

# 第18回 予防接種に関する検討会

## － 議 事 次 第 －

○ 日 時 平成20年12月26日(金) 13:30～15:30

○ 場 所 厚生労働省 17階 専用第18-20会議室

### I 開 会

### II 議 事

- 1 日本脳炎ワクチンについて
- 2 インフルエンザ菌b型ワクチンについて
- 3 米国におけるACIPについて
- 4 その他

### III 閉 会

### ○ 資 料

- 1 予防接種に関する検討会 委員名簿
- 2 日本脳炎ワクチンについて
- 3 アクトヒブ発売の経緯
- 4 ACIP
- 5 ワクチン産業ビジョン推進委員会 関係資料

### ○ 参考資料

- 1 予防接種制度の概要
- 2 平成20年度麻疹風しん予防接種率全国集計結果(第2期～第4期)
- 3 予防接種に関する検討会 中間報告書

## 予防接種に関する検討会 委員名簿

氏 名	所 属 機 関 等
飯 沼 雅 朗 <small>イ ママ マサ オ</small>	(社)日本医師会常任理事
岩 本 愛 吉 <small>イワ モト アイ キチ</small>	東京大学医科学研究所附属先端医療研究センター感染症分野教授
岡 部 信 彦 <small>オカ ベ フ ヒロ</small>	国立感染症研究所感染症情報センター長
加 藤 達 夫 <small>カ トウ タツ オ</small>	国立成育医療センター総長
蒲 生 真 実 <small>ガ モウ マ ミ</small>	「ひよこクラブ」編集長
竹 本 桂 一 <small>タケ モト ケイイチ</small>	(社)日本小児科医会常任理事
永 井 恵 <small>ナガ イ メグミ</small>	豊島区池袋保健所長
廣 田 良 夫 <small>ヒロ タ ヨシ オ</small>	大阪市立大学大学院医学研究科教授
宮 崎 千 明 <small>ミヤザキ チ アキ</small>	福岡市立西部療育センター長

【五十音順】

## 日本脳炎ワクチンについて

## 1. 現状

- 平成17年5月30日健康局結核感染症課長通知において、現行の日本脳炎ワクチン接種については、積極的な勧奨をしないこととしているが、「よりリスクが低いと期待される組織培養法による日本脳炎ワクチンが現在開発中であり、その供給が可能となる体制ができたときに供給に応じ、接種勧奨を再開する予定」としているところ。承認の申請が行われている組織培養法による日本脳炎ワクチンが承認され、供給が開始された場合のワクチンの供給量に応じた接種の進め方について、あらかじめ検討することが必要。

## 2. 検討事項

## (1) ワクチンの供給量に応じた接種の進め方を検討する際の視点

## ○ 接種回数

例) 原則として、全ての世代が免疫を付与され、日本脳炎ウイルスに対する感染防御を獲得するために、定期の予防接種の対象者（第1期：生後6月から生後90月に至るまでの間にある者、第2期：9歳以上13歳未満の者）について、初回接種を優先する。

(参考)

第1期

- ・初回接種：6日から28日あけた2回接種
- ・追加接種：初回接種に加え、1年を経過した後に追加接種1回

第2期

- ・第1期の予防接種後に1回接種

## ○ 接種年齢

例) 第1期の初回接種の標準的な接種期間（3歳に達した時から4歳に達するまでの期間）を優先する。

(参考) 接種率の推移 (%)

年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度
第1期の初回接種(第1回)	83.0	22.1	4.0
第1期の初回接種(第2回)	81.1	16.7	3.6
第1期の追加接種	70.8	15.6	3.3
第2期の接種	65.6	15.8	1.4

厚生労働省「地域保健事業報告」より編纂

例) 屋外での活動が多くなる年齢を優先する。

(参考) 平成20年7月25日予防接種に関する検討会 議事録抜粋

「コガタアカイエカは夕方から活動してくる蚊ですので、かなり蚊がいる状況で、かつ夜間に活動しないと感染はなかなか受けないのだろうと思います。ですから、3歳ぐらいの子どもたちは九州に住んでいても抗体陽性率は非常に低い。」

## ○ 地域

例) 日本脳炎に罹患するリスクの高い地域

(参考) 患者発生地域別相対危険率 (関東甲信越地方を1とした場合)

1982～2006 九州・沖縄 16.1 中四国 10.0

2002～2006 中四国 11.8 九州・沖縄 8.0

(※) 「日本脳炎の罹患とワクチンのリスク評価：疫学情報を用いた研究

(平成19年厚生労働科学研究：宮崎千明)」

## (2) 安全性の調査

- 予防接種に関する安全性を把握する方法として実施されている予防接種後副反応報告制度(※)及び製造業者による市販後調査等により副反応の発生状況を把握する。
- 引き続き厚生労働科学研究費補助金により、安全性等の研究を行う。

### ※ 予防接種後副反応報告

医師が、予防接種法に基づく予防接種による健康被害又はその疑いのある患者を診察した場合、直ちに市区町村長へ行う報告。

(参考：予防接種実施要領 抜粋)

#### 1.5 副反応の報告

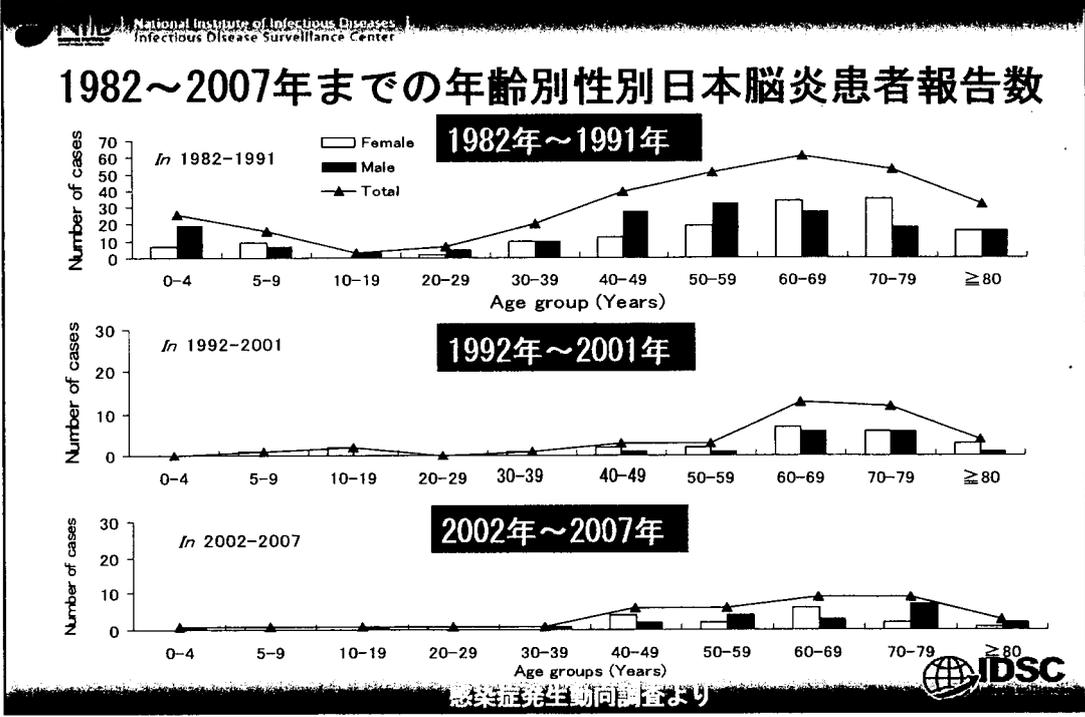
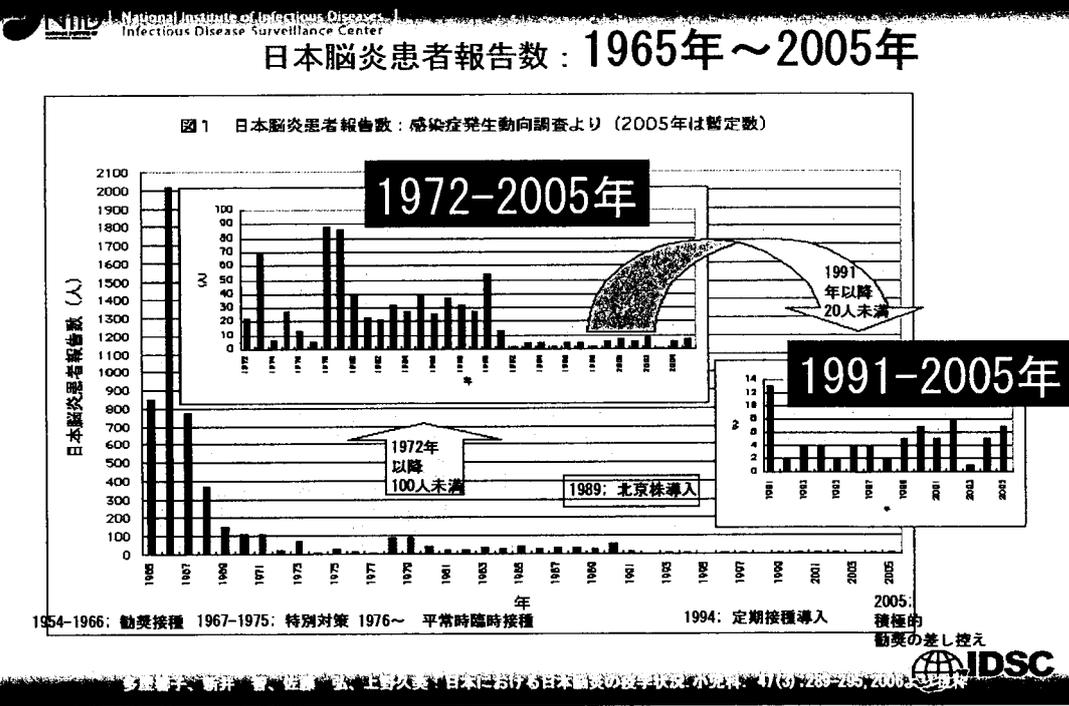
- (1) 市区町村長は、あらかじめ様式第五の予防接種後副反応報告書( (2) から (4) までにおいて「報告書」という。)及び別表の予防接種後副反応報告書報告基準を管内の医療機関に配布し、医師が予防接種後の副反応を診断した場合に、保護者の同意を得て、直ちに当該被接種者が予防接種を受けた際の居住区域を管轄する市区町村長へ報告するよう協力を求めること。
- (2) 市区町村長は、医師から副反応の報告を受けた場合は、保護者の同意を得て、報告書を都道府県知事に提出すること。
- (3) 市区町村長は、保護者から報告書により副反応の報告を受けた場合は、保護者の同意を得て、報告書を都道府県知事に提出すること。
- (4) 市区町村長は、(2)、(3)において、受けた報告が、報告書中の予後欄における、「1 死亡」、「2 重篤(死亡の危険あり)」、「3 入院」に該当する場合は、都道府県知事への提出とは別に、報告書の写しを厚生労働大臣あてに直ちに提出すること。
- (5) 都道府県知事は、市区町村長から副反応の報告を受けた場合は、保護者の同意を得て厚生労働大臣あてに報告書の写しを提出すること。
- (6) 厚生労働大臣が報告事項に関して検討を加えた結果については、都道府県知事を通じて市区町村長あてに通知することがあるので、この場合においては、市区町村長は、管内の関係機関への周知を図ること。
- (7) (1) から (5) までにおいて、保護者の同意が得られない場合は、個人情報を除く事項をそれぞれ報告すること。

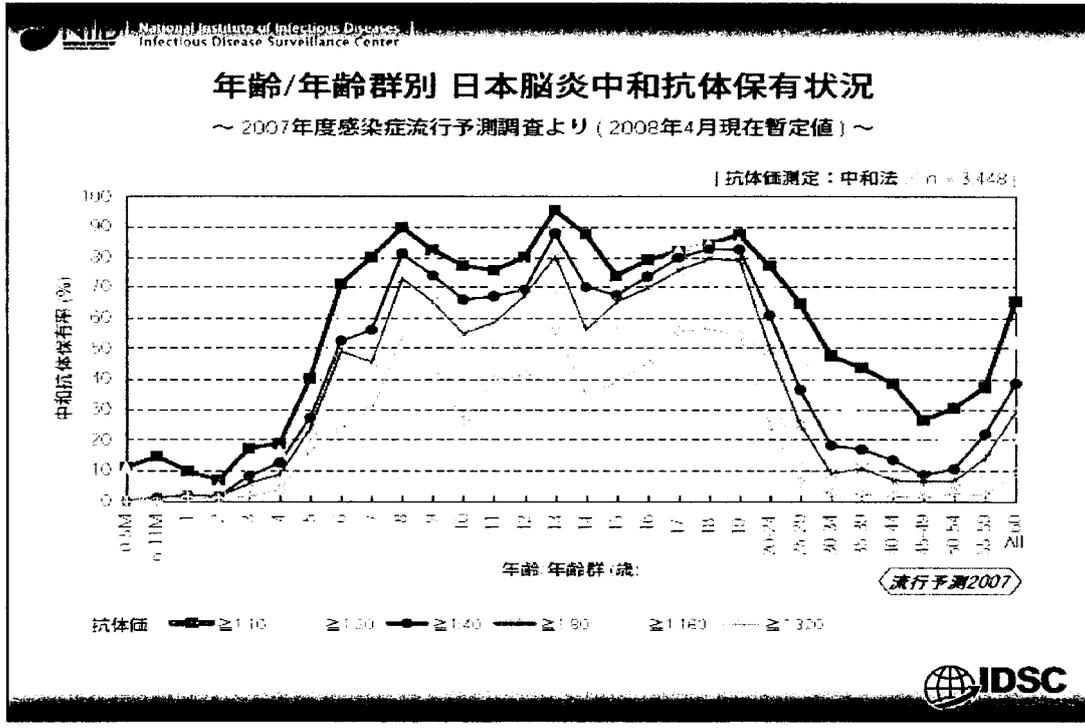
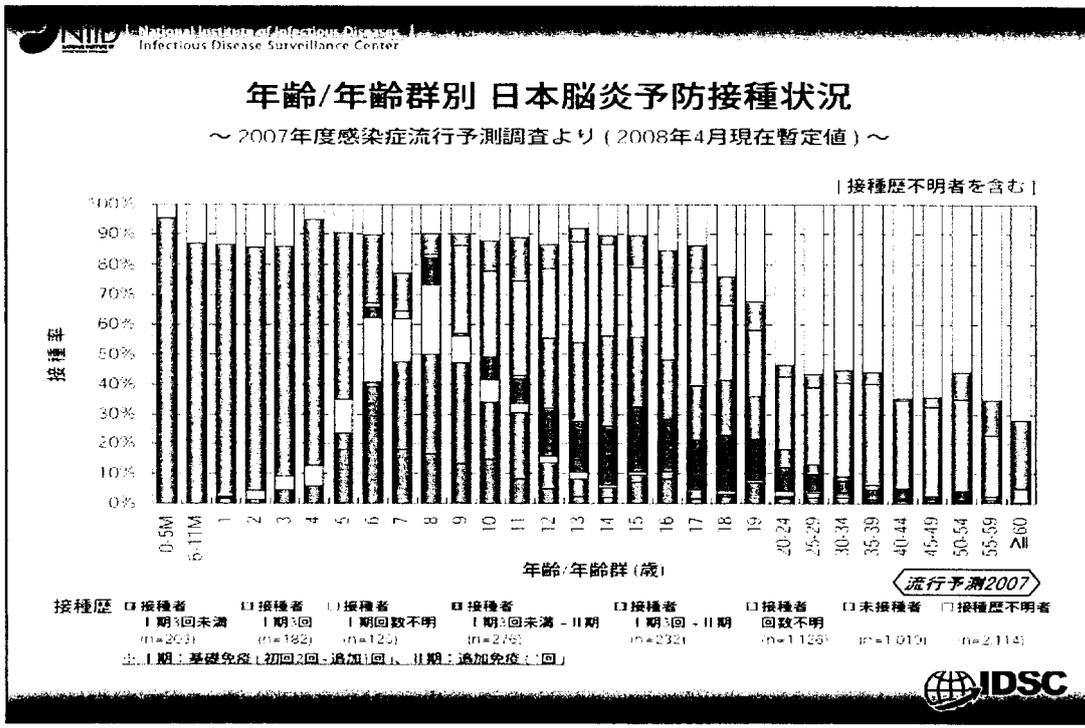
### (3) 経過措置

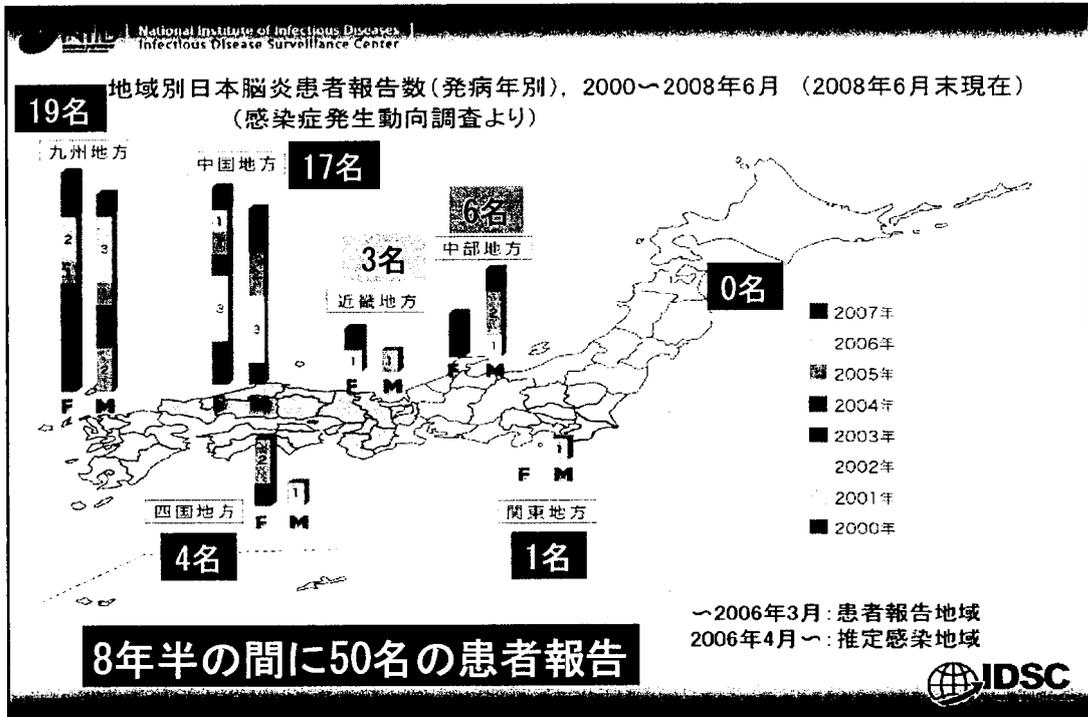
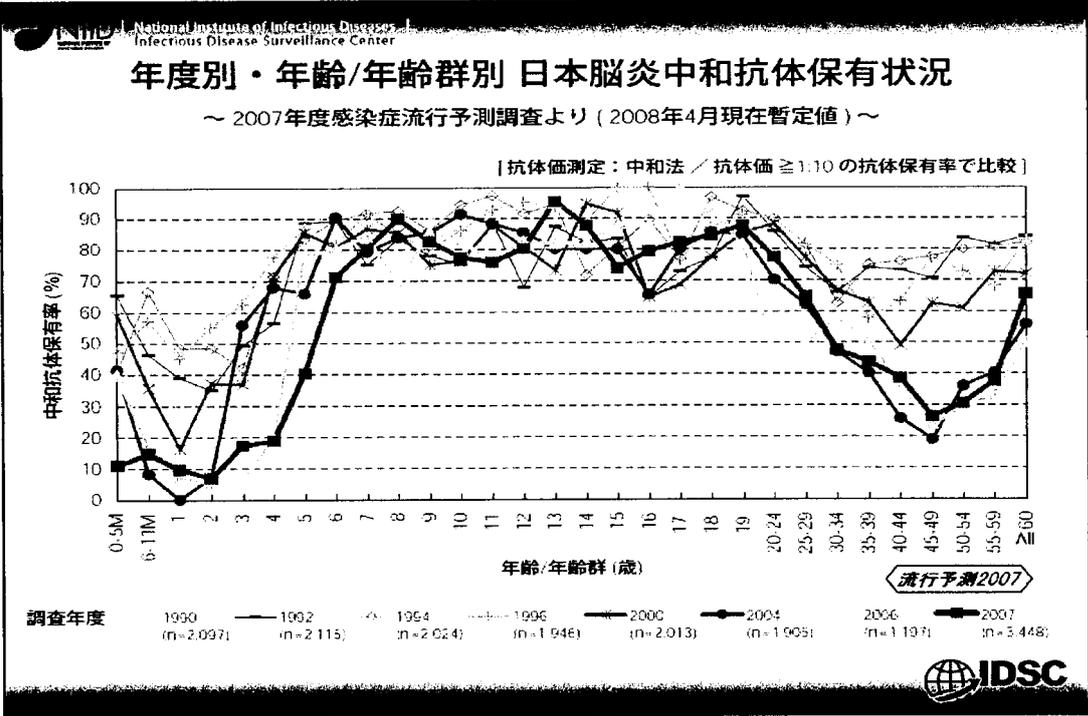
- 積極的勧奨の差し控えにより接種機会を失った者のうち、上記(2)の考え方によって接種を実施した場合に、定期の予防接種の対象者に含まれなくなってしまう事例が生じる場合には、経過措置を設け、予防接種法に基づく定期接種を行うことを可能とする。

### 3. その他

- 組織培養法による日本脳炎ワクチンが、薬事法に基づき承認された段階において、製造業者が承認審査に用いた安全性、有効性に係るデータ等に基づき、本検討会において議論を行う予定。







NIIID National Institute of Infectious Diseases  
Infectious Disease Surveillance Center

## 2007年に報告された日本脳炎患者

報告週	報告自治体	感染地域	年代	性別
・第11週	広島県	茨城県	10代(発病は2006年)	男性
・第39週	熊本県	熊本県	60代	女性
・第39週	福岡県	福岡県	40代	男性
・第43週	石川県	石川県	80代	死亡 女性
・第43週	福岡県	福岡県	70代	女性
・第44週	石川県	石川県	60代	男性
・第44週	山口県	山口県	60代	男性
・第45週	島根県	島根県	70代	女性
・第47週	愛知県	愛知県	40代	死亡 女性
・第51週	鳥取県	鳥取県	40代	男性

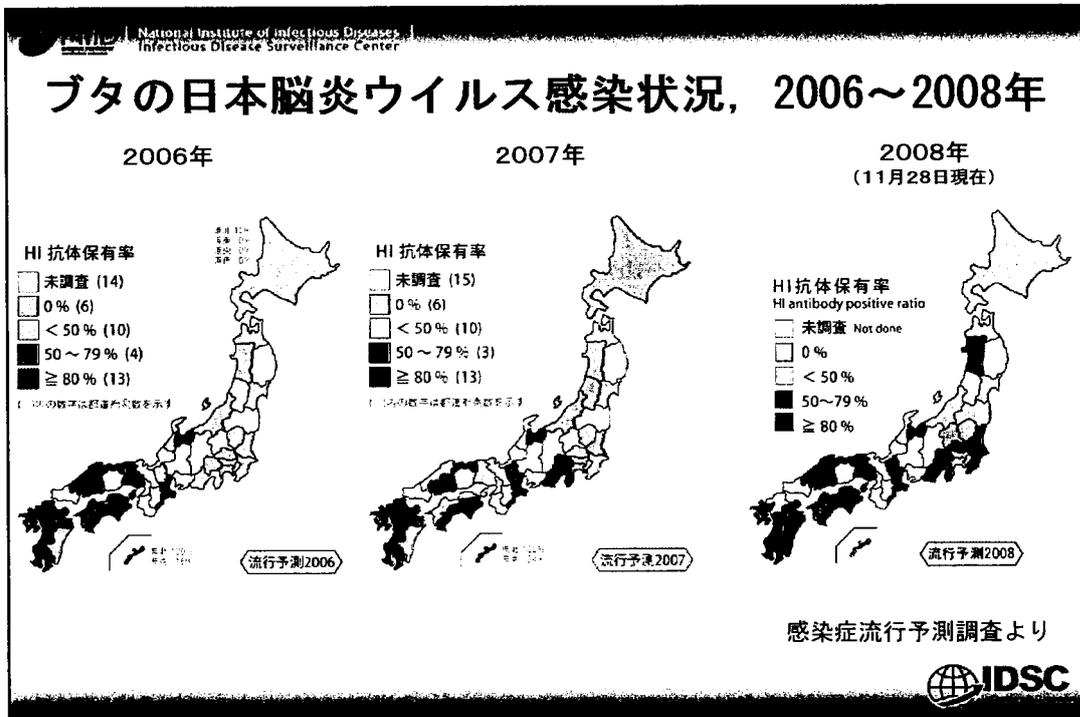
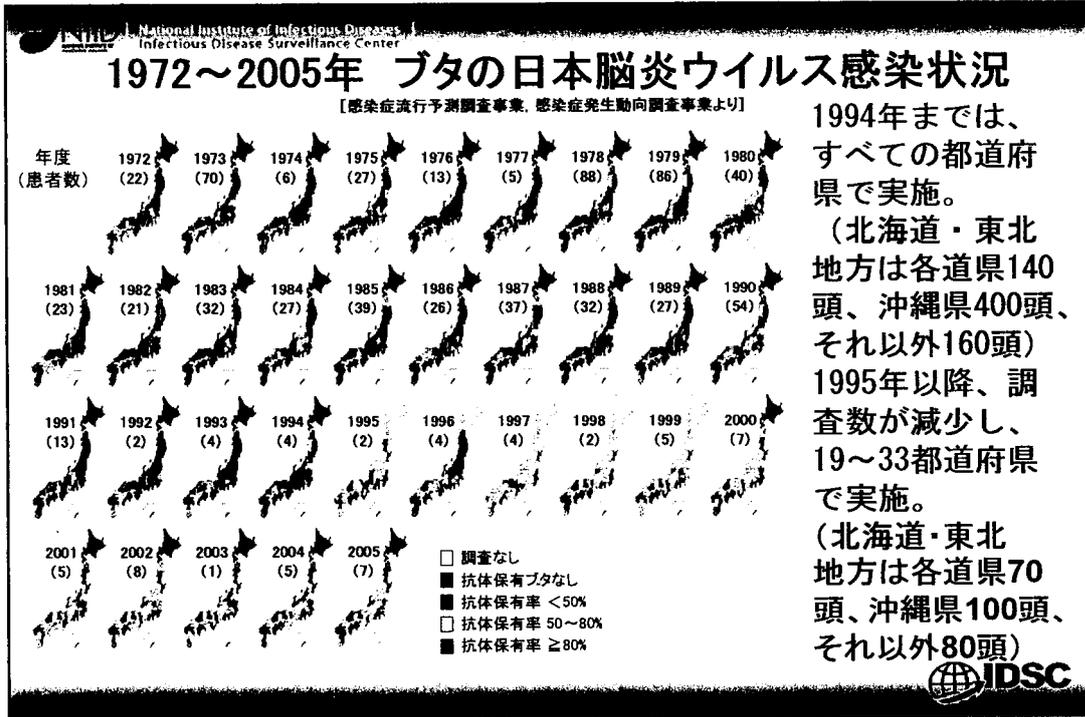
感染症発生動向調査より 

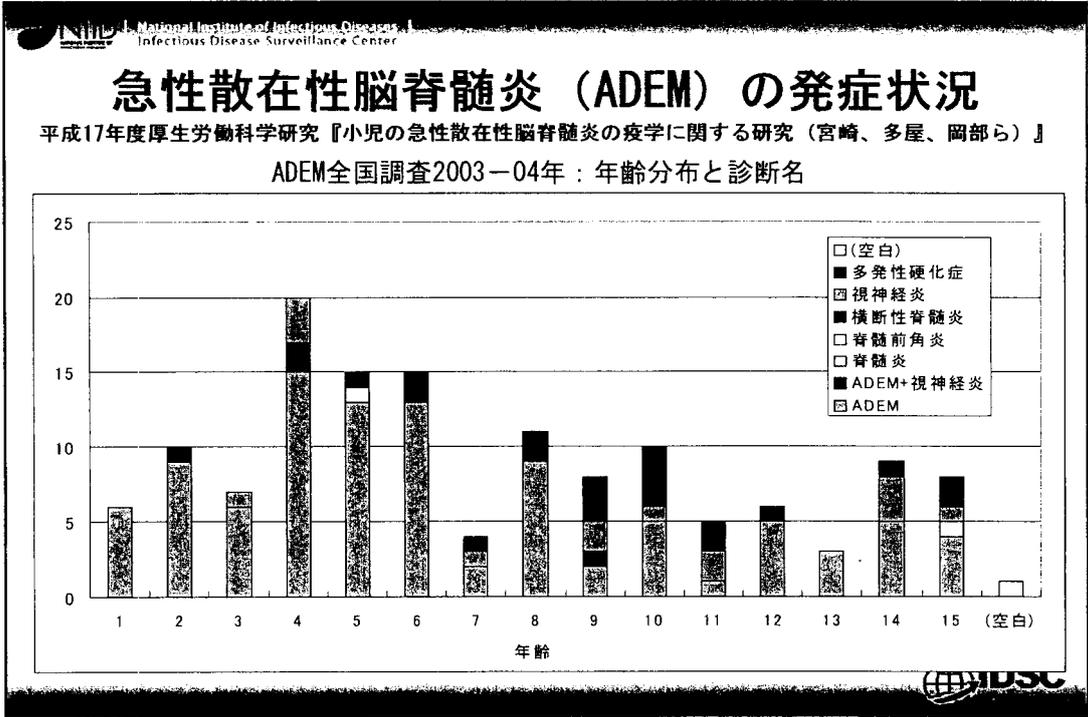
NIIID National Institute of Infectious Diseases  
Infectious Disease Surveillance Center

## 2008年に報告された日本脳炎患者 2008年12月26日現在

診断週	報告自治体	感染地域	年代	性別
・第35週	茨城県	茨城県	60代	男性
・第39週	愛知県	愛知県/奈良県	50代	男性
・第43週	茨城県	茨城県	50代	男性

感染症発生動向調査より 





  
Daiichi Sankyo

**アクトヒブ発売の経緯**

予防接種に関する検討会  
資料

サノフィパスツール第一三共ワクチン  
平成20年12月26日

**sanofi pasteur**  
The vaccine business of sanofi-aventis Group

1

  
Daiichi Sankyo

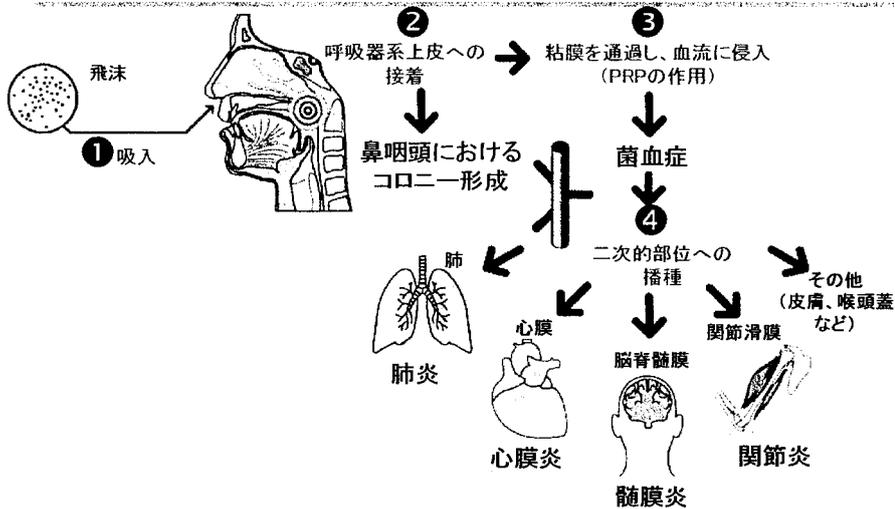
**1. インフルエンザ菌b型感染症：病態**

- 1892年、Robert Pfeifferにより発見
- 通性嫌気性、非運動性、無芽胞性、グラム陰性桿菌
- 6種類の血清型に分類され、小児の侵襲性疾患症例の95%にb型が関与する
- 他の感染症との区別が難しく、早期診断は非常に困難
- 適切な治療を早期に行っても、2～5%の患者が亡くなり、15～30%に永続的な神経学的後遺症が残る：てんかん、聴力障害等
- 発症のピーク年齢は6～11ヶ月齢
- わが国における罹患率は5歳未満人口10万人あたり8.6-8.9人、年間約600人が罹患し約25人が死亡、約125人に後遺症が残ると推測されている

**sanofi pasteur**  
The vaccine business of sanofi-aventis Group

2

## 2. インフルエンザ菌b型感染症: 感染経路



Adapted from text in Wenger and Ward, In: *Vaccines*, 4th ed: 2004

sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi aventis group

3

## 3. アクトヒブ



本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	破傷風たん白に結合したインフルエンザ菌b型多糖	多糖の量として10 $\mu$ g
添加物	トロメタモール	0.6 mg
	精製白糖	42.5 mg
	塩酸	適量

添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5 mL



sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi aventis group

4

## 4. アクトヒブ: 開発の経緯



- 1980年代 NIHで創製、欧米で開発開始
- 1990年代 欧米各国で有効性が確認され承認  
フランス 1992年  
米国 1993年
- 1994-98 日本での疫学研究
- 1997 パスツールメリュエコンノート(現サノフィパスツール)と第一製薬(現第一三共)で合弁会社設立、日本で開発開始
- 2000/1 国内臨床試験 P3エントリー開始
- 2003/3 承認申請
- 2006/11 部会
- 2006/12 薬事分科会
- 2007/1 承認
- 2008/12 上市

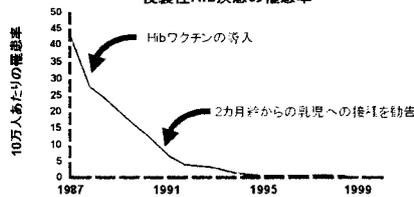
sanofi pasteur  
The Sanofi-Schering-Plough Group

5

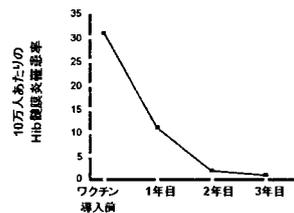
## 5. Hibワクチン: 海外の実績



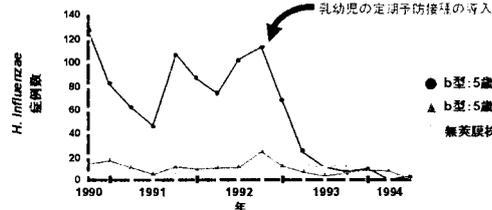
1987~2000年、米国の5歳未満の乳幼児における  
侵襲性Hib疾患の罹患率



5歳未満の乳幼児へのワクチン接種導入前と導入後の  
スウェーデンにおけるHib髄膜炎罹患率



ワクチン導入前と導入後のイングランド地方およびウェールズ地方におけるH. influenzae感染症数 (1990~1996年)



● b型: 5歳未満の乳幼児  
▲ b型: 5歳を超える全症例  
○ 無炎菌株: 全年齢

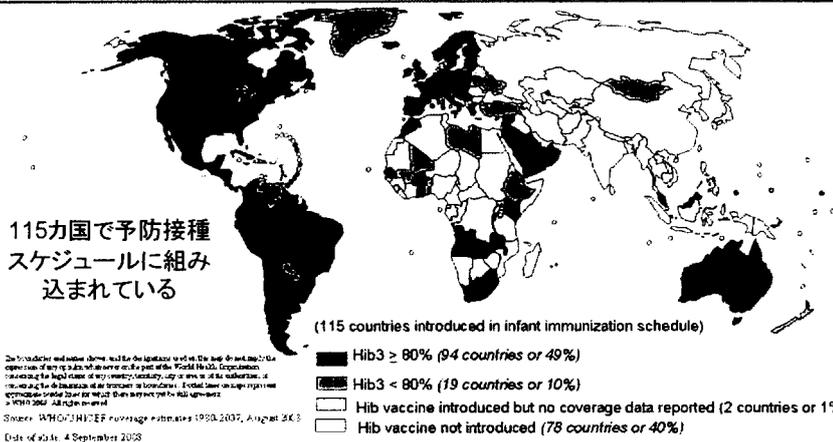
sanofi pasteur  
The Sanofi-Schering-Plough Group

6

## 6. Hibワクチン:世界における使用状況



### Countries having introduced Hib vaccine and infant Hib coverage, 2007



sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi pasteur Group

7

## 7. アクトヒブ:国内臨床試験



日本の健康乳児におけるアクトヒブの免疫原性および安全性を確認するために、2～6か月齢の健康乳児122例を対象に治験を実施した。

接種方法: 初回接種-4週間隔で3回皮下投与、追加接種-初回接種1年後に1回皮下投与

来院日	《 治験前期 》 初回接種: 3回				《 治験後期 》 追加接種: 1回	
	来院1	来院2	来院3	来院4	来院5	来院6
DF-098 の接種	□ 1	□ 2	□ 3		□ 4	
採血 (抗体価)	前			後	前	後
有害事象の調査 (接種7日後まで)						
来院間隔	4週		4週	4週	1年	4週

sanofi pasteur

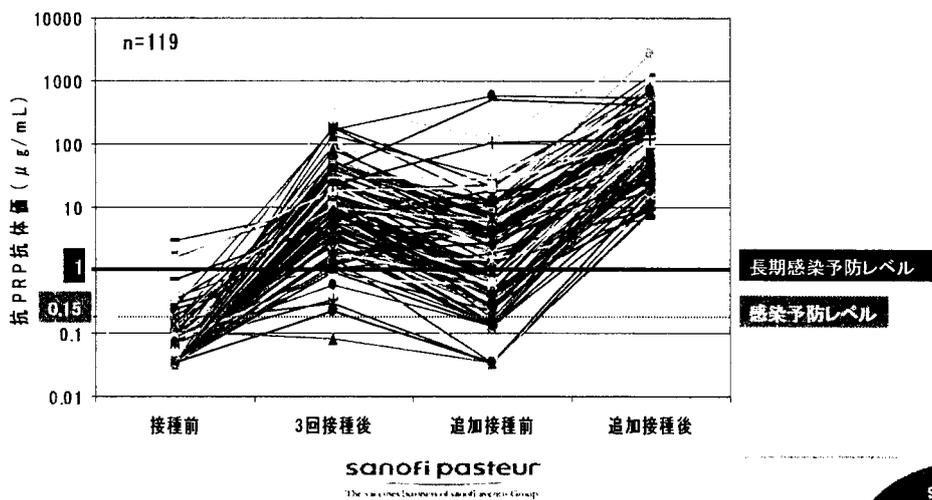
The vaccines business of sanofi pasteur Group

8

## 8. アクトヒブ: 国内臨床試験成績(免疫原性)



DF-098の初回接種(3回)により良好な抗体価上昇が得られ、さらに1年後の追加接種により、  
全例で長期感染予防レベルを超える抗体価が得られた



sanofi pasteur  
The vaccine business of sanofi pasteur Group

9

## 9. アクトヒブ: 国内臨床試験成績(安全性)



接種7日後までに発現した副反応は主に局所反応であり、一過性で程度は軽く、重篤なものは認められなかった。

接種時		1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
評価例数		122	121	121	118
発現率(%)		70.5	61.2	57.0	55.1
症状		症状別発現率(%)			
局所	発赤(≥0.5cm)	45.9	45.5	43.0	42.4
	腫脹(≥0.5cm)	20.5	9.9	23.1	21.2
	硬結(≥0.5cm)	13.9	16.5	21.5	19.5
	疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5
	小計	50.8	51.2	47.9	49.2
全身	発熱(≥37.5℃)	1.6	2.5	4.1	1.7
	煩痒	8.2	4.1	2.5	1.7
	不気味	23.0	16.5	10.7	8.5
	不眠	14.8	15.7	4.1	4.2
	嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8
	下痢	7.4	10.7	6.6	6.8
	食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8
	異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8
	その他	4.1	0.8	3.3	1.7
	小計	38.5	33.9	22.3	17.8

sanofi pasteur  
The vaccine business of sanofi pasteur Group

10

## 10. アクトヒブ: 国内試験成績と海外試験成績の比較 (免疫原性)



初回接種後の免疫原性は国内試験と海外試験で特段の違いは認められなかった

表 15: 国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) 及びフランス免疫原性試験 (No 5、No 6、No 8~12)、フィリピン感染予防試験 (No 15)、アメリカ感染予防試験 (No 16) における初回接種の成績

試験 No.	接種方法	例数	初回接種後		GMT (µg/mL)
			抗体保有率 (%)		
			0.15 µg/mL	>1 µg/mL	
DF098-01	単独	119	99.2	92.4	9.68
No 5	単独	36	100.0	91.7	9.16
No 6	併用	156	98.4	89.7	4.71
	混合	43	100.0	83.7	3.33
No 8	混合	28	100.0	96.4	6.89
No 9	併用	42	100.0	88.1	5.84
No 10	混合	25	100.0	80.0	3.49
No 11	併用	61	100.0	93.4	7.13
No 12	併用	41	97.6	92.7	5.10
No 15	混合併用	116	99.1 <sup>1)</sup>	93.1 <sup>1)</sup>	8.97 <sup>1)</sup>
No 16	併用	157	99	93	5.29

<sup>1)</sup> 複数回接種の平均値

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi aventis Group

## 11. アクトヒブ: 国内試験成績と海外試験成績の比較 (安全性)



調査方法が同一ではないが、国内試験における局所反応発現率は海外試験の値より高かった。全身反応のうち発熱については、発現率は国内試験と海外試験と同程度であった。これらの副反応は認容可能と考えられた。

表 16: 国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) 及びフランス免疫原性試験 (No 5、No 6、No 9、No 11、No 12) における局所反応発現率 (接種後 2 日間の発現率<sup>\*)</sup>)

局所発症	接種例数に対する発現率 (%)				
	DF098-01	No 5	No 6	No 9	No 12
注射部位赤み	44.2 (13/482)	15.0 (6/167)	28.5 (79/277)	9.5 (12/126)	9.8 (18/183)
注射部位腫脹	16.7 (90/482)				16.4 (29/177)
注射部位痛み	17.8 (85/482)	3.7 (4/107)		3.3 (4/126)	6.0 (11/183)
注射部位痒み	5.6 (27/482)	8.4 (9/107)	24.8 (91/367)	7.1 (9/126)	7.7 (14/183)
以上合計	62.7 (482)				19.0 (11/122)

<sup>\*</sup> 調査対象年齢は 2 歳以上 12 歳未満

<sup>1)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) 及びフランス免疫原性試験 (No 5、No 6、No 9、No 11、No 12) における局所反応発現率 (接種後 2 日間の発現率) (注: 国内試験は 2 日間、海外試験は 1 日間) の発現率を算出した

表 17: 国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) 及びフランス免疫原性試験 (No 5) における全身反応発現率

全身発症	接種例数に対する発現率 (%)		
	国内第Ⅲ相試験 (DF098-01)	フランス免疫原性試験 (No 5)	
	調査期間: 接種後 7 日間	調査期間: 接種後 2-3 日間	調査期間: 接種後 2-3 日間
発熱 <sup>1)</sup>	12.2 (59/482)	6.6 (32/482)	8.4 (9/107)
頭痛 <sup>2)</sup> 吐き気 <sup>2)</sup>	24.1 (116/482)	18.0 (87/482)	21.5 (25/107)
悪寒 <sup>2)</sup>	1.0 (5/482)	0.5 (4/482)	19.6 (21/107)
倦怠 <sup>2)</sup>	13.3 (63/482)	13.9 (67/482)	5.6 (6/107)
嘔吐 <sup>2)</sup>	14.1 (68/482)	7.9 (38/482)	0.0 (0/107)
下痢 <sup>2)</sup>	21.6 (104/482)	14.5 (72/482)	0.0 (0/107)
アレルギー <sup>2)</sup>	16.8 (81/482)	13.3 (64/482)	6.5 (7/107)
その他 <sup>2)</sup>	5.9 (41/482)	6.8 (33/482)	0.9 (1/107)

<sup>1)</sup> 発熱: 38.5℃以上の国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) 発熱: 37.5℃以上のフランス免疫原性試験 (No 5) の発熱 (38.5℃)

<sup>2)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (DF098-01) の発熱: No 5 の 1-4 発熱 (1-3 日間) の調査結果

<sup>3)</sup> No 5 の 1-4 発熱 (1-3 日間) の調査結果

The vaccines business of sanofi aventis Group

## 12. アクトヒブ: 効能・効果及び用法・用量



### 〔効能・効果〕

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

### 〔用法・用量〕

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫: 通常, 3回, いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし, 医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常, 初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて, 1回皮下に注射する。

sanofi pasteur  
The pharmaceuticals of sanofi-aventis Group

13

## 13. アクトヒブ: 用法・用量に関する接種上の注意



### (1) 接種対象者・接種時期

本剤の接種は2か月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

○接種開始齢が7か月齢以上12か月齢未満の場合

初回免疫: 通常, 2回, 4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし, 医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常, 初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて, 1回皮下に注射する。

○接種開始齢が1歳以上5歳未満の場合

通常, 1回皮下に注射する。

### (2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常, 27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常, 6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし, 医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

sanofi pasteur  
The pharmaceuticals of sanofi-aventis Group

14

## 14. アクトヒブ:接種上の注意



### 2. 重要な基本的注意

(1)~(3) 略 (添付文書をご覧ください)

(4) 本剤は、マスターシードロット製造時にフランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国産ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国産ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシに由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。

以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明することを考慮すること。

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi aventis group

15

## 15. アクトヒブ:接種上の注意の解説



本剤は、製造の初期段階に、ウシの成分(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分)が使用され、その後の精製工程を経て、製品化されています。また、本剤は、すでに海外100か国以上で使用されており、発売開始からの14年間に約1億5000万回接種されていますが、本剤の接種が原因でTSE(伝達性海綿状脳症)にかかったという報告は1例もありません。したがって、リスクは否定できないものの、本剤の接種によりTSEにかかる危険性は理論上ほとんどないものと考えられています。

しかしながら、接種にあたっては、そのリスクに関して被接種者の保護者に十分に説明し、「Hibワクチン接種申込書・予診票」などを用いて同意の確認を行ったうえで実施してください。

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi aventis group

16



## 17-1 アクトヒブ: 製造販売後臨床試験



アクトヒブは接種時期やスケジュールがDPTと重なるため、両ワクチンを同日に異なる部位に接種することが想定される。併用接種した際の免疫原性、安全性を確認する目的で、製造販売後臨床試験を実施中。

### 【DPT単独接種試験】

症例数: 155例、実施期間: 2年間

D P T 単 独 接 種 群	初回接種/追加接種の区分 接種スケジュール	初回接種					追加接種		
		0ヵ月	+1ヵ月	+2ヵ月	+3ヵ月	+4ヵ月	+5ヵ月	+14ヵ月	+15ヵ月
	DPT接種	①	②	③				④	
	採血(抗体価測定)	●			●			●	●

### 【アクトヒブ・DPT併用接種試験】

症例数: 155例、実施期間: 2年間

併 用 接 種 群	初回接種/追加接種の区分 接種スケジュール	初回接種					追加接種		
		0ヵ月	+1ヵ月	+2ヵ月	+3ヵ月	+4ヵ月	+5ヵ月	+14ヵ月	+15ヵ月
	DPT接種	①	②	③				④	
	アクトヒブ接種	①	②	③				④	
	採血(抗体価測定)	●			●			●	●

The vaccines business of sanofi pasteur Group

19

## 17-2 アクトヒブ: 特定使用成績調査(案)



目的	本剤の安全性について、使用実態下における未知の副反応の把握ならびに既知の副反応の発生状況および安全性に影響を与えと考えられる要因を把握する。
目標症例数	登録750例以上、3000接種回数以上
対象	2ヵ月齢以上5歳未満の乳幼児 ・本剤接種後の健康状況調査に保護者等の協力がいただける被接種者 ・本剤接種が初めての被接種者
調査期間 (予定)	発売6ヵ月後から調査開始(2009年7月予定)し、3年間実施 ・登録期間(1回目接種症例の登録期間): 1.5年
調査項目	・被接種者の背景 ・有害事象、副反応の発現状況
実施体制	第一三共

sanofi pasteur

The vaccines business of sanofi pasteur Group

20

## 17-3 アクトヒブ：市販直後調査・使用実績調査



目的	販売開始直後に、医療現場に対し適切な情報提供、注意喚起等を行ない、安全管理情報に関する理解を促す。 重篤な副反応情報を迅速に収集し、必要な安全確保措置を実施し、副作用等の被害を最小限にする。
実施内容	①医療機関への適正使用情報の提供、協力依頼及び注意喚起する。 ②副反応情報を入手した場合は、手順に従い収集する。
実施期間	販売開始から6か月間(2008年12月～2009年6月)
訪問頻度	注意喚起等を実施する頻度 ①原則として納入前または納入開始後遅くとも2週間以内に、MRが使用する医療機関を訪問し、依頼する。 ②その後、納入開始後2か月間は概ね2週間に1度、その後の実施期間中は概ね1か月に1度、MRがその医療機関を訪問・依頼する。
使用実績調査	市販直後調査期間中、接種者数及び総接種回数聞き取り調査を行う。
実施体制	第一三共

sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

21

## 18. アクトヒブ：認知度調査



### 母親の認知度調査

時期	Hib髄膜炎	Hibワクチン
2002	3%	-
2005	3%	-

接種率は発売してしばらくは低く、数年間かけて他の任意接種ワクチンと同様の30%程度となると予想し、それに対応できる能力をもつ包装設備を建設した

ところが

2006	20%	1%
2008	60%	30%

認知度が急激に上昇し、初期包装能力の限度に近い需要となる可能性が考えられた

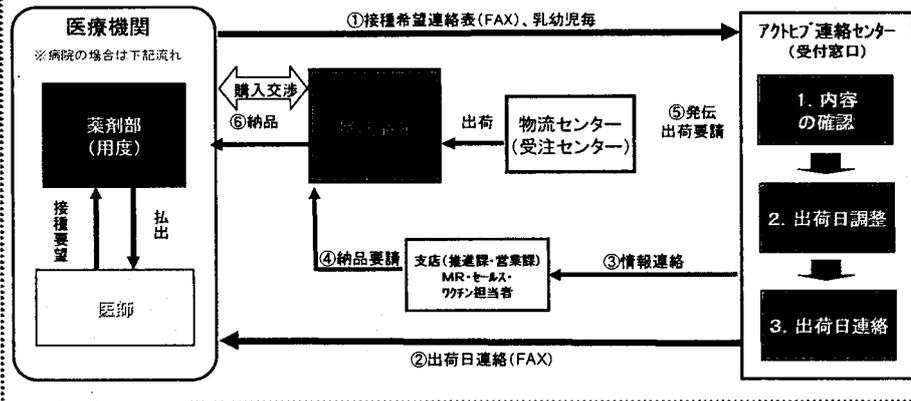
sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

22

## 19. アクティブ:FAX送信を活用した一括数量調整方式 (イメージ図)



流通在庫をゼロに近づけ、ユーザーに一本でも多く渡すことを目的とする



sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

23

## 20. 日本への導入が遅れた理由

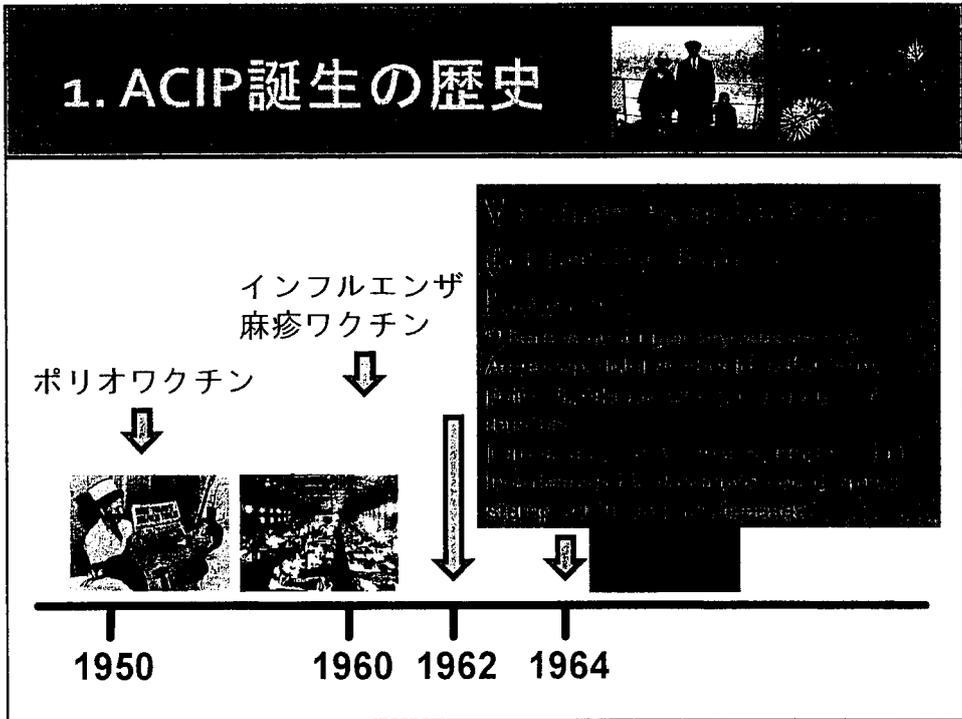


- 当初、日本では乳幼児のHib髄膜炎はほとんど発生しないという声があり、なかなか開発に踏み切れなかった
- 認知度の低い疾患、乳幼児への接種という二つのハードルのため、治験が進まなかった
- ワクチン新製品の申請経験がなく、申請資料作成に時間がかかった
- 輸入製品であり生産リードタイムが長い
- 日本の基準に合う製品の製造に予想以上の時間を要した

sanofi pasteur  
The vaccines business of sanofi-sintelabo Group

24

( Advisory Committee on  
Immunization Practices )



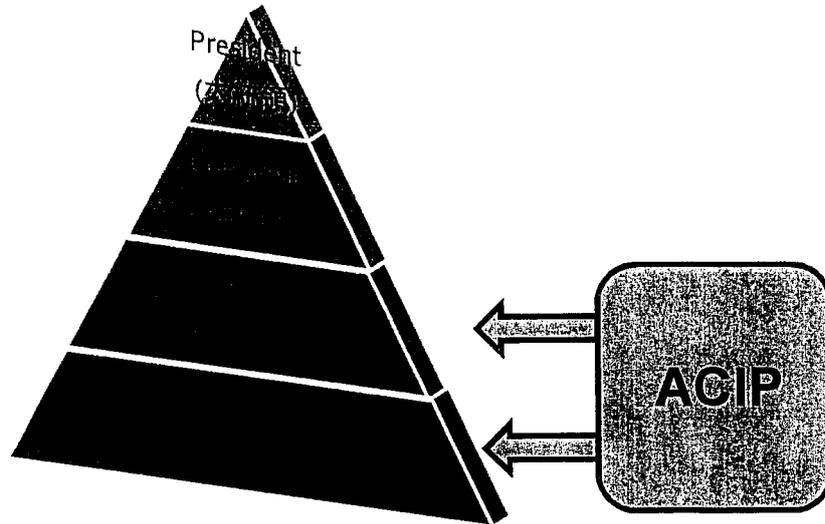
## 2. ACIPの目的

- 米国において、
  - ワクチンによって予防可能な疾患 (VPC: Vaccine Preventable Diseases) の発生頻度を減少させる。
  - ワクチンとそれに関連する生物製剤（免疫グロブリンなど）の安全使用を推進する。

## 3. ACIPの概要

- 政府において、ワクチンに関する勧告を行う唯一の機関
- 15人のワクチン領域の専門家を保健福祉省 (Department of Human Health Service: HHS) から命名する。
- ワクチンによって予防可能な疾患に関する助言、指導を HHS と疾病管理予防センター (Center for Disease Control and Prevention: CDC) に行う。
- 小児、成人における定期的ワクチン接種における年齢、回数、間隔、注意点、禁忌などを書面 (MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report) にて発表

## ACIPの影響力



### 3-1. ACIPの構成員: Voting member

- 総人数15名（表1参照、図1-2参照）
- ACIP会議での議決権を持つ。
- 条件: 製薬会社、企業などからの研究費、援助、または、アドバイザーなどを一切引き受けていない。
- 公募され、CDCにより推薦され、HHS長官より使命
- 任期: 4年間
- 議長: 15名のメンバーから選出
- メンバーの少なくとも1人は、ワクチンを接種される側から選出

### 3-1. ACIPの構成員: その他

- **Steering committee (表2)**
- **Exofficio members (8名) (表3)**
  - 政府機関の代表者
- **Liaison members (22名) (表4, 5)**
  - ワクチン接種や製造、保険に係わる専門家の団体の代表者
- **Observers (200名)**
  - 前登録すれば、誰でも参加可能
  - 一般市民、患者の会代表、報道関係者など

### ACIP: 会場



ACIP Member (15)  
+  
Steering Committee (6)

Exofficio members (8)

Observers (200)

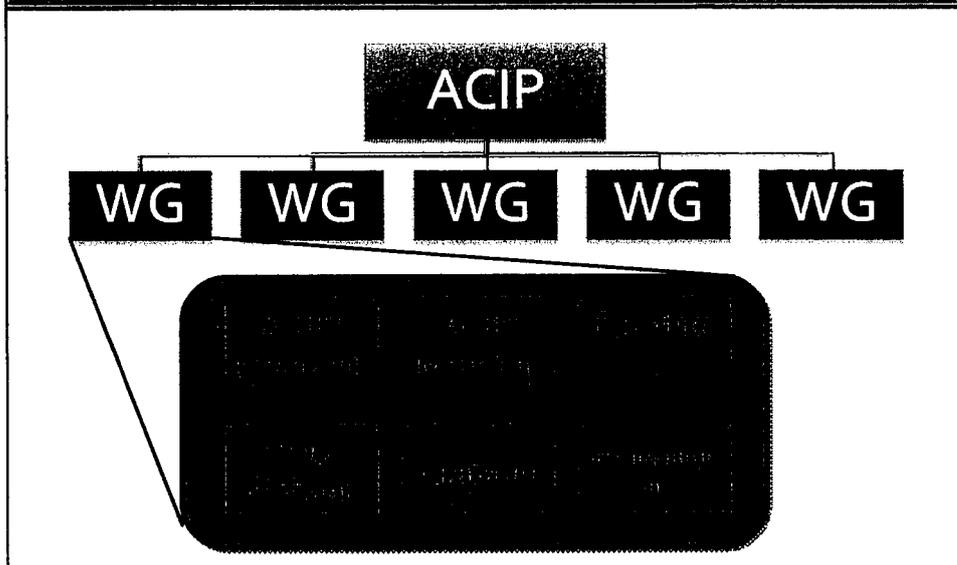
### 3-2. ACIPの活動内容

- 適応と接種スケジュール
- 安全性と効果
- 現在の推奨の成果と実施のしやすさ
- ワクチン供給の平等性
- コスト(医療費など)
- 他の学会(AAP, AAFPなど)の指針との統一

### 3-2. ACIPの活動内容

- 委員の任期は4年間。
- 1年に3回の会合 (2月、6月、10月)
- 会合は、全て公開、その内容は、インターネットで閲覧可能。

## 3-2. ACIPの活動内容



## 3-2. ACIPの活動内容 Working Group (1)

- **Permanent WG (4)**
  - 大人のワクチンスケジュール
  - 一般的推奨
  - 小児/思春期のワクチンスケジュール
  - インフルエンザワクチン

## 3-2. ACIPの活動内容 Working Group (2)

- **Task Oriented WG**
  - エビデンスに基づく推奨
  - ヒトパピローマウイルスワクチン
  - 帯状疱疹ワクチン
  - 髄膜炎菌ワクチン
  - 肺炎球菌ワクチン
  - 妊娠時のワクチン
  - 日本脳炎ワクチン
  - ロタウイルスワクチン
  - 肝炎
  - 複合ワクチン

## 3-2. ACIPの活動内容

- **Working Group開催時期**
  - 新しくワクチンが認可された時
  - 現行の推奨に改訂が必要となった時
  - **CDC やHHS大臣の判断**
    - サーベイランスの結果
    - 疾患の疫学
    - 多くのメールや電話による質問
  - 月に1-2度の電話による会議

### 3-3. ACIPの経済的側面

- 総年経費 \$477,068 (約4200万円)
- ACIPメンバー
  - 日当 \$250 (約22,000円)
  - 交通費、食費も支給される。

### Vaccine Schedule in the US (1)

#### 0~6歳に対する推奨される予防接種スケジュール

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0-6 Years—UNITED STATES • 2008  
 For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B <sup>1</sup>		HepB	HepB	see footnote 1			HepB					
Rotavirus <sup>2</sup>			Rota	Rota	Rota							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>3</sup>			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP					DTaP
<i>Haemophilus influenzae</i> type b <sup>4</sup>			Hib	Hib	Hib <sup>5</sup>	Hib						
Pneumococcal <sup>6</sup>			PCV	PCV	PCV	PCV					PPV	
Inactivated Poliovirus			IPV	IPV		IPV						IPV
Influenza <sup>7</sup>									Influenza (Yearly)			
Measles, Mumps, Rubella <sup>8</sup>							MMR					MMR
Varicella <sup>9</sup>							Varicella					Varicella
Hepatitis A <sup>10</sup>									HepA (2 doses)		HepA Series	
Meningococcal <sup>11</sup>												MCVA

Range of recommended ages

Certain high-risk groups

# Vaccine Schedule in the US (2)

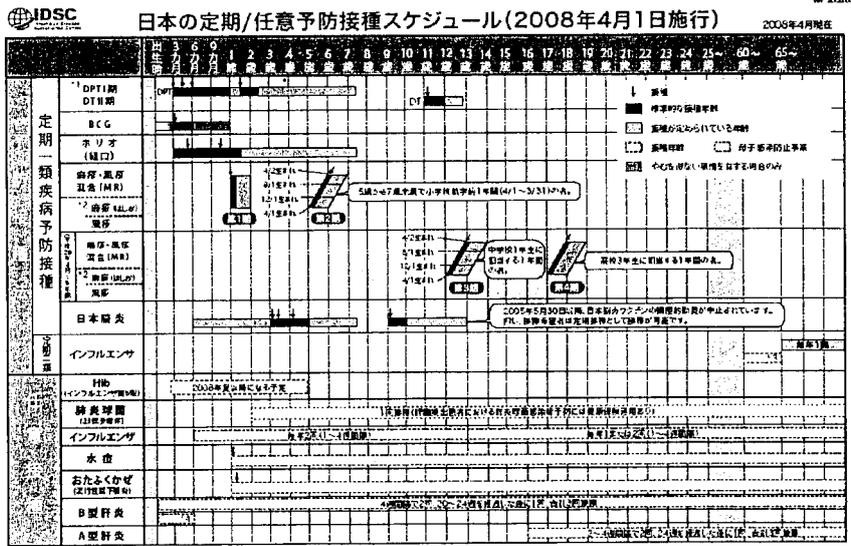
## 7~18歳に対する推奨される予防接種スケジュール

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 7-18 Years—UNITED STATES • 2008  
For those who fall behind or start late, see the green bars and the catch-up schedule

Vaccine ▼	Age ▶	7-10 years	11-12 years	13-18 years
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>1</sup>		see footnote 1	<b>Tdap</b>	<b>Tdap</b>
Human Papillomavirus <sup>2</sup>		see footnote 2	<b>HPV (3 doses)</b>	<b>HPV Series</b>
Meningococcal <sup>3</sup>		<b>MCV4</b>	<b>MCV4</b>	<b>MCV4</b>
Pneumococcal <sup>4</sup>		<b>PPV</b>		
Influenza <sup>5</sup>		<b>Influenza (Yearly)</b>		
Hepatitis A <sup>6</sup>		<b>HepA Series</b>		
Hepatitis B <sup>7</sup>		<b>HepB Series</b>		
Inactivated Poliovirus <sup>8</sup>		<b>IPV Series</b>		
Measles, Mumps, Rubella <sup>9</sup>		<b>MMR Series</b>		
Varicella <sup>10</sup>		<b>Varicella Series</b>		

Range of recommended ages  
Catch-up immunization  
Certain high-risk groups

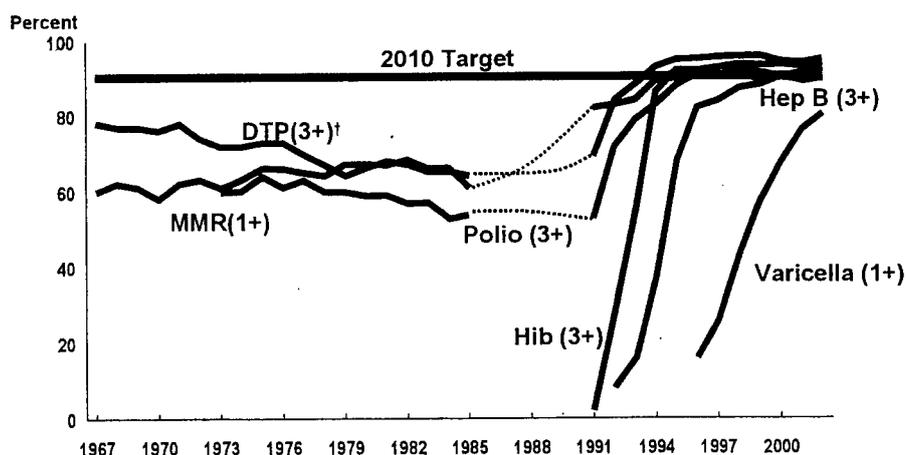
# 日本の予防接種スケジュール



- 日本で任意接種
  - B型インフルエンザ桿菌 (HiB)
  - 肺炎球菌 (23価、多糖)<sup>※1</sup>
  - 水痘
  - インフルエンザ (小児)
  - A型肝炎 (16歳以上)
  - 流行性耳下腺炎
  - B型肝炎<sup>※2</sup>
- その他、定期接種外のワクチン
- 日本で未承認
  - 肺炎球菌 (7価、Conjugate)
  - ポリオ (不活化)
  - ヒトパピローマウイルス (HPV)
  - ロタウイルス
  - 髄膜炎菌

※1 2歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防については保険適応あり  
 ※2 母子感染予防、血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防については保険適応あり

## Vaccine-specific Coverage Rates Among Pre-school Aged Children



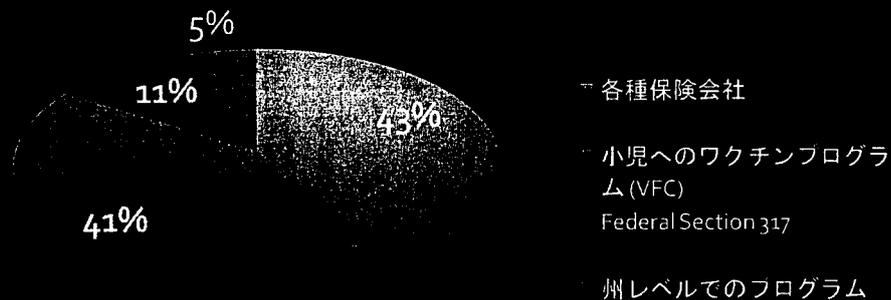
† DTP(3+) is not a Healthy People 2010 objective. DTP(4) is used to assess Healthy People 2010 objectives.  
 Note: Children in the USIS and NHIS were 24-35 months of age. Children in the NIS were 19-35 months of age.  
 Source: USIS (1967-1985), NHIS (1991-1993) CDC, NCHS, and NIS (1994-December 2002), CDC, NIP and NCHS; No data from 1986-1990 due to cancellation of USIS because of budget reductions

## 米国と日本の小児における ワクチンの比較

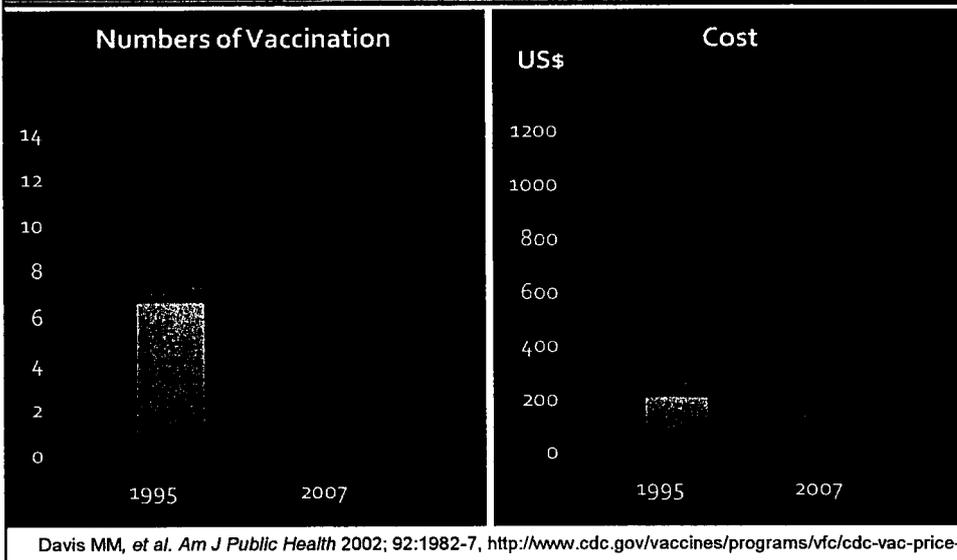
	米国	日本
推奨される 接種回数*	13	6
予算	国、州、保険 会社	地方公共団体、国 (地方交付税として)
政府に対する ワクチン政策 決定/意見具申 機関	ACIP	予防接種に関する 検討会 厚生科学審議会

\* DTP、MMR/MRを1つと数える。

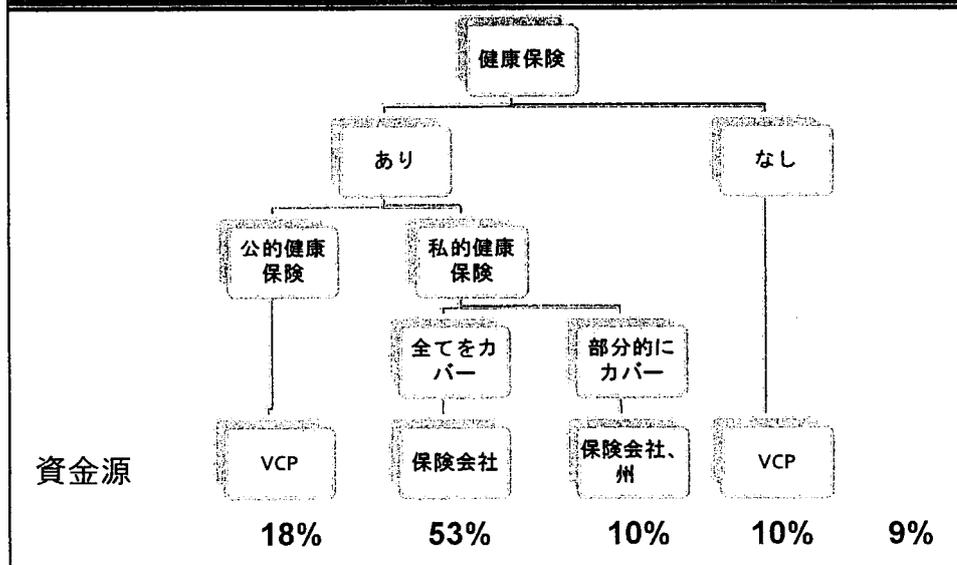
## 米国におけるワクチンの予算



## アメリカにおけるワクチンの数と一人当たりの費用: 1995年と2007年の比較



## 米国における小児のワクチン予算



## ACIP: まとめ

- ACIPは米国の予防接種プログラムの中で重要な役割を担っている。
- ACIPで決定される指針は国の予防接種政策に反映されている。
- ACIPには様々な分野から代表者が出席しており、決定事項が各分野に速やかに反映される。
- ACIPの存在だけでなく、WGなどの支えによって指針が成立する。

**表1 3-1. ACIP: Voting member  
(2008年12月現在)**

- Chair: MORSE, Dale L., M.D., M.S. New York State Department of Health
- BAKER, Carol, M.D. Baylor College of Medicine
- BECK, Robert L., J.D. Consumer Representative
- CHILTON, Lance, M.D. University of New Mexico
- CIESLAK, Paul, M.D. Oregon Public Health
- EHRESMANN, Kristen R.N., M.P.H. Minnesota Department of Health
- ENGLUND Janet, M.D. University of Washington
- JUDSON, Franklyn N., M.D. University of Colorado
- LETT, Susan M., M.D., M.P.H. Massachusetts Department of Public Health
- MARCY, S. Michael, M.D. Harbor-UCLA Medical Center
- MEISSNER, H. Cody, M.D. Tufts Medical Center
- NEUZIL, Kathleen, M.D., M.P.H. University of Washington
- SAWYER, Mark H., M.D. University of California, San Diego
- SUMAYA, Ciro Valent, M.D., M.P.H.T.M. Texas A&M
- TEMTE, Jonathan, M.D. Ph.D. University of Wisconsin
  
- Executive secretary: PICKERING, Larry K., M.D. CDC

**図1 ACIP Voting member: 職業**

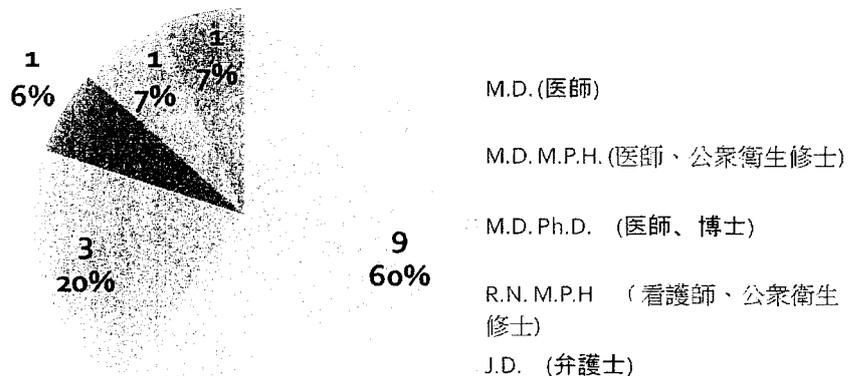


图2 ACIP Voting member: 所属

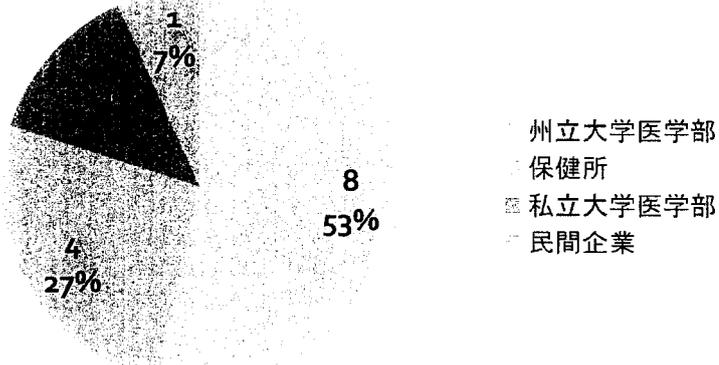


表2 ACIP: Steering committee

- ACIP Chair
- ACIP Program Operations Assistant
- *Ex officio* member representing FDA (Food and Drug Administration)
- Director, NCIRD (National Center for Immunization and Respiratory Diseases)
- Representatives from CCID (Coordinating Center for Infectious Diseases)
- AD for Immunization Policy

### **表3 ACIP: Exofficio Members**

- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)
- Department of Defense (DOD)
- Department of Veterans Affairs (DVA)
- Food and Drug Administration (FDA)
- Health Resources & Services Administration (HRSA)
- Indian Health Services (IHS)
- National Vaccine Program Office (NVPO)
- National Institutes of Health (NIH)

### **表4 ACIP: Liaison (1)**

- American Academy of Family Physicians (AAFP)
- American Academy of Pediatrics (AAP)
- American College Health Association (ACHA)
- American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG)
- American College of Physicians (ACP)
- American Geriatrics Society (AGS)
- America's Health Insurance Plans (AHIP)
- American Medical Association (AMA)
- American Osteopathic Association (AOA)
- American Pharmacists Association (APhA)
- Association for Prevention Teaching and Research (APTR)
- Biotechnology Industry Organization (BIO)

## 表5 ACIP: Liaison (2)

- Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI)
- Department of Health, United Kingdom
- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- National Association of County and City Health Officials (NACCHO)
- National Association of Pediatric Nurse Practitioners (NAPNAP)
- National Foundation for Infectious Diseases (NFID)
- National Immunization Council and Child Health Program, Mexico (NIACCHO)
- National Medical Association (NMA)
- National Vaccine Advisory Committee (NVAC)
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
- Society for Adolescent Medicine (SAM)
- Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

## ACIPの位置付け



## 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： オーフア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

(中間まとめにおける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、これを定期の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が対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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>1)</sup>、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して、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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%<sup>4)</sup>。

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を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<sup>5)</sup>。

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。使用が広く拡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<sup>1)2)3)</sup>、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<sup>4)</sup>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、極めてメディカルニーズが高く、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<sup>5)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>から1,112人<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>及び多屋らの厚生労働科学研究<sup>6)</sup>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と。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 带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 带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かないと、産業ビジョンの実現は困難。

## 2. 抗卵巣がん製剤

### (1) ジフテリアワクチンをベースとした開発の経緯について

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

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

どちらの作用も、HB-EGFが高発現しているがんにも有効であることになる。

### (2) 卵巣がんの開発状況について

我が国では年間約8,000人以上の新たな卵巣がん患者が発生し、死亡者数は約5,000人以上<sup>1) 2)</sup>。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<sup>3) 4)</sup>。

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

### (3) 議論

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

## 4. 狂犬病ワクチン

### (1) 現状

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

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

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

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

### (2) 議論

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

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

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

## 5. 日本脳炎ワクチン

### (1) 現状

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

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

開発が待たれている細胞培養日本脳炎ワクチンについては、2005年5月、積極的勧奨差し控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お願いしたい。

## 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I P V単抗原の必要性がないか。

- ③ O P V未接種者は約2%であり、単抗原I P V開発よりは混合ワクチンへ進むべき。
- ④ O P V接種者へのI P V接種自体は問題ないが、四種混合の場合、D P T接種量との関係の問題はある。また、二期接種をD P Tで行うかどうかの議論において、二期も現行のD P Tで可能となれば、ポリオ接種にD P T-I P V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、O P V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 D P T-I P Vの切りかえ時には、O P V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。O P VよりI P Vの方がいいという選択をされた場合、I P V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. D T (2期) ワクチンについて (百日せき追加接種の必要性について)

### (1) 成人百日せきの発生状況と海外でのワクチン接種について

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

海外では、例えばアメリカで唯一ワクチン対象疾患でふえているのは百日せきであり、各国の百日せきワクチンの追加接種は、フランスが先進国で一番早く思春期にD P Tワクチンを導入し、11歳から13歳にI P Vを含めたD P T-I P V、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T d a p-I P Vを98年から導入。ドイツも9歳から17歳にT d a pあるいはT d a p-I P V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T d a p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、C D C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T dを勧奨していたところ、2006年からT dに代えてT d a p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、T d a p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。T Dにかわつ

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

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

### (3) 議論

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

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

## ②議論

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

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

### ② 細胞培養インフルエンザワクチン

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ③議論

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

## 4. A型肝炎ワクチンの小児用法用量開発について

### (1) 現状

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

企業側で考えている審査上の主要な論点は次のとおり。

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

接種用量差のみで考慮することが妥当と考えている。

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

今後の方向性と考えられる懸案事項は次のとおり。

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

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

## (2) 議論

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

## 5. コレラワクチンの供給中止について

### (1) 製造中止の見通しについて

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

- ① 国家備蓄に関し、およそこの10年、緊急にワクチンを接種したケースがない。
- ② 現在のコレラの治療方針について、基本的には経口または点滴で水分と電解質を補い、並行して抗生物質による抗菌治療を実施するとされており、以上の併用治療により、大抵死亡率は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と。
- 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と。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性があるのではないかと。
- 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

## 予 防 接 種 制 度 の 概 要

我が国の予防接種制度は、昭和23年制定の予防接種法に基づいて予防接種を行い、感染症の発生及びまん延を防止し、公衆衛生の向上及び増進に寄与している。

予防接種の変遷については別添1参照

### ■ 予防接種法

※[ ]内は、政令又は省令で規定

#### 1. 目 的

伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために、予防接種を行い、公衆衛生の向上及び増進に寄与するとともに、予防接種による健康被害の迅速な救済を図ることを目的とする。(法第1条)

#### 2. 概 要

##### (1) 予防接種の実施

###### 【定期の予防接種】

○疾病分類 (法第2条)

[予防接種法施行令／予防接種実施規則]

###### 一類疾病

ジフテリア [1期：生後3～90月未満・2期：11以上13歳未満／DPT&DT]

百日せき [生後3～90月未満／DPT]

急性灰白髄炎 [生後3月～90月／ポリオ生ワクチン]

(ポリオ)

麻しん [1期：生後12～24月・2期：小学入学1年前・3期：13歳相当・4期：18歳相当／単味 or MR]

風しん [1期：生後12～24月・2期：小学入学1年前・3期：13歳相当・4期：18歳相当／単味 or MR]

日本脳炎 [1期：生後6～90月・2期：11以上13歳未満／単味]

破傷風 [1期：生後3～90月未満・2期11以上13歳未満／DPT&DT]

結核 [生後6月未満(例外1歳まで)／BCG]

政令で定める疾病[痘そう]

###### 二類疾病

インフルエンザ [65歳以上 or 60～65歳未満の呼吸機能等不全者／単味]

○対象者 (法第3条) 上記の定期にある者

○実施主体 (法第3条) 市町村

**【臨時の予防接種】（法第6条）**

- 対象疾病 一類疾病及び二類疾病のうち厚生労働大臣が定めるもの
- 対象者 まん延予防上緊急に必要があると認めるときに、対象者・期間を指定
- 実施主体 都道府県知事又は都道府県知事の指示を受けた市町村長  
※厚生労働大臣は都道府県知事に対して指示をすることができる

**【予防接種を行ってはならない場合】（法第7条）**

予防接種を受けようとする者について、[問診、検温及び診察]により健康状態を調べ、当該予防接種の接種不相当者に該当すると認めるときは、予防接種を行ってはならない。

**【予防接種を受ける義務】（法第8条）**

定期の一類疾病又は臨時の予防接種の対象者は、当該予防接種を受けるよう、保護者は対象者に予防接種を受けさせるよう努めなければならない。

**(2)その他**

○基本指針（法第20条）

結核、インフルエンザ及び麻疹について、予防接種の推進を図るための指針を定めなければならない。

○費用の支弁（法第21条から第23条まで）

- ・ 予防接種を行うため及び給付に要する費用は、市町村の支弁とする。
- ・ 臨時の予防接種については、都道府県は市町村の支弁の2/3、国はその1/2を負担
- ・ 給付に要する費用は、都道府県は市町村の支弁の3/4、国はその2/3を負担

○実費の徴収（法第24条）

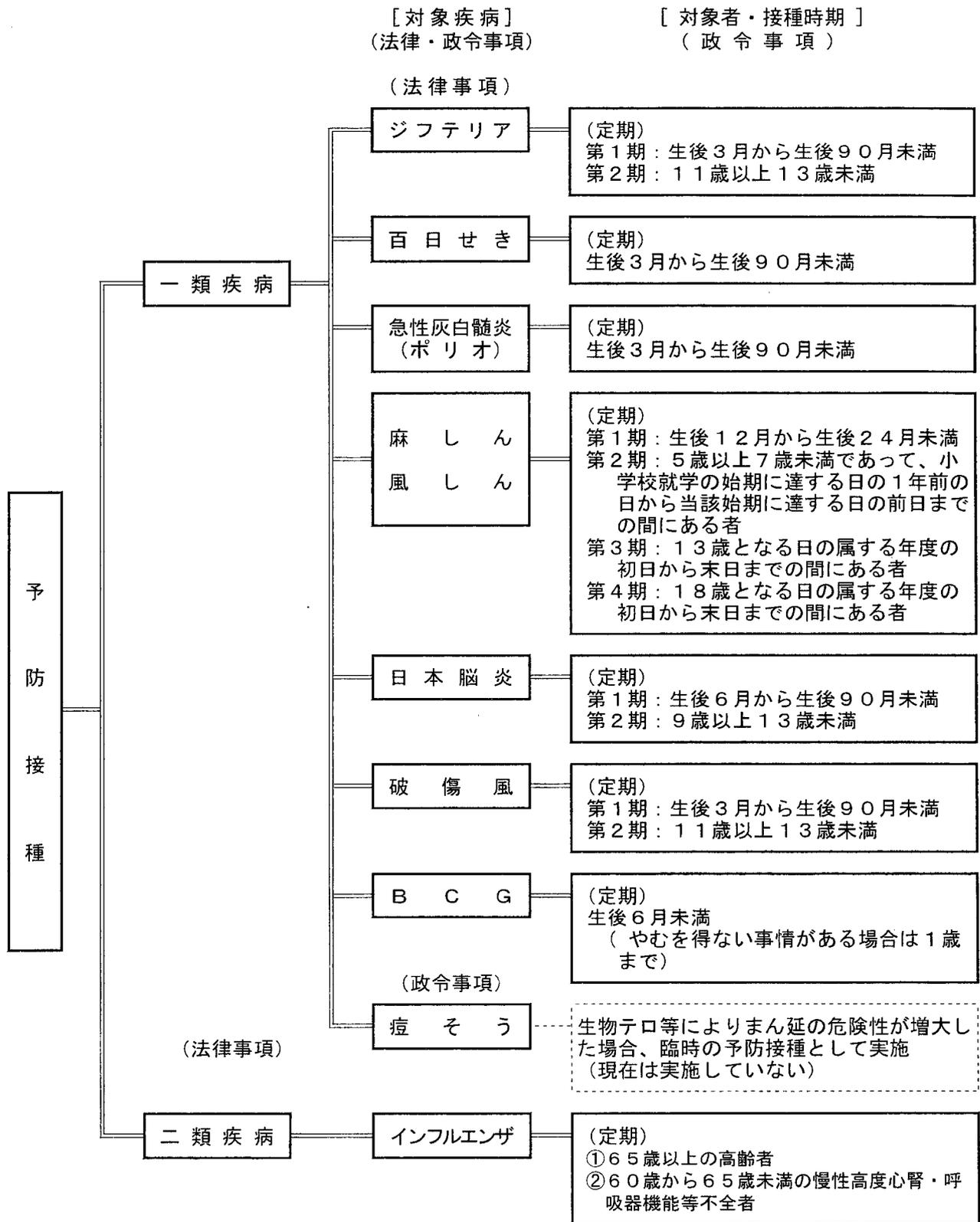
定期の予防接種については、実費を徴収することができる。ただし、経済的理由により、費用負担ができないときは、この限りではない。

○事務の区分（法第25条）

以下の事務は法定受託事務

- ・ 臨時の予防接種に関する事務
- ・ 健康被害の救済に関する事務

# 予防接種法に規定される対象疾病



- ・平成13年予防接種法改正により、インフルエンザを二類疾病に追加。
- ・平成15年予防接種法施行令改正により、痘そうを一類疾病に追加。
- ・平成17年4月から結核予防法の改正により、乳幼児へのツ反を廃止・直接BCG接種（生後6ヶ月未満まで）の実施。
- ・平成17年予防接種法施行令改正により、日本脳炎の第3期接種の廃止。
- ・平成18年4月1日から予防接種法施行令改正により、麻しん及び風しんの2回接種の導入。
- ・平成19年4月1日から結核予防法の廃止により、BCG接種を予防接種法に追加。
- ・平成20年4月1日から予防接種法施行令改正により、麻しん及び風しんの第3期・第4期の対象を時限的に（5年間）追加

定期の予防接種

一類疾病

対象疾病	ワクチン	接 種						備 考	
		対 象 者	標準的な接種期間※	回数	間 隔	接種量	方 法		
ジフテリア 百日せき 破傷風	沈降精製百日 せきジフテリア 破傷風混合ワ クチン(DPT) 若しくは 沈降ジフテリア 破傷風混合ワ クチン(DT) 沈降ジフテリア 破傷風混合ワ クチン (DT)	1期初回	生後3月から生後90月 に至るまでの間にある者	生後3月に達した時 から生後12月に達す るまでの期間	3回*	20日間から 56日間まで	各0.5ml	皮下 *DTワクチンを用いる場合は2回	
		1期追加	生後3月から生後90月 に至るまでの間にある者 (1期初回接種(3回)終 了後、6月以上の間隔を おく)	1期初回接種(3回) 終了後12月に達した 時から18月に達する までの期間	1回		0.5ml		
		2期	11歳以上13歳未満の者	11歳に達した時から 12歳に達するまでの 期間	1回		0.1ml		
急性灰白 髄炎 (ポリオ)	経口生ポリオワ クチン	生後3月から生後90月 に至るまでの間 にある者	生後3月に達した時 から生後18月に達す るまでの期間	2回	41日間以上	各0.05ml	経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>経口生ポリオワクチンは、室温で融解した 後、よく振って混和させること。融解後にウ イルス力価が急速に低下することから、速 やかに接種すること</li> <li>経口生ポリオワクチンの輸送にはドライアイ スを入れたアイスボックス又はジャーを用い ること</li> <li>融解した経口生ポリオワクチンを輸送する場 合は、所定の貯蔵条件を維持すること</li> <li>経口生ポリオワクチンの接種は、融解した経 口生ポリオワクチンを消毒済みの経口投与 器具で直接口腔内に注入して接種すること</li> <li>投与直後に接種液の大半を吐き出した場合 は、改めて0.05mlを接種すること</li> <li>いったん経口投与器具に取った接種液を速 やかに使用しなかった場合は、廃棄するこ と</li> <li>下痢症患者には、治癒してから投与すること</li> </ul>	
麻しん	乾燥弱毒生麻し んワクチン 又は 乾燥弱毒生麻し ん風しん混合ワ クチン (MR)	1期	生後12月から生後24月 に至るまでの間にある者	/	1回		0.5ml	皮下	<ul style="list-style-type: none"> <li>1期の予防接種は、できるだけ早期に接種 を行うこと</li> <li>風しんと同時に行う第1期又は第2期の接種 は、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン を用いて接種を行うこと。</li> <li>乾燥弱毒生麻しんワクチン、又は乾燥弱毒生 麻しん風しん混合ワクチンは、融解後にウイ ルス力価が急速に低下することから、融解後 速やかに接種すること</li> </ul>
		2期	5歳以上7歳未満の者であ って、小学校就学の始期に達す る日の1年前の日から当該始 期に達する日の前日までの間 にあるもの		1回		0.5ml		

定期の予防接種

一類疾病

対象疾病	ワクチン	接 種						備 考	
		対 象 者	標準的な接種期間※	回数	間 隔	接種量	方法		
麻疹		3期	13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者 *	/	1回		0.5ml		* 平成20年度から24年度までの、5年間の 時限的措置
		4期	18歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者 *		1回		0.5ml		
風しん	乾燥弱毒生風しんワクチン 又は 乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン (MR)	1期	生後12月から生後24月に至るまでの間にある者	/	1回		0.5ml	皮下	・麻疹と同時に第1期又は第2期の接種は、乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチンを用いて接種を行うこと。 ・乾燥弱毒生風しんワクチン、又は乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチンは、融解後にウイルス力価が急速に低下することから、融解後速やかに接種すること  * 平成20年度から24年度までの、5年間の 時限的措置
		2期	5歳以上7歳未満の者であつて、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの		1回		0.5ml		
		3期	13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者 *		1回		0.5ml		
		4期	18歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間にある者 *		1回		0.5ml		
日本脳炎	日本脳炎ワクチン	1期初回	生後6月から生後9月に至るまでの間にある者	3歳に達した時から4歳に達するまでの期間	2回	6日間から28日間まで	(3歳以上) 各0.5ml (3歳未満) 各0.25ml	皮下	・現行の日本脳炎ワクチンの使用と重症ADEM(急性散在性脳髄膜炎)との因果関係があるとの判断から、より慎重を期するため、日本脳炎の予防接種の積極勧奨は差し控えること ・なお、日本脳炎の流行地へ渡航する場合、蚊に刺されやすい環境にある場合等、日本脳炎に感染するおそれが高く、本人又はその保護者が特に希望する場合には、効果及び副反応を説明し、明示の同意を得た上で、接種を行うことは差し支えないこと
		1期追加	生後6月から生後9月に至るまでの間にある者 (1期初回終了後おおむね1年おく)	4歳に達した時から5歳に達するまでの期間	1回		(3歳以上) 0.5ml (3歳未満) 0.25ml		
		2期	9歳以上13歳未満の者	9歳に達した時から10歳に達するまでの期間	1回		0.5ml		
結核	BCGワクチン	生後6月未満 (地理的条件、交通事情、災害の発生その他の特別な事情によるやむを得ないと認められる場合においては1歳未満)	/	1回		所定のスポイトで滴下	経皮	・接種部位は、上腕外側のほぼ中央部とし、肩峰に近い部分はケロイド発生率が高いので避けなければならない	

※ 標準的な接種期間とは、定期の予防接種実施要領(厚生労働省健康局長通知)により、市町村に対する技術的助言として定められている。

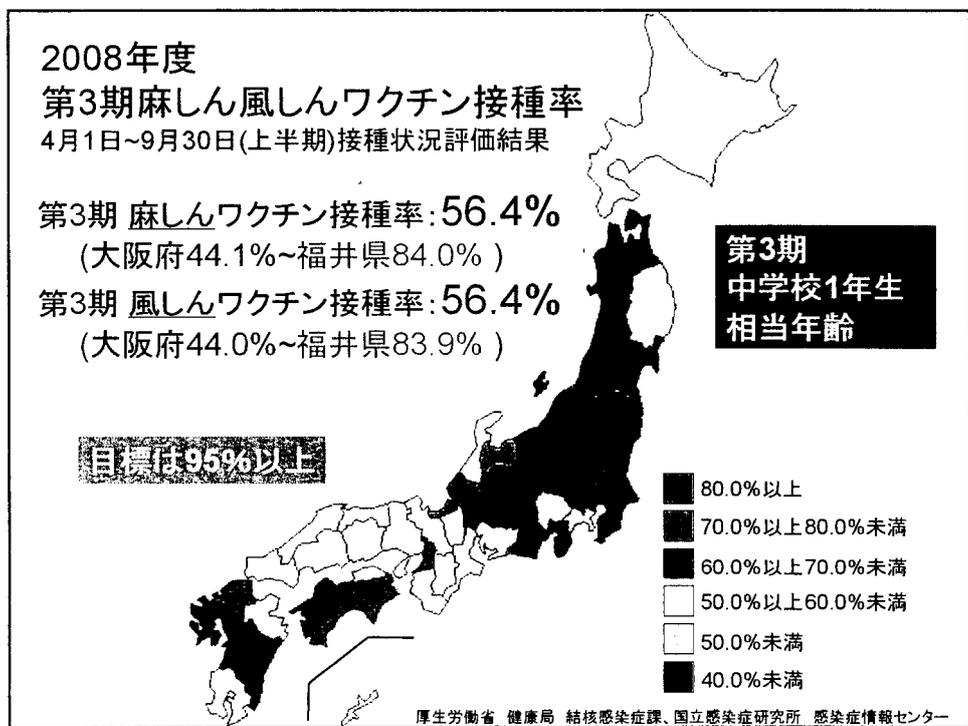
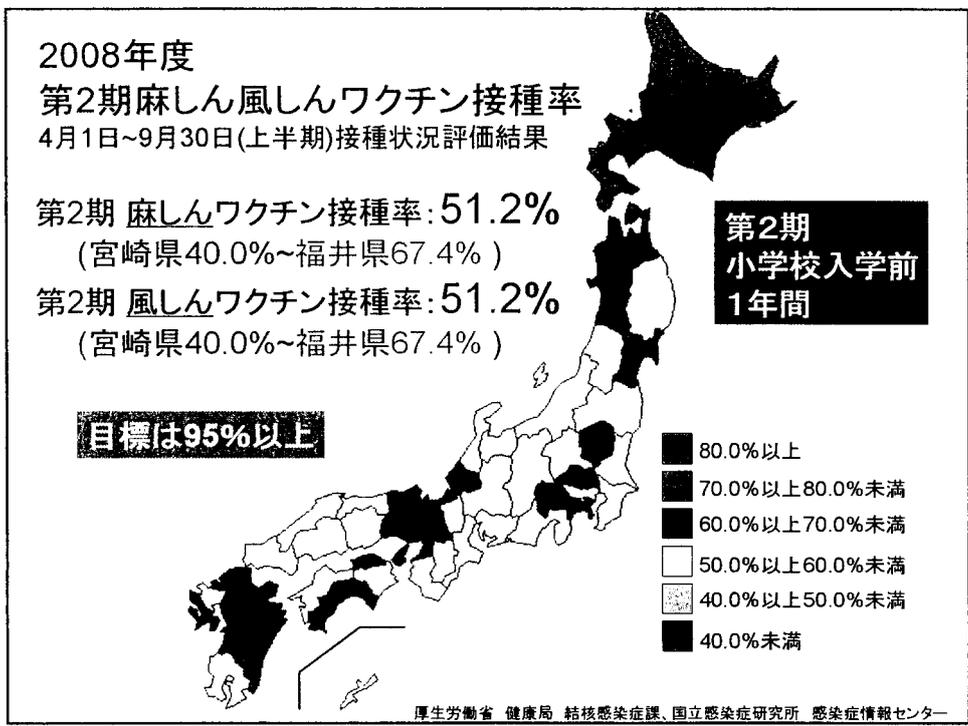
定期の予防接種

二類疾病

対象疾病	ワクチン	接 種			備 考	
		対 象 者	回数	接種量		方法
インフルエンザ	インフルエンザHAワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・65歳以上の者</li> <li>・60歳以上65歳未満の者であって、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活行動が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者</li> </ul>	(毎年度) 1回	0.5ml	皮下	行政の積極的勧奨はない

## 予防接種制度改正の経緯

時期と制度	時代の状況	制度における国民への規制
昭和23年 予防接種法 の制定	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症の患者・死者が多数発生</li> <li>・流行による社会的損失防止が急務</li> <li>・社会防衛の強力な推進が必要</li> <li>→ 接種義務付きの法律の制定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・罰則付きの接種の義務づけ</li> <li>・包括的な義務規定（何人もこの法律に定める予防接種を受けなければならない）</li> </ul>
昭和51年 予防接種法 の改正	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症の患者・死者が減少</li> <li>・予防接種による健康被害が社会問題化</li> <li>→ 健康被害救済制度の制定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・罰則なしの義務規定（緊急接種を除く）</li> <li>・個別具体的な義務規定（予防接種の対象者は、その指定された期日に、市町村長の行う予防接種を受けなければならない）</li> </ul>
平成6年 予防接種法 の改正	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症の患者・死者が激減</li> <li>・医療における個人の意志の尊重</li> <li>・予防接種訴訟における司法判断</li> <li>・救済制度の充実</li> <li>→ 情報提供の充実、努力義務へ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予防接種は努力義務へ（受けるよう務めなければならない）</li> </ul>
平成13年 予防接種法 の一部改正	<ul style="list-style-type: none"> <li>・公衆衛生水準、医療水準は飛躍的に向上</li> <li>・インフルエンザ予防接種率低下</li> <li>・高齢者におけるインフルエンザの集団感染や症状の重篤化が社会問題化</li> <li>→ 高齢者へのインフルエンザ予防接種を支援</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・予防接種の対象疾病を二分類</li> <li>一類疾病：従来の小児における対象疾患（努力義務規定）</li> <li>二類疾病：高齢者対象のインフルエンザ（努力義務なし、本人の希望による）</li> </ul>
平成19年 予防接種法 の一部改正 (施行19.4.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・結核の実状から予防戦略の変更</li> <li>→ 結核予防法の廃止</li> <li>結核対策は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に織り込まれた</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BCGは予防接種法の規定に織り込まれる</li> </ul>



2008年度

第4期麻しん風しんワクチン接種率

4月1日~9月30日(上半期)接種状況評価結果

第4期 麻しんワクチン接種率:47.6%

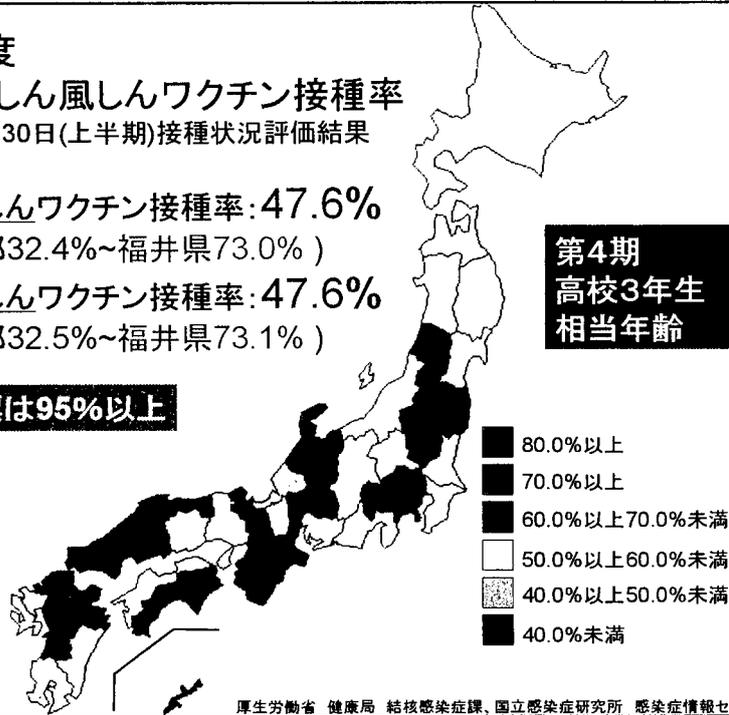
(東京都32.4%~福井県73.0%)

第4期 風しんワクチン接種率:47.6%

(東京都32.5%~福井県73.1%)

目標は95%以上

第4期  
高校3年生  
相当年齢



厚生労働省 健康局 結核感染症課、国立感染症研究所 感染症情報センター

# 予防接種に関する検討会 中間報告書

平成 17 年 3 月

## 目 次

はじめに

個別疾患の予防接種の在り方について

1. 麻しん
2. 風しん
3. ジフテリア、百日せき及び破傷風
4. 急性灰白髄炎（ポリオ）
5. 日本脳炎
6. インフルエンザ
7. 予防接種法の未対象疾患
  - (1) 水 痘
  - (2) 流行性耳下腺炎
  - (3) インフルエンザ菌 b 型
  - (4) 肺炎球菌

おわりに

(参考) ワクチン予防可能疾病の最近の流行状況

## はじめに

予防接種に関する検討会（以下、「本検討会」という。）の発足は、高齢者へのインフルエンザ予防接種の導入を定めた平成13年の改正予防接種法の附則第2条に記された5年後に検討を加える旨の規定を受けたものであるが、同時に、世界保健機関による国際的な麻疹制圧の動き等に呼応しようとしたものであり、定期予防接種の対象疾患の現状と課題について最新の知見を踏まえて議論するとともに、現行では予防接種法の対象疾患とはなっていないが将来的には導入の可能性のある疾患についても検討を加えてきた。

本検討会では今後、幅広く制度的な課題の検討を行うこととしているが、医学的に合意が得られる事項については、行政当局による速やかな対応を期待し、第7回までの個別疾患に関する議論・検討を踏まえ、本稿の様に整理をおこなった。

討論の過程で制度的な課題も折に触れ議論となったが、それは第8回以降に引き続き検討することとした。従って、本稿に記された議論の整理はあくまで現行制度を前提としているものであり、この後の議論により最終的な取りまとめ段階においては修正もあり得ることをご承知置き頂きたい。

また、本検討会には、構成メンバーのみならず、数多くの参考人に資料の提供と活発な議論への参加を頂戴したことをこの機会に厚く御礼申しあげる。

## 個別疾患の予防接種の在り方について

### 1. 麻しん

#### (1) 現状認識

厚生科学審議会感染症分科会感染症部会のもとに平成14年8月に設置された「ポリオ及び麻しんの予防接種に関する検討小委員会」（以下、「ポリオ麻しん検討小委員会」という。）において今後の麻しんの予防接種の在り方について検討が行われ、平成15年3月に取りまとめられた提言の要点は以下の通りである。

①麻しんの流行を減少させるためには、1歳児を中心とした低年齢層での流行を減らす方策を考えることが最も重要であることから、予防接種実施要領で定める標準的な接種期間を生後12～15か月（従前は12～24か月）に改め、保護者、関係者に広く周知する。

②低年齢層での麻しんの予防接種率が向上し、罹患者が減少したときを想定して、複数回接種の導入を検討する。

ポリオ麻しん検討小委員会の提言を受け、標準的な接種期間が「生後12月に達した時から生後15月に達するまでの期間」に改められた。さらに平成16年からは日本医師会、日本小児科医会により「子ども予防接種週間」が設けられるとともに、各地で自治体や医師会等の連携による普及啓発活動が展開されるなど、低年齢層での接種率向上を図るための取組が積極的に進められる中、感染症サーベイランス事業及び感染症発生動向調査による定点医療機関（2,500～3,000定点）から報告によれば、過去10年間には年間1～3万件程度の麻しん患者が報告されてきたのに対し、平成15年は8,285件、平成16年は1,554件（暫定値）と、麻しんの報告患者数は減少傾向にある。

現在のわが国における麻しんの流行状況については、患者数が減少傾向にあるとは言え、麻しんのElimination（国内伝播がほぼなくなり、Eradication（根絶）に近い状態。以下、「排除」という。）が達成された米国等と比較すれば、依然として、数多くの患者が発生し流行が続いている状況にある。そのため、今後も麻しんの予防接種の一層の推進に各関係機関、関係者が努力すべきである。

一方、患者数の減少に伴い、今後、野生ウイルスによるブースター効果が弱まり予防接種によって付与した免疫力の低下が予測されること及び接種率の増加に伴ってprimary vaccine failure数も蓄積されることから、複数回接種の導入を図る段階に達していると考えられる。

#### (2) 今後の対策の目標

国際的に麻しんの排除のための対策の強化の必要性が指摘される中、わが国においても麻しんの排除を今後の対策の目標とすべきであり、そのために

は、麻しんの予防接種の2回接種を導入し、より強固な集団免疫の獲得を目指す必要がある。

なお、2回接種については一般に以下の3つの目的があるとされるが、3つの目的は互いに関わりが深いものであり、これらが相まって2回接種により強固な集団免疫の確保が可能となると考えられる。

①primary vaccine failure 対策

一回の接種により免疫を獲得できない人口があり（5%程度）、この人口の蓄積により、高い接種率を達成した国でも定期的に流行がみられる。このため、2回接種により強固な集団免疫獲得を図る。

②secondary vaccine failure 対策

野生株ウイルスの自然感染の減少に伴いブースター効果が得られなくなっており、1回の接種では生涯にわたる免疫を保持できないため、2回接種により長期にわたる免疫の維持を図る。

③接種機会の確保

1回の接種のみでは何らかの要因によりその機会を失う者がいるため、2回接種導入により接種機会の増加を図る。

(3) 接種時期の考え方

1回目の接種時期は現行通り、1歳直後に接種するのが適当である。

2回目の接種時期については以下の通りに考えられる。①現状では抗体価が5年を過ぎると減衰しはじめる、②今後は自然流行の減衰により、野外ウイルスによるブースターがほとんどかからず、抗体価の減衰が更に早まることが予想される、③接種率の確保の点からも就学後より就学前が有利であると考えられる、以上のことから就学前の時期に接種時期を設定するのが適当である。

なお、2回接種を導入した場合にあっても、1回目の接種率が低ければ結局低年齢層でのまん延を阻止できないため、2回接種の導入に当たっては、1回目の接種率を高く維持することが大前提であることに留意が必要である。

(4) 麻しん・風しん混合ワクチンの有用性

現在、承認の申請が行われている麻しん・風しん混合ワクチンが承認された場合には、安全性に十分留意しつつこれを使用することにより、麻しんと風しんの双方のワクチンの接種率向上を図ることが可能であり、被接種者の利便性（受診回数の軽減）、コスト面（接種費用の軽減）等の観点からも有用である。

2. 風しん

(1) 現状認識

風しんの予防接種は、平成6年9月までは、将来妊婦になる可能性のある思春期女子にあらかじめ免役をつけ、先天性風しん症候群の発症を防ぐという考

え方にに基づき、女子中学生を接種対象として実施されてきた。一方、平成6年10月以降は風しんの流行を阻止し、妊婦の感染を防ぐという考え方にに基づき、「生後12月から生後90月に至るまでの間にある者」を対象に接種が行われている。

この変更に伴う経過措置として、昭和54年4月2日から昭和62年10月1日生まれの者は、平成15年9月30日までは定期予防接種の対象とされた。

しかし、経過措置対象者を中心に若年成人の間で風しんの免疫を持たない者が少なからず存在しており、風しんが流行した場合に先天性風しん症候群の発生が起こることが懸念されている。

現に平成16年には先天性風しん症候群が年間10例報告されており、風しん対策の強化が求められている。

## (2) 今後の対策の目標

先天性風しん症候群の発生阻止のためには、流行の発生を阻止すること、すなわち風しんウイルスの排除が不可欠である。麻しんと同様、わが国においても風しんの排除を目標として対策の強化を図るべきであり、このため、風しんの予防接種の2回接種を導入し、より強固な集団免疫の獲得を目指す必要がある。

麻しんと同様、①primary vaccine failure 対策、②secondary vaccine failure 対策、③接種機会の確保、の3つの目的が相まって、2回接種により強固な集団免疫の確保が可能となると考えられる。

## (3) 接種時期の考え方

1回目の接種時期は現行通り、1歳代で接種するのが適当である。

2回目の接種時期については、1回目接種後、抗体価が低下し始めるのは麻しんよりも遅く7～9年以降であることから、就学後の時期に2回目を実施するという考え方もある。しかし、就学期に接種時期を設定した場合、高い接種率が期待できないことから、就学前の時期に接種時期を設定するのが適当であると考えられる。

風しんの排除のためには高い接種率の維持が必要であるが、麻しんの予防接種と比較すれば接種率が低いのが現状である。このため、麻しん・風しん混合ワクチンが認可された場合には、安全性に十分留意しつつこれを使用することにより、風しんワクチンの接種率向上を図ることが可能になると期待される。

## (4) 留意事項

風しんの排除が達成されれば先天性風しん症候群の発生もなくなると期待されるが、2回接種を導入した後も排除されるまでの間（今後、数年から10年程度）は風しんの局地的流行の発生の懸念が残る。このため、20～30代で接種率の低い年齢層が存在することに鑑み、当分の間、妊婦の風しん罹患を防止するため、未接種の成人女性に対する予防接種の意義について普及啓発を行うこと

が重要である。

なお、就学前に2回接種したワクチンの免疫効果が妊娠時期まで持続するかどうか若干の懸念があることから、この点につき調査を行うこと、また、女性に限定して3回接種の必要性などを指摘する意見もある。

### 3. ジフテリア、百日せき及び破傷風

わが国では、ジフテリア、百日せき、破傷風については、DPT ワクチン及びDT ワクチンの接種により、おおむね発症が阻止されている。ただし、疾病の性格上、ワクチン接種率が低下すると再び患者数の増加が予想されるため、引き続き、ワクチン接種の持続・強化が必要である。

特に百日せきについては、最も重篤化しやすい1歳未満の患者が圧倒的に多いが、現在DPT ワクチンの接種はこの年齢層を十分に守れるようには行われていない場合が少なくない。このため、対象年齢（生後3か月）に達した後、可能な限り早く接種を行い接種率向上を図ることが重要である。

また、百日せきについて、相対的に報告患者数が増加している青少年、成人の患者又は無症状若しくは非定型的軽症者から、乳幼児に対し家族内感染、院内感染等を起こしている事例が報告されている。また、海外では青少年・成人に対し百日せきワクチン（を含むDPT ワクチン）の接種を勧奨している国がある。このため、わが国でも、現行DT2期接種にかわりDPT ワクチンを導入すべきではないかとの意見がある。ただし、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、これを定期の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。

### 4. 急性灰白髄炎（ポリオ）

急性灰白髄炎（ポリオ）は、昭和36年以前には年間1,000名を超える患者が発生していたが、経口生ワクチン（OPV）の導入により患者は激減し、わが国では昭和55年に野生のポリオウイルスは根絶された。現在、世界保健機関によりポリオ根絶計画が進捗中であり、すでに南北アメリカ大陸や西太平洋地域、ヨーロッパ地域では根絶されているが、インドやアフリカの一部地域などで流行が認められており、世界中の根絶が達成されるまでは予防接種の継続が必要である。

ポリオの予防接種は現行ではOPVを使用しているが、OPVの使用により被接種者にポリオ麻痺が数百万人に1人の割合で発生する。また、被接種者からの2次的な糞口感染により数百万人に1人の割合で被接種者の家族等にポリオ麻痺が発生することが知られている。

このため、ポリオ麻しん検討小委員会において今後のポリオの予防接種の在り方について検討が行われ、平成15年3月に取りまとめられた提言において、不活化ワクチン（IPV）の早期導入の必要性と2次感染者に対する救済制度創設

の必要性が指摘された。この提言を受け、後者については制度化がなされた。

すなわち、平成 16 年度から予算事業により「ポリオ生ワクチン 2 次感染対策事業」が創設されたが、IPV が導入されるまでこの事業を継続することが適当である。

現在、わが国でも IPV の治験が実施されているが定期予防接種への導入には今しばらく時間を要するものと考えられることから、安全性が確保されている限りにおいて当面は高い接種率を維持しつつ、OPV の使用を継続する必要がある。

先進国の多くの国で既に IPV が導入されており、ポリオ根絶計画の進捗状況に鑑みれば、わが国でも極力早期の IPV 導入が喫緊の課題となっている。IPV の早期導入に向け、関係者は最大限の努力を払うべきである。

## 5. 日本脳炎

日本脳炎は、昭和 41 年以前には年間 1,000 名を超える患者が発生していたが、時代とともに患者数は激減し、平成 4 年以降は年間数名の報告に留まっている。わが国において、患者数が激減した理由は完全には解明されていないが、①日本脳炎ワクチンの接種、②媒介蚊コガタアカイエカの発生数の減少・ウイルス保有率の低下・ヒトとの接触機会の減少、③ブタの養育形態の変化、など複合的な要因が関連していると考えられている。

日本脳炎は発症した場合には重篤性が高い疾患であり、流行が発生した場合には社会の不安が引き起こされる可能性もあり、また、日本脳炎対策において日本脳炎ワクチンが果たしてきた役割を考慮すれば、今後も接種機会を確保することは重要であると考えられる。しかしながら、そもそも日本脳炎はヒトからヒトへ直接感染しないこと、患者数が激減していること等を勘案すると、日本脳炎の予防接種の在り方については更に検討が必要である。

また、接種対象者・接種回数については、「一般的な臨時の予防接種」として実施されていた平成 6 年 9 月までは都道府県知事が定めていたのに対し、平成 6 年 10 月以降、定期予防接種として全国一律（予防接種法第 3 条第 2 項に基づき指定された区域を除く）に、第 1 期 3 回、第 2 期及び第 3 期の計 5 回接種が行われている。特に、第 3 期の対象である「14 歳以上 16 歳未満の者」については、平成 6 年の制度改正により新たに接種対象となった地域もあり、全国平均の接種率は平成 7 年には 20% 程度で、その後ある程度上昇したものの、現在でも 50% 程度と低迷しており、定期予防接種としての実効性が確保されているとは言えない。日本脳炎の発症防止の観点からは、現在の接種スケジュールを維持するのが望ましいのではないかとの意見もあったが、現在の日本脳炎ウイルスの存在状況や他のワクチン予防可能疾患とのバランス等を総合的に考慮すれば全国一律に第 3 期の接種を継続する必要性は必ずしも高くないのではないかとの意見があり、定期予防接種の対象から第 3 期を除外しても差し支えないとする意見が本検討会では多数を占めた。

なお、ワクチン製剤については、現行のマウス脳を使用する製法から、より安全性が高いと考えられている組織培養型ワクチンへの早期転換に向け、関係者の努力が必要である。

## 6. インフルエンザ

### (1) 歴史的経緯

過去において、インフルエンザの予防接種は、社会全体の集団免疫力を一定水準以上に維持するという社会防衛の考え方に基づいて、学童等を対象に実施されてきた。

しかし、現行の不活化ワクチン接種によって、社会全体の流行を阻止し得ることを積極的に肯定する研究データは十分に存在しないことから、平成6年の予防接種法改正により同法の対象から除外された。

その後、高齢者等に接種した場合の発症防止・重症化防止効果が確認されたことから、平成13年の予防接種法改正により、インフルエンザが二類疾病に位置付けられた。

### (2) 高齢者へのインフルエンザ予防接種

高齢者にインフルエンザワクチンを接種した場合、健康成人に接種した場合と比較して免疫応答はやや劣る。しかし、高齢者はハイリスクであり積極的に接種を勧奨すべきというのが国際的認識であり、わが国においても有効性を示唆する研究報告が多数発表されている。

調査したインフルエンザ・シーズンや調査手法、また得られた結果の解釈によってはワクチンに有効性が認められないとする報告も存在するが、定期予防接種の対象からは必ずしも必要性を示す知見は得られていない。

今後も高齢者に対しては現行通り、予防接種法に基づく二類疾病として位置付けて接種を勧奨し、希望者に対して接種を行うのが適当である。

### (3) 小児へのインフルエンザ予防接種

#### 1) 現時点における知見

これまでに行われてきた各種の調査研究の結果に基づけば、小児へインフルエンザワクチンを現行の接種方法によって接種した場合の有効性は、以下のようによまとめられる。

- ・ワクチン接種後の抗体応答は、年齢が低いほど低く、小児の年齢があがるほど改善する。

- ・1歳未満児に接種した場合の知見は必ずしも十分ではないが、有効性は認められないとする研究報告がいくつか報告されており、乳児では免疫機能が未熟であること、免疫学的プライミングが未成立であることなどが理由として指摘されている。

・1歳から6歳未満の幼児における有効性の研究結果はインフルエンザの流行状況、ワクチン株と流行ウイルス株の一致の度合い、研究デザイン等によって異なるものの、おおむね20～30%程度と報告されている。

## 2) 結論

インフルエンザによる重症合併症を防止する観点などから、小児に対し予防接種を推進すべきという意見もあり、また、保護者の間でも予防接種に対する強い期待を持つ者もいる。しかし、これまでに得られた知見からは、現行の方法によって小児に接種した場合の有効性には限界があることが示唆されている。

従って、定期予防接種の対象者に位置付けて接種を勧奨するのは適当ではなく、有効性などについての正確な情報を保護者に十分説明した上で、希望する場合に任意の接種として接種を行えるとするのが適当である。

### (4) 今後の検討課題

インフルエンザワクチンの有効性について、引き続き、①的確な方法論に基づく更に上質な疫学研究の推進を図る、②研究結果について適切な評価検証を行う、③国民への正確な情報の提供に努める必要がある。

また、基礎疾患を持つ者などハイリスク者に対する予防接種の有効性について研究を継続するとともに、感染源となる可能性のある医療機関従事者や、高齢者・乳幼児の施設の職員等に対し、ハイリスク者の発症防止の観点からの予防接種の意義について認識を高めていく必要がある。

さらに、現在の不活化ワクチンがかかえる問題点として、①交差防御能が弱くワクチン株と流行ウイルス株が不一致の場合有効性が減少する場合がある、②粘膜免疫(IgA)や細胞障害性T細胞による免疫が誘導されない、③初回免疫誘導能が弱い、④ブースターワクチンとしての効果が期待されるが液性免疫効果の持続期間が短く毎年の接種が必要である、といった諸点が挙げられ、有効性に原理的な限界が存在することから、今後、より有効性の高い新ワクチンの開発や現行ワクチンの接種方法等の改良を積極的に推進する必要がある。

## 7. 未対象疾患

### (1) 水痘

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の感染による、発疹発熱を主症状とする急性疾患である。感染力が強く、10歳までに約90%の小児が感染する。健康な小児の場合は一般に軽症であるが、1～4%に二次性細菌感染を合併し、また、急性小脳失調症(約4千例に1例)や脳炎(約4万例に1例)などを合併し、遷延化あるいは重症化することもある。一方、悪性腫瘍、ネフローゼ、免疫抑制剤使用等により細胞性免疫機能が低下した者が水痘に感染すると、重篤化のリスクが極めて高い。また、出産間近の妊婦が水痘ウイルスに感染した場

合、新生児が重篤感染しやすいことが知られている。

水痘ワクチンは当初、免疫機能が低下したハイリスク者の水痘感染防止を目的としてわが国で開発されたワクチンであるが、現在では、一般健康児にも任意で接種が行われている。

水痘ワクチンの有効性は国内外の報告により確認されているが、特に米国では、1995年に水痘ワクチンが導入されて以降、水痘流行の減少、水痘関連死亡・合併症の減少、水痘による入院の減少等が認められている。

一方、水痘ワクチンを使用した場合の課題として、①ワクチン接種後に、軽症ながらも水痘罹患が10～15%の頻度で発生する、②接種率が高くなり野生株によるブースターがかからなくなれば、ワクチン接種後水痘が増加するおそれがある、③接種率の推移によっては成人水痘が増加するおそれがある、ことなどが指摘されている。

水痘は、予防接種法の未対象疾患の中で定期接種化が最も期待されているワクチンであるが、定期接種化に当たっては国民の理解と合意形成が前提となる。今後、水痘ワクチンの接種を勧奨する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付けについても併せて考慮すべきである。

## (2) 流行性耳下腺炎

ムンプスウイルスによる感染症は通常、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）と呼ばれているが、無菌性髄膜炎、脳炎、聴力障害等様々な症状を引き起こすことがある。特に、ムンプスウイルス感染による聴力障害については、従来の報告より高い頻度で発生していることが最近の研究で明らかとなっている。

世界的にはいくつかの株型の弱毒生ワクチンがこれまでに開発され、欧米諸国では通常、MMR（麻しん・流行性耳下腺炎・風しん混合）ワクチンとして接種されており、有効性についての知見が確立している。

わが国では、平成元年にMMRワクチンが導入されたが、比較的高い頻度で無菌性髄膜炎が発生したことなどから平成5年以降MMRワクチンの使用が見合わされ、現在では、単味の流行性耳下腺炎ワクチンが任意で接種する場合に使用されている。

現在わが国で使用されている流行性耳下腺炎ワクチンは、欧米で使用されている株型と同等の高い有効性が確認されているが、これまでの報告では無菌性髄膜炎が1,000件から6,000件に1例程度の頻度で発生するとされており、安全性の点での懸念が残っている。

定期の予防接種の対象疾患と位置付けるに当たっては、国民の理解と合意形成が前提となることから、副反応軽減のための改良を図り、その信頼性の確保に努めていくことが重要である。

## (3) インフルエンザ菌b型

インフルエンザ菌b型（Hib）は乳幼児の全身感染症の起炎菌であり、乳幼児

における細菌性髄膜炎の主要菌である。わが国では年間 500～600 名程度の Hib 髄膜炎が主として 5 歳未満児に発生し、13～15%は予後不良であり疾患としてのインパクトは高い。また、薬剤耐性菌が増加しているとの報告もある。

先進国ではほとんどの国で Hib の防止策としてワクチンを導入していることから、わが国の学会、小児科医の間で Hib ワクチンへの期待が高まっている。しかし一方で、海外で使用されている Hib ワクチンの中には、ロットによってはエンドトキシン量が多いものがあるとの報告もあった。厳重な市販後調査を実施するなど安全性に配慮した上で、接種希望者に Hib ワクチンを接種できる体制を早期に整えるよう関係者の努力が必要である。

また、Hib ワクチンの予防接種法上の位置付けの検討に当たっては、この疾患の重篤性、発生頻度を十分に勘案した上で、今後、わが国において更に有効性、安全性、費用対効果等の知見を収集する必要がある。

#### (4) 肺炎球菌

肺炎球菌は市中肺炎の起炎菌の 23～37%を占め、基礎疾患を有する高齢者などが感染した場合には重篤化しやすい感染症である。

23 価肺炎球菌ワクチンは肺炎球菌の病原性を担う莢膜ポリサッカライドを混合したワクチンで、血清学的に 90 型に分類される肺炎球菌のうち臨床検体から高頻度に分類される 23 種の血清型に対応している。

23 価肺炎球菌ワクチンは、米国等では個人の発症防止・重症化防止を目的として高齢者等に接種が勧奨されているが、わが国では任意で接種する場合に使用されている（脾臓摘出患者に接種する場合には、健康保険の適用となる）。

海外では、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンを併用接種した場合の有効性を示唆する研究が報告されており、国内でも知見が集積されつつあるが、予防接種法の位置付けについての検討は、わが国において有効性、安全性、費用対効果等の研究を進め、更に知見を収集することが前提となる。

## (参考) ワクチン予防可能疾病の最近の流行状況

### 麻しん

平成 13 年には全国年間推定患者数 29 万人という比較的大きな流行があったものの、その後過去 10 年間で定点あたり年間報告数は 10 分の 1 未満に減少し、平成 16 年には過去 20 年で最低となった（平成 16 年の全国約 3000 の定点医療機関からの年間報告数は 1,550 件程度）。この減少は、早期接種の促進及び接種率の向上による効果であると考えられる。なお近年、報告患者のうち 10 歳以上の年齢層の割合が上昇している。

### 風しん

かつてはほぼ 5 年ごとの周期で大きな流行が発生していたが、中学年齢女子から男女乳児へと接種対象者が移行された平成 6 年制度改正以降は大きな流行はみられなくなった。全国の年間推定患者数は平成 14 年で 2 万人程度であった。ただし、患者の減少したここ数年でも局地的流行や小流行はみられており、平成 14 年からは局地的な流行が続いて報告され、平成 17 年も流行が続くことが懸念されている。

先天性風しん症候群は平成 12 年から 15 年まで毎年 1 件のみの報告があったが、平成 16 年には 10 件の報告があった。

### ジフテリア

平成 7 年から平成 12 年までの年間患者報告数は 1～3 件で、平成 13 年以降患者報告はない。これはジフテリア、百日咳、破傷風の三種混合ワクチンとしての接種実施率が、90%以上の高い値に維持されていることの成果と考えられる。なお、平成 13 年 2 月にはジフテリア様症状を呈した患者からジフテリア毒素産生能を持った *C. ulcerans* が分離された。

### 百日せき

定点あたり報告数は過去 10 年間を通じて減少傾向にあり、平成 9 年以降は流行を示す明確なピークはなくなり、平成 13 年以降は過去最低水準となっている。全国の年間推定患者数は過去数年では数万人程度であると考えられる。

### 破傷風

平成 7 年から 9 年までの年間患者報告数は 45 人前後であり、平成 12 年以降

は年間 69～106 人と増加傾向にあるが、定期接種を受けている年齢層での増加は見られていない。平成 12 年以降の死亡例は年間 9～12 人（人口動態統計による）である。

### 急性灰白髄炎（ポリオ）

野生株ポリオウイルスによる患者は昭和 55 年以降国内では発生していない。近年の接種実施率はほぼ常に 90%以上の高値で維持されている。経口生ワクチン由来ウイルスによると考えられる麻痺症例は、二次感染を含めて年間 0～3 件程度の報告が続いている。

### 日本脳炎

過去 10 年の年間患者報告数は 10 件未満であり、高齢者を中心にほぼ全てが西日本に発生している。近年の第 2 期、第 3 期の接種率はそれぞれ 70%、50% 程度である。

### インフルエンザ

過去 10 年の全国定点医療機関からの年間報告数は 10 万～120 万件程度（定点あたり 40～300 程度）で、ここ数年の年間推定患者数は 400 万～1000 万人程度である。報告数は年による変動が大きい。

### 水痘

過去 10 年間、患者発生数はほぼ同水準と考えられ、全国定点医療機関からの患者報告数は毎年 20 万件を超えている。幼児における近年の水痘ワクチンの接種率（任意の接種）は全国で 2～3 割程度と推定される。

### 流行性耳下腺炎（ムンプス）

平成 5 年後半から平成 6 年、平成 8 年から平成 10 年には流行の規模が大きくなり、平成 12 年から平成 13 年には年間推定患者数 200 万人を超える大きな流行がみられていると考えられる。幼児における近年のムンプスワクチンの接種率（任意の接種）は全国で 3～4 割程度と推定される。

## おわりに

本検討会では、これまで7回にわたり、主として個別疾患の予防接種の在り方について検討を進めてきた。

具体的な方向づけができた論点については、行政部局において本中間報告に基づき、適切な対応を進められることを期待したい。

今後、本検討会としては、予防接種法の対象疾患類型の再検討をはじめ、予防接種についての横断的・制度的課題の検討を進めることとしたい。