

KGRIミニシンポジウム

～冬期感染症対策について～

「日本におけるワクチン産業」

2019年12月13日(金)

バイオシュート株式会社
横手公幸

1



2

2019/20シーズンのインフルエンザワクチンの供給にかかる評価と対応

今シーズンのインフルエンザワクチンの供給について

- 今シーズンのインフルエンザワクチンの見込み供給量（約2,951万本）は、平成28年度以降、最も多い供給量であり、近年の使用量等から、ワクチンを適切に使用すれば、不足は生じない状況と考えられるのではないか。

今シーズンを含む今後の対応（案）

- インフルエンザワクチンの効率的な使用と安定供給を推進するため、昨シーズンと同様に、
 - ① 13歳以上の方は原則1回注射としていただくこと
 - ② 必要量に見合う量のワクチンを購入いただくことなどについて医療機関に要請する等の取り組みを継続することとしてはどうか。

（参考）昨シーズンの対応の概要

- インフルエンザワクチンの効率的な使用と安定供給を推進するため、今後の対応として、2017/18シーズンの対応と同様に、
 - ① 13歳以上の方は原則1回注射としていただくこと
 - ② 必要量に見合う量のワクチンを購入いただくことなどについて医療機関に要請する等の取り組みを継続することとした。

2019年8月7日：第21回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・流通部会資料より

3

ワクチンの誕生



ジェンナー 種痘像
(ジェノア博物館)
最初の天然痘予防接種
1796年
Vaccine
Vacca(雌牛)
ine(薬剤)
パスツールによる命名

4

ワクチンとは

免疫が脆弱または未成熟な人、及び
特定の免疫を有しない人に対して、感
染症の予防または治療を目的として
投与され、免疫を賦活させるもの(私見)

- ・ 抗癌ワクチン等は意味が異なる。

5

Public Healthとワクチン

保健衛生（Public Health）は、地域性（自給の必要性）の高さについて、国の果たすべき役割と重なります。およそ国のような地域共同体の最も基本的かつ必須の役割の一つは、その地域共同体における人々の生活や活動の源泉である保健衛生（Public Health）の維持・向上を図ることにあります。

がん、糖尿病、高血圧症等多くの疾病は、個体における「正常な生命活動の内的破綻」が原因であり、地域を問わず、グローバルな課題として医薬品の開発・製造・供給が行われます。

一方ワクチンは、人や動物に無差別に襲いかかり、その健康を脅かす「病原微生物等のような外的脅威」による感染症流行等から共同体をいかに防御するかに端を発しています。「外的脅威」は必然的に地域特有であることが多く、ワクチンや抗毒素等を防御手段として地域共同体が自ら守る責務があります。

6

6

関連法律

- － 種痘法(法律35号):明治42年(1909年)
- － 予防接種法:昭和23年(1948年)
 - ・ 予防接種施行令(政令197):(1948年)
 - ・ 予防接種法施行規則(厚生省令36):(1948年)
 - ・ 予防接種法実施規則(厚生省令27):(1958年)
 - ・ 結核予防法

2017年3月18日

7

予防接種とは

- － 予防接種法:昭和23年(1948年)
 - ・ 第一条(目的):
伝染のおそれがある疾病の発生及びまん延を予防するために公衆衛生の見地から予防接種の実施その他必要な措置を講ずることにより、国民の健康の保持に寄与するとともに、予防接種による健康被害の迅速な救済を図ること
- － 集団(社会)防衛
 - ・ 人が感染してそれによって自ら感染源となることを防ぐ
 - ・ 伝染病
 - ・ 天然痘、インフルエンザ、百日咳
- － 個人防衛
 - ・ 疾病の悪性と対処法として予防が最も効果がある
 - ・ 伝染性がない
 - ・ 日本脳炎、破傷風、ジフテリア

2017年3月18日

8

予防接種体制

－ 予防接種の意義づけ

- ・ 強制接種
- ・ 勧奨接種（日本脳炎、MR、DPT/IPV等）
- ・ 定期接種（HPV等）
- ・ 臨時接種（天然痘）

－ 予防接種対策の対象疾患

- ・ 集団（社会）防疫（インフルエンザ、麻しん、百日咳等）
- ・ 個人防疫（日本脳炎、B型肝炎等）

－ 費用負担

－ 予防接種の副反応と補償

2017年3月18日

9

予防接種の法体系

通常時に行う予防接種

A類疾病の定期接種

（麻しん、ポリオ等）

人から人に伝染することから、又はかかった場合の病状の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることから、その発生とまん延を予防することを目的とする

【努力義務】あり
【勧奨】あり

【実費徴収】
可能

B類疾病の定期接種

（インフルエンザ等）

個人の発病又はその重症化を防止し、併せてそのまん延予防に資することを目的とする

【努力義務】なし
【勧奨】なし

【実費徴収】
可能

まん延防止に比重

個人の重症化防止に比重

臨時に行う予防接種

従来の臨時接種

痘そう、H5N1インフルエンザ^(※)を想定

（※）新型インフルエンザ等対策特別措置法の規定に基づき実施

【努力義務】あり
【勧奨】あり

【実費徴収】
不可

新たな臨時接種

平成23年7月予防接種法等の改正により新設

「新型インフルエンザ（A/H1N1）」と同等の新たな「感染力は強いが、病原性の高い新型インフルエンザ」に対応

【努力義務】なし
【勧奨】あり

【実費徴収】
可能

社会経済機能に与える影響 緊急性、病原性

2019年11月8日：第35回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資料より

10

定期接種の対象疾患、対象者

	対象疾患	対象者（接種時期）※1	標準的接種期間※2
A 類 疾 病	H i b 感染症	生後2月から生後60月に至るまで	初回接種：生後2月から生後7月に至るまでに開始（3回） 追加接種：初回接種終了後7月から13月までの間隔をおく（1回）
	小児の肺炎球菌感染症	生後2月から生後60月に至るまで	初回接種：生後2月から7月に至るまでに開始（3回） 追加接種：初回接種終了後60日以上の間隔をおいて生後12月から生後15月に至るまで（1回）
	B型肝炎<政令>	1歳に至るまで	生後2月に達した時から生後9月に至るまでの期間（3回）
	ジフテリア・百日せき・急性灰白髄炎（ポリオ）・破傷風	第1期：生後3月から生後90月に至るまで 第2期：11歳以上13歳未満（第2期はジフテリア・破傷風のみ）	第1期初回：生後3月に達した時から生後12月に達するまでの期間（3回） 第1期追加：第1期初回接種終了後12月から18月までの間隔をおく（1回） 第2期：11歳に達した時から12歳に達するまでの期間（1回）
	結核（BCG）	1歳に至るまで	生後5月に達した時から生後8月に達するまでの期間（1回）
	麻疹・風しん※3	第1期：生後12月から生後24月に至るまで 第2期：5歳以上7歳未満のうち、就学前1年	第1期：生後12月から生後24月に至るまで（1回） 第2期：5歳以上7歳未満のうち、就学前1年（1回）
	水痘<政令>	生後12月から生後36月に至るまで	1回目：生後12月から生後15月に達するまで 2回目：1回目の注射終了後6月から12月の間隔をおく
	日本脳炎※4	第1期：生後6月から生後90月に至るまで 第2期：9歳以上13歳未満	第1期初回：3歳に達した時から4歳に達するまでの期間（2回） 第1期追加：4歳に達した時から5歳に達するまでの期間（1回） 第2期：9歳に達した時から10歳に達するまでの期間（1回）
	ヒトパピローマウイルス感染症	12歳となる日の属する年度の初日から16歳となる日の属する年度の末日まで	13歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末日までの間（3回）
	インフルエンザ	①65歳以上の者 ②60歳から65歳未満の慢性高度心・腎・呼吸器機能不全者等	
B 類 疾 病	高齢者の肺炎球菌感染症<政令>※3	①65歳の者 ②60歳から65歳未満の慢性高度慢性高度心・腎・呼吸器機能不全者等	

※1 長期にわたり療養を必要とする状態にかかったこと等によりやむを得ず接種機会を逃した者は、快復時から2年間（高齢者の肺炎球菌感染症のみ1年間、一部上限年齢あり）は定期接種の対象。

※2 接種回数とは、標準的接種期間に接種を行った場合のもの。

※3 風しんは令和3年度までの間、高齢者の肺炎球菌感染症は令和5年度までの間、対象者を拡大する経過措置を設けている。

※4 日本脳炎については、平成27年度～平成28年度生まれの者（標準的接種の申し控えにより接種機会を逃した者）は、20歳になるまで定期接種の対象。

2019年11月8日：第35回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資料より

11

予防接種に関する基本的な計画

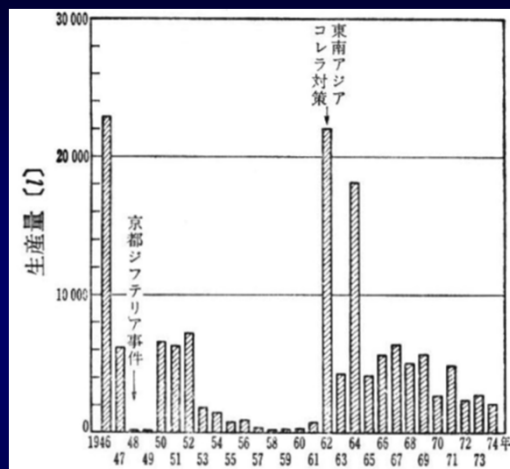
厚生労働省告示第百二十一号：平成26年3月28日付

第五一四 ワクチンの生産体制及び流通体制

ワクチンの生産体制については、危機管理の観点から、国は、パンデミックが発生し世界的に供給が不足するおそれがあるワクチンを国内で製造できる生産体制を整備する必要がある。

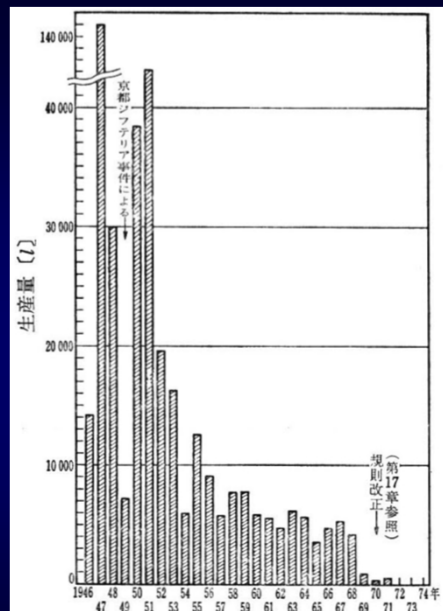
その他のワクチンについても、危機管理の観点から、国内で製造できる生産体制を確保する必要があるものの、費用対効果の観点から、基本的には国内外問わずより良いワクチンがより低価格で供給されることが望ましい。また、安定供給及び価格競争の観点から同種のワクチンが複数のワクチン製造販売業者により供給されることが望ましい。

12



コレラワクチンの生産量の推移
2017年3月18日
日本のワクチン第2版より参照

15



腸チフス・パラチフスワクチンの生産量の推移
2017年3月18日
日本のワクチン第2版より参照

16

Vaccines/the manufacturers in Japan

Product	Kiata	Takada	Kaketsuken	Biken	Denka	Japan BCG	MSD	SP	Pfizer	GSK
Influenza	A		A	A	A					
Japanese encephalitis (JE)			A	A						
Rabies			A							
HB			A				B			
HA			A							
DPT	A	A	A	A						
DPT/IPV	A	A	A	A						
TT	A	A	A	A	A					
Live polio				A						
MR		A		A						
Chickenpox				A						
BCG						A				
Smallpox			A							
gas gangrene antitoxin			A							
botulinus antitoxin			A							
diphtheria antitoxin			A							
Antivenenum Agkistrodon halys equinum			A							
Antivenenum Trimeresurus flavoviridis equinum			A							
Pneumococcus							B		B(Haptavac)	
Hb								B		
HPV							B			B
Yellow fever vaccine								B		
Rota							B			B

A: domestic manuf.
B: import

国内生産
生産業者:8団体
製品:19品目(12)

Government
Purchase
Products

17

17

生物学的製剤基準収載ワクチン

改正:平成25年6月18日 厚生労働省告示 第205号

白:国内発 緑:海外発 赤:国内外発 黄:遺伝子組換え技術 青:生産中止

インフルエンザワクチン	破傷風トキソイド
インフルエンザHAワクチン	沈降破傷風トキソイド
沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)	沈降はぶトキソイド
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	沈降B型肝炎ワクチン
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	沈降B型肝炎ワクチン(huGK-14細胞由来)
ガスエソウマ抗毒素(ガスエソ抗毒素)	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)
乾燥ガスエソウマ抗毒素(乾燥ガスエソ抗毒素)	組換え沈降B型肝炎ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)
不活化狂犬病ワクチン	組換え沈降pre-S2抗原・HBs抗原含有B型肝炎ワクチン(酵母由来)
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	乾燥BCG膀胱ぼうこう内用(コンノート株)
コレラワクチン	乾燥BCG膀胱ぼうこう内用(日本株)
乾燥ジフテリアウマ抗毒素(乾燥ジフテリア抗毒素)	乾燥BCGワクチン
ジフテリアトキソイド	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウバ細胞由来)
沈降ジフテリアトキソイド	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
成人用沈降ジフテリアトキソイド	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
ジフテリア破傷風混合トキソイド	百日せきワクチン
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	沈降精製百日せきワクチン
乾燥弱毒生水痘ワクチン	百日せきジフテリア混合ワクチン
麻疹フスバラダス混合ワクチン	百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
精製ツベルクリン	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
痘そうワクチン(痘苗)	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン
乾燥痘そうワクチン(乾燥痘苗)	乾燥弱毒生風しんワクチン
細胞培養痘そうワクチン	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)
乾燥細胞培養痘そうワクチン	発しんチフスワクチン
日本脳炎ワクチン	経口生ポリオワクチン
乾燥日本脳炎ワクチン	乾燥弱毒生麻しんワクチン
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
肺炎球菌ワクチン	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	ワイル病状やみ混合ワクチン

18

各ワクチンの年間生産量と接種人数等

対象疾患	製造販売業者	年間生産量(2017年)	定期接種実施者数(接種率)
ジフテリア・百日せき・急性灰白髄炎(ポリオ)・破傷風	第一三共、KMB、阪大微研	約1,500L(セービン株) 約820L(ソークワクチン) (約1116万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1~3回 約95~96万人(98%) 追加 約100万人(101%)
麻疹・風しん	第一三共、武田薬品、阪大微研	約250万人分(約125万人相当※) ※ 1人2回として換算	1期、2期 約96~99万人(93~96%)
日本脳炎	KMB、阪大微研	約490万人分(約122万人相当※) ※ 1人4回として換算	1期初回(1回) 約120万人(122%) 1期初回(2回) 約120万人(120%) 1期追加 約110万人(111%) 2期 約100万人(93%)
結核(BCG)	日本BCG	約180L(約120万人分相当※) ※ 1回0.15mL、1人1回として換算	約97万人(101%)
Hib感染症	サノフィ	約1,600L(約80万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1~3回 約94~95万人(98~99%) 追加 約97万人(97%)
小児の肺炎球菌感染症	ファイザー	約2,000L(約100万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人4回として換算	1~3回 約94~95万人(98~99%) 追加 約96万人(97%)
ヒトパピローマウイルス感染症	MSD、GSK	約4L(2価)、約120L(4価) (約8万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人3回として換算	1~3回 約2~3千人(0.3~1%)
痘そう	省略	省略	省略
水痘	阪大微研	約260万人分(約130万人相当※) ※ 1人2回として換算	1回、2回 約88~97万人(90~98%)
B型肝炎	KMB、MSD	約1,500L(約200万人相当※) ※ 1回0.25mL、1人3回として換算	1~3回 約94~96万人(98~100%)

対象疾患	製造販売業者	年間生産量(2017年)	定期接種実施者数(接種率)
インフルエンザ	第一三共、KMB、阪大微研、デンカ生研	約26,000L(約5,200万回相当※) ※ 1回0.5mLとして換算	約1,700万人(49%) (定期接種の対象は高齢者に限る)
高齢者の肺炎球菌感染症	MSD	約2,000L(約400万人相当※) ※ 1回0.5mL、1人1回として換算	約270万人(33%) (定期接種の対象は高齢者に限る)

2019年11月8日：第35回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資料より

19

安定供給にかかる海外の事例 その1

ヨーロッパにおいても、ワクチンの安定供給にかかる課題は存在する。

WHO European Region: Vaccine supply disruptions – 2015

- + Supply shortage questionnaire (Sept)
 - + Responding MS -33
 - + Vaccine shortages - 22
- + + Others known.... (min 6MS)
- + + ETAGE (1 Oct-2015)
 - + ...“Continuing efforts should be made to strengthen capacity for vaccine supply planning and procurement in the Region, and all countries should be encouraged to review their vaccine supply interruption contingency plans”.



Vaccine supply disruptions in
28 / 53 Member States

Source: WHO Europe supply shortage survey, Sep 2015



World Health Organization
Europe

Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)
Geneva, Switzerland, 12-14 April 2016

【出典】 https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_Benes_shortages_SAGE_Apr2016.pdf

2019年11月8日：第35回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資料より

20

安定供給にかかる海外の事例 その2

米国においても、ワクチンの安定供給にかかる課題は存在する。

The screenshot shows the CDC website's 'Current Vaccine Shortages & Delays' page. It includes a sidebar with navigation links like 'Immunization Schedules', 'ACIP Recommendations', and 'Vaccine Shortages'. The main content area features a 'Chart of Vaccines* in Delay or Shortage' and a table titled 'National Vaccine Supply Shortages'.

Vaccine	Shortage	Temporary Change From Routine Recommendation
Diphtheria, Tetanus, & Pertussis (DTaP and Tdap)	No	
Adenovirus influenza type B (Hib)	No	
Hepatitis A	See note 1	
Hepatitis B	See note 1	2019 Pediatric Hepatitis B Vaccine Supply Update and Guidance Table (3 pages)
Human Papillomavirus (HPV)	No	
Inactivated Polio (IPV)	No	

On the right, a section titled 'Why are there vaccine shortages?' explains that in the United States, shortages of many vaccines in the recommended childhood immunization schedule occurred in the past. Some shortages were widespread while others were localized. Reasons for these shortages were multi-factorial and included companies leaving the vaccine market, manufacturing or production problems, and insufficient stockpiles. Consequently, some shortages were only specific to one manufacturer. Shortages of several of these vaccines necessitated temporary changes in recommendations for their use. During that period, summary information about the shortages including projected duration and recommendations for temporary changes in the childhood immunization schedule were provided.

【出典】 <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/clinical-resources/shortages.html>

2019年11月8日：第35回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資料より

21

ウイルスワクチン

➤生ワクチン

痘そうワクチン(痘苗)
経口生ポリオワクチン
乾燥弱毒生風しんワクチン
乾燥弱毒生麻疹ワクチン
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
乾燥弱毒水痘ワクチン

➤不活化ワクチン

インフルエンザワクチン
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン
不活化狂犬病ワクチン
日本脳炎ワクチン
沈降B型肝炎ワクチン
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン

22

ウイルスワクチンの細胞培養

➤動物個体培養

孵化鶏卵、乳のみマウス、
成熟マウス、ウシ、ヒツジ

➤細胞培養／組織培養

初代細胞

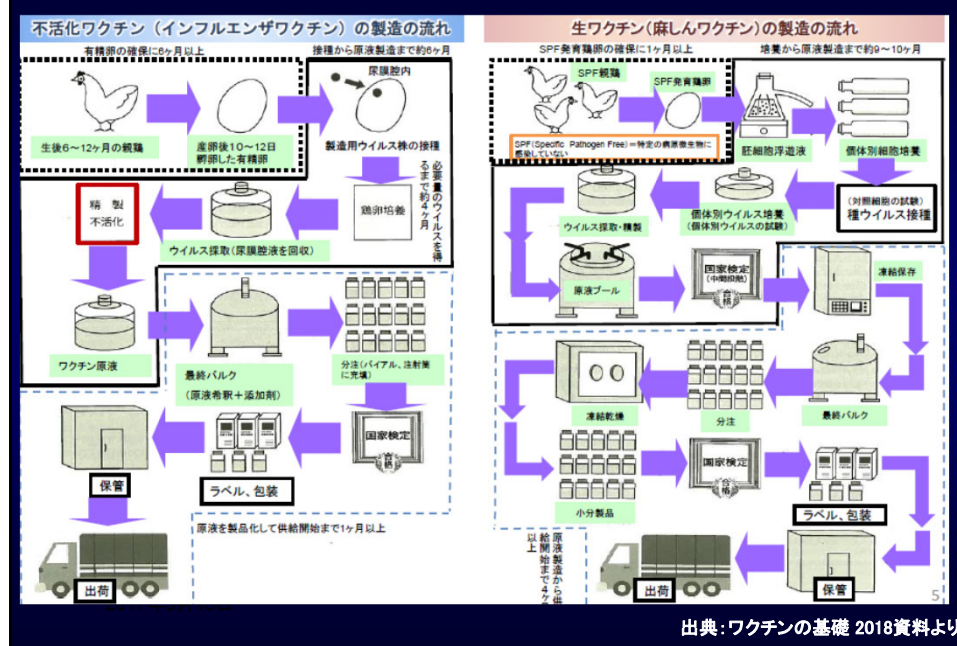
ニトリ胚細胞、ウサギ腎細胞、アフリカミドリザル腎細胞

継代細胞・株化細胞

MRC-5、GL37、Vero、CHO、huGK-14、
イラクサギンウワバ由来細胞

23

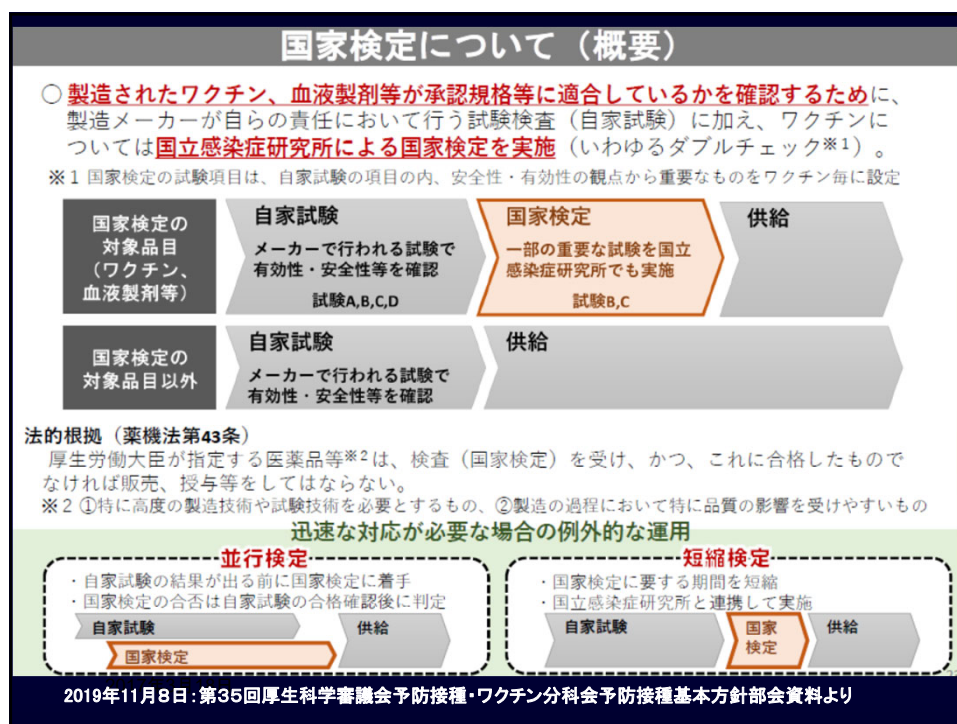
ワクチンの製造の流れ



24

他の医薬品との生産システムの違い					
	有効成分	製造方法		品質試験	Life Time
		上流工程	下流工程		
化学医薬品	MW: 数K 純度: 単一	合成、発酵	再結晶 工程数: 2-5	理化学分析 ガスクロ	5年
バイオテク医薬品	分子量: 20K ~ 十数万 純度: 95%以上	継代細胞培養	クロマト 膜濾過 工程数: 10- 20	In vitro試験 ELISA レセプター 活性	7-10年
生物学的製剤 (ワクチン)	分子量: 数100 ~ 数K万 純度: 10 ~ 90%	動物個体培養 初代細胞培養 継代細胞培養 細菌培養	沈殿 クロマト 遠心 不活化 工程数: 20- 50	In vivo試験 免疫原性 感染防御 感染価 不活化確認 中和抗体	15-20年

25



26

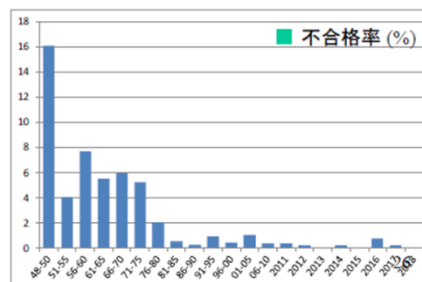
国家検定（ワクチン類*）の不合格数・不合格率

年	不合格数*/受理 件数	不合格率 (%)
1948 - 1950	2,605/16,204	16.08
1951 - 1955	448/11,107	4.03
1956 - 1960	422/5,513	7.65
1961 - 1965	253/4,586	5.52
1966 - 1970	276/4,652	5.93
1971 - 1975	171/3,273	5.22
1976 - 1980	45/2,218	2.03
1981 - 1985	10/1,906	0.52
1986 - 1990	5/2,020	0.25
1991 - 1995	25/2,645	0.94
1996 - 2000	8/1,806	0.44
2001 - 2005	15/1,445	1.04
2006 - 2010	7/1,850	0.38

*血液製剤は含まない

□ SLP審査 + 試験
○ SLP審査不合格の件数

年	不合格数*/受理 件数	不合格率 (%)
2011	2/529	0.37
2012	1/520	0.19
2013	0/468	0.00
2014	1/457	0.21
2015	0/435	0.00
2016	3/393	0.76
2017	1/431	0.23
2018	0/418	0.00



2019年11月8日：第35回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資料より

27

欧米のワクチンの調達状況

アメリカの例

- アメリカでは、全ての国民をカバーする公的な予防接種プログラムは存在しないが、両親等に経済的な余裕がない子ども（メディケイドの対象者、無保険者等）が、ACIPが推奨するワクチンを無料で受けられるVaccines For Childrenというプログラムが存在する。
- そのプログラムでは、米疾病予防管理センター（CDC）がワクチンを割引価格で購入し、各州の保険当局や公的医療機関に分配している。

【出典、参考】

1. About VFC
(<https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/about/index.html>)

イギリスの例

- イギリスでは、定期接種の費用を税金でカバーしている。
- 定期接種プログラムに関しては、イングランド公衆衛生庁（Public Health England）がワクチンを購入し、国営医療サービス（NHS）内の医療機関へ供給している。
- イギリス保健省において、ワクチンが満たすべき有効性、安全性、入手可能性及び価格を設定し、ワクチン契約の入札を呼びかけている。

【出典、参考】

1. 英国外務省からの聞き取り
2. The Organization and Delivery of Vaccination Services in the European Union (World Health Organization 2018 (acting as the host organization for, and secretariat of, the European Observatory on Health Systems and Policies))

ドイツの例

- ドイツでは、健康保険で定期接種の費用をカバーしている。
- 2017年に、健康保険がワクチンメーカーと排他的な割引契約を結ぶことを可能にした法律の条項を廃止。
- ⇒ ワクチンの製造工程は複雑で、メーカー数は限られているので、全ての供給元のワクチンを保険の対象にする。
- <理由>
特定のワクチンメーカーとの排他的な契約により、ワクチンの安定供給に支障が生じたため。

【出典、参考】

1. Pressemitteilung 10. März 2017
Ausschreibung von Impfstoffen beendet
2. The Organization and Delivery of Vaccination Services in the European Union (World Health Organization 2018 (acting as the host organization for, and secretariat of, the European Observatory on Health Systems and Policies))

2019年11月8日：第35回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資料より

28

ワクチンの基本的な特徴について

特徴 その1 ワクチンの有効期間が短い

理由 タンパク質を主成分とする製剤なので、長時間が経過すると変性、凝集等をする。
⇒ 結果的に過剰に生産した場合、残された有効期間が短いため、廃棄リスクが高くなる。

特徴 その2 製造に長時間を要する

理由① ワクチンの製造工程には、有精卵や細胞等の中でウイルスを培養する等の工程の他に、培養した菌やウイルスを精製・不活化する等の複雑な工程があり、製造自体に長期間を要する。

理由② 無毒化や不活化が適切にできているか、想定どおり抗体が獲得されるか等をロット毎に確認する必要があるため、動物を用いた試験を製造中に実施している。

動物 試験	有効性 安全性	品質 (製造ロット毎)
ワクチン	必要	必要
錠剤	必要	不要

バイオセーフティへの
配慮も必要



理由③ 出荷前に国家検定による品質のダブルチェックを受ける必要。

特徴 その3 不足した場合の代替措置が困難

(例) セファゾリン(抗菌薬)の供給低下の経緯

2018年末頃	セファゾリンの後発医薬品を製造販売する一つのメーカーである日医工において、海外企業から輸入しているセファゾリン原薬に異物混入が認められ、原薬出発物質の製造停止等が重なり、セファゾリンの生産に支障が生じた。
2019年2月	日医工から採用全医療機関に対し供給停止の案内を開始
2019年3月	厚生労働省からセファゾリン代替薬リストを周知

ワクチンでは『代替』の方法がない

2019年11月8日：第35回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資料より

29

参考：米国におけるワクチンの供給不足の原因分析と安定供給のための提言

- 2000～2003年にワクチンで予防可能な11疾患の内、8疾患のワクチンで供給不足が発生
- 2002・2003年にGeneral Accounting Office (GAO)及びNational Vaccine Advisory Committee(NVAC) が供給不足問題の分析結果と安定供給確保のための提言を発表

	GAO(2002年)	NVAC(2003年)
供給不足の 背景にある 主な要因	- 製造上の問題の発生 - メーカーの製造からの撤退 - 新たな推奨ワクチンの需要増加 - 複雑で長期間を要する製造 - ワクチンメーカーの少なさ - 開発、審査に要する期間の長さ	- 治療薬に対するワクチンの価格の低さ - ワクチンの開発、承認、製造、流通の複雑さとコストの高さ - 製造設備への継続的な投資の欠如 - 関係者間でのコミュニケーションの障害（財産権、機密性） - ワクチンメーカー数の少なさ
安定供給 確保のため の主な提言	- 備蓄の拡大、運用方法の改善 - ワクチンの承認審査の迅速化	- 備蓄の拡大、総合計画の策定 - 関係者のコミュニケーションの強化（政府・メーカー、パブリック） - 規制要件、プロセスの国際調和、合理化 - メーカーへの経済的インセンティブの増加 - 政府所有・操業の施設の見直し（民間企業の撤退、イノベーション、新製品導入停滞の懸念） - 訴訟リスクへの対処の強化

NVAC Strengthening the Supply of Routinely Recommended Vaccines in the US. JAMA 2003; 290:23 pp. 3122-8. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?volume=290&issue=23&page=3122>
U.S. Government Accountability Office. (2002, Sep). Childhood Vaccines: Ensuring an Adequate Supply Poses Continuing Challenges. (Publication No. GAO-02-987). Available at: <http://www.gao.gov/products/GAO-02-987>

2019年11月8日：第35回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資料より

30

予防接種に関する基本的な計画

厚生労働省告示第百二十一号：平成26年3月28日付

第五-三 研究開発を促進するための関係者による環境作り

ワクチンの研究開発には、基礎研究から臨床研究まで幅広い知見が必要とされるものであり、国の関係機関、関係団体及びワクチン製造販売業者との間において十分かつ適切な連携が図られることが重要である。国立感染症研究所においては、ワクチン候補株の開発を始めとする基礎研究から臨床研究への橋渡し等を実施するとともに、新しい品質管理手法の開発と確立を行っているところである。また、独立行政法人医薬基盤研究所においても、新規ワクチンの創出に必要な基盤技術の研究開発を行っている。さらに、関係機関との連携の下、国内の有望な基礎研究の成果を革新的新薬の創出につなげるための取組が実施されている。今後もこれらの研究開発を促進するための取組が継続されることが期待される。国は、以下の事項について、引き続き検討する必要がある。

(1) ワクチンの需給の見通しに関する情報提供

(2) 感染症対策の目標設定

ワクチン製造販売業者が感染症に対する新たなワクチンの研究開発に着手するか否かの重要な判断材料となるため、国は、特定の感染症について目標を設定し、排除・撲滅を計画的に推進する必要がある。

(3) 感染症の疫学情報の整備

(4) 小児の治験を実施する環境の整備

予防接種の対象者には小児が多いため、国は、小児の被験者の確保等、治験が円滑に実施できる体制を整備するよう努める必要がある。

(5) ワクチンの基礎研究並びに実用化に向けた支援及び産学官の協力

新たなワクチンを開発するためには、基礎研究に対する支援及び基礎研究の成果を企業の臨床開発研究へと橋渡しすることが重要である。また、ワクチンの実用化を円滑に行えるよう、大学、企業、研究機関等の共同研究を推進する必要がある。

31

厚生労働省：ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会

順位	分類	ワクチン	国内の優先度 (5点)平均	疾病負荷
1	混合ワクチン	MMR/MMRV/MRV	5.00	-
2	混合ワクチン	DPT-IPV-HBV-Hib/DPT-IPV-Hib /DPT-IPV-HBV	4.83	-
3	その他	インフルエンザ(経鼻)	3.83	◎
4	その他	帯状疱疹ワクチン	3.83	◎
5	渡航者ワクチン	A-B型肝炎混合ワクチン	3.67	-
6	その他	髄膜炎菌ワクチン	3.00	△
7	渡航者ワクチン	腸チフスワクチン	2.50	△
8	渡航者ワクチン	ダニ媒介性脳炎ワクチン	2.50	△
9	渡航者ワクチン	コレラワクチン	2.17	△

優先度を以下の基準で評価する。

・国内の必要性について、1点～5点の5段階で評価する。

・世界の必要性について、1点～3点の3段階で評価する。

・ワクチン開発の実現性について、-1点(開発が困難と考えられるもの)、0点(開発の実現性が不明なもの)、1点(開発の実現性が高いと考えられるもの)の3段階で評価する。

◎：患者又は死亡者が多くみられる

○：患者又は死亡者が一定程度みられる

△：患者又は死亡者の数は多くない

32

ワクチンの開発状況

分類		開発企業	開発状況
MRを含んだ混合ワクチン	MMRワクチン	第一三共/GSK KMB/Merck	第3相 承認申請中
	DPT-IPVワクチンを含んだ混合ワクチン	微研/田辺三菱 KMB	第3相 第3相
サノフィ		第3相	
第一三共		第3相	
経鼻投与ワクチンなど現行のワクチンよりも優れたインフルエンザワクチン		経鼻	第一三共/AZ 微研
	高用量	サノフィ	第1/2相
	不活化全粒子	KMB	第1/2相
RSVワクチン		Janssen	海外第2b相
		Pfizer	海外第2相
		GSK	海外第1相
ノロウイルスワクチン		武田	海外第2相

日本製薬工業資料より

33

ワクチン開発のパイプライン

Vaccines for Prevention

	Vaccines Presently Available		R&D Pipeline Vaccines	
Bacterial Diseases	Anthrax Cholera Diphtheria Haemophilus influenzae Type b (Hib) Meningococcus ¹ Pertussis	Pneumococcus ² Q Fever Salmonella typhi (Typhoid) Tetanus Tuberculosis (BCG)	Chlamydia Clostridium difficile Escherichia coli Helicobacter pylori Meningococcus B	Pseudomonas aeruginosa Salmonella ³ Shigella Staphylococcus Streptococcus A & B Tuberculosis ⁴ Yersinia pestis (Plague)
Viral Diseases	Cervical Cancer (HPV ⁵) Hepatitis A Hepatitis B Influenza H5N1 Influenza seasonal Herpes Zoster (Shingles) Japanese Encephalitis Measles Mumps	Poliomyelitis Rabies Rotavirus Rubella Smallpox Tick-Borne Encephalitis Varicella (Chicken Pox) Yellow Fever	Cytomegalovirus Dengue Ebola Epstein-Barr Virus Hepatitis C Hepatitis E Herpes simplex Human Immunodeficiency Virus (HIV)	Human Metapneumovirus Influenza universal Influenza H1N1v Influenza H7N1 Influenza H9N2 Parainfluenza Pneumococcus ⁶ Respiratory Syncytial Virus (RSV) SARS-Associated Coronavirus ⁷ West Nile Virus
Parasitic Diseases			Hookworm Leishmania (Leishmaniasis)	Plasmodium falciparum (Malaria)

¹A, C, Y, W135 and combinations, ²7-valent and polysaccharide, ³S. typhi, S. paratyphi, and S. enteritidis, ⁴Efforts are continuing in the development of a newer and more effective anti-tuberculosis vaccine, ⁵Human Papillomavirus

⁶10 valent, 13-valent, and ⁷Severe Acute Respiratory Syndrome

(IFPMA Inquiry - July 2009)

34

34

国際感染症対抗医薬品開発の支援

■国際感染症対抗医薬品の開発体制(官、学、産)の強化

- 新薬の臨床開発には膨大な時間と莫大な費用を要するため、企業単独ではリスクと負担が大きい。
- シードから基礎研究、開発までの一環した体制とその支援が必要。

■国際感染症対抗医薬品の開発促進、使用に関する法整備

- 非臨床試験から臨床研究の段階を経て最終的な新薬申請書提出まで一連の開発プロセスに当局が関与し、新薬審査の迅速化・合理化を推進する。
- 開発段階の医薬品の備蓄及び使用に関する基準(ガイドライン)の作成。

■国主導の基礎・臨床研究ネットワークの整備:

- 有効性・安全性に関する継続的な研究の維持。
- 特殊性及び緊急度を評価し、必要に応じて国が主導となり臨床研究ネットワークを構築し、臨床開発の迅速化を支援する。

35

35

日本における規制強化

- 生物原料基準
- 製造販売承認書の記載要求
- GMP情報の承認書への記載要求

2017年3月18日

36

生物学的製剤基準

生物学的製剤基準

平成 16 年 3 月 25 日	厚生労働省告示 第 155 号
改正 平成 17 年 7 月 25 日	厚生労働省告示 第 346 号
改正 平成 18 年 9 月 1 日	厚生労働省告示 第 479 号
改正 平成 18 年 10 月 12 日	厚生労働省告示 第 617 号
改正 平成 18 年 12 月 18 日	厚生労働省告示 第 655 号
改正 平成 19 年 1 月 26 日	厚生労働省告示 第 13 号
改正 平成 19 年 10 月 19 日	厚生労働省告示 第 341 号
改正 平成 20 年 3 月 25 日	厚生労働省告示 第 109 号
改正 平成 21 年 2 月 23 日	厚生労働省告示 第 35 号
改正 平成 21 年 3 月 31 日	厚生労働省告示 第 187 号
改正 平成 21 年 7 月 7 日	厚生労働省告示 第 253 号
改正 平成 21 年 10 月 16 日	厚生労働省告示 第 446 号
改正 平成 22 年 5 月 20 日	厚生労働省告示 第 166 号
改正 平成 22 年 7 月 1 日	厚生労働省告示 第 217 号
改正 平成 24 年 1 月 18 日	厚生労働省告示 第 15 号
改正 平成 24 年 3 月 2 日	厚生労働省告示 第 79 号
改正 平成 24 年 4 月 27 日	厚生労働省告示 第 346 号
改正 平成 24 年 7 月 24 日	厚生労働省告示 第 439 号
改正 平成 24 年 7 月 27 日	厚生労働省告示 第 467 号
改正 平成 25 年 6 月 18 日	厚生労働省告示 第 205 号
改正 平成 25 年 9 月 12 日	厚生労働省告示 第 294 号
改正 平成 25 年 9 月 17 日	厚生労働省告示 第 309 号
改正 平成 26 年 3 月 24 日	厚生労働省告示 第 102 号
改正 平成 26 年 7 月 4 日	厚生労働省告示 第 279 号

まえがき	1
通 則	7
医薬品各条	11
インフルエンザワクチン	11
インフルエンザmRNAワクチン	15
細菌培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)	19
改良インフルエンザワクチン (H5N1 株)	22
改良細菌培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)	25
乳濁細菌培養インフルエンザmRNAワクチン (H5N1 株)	28
乾燥細菌培養不活化mRNAワクチン	32
乾燥細菌培養不活化mRNAワクチン	35
ガスミソウワクチン (ガスミソウワクチン)	39
乾燥ガスミソウワクチン (乾燥ガスミソウワクチン)	42
乾燥細菌培養不活化mRNAワクチン	44
コレラワクチン	51
乾燥ジフテリアワクチン (乾燥ジフテリアワクチン)	54
ジフテリアトキソイド	56
改良ジフテリアトキソイド	59
成人用改良ジフテリアトキソイド	61
ジフテリア破傷風混合トキソイド	62
改良ジフテリア破傷風混合トキソイド	63
水痘ワクチン	65
乾燥細菌培養mRNAワクチン	69
4価細菌培養mRNAワクチン (ジフテリアトキソイド混合)	74
鶏タスマンワクチン (鶏タスマンワクチン)	77
乾燥ツベルクリン	79
乾燥ツベルクリン (乾燥)	83
乾燥ツベルクリン (乾燥)	86
乾燥細菌培養mRNAワクチン	88
乾燥細菌培養mRNAワクチン	92
日本脳炎ワクチン	94
乾燥日本脳炎ワクチン	97
乾燥細菌培養日本脳炎ワクチン	99
肺炎球菌ワクチン	102
改良肺炎球菌ワクチン (肺炎球菌ワクチン)	106
改良肺炎球菌ワクチン (肺炎球菌ワクチン)	111
乾燥肺炎球菌ワクチン (乾燥肺炎球菌ワクチン)	117
乾燥肺炎球菌トキソイド	120

生物学的製剤基準(通則)

22 医薬品各条の規定のうち、小分製品の試験は、通常、同一製造番号ごとに行う。ただし、21 項に該当する小分製品群については、製造工程のバリデーション及び適切な管理と品質試験検査に関する記録より恒常的にその品質が均一であり生物学的製剤基準に適合することが保証されている場合には、医薬品各条の小分試験を省略できる。

34 生物学的製剤基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規程以上の正確さと精密がある場合にはその方法を用いることができる。

35 生物学的な試験法の規定は、本質に影響し方細部について変更することができる。

承認申請書イメージ: 細胞培養(生産培養)

薬事法改正前のテキスト部分

続けて生産培地(培地3)を用いた生産培養を37℃で行う。生産培養においては、総細胞濃度 1×10^6 細胞/mL以上になった時点で、培養液を抜き取り、同量の生産培地を添加し、培養を継続する。

改正薬事法後のテキスト部分

種培養液を『1200 L』の無血清培地(培地2)を有する連続培養装置(容量 1.5 m^3)に播種し《37℃》で培養する。総細胞濃度《 10×10^5 細胞/mL以上》になった時点で、培養液約『1000 L』を抜き取る。生産培地(培地3)を同量添加し《37℃》で培養を継続する。

41

41

承認申請書イメージ: 精製工程(疎水クロマト)

薬事法改正前のテキスト部分

この溶出液を疎水クロマトカラムに展開し、非吸着たんぱく質を洗浄除去後、塩化ナトリウムを含むリン酸緩衝液で溶出する。

改正薬事法後のテキスト部分

これを『4L』のブチル系疎水クロマトカラム“基材：アガロース系樹脂”に展開し、非吸着たんぱく質を洗浄除去後、《0.4mol/L》の塩化ナトリウムを含む《0.01mol/L》リン酸緩衝液(《pH 7.0》)で溶出する。

42

42

他の医薬品との生産システムの違い					
	有効成分	製造方法		品質試験	Life Time
		上流工程	下流工程		
化学薬品	MW: 数K 純度: 単一	合成、発酵	再結晶 工程数: 2-5	理化学分析 ガスクロ	5年
バイオテク医薬品	分子量: 20K ~ 十数万 純度: 95%以上	継代細胞培養	クロマト 膜濾過 工程数: 10- 20	In vitro試験 ELISA レセプター 活性	7-10年
生物学的製剤 (ワクチン)	分子量: 数100 ~ 数K万 純度: 10 ~ 90%	動物個体培養 初代細胞培養 継代細胞培養 細菌培養	沈殿 クロマト 遠心 不活化 工程数: 20- 50	In vivo試験 免疫原性 感染防御 感染価 不活化確認 中和抗体	15-20年

43

まとめ

- ✓日本におけるワクチンの供給体制と開発体制は、脆弱である。
- ✓人の交流と国際化において、再興感染症（赤痢、コレラ等）と新興感染症（デング、エボラ等）の流行の可能性が高まりつつある。
- ✓ワクチンを国家安全保障の対抗医薬品と位置付けて、その観点からの入札や供給備蓄体制を検討する。

44