

## 視 点

国内で新たに導入されたワクチンの評価と  
今後の動向

岡 部 信 彦

わが国は1980年代にB型肝炎, 水痘, MMR (麻疹+風疹+おたふく混合)などのワクチンの開発導入後, 1995年のA型肝炎ワクチンを除き, 2005年のMR (麻疹風疹混合) ワクチンまで新たなワクチンの導入はなく, これらの状況を「ワクチンギャップ」と称されるようになった。しかし, 予防医学の重要性の再認識, 2000年前後にみられた麻疹の急増, SARSや新型インフルエンザなどの新たな感染症発生時の予防への関心などから, 予防接種を取り巻く状況には大きな変化が見られており, 2007年からは, H5N1プレパデミックインフルエンザワクチン, Hib ワクチン, 細胞培養型日本脳炎ワクチン, 7価肺炎球菌ワクチン, ヒトパピローマウイルスワクチン, 新型インフルエンザ (パンデミック2009) ワクチン, ロタウイルスワクチンと相次いで承認され, そして輸入IPV単独ワクチンが2012年9月より, 国産DPT+IPV4種混合 (ジフテリア・百日咳・破傷風+不活化ポリオ) ワクチンが2012年11月より, それまでの経口生ポリオワクチンに代わって定期接種として導入された。最近では, 13価肺炎球菌ワクチンが, 2013年11月より7価ワクチンに代わって導入されることになり, 水痘ワクチンや成人肺炎球菌ワクチンも2014年10月から定期接種化が予定されているなど, まさしく新規ワクチンの導入ラッシュとなり, 数的にはワクチンギャップはかなり埋まってきた。しかし, 臨床現場からの要望, 必要性などから急速に導入が行われてきているワクチンは, 一方では急速な変化に戸惑う臨床現場, 接種対象者自身あ

るいは保護者が出てきていることも事実であり, それに関わる予防接種制度, 安全性のチェックシステムなどにもさらなる修正や変更が求められているところでもある。

本稿では, これら最近国内に導入されたワクチンのうちの, ことに小児に関連の深いものについて, その評価と今後について述べることにする。

## I. 麻疹・風疹混合 (MR) ワクチン

麻疹患者の増加への対策と麻疹 elimination (排除) 運動への戦略, あわせて先天性風疹症候群 (CRS) の発生予防のために2005年に新規ワクチンとして導入されたMRワクチンは, すでに導入から10年近くを経て国内で定着した感がある。麻疹を指標とした接種率は, 2012年度には第1期97.5%, 第2期93.7%, 第3期88.8%, 第4期83.2%であり, 高い免疫保有状況となった。小児のみならず若者からの麻疹感染を予防し, 中学高校大学などでの集団発生を予防するという目的で5年間の経過措置としてスタートした3期4期については, 当初の目的は達したとして平成24年度末をもって終了した。

高い免疫保有状況にあることは, 東日本大震災においても被災地あるいは避難所等での麻疹風疹の発生を見ることはなく, また患者発生報告数も麻疹については2013年232例, 風疹については2010年87例までに減少し, 検知されたウイルスの遺伝子型も国内で流行していた麻疹ウイルスD5型, 風しんウイルス1D型

Evaluation and Future on Newly Introduced Vaccines in Japan

Nobuhiko OKABE

川崎市健康安全研究所

別刷請求先: 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-13

Tel: 044-276-8250 Fax: 044-288-2044

などは消失し、散発例は外国での流行株によるものとなった。しかし、麻疹については2013年末から2014年にかけて外国輸入株による主にワクチン未接種者での感染例が増加し、2014年第15週ですでに274例が報告されている。風疹については2011年あたりより成人、ことにワクチン接種世代ではない男性の間での発生がみられるようになり、2013年には14,279例（暫定値）となり、その結果ワクチン未接種の女性に感染が及び、CRS 報告例も32例となった。

今後の国内での広がりを食い止めるには、基本的には定期接種の予防接種率を高く維持することであり、そのことなくして麻疹風疹対策はできない。そしてオプションとして感受性者対策を加えて考えていく必要がある。

## II. プレパデミックワクチン（H5N1）等

インフルエンザパンデミック、ことに A/H5N1 に対する備えの一環として、A/H5N1 株を原材料としたワクチンは2008年に国内での承認が得られている。2009年に生じたパンデミックは A/H1N1 pdm 09 と命名された「新たな」と認識されるインフルエンザウイルスによるものであったが、プレパデミックワクチンの出番はなかった。しかし H5N1 によるパンデミックへの警戒が解かれる状況ではないため、国内ではプレパデミックワクチンの備蓄が続けて行われている。その後新たなウイルスによるヒトに対する病原性の高いウイルスによるパンデミックに備えるために、全粒子型、アジュバント添加、細胞培養型（プロトタイプワクチン）などの開発もすすめられている。しかしこれらは承認されたものであっても、あくまで危機管理上のものであつて、現時点で広く一般に接種することは考えられていない。

## III. 日本脳炎ワクチン

マウス脳で増殖させた日本脳炎ウイルスを原材料として製造されていた従来の日本脳炎ワクチンは、安全性への危惧から一時接種勧奨が見合わせられていたが、開発が行われていた Vero 細胞培養によって増殖させた日本脳炎ウイルスを原材料とする方法に切り替わりが行われた。新たな日本脳炎ワクチンは2009年2月に薬事法上の製造販売承認がなされ、同年6月から日本脳炎ワクチンの定期接種が再開された。接種対象者でありながら勧奨接種中止のために接種し損ねてい

た人に対しては特例措置が行われ、順次接種がすすめられている。勧奨接種再開によって接種率は増加し、これまで抗体保有状況が低下した年齢層での抗体保有状況は徐々に回復しつつあり、2012年の4歳での抗体保有率はおよそ85%に達している。

これまでの日本脳炎ワクチンはマウス脳を原材料として使用していたことから急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) などの脱髄性疾患の発生が理論的に危惧されていたが、現在の日本脳炎ワクチンは Vero 細胞を使用しているため、マウス脳の混入による脱髄性疾患発症の可能性は排除されている。しかし ADEM の原因は不明であり、他のワクチン接種後でも稀に ADEM 発症がみられることから同程度のリスクは培養細胞由来になっても変わらず存在するものと考えられている。2012年7月と10月に新たな日本脳炎ワクチン接種後の死亡例の報告があったが、当時の厚生労働省日本脳炎小委員会では、いずれもワクチンとの直接的な明確な因果関係は認められず、原因は不明または他の要因により発生した可能性が高いとした。また、新ワクチン導入後に報告された ADEM および脳炎・脳症の事例について検討した結果、感染症等の他の要因により発生した可能性がある事例も多く含まれており、報告頻度も国際的に比較しても異常とは言えないとした。これら副反応報告状況の検討結果と、日本脳炎ウイルスが依然脅威であることを踏まえ、日本脳炎ワクチンの接種プログラムは継続すべきであるとされている。

## IV. インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン

Hib ワクチンは、わが国では2007年薬事法上の製造販売が承認され、2010年11月からは国による「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の一環として7価結合型肺炎球菌 (PCV 7) ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンとともに接種が行われた後、2013年4月1日より定期接種として実施されている。

国の事業として Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチンが導入され、両ワクチンの接種数は急速に増加した。ところが、Hib ワクチン、PCV 7 ワクチンを含むワクチンの同時接種後に生じた小児の死亡事例が短時日のあいだに厚生労働省に4例報告され、同省は3月4日、両ワクチン接種の一時見合わせを行った。その後3月23日までに2010年7月の事例を含み、合計7例の乳幼児の死亡例について、薬事・食品衛生審議会医

薬品等安全対策部会安全対策調査会および第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会で議論が行われた。調査会においては、提出された資料を見る限りにおいてはいずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められない、と判断された。ワクチンの検定においても、これらの症例に投与されたロットについての試験結果は、全て変動域内にとどまるものであり、逸脱は認められなかった。

海外における Hib ワクチン、PCV 7 接種後の有害事象報告状況について、Hib ワクチンについては、10 万接種あたりの死亡頻度は 0.04（高い国はカナダ 1.0、スウェーデン 0.3、ベルギー 0.1 など）、PCV 7 は、10 万接種あたりの死亡頻度は 0.1（高い国はオランダ 0.6、ドイツ 0.5、スイス 0.4 など）であった。一方、国内においては Hib ワクチン、PCV 7 いずれも 10 万接種あたりの死亡頻度は 0.2 であった。これらから、諸外国で報告されているものとわが国の状況に大きな違いはみられず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい、とした。

Hib ワクチン、PCV および DPT ワクチンとこれらの組み合わせによる同時接種については、すでに諸外国では日常的方法として行われている。調査会においては、局所反応はやや同時接種に多いが、死亡を含む重篤な有害事象の発現傾向には単独接種と差がないとする報告、国内において Hib ワクチンと PCV 7 などの同時接種 5,509 例で、Hib 単独接種 5,656 例との比較において、有害事象発現率に有意差のないことの資料などについて検討し、同時接種に関し安全性上の懸念は認められない、とした。

調査会は以上のようなところから、Hib ワクチンおよび PCV 7 の再開は妥当であると結論し、平成 23 年 4 月 1 日からこれらのワクチン接種プログラムは再開となった。同時接種については、安全性の懸念はないとしながらもすべてが同時接種すべきものではなく、単独接種も可能であることを示したうえで保護者の同意を得て同時接種を実施すること、とした。再開にあたっては、すべての死亡例は直接的な明確なワクチンとの因果関係は認められないとしつつも、ワクチンとの因果関係がすべての例について一点の疑念もなく解決されているわけではなく、現代の医学では不明と言わざるを得ない部分のあることについて、調査会でコンセンサスが得られた。しかし、その点が解決されるまでワクチン接種を行わなかった場合、Hib 感染症、

肺炎球菌感染症の状況は変わらないことになり、そのリスクは現在のワクチンが原因不明として有するリスクをはるかに上回るとの考え方も、調査会でコンセンサスが得られた点である。同時接種に関し、免疫学的検討等は継続して研究が行われている。

一方、厚生労働科学研究（庵原・神谷班）による、Hib ワクチンが普及している地域における 2011 年の 5 歳未満人口 10 万人あたりの Hib 髄膜炎罹患率は、ワクチン導入前に比して 57.1% 減少、2012 年には同じく 92% 減少していることが判明している。

#### V. 7 価 および 13 価 結合型肺炎球菌 (PCV7, PCV13) ワクチン

PCV 7 ワクチンは、わが国では 2009 年薬事法上の製造販売が承認され、2010 年 11 月からは国による「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の一環として Hib ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンとともに接種が行われた後、2013 年 4 月 1 日より定期接種として実施されている。

本格的導入直後に生じた、乳幼児の急死例に関する経緯は上述の Hib ワクチンを参照して頂きたい。

5 歳未満人口 10 万人あたりの侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 罹患率については、Hib と同様厚生労働科学研究（庵原・神谷班）において行われているが、2011 年には 25% 減少、2012 年には 71% 減少、髄膜炎以外の IPD については 2011 年には 18% 減少、2012 年には 52% 減少していたと報告されている。肺炎球菌の場合、血清型が多様であり、7 価ワクチンに含まれる主要血清型に対する予防効果は確実にみられているが、それ以外の血清型による IPD が相対的に増加してくる。これをカバーするために 2013 年 11 月より定期接種としての肺炎球菌ワクチンは新たに承認された PCV13 に切り替えられた。小児における肺炎球菌ワクチンの普及により、高齢者における肺炎球菌感染症の血清型に与える影響も課題の一つとして挙げられている。

#### VI. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン

HPV ワクチンは、わが国では 2 価ワクチンであるサーバリックスが 2009 年薬事法上の製造販売が承認され、4 価ワクチンであるガーダシルが 2011 年に承認され、2010 年 11 月からは国による「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の一環として Hib ワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンとともに接種が行われた後、

2013年4月1日より定期接種化されている。

定期接種として導入される前後あたりより、ワクチン接種事業の時に接種を受けた人々の間に生じた慢性の強い疼痛例（複合性局所性疼痛症候群：CRPS）のあることが報告され、社会的にも大きな反響を呼んだ。厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会「副反応検討部会および同食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会」の合同委員会は、「この副反応の発生頻度・病態等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、A類定期接種としてのプログラムは継続するが、積極的な勧奨は延期してはどうか」と提言し、国はこれに従いHPVワクチンの積極的勧奨を一時中止した。

サーバリックス、ガーダシル両ワクチンが市販された後、2013年9月末までに前者で約704万回接種、後者で187万回接種と推計されているが、その中で医師が副反応報告（因果関係を問わず報告＝有害事象報告）を行ったのは2,320例で、うち重篤症例は（報告時点で重篤と判断されたもので予後とは無関係）538例、この中で広汎な疼痛または運動障害を呈する症例は130例であった。この中には既知の医学的診断がついている症例も含まれている。さらに被害者連絡会から報告された症例を含み、診療録の提供が行われた50例について詳細な検討を行った。広範な疼痛または運動障害を呈している症例のうち、既知の自己免疫疾患等ではなく、症状のメカニズムが不明な症例について、今回の事例がワクチンの薬液等による副反応によると仮定した場合、1）神経学的疾患、2）中毒、3）免疫反応、4）心身の反応の4つが仮説として考えられた。委員会は、このうち器質的疾患である1）～3）は否定的であると考えられるものであり、針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして心身の反応が惹起され、これらの症状が慢性化したと考える（転換障害、機能的な身体症状などと言われる範疇のもの）ことが妥当であるとしてコンセンサスを得、2014年4月末現在報告書をまとめつつあるが、最終結論、最終判断に至っていない。

## VII. ポリオ不活化ワクチン（IPV）

長く子どもたちをポリオ感染から守ってきた経口生ポリオワクチン（OPV）は100万に1人と稀ではあるが、ワクチンによる麻痺例（ワクチン関連麻痺：Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis-VAPP）

の発症がある。この解決のためにIPVの導入はわが国において長期にわたる課題であったが、海外で生産されたIPV（ソーク型ワクチン）が2012年4月薬事法上の承認後、同年9月より定期接種として、国内で開発生産されたIPV（セービン型）ワクチンがDPT-IPV 4混ワクチンとして2012年7月に承認され同年11月より定期接種として導入された。

IPVを導入している国では、DPT-IPV以外に、DPT-IPV-Hibワクチン、DPT-IPV-HBVワクチンといったさまざまな混合ワクチンが使用されている。ただし、海外で使われている混合ワクチンは野生株ポリオウイルスを現株として不活化して製造したソーク型ワクチンである。一方、現在国内で使用されているDPT-IPVは世界に先駆けて日本で開発されたもので、弱毒生ポリオワクチン株であるセービン株を不活化したIPVと、DPTワクチンを混合したDPT-IPVワクチンであり、そのため、海外で広汎に使用された成績は今のところない。なお海外産のソーク型IPVと国産DPTを混合した国内で3種類目となるDPT-IPVワクチンが開発されている。

海外の成績では、乳幼児期のIPVの接種により少なくとも4～5年は有効な防御抗体レベルが持続しているとされており、6年以降については追加接種を行うことで抗体価を維持させている。国内でのIPVの長期免疫原性に関するデータはなく、その必要性も含めて現在検討中である。

なおOPVによるVAPPの不安とIPV導入までの狭間から、国内でポリオワクチンの極端な接種控えが生じ、0～1歳でのポリオウイルスに対する抗体価の保有状況が低下していることが危惧されていたが、IPVによる定期接種の導入によって、再び高い抗体保有状況が維持されつつある。

## VIII. ロタウイルスワクチン

ロタウイルスワクチンは、わが国では1価ワクチンであるロタリックスが2011年に、5価ワクチンであるロタシールドが2012年に承認されている。厚生労働省厚生科学審議会予防接種ワクチン部会基本方針分科会では、ロタウイルスワクチン作業班を設置し、定期接種化の妥当性について検討を行っており、次のような中間報告を行っている。

・ロタウイルスワクチンについては、初回感染時の胃腸炎の重症化防止効果や、間接効果の可能性が考え

られており、有効性の観点からは、接種の必要性が認識されている。

- ・一方、ロタウイルスワクチンを定期接種に導入している国からの報告によると、ロタウイルスワクチンの接種直後に一過性に腸重積症の相対リスクが上昇することが確認されている。しかし、これらの国ではロタウイルスワクチンによるベネフィットが腸重積症のリスクを大きく上回ると結論している。わが国でも同様に、腸重積症のリスクを大幅に上回るベネフィットが予測されるが、これを裏付ける自国のデータを収集し、評価することを要する。
- ・作業班において、わが国の定期接種化にあたっては、ロタウイルスワクチンの副反応発生状況の分析・評価や医療経済学的な評価について、まだ課題がある。

現在、自然発生の腸重積症のベースラインデータの整理、接種群での10万人あたりのロタウイルス感染症発症者数（入院者数）の減少と腸重積症等副反応の発生状況を基にリスクベネフィット分析、医療経済学的な評価などについて検討しているところである。

## IX. おわりに

新規ワクチンの導入ラッシュとなり、数的にはワクチンギャップはかなり埋まってきているが、接種スケジュールの簡素化、それによる効果・安全性の確認、接種部位の妥当性（皮下注か筋注かなど）、接種間隔の妥当性、同時接種の科学的エビデンスに基づいた安全性あるいは注意事項に関する検討、混合ワクチンの開発、有害事象を含む副反応モニタリングの充実と利用、新たなワクチンの開発と評価など、課題は山積している。数的なことだけではなく、より安全でより効果的な、そして使いやすい感染症予防のツールとしてのワクチンへ発展させ、人々から信頼されるものへと進化させていく必要がある。そのためには、臨床、基礎研究、公衆衛生、行政、製造・販売等、さまざまな分野の連携が必要である。

## 参考図書

- 1) 岡部信彦, 多屋馨子. 予防接種に関する Q&A 集 2013. 日本ワクチン産業協会, 2013.8.
- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会. 予防接種必携 2013. 予防接種リサーチセンター, 2013.7.