



ワクチン ファクトブック 2012

PRMA





“予防に勝る治療なし”ということわざは多くの国で聞かれます。この考え方は18世紀後半のジェンナー医師が活躍した時代から、人類の健康を一変させてきたワクチン開発の中心をなすものです。天然痘は根絶され、ポリオはそのほとんどが制圧されています。そしていまや、はしかや風疹が根絶の対象となっています。子供たちに予防接種を行っている国において、細菌性髄膜炎は極めてまれです。また、出産時のB型肝炎感染も予防することができるようになりました。こうしたことの全てそしてそれ以上のことが、ワクチンの開発と普及によってもたらされたのです。こうした進展の多くは、過去50年間の間に起こったのです。

現在、多くのワクチンが開発中であり、また使用されています。日本の科学者は最近開発された強力なワクチンの中でも、とりわけ百日咳や水痘のワクチンの開発に貢献してきました。百日咳や水痘ワクチンは、いまや世界中で使われています。それゆえ、日本は、乳幼児の下痢症や脱水症を予防するロタウイルスワクチン、侵襲性感染症や肺炎を予防する肺炎球菌結合型ワクチン、そして、さまざまながん、特に女性の子宮頸がんを予防するヒトパピローマウイルスワクチン等の新しいワクチンを活用することにも秀でていていると思います。

日本人は、大人も子供もワクチンの恩恵を共有すべきです。さらに、政府には、国民の健康増進は医療費を下げ、広い意味での経済効果をもたらすという点でも、予防接種を推進する動機があります。従って、ワクチン産業は重要性を増していますし、例えば、新しいタイプのインフルエンザや新興感染症をコントロールするために、日本も含め多くの国でワクチンの生産は欠かすことができない重要なこととして見られています。

ワクチン開発のため新しい技術と方策は常に練られており、更に多くの疾病がワクチンで予防できるようになるでしょう。ワクチンに関して、医師や国民を教育すること、そしてワクチン接種についての最良の方法を見つけることは簡単なことではありません。しかしながら、先進国も発展途上国も、国民により良い生活とより安全な生活をもたらす、予防手段にアクセスできるようになることを望んでいます。

この小冊子は専門家ではなく、一般の人々のために書かれたもので、ワクチンとは何か、どのように開発され、どのように接種され、そして、定期的に接種されるとどのような結果が得られるのかを説明しています。それはドラマチックで印象的なストーリーですが、残念なことに一般の人にはあまり理解されていません。しかし読者はいったん理解すれば、十分な量のワクチンが適切な価格で利用できるようになることを求めるでしょう。

私の教え子であり友人であった故神谷齊・国立病院機構三重病院名誉院長も私の主張に賛同してくれることでしょう。神谷氏は1981年、フィラデルフィア小児病院の私の実験室で研究をしていました。日本に帰国後も我々は交流を続け、私は何回も彼の元を訪ねました。私は、彼が持つ知識と人間的魅力を通して、神谷氏が、日本におけるかけがえのないワクチン推進者になったと認識しておりました。彼の死を私は非常に残念に思います。素晴らしい医師であり、日本のために多大な貢献をした神谷齊氏に、私はこの本を捧げたいと思います。

Stanley A Plotkin, MD (スタンレー・A・プロトキン MD)
Emeritus Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania
(ペンシルバニア大学名誉教授)

目次

1	ワクチン接種の基本概念	
1.1	ワクチンの定義	4
1.2	ワクチンで予防可能な疾患の調査	12
1.3	ワクチンの有効性と安全性	18
1.4	ワクチンの安全性監視と評価	25
1.5	ワクチンによる健康被害の補償制度	29
1.6	費用効果分析と評価	36
1.7	ワクチン実施のオプション	39
1.8	国の予防接種推奨システム	42
2	ワクチンの開発と導入	
2.1	世界のワクチン市場	50
2.2	ワクチンの開発	52
2.2.1	臨床開発	54
2.3	ワクチンの製造	55
2.3.1	ワクチンの開発・製造コスト	57
2.4	ワクチン認可後の管理	58
2.5	ワクチンに対する資金供給	62
2.5.1	米国予防接種諮問委員会 (ACIP)	63
2.5.2	オーストラリア	64
2.5.3	その他	65
3	ワクチン実施の公衆衛生上の有効性	
3.1	世界的なポリオ根絶	66
3.2	インフルエンザ菌b型 (Hib)	70
3.3	流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ)	72
3.4	世界的な麻疹の根絶	74
3.5	ロタウイルス	76
3.6	ヒトパピローマウイルス (HPV)	81
3.7	肺炎球菌感染症	86
3.8	水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)	90
3.9	B型肝炎	92
4	現在使用されているワクチン	
4.1	世界	94
4.2	米国	95
4.3	欧州連合 (EU)	97
4.4	オーストラリア	98
4.5	日本	99
4.5.1	日本の現状	100
5	開発中のワクチン	102



1.1 ワクチンの定義

ワクチンとは？

「ワクチン」の語源はラテン語の*Variolae vaccinae* (牛痘)です。1798年にエドワード・ジェンナーが、牛痘を人間に接種することによって天然痘を予防できると実証したことに由来しています。現在、「ワクチン」という用語は、疾患に対する免疫力を高めて予防(予防ワクチン)あるいは治療(治療ワクチン)する、生物から生産されたあらゆる生物製剤に対して、使用されています。ワクチンは液体で、注射、経口、あるいは経鼻投与されます。

ワクチンは病原体全体か、病原体の一部からなり、以下のようないくつかの方法で生産されます(図1参照)。

- 最適条件以下での培養(弱毒化ともいう)、あるいは病原性を低下させる効果のある遺伝子組換えによって、病原性を弱めた生きている病原体から生産。
- 薬品や熱などで不活化した病原体から生産。
- 特定のタンパクや多糖体、あるいは核酸といった、病原体の構成成分から生産。
- 毒素産生菌の不活化毒素から生産。
- 多糖体をタンパクに結合(接合)させたものから生産(これにより多糖体ワクチンの幼児における有効性が高まる、図2参照)。

各種類のワクチンの例を表1に示します。

ワクチンの種類	例
弱毒生ワクチン	麻疹、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)、風疹、水痘帯状疱疹
不活化ワクチン	A型肝炎、インフルエンザ、肺炎球菌多糖体
遺伝子組換えサブユニットワクチン	B型肝炎
トキソイド	破傷風、ジフテリア
多糖体-タンパク結合型ワクチン	肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌b型菌(Hib)

表1. 種類別ワクチンの例

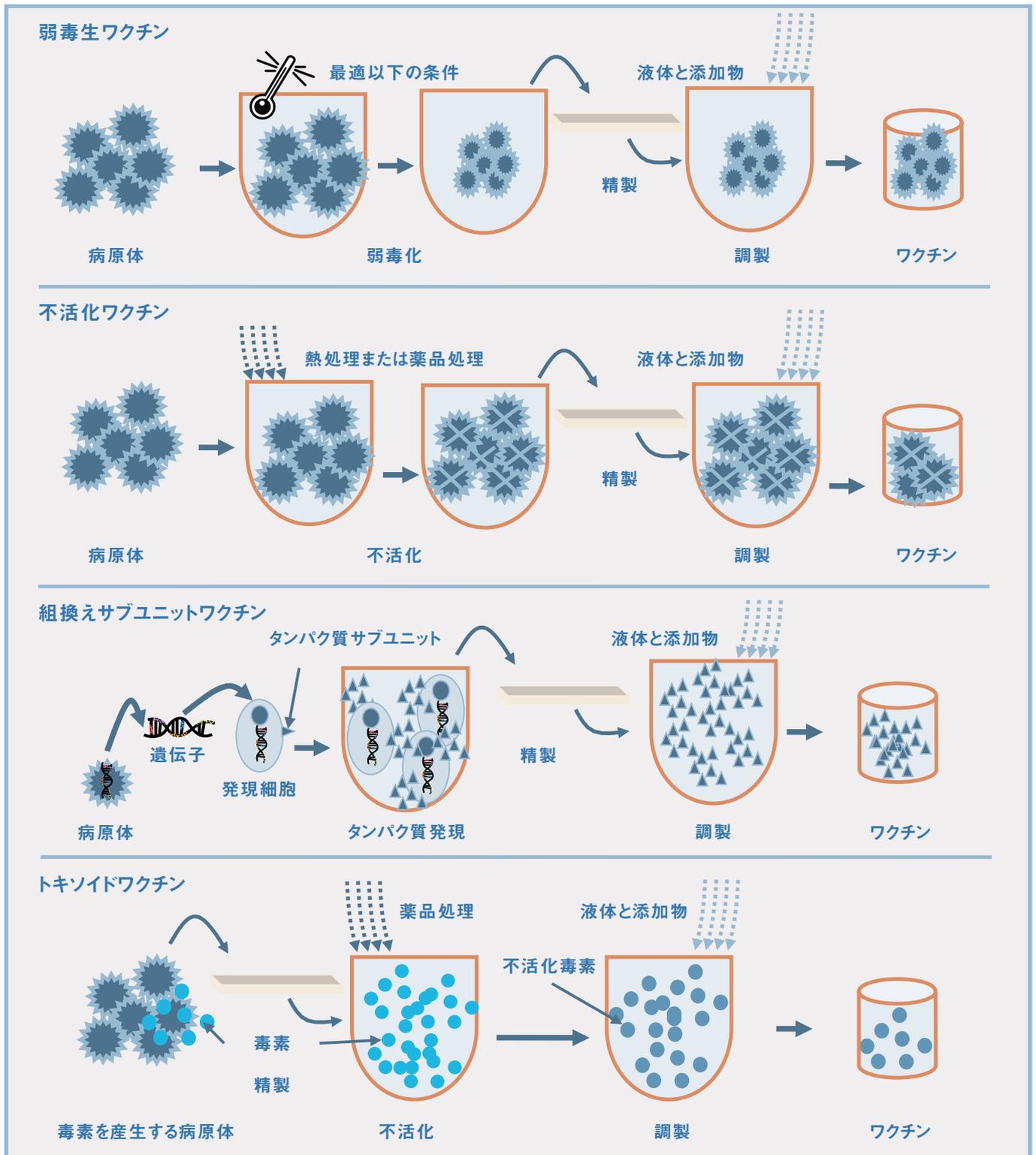


図1. 各ワクチンの作成方法

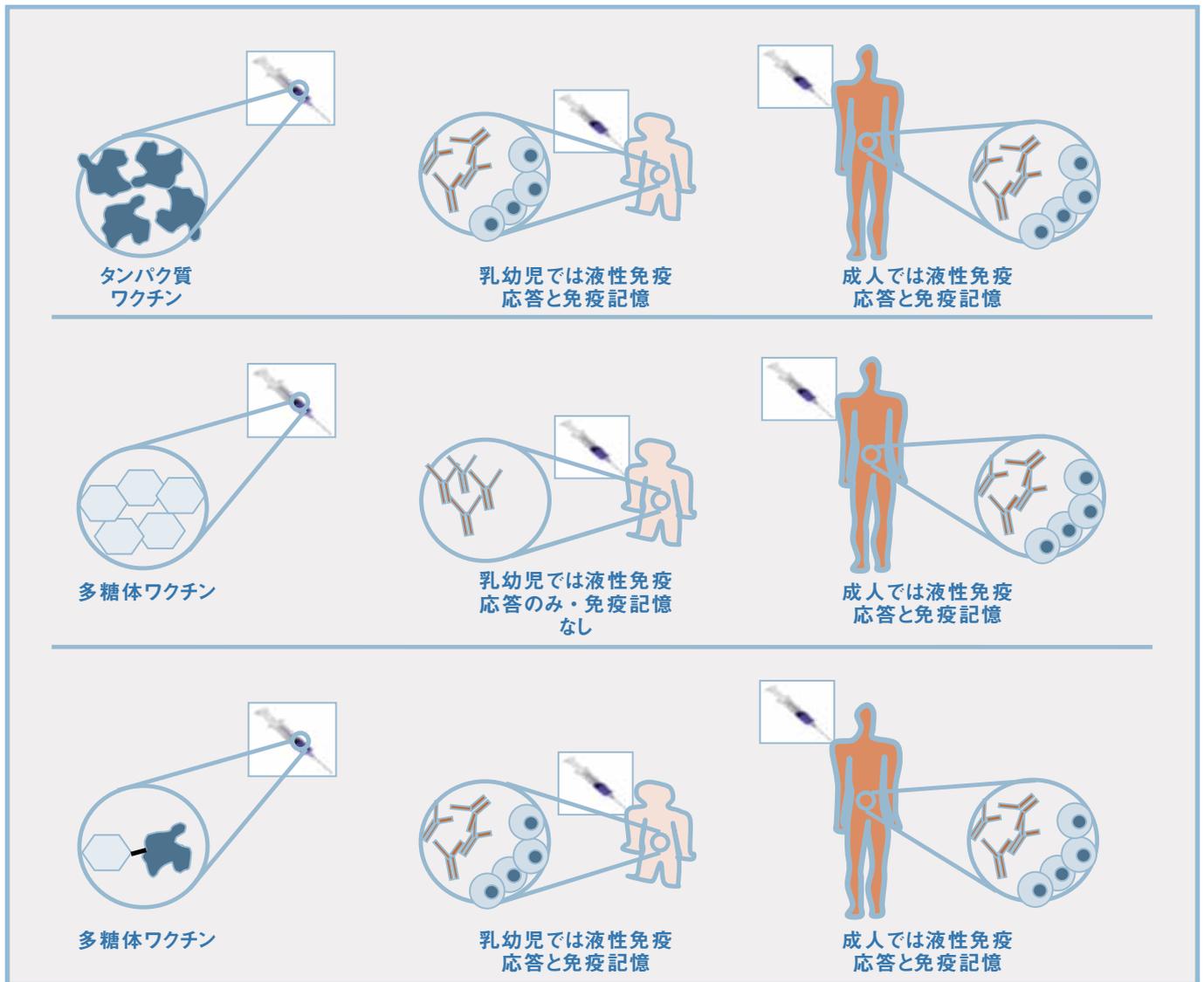


図2. 多糖体をタンパクと結合させることで幼児における多糖体ワクチンの有効性が向上

1つの病原体の複数の血清型を組み合わせることで1つのワクチンにすること（13価肺炎球菌ワクチンなど）に加え、複数の異なる疾患を予防するために異なる病原体に対するワクチンを混合することもできます。これらの混合ワクチンには、異なる種類のワクチンが含まれる場合があります。ジフテリア、破傷風、百日咳、インフルエンザ菌b型、B型肝炎、ポリオといった異なる疾患に対する混合ワクチンは、小児予防接種スケジュールの下で一般的に使用されています。これらのワクチンにはウイルスワクチンと細菌ワクチンの両方が組み込まれており、それぞれトキソイド、精製タンパク、サブユニットワクチン、多糖体結合型ワクチン、組換えタンパクワクチン、不活化ウイルスワクチンが含まれています（図3）。

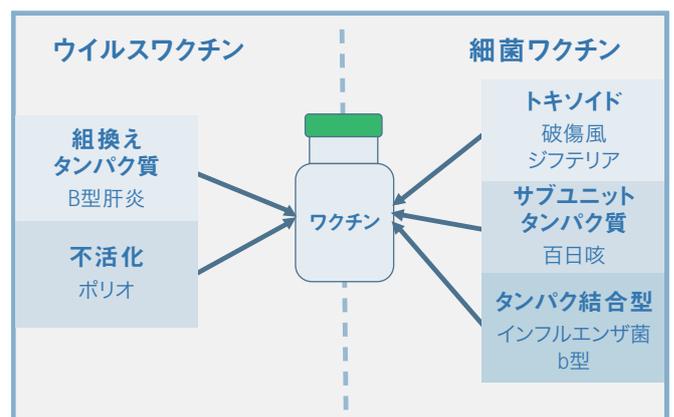


図3. 種類の異なるワクチンの複数の抗原を含む一般的な小児用混合ワクチン

ワクチンの中には、同じ病原体のいくつかの種類（血清型）に対する抗原を含み、各種類に対する免疫をもたらすものもあります。ポリオとインフルエンザのワクチンは、いずれも3種類のウイルスに対する免疫をもたらす、肺炎球菌ワクチンなど一部の細菌ワクチンは最大で23種類の異なる血清型の菌に対する免疫をもたらします。全ワクチンの種類別リストは「セクション1.2」の表4に記載します。

ワクチンには何が含まれているのか？

ワクチンは抗原原液に加え、その他の液体（水や生理食塩水など）、賦形剤や防腐剤、そして場合によってはアジュバント（免疫補助剤）と調製（混合）されます。これらの成分をまとめて添加物といい、有効期限までワクチンの質や効力が確実に保たれるようにします。ワクチンは人体に投与した時に、必ず安全かつ免疫をもたらすように調製されます。ワクチンは通常液剤ですが、凍結乾燥製剤もあり、凍結乾燥製剤の場合は投与直前に溶解して使用します。

防腐剤は有効期限まで、ワクチンの無菌性が、確実に保たれるようにします。複数回分のワクチンが入っている容器の汚染を防ぐために、防腐剤が使用されることもあります。防腐剤は、そうした容器から初回分のワクチンを取り出す際、容器に混入した細菌によって、残りの製品が汚染されないよう保護します。あるいは、細菌による汚染を防ぐために、製造過程で防腐剤を加える場合もあります。ワクチンに使用される防腐剤は、その量では無毒であり、ワクチンの効力を弱めることはありません。しかし、すべての防腐剤が、どのワクチンにも使用できるわけではありません。防腐剤の中には、一部のワクチン抗原の性質を変化させるものがあります。ワクチンで一般的に使用されている防腐剤を表2に示します。いずれの防腐剤についても、害をもたらすという科学的証拠はありませんが、ここ数年、米国や欧州のワクチンの大半はチメロサールをまったく（あるいは微量しか）使用していません。比較的新しいワクチンの中には、防腐剤をまったく含んでいないものもあります。

防腐剤	ワクチン
フェノール	腸チフス、肺炎球菌多糖体
塩化ベンゼトニウム	炭疽
2-フェノキシエタノール	不活化ポリオ
チメロサール	複数回分インフルエンザ

表2. 防腐剤を使用しているワクチンの例 *1

一部のワクチンには、防腐剤に加えてアジュバントも含まれています。アジュバントはワクチン抗原の免疫効果を高めますが、それ自体が抗原として作用するわけではありません。ワクチンのアジュバントとして最も多く使用されているのはアルミニウム塩です。アジュバント添加ワクチンは、注射部位の痛み、倦怠感、発熱を含む副反応の発生率が、若干高くなることがあります。一般的にアジュバントが加えられている、幼児用ワクチンのリストを表3に示します。

アジュバント添加ワクチン	アジュバントの種類
A型肝炎	アルミニウム塩
B型肝炎	アルミニウム塩
ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳の混合 (DTaPまたはTdap)	アルミニウム塩
インフルエンザ菌b型 (Hib)	アルミニウム塩 (日本未発売)
ヒトパピローマウイルス (HPV)	アルミニウム塩またはAS04 (アルミニウム塩およびモノリン脂質A)
肺炎球菌結合型	アルミニウム塩
日本脳炎	アルミニウム塩 (日本未発売)
H1N1型インフルエンザ	MF59 (水中油型エマルジョン) [単一ワクチン]

表3. アジュバント添加ワクチンの例 *2

*1 米国保健福祉省. 米国食品医薬品局. ワクチンに含まれるチメロサール.

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228#t2>

*2 米国疾病予防管理センター. ワクチンの安全性. アジュバントに関するよくある質問.

<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/adjuvants.html>. [アクセス日: 2011年6月7日]

ワクチンはどのように機能するのか？

不活化あるいは弱毒化した病原体が体内に入ると、免疫応答が起こります。この反応は感染に対する体の自然な反応を模倣しています。しかし、ワクチンは病原体と異なり、疾患を引き起こす能力が弱められているか、あるいはまったく含まれていない成分によって作られています (図4参照)。

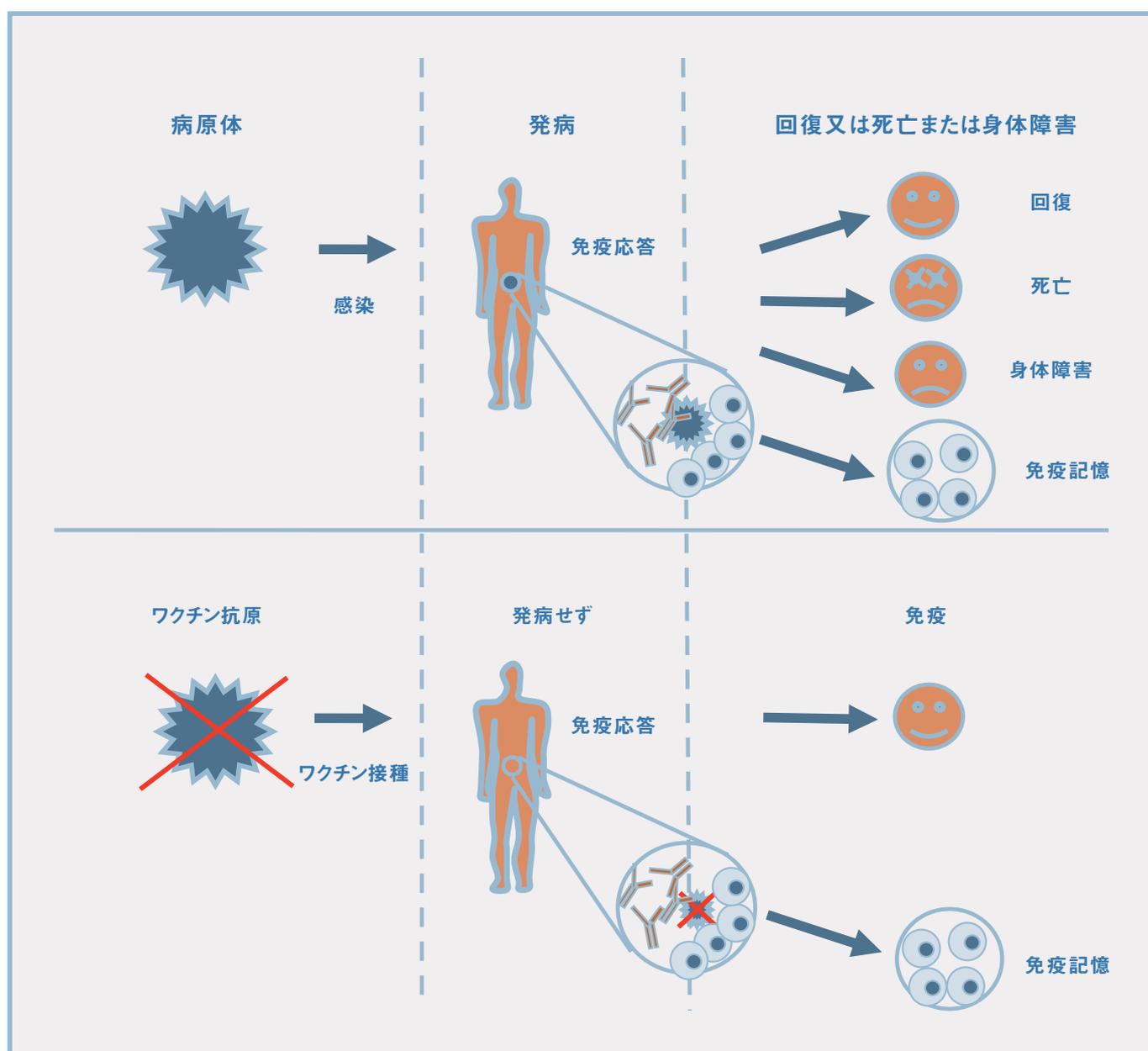


図4. 病原体とワクチンに対する免疫応答の比較

免疫応答を誘発する病原体やワクチンの成分のことを「抗原」といいます。抗原は免疫系による「抗体」の産生を誘発します。抗体は対応する抗原と結合し、他の免疫細胞による抗原の破壊を誘発します(図5参照)。

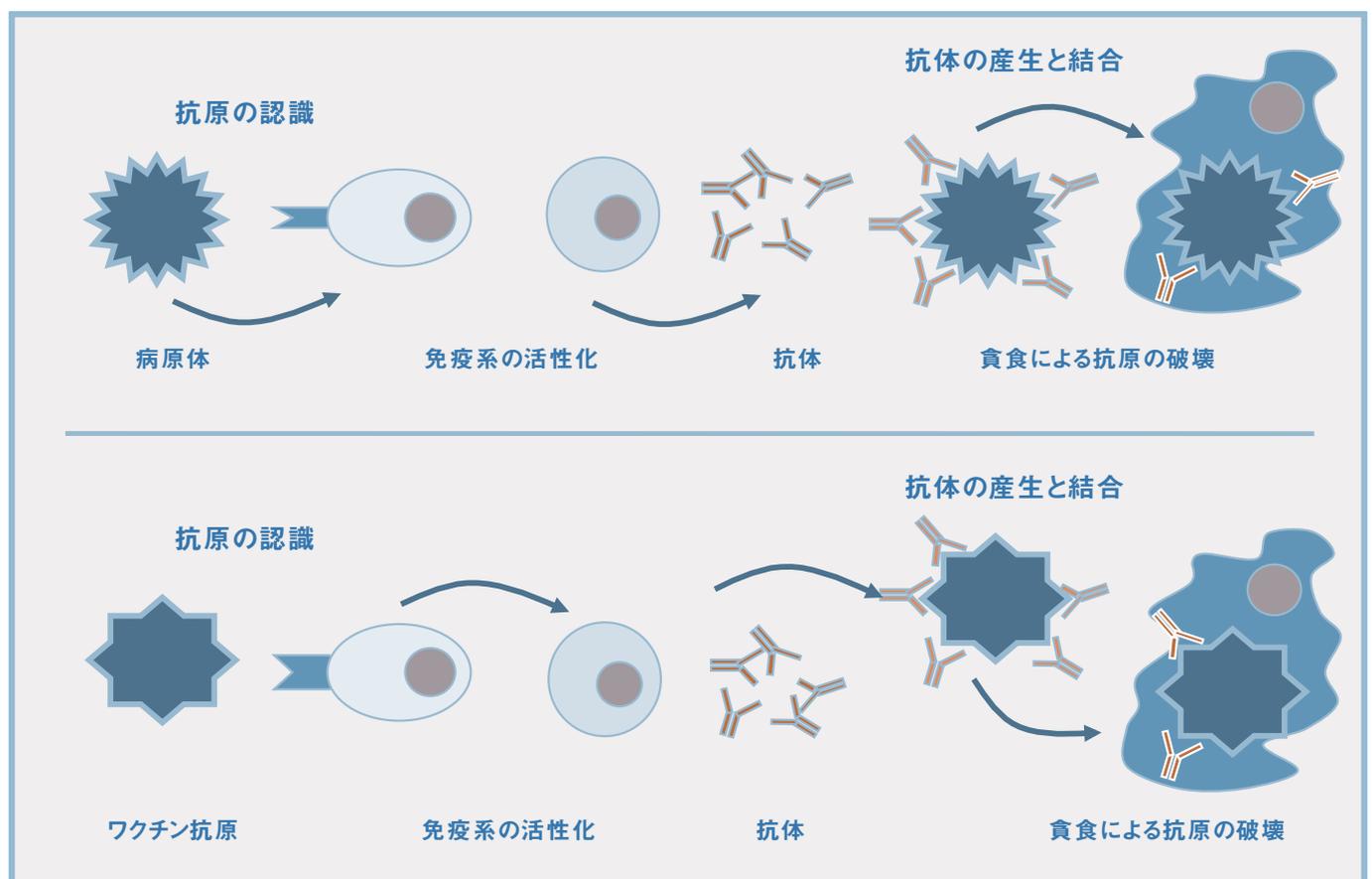


図5. 抗体による抗原の破壊

病原体やワクチンによって誘発された免疫応答は、該当する病原体を体の免疫細胞が迅速に認識し、反応し、抑制することができるようにします。後に体の免疫系が同じ病原体にさらされた場合、免疫系は体に害がおよぶ前に病原体を封じ込め、排除します(図6)。

(セクション1.3参照)。インフルエンザなど一部の病原体は毎年変化するため、新たな流行株に対する予防接種を毎年行う必要があります。乳幼児は免疫系が未熟で免疫記憶を形成する能力が低いため、この年齢集団では多糖体抗原による予防効果の持続期間が、非常に短い可能性があります。

ワクチンの有効性と予防効果の期間は、ワクチン成分の性質と、ワクチン成分が免疫系によってどのように処理されるかによって変わってきます

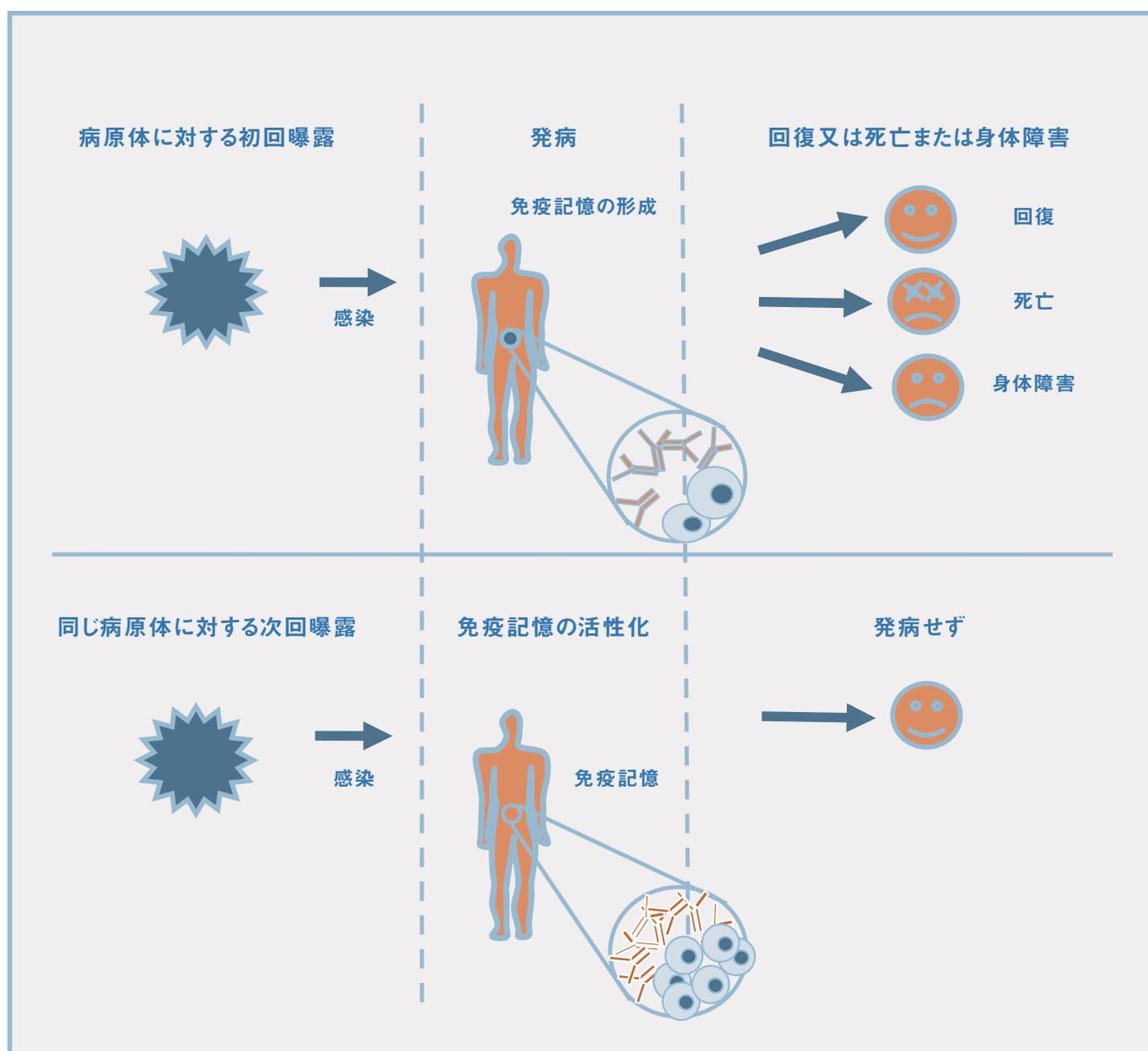


図6. 同じ病原体に対する1度目と2度目の曝露に対する免疫応答

ワクチン接種の歴史^{*3}

病原体を用いてその病原体自体に対する抵抗力をつけ、発病を予防する初期の試みとしては、7世紀のインドで、僧侶が蛇の毒に対する免疫をつけるために、蛇毒を飲んだことが報告されています。

健康な人の発病を防ぐために、天然痘発病者から採取した膿を乾燥させ、健康な人に接種する種痘という手法は、11世紀に入ってから中央アジアで開発されました。この手法はその後、東は中国、西はトルコ、アフリカ、そしてヨーロッパへと広まりました。

1798年、イギリスでエドワード・ジェンナーがヒトにおける天然痘を予防するために牛痘ウイルス（ヒト天然痘ウイルスの近縁種）

Variolae vaccinaeを接種する「ワクチン接種（Vaccination）」に関する実験結果を発表しました。この「ワクチン接種」という用語は、vaccinaeウイルスに由来し、この手法は広く普及しました。

19世紀末になると、ルイ・パスツールが「ワクチン接種」の概念を他の疾患にも応用し始めました。パスツールは病原体の有害な性質を弱める（弱毒化する）ことができることを実験で実証しました。まず鳥コレ

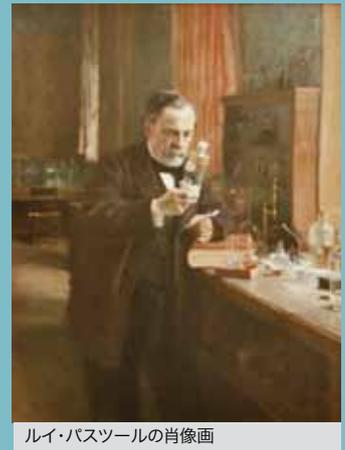


エドワード・ジェンナーの像

ラや炭疽に対するワクチンの有効性を動物で実証した後、1885年にヒト用の狂犬病ワクチンを開発しました。ほぼ同時期の1886年、米国ではダニエル・エルマー・サーモンとセオバルド・スミスが、「ワクチン」は生きた病原体からだけでなく、死んだ病原体からでも製造できることを実証しました。サーモンとスミスの発見は、その後いくつかのヒト疾患に対する不活化ワクチンの開発につながりました。

20世紀初頭には、一部の疾患を引き起こしているのは、細菌自体ではなく、細菌が産生する毒素であることが明らかになりました。不活化した毒素は、それらの毒素が誘発する疾患を予防することにより、ワクチンと同様な作用を発揮しました。これらのワクチンはトキソイドと呼ばれています。

イノベーションの加速により、20世紀末までに、遺伝子組換え微生物、多糖体と担体タンパクの結合、そしてウイルス様粒子の構築による生産方法を含む、新たなワクチン生産方法が開発されました。



ルイ・パスツールの肖像画

写真：出典L・クランズウィック

<http://en.wikipedia.org/wiki/File:Jenner-statue-by-lachlan-mvc-006f.jpg>、およびhttp://en.wikipedia.org/wiki/File:Tableau_Louis_Pasteur.jpg

*3 S・L・プロトキン, S・A・プロトキン. ワクチン小史. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

1.2 ワクチンで予防可能な疾患の調査

ワクチンで予防できる疾患は？

ワクチンで予防できるようになった最初の疾患は、天然痘です。エドワード・ジェンナーが天然痘を予防するための牛痘の使用について発表した後、天然痘ワクチン接種は次第に広まっていきました。しかし、第2のヒト用ワクチンとなるルイ・パスツールの狂犬病ワクチンが開発されるまでには、約100年の歳月を要しました。

その後、新たなワクチンの開発は急速に成長し、20世紀前半にいくつかの新しいヒト用ワクチンが導入されましたが、20世紀後半と21世紀初頭にはさらに多くのワクチンが、新たに利用できるようになりました。20世紀末の盛んなイノベーションは、遺伝子組換え微生物におけるタンパクの発現、多糖体と担体タンパクの結合、そしてウイルス様粒子の構築を含むいくつかの新たなワクチン生産方法の開発につながりました(図7参照)。ワクチン開発の急成長により、今後10年間にさらに多くのワクチンが、新たに利用できるようになると期待されています。

理論上は、あらゆる感染症をワクチンで予防できるかもしれませんが。しかし、関与している免疫の仕組みは限定的にしか解明されておらず、各病原体への免疫応答は極めて異なるため、現在のところワクチン開発は、いくつかのウイルス性疾患や細菌性疾患に限られています。エイズ(AIDS)のような一部の疾患の場合、ウイルスが体の自然免疫応答を回避するため、ワクチン開発が特に困難になっています。寄生虫症については、ライフサイクルが複雑なことや、大きさが比較的大きいことが、ワクチンの効果を制限する可能性があります。

特定の疾患に対する免疫の仕組みが解明されても、類似する他の病原体にも同じワクチンデザインを応用できるという保証はありません。何年もの間、科学者たちは小児期に極めて多い呼吸器感染症であるRSウイルス(Respiratory syncytial virus: RSV)や、デング熱(約25億人が感染の危険にさらされている蚊媒介性疾患^{*4})といった疾患に対する、安全で有効なワクチンを開発できていません。

しかし、この120年の間に、いくつかの疾患に対して極めて安全で有効なワクチンが開発されてきました。これらを表4に示します。

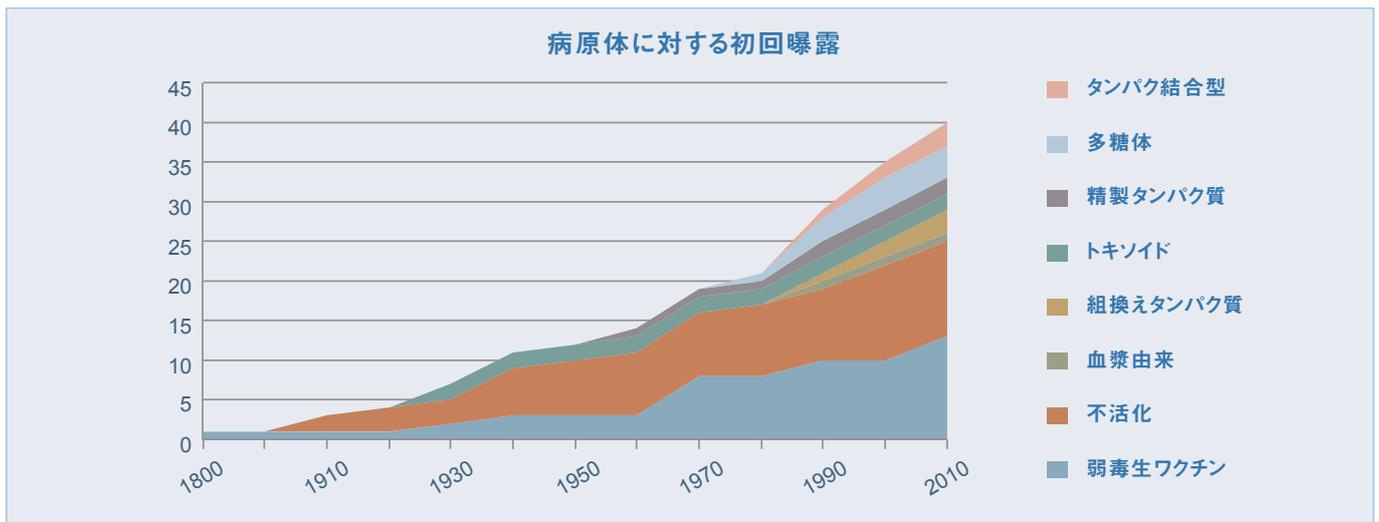


図7. 1798年の初ワクチン開発以降に開発されたワクチンの累積数、種類別

*4 世界保健機関。メディアセンター。デング熱とデング出血熱。ファクトシートNo 117。2009年3月。 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>

先進国で定期予防接種の対象とされている疾患は？

これまでに35以上のワクチンが開発されており、その多くは致死的な疾患や永久的な身体障害をもたらす疾患を予防します。先進国では、12を超える疾患が小児期定期予防接種スケジュールの対象とされています。さらにいくつかの疾患が、青年・成人予防接種スケジュールや、慢性疾患患者などの高リスク集団向けスケジュールの対象となっています。先進国の予防接種事業で一般的に対象とされている疾患を表5に示します。渡航者や特定地域に対し、その他の特有なワクチンが推奨される場合もあります。

一部の先進国は、救命につながるワクチンが利用可能になった場合、迅速に国の予防接種事業に導入されるようにすることに、特に力を入れています。他の国では、新たなワクチンの導入に数年を要する場合があります。図8は、一部のワクチンについて米国でのワクチンの認可取得から、日本における認可取得までの所要年数を示しています。

表6は、過去40年間に米国と日本で認可されたワクチンの数の差を示しています。ワクチンで予防可能な疾患の治療やコントロールには社会的・財務的コストがかかるため、新たなワクチンの導入の遅れが重大な社会的・経済的結果をもたらす可能性があります。

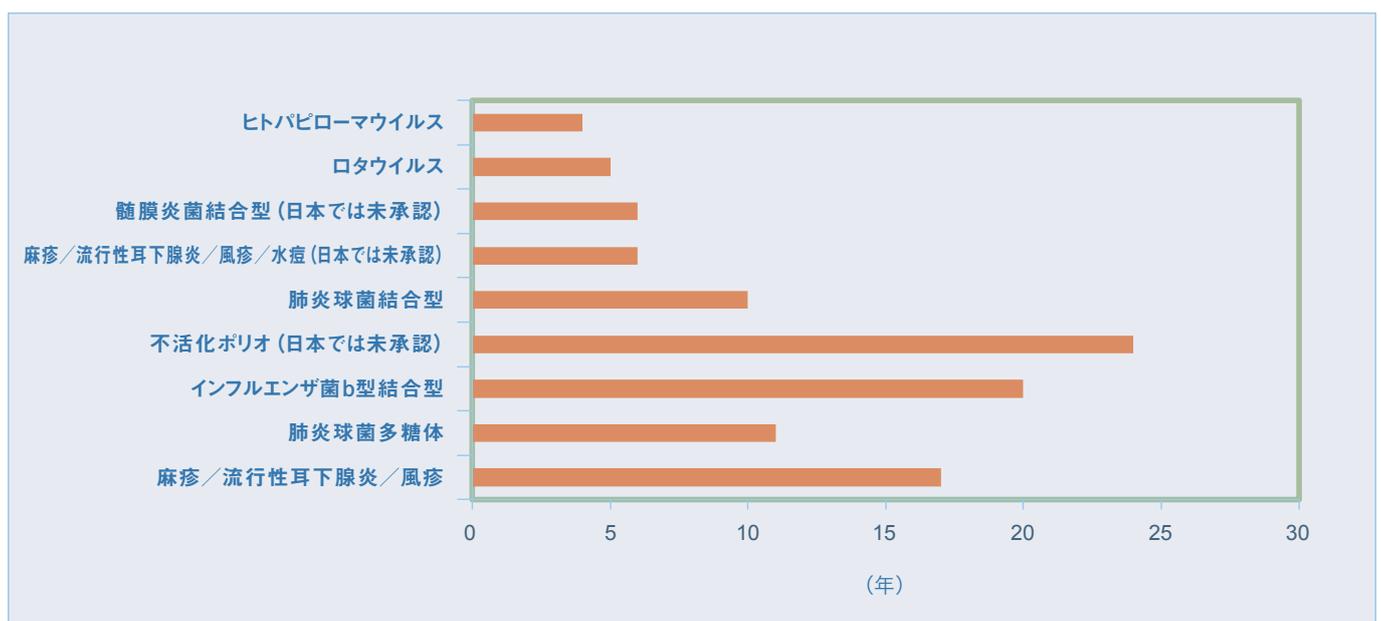


図8. 米国での認可取得から、日本における認可取得までの所要年数 (一部のワクチン)

ワクチンで予防可能な疾患	疾患の種類	ワクチンの種類	ワクチンが開発された年	最も多い重篤な疾患転帰
天然痘	ウイルス性	弱毒生	1798	瘢痕、時に致死
狂犬病	ウイルス性	不活化	1885	常に致死
		不活化(細胞培養)	1976	
腸チフス	細菌性	不活化	1886	腸管出血・腸管穿孔、脳炎、精神病、内臓の膿瘍、時に致死
		弱毒生	1983	
		多糖体	1994	
		タンパク結合型	2008	
コレラ	細菌性	不活化(注射)	1896	生命を脅かす脱水、電解質の不均衡、時に致死
		不活化・組換えタンパク(経口)	1991	
		不活化(経口)	1997	
ペスト	細菌性	不活化	1897	痙攣、昏睡、内出血、治療を行わないと4日以内に死亡
ジフテリア	細菌性	トキソイド	1923	窒息、心不全・腎不全、顔面麻痺・嚥下麻痺・呼吸麻痺、時に致死
破傷風	細菌性	トキソイド	1926	重度の筋痙攣・骨折、開口障害、呼吸窮迫、時に致死
百日咳	細菌性	不活化	1914	窒息(乳児)、肋骨骨折、ヘルニア、失禁、血管破裂、時に致死
		精製タンパク*	1981	
結核	細菌性	弱毒生	1921	咯血、内臓または骨の膿瘍、髄膜炎、時に致死
黄熱	ウイルス性	弱毒生	1932	肝損傷、内出血、時に致死
インフルエンザ	ウイルス性	不活化	1936	生命を脅かす肺炎、冠動脈心疾患の悪化、極度の筋肉疲労または筋肉痛、高熱、時に致死
		弱毒生	2003	
ポリオ	ウイルス性	不活化	1955	呼吸麻痺、永久的な四肢の麻痺、骨格変形、時に致死
		弱毒生	1962	
肺炎球菌感染症	細菌性	23価多糖体	1983	肺炎、髄膜炎、耳感染症、骨・心筋の感染症、時に致死
		7価タンパク結合型	2000	

表4. ワクチンで予防可能な疾患、ワクチンの種類、およびワクチンの開発年数

*日本で開発、**占部Am9株は日本で開発、***複数の日本のワクチン株

ワクチンで予防可能な疾患	疾患の種類	ワクチンの種類	ワクチンが開発された年	最も多い重篤な疾患転帰
麻疹	ウイルス性	弱毒生	1963	下痢・重度の体重低下(乳幼児)、 痙攣、肺炎、耳・脳感染症、 眼の潰瘍、時に致死
流行性耳下腺炎	ウイルス性	不活化	1948	男性の不妊、流産、髄膜炎、肺炎、脳感染症、難聴
		弱毒生**	1967	
風疹	ウイルス性	弱毒生***	1969	不治の先天性奇形、関節炎
水痘(水ぼうそう)	ウイルス性	弱毒生*	1974	脳卒中(小児)、皮膚感染症、肺炎、肝損傷、腎・心疾患、 脳感染症、不治の先天性奇形
帯状疱疹	ウイルス性	弱毒生	2005	持続性疼痛、眼疾患・麻痺・失明、聴力損失、めまい、 髄膜炎または脳感染症
ロタウイルス	ウイルス性	弱毒生	2006	重度の脱水、時に致死
日本脳炎	ウイルス性	不活化*	1935	昏睡、感覚消失、情緒障害、時に致死
		弱毒生	1988	
ダニ媒介脳炎	ウイルス性	不活化	1937	永久的な神経学的影響、時に致死
A型肝炎	ウイルス性	不活化	1995	遷延性疾患・生産性低下、肝不全、時に致死
髄膜炎菌性疾患	細菌性	多糖体	1971(米軍)、 1981(米国4価)	永久的な脳損傷、痙攣、敗血症、難聴、呼吸窮迫、臓器不全、 時に致死
		タンパク結合型	1999(結合C)、 2005(4価)	
インフルエンザ菌b型	細菌性	多糖体	1985	髄膜炎、肺炎、皮膚・骨・咽喉感染症、関節炎、時に致死
		タンパク結合型	1987	
B型肝炎	ウイルス性	血漿由来	1981	肝不全、肝硬変、肝がん、時に致死
		遺伝子組換えタンパク	1986	
炭疽	細菌性	タンパク	1954	敗血症、吐血、時に致死
ヒトパピローマウイルス	ウイルス性	遺伝子組換えタンパク	2006	生殖器がん・子宮頸がん・口腔がん、 性器いぼ、時に致死

表3. アジュバント添加ワクチンの例

細菌性疾患	ウイルス性疾患	
ジフテリア	麻疹	流行性耳下腺炎
百日咳	風疹	ポリオ
破傷風	A型・B型インフルエンザ	B型肝炎
肺炎球菌感染症（肺炎、髄膜炎、中耳炎など）	水痘	帯状疱疹
インフルエンザ菌b型感染症（肺炎、髄膜炎など）	ロタウイルス	A型肝炎
髄膜炎菌感染症（髄膜炎など）	ヒトパピローマウイルス感染症（生殖器／子宮頸部／ 口腔のいぼおよびがん）	日本脳炎（地域的重要性）
結核	狂犬病（高リスク集団）	

表5. 先進国の定期予防接種で、一般的に対象とされている疾患（渡航者ワクチンの対象疾患は除く）

年	米国で認可されたワクチン（由来は問わない）	日本で認可されたワクチン（由来は問わない）
1971	麻疹、流行性耳下腺炎、風疹	
1976		日本脳炎
1977	肺炎球菌多糖体	
1981		無細胞百日咳
1982	B型肝炎	
1985		B型肝炎
1986	遺伝子組換えB型肝炎	
1987	インフルエンザ菌b型結合型、不活化ポリオ	水痘
1988		遺伝子組換えB型肝炎、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、肺炎球菌多糖体
1991	無細胞百日咳	
1992	ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳、日本脳炎	
1993	ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳、インフルエンザ菌b型	
1994	ベスト	
1995	水痘、A型肝炎	A型肝炎
1996	インフルエンザ菌b型結合型、B型肝炎混合（Hib-HepB）	
2000	肺炎球菌結合型（7価）	
2001	A型肝炎、B型肝炎	
2002	ジフテリア、破傷風、百日咳、B型肝炎、不活化ポリオ	
2003	弱毒性インフルエンザ、成人用のジフテリア、破傷風、百日咳	
2005	麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘（MMRV）、髄膜炎菌結合型	麻疹、風疹（MR）
2006	ロタウイルス、ヒトパピローマウイルス	
2007		インフルエンザ菌b型
2010		沈降7価肺炎球菌結合型 ヒトパピローマウイルス
2011		ロタウイルス
合計	23	12

表6. 1971～2011年の間に米国と日本で認可されたワクチン



1.3 ワクチンの有効性と安全性

ワクチンは疾患にどのような影響を及ぼすか？

ワクチンは公衆衛生に対して、最も大きな影響力を持つものの一つです。ワクチンが人間の死亡率削減に及ぼす影響は、安全な飲料水の供給に次いで、大きなものとなっています*5。ワクチンは疾患を予防するために個人に投与されますが、感染症への曝露から集団全体を保護することにおいてさらに大きな役割を果たします。かつて先進国に蔓延していたワクチンで予防可能な疾患は、ワクチン接種が実施された地域では、事実上姿を消しました。20世紀にワクチンは、ワクチンで予防可能な疾患の死亡率を89～100%も削減しました(図9参照)。

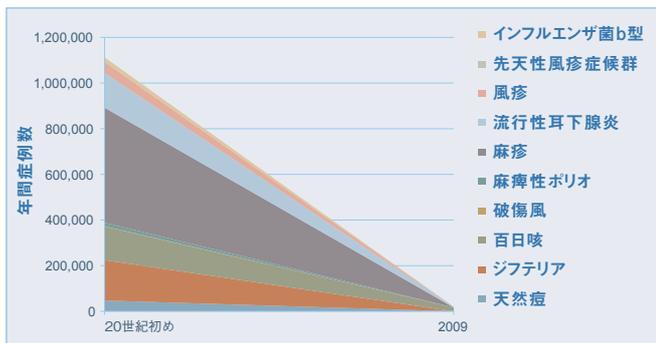


図9. 米国における年間症例数に対する予防接種の影響 *6,7

疾患の予防は、疾患をうまくコントロールできるようになった国や、根絶できた国において、治療費を抑制して多額の費用を節約することができ、経済発展に多大な影響を与えてきました。

ワクチンが疾患をコントロール・根絶する能力には以下の2つの要因がかかわっています：

- ・ ワクチンの有効性
- ・ 特定集団で達成されたワクチンの接種率

これらは国によって若干差がありますが、認可されているワクチンは、どの使用場所でも疾患の予防に極めて有効であるとみなされています(図10、図11)。



図10. ガンビアにおけるHib感染症に対する予防接種の影響 *8
(翻案—データは近似値)

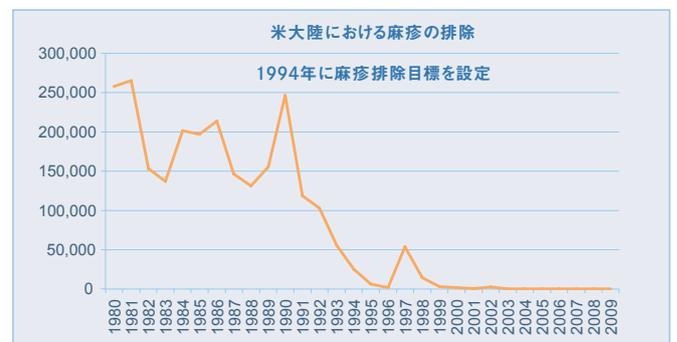


図11. 予防接種取り組みによる米大陸からの麻疹の排除 *9,10

*5 S・L・プロトキン, S・A・プロトキン. ワクチン小史. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*6 米国疾病予防管理センター. 1900～1999年の公衆衛生における成果, 全小児に推奨されているワクチンの影響—米国1990～1998年. MMWR 48:243-248, 1999年. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056803.htm>

*7 米国疾病予防管理センター. 報告対象疾患の要約—米国, 2009年. MMWR 58 (53): 85-87, 2011年5月13日. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5853.pdf>

ワクチンの効果とは?

ワクチンの効果 (Efficacy) とは、ワクチン接種を受けていない人々 (未接種集団) における感染症発生率と、接種を受けた人々 (接種集団) における発生率の比較を指します。生物製剤は本質的に均一でないため、ワクチンに対する反応には個人差があります。少数の人においては、ワクチンが免疫を誘発できない場合があります。しかし、効果が最も高いワクチンは、95%を超える人において防御免疫応答を誘発します。有効性が認められたワクチンによる高い接種率が達成されれば、感染症

の伝播を阻止できる可能性があります。感染症の伝播が阻止されると、ワクチン接種を受けていない人や、接種を受けたが免疫ができなかった人も、感染から保護されることになります。この効果を集団免疫といいます (図12参照)。天然痘は、免疫を持たないワクチン未接種者 (免疫不保持者) への、感染症の伝播を防ぐのに十分な予防接種率の達成によって根絶されました。

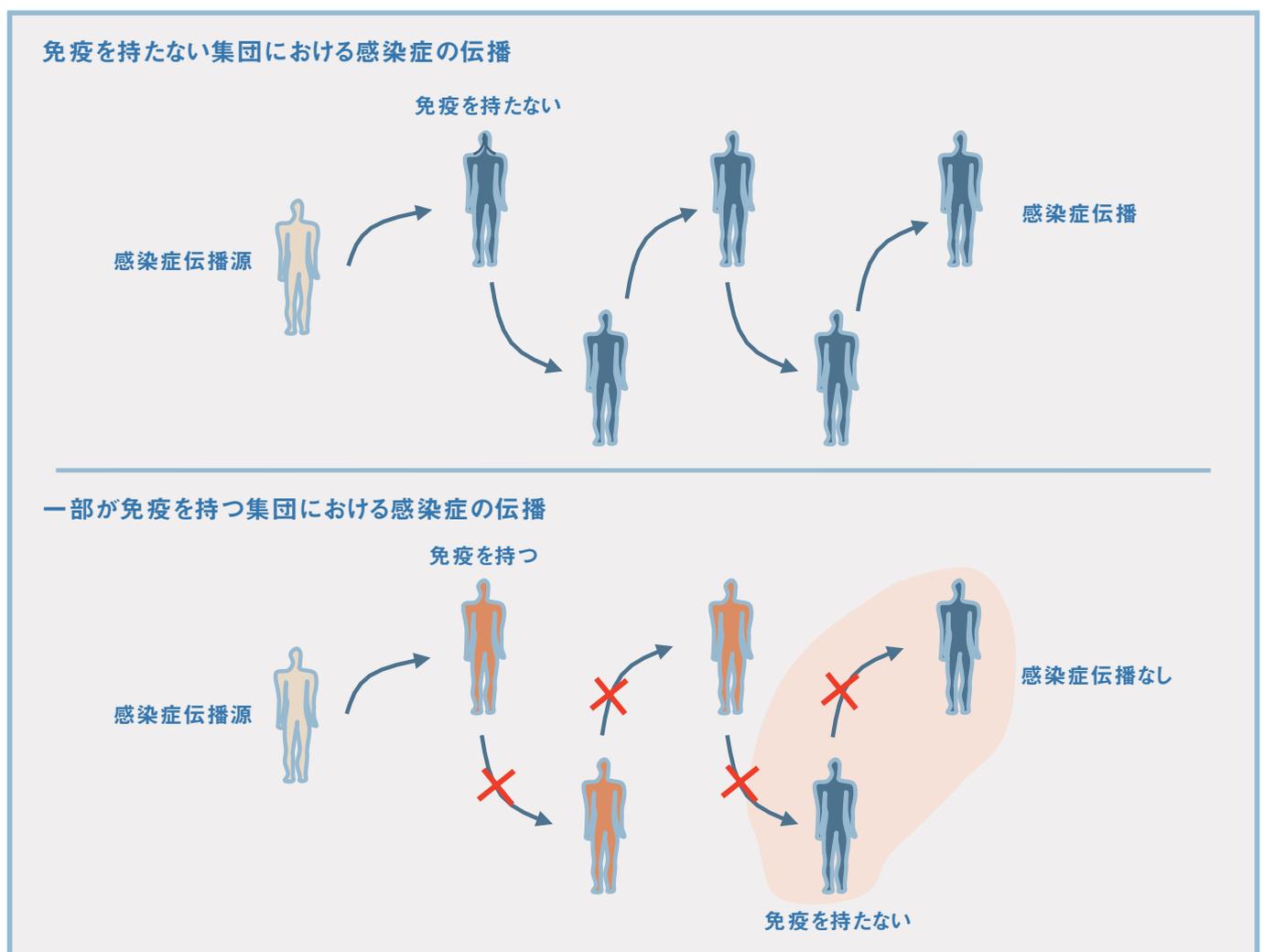


図12. 集団免疫

*8 R・A・アデグボラ, O・セッカ, G・ラハイラ. インフルエンザ菌b型 (Hib) 結合型ワクチンを用いた定期予防接種の導入後のガンビアにおけるHib感染症の排除: 前向き研究. Lancet. 2005;366:144-50.

*9 J・K・アンドロス, C・カスティロ-ソルザーノ. 麻疹および風疹の排除の達成と維持. 麻疹アドボカシーパートナーズ年次総会. ワシントンDC, 2010年7月27日.

*10 汎米保健機構. 米大陸における1996~2008年の麻疹確定症例数. http://www.paho.org/English/ad/fch/im/Measles_NumberCases.pdf

感染症の伝播を阻止するのに必要なワクチン接種率は、以下によって変わります：

- 感染症の伝播しやすさ
- 免疫刺激におけるワクチンの有効性 (Effectiveness) の高さ

ある集団の中で感染症が伝播するのを防ぐのに必要となる、免疫を持つ人の割合のことを集団免疫閾値といいます。各感染症には特有の集団免疫閾値があります。伝播しやすい感染症ほど閾値は高くなります(表7参照)。閾値が高いほど、感染症の伝播を阻止するのに必要なワクチンの接種率と効果は高くなります。麻疹のように非常に伝播しやすい感染症は、ワクチンの接種率や効果が極めて高くても、地域での伝播が続く可能性があります。

麻疹のように、非常に伝播しやすい感染症を阻止するための戦略には、感染症排除目標の達成に向けた集団ワクチン接種キャンペーンや、再接種が必要になることもあります。

予防接種事業の影響を監視し、現実的な感染症管理目標を設定するため、ワクチン政策決定者は各自の地域での感染症予防にワクチンがどの程度有効かを評価します。最も多く用いられている影響の測定基準はワクチンの効果(実際の現場環境で測定する場合は、ワクチンの実際的な有効性)です。

ワクチンの効果 (Efficacy) は、ワクチン未接種集団における感染症発生率とワクチン接種集団における発生率を比較し、その低下を測定します。

疫学用語では、ワクチン未接種集団の発病率に対する、未接種集団と接種集団の発病率の差と定義されています。

発病率とは「感染症に曝露したすべての人に対する感染者の割合」と定義されます。ワクチン未接種集団とワクチン接種集団に分類した場合、ワクチンの効果は以下のように算出されます^{*12}

そしてワクチンの効果がパーセントで示されます(図13参照)。

$$\text{ワクチンの効果 (Efficacy)} = \frac{\text{ワクチン未接種集団の発病率} - \text{ワクチン接種集団の発病率}}{\text{ワクチン未接種集団の発病率}} \times 100$$

感染症	集団免疫閾値
ジフテリア	85%
麻疹	83 ~ 94%
流行性耳下腺炎	75 ~ 86%
百日咳	92 ~ 94%
ポリオ	80 ~ 86%
風疹	80 ~ 85%
天然痘	83 ~ 85%

表7. 一部の感染症の集団免疫閾値^{*11}

*11 ある集団内の免疫を持つ人の割合が閾値に達すると、免疫を持たない人々への感染症の伝播を阻止できる可能性がある。

*11 米国疾病予防管理センターと世界保健機関. 世界的な天然痘根絶の歴史と疫学. <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf>

*12 http://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine_efficacy

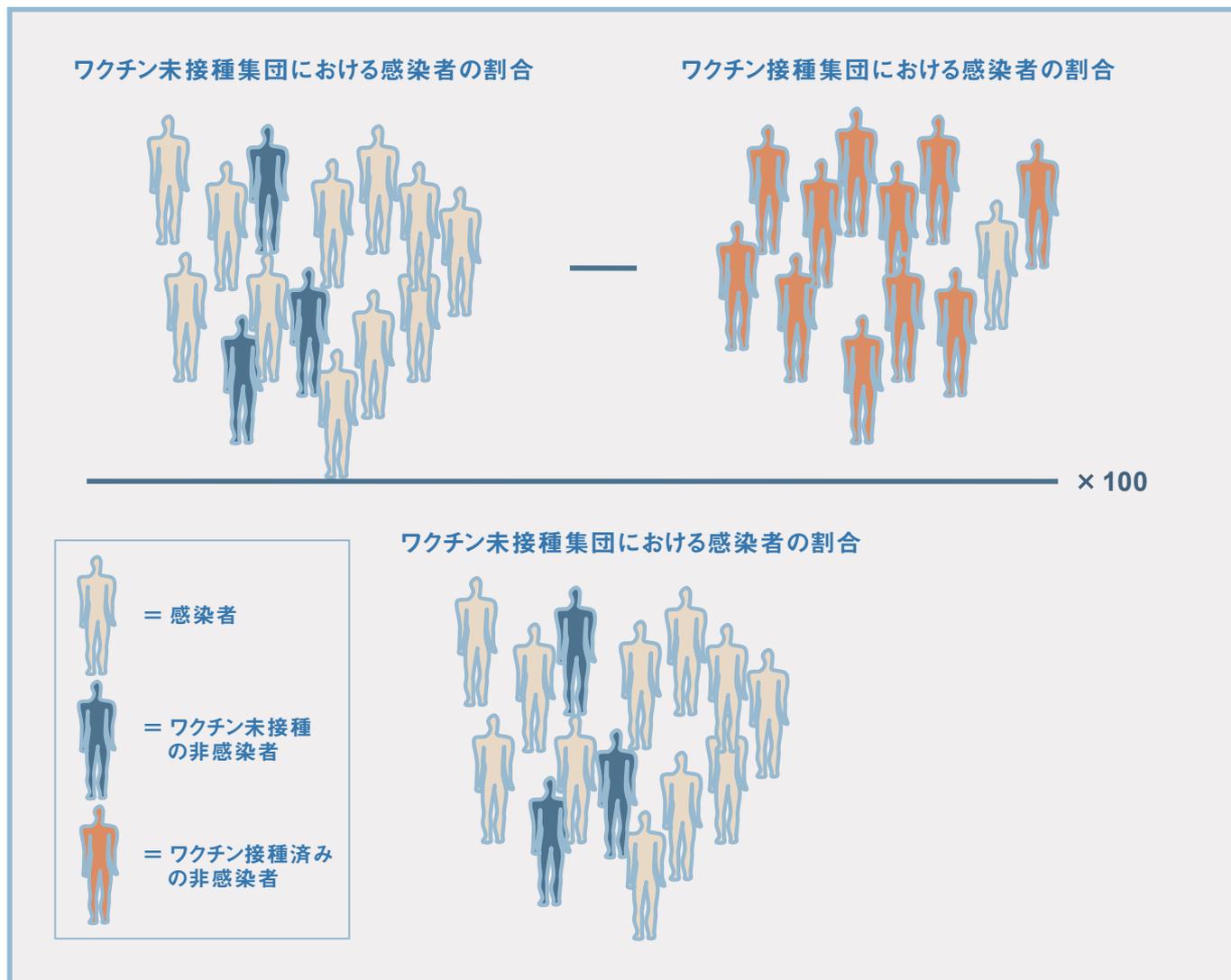


図13. ワクチンの効果の算出方法

ワクチンの有効性 (Effectiveness) は、多くの場合、ワクチンの効果 (Efficacy) とは区別されます。ワクチンの有効性は現場環境におけるワクチンの性能を (通常後ろ向きに: retrospective cohort study) 測定するのに対し、ワクチンの効果は試験環境におけるワクチンの性能を (通常前向きに: prospective cohort study) 測定します。したがってワクチンの有効性は、ワクチンの性能だけでなく予防接種事業の性能にも左右されます。さらに、ワクチンの効果は、一般的に感染症の予防を測定するのに対し、ワクチンの有効性は、ワクチンが感染症による入院や死亡といった、特定の結果を予防する能力を評価することができます。

ワクチンほどの程度有効か?

ワクチンの効果は、ワクチンの種類と、ワクチン抗原が免疫系によってどのように処理されるかによって変わります。また、ワクチンの効果は集団によっても異なります。認可されているワクチンの効果は、一般的に70%から100%近くに達します (図14)。つまり、ワクチンはワクチン接種集団の発病率を、ワクチン未接種集団の発病率と比べて70～100%削減することが期待できます。

ワクチンほどの程度安全か?

ワクチンの有益性は議論の余地がありません。予防接種が健康に及ぼす影響は、安全な飲料水の供給に次いで大きなものとなっています*14。ワクチンは、死亡、疾患、そして身体障害を予防します。しかし、ワクチンが誘発する免疫応答によって、多少の不快が生じる場合もあります。ワクチンに関連する有害事象の大多数は軽微で一過性であり、注射部位の痛みや軽度の発熱が一般的です (表8参照)。しかし、より重篤な有害事象も稀に起きることがあり*15、一部の重篤な有害事象は発現率が非常に低いため、そのリスクを正確に評価することはできません*16。人によっては、卵、抗生物質、あるいはゼラチンといった、一部ワクチンに含まれる成分や微量元素に敏感な場合があります。それ以外では、稀/極めて稀な有害事象の原因は大抵が不明です。稀/極めて稀な有害事象は、免疫応答の個人差に関連していると考えられています。

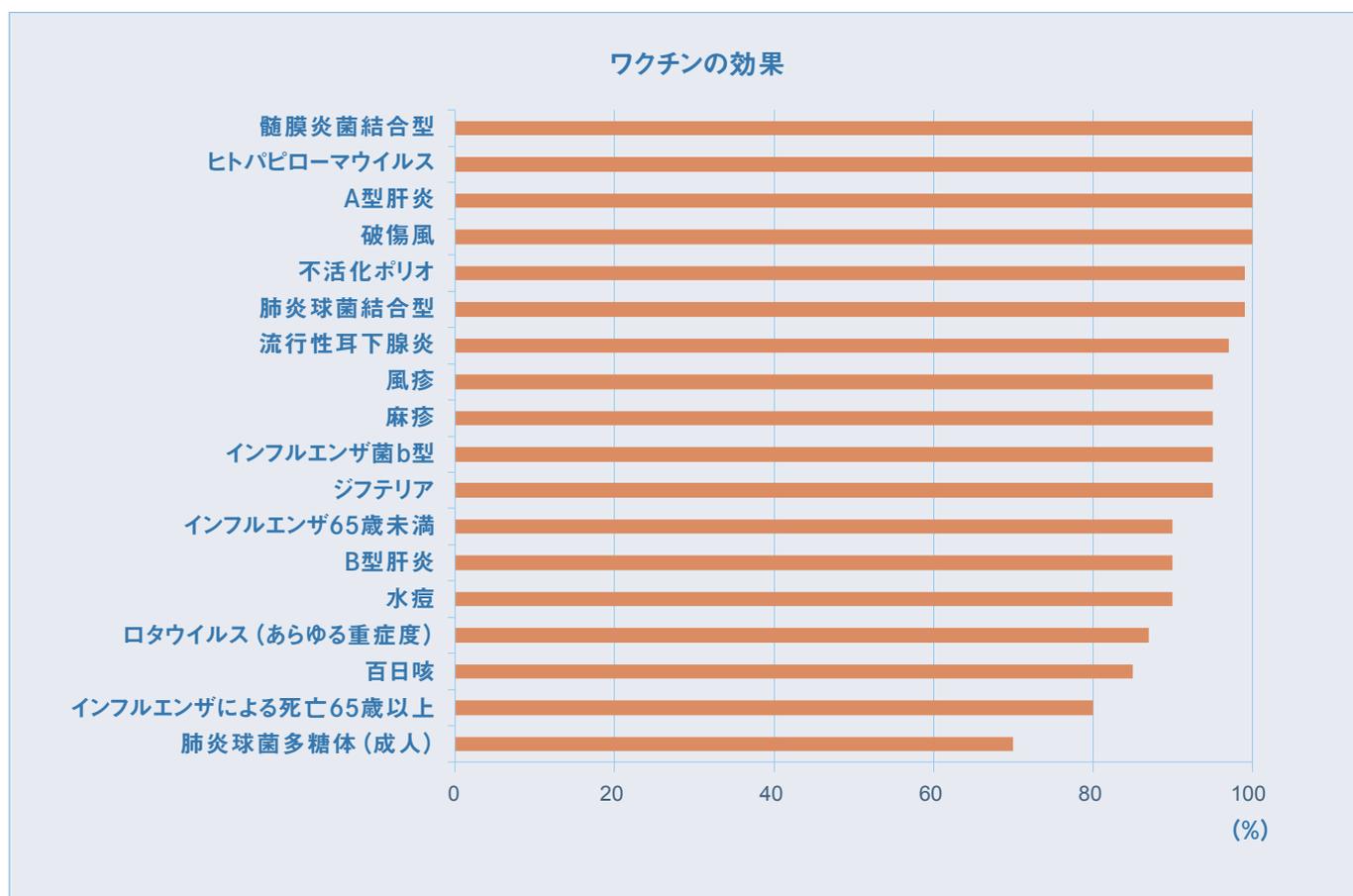


図14. 一部ワクチンで観察されている効果 (範囲で示されている場合は最大値を表示) *13

ワクチン	痛み、腫れ、発赤	38℃を超える発熱	全身症状
BCG (対結核)	90～95%		
インフルエンザ菌b型	5～15%	2～10%	
B型肝炎	成人15% 小児 5%	1～6%	
麻疹/麻疹・流行性耳下腺炎・風疹/麻疹・風疹	～10%	5～15%	発疹 5%
経口ポリオ	極めて稀	< 1%	下痢、頭痛、筋肉痛 < 1%
破傷風/破傷風、ジフテリア	～10% 追加接種50～85%	～10%	過敏性および倦怠感～25%
百日咳 (全細胞)	50%以下	50%以下	過敏症および倦怠感

表8. 先進国の定期予防接種で使用されているワクチンに多い副反応 *17

予防接種後有害事象 (AEFI: Adverse Event Following Immunization) は多くの場合、発現頻度によって分類されます (表9参照)。

分類	例
極めて多い	> 1 / 10
多い	> 1 / 100 ~ < 1 / 10
少ない	> 1 / 1 000 ~ < 1 / 100
稀	> 1 / 10 000 ~ < 1 / 1 000
極めて稀	< 1 / 10 000

表9. 予防接種後有害事象 (AEFI) の分類 *18

*13 米国疾病予防管理センター. ワクチンと予防接種 <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/default.htm#clinical>, および予防接種活動連合 (Immunization Action Coalition).

一般市民および医療専門家向けワクチン情報. <http://www.vaccineinformation.org/>. [2011年6月7日受理]

*14 S・L・プロトキン, S・A・プロトキン. ワクチン小史. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*15 オーストラリア政府. オーストラリア予防接種ハンドブック第9版. 1.5. ワクチン接種後手順. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-adverse>

*16 カナダ公衆衛生局. カナダ予防接種ガイド. 第2部 ワクチンの安全性と予防接種後有害事象. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-01-eng.php>

*17 世界保健機関. 予防接種安全性サーベイランス (監視): 予防接種後有害事象の報告・調査に関する予防接種事業管理者向けガイドライン. 予防接種フォーカス, 世界保健機関西太平洋地域, マニラ, 1999年. http://www.who.int/immunization_safety/publications/aefi/en/AEFI_WPRO.pdf

*18 カナダ予防接種ガイド. パート2 (第2部) ワクチンの安全性と予防接種後有害事象. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-01-eng.php>

どの国の政府も、ワクチンの臨床開発を規制しています。政府がワクチンの使用を認める前に、徹底したワクチンの安全性評価が行われなければなりません。ワクチンの認可後も、ほぼすべての国の予防接種事業で、予防接種後有害事象の性質と発現頻度を継続的に監視しています。例えば米国の場合、ワクチン有害事象報告システム (VAERS) により、公共・民間のあらゆる関係者が、認可ワクチンの安全性に関する報告を行えるようになっています。

ワクチン政策決定者は、有害事象報告システムからの情報を、予防接種の便益とリスクを評価するための政策を含む、ワクチン政策を策定する際の指針として使用しています。



1.4 ワクチンの安全性監視と評価

ワクチンの安全性監視はどのように実施されているか？

がんのような重篤な疾患の場合は、治療薬による有害事象が、ある程度許されるかもしれません。しかし、ワクチンは一般的に健康な人に投与されるため、有害事象に対する認容度ははるかに低くなります。大半の政府は、可能性のある予防接種後有害事象 (AEFI) の調査を義務付けています。それらの調査は包括的かつ体系的な形で実施されます。

ワクチンの認可前に、そのワクチンについて可能性のあるすべての有害作用を慎重に検討します。試験は段階的に進められます。まず動物を用いて安全性を評価します。動物で有害性が認められなければ、少数の人を対象にした試験を開始することができます。人間で有害性が認められなかった場合は、被験者数を段階的に増やしながらか試験を進めていきます。人間を対象とする試験には、以下の3つの段階 (相) があります：

- 第I相臨床試験は数十人の被験者が参加
- 第II相臨床試験は50人～数百人の被験者が参加
- 第III相臨床試験は数千人～数万人の被験者が参加

安全性に関する懸念が生じた場合は、次の段階の臨床試験へ進むことはできません。

試験したワクチンの作用をプラセボの作用と比較し、有害事象の原因を特定します。「ブライトンコラボレーション：Brighton collaboration」を通じて設定された有害事象の標準化症例定義により、異なる臨床試験からのデータを比較することができます*19。

ワクチンの臨床試験が完了したら、試験したワクチンの使用認可を申請することができます。臨床試験からの安全性データをすべて規制当局に提出し、審査を受けなければなりません。規制当局は全段階の臨床試験からのデータを慎重に検討し、そのワクチンが安全で認可要件を満たしているかどうかを判断します。規制当局の安全性要件をすべて満たすワクチンのみが検討されます。稀な有害事象がワクチンと関連している可能性がある場合には、条件付きで認可する場合があります。認可の条件には、多数の被験者を対象にした長期にわたる製造販売後 (第IV相) 試験の実施などが含まれます。

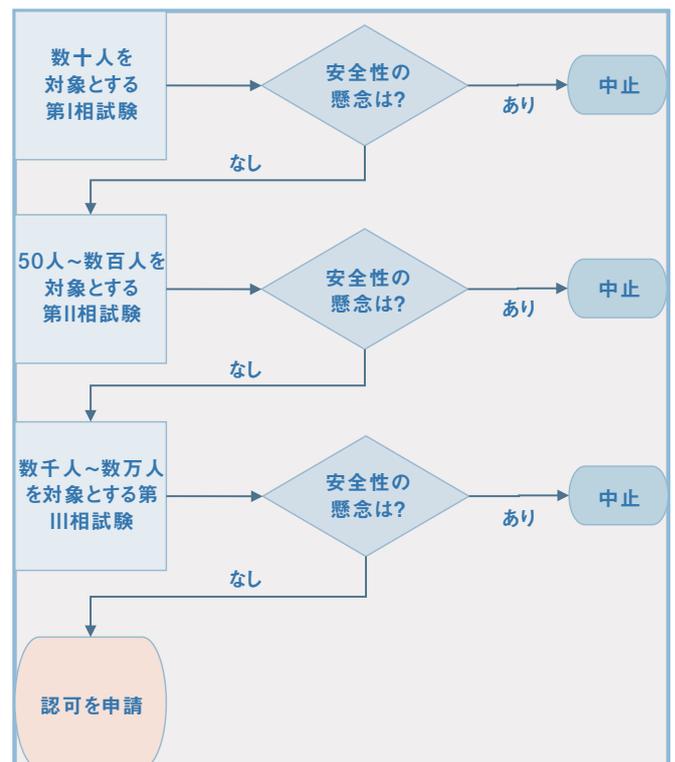


図15. 3段階の臨床試験によるワクチンの安全性試験

*19 P・A・オフィット, R・L・デイヴィス, D・ガスト. ワクチンの安全性. pp 1630. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

ワクチンの認可後は、多くの政府がワクチン関連有害事象の報告を義務付けています。米国の場合、全米小児期ワクチン健康被害法 (National Childhood Vaccine Injury Act : NCVIA) によって定められています。ワクチン有害事象報告システム (VAERS) は、米国政府が特定の有害事象の発現率を評価し、またワクチン関連有害事象の発現率の変動を検知することを可能にしています。

政府はワクチンの安全性を監視するために、さまざまな手法を使用することが考えられますが、大半の国では自発的 (受動的) 安全性監視システムを使用しています。これらのシステムは比較的運営に費用がかかりません。一部の国では、ワクチンと薬剤の両方を対象とする、複合的な有害事象報告システムを設けています。その他の国は、ワクチンと薬剤で別々の報告システムを通じて有害事象の報告を行っています (表10参照)。

薬剤とワクチンの有害事象報告に同一システムを使用している国	薬剤とワクチンの有害事象報告に別々のシステムを設けている国
スウェーデン	日本
ニュージーランド	カナダ
フランス	デンマーク
イギリス	インド
	オーストラリア
	ドイツ
	米国

表 10. 主要国の薬剤とワクチンの有害事象報告システム*20

また、多くの国では予防接種率の監視も行っています。米国では、電話による全米予防接種調査 (National Immunization Survey) を毎年実施しています。この調査が、その予防接種率に対してプラス・マイナス1%以内であれば、その調査結果は95%の信頼度の範囲における推定接種率となります。

米国のワクチン有害事象報告システム (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System) の仕組みは?

VAERSは、1990年から米国疾病予防管理センター (CDC : Centers for Disease Control and Prevention) と食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) が共同で実施しています。VAERSは、一般市民、患者やその保護者、ワクチンメーカー、あるいは医療提供者など、あらゆる人からワクチン有害事象の報告を集めています。これらの報告は時間制限を設けずに収集されています。2002年からは、VAERSウェブサイト (<http://vaers.hhs.gov/index>) でもワクチン関連有害事象の報告を提出できるようになり、フリーダイヤルでのサポートが24時間利用できます。

報告された有害事象はすべてコード化され、VAERSデータベースに入力されます。重篤な有害事象の報告の場合、事象から60日後と1年後に追跡調査を行い、患者の回復に関する情報などの補足的情報を収集します (図16参照)。VAERSからのAEFI (予防接種後有害事象) に関するデータは一般に公開されます (個人を特定できる情報は公表されません)。自発的 (受動的) 監視の欠点は、重篤度の高い事象の方が、比較的軽篤度の低い事象より報告される可能性が高いことです。そのため一部の、重篤度が低い事象が過小評価される、または検出されない可能性があります。あるいは、メディアによって取り上げられたことが、報告に影響し、比較的軽微な事象の報告増加につながることもあります。

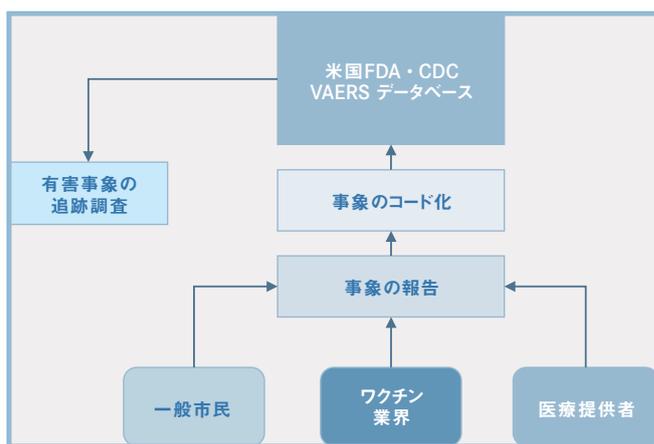


図 16. 米国のワクチン有害事象報告システム (自発的監視システムの例)

*20 P・A・オフィット, R・L・デイヴィス, D・ガスト. ワクチンの安全性. pp 1631. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

VAERSのような受動的監視システムでは、ワクチン接種を受けた人の総数に関するデータを収集しないため、AEFI (Adverse Events Following Immunization) の発現率を算出することはできません。しかし、予防接種登録を医療記録とリンクさせることにより、事象の発現率を推定することが可能です。米国のワクチン安全性データリンクプロジェクト (Vaccine Safety DataLink Project : VSD) は、保険会社 (HMO) からワクチン接種歴や健康結果に関するデータを収集するデータベースです。これらのデータはワクチンの安全性に関する懸念を調査するために用いられます。有害事象の調査を実施する臨床センターは、国の監視能力を高めることができます。また、第VI相 (製造販売後) 試験も特定の事象やリスクの評価に用いられることがあります。

ワクチン安全性監視を米国以外の国はどのように行っているか？

多くの国は米国と同様にAEFI (予防接種後有害事象) の報告を義務付けており、大半の国がワクチン安全性の自発的監視を実施しています。イギリス連合王国 (Commonwealth countries) では、AEFI報告の収集を促進するために、公式な処方箋パッドに有害事象報告フォームを添付しています。

多くの国では、自発的監視システムに加えて、補足的な能動的監視システムを設けています。例えばカナダの場合、自発的報告システムに加えて、能動的予防接種監視プログラム (Immunization Monitoring Program Active : IMPACT) というシステムがあります。これには、同国における小児科の三次医療機関への入院の90%を占める12カ所の小児科センターが参加しています^{*21}。各センターのモニター看護師と調査担当医師がAEFIの症例を能動的に探索します。これらの担当者はAEFIを調査し、予防接種・呼吸器感染症センター (Center for Immunization and Respiratory Infectious Diseases) のワクチン安全性部門に報告します (図17参照)。

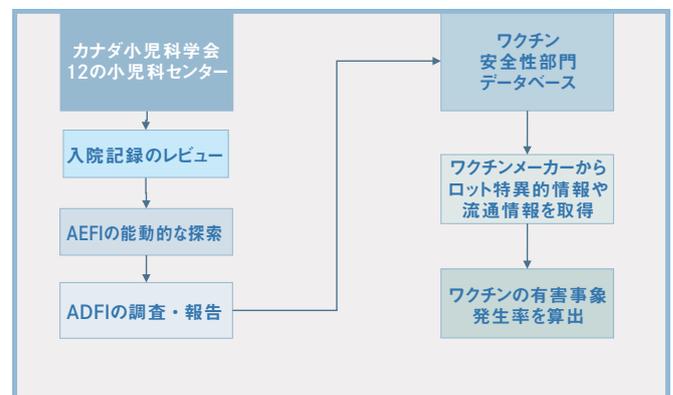


図17. カナダのIMPACT監視システム (能動的監視システム) の例

*21 カナダ公衆衛生局, ワクチンの安全性. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss-eng.php>

オーストラリアも、重篤なAEFI (予防接種後有害事象) を調査する監視ユニットによる能動的監視システムで受動的監視を補っています*22。

大半の欧州諸国には自発的監視システムがあり、それを能動的監視活動で補っています。各国のAEFI監視システムの構造は、その国の予防接種体制と関係しています。欧州では中央政府が予防接種事業や安全性監視プログラムを担っている国と、州や県が担っている国があります。ドイツの場合、個々の医師が各自の患者にワクチンを推奨しますが、報告対象となるAEFIは地域保健当局へ報告され、そこから国の安全性監視センターへ報告されます*23。一部の国ではAEFIの報告を義務付けていますが、他の国では任意となっています。

欧州医薬品庁 (EMA) は、欧州経済地域からの医薬品 (ワクチンを含む) による有害事象の報告データベースを持っています。また、スウェーデンのウプサラにあるWHO (世界保健機関) の医薬品監視センターは、約40カ国からAEFIの報告データを収集しています。WHOには、ワクチンの安全性問題が疑われた場合に迅速に対応する「ワクチンの安全性に関する国際諮問委員会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety : GACVS)」も設けられています。

予防接種の便益とリスクに関する情報の提供

予防接種の便益とリスクに関する情報への一般市民の要求は高まり続けています。こうした状況を踏まえ、医療提供者やワクチン政策決定者は、各自の地域で得られた最新情報を患者や保護者に提供する必要があります。米国では、政府がCDC (疾病予防管理センター) を通じて予防接種のリスクと便益に関する情報を文書で一般市民に提供しており、ワクチン接種の際には毎回ワクチン情報シート (VIS) を提供することが義務付けられています。

多くの国の予防接種ガイドやWHO (世界保健機関) のガイドラインでは、予防接種のリスクと便益の伝え方に関する医療提供者への助言を提供しています。これにはAEFIに関する情報の伝達の仕方含まれています。

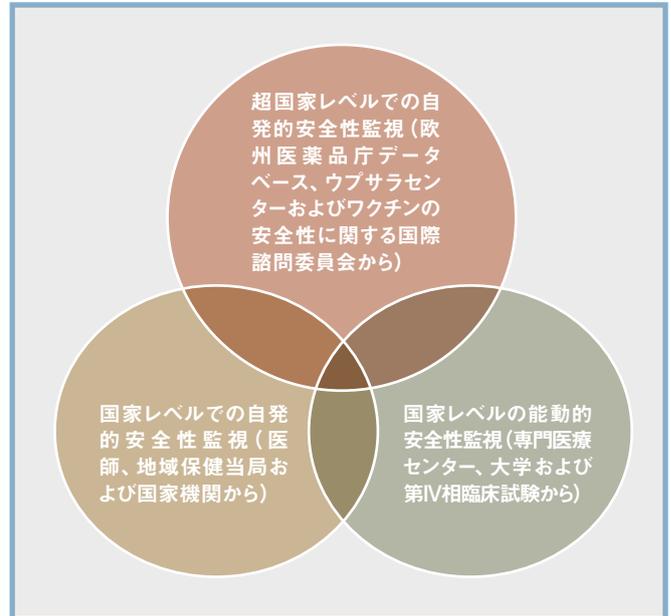


図18. 欧州における国家レベルと超国家レベルのワクチン安全性監視

*22 E・A・ウォルドマン, K・R・ラム, S・A・M・モンテイロ, F・R・M・デ・フレイタス. 2011年. ワクチン接種後有害作用および予防接種事業の安全性の監視. Rev Saude Publica. http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n1/en_1884.pdf

*23 E・A・ウォルドマン, K・R・ラム, S・A・M・モンテイロ, F・R・M・デ・フレイタス. 2011年. ワクチン接種後有害作用および予防接種事業の安全性の監視. Rev Saude Publica. http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n1/en_1884.pdf

1.5 ワクチンによる健康被害の補償制度

米国におけるワクチン健康被害補償制度の起源

ワクチンは政府の厳格な規制の下で生産され、認可前・認可後に徹底した安全性調査が行われます。しかし、極めて稀に、認可ワクチンの接種後に、重篤なワクチン有害事象が発現する場合があります。その理由としては、認可取得プロセス中にそのAEFI（予防接種後有害事象）の発現率が低すぎて検出されなかったこと、などが考えられます。重篤なAEFIが発生した場合は、徹底した調査が行われます。重篤なAEFIの大多数は、多数のワクチン投与を行う間に起きた、同時発現的事象（つまり、ワクチン接種と同時に起きたが、接種が原因ではない事象）であることが明らかになっています。

政府が健康被害の賠償責任について、ワクチンメーカーに対する保護措置を取らなければ、ワクチンメーカーはそうした責任を負うリスクに常にさらされることになったはずで、そうならば、企業がワクチン製造・販売に二の足を踏むようになったかもしれません。

1970年代、先例となった訴訟により、数社がいくつかのワクチンの生産を中止しました。1980年時点で、米国内の全メーカーのワクチン全体の総売上高は300万ドルでした。しかし、1件の訴訟で裁定される賠償額がそれを上回る可能性がありました^{*24}。訴訟がメーカーのワクチン生産意欲に及ぼす負の影響と、賠償責任を負うリスクの増大に合わせたワクチン価格の上昇がみられたことから、いくつかの州政府は健康被害補償制度を作ることを余儀なくされました。これらの制度は必要なワクチンの供給を確保するために作られました。

米国で1976年に起きた「豚インフルエンザ」事件（1918年に大流行したインフルエンザの型と非常に近いと考えられる新型H1N1インフルエンザが豚で発生し、兵士1名が死亡した事件）で、米国政府は人での流行発生を防ぐため、「豚インフルエンザ」ワクチンを強く求めました。しかし、以前に行われて先例となった、ワクチンメーカーを相手取った訴訟により、積極的に「豚インフルエンザ」ワクチンを生産・販売しようとする企業はありませんでした。ワクチンメーカーに「豚インフルエンザ」ワクチンの生産に応じてもらうため、米国政府は新たな法律を制定する必要に迫られま

した。豚インフルエンザ法（Swine Flu Act）は、健康被害を訴えて「豚インフルエンザ」ワクチンメーカーを相手取った訴訟が起こされた場合、その被告を米国政府とするものと決めました。その10年後（1986年）には、全米小児期ワクチン健康被害法（National Childhood Vaccine Injury Act：NCVIA）によってワクチン健康被害補償プログラム（VICP）が設置されました。

健康被害補償制度とは？

VICPは、適切に生産・投与されたワクチンによって、偶発的に健康被害を受けた人に対して迅速に賠償認定することを目的としています。これらの制度は、ワクチンメーカー（不適切な設計など）や医療提供者（不十分なリスク説明など）に過失があったことを証明する必要がない無過失損害賠償制度として設計されています。そのため、メーカーに甚だしい過失があったことが証明できない限り、懲罰的損害賠償を求めることはできません。その代わりに補償額は、健康被害を受けたとされる人が必要とする医療に基づいて認定されます。

ワクチン健康被害補償制度は、ワクチンメーカーに対する訴訟からメーカーを保護することに加え、医療提供者も保護します。こうした保護措置がなければ、医療提供者が予防接種サービスの提供をためらう恐れがあります。

一般的に健康被害補償プログラムでの賠償認定は、報告義務のある有害事象を記載した、確立された健康被害表に基づいて判断されます（表11参照）^{*25}。

*24 G・エヴァンズ, E・M・レヴァイン, E・H・セインドン. 訴訟問題. pp 1654. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*25 米国保健資源事務局 (Health Resources and Services Administration). <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/table.htm>

ワクチン	有害事象	発現までの間隔
破傷風含有	アナフィラキシーまたはアナフィラキシーショック	0～4時間
	腕神経炎	2～28日
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
百日咳含有	アナフィラキシーまたはアナフィラキシーショック	0～4時間
	脳症または脳炎	0～72時間
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
麻疹、流行性耳下腺炎、および風疹含有	アナフィラキシーまたはアナフィラキシーショック	0～4時間
	脳症又は脳炎	5～15日
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
風疹含有	慢性関節炎	7～42日
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
麻疹含有	血小板減少性紫斑病	7～30日
	免疫不全の接種者におけるワクチン株麻疹ウイルス感染	0～6か月
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
経口ポリオ	麻痺性ポリオ	0～30日(免疫正常) 0～6か月(免疫不全) 該当せず(ワクチン関連の市中症例)
	ワクチン由来ポリオ	0～30日(免疫正常) 0～6か月(免疫不全) 該当せず(ワクチン関連の市中症例)
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
不活化ポリオ	アナフィラキシーまたはアナフィラキシーショック	0～4時間
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
B型肝炎含有	アナフィラキシーまたはアナフィラキシーショック	0～4時間
	上記事象のあらゆる急性合併症または続発症(死亡を含む)	該当せず
インフルエンザ菌b型(Hib)	特定されている病態なし	該当せず
水痘	特定されている病態なし	該当せず
ロタウイルス	特定されている病態なし	該当せず
肺炎球菌結合型	特定されている病態なし	該当せず
CDCが小児への定期予防接種を推奨する新ワクチン(A型肝炎、インフルエンザ、髄膜炎菌結合型、ヒトパピローマウイルスを含む)	特定されている病態なし	該当せず

表11. 米国のワクチン健康被害表

詳しい健康被害表は以下よりアクセスできます：

<http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/table.htm>

米国のワクチン健康被害補償プログラム (VICP) の仕組みとは？

全米小児ワクチン健康被害法 (NCVIA) は、ワクチンメーカーと医療提供者に対し、ワクチン健康被害表に記載されている有害事象の報告を義務付けています。米国では、有害事象の報告はワクチン有害事象報告システム (VAERS) を通じて行われます。

米国では小児ワクチンの接種が義務付けられているため、小児に対して定期接種されるワクチンは国のVICPの補償対象となっています(16の疾病が対象)。

VICPは、米国保健福祉省 (HHS)、法務省 (DOJ)、および連邦請求裁判所の特別補助裁判官 (Office of Special Masters) によって運営されています。さらに、「小児ワクチンに関する諮問委員会 (Advisory Committee on Childhood Vaccines : ACCV)」がVICPを監視しています。ACCVは、

医師、保護者、および弁護士によって構成されており、ワクチン健康被害表の変更を含むVICPの運営に関する勧告を適宜行います。ワクチン国家諮問委員会 (National Vaccine Advisory Committee : NVAC) はVICP全体を監督し、ワクチンの研究、生産、提供、安全性、および有効性を含む幅広い問題に関して勧告を行います (図20参照)。

VICPの予算は、1回分のワクチンの販売に対してそのワクチンで予防される疾患1種類あたり75セント (つまりMMRの場合は $\$0.75 \times 3 = \2.25) の消費税を課し、その税金によってまかなわれています。

ワクチンの健康被害に対する補償の請求プロセスは図21の通りです^{*26}。1988年にVICP信託基金が創設され、それ以来ワクチン健康被害補償請求の年間件数はほぼ一定しています。ただし、DTP (三種混合) と脳症との関連や、チメロサルと自閉症との関連の訴えが注目を集めた時期には請求が一時的に急増しました。同プログラムの開始以降申請された申し立ての年間件数を図19に示します^{*27}。

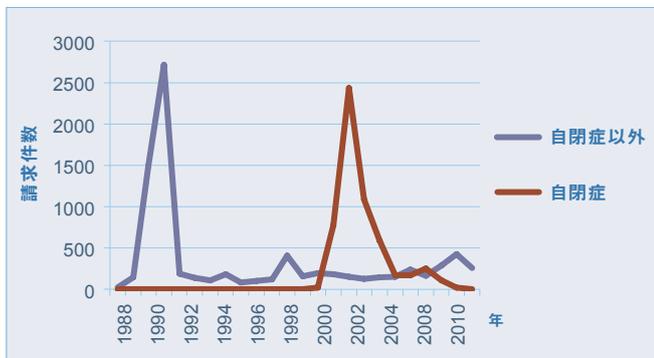


図19. VICPに申請された申し立ての件数

*26 米国保健福祉省. 保健資源事業局. 全米ワクチン健康被害補償プログラム. <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/>

*27 米国保健福祉省. 保健資源事業局. 全米ワクチン健康被害補償プログラム. 統計報告. http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistics_report.htm

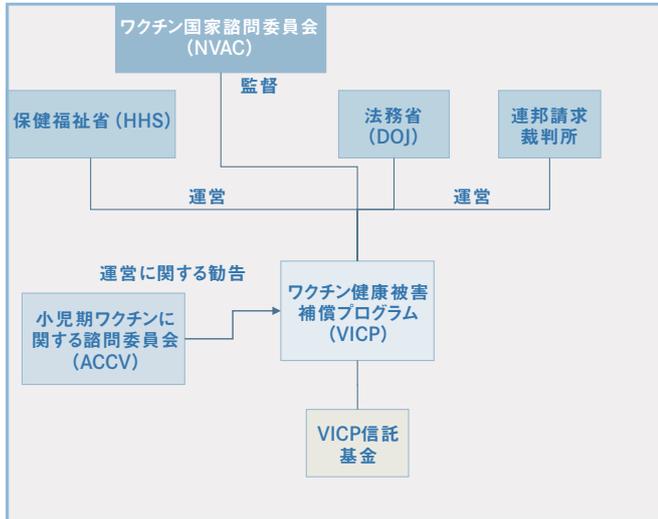


図20. 米国のワクチン健康被害補償プログラムの構図

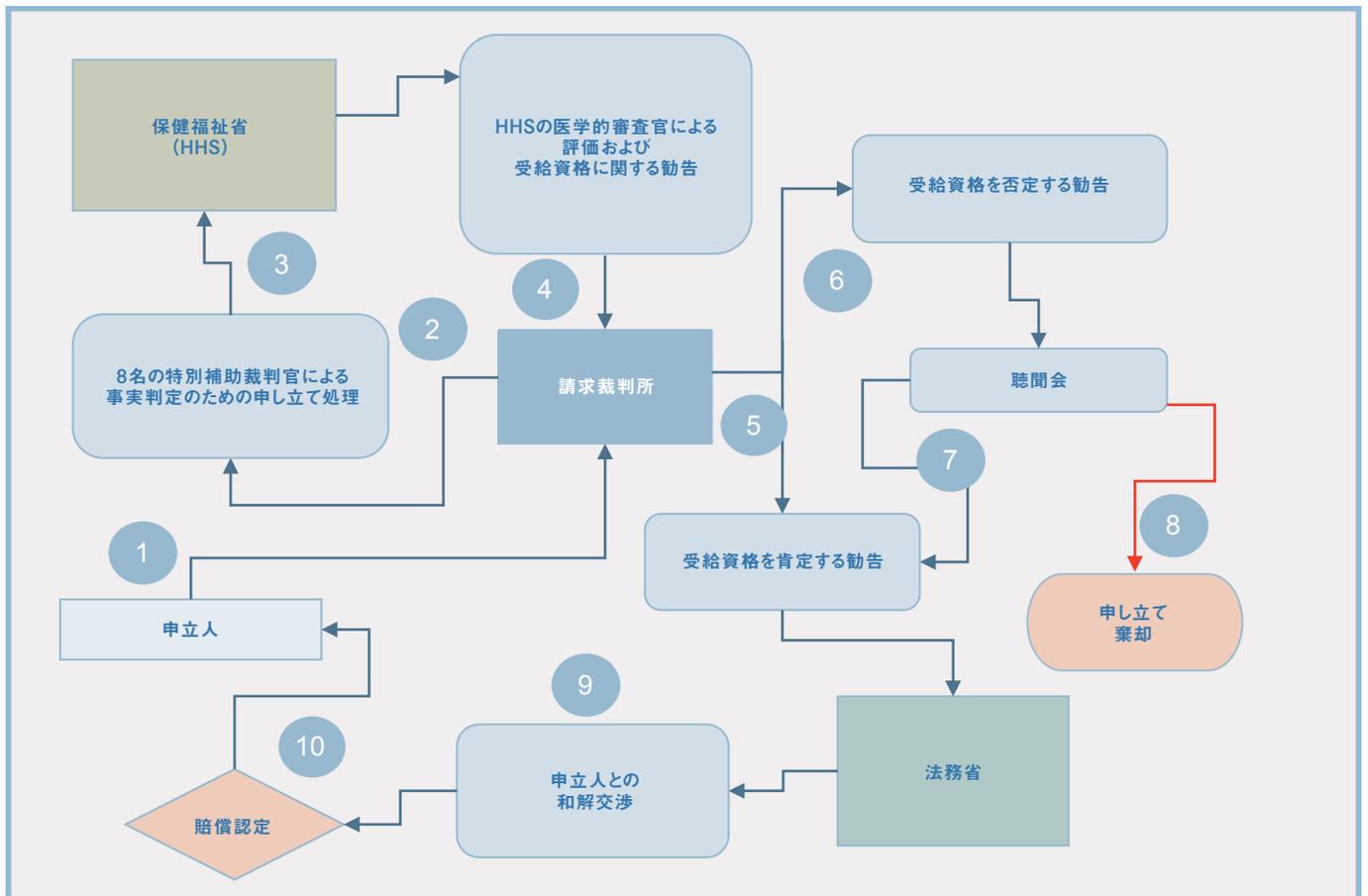


図21. 米国のワクチン健康被害補償請求プロセス

1. 患者（またはその代理人）が請求裁判所に申し立てをします。
2. 申し立ては事実判定のために8名の特別補助裁判官によって処理されます。
3. 妥当な請求は保健福祉省（HHS）に送られ、医学的審査官によって評価されます。補償の受給資格は、ワクチン健康被害表（VIT）に記載されている病態の証明、もしくはVITに記載されていない健康被害がワクチンによって引き起こされたという証明によって判定されます。申立人は、その健康被害が入院を要したこと、あるいは6カ月以上継続したことも証明しなければなりません。
4. 申立人の補償受給資格に関する医学的審査官の勧告が請求裁判所へ転送されます。
5. 受給資格を肯定する勧告の場合、請求裁判所はほぼ100%勧告を受け入れ、法務省に提出されます。
6. 受給資格を否定する勧告の場合は、聴聞会が開かれます。
7. 聴聞会は、出された証言に基づいて医学的審査官の勧告を却下し、申立人の補償受給資格を認めるよう勧告する場合があります。
8. 聴聞会で受給資格を否定する勧告が受け入れられた場合、申し立ては棄却されます。
9. 受給資格が認められた場合、法務省は賠償額について申立人と和解します。

10.賠償額は、健康被害を受けた人の将来にわたるニーズに基づいて評価され、一括払いと年金の形で支払われます。一括払いは死亡の場合で25万ドルが限度額です。補償額は120ドル～910万ドルまで幅があります。さらに、申し立てが認められた場合も、認められなかった場合も、妥当な弁護士費用が支払われます。

なお、不適当と判断されたためにVICP（ワクチン健康被害補償プログラム）による賠償が認定されなかった場合や、棄却された場合でも、申立人はワクチンメーカーを相手取って請求を行うことができます。VICPの請求プロセスに関する詳細は、<http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/>で閲覧できます。

賠償認定件数と補償額は、年によって差があります^{*28}。賠償件数が最も多かったのは1990年代後半です。年間補償額は約5,000万ドルから1億8,000万ドルまで幅があります（図22参照）。支払金には弁護士費用も含まれるため、VICP信託基金から支払われる年間総額は賠償額よりやや多くなります。

VICPへの申し立て件数は、ワクチンの種類によってかなり差がありません^{*29}。



図22. VICPIによる年間賠償認定件数とVICP信託基金から拠出された年間補償額

*28 米国保健福祉省、保健資源事業局、全米ワクチン健康被害補償プログラム、統計報告。 http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistics_report.htm

*29 米国保健福祉省、保健資源事業局、全米ワクチン健康被害補償プログラム、統計報告。 http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/statistics_report.htm

最も請求件数が多かったのは、1990年代のDTP（三種混合）ワクチンに対する請求です。米国ではその後、DTPの代わりに比較的副反応が少ないDTaP（三種混合）ワクチンが使用されるようになりました。DTaPワクチンに対する累積請求件数は、DTPより著しく少なくなっています。1988～2010年の間にVICP（ワクチン健康被害補償制度）に申請された補償請求件数と賠償認定件数をワクチンの種類別に図23に示します。

注：DTaPも三種混合ですが、DTPの「全細胞百日咳抗原」の代わりに、「無細胞百日咳抗原」が含まれています。

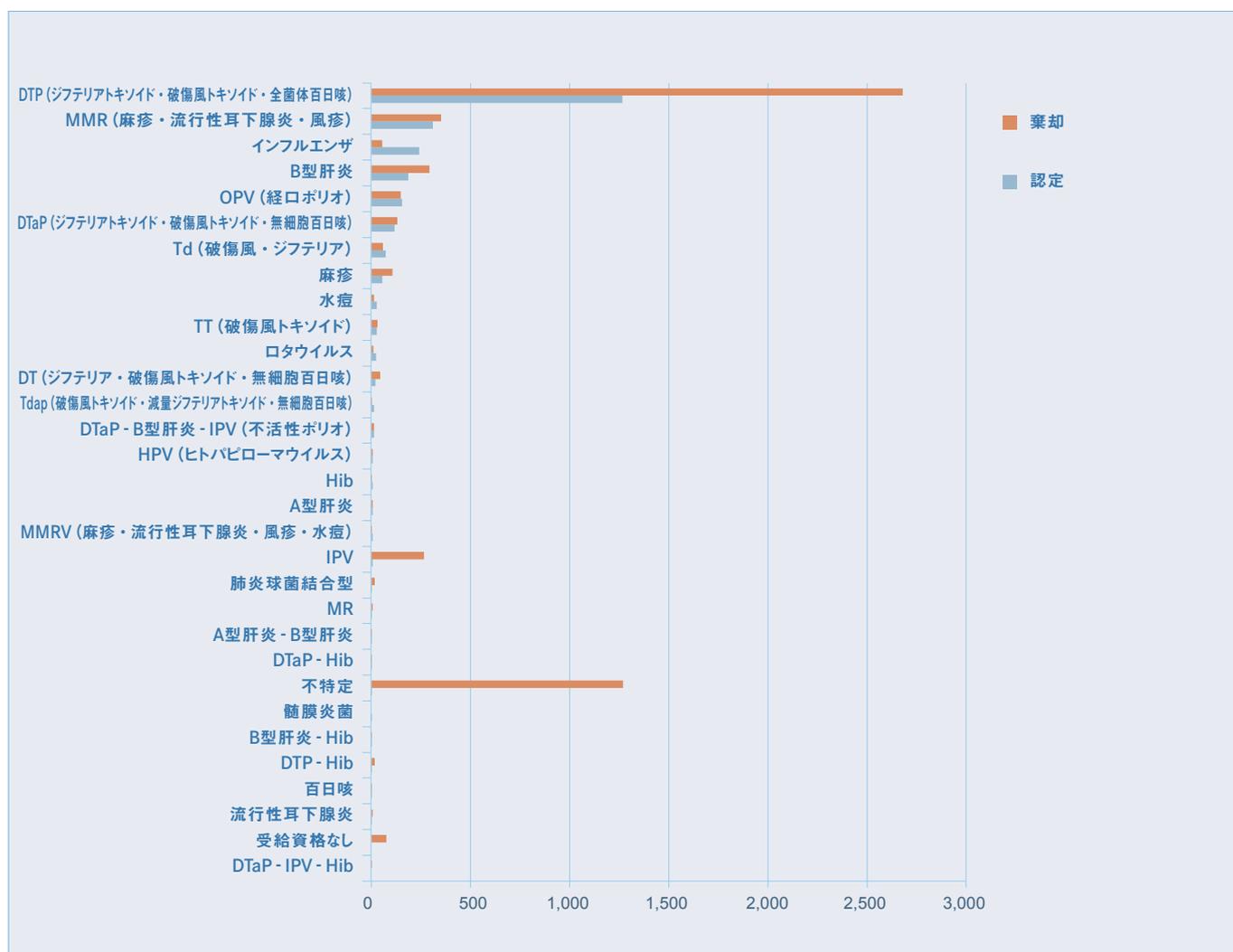


図23. VICPに対するワクチンの種類別申し立て件数と賠償認定件数 (1988～2010年)

19カ国で何らかのワクチン健康被害補償プログラムが設けられています(図24参照)^{*30}。ドイツは1961年に世界で初めて補償プログラムを導入し、ハンガリーは2005年に採用しました。このプログラムはスウェーデンとフィンランドを除き、すべて国または州政府によって運営されています。スウェーデンとフィンランドはワクチン業界が任意の保険分担金を通じて運営しています。台湾を除くすべての国では、国庫から補償金が支払われます(拠出されます)。台湾は米国と同様に、ワクチン1回分の販売につき1台湾ドルの消費税を財源とする信託基金を設置しています。これらの国々のワクチン健康被害補償プログラムは、すべての症例に対し、「因果関係の可能性が50%を超える」という不法行為法の基準より低い基準を要件としています。

一部のプログラムでは接種が義務付けられているワクチンのみを補償対象としているのに対し、認可されているワクチンすべてを対象としている

プログラムもあります。受給資格基準はプログラムによって異なりますが、大半のプログラムの場合、補償を受けるには一定の期間にわたる身体障害の証明が必要です。

イギリスを除くすべての国のプログラムは、医療費、障害者年金、死亡手当を補償します。イギリスは12万ポンドを一括支給します。また一部のプログラムは肉体的・精神的苦痛に対する補償もしていますが、裁判費用を補償しているプログラムはありません。

大部分のプログラムは、請求の迅速な決着を目的としており、いくつかの国では6カ月以内に請求の決着をつけることを義務付けています。受給資格の判定に健康被害表を使用する米国のプログラムとは異なり、大半の国では因果関係の証明にブラッドフォード・ヒル (Bradford Hill) の基準を使用しています。



図24. 健康被害補償プログラム導入国と導入年

*30 C・ルッカー、H・ケリー. ワクチン接種に起因する有害事象後の無過失補償: 国際的プログラムのレビュー. Bull World Health Organ 2011; 89:371-378.
<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/10-081901.pdf>

1.6 費用効果分析と評価

医療では費用分析がよく用いられます。費用分析は合理的な意思決定を可能にし、政策決定者が費用効率の高い事業オプションを評価できるようにします。いくつかの事業オプションの費用と便益を比較し、(費用または効果の面で)最大の価値をもたらすオプションはどれかを判断することができます(図25参照)。

予防接種事業の価値の数量化には、いくつかの方法が使用できます(図26参照)。最も多く用いられている分析は以下の通りです：

費用比較分析: 介入による直接的・間接的な追加費用の比較。

費用便益分析: 金銭的価値で数量化した便益(予防接種によって防ぐことができた入院費など)と介入費用の比較。

費用効果分析: 一般的に健康上の利益(死の回避や、生存年の延長など)をもたらす介入と、同じ目的を持つ他の介入を比較した相対的な費用と効果の比較。

費用効用分析: 健康寿命(障害調整生存年あるいは質調整生存年)で算出された効果と介入費用の比較。

費用(と便益)には直接的なものと同接的なものがあります(表12参照)^{*31}

- 直接費用とは、予防接種の費用とその疾患の治療にかかる費用です。
- 間接費用には、感染者やその介護者の生産性損失などが含まれます。

予防接種事業の評価は、いくつかの側面から行うことができます。こうした評価は以下に対して有益な可能性があります：

- 個人
- 医療システム
- 社会全体



図25. 最大の価値をもたらす事業オプションを判断する助けとなる費用便益分析

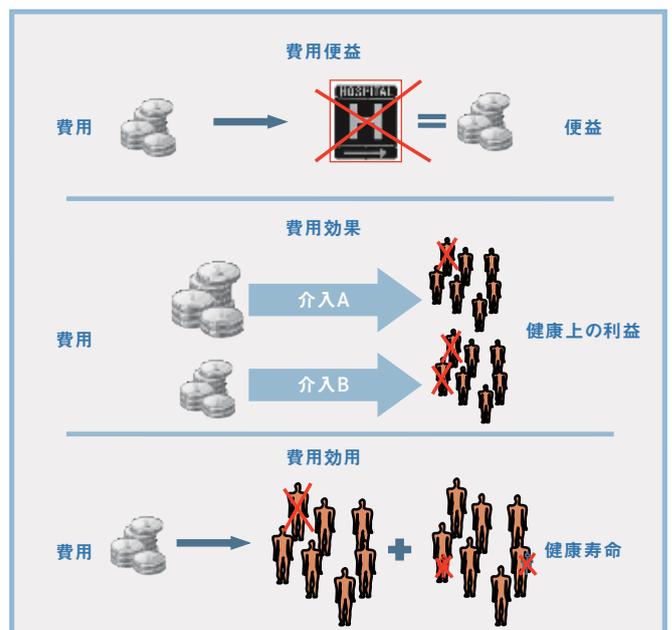


図26. 予防接種事業に対して多く用いられる経済分析の種類

^{*31} 全米予防接種情報ネットワーク(National Network for Immunization Information)、ワクチンの経済性。 <http://www.immunizationinfo.org/issues/immunization-policy/vaccine-economics>

特定の状況における、特定の観点からみたワクチンの費用と便益の算定には、数学的モデリングが多く用いられます。

予防接種事業の評価では、求める効果が観察されるまでにかかる時間も考慮する場合があります。疾患によっては、感染から数年を経て発病するものもあります（B型肝炎ウイルス感染後の肝がんなど）。医療経済学者は通常、将来的な費用と便益を1年あたり3～10%差し引いて評価します。その場合、短期的効果の方が、長期的効果より重視されることとなります。

米国では、インフルエンザによる経済的負担の大半（713億～1,660億ドル）は生産性低下による間接費用と考えられています^{*32}。

予防接種の費用便益比（費用便益分析）

予防接種の価値は、疾患と、疾患がもたらす結果の負担を削減する能力によって評価するのが最も一般的です。疾患の削減は、個人、社会、そして国の医療システムに対して経済的影響を及ぼします。一部の経済的影響は数量化することが可能です。死亡の回避の価値のようなその他の影響は、数量化が難しいことがあります。数量化した予防接種の影響は、多くの場合、費用便益比で報告されます。この比が1.0を上回る場合は費用節約になります。ワクチンは、保健分野におけるその他の介入に比べて、費用便益比が高いものの一つです。

ワクチンはその価値の高さにより、あらゆるプライマリ・ヘルスケア事業の中心的要素になっています。予防接種は、特に乳児や高齢者において、治療のための高額支出を回避することを可能にします。実際、ワクチンは高い治療費がかかる感染症を予防することができるため、ワクチン接種は保健分野におけるその他の介入と異なり、総合的に見て多くの場合、医療システムにとって費用節約となります。米国では、7つの小児予防接種が費用節約となっており、その直接のおよび社会的費用便益比は5.3～16.5となっています（図27参照）^{*33}。

費用便益比は各国の医療費によって変わってきます。疾患の治療に対する支出が少ない国ほど、費用便益比は低くなります。しかし、予防接種は全世界で費用対効果が良好とみなされています。

WHO（世界保健機関）は、予防接種をプライマリ・ヘルスケアの基本的要素として推奨しています^{*34}。

予防接種の費用対効果

費用便益比は効果に金銭的価値を与えたものです。「費用対効果」は、通常、同じ目的を持つ複数の介入時の費用と効果（健康面での利益として測定）を測定したものです。

費用効果分析は、各戦略を比較して、相対的な価値を特定することにより、事業を選択する際の情報を得るために用いられます。例えば、米国で行われたある費用効果分析は、DTP（三種混合）とHib、あるいはDTP、Hib、B型肝炎の混合ワクチンを投与すると、個別に投与した場合に比べて年間9,000万～1億5,000万ドルの費用が節約できる可能性があることを明らかにしました^{*35}。

費用の種類	例
直接費-医療費	医療スタッフ
	ワクチン
	注射器
直接費-医療費以外	運営費
	病院の光熱費
間接費	病気による欠勤（収入喪失、生産性低下）
	感染者の看病のための欠勤（収入喪失、生産性低下）

表12. 費用分析に含まれる費用の種類

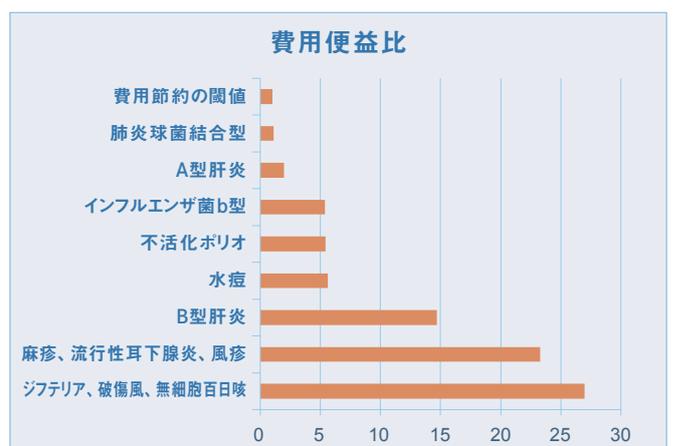


図27. 米国において費用節約となっている一部ワクチンの費用便益比

*32 L・D・リンド, R・フレイ, B・J・オブライアン. インフルエンザに対する抗ウイルス剤: 対費用効果データの比較. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(11): 1083-1106.

*33 米国におけるワクチン購入予算評価委員会 (Committee on the Evaluation of Vaccine Purchase Financing in the United States), 医療サービス評議会

(Board on Health Care Services). 米国医学研究所. 21世紀におけるワクチンの予算供給: 利用と入手の保証(確保). ナショナル・アカデミー・プレス, ワシントンDC, 2004年.

*34 世界保健機関. 予防接種. <http://www.who.int/topics/immunization/en/>

*35 M・A・ミラー, A・R・ヒンマン. ワクチン政策の経済分析. pp 1597. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンドース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

保健分野における介入を含む他の政府介入に比べ、大半のワクチンの費用対効果はひとときわ高くなっています(図28参照)*³⁶。介入は一般的に、国民1人あたりの国民総所得(GNI)以下だと費用対効果が極めて高いとみなされ、3×GNI未満だと費用対効果が高いとみなされます*³⁷。費用効果分析を健康寿命で数量化することを「費用効用」分析といいます(図26参照)。

障害調整生存年(DALY)や質調整生存年(QALY)は、罹患率や死亡率とは異なる属性の、完全な健康状態に対する価値基準となります。

DALY: 失われた健康な生存年数

QALY: 健康な生存年数

DALYとQALYにはいくつかの主観的な仮定条件が組み込まれています。しかし、疾患によって、すぐに影響がでるものとそうでないものがあるため、費用効用分析によって疾患同士の予防接種の価値を比較することができます。

図29は米国におけるいくつかのワクチンの相対的費用効用を示しています*^{38, 39, 40}。

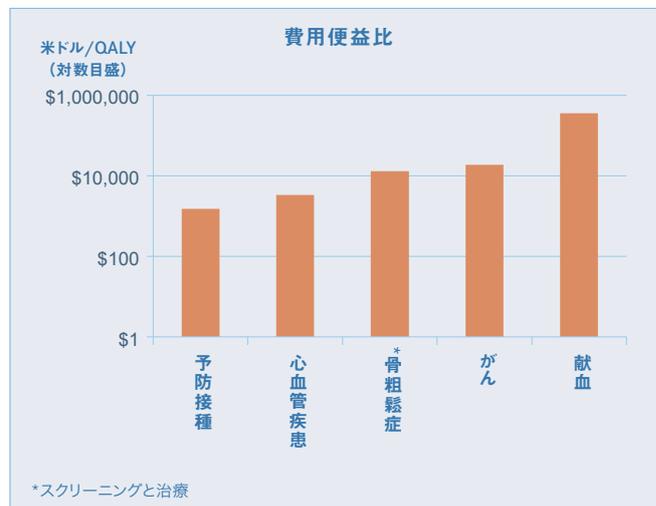


図28. 米国で一般的に使用されているスクリーニング検査と比較した予防接種の対費用効果



図29 米国における小児期および青年期ワクチンの費用対効果。QALYあたり0ドルを下回るワクチンは費用節約となる。(費用に幅がある場合は最低額を使用。ヒトパピローマウイルスワクチンの費用は12歳女子の予防接種費用。)

*36 F・ジョウ, J・サントーリ, M・L・メソニエら. 米国における7つのワクチンの小児期定期予防接種スケジュールの経済的評価, 2001年. Arch Pediatr Adolesc Med 159: 1136-1144, 2005年.

*37 世界保健機関. 対費用効果の高い介入の選択(WHO-CHOICE). 対費用効果の閾値. http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html

*38 H・チェッソン. HPVワクチンの対費用効果: 最新情報とレビュー. 予防接種諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices). 2011年2月4日

*39 E・シム, A・P・ガルヴァーニ. ロタウイルスワクチン接種の対費用効果に対する伝播動態の影響. Vaccine 2009; 27:4025-4030.

*40 世界銀行. 世界開発指標データベース, 2011年7月1日. <http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/GNIPC.pdf>

1.7 ワクチン実施のオプション

ワクチンは医療専門家の勧告に基づいて一般市民に提供されます。特定のワクチン使用の推奨は中央政府によって支持され、政府は疾患の予防と管理に向けて公衆衛生目標と政策を決定します。

予防接種事業の実施は国によって異なります。しかし、どの国も公共部門を通じて基本的な予防接種サービスを提供しています。民間部門は、公共部門以外の医療を利用するセグメントに対し、公共部門が提供するワクチンの多くと、いくつかの他のワクチンを提供するという、重要な役割を果たしています。

米国における予防接種の実施体制

米国では、医学研究所 (Institute of Medicine) が予防接種において、政府が果たす5つの主要な役割を規定しています。これらの役割を果たすためには、予防接種に対する適切な資金供給の政策と実践が必要です (図30)^{*41}。

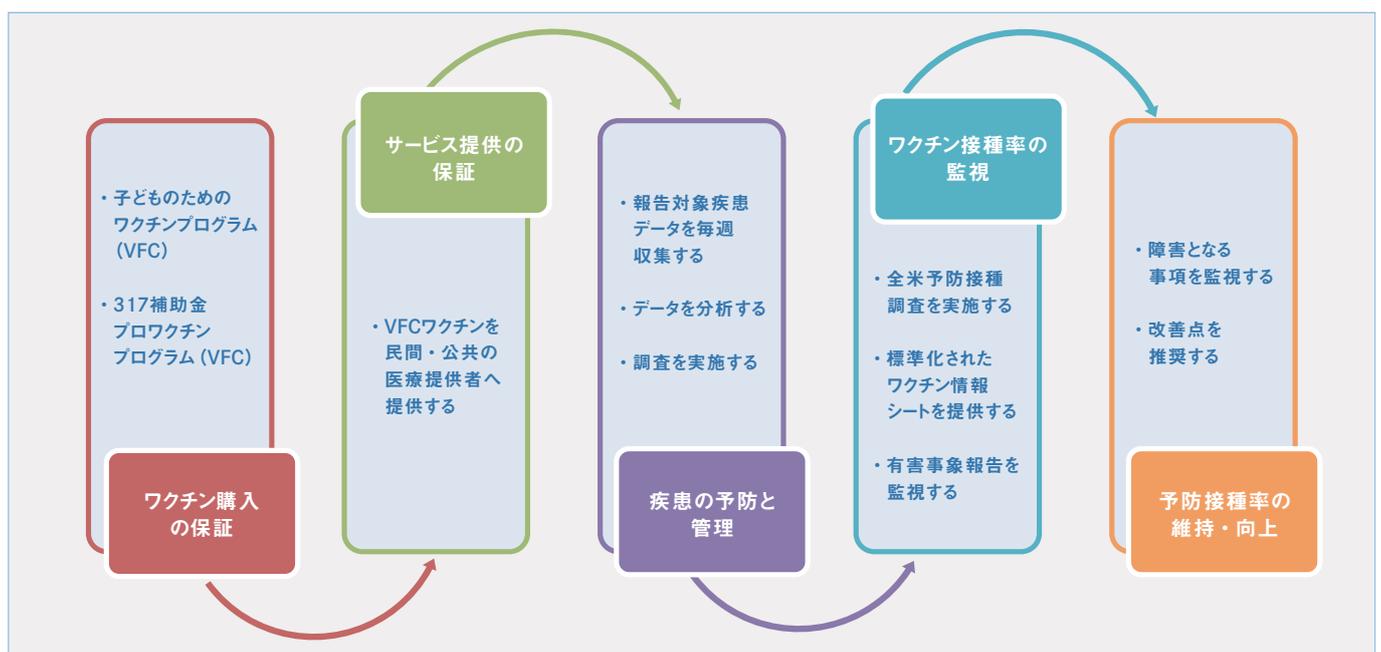


図30. 予防接種に対する資金供給政策と実践による予防接種に関する政府の主要な役割

*41 予防接種に対する資金供給政策および実践に関する委員会 (Committee on Immunization Financing Policies and Practices), 医療サービス部門および健康増進・疾病予防部門. 接種の呼びかけ. ナショナル・アカデミー・プレス, ワシントンDC, 2000年.

ワクチンの購入：米国CDC（疾病予防管理センター）の子どものためのワクチン（Vaccine for Children：VFC）プログラムでは、小児ワクチンの約55%をメーカーから直接購入しています。同プログラムの予算はメディケイド（低所得者向け医療扶助）から支出されています。

ワクチンの提供：VFCワクチンは、公共・民間両方の医療提供者に提供されます。VFCワクチンは、メディケイドの受給資格を満たす子どもに無料で投与されます。残り45%の小児ワクチン（非VFCワクチン）は、民間部門を通じて民間の医療施設で提供されます。

疾患の監視：米国では、小児ワクチンで予防可能な疾患の大半が報告対象疾患に指定されています。ワクチン接種の状態を含むワクチンで予防可能な報告対象疾患のデータは、米国CDCの全米報告対象疾患監視システム（National Notifiable Disease Surveillance System）によって週単位で収集されています。

ワクチン接種率の監視：予防接種の実績の監視にはいくつかのシステムが用いられています：

- ・ 年1回行われる全米予防接種調査で、代表的な集団サンプルから電話で情報を収集することにより、推定ワクチン接種率を算出します（得ら

れる情報が妥当で、民族・収入集団を代表するものであることを確実にするため、医療提供者からの記録のクロスチェックなどさまざまな方法が使用されます）。

- ・ VFC提供者と保険会社（HMO）も、保険プラン雇用者データ情報セット（Health Plan Employer Data Information Set：HEDIS）を通じ、標準化されたプログラムを用いて予防接種率を評価します。
- ・ 予防接種情報システム（IIS：かつて予防接種登録と呼ばれていたもの）は、参加医療提供者がワクチン接種数を記録する、コンピュータ化された機密データベースです。

予防接種率の維持と改善：全米50州はすべて就学前の予防接種を義務付けていますが、保護者は自分の子どもに予防接種を受けさせないという選択を申請することができ、予防接種を強制している州はありません。政府は予防接種率を確実に維持するために、女性、乳幼児、小児向けの食事補助プログラムなど、他の政府事業と連携して予防接種を受けるよう呼びかけを行っています。

欧州における予防接種の実施体制

欧州は非常に多様であり、予防接種政策も国によって大きく異なります。ドイツなど一部の国には地方政府による公衆衛生システムがあり、予防

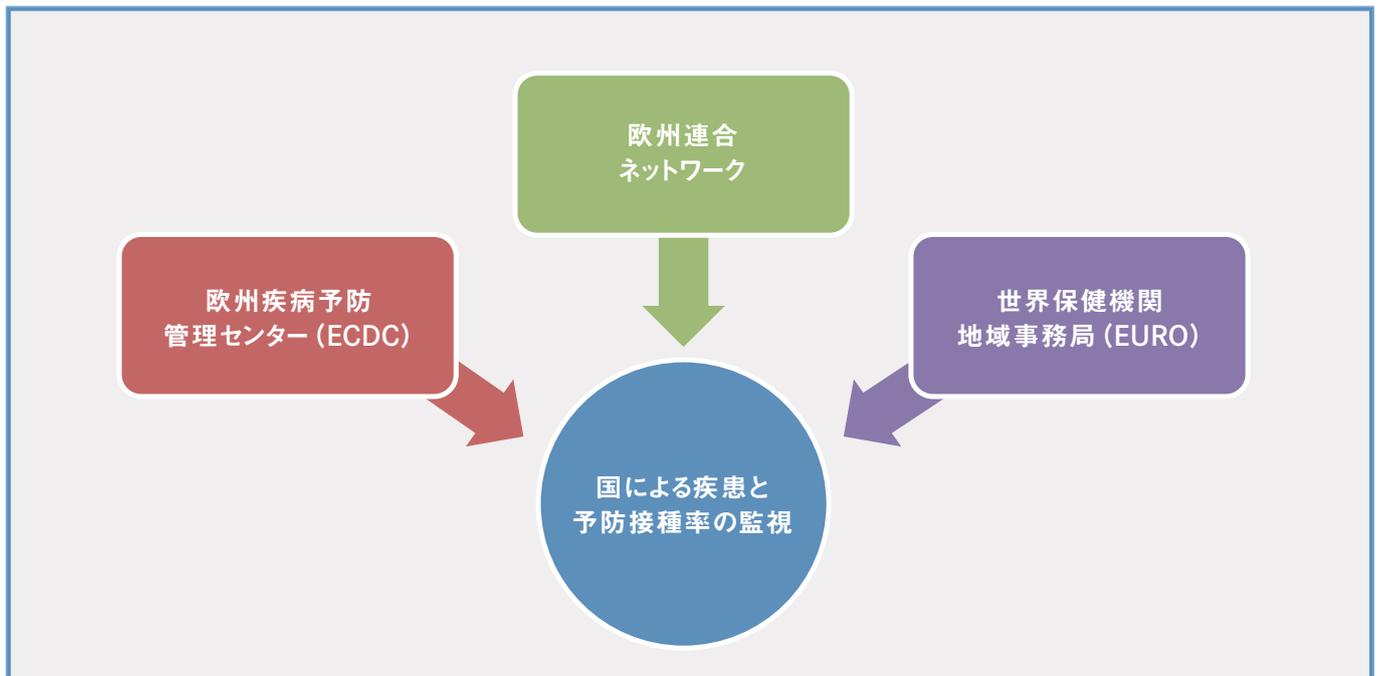


図31. ワクチンで予防可能な疾患と各国のワクチン接種率監視を支援する欧州の仕組み

接種の実施は州が担っています(米国と同様)。ドイツでは、雇用者が提供する法定医療保険によって、予防接種費用の大半がカバーされます。

イギリスなどその他の欧州諸国には、予防接種に対する責任を含む、中央政府による強力な包括的医療システムがあります。イギリスの場合、推奨されるすべてのワクチンを、国が一般市民に無料で提供しています。また、疾患の監視やワクチン接種率の監視・促進も国が担っています。

いずれの国も、疾患の監視と予防接種率の監視は国が担っています。欧州疾病予防管理センター(ECDC)のような超国家的機関は、臨床検査施設のネットワークを通じて、欧州連合(EU)内の監視を強化しています。また、EUは加盟国の監視活動をサポートする、その他のネットワークにも資金を提供しています。WHOの欧州地域事務局(EURO)も、ECDCと協力してワクチンで予防可能な疾患の監視を実施し、各国の予防接種率を監視しています(図31参照)。

予防接種の政策と実施は各国ごとに決定されます。これらはEU法の対象にはなっていません。しかし、ワクチンは中央審査方式を通じて、他のEU加盟国で認可を取得することができます。この審査方式は全EU加盟国に対して製造販売承認を与える仕組みです。

アジア太平洋地域における予防接種の実施体制

アジア太平洋地域は極めて不均一な地域です。この地域には、あらゆる経済発展レベルの国があります。そのため、予防接種に対する取り組み方も非常に多様です。欧州と異なり、アジア太平洋地域にはワクチンの認可を行う中央集中的な規制機関はありません。しかし、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)と厚生労働省は、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)に参加しています。ICHは、これら3つの地域におけるワクチン認可要件の標準化を促進することを目的としています。

アジア太平洋地域には、ラテンアメリカで汎米保健機構(PAHO)が運営しているような地域のワクチン接種支援プログラムはありません。アジア太平洋地域の大半の国は、国内の予防接種専門家委員会の意見に基づいてワクチンを推奨しています。また、大半の国は推奨ワクチンを公共医療機関から無料で提供しています。しかし、この地域におけるワクチンの推奨は国によって大きく異なります。皮肉なことに、この地域で最も所得の低い数力国が、最も多くのワクチンを推奨しています(図32参照)^{*42}。

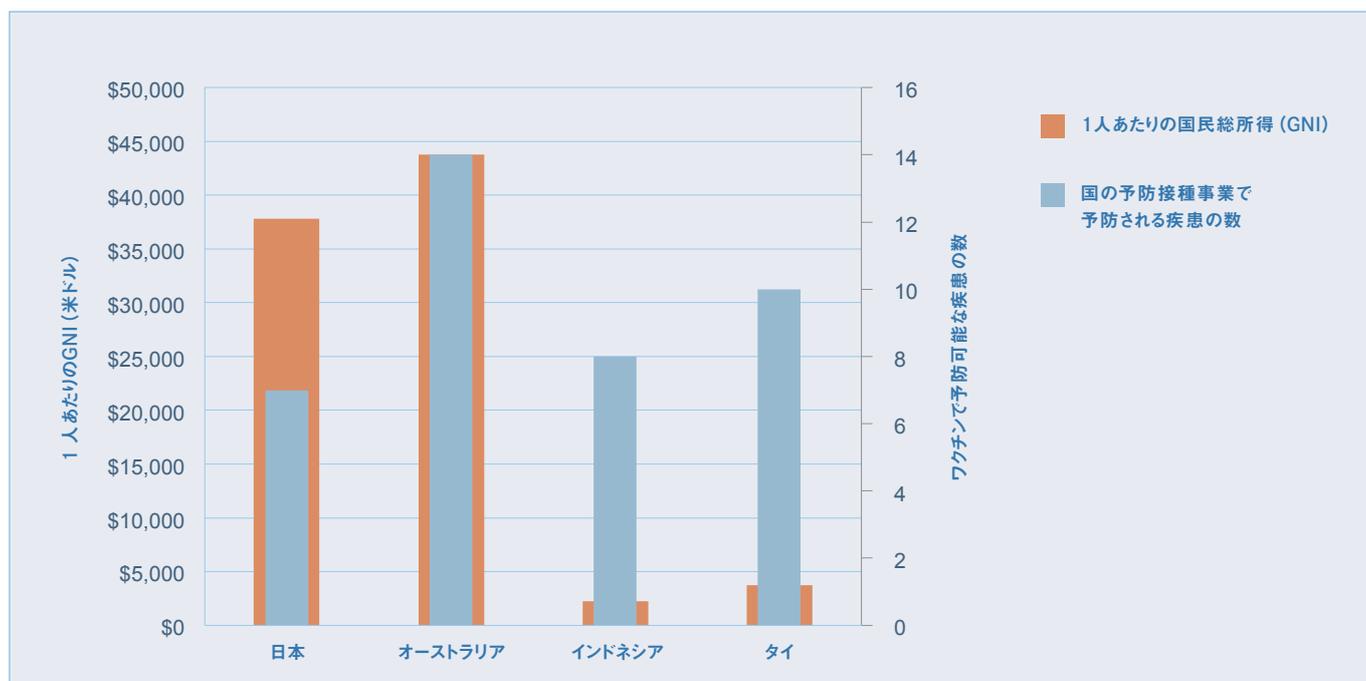


図32. 国民総所得のレベルが異なるアジア太平洋地域の国における予防接種事業で予防されている疾患の数の差

*42 T・F・ツァイ, Z・Y・シュウ. アジア太平洋地域における予防接種. pp 1525~1539. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

1.8 国の予防接種推奨システム

予防接種はどのように推奨されているか？

多くの国には国の専門諮問委員会 (National Immunization Technical Advisory Group : NITAG) があり、公衆衛生目標の達成のために、どのワクチンを使用すべきかを政府が決める手助けをしています*43。こうした委員会の性質や構成は国によってさまざまですが、その目的や機能は同じです。

米国では予防接種がどのように推奨されているか？

米国では予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on

Immunization Practices : ACIP) が、ワクチンを推奨する唯一の連邦政府機関です*44。ACIPは公共・民間の両システムで医療提供者が使用するワクチンを推奨しています。米国小児科学会の感染症委員会 (COID、「レッドブック」委員会) や米国家庭医学会といった他の組織も、米国で統一された予防接種スケジュールの発行に協力しています。また、ワクチン国家諮問委員会 (National Vaccine Advisory Committee : NVAC) という別の委員会が、米国政府に対して主に予防接種事業の政策や戦略に関する助言を行っています (図33参照)。

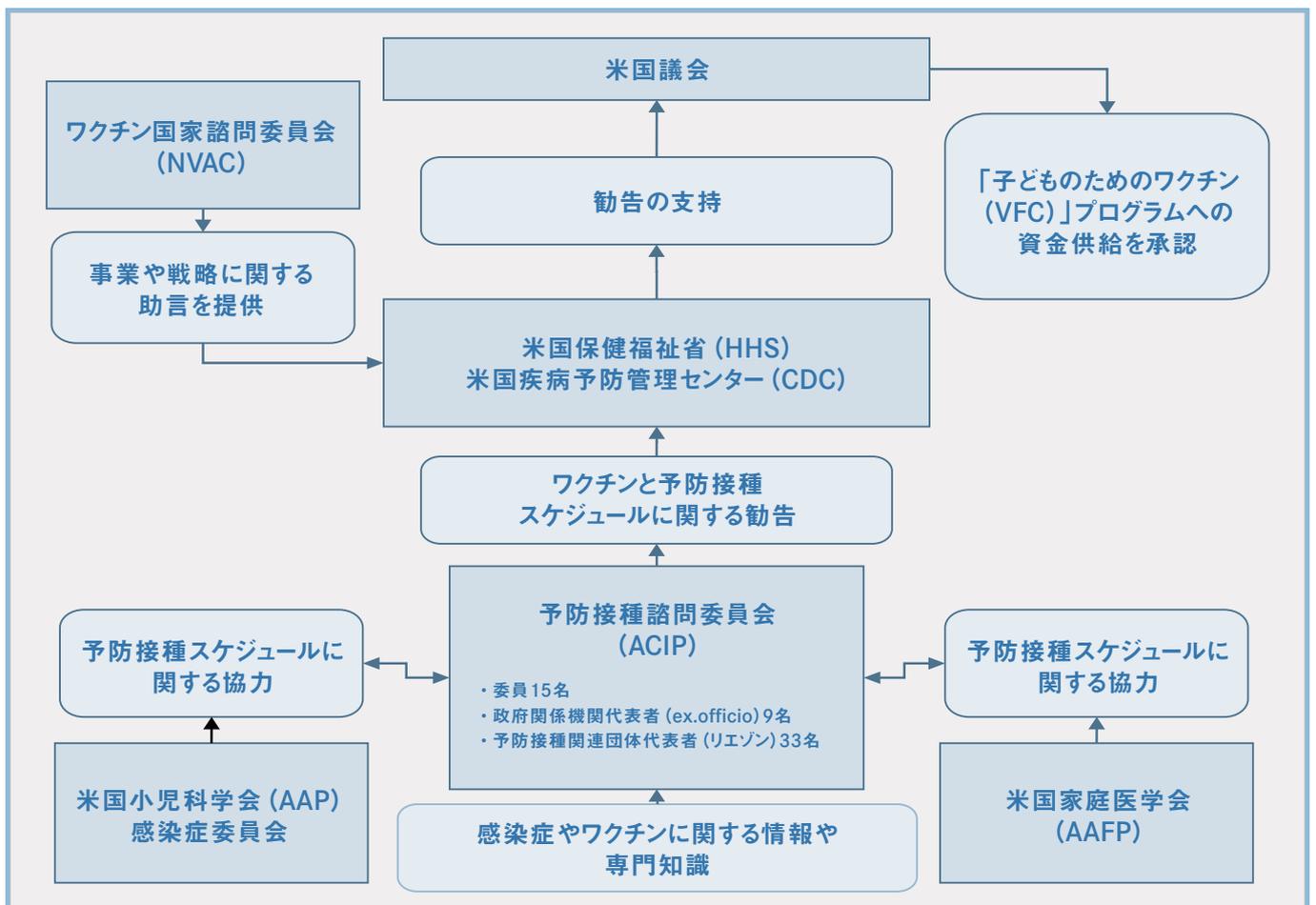


図33. 米国の「予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP)」とその共同機関の構造と勧告プロセス

*43 世界保健機関、予防接種・ワクチン・生物製剤、予防接種に関する国家諮問委員会、http://www.who.int/immunization/sage/national_advisory_committees/en/index.html

*44 米国疾病予防管理センター、ワクチンと予防接種、勧告とガイドライン：予防接種諮問委員会 (ACIP)、ACIPについて、<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/#about>

15名のACIP（予防接種諮問委員会）委員は、保健福祉省（HHS）長官から2年の任期で任命され、HHSと米国CDC（疾病予防管理センター）に助言を行います。ACIP委員は、全国の大学、病院、公衆衛生機関、そして政府機関を含む幅広い機関から集められます。ACIPには15名の委員に加え、米国における予防接種関係者を代表する幅広い政府関係機関代表者（ex. officio）と予防接種関連団体代表者（リエゾン）も参加しています（図34および図35参照）。

HHS（保健福祉省）とCDC（疾病予防管理センター）によってACIP（予防接種諮問委員会）の勧告が承認されると、推奨されたワクチンは「VFC（子どもたちのためのワクチン）」プログラムによって資金供給されます。18歳未満でメディケイドの受給資格がある子ども、医療保険がない子ども、ワクチンが加入保険の対象外の子ども、あるいはアメリカ先住民の子どもは、VFCを通じて無料でワクチン接種を受けることができます。

同様に、手頃な費用で医療を受けられるようにすることを目的としたアフォーダブル・ヘルスケア法（Affordable Healthcare Act）により、医療保険会社はACIPが推奨するワクチンの接種を保険契約者が自己負担なしで受けられるようにしなければならず、ワクチンに対する保険料を請求することはできません。



図34. 予防接種諮問委員会 (ACIP) の幅広い代表者

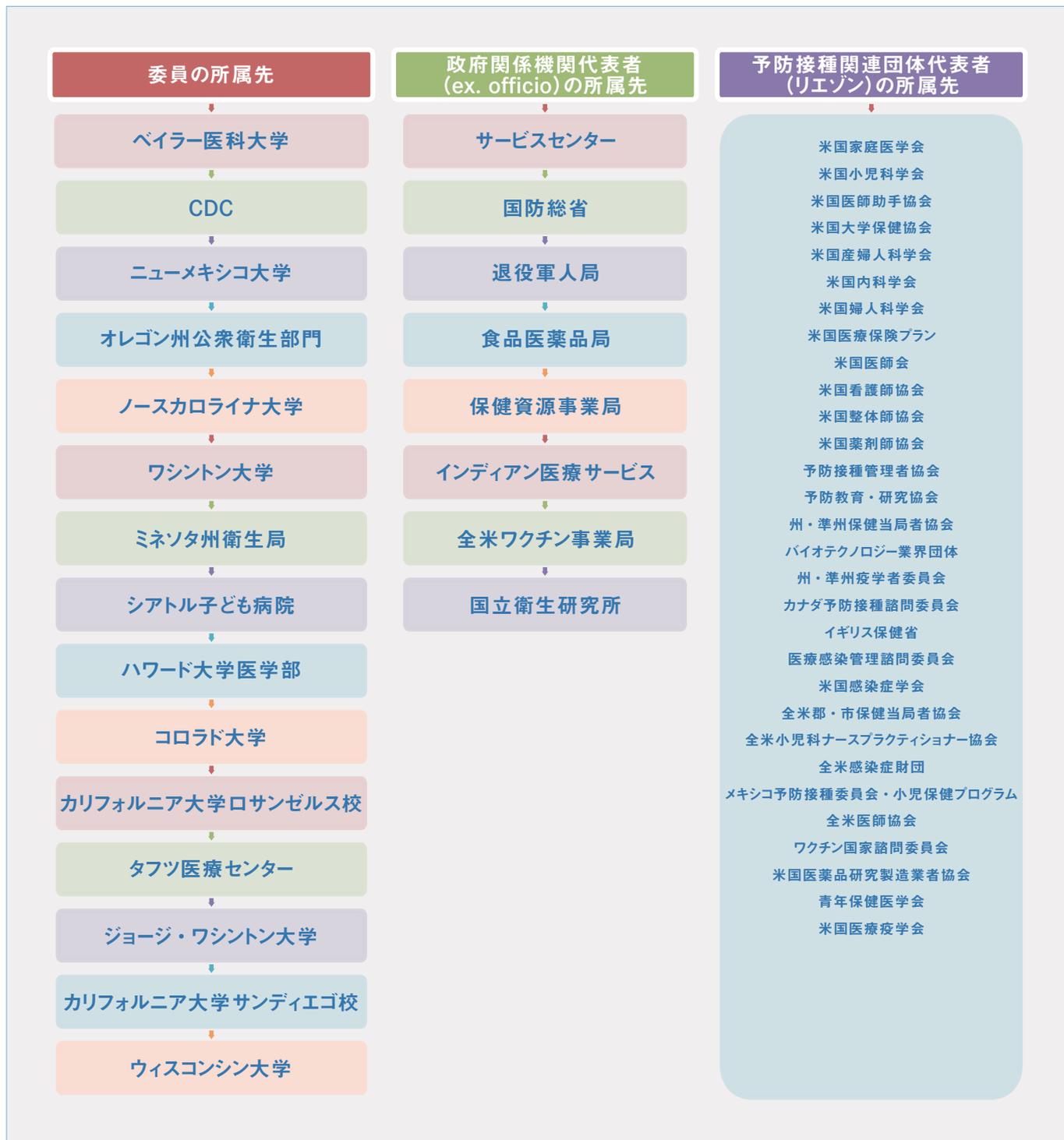


図35. 米国ACIP(予防接種諮問委員会)の委員が多様な機関・団体からの代表であることを示す2011年のACIP委員の所属先一覧

オーストラリアでは予防接種がどのように推奨されているか？

オーストラリアの予防接種に関する専門諮問委員会 (Australian Technical Advisory Group on Immunization : ATAGI) は、オーストラリアの予防接種に関する専門の諮問委員会です。ATAGIは、以下のような機能を担っています：

- ・ オーストラリアにおけるワクチンの運営について、保健高齢化相に専門的助言を提供する。
- ・ 既存、新規、および新興のワクチンの有効性と使用について、医薬品の便益性に関する諮問委員会 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee : PBAC) に助言する。
- ・ オーストラリア予防接種ハンドブックを作成する (全豪保健医学研究会議 [National Health and Medical Research Council] が承認)^{*46} (図36参照)。

ATAGIは保健大臣相への助言提供プロセスの一環として、PBACに科学的証拠を提供します。PBACは検討対象となっているワクチンの経済的評価を実施します。その評価が完了すると、ATAGIの勧告が保健大臣へ転送されます。新しいワクチンの採用について最終的に決定するのは保健大臣ですが、1,000万豪ドルを上回る予算が必要な場合は、内閣に決定が委ねられます。

ATAGIは保健大臣へのワクチンに関する勧告の提供に加え、オーストラリア予防接種ハンドブックを作成します。このハンドブックは、医療専門家に対し、各自の病院における最も安全で効果的なワクチンの使用についての臨床ガイドラインを提供します。同ハンドブックは、全豪予防接種委員会 (National Immunization Committee : NIC)、オーストラリア伝染病ネットワーク (Communicable Diseases Network Australia : CDNA)、オーストラリア医薬品評価委員会 (Australian Drug Evaluation Committee : ADEC)、そして薬物有害反応諮問委員会 (Adverse Drug Reactions Advisory Committee : ADRAC) の意見を聞きながら作成されます。



図36. 予防接種に関する専門諮問委員会 (ATAGI) の機能

*45 オーストラリア政府. 保健高齢化省. 予防接種諮問機関. 予防接種に関する技術的諮問委員会 (ATAGI). <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/advisory-bodies>

*46 オーストラリア政府. 保健高齢化省. オーストラリア予防接種ハンドブック2008年第9版. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>

米国ACIP(予防接種諮問委員会)と同様に、ATAGI(予防接種に関する専門諮問委員会)の委員には幅広い利害関係者が含まれています。同委員会には公衆衛生や感染症の専門家に加え、消費者団体、一般診療医、看護師からの代表者が入っています*47。委員の所属先は図37の通りです。

オーストラリアと米国以外の国では 予防接種をどのように推奨しているか？

その他の国の大半は、予防接種の勧告に際して米国と同様な方法を

とっています。例えばドイツやイギリスの場合、ワクチン使用に関する勧告は国の専門家委員会(ドイツはSTIKO、イギリスはワクチンおよび予防接種に関する共同委員会(Joint Committee on Vaccines and Immunization: JCVI))が行っています(表13参照)。これらの委員会は保健省に助言します。一部の国では国の諮問委員会の勧告を地域レベルで適用しています。その他の国では、国の諮問委員会がワクチンを推奨するものの、利用する具体的な製品は地区保健当局が決定します。

アジア太平洋地域では、台湾の予防接種諮問委員会(ACIP)、シンガポー



図37. 予防接種に関する専門諮問委員会(ATAGI)の委員の所属先

*47 オーストラリア政府、保健高齢化省、任命された予防接種アドバイザー。
<http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2005-ta-abb128.htm?OpenDocument&yr=2005&mt=10>

ルの予防接種に関する専門家委員会 (ECI)、そして香港のワクチン予防可能疾患に関する科学委員会と、多くの国が予防接種専門家委員会を設けています。その他の国では、小児科学会などの学会が政府への勧告機関として機能している場合があります。これらの機関は、国の基本スケジュールに含まれていない追加のワクチンや任意のワクチンを推奨する場合もあります。タイの勧告には小児期の基本スケジュールに加え、追加の任意ワクチンが含まれています。

国の専門家諮問委員会のない国や、国内の医学会からの助言を受けていない国は、一般的にWHOが推奨する拡大予防接種計画 (EPI) に従っています。

国の予防接種に関する専門諮問委員会 (NITAG) の例を表13に示します^{*48}。

国際機関はどのように予防接種を推奨しているか?

世界保健機関 (WHO) は国際連合の加盟国のために、全世界の健康問題に関するリーダーシップをとっています。その役割には、健康に向けた科学的証拠に基づく政策の明確化が含まれます。WHOは1999年に、予防

接種・ワクチン・生物製剤 (IVB) 部門に予防接種に関するガイダンスを提供するための戦略的専門家諮問委員会 (Strategic Advisory Group of Experts : SAGE) を設立しました。SAGEはIVBに対し、すべての予防接種の政策や戦略に関する助言を行っています^{*49}。

予防接種に関する専門諮問委員会 (NITAG) を持たない国では、多くの場合SAGEの勧告が自国の政策や実践の指針となります。

SAGEは米国ACIP (予防接種諮問委員会) のように、疫学、公衆衛生、ワクチン学、小児科学、内科学、感染症学、免疫学、医薬品規制、プログラム・マネージメント、予防接種の提供、医療管理、医療経済学、そしてワクチン安全性の専門家である15名の委員で構成されています。そしてACIPと同様に、SAGEにはオブザーバーとして参加する協力委員 (ユニセフ、GAVI、WHO地域事務局、ワクチンメーカーなど) があります。委員の所属先を図38に示します。

SAGEは年2回集まり、予防接種の進捗状況や政策問題をレビューし、WHO事務局長に対する勧告を作成します。この勧告は疫学週報 (WER、www.who.int/wer) に発表されます。特定の問題に対して臨時的ワーキンググループを設置することもあります。

国	予防接種に関する専門諮問委員会 (NITAG)	略称
オーストラリア	予防接種に関する専門諮問委員会 (Australian Technical Advisory Group on Immunization)	ATAGI
オーストリア	OSR予防接種委員会 (Impfausschuss des OSR)	
カナダ	予防接種に関する国家諮問委員会 (National Advisory Committee on Immunization)	NACI
フランス	ワクチンに関する専門委員会 (Comite technique de vaccin)	CTV
ドイツ	定期予防接種委員会 (Ständige Impfkommision)	STIKO
香港	ワクチン予防可能疾患に関する科学委員会 (Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases)	
インドネシア	インドネシア小児科学会の予防接種委員会 (Immunization Committee of the Indonesian Pediatric Society)	
アイルランド	予防接種に関する国家諮問委員会 (National Immunization Advisory Committee)	
オランダ	RVP衛生委員会 (Gezondheidsraad-Commissie RVP)	
シンガポール	予防接種に関する専門家委員会 (Expert Committee on Immunization)	ECI
スイス	予防接種に関するスイス連邦委員会 (Eidgenössischen Kommission für Impffragen)	EKIF
台湾	予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices)	ACIP
イギリス	ワクチン接種と免疫に関する共同委員会 (Joint Committee on Vaccination and Immunisation)	JCVI
米国	予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices)	ACIP

表13. 予防接種に関する国別専門諮問委員会 (NITAG) の例

*48 世界保健機関. 予防接種・ワクチン・生物製剤. 国家諮問委員会. http://www.who.int/immunization/sage/national_advisory_committees/en/index1.html

*49 世界保健機関. 戦略的専門家諮問委員会委託事項. 2011年3月29日. http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_TOR_part_1_Annex_3_29_Mar_2011.pdf

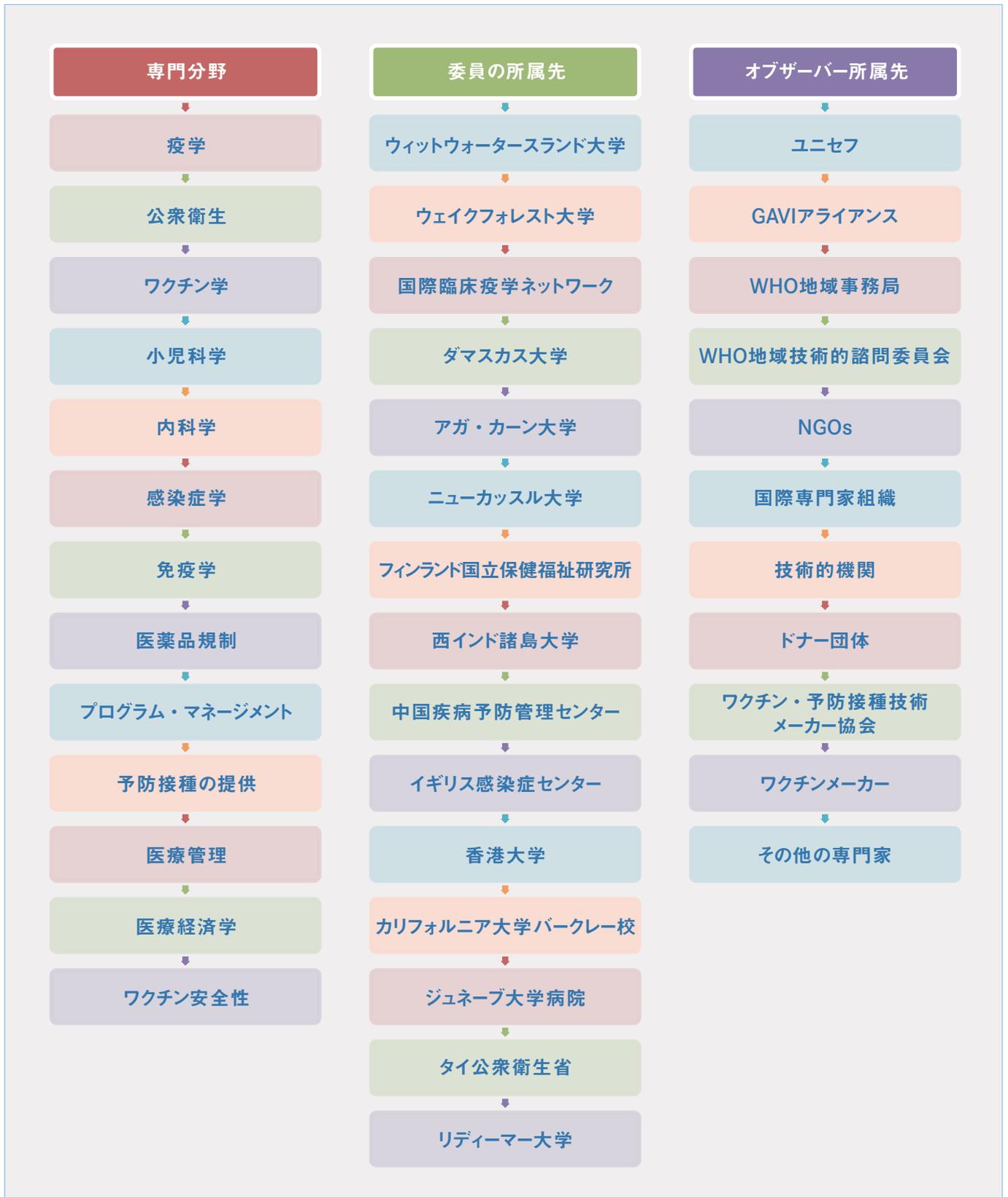


図38. 世界保健機関の戦略的専門家諮問委員会 (SAGE) の現委員の所属先 *50

WHOはSAGE（戦略的専門家諮問委員会）の勧告に基づいて、ワクチンの使用に関するポジションペーパーを発表しています^{*51}。しかし、ACIP（予防接種諮問委員会）と異なりSAGEの勧告には国連加盟国に対する法的効力はなく、ワクチンへの予算確保につながりません。そうした状況から、SAGEは勧告の草案作成の際に国家間の豊かさの差を考慮し、最貧国がその乏しい資源を、公衆衛生上のニーズが最も高い分野にあてることができるよう、多くの場合、優先順位の高さに基づいて勧告を作成します。

ワクチンの使用に関するWHOのポジションペーパーは、以下サイトで閲覧できます：

http://www.who.int/immunization/position_papers/en/

ワクチンの実施状況は国によって異なりますが、一般に豊かさのレベルが同程度の国々は同等の予防接種システムを持っています。ただし、日本は例外であり、日本の豊かさのレベルは、西欧諸国、オーストラリア、米国といった国々と同程度ですが、予防接種事業はこれらの国々よりかなり遅れています。大半の先進国は、病気を予防し、治療費を節約するための対費用効果の高い手段として、また経済発展を維持する手段として、予防接種を非常に重視しています。また、一部の先進国では、予防接種をバイオテロへの対抗手段としても高く評価しています。

他の多くの複雑な資本集約的産業と同様に、ワクチン業界でも集約化が進んでおり、ワクチン市場は、先進国を拠点とする、数社の大規模ワクチン供給企業によって占められています。その結果、利用可能な抗原でも国内企業が生産していないものがあることから、ほぼすべての国が少なくとも一部のワクチンを輸入しています。

ワクチンの研究開発は、ひと握りのワクチン生産国にほぼ限定されています。過去25年間に開発された新しいワクチンの3分の2以上が米国で開発されています。^{*52}

*50 世界保健機関. 予防接種・ワクチン・生物製剤. 現在のSAGE委員. <http://www.who.int/immunization/sage/members/en/index.html>

*51 世界保健機関. 予防接種・ワクチン・生物製剤. WHOワクチンポジションペーパー. http://www.who.int/immunization/position_papers/en/

*52 R・G・ダグラス, J・サドフ, V・サマント. ワクチン業界. pp 37. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年. Knol.

2.1 世界のワクチン市場

ワクチン市場は製薬市場の約3%を占め、2010年の市場規模は約280億ドルとなっています^{*53}。5社のメーカー（メルク、グラクソ・スミスクライン、サノフィパスツール、ファイザー、ノバルティス）が市場の大半を占めています（2010年度は79.4%）（図39参照）^{*54}。

小児用ワクチン市場は2009年には全ワクチン市場の約52%を占めています。H1N1ワクチンを含むインフルエンザワクチンの2010年売上高は約50億ドルで、ワクチン市場の約18%を占めました。

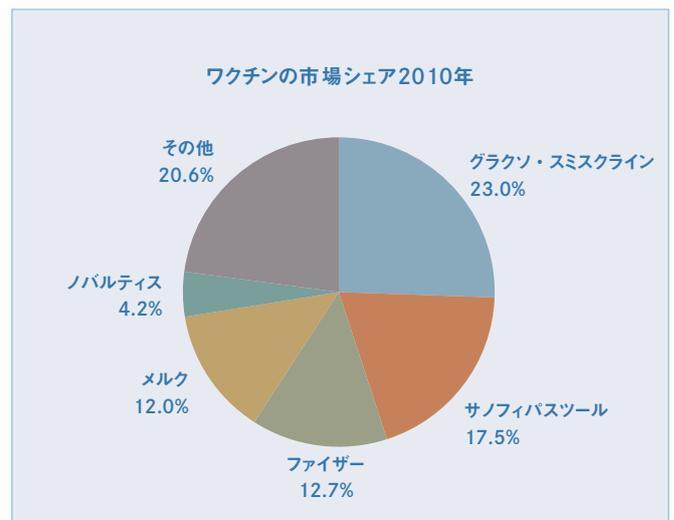


図39. 2010年における世界のワクチン市場で優位を占めるサプライヤー

*53 世界ワクチン市場2010年. 上位ワクチン企業と(高い売り上げを誇る)画期的ワクチン.
<http://knol.google.com/k/krishan-maggon/global-vaccine-market-2010/3fy5eowy8suq3/152#>

*54 A・ヒラー. ワクチンが引き続き製薬市場を強化. PharmPro. 2010年12月2日.
<http://www.pharmpro.com/articles/2010/12/business-Vaccines-Continue-to-Bolster-Pharma-Market/>



図40. 成人用と小児用のワクチン市場予測成長率

ワクチン市場は今後5年間にわたり、約10%の年平均成長率(CAGR)を続けると予測されています。小児用ワクチン市場の成長率は11%で、8.2%の成人用ワクチン市場に比べ、若干速いと予測されます(図40参照)^{*55}。対照的に、2010年の製薬市場の成長率は4～6%で、2013年まで4～7%の成長が見込まれています^{*56}。

ワクチン市場の成長は、最近開発されたワクチンの販売と、新規ワクチン市場によって牽引されています。いくつかのワクチンは、現在全世界で10億ドルを超える売上げを上げており(図41参照)^{*57}、ワクチンと予防接種のための世界同盟(GAVIアライアンス)は、年間10億ドル以上をワクチンに支出すると予測されています。

現在開発中の新たなワクチンは、市場の成長をさらに促進させると予測されます。

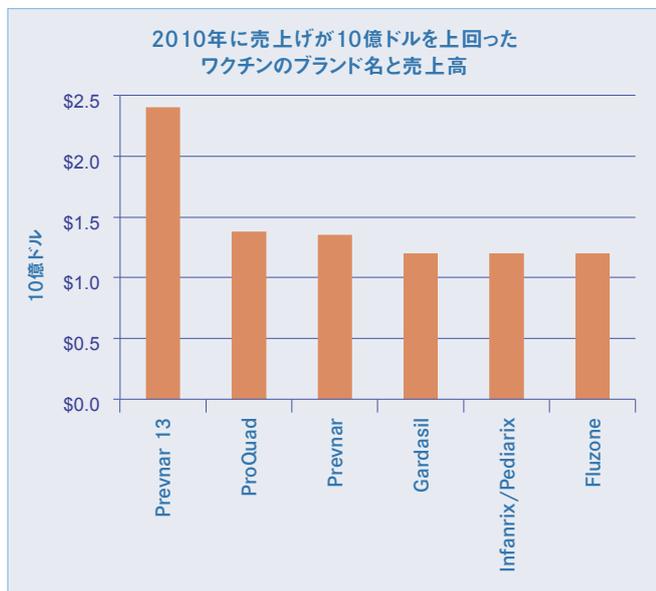


図41. 2010年に10億ドルを超える売上げがあったワクチンのブランド名

*55 A・ヒラー. ワクチンが引き続き製薬市場を強化. PharmPro. 2010年12月2日.
<http://www.pharmpro.com/articles/2010/12/business-Vaccines-Continue-to-Bolster-Pharma-Market/>
 *56 製薬会社協会(Pharmaceutical and Drug Manufacturers). 2010年の製薬市場の傾向.
<http://www.pharmaceutical-drug-manufacturers.com/articles/pharmaceutical-market-trends-2010.html>
 *57 Knol. 世界ワクチン市場2010年. 上位ワクチン企業と画期的ワクチン.
<http://knol.google.com/k/krishan-maggon/global-vaccine-market-2010/3fy5eow8suq3/152#>

2.2 ワクチンの開発

ワクチンの開発プロセスは特有です。ワクチン開発はリスクが高く、莫大な資本を要します。生物製剤の安全性の重要性を踏まえ、ワクチン業界は厳しく規制されています。ワクチン開発は反復的な形で進められ、認可を取得できるのは候補となったワクチンの10分の1未満です。成功率が低い理由は、ワクチンの生産に必要とされる微生物に予測不能性があり、また、ヒトの免疫系がワクチン抗原をどのように処理し、どう反応するかがはっきりしないためです。ワクチンの候補の中には、十分な免疫応答を誘発するが、重大な有害反応を引き起こすものもあれば、安全ではあるが、疾患の予防に有効でないものもあります。いくつかの抗原を組み合わせると一つのワクチンにするという最近の傾向に伴い、安全で有効なワクチンの開発はさらに難しくなっています。

新しいワクチン抗原や、免疫に対する新たなアプローチを発見するための研究には、通常数年を要し、何千万米ドルもの費用がかかります。発見後、認可取得段階に達するまでにはいくつもの開発段階を踏まねばなりません。こうした開発段階には以下が含まれます (図42参照) :

プロセス開発 : 規制当局の要件を満たす形で、一貫して経済的実現性のあるワクチンを生産するためのプロセスの開発

臨床開発 : ヒトにおけるワクチンの安全性を実証し、予防効果を測定するための臨床的な開発

試験法開発 : 開発中のワクチンの純度、効力、および安定性を確認する適切な試験の開発

プロセス開発は、さらに原液製造と製品化に分けられます。原液製造には、病原体の培養に続き、求める抗原の分離と精製が含まれます。製品化には、アジュバント (免疫補助剤) や安定剤との調製、そしてバイアルやシリンジへの充填が含まれます。

前述の通り、臨床開発では段階的に被験者の数を増やしながらか、ワクチン候補品の試験を反復的に行います。

試験法開発が必要な理由は、ワクチン候補品は新しいワクチンであるため、規制当局の要件を満たすように製品を同定し、特徴付ける特有の試験が必要となるためです。

これらの各プロセスの開発には非常に時間がかかり、平均10～15年を要します。開発費は全体で10億米ドル近くに達することもあります (図43参照)^{*58}。

*58 W・ベントレー、メリーランド大学における研究、バイオプロセス・イノベーション・センター。
<http://www.umresearch.umd.edu/VPRPubfiles/Center%20for%20Bioprocess%20Innovation%201.29.08.pdf>



図42. ワクチン認可取得段階に達するまでに必要なさまざまな種類の開発

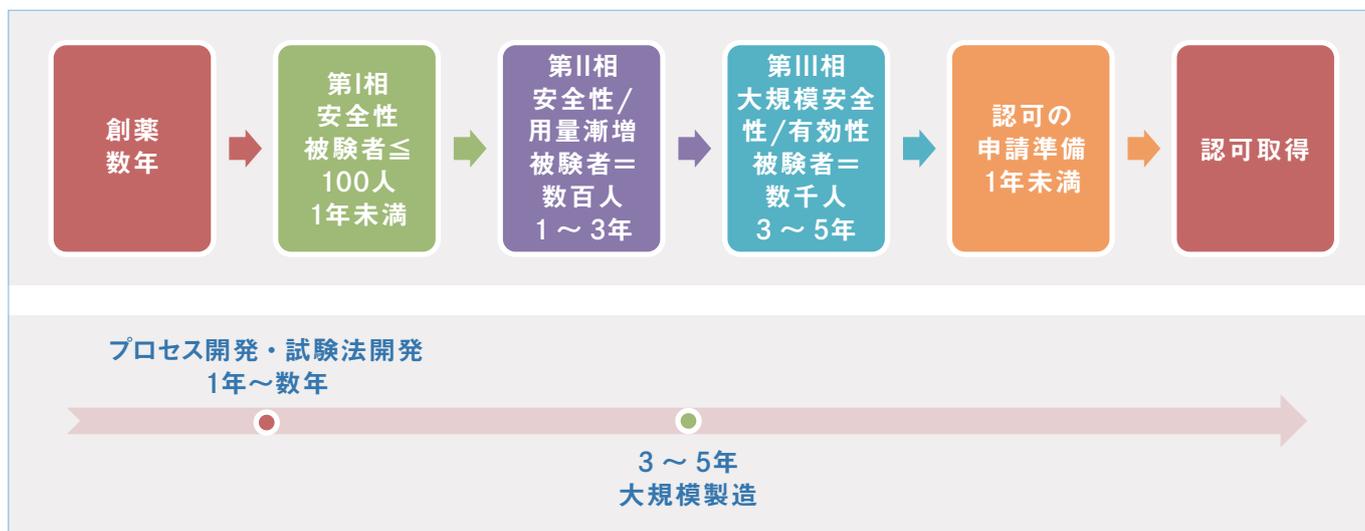


図43. 最大で15年の期間と10億米ドルの費用を要するワクチン開発プロセス

2.2.1 臨床開発

動物モデルにおける徹底した試験の結果、安全かつ免疫を誘発することが明らかになったワクチン候補は、ヒトを対象とする試験に進むことができます。ワクチンの認可を取得するためには、健康な被験者を対象に3段階（相）の臨床試験を完了しなければなりません（図44参照）^{*59}。

第I相 — 100人以下の被験者が参加し、1年以内に完了できる、初期安全性・免疫原性試験。

第II相 — 数百人の被験者が参加し、完了に1～3年を要する、安全性・用量漸増・免疫原性試験。

第III相 — 数千人の被験者が参加し、完了に3～5年を要する、大規模安全性・有効性試験。

これらの試験は段階的に進められ、安全かつ免疫応答を誘発できると判断されたワクチン候補のみが次の段階に進みます（図15 - セクション1.4参照）。開発中のワクチンは、観察された有効性や安全性が偶然の結果でないことを確認するため、プラセボ対照群と比較されます。

規制当局は、ワクチンの認可後、さらなる臨床試験を要求する場合があります。認可取得後の臨床試験は第IV相製造販売後臨床試験といいます。これらの試験では、一般的に非常に大規模な集団を対象に安全性や有効性を評価します。その規模の大きさにより、第III相試験では検出されなかった極めて稀なワクチン関連事象が検出されることがあります。

臨床試験を完了するには何億ドルもの費用がかかります。規制当局は安全性と有効性を確認するために、第I～III相の臨床試験で9万人の被験者からのデータを要求する場合があります^{*60}。これらの被験者は全世界にある複数の臨床試験実施医療機関から募集される可能性があります。

臨床試験で収集されたデータはすべて徹底的に解析し、規制当局に提出して審査を受けなければなりません。

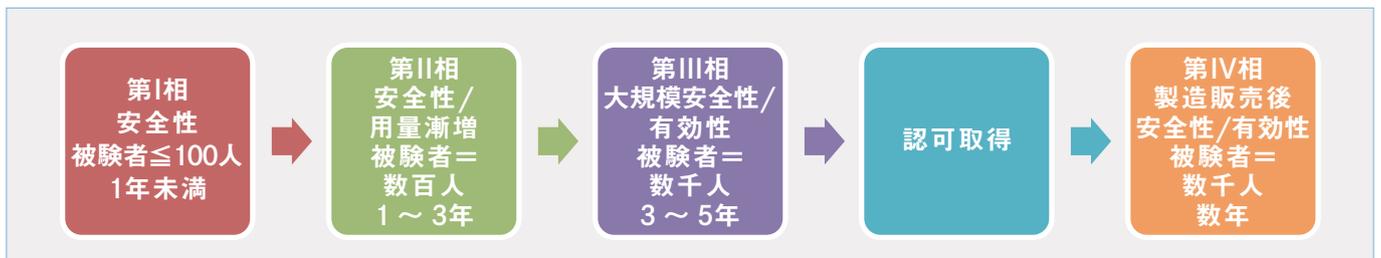


図44. ワクチン臨床開発の4つの段階

*59 R・G・ダグラス, J・サドフ, V・サマント. ワクチン業界. pp 37. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*60 グラクソ・スミスクライン. 欧州医薬品庁がロタリックス™ (ロタウイルスワクチン)の使用継続の立場を維持. メディアセンター, 2010年5月21日.
http://www.gsk.com/media/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10048.htm

2.3 ワクチンの製造

ワクチンの製造は、生きた微生物を増殖させて行われます。こうした微生物の中にはヒトにとって危険な病原体も含まれるため、ワクチンの製造は極めて厳格に規制・管理された環境で行われます。すべてのワクチンメーカーは国や国際的な規制管理の対象となり、医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準（GMP）の規格を遵守しなければなりません。これらの要件は国によって異なりますが、基本的な部分は共通しています：

- ・ 製品がヒトにおいて安全に使用できることを保証する。
- ・ 製品の同一性、効力、品質、および純度が一貫して規制要件を満たすことを保証する。

製造は無菌環境で行われ、品質管理基準に基づいて厳しく監視されます。また、ワクチンには安定性を維持するための厳格なコールドチェーンも必要です。大半の場合、ワクチンは冷蔵状態で輸送・保管されます。

実際の生産プロセスはワクチンの種類によって多少異なります。ウイルスワクチンや細菌ワクチンの生産に特有の製造プロセスもあります。生物製剤は本質的に一定ではありません。したがって、メーカーは各回の製造開始に使用するマスターシードウイルスや細菌の特徴解析を慎重に行い、保管しなければなりません。これは最終製品の一貫性を保証する助けになります。

一般的に、ワクチンの生産には4つの基本ステップが伴います（図45参照）：



増殖では、ワクチンに用いられる微生物を増殖させます。

分離では、増殖ステップで用いた細胞や培地と、病原体を分けます。

精製では、分離した微生物に付着している物質を取り除く、あるいはワクチンに使用する微生物の一部を選び分けます。

調製では、精製産物を溶液と混合し、求める濃度にします。また、一部のワクチンでは、製品の無菌性をより長期間保証するためや、バイアルから1回分を抜き出す際の交差汚染を防ぐために、ここで防腐剤を添加する場合もあります。

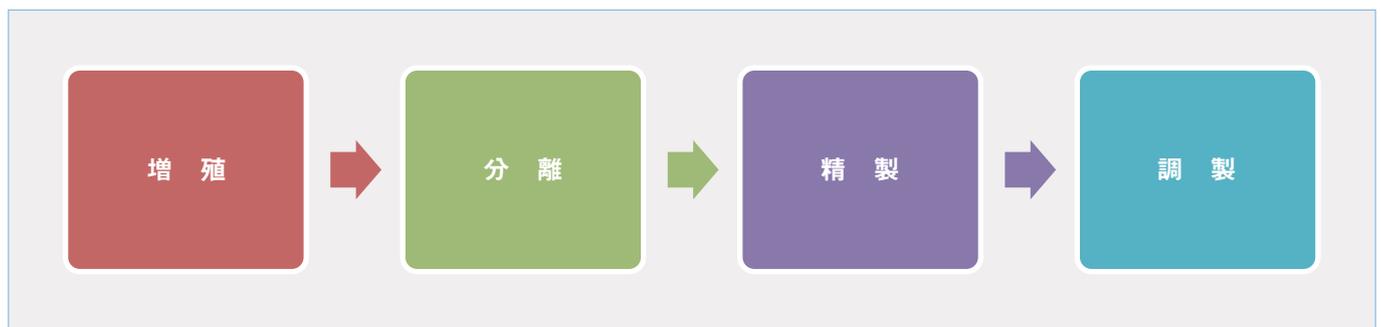


図45. ワクチン生産における4つのステップ

ウイルスワクチン-ウイルスは生きている細胞内でしか増殖できないため、ワクチン用のウイルスは細胞（鶏卵など）や継代細胞株（Vero細胞など）の中で増殖させます。増殖されたウイルスは、細胞や細胞培地から分離しなければなりません。これは、細胞の化学的溶解、遠心分離と濾過、あるいは均質化を含むいくつかの技法で行われます。

同様にウイルスの精製という次のステップでも、遠心分離、限外濾過またはクロマトグラフィー、あるいは化学的沈降といった複数の技法を用いる場合があります。不活化ワクチンの場合は、この段階でウイルスを化学的に不活化させます。

その後、1回分の用量を正しい濃度で安全に投与できるように、他の成分と混合して原液を調製します。また、他の抗原と混合する場合はこの時点でを行います（MMRワクチンなど）。調整された製品は、バイアルやシリンジに充填されます。一部のワクチンは、有効期限を延長するために、この

段階で凍結乾燥されます。

細菌ワクチン-細菌の場合、増殖するのに生細胞を必要とせず、特定の培地を備えたバイオリアクターで増殖させます。増殖後、遠心分離や特有の多糖体抽出法により分離を行います。精製には各抗原に特有の方法を用いますが、化学的沈降や分画、あるいは限外濾過とクロマトグラフィーのステップが含まれる場合があります。一部の多糖体ワクチンは、この段階で担体タンパク質を結合させ、その結合型ワクチンを、さまざまな濾過やクロマトグラフィーの技法によって精製します。精製産物は調製し、場合によってはこの段階で他のいくつかの抗原と混合します。一部の多糖体ワクチンはいくつかの種類多糖体含有し（例えば、肺炎球菌多糖体ワクチンは23の異なる種類多糖体含有）、一部の細菌ワクチンは他の細菌性抗原やウイルス性抗原と混合されます（ジフテリア-破傷風-百日咳-インフルエンザ菌b型-B型肝炎やDTP-Hib-HepBなど）。

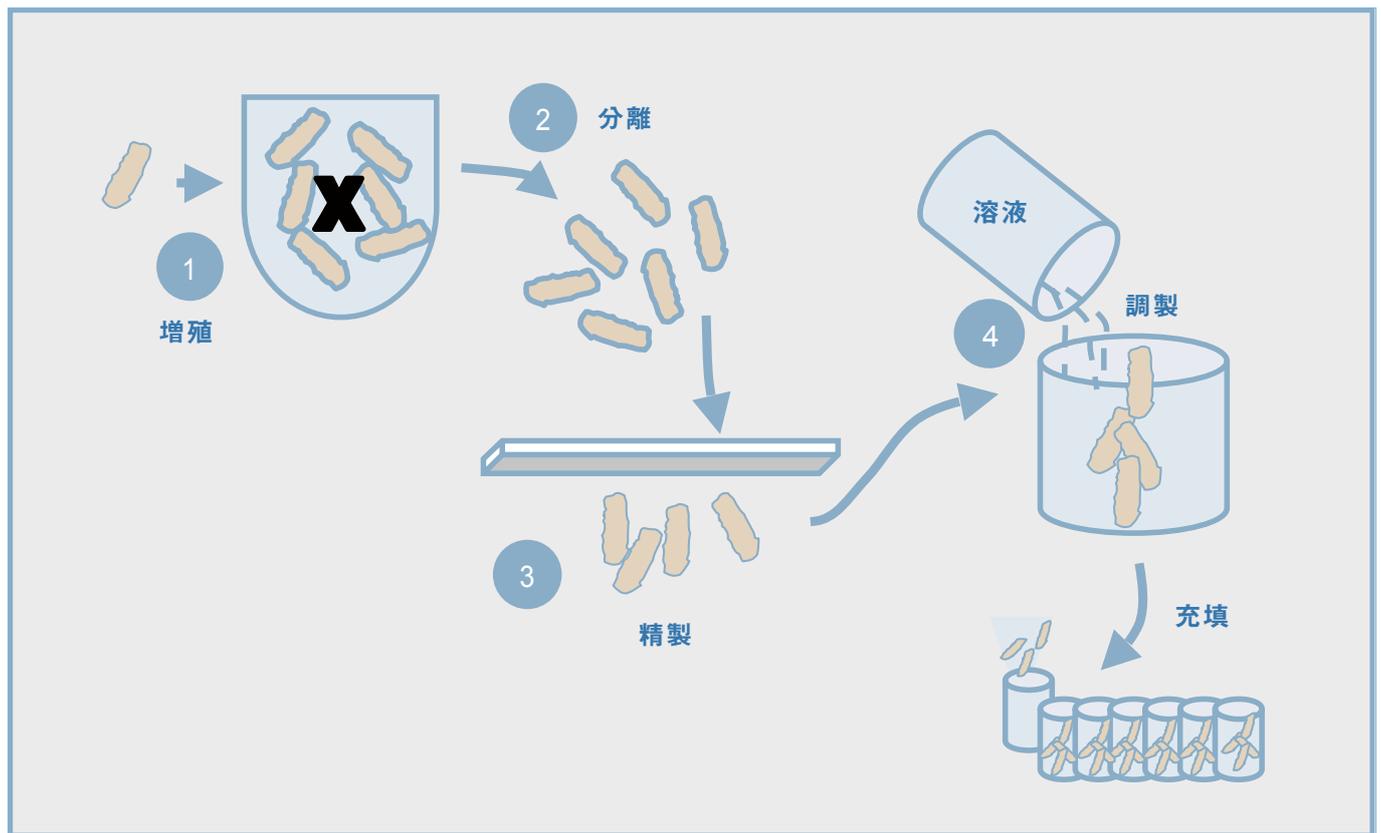


図46. ワクチン製造の4つのプロセス

2.3.1 ワクチンの開発・製造コスト



写真4. 1950年代のワクチン製造



写真5. 1970年代のワクチン製造



写真6. 2000年代のワクチン製造

ワクチン製造はこの半世紀で劇的に進化しました(写真4~6参照)^{*61}。ワクチンの新たな製造法や試験法は製造環境を変貌させました。多価結合型ワクチンのような新しいワクチンは、従来の不活化全細胞ワクチンに比べてはるかに製造が複雑になっています。製造プロセスが複雑化しているということは、この数十年で製造費用が著しく増大していることにもなります。

さらに規制環境も大きく進化し、1つのワクチンを製造するのに最大で500もの品質管理試験を実施するというところまでできています^{*62}。

ワクチン製造は莫大な資本を要します。製造設備だけでも最大5億ユーロ(2011年9月現在で約526億円)の費用がかかります^{*63}。製造費は大部分が固定されているため、大規模なメーカーは生産における規模の経済を達成するために、毎年何億回分もの量を生産するなど、ワクチンを大量生産する場合があります。

しかし、ワクチンの生産規模を拡大するためには、相当な時間を投入する必要があります。ワクチンの包装のような比較的単純なプロセスでも、新しい包装機械を設置し、バリデーションするためには最大2年を要します。新たな製造工場を建設する場合は、施設の完成と規制当局とのバリデーションに平均5年かかります(図47参照)。

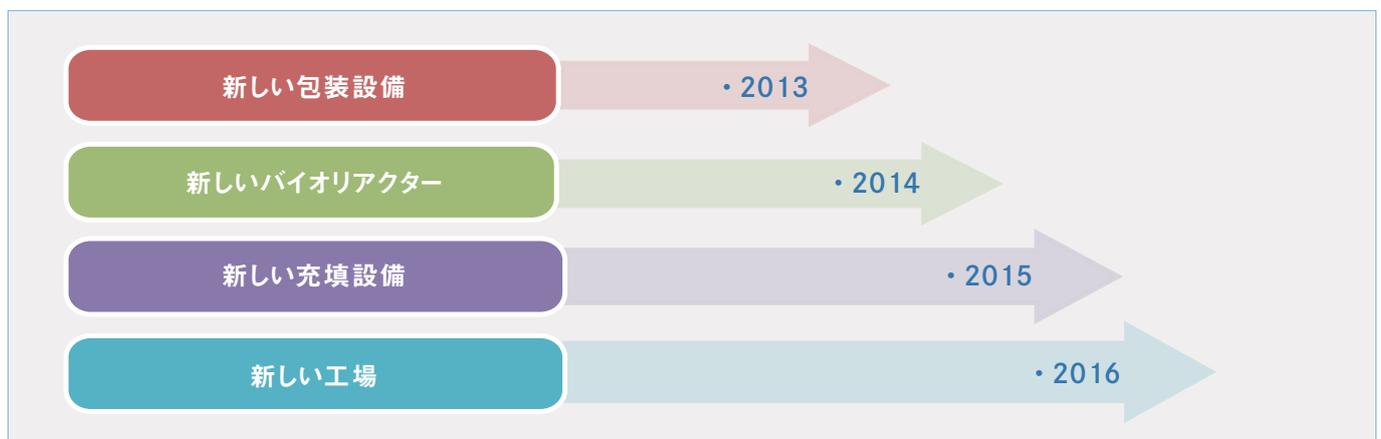


図47. 2011年に新たな工業設備の設置とバリデーションを決定した場合の一般的なスケジュール

*61 C・J・ラッティエー, L・バレット, R・ヴァン・エクサン, S・ギルクリスト. 身体障害をもたらす疾患の克服, カナダとポリオ根絶. Can J Pub Health 2005; 96 (2) : 12-24.

*62 グラクソ・スミスクライン. 世界のワクチン公共政策の問題. 世界生産の開発に取り組む-技術移転. 2009年12月.
<http://www.gsk.com/policies/Technology-Transfer-Vaccines.pdf>

*63 ファーマシューティカル・ネットワーキング. グラクソ・スミスクライン-新ワクチン製造工場-サンタマン-レゾー, フランス. 2010年.
<http://www.pharmaceutical-networking.com/glaxosmithkline-new-vaccine-manufacturing-plant-st-amand-les-eaux-france/>

2.4 ワクチン認可後の管理

ワクチンの認可後は、規制当局によって製造が厳しく管理されます。規制当局はワクチンの各生産バッチの試験を行い、リリースの可否に対する権限を持っています。規制当局は、以下についての試験を行います：

- ・ 安全性
- ・ 同一性
- ・ 純度
- ・ 効力
- ・ 無菌性

規制当局は、バッチ間の製品の一貫性も監視します(図48参照)。製品が危険を及ぼすことのないよう、不活化と弱毒化のチェックが厳正に行われます。規制当局は、試験自体が正しい結果をもたらしていることを確認するため、多重のチェックを伴う複数の試験を行います。

一般的な安全性試験は、容器に封入された最終製品をマウスやモルモットの腹部(腹腔内)に注射することで行われます。

同一性試験は、ワクチンの性質によって特有の試験が用いられますが、抗血清による弱毒生ワクチンの中和などが含まれます。

純度試験では、水分や発熱物質などの外来物質が、ワクチンに混入していないことを実証しなければなりません。ワクチンの製造に使用される製品も、純度の基準を満たさなければなりません。

効力試験では、ワクチンが防御免疫をもたらすことを実証します。試験は対象となるワクチンに特有のものが用いられますが、多くの場合、動物モデルを用いた強毒株攻撃、ウイルス滴定、あるいはその他の抗原の数量化が含まれます。また、混合ワクチンの場合は、混合した際に各成分の効力が維持されることを実証する必要があります(一部の抗原は他の抗原の免疫応答を低下させる可能性があるため)。

無菌性はワクチンの原液と最終製品の両方で試験されます。規制当局は、ワクチン生産に用いられる種ウイルスと細胞基質によって汚染物質が混入されることがないように、これらに対する試験を義務付けています。細胞基質はできる限り安全であることを保証するため、十分な特徴付けが行われます。



図48. 規制当局による認可ワクチンの試験

また、規制当局は現行の医薬品製造管理および品質管理基準(GMP)が遵守されていることを確認するため、定期的に製造工場の監査を行います。GMPとは、生産の質の一貫性を保証するための一連のガイドラインです。

規制当局は、最終容器のラベルと添付文書を管理します。ラベルおよび添付文書は、科学的データの裏付けがなくてはならず、規制当局は紛らわしい表現や虚偽の記述がないよう審査します。変更を加える場合は、通常、事前に規制当局の承認を得る必要があります。また、規制当局は製品の宣伝を規制し、紛らわしい効用表示の宣伝を監視する場合があります。製品の効用表示は、安全性に関する情報とバランスのとれたものでなければなりません。

規制を遵守して、安全で有効なワクチンを製造するため、ワクチンメーカーはワクチン製造中に徹底した品質保証と品質試験を行います。一つのワクチンの製造に最大500の品質管理試験が実施される場合もあり^{*64}、品質試験が、製造に要する時間の最大70%を占めることもあります。^{*65}

*64 グラクソ・スミスクライン。世界のワクチン公共政策の問題。世界生産の開発に取り組む-技術移転。2009年12月。
<http://www.gsk.com/policies/Technology-Transfer-Vaccines.pdf>

米国ではワクチンがどのように規制されているか？

1902年に施行された米国の生物製剤規制法 (Biologics Control Act) は、最終製品の純度を試験するだけでは品質を保証するのに不十分であると指摘し、製造施設の監査を義務付けました。1944年、公衆衛生サービス法 (Public Health Services Act) は、米国政府に生物製剤と生物学的製造施設の両方を認可する権限を与え、認可を受けていない生物製剤を販売することは違法となりました。

ワクチンは食品医薬品局 (FDA) の生物製剤評価研究センター (CBER) によって規制されています。ワクチン開発者は、ワクチンの開発と販売の両方に対する許可をCBERに申請しなければなりません (図49参照)。

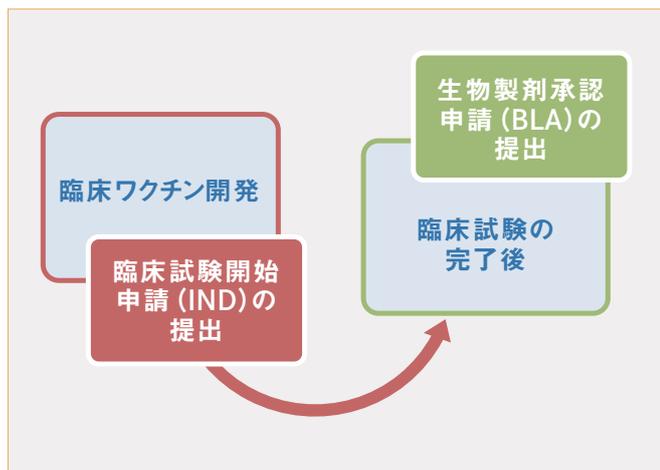


図49. ワクチンの開発と販売のためにFDAの生物製剤評価研究センター(CBER)から許可を得なければならない

認可を取得するまで、ワクチンは治験薬 (IND) 規制によって規制されます。ワクチン開発者 (治験依頼者) は、臨床試験を実施するための許可を申請しなければなりません。この申請書類には以下に関する情報が記載されていなければなりません：

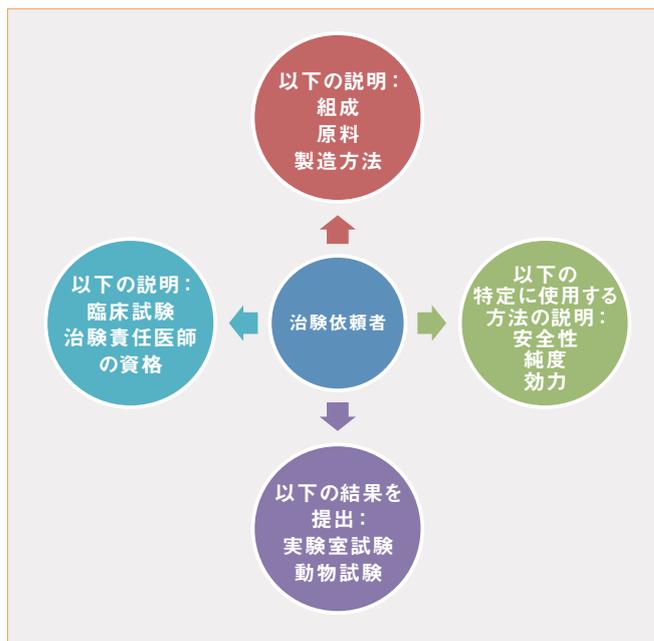


図50. 臨床試験開始申請の要件

- 治験薬の組成
- 治験薬の原料
- 治験薬の製造方法
- 治験薬の安全性、純度、および効力を特定するために使用する方法

治験依頼者は、実験室試験と動物試験を含む、すべての前臨床試験の要約も提出しなければなりません。提案する臨床試験と治験責任医師の資格の説明も必要になります (図50参照)。ワクチンの認可取得のための評価項目には、ワクチンの安全性と有効性が含まれますが、安全性は各段階の試験で実証しなければなりません。

*65 N・カトリフ. 2010年. アクセスへの道: 製造, 供給, 調達システム. 出典: カナダにおけるワクチンという遺産を基礎とした発展: 価値, 機会, および課題. BIOTECHカナダ.
http://www.biotech.ca/uploads/vic/vaccines_7_2010.pdf

試験の完了が近づき、安全性と有効性に見込みがある場合、治験依頼者は生物製剤承認申請 (BLA) を CBER (生物製剤評価研究センター) ワクチン研究審査室 (OVRR) に提出することができます。この申請では、表 14 に示す要件について、基準を遵守していることを示す証拠を提出しなければなりません。さらに、申請書類には以下についての説明を記載しなければなりません：

- ・ 製造プロセス
- ・ 安定性に関するデータ
- ・ 製品サンプルおよびロット試験結果
- ・ サンプルラベル、同封物、および容器
- ・ 製造場所の住所
- ・ 環境アセスメント

BLAには施設の監査も含まれます。

これには以下の詳細な審査が伴います：

- ・ 工場
- ・ 記録
- ・ 生産プロセス
- ・ 機器
- ・ 品質管理方法
- ・ 要員

ワクチンが認可された後は、製造販売後規制により、メーカーは各生産ロットからの試験サンプルと試験結果を提出する必要があります。CBERは、提出された結果や独自の試験に基づき、各ロットを「リリース」するか不合格としなければなりません。メーカーは以下について、少なくとも2年に1度監査を受けます (インフルエンザワクチンは毎年処方が新しくなるため、インフルエンザワクチンメーカーの場合は毎年)：

- ・ プロセス関連問題 (プロセス文書)
- ・ 品質関連問題 (規格外製品の報告、製品リリース、要員訓練)
- ・ 工場および生産関連問題 (暖房、換気、空調)

(図51 参照)

法令遵守の証拠	必要な提出物
組織および要員	製造プロセス
建物および設備	安定性データ
器具	ロット試験結果
容器および封の管理	製品サンプル
生産およびプロセスの管理	サンプルラベル
包装およびラベルの管理	同封物および容器
保管および配送	製造施設の環境アセスメント
臨床検査の管理	
維持する記録	

表 14. 生物製剤承認申請 (BLA) の申請要件



図51. 生物製剤評価研究センター (CBER) によるワクチン製造施設での監査分野

米国以外の国ではワクチンがどのように規制されているか？

先進国には米国FDA（食品医薬品局）のCBER（生物製剤評価研究センター）と同様な規制当局があります。しかし、ワクチンメーカーに対する各国の要求は若干異なります。さらに、欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品委員会（CHMP）のような超国家的な規制当局もワクチンを規制する場合があります。

欧州では、メーカーはEMAの中央審査方式を通じて、あるいは自国の規制当局を通じて、ワクチンの認可を取得することができます。中央審査方式を通じて認可を取得した場合は、EU加盟国全体で一つの製造販売承認で済みますが、自国の規制当局を通じて取得した製造販売承認は、当該国のみ限定されます。

規制の調和

欧州、米国、および日本は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）を通じて医薬品の各国間の規制調和促進を図っており、各国の規制当局間で次第に活発な情報交換が行われるようになってきました。例えば、EMAと米国FDAは、法律・規制問題、監査報告、そして製造販売後調査に関する情報の交換を可能にする秘密保持協定を交わしています。また、米国FDAは、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、メキシコ、ニュージーランド、アイルランド、シンガポール、南アフリカ、スイス、およびイギリスのそれぞれの国の規制当局とも同様な秘密保持協定を結んでいます。

2.5 ワクチンに対する資金供給

子どもへの定期予防接種の導入は、保健分野における最も費用対効果の高い施策の一つと考えられています。予防接種は個人を保護するだけでなく、地域全体を感染症から守ることから、政府は予防接種に当然のことながら大きな関心を持っています。したがって、どの政府も疾患の発生やそれに伴う治療・管理費を削減するための費用対効果の高い手段として、一般市民がワクチン接種を受けることを推奨しています。

政府がどのワクチンを推奨するかは、いくつかの要因によって左右されま
す。例えば：

- ・ ワクチンで予防可能な疾患の疫学（発生率ほどの程度か、実際に発生した場合にどのくらいの人が罹患するか）
- ・ 疾患の重篤度（死に至る可能性があるか）
- ・ その疾患に対する一般市民の懸念の強さ（髄膜炎など）

政府による使用ワクチンの選択方法も国によって異なります。通常、政府は現在利用可能な（あるいは間もなく利用可能となる）ワクチンに伴う便益とリスクのバランスの審査を国の専門諮問委員会（NITAG）に一任しています。NITAGの勧告は定期的に見直され、疫学的な変化（天然痘の根絶など）や安全性問題が生じた場合には修正することがあります。

多くの国は、推奨されるワクチンを標的集団が確実に利用できるようにするため、推奨されるワクチンに資金を供給することを国の法律で義務付けています。

2.5.1 米国予防接種諮問委員会(ACIP)

米国の予防接種諮問委員会(ACIP)の目的は、疾患の発生率を削減し、ワクチンの安全な使用を増進することにつながる助言を提供することです。委員は保健福祉省(HHS)長官によって任命され、ワクチンで予防可能な疾患の管理に関してHHSとCDC(疾病予防管理センター)にガイダンスを提供します。同委員会は、ワクチン接種の年齢、接種回数、また禁忌に関する勧告文書を作成します。ACIPの勧告を立法化するためには、HHSとCDCが支持しなければなりません。

ACIPの勧告は、CDCの「小児・青年」と「成人」予防接種スケジュールの根拠となります。小児への定期投与に推奨されるワクチンは、「子どものためのワクチン(VFC)」プログラムによってカバーされます。VFCは、メディケイドの需給資格者、無保険者、アメリカ先住民、あるいは補償が不十分な保険者の18歳までの子どもを対象としています。これらのワクチンは、対象となる子どもへの接種用に、民間の医療提供者へ提供されます

(出生コホートの約45%)(図52参照)。HHSとCDCはACIPの勧告をすべて受け入れなければなりません。

さらに、米国議会によって毎年予算がつけられる連邦給付金プログラム(第317項)は、ACIP(予防接種諮問委員会)の推奨するワクチンを利用できない子どもや成人が、確実に公共・民間部門を通じてワクチンを接種できるようにするために使用できます。

米国では、大半の民間保険会社がACIPの推奨するワクチンを補償対象としており、約55%の子どもが保険で予防接種を受けることができます。現在はアフォーダブル・ヘルスケア法により、医療保険会社はACIPが推奨するワクチンの接種を保険契約者が自己負担なしで受けられるようにしなければならず、ワクチンに対する保険料を請求することはできません。

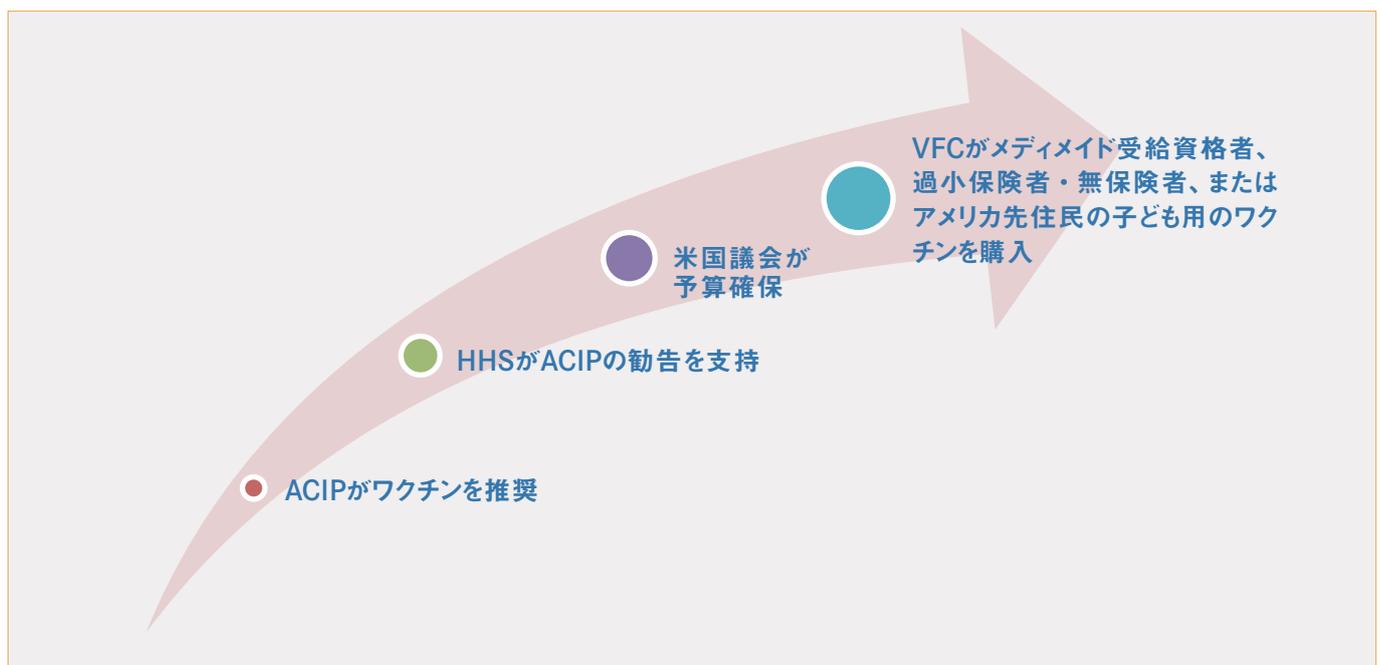


図52. 米国における「子どものためのワクチン(VFC)」プログラムに対する資金供給

2.5.2 オーストラリア

国の予防接種スケジュールへのワクチン採用を決定する際には、専門諮問委員会 (ATAGI) からの助言と、医薬品の便益に関する諮問委員会 (PBAC) の経済的評価を考慮します。ワクチン採用の決定には、その新しいワクチンに対する予算を確保する責務が伴います。その決定は保健大臣が行いますが、1,000万豪ドルを上回る予算が必要な場合は内閣が決定します (図53参照)。

次に、全豪予防接種委員会は、オーストラリア予防接種推進事業 (Immunize Australia Program) の実施を担っています。同事業は、全豪予防接種事業 (NIP) スケジュールを通じて現在は16のワクチンを無料で提供しています^{*66}。

資金は、NIPについては州・準州政府、メディケア (オーストラリアの国民皆保険)、民間の医療機関を通じて提供される予防接種への助成金、およびHPV (ヒトパピローマウイルス) についてはヴィクトリア州細胞診サービス (Victorian Cytology Service) への資金提供を含む、多数の経路を通じてオーストラリア政府から供給されます (図54参照)。

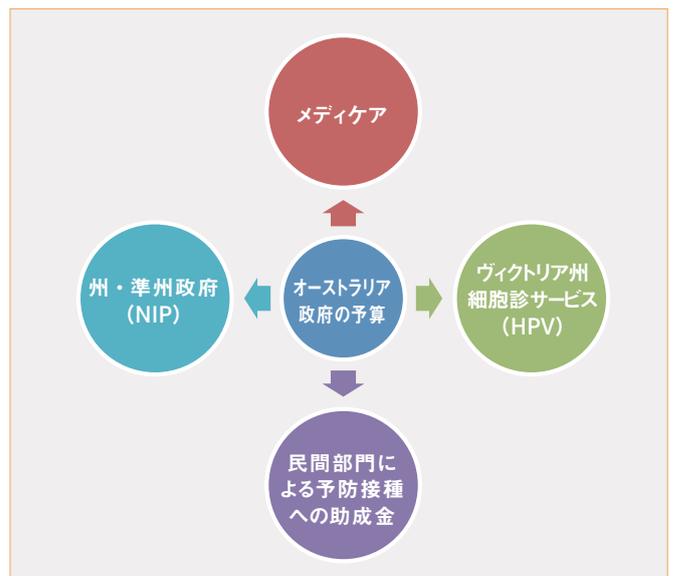


図54. オーストラリアにおける予防接種への政府資金供給経路

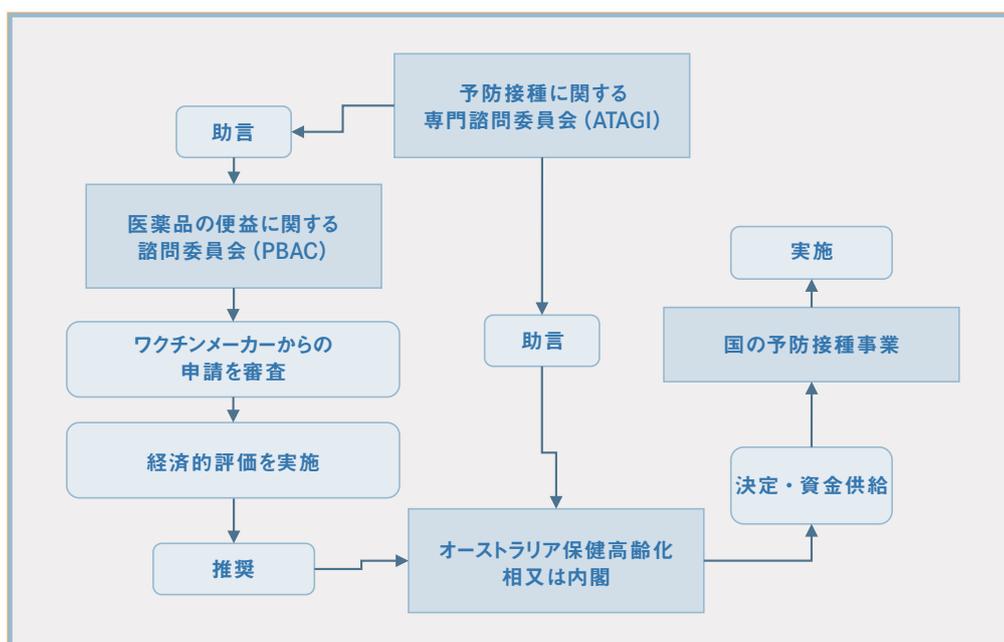


図53. オーストラリアにおけるワクチンへの資金供給の意思決定プロセス

*66 オーストラリア政府. 保健高齢化省. オーストラリア予防接種推進事業. 同事業について.
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/about-the-program>

2.5.3 その他

大半の先進国には、予防接種に対する同様な諮問委員会 (P.56セクション1.8の表13参照) と、正式な資金供給プロセスがあります。欧州の場合は国によって財源が異なります。ドイツでは、雇用者が提供する法定医療保険によって、予防接種費用の大半がカバーされます。イギリスなどその他の欧州諸国では、推奨されるすべてのワクチンを国が無料で提供しています。

アジア太平洋地域の大半の国は、国内の予防接種専門家委員会の意見に基づいて、ワクチンを推奨しています。そして、大半の国は推奨ワクチンを公共医療機関を通じて無料で提供しています。

多くの発展途上国は機能するNITAG (国の専門諮問委員会) がなく、予防接種政策はWHOに、予防接種の資金は献金に頼り切っている場合があります。NITAGの詳細なレビューは以下のサイトで入手できます：
http://www.sivacinitiative.org/download/Vaccine_Supplement_NITAGs_19042010.pdf.

3.1 世界的なポリオ根絶

原因*67

灰白髄炎（ポリオ）は死に至ることもある麻痺性のウイルス性疾患で、その記録は3,000年以上前にさかのぼります（写真7～8）。しかし、この疾患が初めて医学的文献に登場するのは1789年になってからのことです。その後も比較的稀な疾患でしたが、19世紀になって欧州で小規模な流行が発生し始めました。19世紀末までに、ポリオは欧州と北米で流行病となりました。そして1908年にカール・ラントシュタイナーとエリック・ポパーが原因ウイルスを特定します。この発見がワクチン開発への道を開きました。

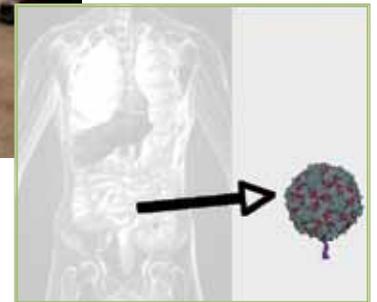


写真7. ポリオの神官が描かれたエジプトの石碑
出典: [HTTP://UPLOAD.WIKIMEDIA.ORG/WIKIPEDIA/COMMONS/5/5C/POLIO_EGYPTIAN_STELE.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5c/Polio_Egyptian_Stele.jpg).



写真8. ポリオによる両脚麻痺。
出典: [HTTP://WWW.POLIOERADICATION.ORG/POLIOANDPREVENTION.ASPX](http://www.polioeradication.org/polioandprevention.aspx)

図55. ポリオウイルスは腸内で複製し、糞口経路で伝播する。



1931年、バーネット・マクナマラがポリオは複数の系統のウイルスによって引き起こされることを発見し、1951年までに1型、2型、3型という3種類のポリオウイルスがあることが明らかになりました。これは予防ワクチンの開発に極めて重要な発見でした。1949年に、エンダース、ウェラー、ロピンスの3氏がワクチンを生産するためのウイルスの培養方法を実証したことによりノーベル賞を受賞しました。

ポリオは糞口経路で伝播します（図55参照）。

疾患の影響

ワクチン導入前、米国では毎年平均2万件のポリオ症例が発生していました。1988年までに、127カ国で毎年35万件発生していたと推定されています。有効なワクチンが利用可能となり、すでに広く使用されていることから、世界保健機関（WHO）の意思決定機関である世界保健総会（WHA）は2000年までに地球上からポリオを根絶することを決議しました。その時点で、北米、西欧諸国、そして日本では、ポリオがすでに事実上根絶されていました。この目標はまだ達成されていませんが、ポリオの

*67 R・W・サッター、O・M・キュー、S・L・コチ。ポリオワクチン-生ワクチン。pp 632。出典:「ワクチン」第5版、P・オフィット著、サンダース・エルゼビア編、中国、2008年

症例数は史上最小となり、できる限り早い目標達成に向けて賢明な取り組みが行われています。

ワクチン

最初のポリオワクチンは、1955年にジョナス・ソーク(写真9)によって開発されました。ソークのワクチンは不活化ウイルスからつくられました。その後、1963年にアルバート・セービン(写真10)によって経口弱毒生ワクチンが開発されました。どちらのワクチンも3種類すべてを組み込んだ3価ワクチンでした。こうした安全で有効なワクチンの開発により、国レベルでの集団接種が可能になりました。ポリオは人間のみが罹患し、人から人へ直接伝播する疾患であることから、ワクチンによってポリオ根絶という目標が実現可能なものになりました。

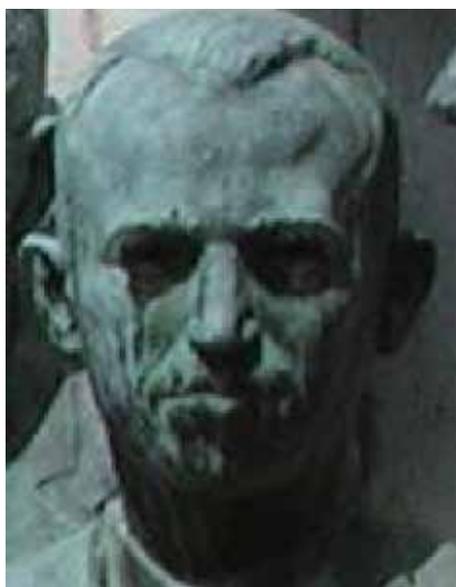


写真9. ジョナス・ソークの胸像
出典:[HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FILE:SALKWS.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Salkws.jpg)

現在まだいずれのワクチンも使用されています。不活化ワクチンは先進国で広く使用され、弱毒生ワクチンは主に発展途上国で使用されています。

ワクチンの影響

1955年のワクチン導入は、ほぼ即効的な効果をもたらしました。常在ポリオの症例は数年以内に消滅し始めました。1957年にワクチンを導入したスウェーデンでは、1962年までに野生型ポリオの伝播がなくなりました。アイスランドも1956年にワクチンを導入し、1960年までに野生型ポリオがなくなりました。同様に、米国では1955年のワクチン導入から1961年までの間に、ワクチン接種率が完全でなかったにもかかわらず、ポリオ発生率が95%低下しました^{*68}(図56参照)^{*69}。



写真10. アルバート・セービン
出典:[HTTP://UPLOAD.WIKIMEDIA.ORG/WIKIPEDIA/COMMONS/B/B9/ALBERT_SABIN.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/B/B9/Albert_Sabin.jpg)

*68 S・A・プロトキン, E・ヴィダー. ポリオワクチン-不活化ワクチン. pp 620~623. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*69 米国疾病予防管理センター. MMWR報告対象疾患の要約, 米国, 1993年. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00035381.htm>

米大陸では1994年、西太平洋地域では2000年、欧州では2002年までに、それぞれ野生型ポリオの伝播が根絶されたと認定されました^{*70}。2010年現在のポリオ常在国は、アフガニスタン、インド、ナイジェリア、パキスタンの4カ国のみです^{*71}。野生型ポリオの2型ウイルスは根絶されましたが、最近ワクチン由来の2型ウイルスがナイジェリアで広がりました。野生1型と3型のポリオウイルスは、常在国とその近隣国で伝播が続いています。2011年中頃までに全世界で報告された症例数は約300件でした^{*72}。2011年に症例報告があった国は図59～60に示す通りです^{*73}。

ポリオの伝播が阻止された後の予防接種中止は、それらの国々を危険にさらすことになります。弱毒生ワクチンのウイルスは、その環境の中であ

る程度の期間生存し、人から人へ伝播する可能性があります。そうした状況下では、弱毒生ワクチンウイルスが野生型に戻ることも考えられます。予防接種の中止後、野生型に復帰した弱毒生ワクチンのポリオウイルスが、偶発的に集団内へ再導入される可能性もあります。そのため、ポリオが全世界で根絶された後も、多くの国は不活化ワクチンの予防接種を無期限に続けることを選択するでしょう。

ポリオ予防接種の経済的影響-ポリオの管理を行わなかった場合、ポリオ症例の治療費は米国だけで年間10億ドルにのぼると推定されています^{*74}。世界的には、ポリオ根絶によって1988～2035年の間に400～500億ドルの利益がもたらされると推定されています^{*75}。

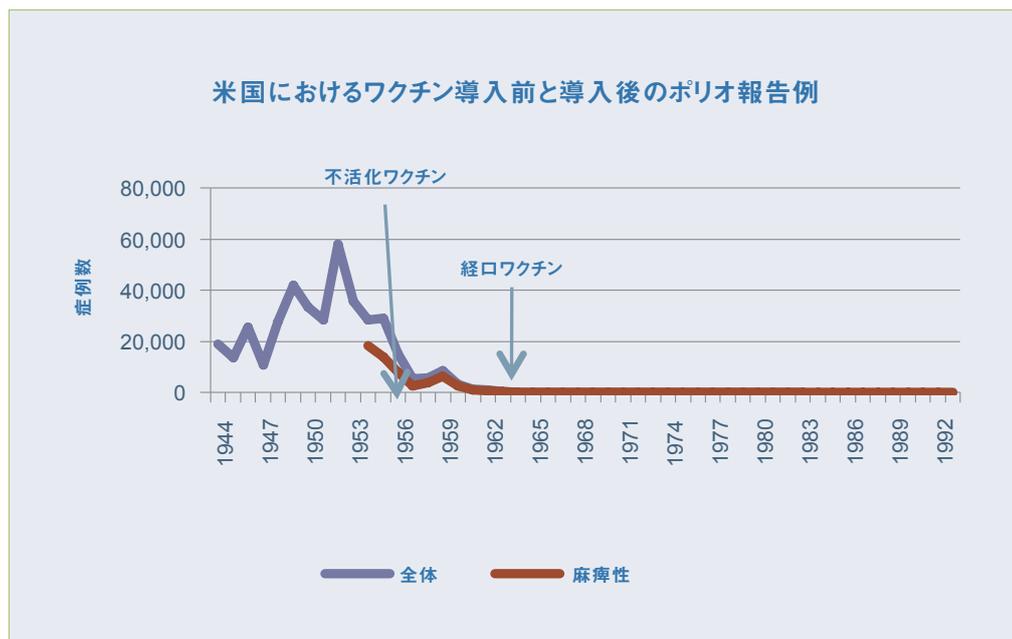


図56. 米国におけるポリオの症例数に対する予防接種の影響

*70 世界的なポリオ根絶。ポリオの歴史。http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx

*71 世界的なポリオ根絶。感染国。http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx

*72 世界的なポリオ根絶。データおよび監視。http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx

*73 世界的なポリオ根絶。データおよび監視。今週のポリオ。http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx



図57. 予防接種根絶促進プログラム開始以前の1988年には125カ国に反復的(常在)ポリオがあった(赤で表示されている国)



図58. 2010年においても、4カ国でポリオが頻発していると分類された(赤で表示されている国)



図59. 2011年の全ポリオ症例数(赤点は1型、青点は3型)(色付きの国は2006年に流行国であった4カ国と輸入感染があった国)

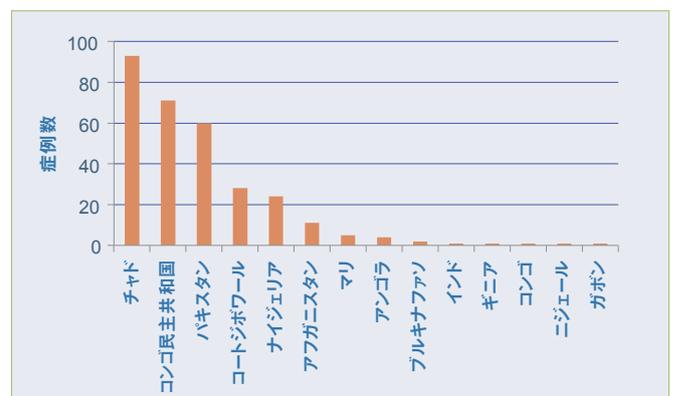


図60. 2011年にポリオの症例報告があった国

*74 R・W・サッター, O・M・キュー, S・L・コチ. ポリオワクチン-生ワクチン. pp 643. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*75 R・J・ダインチェル・ティベンス, M・A・パランス, S・L・コチら. 世界的ポリオ根絶イニシアティブの経済分析. Vaccine 2010; 29: 334-343

3.2 インフルエンザ菌b型(Hib)

原因

インフルエンザ菌b型(Hib)は、特に5歳未満の乳幼児において、髄膜炎や肺炎などの侵襲性疾患を引き起こす細菌です(写真11参照)。

多糖体の莢膜を持つインフルエンザ菌には6つの血清型があります。この菌によって引き起こされる重篤な疾患全体の95%はb型菌によるものです。莢膜を持たず、血清型分類できないインフルエンザ菌も存在します。インフルエンザ菌b型は咽頭へ運ばれ、飛沫感染します(図61参照)。

疾患の影響 *76, 77, 78

予防接種開始以前は、全世界でHibによるものと判断される症例が年間約300万件、死亡が40万件に上っていました。米国における発生率は5歳未満の幼児10万人あたり20～88件で、年間約2万件の症例があり、その半分以上が髄膜炎でした。一部のアメリカ先住民では、発生率ははるかに高く、5歳未満の幼児10万人あたり491件に達していました。

欧州でも米国と同等な発生率が観察されました。アフリカ、太平洋諸島、そして中東の発生率は極めて高いものでした。1歳未満の発生率が最も

高く、アフリカでは髄膜炎の症例が10万人あたり最大200件に上りました。髄膜炎による致死率は、環境によって最大40%に達することもありました。

アジアの発生率は他地域より低いものの、一部の専門家は抗生物質の広範な使用によって疾患の発生が隠されている可能性が高いと考えています。

図62は、ワクチン導入以前に5歳未満で報告されたHib感染症の発生率を示しています。

ワクチン

1980年代初頭に開発された初のワクチンは、多糖体ワクチンでした。多糖体ワクチンは2歳未満の乳幼児では持続的な免疫を誘発しません。

1987年、タンパク結合型多糖体ワクチンの乳幼児への使用が初めて認可されました。多糖体ワクチンと異なり、タンパク結合型ワクチンは乳幼児においても持続的な免疫を誘発します。現在はいくつかのタンパク結合型Hibワクチンが認可されています。以下の3つの異なる担体タンパクのいずれかが、Hibポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) 多糖体との結合に使用されています：



写真11. インフルエンザ菌b型による化膿性髄膜炎
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー

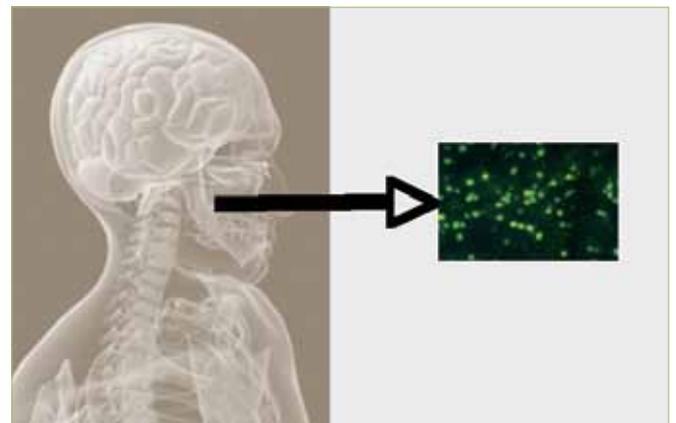


図61. インフルエンザ菌b型の鼻咽頭での保菌と空気感染
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー

*76 A・チャンドラン, J・P・ワット, M・サントシャム. インフルエンザ菌ワクチン. pp 162. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*77 Hibイニシアティブ. 研究および調査. http://www.hibaction.org/research.php#disease_burden

*78 M・ブローカー. アジアにおけるインフルエンザ菌b型が引き起こす侵襲性疾患の負担. Jpn J Infect Dis 2009; 62: 87-92.

- ・ 破傷風トキソイド結合体
- ・ 髄膜炎菌B11株の外膜タンパク結合体
- ・ ジフテリア菌C7 (CRM197) 株の無毒性結合体ジフテリア毒素

通常、結合型HibワクチンはDTP (三種混合) やDTaPを含むワクチンと混合して提供されています。

ワクチンの影響

ワクチンが導入された地域では、いずれも90%を上回る極めて急激なHib感染症発生率の低下が観察されています。米国では、結合型Hibワクチンの導入以来、Hib感染症発生率は99%低下しました^{*79}。ワクチンが導入されたアフリカ諸国でも、著しい発生率低下が認められています。ガンビアは1歳未満の乳幼児10万人あたり200件を上回っていた高い発生率が0件にまで低下しました (図10参照)^{*80}。

イギリスでは、初回接種3回のワクチンを導入した直後からHib感染症発生率が低下しました (図63参照)^{*81}。発生率は1990年代後半に若干上昇しましたが、生後12カ月における4回目の追加接種を導入してから再び低下しました。多くの国は初回接種で3回接種を行い、大半の先進国は生後12カ月以降に、もう1回追加接種を行っています。

また、このワクチンには重要な集団免疫効果もあることが明らかになっています (図12参照)。これは、ワクチン接種を受けた人の鼻咽頭へ菌が持ち込まれるのを、ワクチンが予防するためです。ワクチン接種を受けた人は、自分が感染しただけでなく、地域にも感染を広げません。そのため、予防接種率が最適なレベルに達していない地域でも、感染症発生率の低下が観察されています。

結合型Hibワクチンを導入した国では、Hib感染症が公衆衛生問題から排除されています。

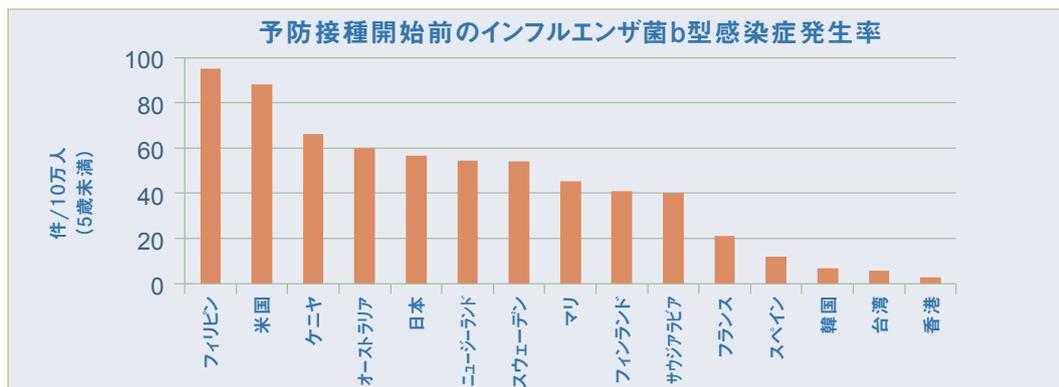


図62. 予防接種開始以前の主要国における5歳未満のインフルエンザ菌B型感染症発生率 (発生率が範囲で報告されていた場合は最高値を記載)

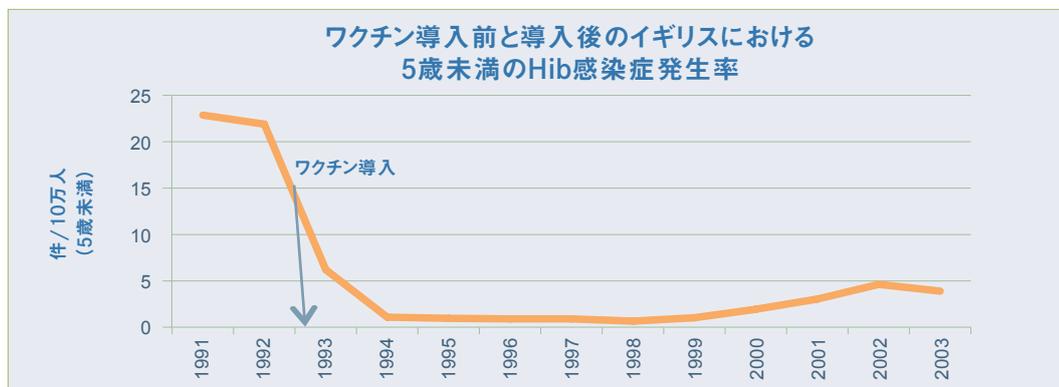


図63. イギリスにおける5歳未満の乳幼児のHib発生率に対する結合型Hibワクチンの即効に近い影響

*79 ウィキペディア. Hibワクチン. http://en.wikipedia.org/wiki/Hib_vaccine#Impact

*80 R・A・アデグボラ, O・セッカ, G・ラハイラ. インフルエンザ菌b型(Hib)結合型ワクチンを用いた定期予防接種導入後のガンビアからのHib感染症の排除: 前向き研究. Lancet. 2005;366(9480):144-50.

*81 J・マクヴァーノン, C・L・トロッター, M・P・E・スラックら. イングランドおよびウェールズの成人におけるインフルエンザ菌b型感染症の傾向: 調査研究. BMJ 2004; 329: 655-658.

3.3 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)

原因^{*82}

流行性耳下腺炎(ムンプス、おたふくかぜ)は紀元前5世紀にヒポクラテスによって初めて記録されたウイルス性疾患名です。原因となるムンプスウイルスは、1934年にジョンソンとグッドパスチャーによって特定されました。このウイルスは、飛沫感染で唾液腺に侵入することが最も多く、腫れと痛みを引き起こします(写真12、および図64参照)。

疾患の影響

小児の罹患が多いものの、軍隊でもよく流行が発生することが指摘されています。小児では、唾液腺の感染(耳下腺炎)に加え、ウイルスが下気道感染を引き起こす場合があります。成人では、思春期後男性の37%において精巣の炎症(精巣炎)を引き起こし、思春期後女性の31%において乳房の炎症(乳腺炎)を引き起こします。

ワクチンのなかった時代は、流行性耳下腺炎は米国におけるウイルス性脳炎の主要原因でした。ムンプス脳炎により、難聴を含む神経性の合併症が起きる可能性があります。

日本では、流行性耳下腺炎による難聴の発生率がこれまで考えられていたより高いことが明らかになりました。難聴は流行性耳下腺炎の症例10万件に約0.5～5.0件の割合で起きると考えられていましたが、橋本らは日本における流行性耳下腺炎による難聴の発生率が約100件に1件であることを明らかにし^{*83}、さらに2005年には、川島らが流行性耳下腺炎による難聴の症例数が日本で段々と増加していることを明らかにしました^{*84}。1987年の症例数は推定300件でしたが、2001年までに650件へと急増しました。この難聴症例の増加は、流行性耳下腺炎の発生率増加と関連しています。

流行性耳下腺炎の合併症は表15に要約します。



写真12. 唾液腺の腫脹が見られる流行性耳下腺炎に罹患した子ども。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー
[HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP?PID=130](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=130)

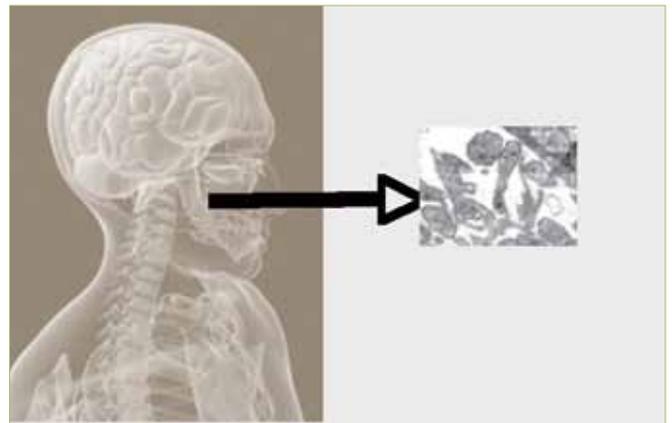


図64. 流行性耳下腺炎は空気感染で伝播する。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー
[HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP?PID=8757](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=8757)

*82 S・A・プロトキン, S・A・ルビン. 流行性耳下腺炎ワクチン. pp 435~465. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*83 H・ハンモト, M・フジオカ, H・キヌマキら. 診療所を拠点とした流行性耳下腺炎における難聴の前向き研究. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 173-5.

*84 Y・カワシマ, K・イハラ, M・ナカムラら. 日本におけるムンプス難聴の疫学研究. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32: 125-128.

ワクチン

1950年代の初期ワクチンはホルマリン不活化ワクチンで、持続的な免疫をもたらしませんでした。1960年代になると、これらの不活化ワクチンに代わる弱毒生ワクチンが登場しました。現在は、いくつかの異なる種類の細胞を使用し、13の異なるワクチン株が生産されています。

ムンプスワクチンは1価のワクチン、あるいは麻疹との混合ワクチン(MM)、麻疹と風疹との混合ワクチン(MMR)、もしくは麻疹、風疹、水痘との混合ワクチン(MMRV)の形で利用できます。

ワクチンの影響

ムンプスワクチンの使用開始前、先進国における疾患発生率は人口10万人あたり数百件で、その大半が5～9歳児で発生していました。ムンプスワクチンを導入した国では、事実上流行性耳下腺炎は排除されました。米国ではワクチン導入以来、症例数が98%以上減少しました。ムンプスワクチンを使用している他の国々でも、同様に症例数が減少しています(図65参照)。

ムンプスワクチンの有効性は、ワクチン株、接種回数、そして流行環境によって異なります。ジェリル・リン株を用いた初期の臨床試験における有効性は92～96%でした。米国での大流行時の調査では、有効性は78～91%でした。他の国における他のワクチン株の有効性も、ほぼこれらの範囲内となっています。

ムンプスワクチンは極めて低い無菌性髄膜炎のリスクと関連付けられており、このリスクはワクチン株とワクチンメーカーによって異なります。しかし、ワクチン接種後髄膜炎の長期的影響は極めて稀、あるいはまったくありません。さらに、流行性耳下腺炎の自然感染による髄膜炎のリスクはそれよりはるかに高くなっています(1～10%)。日本では、流行性耳下腺炎の予防接種が、無菌性髄膜炎のリスクを自然感染の25分の1に低下させることがわかっています^{*87}。

合併症	発生率
精巣の炎症(精巣炎)	思春期後男性の37%
乳房の炎症(乳腺炎)	思春期後女性の31%
難聴	流行性耳下腺炎症例10万件に0.5～5.0件

表15. 流行性耳下腺炎の合併症とその発生率

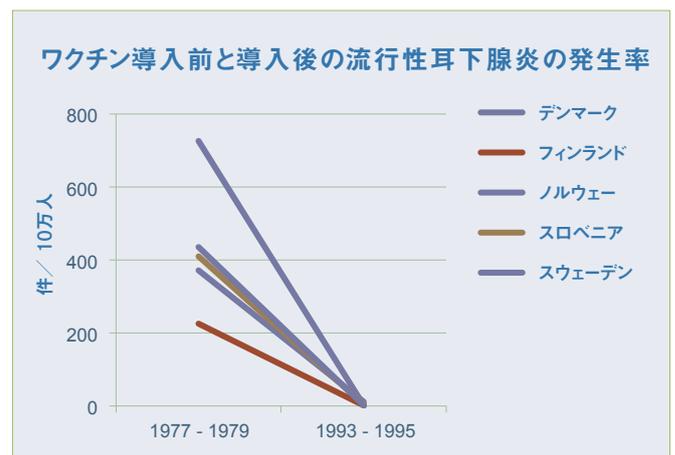


図65. 2回接種スケジュールによるワクチン導入後の国別流行性耳下腺炎の発生率低下

*85 S・A・プロトキン, S・A・ルビン. 流行性耳下腺炎ワクチン. pp 435～465. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*86 S・A・プロトキン, S・A・ルビン. 流行性耳下腺炎ワクチン. pp 440～442. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*87 S・A・プロトキン, S・A・ルビン. 流行性耳下腺炎ワクチン. pp 451～452. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

3.4 世界的な麻疹の根絶

原因^{*88}

麻疹は最も伝染力の強いウイルス性疾患の一つです。発疹、急性上気道疾患を引き起こし、特に小児では、死に至る可能性のある合併症につながることもあります(写真13参照)。古代には発疹を引き起こす天然痘などの他の疾患と混同されていましたが、17世紀末までには独立した疾患として認識され、20世紀初めまでには、感染性の病原体によって引き起こされることが分かりました。麻疹は空気感染によって広がります(図66参照)。

麻疹ウイルスは1954年に、エンダーズとピーブルズによって初めて分離され、1963年に弱毒生ワクチンが開発されました。

疾患の影響^{*89}

先進国の致死率は症例1,000件あたり約1～3件ですが、発展途上国ではその数倍であり、15%に達する場合があります。ワクチンがなかった時代には、その伝染力の強さにより、先進国ではほぼすべての人が、思春期までに麻疹ウイルスに感染していました。発展途上国では、早いところで4歳までにはすべての子どもが感染しており、乳幼児の死亡、失明、および身体障害の主要原因となっていました。



写真13. 麻疹の発疹。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー

2000年の時点で、依然として麻疹は、ワクチンで予防可能な疾患による小児の死亡の主要原因であり、毎年約77万7,000人の子どもの命が奪われ、5歳未満の死亡全体で5番目に多い死因となっています。

ワクチン

麻疹ワクチンは弱毒生ワクチンで、ニワトリ胚線維芽細胞でつくられます。ポリオなど他のいくつかのウイルスと異なり、麻疹ウイルスの血清型は一つです。

麻疹ワクチンは野生株のウイルスに対して極めて有効です(90～95%)。当初は、乳児期や幼児期の1回接種が大半の予防接種スケジュールで推奨されていました。麻疹の管理が進んだ現在では、大半の予防接種スケジュールにおいて、初回接種後さまざまな間隔で2回目の接種を行うことが推奨されています。米国では、1回目の接種を生後12～15カ月、2回目の接種を4～6歳で受けることを推奨しています。

カナダ、イギリス、オーストラリア、ニュージーランドなどでは、高リスク者の人数を減らすため、学童における1回限りの全国一斉予防接種キャンペーンを実施しました。また、現在大半の先進国は、麻疹ワクチンを流行

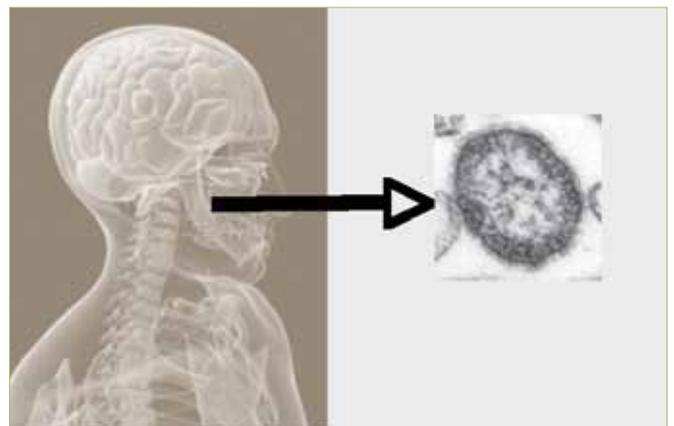


図66. 麻疹ウイルスは空気感染で伝播する。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー
[HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP?PID=8429](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=8429)

*88 P・ストレーベル, M・J・ハバナ, G・H・ダヤンら. 麻疹ワクチン. pp 353～398. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*89 P・ストレーベル, M・J・ハバナ, G・H・ダヤンら. 麻疹ワクチン. pp 358～359. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

性耳下腺炎と風疹ワクチンと混合したMMR（同じく弱毒生ウイルスワクチン）の形で提供しています。ごく最近、一部の先進国では、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘を含む混合ワクチン（MMRV）を小児期予防接種スケジュールに導入しました。発展途上国では、麻疹ワクチンを単独で使用するものが多くなっています。

有害事象は軽度であり、一般的に接種を受けた人の5～15%に発熱や発疹が認められます（MMRやMMRVではこれより高い率）。過敏性腸症候群や小児自閉症との因果関係は、科学的に裏付けられていません。

ワクチンの影響

ワクチン導入以前は、事実上すべての子どもが麻疹に感染しており、米国だけでも感染件数は毎年50万件近くに上っていました。現在、麻疹の予防接種がなければ、全世界で年間270万人が死亡することになったであろうと推定されています^{*90}。大半の先進国は1960年代に麻疹ワクチンを導入し、それ以来、疾患発生率が著しく低下しています（図67参照）^{*91,92}。

しかし、麻疹ウイルスは極めて伝染力が強いいため、野生株の麻疹ウイルスを排除するためには2回接種を実行する必要があります。1980年代と1990年代の米国における集中的な取り組みには、予防接種率の向上や、未接種者への接種、接種者への追加接種を行うための集団予防接種キャンペーンが含まれました。

麻疹予防接種の経済的影響 - 米国では、2001年時のドル評価で、費用

便益比は直接費が14.2、間接費が26.0と推定されました^{*93}。同様にオーストラリアでは経済分析により、麻疹予防接種が、地域にとって91億ドルの利益をもたらし、政府にとっても85億ドルの利益につながることが示されています^{*94}。

根絶目標

予防接種を行わなければ、麻疹には高い罹患率と死亡率が伴うこと、そして麻疹予防接種の対費用効果が優れていることから、世界6地域中5地域が麻疹の排除目標を設定しており、米大陸は2000年まで、欧州と中東は2010年まで、西太平洋地域は2012年まで、アフリカは2020年まで、としました。米大陸は1990年以降99%の疾患削減を達成し、ウイルスの伝播が阻止されたと考えられています。米大陸で発生している残りの症例は、主に他の地域から米国へ渡航してきた人が、感染を広めたものです。

世界保健機関（WHO）は2003年に、定期予防接種率を高めることと追加的な予防接種を行うことによって、麻疹による死亡を2005年までに半減させることを決議しました。現在、国の経済状況やワクチン接種率にかかわらず、すべての国に対して2回接種が推奨されています。根絶（世界的な排除）は技術的に実現可能ですが、達成するためには、ワクチン接種率を極めて高くする必要があります。

世界の全地域で根絶目標に向けた大きな前進を遂げており、麻疹による死亡は50%以上減少しました（図68参照）^{*95}。



図67. 米国におけるワクチン導入後の麻疹症例の減少



図68. 予防接種率の上昇に伴う麻疹による死亡の減少

*90 米国小児科学会. なぜ予防接種を行うのか? <http://www.aap.org/advocacy/releases/whyimmunize.htm>

*91 米国疾病予防管理センター. 報告対象疾患の要約, 米国, 1994年. MMWR 1995; 43:1. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039679.htm>

*92 米国疾病予防管理センター. 報告対象疾患の要約, 米国, 2005年. MMWR 2007; 54: 2-92. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5453a1.htm>

*93 P・ストレーベル, M・ババニア, G・H・ダヤンら. 麻疹ワクチン, pp 359. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*94 応用経済学. 予防接種事業: 麻疹およびHib感染症. <http://www.appliedeconomics.com.au/pubs/reports/health/ph05.htm>

*95 米国疾病予防管理センター. 世界的な麻疹管理および死亡率削減の進捗状況, 2000~2007年. MMWR 2008; 57: 1303-1306. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5748a3.htm?s_cid=mm5748a3_e

3.5 ロタウイルス

原因

ロタウイルスは、糞口経路で伝播する極めて感染力の強い一般的なウイルス性疾患です(図69参照)。ロタウイルスは、乳幼児における重篤な下痢の最大の原因となっています(写真14参照)。ロタウイルスには、A、B、C、D、Eという5つの群があります。A群には動物とヒトの血清型(株)が含まれます。14の「G」血清型といくつかの「P」型が存在することがわかっていますが、「G」血清型のうち一般的にヒト疾患と関連付けられているのは、G1、G2、G3、G4、G9、およびG12の6つのみです。これらの「G」型はそれぞれ「P」型によってさらに分類されます。「P」型には数字がつけられており、米国で伝播している一般的なウイルス型は、P[8]G1、P[4]G2、P[8]G3、P[8]G4、P[8]G9、および P[6]G9です^{*96}。

これらのウイルスは腸内で増殖し、汚染された水や食物からではなく、人間同士の接触によって伝播します(図69参照)。



写真14. ロタウイルス性下痢による脱水を起こした子ども。
出典:世界保健機関、D・マハラナビス。
[HTTP://WWW.VACCINEINFORMATION.ORG/ROTAVIRUS/PHOTOS.ASP](http://www.vaccineinformation.org/rotavirus/photos.asp)

疾患の影響

ロタウイルスは、乳幼児における重度の下痢の最大の原因です。米国では年間270万件の疾患を引き起こし、約10億ドルの直接・間接費につながっています^{*97}。世界的には、毎年50万人の子どもを死に至らしめ、あらゆる下痢性疾患による死亡の約25%を占めています(図70参照)^{*98}。5歳未満の下痢による入院の約40%はロタウイルスによるものであり、毎年約1億件の下痢を引き起こしています。

2～3歳までに、すべての子どもがロタウイルスに曝露されます。アジアでは、ロタウイルスワクチン接種を行わなければ、17万1000人の子どもが5歳までにロタウイルスによって死亡し、190万人が入院、1,350万人が外来受診を要すると推定されています(図71参照)^{*99}。

ロタウイルスは先進国にも同様に蔓延しているため、衛生設備が整っている環境においても、ワクチンが予防に重要な役割を果たします。



図69. 糞口経路によるロタウイルスの伝播。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー
[HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP?PID=197](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=197)

*96 米国疾病予防管理センター. 乳幼児および小児におけるロタウイルス性胃腸炎の予防. 予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告/MMWR 2009; 58: 1-25.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>

*97 H・F・クラーク, P・A・オフィット, U・D・バラチャーら. ロタウイルスワクチン. pp 715~734. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*98 J・E・テート, M・M・パテル, A・D・スティールら. ロタウイルスワクチンの世界的影響. Expert Rev Vaccines 2010; 9: 395-407

*99 L・J・ボデヴィリス, L・アンティル, E・ハメルマンら. アジアの子どもに対するロタウイルスワクチン接種の対費用効果予測. J Infect Dis 2005; 192: s133-145.



図70. ロタウイルス感染症の世界的負担



図71. 予防接種を行わなかった場合のアジアにおけるロタウイルスの影響

ワクチン

ロタウイルスワクチンは、単一株（1価）の弱毒生ヒトロタウイルス、あるいは5価の生ヒト・ウシ・リアソータント・ウイルスからつくられます。どちらも経口接種で、1価ワクチンは生後24週までに2回接種、5価ワクチンは32週までに3回接種します。

ヒトにおける使用が認可された初のロタウイルスワクチンは、サル・ヒト・リアソータント・ロタウイルスからつくられました。予防接種後の有害事象の入念な調査により、このワクチンが腸重積症という極めて稀な事象のリスクと関連していることが示されました（接種を受けた小児100万人あたり15件）。このリスクはワクチンの初回接種後が最も高くなりました。公衆衛生上の便益は腸重積症に伴うリスクをはるかに上回るものの、サル・ヒト・リアソータントワクチンは賠償責任の懸念により中止されました。サル・ヒト・リアソータント・ワクチンの事例があるため、現在認可されている2つのワクチンについては、腸重積症のリスクの徹底した評価が行われています。いずれのワクチンも腸重積症のリスクとは関連付けられていません（表16参照）。

どちらのワクチンで報告されている有害事象も、軽度かつ一過性であり、嘔吐、下痢、発熱が含まれます。臨床試験におけるこれらの事象の報告率は、プラセボ群と同様でした（表17参照）。

初回接種の 1年後	生ヒト・ウシ・リアソータント・ロタウイルス (n = 34,837)	プラセボ (n = 34,788)	プラセボ (n = 10,010)	プラセボ (n = 10,010)
腸重積症	13	15	4	14

表16. 認可された生ヒト・ウシ・リアソータント・ワクチンと弱毒生ヒトロタウイルスワクチンを用いたロタウイルスワクチン接種後に腸重積症リスクは上昇していない

ワクチンの影響

現在認可されている2つのロタウイルスワクチンは、ロタウイルス感染症に対して85～98%という優れた有効性を有しています。一部の環境では、ワクチンによって1歳未満におけるあらゆる原因の下痢による入院が、42～63%削減されました^{*102} (図72参照)^{*103}。

ロタウイルスワクチンは、導入された国において、ほぼ即効的な影響をもたらしています (図73参照)^{*104}。

中南米^{*105}、欧州^{*106}、オーストラリア^{*107}、そして米国^{*108}において、ロタウイルスワクチン導入後に、シーズン中のロタウイルス感染症発生率の顕著な低下が観察されています (表18参照)。

有害事象	生ヒト・ウシ・リアソータント・ロタウイルス	プラセボ	弱毒生ヒトロタウイルス	プラセボ
嘔吐	4%	3%	8%	8%
下痢	6%	5%	3%	3%
発熱	18%	18%	28%	34%

表17. ロタウイルスワクチンによる一般的な有害事象 (生ヒト・ウシ・リアソータント・ロタウイルスの3回接種後7日以内、弱毒生ヒトロタウイルスの2回接種後8日以内の報告を要求)^{*100, 101}



図72. 2006年のロタウイルスワクチン導入後のパナマにおける5歳未満のあらゆる原因の下痢による入院の削減



図73. ロタウイルスワクチン導入後の米国におけるロタウイルスシーズン中の胃腸炎による年齢群別入院率の削減

*100 メルク. Rota Teq添付文書. 2011年7月. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotaeq/rotaeq_pi.pdf

*101 GSKソース. ロタリックス添付文書. 2011年2月. https://www.gsksource.com/gskprm/en/US/adirect/gskprm?cmd=ProductDetailPage&product_id=1244173585205&featureKey=600594#nlmhighlights

*102 C・シリカ, B・ウィトリッヒ. ロタウイルス: 上昇傾向にあるウイルスに関する興味深い事実. Microbiowiki. 2009年1月9日. <http://microbiowiki.wetpaint.com/page/Rotavirus%3A+Interesting+facts+about+a+virus+on+the+rise>

*103 Y・モルト, J・E・コルテス, L・H・テ・オリヴェイラ. ロタウイルスワクチン導入後のパナマにおける5歳未満の下痢関連入院の削減. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s16-s20.

*104 A・T・カーズ, C・A・シュタイナー, M・バレットら. ロタウイルスワクチン導入後の米国における小児の急性胃腸炎による入院の削減: 米国18州からの退院データの分析. *JID* 2010; 201(11):1617-1624.

*105 L・H・テ・オリヴェイラ, C・ダノヴァロ・ホリデイ, N・J・サンウォグら. 中南米およびカリブ諸島におけるロタウイルスワクチン導入の進捗状況-4年間の経験. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s61-s66.

*106 T・ブレークマン, K・V・ハーク, M・ラエスら. ベルギーにおけるロタウイルスワクチン-政策と影響. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s21-s24.

*107 J・P・バッテリー, S・B・ランバート, K・グリムウッドら. オーストラリアの小児期ワクチンスケジュールへのロタウイルスワクチン導入後のロタウイルス関連急性胃腸炎の削減. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s25-s29.

*108 J・E・テート, M・M・コルテス, D・C・ペイン. 米国におけるロタウイルスワクチンの導入, 影響, および有効性-認可後3年間のデータレビュー. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s56-s60.

国	影 響	ワクチンの有効性
オーストラリア	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2007年、ロタウイルス検査陽性率の45%削減 ・ 2008年、ロタウイルス検査陽性率の43%削減 ・ ニューサウスウェールズ州における2008～2009年のロタウイルスによる入院の75%削減 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ロタウイルス感染に対する有効性85% ・ クイーンズランド州でのロタウイルス感染に対する有効性89.3%
オーストリア	<ul style="list-style-type: none"> ・ ロタウイルス関連入院の74%削減 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 61～98%
ベルギー	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2007～2008年、ロタウイルス性胃腸炎による平均入院日数の65%削減 ・ 2008～2009年、ロタウイルス性胃腸炎による平均入院日数の83%削減 ・ 2008～2009年、ロタウイルス感染の50%削減 ・ ロタウイルス陽性胃腸炎の75%削減 	
メキシコ	<ul style="list-style-type: none"> ・ あらゆる原因の下痢による死亡率の42%削減 ・ 2007年、下痢関連入院の11%削減 ・ 2009年、下痢関連入院の40%削減 	
エルサルバドル	<ul style="list-style-type: none"> ・ ロタウイルス性下痢の79%削減 ・ 2008年、5歳未満のロタウイルス関連入院の81%削減 ・ 2008年、ロタウイルスシーズン中の下痢関連受診の48%削減 ・ 2009年、ロタウイルスシーズン中の下痢関連受診の35%削減 ・ 2009年、5歳未満のロタウイルス関連入院の69%削減 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤なロタウイルス性胃腸炎に対する有効性74%、極めて重篤なロタウイルス性胃腸炎に対する有効性88%
ニカラグア	<ul style="list-style-type: none"> ・ あらゆる原因による下痢の23%削減 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤なロタウイルス性胃腸炎に対する有効性52～63% ・ 極めて重篤なロタウイルス性胃腸炎に対する有効性73～86%
パナマ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2007年、5歳未満の下痢関連入院の22%削減(1～6月は37%) ・ 2008年、5歳未満の下痢関連入院の37%削減(1～6月は58%) 	
米 国		

表 18. 主要国におけるロタウイルス予防接種の影響 *109, 108, 110, 106, 111, 107, 112, 113

*109 J・E・テート, M・M・パテル, A・D・スティールら. ロタウイルスワクチンの世界的影響. Expert Rev Vaccines 2010; 9: 395-407.

*110 J・E・テート, J・D・ミュータック, C・A・パノッツォら. 2006年のロタウイルスワクチン導入後の米国におけるロタウイルス検出の継続的な減少. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: s30-s34.

*111 Y・モルト, J・E・コルテス, L・H・テ・オリヴェイラら. ロタウイルスワクチン導入後のパナマにおける5歳未満の下痢関連入院の削減. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: s16-s20.

*112 M・キンタナール・ソラレス, C・イェン, V・リチャードソンら. メキシコの5歳未満の下痢関連入院に対するロタウイルスワクチンの影響. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: s11-s15.

*113 C・イェン, J・A・アルメロ・ガーダド, P・アルベルトら. エルサルバドルにおけるロタウイルスワクチン接種後のロタウイルス関連の小児下痢症による入院および受診の減少. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: s6-s10.

2010年の時点で、中南米の14カ国がロタウイルスワクチンを使用しています^{*114}。認可後の有効性試験で中南米諸国における有効性を裏付けており、中南米の6カ国で経口ポリオワクチンと併用投与したところ、重篤な下痢と嘔吐（胃腸炎）に対するワクチンの有効性が81%であったことが示されました^{*115}。



写真15. 初のロタウイルスワクチンを投与するニカラグアのボラーニョス大統領。
出典:メルク・ワクチン

ニカラグアにおけるロタウイルス予防接種の影響

2005年、ニカラグアの医療システムはロタウイルス感染の大流行への対応に追われていました。ニカラグア政府は、下痢（あらゆる原因）が6万4,000件以上、下痢による死亡が56件あったと報告しました^{*116}。翌2006年に、メルク、ユニセフ、国際医療機関の協力を得て、発展途上国で初めてニカラグアにロタウイルスワクチンが導入され、メルクは3年間にわたりニカラグアの全乳幼児に対するロタウイルスワクチンを寄付しました。

2006年10月27日にエンリケ・ボラーニョス大統領が初の経口ワクチンを接種しました（写真15参照）^{*117}。

それ以来、ワクチンはニカラグアにおいて、極めて重篤なロタウイルス性下痢症例の77%を予防し^{*118}、入院と救急受診を50%削減しました^{*119}。1歳未満の乳児では、ロタウイルス性胃腸炎による入院に対するワクチンの有効性は88%でした^{*120}。

*114 L・H・テ・オリヴェイラ, C・ダノヴァロ・ホリテイ, N・J・サンウォグら. 中南米およびカリブ諸島におけるロタウイルスワクチン導入の進捗状況-4年間の経験. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: s61-s66.

*115 M・W・トレジャーギ, H・J・アバーテ, A・ヴァレンシアら. ヒトロタウイルスワクチンは中南米における経口ポリオウイルスワクチンを含む拡大定期予防接種事業のワクチンと併用投与した場合に極めて有効. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e103-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21378594>

*116 メルク. ニカラグアのワクチン接種事業. <http://www.merck.com/responsibility/access/access-feature-nicaraguan.html>

*117 PATHロタウイルスワクチンプロジェクト-概要報告. http://www.rotavirusvaccine.org/files/RVP_SummaryReport_Final.pdf

*118 View Change.Org. 生き証人: ニカラグア-ワクチンの驚くべき影響. <http://www.viewchange.org/videos/living-proof-nicaragua-a-vaccines-remarkable-impact>

*119 PATH. プレスルーム. アジアにおけるロタウイルスワクチンに関する新たな証拠は最も一般的なタイプの致死的な小児下痢症に対する有意な予防効果を実証. プレスリリース. <http://www.path.org/news/pr100805-rotavirus-vaccines-Asia.php>

*120 T・C・マスト, F・エスピノーザ, L・バラシオ・テル・カルメンら. ニカラグアにおける経口5価ロタウイルスワクチンの有効性. 欧州小児科感染症学会 (European Society for Pediatric Infectious Diseases) 第28回年次総会のポスタープレゼンテーション. 2010年5月4日~2010年5月8日. <http://www.kenes.com/esp2010/posters/Abstract596.htm>

3.6 ヒトパピローマウイルス(HPV)

原因

ヒトパピローマウイルス (HPV) は当初、良性の疣贅 (いぼ) を引き起こすウイルスと考えられていました。しかし1980年代にノーベル賞受賞者ハラルド・ツア・ハウゼンが、HPVは子宮頸がんの原因である可能性が高いという仮説を立てました。

HPVは5量体の形に組み合わされた2つのタンパク質 (L1とL2) によって構成されており、ヒトによく感染し、いぼやがんを引き起こすことがあります。(図74参照)。

米国では女性の約80%が50歳までに少なくとも1種類以上のHPVに感染します。HPVは約200種類あり、40種類以上が性器感染を引き起こします。現在、16型と18型が子宮頸がんの70%および性器がんの大半の原因であることが分かっています (図75参照)。6型と11型は性器いぼの90%を引き起こします。これらの種類のウイルスは性感染します (図76参照)。HPVは、感染後すぐ (数週間～数カ月以内) に免疫系によって排除される場合もあります。しかし、場合によってはウイルスが長期 (最長10年) にわたり残留することがあり、正常細胞が、がん細胞へ形質転換することがあります。こうした形質転換が起きるのは、ウイルスタンパク質 (E6とE7) がヒト腫瘍抑制タンパク質を不活化させるためです。

HPVはその特徴に基づいて4つのグループに分類されます。各グループにはいくつかの種類が含まれます (表19参照)^{*121}。

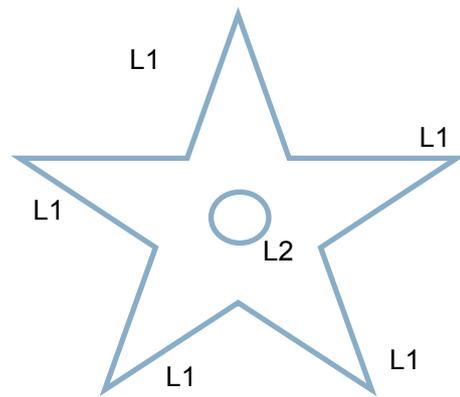


図74. ヒトパピローマウイルスの5量体の1つ
(ウイルス全体は72個の5量体で構成)

グループ	部位	作用	がん原性	一般的なHPV型
良性皮膚	皮膚	いぼ	なし	1、2
疣贅状表皮発育異常症	皮膚	扁平いぼ	あり	5、8
性器	性器	いぼ	なし(ただし前がん病変を引き起こす可能性あり)	6、11
高リスク性器	性器	扁平いぼ	あり(前がん病変も引き起こす可能性あり)	16、18、33、45

表19. HPVの分類(「ワクチン」第5版より)

*121 T・シラー, I・H・フレイザー, D・R・ルーウィーら. ヒトパピローマウイルスワクチン. pp 246. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

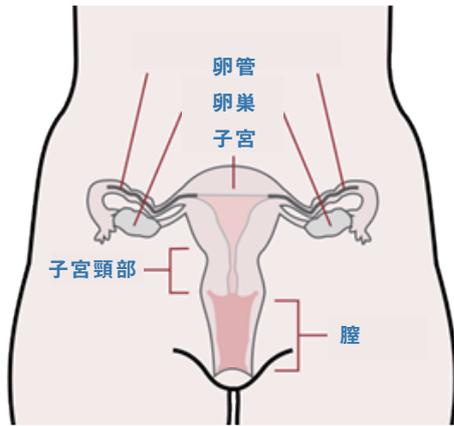


図75. HPVは女性生殖系の子宮頸部のがんを引き起こす。出典: CDC

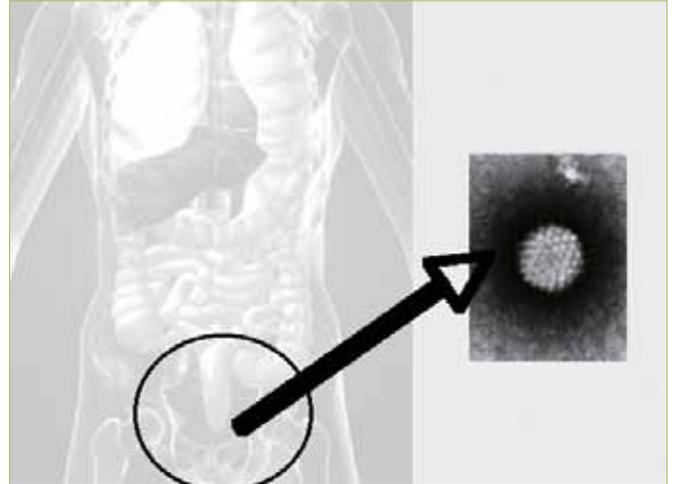


図76. 性器および高リスク性器HPVは性感染で伝播する。出典: NIH-ビジュアルズ・オンライン。腫瘍ウイルス生物学研究所

疾患の影響 ^{*122}

各国のスクリーニング基準によって異なりますが、子宮頸がんは全世界で女性における2番目または3番目に多いがんとなっています。その結果、年間27万3,000人が死亡し、270万年の生存年が失われています^{*123}。中南米と東欧では、結核とAIDS（エイズ）による生存年の喪失を上回っています。

性交渉のある若い女性の約70%が5年以内に1種類以上のHPVに感染します。地域により幅がありますが、子宮頸がんの約52～58%はHPV16型によるものです。さらに20%まではHPV18型が原因であり、残りは主に31、33、35、45、52、58型が原因となっています（図77参照）^{*124}。

子宮頸がんの発生率は、発展途上国やマイノリティ集団において、高い傾向があり、一国内でも著しく異なります。米国の発生率のピークは40～44歳です（図78参照）^{*125}。米国では2011年に子宮頸がんの新規症例が約1万2,710件発生し、約4,290人が死亡すると予測されています^{*126}。

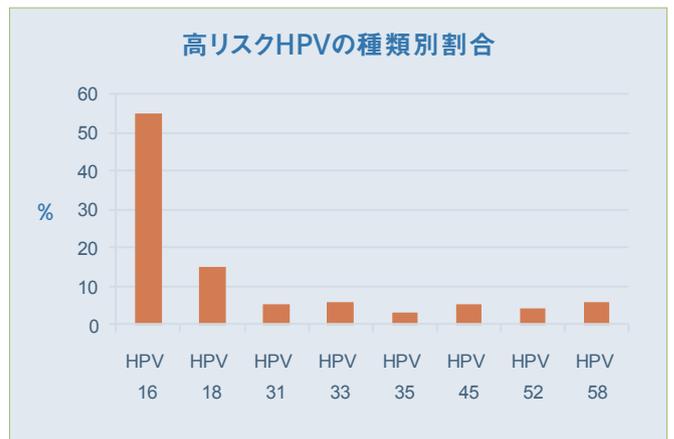


図77. 全世界における高リスクヒトパピローマウイルスの種類別分布（数値は近似値）

*122 J・T・シラー, I・H・フレイザー, D・R・ルーウィーら. ヒトパピローマウイルスワクチン. pp 243～257. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*123 世界保健機関. ヒトパピローマウイルスとHPVワクチン: 政策決定者および医療専門家向け技術的情報. 予防接種・ワクチン・生物製剤部門. 2007年. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf

*124 世界保健機関. ヒトパピローマウイルスとHPVワクチン: 政策決定者および医療専門家向け技術的情報. 予防接種・ワクチン・生物製剤部門. 2007年. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf

*125 国立癌研究所. 疫学調査および最終結果. 監視疫学遠隔成績 (Surveillance Epidemiology and End Results). SEERがん統計レビュー 2004～2008年. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php?section=5&page=sect_05_table.07.html

*126 国立癌研究所. 子宮頸がん. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>

ワクチン ^{*127}

ヒト用ワクチンは、ウイルスの殻（カプシド）を構成するL1タンパク質を用いて開発されました（図74参照）。星形をしたL1タンパク質（5量体）はウイルス様粒子（VLP）に自己組織化します。L1タンパク質はいくつかの株化細胞でつくることができ、現在認可されているワクチンは昆虫細胞や酵母菌の中で生産されています。ワクチンは（ウイルス全体ではなく）L1タンパク質のみからつくられるため感染性はなく、HPVのようにがんを引き起こす可能性はありません。

使用が認可されているワクチンは以下の2つです：

- 2価ワクチン（16・18型）
- 4価ワクチン（6・11・16・18型）

いずれも6カ月にわたり3回注射接種します。

ワクチンによって感染を予防でき、感染率は性交渉開始後の数年間で急増するため、ワクチン接種は、性交渉を開始する前の女子を重点的に行います。米国のACIP（予防接種諮問委員会）は11～12歳でのワクチン接種と、26歳までの未接種者のキャッチアップ接種を推奨しています。4価ワクチンは、子宮頸がんの予防に加え、女性における外陰がんや膣がんの予防と、9～26歳の男女における性器いぼ、肛門がん、および前がん病変・異形成病変の予防に対しても承認されています。



図78. 米国における子宮頸がんの年齢関連発生率

*127 J・T・シラー, I・H・フレイザー, D・R・ルーウィーら. ヒトパピローマウイルスワクチン. pp 243-257. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

ワクチンの影響

臨床試験ではどちらのワクチンも、対応する種類のHPVの持続感染予防に極めて有効（94～96%）であることが証明されました。両方とも、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN：子宮頸がんの前駆状態）の予防に対する有効性はほぼ100%でした^{*128}。

臨床試験データに基づき、両ワクチンの認可後間もなく、複数の国が予防接種事業にHPVワクチンを導入しました（表20参照）。

HPVの持続感染の予防は、子宮頸がん発生率の大きな低下につながると考えられています。しかし、子宮頸がんの発現には10年以上かかるため、この効果が観察されるようになるのは、まだ先になります。それでもHPV予防接種事業を実施している国では、すでにワクチン接種対象年齢群における発生率に、いくらかの低下が認められる可能性があります。オーストラリアのある研究では、ワクチン導入3年後に18歳未満の女子における高度異形成の発生率が38%低下し^{*130}、ワクチン接種を受けた集団における性器いぼの有病率が、59%低下したことが示されました^{*131}。

また、HPVワクチンの種類によっては、他の高リスクHPVに対しても交差予防の効果が期待できるという科学的根拠が増えています。

国	予防接種スケジュールに追加した年	接種スケジュール
オーストラリア	2007	最初の2年間は12～26歳の女子および女性 12～13歳の女子に定期接種
カナダ	2007	11～14歳の女子に定期接種
フランス	2007	性交渉のない、あるいは性交渉開始から1年未満の14～23歳の女子 および女性に任意接種
ギリシャ	2007	7年生に進学する女子に接種義務付け 12～26歳の女子および女性も接種可能
ニュージーランド	2008	1990年以降出生の女子および女性 8年生または12歳の女子に定期接種
ノルウェー	2009	12～13歳の女子に定期接種
スウェーデン	2010	10～12歳の女子に任意接種
イギリス	2008	12～13歳の女子に定期接種 18歳までの未接種女子にキャッチアップ接種
米国	2007	11～12歳の女子に定期接種 13～26歳の未接種女子および女性にキャッチアップ接種 9～26歳の男子（2010年）

表20. 予防接種スケジュールにヒトパピローマウイルスワクチンを取り入れている国^{*129}

*128 J・T・シラー, I・H・フレイザー, D・R・ルーウィーら. ヒトパピローマウイルスワクチン. pp 243～257. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*129 ウィキペディア. HPVワクチン. http://en.wikipedia.org/wiki/HPV_vaccine

*130 J・M・L・ブラザートン, M・フリッドマン, C・L・メイラ. オーストラリア・ヴィクトリア州における子宮頸部異形成に対するHPVワクチン接種事業の初期効果:生態学的研究. Lancet 2011; 377: 2085-2092.

*131 B・ドノヴァン, N・フランクリン, R・ガイラ. オーストラリアにおける4価ヒトパピローマウイルスワクチン接種と疣贅の傾向:全豪監視調査データ. Lancet Infect Dis 2010; 11:39-44.

オーストラリアにおけるHPVワクチン接種の影響

2007年、オーストラリアはHPVワクチンを導入しました。2007～2009年の間に未接種者に対する全国的なキャッチアップ接種キャンペーンを実施し、14～15歳の女子の72%、16～17歳の女子の約66%が3回接種を受けました^{*132}。

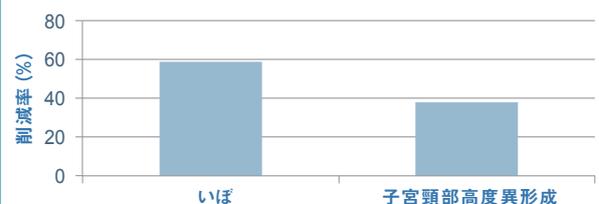
オーストラリアでは現在、高校のワクチン接種事業で12～13歳の女子に対する定期接種を行っています。ワクチンは女子に無料で提供され、9～15歳の男子に対しても承認されています。

全豪HPVワクチン接種事業登録(National HPV Vaccination Program Register)は、子宮頸がん発生率に対する影響やワクチン接種率を監視し、予防接種を受けるよう、呼びかけを行っています。子宮頸がんは通常、感染から数年を経て発症するため、発症率に対する影響の全容は数年後まで評価することができません。それでも、2010年までにHPV16型の年齢調整発生率はワクチン接種前のレベルから56%低下していると予測されており、2050年までにHPV16型の感染発生率の92%削減が見込まれています^{*133, 134}。

感染の減少が子宮頸がんにどう影響を及ぼすかを評価するのは容

易ではありません。すべての感染が、がんにつながるわけではなく、測定される子宮頸がん発症率は、スクリーニングプログラムの質に左右されます。しかし、18歳未満の女子における子宮頸部高度異形成は、ワクチン導入3年後の時点ですでに38%減少しており^{*135}、ワクチン接種を受けた集団における性器いぼの有病率は59%低下しています^{*136}。

ワクチン導入3年後のオーストラリアにおけるHPVの影響



*132 オーストラリア政府. 保健高齢化省. ヒトパピローマウイルス (HPV). <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>

*133 がん委員会. Q&A: HPVに関する新たな研究: HPV感染は2010年までに激減する.
<http://www.cancer.org.au/File/NewsMedia/MediaReleases2008/CERUresearchHPVQ&A.pdf>

*134 M・A・スミス, K・キャンフェル, J・M・L・ブラザートン. オーストラリアにおけるヒトパピローマウイルス感染に対するワクチン接種の影響予測. *Int J Cancer* 2008; 123: 1854-1863.

*135 J・M・L・ブラザートン, M・フリッドマン, C・L・メイラ. オーストラリア・ヴィクトリア州における子宮頸部異形成に対するHPVワクチン接種事業の初期効果: 生態学的研究. *Lancet* 2011; 377: 2085-2092.

*136 B・ドノヴァン, N・フランクリン, R・ガイラ. オーストラリアにおける4価ヒトパピローマウイルスワクチン接種と疣贅の傾向: 全豪監視調査データ. *Lancet Infect Dis* 2010; 11:39-44.

3.7 肺炎球菌感染症

原因

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) はヒトの鼻咽頭に常在 (コロニー形成) することのある細菌ですが、通常は疾患を引き起こしません。これらの菌は時として、耳、肺、脳など体内の他の器官へ広がる場合があります (図79参照)。菌の伝播が気道に限定される場合は、耳あるいは副鼻腔の感染症が発生します。菌がさらにそれ以外の部位へ伝播すると、侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を引き起こします。病態は罹患した器官によって異なります。一般的にIPDは、敗血症 (菌血症)、肺炎、あるいは髄膜炎の形で発現します。最も罹患しやすいのは乳幼児と高齢者です。

肺炎球菌は1881年に初めて特定され、大葉性肺炎の原因として認識されました (写真16参照)。現在、肺炎球菌は外側を覆う多糖体の莢膜の違いによって90を超える血清型に分類されています。多糖体の莢膜は菌の病原性に関連しており、菌が免疫系によってどのように処理されるかにかかっています。一部の血清型は他の血清型より侵襲性感染症の原因となりやすく、上位20の血清型が感染症例の大半を占めています。

肺炎球菌感染症は抗生物質による治療が可能ですが、近年になって抗生物質耐性株が出現してきました。肺炎球菌感染症は発生率が高いこと、そして重篤な疾患を引き起こすことから、予防接種によって予防するのが最善の策です。

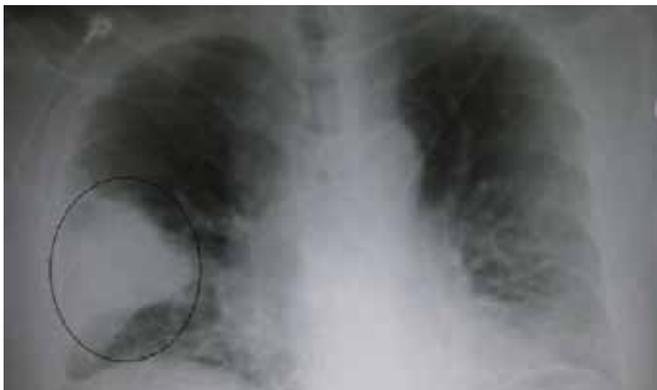


写真16. 肺炎球菌性大葉性肺炎を示す胸部X線写真。
出典:ジェームズ・ヘイルマン
[HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FILE:PNEUMONISWEDGE09.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Pneumoniswedg09.jpg)

疾患の影響

肺炎球菌感染症は全世界で広くみられ、米国やその他多くの国々で、細菌性髄膜炎、肺炎、および耳の感染症 (中耳炎) の最も大きな原因となっています。ほぼすべての人が小児期に1度は肺炎球菌に感染します。

肺炎球菌感染症は、麻疹やインフルエンザなどのウイルス性感染症を複雑化することがあります^{*137}。インフルエンザの大流行時には、肺炎球菌感染症の増加が観察されています。

世界的に、急性呼吸器感染症は毎年約200万人の子どもの死亡原因となっており、そのうち100万人は5歳未満の肺炎球菌性肺炎によって死亡しています^{*138}。それ以外の肺炎球菌感染症の重篤な症例は、大半が50歳以上で発生しています。

米国で小児期予防接種を開始する前は、毎年推定50万件の肺炎球菌性肺炎の発病137と6万3,000件の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD)^{*139}が発生しており、これらの症例の約1万7,000件は5歳未満で発生していました^{*140}。米国では毎年約6,100人がIPDによって死亡しています。5歳未満では、毎年700件の髄膜炎が発生し、200人が死亡しています (表21参照)。

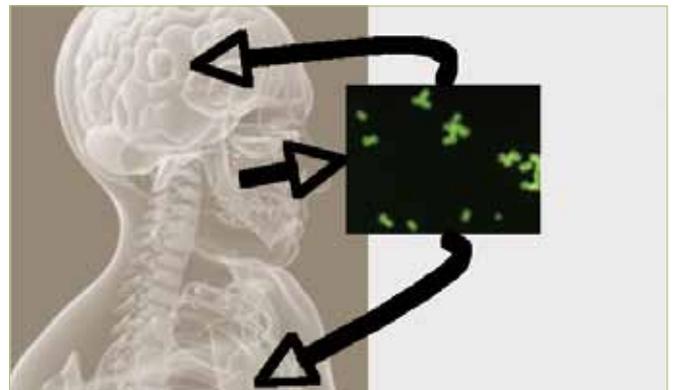


図79. 肺炎球菌は鼻の裏側にコロニーを形成し、他の器官へ伝播すると疾患を引き起こす。出典:CDC公衆衛生イメージライブラリー-[HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FILE:PNEUMOCOCCUS_CDC_PHIL_ID1003.JPG](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Pneumococcus_CDC_Phil_ID1003.jpg)

*137 全米感染症財団 (National Foundation for Infectious Diseases). 肺炎球菌感染症に関する事実. <http://www.nfid.org/factsheets/pneumofacts.shtml>

*138 S・ブラック, J・エスコラ, C・ウィットニーら. 肺炎球菌結合型ワクチンと肺炎球菌共通タンパク質ワクチン. pp 531~567. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*139 米国疾病予防管理センター. ワクチン接種を中止すると何が起きるか?肺炎球菌. <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/whatifstop.htm#pneumo>

*140 米国疾病予防管理センター. 乳幼児における肺炎球菌感染症の予防. 予防接種諮問委員会 (ACIP) MMWR 2000; 49 (RR-9): 1 - 35.

IPDの発生率は、乳幼児が最も高くなっています。表22は主要国における小児期肺炎球菌ワクチン導入前のIPD発生率を示しています。なお、発生率の差の一部は、各国間や各国内の調査システムや診断基準の違いによる可能性があります。

さらに、一部の民族は、特に罹患しやすい可能性があります(表23参照)。

乳幼児に次いで侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の発生率が高いのは高齢者です。1998～1999年の米国における発生率は、50歳以上が10万人あたり40.8人、50～64歳が10万人あたり61.5人、65歳以上が10万人あたり61.5人でした。

症候群	年間件数
菌血症	1,300
髄膜炎	700
死亡	200
中耳炎	5,000,000

表21. 小児期肺炎球菌予防接種開始前の米国における5歳未満の肺炎球菌症候群の発生頻度^{*141}

国	期間	2歳未満の発生率	5歳未満の発生率
日本(千葉県)	2003～2006	19.5～23.8	12.6～13.8
日本(上川郡・宗谷郡)	2000～2010	79.2	43.1
イギリス	1980～1999	37.8	20
スペイン	1988～2001	93.5	55.3～58.8
モザンビーク	2001～2003		416
米国	1998	167	100

表22. 主要国における幼児の侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の発生率^{*142, 143, 144, 145, 146}

年齢(歳)	米国の一般人口における発生率(件/10万人)	米国のナバホ族とアパッチ族における発生率(件/10万人)
< 2	167	2,396
2～4	36	227(2～5歳)
5～9	6	54
10～19	3	35

表23. 米国における小児期肺炎球菌ワクチン導入前の小児のIPD発生率(1998年)^{*147}

*141 米国疾病予防管理センター. 肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチン. 2009年5月. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/Slides/Pneumo11.ppt

*142 米国疾病予防管理センター. 肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチン. 2009年5月. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/Slides/Pneumo11.ppt

*143 H・サカタ. 7価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の2002～2010年の北海道上川郡および宗谷郡における小児の侵襲性肺炎球菌感染症.

J Infect Chemother 2011; DOI: 10.1007/s10156-011-0264-8

*144 E・ベルナオラ・イトゥルベ, J・アリステキ・フェルナンデス, M・ヘランズ・アキーレラ. バスク地方およびナバラ[スペイン]における新生児および5歳未満の乳幼児の侵襲性肺炎球菌感染症の発生率調査. An Esp Pediatr 2002; 57: 301-309.

*145 A・ロカ, B・シゴーク, L・I・キントラ. モザンビーク農村地帯における5歳未満の侵襲性肺炎球菌感染症. Trop Med Intl Health 2006; 11: 1422-1431.

*146 P・イスパーニ, R・スラック, F・ドナルドラ. 20年にわたるノッティンガムにおける侵襲性肺炎球菌感染症の調査: 原因菌の血清型および予防接種との関連. Arch Dis Child 2004; 89: 757-762.

*147 N・イシカワ, T・クロサキ, I・テランマラ. 千葉県における小児侵襲性肺炎球菌感染症の発生率(2003～2006年). J Infect 2008; 57: 455-458.

米国のIPDによる死亡率は全年齢集団で約7～28%、高齢者では11～44%に上っています^{*148}。肺炎球菌性髄膜炎の致死率は40%に達する場合があります、症例全体の30～50%で永久的な障害をもたらします。高リスク群には、HIV感染者、脾臓摘出者、慢性心疾患患者・肺疾患患者、および喫煙者が含まれ、肺炎球菌感染症に特に罹患しやすくなります。米国では耳の感染症（急性中耳炎）だけでも年間1,500万件の受診があり、これらの受診費用は約50億米ドルと推定されています。これらの受診の最大55%が、肺炎球菌感染症による可能性があります。

ワクチン

1977年に初の肺炎球菌ワクチンが認可されました。この最初のワクチンは、14種類の肺炎球菌に対する多糖体ワクチンでした。これに代わって、1983年に23種類の肺炎球菌に対する多糖体ワクチン（23価）が登場しました（表24参照）。23価ワクチンは、成人においてIPDを引き起こす菌株の85%以上に対する予防効果がありました。

しかし、多糖体ワクチンは一般的に、乳幼児における免疫原性が十分ではありません。この年齢群で免疫原性のある多糖体ワクチンをつくるためには、タンパク質を多糖体と結合させます。このプロセスをタンパク結合といいます。

結合型肺炎球菌ワクチンは2000年に初めて認可されました。この最初の結合型ワクチンは、米国の乳幼児において最も頻りにIPDを引き起こす7種類の肺炎球菌に対する予防効果があります（表25参照）。このワクチンはこの年齢群におけるIPDの約90%を予防します。

2009年に10価結合型肺炎球菌ワクチンが認可されました（日本では未承認）。このワクチンには、7価のワクチンに含まれる血清型に加え、1、5、および7F型が含まれています。これら3つの血清型は、発展途上国に比較的多い血清型です。

2010年には13価結合型肺炎球菌ワクチンが認可されました（日本では未承認）。このワクチンには、10価のワクチンに含まれる血清型に加え、3、6A、および19A型が含まれています。

ワクチンの影響

肺炎球菌多糖体ワクチンは、免疫が正常な成人における侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）のリスクを有意に削減することが示されています。いくつかの研究では、ワクチンの有効性が約75%であることが示されていますが、ワクチンの接種年齢が、有効性のレベルと持続期間に影響する可能性があります。

結合型肺炎球菌ワクチンの臨床試験では、ワクチンに含まれる血清型が原因となる侵襲性感染症に対する有効性は75～95%以上となっています。小児期肺炎球菌ワクチン接種は、肺炎球菌感染症の発生率に対してほぼ即効的な影響をもたらしました（図80参照）^{*149}。

さらに、小児期結合型肺炎球菌ワクチン接種事業は、集団免疫効果ももたらしており、未接種の年齢群における感染症発生率にも影響を及ぼしています（図81参照）^{*150}。2003年までに、米国におけるIPDの症例数は3万件減少し、それにはワクチン未接種の小児や成人における症例数の2万件減少も含まれています^{*151}。

米国では抗生物質耐性血清型の肺炎球菌感染症の減少も観察されています。



表24. 23価肺炎球菌多糖体ワクチンに含まれる肺炎球菌の種類

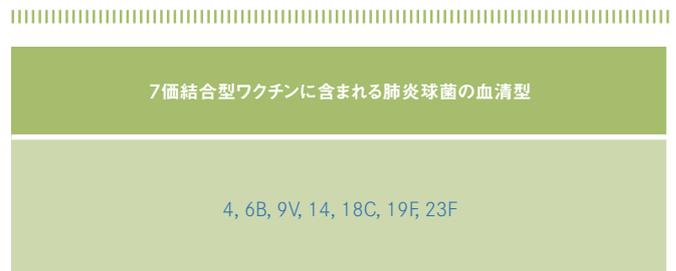


表25. 7価肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる肺炎球菌の種類

*148 S・ブラック, J・エスコラ, C・ウィットニーら. 肺炎球菌結合型ワクチンと肺炎球菌共通タンパク質ワクチン. pp 531～567.

出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*149 米国疾病予防管理センター. 肺炎球菌感染症と肺炎球菌ワクチン. 2009年5月. www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/Slides/Pneumo11.ppt

*150 L・サイモンセン, R・J・テイラー, Y・ヤン・シュウら. 米国における乳幼児の肺炎球菌ワクチン接種が全年齢群における肺炎, インフルエンザによる入院, および死亡率に及ぼす影響. mBio 2011; 2(1):e00309-10.

*151 米国疾病予防管理センター. ワクチン接種を中止すると何が起きるか?肺炎球菌. <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/whatifstop.htm#pneumo>

結合型肺炎球菌ワクチンは、ワクチンで予防可能な血清型の発生率を99～100%削減したことが認可後調査で実証されています。2000年に最初のワクチンが認可されてから、大半の先進国が乳幼児に対する結合型肺炎球菌ワクチン接種を導入し、やはり発生率が顕著に低下しています。肺炎球菌感染症の負担が極めて大きい発展途上国におけるこれらのワクチンの使用は、何百万人もの命を救うことになると期待されています。

ワクチンは極めて対費用効果が高く、集団免疫効果を考慮すると、米国における1生存年あたりの費用は約7,800米ドルとなります。成人における集団免疫効果と感染性肺疾患の削減は、小児に対する直接的影響をさらに上回る効果です。

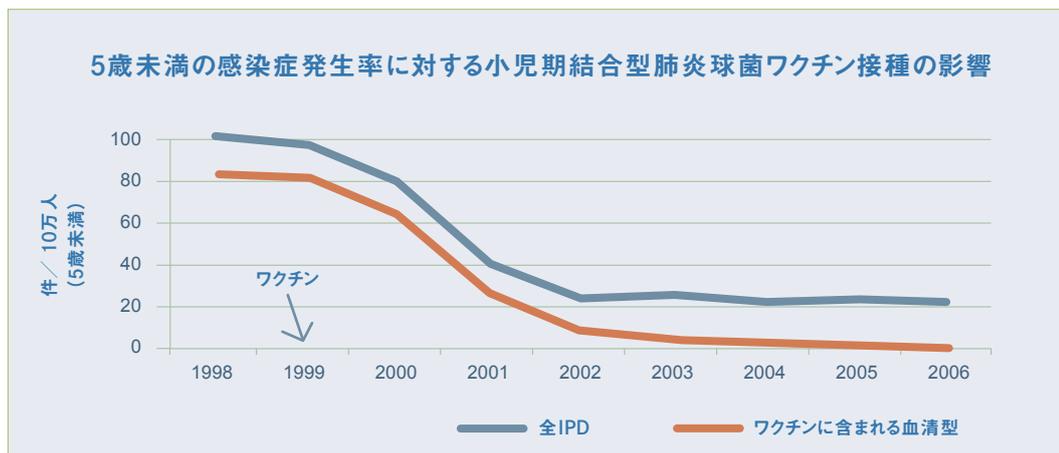


図80. 5歳未満の肺炎球菌感染症発生率に対する結合型肺炎球菌ワクチン接種の直接的影響



図81. その他の未接種年齢集団に対する小児期肺炎球菌予防接種の影響

3.8 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)

原因 ^{*152}

水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は、水痘(水ぼうそう)と帯状疱疹という2つの疾患を引き起こします。水痘は天然痘に似た疾患で(写真17.参照)、1767年までは天然痘と区別されていませんでした。その1世紀後、シュタイナーによって水痘が感染性であることが証明されました。1892年にポーケイによって、水痘と帯状疱疹の間には関連があり、同じウイルスによる2つの異なる疾患であることが提唱されました ^{*153}。

水痘は皮膚病変に含まれるウイルスによって伝播するか、上気道から空気を通じて伝播します(図82参照)。水痘帯状疱疹ウイルスの血清型は1つのみで、感染症はヒトに限定されています。

初回感染は水痘を引き起こします。その後ウイルスは体内で休眠状態になり、何らかの理由で免疫系が弱まると、ウイルスが再度活性化し、帯状疱疹を引き起こします。

帯状疱疹は、腰回りなど体の一部分に局在する、痛みを伴う小水疱性皮膚疹です(写真18参照)。



写真17. 小児における水痘の典型的な膿疱性病変。
出典: CDC公衆衛生イメージライブラリー
HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP



写真18. 右胸に局在する小水疱性皮膚疹を示す帯状疱疹。
出典: FISLEHTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FILE:HERPES_ZOSTER_CHEST.PNG

疾患の影響

水痘

ほぼすべての人が40歳までに感染しますが、水痘の発生率のピークは幼少期です。予防接種開始前の米国における年間発生率は10万人あたり約1,500～1,600件でした(表26参照)。米国では年間約400万件の水痘症例があり、約1万1,000～1万3,500人が入院しています。

水痘はA群連鎖球菌感染症の素因となり、小児では肺炎につながる可能性があります。予防接種開始前の米国における致死率は、症例10万件あたり2.6件でした。しかし、成人の致死率はその20倍であり、発展途上国の致死率は50倍です。HIV抗体保有率の高い国では、致死率が比較的高い可能性があります。

この疾患による主な経済的影響は、学校の欠席や親が病気の子どもを看病することによる仕事の欠勤によるものです。先進国での入院率は、人口10万人あたり平均4.0～4.5件程度です。

帯状疱疹

予防接種開始前は、人口の99%以上が40歳までに水痘帯状疱疹ウイルスに感染していました。したがって、帯状疱疹の高リスク集団は極めて大きな集団でした。米国の一般人口における帯状疱疹の年間発生率は10万人あたり120～480件でしたが、60歳以上では10万人あたり720～1,180件に上りました ^{*154}。これは年間100万件を越す数です。

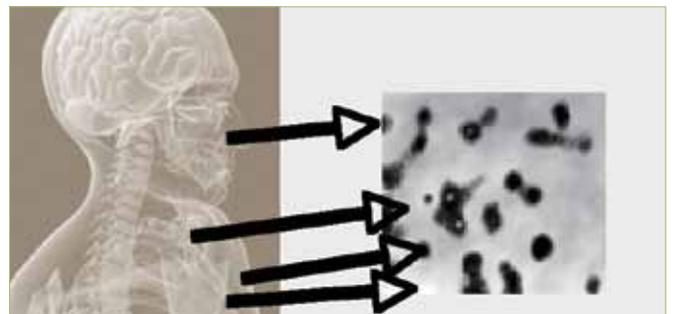


図82. 水痘からの水痘帯状疱疹ウイルスは皮膚病変または上気道からの空気感染で伝播する。
出典: E・バルマー CDC公衆衛生イメージライブラリー
HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP

*152 A・A・ガーシオン, M・タカハシ, J・F・スーアード. 水痘ワクチン. pp 915～958. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*153 A・A・ガーシオン, M・タカハシ, J・F・スーアード. 水痘ワクチン. pp 915～958. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*154 M・J・レヴィン. 帯状疱疹ワクチン. pp 1057～1068. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

ワクチン

水痘ワクチンの生産に使用されている水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 株はすべてVZVの岡株に由来しています。岡株とそれに対応するワクチンは、大阪大学の高橋理明教授によって開発されました。

水痘ワクチンは1988年に世界で初めて日本に導入され、1995年に米国で認可されました。水痘ワクチンは1価のワクチンか、あるいは麻疹・流行性耳下腺炎・風疹ワクチンとの混合ワクチンの形で複数企業が供給しています。この4価ワクチン (MMRV) は2005年に米国で認可されました (日本では未承認)。

より高用量の帯状疱疹予防用VZVワクチンは2006年に米国で認可されました (日本では未承認)。

VZVワクチンは長期持続する免疫 (10 ~ 20年間) をもたらすと考えられていますが、接種者の約5%で軽度の発疹や発熱を引き起こすことがあります。

ワクチンの影響

水痘ワクチンの免疫原性は極めて高く、臨床試験でのワクチンの有効性は1回接種で90%を上回り、2回接種後は98%を上回ると、評価されています。認可後のワクチン有効性試験では、中等度または重度の疾患に対する最大100%の有効性が確認されています^{*155}。

1995年、米国は世界で初めて全員対象の小児期水痘予防接種事業を導入しましたが、現在では10カ国近くが同様な予防接種事業を設けています (表27参照)。

米国ACIP (予防接種諮問委員会) はMMR (三種混合) ワクチンと同様に、小児における水痘に対して2回接種方針を推奨しています。水痘ワクチンの導入以来、米国における小児の水痘発生率は90%も低下し、入院は90%以上削減されました (図83参照)^{*156}。水痘による入院と看護の直接費は2005年までに74%減少しています。

国	人口10万人あたりの水痘の件数
イギリス	240 ~ 880
スコットランド	480 ~ 790
フランス	1,000 ~ 1,350
米国	1,500 ~ 1,600

表26. 主要国における水痘ワクチン導入前の発生率152

小児期水痘ワクチンを使用している国	
オーストラリア	韓国
カナダ	カタール
ドイツ	ウルグアイ
イスラエル	米国
イタリア	

表27. 全員対象の小児期水痘予防接種事業を設けている国

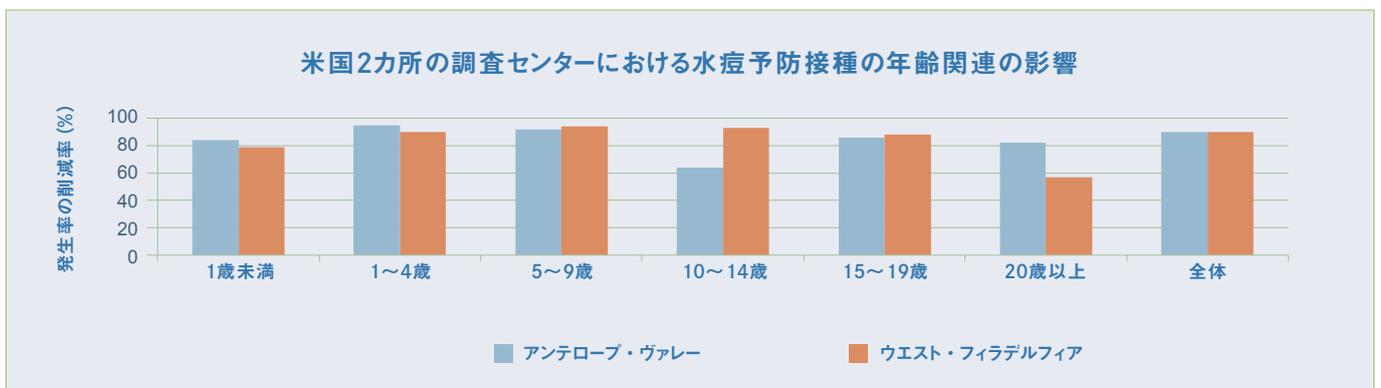


図83. 米国2カ所の調査センターでの水痘予防接種の効果

*155 A・A・ガーシオン, M・タカハシ, J・F・スーアード. 水痘ワクチン. pp 915~958. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*156 A・A・ガーシオン, M・タカハシ, J・F・スーアード. 水痘ワクチン. pp 915~958. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

3.9 B型肝炎

原因 ^{*157}

B型肝炎ウイルスは肝臓に感染し、肝機能を変性させます。肝炎は急性の場合と慢性の場合があります。急性肝炎の場合、ウイルス感染の約60日後に肝酵素値上昇につながり、約90日後に黄疸を引き起こします。肝臓が肥大して痛みが出て、米国では、感染の約40%は入院につながります。感染の約0.5～1%は劇症肝炎（極めて急速な進行）を引き起こし、肝不全につながります。劇症肝炎の場合、最大33%が死に至ります。

慢性肝炎では、初期に肝臓内でウイルスが複製される期間があります。続いてウイルス複製が少ない（あるいはまったくない）、肝炎のない期間があります。しかし、B型肝炎表面抗原（HBsAg）は最低6カ月の間血中に残存します。慢性B型肝炎は、肝細胞がんや肝硬変のリスクを高めます（写真19参照）。

B型肝炎ウイルスは、出生時における母から子への感染、密な接触、性交渉、ならびに粘膜、血液、あるいは体液との直接接触によって伝播します（図84参照）。米国では約2万4,000人の子どもが、B型肝炎に感染している母親から生まれています。米国における新規症例の約50%は性交渉、15%は注射薬物使用によるものです。

慢性感染を発症するリスクは、周産期または幼少期に感染した場合に最も高くなります。幼少期には大半の感染が無症候性です。

疾患の影響

世界的には約20億人が感染し、3億5,000万人が慢性B型肝炎に罹患しており、毎年約60万人が死亡しています（図85参照）^{*158}。小児期に感染した慢性B型肝炎の成人の25%は、肝がんあるいは肝硬変で死亡します。

B型肝炎予防接種開始前の米国では、毎年約20万～30万人が感染していました。現在、米国では約125万人の慢性B型肝炎患者がおり、毎年4,000～5,000人が死亡しています^{*159}。

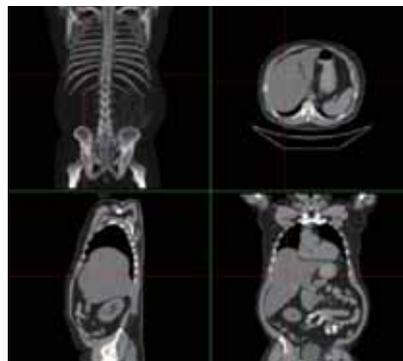


写真19. 慢性B型肝炎ウイルス感染で多く発生する肝臓の肥大を示すCTスキャン。
出典: [HTTP://UPLOAD.WIKIMEDIA.ORG/WIKIPEDIA/COMMONS/F/FE/SE000.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/SE000.JPG)

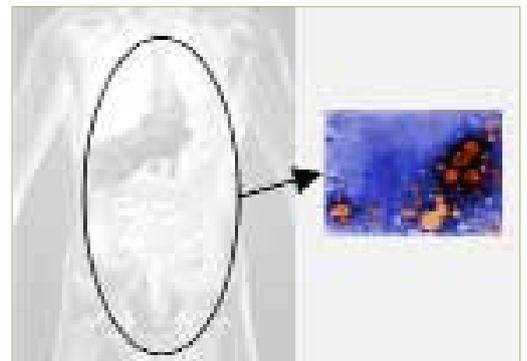


図84. B型肝炎ウイルスは体液および性交渉により伝播する。
出典: E・バルマー CDC公衆衛生イメージライブラリー
[HTTP://PHIL.CDC.GOV/PHIL/DETAILS.ASP](http://phil.cdc.gov/phil/details.asp)

世界には慢性肝炎の有病率が高らかに高い地域があります。東アジア、東南アジア、中東、アマゾン川流域、太平洋諸島、およびアフリカがそうした地域にあたり、これらの地域では一生のうちにB型肝炎を発症するリスクは60%を上回っています。東アジアと東南アジアに予防接種が導入される前には、小児における慢性感染の30～50%が出生時の母子感染によるものでした。

ワクチン

1981年に開発・認可された初のB型肝炎ワクチンは、慢性B型肝炎患者の血漿からつくられました。これは血漿からB型肝炎表面抗原を濾過し、ワクチン抗原としたものです。そして1986年には、組換えタンパク質ワクチンが認可されました。組換えワクチンは、酵母細胞内で生産されたB型肝炎表面抗原から製造されました。

B型肝炎ワクチンは、一次接種として3～4回注射接種します。現在、150を超える国がB型肝炎ワクチン接種を推奨しています。B型肝炎ワクチンは、一般的に他の小児期ワクチンとの混合ワクチンとして投与されます。

重篤な有害事象は極めて稀ですが、局所的な一過性の軽い副反応は報告されており、痛み（3～29%）と発熱（1～6%）が最も多く報告されています。

*157 E・E・マスト, J・W・ウォード. B型肝炎ワクチン. pp 205～241. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*158 世界保健機関. メディアセンター. B型肝炎. ファクトシートNo204. 2008年8月. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>

*159 E・E・マスト, J・W・ウォード. B型肝炎ワクチン. pp 205～241. 出典: 「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

ワクチンの影響

組換えB型肝炎ワクチンは、生後12時間以内に初回分を接種した場合、B型肝炎の予防における有効性が80～100%、周産期感染の予防における有効性が70～95%です*160。

B型肝炎ワクチンは、ワクチンが使用されている地域では急性B型肝炎の発生を明らかに削減しています。米国では、1991年にB型肝炎ウイルス接種を乳幼児の定期接種に導入してから、急性B型肝炎の報告は減り続けています。しかし、感染の多くは無症候性あるいは未報告であり、急性B型肝炎の報告は実際の新規症例数を過小評価している可能性があります(図87参照)。

幼児のB型肝炎定期予防接種は、急性B型肝炎の発生率削減に加え、慢性B型肝炎の発生率低下にも有効であることが示されています(図86参照)。



図85. B型肝炎の世界的重大性



図86. 米国における幼児のB型肝炎定期予防接種の影響*161

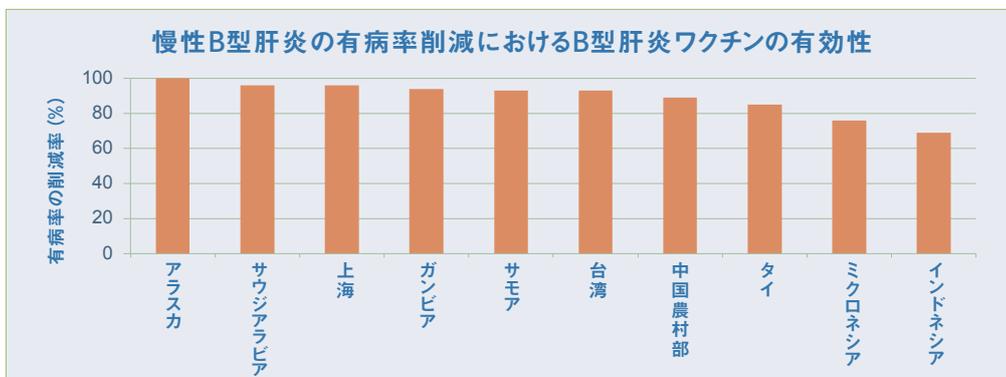


図87. 主要国における慢性B型肝炎の罹患率削減におけるB型肝炎ワクチンの有効性*162

*160 E・E・マスト, J・W・ウォード. B型肝炎ワクチン. pp 205～241. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*161 米国疾患予防管理センター. ウイルス性肝炎の統計および調査. ウイルス性A, B, C型肝炎による疾患負担 <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/index.htm>

*162 E・E・マスト, J・W・ウォード. B型肝炎ワクチン. pp 205～241. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年

4 現在使用されているワクチン

4.1 世界

ヒトの疾患の予防に対し、これまでに40以上のワクチンが開発されています。いくつかのワクチンはウイルスや細菌の複数の血清型（ポリオ1、2、3型など）に対する予防効果があります。

大半の国では、利用可能なワクチンの一部のみを定期接種で使用しています。国の接種スケジュールで使用するワクチンの選択は地域の疫学と、ワクチンで予防可能な各疾患に伴うリスクに基づいて行われます。

1974年、世界保健総会は天然痘根絶プログラムの成功をもとに、生命を救うというワクチンの効果をすべての子どもたちが享受できるようにする

ことを決議しました。1977年に世界保健機関（WHO）は、拡大予防接種計画（EPI）を通じ、1990年までに全ての小児に予防接種を提供するという目標を設定しました^{*163}。

世界保健機関（WHO）は、原資の乏しい国では小児期予防接種の優先順位付けと出産可能年齢の女性の予防を行うよう推奨しました。EPIは20年以上にわたり、結核、ポリオ、麻疹、ジフテリア、百日咳、破傷風という6つの疾患のみをターゲットにしてきました。現在、WHOの勧告は、あらゆる年齢群の定期予防接種を促進する、包括的な戦略とビジョンの一環となっており、その中には追加されたターゲット疾患も含まれています（表28参照）。

全般的勧告			
抗原	小児	青年	成人
BCG（結核）	✓		
B型肝炎	✓	高リスク者または未接種者	
ポリオ	✓		
ジフテリア、破傷風、百日咳	✓	Td追加接種	Td追加接種
インフルエンザ菌b型（Hib）	✓		
肺炎球菌結合型	✓		
ロタウイルス	✓		
麻疹	✓		
ヒトパピローマウイルス		女子のみ	

地域的な勧告			
日本脳炎ウイルス	✓	追加接種	
黄熱	✓		
高リスク勧告			
腸チフス		基礎接種と追加接種	
コレラ		基礎接種と追加接種	
髄膜炎菌A型		✓	
A型肝炎		基礎接種	
狂犬病		基礎接種	
一部予防接種事業に対する勧告			
流行性耳下腺炎	✓		
風疹	✓	または出産可能年齢の青年女子および女性	
インフルエンザ	✓	毎年再接種	

表28. 予防接種に対する世界保健機関の勧告^{*164}

*163 世界保健機関. 予防接種サービスの提供と疾患管理の促進. 拡大予防接種計画. http://www.who.int/immunization_delivery/en/

*164 世界保健機関. 表1. 推奨される定期予防接種-WHOポジションペーパーの要約. 2010年10月21日. http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf

4.2 米国

米国において、予防接種は20世紀における公衆衛生上の功績のトップ10に数えられています。ワクチンで予防可能な疾患は、かつてないレベルまで減少しています。さらに、ワクチンで予防可能な10の疾患（ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザ菌b型、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘）の予防接種に1ドル支出することに、米国は国として5ドル30セント、社会全体で16ドル50セント節約することになります^{*165}。天然痘に対する治療費の節約だけで、26日ごとに天然痘根絶プログラムへの投資全体に相当する額を節約しています^{*166}。

1977年、米国は全国的な予防接種イニシアティブを開始しました。その目的は1979年までに全米のワクチン接種率を90%にし、毎年300万人に上る米国の出生児に対して予防接種サービスを提供する恒久的なシステムを確立することでした。当時、推定2,000万人の子どもたちが十分な予防接種を受けていませんでした。

1991年には「90%の子どもが2歳の誕生日までにすべての予防接種を完了するようにする」という新たな目標が設定されました。そして1993年、ワクチン提供サービスの質と量の改善、ワクチンへのアクセス拡大、コミュニティの関与の促進、予防接種率の測定とワクチンで予防可能な疾患の調査の改善、予防接種スケジュールの単純化、そしてワクチンの改善に向けて、小児期予防接種イニシアティブ (Childhood Immunization Initiative) が開始されました。

米国における現在の小児期予防接種スケジュールでカバーされる、ワクチンによって予防可能な疾患の数は、この20年間で8から16へと倍増しました(表29参照)。

成人予防接種スケジュールでは、小児期ワクチンの追加接種の提供に加え、激痛を伴い、神経を損傷する可能性のある水痘帯状疱疹に対する予防接種も提供しています(表30参照)。

*165 W・A・オレンスタイン, L・E・ロードウォルド, A・R・ヒンマンら. 米国における予防接種. pp 1479~1510. 出典:「ワクチン」第5版, S・プロトキン, W・オレンスタイン, P・オフィット著, サンダース・エルゼビア編, 中国, 2008年.

*166 L・B・プリリアント. インドにおける天然痘根絶の管理: 症例研究および分析. アナーバー, ミシガン大学出版, 1985年.

抗原	実施年齢													
	出生時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	19～23ヵ月	2～3歳	4～6歳	7～10歳	11～12歳	13～18歳
B型肝炎	√		√				√							
ロタウイルス			√	√	√									
ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳			√	√	√		√				√		破傷風、ジフテリア、無細胞百日咳 (Tdap)	
インフルエンザ 菌b型			√	√	√	√								
肺炎球菌 結合型			√	√	√	√					高リスク者は肺炎球菌多糖体			
不活化ポリオ			√	√		√					√			
インフルエンザ						毎年								
麻疹、流行性耳下腺炎、風疹						√					√			
水痘						√					√			
A型肝炎							√				高リスク者			
髄膜炎菌 結合型											高リスク者		√	
ヒトパピローマウイルス													女子	

表29. 米国の小児期予防接種スケジュール(キャッチアップ・スケジュールは除く)*167

抗原	19～26歳	27～49歳	50～59歳	60～64歳	65歳以上
インフルエンザ	毎年1回				
破傷風、ジフテリア、無細胞百日咳 破傷風、ジフテリア	Tdapを1回接種後、Tdを10年ごと				Tdを10年ごと
水痘	免疫の証拠がない場合は2回				
ヒトパピローマウイルス	未接種の場合は3回 (女性)				
帯状疱疹					1回
麻疹、流行性耳下腺炎、風疹	1回または2回		高リスク者1回		
肺炎球菌多糖体	高リスク者1回または2回				1回
髄膜炎菌多糖体	高リスク者1回以上				
A型肝炎	高リスク者2回				
B型肝炎	高リスク者3回				

表30. 米国の成人予防接種スケジュール *168

*167 米国疾病予防管理センター。ワクチンと予防接種。勧告とガイドライン：0～6歳および7～18歳の小児および青年の予防接種スケジュールとキャッチアップ・スケジュール 2011年。http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm

*168 米国保健福祉省および疾病予防管理センター。推奨される成人予防接種スケジュール, 米国2011年。http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf

4.3 欧州連合(EU)

EUには統一されたワクチン接種政策がなく、欧州諸国で使用されているワクチンの数や種類は国によってさまざまです。しかし、EUの欧州疾病予防管理センター (ECDC) と世界保健機関の欧州地域事務局 (EURO) では、加盟国に対して、予防接種に関する事項について共通ガイダンスを提供しています。EUROによる政策の枠組みでは、ワクチン接種によって予防できる多数の疾患をターゲットにしています。

欧州で一般的に予防接種の対象とされている疾患を国別に以下の表31に示します。

国/最終更新の年	B (CG) (結核)	ジフテリア、無細胞百日咳 (DtaP)	インフルエンザ菌b型	不活化ポリオ	B型肝炎	肺炎球菌結合型	麻疹、流行性耳下腺炎、風疹	ジフテリア、破傷風	ジフテリア、破傷風、不活化ポリオ	破傷風	ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳 (Dtap)	水痘	ヒトパピローマウイルス	ロタウイルス	C群髄膜炎菌
オーストラリア/08年		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	
ベルギー/11年		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓
ブルガリア/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
クロアチア/08年	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓							
キプロス/09年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓			✓
チェコ/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓					
デンマーク/09年		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		✓		
エストニア/09年	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓							
フィンランド/11年	✓	✓	✓	✓		✓	✓				✓			✓	
フランス/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓		✓
ドイツ/10年		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓		✓
ギリシャ/07年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓			✓
ハンガリー/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓				
アイスランド/10年		✓	✓	✓			✓				✓				✓
アイルランド/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓		✓
イタリア/08年		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓			✓
ラトビア/11年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓		
リトアニア/08年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
ルクセンブルグ/08年		✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓
マルタ/10年	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓							
オランダ/06年		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							✓
ノルウェー/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓		
ポーランド/07年	✓	✓*	✓	✓*	✓	✓	✓	✓							
ポルトガル/09年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓		✓
ルーマニア/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
スロバキア/11年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							
スロベニア/09年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓		✓		
スペイン/08年		✓	✓	✓	✓		✓	✓				✓	✓		✓
スウェーデン/10年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓		✓		
スイス/08年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓		✓
トルコ/10年	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓							
イギリス/11年	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓		✓

表31. 欧州諸国で使用されている小児期ワクチン(スケジュールの最終更新は2006年12月~2011年7月) *169

*169 米国保健福祉省および疾病予防管理センター. 推奨される成人予防接種スケジュール, 米国2011年.
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>

4.4 オーストラリア

オーストラリアの小児期予防接種スケジュールは米国のスケジュールとよく似ています(表32参照)。

抗原	実施年齢												
	出生時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	4歳	10歳	12歳	13歳	15~17歳
B型肝炎	✓		✓	✓	✓*	✓*				✓			
ロタウイルス			✓	✓	✓								
ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳 (DTaP)			✓	✓	✓				✓				破傷風、ジフテリア、無細胞百日咳 (Tdap)
インフルエンザ菌b型			✓	✓	✓	✓							
肺炎球菌結合型			✓	✓	✓								
肺炎球菌多糖体							高リスク者						
不活化ポリオ			✓	✓	✓				✓				
インフルエンザ													アボリジニ高リスク者
麻疹、流行性耳下腺炎、風疹						✓			✓				
水痘							✓			✓			
A型肝炎							高リスク						
C群髄膜炎菌結合型						✓							
ヒトパピローマウイルス												女子	

表32. オーストラリアの小児期予防接種スケジュール *170

オーストラリアの成人予防接種スケジュールは、肺炎球菌とインフルエンザのワクチンを提供しています。インフルエンザは小児期定期予防接種スケジュールには含まれていません(表33参照)。

抗原	15 ~ 49歳	50歳以上	65歳以上
インフルエンザ	アボリジニ高リスク者	アボリジニ	✓
肺炎球菌多糖体	アボリジニ高リスク者	アボリジニ	✓

表33. オーストラリアの成人予防接種スケジュール *171

*170 オーストラリア政府. 保健高齢化省. 全豪予防接種事業スケジュール(2007年7月1日より有効)
[http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/\\$File/nip-schedule-card-july07.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/$File/nip-schedule-card-july07.pdf)

4.5 日本

多くの先進国と同様に、日本でも定期接種に含まれるワクチンは無料で接種を受けることができます。しかし、日本はこの10～15年間に登場した多くの新しいワクチンについて定期接種への採用が遅れており、定期の予防接種スケジュールは、経済レベルがはるかに低い国のスケジュー

ルと類似しています。日本における定期の予防接種スケジュールを、豊かさのレベルが同等、あるいははるかに低いアジア地域の国々と比較したものを表34に示します。

	日本	オーストラリア	韓国	シンガポール	インドネシア	タイ	米国
国民一人当たり総所得(米ドル)	37,780	43,770	18,830	37,220	2,230	37,760	47,240
BCG(結核)	✓		✓	✓	✓	✓	
ジフテリア、破傷風、百日咳					✓	✓	
ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳(DTaP)	✓	✓	✓	✓			✓
経口ポリオ	✓			✓	✓	✓	
不活化ポリオ		✓	✓		✓		✓
インフルエンザ菌b型	✓	✓					✓
B型肝炎		✓	✓	✓	✓	✓	✓
麻疹					✓	✓	
麻疹、風疹、または混合	✓						
麻疹、流行性耳下腺炎、風疹		✓	✓	✓		✓	✓
日本脳炎ウイルス	✓		✓			✓	
破傷風					✓		
ジフテリア、破傷風	✓				✓		
破傷風、ジフテリア			✓			✓	
破傷風、ジフテリア、無細胞百日咳(Tdap)				✓			✓
肺炎球菌結合型		✓		✓			✓
水痘		✓	✓				✓
C群髄膜炎菌結合型		✓					
A、C、W、Y群髄膜炎菌結合型						高リスク者	✓
ヒトパピローマウイルス	✓	✓					✓
ロタウイルス	✓	✓					✓
A型肝炎		高リスク者					✓
腸チフス			高リスク者				
インフルエンザ	✓	高リスク者	高リスク者	✓			✓

表34. 他の国々と比較した日本の小児期予防接種スケジュール^{*172}

*171 オーストラリア政府. 保健高齢化省. 全豪予防接種事業スケジュール(2007年7月1日より有効)

[http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/\\$File/nip-schedule-card-july07.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/$File/nip-schedule-card-july07.pdf)

*172 世界保健機関. WHOワクチン予防可能疾患監視システム. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm

4.5.1 日本の現状

日本はワクチン開発における数少ない先駆国の一つでした。日本で初めて開発され、その後他の国々で生産や、さらなる応用が行われたワクチンもあります。がしかし、皮肉なことに、日本はワクチンの政策と実施の両面において、同様な経済発展レベルの国々に遅れをとっています。この数十年の間に米国やEU諸国は、新たなワクチン導入に向けた政策や実践の発展において日本に水を開けたのです。

1990年代前半の「小児期予防接種計画」などのイニシアティブは、米国が疾患予防のための公衆衛生目標を効率的に達成するためのシステムの開発の助けとなりました。これらのシステムには、無保険者や、その他の理由で予防接種を利用できない子どもたちに対するワクチンの提供が含まれています。

同様に、2000年代初めに開始されたWHOのビジョンと予防接種戦略は、開発途上国が政策や予防接種目標をさらに発展させることを支援するために作成されました。その時点では、多くの発展途上国が予防接種事業や政策を1970年代当時のまま更新していませんでした。WHOの予防接種に対する包括的戦略は進化しており、1970年代以降利用可能になったいくつかの新しいワクチンが取り入れられています。また、同戦略には、特定の予防接種の対象となる、青年や成人といった新たなターゲット集団も含まれています。

米国や欧州諸国で流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）が事実上根絶されたのに対し、日本では流行性耳下腺炎による難聴の発現率が比較的高いという現状は、日本と同様な経済レベルの国々の間に予防接種の政策と実施における差があることをよく示しています。日本で予防接種を改めて重視する動きがなければ、公衆衛生の成果の差はますます明らかになっていくかもしれません。明確な目標、堅実な政策、そして確固たる実施システムによって、欧州や米国は最近認可されたワクチンを極めて迅速に取り入れてきました。特に予算が緊縮している近年の状況下で、予防に対するこうした投資は、予防しなければ必要となるはずであった治療への投資に比べ、有益となると予測されています。

そのため、日本では最近ワクチン政策と実施制度の改革を実施しており、厚生労働省の予防接種部会がそうした取り組みを行っています。



5 開発中のワクチン

ワクチンの研究開発はリスクが大きい上に時間がかかり、創薬から認可取得までには10～15年を要します。臨床開発に入ったワクチンのうち、市場に出るのは10件に1件です。どのワクチンが開発に成功するか予測することはできません。

現在100を超えるワクチンが開発中であり、そのうちのいくつかは今後10年の間に市場に出る可能性があります。

2011年には、世界的なワクチン研究開発のリーダー企業から、表35に示すワクチンが臨床開発されていることが報告されています。

さらに、WHOは2006年の報告の中で、特定の疾患領域におけるワクチンの研究開発について触れています(表36参照)。これらの試験の一部は現在完了しています。その他の試験は中止されているか、あるいは次の開発段階へ進んでいます。

メーカー	第I相	第II相	第III相
メルク		肺炎球菌結合型	9価ヒトパピローマウイルスウイルス
			不活化帯状疱疹
			小児用6価混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザ菌b型)
			細胞培養インフルエンザワクチン、小児用インフルエンザワクチン
ノバルティス	サイトメガロウイルス	緑膿菌	
	B群連鎖球菌		
	HIV	細胞培養インフルエンザ	
	肺炎球菌	A、B、C、Y、W135群髄膜炎菌結合型	
ファイザー		アルツハイマー病	
	3価・4価黄色ブドウ球菌		
		青年・乳幼児用B型髄膜炎菌	
サノフィ パスツール	ロタウイルス	小児用6価混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザ菌b型)	小児用4価混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ)
	肺炎球菌	クロストリジウム・ディフィシル	小児用6価混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザ菌b型)
	緑膿菌	狂犬病曝露後予防	4価不活化インフルエンザ
	結核	狂犬病	4価デング熱
		A、C、Y、W135群髄膜炎菌結合型	
グラクソ・スミスクライン	細胞培養インフルエンザ	小児用7価混合ワクチン(ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザ菌b型、C群髄膜炎菌結合型)	4価不活化インフルエンザ
	HIV	麻疹、流行性耳下腺炎、風疹	帯状疱疹
		肺炎球菌結合型	
		HIV	
		結核	

表35. 世界的なワクチン研究開発のリーダー企業が開発中のワクチン(臨床開発段階別) *173, 174, 175, 178, 177

*173 メルク. メルクのパイプライン. 2011年7月29日. <http://www.merck.com/research/pipeline/home.html>

*174 サノフィパスツール. サノフィパスツールR&Dポートフォリオ. 2011年2月9日.

http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/front/index.jsp?siteCode=SP_CORP&codePage=PAG_22_1288245984593&lang=EN&codeRubrique=22

*175 ファイザー. ファイザーのパイプライン-開発中の医薬品. 2011年8月11日. http://www.pfizer.com/research/product_pipeline/product_pipeline.jsp

*176 ノバルティス. ノバルティス・ワクチンへようこそ. パイプライン. 2011年. <http://www.novartisvaccines.com/products-diseases/pipeline.shtml>

*177 グラクソ・スミスクライン. 製品開発パイプライン. 2011年2月. http://www.gsk.com/investors/product_pipeline/docs/gsk-pipeline-2011.pdf

疾患領域	ワクチン
下痢性疾患	コレラ
	大腸菌
	ロタウイルス
	赤痢菌
	腸チフス熱
呼吸器疾患	インフルエンザ
	パラインフルエンザウイルス3型
	RSウイルス
	重症急性呼吸器症候群 (SARS)
	肺炎球菌
	結核
細菌性疾患	炭疽
	A、C、Y、W135群髄膜炎菌
	B群髄膜炎菌
	ベスト
	A群連鎖球菌
	B群連鎖球菌
性感染症	クラミジア
	単純ヘルペス2型
	HIV
動物媒介性疾患	デング熱
	日本脳炎
	西ナイルウイルス
寄生虫症	鉤虫
	リーシュマニア
	マラリア
	住血吸虫症
肝炎およびがん	ヘリコバクターピロリ
	B型肝炎
	C型肝炎
	E型肝炎
	ヒトパピローマウイルス
	エプスタイン-バーウイルス
エンテロウイルス	ポリオ

表36. 疾患領域別のワクチン研究開発*178

*178 世界保健機関. 予防接種とワクチン研究. 感染症に対する新たなワクチン: 研究開発状況. 2006年2月更新.
http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/Status_Table.pdf



本書は、MSD株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、ファイザー株式会社、サノフィパスツール株式会社の協力の下、米国研究製薬工業協会 (PhRMA) により制作されました。

米国研究製薬工業協会 (PhRMA) は、米国で事業を行っている主要な研究開発志向型製薬企業とバイオテクノロジー企業を代表する団体です。患者の方々がより長く、健康で、活動的な人生を送れるような、革新的な医薬品の推進に取り組んでおります。

ワクチンファクトブック2012 第2刷 2012年4月発行
発行者 米国研究製薬工業協会 (PhRMA)
<http://www.phrma-jp.org>

