use of one shot for full protection for persons 10 years and older. Therefore, a pregnant woman is recommended to get one dose of the 2009」となっています。ここでは one dose となっています。

16 ページはオーストラリアの Q & A ですが、16 ページ目の真ん中にアンダーラインを引いているところは、ドーズの回数についてのクエスチョンですが、ここでは「A single dose is recommended for all people 10 years and older」ということになっていて、all という表現が使われています。all people が single dose だとされています。

18 ページ目で真ん中辺にアンダーラインがあるのは、子どもに関してですが、ワクチンは「is not approved」となっています。子ども用はまだ承認されていないという記載がございます。

23 ページと 24 ページ、25 ページ、26 ページは、米国と中国の臨床試験に関するプレスリリースが付けてあります。

29 ページの参考資料 5 は、先ほど御説明したとおりであります。

41 ページの参考資料 6 は、田代先生からリクエストがあった資料であります。7 月末に製造方法を決定する会議で使ったものですが、これの 47 ページのところに、加治先生の研究班の結果が示されています。後で田代先生に補足していただけたらと思いますが、スプリットワクチンについて議論する際のデータで、年齢別にそこに陽転率というのが右端にあります。このようなデータであったと。全粒子ではなくて、スプリットワクチンを使おうと判断したときの材料となったデータとお聞きしています。

参考資料 7 は、国立感染症研究所の多屋先生が血清バンクを用いて。

○尾身委員：それは何ページですか。

○正林室長：ごめんなさい。参考資料の 53 ページの参考資料 7 ですが、これは多屋先生が先般ここで御報告いただきましたけれども、血清バンクを用いてワクチンと抗体保有に関するデータであります。

一番右端に未接種で 40 以上の抗体保有率、例えば 53.2%、それが 1 回接種で

95.7%とか、あと2回接種で87.1とか、そういったデータをこの後、順次示しております。最後の方は添付文書が付いております。

庵原先生、正林です。聞こえますか。

○庵原委員：今、ちょっと遠いですがけれども、聞こえます。

○正林室長：今、一通り伊藤先生の説明と、事務局から出している資料について私から説明がちょうど終わったところであります。よろしくお願いします。

○庵原委員：よろしくお願いします。

○正林室長：それでは、尾身先生、よろしくお願いします。

○尾身委員：ありがとうございます。では、岡部先生と庵原先生は聞こえますね。

○庵原委員：聞こえています。

○尾身委員：それでは、時間の関係もあるので、今日は2つのことを議論したいと思います。

1つは、1回にするか2回にするかの議論の前に、今回の評価、中間報告が一体評価にたえ得るものかどうかという点についてまず。その後、実際に1回にするか2回にするかという具体的な話をしてみたいと思いますが、まず中間報告の評価について、今、20ページの資料5が皆さんお手元についているんですね。

これについて大きく分けて4つあると思いますけれども、私のサジェスションは、まず1番目に2つ目の○、そもそも今回のワクチンを評価するときは何か尺度が必要ですね。その尺度がどうなのかという2つ目の○の方から先にやった方がいいと思うので、まず2つ目の○、ワクチンの尺度、今回使ったものは妥当なものかどうかということをもまずやって、その後、2番目に例の年齢層がどうかというようなこと、だから1つ目の○。

3番目には、順序を変えるだけですが、副反応のことの前に、今回は北里研究所のワクチンだけをやっているわけですがけれども、その他の日本の3つメーカーもやっていないし、輸入品についてもやっていないので、これをどう考えるかということが3つ目。

最後にワクチンの副反応という順序でやりたいと思いますけれども、よろしいですね。

それでは、まず2つ目の○の、今回は基準はどういうものを物差しにしたかということで、その物差しがいいのかということも議論してみたいと思います。御意見のある方、どうぞ。

今回は、ヨーロッパのEMEAというのでHI抗体を基準にして向こうではつくってあって、それを標準にして今回の結果がどうかということだと思いますけれども、ヨーロッパの評価基準というものについて少し議論をしてみたいと思いますが、どなたか御意見ありますか。

田代先生、どうぞ。

○田代委員：このアメリカもそうですしヨーロッパもそうですけれども、この基準というの

は季節性インフルエンザの基準です。アメリカでは、日本と同じように一旦製造承認が得られますと、ワクチン株を変えた場合もいちいち承認を一部変更して取り直す必要がありません。ですから、このままずっといくわけです。

今回のフォーミュレーションについても、アメリカもそうですし日本でもそうですけれども、季節性インフルエンザのワクチンという取扱いをしていますので、株が変わったというだけで特に製造承認の変更もしくは新たな申請というのは必要ないという判断をしています。

それに対しまして、ヨーロッパの方では季節性ワクチンにおいても株が変わった場合には小規模な臨床試験をやれと、200人規模で各メーカーやっているようです。ここに書かれていますEMEAの基準に合致した場合に、新たに製造承認が出されているというふうになっています。

季節性のワクチンの場合の製造承認の更新といいますか、新たな株に対する製造承認の取得ということについては、株が変わった場合でも通常これまでの季節性のワクチンですと、抗原変異を起こしているという株を新たにワクチン株として選定するわけですから、ほとんどといいますか、基礎免疫は多かれ少なかれ持っているわけです。そうすると、事前に既に抗体をある程度持っている人に対して新しく株を変えたワクチンを接種した場合に、どれだけ免疫が上がってくるかという基準なわけです。

ここに書いてありますように、3つの基準を持ってやっています。このうちのどれか1つを満たせばいいということです。なぜ3つの基準のうち1つでいいかといいますと、これは先ほど言いましたように、事前にある程度交差する免疫を持っている可能性がありますので、ワクチンを打っても事前に高い免疫を持っていた場合にはそれ以上上がってこないということで、ワクチンの接種前後でそれほど有意の抗体上昇が見られない場合があります。その場合でも、最終的にワクチンを接種した後に多くの人が感染防御免疫といいますか、40倍以上の抗体価を持っている人がある割合以上、これは70%ですけれども、それ以上持っていれば、社会全体としては抗体を保有している割合が満足できるレベルであろうという判断でこういう基準を持っています。

一方、アメリカの基準は、このうちの2番目の抗体変化率、抗体価が接種前後で2倍以上上昇するという基準がアメリカではありません。この理由としましては、先ほど言いましたように季節性のワクチンの場合には、既にワクチン接種前に高い交差する抗体価を持っていた場合にはそれ以上上がってこないという、ワクチンを打っても2.5倍以上上がってこないという可能性もあるわけですから、アメリカではこういう基準を外しているということです。

そう考えていきますと、今回の場合には、一応新型インフルエンザといいますか、同じH1N1ですけれども、事前にはワクチン接種前にはほとんどこの新しいウ

イルスに対する抗体を持っている人はいないという条件なわけですから、3つの基準いずれも十分に成立し得ると思います。

そういうことを考えますと、EMEAの基準、このうちの3つの基準のうちどれか1つを満たすということで、今回のワクチンの臨床試験の成績を評価できるのではないかと考えます。この基準を引用しても大丈夫ではないかと考えます。

以上です。

○尾身委員：どうもありがとうございました。そのほかございますか。川名先生、どうぞ。

○川名委員：基本的なところで確認ですが、今回、御提示いただいた治験のプロトコルですけれども、今回は最終的にワクチンの接種回数について議論しなければいけないわけですが、今回は15 μ と30 μ の比較ということになっていますが、これは1回接種と2回接種の比較についてはどこかに示されているんですか。

○伊藤課長：お答えさせていただきます。先週の木曜日、金曜日に2回目の接種をいたしました。したがって、今から2週間後に抗体の採血をいたしまして、多分3週間後ぐらいに同様の形で結果の御報告ができるものと予定いたしております。

○川名委員：わかりました。どうもありがとうございます。

○尾身委員：どうもありがとうございました。その他ございますか。岡部先生、庵原先生、何かございますか。

○庵原委員：庵原ですけれども、特に意見はないです。

○尾身委員：岡部先生、どうですか。

○岡部委員：通信状態が非常に悪くて、ほとんど聞こえていないです。

○尾身委員：このぐらいだと聞こえますか。

○岡部委員：担当の人に、研究所の方に電話をつないでくれないかと言ってくれませんか。

○尾身委員：では、岡部先生は後で全部音がクリアーになってからまた何かあれば。事務局の方、だれかどなたかヨーロッパの基準の今の議論を少し説明してあげて、それで特に問題があるか、なければあれですけれども、あったら。

○田代委員：岡部先生はわかっていると思うけれどもね。

○尾身委員：これは確認ですけれども、ヨーロッパのこれはいろんな新型インフルエンザを何回も経験して、例えば抗体価固有率とHI抗体価が40倍以上の割合が70%以上あれば、実際にワクチンが死亡あるいは重篤化を防止する効果があったという今までのいろんな情報からこういうことが言えるということで、かなりセーフティーのマーゲンをとっている数字だと私は理解していますけれども、それでよろしいですか。ぎりぎりではないということでもよろしいですか。

そういう中で、今回は18~60歳の方が条件は当然厳しくなっているわけですけれども、3つそれぞれはアメリカでは2番目の、変化率についてはやっていないという田代先生のお話ですけれども、3つの検査をすべて合格しているということですか。どうですか。

○田代委員：そのうちの1つを満たせばいいという基準です。アメリカは2番目の基準を外しているということは、それだけアメリカは厳しいわけですね。

○尾身委員：そういうことで、この基準についてはこの基準を1つの標準にして評価するということはよろしいと思いますが、これについては特にいいですね。では、また岡部先生、何かあればということで、次の問題点にいきたいと思います。2番目は、被験者の対象、今回は200人やって、その年齢分布あるいは男女のセレクションについて特にバイアスがあったかどうかということですが、これについてはどうですか。

先ほど事務局からは40歳前後でかなりバランスがとれるように対象人口がばらかまれたということですが、特にこれについて御意見はありますか。

ヨーロッパでは60歳前後であって、今回60歳という分け方はしなかったと思いますけれども、田代先生、そこは特にどうですか。

○田代委員：大きな問題はないのではないかと思います。

○尾身委員：これは200人という中で年齢がばらまけたということが大事だと思いますので、これについても特に庵原先生、どうですか。

○庵原委員：庵原ですけれども、特に意見はないです。

○尾身委員：それでは、この200人の検査対象の人についてのばらつきも、バイアスも基本的には重要なものはないということでもいいですね。

では、3点目です。今回のワクチンは、北里研究所の国内産をもっているいろいろな研究したということで、日本の他の3つのメーカーについてはまだやられていないわけで、勿論、輸入品についても国内ではその見解が出ていないわけですが、これについてまず事務局に私の方からお聞きしますが、他の日本の国内の3メーカーについては、予定があるのか、もう時間的な問題でそもそも予定はないのか、輸入品についても同じ質問ですが、これについてはどういうことになっていますか。

○審査管理課長：御説明させていただきます。今回のものにつきましては、新型インフルエンザについて反応性があるかないか実施いたしましたので、国際ワクチンにつきましては北里の研究を成人についてはのみということで考えております。

輸入ワクチンについてはそれぞれ今、治験中でございますので、それは特例承認の中で評価いただくと予定しております。

○尾身委員：北里で代表するというのは、ほかのメーカーも基本的には同じ製造方法を使っているという前提でよろしいですね。

○正林室長：済みません。岡部先生、つながっていますでしょうか。

○岡部委員：聞こえているんですけども、すごい雑音が入ります。どうぞ、続けてください。

○尾身委員：今の質問にどうぞ。

- 田代委員：国内メーカー、毎年のワクチンを同じ株を使ってほとんど同じ製法でつくっていますけれども、国家検定の場合の成績を見ますと、各メーカー間で全くと言っていいほど差はありません。今回のものについても、現時点でまだ国家検定は全部進んでいませんけれども、進行中のものについては、各メーカー間でばらつきはないと考えられますので、北里研究所の成績をもって国内メーカーを代表して評価してよろしいかと思えます。
- 尾身委員：わかりました。これについてはかなりクリアなので特にないと思いますが、どうですか。
- 川名委員：特にないです。
- 尾身委員：よろしいですね。では、これについては同じ株だし、製造方法が一緒ということで、今までの実績があるということで、いいということですね。では、4番目です。ワクチンの副反応について、先ほど事務局から説明がありましたけれども、これについて妥当な範囲かということですが、どうでしょうか。これは何ページに書いてありましたか。
- 正林室長：本資料の9ページです。
- 尾身委員：どうぞ。
- 川名委員：確認なんですけれども、今回はH1N1の新型用ワクチンということですが、これは季節性のワクチンについてこれと同じ項目を比較した場合に、例えば15 μ g皮下注とほとんど変わらないと考えてよろしいのでしょうか。
- 尾身委員：何か情報はありますか。季節性と今回のとワクチンの副作用の頻度の比較ですが。
- 伊藤課長：季節性インフルエンザのものについてのデータはございません。昨年、私も国立病院機構も中心にしてやらせていただいたH5N1についてのデータしかございませんので、比較のしようがないと思っております。ただ、昨年実施をさせていただきましたH5N1に比べると、局所反応の頻度は低いのではないかと思うところでございます。それはアジュバントが入っておりますし、筋注のデータですので、直接の比較はなかなか難しいかなと思っておりますのでございます。
- 尾身委員：どうぞ。
- 川名委員：むしろH5N1用のワクチンではなくて、これは製造方法などは季節性と同じでつくられているわけですから、例えば季節性のワクチンの添付文書などに書かれているような、むしろ古典的なデータと比較ということではよろしいと思うんですけれども、そういったようなものがあれば、例えば局所反応が58.8%というのが高いのか低いのかというのが比較するときに参考になるかなと思ったものですから。
- 伊藤課長：私のところでは何も持ち合わせてございません。ただ、これは治験でやっておりますので、大変微小な変化も含めてとっているものだと思います。実際これ

を見てみますと、一般の臨床医としての感覚からいうとこんなに出るかなというふうには思いますので、通常のものに比べると高いのではないかと危惧いたします。

○尾身委員：確認ですが、今まで何回もこの専門家委員会もあった中で、季節性インフルエンザのインフルエンザワクチンの副作用というのは随分議論されましたね。どんな症状がどのくらい、百万回打ってという情報とは今まで何回も公にもされているものはあると理解していますが、今のお話は治験における臨床治験と同じ条件の200人とかそのぐらいをやった臨床試験における季節性インフルエンザの副作用のことがないということですか。この2つはちょっと違いますよね。実際の現場で起きた。今ここにはだれも持っていないという意味ですか。

○審査管理課長：参考資料の72ページをごらんいただきたいと思います。副反応の発生率を見るためには、母数はしっかりしていないといけないんですけれども、なかなか母数がしっかりした試験がないものですから、明確ないろんな発生率としてのデータは余り得られておらない状況でございますが、例えば72ページの左側の臨床試験の項目の「2. 安全性」のところをごらんいただきますと、インフルエンザHAワクチン接種後の主な副反応は、発赤等の局所反応が11.4%というような記載がございます。

○尾身委員：発赤が11.4%。そうすると、それぞれの項目についてデータはないことはないんですね。

○審査管理課長：はい。率ということではなかなか母数がはっきりした治験を組んでおりませんので、はっきりしたデータはございませんが、1つ例示としてこういうのはあったということでございます。

また、一般に今回伊藤先生を始めとします病院機構でお願いした試験は治験でございますので、一般的には通常の接種に比べて副反応はかなり広く集められるというのは一般的かと思っております。

○尾身委員：治験の方ですね。どうぞ。

○川名委員：そうしますと、例えば15 μ 皮下注で局所反応58.8%というのは、季節性に比べて高いか低いかということは議論できなくて、30 μ 筋注と比較した場合の高いか低いかということだけがここではコメントできると理解していいのでしょうか。

○審査管理課長：直接比較としてはそうでございます。

○尾身委員：どうぞ。

○田代委員：今、手元に資料もありませんし、記憶も正確でないかもしれないんですけれども、こういう成績というのは国内で必ずどこかにあると思います。いろんな今までのワクチンの治験、生ワクチンを含めて過去に行われましたけれども、そのときの対象として現行の不活化のインフルエンザワクチンが使われていると記憶していますので、探せば必ずあるのではないのでしょうか。

- 伊藤課長：治験をやるときに同意説明文書を私どもでつくります。その同意説明文書の中に入れていただいている副作用の頻度でございますが、65歳以上の高齢者に対する研究をされたときの頻度でございます。局所反応が11.6%、全身反応が11.3%ということで被験者の方には提示をさせていただいたものでございます。
- 審査管理課長：今、伊藤先生から御紹介いただきましたのは、参考資料の29ページの神谷先生の報告に一部いただいております。34ページでございます。
- 田代委員：高齢者ですね。
- 審査管理課長：はい。
- 尾身委員：恐らく、国民の人がいずれにしても多分質問が出てくる話だと思うので、これも事務局への確認ですが、今日の議題は接種回数を1回に、あるいは2回にするかというのが主な議題だと思いますが、当然最終的に接種をする前には、輸入品も含めていろんな安全性について確保するというので、今回の200人の接種の中で安全性についても評価するという、ほかにこれ以上のあれはないわけですね。これで評価するということですね。安全性というか副作用についても、そういうことでよろしいですか。
- 今回の議題は1回、2回接種ということになっていますけれども、いわゆる安全性についての別にこれからほかのスタディーがあるわけではなくて、今回の200人は恐らくみんな知りたがっているところで、それは確認です。
- 正林室長：少なくとも接種開始前はそのとおりでございます。この200人だけです。接種が始まってからモニターはしていきます。特に最初に国立病院機構の方々に御協力いただいて、2万人のスタディーを開始する予定になっています。
- 尾身委員：それは接種後ですね。これは普通に考えると、今回やっていただいて、これと同じ条件の季節性インフルエンザがあれば当然知りたいと国民は必ず言ってくるから、勿論、今お話があったように、こういう場合にはよりセンシティブが高く報告されるということを当然説明するんでしょうけれども、それは多分あった方がいい。必ずこれは要求されますね。
- 同じ条件でやった季節性インフルエンザのものがどうか。あるいはなかなか難しいですか。どうぞ。
- 庵原委員：1つはこういう治験をするときには、こういう臨床研究をするときに一番臨床反応の発現リスクが高く報告されます。季節性になりますと、それは発現率が下がって調査すれば落ちてくるというのは多くのワクチンに言われているところなんです。
- もう一つ、CSLとノバルティスの抗体反応のデータがそちらにお示ししてありますけれども、副作用のデータを見比べると、CSLは筋注にしまして、この筋注の副作用の報告数と今回の臨床研究の30 μ g筋注の副作用の報告数はほぼ

同等です。

ただ、以前から言われていますけれども、皮下注と筋注では明らかに局所の発赤と腫脹は皮下注が多くなって、筋注は減ります。疼痛に関しましては、CSLのデータとほぼ一緒という結果です。更に言いますと、ノバルティスの筋注のデータを比べますと、ノバルティスの筋注のデータの方がローカルリアクションは高いです。システミックリアクションに関しましては、日本のデータもCSLのデータもノバルティスのデータも大きな差はないと、報告の数だけを見比べますと思われる。

以上です。

○尾身委員：どうもありがとうございます。今の話は筋注というふうに限定してやると、外国のものとほぼ一緒だという話ですね。どうぞ。

○川名委員：そうしますと、いずれしましても先ほど尾身先生が言われましたように、本来ですと15 μ 皮下注で季節性と同じ方法で作られているわけですから、副作用の頻度としては季節性と変わらないということが期待される副作用の発生頻度ということになるだろうと思うんですけれども、これは季節性のものが先ほど11%ぐらいで、今回のものが58.8%ということになると、恐らく一般の人はこちらの方が副作用が高いと理解されると思うので、それについての説明が絶対必要だろうと思うんです。

本来であれば、15 μ 皮下注で季節性のものとダブルブラインドで入れておくと発生頻度が変わらなかったということが言えるんだらうと思いますけれども、それを入れないとすると何らかの説明が必要だろうと思います。

○尾身委員：庵原先生、それについてはどうですか。庵原先生が先ほど御説明の、30 μ 筋注については外国のものと同じ、あるいはそれよりもよいというお話でしたが、今の15 μ の皮下注の方の季節性との比較に差があるのであれば、何らかの説明が必要だろうというお話はどうですか。

○庵原委員：差があるというのではなくて、CSLの局所反応の頻度は46.3%です。

○尾身委員：それは15 μ 皮下注の話ですか。

○庵原委員：ノバルティスの頻度は明らかにこの頻度よりも高いという。

○尾身委員：それは15 μ 皮下注の話ですか。

○庵原委員：要するに、皮下注をすれば筋注よりも明らかにローカルリアクションは高まるというのは不活化ワクチンでは以前から言われている現象であって、今回が珍しいことではないということです。

それはH5N1のときのデータも皮下注でやると局所反応が高かったのも、あれを筋注にしましょうという形になったかと思います。

○田代委員：節性ワクチン、株が違うわけですね。通常の季節性ワクチンに比べて今回の新型ウイルスのワクチンは局所反応が強いのではないかと、そういうことを心配さ

れているわけですね。

○庵原委員：そのことに関しましては、季節性ワクチンの副反応のデータがないんですけれども、季節性ワクチンの場合にはヘマグルチニンのタンパク量としまして 45μ 入っていますよね。今回 15μ で量からすると局所反応が高まるということは予測されないというか、よくあっても一緒ぐらいで、逆に言うと下がる可能性の方が私は高いと思っていますけれども、ただ、データがないから何も言えないということだと思えます。

○田代委員：いずれにしても、局所反応、発赤、腫脹というのは、ある割合起こるわけですが、これはトレラブルなわけですね。これで何か問題が起こって、今後のワクチン接種2回目を中止しなければいけないとか、そういうことにはなっていないかと理解していますけれども、伊藤先生、いかがでしょうか。

○伊藤課長：この局所反応が原因で2回目接種をされなかった方はいらっしゃるのですが、そういう意味では問題はないと思えます。

○尾身委員：どうぞ。

○田代委員：次の問題ですけれども、資料の11~12ページに2例の高度な特記すべき有害事象というのが書かれています。200名のうち2名こういう方が出たということですね。1人の方は11ページに書いてありますけれども、アナフィラキシーであった。この方は子どものころからぜんそくを持っていた。アレルギーのバックグラウンドがあったということで、ここに今回のワクチンのどのコンポーネントが卵なのかどうかわかりませんが、そういうアレルギーが誘発されたという理解だと思えますけれども、今後ハイリスクの方にワクチンを接種していくということが予定されているわけですが、特にそういう方については何らかの注意を喚起しておく必要があるのではないかと思うんです。

○尾身委員：どうもありがとうございます。その他、ありますか。そうすると、この安全性についてはこのようなまとめ方でよろしいですか。季節性について必ずしもコンパティブルな情報がないという中で、先ほどの庵原先生からのあれで日本の今回の場合は、欧米のものと特に 30μ 筋注ではほとんど差がない、あるいはいいということと同時に、全身状態の有害事象についても頻度がほぼ一緒だということの中で、局所のいろんなことについては今までの200例の中では局所がある程度予想されるので、それについて特に心配するようなものではなかったというような整理で、更に田代先生のアナフィラキシーショックについてある程度予測がつくので、それについてあらかじめウォーニングをしようというような点だと思えますけれども、そんなところでよろしいですか。

それ以外に何かありますか。

○庵原委員：済みません。少し追加させてください。オーストラリアのCSLの筋注で行った場合の局所反応の全体の発症率は46.3%です。日本の筋注よりも明らかにこ

ちらの方が多いです。

○尾身委員：オーストラリアは高いということですね。

○庵原委員：はい。ただ、皮下注にはやっていませんのでわからないということが1点です。もう一つ、ノバルティスのものは、局所反応の出現率は小さいものを含めると96%です。これはアジュバント入りの筋注です。そういうものに比べると、少なくとも筋注に関しては日本の方が副反応は少ないと言えるかと思います。以上です。

○尾身委員 先ほどからの庵原先生のあれも、外国と同じ条件の筋注については日本の方がいいと。比較が日本と外国の話をしていきますね。ただ、季節性との比較は難しいという話で、そうすると実態的には今の副作用については十分許容範囲だろうという。それで2回目をそのために接種を拒否したことはないというまとめ方ですかね。それについては、もう一回庵原先生から正しい情報を得ていただいて、ちゃんと記載をしていただければと思います。

○庵原委員：庵原ですけれども、正しい情報と言われますと、報告書のところに2つの抗体反応のところに論文の索引のところを書いておりますので、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンの論文を再度確認していただければいいと思うんです。数字的には先ほど言った数字は論文から見たそのままの数字です。

○尾身委員：わかりました。

○庵原委員：以上です。

○尾身委員：どうも。ここは恐らく国民の人が多分知りたいところですから、事務局はしっかりわかりやすい説明を是非お願いします。

それでは、今回の中間評価については大体議論が出尽くしたと思いますので、もしよろしければ第2弾の今の議論を踏まえて、それぞれ今まで決めた、妊婦、基礎疾患のグループ等々の接種回数について具体的な議論をしてみたいと思います。まず、今回当然健康な成人をターゲットにして評価が出たから、その健康成人についてまず1回にするか2回にするかという議論だと思いますけれども、ここまで抗体価が上がるとなると、健康成人については比較的シンプルではないかという気がしますが、どうですか。どうぞ。

○田代委員：私も同じ、結論から言うとそういうことです。これはオーストラリアでやられた臨床試験の成績を見ますと、南半球で流行中にやられているわけです。ワクチン接種前に有意な抗体価を持っていた方が各年齢層40%ぐらいいるということなので、恐らく既に新型に感染を受けていた人も軽い方かわかりませんが、そういう方もエンロールされていたのではないかとということがあって、それでプライムされていたために同じワクチンを2回目打って短期間に上がったんだらうということがディスカッションもされていたわけですが、今回の成績を見ますと、事前には抗体を持っていた方が3.6%ということで、日本ではほとんど新

型の感染を受けていなかった方が 200 人の中のほとんどを占めている。

そういう条件下で 1 回接種で抗体がこれだけ上がってきたということは、やはりこれをすべての成人に広げて解釈しても問題ないのではないかと思います。

○尾身委員：そうすると、健康成人ということで、今までずっと議論された幾つかの優先順位のグループがありましたね。医療従事者だとか、乳幼児、1 歳未満の子どもに対する保護者というようなグループが入るとは思いますけれども、まず医療従事者の方は、これで健康成人の医療従事者ということでは 1 回でいいというくりでいいでしょうか。一つひとつ攻めていきましょう。

医療従事者は今までの議論をすれば当然の帰結ですね。1 回でいい。そこはいいですね。

もう一つ、1 歳未満の乳児は子どもに打てないというのでお母さんとか保護者にやるという。あるいは身体的な理由で接種できない保護者ということも入っていましたが、このグループも健康成人であればこの部類に入って医療従事者と変わらないと思いますが、これもよろしいですね。

そうすると、ここまでは比較的単純ですが、その次で中学校とか高校生というのが実はワクチンが最初国内産が 2,000 万でそれが 2,700 万に変わったということでいろいろ議論が、例えば小学校の低学年も最初のころは第 2 グループに入ったんだけど、量が多くなって国内産が 2,700 万というので、小学校の低学年は国内産という議論がありましたね。そうすると高校生などはあいかわらず第 2 グループに入っているわけで、今回は高校生に打つのは今のままだと国内産ではなくて輸入品になるので、このことを今から決められるかどうかという話ですけども、先ほどの話だともう輸入品についてはもう一回やるということですから、今、高校生のレベルまで、つまり本来ならば輸入品を使うというグループまで一緒に議論してしまうかどうかという話ですが、ここは少し議論が必要だと思いますが、どうですか。

つまり、もう一回言いますと、小学校の低学年などはもう既に国内産を使うということに入っているんですけども、高校生になると実は 13 歳より上な高校生が今ここで健康成人としてくくってしまうかどうかという話なんです。ここが議論しなければいけないと思いますけれども、どうですか。

○川名委員：今、健康な小児といいますか、未成年の話になっていますけれども、これは基礎疾患のある人については後で議論するということですか。

○尾身委員：はい。

○川名委員：わかりました。

○尾身委員：あと 13 歳未満というのも事務局の方では例の添付文書の問題があるから別のカテゴリーをしていますけれども、そうすると高校生というのはそこから外れるわけですね。このことを少し今からまだ輸入品についてのデータがないところ

で高校生も1回でいいとするのか、これはまた少し輸入品についてやって。

○福島結核感染症課長：済みません。あくまでこれは仮に国内産を高校生に打つならばという前提であって、輸入品についての議論はまた改めてさせていただきたいと思えます。

○尾身委員：では、今日の議論は全部国内産という前提でいいですか。では、議論はそういうことではっきりしました。そうすると、つまり中学生というのは13歳以上のことを言っているわけですね。そこで13歳、高校生となると、当然もしこれで仮に国内産が高校生にいくという前提となると、ここはそういう前提が満たされればという話ですけれども、ここはどうですか。どうぞ。

○田代委員：これは国内でも中学生、高校生に対する成績はないわけですし、海外でもまだその成績は出てきていません。ここで参考資料の44ページとか47ページ、48ページの図は参考になるかと思うんです。これは今から30年前にアメリカでH1N1の豚のインフルエンザの流行、出現があったときに、それに対するワクチンをつくってアメリカで接種したわけです。

このときのウイルスというのは、豚型のH1N1で、現在の新型インフルエンザと完全に一致はしていませんけれども、HAの高原性はかなり似ていたわけです。このときに日本でも小規模の臨床試験が行われまして、その成績が47ページに書いてあります。そのときは1977年のソ連型の再出現よりも前に接種が行われています。

その成績を見ますと、48ページの図を参考にさせていただくとわかりやすいと思うんですが、1976年の段階ではH1N1型の流行は20年間にわたって起こっていないわけです。世の中から消えていたわけです。そうすると、当時の20歳未満の若い人は、小児、青年はこのウイルスを暴露していないわけですから、免疫を全く持っていなかったわけです。

一方、20歳以上の人については、20年前に感染した免疫記録があった。これは現在のソ連型の先祖のウイルスですから、現在のソ連型と同じウイルスだったと考えていいと思います。そうしますと、このときに豚のH1N1、一番上に書いてあるようなウイルスでつくったワクチンを接種した場合ですけれども、このときにあらかじめ季節性のソ連型の先祖のウイルスに暴露していなかった人は2回接種してもなかなか免疫が上がってこなかった。だけれども、20歳以上の方は上がってきていたわけです。1回で上がってきているということは、季節性のウイルスでプライミングされていれば、豚型のワクチンは今1回接種でも十分にブースト効果がかかったということを示していると思います。

同じような成績が44ページの図にも示されているわけです。これはsplitワクチンとWhole virusワクチンの比較ですけれども、これは2回接種後の成績ですがやはり20歳前後、ここは25歳と書いてありますけれども、そのころを境目にし

てプライムを受けていた年齢層ではよくレスポンスしているということがわかります。

こういうことを考えますと、現在は 77 年から H 1 N 1 のソ連型のウイルスがずっと流行していますので、ほとんどの人は若い人を含めてこれに暴露していると思います。小さいお子さんを除けば、日本の中学生、高校生以上はソ連型のウイルスにプライムされていると思いますので、その条件は 20 歳以上の成人と全く同じだろうと考えられます。

したがって、中学生、高校生の年代では 1 回接種でも成人と同じような抗体レスポンスが起こるとということが強く予想されると考えます。以上です。

○尾身委員：どうも。何か御質問、コメントはありますか。今、田代先生の説得力のある御説明だったと思いますけれども、そういう意味ではソ連型にかかっている可能性が強いので、普通の大人と扱っていいだろうという御意見ですね。これは川名先生、どうですか。

○川名委員：この辺、私はよくわからないんです。教えていただきたいんですが、例えば今流行しているソ連型とは、いわゆるほとんど交叉免疫性がないと言われているわけですが、事前にかかっていることで今回の新型ワクチンに対するプライミング効果はある程度あると考えてよろしいのでしょうか。

○田代委員：そのとおりだと思います。

○川名委員：わかりました。

○尾身委員：庵原先生、どうですか。

○庵原委員：今回のデータは、多くの方は A ソ連型にかかることによって H 1 N 1 に対するプライミングはできていると考えていいと思います。そうしますと、今度は子どもの場合は、少なくとも A ソ連型にかかっておれば H 1 N 1 のプライミングはされていると解釈するのが妥当かなと思います。以上です。

○尾身委員：そうすると、中学生、高校生についてはもうそれでよろしいですね。

○庵原委員：私は中学生、高校生は OK だと思います。ちなみにオーストラリアは 10 歳で切っています。10 歳以上は 1 回でいいと彼らは言っています。

○尾身委員：では、大体中・高はそういうことで。岡部先生、どうぞ。

○岡部委員：雑音が入っているのでほとんど途切れているので余りはっきりしていないんですが、いいですか。

○尾身委員：どうぞ。だれか携帯か何かできないんですか。

○岡部委員：以前に 65 歳以上をやったときも高齢者を中心にしたデータで一応小さい方まで演繹をしたと思うんですが、實際上多分 1 回でいくのだろうと思うんですけれども、もし時間があるのであれば、1 回接種についてはやはり中高生のデータがあって、それから判断をすとしておいた方がより確実だと思うんです。以上です。

- 尾身委員：ありがとうございました。わかりました。岡部先生は万が一ということがあ
るから、接種した後、もう一回はかったらどうかという御意見です。どうぞ。
- 田代委員：先ほど正林さんから説明があった参考資料2、3～6ページにかけてのアメ
リカとヨーロッパにおける用法・用量の記載ですけれども、アメリカの方は今回
のH1N1のワクチンだと思います。ですから、シングルドーズと書かれている
わけです。
- 4ページ以降は、ヨーロッパのワクチン用法・用量はH5N1のワクチンに対す
るライセンスのときの条件だと思います。それでモックアップドーズでこれを
そのまま今度のH1N1にも応用しようという考えのわけですから、H5N1の
ときには全くだれもプライムされていませんので、2回接種はどの年齢層でも絶
対必要です。それがここに書かれているのであって、今回のH1N1については
必ずしも適用されないと理解しています。
- 尾身委員：わかりました。田代先生、岡部先生の中高生、一応は1回やった後もう一回、
念のためということでしょうけれども、調べたらどうかというのはどうですか。
事務局、これをもしやるとなると、そういうことで安全を見込んでやるとかなり
実態的には面倒くさくなりますか。それともやろうと思ったらできますか。
- 福島課長：何らかの研究班なり何なりでやっていただくということを考えられなくはな
いと思いますが、時期的に見ると、これから後の議論になりますが、基礎疾患の
ところをどうするかを考えると、今、11月の初めに実際にどんなに早くやっても、
小学校高学年、中学校、高校生の2回目が打てるのは1月後半以降なので、そこ
までにははっきりすればよいという時間的な余裕は勿論あります。そういう面では
できなくはないということでしょうか。
- 尾身委員：これはもう判断ですね。もうそんなものはやる必要がないという特に強い意
見はありますか。田代先生、どうですか。
- 田代委員：今のところはっきりしたデータはないわけで、時間的余裕があれば十分なエ
ビデンスを持ってやるというのが望ましいことは間違いないと思うんですが、
1月から接種を始めて1回目の接種、その4週間後までに成績はすぐにその場
では出てこないわけですね。もしこれをやるとすると、ごく一部のグループ、100
人か200人か数はともかくとして、そういう中高生の年齢層に対して先行的にパ
イロット試験をどこかでやるということになるんですね。
- 福島課長：はい。田代先生のおっしゃるとおりで考えています。多分、時間的なものか
ら見てもできますので、どうしてもということであればそれは考えます。ただ、
今の御議論でいうと、多分1回でほぼ大丈夫と考えられるけれども、念のためと
いうような感じで我々は受け止めておりますが、そういう理解でよろしいんでし
ょうか。
- 尾身委員：岡部先生、聞こえますか。

○岡部委員：これも雑音が入っているんですけども、私だけの意見で一方的かもしれませんが、一応1回接種ということ的前提でもいいけれども、少なくとも小規模のスタディーをやっておけば追加が必要であるということ自体を緊急的に置くことができると思うんです。

予測としては多分上がるだろうと思いますけれども、やはりできるだけ全年齢にやるわけには勿論いかないわけですけども、少なくとも10代もこれでOKということになれば、この後のワクチンの接種ということも考えても応用が可能だと思うので、できたら私はやった方がいいと思います。

○尾身委員：わかりました。では、こんなことでどうですか。岡部先生は聞こえるかどうかかわからないけれども、先ほどからの御議論もあるし、ほかのデータもあるし、中高生については基本的には1回ということの基本スタンスにする。時間的余裕があれば小規模のパイロットスタディーをやってもらう。それは努力目標でやってもらうということはどうですか。基本は1回。パイロットで万が一我々の期待したものと別の結果が出れば、そのときにまた対処する。恐らくそうでないでしょうね。今の整理はそういうことでよろしいですか。

○岡部委員：はい。わかりました。

○尾身委員：では、そういうことで、次は13歳未満というのはちょうど中学生がほぼそこで変わるんだと思いますけれども、これについて2回接種するという点については、添付文書と云々という話がありましたが、それとは別に免疫学的な観点からの議論も少ししておいて、それと添付文書が合えばいいですし、またそこで万が一矛盾している場合にはということですけども、事務局、どうですか。

添付文書に書いてあるからやみくもにだめというのも妙な話で、そもそも免疫学上これが合理的で、しかも添付文書というのが論議の順序だと思うんですけども、添付文書以前に、この13歳未満の免疫反応からしてこれは基本的には2回接種が妥当なのか、これについても1回でいいのかという議論だと思うんです。今回の健康成人の方では、年齢13歳未満は入っていないですか。そうすると1回でいいというエビデンスがないということです。

13歳未満は大人に比べれば、子どもになればなるほど免疫対応が悪いということだと思いますけれども、どうですか。

○審査管理課長：13歳未満の小児に関しましては、小規模ではございますが、小児の用法・用量での一部試験は計画させていただいております。

○尾身委員：エビデンスはあると。

○成田審査管理課長：これから実施する予定でございます。13歳未満については。

○尾身委員：これからと。

○成田課長：はい。小規模でございますけれども。

○尾身委員：そうすると、これは期間的にはいつわかるんですか。つまり今決める必要が

あるのか、タイミング的には待っていただけるんですか。

○伊藤課長：国立病院機構の伊藤でございますが、現在治験届を提出いたしております、規制当局の方の御承認がいただければ今月の末から来月の初めにかけて360人13歳未満の方々のデータについて集めていくつもりでございます。結果につきましては、得られ次第今回と同様の形で御報告をさせていただくことも可能かと思っております。

ですので、1回目接種後の結果が出るのが早ければ12月の初めということになるかと思えます。

○尾身委員：この前、事務局が各都道府県に示したスケジュールだと、私も覚えていないけれども、13歳未満の子どもが始まるのはちょうどそのころですか。そういう意味ではタイミング的にはぎりぎりセーフということですか。それは待って決められる、あるいは今からもう決めておかなければいけない、タイミングはどうか。

○福島課長：福島ですけれども、幼児は多分12月の初めが第1回目で、2回目は1月になると思えます。小学校低学年が10月の後半からが1回目で、2回目は11月後半なので、結果が12月の前半に出て、ディスカッションを速やかにすれば2回目の前、いずれにしてもそのグループについて13歳未満のグループについてはその前に議論ができると思えますので、そういう面では少しタイトではありますけれども、間に合うという。

○尾身委員：そうすると、議論は高校生の場合には基本1回で、万が一の場合はアジャストするということですがけれども、13歳未満の方は、基本は2回で、場合によっては1回にアジャストするという整理がいいですか。それとも高校生と同じにする。これはどうですか。

いろんなことで添付文書もそれなりの理由があってやって、基本的には2回だけれども、そういうことでぎりぎりセーフで結果がわかるだろうから、万が一それとは反対のことがあれば今回は1回に、だけれども、基本は2回だと、それが先ほどの高校生とは逆の立場になりますね。そういう整理でいいですか。

○川名委員 私はいいいと思います。

○尾身委員 田代先生はどうですか。

○田代委員 私も記憶が定かではないんですけれども、アメリカで1か月くらい前に出されたCDCからのメッセージですと、臨床試験の結果、小児ではレスポンスと高齢者では1回接種でのレスポンスは不十分だったという。それでも結構よかったと記憶していますけれども、50%は超えていたと思います。でも、成人に比べると低かったということで2回接種が必要だろうとメッセージが出ていたと記憶しています。今日の文書でそれが見つからないです。

オーストラリアでは10歳未満についてはまだ承認が下りていないのではないかと

と理解しています。これは臨床試験を今やっているところで、その成績を見てから接種回数を含めたライセンスが出されると聞いています。

○尾身委員：そうだと、こんなものでどうですか。基本的にはいろんな免疫学上の常識で子どもはなかなか大人に比べて悪いということもあるし、また今のオーストラリアなどがあるし、13歳未満については基本的には添付文書にも書いてあるし、疫学的にもそういう今までの経験があるので、基本的には13歳以下については2回を原則にして、伊藤課長の結果、パイロットをやってもらって万が一あれば先ほどとは逆に1回に減らすということで、しかし基本は2回ということはどうですか。では、それでいこうと思います。

次に妊婦。

○正林室長：成田課長にですけれども、今度の小児の治験というのはたしか用量が違うのではないのでしょうか。

○成田課長：小児用量については一部だけ症例ですけれども、40例と、小児用量は低いというような御指摘がございますので、用量を変えて、用量を増量した場合にどうかという試験がそのほかの300例と考えておりますので、実際には40例程度の小規模な結果が出るんだろうと思っております。現行の用量でいきますと、合わせて40例の結果が出ている。

○正林室長：その場合、基本は2回でやって、仮に伊藤先生のスタディーの結果、1回でも十分となっても、今の薬事法の承認の用量と異なる用量で得られたスタディーの結果をもってというか、新しい用量の変更をしてしまっているのでしょうか。その辺がよくわからないんです。

○審査管理課長：病院機構でやっていただきます試験は、現行用量が40例、欧米等の用量を比較するための試験がそのほかの300例で予定させていただいております。

○正林室長：そうすると、その40例であれば何とか評価にたえられれば場合によってはということですね。

○審査管理課長：これは1回接種、2回接種のために試験をという設計ではございませんで、用量を上げたときのコントロール試験として40例をやっておりますので、そのコントロールの方を参照されてどう評価されるかというのは先生方の御意見になろうかと思えます。

○尾身委員：どうぞ。

○田代委員：今の話を聞いていると、もし小児の臨床試験で現行と同じ0.2を1回接種では十分に上がってこない、2回必要だと。だけれども、0.25だったら1回でもいいという結果が出てくる可能性があるわけですね。その場合は0.25で1回接種という選択というのはあり得るのですか。

○正林室長：それが私の質問のポイントだったんです。

○審査管理課長：どのようなデータになるかということだと思います。ただ、一応前

の小児に関するヒストリカルなデータを見ますと、1歳未満ですとかなりレスポンスは悪いんですけども、1歳以上ですと現行用量でもそれなりのレスポンスは出ていて、更に増量すればもう少し高いだろうというような見込みではございますので、それを直ちにどうするかというのは、結果を見ないとわかりませんが、そのときの評価によるのかなと思っています。

○尾身委員：どうぞ。

○田代委員：事務処理上、12月の下旬くらいに結果が出てきたときに、0.25に変更するということはどのくらい時間がかかるんですか。

○審査管理課長：少なくとも今回のデータは1回目のデータでございまして、このスタディーとしては2回接種を予定しておりますので、全体のデータとしては来年3月ぐらいに結果が出ないと評価ができないというのが現実的な評価だと思っております。

○田代委員：そうしますと、1回接種か2回接種かということについては、0.2mlで40人やる成績を見てどう判断するかということになりますか。

○審査管理課長：このスタディーという考え方からすれば、基本的には先生がおっしゃりましたように基本は2回、これはすばやく見ても2回でございまして、参考までの資料という位置づけになるのではなかろうかとは思っております。

○尾身委員：どうぞ。

○健康局長：質問の趣旨は、薬事法上の処理ができるんですかということを知りたいんです。できるのだったら変えられるけれども、できないのだったらこれは薬事法でできないわけでしょう。それとも薬事法を超えて我々が判断したらできるかどうかということを知りたいわけで、そこを答えてもらわないと何の答えにもなっていないのでよろしくお願いします。

○大臣官房審議官（医薬担当）：私の理解では、40例については現在の用法・用量の中でもって試験をする。そこでもって1回2回の判断はできるのではないかと。それ以外の0.25の量については、また別途来年の3月までかけてデータを集め、評価してしかるべき薬事法の手続きをとるということになりますので、今回には間に合わないと思います。

○健康局長：では、成績次第によってはその40例で薬事法上の処理ができるということでもいいんですね。

○審査管理課長：本当に40例で評価できるというほどの御評価をいただけるのであればそういうことも考えられると思いますが、今回40例というのは第1回目の接種の成績をもって参考の成績止まりではなかろうかとは思っております。

○田代委員：わかりました。確認ですけども、そうすると今の添付文書では用法・用量のところ年齢別で0.3とか0.2とか書かれているわけですね。ですから、基本的には2回接種しなければいけないということで、今回40例の成

績で 0.2cc で 1 回接種でも十分量の抗体レスポンスがあるとなった場合でも 2 回接種をしなければいけないということですか。

○尾身委員：岡部委員、どうぞ。

○岡部委員：前後の話がよく聞こえていないので、これもまた一方的な意見だと思って聞いてください。不活化ワクチンで例えば破傷風や何かでも特に妊婦さんで用量の変化はしていないと思うんです。妊婦さんの場合の危険度というのは決してサプレッションの状態ではないし、ことさらハイパーにリアクションが起きるわけでもないというところでは、予防接種に対して特に免疫状態が極めて異常であるという考え方はないと思うんです。胎児に影響を与えることもないわけなので、健康成人のものをそのまま持ってくるということでもいいのではないかと思うんですけれども、通常の季節性インフルエンザワクチンの場合はたしかそのように米国はやっていると思います。

○尾身委員 岡部先生、どうも。我々より半歩先に進んでいる。どうもありがとうございました。

元に戻って、今の話を総合すると 13 歳以下の方は基本的には 2 回やるんだということの方がすっきりするような気がします。しかもなかなか評価が出るまでに時間がかかるし、今回はつまり基本はどちらなのかというと基本は 2 回で、1 回を 2 回にするのと 2 回を 1 回にするのは違いますよね。やはり国民性があるから、疑わしいものはやるという方向の方が私はいと思います。

だから、いろんなことで子どもについては大人に比べて免疫の付き方がわるいということはわかっているし、その 40 例でなかなかすぐに運転を変えることは時期的にも難しいです。基本的には 13 歳以下は 2 回にするんだと、そこで 40 例については参考資料にして我々の考える材料というようなことにしないと、これはこれ以上複雑になって。

○庵原委員：庵原です。先ほど、尾身先生が子どもは免疫のつきが悪いというような言葉が使われましたけれども、結局は現在のインフルエンザワクチンがプライミングされている人に対してはいい反応を起こすけれども、プライミングされていない人にプライミングを起こす効果がないということであって、一般的に不活化ワクチンというのはプライミングをするときは年齢が小さい人ほど反応はいいです。ですから、先生、誤解をしないようお願いしたい。結局、今回のワクチンはあくまでもブースト効果を見ているワクチンですので、13 歳未満の人たちが一体何歳ぐらいまでがどのくらいのパーセントでプライミングされているかによって接種回数を 1 回にするか 2 回にするかを検討すべきだということになると思います。以上です。

○尾身委員：そうすると、先生、どうすればいいですか。

○庵原委員：ですから、臨床研究をして、例えば 10 歳台だと 20 人打って、20 人に 1 回で

反応ができたというようなデータが外国から出てくるなり日本から出てくれば 1 回でいいでしょうし、例えば 5 歳ぐらいたと 1 回では十分で上がらない、そういう年齢は 2 回にする。ですから、原則 2 回にしておいて、諸外国ないしは日本のデータが出たときに回数を再検討するという形がいいと思います。以上です。

○尾身委員：そうですね。どうぞ。

○岡部委員：今の庵原先生の話で前後関係がわかりました。小児については現行のやり方でよくて庵原先生と全く同じ意見で、ただ、それをそのままにしておかないで、きちっとした臨床研究をやって、データを積み重ねるべきであるということをお必ず付けておいてください。

私は 2 時から、以前から決まっていた会議があるのでこれで離れますけれども、もし妊婦さんのディスカッションがあるとしたら、先ほどの意見は私の意見として一応お聞きいただければ幸いです。以上です。

○尾身委員：よく聞きました。どうぞ。

○庵原委員：庵原ですけれども、ついでに、妊婦さんのところの意見を述べさせていただきますと、諸外国は妊婦さんに特別ワクチン量を多く接種するというところはどこにもありません。それはインフルエンザであろうが、破傷風ワクチンであろうが、すべて一緒です。以上です。

○尾身委員：わかりました。どうもありがとうございます。それでは、13 歳以下は大体コンセンサスができたようなので、基本的には 2 回にする、それでまた適宜 40 例についてわかった時点でみんなにシェアしてもらって、再検討する必要があるということはどうでしょうか。どうぞ。

○田代委員：細かいことで申し訳ないんですけれども、添付文書、参考資料の 8 ページを見ますと、今回の H 1 N 1 のワクチンですね。これの添付文書は季節性のワクチンの添付文書とは少し内容が違うわけですが、これの左下の用法・用量を見ますと、2 回接種するということが書かれているわけですが、

年齢別に若い人については、量を変えて 2 回と書かれているわけですが。先ほどからお話ししているように、健康成人の場合は 1 回でもいいわけですか。

○福島課長：13 歳未満は 2 回と書いてありますが、基本的に書き方としては 1 回または 1 週間ないしは 4 週間かけて 2 回。これは原則であって、ただし 13 歳未満は 2 回とか。

○田代委員：そうすると、13 歳以上であれば 1 回接種というのは、これから読まれるから何も変更する必要はないということですね。わかりました。

○尾身委員：そういう意味では、13 歳以下は基本的には 2 回で、いろんなあれがあればそのとき考えるということでもいいと思います。それでは、ここの 13 歳も大体コンセンサスができたので次に。

妊婦の方は庵原先生と岡部先生がはっきりもう意見を述べていただいて、これについては特に異論はないですね。ありますか。基本的には1回でいいんだということですが、これは今までは妊婦と基礎疾患はどちらかという2回という意見も一部あったので、これについて最終的に決める前に、妊婦の方について、かなりはっきりした意見が庵原先生と岡部先生から出て、それについて特にそうではない、妊婦の場合には免疫力が落ちているので、2回やる必要があるんだという御意見はありますか。

事務局、これはどうですか。

○福島課長 後でお配りした赤十字センターがやった研究で、これは季節性のものに関する、妊婦さんに打った場合のデータなんです。

○尾身委員 どの資料ですか。

○福島課長 後でお配りした3部の資料があると思います。3種の資料のうち、リレーションシップオブ云々と書いてある中の一番最後の1927ページのところで見ると、これは直接的に比較したわけではありません。要するに、十分な免疫応答が得られている、つまり妊婦でもセカンドで91.8%、サードで87.1%というようなレスポンスが得られているというようなことがあって、妊婦についての特に免疫抑制があるような状況ではないということの、これはあくまで傍証にすぎませんが、御判断いただくときの参考資料としてお使いいただきたいということでお示しております。

○尾身委員 今の課長のお話は、岡部先生と庵原先生をサポートするエビデンスですね。どうもありがとうございます。では、特にそれがおかしいという意見がなければここもよろしいですか。基本的には妊婦は1回ということはどうですか。川名先生、いいですか。

○川名委員 はい。

○尾身委員 田代先生、いいですか。

○田代委員 はい。

○尾身委員 では、妊婦は1回ということ合意ということですか。

最後、基礎疾患を有する人についてどうするかということですが、これはなかなかあれですけども、どうですか。基礎疾患を一まとめにして、1回か2回に、そもそもできるかどうかという話ですね。どうぞ。

○川名委員 これはデータがお示しできるものがないんですけれども、成人は基本的には1回ということコンセンサスが得られたと思うんですが、例えば基礎疾患の中でも以前からどのぐらいのワクチン効果が期待できるかわからないグループとして、例えば副腎皮質ホルモンですとか、免疫抑制剤を使っているようなグループとか、HIV感染者の方、そういう方たちも1回でいいのかわかるかどうかという、これはデータがないので何とも言いようがないんですけれども、検討しておく必要が

あるのではないかなと思います。

○尾身委員 何かスタディーをするということですか。

○川名委員 例えばこういった方たちに2回接種するのか、あるいはこれから追加で今後1回接種と2回接種の15 μ と30 μ のデータがこれから出てくるとお話が先ほどありましたけれども、例えば1回接種の非劣勢が証明されればいいわけですが、2回接種の方がある程度有効性があるということになったら、例えば2回接種を検討してみるとか、そういったようなことがあり得るかなということですか。

○尾身委員 これを一部のグループですね。

○川名委員 そうですね。H I Vなどに。

○尾身委員 その他にありますか。今のはH I Vに特化した話ですね。

○川名委員 副腎皮質ホルモンとかですね。

○尾身委員 どうぞ。

○庵原委員 一般的に免疫不全の方は1回打っても上がりが悪い。更に2回打っても大して上がらないのが一般的なデータです。ですから、ちょっとの上乗せを期待するならば2回でいいでしょうけれども、2回で大きな上乗せはできないというのが今までのいろんな不活化ワクチンのデータです。

要するに2回打つことのメリットというのは、少し上げるだけのメリットであって、逆に言いますと、そういう方こそアジュバント入りのワクチンを選択されたら1回で期待される上がりが期待されるのではないかというのが1つです。

2つ目は、高齢者に関しましては、不活化ワクチンは年齢が高くなるにつれて反応が悪くなりますので、2回打っても大きな上がりは期待できないと思います。そこでヨーロッパでは、ノバルティスのアジュバント入りの季節性インフルエンザワクチンを高齢者用に認可して、1回で接種するという方法を行っています。ですから、2回がいいか、1回がいいかと言われたときには、1回で十分上がらなかった人は2回で気持ち上がる程度で大きな上がりは期待できないというのが私の意見です。以上です。

○尾身委員 どうもありがとうございます。今の庵原先生のは大変有益な情報です。この有益な情報を実際に今の議論に反映するとなると、少しまた事務局にヘッドエックが来る、つまり基礎疾患がある人たちは基本的には最優先グループになりますので、これは国内産を使うという整理になっているので、このことが庵原先生のエビデンスを反映させるとなると、ここのところを根本的にスケジュール等々を、もともと基礎疾患のある人は国内産を使うんだという考えと少し抵触するので、これはどちらをとるかという話になって、みんなで知恵を絞って。

○庵原委員 もう一度、発言させてください。

○尾身委員 どうぞ。

○庵原委員 基礎疾患と言われた場合に、ぜんそくとか糖尿病とかといった人たちの免疫

というのはそんなに侵されていませんので、健常人と同じワクチンの考え方でいいと思います。

ただ、免疫不全と言われたときには、白血病のある方とか、抗がん剤を使用している人とか、HIVでCD4の数下がっているという、いわゆる極端に免疫が落ちた人と、ほとんど免疫が落ちていない基礎疾患を分けて考えるべきでして、ほとんど免疫が落ちていない人は1回で十分だと思います。

問題は、ディスカッションするのは、非常に免疫が落ちた人が1回でいいか2回がいいかということで、基礎疾患の中身は分けて考えないと議論が空回りすると思います。以上です。

○尾身委員 ありがとうございます。大変有効な御意見で、基礎疾患のある人でも免疫が特に弱くなっている人を特別に議論する必要があるという御意見ですね。そうすると、人数としては川名先生、基礎疾患の数としてはかなりマイノリティーのグループになりますか。

○川名委員 そう思います。

○庵原委員 多くのぜんそくとか糖尿病の方は、免疫が落ちているというか、正常と比べて少しは落ちていますけれども、ワクチンを打って反応が鈍くなるほど落ちていないということです。ですから、今アメリカで行われているCDCのガイドラインにしてもどこのガイドラインも、これは季節性インフルエンザに関しましてですけれども、接種量を増やすとか2回打つというガイドラインはどこもないです。

○尾身委員 わかりました。そうすると、庵原先生のエビデンスを反映するとなると、ほとんどの基礎疾患の人は、国内産を使って一部の免疫不全のあるHIVだとか抗がん剤を使っている人等については外国産を使うという例外を設けるということになりますか。

○庵原委員 考え方としては高めようとするならばそれですけれども、ただ、副作用を考えるとまた別の次元になると思います。少なくともこれは抗体反応という視点に立っただけの発言ですので、御理解ください。

○尾身委員 はい。免疫を上げるという意味ではそうで、あとは副反応の方があるということで、全体のバランスで最終的には。川名先生、どうぞ。

○川名委員 もしアジュバント付きのものの方がいいとしても、もう既に国内産のワクチンの接種がそろそろ始まりますので、例えばHIVですとかステロイド、免疫抑制剤を使っている方たちがアジュバント付きの海外産のものを待って接種が遅れるということがあってはいけないと思うので、いろいろ不確実な部分はあると思うんですけども、まずは2番目のグループとして、そういった方たちも1回目遅れることがないようにということはしていかないとはいけません。

○尾身委員 どうぞ。

○田代委員 有効性というか、ワクチンに期待できるかどうかということについては庵原

先生のおっしゃるとおりでこれは前から議論されているわけですがけれども、アジュバントを用いた海外のワクチンをハイリスクの人に使って、有効だったか安全だったかという成績はあるんでしょうか。

○庵原委員 庵原ですがけれども、臨床データはないです。免疫反応とか抗体反応に関しましては幾つかデータは出ているようではありますが、今、手元にはないです。以上です。

○尾身委員 どうも。大体議論の内容は明らかになりましたね。免疫学的な観点からだけを考えれば、確かに外国産のアジュバントを使った方がいいというのはなるほどそうだと。ただし、一方では時期の問題がある、副作用の問題がある、エビデンスが必ずしも完璧にあるというこの全体の中でどうするかという話だと思うんです。

これについては基礎疾患の方は結構早く、グループとしては2番目ですよ。そうそう待てないので、どうですか。大体議論のプロアンドコンというか、こちらをやった方がいい、それぞれの議論は出尽くしたと思います。どうぞ。

○川名委員 今、特別例えばステロイドを持ち出したのは、少し前にちょうど会場は感染研だったと思いますが、あそこでワクチンの接種不適格の中にたしかプレドニン換算で20とか30以上使っている人は免疫が付きにくいので、接種対象者から除外するというような文面がちらっと出ていたものですから、そういった方たちが除外されてしまうとまずいだろうなというのが1つあったんです。

今、庵原先生から例えばそういった免疫抑制状態にある方にもし2回打ったとしても、上乘せ効果が余り期待できないんだというデータがおありだという話をお示しいただきましたので、そうであればそういった方たちを特別扱いしないで、一般的な基礎疾患のグループとして打っていくということではないかなと思います。

そういったグループに対してアジュバント付きのものを使うとかということになると、場合によっては接種が遅れてしまう可能性がありますので、現在の流れの中で行くということではないかなと思います。

○尾身委員 どうですか。全体、庵原先生のおっしゃることは十分わかった上で、今の実態的にはこれは私としても川名先生がおっしゃったように、基礎疾患をなかなか2つのグループに分ける、しかも輸入品についてはまだ不確定要素があるから、ここは基礎疾患の人を1グループにして、免疫学的な観点から分ける必要があるけれども、実態的なことをいろいろ考えれば、ここは1グループのままにするということで、むしろそれを2回するというか1回にするかという議論にそろそろ移った方がいいという気がいたします。その中でどうですか。2回にするか1回にするかと。

今の話はなかなか悩ましくて、ほとんどの人たちは免疫的にはそれほど落ちてい

ないんだと、落ちているのはむしろ免疫不全の人は2回やってもほとんど変わらないという意味では、なかなか難しい議論、悩ましい議論になっています。

先ほど庵原先生から、免疫が白血病だとかHIVの人などは、そういう人には1回やっても2回やってもほとんど上がらないということでしたけれども、その裏にはその他の一般の糖尿病とか何かとかというのはほかの一般の人と変わらないで、2回やった方が1回やるよりはそれだけプロテクションが、免疫不全の人に比べてあるということですね。

○庵原委員 違います。実を言いますと、要するに1回で十分だということです。

○尾身委員 1回で十分。

○庵原委員 はい。糖尿病の方というのはすべて大人ですので、先ほどから言っていますように13歳より上の方は、H1N1のプライミングがありますので、そういう人たちは免疫はつけませんから、1回で十分反応できるということです。

ですから、要するに不活化ワクチンですので、1回ですべて十分ではないかと言うのが私の意見です。上がらない人は上がらない、上がる人は上がる、それだけですということですね。

○尾身委員 そうすると、先ほどの1グループにするとなると、1グループすべて1回でいいというお話ですか。

○庵原委員 はい。

○尾身委員 なかなかこれは大胆なお話ですが、どうですか。これは随分基礎疾患が1回となると、はっきり言ってかなりの量はセーブできますよね。どうぞ。

○健康局長 どうしても1回で上がりづらい人については個体を検査して、2回トライアルをすとか、輸入ワクチンを更に打つとか、そういう選択肢もあるのではないかと思いますので、そういうプロセスも、勿論抗体価が非常に簡単にあるいは簡便というふうなまはかれるかどうかという問題はあるかもしれないんですけども、そういうことを組み合わせれば、もし本当に白血病とかということについて上がりにくい方については着実に上げるためのいろんなトライアルをすることは可能ではないかと思うんです。

○尾身委員 そうすると今の局長のお話は、基礎疾患の人は大体基本時には1回でいいけれども、特に先ほど庵原先生御指摘の免疫不全の人たちの云々については少し特別に検査をして、しかも輸入品が着ますから、じっくり2回、期限は1回目打たないとなかなか難しいけれども、2回目に輸入品を使うかということかなりアクロバットのなこういうことになりますか。

1回目は1つはタイミングの問題があるからなかなかタイミングが外せないという要請が一方にあって、もう一方では検査をしてできれば仮に外国産のものでアジュバントがいいんだということがわかればその人たちはもう一回アジュバントの方を使ってあげたり、そういう御趣旨ですよ。

- 健康局長 ハイリスクの方というのは、恐らく主治医がおられますので、特に白血病とか免疫不全とか抗がん剤を使っている方はその先生にしっかり見てもらって、輸入ワクチンについてはとりあえず1回まずは国産のものを打って、輸入ワクチンを打つにはその間何か月かあきますから、それを打っていけないと、緊急事項ではありませんから、1月になって追加でまた輸入ワクチンを打つということも不可能ではありませんので、そういうフォーミュレーションを考えてみてみてもいいのではないかと。
- 尾身委員 庵原先生、今お聞きになりましたか。
- 庵原委員 聞きました。
- 尾身委員 どんな感じですか。
- 庵原委員 局長の穏やかな御意見で結構だと思います。
- 尾身委員 特にどうですか。だんだんといいコンセンサスになりつつあると思いますけれども、川名先生、どうですか。
- 川名委員 よろしいです。
- 尾身委員 それでは、基礎疾患の方は、今までのいろんなエビデンスで基本的には1回でいいということで、特に免疫が落ちている人については、輸入品について結果が分かり次第、2回目にアジュバント入りのものを打つことをまじめに検討するというまとめ方でよろしいですか。庵原先生、特に御異論あるいはつけ加えることはありますか。
- 庵原委員 はい。よろしいです。特に免疫という、表現側は難しいと思うんですけども、強く免疫が抑制されているとか、免疫不全というところが2段階なりに分かれるような言葉で表現していただくと一般の人には理解されやすいかなと思いますので、その点、御検討をお願いします。
- 尾身委員 免疫が著しく抑制されている人に対してはということですね。
- 庵原委員 はい。そのようなところで2つ基礎疾患で2種類に分かれるというニュアンスが出てくればありがたいと思います。御検討をお願いします。
- 尾身委員 事務局、よろしいですね。では、局長もそれでよろしいですか。
- 健康局長 少しだけコメントしますと、輸入ワクチンが間に合わないのであれば、主治医の判断で2回目を打つということは、3週間後、4週間後、それは抗体価をはかってということはあると思いますから、それまで否定するものではないと思いますけれども、いろんなフォーメーションがあると思うので、主治医の判断で1回目はまず国産を打って、1か月後に国産を打って、一定の間隔をあけて輸入ワクチンというやり方があるので、その辺は主治医に任せるべき内容ではないかと思えます。
- 尾身委員 どうぞ。
- 審査管理課長 今、輸入ワクチンについては2社予定させていただいておりまして、そ

れぞれ成人についての治験、それに遅れまして小児の治験をやるということで聞いております。実際に成人の1回目のデータが先生方の御指摘を受けまして、それを踏まえて特例承認の検討しようということで予定させていただいておりますけれども、基礎疾患のある方をどうするかというのは別に御検討いただくということでございます。

○尾身委員 わかりました。大体基礎疾患の特に免疫や極度に抑制されている人たちについて、いろんなオプションがあって、そろそろコンセンサスがあるのは、とりあえずタイミングの問題があるから国内産で1発目を打つ。2発目については輸入品についてもやるし、場合によってもあれだけれども、ただ、局長のお話の中で、どうも庵原先生にはその人たちにはなかなか同じものを打ってもアジュバントがないのについては免疫の上がりはなはだしく悪いということであれば、ここはもし2度目をやるならば、私の直感ですけれども、国内産を打つよりは外国産のもので評価して打つという、幾つかのオプションがあるよりその2つぐらいにしておいた方がいいという気はしますけれども、どうですか。

○健康局長 余リディスカッションをしても仕方がないのですが、そういう免疫が落ちている方こそインフルエンザが危ないという見方もあるので、そういう意味では主治医が万全の対応をとるということで国産のものを2回とりあえず打って差上げるということも判断すべきなので、そこはもう現場に任せるということではないかと思えます。

○尾身委員 これについてはかなり具体的になったので、そういうオプションもあるということ、もう少し最終的にすればいいのではないかと思いました。それでは、そういうことで幾つかのオプションがあることで基礎疾患まで来た。どうぞ。

○田代委員 今の件ですけれども、免疫抑制されている患者さんというのは勿論医療機関にかかっているわけですから主治医は把握できていると思うんですけれども、検査をして抗体が上がっていないかどうかというのを絶対調べなければいけないかどうかわかりませんが、そういう疑いがあった場合に検査するわけです。そうすると、そのキャパシティとか、短期間に結果が出るかどうかとかそれに対する対応、そういう体制が整っていないと検査の結果がかなり遅れて出てくるというようなことになると、現場は混乱するのではないかと思うんです。もしこういうようなやり方を選択するのであれば、その辺の手当はきちっとやっておく必要はあると思えます。

○健康局長 その点はコマーシャルベースでまず検査ができるかどうかということと、保険適用があるかどうか、この辺は我々の方で検討してみたいと思えます。

○尾身委員 どうぞ。

○川名委員 例えばそういったことで2回打つ前に、抗体が上がっている、上がっていないを確認しなくても医師の裁量で2回打っていいわけですね。そうであれば余

り大きな問題にならないのではないかと思います。

○尾身委員 特にありますか。大体議論は出尽くしたと思うんです。そうすると、特になければ今日やるべき議論、まだありましたか。

○福島課長 2点確認です。1点は健康な65歳以上についてはこれまでの議論からすればこれは1回と考えると原則1回ということによろしいかということです。あるいはもう一つは、基礎疾患を持つ方の場合の18歳未満については、これは原則1回となりましたが。

○尾身委員 18歳ですか。

○福島課長 13歳以上18歳未満です。中学生、高校生の年齢に相当する基礎疾患を有する方の場合については、先ほど原則は1回、強く免疫が抑制されている場合には2回もあり得るということですが、13歳から18歳の健康人についてスタディーするとして結果が出てくるのは少し遅くなりますが、この後先はありますけれども、この人たちは原則的な議論としては1回と考えるとよろしいかどうか。その2点です。

○尾身委員 それは私の感覚から言うと、ほかの先生の先ほどの2つのグループに分けるという、免疫は抑制するというのは別だということはこのグループにも当てはまると思うので、それ以外のものについては原則1回ということでもいいと思いますけれども、どうですか。それだと論旨が一貫しますね。これをまた別に分けると大変なことになってしまう。どうですか。

○田代委員 今、福島さんの質問はよくわからなかったんですけども、13歳～18歳まで基礎疾患を持った人は年齢的にそれ以上とは分けて2回接種を検討するということなんですか。

○福島課長 そうではなくて、先ほど健康成人を13歳以上のところまで広げて1回にしたわけで、それと同じに考えれば、今、基礎疾患を有する方の場合も原則1回ということになりましたので、それからすると13歳以上18歳未満についても1回だと原則的に考えるとよろしいかという再確認であります。

○田代委員 わかりました。個人的にはよろしいと思います。

○尾身委員 川名先生もよろしいですね。特に庵原先生、よろしいですね。勿論、先ほどの例外はここにも適用するということだと思います。もう2時で終わってしまったんですかね。

○正林室長： そうすると、今の課長の発言は、確認するのは本資料の21ページのマトリックス表があるんですが、これに我々2人は1とか2とかという数字をずっと入れていっているんです。

本資料の21ページというのは、一番最後のページです。これにA-①②③、ここにまず1回、1回、1回と我々は入れています。妊娠している者、B-②③④、これにも1回、1回、1回と入れています。Cのところも①②③④とそれぞれ1

回、1回、1回、1回と入れて、60歳以上のA-⑤⑥、先ほど確認をさせていただきかかったのが、これにも1回、1回、C-⑤⑥も1回、1回と入れていいかどうかというのを確認させていただきかかったんです。

○尾身委員：そうすると、ボックスとしてはどのボックスを確認すればいいですか。もう一回言ってください。

○正林室長：A-⑤⑥、C-⑤⑥です。

○尾身委員：つまり60歳以上の人ですね。

○正林室長：はい。

○尾身委員：簡単に言えば、基礎疾患のある人をほかではもう少し中年層と同じにするかどうかということですね。

○正林室長：はい。

○尾身委員：これは先ほどの庵原先生もあれでもう高齢者の場合にはなかなか2回やってもしようもないということですね。基礎疾患の人は基本的には先ほどのグループを例外を除いて1回でいいということそのまますま推し進めればいんだと、私の直感は思いますが、1回でいい。

先ほどの例外はこれにも当てはまるということだと、なかなかはっきりというか一貫性がありますね。どうですか。

○田代委員：これは参考資料の後ろの方にありますけれども、10年くらい前に日本でやられた臨床試験の成績を見ても、高齢者の場合には2回接種しても1回目からそれ以上抗体は上がってこないという傾向がありますので、やはり1回接種でいいと思います。

プライミングは高齢者の場合もされているわけですから、それに対して今回の新型のワクチンでブーストをかけるという考え方で原則としては今回臨床試験をやった成人と同じ扱いでいいと思います。

○尾身委員：それでは、大体今日の議題は終わって、特に先生、事務局の方から何かありますか。

○川名委員：気になったこととといいますか、有害事象が2件ありますけれども、200やって2つで、アナフィラキシーと中毒疹ということで、結構これは重いわけです。今回の接種との因果関係は恐らく何とも言えないと思います。

○尾身委員：4例のうち2例にあると。

○川名委員：はい。例えば高度例の1でアナフィラキシーを起こしたケースについては、アレルギー歴が例えば記載されていないわけです。季節性インフルエンザであっても今までにワクチンの成分でアナフィラキシーを起こした人というのは不適格になるわけですから、例えば何かアナフィラキシーのヒストリーがなかったかどうかとか、そういったことを是非よく調べていただきたいということと、もう一つ、中毒疹の方につきましても、過去においてアレビアチンで中毒疹を起こした

ことがあるということですので、もしかするとこの時期同時に服用していて何か別の薬で起こった可能性もあるわけですので、できるだけ詳しく情報を収集して御検討いただきたいと思います。

○尾身委員 それはもう事務局、よろしいですね。

○福島課長 副反応については今の御指摘を踏まえて今回の症例についてはもう少し精査をお願いしたいと思います。

先ほど正林から申し上げましたけれども、副反応の補足ということで今、国立病院機構をお願いをして2万例の先行研究をするということにしておりますので、時期的には接種事業と同時に走りますけれども、その分の補足をできるだけ早く、と言っても時期的には早くできるわけではありませんが、その情報が得られ次第また議論ができるようにしたいと考えておりますし、また接種事業が始まった後の副反応の補足についても適切に行ってまいりたいと考えておりますので、念のために申し上げたいと思います。

○尾身委員： どうもありがとうございます。それでは、大体今日の議論、課題は終わったと思うので、時間の関係で特にまとめる必要、不明な点はないですよ。前半の方は評価にたえ得る、後半の方は各グループで1回2回原則どうぞということが決まったので、あと事務的なことで事務局からございますか。

○正林室長： 特にありません。今日の議論の結果は、大臣に報告して、厚生労働省を通じてどう考えるかこれから検討していきたいと思います。事務的な話ですが、3枚ほど後から資料と別にお配りしたのがあります。ジャーナル・オブ・メディカル・バイオロジーと、国際的な評価基準と書いてあるものと、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンの3つは、論文ですので著作権の問題があって正式資料として入れていません。したがって、これから回収をさせていただきたいと思います。以上です。

○尾身委員 それは、どうも長い間ありがとうございました。