



European Federation of Pharmaceutical
Industries and Associations

日本におけるワクチンの さらなるイノベーションに向けて

－ 最近の変化と今後の展望 －

目次

1. ワクチン・ギャップ解消に向けた取り組み
 - ◆ はじめに 2
 - ◆ EFPIA Japan のこれまでの活動 2
 - ◆ その間の日本におけるワクチン行政の変化 3
 - ◆ EFPIA Japan 会員会社が開発・導入したワクチン 6
 - ◆ 日本へのワクチン導入における課題 11
 - ◆ よりよいワクチン事業の実現に向けて 12
2. 日本のワクチンに対する所感: 欧州製薬団体連合会シニア・インタビュー
 - ◆ サノフィ株式会社 マイケル・マレット 14
 - ◆ グラクソ・スミスクライン株式会社 フィリップ・フォシェ 16

1. ワクチン・ギャップ解消に向けた取り組み

はじめに

欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan) は日本で事業展開している欧州の革新的製薬企業を代表する団体であり、2017 年 1 月時点で製薬企業 24 社が加盟している。EFPIA Japan においてワクチン委員会が発足したのは 2006 年 9 月であり、ワクチンに関する活動を始めて 10 年以上になる。

振り返ると、2006 年当時のワクチンを取り巻く日本の状況は、ワクチンは国内メーカーが、ほぼ市場を独占しており (市場占有率 98.5%)¹、海外製品は成人用肺炎球菌ワクチンのみであった。しかし、海外メーカーも新しいワクチンの国内開発、あるいはその準備を進めており、新規ワクチンが次々上市される日もそう遠くはない、と考えている時代であった。当時、いかに日本のワクチン市場が先進諸外国と比べ遅れていたかを端的に示したのが表 1 である。

ワクチン	米国 (承認年)	EU (承認年)	日本
ヒブ	○ (1987)	○ (1987)	×
MMR	○ (1971)	○ (1986)	×
肺炎球菌	○ (2000)	○ (1999)	×
不活化ポリオ	○ (1987)	○ (1988)	×
HPV	○ (2006)	○ (2006)	×
ロタウイルス	○ (2006)	○ (2006)	×

表 1: 2006 年当時の日米 EU ワクチン承認状況²

これを見る限り、日本国民が多くの感染症に対して他の先進諸国と比べ無防備とも言える状態に置かれ、公衆衛生上 大きな問題であったことがうかがえる。当時このような状況に至った背景について 2007 年に発出された厚労省の「ワクチン産業ビジョン」には以下の記述がある。

「国内に導入されないワクチンが存在する理由として、外国企業にとって、わが国のワクチン規制等は閉鎖的であり、開発ニーズも不明瞭、国の施策におけるワクチン開発の位置づけや方向性も不明確であることから、これらの企業が参入に躊躇しているのではないかとの意見がある。」³

この状況をドラッグ・ラグになぞらえてワクチン・ラグ、あるいはワクチン・ギャップと称して、早急に改善されるべき課題として業界や政府、政治家、マスコミ、一部の国民が議論を交わしていた時代である。

EFPIA Japan のこれまでの活動

EFPIA Japan は 2008 年 3 月にワクチン・ギャップに関する「ポジションペーパー」(見解) という形で提案を行っている⁴。要点をまとめると以下の様である。

＜ワクチンに対する日本と海外との格差について（ワクチン・ギャップ）＞（2008年）

- ワクチン・ギャップは、以下の問題を引き起こしている：
 - ・ 世界では標準的なワクチンが日本では使えない（小児用肺炎球菌、ヒトパピローマウイルス、ロタウイルス、種々の混合ワクチン）
 - ・ 逆に他の先進国では使われていない古いワクチンが使われている（経口生ポリオ、おたふく風邪）
 - ・ 公費負担となる定期接種ワクチンの種類が少ない
 - ・ 旅行者が感染地域を訪れる際にワクチンを接種する割合が非常に低い
- これらの理由としては以下が挙げられる：
 - ・ 多くの国内企業は財団法人であり、ワクチンの研究開発費の捻出が困難
 - ・ 日本のワクチン規格は欧米のそれと異なるため、海外からのワクチンの導入と日本から海外へのワクチンの輸出を難しくしている
 - ・ ワクチンの臨床開発に関するガイドラインがない
 - ・ ワクチンを定期接種にするための基準及びガイドラインがない
 - ・ 日本で開発中のワクチンが諸外国と比べ少ない

それ以降、EFPIA Japan は上記の改善に向けて様々な活動を行った。

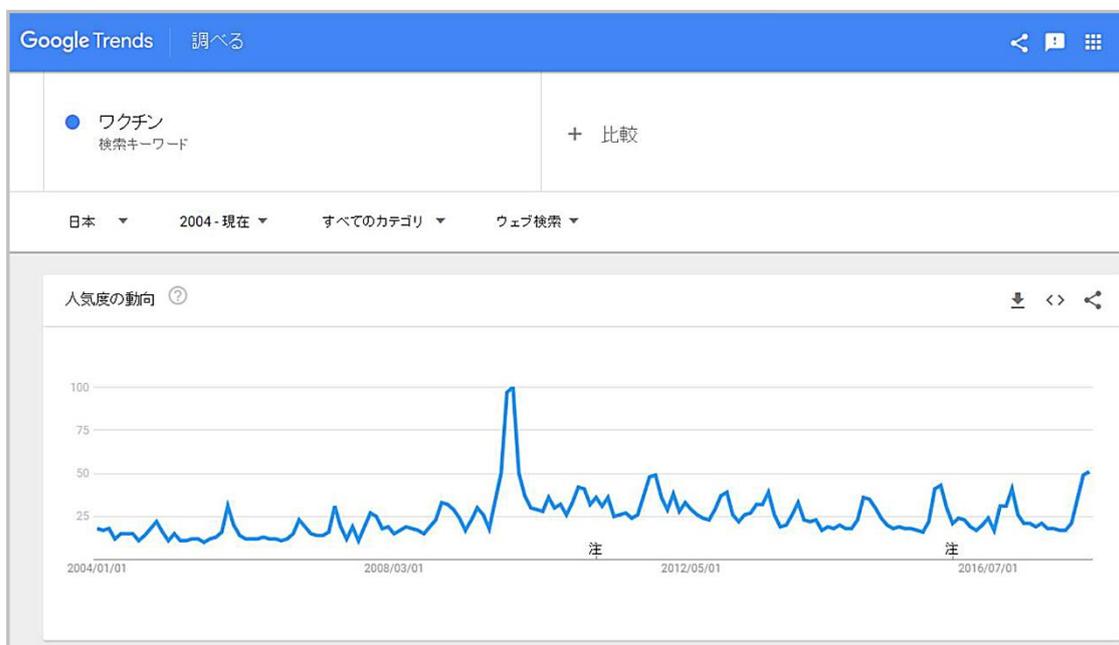
いくつか以下に列記する：

- 厚生労働科学研究「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究」における議論に業界団体として意見を提供（2009）
- 生物学的製剤基準の改正に関わる「異常毒性否定試験基準の見直しに関する会議」や「SLP 導入に関する意見交換会」、といった産官学の検討会議に参加、業界団体として意見を提供（2010）
- 第7回医薬品評価フォーラム（産官学会合）に参加、発表。問題提起（2010）
- メディアセミナーの開催（2011、2012）
- 内閣府 行政刷新会議／規制・制度改革に関する分科会にて、ワクチン・ギャップの解消を提言、閣議決定される（2012）
- 上記第7回医薬品評価フォーラムの問題提起を受け、開催の運びとなった国立感染症研究所主催のシンポジウムに対して海外講師の招聘やパネリストを務めるなど、全面協力（2012、2013、2015）
- その他、メディアへの発信（EBC 報告書（2009年以降毎年）、ロバストヘルス（2012）、Eurobiz（2016）など）

その間の日本におけるワクチン行政の変化

おそらく、変化するきっかけの一つとしてとりわけ大きかったのは 2009 年の新型インフルエンザの世界的流行であろう。その際はワクチンの緊急輸入を行わなければならないほど、国内ワクチンの供給インフラが脆弱であることが露呈し、多くのメディアや国民を巻き込んだ一大論争となった。当時の「ワクチン」のキーワード検索件数がここ十数年では群を抜いて高く、関心の高さがピークだったことがうかがえる（図 1）。

このピーク期間(2009年10月18日の週)は新型インフルエンザワクチンの接種が開始された時期でもある。これと連動するように、マスコミの記事数も2009年8月から10月の期間、月ごとに倍々のペースで増えていった。これ以降、急速に国内のワクチン環境が改善に向かって行く契機となった。



(Google および Google ロゴは Google Inc. の登録商標であり、同社の許可を得て使用しています)

図 1: Google 検索キーワードの推移 (改変不可のためスクリーンショットのまま掲載)

実際、2009年12月には厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が設置され、この部会の冒頭あいさつで、当時の厚生労働大臣政務官が「ワクチンギャップ 20 年、日本は遅れているという評価もごさいますが、ここを一気にワクチン行政を推進して、予防医療に主眼を置いた医療政策を展開していきたい」と述べている⁵。

その後、同部会の「予防接種制度の見直しに関する一次提言」が 2010 年 2 月に発出され、予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方、接種費用の負担のあり方、予防接種に関する評価・検討組織のあり方、などが議論されるべき、としている⁶。

また、2010 年 11 月には「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」が実施され⁷、必要な経費が予算化。それ以降、Hib、小児用肺炎球菌、HPV の 3 ワクチンについては予防接種が公的費用で負担されるようになった。

さらに同部会は「予防接種制度の見直しに関する二次提言」を 2012 年 5 月に発出し、子どもたちを感染症から守り、健やかな育ちを支える役割を果たすことと、ワクチン・ギャップに対応すること、すなわち「我が国では、副反応の問題などを背景に予防接種行政に対して慎重な対応が求められてきた経緯から、世界保健機関が勧告しているワクチンが予防接種法の対象となっておらず、先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない、いわゆるワクチン・ギャップの状態が生じている。これに対応するため、ワクチンの安全性・有効性や費用対効果なども考慮しつつ、必要なワクチンについては定期接種として位置づける。」⁸と明確な方針を打ち出した。

これらを踏まえた、改正予防接種法が 2013 年 4 月 1 日に施行となり、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の 3 ワクチンは定期接種となった。また、予防接種法改正案が閣議決定される際、2013 年 3 月 28 日付「予防接種法の一部を改正する法律案に対する附帯決議」に、それ以外の水

痘、成人用肺炎球菌、B型肝炎、おたふくかぜの各ワクチンについては引き続き「定期接種の対象とすることについて検討し」2014年3月末までには結論を得ることとされた。また、ロタウイルスワクチンについても、「定期接種の対象とすること等について早期に結論を得るよう検討すること」とされた。これに伴い、2014年10月以降は水痘と成人用肺炎球菌ワクチンは定期接種となり、B型肝炎ワクチンも2016年2月の予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会において2016年10月からの定期接種化を了承している。この10年での変化、ビフォー・アフターを示したのが図2である。

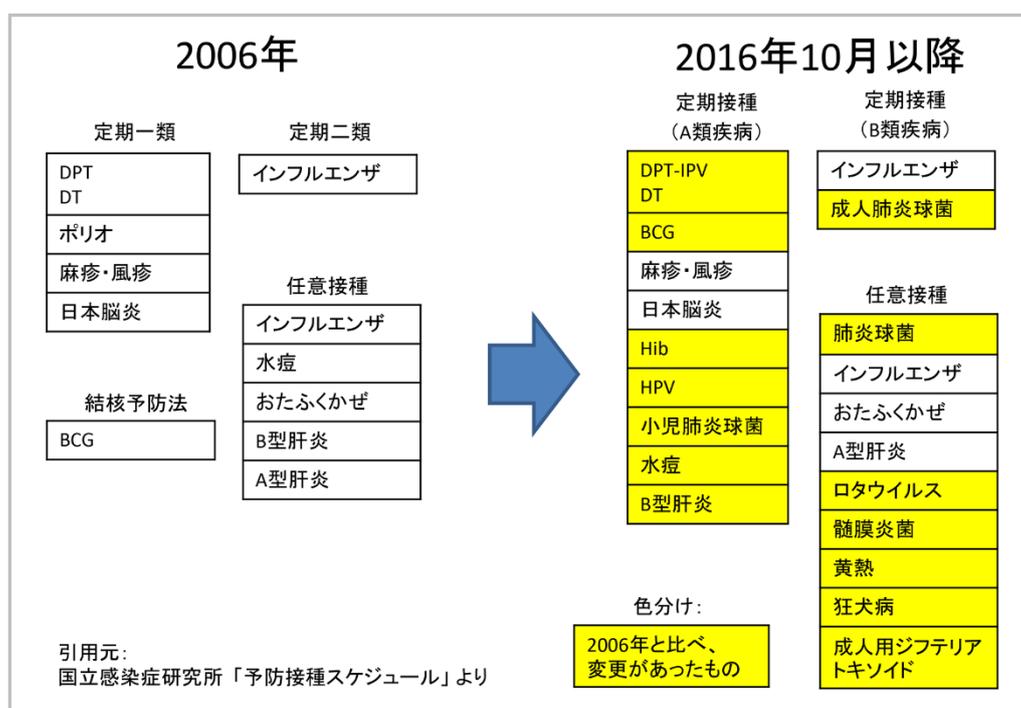


図2: 国内で使用できるワクチン:2006年から2016年の変化

図2より2006年と2016年で比較すると、多くのワクチンが新たに追加され、国民の予防接種を受ける環境は大きく変化していることがわかる。日本は欧米と比較して大幅に遅れていたが、承認済みのワクチンの数から言えば欧米と肩を並べるまでになってきたと言える。ワクチンの種類が劇的に増えたこと、またその中でも重要なワクチンが、一步一步ではあったが、定期接種として位置付けられてきたことは、関係者の努力の結果であったと言えよう。これらワクチン導入後の感染症発生予防効果は顕著なものがあり、日本の公衆衛生の向上に大きく貢献している。

ここに代表的なものとして Hib ワクチンのデータを示す(図3)⁹。小児の侵襲性感染症の主要な原因菌はインフルエンザ菌(*H. influenzae*)b型である。赤線は5歳未満の髄膜炎患者で髄膜検体よりインフルエンザ菌が分離された患者数の推移である。

2011年以降、ワクチンが十分に供給され、緊急促進事業の対象になってからは、インフルエンザ菌分離患者数は激減しており、Hib ワクチンの効果は明白である。

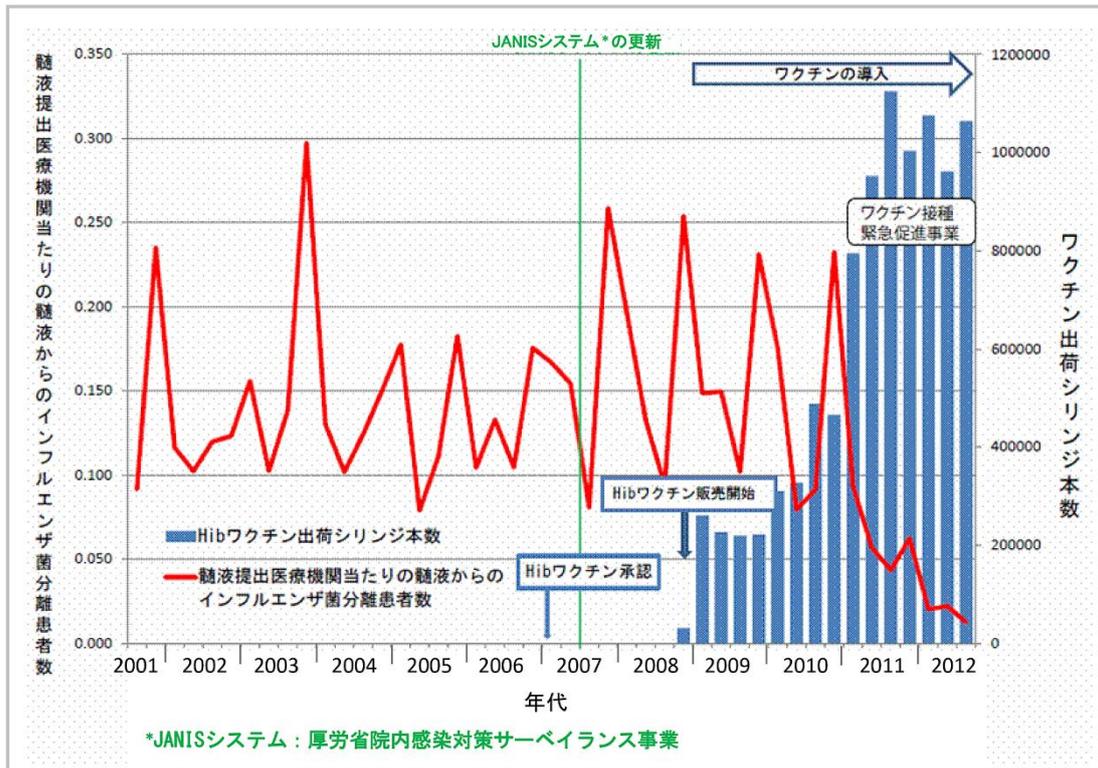


図 3： 2001 年 7 月～2012 年 9 月の *H. influenzae* 分離患者数と Hib ワクチン出荷本数⁹

EFPIA Japan 会員会社が開発・導入したワクチン

2017 年現在、EFPIA Japan が 2008 年に提起したワクチン・ギャップの多くは表面上、解決されたと言える。前述の EFPIA Japan の活動と業界での出来事の主なものをそれぞれ図 4 のように年表にした。

日本の公衆衛生に貢献できる良いワクチンを安定的に供給するのが EFPIA Japan 会員会社の責任であり、図に示されているようにワクチンの薬事承認を取得し、日本で必要なワクチンを供給してきた。この一連のワクチンの中で口火を切ったのは 2007 年 1 月に承認され、2008 年 12 月に発売となった Hib ワクチンであるが、約 20 年の空白後、最初に導入された輸入ワクチンだったこともあり、その開発から発売に至る過程は平坦ではなかった。

Hib ワクチン

海外では 1992 年に承認になっていた Hib ワクチンだが、国内開発の検討が始まったのが 1997 年前後であり、実際に治験が始まったのは 2000 年に入ってからである。2003 年 3 月に承認申請がされたものの、これと並行して世間では牛海綿状脳症 (BSE、いわゆる狂牛病) が騒がれており、ウシ原料を使用する医薬品に対して規制が厳しくなってきた時期と重なる。特に 2003 年 5 月に制定された生物由来原料基準への適合確認や対応に非常に時間を要することとなった。

原料基準の他にも 2005 年に施行になった薬事法の大改正による品質基準の変更も大きく影響した。さらに、日本の薬事規制と海外のそれは内容が大きく異なり、日本薬局方の適合、生物学的製剤基準の収載・規格化と適合、国家検定の適合が必要、という状況は、その他の国への出荷と比較しても特異な要件であった。そのため、日本への出荷には海外工場に専用の製造ラインを新設する必要があったが、このため供給時間と供給量が制限されることになった。

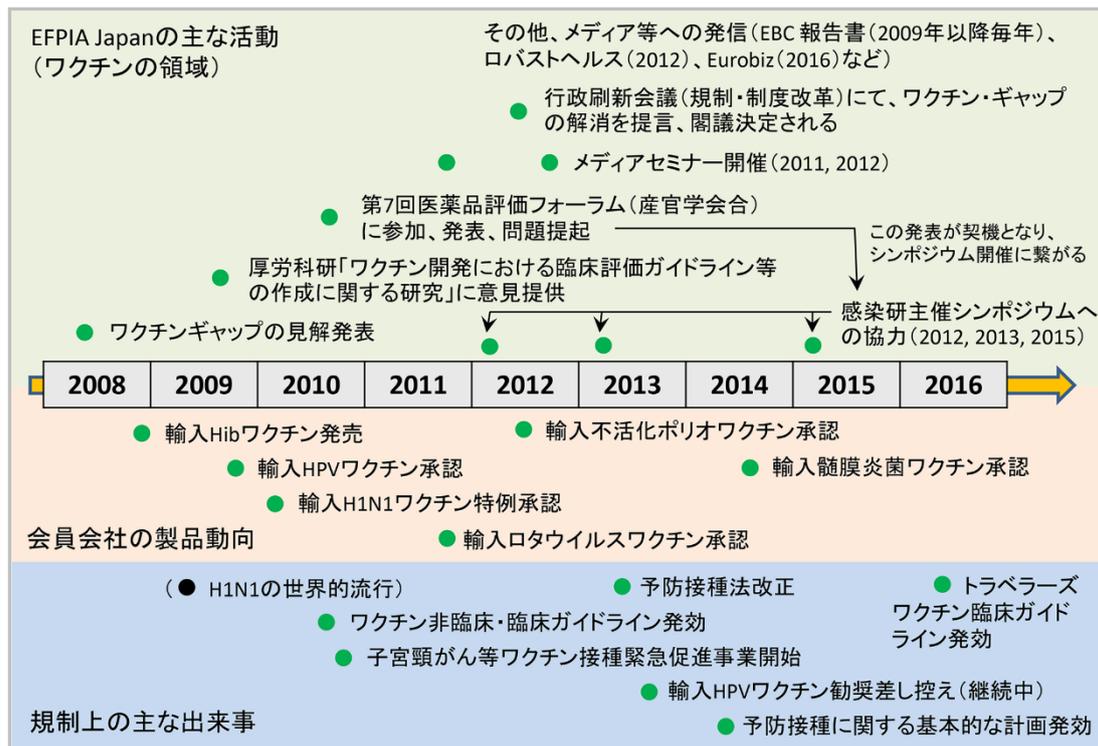


図 4: ワクチン関連の EFPIA Japan の主な活動と業界における主な出来事

これらの問題を何とかクリアし、2007年1月に承認が得られたが、承認申請から約4年の月日が経過しており、通常の承認期間と比較すると大変長くなった。また、この期間に日本小児科学会から早期承認を求める要望書が出たり、「細菌性髄膜炎から子供を守る患者会」が発足し、メディアが取り上げたりするなど¹⁰で、髄膜炎やワクチンに対する認知度が飛躍的に高まった。承認直後の市場調査ではHib感染症を知っている人は10%程度だったが、2008年12月の発売時には母親の7-8割がHibワクチンの接種を希望していたため¹¹、需要に対して供給が十分追いつかず、まずは限定販売という体制での発売となった。

しかし、その後は十分な供給体制が整い、現在では供給量から推計して100%に近い接種率となっている。それによって前掲の図3のように、インフルエンザ菌感染症が激減したことは、国内の公衆衛生にとって非常に大きな功績と言える。

HPV ワクチン

2009年10月に承認となったHPVワクチンだが、このワクチンも2006年10月に日本産科婦人科学会から早期承認の要望書が出て以降、社会的関心が高まった結果、厚労省からも審査を迅速かつ適正に進めるべく指導があり、2008年1月には優先審査の対象となった¹²。また2009年7月には子宮頸がんの患者団体などからも早期承認の要望が出るなど、医療上及び社会的ニーズが非常に高いワクチンとなった。治験途中のデータで承認されたのでは、との誤解が一部であるようだが、最終データまでを取得後、審査に則り適切に評価がなされ、承認されている。

2009年12月の発売以降は、接種費用が高額であったことから、公費助成の要望が各方面から出され、2010年11月には子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が実施され、Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンと共に公費助成が適用されることとなった。その結果、需要が急増し、2011年3月には一部出荷制限をせざるを得ない状況となったが、同年6月以降は供給量確保の目処が立ち、徐々に出荷制限は解除された。臨時の公費助成はこの3つのワクチンが2013年4

月に定期接種になるまで続き、接種率の向上と感染症の予防に大きく貢献したと言える。

しかし、そのわずか3ヶ月後の2013年6月、厚労省の審議会の一つである予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会において、HPVワクチンについては定期接種を積極的に勧奨すべきではない、との判断がなされた。これは2005年5月に日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられたのと同様の措置で、このときは90%前後で推移していた日本脳炎ワクチンの接種率が3~4%まで低下した¹³。HPVワクチンについても定期接種になる直前の12カ月(2012年4月~2013年3月)は2価と4価HPVワクチン合わせて176万人に接種されたと推定されているが、最近の12カ月(2016年9月~2017年8月)は2価と4価のHPVワクチン合わせて推定約1万1千人に激減している¹⁴。

この状況は日本のみならず世界的にも問題と捉えられており、世界保健機構(WHO)は声明で日本の状況について「国の専門家委員会は、臨床的データの検討から、症状はワクチン製剤そのものには関連しないとの結論に達したが、HPVワクチン接種を再開するコンセンサスに達することは出来ていない。結果として、若い女性達は(ワクチン接種によって)予防しうるHPV関連のガンに対して無防備になっている。」と警鐘を鳴らしている¹⁵。

また、国内17の関連学術団体も2016年4月に出した見解で「これ以上の本ワクチンの積極的接種勧奨の中止は、国内の女性が実質的にワクチンによるガン予防という恩恵をうけられないことになり、極めて憂慮すべき事態と考えます」、「専門的な見地から、本ワクチンの積極的な接種を推奨するものであります」と述べている¹⁶。

HPVワクチンの勧奨差し控えは2017年12月時点でも継続されており、先進諸国と肩を並べるまでにギャップを埋めてきた日本の前向きな流れが大きく後退した、非常に残念な現象である。

H1N1 (インフルエンザ) ワクチン

新型インフルエンザが猛威をふるった2009年に、初の特例承認(脚注1)の適用となった輸入H1N1インフルエンザワクチンは、国内の新型インフルエンザワクチン供給量が最大2700万人分に留まることを考慮し、さらなる感染の拡大やウイルス変異等の可能性を踏まえ健康危機管理の観点から厚労省は海外から緊急に輸入することを決定し、約5000万人分のワクチンを確保する方針をまとめた¹⁷。

それに伴い、2009年9月から国内臨床試験が開始されると共に、2009年10月~11月にかけて海外2社の新型インフルエンザワクチンの承認申請がされるなど、迅速な開発と薬事プロセスが進行し、2010年1月には承認され供給可能な状態となった。申請から2~3カ月で承認となったのは特例承認であるがゆえの前例のない審査スピードであった。しかし、新型インフルエンザワクチンの緊急輸入に関しては、国民やメディアからの抵抗が大きく、特にアジュバント(免疫補助剤)に対する抵抗は規制当局からさえも大きいものがあった。今まではアジュバントというとアルミ化合物が一般的であったため、スクワレン(サメ肝油)やビタミンEが含まれるアジュバントというのは馴染みがなかったことも一因だったと思われる。しかし免疫原性は非常に高く¹⁸、また結果的に市販後の使用成績調査でも大きな問題は見られなかった¹⁹。しかし販売を開始したころには既に新型インフルエンザは終息に向かっており、その後心配されていた流行の次の波が来ることもなかったため、一般にほとんど使われることなく最終的には廃棄処分となった。

¹ 緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適当な方法がない場合など、厚生労働大臣が、通常の規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その品目に係る承認を与えることができる制度

ロタウイルスワクチン

2011年7月に承認となったロタウイルスワクチンは、弱毒生ワクチンで、2017年現在、国内で流通しているワクチンでは唯一の経口ワクチン(飲むワクチン)である。5歳未満の小児が罹患するロタウイルス胃腸炎を予防する効果があり、重症化による入院件数を減少させる結果となっている。ロタウイルスワクチンは腸重積症との関連が指摘されていたため、開発にあたってはワクチン史上最大規模と言われる6万人を超える乳児を対象にした臨床試験が実施された。その結果、良好な有効性・安全性が示され、承認された。市販後の腸重積に関しては、厚生労働科学研究の調査結果があり、ワクチン導入前後で0歳児での腸重積症の発生率比は有意差が見られなかった²⁰。ワクチンの効果についてはいくつかのデータがあるが、**図5**が比較的わかりやすい。

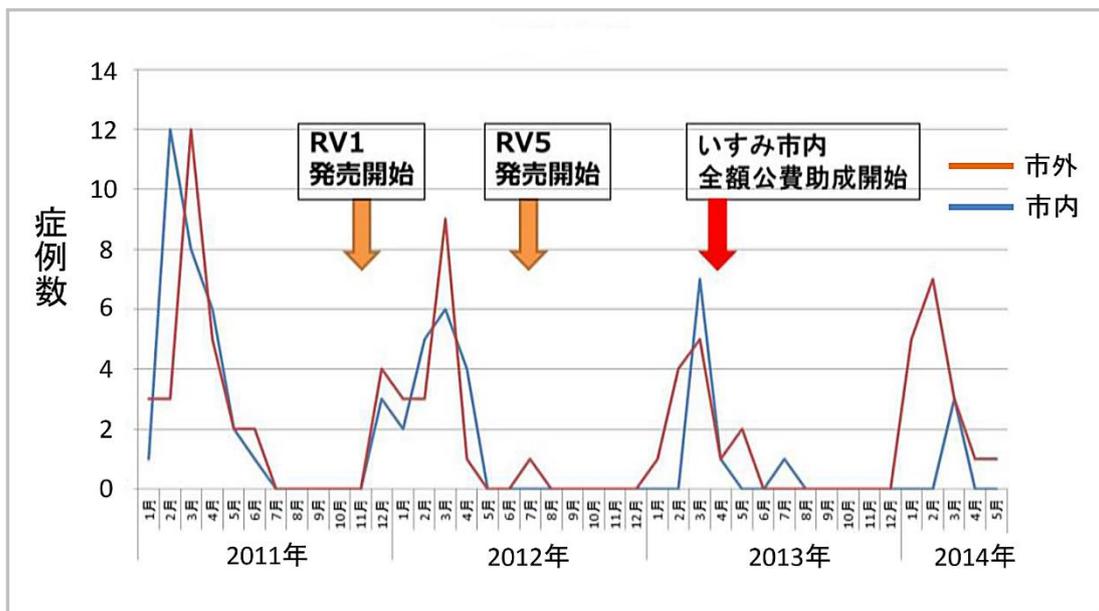


図5: 千葉県調査対象市における5歳未満児ロタウイルス胃腸炎患者数の推移²¹

千葉県いすみ市においては、2013年4月よりロタウイルスワクチンの全額公費助成を開始している。定点医療機関を受診し、ロタウイルス胃腸炎と診断された患児を市内在住と市外在住に分け、5歳未満のロタウイルス胃腸炎患者数推移をみると、ワクチンが全額公費助成となった翌シーズンにおいて市内在住の患者数減少が観察されている。

また、2012年7月から2014年11月までの推定平均ワクチン接種率は47.6%と²²、任意ワクチンであることを考慮するとそれほど低い数字ではないが、今後厚労省内で検討が進み、定期化されれば接種率は格段に上がり、患者数はさらに減ることが容易に予想される。

不活化ポリオワクチン

日本では2012年4月にこのワクチンが導入されるまで、1964年の国産ワクチンの接種開始以来、経口(飲む)生ポリオワクチンが使用されてきた。経口生ポリオワクチンは安価で、免疫原性が高く、経口であるがゆえ接種が簡便、という長所がある反面、ごくまれにワクチンウイルスが変異により病原性を復帰して神経麻痺障害を起こすことがある。また生ポリオワクチン接種後は便から、弱毒のワクチンウイルスが、1~2カ月間排泄され続け、これがごくまれにポリオの二次感染につながる場合もある。

従って海外では15~20年以上前から不活化ポリオワクチンが使用されてきたが、日本では長い

間、不活化ワクチンの開発が進まず、生ポリオワクチンが使われ続けていた。

2011～2012年に生ポリオワクチンの二次感染が問題として取り上げられ始め、近々国産の3種混合ワクチン(DPT)と不活化ワクチンを合わせた4種混合ワクチンが承認になるという段階で、経口ポリオワクチンの接種を差し控える人が増えた。また、4種混合ワクチンに切り替わる過渡期には、不活化ポリオワクチンの単剤も必要となってくることから、2011年5月に急遽厚労省から不活化ポリオワクチンの開発要請があり、2012年2月に申請、同年4月には承認、というスピード審査となった。2012年9月には不活化ポリオワクチンが定期接種化されるとともに、経口生ポリオワクチンを置き換えることとなった。

1981年以降、国内で発生したポリオウイルス患者は全て経口生ポリオワクチンによるワクチン関連麻痺である。それは2007年までで22例に及び²³、国内でも早く不活化ポリオワクチンを導入していればこの数はもっと少なくて済んだであろうことは残念である(図6)。

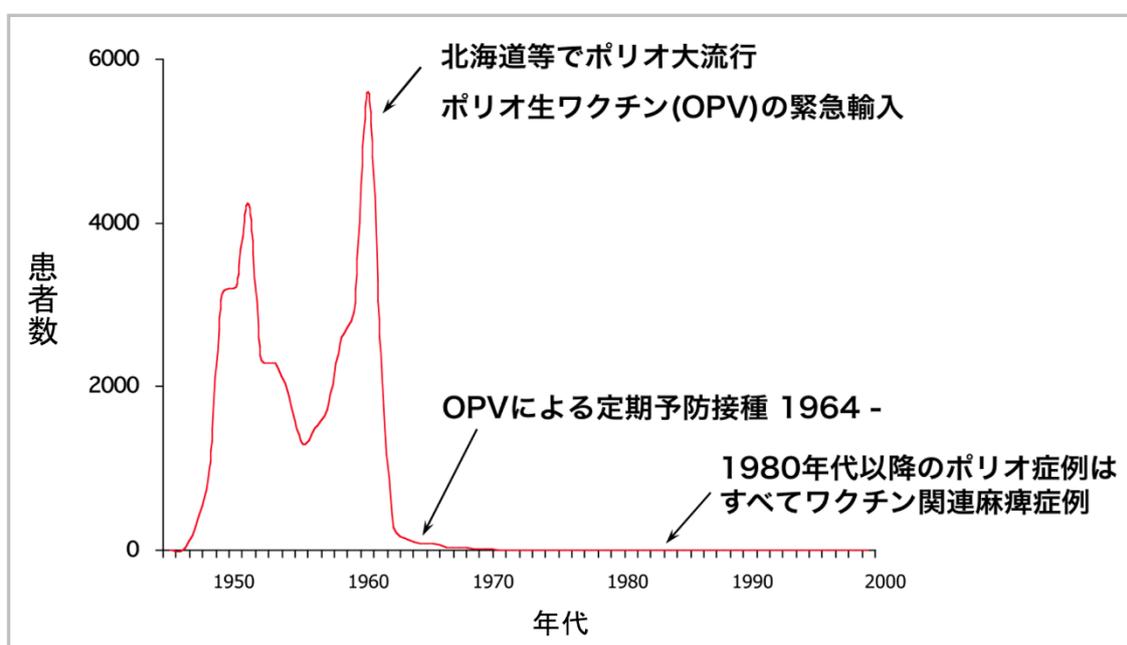


図6: 日本のポリオ患者数の推移²⁴

一方、発展途上国も含め、世界のポリオ野生株による発生国数は、残すところ三カ国となり²⁵(2017年現在)、天然痘に次ぐ2つ目の根絶を達成する感染症になると言われている。ワクチン接種の金字塔がまた一つ増えることは喜ばしい限りである。

髄膜炎菌ワクチン

国内にはほとんどない、あるいは全くない感染症に対して使用される、海外に渡航する際に必要とされるワクチンを渡航用ワクチンあるいはトラベラーズワクチンと呼んでいる。このようなワクチンは日本で市場性がないため、開発に乗り出す会社が少ない。髄膜炎菌ワクチンは2010年5月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での開発要請がなされ、開発を開始、2014年7月に承認された。

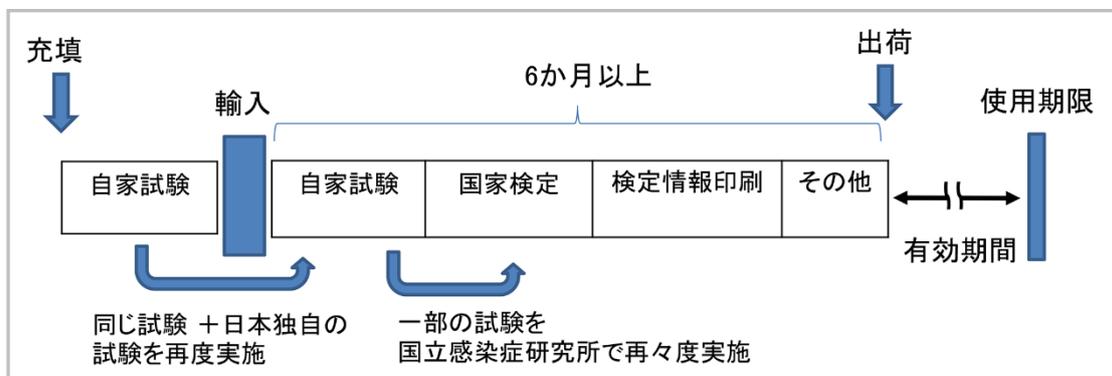
このワクチンは髄膜炎菌(血清型A,C,Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防であり、国内と海外では外的要因(感染症の流行レベルなどの)と内的要因(抗体保有レベル)が異なることから、他のワクチン開発とは違った視点での評価が必要であった。

その後、2016年4月にはトラベラーズワクチン開発に関するガイドラインが発効されたが、渡航用ワクチンの開発に取り組むメーカーはまだ少ない現状、メーカーが開発を進めながら意見を出し合い、さらにガイドラインを整備していく必要があると考えられる。

最近の訪日旅行者の増加によるインバウンド・トレンドや温暖化の影響などを考えると、今までは渡航用ワクチンとして位置付けられていた感染症も、状況によっては、国内での感染リスクも考慮しておく必要があるかもしれない。そうなると、どこまでを渡航ワクチンと位置付けるかの議論が必要となってくる日がくるかも知れない。

日本へのワクチン導入における課題

厚生労働省は近年、薬事規制の国際化に向けての様々な規制の調和を図るべく5年間の計画を発表している²⁶。このような流れはワクチンについてもあてはまることを期待しているが、資料の中にはワクチンについては触れていないので、範疇外であることも予想される。先の開発・導入の部でもウシ由来原料に関する考え方が他国と異なるという話があったが、輸入から出荷までのプロセスも日本は他国と異なる。ワクチンを欧州の製造工場から出荷する場合、他の医薬品同様、出荷前の品質試験が製造工場で実施される。日本に出荷する場合はさらに入国後、規制上、同じ品質試験を実施する必要があり、さらに日本独自の試験項目も加わる。その後、国立感染症研究所で国家検定が実施され、一部の試験がさらに実施される。つまり試験によっては3回も実施が繰り返されることになり、時間と労力が使われる。その分、市場に出てくる多くのワクチンの有効期限が短くなってしまふという消費者にとってのデメリットがあり、それらの試験の繰り返しが本当に必要なのか、という問題提起は EFPIA Japan も以前からしている(図7)。



また、これは規制の問題というよりは消費者からの要求と考えてよいが、人が目視で検査する異物試験と呼ばれるものが日本では独特である。これは「明らかに目に見える異物を認めてはならない」ことを示す必要があるが、日本人と外国人では目の色の違いから耐えられる光の強さの違いなどにより、見える異物に違いがあり、統一が容易ではなかった。Hib ワクチンの例で言うと、製造元であるフランスにおける検査員と日本の検査員とのレベル合わせに時間と労力を注ぎ(相互訪問による数週間に及ぶトレーニング実施など)日本の要求レベルに合わせた。しかし、上記の異物試験という薬事上の規制の他に日本の消費者の他国には見られないレベルの高い品質の要求がある。具体的には医療現場で極めて微小な異物、あるいは微小な容器のキズなどを「不良品ではないか」と苦情を申し立てるケースは多くの場合海外では問題とならない。これは日本の顧客特有の非常

に厳しい品質要求の結果であり、規制の話とは別であるが、顧客の要求という観点からも日本は特殊な国であると言える。

これを踏まえて日本での製造を考えてはどうか、との考えもあるが、日本における工場の生産能力(装置、スペースなどの限界)、多大な投資額、輸送条件、人員確保と教育、各種規制への対応、といった面を総合的に考えると5年程度の時間が余分に必要という厳しい現実があり、やはり現地工場における対応が一番よい、という結論に至るのが外国に資本のある会社の一般的な考え方と対応である。

よりよいワクチン事業の実現に向けて

世界保健機構(WHO)が定期接種として推奨するワクチン²⁷で、国内で検討が残されているのはロタウイルスワクチンとおたふくかぜワクチンのみとなってきた。しかし、まだ残るワクチン・ギャップとしては、過密な小児期の接種スケジュールを緩和するための小児用混合ワクチンの開発がある。DPT-IPV 四種混合ワクチンにB型肝炎ワクチンやヒブワクチンを加えた五種、六種混合ワクチンや、おたふくかぜ・麻疹・風疹の三種が混合されたMMRワクチンは日本で未導入である²⁸。これらの導入が進むことにより、通院回数や接種回数を減らすことが可能となり、消費者にとってのメリットが大きい²⁹。概要を図8に示す。

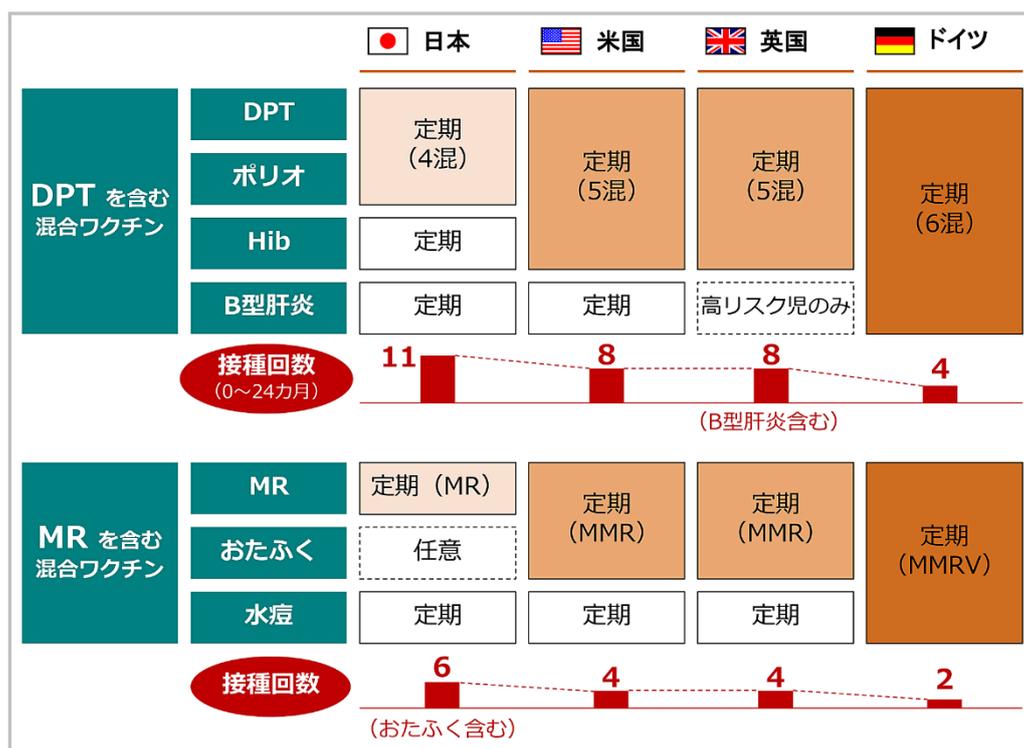


図8: 混合ワクチンと接種回数に関する国際比較

一方、2015年末以降、GMP(脚注²)違反や自然災害などによるワクチンの供給問題が生じ、医療現場や関連する製造業者は甚大な影響を受けた。特に、限られた製造業者のみが製造しているワクチンについては影響が大きく、危機管理上の課題としてワクチンの供給問題が改めて浮上した。

² 医薬品等の製造品質管理基準

また、2015年にワクチンを定期接種化するためのプロセスが公表されたが³⁰、定期接種になるまでの時間やプロセスの内容も、最適化されたものとは言い難い(図9)。薬事承認は得たものの、結果的に任意ワクチンの状態が長く続いたり、最悪販売の目途が立たなくて上市できないワクチンがあったり、メーカー、規制当局、消費者の誰にとっても「三方全両損」というワクチンも出始めている。メーカーにとっては膨大な開発費の回収の機会を失い、規制当局にとっては審査に費やした膨大な時間と労力を失い、消費者にとってはワクチン接種の機会を失ったことになる。

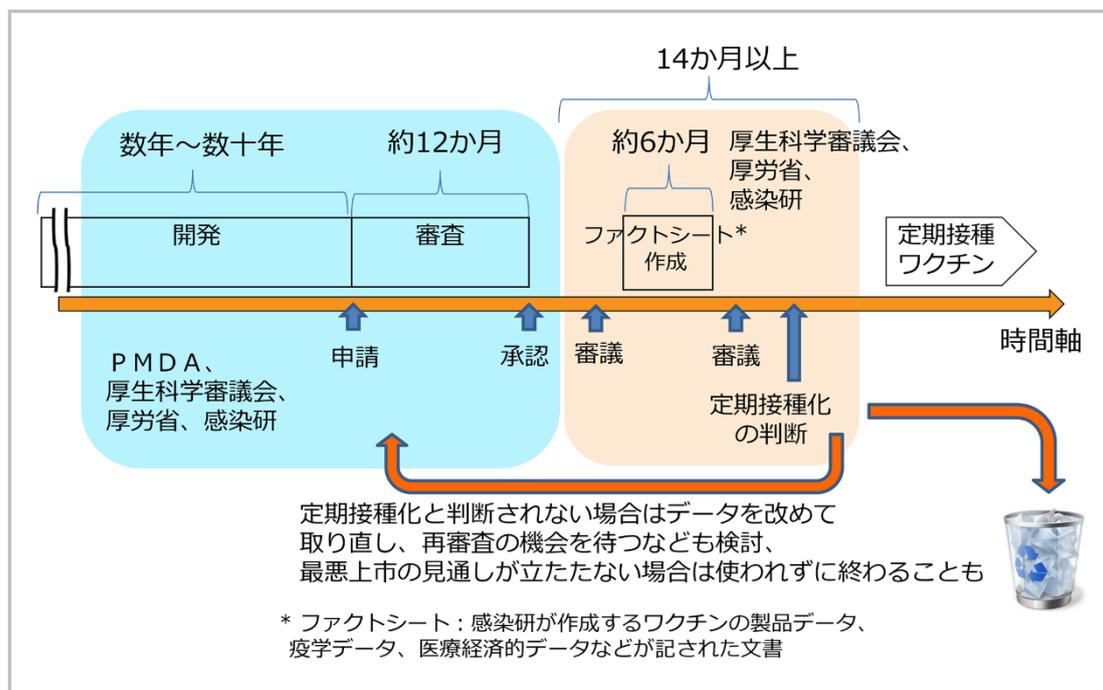


図9: ワクチンの定期接種化プロセスの概念図

さらにこの状況では長期的には海外メーカーの参入の意欲や国内メーカーの開発の意欲をそぐことに繋がりがかねないことが危惧され、再度ワクチン・ギャップが招来されることも懸念される。

これらの諸問題は 2015 年末に設置された「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース」³¹で詳細に議論がなされ、その結果、様々な問題点や改善案がまとめられた「顧問からの提言」³²として 2016 年 10 月に公表され、今後のワクチン産業・行政のあるべき姿として提示された。EFPIA Japan はこの提言内容は、的を射た非常にいいものであると高く評価しており、今後もその実現に向け、関係当局や多くの関係者の方々と協議しながら、日本における真のワクチン・ギャップの解消と、よりよいワクチン制度・環境の実現に向けて努力を重ねて行きたいと考えている。

2. 日本のワクチンに対する所感:EFPIA Japan シニア・インタビュー



サノフィ株式会社
執行役員 サノフィパスツールワクチンビジネスユニット
ジェネラルマネジャー
マイケル・マレット

◇ 最近の日本でのワクチンに関する出来事の中で、特に印象的だったのは何でしょうか？

この7、8年間我々海外メーカーが日本に新しいワクチンを提供したことです。我々サノフィパスツールは日本で最初の Hib ワクチンや不活化ポリオワクチン、髄膜炎菌ワクチンを導入しました。業界全体でみると、2009年の新型インフルエンザのパンデミック時に海外からインフルエンザワクチンを提供しましたし、肺炎球菌ワクチンやロタウイルスワクチン、B型肝炎ワクチンも導入しました。これらのワクチンが日本で使用可能になったという変化をもたらしました。

◇ 使用可能なワクチンのラインナップが欧米に追いつき、ワクチン・ギャップは解消されたという声も聞こえますが、本当にそうなのでしょうか？

確かに海外から新しいワクチンを導入したことで、ワクチン・ギャップは以前より縮まりましたが、まだすべき事が多く残っています。例えば承認されたものの広く接種されていないワクチンがあります。それは承認から定期接種に指定されるまでに時間が掛かるからです。ワクチンが定期になるまでには評価のための時間を要するものですが、特に日本においては数年掛かっているため、子供たちの接種に遅れが生じているのが実状です。一方欧米では日本より短い期間に定期接種になります。我々は日本でもワクチンが定期接種に指定されるまでの期間を短くすることが必要だと考えます。

◇ 承認から定期接種に指定されるまでが早くなることは、国民にとって有益なことでしょうか？

そう言えると思います。ワクチンを早く接種するということは、その対象疾患から守られる期間が長くなることを意味します。我々ワクチンメーカーとしては、ワクチンで予防可能な疾患に罹った患者さんやそのご家族が、「ワクチンがあったんだ。ワクチンを接種していれば病気にならずに済んだのに」と悔やまれるような事態を少しでも減らしたいと願っています。

◇ 日本には予防接種やワクチンに関する、客観的で一般の人々に分かりやすい情報が少ないように感じます。欧米ではどのような状況なのでしょう？

ワクチンというものは常に簡単に説明できるものではないところもありますが、国やワクチンメーカー、医師からはワクチンのリスクとベネフィットについて、一貫した情報が提供されるべきです。多くの国は行政から独立したワクチンについて評価・検討する委員会を設置しています。国によって特性や事情は異なりますが、独立した位置付けの組織です。そこでは小児科や内科、救急などの医師から疫学、経済学など幅広い分野の専門家が、ワクチンのリスク・ベネフィット、医療経済性、推奨の是非などを総合的に評価します。EFPIA Japan では最近、欧州におけるそのような組織がどのように活動しているかを日本の当局に紹介する機会を提供しました。

◇ 日本にもそのような独立したワクチンのレビュー委員会が必要なのでしょうか？

様々なステークホルダーが参加する独立した評価・検討委員会の必要性は、海外メーカーからだけでなく、「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース」からも提言されています。現在、日本ではワクチンの推奨に関し薬事承認を受けてから審議会等で議論が開始されますが、もし、メーカーも含めあらゆる関係者が包括的に前段階から審議する機会があれば、承認から定期接種化までのスピードアップが図られることとなります。日本の予防接種を取り巻く状況はより前進し、メーカーとしても革新的なワクチンを提供しやすくなります。

加えて薬事規制のハーモナイゼーションによりイノベーションは推進されます。実のところ、ワクチンを開発・製造するのは容易ではありません。必要時に需要に応じたワクチンを供給できる体制を整備することは、ワクチンメーカーにとって大きな課題です。我々が海外の工場で製造したワクチンは、日本到着の前後に複数回の品質管理試験を受けなければなりません。ワクチンが日本に到着後使用されるまでに6か月以上を要することもあるのです。このプロセスが効率化されれば、我々の安定供給へのハードルが下がるだけでなく、緊急時に対応しやすくなるでしょう。独立したレビュー委員会でこういった課題について話し合われることは、日本の皆様にとっても有益だと思います。

世界中には様々な抗原が存在し、新たなウイルスや細菌出現の脅威があります。全世界でそれぞれの国独自の規制に合わせたワクチンを備えることは、現実的ではありません。日本がハーモナイゼーションを推進することは、海外メーカーだけでなく、日本のメーカーが海外進出するのにも有利だと考えます。



◇ グローバルなワクチンメーカーとして、日本において今後どのような役割を担っていかうとお考えでしょうか？

我々はグローバルメーカーとしてイノベーションをもたらし、日本の皆様に貢献したいと願ってい

ます。ワクチンは健康な人の健康を守るために使用されます。これはワクチンのユニークな特性です。人々が健康で幸せに人生を送り働けることは、国や社会の大きな願いです。ワクチンメーカーがワクチンを供給することで、人々は病気にならずに済むという **Win-Win** の関係を築くことができます。そのためにも我々は日本のキー・オピニオンリーダーの先生方にご意見をうかがい、当局を含めあらゆるステークホルダーと協力しながらイノベーションをもたらし、迅速な定期接種化に向け、より良い環境を作っていくつもりです。



グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役会長
フィリップ・フォシエ

◇ 日本における最近の歴史を振り返って、印象的な出来事はなんだったのでしょうか？

この十年は革新的ワクチンが日本の公衆衛生において多大なる貢献を果たした期間と言えるのではないかと思います。特筆すべきは **EFPIA Japan** 会員会社が供給したワクチンです。例えば、2009 年に新型インフルエンザの世界的流行における大混乱が日本をも巻き込んだことは特に鮮明に記憶に残っています。当時 **EFPIA Japan** の会員会社が日本政府の要請に応じて輸入・供給した大量の新型インフルエンザワクチンは、仮に流行がさらなる拡大をしたとしても、日本国民全体を守る備えがあったという安心材料を与えた事実は大きかったと思います。

要は「ワクチンは備えである」ということに尽きます。起こったであろう最悪の事態を過去に遡って証明することは出来ないのですが、その意義は実感しにくいところですが、歴史を振り返ってみれば、かつて人類を脅かした多くの感染症は、様々なワクチンのおかげでほぼ根絶されました。これは素晴らしいことですね。

その意味では、現在、積極的な接種勧奨が差し控えられている **HPV** ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)が置かれている状況を大変憂いているところです。ワクチンとの因果関係は医学的・科学的に明らかになっていないものの、様々な症状によって苦しんでいる方々については、お見舞いを申し上げる一方、日本において、今もなお 3,000 人以上の女性が毎年命を落とす子宮頸がんのリスクにさらされている状況は一刻も早く変わるべきだと思わずにはられません。

◇ ワクチン・ギャップは解消されたという声もあります。今後の課題は何でしょうか？

ワクチンで防げる感染症に対する「品揃え」と言う意味ではギャップは埋まったかもしれませんが、しかし、例えば混合ワクチンや渡航ワクチンなどは、ギャップが完全になくなったわけではありません。

日本における課題に関して言うと、ワクチンは自給すべきという強固な考えがあるように見えます。この強過ぎる観念のため、ワクチンの自給を達成することが目的となっているように見え、それが様々な問題の根幹にあるように感じます。本来の目的である、深刻な感染症に対して日本国民を守るという考えに立ち返るべきです。自給にこだわるあまり供給不安に陥り、国民に必要なワクチンが行き渡らないとすれば、それは本末転倒と言わざるを得ません。

◇ 日本が魅力的なワクチン市場であるために、重視・改善すべき点はなんですか？

繰り返しますが、我々ワクチンメーカーの目標は日本国民を深刻な感染症から守るための貢献をすることです。そのためには高品質で、安全かつ有効なワクチンを簡単かつあまねく日本国民に入手可能な状態にするということです。接種するための来院回数を減らすという利便性の向上も含まれます。そのような「魅力的な環境」を日本において構築することが、優先事項であるべきです。そのような環境が整って初めて「魅力的な市場」と見なすことができます。

さて、そのような環境を構築するためにすべきことの一つは、重要なワクチンを定期接種化して、接種率を上げることだと思います。しかし、少なくとも私は、ワクチンを定期接種化するための現在のプロセスがあまり効率的かつ客観的でないと考えています。定期接種化すべきか否かの判断は厳格な科学的根拠に基づき、納得のいく説明によってなされるべきです。また、国民がその恩恵を早く受けられるよう、他の先進諸国のようにそれなりのスピード感を持って行われるべきです。

あと、安定供給は最重要課題だと思います。今まで、自然災害や製造上の技術的・薬事的問題により、ワクチンの安定供給が妨げられる事例をいくつも見てきました。日本は国内において有数のワクチン製造業者が国内各地に工場を持っており、リスクがある程度分散されていると言う意味では、恵まれています。しかし、それでも供給が妨げられることがあり、そのような事例を極力減らすことが望ましいというのは皆さん共通の考えだと思います。こういう局面では国外メーカーの協力が生きてくるでしょう。例えば、ワクチン供給元を国内外の複数の製造業者に分散することによって、日本において供給が妨げられる事態が限りなく少なくなるはずですが。

さらに、生物学的製剤基準に基づいた品質管理・保証制度と製造業者及び規制当局に課せられている重複した品質試験に改善の余地があると思います。現行の制度は他国と比べ、革新的なワクチンを開発することを大変難しくしており、またワクチンを市場に出荷する際にも無駄な時間がかかっています。これは業界団体としてワクチンの規制に関する中心的課題の一つだと捉えています。以前からこれについては状況を改善できるよう努力していますが、なかなか進みません。これからも努力は続けるつもりです。

◇ 世界のワクチン市場の中で日本はどのように位置づけられているのでしょうか？

EFPIA Japan 会員会社にとって日本は、その規模、ワクチンニーズ、研究開発力及び健康に対する意識、どれをとっても、重要な国であり続けると思います。ただ、我々はもっと国民のワクチンに対する知識や意識を高め、言い換えると国民にとっての「ワクチンの価値」を理解してもらう必要があると思います。これによって人々はいっしょに健康的で活動的な人生を歩むことができるようになります。これはすべての年齢層に対していえます。ワクチンは子供のためのものと思われがちですが、実は成人や高齢者も含め全ての年齢層が対象です。この考えを広めるのは業界団体のミッションとして最重要です。また、我々は日本政府を含む多くの関係者の方々と、ワクチンの薬事的環境を改善するため、今後も共に汗をかく必要があります。



◇ 最後に今後のワクチン産業の展望について、ご意見をお聞かせください。

今後数十年にわたってワクチンの果たす役割は一層重要になると思います。過去数年の間に世界各国でいわゆる新興・再興感染症と呼ばれるものの脅威がありました。新型インフルエンザ、特に鳥インフルエンザは以前からある例ですが、日本は将来の鳥インフルエンザ大流行に備えプレパンデミックワクチンの国家備蓄を行っており、抗インフルエンザ薬の備蓄と並んで国民の安心を高めています。

一方、最近の新興・再興感染症の例では、デング熱、エボラ出血熱、中東呼吸器症候群、ジカ熱など枚挙に暇がありません。このような新興感染症の脅威において直面している問題は、常に後手に回った対応をしていることです。今後はもっと先見的・効果的な対応が必要

であり、CEPI という国際的なイニシアティブはひとつの解決策となり得ると思います。CEPI とは Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (感染症流行対策イノベーション連合) の略ですが、その目的は、このような突発的で深刻な新興感染症に対して事前に備える取り組みです。幸いにも日本はこの取り組みの初期の段階からノルウェー政府やドイツ政府と協力し、その後は様々な団体が協力して、有効なワクチンを今までにないスピードで開発・製造し、感染症の渦中にある人々に対し迅速に届けうる方法論を確立しようとしています。私はこの CEPI の成果に対して大きな期待を寄せており、日本がこれに協力していることは素晴らしいと思います。

ワクチンのもう一つの重要な側面は、様々な薬剤耐性菌 (antimicrobial resistance) いわゆる AMR への対応です。2016年の伊勢志摩サミットでも AMR は医療上の喫緊の課題として取り上げられており、我々は迅速に対応する必要があります。これら耐性菌は、我々の最も強力な感染症対策のツールの一つである抗生物質を凌駕しようとしており、人類の医療戦略に対する重大な脅威だと認識すべきです。このような状況下で、ワクチンは AMR に対して補完的な役割を担うと考えられます。例えば、もしインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンがもっと使われるようになれば、これらの感染症を予防できた分は抗生物質を処方する必要がなくなります。また薬剤耐性で問題となっている黄色ブドウ球菌やデフィシル菌のような感染症に対するワクチンも開発が始まっています。

以上、ワクチンは様々な局面で有用なツールであり、その開発はスムーズに行われなくてはなりません。薬事規制と感染症の両方がグローバル化している時代に、ベストなワクチンの導入・開発と予防接種制度の「ベスト・プラクティス」を導入するという意味で、国外の規制当局や製造業者との協力は不可欠です。EFPIA Japan は今後も日本の規制当局や業界団体と一緒に改善の方向を模索して行きたいと思います。これを日本で成し遂げるまで#WeWontRest*です！

*EFPIA ツイートの合言葉(ハッシュタグ)「立ち止まることはありません」

参考資料

- 1 厚生労働省:ワクチン産業ビジョン p.15(2007)
- 2 2013年6月25日 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会資料 1-1 p13-16より作表
- 3 厚生労働省:ワクチン産業ビジョン p.8(2007)
- 4 全文はこちらを参照:www.efpia.jp/link/vaccine_gap_final_Jmar08.pdf
- 5 2009年12月25日 第1回厚生科学審議会 感染症分科会 予防接種部会 議事録
- 6 2010年2月19日 厚生科学審議会 感染症分科会 予防接種部会「予防接種制度の見直しについて(第一次提言)」
- 7 2010年11月26日 健発 1126 第10号、薬食発 1126 第3号 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について
- 8 2012年5月23日 厚生科学審議会 感染症分科会 予防接種部会「予防接種制度の見直しについて(第二次提言)」
- 9 国立感染症研究所 病原微生物検出情報 2013年7月号 Vol. 34 pp197-199の図を一部改変(使用許諾取得済み)
- 10 例:朝日新聞ウィークリー AERA 2007年7月2日号 p71「北朝鮮並みの予防接種行政」
- 11 サノフィ株式会社 社内資料
- 12 2009年8月20日 医薬品医療機器総合機構 審査報告書(サーバリックス) p5
- 13 日本ワクチン産業協会 ワクチンの基礎 2015 p79
- 14 2017年11月29日 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 資料9 p23及び資料10 p12より推計
- 15 2016年5月23日 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 参考資料1 p6
- 16 2016年5月23日 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 参考資料2 p3
- 17 2009年10月2日 厚生労働省「新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの接種について」pp5-6
- 18 2010年1月15日 厚生労働省 新型インフルエンザ対策推進本部「新型インフルエンザワクチン接種に係る輸入ワクチンの特例承認及び健康成人への接種開始について」参考資料
- 19 伊藤澄信ら Pharma Medica Vol.31(4) 2013
- 20 2016年6月22日 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料1-2 p9
- 21 2016年6月22日 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料1-2 p21
- 22 2016年6月22日 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会 資料1-3 p11
- 23 2010年7月7日 国立感染症研究所 ポリオワクチンに関するファクトシート p5
- 24 2010年7月7日 国立感染症研究所 ポリオワクチンに関するファクトシート p4
- 25 2017年5月2日 ポリオウイルスの国際的拡大に関する国際保健規則(IHR)緊急委員会第13回会議でのWHO声明
- 26 2015年6月26日 厚生労働省 国際薬事規制調和戦略 ～ レギュラトリーサイエンス イニシアティブ ～
- 27 2016年9月 世界保健機構(WHO) 定期接種が推奨されるワクチンリスト recommendations for routine immunization - summary tables
http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
- 28 在日欧州(連合)商工会議所:日本の商環境に関するEBC報告書 2016 p54
- 29 2017年2月12日 日本経済新聞 p17 「予防接種、多い注射回数 多種混合の認可が遅れ」
http://style.nikkei.com/article/DGXXKZO12770620Q7A210C1TZZT001?channel=DF140920160921&n_cid=LMNST011
- 30 2015年5月13日 厚生科学審議会 予防接種基本方針部会 資料3
- 31 2015年12月25日 厚生労働省「ワクチン・血液製剤産業タスクフォース設置要綱」
- 32 2016年10月18日 ワクチン・血液製剤産業タスクフォース 顧問からの提言

企画・制作 欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)
バイオリジクス委員会 ワクチン部会

事務局 〒100-0005
東京都千代田区丸の内 2-1-1 明治安田生命ビル
(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社内)

制作年月日 2018年1月6日