

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. 带状疱疹ワクチン
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¹⁾。

この結果を受けてHibワクチンの開発が開始。2000年から2002年の間19施設122例を対象に、海外成績とのブリッジング治験が実施され、2003年に承認申請、2007年1月26日承認。

この間、日本におけるHib髄膜炎の経済的負担の定量化と費用対効果の評価について2006年に論文が発表され、接種率が90%でワクチンの有効率が98%という前提で、急性期医療費、本人の生産損失、福祉医療費、交通費、保護者の生産損失等の計算によれば、髄膜炎の患者数は478人から56人に減少、後遺症並びに死亡者も大きく減少し、疾病負担として、予防接種費用を含め82億円の総費用の削減につながるということが示唆されたとされている²⁾。

費用対効果分析は他国でも報告されているが、間接費用、逸失費用が大きく削減されるという結果が示されている。

国内供給については、2008年夏を目指しているが未確定。

(3) 企業において考察された、国内への導入開発が遅れた理由

- ① Hib髄膜炎の低い認知度。十分な疫学調査がない中で、欧米に比較して患者が少ないという認識や抗菌薬を投与するのでワクチンの必要は低いという認識が専門家の間にもあった。
- ② 開発当時、日本において小児を対象とした治験が困難であり、エントリーに時間がかかった。
- ③ 審査体制や機構改革に関連して、審査に時間を要した。
- ④ 日本の品質基準対応に関連して、米国産ウシ由来材料やエンドトキシンの対応に時間を要した。
- ⑤ 小児ワクチンに共通の事業性の低さからの判断の遅れ。特に、少子化、任意接種ワクチンの低接種率、定期接種への移行のプロセスの不透明性、治験や日本向け品質基準対応のための高コスト。

(4) 議論

- ① 今後、Hibワクチンの定期接種化の議論がなされるが、現状では、そのプロセスが不透明であり、企業として投資しにくい環境にあり、データがとれない、疫学調査ができない、というネガティブな方の回転をしている。また、必要要件が仮にあっても、国内では大規模かつ精密なデータ取得には困難さがある。Hib感染症対策が重要であれば、サーベイランスや原因調査、対策を検討するワーキングのような仕組みに企業も参加させ、また、企業が投資を行い易い環境を目指すべきでは。
- ② 海外では、公的な費用負担はなくとも、国が勧奨することで、比較的高い接種率となっている国もあるとされている。日本でも麻しんにおいて、定期接種以外での「推奨」という概念が示されたが、任意定期の枠を超えて厚生労働省でリコメンドするような仕組みがあれば、費用負担に係わらず接種率が上がるのではないか。わが国では定期接種は強く勧奨する一方、それ以外は関与しないという立場をとっているが、学会では違う立場をとれるかもしれない。さらに、国も二類は積極勧奨ではなく、個人判断に委ねており、定期の中でも疾病類型は今後の検討課題ではないか。

- ③ 世界的には新規ワクチン開発には万から数万例の治験が行われ、それに基づいて予防接種スケジュールの改訂が検討されている。そのような開発については、投資額の面からも、試験実施の受け皿の面からも、国内及び国内ワクチンメーカーには開発が困難な状況。メガファーマとの連携、海外への導出等が不可避になってくるのではないかと。また、海外からのワクチン導入の際にも、日本での高開発コストと市場あるいは予防接種政策上の位置づけの不透明性があるが、定期予防接種化への道筋が明確になれば開発決定の面で改善が期待できるのではないかと。
- ④ Hibに関しては、疫学調査や推定費用対効果分析があり、ワクチンも承認されているが、国内で実際に任意接種で扱われた際の効果及び副作用の確認が必要。
- ⑤ 髄膜炎の低い認知度が導入の遅れにつながっており、この点は感染症対策として必要なワクチンを明確に示していくということがあれば、開発が短縮・改善したのではないかと。

3. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン

(1) 総論

子宮頸がんはHPVの関連性はほぼすべての子宮頸がん症例で認められ¹⁾、発がん性HPVの感染を予防し、子宮頸がん予防の可能性を持つワクチンの開発が各国で行われた。現在、ヒトへの感染があるHPVとして100種類以上が特定されており、およそ15種類程度が子宮頸がんを引き起こす可能性があると考えられ、特に16型と18型が子宮頸がんにおいて最も検出頻度が高く、世界的に70%程度の子宮頸がんから検出されるとされ²⁾。本邦でも16型が最多、次いで18、52、58で、90%程度がこれらのウイルス型で占められるとされ³⁾、各国別のHPV16/18による子宮頸がんの発症の割合では、北アメリカで76%、ヨーロッパでも74%。本邦で67%⁴⁾。

また、わが国での子宮頸がんの新規発生はほぼ年間7000人、年間の死亡者数が2500人、女性の中では乳がんに次いで総合的には二番目に高い発症率。若年層、20-39歳では女性において最も高い発症率とされている⁵⁾。

このような状況で、HPV16/18型をターゲットとして、HPV16/18型に関連するHPVの持続感染並びに前がん病変の予防効果を持つワクチンが開発されている。

(2) 4価 HPV ワクチンの開発状況等

16型、18型の子宮頸がんに加え、6型、11型という尖圭コンジローマにも関連するHPVワクチン。0、2、6カ月の3回筋肉内注射投与。2006年6月、アメリカを初め各国で承認され、2007年6月末までに世界85ヶ国で承認、推定260万人以上に接種されている。既にWHOによって、定期接種として9歳から13歳の女性、キャッチアップとして14歳から26歳までの女性への接種が推奨されている。米国では、CDC-ACIPにより、定期接種として11歳から12歳の女性、キャッチアップとして13歳から26歳の女性に推奨されている。

わが国では製造販売承認申請が行われている一方で、現在臨床試験が進行中。

(3) 2価 HPV ワクチンの開発状況等

HPV16/18型に特化したアジュバントワクチン。2007年6月のオーストラリアでの承認を初めに、ヨーロッパ諸国、UAEなど約40カ国で既に承認。米国、日本、アジア各国で申請中であり、国内では一方で臨床試験も進行中。

2価HPVワクチンについても、オーストラリア、アメリカ等において公費負担の議論が行われており、ヨーロッパ各国においても検討されている。

(4) HPVワクチンの開発・普及に関する企業からの意見

- ・ ワクチン全体の推奨の仕組みについて今後検討されるべき。
- ・ 子宮頸がん発症を少なくするため、HPVワクチンの迅速な審査を御願いたい。
- ・ 承認後には接種率向上のため、公費負担も視野に入れた議論を望んでいる。

(5) 議論

- ① がん予防ワクチンとしては肝がん予防にも資するB型肝炎ワクチンに次ぐもの。あくまで予防ワクチンであるため、持続感染例に対する効果は期待できないので、感染前に打つことが重要。
- ② わが国では子宮がん健診の受診率が非常に低いこと、また、16、18型のワクチンにより子宮頸がんが100%予防できるわけではなく、子宮頸がんの早期の健診とも併せて、女性の方に知っていただくことが非常に重要。一般の方で、子宮頸がんがHPV感染によって起こることと、さらにワクチンでがん予防ができるという概念を理解されている方は非常に少ない。また、特殊な性感染症ではなく、一般の主婦の方にもリスクのある病気というところは正しく伝えなければいけない。
- ③ 普及が進むと、既感染者への接種も行われ、ワクチン接種例における子宮頸がん発症例が増えてくるとも予想される。使用が広く広がるほどいろいろな状況が生まれるので、我が国における型別の感染率についての正確な疫学調査の推進など、適切な対応・啓発活動も重要。
- ④ 治験は産婦人科領域で行われているものの、市販されると小児科領域でも使われ得るワクチン。しかしながら、現在小児科医はほとんど十分な知識をもちあわせておらず、医療関係者への啓発も必要。

4. 7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)

(1) 国内外での開発状況等

キャリアたん白を用いることにより、T細胞由来の免疫応答が生じることを可能とし、免疫系が成長過程にある乳幼児、特に2歳未満に対して使用できるワクチンとして開発された。米国では、2、4、6カ月と1年後に4回目の接種により用いられている。

2000年に米国、2001年に欧州で承認され、2007年8月現在79カ国で承認。17カ国で定期接種に導入されている他、WHOでも定期接種プログラムに組み込むことが推奨された。

わが国では、国内の疾病負担・疫学データが少なかったものの、2003年に導入決定、開発を開始し、2004年9月から2006年9月まで約2年間に臨床試験を実施、2007年の9月に製造販売承認申請。現在、ワイスでは世界同時開発戦略をとっており、今後開発される製品に関しては米国とほぼ同時にフェーズ1を開始する予定となっている。

(2) 肺炎球菌感染症の現状

日本の推定の患者数は、5歳未満の小児の人口550万として、髄膜炎が年間100例から300例発生。肺炎球菌の髄膜炎における乳幼児死亡率は10から30%、後遺症も約30%とされており¹⁾²⁾³⁾、極めて重篤な病気。特に、2歳までは肺炎、髄膜炎、敗血症、IPD(侵襲性肺炎球菌疾患)という疾患の頻度が非常に高いということが疫学調査から判明している⁴⁾一方、2歳未満を対象とした肺炎球菌ワクチンが現在日本にないため、極めて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⁵⁾。

Ⅲ. 第3回WGの議論から

1. 带状疱疹ワクチン

(1) 水痘・带状疱疹ワクチン開発の経緯

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

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

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

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

(2) 带状疱疹の疫学

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

(3) わが国での開発に向けて

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

(4) 議論

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

イドラインでの検討や治験相談で解決していく必要があるのではないかと。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 帯状疱疹予防という使用法は、一般的な感染の広がりを抑えるタイプのワクチンではなく、感染拡大に対する一般的な予防とは異なる開発や啓発アプローチが必要ではないかと。
- ④ 帯状疱疹予防の効能追加を目的として、しかるべき試験を実施し、評価したいと考えているが、国内開発では、最大1群2,000例の2年もしくは3年の調査という程度の規模と考えるが、有用なサロゲートマーカーがあればそれを利用することで、より少数例で評価・開発ができると考えている。
- ⑤ 大規模開発投資のバックボーンとして、米国での開発は、メディケアの中に入って、開発段階から政策も議論されてきて、メーカーとすれば方向性が見えているので決断ができる。我が国でも大規模な開発投資が必要な領域には、公的勧奨や公的推奨など必要性の認識と、開発がシンクロする仕組みが出てくれば企業の投資決断も可能になるのではないかと。ただし、米国はACIPで認められれば予算的にも実行に移す一方、日本はそこまで予算措置が裏付けられない。治験等の開発環境、ワクチンの使用環境の違いから話をしていかないと、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^{1) 2)}。診断時に 60%以上が進行例であり、プラチナ系及びタキサン系抗がん剤が、標準的治療として用いられるが、初回治療に反応しない例が約 30%、5 年生存率は約 30%、10 年生存率は約 10%と非常に予後の悪い婦人科がんである^{3) 4)}。

卵巣がんにおいては顕著に高い HB-EGF の分泌が認められているが、HB-EGF を、siRNA 法によって発現抑制すると、腫瘍増殖は顕著に抑制され、これらのことから HB-EGF が卵巣がん細胞の腫瘍形成に非常に重要な働きをしていること、CRM197 が卵巣がんにも効果が期待

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

(3) 議論

ワクチン産業ビジョンの中でも、感染症予防と治療用があり、ワクチンの定義は薬事法等でも明確になされていない。ジフテリアワクチン技術を基にし、国内ワクチンメーカーが開発に取り組んでおり、ワクチン産業の発展可能性の一つの領域ということで取り上げたものであるが、ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループの中では、通常の治療用医薬品と同列視されるこの種のものよりは、まず、主に感染症予防ワクチンを中心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者の約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。
- ・ 定期接種への組込みと積極的勧奨が行われるか、しばらく任意接種という位置づけになるかで、需要量が極端に違ってくる。
- ・ 定期接種に組み込まれた場合は、積極的勧奨差し控えによる未接種者が多数持ち越されており、これらに対する接種の実施法や、接種期間を経過した小児に対して経過措置を設けるのか。
- ・ ADEMの問題から現在の状況が発生しているが、細胞培養ワクチンにすれば、ADEM発生が減るかどうかは不明である。マウス脳成分混入の恐れはないが、マウス脳成分を含まない、麻疹あるいはインフルエンザのワクチンなどでもADEM発生報告があり、定期接種で一挙に数百万ドーズが出ていくようなことになると、イベントとワクチンの因果関係も慎重に評価する必要がある。

(2) 議論

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

IV. 第4回WGにおける議論

1. DPT-IPV4種混合ワクチン

(1) 単抗原ワクチン開発

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

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

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

(2) DPT-IPV4種混合ワクチン開発

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

(3) 議論

- ① DPT-IPVの開発は、sIPV(弱毒Sabin株を用いて製造された不活化ポリオワクチン)で2005年4月におよそ力価が固まってきた段階から開始されているとのことであるが、開発が遅いのではないか。また、今後の治験などに要する期間も短縮できないか。
- ② 不活化ポリオ単抗原ワクチンの開発を日本ポリオ研究所が中止し、現在、国内で開発中の企業はないが、DPTワクチンとOPVワクチンからDPT-IPVに移行する際、例えば、DPTは接種したがポリオ未接種で、4種混合に切り替わる際、単抗原のIPVは必要ないのか。また、一部ポリオ抗体化の低い者などのキャッチアップに対しても

IPV単抗原の必要性がないか。

- ③ OPV未接種者は約2%であり、単抗原IPV開発よりは混合ワクチンへ進むべき。
- ④ OPV接種者へのIPV接種自体は問題ないが、四種混合の場合、DPT接種量との関係の問題はある。また、二期接種をDPTで行うかどうかの議論において、二期も現行のDPTで可能となれば、ポリオ接種にDPT-IPVを使用することが容認できるのではないか。
- ⑤ 四種混合への移行を単抗原なしで行うには、OPVとの併存時期を設けざるを得ないのではないか。その際両製品のリスクの相違を国民がアクセプトしてくれるかどうかの問題が残るのではないか。あるいは予防接種行政の運用で支障なく移行できるかということになるが。
- ⑥ DPT-IPVの切りかえ時には、OPVを未接種者への接種呼びかけという対応になるのではないかと考えている。OPVよりIPVの方がいいという選択をされた場合、IPV単抗原に対する需要が生じる可能性はあるが、今の状況では、MR移行期と同様な施策をとる方針になるのではないかと考えている。
- ⑦ このワクチンも早期開発が求められながら、開発見通しが不透明で、ポリオ対策が立てられない。とにかく早期に開発をするとともに、四種混合による予防接種行政の運用で支障なく移行できるか結核感染症課でもシミュレーションしてもらう必要がある。

2. DT(2期)ワクチンについて(百日せき追加接種の必要性について)

(1) 成人百日せきの発生状況と海外でのワクチン接種について

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

海外では、例えばアメリカで唯一ワクチン対象疾患でふえているのは百日せきであり、各国の百日せきワクチンの追加接種は、フランスが先進国で一番早く思春期にDPTワクチンを導入し、11歳から13歳にIPVを含めたDPT-IPV、あるいは、思春期・成人用のジフテリアの抗原量を減らしたTdap-IPVを98年から導入。ドイツも9歳から17歳にTdapあるいはTdap-IPVの接種を実施。カナダが13歳から16歳、アメリカが11歳から18歳に対し2006年からTdapを導入。このような海外での成人百日せき対策の考え方として、CDCではワクチンを接種した思春期・成人を百日せきから防ぐことに加え、その人たちが他の集団への感染源にならないことが二次目的とされている。また、米国では19歳以上の成人に対しても、10年ごとTdを勧奨していたところ、2006年からTdに代えてTdap接種をしてもいいのではないかと改められている。世界全体では、Tdapワクチンはヨーロッパ15カ国、アメリカ8カ国、アジア、オセアニア9カ国で予防接種に使用されている。

(2) わが国における成人用百日せきワクチン開発について

諸外国の百日せき流行状況と予防接種施策を見る限り、わが国もいずれ成人百日せき対策は必要で、ワクチン開発期間も考慮して具体的検討を開始すべきである。TDにかかわってTdap、DTaPの必要性や、日本で開発したDTaPを0.5mLで思春期・成人用に

接種するのか、あるいは0.1mLに減量するのか、あるいは抗原量を調整して0.5mLで統一するのか、海外で使われているTdapを導入するのか、今後開発されるDPT-IPVを利用するかなどが検討課題。

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

(3) 議論

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