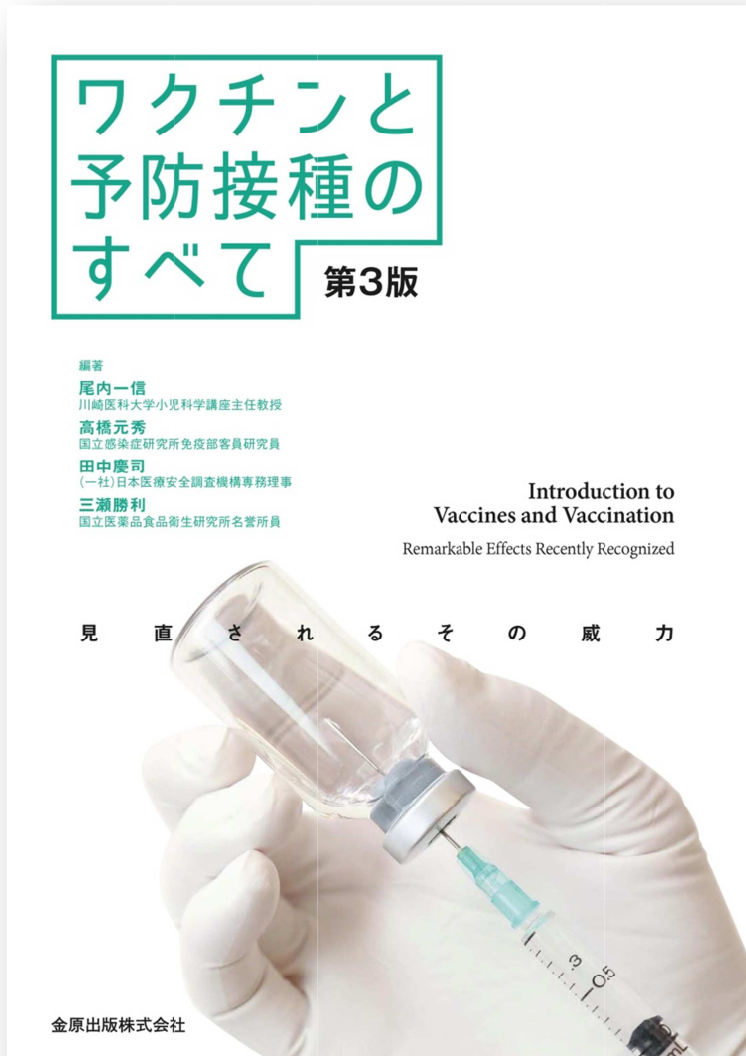


ワクチンと予防接種のすべて

見直されるその威力 (第3版)

掲 示 板



編著

尾内一信

川崎医科大学小児科学
講座主任教授

高橋元秀

熊本保健科学大学
生物毒素・抗毒素共同
研究講座特命教授

田中慶司

(一社)日本医療安全
調査機構専務理事

三瀬勝利

国立医薬品食品衛生
研究所名誉所員

『ワクチンと予防接種のすべて 第3版』掲示板 その1

2019年11月14日

『ワクチンと予防接種のすべて 第3版』の購入をご考慮下さり、有難うございました。

このところ、新ワクチンの承認や既承認ワクチンの定期接種化をはじめとして、ワクチン分野の諸情勢の動きが激しくなっています。このため、新しい事態が起こった場合は、金原出版のホームページの「掲示板」で概要を紹介することにしております。改訂

第3版の最終校正を金原出版に送った直後に、早速に以下のような事態の変化がありましたので、概要をお知らせいたします。関連して、厚生労働省や国立感染症研究所から出されている情報 (<https://www.mhlw.go.jp/>; <https://www.niid.go.jp/>)等も参照していただければ幸いです。

■2020年10月より、ロタワクチンが定期接種ワクチンになる

現在、我が国ではロタ下痢症の予防ワクチンには2種類のものが承認されていますが、いずれも任意接種に留まっています（ロタリックス、GSK社；ロタテック、MSD社）。両ワクチン共に飲むワクチン（経口ワクチン）で、ロタ下痢症に対して良好な効果を上げているところから、定期接種ワクチンに指定してほしいという要望が各方面から出されていました。こうした要望も踏まえて、2019年10月2日に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会では、両ワクチンを定期接種ワクチンとすることを決定しました。ただし、定期接種化は約1年後の2020年10月1日からで、それまでは任意接種ワクチンに留まることとなります。それまでは特例がない限り、多くの地域で接種費用は接種を受ける側の自己負担になります。

標準的な接種期間は、初回は生後2か月から14週6日までとされており、腸重積症の既往歴のある幼児等は定期接種の対象外とされています。両ワクチンでは接種回数も異なり、ロタリックスでは4週間以上の間隔を置いて2回接種、ロタテックでは4週間以上の間隔を置いて3回接種します。飲むワクチンですが、大半のワクチンが注射で接種されることもあって、アメリカではロタワクチンを注射で接種してしまったために引き起こされた有害事象例が、意外に多く報告されています（JAMA, News & Analysis, 2014;311:1006；本文、p101参照）。アメリカの医師に比べて、日本の医師は大変に多忙ですから、この面での注意も肝要かと思われます。

■コンゴ民主共和国でのエボラ出血熱（エボラウイルス病）の患者数が3000人を超

えた

エボラ出血熱はアフリカでは古くからあった病気のようなのですが、1976年にスーダンやウガンダなどで流行が起こり、注目されました。その後も20回以上にわたって、アフリカ各地で流行を起こしていましたが、患者数は多くとも数百人レベルに留まってい

ました。しかし、2014 - 2016 年に西アフリカ 3 か国（ギニア、ソマリア、シオラレオネ）を中心に起こったエボラの大流行では、患者数約 3 万人、死亡数 1 万 1 千人以上という大規模なものでした（本文、p159）。

ギニアなどの西アフリカ 3 か国のエボラの大流行が終息し、世界は安堵したのですが、それも束の間で、2018 年 8 月より、コンゴ民主共和国（旧ザイール）でエボラの流行が起こり、2019 年 10 月 1 日の時点で、約 3200 人の患者と、2100 人強の死亡例が報告されています。全体の症例死亡率は西アフリカ 3 か国のそれよりも高く、67%という高さです（厚生労働省検疫所（<https://www.forth.go.jp/>））。

このところ、コンゴでの新規患者数が減少しているのは救いですが、完全な終息には時間がかかりそうです。なお、WHO は現在入手可能な情報に基づき、コンゴへの渡航制限を勧告していませんが、渡航者は渡航前に医師の診察を受けることと、良い衛生習慣を実施することをアドバイスしています。

なお、これまでエボラを予防するヒト用ワクチンは開発・承認されていませんでしたが、2019 年 11 月中旬に、WHO はアメリカの製薬会社が開発したエボラワクチンが、品質、予防効果、及び安全性の点で基準に適合しているとして、承認を与えることを決定しました。エボラワクチンの詳細については、最近、発生した株式会社 BIKEN、瀬戸事業所におけるポリオワクチン培養液の流失等とともに、次号の掲示板で触れることに致します。

■東南アジアでポリオのアウトブレイクが発表された

2019 年 9 月 19 日に、フィリピンでポリオの患者発生が報ぜられました。原因ウイルスは野生型ではなく、ワクチン株由来のポリオウイルス 2 型変異株です。複数の症例が報ぜられており、マニラの下水などの環境からも同じウイルスが分離されています（<https://www.forth.go.jp/topics/20190926.html>）。

「ワクチンと予防接種のすべて 第 3 版」の原稿を書き上げた時点では、ここ数年の世界の新規ポリオ患者数は減少の一途をたどっていたのですが、野生型ポリオの常在国であるパキスタンやアフガニスタンでも、このところ患者数が増加傾向に転じています。アジアでも上記フィリピン以外でも、中国（2 型）やミャンマー（1 型）でも、ワクチン株由来のポリオ患者が確認されており、情勢は悪化しています。

こうした事態を踏まえ、日本渡航医学会（尾内一信理事長）はフィリピンへの渡航に限らず、感染リスクのある渡航者に対しては IPV（不活化ポリオワクチン）の接種を推

奨めています。特に 1975 年から 1977 年生まれの人はポリオに対する免疫が低いこと、また、その他の年代の人であっても、かつての我が国の OPV（経口生ポリオワクチン）の接種回数が海外の国に比べて少なかったことを鑑み、感染リスクのある渡航者に対しては、追加接種を含む IPV による積極的な予防を推奨しています(<http://jstah.umin.jp/>)。

『ワクチンと予防接種のすべて 第3版』掲示板 その2

2020年1月27日

掲示板その1で予告しましたように、承認されたエボラ新ワクチンの概要と、BIKENにおけるポリオワクチン培養液の流出のその後の経過等を紹介します。

■欧州とアメリカでエボラワクチンが承認された

2018年8月より、コンゴ民主共和国でエボラ出血熱の流行が起こっています。流行のピークは過ぎたようですが、2019年の末日になっても患者の発生は続いています。患者数は3200人を超え、症例死亡率は67%という高さです。これまで、エボラを予防する人用ワクチンは承認されていませんでしたが、欧州医薬品庁（EMA）は2019年11月に、MSD社のエボラザイルワクチン（Ervebo）にエボラワクチンとしての承認勧告を行いました。また、米国食品医薬品庁（FDA）も2019年12月に、Erveboをエボラに対するワクチンとして、国内で使用することを許可したと発表しました。2020年1月現在、日本では承認されたエボラワクチンはありません。

なお、コンゴ民主共和国のエボラの流行に対しては、上記MSD社のエボラワクチンも予防のために使用されていましたが、WHOは新たに2019年10月から、Johnson & Johnson社のエボラワクチンのコンゴでの導入を認めています。

■株式会社BIKEN、瀬戸事業所におけるポリオワクチン培養液の流出

一般財団法人・阪大微生物病研究会は、2019年11月9日に、ワクチンを製造する子会社のBIKEN・瀬戸営業所（ビケン；香川県観音寺市）で、ポリオウイルスを含む培養液100Lを誤って下水に放出したと発表しました。最大で10兆個のウイルスが環境に放出されたと見られます。放出されたウイルスは、ワクチン製造に使用するヒトへの病原性が極めて低いウイルス（セービン株）であるため、同研究会はヒトへの被害はほとんど考えられないとしています。その後、明らかな憂慮すべき事態は報告されていません。

IPVワクチンやDPT+IPV4種混合ワクチン（本書50ページ参照）の製造のために使用したポリオウイルス培養液は、加熱処理して放出しなければなりません。本件では不活化処理を怠った培養液が環境に放出されたこととなります。同研究会の報告通り、放出のリスクは微小でしょうが、全く感心したことではありません。このところ、我が国のワクチン製造分野では、組織のコンプライアンス違反や製造と品質管理上の不備が散見しています。各ワクチン製造所内での自己査察・管理強化による問題点の洗い出しと対応が望まれます。

■中国・武漢市での新型コロナウイルスによる肺炎患者の集団発生

すでに多くのメディアで報道されているように、中国中部の武漢市で、新型コロナウイルスによる肺炎患者が集団発生しています。2020年1月19日の時点で、患者数198人、死

亡数は 3 人となっています。また、武漢市以外でも北京市などで 3 人の患者が出ています（中国全体での報告患者数は 201 人）。高齢者に重症患者が多く出ています。日本でも武漢市から帰国した中国国籍の男性に肺炎患者がいましたが、大事には至っていません。この新型ウイルスはサーズウイルスやマーズウイルス（本文の 159 ページ参照）と同じコロナウイルスに属しますが、病原性の強さの点では、現時点では両ウイルスよりも弱そうです。しかし、集団発生が続くと、病原性や感染性の高い変異ウイルスが出現する可能性が高くなり、要警戒です。

『ワクチンと予防接種のすべて 第3版』 掲示板 その3

(2020年4月10日)

■ 結核予防ワクチン BCG が新型コロナウイルス感染症に効果がありそう？

2019年の年末から、中国武漢市で始まった新型コロナウイルス(Covid-19、後にCov-Sars-2と改名)の流行は世界各地に飛散し、2020年4月2日現在、世界中で患者数95万人強、死亡数5万人弱の犠牲者を出しています。高齢者や病気を抱えている健康弱者に、高率に死亡者が出ています。中国(患者数、8万2千人強)では流行が沈静化しつつあるようですが、米国(患者数、21万7千人弱)、イタリア(患者数、11万人1千人弱)、及びスペイン(患者数、11万人強)の3カ国では中国の患者数を凌駕しています。特にイタリアとスペインでは死亡者が多く、1万人を凌駕しており(死亡率約10%)、惨状を呈しています。世界的にみると、患者数などの増加に歯止めがかかっていません。我が国でも患者数が上昇を呈しています。4月2日現在、患者数は3495人、死亡数は84人で、死亡率は約2.4%です。我が国の死亡率の相対的な低さなどは、日本の医療制度の優れた点や医療のレベルの高さを反映していると考えられますが、同時に、以下に述べるBCG接種の予防効果(BCGは我が国では、ご存知の通り定期接種)も貢献している可能性があります。

ご存じの方も多いと思いますが、BCGワクチンの名前は開発者に由来しています(Baccille de Calmette-Guer'in; カルメットとゲランの菌)。ヒトの結核菌と親戚関係にあるウシ型結核菌を繰り返し植え継いだ結果、得られた病原性が極めて弱い細菌がBCGです。乾燥させた生菌がワクチンの本体になっています。BCGは結核の予防に有効であるだけでなく(結核予防ワクチンとしてBCGは現在唯一のワクチン)、BCGは「がん治療ワクチン」としての開発研究も盛んです。BCGには免疫力を強化する作用があるとされ、現実に筋層非浸潤性膀胱がんの再発予防などに有効で、投与されています(本書の結核予防ワクチンBCGの項、p66-72参照)。

こうしたBCGの免疫力強化作用はさておき、今回の世界各国の新型コロナ感染症の患者数や死亡率を眺めてみると、意外な事実が浮かび上がってきました。即ち、例外はありますが、BCG接種国とBCG非接種国では、新型コロナの犠牲者数が、BCG接種国では少なく(参考記事1-3)、かつ、BCG接種国の中でも日本が使用しているBCG株やそれに類似したBCG株を接種している国の方が、日本株とは異なる性状を数多く持つBCG株を使用している国に比べて、新型コロナ感染症に対する予防効果が高そうだという結果が出ています。BCGは開発者からいろいろな国に配布されたこともあり、今日では種々の系統株がありますが、その中でも日本株は新型コロナの予防に有望と思われるデータが出ています。国外では、医療従事者におけるBCGワクチン接種の有効性を確

認するための臨床研究も準備されています（参考記事 2, 3）。こうした状況がメディアを介して伝えられたこともあり、新型コロナウイルス感染症による重症化のリスクが高く、BCG ワクチンの接種歴がない世代の方々より、接種を希望する声が医療機関に届き始めているようです。事実、我が国では日本ビーシージー製造株式会社（以下、日本BCG社；日本では唯一のBCG製造会社）では国内外からの注文が殺到し、品不足により、国内の定期接種用のBCGの確保に苦慮している様子です。

こうした状況下で、日本ワクチン学会は、2020年4月3日、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するBCGワクチンの効果に関する見解」と題する声明を出しています。声明ではまず、国内外の新型コロナウイルス感染症の現状を紹介するとともに、上記のようなBCGをめぐる話題を紹介し、日本ワクチン学会の見解として、留意すべきポイントを以下のような3項目に纏めています。

- 「新型コロナウイルスによる感染症に対してBCGワクチンが有効ではないか」という仮説は、いまだその真偽が科学的に確認されたものではなく、現時点では否定も肯定も、もちろん推奨もされない。

- BCGワクチン接種の効能・効果は「結核予防」であり、新型コロナウイルス感染症の発症および重症化の予防を目的とはしていない。また、主たる対象は乳幼児であり、高齢者への接種に関わる知見は十分とは言えない。

- 本来の適応と対象に合致しない接種が増大する結果、定期接種としての乳児へのBCGワクチンの安定供給が影響を受ける事態は避けなければならない。

これらの見解を掲げた後で、日本ワクチン学会は最後に、以下のような文章を追加しています。即ち；新型コロナウイルス感染症に対しては、現時点までに蓄積された科学的知見をもとにした対応がなされていくことが第一義であると考えます。これと並行して、治療薬の開発、予防のためのワクチンの開発が早期に進むよう、本学会としても果たすべき役割を認識するところであります。

上記の日本ワクチン学会の見解はまさしくその通りで、反論の余地は少ないでしょう。「BCGワクチンが新型コロナウイルス感染症に効果がありそうだ」という、これまで出された記事は、いずれも学術論文として掲載されたものではなく、科学的に検証されたものではありません。この事実は確認しておかねばなりません。また、BCGワクチン接種の効能効果は結核予防であり、定期接種としての乳児へのBCGワクチンの安定供給が影響を受ける事態は避けねばならないという見解も重要です。こちらも反論の余地はありません。しかし、日本ワクチン学会の公式見解として、こうした見解だけを表明するだけで十分なのでしょうか。

ご承知のように現在のところ、新型コロナ感染症に対する特效薬も有効な予防ワクチンも見つかっていません。アビガンやシクレソニドなどの、他の疾患用に承認された医

薬品が新型コロナ感染症に治療効果がありそうだとされていますが、期待が先行し、科学のレベルで十分に確認されたものではありません。新型コロナ用のワクチンに関しては全くの白紙状態で、ワクチンが一般の方々に広く使用されるまでには、早くとも今後1年はかかるでしょう。ワクチンの開発に時間がかかる上に、製造されたワクチンの効果や安全性をテストする為にも時間がかかります。悲しいことにお手上げ状態が続いています。こうした中で、日本BCG社が製造しているBCG株に予防効果が期待できそうだという記事が、ニューズウィークやScienceに掲載され始めています(参考記事1, 3)。諸外国でもBCGを使用した新型コロナ感染症に対する予防効果を調べる治験が開始されています。一刻も早く、日本でも新たに予算を計上し、BCGの新型コロナの予防効果は調べる治験を開始すべきではないでしょうか。日本ワクチン学会は声明の最後に付け足しのように「並行して、治療薬の開発、予防のためのワクチンの開発が早期に進むよう、本学会としても果たすべき役割を認識するところであります」と記していますが、BCGワクチンの治験は完全無視の状態です。少しでも効果が期待できそうな手段には積極的にその開発を応援すべきではないでしょうか。安全性に留意しながら、新型コロナの予防や治療に有効でありそうなものは何でも治験を試みる、少なくともハイリスクに人たち(例えば、新型感染症の患者の家族や、治療や看病に当たる人たち)の感染予防のために、こうした姿勢は必要なことではないでしょうか。

【謝辞】 本文を書くにあたり、いろいろ重要な関連情報をいただいた名取俊二東大名誉教授と山崎恒義前北里大学病院IRB委員に感謝申し上げます。

【参考記事】

1. <https://www.newsweekjapan.jp/stories/world/2020/03/bcg.php> ⇒ ニューズウィークに掲載された記事です。1981年にBCG接種を廃止したスペインでは8万人近い感染者と約6500人の死亡者を出しているに対し、今でも全員にBCG接種を続けている隣国のポルトガルでは、約6500人の感染者と119人の死亡者を出しているに過ぎないなどの記事が紹介されています(2020年3月30日現在)。

2.

<https://theprint.in/health/100-year-old-tb-vaccine-now-being-tested-for-covid-19-in-dia-may-conduct-a-trial-too/387839/> ⇒ インドやオーストラリアなど5か国で、BCGの効果は見る治験が始まったことなどが紹介されています。

3. Can a century-old TB vaccine steel the immune system against the new coronavirus?. Science HP:

<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/can-century-old-tb-vaccine-steelimmune-system-against-new-coronavirus> ⇒ 雑誌Scienceのホームページ。2020年3月23日掲載、2020年3月31日閲覧

『ワクチンと予防接種のすべて 第3版』掲示板 その4

(2020年7月30日)

7月に入り、ワクチン分野にも具体的な動きがありましたので、お知らせいたします。

■ 9価HPVワクチン・シルガード9の承認

厚生労働省は2020年7月21日、9価HPVワクチン・シルガード9（組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン、MSD社）の製造販売を正式に承認しました。日本ではHPVワクチンは2価ワクチン（サーバリックス、GSK）と4価ワクチン（ガーダシル、MSD）が承認されていますが、9価ワクチンの承認はわが国最初となります。

今回承認されたHPVワクチンがカバーする遺伝子型は、ガーダシルがカバーしている6、11、16、18型に加え、31、33、45、52、58型を含めた9型になり、子宮頸がん全体の90%近くを予防するものです。効能・効果は子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））、外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腔上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3、尖圭コンジローマであり、男性のHPV関連腫瘍にも拡大されています。今後、本ワクチンの定期接種化に向けて、厚生労働省で審議が開始される見込みです。

■ 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）用のワクチンの年内実用化は無理だろうとWHOの幹部が明言

7月22日のロイター電によると、世界保健機関（WHO）の緊急事態に対応する高官は、COVID-19ワクチンについて、後期臨床試験が開始されるなどの研究開発に進展はみられるものの、2021年の初めまでには、ワクチンの実用化は無理だという見解を示しました。残念な事態ですが、ワクチンの開発には効果や安全性、品質の確保にも少なからず時間をとることもあって、多くの専門家は同様の見解を持っています。

なお、厚生労働省は7月22日、抗炎症薬デキサメタゾンをCOVID-19治療薬として承認しました。本年5月に承認されたレムデシビル（ギリアド・サイエンシズ社）に続く第2例のCOVID-19治療薬になります。レムデシビルは供給の確保が難しく高価であるのに対し、デキサメタゾンは肺炎や感染症に広く使用されているステロイド薬で、後発薬も販売されており、供給量も十分です。また当然、安価です。