

プレパンデミックワクチンの今後の方針（案）

1. プレパンデミックワクチンの概要と現状

(1) プレパンデミックワクチンとは

- 新型インフルエンザが発生する前の段階で、新型インフルエンザウイルスに変異する可能性が高い鳥インフルエンザウイルスを基に製造されるワクチン（現在はH5N1亜型を用いて製造し、原液として保存）。

（参考）パンデミックワクチン

新型インフルエンザが発生した段階で、出現した新型インフルエンザウイルス又はこれと同じ抗原性をもつウイルスを基に製造されるワクチン

- パンデミックワクチンは、新型インフルエンザが発生した後に製造を開始するものであるため、実際に接種を行えるようになるまでに一定の時間を要することから、これまで、次善の策として、安全性や有効性に不確定な要素があるものの、プレパンデミックワクチンの製造・備蓄を進めてきたところ。
- 新型インフルエンザ対策行動計画においては、海外発生期に、製造会社による製剤化が済み次第、直ちにプレパンデミックワクチンの接種を決定し、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者を対象に、本人の同意を得て接種を行うこととしている。

(2) 備蓄の概要と現状

- 平成18年度から平成20年度まで、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者を念頭に、異なる株（※）を用いて、毎年約1000万人分（成人1人2回接種）ずつ、追加しながら備蓄を行っているところ。

※WHOが示しているワクチン候補株の範囲内で検討

（プレパンデミックワクチンの備蓄状況）

| | | |
|--------|---------------|-----------------|
| 平成18年度 | 原液約1,000万人分備蓄 | （ベトナム株／インドネシア株） |
| 平成19年度 | 原液約1,000万人分備蓄 | （中国・安徽株） |
| 平成20年度 | 原液約1,000万人分備蓄 | （中国・青海株） |

- 平成21年度は、新型インフルエンザの発生を受けて、プレパンデミックワクチン備蓄用の鶏卵を新型インフルエンザH1N1ワクチンの製造のために活用したため、追加備蓄を行えなかった。

- 平成18年度に備蓄したワクチンについては有効期限(注)が既に経過しており、平成19年度に備蓄したワクチンも本年11月より順次有効期限切れを迎えることとなる。

(注) ワクチン原液の有効期限については、3年と考え備蓄を進めているところ。

(3) プレパンデミックワクチンに関する研究について

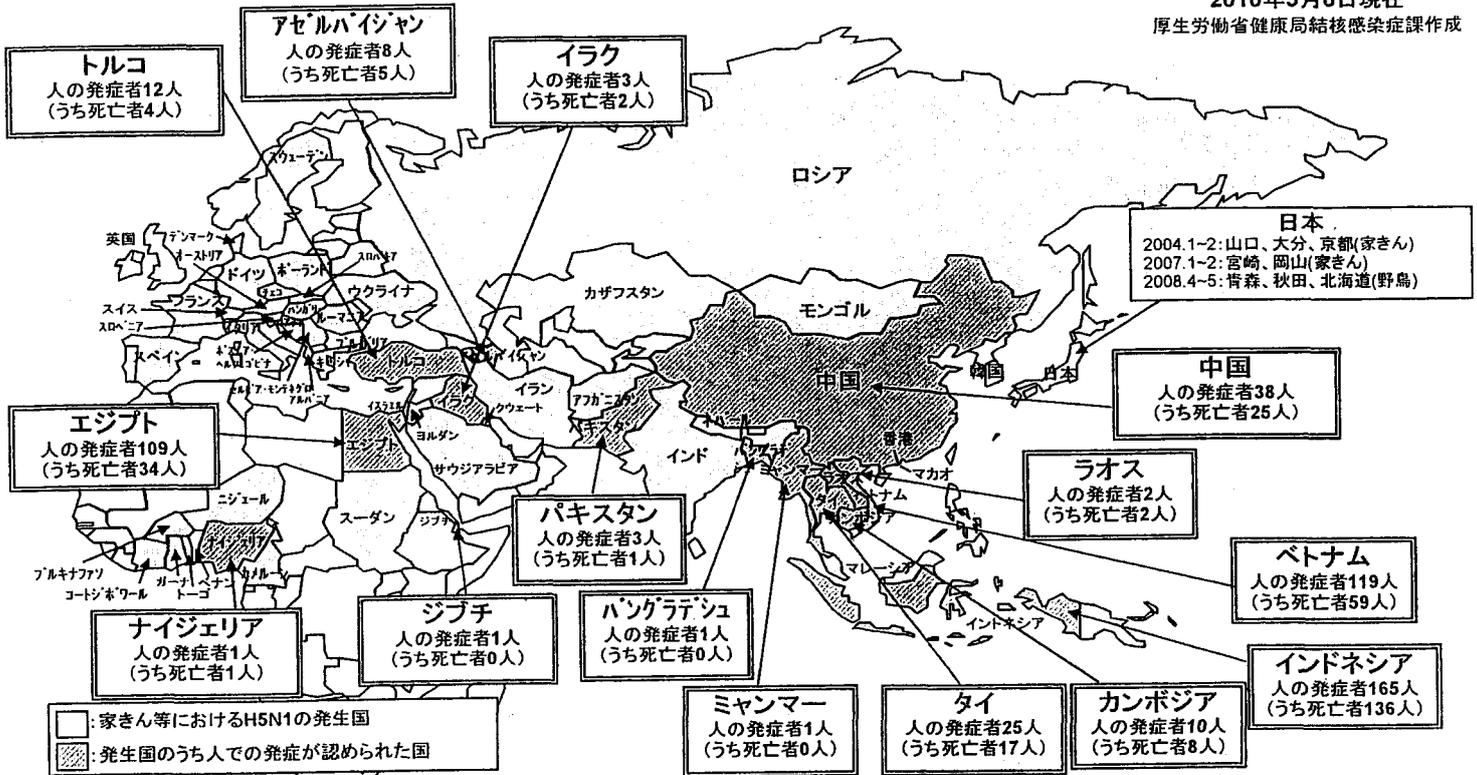
- 平成20年度の臨床研究において、ベトナム株を過去に接種した方に対して、別のワクチン株(インドネシア株、安徽株)を接種した場合に、その接種したワクチン株以外の株に対しても幅広い免疫応答が得られることが示唆される研究成果が得られた。
- 本年度(平成22年度)は、インドネシア株、安徽株を過去に接種した方に対して、別の青海株を接種した臨床研究を実施することとしており、来年4月頃には研究成果が判明する見込みである。

2. 検討すべき課題

- 上記現状を踏まえ、プレパンデミックワクチンについては、引き続き、下記の項目について、検討していくことが必要である。
 - ・ 今後の備蓄方針及び接種方針について
 - ・ プレパンデミックワクチンの有効期限について
 - ・ プレパンデミックワクチンの更なる知見の収集について 等
- 特に、本年度(平成22年度)において、既に有効期限切れを迎えたワクチン及び本年度11月から順次有効期限が切れていく予定のワクチンの補充について、早急に考え方をまとめる必要がある。
- なお、これら以外の検討項目については、必要な情報が得られ次第、速やかに検討を進める。

鳥インフルエンザ(H5N1)発生国及び人での発症事例(2003年11月以降)
(WHOの正式な公表に基づく)

2010年5月6日現在
厚生労働省健康局結核感染症課作成



注1) 上図の他、人への感染事例として
 1997年香港(H5N1 18名感染、6人死亡)
 1999年香港(H9N2 2名感染、死亡なし)
 2003年香港(H5N1 2名感染、1人死亡)
 2003年オランダ(H7N7 89名感染、1人死亡)
 2004年カナダ(H7N3 2名感染、死亡なし)
 2007年英国(H7N2 4名感染、死亡なし)等がある。

注2) 上図のうち、モンゴル、イタリア、ブルガリア、スロベニア、ギリシャ、オーストリア、スロバキア、スイス、スウェーデン、ボスニアヘルツェゴビナ、スペインは野鳥からの検出。

参考: WHOの確認している発症者数は計498人(うち死亡294人)。

出典: WHO・OIEホームページ

WHOに報告されたヒトの鳥インフルエンザ(H5N1)確定症例数

(2010年5月6日現在)

| | 2003年 | | 2004年 | | 2005年 | | 2006年 | | 2007年 | | 2008年 | | 2009年 | | 2010年 | | 合計 | |
|----------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-----|-----|
| | 症例数 | 死亡数 | 症例数 | 死亡数 |
| アゼルバイジャン | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 5 |
| ハンガリー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| カンボジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 10 | 8 |
| 中国 | 1 | 1 | 0 | 0 | 8 | 5 | 13 | 8 | 5 | 3 | 4 | 4 | 7 | 4 | 0 | 0 | 38 | 25 |
| ジブチ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| エジプト | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 10 | 25 | 9 | 8 | 4 | 39 | 4 | 19 | 7 | 109 | 34 |
| インドネシア | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 13 | 55 | 45 | 42 | 37 | 24 | 20 | 21 | 19 | 3 | 2 | 165 | 136 |
| イラク | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| ラオス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| ミャンマー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| ナイジェリア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| パキスタン | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| タイ | 0 | 0 | 17 | 12 | 5 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 17 |
| トルコ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 4 |
| ベトナム | 3 | 3 | 29 | 20 | 61 | 19 | 0 | 0 | 8 | 5 | 6 | 5 | 5 | 5 | 7 | 2 | 119 | 59 |
| 合計 | 4 | 4 | 46 | 32 | 98 | 43 | 115 | 79 | 88 | 59 | 44 | 33 | 73 | 32 | 30 | 12 | 498 | 294 |

注: 確定症例数は死亡例数を含む。
 WHOは検査で確定された症例のみ報告する。

新型インフルエンザ対策行動計画におけるプレパンデミックワクチンの備蓄方針及び接種方針に関連する主な記載（抜粋）

<総論>

基本的考え方 P5

○発生当初の段階では、水際対策、患者の入院措置や抗インフルエンザウイルス薬等による治療、感染のおそれのある者の外出自粛やその者に対する抗インフルエンザウイルス薬の予防投与等を中心とし、ウイルスの国内侵入や感染拡大のスピードをできる限り抑えることを目的とした各般の対策を講ずる。また、新型インフルエンザに対するパンデミックワクチンが供給されるまで、医療従事者や社会機能の維持に関わる者に対してプレパンデミックワクチンを接種し、パンデミック時の社会・経済機能の破たんを防ぐことが必要である。

<各論>

【前段階】未発生期 P28、29

（プレパンデミックワクチン）

○パンデミックワクチンの開発・製造には一定の時間がかかるため、それまでの間の対応として、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対し、感染対策の一つとして、プレパンデミックワクチンの接種を行うこととし、その原液の製造・備蓄を進める。

（参考）プレパンデミックワクチンの備蓄状況

平成18年度 原液約1,000万人分備蓄（ベトナム株／インドネシア株）

平成19年度 原液約1,000万人分備蓄（中国・安徽株）

平成20年度 原液約1,000万人分備蓄予定（中国・青海株）

○ワクチン製造に必要な鶏卵等の確保など、プレパンデミックワクチンの製造に係る準備作業を進める。

【プレパンデミックワクチンの事前接種】

- プレパンデミックワクチンの有効性・安全性に関する臨床研究等を実施し、得られた結果の評価等に基づき、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対し、プレパンデミックワクチンを新型インフルエンザの発生前に接種することについて検討を行う。さらに、安全性等の評価を踏まえ、プレパンデミックワクチンの接種を段階的に拡大していくことについても検討を行う。

【第一段階】 海外発生期 P39

- 新型インフルエンザ発生後、直ちに国家備蓄しているプレパンデミックワクチン原液の製剤化を行うよう、ワクチン製造会社に要請する。
- ワクチン製造会社による製剤化が済み次第、直ちにプレパンデミックワクチンの接種を決定し、医療従事者及び社会機能の維持に関わる者を対象に、本人の同意を得て接種を行う。

【第二段階】 国内発生早期 P45

- 引き続き、プレパンデミックワクチンの医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対する接種を行う。

(参考)

- 引き続き、パンデミックワクチンの製造を進め、製造され次第、接種を開始する。医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対するプレパンデミックワクチンの有効性が認められない場合には、これらの者に対し、パンデミックワクチンの先行接種を行う。

【第三段階】 感染拡大期／まん延期／回復期 P50

(参考)

- 引き続き、パンデミックワクチンの製造を進め、製造され次第、接種を開始する。医療従事者及び社会機能の維持に関わる者に対するプレパンデミックワクチンの有効性が認められない場合には、これらの者に対し、パンデミックワクチンの先行接種を行う。

プレパンデミックワクチンに関する研究①

研究名

「新型インフルエンザプレパンデミックワクチンの安全性・免疫原性及び交叉免疫性に関する研究」
(主任研究者：庵原俊昭 国立病院機構三重病院 院長)

安全性に関わる検討

(方法)

- 健康成人約6000人を対象として、プレパンデミックワクチンを筋肉内に2回接種。

(結果)

- 全接種者のうち発赤、疼痛等の局所反応は71%、倦怠感等の全身反応は34%に認めた。
- 入院症例は8例あり、そのうちワクチン接種との因果関係を認めたのは2例。なお、追加研究からは、ワクチンを接種した者について入院率は増加していないことが示唆された。
- 季節性インフルエンザから想定される範囲以上の、新たな副反応は認められなかった。

※ 本臨床研究では1000人に1人以上の確率で出現する副反応は把握できているが、10万人に一人程度の頻度で出現する副反応については評価できない

免疫原性（有効性）に関わる検討

(方法)

- 健康成人200名を対象として、安徽（アンフィ）株100名又はインドネシア株100名を筋肉内に2回接種。
- 2年前にベトナム株を2回接種した者 210名を対象として、安徽（アンフィ）株又はインドネシア株を筋肉内に1回接種。

(結果)

- 安徽（アンフィ）株、インドネシア株を初めて接種した対象者では、2回接種後にそれぞれ接種した株に対して十分な抗体価の上昇を認めた。
- ベトナム株を既に接種した対象者では、1回接種で接種した株に対する十分な抗体価の上昇を認めた。また、接種した株とは異なる株に対しても十分な抗体価の上昇を認めた。

プレパンデミックワクチンに関する研究②

沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・
交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

平成22年度 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業(1.95億円)

【研究者】

代表研究者：庵原 俊昭(国立病院機構三重病院 院長)
研究分担者：伊藤 澄信(国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長)

【研究の概要】

- 異株ブースター効果・交叉免疫性確認試験
2008年のインドネシア株(clade2.1)あるいは安徽株(clade2.3)接種者(各100名)に青海株 (clade2.2)を1回接種しブースター効果・交叉免疫性・安全性を検証
- 青海株の安全性・有効性の確認及び同株ブースター効果・交叉免疫性確認試験
H5N1ワクチン未接種者に青海株の初回接種ならびに6か月後に追加接種を行い、初回接種時の免疫原性・安全性と共に、追加接種時のブースター効果・交叉免疫性・安全性を検証

2010年4月22日

第7回予防接種部会（4月21日開催）の議事に対する質問

北澤京子（日経BP社）

第7回予防接種部会での事務局説明および有識者ヒアリングに関連して、時間不足でお聞きできなかった点について、質問いたします。回答よろしく願いいたします。いずれも事務局への質問です。

- 1) ワクチンの臨床試験ガイドライン（事務局スライド8）には、いわゆる第4相にあたる市販後臨床試験についても盛り込まれているのでしょうか？PMDAの鹿野さんのスライド（8）には「予防効果は市販後に確認するしか方法がない」とありますが、どうやって確認するのかの方法論の指針についても、承認前の第1～3相試験と併せて示される予定ですか？

【回答】

ワクチンの臨床試験ガイドラインについては、主に承認までに検討が必要な内容を記載しておりますが、製造販売後の調査及び試験についても、その目的や検討すべき事項の例などを記載しております。製造販売後の調査及び試験は、実際の使用条件で、対象集団における有効性又は安全性を検討することを目的とするため、予防効果について確認することが可能な場合がありますが、その必要性や具体的な方法については承認審査の過程の中で医薬品ごとに判断されますので、ガイドラインとしては提示しておりません。

なお、原則的にはワクチンの開発期間中に、発症予防効果もしくは相関が示されている免疫原性を指標とした臨床試験を実施し、ワクチンの有効性を検証することが必要ですが、ご指摘の「市販後に確認するしか方法がない」としている事項については、「リスク・ベネフィットを勘案し、その時点では不確定な代替指標により評価するしかない場合」についての取扱いについて言及しているものです。

- 2) 新型インフルエンザワクチン開発・生産整備臨時特例交付金について、平成21年度に計1170億円を確保予定（事務局スライド11）とありますが、具体的に、どこ（だれ）にいくら交付したのでしょうか？

【回答】

昨年度、実験プラントの整備等について、各企業からの公募を募り、評価委員会を設置し、鋭意評価を実施しているところです。

できるだけ早期に評価結果をまとめるよう努力しています。

ワクチンの臨床試験・非臨床試験ガイドライン

[目的] ワクチンの特性に応じ、有効性・安全性の評価に必要な試験について
明確化し、開発や承認審査の円滑化を図る

[概要] 次のような試験等について必要事項、実施上の留意点等を規定

○非臨床試験ガイドライン

- ・安全性試験－急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、
安全性薬理試験 等
- ・薬力学試験－免疫原性の評価、感染防御能の評価 等
- ・その他－アジュバント、添加剤、混合ワクチン 等

○臨床試験ガイドライン

- ・第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験
- ・海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験、国際共同治験
- ・小児を対象としたワクチンの開発 等

