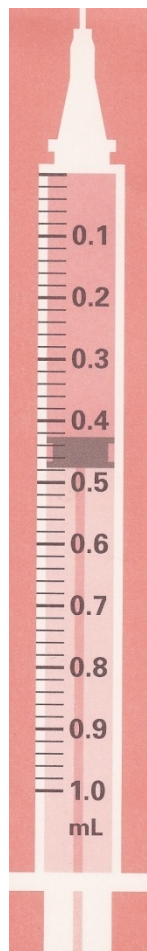


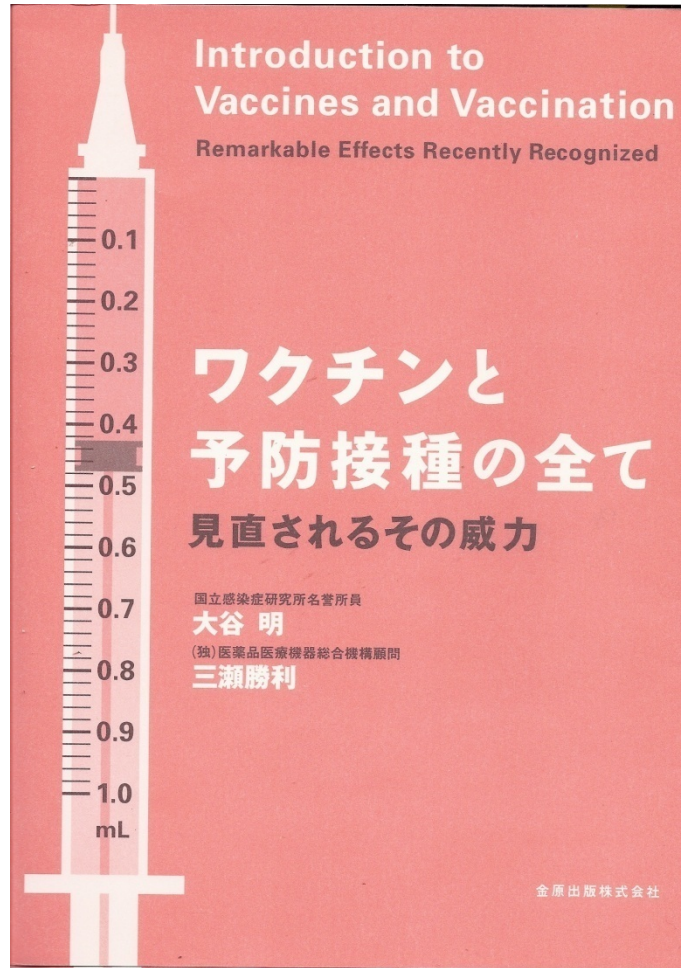
# ワクチンの非臨床開発における課題

## 国内審査状況



第7回医薬品評価フォーラム  
2010年9月10日

独立行政法人・医薬品医療機器総合機構  
専門委員 三瀬 勝利



ワクチンと予防接種の全て  
金原出版、2009.



大谷 明 (1925-2008)

## 黄熱ワクチンの開発者 Max Theiler

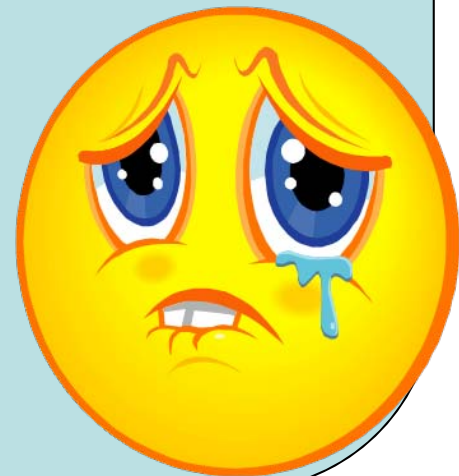
Theilerは黄熱ウイルスを百回以上も植え継ぎ、理想のワクチンといわれた17Dを開発。

大谷明博士は、Theilerの高弟(1956-1958年)。帰国後、彼のもとで学んだ知見を広めると共に、日本におけるウイルス学やワクチン学に関する優れたリーダーとなった。



Les Prix Nobel: The Nobel Foundation

日本は残念ながら  
世界でも冠たる  
ワクチン後発国！



# 我が国の定期接種ワクチン

ワクチン名(疾患名)	種類	備考
ポリオ	生ワクチン	経口ワクチン
MR(麻疹・風疹)	生ワクチン	2種混合ワクチン
DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風)	不活化ワクチン	3種混合ワクチン
日本脳炎	不活化ワクチン	新製法のワクチンが承認
BCG(結核)	生ワクチン	生後3-6ヶ月の乳児に1回接種
インフルエンザ(季節性)	不活化ワクチン(成分ワクチン)	定期接種対象者は65歳以上の高齢者など

接種を受ける側にとって経済的負担が軽い定期接種ワクチンが少ない

## 我が国の任意接種ワクチン(インフルエンザワクチンを除く)

ワクチン	種類	備考(アメリカでの取り扱い)
おたふく風邪	生ワクチン	定期接種
水痘	生ワクチン	定期接種; 高橋理明が開発
B型肝炎	遺伝子組み換え成分ワクチン	定期接種
A型肝炎	不活化ワクチン	任意接種
インフルエンザb型菌	不活化成分ワクチン	定期接種
子宮頸がんワクチン	遺伝子組み換え成分ワクチン	州によって取り扱いが異なる 一部の州で定期接種
肺炎球菌(2歳以上)	不活化成分ワクチン	一部、定期接種
肺炎球菌(2歳未満)	不活化成分ワクチン	定期接種

## 日本で未承認だが、米国では承認されていたワクチン

ワクチン	米国	日本
子宮頸ガン予防用	承認	2009年10月に遅れて承認された
乳幼児用(2歳以下)肺炎球菌	承認	2009年10月に遅れて承認された
帯状疱疹予防用	承認(高橋理明のウイルスを使用)	未承認
ロタ(小児下痢症予防)	承認	未承認
髄膜炎菌	承認	未承認
不活化ポリオ	承認	未承認(生ワクチンは承認)

これらのワクチンが近い将来、承認され使用されることが期待される

## 近年承認されたワクチン (インフルエンザワクチンを除く)

ワクチン名	対象微生物	製造会社名	承認年
アクトヒブ	インフルエンザ菌b型	サノフィ・パスツール	2007年
プレベナー	肺炎球菌(7血清型)	ワイス(現ファイザー)	2009年
サーバリックス	ヒトパピローマウイルス(16/18型)	グラクソ・スミスクライン	2009年

この他、製造法を変えた**日本脳炎ワクチン**が2009年に承認されている(ウイルスを増やす場合、マウス脳内接種法から培養細胞を使う方法に変更; 2009年と2010年に承認)。



# 最近、承認された新型インフルエンザワクチン

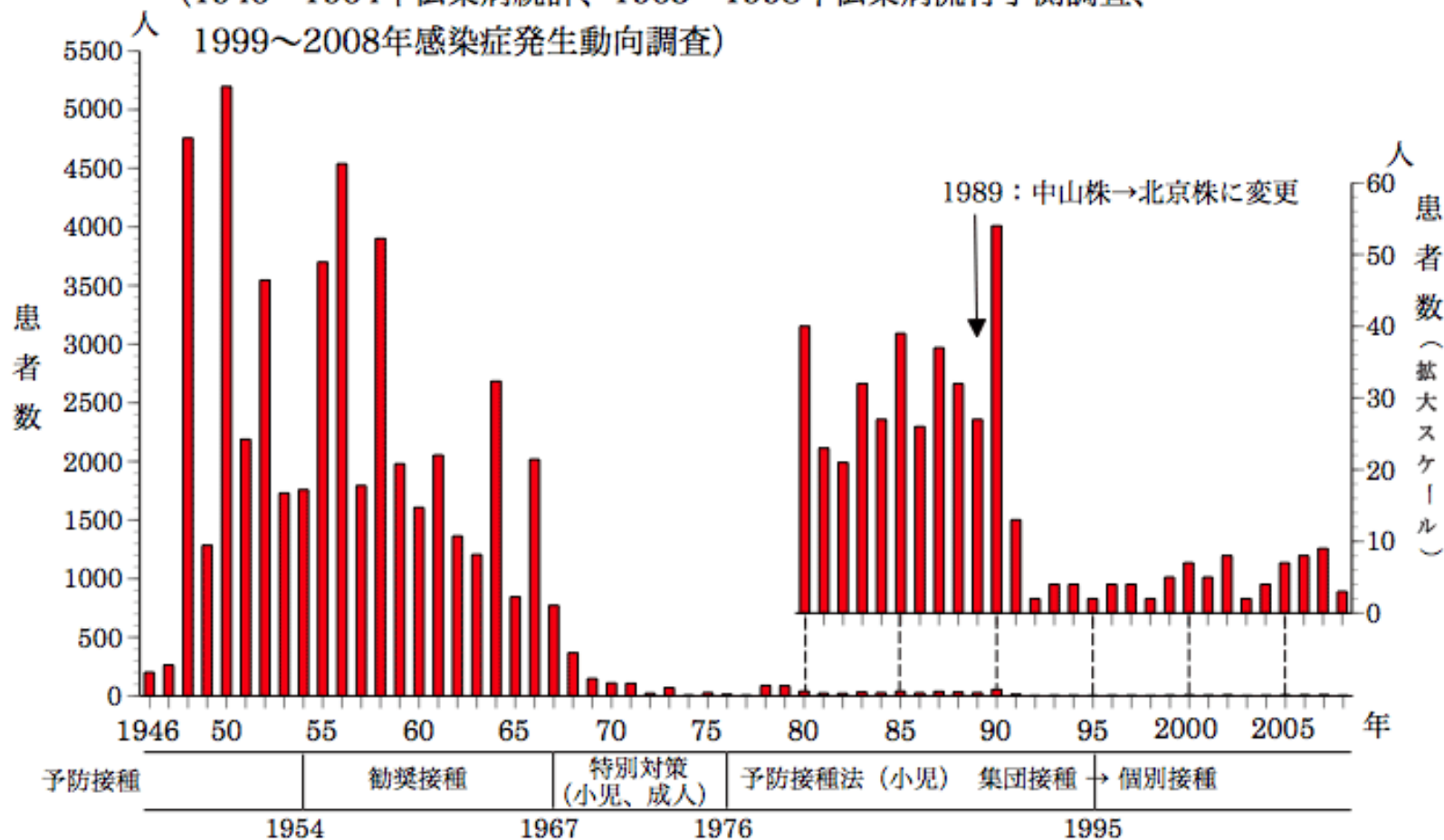
血清型	ワクチンの種類	製造会社	備考
H5N1(トリ起源)	不活化 全粒子ワクチン	国内メーカー3社 (2010年9月時点)	H5N1ウイルスのヒト - ヒト感染は起こっていない。致死率60%
H1N1(ブタ起源)	不活化 スプリット型ワクチン	グラクソ・スミスクライン(GSK)	ウイルスを孵化鶏卵で増殖。新しいアジュバント(AS03)を含む
H1N1(ブタ起源)	不活化 スプリット型ワクチン	ノバルティス	ウイルスを培養細胞で増殖。新しいアジュバント(MF59)を含む

海外メーカーを中心に、新製法のH5N1ワクチンが開発中。いずれ申請が出てくるものと思われる(Science, Nature, N. Eng. J. Med, JAMA, Lancetなどの情報)。

図1. 日本脳炎患者発生状況の推移, 1946~2008年

(1946~1964年伝染病統計、1965~1998年伝染病流行予測調査、

1999~2008年感染症発生動向調査)

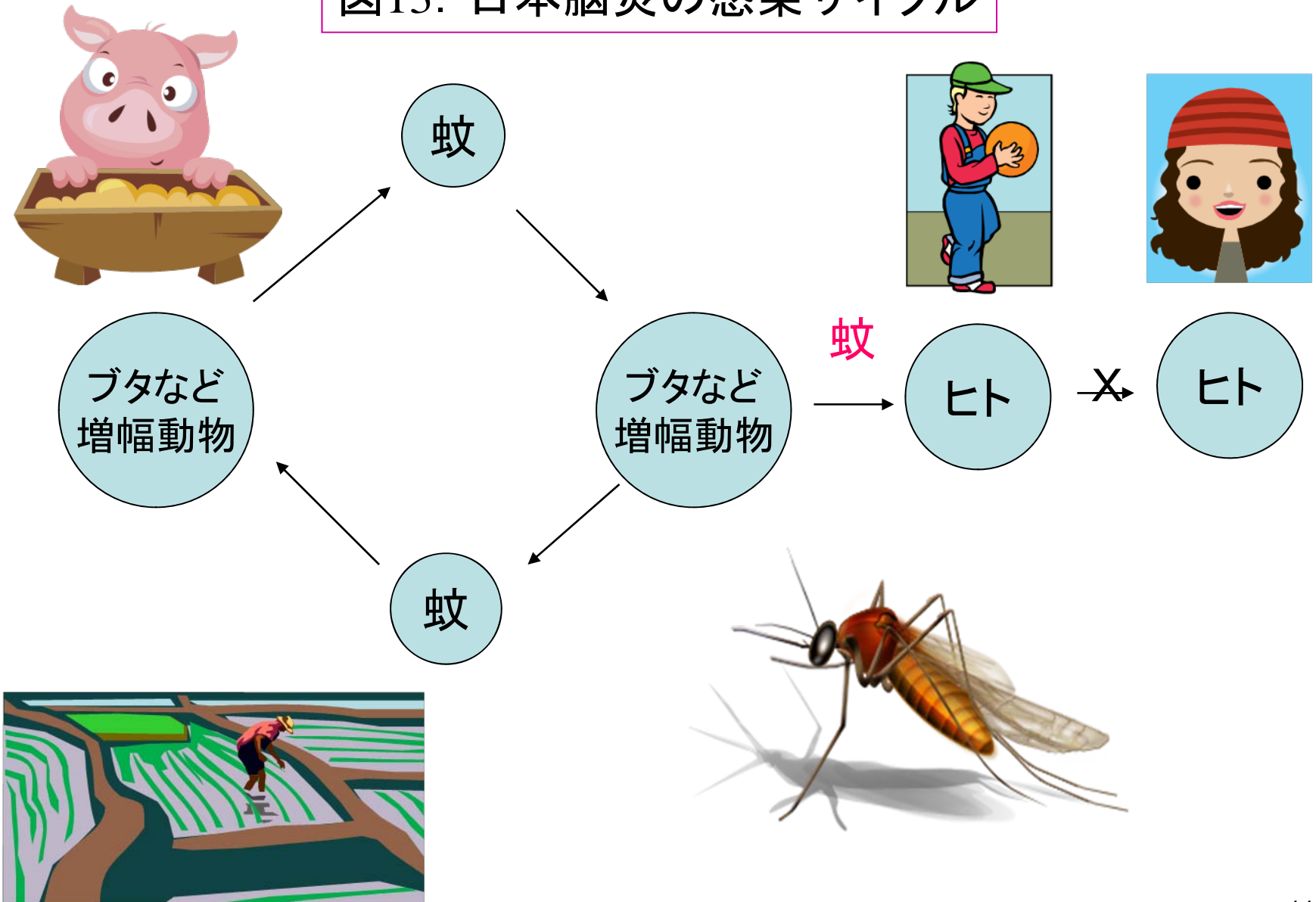


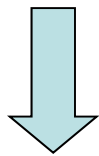
国立感染症研究所のデータより



Infectious Agents Surveillance Report

図13. 日本脳炎の感染サイクル





1年以内



日本脳炎ウイルスの増幅動物は主にブタである(鳥の関与の可能性もあるが)

ブタは食用として1年以内に屠殺される

ブタはあれでも愛嬌のある動物であるが、ブタを愛玩動物として飼育している人はあまりいない

故にブタにおける日本脳炎ウイルス抗体を測定すれば、日本脳炎ウイルスの活動状況を推定できる

こうしたシステムを数十年前に、大谷明らが確立した

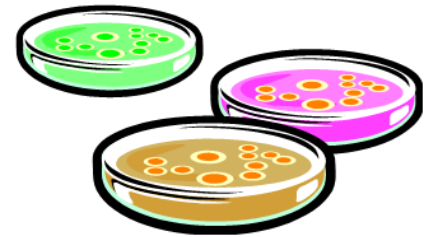


**図 1. 日本脳炎の発生地域**

国立感染症研究所の資料より

## 日本脳炎ワクチン(新製法;国内メーカー2社)

- 日本脳炎ワクチンは1994年より、定期接種。従来法ではマウスの脳でワクチンウイルスを増やしていた。脳成分を完全には除去できない。
- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が約50万人当たり1人の割合で出たことが問題化。2005年より勧奨接種の対象から外れる(2010年まで)。
- 新製法ワクチンではVero細胞で増殖させたウイルスを使用。この細胞はアフリカミドリザル腎臓由来。安村美博博士(千葉大学)らによって確立された細胞株。海外ではポリオワクチンの製造などにも使用され、ベロ細胞自身は安全性の点で大きな問題はない。国内での使用例は無。
- 新製法による最初のワクチンでは、申請から承認まで約3年半が経過している。**これは当初の接種量では、副反応の出現頻度が高かったため。**このため、接種量の再検討が求められた。効力の点では優れていた。



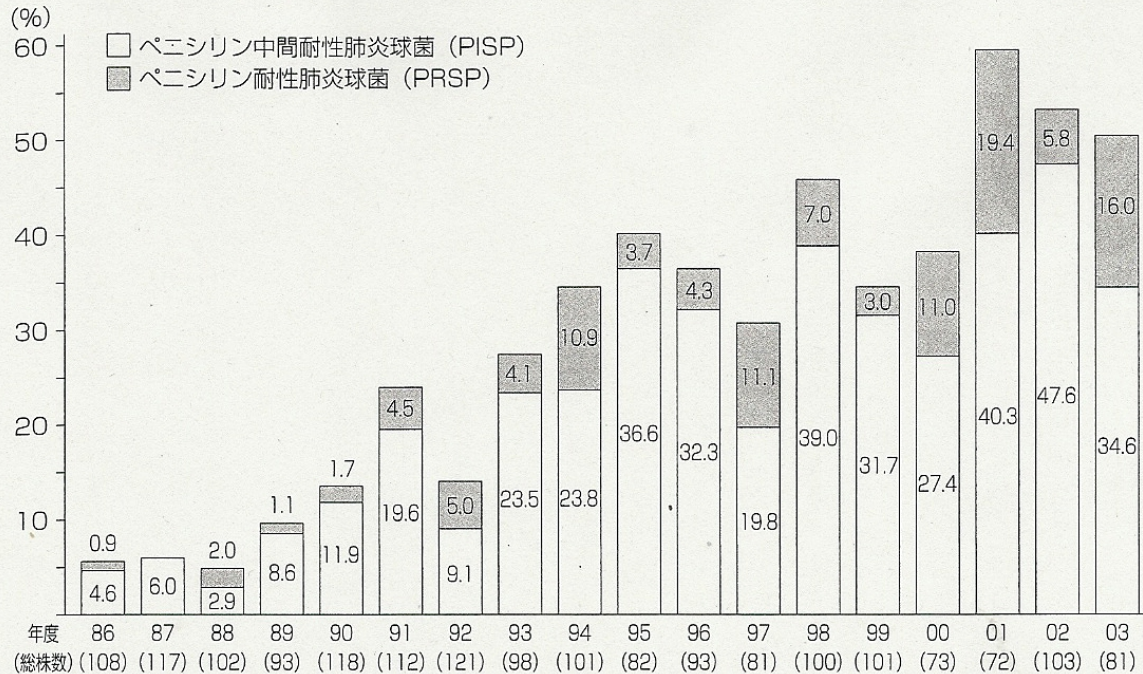
# 血液平板上の肺炎球菌



図 1.19(a) ATCC 6303, 羊血液寒天, 24 時間

羊血液寒天培地でよく発育する。周囲に緑色の溶血環( $\alpha$ 溶血)が認められる。  
山崎省二:カラーアトラス 環境微生物、オーム社より

## 年を経るごとに、肺炎球菌にペニシリンが効かなくなっている

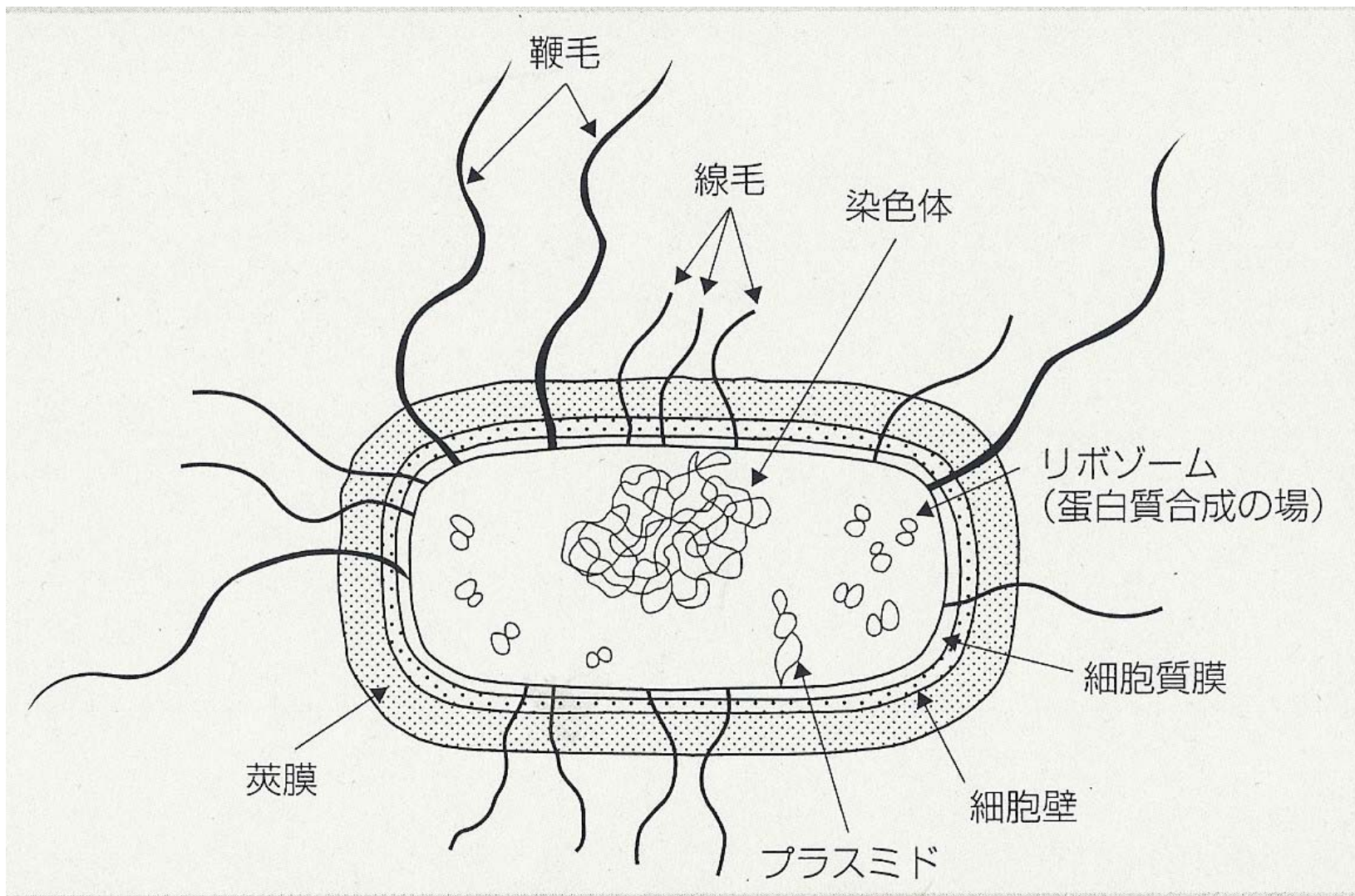


**図3** ペニシリンが肺炎に効かなくなっている

本図から明らかなように、年代が進むとともに、我が国で見つかる肺炎球菌にはペニシリンの効きが悪いタイプが増えている。現在は約6割がPISPかPRSPになっており、今後も増加の一途をたどりそうである。肺炎球菌に限らず、肺炎を起す他の細菌でも耐性菌が多くなっている。なお本図では、2001年以降の2年間にペニシリン非感受性菌の割合が若干減少しているが、それ以降は増加に転じているとのことである（島田馨氏、私信）。



# 細菌の内部構造(模式図)



## 肺炎球菌ワクチン(プレベナー;乳幼児用)

- 対象疾患は髄膜炎など、侵襲性肺炎球菌感染症で、接種対象は2歳未満の乳幼児。
- 中耳炎などに対する予防効果は、日本人では十分に証明されていない。
- コンジュゲート(結合)ワクチンで、莢膜由来の多糖類に無毒性ジフテリア毒素(CRM197)が結合している。
- CRM197が毒性型に変異するリスクは限りなくゼロに近いが、本ワクチン接種がDTP(ジフテリア、破傷風、百日咳)3種混合ワクチンへの悪影響は如何？
- プレベナーは全ての肺炎球菌の血清型に有効ではなく、7血清型のみ有効。  
日本人の乳幼児での髄膜炎原因肺炎球菌の約70%をカバー。交差反応を起こす6A血清型などについては、有効性は証明されていない。



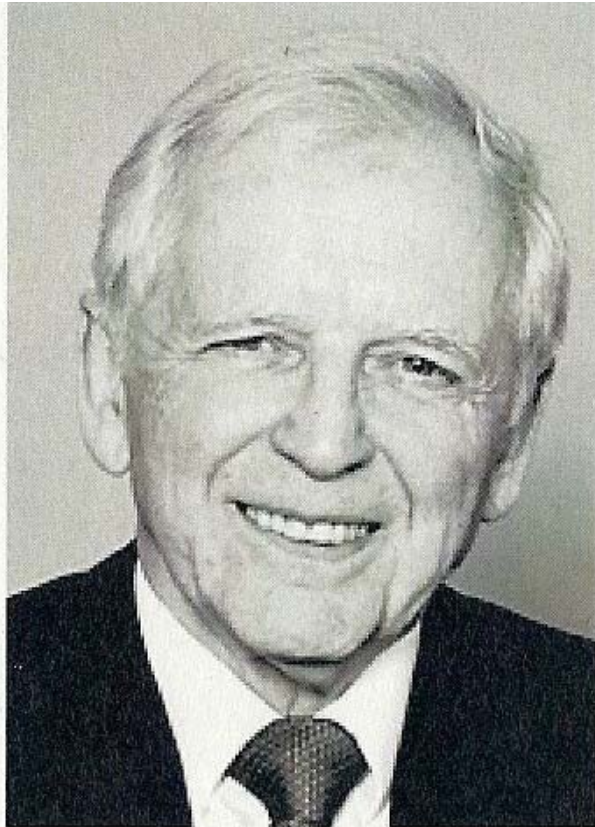


Photo: U. Montan

**Harald zur Hausen**

Nobelprize. Orgより

## 子宮頸ガンの予防ワクチン

我が国の子宮頸ガンによる死者数は約2500人。世界で25万人。

子宮頸ガンの95%はパピローマウイルス感染で起こる。そのうち、16型と18型で約70%を占める。

発ガン性パピローマウイルスの発見者zur Hausenは2008年にノーベル医学賞を受賞(写真左)

我が国でも遅れて承認された子宮頸ガンワクチン(サーバリックス; GSK)は16型と18型に効果が有る

パピローマウイルス16型などは口腔ガンや咽頭ガンの原因の一つと疑われている → 将来は適用拡大?

## 癌の発生とかかわりのある微生物

病原微生物	癌の種類	ワクチン	備考
B型肝炎ウイルス	肝臓癌	有	肝臓癌の約1割を占める
C型肝炎ウイルス	肝臓癌	無	肝臓癌の約8割を占める
パピローマウイルス	子宮頸癌	有* <sup>1</sup>	約95%の子宮頸癌の原因。 <span style="color: red;">口腔癌の原因にも？</span>
ピロリ菌 (H.pylori)	胃癌	無	十二指腸癌の原因にも？
EBウイルス	バーキット・リンパ腫* <sup>2</sup>	無	一部の上咽頭癌や胃癌の原因にも？
HTLV* <sup>3</sup>	白血病	無	年間800人前後の患者数 有力治療法無

\* 1 欧米では承認。日本では未承認だったが、2009年10月に諸外国に遅れて承認

\* 2 アフリカ中部のマラリア多発地帯で発生

\* 3 ヒトT細胞白血病ウイルス。九州、四国、沖縄などの島部に多い。

## 子宮頸癌予防ワクチン(ヒトパピローマウイルスワクチン)

○ 有効性は16型と18型しか証明されていない。日本人のワクチンカバー率は約60%。一部のメディアでは、子宮頸癌のほとんどが予防できるかのような報道がされているが、正しくない。16型や18型に近いマイナータイプの予防効果については、十分なデータはない。

○ 新規アジュバントAS04 (MPL+水酸化アルミニウム)を使用

○ バキュロウイルス系を使用して、ワクチン抗原を生産

○ 現状では諸外国でも深刻な有害事象はほとんど報告されていないが、強力なアジュバントを使用していることもあり、将来、ワクチン接種者にギランバレー症候群などの深刻な自己免疫疾患などが出ないとは断言できない。



\* ギランバレー症候群：急性に発症する四肢筋力低下などを主徴とする末梢神経疾患。上気道感染症や食中毒の後で発症する自己免疫疾患。原因微生物にはカンピロバクター、EBウイルス、サイトメガロウイルス、インフルエンザ菌などが挙げられている。故・大原麗子さんも患者であった。

Yomiuri Onlineより

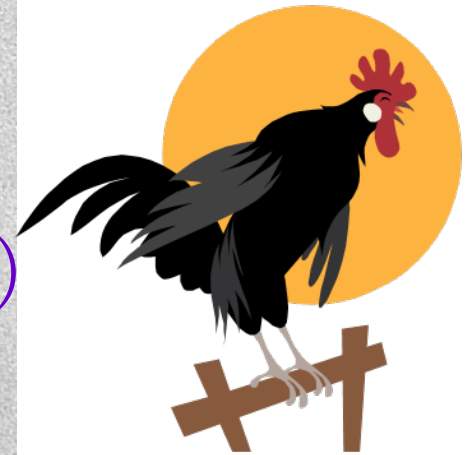
3種類のインフルエンザワクチン  
(2009年当時の状態)

季節性 (3種混合 ; 成分ワクチン)

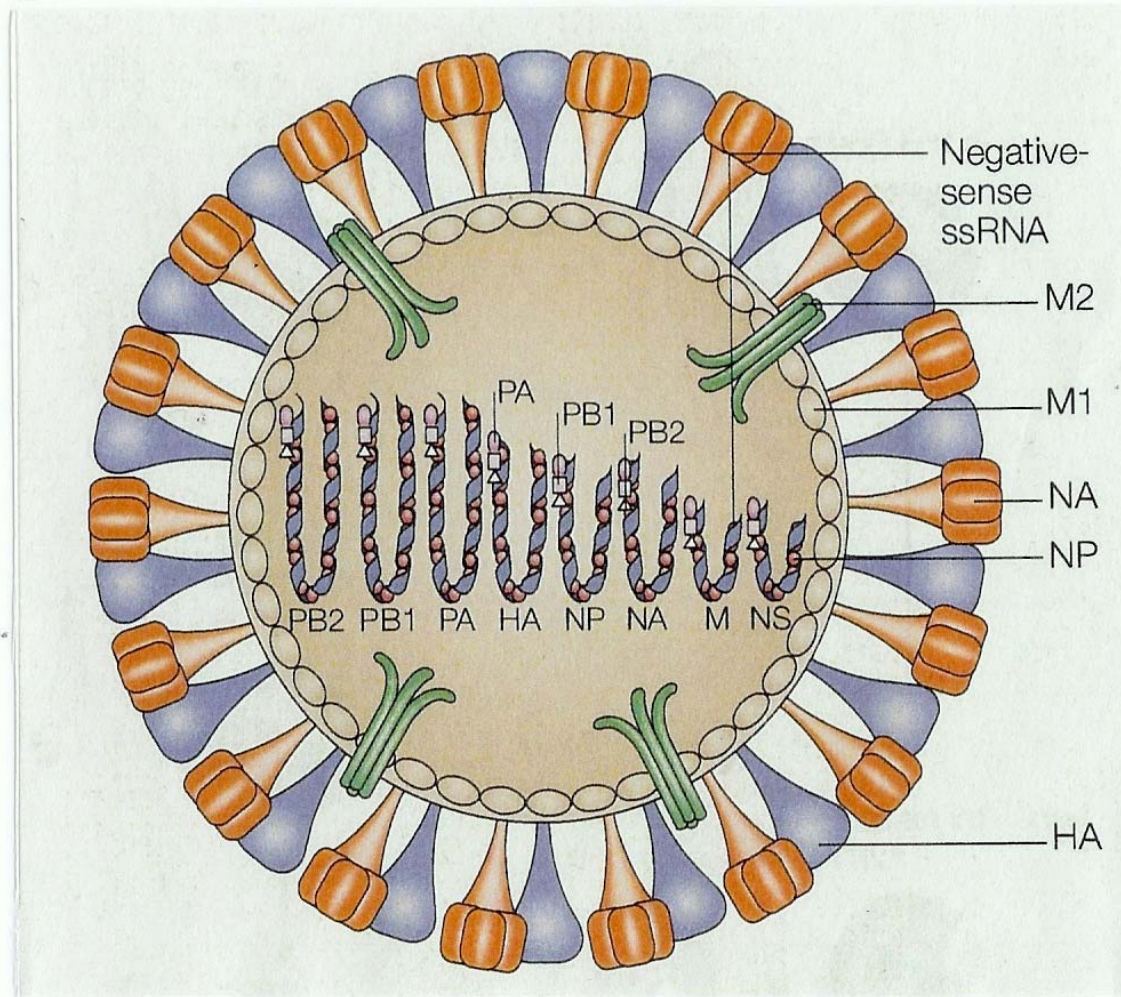
新型 鳥インフルエンザ (H5N1)

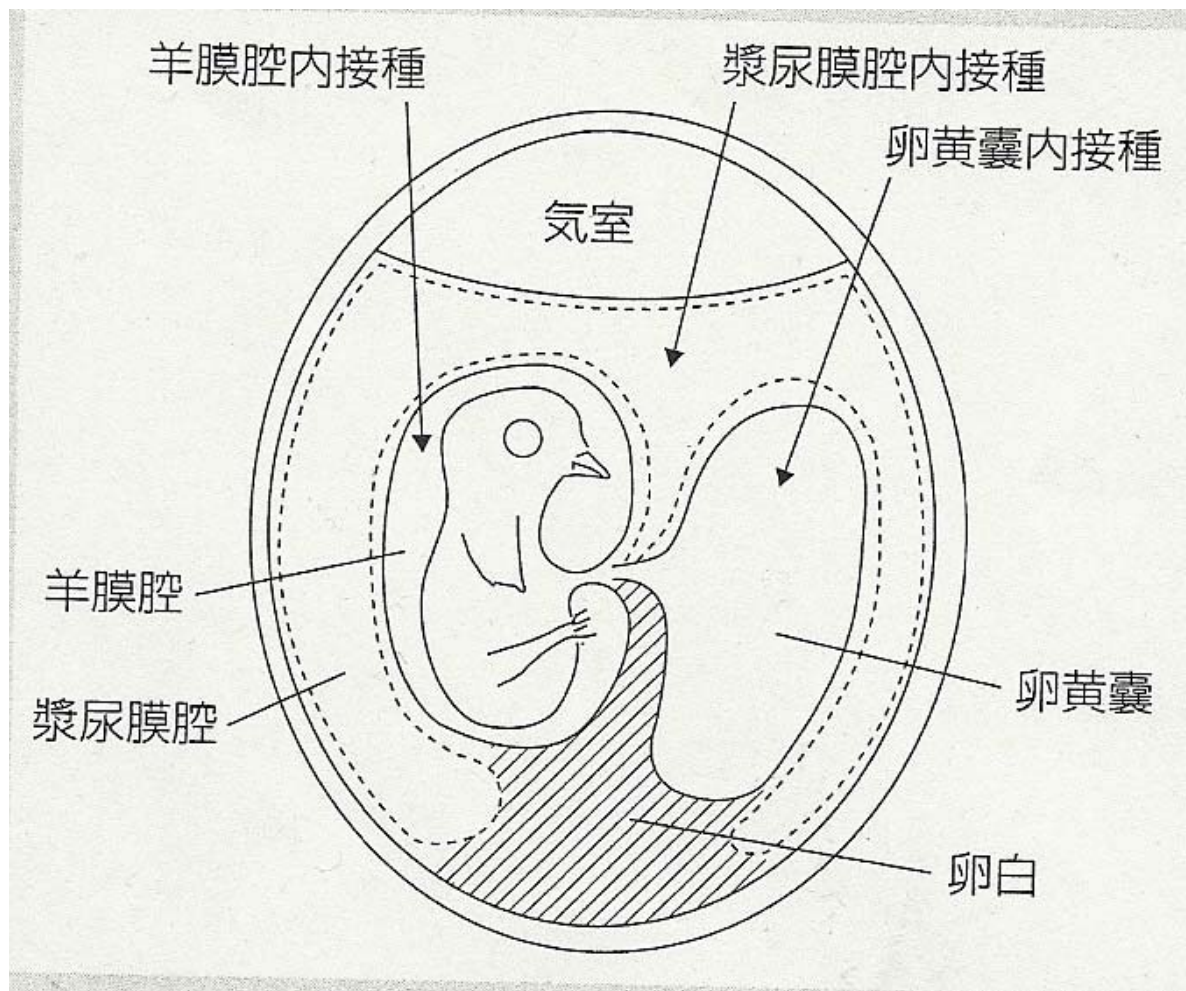
新型 ブタインフルエンザ (H1N1)

これらのワクチンはそれぞれ、他のインフルエンザに効果はない



# インフルエンザウイルスの構造





**図VI** 孵化鶏卵の内部構造

(東匡伸・小熊恵二編集『シンプル微生物学』〔南江堂〕より、一部書き換えて記載)

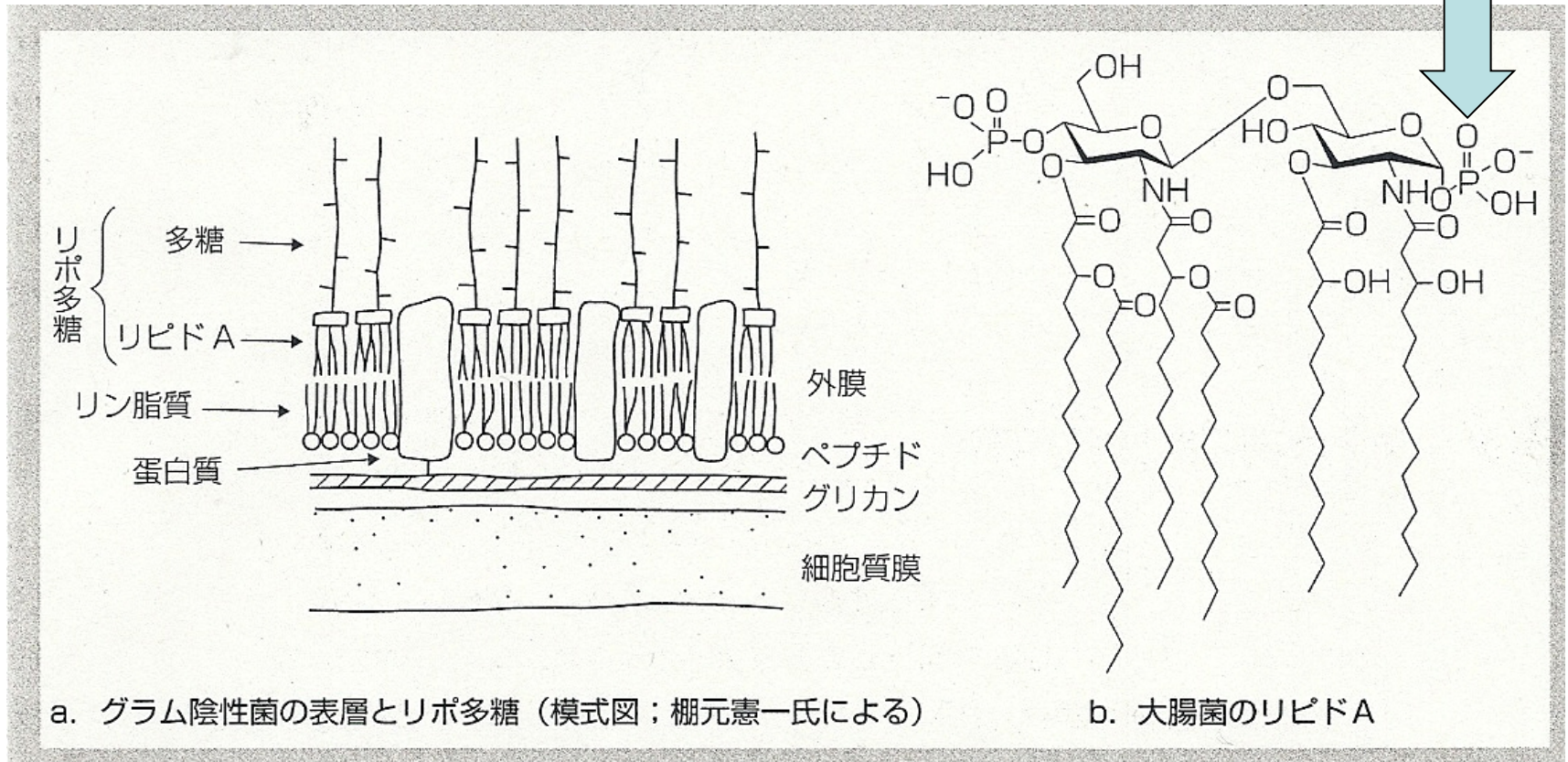
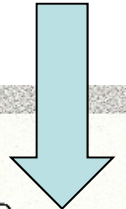


## 新型ブタ由来A/H1N1インフルエンザワクチン (GSKアレパンリックスとノバルティス筋注)

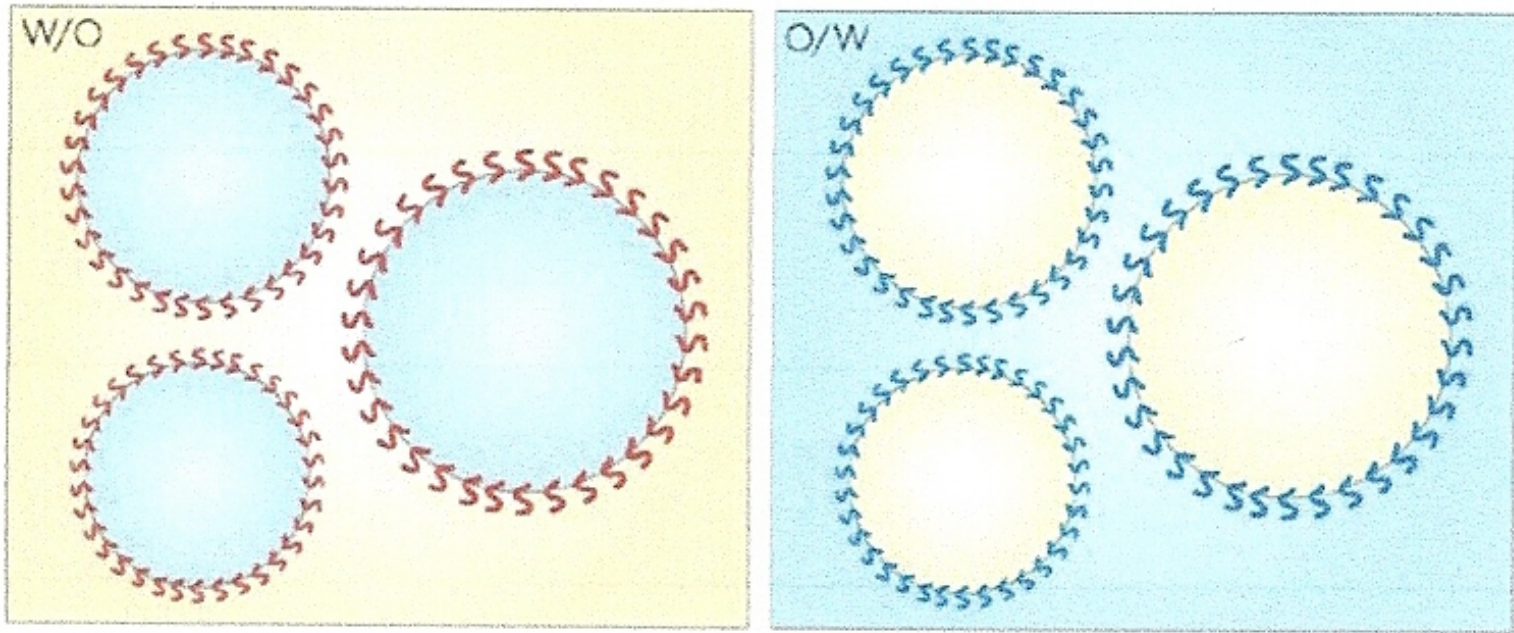
- 薬事法第14条の三の規定による特例承認
- 共に新規アジュバントを含む(前者、AS03; 後者、MF59)
- 前者は孵化鶏卵培養でウイルスを増やしているが、後者はMDCK細胞培養で増殖させている。MDCK細胞はイヌ腎臓細胞由来で、安全性などには基本的に重大な問題はないだろう。
- アレパンリックスに関しては、バイアル内凝集物について、管理するための規格を設定することが必要とされた。

# 内毒素の本体、リポドAとリポドA由来アジュバント(MPL)

Delete



油中水型(左)と水中油型(右)乳化剤(水相、青;油相、黄)



Low HLB surfactants

High HLB surfactants

強力なアジュバントは生体防御系に変調を与え、将来、自己免疫病を誘発する原因になるかもしれない(C. Schubert, Nature Med., 2009年9月号、p984)

NEWS FEATURE



Vaccines work by training the immune system to target pathogens, but many types of shots need added substances called adjuvants to elicit a robust response. Despite the power of adjuvants, only one, called alum, is approved in the US. **Charlotte Schubert** looks at recent discoveries that could translate into a wider range of adjuvants and perhaps help provide future protection against diseases ranging from malaria to H1N1 'swine' flu.

日本がワクチン後発国に成り下がっている理由  
(大きな声で喋っても差し障りのない(?)理由)

1. **ワクチン審査官の数が少ない**。以前は米国の  
1/100 → 今は1/10(FDA200名、PMDA20名)

2. 狂牛病の流行とウシ由来製品の使用制限  
→ アルブミン、血清、培地などウシ由来製品  
が多数使用されている

3. エイズ裁判で、血友病患者用血液製剤を承認  
した厚生省課長の有罪判決 → **審査官たちが承認  
に過剰に慎重になっているように見える**



審査官だけに、過大の責任を課さないシステムの構築が必要

我が国ではワクチンの基本政策を論ずる場がない！ 提言する場がない！

米国では医師、研究者、行政官、政府関係者、疫学者など多方面に人たちが参加する予防接種諮問委員会(ACIP)があり、活発な議論がされている。

議論は公開で透明性が高い。オブザーバーとして誰でも参加でき、一般の人でも発言の機会が与えられている。

我が国でも、ACIPのような多方面の関係者が一堂に会し、お互いが意見をオープンな形でぶつけあいながら、政策を提言していく組織が求められる。ワクチン被害者の関係者の参加も求められる(大谷明)。



いかなるワクチンでも副作用は避けられない(有効率100%もない)

しかし、恐怖の感染症を予防するためにはワクチンの使用はやむを得ない。例えば、ワクチンを使わないでいると年間1万人の死者が出るが、副作用で数人の人が死ぬ場合はどう判定するかという問題が出る

ワクチンの副作用被害者は、集団免疫を獲得するという大きな目的遂行の上で功績を残した犠牲者である。副作用被害者の救済には、国家として最大の補償をしなければならない。

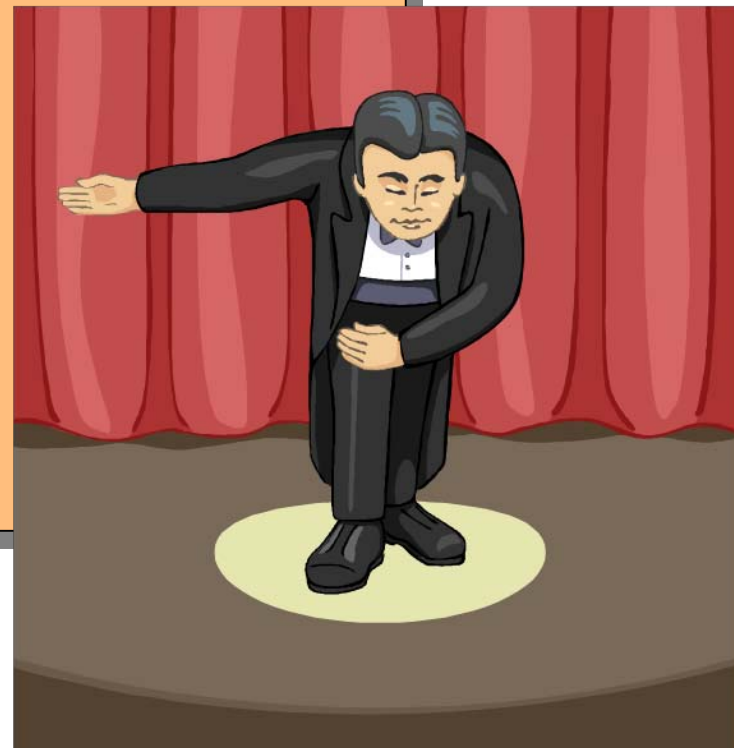
わが国では定期接種ワクチンの被害救済はそれなりに厚いが、任意接種のそれは十分ではない。おまけに、アメリカなどに比べても、定期接種ワクチンの種類が少ない。

死に至ることのない、深刻な後遺症を残さない感染症予防に、ワクチンを使用することは問題がある(例外は勿論あるが)

このこととは別に、より安全なワクチンの開発には最善を尽くさなければならないことは言うまでもない。

ワクチンに対する正当なご理解を！

Closing





# ワクチンは極めて特異な医薬品である！

- 医薬品は病人に投与されるが、ワクチンは健康人に投与される。
- ワクチンの原料は危険な病気を起こす微生物や、それらが作る毒素由来物。
- 医薬品の多くは単純な構造を持つ化学物質であるが、ワクチンの主成分は複雑な構造のものが多い。試験でもバラツキが出やすい。
- ワクチンの本来の目的は、危険な感染症を予防するために、予めそれに似た弱い病気を起こさせて、接種を受けたものに免疫を獲得させることにある → 天然痘の予防のために、それに似た牛痘接種をしたジェンナーの功績
- 上記の理由もあって、ワクチンの品質、効果、安全性については、他の医薬品にない多くの縛りがかけられている。それ故、ガイドラインなどに規定されている全ての試験に合格しないこともありうる。不合格であったからといって、直ちに、そのワクチンが使えないということではないだろう。ワクチンの品質評価は他の医薬品の品質評価と同一ではありえないだろう。

我が国ではワクチンに対するぼんやりとした不安感がある

わが国では予防接種の副作用によって、少なからぬ患者を出した過去がある(MMRワクチン事故など)

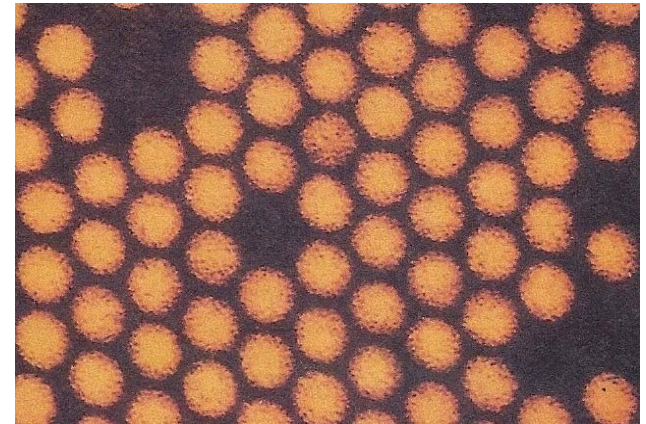
メディアがワクチンが持つリスクを過大に取り上げすぎたことも、ワクチンラグの原因になっている(特にTV)。

ワクチンは抗生物質以上に、感染症の制御に大きな貢献があった(With the exception of safe water, no other modality, not even antibiotics, has had such a major effect on mortality reduction and population growth... SL Plotkin)  
癌予防などにも、有力な手段となりうる

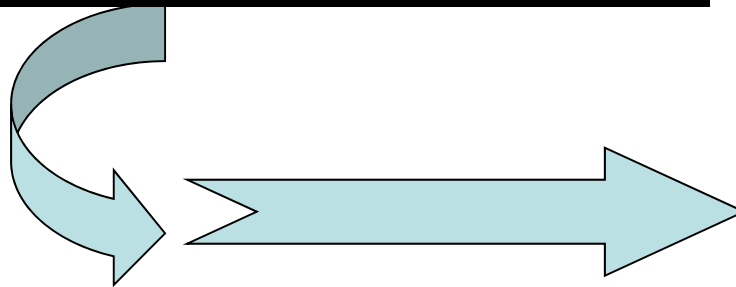
(結論)ワクチン評価は主として、便益対リスク  
でなされるべき

## ポリオ生ワクチンと不活化ワクチンの比較

	生ワクチン	不活化ワクチン
接種費用	安価	比較的高価
接種法	経口	注射
強毒株への変異の可能性	極めて希にある	無し
混合ワクチンの可能性	現状では無し	可能(DPT等と共に)
代表的な使用国	多くの発展途上国、日本	多くの先進国、韓国



Polio virus (K. & T. Talaro Foundation in Microbiology, WCB)



生ワクチンは安価で接種しやすいが、稀とはいえ、深刻な副作用を起こす

1950年以降、ポリオや麻疹などの種々のワクチンが開発されている。

## いろいろなワクチン

1. 生ワクチン...弱毒微生物
2. 不活化ワクチン
  - ①全菌体ワクチン(微生物全体がワクチン)
  - ②成分ワクチン(微生物の特定成分がワクチン)
  - ③トキシソイド(微生物毒素を不活化したもの)。免疫を引き出す能力は保有

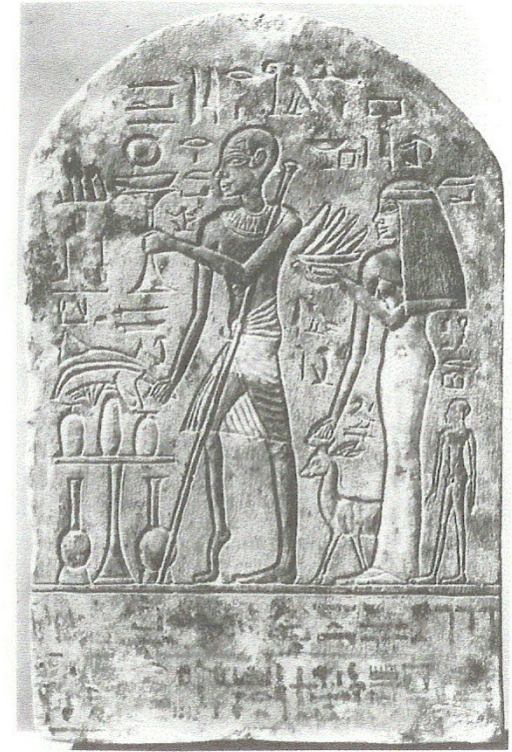


Figure 21.22 Polio in an ancient civilization. This stone tablet from the 18th Dynasty in Egypt depicts Siptah bearing the signs of paralytic polio.

生ワクチンは  
一般に強力。  
副作用は強い



ツタンカーメン少年王もマラリアに感染していた(JAMA,303,638-647,2010)。少年王の黄金のマスク(エジプト考古学博物館)。GSKのRTS,S系ワクチンの熱帯熱マラリアへの予防効果が期待されている。

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 3, 2009

VOL. 361 NO. 23

## Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D., Robert Paris, M.D., Nakorn Premisri, M.D., Chawetsan Namwat, M.D., Mark de Souza, Ph.D., Elizabeth Adams, M.D., Michael Benenson, M.D., Sanjay Gurunathan, M.D., Jim Tartaglia, Ph.D., John G. McNeil, M.D., Donald P. Francis, M.D., D.Sc., Donald Stablein, Ph.D., Deborah L. Birx, M.D., Supamit Chunsuttiwat, M.D., Chirasak Khamboonruang, M.D., Prasert Thongcharoen, M.D., Ph.D., Merlin L. Robb, M.D., Nelson L. Michael, M.D., Ph.D., Prayura Kunasol, M.D., and Jerome H. Kim, M.D.,  
for the MOPH-TAVEG Investigators\*

エイズワクチン開発の歴史は、失敗の連続の歴史であった。あるワクチンのごときは、ワクチン接種者の方がエイズの発生率が高いという結果を残して撤廃した。しかし、タイでのワクチンの治験(文献、上掲)では、初めて弱いながらも、有効な予防結果が得られおり、それが本格的なワクチン開発への突破口になることが期待される(N. Eng. J. Med, December 3, 2009)

# 進化するワクチン

種類	期待される効果と欠点(対象微生物)
多種混合ワクチン	欧米では混合化が進み、6種混合ワクチンもある。時間と費用の節約になる。安全性と効果の検討が必要。
経鼻ワクチン	霧状のワクチンを鼻から噴霧。大量の噴霧は禁物。高齢者には効率が悪い。外国でインフルエンザワクチンが開発
経皮ワクチン	補助剤を添加することで取りこませることは可能。ただし、現状では体内に取りこませる効率が悪い。将来の課題
DNAワクチン	効率よりも安全性の問題が大きい。結核菌、C型肝炎ウイルス、マラリア原虫など培養が楽でないものが対象になる
食べるワクチン	バナナ、トマト、レタスなど生で食べる食物に抗原遺伝子を導入。保存や流通が楽。下痢症起因菌などのワクチン



# 開発が試みられているワクチン



ワクチン	目的	備考
C型肝炎	肝臓ガン予防	脇田らによる優れたウイルス培養法が開発
HIV	エイズ感染予防	ワクチン開発の試みは1例を除き、百戦百敗
マラリア	マラリア感染予防	治験で50%の予防効果。新アジュバント使用
黄色ブドウ球菌	日和見感染症予防	外国のビッグファーマが治験を開始
炭疽菌	バイオテロ対策を含む	米国でヒト用ワクチンは開発。改良の試みも

その他、緑膿菌やRSウイルス感染予防ワクチンも開発中




# アジュバントとは？

- ワクチンの効果を高める物質ではあるが、それ自体には特異的な免疫誘導作用はない
- 「免疫強化補助剤」という言葉が適切と思われるが、「アジュバント」が汎用されている
- 我が国では水酸化アルミニウムやリン酸化アルミニウムを使用
- 近年、外国では高い免疫誘導能力を持ったアジュバントが開発されている。代表的なものとしては、内毒素の本体であるリポドAを弱毒化したものがある。



- 最近承認された子宮頸ガンワクチンなどにはそうしたアジュバントを含むものがある。
- アジュバントはもっぱら不活化ワクチンに使われる

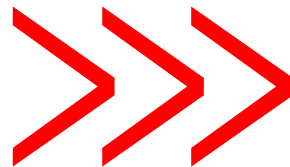




ワクチン  
の効果は  
抗生物質  
に勝る

ワクチンは医療分野における最高の発明である。  
その功績は抗生物質を凌ぐものがある。今後の  
可能性も絶大(癌や循環器病疾患の予防など)

The impact of vaccination on the health of the world's people is hard to Exaggerate. With the exception of safe water, no other modality, not even antibiotics, has had a such a major effect on mortality reduction and population growth. – SL Plotkin & SA Plotkin, Vaccines (5<sup>th</sup> Ed), Saunders



## ポリオ「生」ワクチンの欠陥と対策

- 深刻な副作用である弛緩性麻痺が接種者約440万人当たり一人の割合で出る。
- 生ワクチンはポリオの制御に大きな役割をはしたが、先進国では不活化ワクチンを採用すべき。韓国は不活化ワクチンを採用。
- ポリオの完全制御には時間がかかる(蟻田功)。紛争を抱えている常在国(ナイジェリア、インド、パキスタン、アフカニスタン)があり、飛び火の問題がある。ポリオには不顕性感染も多い。

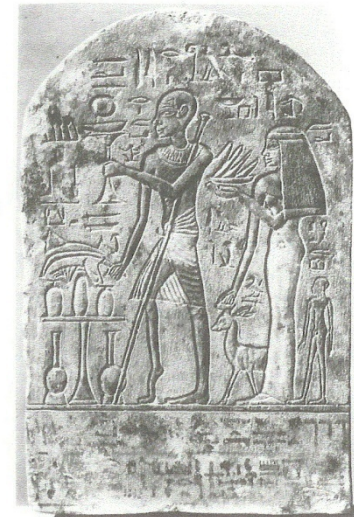
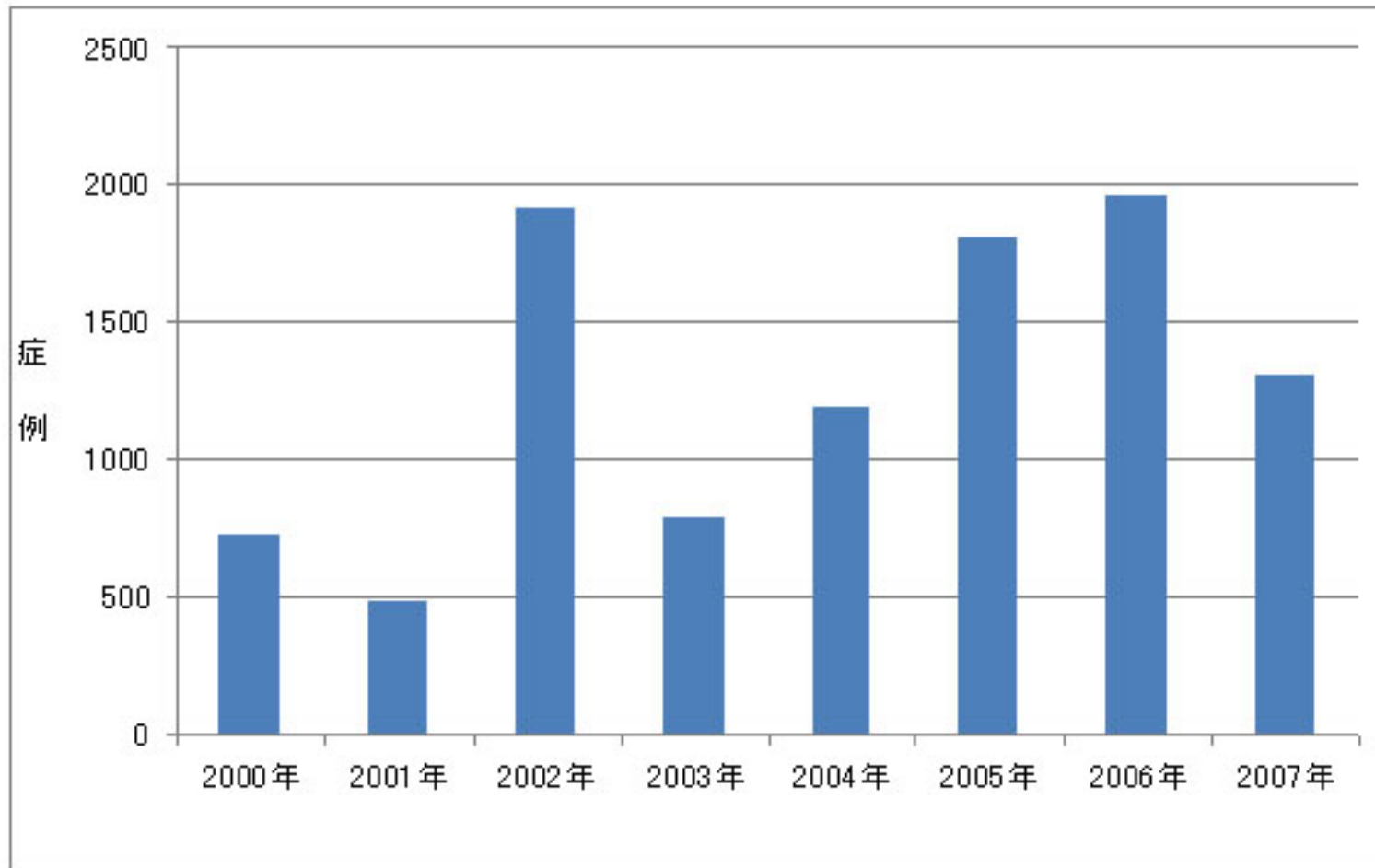


Figure 21.22 Polio in an ancient civilization. This stone tablet from the 18th Dynasty in Egypt depicts Siptah bearing the signs of paralytic polio.

図11. 世界でのポリオ患者数の推移; 清水文七氏の資料



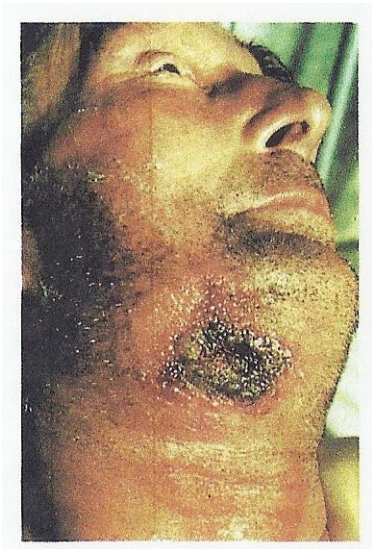
本グラフでは2006年に比べて、2007年の患者数が減少しているが、2008年は再度、増加している(1651人)。2009年も患者数は1500人を超えている。



Figure 21.22 Polio in an ancient civilization. This stone tablet from the 18th Dynasty in Egypt depicts Siptah bearing the signs of paralytic polio.



Charles Bellによる破傷風で死亡した兵士の図



炭疽、K&T Talaro: Foundation in Microbiology, WCB より

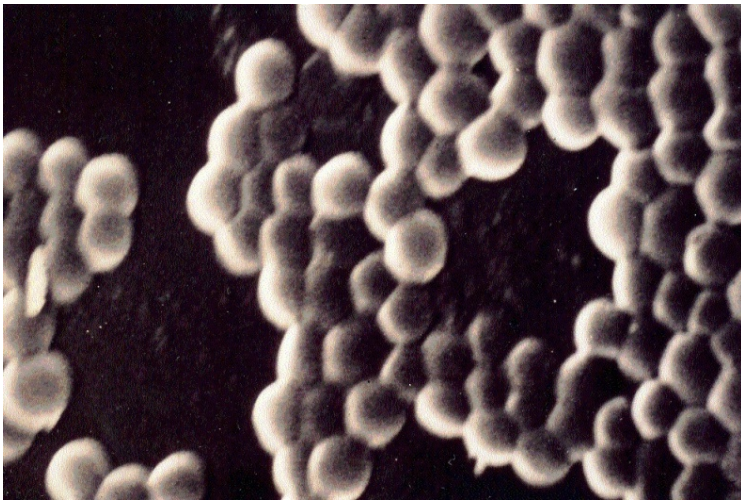
多くの危険な感染症が、ワクチンで制御されている



FIGURE 55-5. Child with smallpox. Note the characteristic rash.



抗生物質が効かない多剤耐性菌が増加している。今後のワクチン開発の一方向としては、**院内感染防止用のワクチン**も多く出回ると予想される。既に、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、肺炎球菌などで、開発に成功したものや治験中のものもある



代表的な日和見感染菌、黄色ブドウ球菌の写真(松下秀氏提供)



図 1.8(b) ATCC 27853, NAC, 120 時間

緑色蛍光色素を産生する緑膿菌。  
山崎省二:カラーアトラス環境微生物  
オーム社



## ワクチンの応用は癌や循環器分野に普及



近年の研究により、微生物感染が幾つかの癌や循環器系疾患の発症原因になっていることが明らかになった。

HIVのギャロ博士によると、癌を起こす微生物の種類は今後さらに増えるだろう。

こうした微生物を使った癌予防ワクチンがいろいろな所で開発中。

# 多価混合ワクチンへの転換

- わが国ではDPT(ジフテリア・百日咳・破傷風)3種混合ワクチンが最高であるが、欧米では4種や5種はおろか、6種混合ワクチン(DPT+IPV(不活化ポリオ)+Hib(インフルエンザb型)+HBV(B型肝炎))までである。
- 取りあえず、将来、承認されそうなものはDPT+IPV4種混合ワクチン。
- 多種混合ワクチンが利用できると、時間と費用の面で効果が大。接種を受ける側は痛い思いをする機会も減る。ただし、単純に増やせばよいというわけには行かない。
- 混合による副作用の増加もありうる。 → MMR3種混合ワクチンの渦問題(次のスライド参照)。



MMRワクチン薬害事件  
 新3種混合ワクチンの軌跡  
 (栗原敦氏提供)

被害認定患者数 1040人

# 大腸がんの発生にある種の細菌(*Bacteroides fragilis*) が関与か？ マウスを使った実験

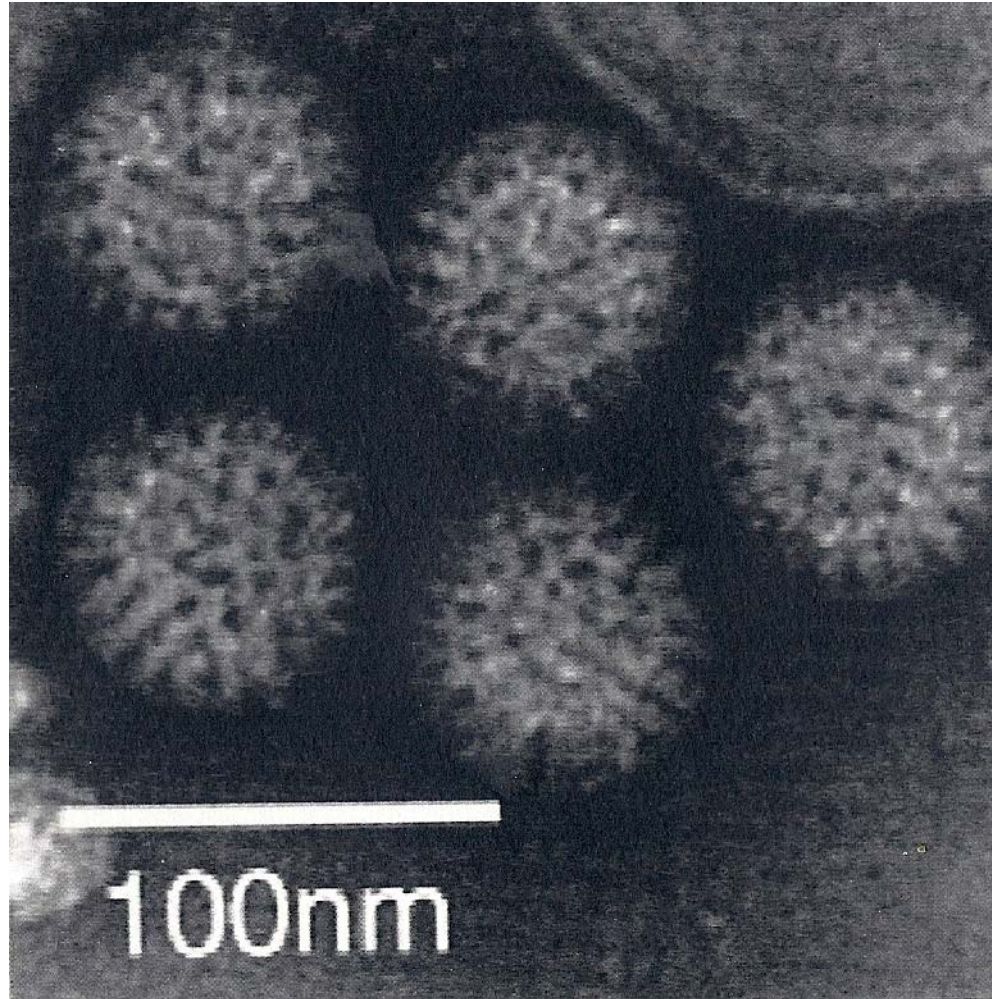


## A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses

Shaoguang Wu<sup>1,8</sup>, Ki-Jong Rhee<sup>1,7,8</sup>, Emilia Albesiano<sup>2</sup>, Shervin Rabizadeh<sup>3,8</sup>, Xinqun Wu<sup>1,2</sup>, Hung-Rong Yen<sup>2,4</sup>, David L Huso<sup>5</sup>, Frederick L Brancati<sup>1</sup>, Elizabeth Wick<sup>6</sup>, Florencia McAllister<sup>1,2</sup>, Franck Housseau<sup>2</sup>, Drew M Pardoll<sup>1,2</sup> & Cynthia L Sears<sup>1,2</sup>

The intestinal flora may promote colon tumor formation. Here we explore immunologic mechanisms of colonic carcinogenesis by a human colonic bacterium, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF). ETBF that secretes *B. fragilis* toxin (BFT) causes human inflammatory diarrhea but also asymptotically colonizes a proportion of the human population. Our results indicate that whereas both ETBF and nontoxigenic *B. fragilis* (NTBF) chronically colonize mice, only ETBF triggers colitis and strongly induces colonic tumors in multiple intestinal neoplasia (Min) mice. ETBF induces robust, selective colonic signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) activation with colitis characterized by a selective T helper type 17 (T<sub>H</sub>17) response distributed between CD4<sup>+</sup> T cell receptor- $\alpha\beta$  (TCR $\alpha\beta$ )<sup>+</sup> and CD4<sup>-</sup>8<sup>-</sup>TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T cells. Antibody-mediated blockade of interleukin-17 (IL-17) as well as the receptor for IL-23, a key cytokine amplifying T<sub>H</sub>17 responses, inhibits ETBF-induced colitis, colonic hyperplasia and tumor formation. These results show a Stat3- and T<sub>H</sub>17-dependent pathway for inflammation-induced cancer by a common human commensal bacterium, providing new mechanistic insight into human colon carcinogenesis.

Wu, S., et al: Nature Medicine, 15(9), 1016-1022, 2009.



C群ロタウイルスの電子顕微鏡写真。車輪のようなウイルス粒子が見られる。神奈川県衛生研究所/衛研ニュースNo118より。

# 子宮頸癌予防ワクチン・サーバリックスの効果

**Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years**

*The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group\**

サーバリックスはHPV16/18型によって起こる子宮頸がんや異形成の進行をほぼ完全に抑えている。また、十分な抗体価を保持している(6.4年のフォローアップ調査の結果)。深刻な副反応も出ていない。Lancet, 374, 1975-1985, 2009より

# 近年、発見され多くの死者を出した感染症

- 1976年 エボラ出血熱(アフリカ)
- 1976年 レジオネラ肺炎(米国)
- 1981年 エイズ(フランス、米国)
- 1982年 O157(米国) 1996年わが国でも大流行
- 1992年 ラッサ熱(アフリカ)
- 1992年 ビブリオコレラO139(インド他)
- 1997年 **新型(H5N1型)トリインフルエンザ(香港)**
- 1998年 ニパウイルス感染症(マレーシア)
- 2003年 サーズ
- 2009年 **新型(H1N1型)ブタインフルエンザ**



世界各地には未発見の恐ろしい病原体が沢山潜んでいる。  
グローバル化などにより、人間社会で大流行する可能性が大。

## 21世紀は治療よりも予防重視の時代



予防は治療よりも遙かに安上がり(特に感染症)  
→ 患者を長く苦しめない

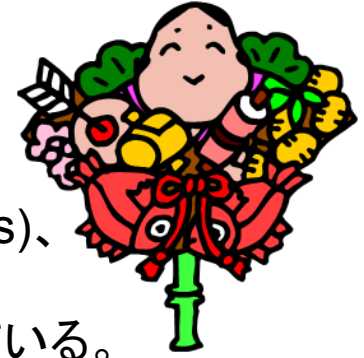
抗生物質ではウイルス感染症を治せない

世界の一体化と共に、未知の感染症が増えている → こうした感染症には有力な治療法がない

遺伝子操作技術の発展などで、副作用の弱い成分ワクチンが作られ、使用されつつある。



# MMRワクチン渦の後遺症



- MMRワクチンとは、麻疹(Measles)、おたふく風邪(Mumps)、風疹(Rubella)3種混合ワクチンを指す。外国ではMMR3種混合が主流。日本ではMR(麻疹・風疹)2種混合に止まっている。
- 我が国でも1984年からMMRが導入された。しかし、接種者約1200人あたり1人の割合で、髄膜炎患者が発生、死者も出た。おたふく風邪ワクチン株の副作用が強かったため。1994年よりMMRワクチンは使用中止。
- 上記の理由などによって、おたふく風邪ワクチンは定期接種を外れ、任意接種になり、今日に至っている。
- MMR渦は大きな社会問題になり、効果の薄いインフルエンザワクチンに対する批判もあり、国民のワクチンに対する不信感を増長した。
- 薬害エイズ事件などの一連の医薬品を巡る不祥事の発生も相まって、行政当局は萎縮し、新しいワクチンの導入に過剰なまでに慎重になっている(少し良化傾向もあるが)。

日本は世界でも珍しいワクチン後発国になっている → 否定しようもない事実

承認(流通)されているワクチンの種類も少なく、定期接種ワクチンの種類も少ない

2007年7月2日号アエラに「北朝鮮並みの予防接種行政 ワクチンで助かる命が」と書かれたことがある → **ワクチンラグは行政だけの問題では決してない**





# ワクチンの「光と影」



1. ワクチンは疑いもなく、抗生物質以上に感染症の制御に貢献してきた。天然痘、炭疽、ポリオ、ジフテリアなどの制御。今後は新型インフルエンザなどにも期待。
2. いかなる努力をしても、副作用のないワクチンは永遠に作れない  
→ 副作用を持たないワクチンが出来ても、もはや効果は期待できない

感染症対策の基本は  
『いかに発症させないか』である。  
『いかに治療するか』ではない

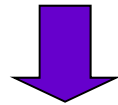


## ジェンナーによる牛痘を使った天然痘予防 (1796年)

牛には天然痘に似た病気があり、牛痘という。  
牛痘に感染した場合のヒトの症状は軽い

牛痘に感染した人は、その後は天然痘に  
感染しない

それでは人工的に牛痘に感染させて軽い  
病気を起こさせれば、天然痘に罹らない



**ワクチンのコンセプト：人工的に  
弱い病気を起こさせて、似た恐ろし  
い病気を予防する医薬品**



東京博物館にあるジェンナー像

ワクチン(紛い物;代用品)を入れてやることで、生体防御機構を引き出している。

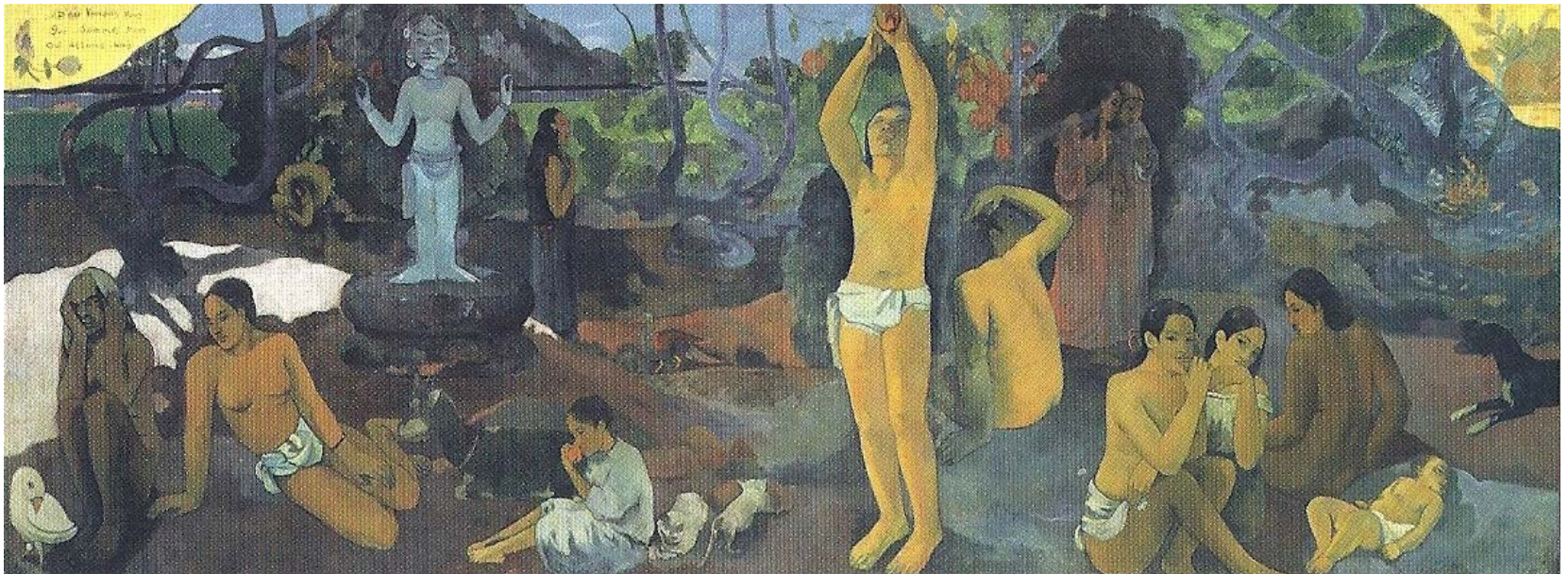
発熱は生体防御機構の一環 → 一般に発熱は有害作用に思われているが、多くの病原微生物は高温では生育が阻害される。病原微生物にはやわなものが多い。解熱剤の乱用は有害。

故に、発熱などの副作用が全くないワクチンは考えられない。そうしたワクチンが存在しても、もはやワクチンではない。



多くの人々は「不老不死の薬」は存在しないことを知っている。

一方では、「完全に副作用のないワクチン」が開発出来ると信じている。



Paul Gauguin

## MMRワクチン渦の後遺症(2)

- MMR渦により、1990年頃から、ワクチン接種を控える親が増えてきた。MMR渦の原因はおたふく風邪ワクチンにあり、麻疹や風疹ワクチンは無罪であったにもかかわらず、麻疹や風疹ワクチンの接種率が減ってきた。1990年代には接種率は80%を切ってしまった。アメリカの接種率は95%を超えている。
- このため、麻疹や風疹に免疫を持たない子供が多くなり、2007年前後に、大学生の間に麻疹が流行する伏線の一つになっている。日本では、麻疹は未制圧のコントロール期に置かれている。
- 風疹に免疫を持たない10代後半から20代の女性も多い。これらの女性が妊娠して子供を産むとき、風疹の流行があると大変である(後述)。
- 我が国のワクチンラグには、行政や研究者の責任も勿論あるが、感情的な報道を垂れ流したメディアの責任も大きい。潔癖主義(成熟していない?)の日本では議論は極端に流れる傾向がある。





日本は麻疹などの「伝染病輸出国」として悪名が高い → 麻疹や結核の罹患率は先進国中最悪。麻疹の場合は、ワクチン接種率の悪さが原因になっている

**JAMA**<sup>®</sup>

Online article and related content  
current as of August 18, 2009.

**Multistate Measles Outbreak Associated With an International Youth Sporting Event Pennsylvania, Michigan, and Texas, August-September 2007**

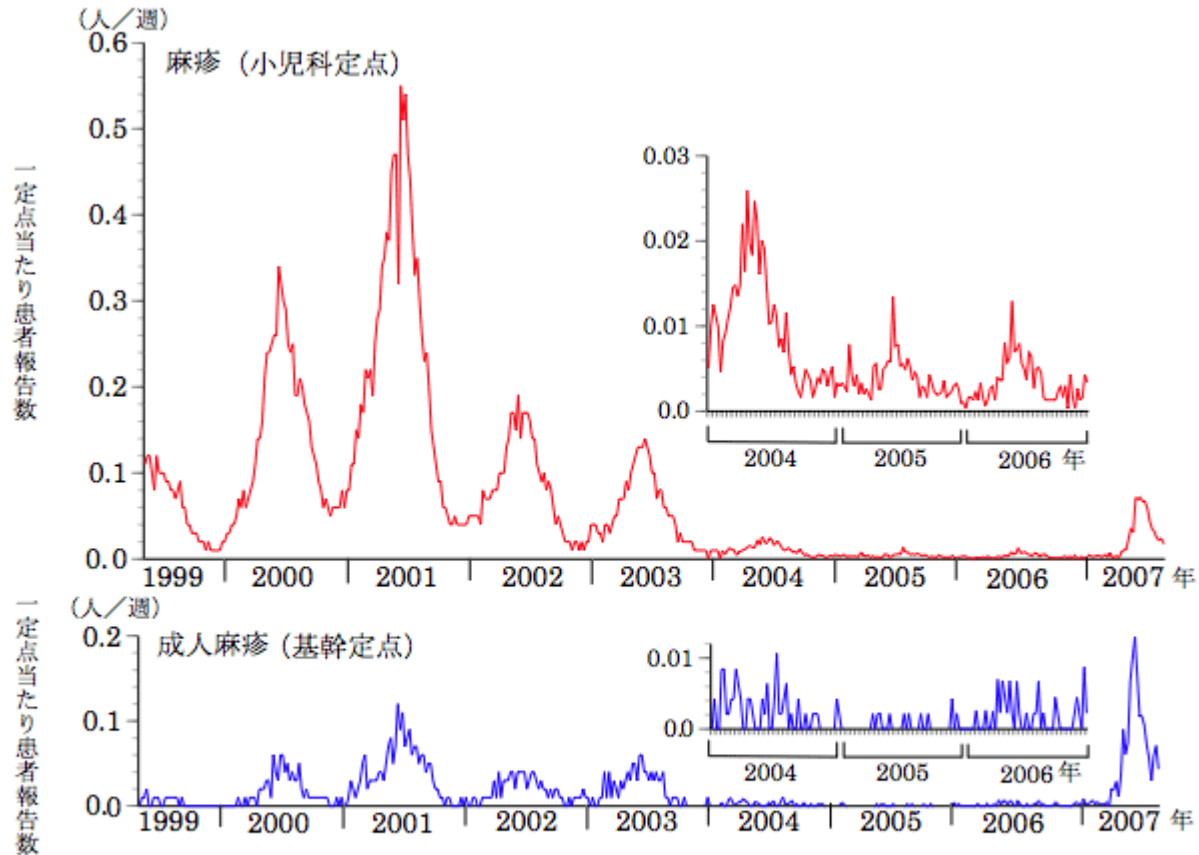
JAMA. 2008;299(13):1536-1538 (doi:10.1001/jama.299.13.1536)

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299/13/1536>

上記のJAMA(アメリカ医師会誌2008年8月18日号)に掲載された記事は、日本から輸出された麻疹が、ペンシルバニアなどの州で患者を出したというもの。アメリカでは日本と違って高いワクチン接種率で、麻疹はほぼ完全に制圧されている。

## 図12. 感染研のホームページより

図1. 麻疹・成人麻疹患者報告数の推移(定点当たり), 1999年第14週-2007年第31週



(感染症発生動向調査：2007年8月8日現在報告数)

**IASR**

Infectious Agents Surveillance Report

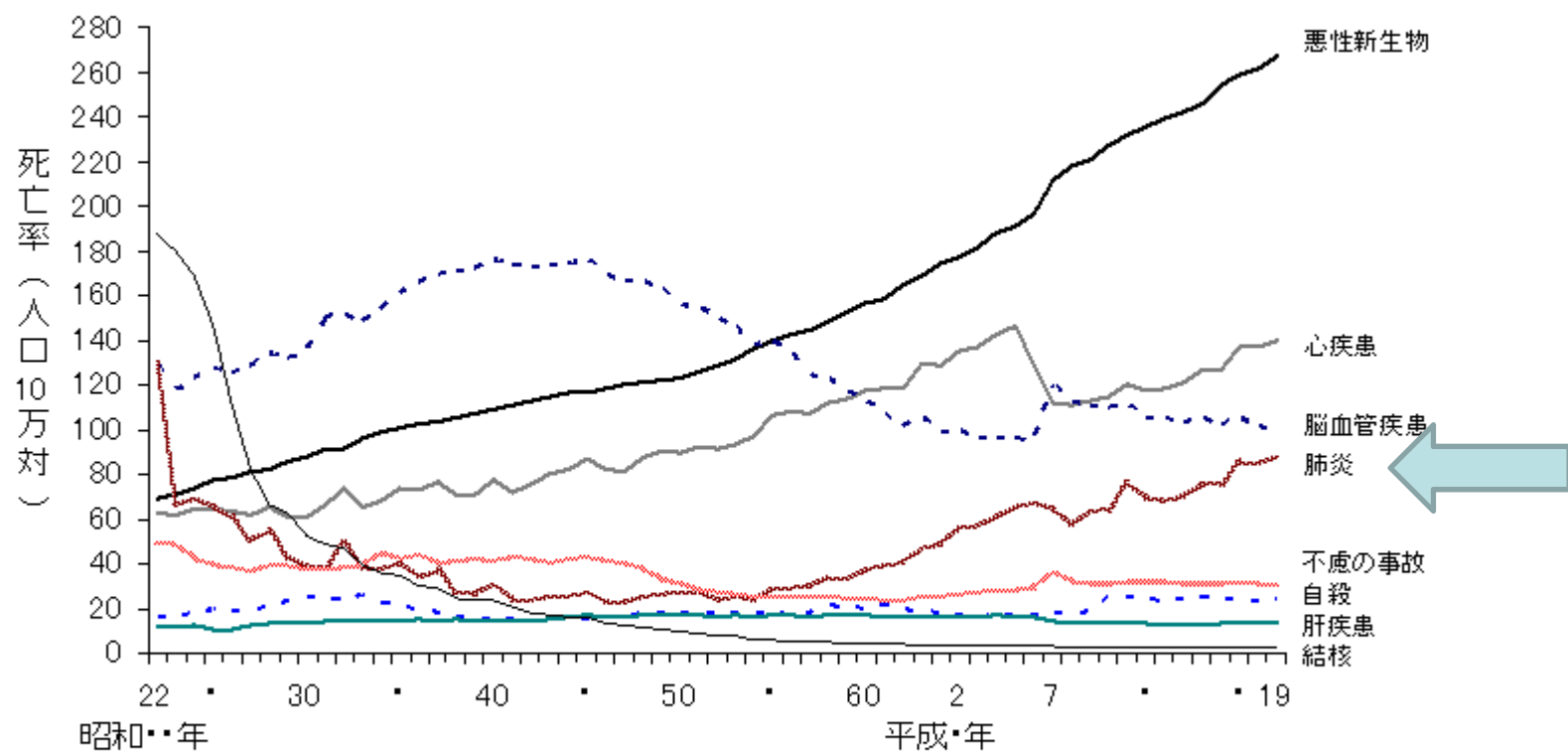
## 若い女性への風疹感染と、先天性風疹症候群患者の発生が憂慮されている！

- 風疹に免疫を持っていない女性が受胎後20週までに風疹に罹ると、生まれてくる子供が「先天性風疹症候群」に罹ることがある。受胎後12週までが危険度が高い。心疾患、白内障、緑内障、難聴などの障害が新生児に出る。
- MMRワクチン渦により、1990年前後に風疹ワクチン接種を受けていない女性が多い。彼女たちは今、危険水域に達している！
- 結婚年齢は高齢化しているが、結婚しなくとも子供は生まれる。風疹が流行すると大変な事態が起こるだろう。
- 新型インフルエンザや麻疹ばかりに注目しないで、風疹の流行の危機にも警鐘を鳴らせてほしい。



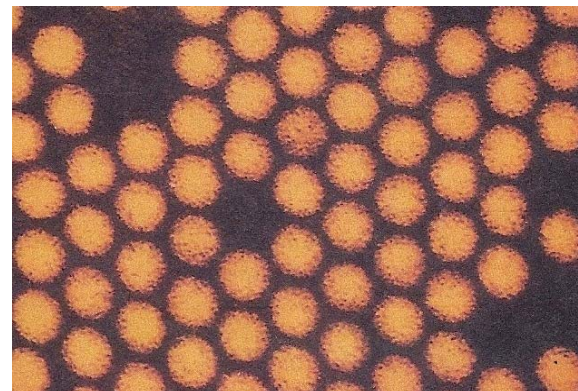
## 図18. 死亡原因(厚生労働省統計情報部ホームページ)

図6 主な死因別にみた死亡率の年次推移



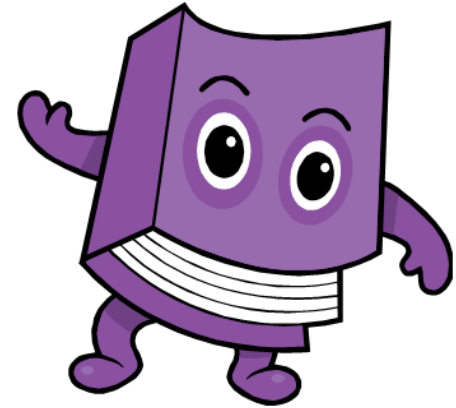
- 注：1) 平成6・7年の心疾患の低下は、死亡診断書（死体検案書）（平成7年1月施行）において「死亡の原因欄には、疾患の終末期の状態としての心不全、呼吸不全等は書かないでください」という注意書きの施行前からの周知の影響によるものと考えられる。
- 2) 平成7年の脳血管疾患の上昇の主な要因は、ICD-10（平成7年1月適用）による原死因選択ルールの特長によるものと考えられる。

## ポリオ生ワクチンの欠陥と対策(2)



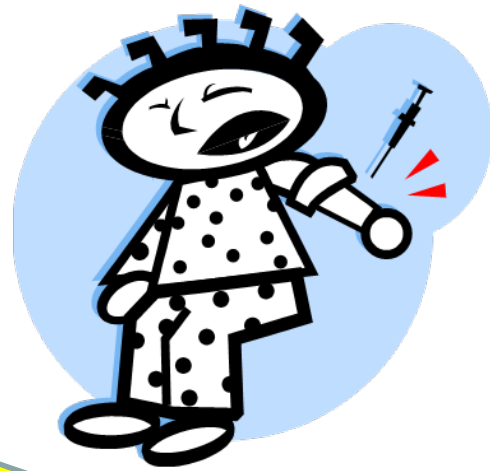
- ポリオワクチンの中止は危険
- ポリオが清浄国に飛び火した場合(2005年にはインドネシアで約300人の患者を出した)、早期に流行が終焉した国では、そうでない国よりワクチン接種率が高かった。
- わが国ではDPT(ジフテリア・百日咳・破傷風)と混合する4種混合ワクチン(DPT + 不活化ポリオ)の治験が始まっている。欧米などの不活化ポリオと違い、我が国では、セービンのワクチンウイルスを抗原に使用。
- 承認には時間がかかりそう。早期承認には日本版ACIPの設立も必要(大谷明)。

# Contents



1. ワクチンの絶大な功績
2. ワクチン後発国としての日本の現状
3. これからのワクチン
4. わが国にはワクチンの基本政策を論じ  
提言する組織がない → 日本版ACIP  
設立の必要性





### 3. これからのワクチン



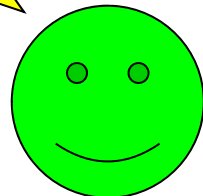
4. わが国にはワクチン  
の基本政策を論じ提言  
する組織がない！ そ  
れが問題だ





# 3. 我が国の感染症とワクチンの問題点

あまりに多すぎて  
何から述べればよいか  
分からない



全体的な問題として:  
定期接種ワクチンの種類が少ない  
承認されているワクチンの種類が少ない  
ワクチンの接種率が低い  
その他...