

2005年5月27日

= ワクチン =

倉田 毅
国立感染症研究所

= ワクチン =

1. ワクチンは何故必要か？
2. 新興再興感染症とワクチン
ワクチンがなかったらどうなる？
3. 日本のワクチン
ワクチン政策、供給(国内で製造していないワクチンをどうするか?)、副作用、国の支援
4. ワクチンの品質管理面からの問題点
5. ワクチンの対費用効果
6. ワクチン開発研究への支援

1. ワクチンは何故必要か？

ワクチン は

- 感染症制御のための必須医薬品
世代毎の全健康人を接種対象とする。
安全性とは
自然感染による犠牲者あり: 犠牲回避効果と比較で評価
自然感染による犠牲者なし: 高度の安全性なしには、接種回避のリスク
- 感染症発生制御は国の責任としてとらえるべき。
通常から、国民の免疫状況調査
必要に応じ、追加接種等の施策
- 製造所の仕様ではなく、国の感染症対策に必要な要件を満たす形で製造・供給されるのが基本

1. ワクチンは何故必要か？

感染症対策におけるワクチンの役割

- どうしてワクチンか？ — 極めて安価で疾病発生を防御しうる。
- 化学療法剤 — ワクチンのある疾患に対しては、ほとんど開発されていない。あっても各種問題あり。
— 耐性等
費用は比較しえないくらい高い。

1. ワクチンは何故必要か？

国民(国家)防衛としてのワクチン

ワクチンは、国民の健康防衛の最大の武器である。
全ての人を守る(極めて安価に)
ある疾患の患者用一般医薬品とは全く異なる

国は、健康危機管理の上から責任を持ってワクチンを確保すべきである。

— いかなる政治、経済情勢になっても
国民を守れるように —

— 一般市場原理のみでは対応できない問題 —

健康防衛は自国でやるべきである(常識ある国の常識: もしその能力があるならば)。

2. 新興再興感染症とワクチン

新興再興感染症とワクチン開発

たとえば、1967年のマールブルグ出血熱出現以降、2004年の高病原性鳥インフルエンザウイルスまで、30以上の重要ウイルス性疾患が登場した(あるいは病原体が発見)された。

日本においても、この30年間極めて優れたワクチンが開発されてきている。

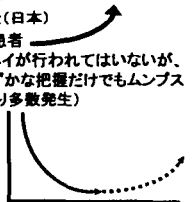
- | | | |
|----------|---------|------------|
| ①天然痘(痘瘡) | ②A、B型肝炎 | ③日本脳炎 |
| ④DTaP | ⑤水痘 | ⑥麻疹、風疹 |
| ⑦BCG | ⑧狂犬病 | ⑨SIPV(未承認) |

今後常に新しい感染症の登場については、ワクチンによる予防可能な場合には、迅速な研究開発が求められる。

3. 日本のワクチン

ワクチンによる予防衛生(感染防御策)が機能しなかったらどうなる？

1. USSR崩壊後(1989)、数年して1994年までジフテリアによる犠牲者4000人以上(ワクチン供給の問題と接種拒否)
2. インフルエンザのワクチンがなくなったら何が推定されるか？ - 易感染者の犠牲
(2004年米Chiron社のリバプール工場製インフルエンザワクチンに細菌混入5000万人分 → 米への供給停止-契約責任があるにもかかわらず → ワクチン不足パニック!!)
3. 麻疹、おたふくかぜ...MMRバッシングのあと(日本)
 - ①未接種者の増大、特におたふくかぜ、麻疹患者
 - ②おたふくかぜ...難聴児の出現(全国サーベイが行われてはいないが、耳科領域専門家のわずかな把握だけでもムンプスウイルス自然感染により多数発生)
4. DTaP...患者が増増するであろう(推定)



3. 日本のワクチン

Vaccine Policy (2004) (In "Vaccines" 4th Edition Plotkin, Ohestein, Saunders)

- I. 米国 : CDC
- II. EU : UK / WHO
 "Wider European Policies"
 - World Health Organization
- III. Japanese Policy ???

3. 日本のワクチン

ワクチンの安定供給

1. 良質なワクチン確保は、国の重要な責務
2. ワクチンは、従来各国の接種スケジュールにあわせて、開発製造、使用がなされてきた。わが国の製品は、一定の製剤基準に基づき作られている。
 - 同種ワクチンは、互換性が必要
 - 国家検定の役割
3. わが国で製造されていないワクチンについて：一般医薬品のオーファンドラッグ薬品と同様に扱い、可能な限り、開発生産を支援することが望ましい。

3. 日本のワクチン

日本のワクチン

- 疫学調査、市販後調査の徹底
 Vaccine preventable diseaseの発生とvaccine接種効果の追跡、たとえば最近の成人の重症水痘、重症流行性耳下腺炎等の無視できない状況への対応
- 副作用、副反応：ワクチンによる正常反応と、被害との混在。海外との捉え方の大きな差。医学的判断と福祉的判断の混在(裁判に持ち込まれた場合)

3. 日本のワクチン

日本のワクチン製造社 大きいことは良いことの保障か？

- 日本の製造社は一般に規模が小さい。
- ワクチンは製造社がいかに小さかろうと、問われることはいかに優れた品質のワクチンをつくり、国民に提供できるかである。

4. ワクチンの品質管理面からの問題点

ワクチンの品質管理面から-1

ワクチンは**有効**かつ**安全**でなくてはならない。特に、その疾病がうまく制御されている状況下では、安全性に対する疑念(どんな小さなこと-日本では発熱すらクレームの対象となっている)は、しばしば接種忌避の原因となりうるリスクがあり、品質の安全性管理には特段の注意を払う必要がある。

- 接種忌避の回避→予防接種の必要性安全性(自然感染に比べ)の可能な限りの説明

ワクチンの品質管理面から-2

・ 臨床治験

接種対象が世代毎の全健康人であり、一般治療薬に比べ高度の安全性が求められる。

・ 一般治療薬と同様の臨床評価で実用化の可能性評価

・ まれに高感受性者が含まれないこともあり、実用化後の市販後調査が重要

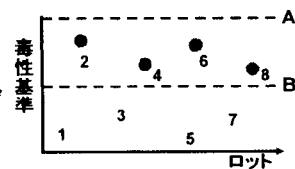
因果関係確認が困難なことが多い。

ワクチンの品質管理面から-3

ワクチンの毒性と副作用・副反応

・ 当然のことながら、一般論としていえば、

1. 製剤の毒性(動物での)許容基準をあげるほどワクチンは雑になり(ロット間のバラつきが大きくなる)、
2. 副作用、副反応基準を上げるほど、統計的被害は減ることになる一隠れてしまう。



この2点をどう調和させるかが、ワクチンの効果(安全性と有効性)につながる!

基準Aでは、全て合格
基準Bでは、1,3,5,7合格

予防接種の医療経済学

- ・ わが国のワクチン市場規模は、600億円/年といわれる。予防接種のない場合の患者発生と治療・関係者の負担を考えると、ワクチンの医療経済上の効果は計り知れない。しかし、わが国のワクチン開発、供給への国としての体系立った取り組みは極めて少ない。
- ・ このような状況下では、わが国のワクチン製造者の競争力は、膨大な関係費用負担を国が行う諸外国に比べ、明らかにハンディがある。

(例)

・ たとえば、天然痘(1977年根絶、79年確認、80年WHO宣言)

- | | |
|--------------------------------|-------|
| 1) 根絶投資費用(1967~1980) | 3億ドル |
| 2) 根絶により予防接種廃止に伴う保健医療費総計 年間節約額 | 10億ドル |

・ 欧米には、このような研究は多数ある。B型肝炎ワクチンを1ドルとしたとき、感染症での医療費が4000ドル等々。

ワクチン開発研究、応用

わが国と諸外国の差

①米国:1994年“21世紀のMedical Frontier は感染症のワクチン開発研究である”と提言(米国科学アカデミー)

これは、1992年米大統領府が“Emerging and Re-emerging Infectious Disease”のキーワードを用い、米国政府は、世界の関係者に感染症対策の重要性をアピールした。科学アカデミーの重要提言は、これに基づくものである。

②研究開発費

米政府:新しいワクチンの社会的重要性から、NIHの膨大なグラントに加えて、希少ワクチンに対しては、国が全て、あるいはある比率で研究開発、Clinical Trialに資金を出す(開発→実用化のステップが極めて早い)。

一方わが国では、ワクチンが必須であってもその開発は、製造者の自主努力あるいは厚生科学研究、HS等の仕組みを通しての極めてささやかな範囲にとどまる。

③予防接種推進、CDC National Immunization Program

400名—1470億(2004)(それ以外に、研究開発、NIHで1000億以上)

= 予防接種にともなう問題点 =

1. ワクチン治験の困難さ—国はもっと積極的関与の必要がある。
 - ・ 治験申請→治験→製造承認のプロセスの迅速化
 - ・ Post-marketingのフォローアップ(市販後調査の充実)
2. 定期接種対象疾患のワクチン接種率が低い。
3. ワクチン研修の徹底—医師へ
4. 予防接種歴—記録の個人保有制

ワクチンの品質管理面から-2

臨床試験

接種対象が世代毎の全健康人であり、一般治療薬に比べ高度の安全性が求められる。

・一般治療薬と同様の臨床評価で実用化の可能性評価

・まれに高感受性者が含まれないこともあり、実用化後の市販後調査が重要

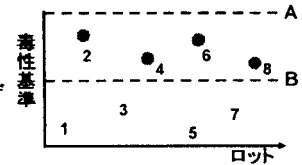
因果関係確認が困難ことが多い。

ワクチンの品質管理面から-3

ワクチンの毒性と副作用・副反応

・当然のことながら、一般論としていえば、

1. 製剤の毒性(動物等での)許容基準をあげるほどワクチンは雑になり(ロット間のバラつきが大きくなる)、
2. 副作用、副反応基準を上げるほど、統計的被害は減ることになる一隠れてしまう。



この2点をどう調和させるかが、ワクチンの効果(安全性と有効性)につながる!

基準Aでは、全て合格

基準Bでは、1,3,5,7合格

予防接種の医療経済学

・わが国のワクチン市場規模は、600億円/年といわれる。

予防接種のない場合の患者発生と治療+関係者の負担を考えると、ワクチンの医療経済上の効果は計り知れない。

しかし、わが国のワクチン開発、供給への国としての体系立った取り組みは極めて少ない。

・このような状況下では、わが国のワクチン製造者の競争力は、膨大な関係費用負担を国が行う諸外国に比べ、明らかにハンデがある。

(例)

・たとえば、天然痘(1977年根絶、79年確認、80年WHO宣言)

1) 根絶投資費用(1967~1980) 3億ドル

2) 根絶により予防接種廃止に伴う
保健医療費総計 年間節約額 10億ドル

・欧米には、このような研究は多数ある。

B型肝炎ワクチンを1ドルとしたとき、自然感染での医療費が4000ドル等々。

ワクチン開発研究、応用

わが国と諸外国の差

①米国:1994年"21世紀のMedical Frontierは感染症のワクチン開発研究である"と提言(米科学アカデミー)

これは、1992年米大統領府が"Emerging and Re-emerging Infectious Disease"のキーワードを用い、米政府は、世界の関係者に感染症対策の重要性をアピールした。科学アカデミーの重要提言は、これに基づくものである。

②研究開発費

米政府:新しいワクチンの社会的重要性から、NIHの膨大なグラントに加えて、希少ワクチンに対しては、国が全て、あるいはある比率で研究開発、Clinical Trialに資金を出す(開発→実用化のステップが極めて早い)。

一方わが国では、ワクチンが必須であってもその開発は、製造者の自主努力あるいは厚生科学研究、HS等の仕組みを通しての極めてさやかな範囲にとどまる。

③予防接種推進、CDC National Immunization Program

400名—1470億(2004)(それ以外に、研究開発、NIHで1000億以上)

= 予防接種にともなう問題点 =

1. ワクチン試験の困難さ—国はもっと積極的関与の必要がある。

・試験申請→試験→製造承認のプロセスの迅速化

・Post-marketingのフォローアップ(市販後調査の充実)

2. 定期接種対象疾患のワクチン接種率が低い。

3. ワクチン研修の徹底—医師へ

4. 予防接種歴—記録の個人保有制

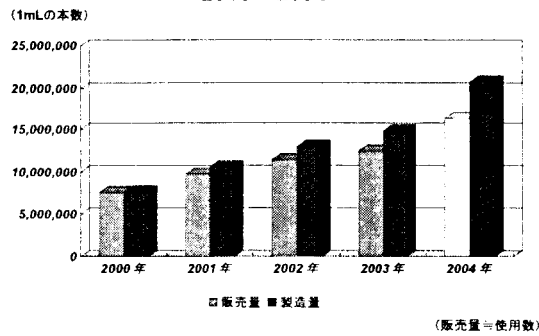
今後のワクチンの需要について ～臨床医の立場から～

聖マリアンナ医科大学小児科学教授
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院病院長

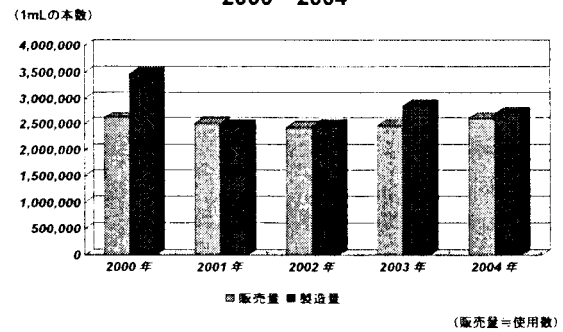
加藤 達夫

- ・ 定期接種品目の流通状況
- ・ 麻疹・風しんについて
- ・ 開発中のワクチン

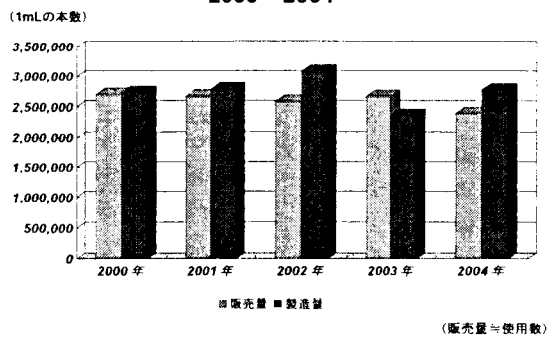
インフルエンザHAワクチン製造販売数量 2000～2004



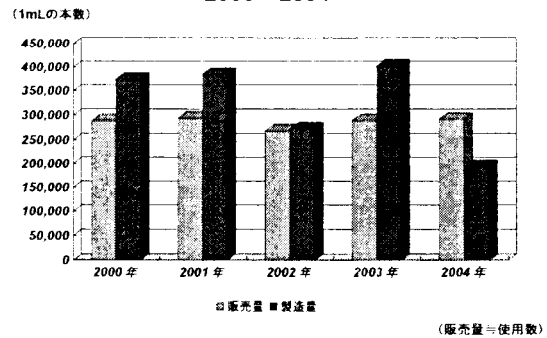
日本脳炎ワクチン製造販売数量 2000～2004

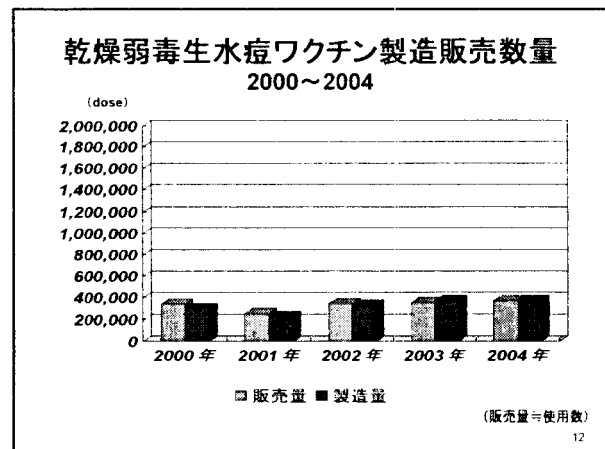
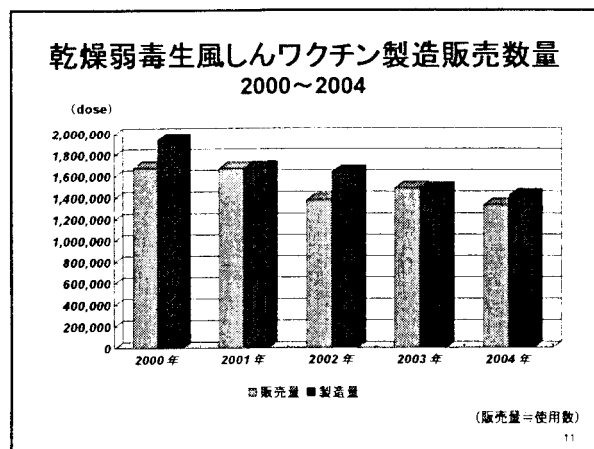
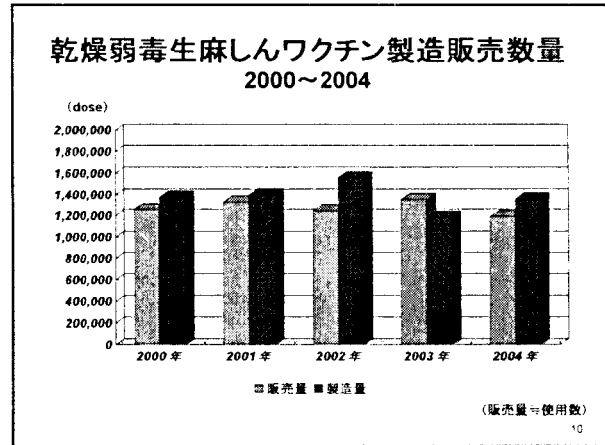
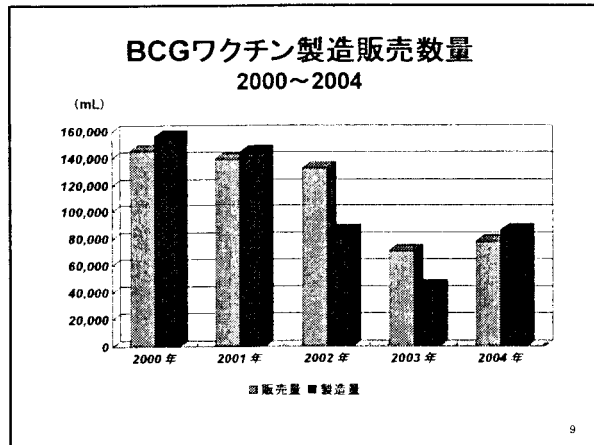
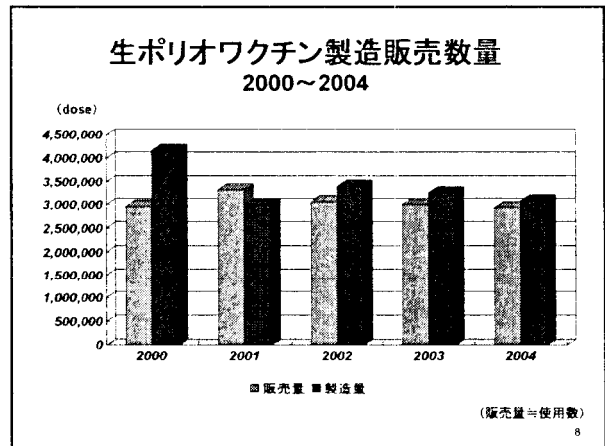
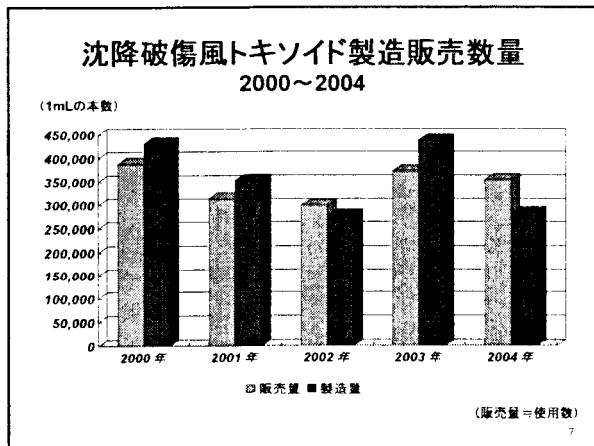


DPTワクチン製造販売数量 2000～2004

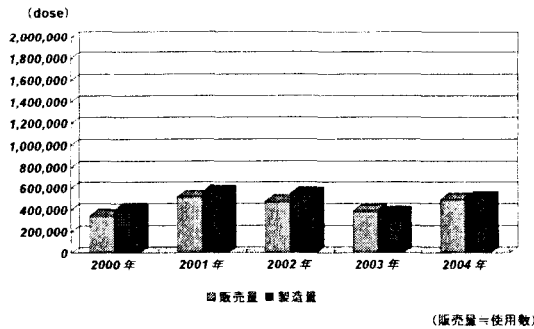


沈降ジフテリア破傷風トキソイド製造販売数量 2000～2004





乾燥弱毒生おたふくワクチン製造販売数量 2000~2004



(販売量≒使用数)
13

- ・ 定期接種品目の流通状況
- ・ 麻しん・風しんについて
- ・ 開発中のワクチン

14

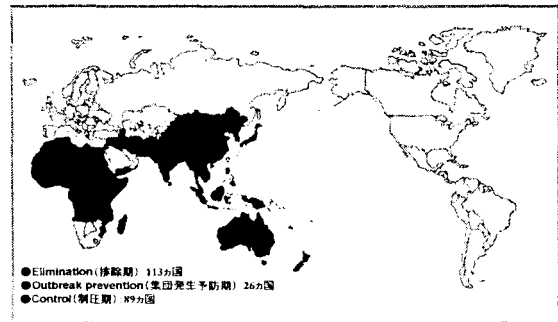
流行をなくすために必要な集団免疫率

麻疹	83~94%
風疹	83~85%
百日咳	92~94%
ジフテリア	85%
ポリオ	80~86%
天然痘	80~85%
おたふくかぜ	75~86%
水痘	90%

Epidemiologic Reviews 15:265-302 (1993)

15

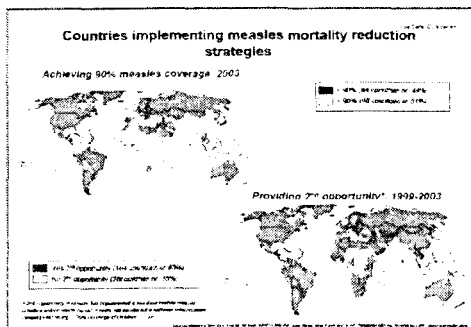
世界各国の麻しんの状況



<http://idsc.nih.gov/ja/iasr/iasr-gg1.html>

16

麻しんワクチンのカバー率 $\geq 90\%$ の国々 及び2回接種を実施している国々



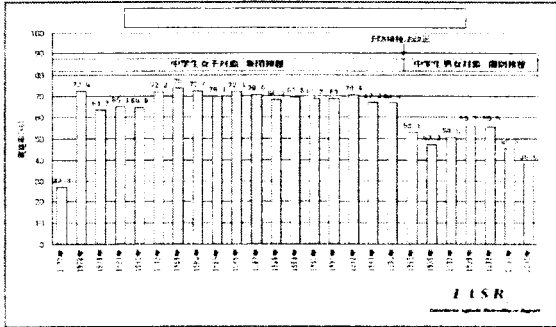
17

海外の麻疹患者発生数と予防接種率

国名	接種方法	接種率	患者数	死亡数
アメリカ	MMR 2回	91% (2回接種) 96% (1回接種)	100人 (2001年)	2人
カナダ	MMR 2回	96% (2歳児)	28人 (1999年)	データなし
イギリス	MMR 2回	88%	72人 (2001年)	2人
フランス	MMR 2回	84.2% (2歳児)	1万人 (2000年推定)	10人以下
ドイツ	MMR 2回	84.6%	26.8/10万人	データなし
中南米	MMR 2回	95%以上	-	-

18

中学生に対する風疹ワクチン実施率 1977～2001年(厚生労働省)



25

先天性風しん症候群(CRS)

妊婦が妊娠前半期に感染することによって出生児に起きる疾患で、感音性難聴・白内障または緑内障・心疾患を3主徴とする。

報告年	感染母名	性別	母の予防接種歴
2000	大塚	女	なし
2001	宮崎	女	不明
2002	岡山	男	不明
2003	広島	女	なし
	岡山	女	不明
	東京	女	不明
	岡山	女	あり(母子手帳に記載)
	東京	男	なし
2004	東京	女	なし
	鹿児島	女	あり(本人の記憶)
	神奈川	男	あり(本人の記憶)
	熊本	男	なし
	長野	女	不明
	大分	女	なし

感染しても必ずしもCRSが起こるわけではなく、母親が顕性感染した場合の妊娠月別の発生頻度は、妊娠1か月:50%以上、2か月:35%、3か月:18%、4か月:8%程度である。CRSは1999年4月の感染症法の施行により全数把握疾患となったが、1999年には報告がなく、2000～2003年には各1例であった。しかし、2004年では合計10例が報告されている。

26

風しん対策の強化について

厚生労働省健康局結核感染症課長

- 来シーズンの風しん流行を阻止するため、風しんの定期予防接種の対象者について、もれのないよう接種の強化を図ること。
また、妊婦への感染波及を抑制するため、特に、
 - ①妊婦の夫、子供及びその他の同居家族
 - ②10代後半から40代の女性(ことに、妊娠希望者、又は妊娠する可能性の高い者)
 - ③産前早期の女性
 のうち、明らかに風しんの既往、予防接種歴、抗体陽性確認がある者を除いた者は予防接種を受けることが望ましいと考えられていることにつき、周知を図ること。

平成16年9月9日
27

風しん対策の強化について

厚生労働省健康局結核感染症課長

- 風しん罹患(疑いを含む)妊婦女性に対しては、無用な不安をあおらないよう留意の上、適切な対応を行うよう、貴管下の産婦人科医療機関等に対し、周知を図ること。
- 風しんの流行が一部地域で発生した場合には、流行の拡大を防ぐため十分な夜学調査の実施を検討する。

平成16年9月9日

28

2回接種の必要性(麻しん・風しん)

目標: Elimination (排除)

> Primary vaccine failure対策

- 1回接種により免疫を獲得できない人口⇒約5%
- 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な流行がみられる⇒2回接種により強固な免疫を獲得する

> Secondary vaccine failure対策

- 野生株ウイルスの自然感染減少⇒ブースター効果が得られない
- 1回の接種では生涯にわたる免疫を保持できない⇒2回接種により長期にわたる免疫の維持を図る

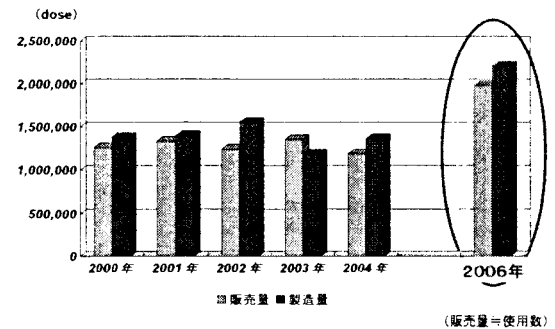
> 接種機会の確保

- ⇒2回接種導入により接種機会の増加を図る

予防接種に関する統計資料より

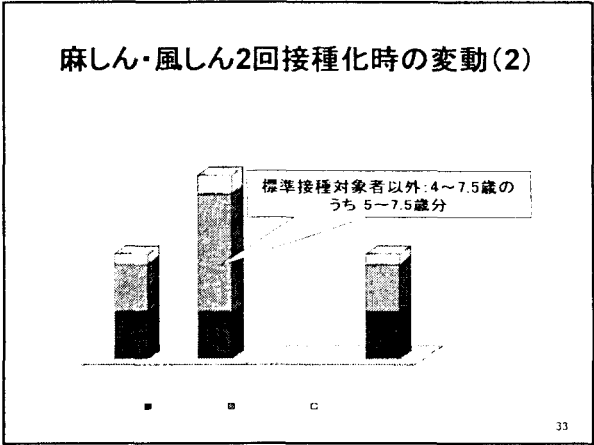
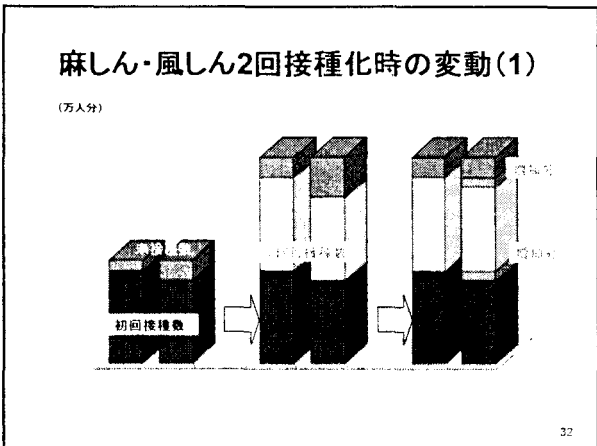
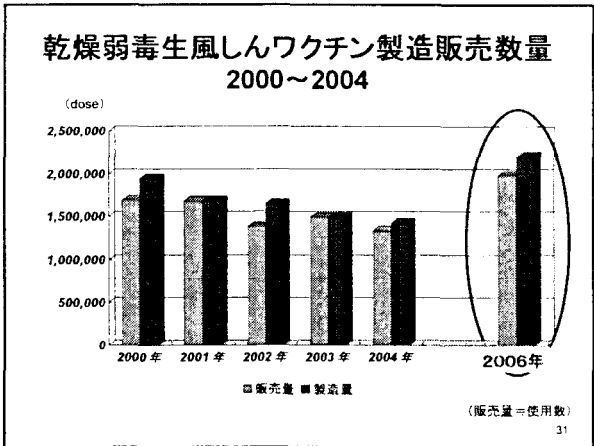
29

乾燥弱毒生麻しんワクチン製造販売数量 2000～2004



(販売量≒使用数)

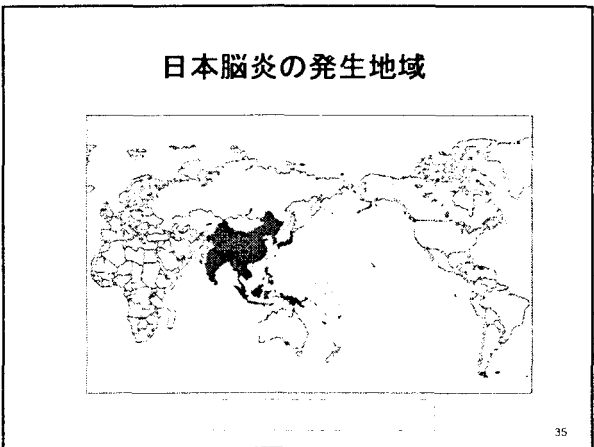
30



世界におけるポリオワクチンの使用状況

使用ワクチン	投与回数	備考
アメリカ	IPV	4回 接種方法を任意で選択可能
カナダ	IPV	4回 すべて不活化ワクチン
イギリス	OPV	4回 すべて生ワクチン
フランス	IPV	4回 すべて不活化ワクチン
ドイツ	IPV	4回 すべて不活化ワクチン
イタリア	IPV OPV(併用)	不活化ワクチン: 2回接種 生ワクチン : 2回接種

34

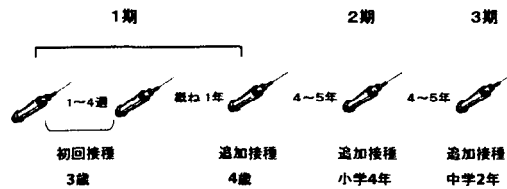


日本脳炎の発生状況

- 極東から東南アジア・南アジアにかけて広く分布
- 1995年にはオーストラリアにおいても日本脳炎患者が発生
- 世界的には年間3~4万人の日本脳炎患者の報告
- 日本では、1966年の2,017人をピークに減少し、1992年以降発生数は毎年10人以下
- 国内でもヒトへの感染機会が存在 (国内のフタの調査によると、毎夏、日本脳炎ウイルスを持ったフタは存在する)

36

日本脳炎ワクチン接種スケジュール



37

市販の日本脳炎ワクチンの有効性・安全性

- 有効性 抗体陽転率 — 97.6%
- 安全性

	(%)				
	1期初回(1)	1期初回(2)	1期追加	2期追加	3期追加
発熱	9.2	8.9	8.0	3.4	1.3
局所反応	12.0	13.5	13.3	16.5	12.4
けいれん	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
じんましん	1.3	1.0	0.9	0.9	0.6
発疹	1.3	1.3	1.0	0.5	0.5

予防接種後健康状況調査集計報告書(平成8~12年度)厚生省結核感染症課

38

細胞培養日本脳炎ワクチン

現行日本脳炎ワクチン(マウス脳由来)における問題点
製造法(残存マウス脳成分)と
接種後のADEM(急性散在性脳脊髄炎)との関係?
健康被害救済認定例10人/年



細胞培養日本脳炎ワクチン(Vero細胞由来)の開発へ
現在承認申請中
製法上 マウス脳成分残存の完全否定が可能

39

インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン

- Hib髄膜炎の早期発見(診断)は困難
- Hib髄膜炎は年間500~600例の発症がある
- 小児の細菌性髄膜炎の90%は5歳未満で発症
- Hib髄膜炎の13~15%は予後不良(死亡・後遺症)
- Hibには有効なワクチンがある
- 欧米ではワクチンで疾患が制圧されつつある



Hibワクチンが承認された場合、現状では最大500万本/年の供給が可能か?

予防接種に関する統計資料より 40

世界におけるHibワクチン導入の現状



アジア・アフリカを含む100か国以上で導入されている
(WHOの推奨により、94か国で定期接種に組み込まれている)

41

- 定期接種品目の流通状況
- 麻疹・風しんについて
- 開発中のワクチン

42

開発中のワクチン

- MRワクチン(麻しん風しん混合ワクチン) (承認申請中)
- 細胞培養日本脳炎ワクチン (承認申請準備中)
- DPT - IPV(不活化ポリオワクチン)
- Hibワクチン(インフルエンザ菌b型ワクチン) (承認申請中)
- MMRワクチン(麻しん風しんおたふくかぜ混合) (承認申請中)
- 組織培養インフルエンザワクチン
- A型肝炎ワクチン(小児領域への適応拡大)