

## 「ワクチン産業ビジョン推進委員会」運営要綱

## 1 目的

本委員会においては、「ワクチン産業ビジョン」に掲げられた事項の着実な推進に資するための情報交換・討議を行う。

## 2 検討内容

本委員会では、以下の事柄につき、情報交換・討議を行う。

- ・ワクチンを取り巻く現状に関する話題全般
- ・ワクチン産業ビジョンのそれぞれの事項に呼応した取組の実施状況
- ・開発優先度の高い個々のワクチンに関するニーズ、開発、供給、知識の普及などに関連する事項
- ・その他、座長が必要と判断する事項

## 3 組織及び委員の構成

- (1) 委員会は、概ね16人以下の委員で組織する。
- (2) 委員は、ワクチンの研究開発、臨床、製造・供給、接種事業、知識の普及等に携わる学識経験者等から厚生労働省医薬食品局長が委嘱する。
- (3) 委員の任期は、1年とする。但し、再任を妨げないものとする。

## 4 座長

- (1) 委員会に座長を置く。座長は、委員の互選によって選出する。
- (2) 座長は、会務を総理し、会を代表する。
- (3) 座長に事故があるときは、あらかじめ座長の指名する委員が、その職務を行う。

## 5 委員会の運営

- (1) 委員会は、必要に応じ厚生労働省医薬食品局長が招集する。
- (2) 委員会の運営に関し必要な事項は、座長が厚生労働省医薬食品局長と協議のうえ定める。
- (3) 委員会は、原則として公開で開催するものとする。

## 6 委員会の庶務

委員会の運営に係る庶務は、医薬食品局血液対策課が省内関係課（医政局経済課、医政局研究開発振興課、健康局結核感染症課、医薬食品局審査管理課）の協力を得て行う。

「ワクチン産業ビジョン推進委員会」委員名簿

- 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
- 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
- 笹井 敬子 渋谷保健所長
- 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)
- 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会長)
- 及川 馨 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 社バイオ部長  
日経バイオテック編集長
- 保坂 シゲリ 社団法人日本医師会常任理事
- 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)

参考人

堀内 善信 元国立感染症研究所細菌第二部第五室長

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

荒井 節夫 社団法人細菌製剤協会理事長  
(学校法人北里研究所理事)

城野 洋一郎 一般財団法人化学及血清療法研究所第二研究部長

佐藤 誓 デンカ生研株式会社取締役ワクチン営業副本部長

佐藤 秀一郎 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

福田 仁史 一般財団法人阪大微生物病研究会東京事務所所長

## ワクチン産業ビジョン推進委員会の活動経緯について

## 1. 目的

『ワクチン産業ビジョン』に掲げられた事項の着実な推進に資するための情報交換・討議を行うもの

## 2. 経緯

- 1) 平成19年 3月：第1回ワクチン産業ビジョン推進委員会開催  
議事) ○ ワクチン産業ビジョンおよびアクションプラン
- 2) 平成19年 7月：第2回ワクチン産業ビジョン推進委員会開催  
議事) ○ ワクチン産業ビジョンの推進について  
・感染研でのワクチン開発  
・ワクチン開発研究機関協議会（案） 等
- 3) 平成19年11月：第3回ワクチン産業ビジョン推進委員会開催  
議事) ○ ワクチン産業ビジョンの推進について  
・推進委員会検討ワーキンググループ設置について  
・研究機関におけるワクチン開発  
・ワクチン開発研究機関協議会発足 等
- 4) 平成20年 4月：第4回ワクチン産業ビジョン推進委員会開催  
議事) ○ ワクチン産業ビジョン推進委員会検討ワーキンググループ検討  
とりまとめ（案）について 等
- 5) 平成20年12月：第5回ワクチン産業ビジョン推進委員会開催  
議事) ○ 混合ワクチンの推進について  
・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  
グループ設置について  
○ ワクチンの非臨床・臨床ガイドライン作成 等  
○ ワクチン開発研究協議会の活動 等

「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」  
運営要綱

### 1. 目的

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(以下、「WG」という。)においては、「ワクチン産業ビジョン」に掲げられた事項の推進に資するため、「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」も踏まえ、混合ワクチンにかかる様々な事項について検討・整理を行う。

### 2. 検討事項(例)

- (1) 各企業の混合ワクチンの開発状況の確認
- (2) 各企業の混合ワクチンの今後の開発計画の確認
- (3) 各企業の混合ワクチン開発に関する課題
- (4) 混合ワクチンのメリット、デメリットとその必要性(個々のものを含む) 等

### 3. 組織及び構成員の構成等

- (1) 本WGは、概ね10名程度の構成員で組織する。
- (2) 本WGの構成員は、ワクチンに係る研究開発、基礎研究、臨床、治験、学識経験者、製造業者等から厚生労働省医薬食品局長が委嘱する。
- (3) 構成員の任期は、1年とする。但し、再任を妨げないものとする。

### 4. 座長

- (1) 座長は、構成員の互選によってこれを選出する。
- (2) 座長は、会務を総理し、会を代表する。
- (3) 座長に事故があるときは、あらかじめ座長の指名する構成員がその職務を行う。

### 5. WGの運営

- (1) 本WGは、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局長が召集する。
- (2) 本WGの運営に関し必要な事項は、厚生労働省医薬食品局長が座長と協議のうえ定める。また、検討・整理結果及び進捗状況については、ワクチン産業ビジョン推進委員会において報告し、了承を受けるものとする。
- (3) 本WGは、混合ワクチンの開発に関連する事項を含むことから、原則、非公開で開催するものとする。

### 6. WGにおける検討・整理事項の内容の取扱いについて

構成員は、本WGが5.(3)により原則非公開とされていることに鑑み、以下について留意するものとする。

- (1) 個別のワクチンについて検討・整理を行う際に、当該ワクチンと競合するワクチンの開発に関与したか又はすると考えられる者は、座長の求めに応じて、当該ワクチンについて検討・整理が行われている間、会議場から退出すること。
- (2) 本WGにおける検討・整理事項及び資料について、みだりに口外し、又は複写を行わないこと。

### 7. WGの庶務

本WGの庶務は、医薬食品局血液対策課が省内関係課の協力を得て行う。

## 「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」構成員名簿

海老原 恵子 日本製薬団体連合会  
(MSD 株式会社医薬政策部門薬事・ワクチン政策グループ 部長)

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院統括診療部長

神谷 元 国立感染症研究所感染症情報センター研究員

城野 洋一郎 社団法人細菌製剤協会  
(一般財団法人化学及血清療法研究所第2研究部長)

清水 博之 国立感染症研究所室長

菌部 友良 日本赤十字社医療センター小児保健科部長

多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター室長

宮崎 千明 福岡市立西部療育センター長

福田 仁史 社団法人細菌製剤協会  
(一般財団法人阪大微生物研究会東京事務所所長)

岩間 真澄 日本製薬団体連合会  
(サノフィパスツール株式会社ワクチン アドボカシー・渉外担当部長)

### ○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)

# 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 グループの活動経緯について

## 1. 目的

『ワクチン産業ビジョン』に掲げられた事項の推進に資するため、第4回ワクチン産業ビジョン推進委員会（平成20年4月10日開催）にてとりまとめられた『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』における内容を踏まえ、特に混合ワクチンに係る様々な事項について検討・整理を行うもの。

## 2. 経緯

第5回ワクチン産業ビジョン推進委員会（平成20年12月25日開催）において設置。

- 1) 平成21年 2月26日：第1回ワーキンググループ開催  
議事)
  - ・ 報告書骨子
  - ・ 混合ワクチンの定義等
  - ・ DPT ベースの混合ワクチン（開発状況等）
  
- 2) 平成21年 3月16日：第2回ワーキンググループ開催  
議事)
  - ・ 報告書（案）
  - ・ MMR ベースの混合ワクチン
  - ・ DPT ベースの混合ワクチン（開発状況等）
  
- 3) 平成22年12月13日：第3回ワーキンググループ開催  
議事)
  - ・ 報告書（案）
  - ・ 混合ワクチンの状況及び課題
  - ・ MMR 及び MR ワクチン開発状況
  
- 4) 平成23年 1月17日：第4回ワーキンググループ開催  
議事)
  - ・ 報告書とりまとめ
  - ・ 今後の活動について

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  
報 告 書

平成23年3月10日



## 目 次

### I. はじめに

### II. ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチンWGでの検討について

#### ○総論

1. 混合ワクチンの定義
2. 混合ワクチンの利点と開発にあたっての問題点
  - (1) 混合ワクチンの利点
    - ① 接種回数の軽減
    - ② 接種率の向上
    - ③ 予防接種スケジュールの充実化
    - ④ その他
  - (2) 混合ワクチンの開発にあたっての問題点
    - ① 複数の結合型ワクチンの混合化による過剰免疫
    - ② 相互作用・干渉の問題
    - ③ 供給体制における適切な管理
    - ④ 安全性への配慮
    - ⑤ 予防接種スケジュールの整合
3. 混合ワクチンに関する各国の施策や要望
4. 混合ワクチンの開発に関する基本的な考え方及び今後の課題

#### ○各論

1. 開発が必要とされる混合ワクチン
  - (1) 承認されている混合ワクチン
    - ① 諸外国
    - ② 日本
  - (2) わが国で開発が望まれる混合ワクチンの現状
    - ① DPT系統の混合ワクチン
    - ② MR系統の混合ワクチン
    - ③ その他

### III. 結語

### IV. 参考資料

## I. はじめに

ワクチンは、感染症の予防及び感染症に伴う疾病の克服のための有効な手段として、重要な役割を果たしてきた。平成19年3月に策定されたワクチン産業ビジョン<sup>1)</sup>(以下、「ビジョン」という。)においても、ワクチンを「感染症の脅威から国民を防御するための効果的手段」としてその重要性を確認し、「新たなワクチン開発の取組みが関係者の叡智と協力により具体的な成果を生み出すよう、研究開発や供給を支える環境や体制を整備・構築していくことは、国民の健康の維持や感染症に対する脅威の克服のために必須である」としている。

また、ビジョンの策定と同時に、ワクチン開発の主な担い手であるワクチン産業を支援し、ビジョンの実現を目的としてワクチン産業ビジョン推進委員会(以下、「委員会」という。)が設置された。同委員会では、まず、ワーキンググループを設置し、今後、開発の必要性が高いワクチンについて個別に検討した。このワーキンググループでは、16品目のワクチンを対象に5回にわたる検討を行い、それぞれの開発の現状、開発に当たっての問題点等について報告書<sup>2)</sup>をとりまとめた。(第4回ワクチン産業ビジョン推進委員会：平成20年4月)

平成19年11月には、ワクチンの基礎研究を行う研究機関の相互の連携を強化し、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワークとして「ワクチン研究機関協議会(以下、「協議会」という。)」が新たに形成された<sup>3)</sup>。さらに、平成20年11月には協議会を拡充して次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会が形成され、スーパー特区プロジェクトとして次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクトが開始された。また、その他のビジョンに掲げられた事項の推進に向けて関係者による様々な努力がすすめられているところである。

上記のような体制整備や産業界をはじめとする関係者の努力により、細胞培養法による日本脳炎ワクチンの導入や諸外国で使用されているワクチンの開発、新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備事業等、近年、日本におけるワクチン開発は着実にすすめられている。しかしながら、現在、導入または開発されている多くのワクチンは単抗原ワクチンであり、海外で導入が進められている、混合ワクチンの開発についての進捗は必ずしも芳しいとはいえない。そこで、平成20年12月に産業ビジョン推進委員会のもとに、「混合ワクチン検討ワーキンググループ(以下、「WG」という。)」が設置され、海外および日本の混合ワクチンの開発状況等について検討を行ったところであり、本報告書は、本WGでの4回にわたる議論を踏まえて、混合ワクチンの利点や問題点、今後、日本において開発が期待される混合ワクチンとその開発状況等についてとりまとめたものである。

## II. ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチンWGでの検討について

### 【総論】

#### 1. 混合ワクチンの定義

混合ワクチンの定義は、現状では必ずしも統一されておらず、混合化の目的やワクチンの構成によっても異なる。本報告書では、WGでの議論及び「感染症予防ワクチンの非臨床・臨床試験ガイドライン」について（平成22年5月27日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）<sup>4)</sup>、<sup>5)</sup>を踏まえて、混合ワクチンの定義を以下とする。

混合ワクチンとは、「複数の感染症に対する抗原を含むワクチン」である。

また、「別々に製造するが最終的なパッケージ段階でひとつの製品にまとめられ、混合した上で接種される場合も含む」ものである。

#### 2. 混合ワクチンの利点と開発にあたっての問題点

##### (1) 混合ワクチン開発の利点

###### ① 接種による負担の軽減

必要な予防接種の接種回数を減らすことにより、被接種者（主に乳幼児等）の痛みの回数の軽減や小児の接種に付き添う家族等の時間や労力等の他、小児科医等の負担軽減も期待される。例えば、米国では5種混合ワクチンDTaP-IPV-Hibが導入されたことにより、生後6歳までに最低でも13回必要であった接種回数を減らすことが可能となった<sup>6)</sup>。

また、医療機関や卸等におけるワクチンの保管スペースの削減、事務的手続きの簡素化および、複数回の診察料等を集約することにより、医療経済学的にも医療費の節減に繋がると考えられる<sup>6), 7), 8), 9)</sup>。

###### ② 接種率の向上

混合ワクチンの導入に伴い、接種漏れが回避され、接種率の向上が期待される。これにより、VPD（ワクチンにより予防可能な疾患）発生リスクの軽減という予防接種本来の目的を達成することが容易になると考えられる。

###### ③ 予防接種スケジュールの充実化

ワクチンにより予防が可能と考えられる疾患のうち、世界で研究対象とされているものは約70種類ともいわれている。これらすべての対象疾患に対してワクチン接種が必要とされているわけではなく、また、必ずしも開発が成功するわけではないが、

現在及び今後開発されるワクチンの種類はさらに多くなることが予想される。これらのワクチンすべてを単抗原ワクチンとして予防接種のスケジュールに組み込むのは現実的ではないことから、諸外国では、混合ワクチンの導入により、接種スケジュールを簡素化し、新規のワクチンの接種スケジュールへの組み込みを可能とすることで、予防接種対象疾患の充実を図っている。

現在、わが国では、9種類の疾病<sup>\*</sup>が予防接種法において予防接種を行う対象として定められている。しかしながら、今日の国民的議論を踏まえると、わが国においても今後、必要とされるワクチンの数は増加することが見込まれることから、接種スケジュール上の年齢や回数等を勘案したワクチンの開発が求められる。

※予防接種法に基づく定期接種<sup>10)</sup>

○一類疾病

ジフテリア、百日せき、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、結核、麻しん、  
風しん、日本脳炎（8疾病）

○二類疾病

季節性インフルエンザ（1疾病）

#### ④ その他

ワクチンには、抗原成分だけでなく添加物安定剤やアジュバント等が含まれるが、現状において経口ポリオワクチンや黄熱ワクチンを除き、ゼラチンは使用されておらず、防腐剤のチメロサルは使用されていないか、又は減量されている。（チメロサル以外の防腐剤やゼラチン以外の安定剤、緩衝剤、分散剤、着色剤等の添加物は使用されているものがある）。アルミニウムなどのアジュバントを含む製剤に関しては、副作用の軽減につながるという明確なエビデンスはないものの、混合化によりそれぞれの単抗原ワクチンを複数回使用するよりもアジュバントの投与総量を減らすことができる可能性があるとの意見がある<sup>9),11)</sup>。

### (2) 混合ワクチン開発にあたっての問題点

以上のように混合ワクチンの開発には多くの利点がある一方で、現在までの国内外の開発の経験から、開発にあたっての問題点も指摘されている。

開発にあたって留意すべき主な事項は以下のとおりと考えられる。

#### ① 相互作用・干渉の問題

単抗原ワクチンは単独で接種することを前提に開発・承認がなされたものであり、単抗原ワクチンとしての安全性が確認され、承認を得ているワクチンである。これら

を混合することにより、H i bとDTaP混合ワクチンにおけるH i bの免疫原性の低下<sup>11), 12), 13), 14), 15)</sup>にみられるような抗原の干渉等の相互作用、アジュバントの吸着部位での競合等のワクチンの免疫学的・生化学的作用は予測不可能な場合があることから、臨床試験において適切な対照群を設定し有効性を評価することに留意する必要がある。

※なお、混合化により干渉を受けて免疫応答が低下した場合でも、必要回数、接種量の調整により、臨床的には必要レベルの抗体価の誘導が確認され、欧州では接種回数<sup>12)</sup>の追加が認可された経緯がある。

## ② キャリア蛋白の過剰免疫又は免疫干渉

近年、開発が進んでいる結合型ワクチン（H i b、PCV、MCV等）のキャリア蛋白として、DTaPワクチンの抗原である破傷風（T）トキソイド、ジフテリア（D）毒素変異体であるCRM197、あるいは髄膜炎菌外膜蛋白（OMP）を用いたワクチン等が開発されている。今後、H i bワクチンとDPTワクチンを含む混合ワクチンが開発される可能性があるが、キャリア蛋白による一時的な過剰免疫または既存のキャリア蛋白に対する抗体を介した免疫抑制<sup>11), 15), 16), 17)</sup>が起こる可能性があることから、キャリア蛋白を使用したワクチンの開発に際しては注意が必要である。

## ③ 安全性への配慮

単抗原ワクチンの開発でも基本的には同様であるが、混合ワクチンでは、過去に免疫を得ている方への追加接種による過剰免疫が局所の副反応が増強する可能性も指摘されており、多くの対象者に対して使用されることを想定し、安全性に配慮した開発が必要である。大規模な評価をするためには、製造販売承認のための臨床試験のみならず製造販売後調査が重要となる場合があることも留意が必要である。

また、副反応が発生した場合に、成分中の抗原と関連性を確認する調査・分析が困難となることも想定されるので救済制度の運用においても、一定の整理が必要となる。

## ④ 供給体制における適切な管理

混合ワクチンは構成成分が多岐にわたることから、サプライチェーンにおける各成分の厳格な管理が求められる。また、ワクチンによっては、需要の見込みが容易ではない場合があることから、供給量の調整が難しい場合があり、構成成分に含まれる各単抗原ワクチンの扱いと併せて、製造の効率性等から供給体制に対する配慮が必要である。

## ⑤ 予防接種スケジュール等の整合

単抗原ワクチンの開発でも基本的には同様であるが、複数の疾患に対する免疫付与の機会を同一にすることで、接種スケジュールや接種経路をどのように設定するか、

若しくは切り替えるのか等の展望を踏まえた上で開発を行っていく必要がある。特に、混合ワクチンの場合、単抗原ワクチンとの切り替えの際に、一部の単抗原ワクチンについてはすでに接種した又は既に罹患したが、他の単抗原に関する免疫を獲得していない場合も想定される。このような場合、既罹患と既接種とでは状況は異なるものの接種による過剰免疫の付与については、禁忌者でない限り許容されるとの考えもみられる<sup>17).18).23)</sup>。今後、これらの方への対応について検討する必要がある。

また、予防接種法に位置づけられていない疾病を含む混合ワクチンでは、使用方法や接種率の向上等の課題についても整理が必要である。

なお、このような予防接種スケジュール等との整合には、審査・流通部局と予防接種行政とのより一層の情報共有及び連携が求められるものである。さらに、関係学会や研究機関等の支援が不可欠であることから、産学官が連携した研究開発体制の推進も図る必要がある。

### 3. 混合ワクチンに関する各国の施策や要望

#### ① 各国の混合ワクチンに関する政策等について

わが国における混合ワクチンのあり方を検討するにあたり、諸外国の認識についても調査を行ったところ、各国における混合ワクチンに関する主な方針や政策は以下のとおりであった。

#### ○ 米国予防接種の実施に関する諮問委員会(A C I P)<sup>6).18)</sup>

米国小児科学会(A A P)、及びアメリカ家庭医学会(A A F P)とともに、接種回数を減らすことのみならず、接種漏れの回避や一度に多くの抗原に対するワクチンを接種可能にすることによる接種率の向上を目的として、混合ワクチンの使用を勧めている。

#### ○ 各国審査当局

ア) 米国食品医薬品庁(F D A)は産業界向けに混合ワクチンの評価のためのガイドラインを作成<sup>19)</sup>

イ) 欧州医薬品庁(E M E A)は臨床評価に関するガイドライン及び品質に関するガイドラインを作成<sup>20)</sup>

ウ) オーストラリア医薬品庁(T G A)はE M E Aのガイドラインを採用<sup>21)</sup>

エ) W H Oは2011年の生物製剤基準に関する専門家会議(E C B S)での了承を目指して、精製百日せきワクチンに関するリコメンデーション(基準)の見直しを進めているところ。

## ② 日本の混合ワクチンに関する政策などについて

### ○ 審査当局

ア) 「感染症予防ワクチンの非臨床・臨床試験ガイドライン」について<sup>4),5)</sup>

(平成22年5月27日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

### ○ ワクチン関連学会からの混合ワクチンに関する要望<sup>22)</sup>

ア) 日本ワクチン学会 (平成15年12月) 要望抜粋

- ・世界で使用されており、わが国にも必要なワクチンの迅速診査 (少なくとも1年以内) ができるよう、国は協力願いたい。
- ・ワクチンの製造は製造管理のみならず品質管理に関与する技術的評価が重要であり、審査メンバーに、国立感染症研究所の人材登用願いたい。 等

イ) 日本小児科学会 (平成19年8月) 要望抜粋<sup>23)</sup>

感染症予防の重要性から予防接種対象疾患が多くなる一方、接種回数を減らすことによって被接種者の利便性の確保・接種率の向上、行為に伴う接種時のリスクや紛れ込み等のリスクを減らす等の理由から世界的に混合ワクチンの開発導入が進んでおり、WHOでも積極的に推奨されている。(中略) 混合ワクチンが接種ワクチンの中で重要な位置を占め、今後もわが国において現状以上に混合ワクチンが実用化されるであると考えられる中、既に罹患している場合において、その接種の対象から除外する積極的理由はないと考える。

※なお、平成20年4月の予防接種法関連政令の改正(「予防接種法施行令の一部改正する政令及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行について」健感発第0324002号(平成20年3月24日付)厚生労働省健康局結核感染症課長通知)によりいずれかの単抗原ワクチンを接種又は罹患した方に対してその疾患を含む混合ワクチン(MR又はDPT)を使用することが可能となっている。

## 4. 混合ワクチンの開発に関する基本的な考え方及び今後の課題

以上の検討を踏まえて、基本的な考え方及び今後の課題について、以下のように結論付けられた。

### ○ 基本的な考え方：

混合ワクチンは、接種率の向上や被接種者等の負担軽減などによる利便性の向上など多くの利点を有しており、わが国において必要な混合ワクチンの開発を早期に進めるべきである。その際、有効性や安全性等の確認にあたっては、開発が先行している諸外国の経験等から得られた留意点を踏まえるとともに、適切な臨床試験等を実施し、わが国

へ混合ワクチンを導入する意義を含めた社会的ニーズや現実的な接種スケジュールを勘案した効率的な開発を目指すことが重要である。

さらに、将来にわたり、わ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の確保のみならず、開発企業との連携により、わが国の安全で有効なワクチンが世界で使用されるよう国際競争力と特徴のあるワクチンの産業基盤の確保を目指すことが重要である。

#### ○ 今後の課題

今後の混合ワクチン開発に際して以下のような課題が指摘された。

- ア) 行政における、審査・流通部局と予防接種行政のより一層の情報共有及び連携による、疾病の疫学、予防接種のニーズを踏まえた新たな混合ワクチン開発。
- イ) 行政のみならず、企業、関連学会、研究機関、医療関係者、被接種者（保護者等）を含めた国民の理解・協力を求める仕組み。
- ウ) 国が必要と考える新たな混合ワクチン開発への支援のあり方。
- エ) 海外から導入されるワクチンの審査にあたり、接種スケジュールや用量・用法、接種経路等を踏まえた、求められるデータ等についての考え方。
- オ) 今後、海外との国際競争力を有するワクチンの開発を念頭においた場合、新しいアジュバントの開発などわが国の技術特性に合わせた特徴のある製品の開発、国際的な品質基準の導入等についての検討。そのための産学官が連携した研究開発体制の推進。



【各論】

1. 開発が必要とされる混合ワクチン等

(1) 海外で承認済みの混合ワクチン

各国において現時点で既に承認されているワクチンを以下に示した。

① MR（麻しん、風しん混合ワクチン）系統

MMRベース		麻しん	風しん	おたふく	水痘
3 種	M-M-R	○	○	○	
4 種	M-M-R-V	○	○	○	○

② DPT（ジフテリア、百日せき、破傷風混合ワクチン混合ワクチン）系統

DPTベース		ジフテリア	破傷風	百日咳	ポリオ	ヒブ	B型肝炎
2 種	DT	○	○				
	Td	○	○				
3 種	DTaP	○	○	○			
	Td-IPV	○	○		○		
	Tdap	○	○	○			
4 種	DTaP-IPV	○	○	○	○		
	DTaP-HB	○	○	○			○
	DTaP-Hib	○	○	○		○	
	Tdap-IPV	○	○	○	○		
5 種	DTaP-IPV//Hib	○	○	○	○	○	
	DTaP-IPV-Hib	○	○	○	○	○	
	DTaP-IPV-HB	○	○	○	○		○
6 種	DTaP-IPV-HB//Hib	○	○	○	○	○	○

注) -: 混合ワクチン、//: 用事調製ワクチン

## (2) わが国で開発が望まれる混合ワクチンの現状等

上記の現状や要望を踏まえ、当面、開発を促進するために本WGで個別に検討を行う必要のある混合ワクチン及びその開発状況を以下に示した。

各国で主に開発が進められている混合ワクチンはDPTをベースとしたものとMRをベースとしたものであり、これら2系統の混合ワクチンを中心に開発にあたって問題点等の検討を行った。

### ① DPT系統の混合ワクチン

#### ア) DPT-I PV (不活化ポリオワクチン)<sup>2)</sup>

関係学会からの要望や予防接種に関する検討会等の意見を踏まえて、可能な限り早期の導入を進めるべく、国内DPT製造企業4社において臨床試験が進められているところである。可及的速やかな承認に向けた、関係者による最大限の努力が行われている。

I PV混合ワクチン承認後に速やかにOPVからI PV混合ワクチンへの切り替えを行うことを踏まえ、導入に際して接種率が下がることがないように、接種スケジュール等の具体的な検討を早急に行う必要がある。また、DPT-I PVが導入された後のOPVの必要性及び供給体制についても、早急な検討が必要である。

#### イ) その他のDPT系統の混合ワクチン

例えば、Hib、B型肝炎等との混合ワクチンについて国内で開発が進められているという情報は聞いていないものの、各国で既に承認されている混合ワクチンのうち、今後、わが国でも必要と考えられる製剤については、ワクチンの定期接種化への検討状況を勘案しながら、安定的に供給する体制の確保のみならず、開発企業との連携により、日本で開発されたワクチンが世界で使用されるよう国際競争力のあるワクチンの開発促進及び生産基盤の確保を目指すことも重要である。

### ② MR系統の混合ワクチン

#### ア) MRワクチン

麻しん・風しん混合ワクチンの使用により、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との「予防接種に関する検討会(健康局)」での提言を受けて予防接種法施行令等の改正が行われ、平成18年4月1日よりMRワクチンは定期接対象ワクチンと位置付けられた。現在、すでに国内2企業においてMRワクチンの供給が行われているが、今般、さらに1社において薬事承認が得られたところである。

#### イ) その他のMR系統の混合ワクチン

わが国では、国内企業により、輸入MMR（麻しん、風しん、おたふくかぜ混合）ワクチンについて申請がなされている。なお、一部の臨床家から開発が期待されている水痘との混合ワクチンであるMMRVについて国内で開発が進められているという情報は聞いていないが、既存のMRワクチンと水痘ワクチンの混合化（MRVワクチン）については、既に国内企業において、開発が進められているところである。

わが国でも必要と考えられる製剤については、定期接種化への検討状況を勘案しながら臨床医等の現場の意見を踏まえて国際的な水準に近づけていくことが重要である。

#### ③ その他

なお、上記に記載されていない混合ワクチンにおいても開発の必要性が高いワクチンがあるが、本報告書では早急に開発の必要性があると考えられるワクチンのみ特に取り上げた。

### Ⅲ. 結語

以上より、混合ワクチンは負担軽減、利便性向上、接種率向上などの観点から多くの利点を有しており、社会のニーズに合わせた混合ワクチンを速やかに開発することが求められる。更に将来的には、海外での開発に関する知見を踏まえ、日本のワクチンを海外へ提供できるようなワクチンの開発基盤を強化していくことが重要である。

本WGでは、混合ワクチンの開発にあたって懸念される技術的又は接種スケジュールとの整合性などの行政的な問題点について整理を行ったものであり、本報告書が産業界をはじめとする関係者にとって有益なものとなり、国内における混合ワクチンの開発の適切な促進により、わが国の予防接種施策の向上等につながることを期待するものである。

#### IV. 参考資料

- 1) ワクチン産業ビジョン : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>
- 2) 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  
(平成 20 年 4 月 10 日) : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0410-2a.pdf>
- 3) ワクチン開発研究機関協議会について : 第 5 回 ワクチン産業ビジョン推進委員会資料  
(平成 20 年 12 月 25 日) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/12/s1225-14.html>
- 4) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン  
(平成 22 年 5 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) :  
[http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%94%f1%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5154&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%94%f1%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5154&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2)
- 5) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン  
(平成 22 年 5 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) :  
[http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5155&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5155&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2)
- 6) Combination vaccines for childhood immunization : CDC (MMWR) vol48, NoRR-5, 1999  
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4805.pdf>
- 7) Stephen C. Hadler. Cost Benefit of Combining Antigens. Biologicals22, 415-418, 1994
- 8) Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines: EMEA, 1998
- 9) Canadian Immunization Guide Seventh Edition (2006) Public Health Agency of Canada Principles of Combination Vaccines  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-05-eng.php>
- 10) 予防接種法 (昭和 23 年 6 月 30 日法律第 68 号)
- 11) Combination vaccines for childhood immunization. CDC/MMWR48 (RR-5), 1995
- 12) Decker MD et al. Combination vaccines: Vaccine 5<sup>th</sup>  
(Plotkin SA et al ed) , 1069-1101, 2008
- 13) Poolman et al. Vaccine19, 2280-5, 2001
- 14) Eskola et al. Lancet354, 2063-8, 1999
- 15) Nik G Johnson et al. Haemophilus influenza Type b Reemergence after Combination Immunization. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • vol. 12(6), 2006

1 6) Ron Dagan et al. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infant.

Infection and Immunity. 2093-2098, 1998.

1 7) Red Book (2009)

1 8) ACIP Provisional Recommendations for the Use of Combination Vaccines: ACIP, 2009  
[www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm)

1 9) Guidance for Industry for the evaluation of Combination Vaccines; Production, Tasting and Clinical studies: HHS, FDA and CBER, 1997

<http://www.fda.gov/Cber/gdlns/combvacc.pdf>

2 0) Note for Guidance of the Clinical Evaluation of Vaccines :EMEA, 2005

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/0](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/0)

2 1) Note for Guidance of the Clinical Evaluation of New Vaccines:EMEA, 1999

<http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/046397en.pdf>

2 2) ワクチンの審査に関する要望書 : 日本ワクチン学会、2003. 12

<http://www.jsvac.jp/demand.htm>

2 3) DPT, MR等混合ワクチンの推進に関する要望(既罹患者への混合ワクチン接種)

: 日本小児科学会、2007. 8[http://www.jpeds.or.jp/saisin/070824\\_dptmr.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/070824_dptmr.pdf)

# 混合ワクチンWG報告書(案)の 主な論点に関する参考資料

厚生労働省医薬食品局血液対策課

# 論点①

## アジュバントや添加物と有害事象との相関性について

出典	内容	年
Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide 7 <sup>th</sup> ed Principles of Combination Vaccines.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Combination products can potentially decrease the amount of adjuvants and preservatives when compared with multiple, single-antigen products.(単抗原の複数回接種に比べてアジュバントと添加物の投与量は減少できる。)</li> </ul>	2006
ACIP,AAP,AAFP. Combination vaccines for childhood immunization CDC/MMWR48(RR-5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Conjugate Vaccine Carrier Proteins Administering large amounts of tetanus toxoid carrier protein simultaneously with PRP-T conjugate vaccine has been associated with a reduction in the response to PRP. PRPと同時に大量の破傷風トキソイドが投与されることはPRP反応の低下と相関する。</li> <li>● Future Research and Priorities The effects on immunogenicity and safety of simultaneous or repeated exposures to the same proteins used as antigens and/or as carrier components in existing and future conjugated vaccines. 破傷風やジフテリアトキソイド又は将来開発されるキャリア蛋白の暴露の反復について今後、検討が必要</li> </ul>	1999.5
Nik G Johnson et al. Haemophilus influenzae type b reemergence after combination immunization. Emerging inf dis12(6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Our data support an association between DTaP-Hib vaccine combinations and clinical Hib diseases through an effect on antibody concentration and avidity.</li> </ul>	2006.6

# 論点②

## 医療費等経済効果について

出典	内容	年
ACIP,AAP,AAFP. Combination vaccines for childhood immunization CDC/MMWR48(RR-5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Reducing the cost of stocking and administering separate vaccines.(個別ワクチンの保管や接種費用の節減)</li> <li>●Reducing the cost for extra health care visits.(受診費の節減)</li> <li>●The price of a new combination vaccine can sometimes exceed the total price of separate vaccines for the same diseases. However, the combination vaccine might represent a better economic value if one considers the direct and indirect costs of extra injections, delayed or missed vaccines, and additional handling and storage. (新規の混合ワクチンは時に個別ワクチンの総費用を上回ることがあるが、間接費用、直接費用を考慮すると経済的である。)</li> </ul>	1999.5
Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide 7 <sup>th</sup> ed Principles of Combination Vaccines.	<ul style="list-style-type: none"> <li>●There are usually increased costs associated with combination product procurement.</li> </ul>	2006
関連企業資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>●世界で承認されている混合ワクチンの価格について</li> </ul>	2011



# 論点③

## キャリア蛋白の過剰投与による影響について

出典	内容	年
<p>Ron Dagan et al. Reduced response to Multiple Vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infant. Infectious and Immunity 66(5)</p>	<p>●A dose range study showed that anti-PRP antibody concentrations were inversely related to the TT content of the PncT vaccines administered in infancy. This phenomenon, which we believe derives from interference by a common protein carrier, .... 乳幼児への4価コンジュゲート肺炎球菌ワクチンと破傷風を含むワクチンの同時接種によりPRP抗体価は逆相関する。</p>	1998.5
<p>ACIP,AAP,AAFP. Combination vaccines for childhood immunization CDC/MMWR48(RR-5)</p>	<p>●Conjugate Vaccine Carrier Proteins Administering large amounts of tetanus toxoid carrier protein simultaneously with PRP-T conjugate vaccine has been associated with a reduction in the response to PRP. (PRPと同時に大量の破傷風トキソイドが投与されることはPRP反応の低下と相関する。) ●Future Research and Priorities The effects on immunogenicity and safety of simultaneous or repeated exposures to the same proteins used as antigens and/or as carrier components in existing and future conjugated vaccines. (破傷風やジフテリアトキソイド又は将来開発されるキャリア蛋白の暴露の反復について今後、検討が必要)</p>	1999.5

# 論点③

## キャリア蛋白の過剰投与による影響について

出典	内容	年
Red Book 2009	● Excessive doses of toxoid vaccines (diphtheria and tetanus) may result in extensive local reactions. (トキソイドの過剰投与により局所反応が増強される可能性あり。)	2009
Nik G Johnson et al. Haemophilus influenzae type b reemergence after combination immunization. Emerging inf dis12(6)	● Our data support an association between DTaP-Hib vaccine combinations and clinical Hib diseases through an effect on antibody concentration and avidity. (本データから抗体価及び親和性を介したDTaP-HibとHib発症との関連性が示唆される。)	2006.6

# 論点④

## 既罹患又は既接種者への過剰投与の問題点について

出典	内容	年
ACIP,AAP,AAFP. Combination vaccines for childhood immunization CDC/MMWR48(RR-5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Extra doses of Vaccine antigens</b>                An extra doses of many live-virus vaccines and Hib or HepB vaccines has not been found to be harmful.                (生ワクやHibやHepB過剰免疫による有害性はみられていない。)</li> <li>● <b>Extra doses of Combination Vaccine antigens</b>                The benefits and risks of administering the combination vaccine with an unneeded antigen should be compared.                (不要な抗原に対する混合ワクチンの利点とリスクの比較が必要)</li> </ul>	1999.5
日本小児科学会 DPT,MR等混合ワクチンの推進に関する要望(既罹患患者への混合ワクチン接種)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Red Book2006には『既に免疫を得ている者がそのワクチンを受けると有害であるというエビデンスは無い。』と記載してあること。</li> <li>● 既罹患患者に対する混合ワクチンの接種についての安全性に関する見解(中略)以上より、本学会として混合ワクチンを接種する場合には、すでにある感染症に罹患し、当該感染症に対する抗体を保有する者が当該感染症に対するワクチンを含む混合ワクチンを接種した場合とそれを除いたワクチンを接種した場合とで安全性に相違はないと考える。</li> </ul>	2007.8
Red Book 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>● When patients have received the recommended immunizations for some of the components in a combination vaccines, administering the extra antigens in the combination vaccine is permissible if they are not contraindicated and doing so will reduce the number of injections required.(禁忌者を除いて過剰免疫は許容される。)</li> </ul>	2009