

200735049A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山西 弘一

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

山西 弘一	1
研究要旨	2
A. 研究目的	2
B. 研究方法	2
1) 米国におけるワクチン承認審査システムの現状調査	2
2) 米国との比較における国内のワクチン評価基準と評価システムの課題	2
C. 研究結果及び考察	2
1) 米国における研究開発等の状況	2
①FDA / CBER	
②ACIP	
③CDC	
④米国のワクチン開発から販売承認までのシステム等の現状	
2) ワクチン臨床評価ガイドライン作成に向けた課題	13
①臨床審査システム	
②臨床評価基準に関する課題	
③ワクチン評価システムに関する課題	
④ガイドライン作成に関する課題	
E. 結論	15
F. 健康危険情報	15
G. 研究発表	15
H. 知的財産権の出願・登録状況	15

II. 分担研究者報告書

米国における研究開発などの状況

川上 浩司	16
-------	----

評価基準と評価システムの課題

駒瀬 勝啓	18
-------	----

【添付】各種資料

生物製剤評価研究センター 2006 会計年度年次報告書 公衆衛生を促進する革新技術	21
2007 年 10 月 24 ~ 25 日予防接種諮問委員会 (ACIP) 会議覚書	93
ワクチンの臨床試験における評価に関するガイドライン	117

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)
総括研究者報告書

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

主任研究者 山西弘一 独立行政法人医薬基盤研究所 所長

分担研究者

伊藤澄信	独立行政法人国立病院機構本部 医療部研究課長	倉田 毅	富山県衛生研究所 所長
井上 達	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長	駒瀬勝啓	国立感染症研究所ウイルス第3部 第2室長
神谷 齊	国立病院機構三重病院 名誉院長	山口一成	国立感染症研究所 血液・安全研究部長
川上浩司	京都大学大学院医学研究科 教授		

研究要旨

近年、新型インフルエンザ、SARS 等の新興ウイルス感染症が発生し、人的、経済的に甚大な被害を与えているところであるが、このような新興ウイルス感染症への対策には、新規病原体の同定、患者検体の病原体診断法の開発等に長期間を要し、感染予防ワクチンや治療薬の開発には更に長期の時間を要することとなる。

総合科学技術会議が18年3月に取りまとめた「第3期科学技術基本計画分野別推進戦略」にも述べられているように、新興・再興感染症研究の推進が重要な課題とされている（戦略重点科学技術）ところであり、同年6月に取りまとめられた「安全に資する科学技術推進戦略」においてはワクチン等開発に資する科学技術基盤強化等が提言されている。さらに、19年3月に取りまとめられた「ワクチン産業ビジョン」（厚生労働省）においてもワクチンの特性を踏まえた円滑なシステムの構築の重要性が提言されているところである。ワクチンの開発にあたって、ワクチンの性質に応じて品質、有効性、安全性の根拠とすべき資料を示したものはなく、開発時のボトルネックになっている。

非臨床評価の点でも、近年発達してきた分子生物学的手法を取り入れれば、安全性、有効性においても評価は更にスピードアップされるものと思われる。ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるための有効性・安全性の確認に関し開発時に利用される非臨床及び臨床評価ガイドラインの作成は緊急の課題であるといえる。

このようなガイドラインが策定されることにより、国家的な危機管理上必要不可欠な医薬品であるワクチンが臨床現場のニーズや感染症動向に応じて、安全かつ迅速に開発され、また、薬事制度における評価の基盤が構築されることが期待できる。

A. 研究目的

日米欧におけるワクチンの承認審査等に関する事例を調査し、ワクチンの特性を踏まえたワクチンの承認審査等に有用な非臨床及び臨床評価ガイドラインを作成することにより、新興・再興感染症を克服するためのワクチン開発研究に資する科学技術基盤の強化を図る。

B. 研究方法

1) 米国におけるワクチン承認審査システム等の現状調査

本研究の一つのテーマである「日米欧におけるワクチン承認審査・市販後調査等に関する調査」として、平成19年度に米国の調査を行い、ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成の基礎情報とした。

○調査スケジュール及び訪問先

今年度は、米国の食品医薬品局(Food and Drug Administration (FDA)), Rockville MD、保健社会福祉省(Department of Health and Human Services (HHS)), Washington DC、疾病予防センター(Centers for Disease Control and Prevention (CDC)), Atlanta GAにて、Advisory Committee of Immunization Practices(ACIP)を聴講するとともに、各訪問先で、可能な限り、現地のスタッフと、それぞれの国における具体的な現状や課題、対応策等について意見交換することとした。(表1)

2) 米国との比較における国内のワクチン評価基準と評価システムの課題

米国のFDA、CDC、NIHを訪問し、情報を収集した。また日米のシステムの違いについて当地の専門官達と議論し、日本の状況を検証し、考察した。

C. 研究結果及び考察

1) 米国における研究開発等の状況

日本と米国では、医療制度そのものが根本的に異なる。具体的には、国民皆保険制度の日本と、民間の医療保険および国による医療扶助(Medicaid)の米国である。そのため、一概な比較は困難ではあったが、少なくとも、ワクチンの開発から承認に至るプロセスに医療制度の違いによる差は見られなかった。唯一の差を挙げれば、米国においては、基礎開発から臨床試験の実施において、NIH等の支援が、非常に大きな働きをしていることであった。また、日本では、感染症、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(厚生労働省医薬食品局)、各衛生検査所が今回調査対象となったNIH(NIAID)、FDA(CBER)、CDCに該当すると考えられたが、少なくともそれらの規模において、日本は非常に見劣りする状況であった。

米国においては、表2に示すように、その役割分担がワクチン開発のプロセスに従って明確に区別されていた。本研究のもう一つのテーマである「ワクチン開発における非臨床/臨床ガイドライン案の作成」は、米国においては、FDA(CBER)が担当する範囲と考えられた。

表2 米国におけるワクチン開発から市販までに係る関係機関の主な役割

	開発～前臨床	臨床試験～承認申請	承認～市販
NIH (NIAID)	基礎研究 前臨床試験実施・支援	基礎研究 臨床試験実施・支援 査察支援(専門家)	基礎研究 査察支援(専門家)
FDA (CBER)	(次段階の相談／審査において、開発から前臨床のデータについても評価するため、事前にCBERと情報交換しておくことが重要である)	治験前相談 治験申請審査(IND) Ⅱ相終了後相談 申請前相談 承認審査(NDA) 治験実施医療機関査察 cGMP承認前査察	cGMP製造業者定期査察 ロット検定 副反応調査VAERS
CDC		(申請段階で接種プログラムへ向けた調査・検討を行う場合がある。)	(各州と協力して) 疫学調査(安全性/有効性) 使用調査 接種プログラムの勧告 副反応調査VSD
HRSA			接種被害補償
CMS			接種支援・扶助
Industry	基礎研究～前臨床試験	臨床試験	製造販売

- ・ NIH ; National Institute of Health
- ・ NIAID ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases
- ・ FDA ; Food and Drug Administration
- ・ CBER ; Center for Biologics Evaluation and Research
- ・ CDC ; Centers for Diseases Control and Prevention
- ・ HRSA ; Health Resources and Services Administration
- ・ CMS ; Centers for Medicare and Medicaid Services
- ・ VAERS ; Vaccine Adverse Event Reporting System
- ・ VSD ; Vaccine Safety Data-link

開発から臨床試験については、表2に記載した機関以外に、研究者等を支援する組織（軍隊や各種財団等）があり、また、市販後の接種については、本表以外に支援する組織（各種財団など）があった。

一方、日米の医療制度の違いが最も明確な相違点として表れるのは「市販後」であり、米国にお

いては CDC (ACIP) の勧告する予防接種プログラムに採用されるかどうか、そのワクチン販売を左右する重要なポイントであった。

民間の医療保険は、ACIP の勧告に従って、保険が適用されるワクチンを決定する。そのため、各ワクチン製造業者も、ACIP において、Observer として積極的に発言していた。しかしながら、ACIP

は、メンバーの選出から会議の実施まで、すべて公開されており、透明性が高められていること、また、ワクチン製造関係者の ACIP メンバー選出の禁止や ACIP への寄付の禁止などにより、公平性も高められていた。

米国においては DPT 三種混合ワクチンに他のワクチンを加えた四種、五種混合ワクチンも発売されているが、実際の使用では半分以上は未だに三種混合ワクチンであった。これは個別に接種する方がコストが安くなるため、医療扶助 (Medicaid) システムや掛金の安い民間医療保険では、四種、五種混合ワクチンが適用外となるためであった。しかしながら今回の ACIP においても、乳幼児期の接種回数が非常に多いことを問題として、接種回数とコストを評価した発表が行われていた。

また、米国では各州の法律で公立小学校入学の条件として、ワクチン接種を義務付けていたことも日米の大きな違いであった。これにより、米国の基本的なワクチンの接種率は、非常に高く保たれており、麻疹、風しんなどは輸入例以外ほとんど発生しない状態が保たれていた。

ACIP を含め、米国のワクチン行政は、1980 年代以降拡充されてきた。この背景には、感染症とワクチン接種に対する社会の認識が向上したことがあり、ACIP を含む CDC 及び各州政府の啓蒙活動がその一翼を担っていた。なお、ACIP は公開性を重視しており、事前に決められた手続きに従って申し込みを行えば、誰でも参加できるようになっており、今回も、我々日本の調査団の他に、中国の調査団も参加していた。

①FDA/CBER

保健社会福祉省 (HHS) の一組織として、疾病予防センター (CDC) や国立衛生研究所 (NIH) 等と共に食品医薬品局 (FDA) があり、その FDA の一組織として、CBER が設置されていた。

CBER は、1) 米国(可能であれば世界的)における公衆並びに個人の健康を守り改善する、2) 安全で有効な製品や有望な新技術の開発、承認および

アクセスを促進することを目的としており、これらのために、健全な科学と規制の専門的知識を用いていた。

その使命は、生物製剤の安全性、純度、力価および有効性を確保することであり、その管轄するものは、アレルギー試験用製剤、血液、医療機器、遺伝子治療、ヒト組織及び細胞由来製剤、ワクチン、異種移植用製剤であった。

生物製剤は、1) 化学的に合成された医薬品と異なり(ヒト、動物、微生物のような)生きた原料に由来する、2) 多くは、複雑な混合物であり、容易に同定したり特性を明らかにしたりできない、3) 温度感受性や微生物汚染を受けやすい傾向がある、4) 多くの従来からの医薬品とは対照的に、製造の初期より無菌の取り扱いが必要である、という点が従来の医薬品と異なっている。

ワクチンでは、感染症の予防に用いられているワクチンの他、開発中の HIV 治療や、各種の癌を含む非感染症の治療や予防のワクチンが対象となる。

生物製剤の承認において、1) 州を越えて販売される生物製剤の製造業者はライセンスを持たなければならない、2) 一般医薬品と類似の承認過程、3) 初期のラボ試験および動物試験、4) 治験薬としての臨床試験、5) 承認後は、国家ロットリリース品に分類される、6) CBER によって実施される生物製剤の安全性、純度、力価および有効性における規制標準品に関する試験研究、が行われ、その承認は、1) 安全性：前臨床および臨床試験・2) 純度：CMC (Chemical, Manufacturing, and Control) 生産と試験のための標準に対して申請書を確認する。3) 力価 (有効性を含む)：前臨床および臨床試験。4) cGMP 遵守。に基づいて行われていた。

承認後は、1) 生物製剤の安全性と安定性の監視を続ける、2) 製造業者は、Biological Product Deviation Reporting System への問題の報告が義務付けられている、3) CBER の査察は、1) 製造施設を承認前および承認後は定期的に、2) 臨床試験

実施機関は、試験が適切に実施され、正確に申請書に記載されているかの調査、3) 製造業者や試験実施機関が、規制に違反している場合の多くの執行手段を持っていた。

米国におけるワクチン開発は、多くの関係者のパートナーシップに支えられており、各機関の役割を下表に簡単に示した

Public	要求, 使用, 問題の発見
CDC	(各州と協力して) 疾病調査, 使用調査, ACIP
NIH	研究開発, 科学的調査
FDA	承認, 査察, 調査, 公衆衛生への対応
産業界	改革, 生産/品質, 承認前後の試験, 需要への対応
保健医療制度	社会の要望, 医学専門家の提言
法令・専門学会(PS)	学校, 医療事故, 命令

ワクチン開発の要素は 1) 社会的な要望が強いこと、2) 国家の接種計画→州の計画/命令→市場→推奨、3) 補償、弁償政策、4) 法的責任、5) 競争、6) 世界と国家の公衆衛生への要求であった。

ワクチン承認においてFDAは、承認前は、動物毒性、用量決定、臨床データ、査察データ、製品のCMC/QC及び表示内容を、製造段階では、製造と品質管理の査察、試験と出荷を、承認後は、計画的な試験研究、VAERSs/VSDを用いた監視、兆候の研究、新たな発見の公開、新しい適応、製造における変更管理などの評価を行っていた。

一方、ワクチン開発においてFDAは、承認前は(製品の安全性・有効性が)予測可能な試験(in vitro, 動物、臨床)、及び明確なワクチンと成分の品質定義を、製造段階では、より良い技術と工程管理、特性解析や試験のための新しい技術の開発を、承認後は、自動的かつ迅速な問題の発見、より良い試験研究、兆候の原因とリスクの程度の特特定、リスク伝達の改善、個々のリスクをプロファイルし減少させること。接種率の向上などの目標を設定していた。

FDAでの最近の話題は以下の点であった。

1) アジュバントの安全性と有効性の実証方法

2) パンデミックインフルエンザの全住民への備え例) 全住民に接種できるのか? 何を用いるのか? パンデミック中の安全性と有効性をどのように評価すればよいか?

3) 現在の安全性調査データベースは、新しい技術やアジュバントに関連した有害事象を検出できるか?

4) 米国に発生経験が無い疾病への対応

例) 世界への支援は十分か?

調査班とFDAとのワクチン開発等について意見交換した結果は次のとおりであった。

- 科学に基づいた政策決定が重要であること。
- データ評価をするために、多様な学問分野からの取り組むことが調和をもたらすこと。
- 公衆、学会、産業界、患者支援者等からの要求(要望)を取り入れることで、ワクチンに対する各方面からの要求を理解することができること。
- ワクチン開発における世界的な役割分担が必要であること。

また、研究班側から提示した主な質問に対するスタッフの回答は次のようなものであった。

○米国における高い接種率の原因は何か

- ①各州の法律でワクチン接種が義務付けられていること。
- ②各州において、ワクチンの必要性が広報されていること。Good parents give vaccines to their children.
- ③接種を受けることが当然であるという社会の合意ができていないこと。
- チメロサールの問題について
現在は、ごく一部のグループが問題にしているだけで社会問題にはなっていないこと。
- 公衆へのワクチンの教育
子供ではなく、両親に対して行っていること。
- ワクチンの副反応による健康被害への対応
1986年にできた Compensation Program において補償額が定められており、これに不満がある場合は訴訟を起こさなければならないこと。

CBER で審査するワクチンは、1) 弱毒生ワクチン、2) 不活化ワクチン、3) 細胞由来の抗原物質、4) コンジュゲートワクチン、5) 組み換え DNA ワクチン、6) ベクターおよび DNA ワクチン、7) 混合ワクチンであった。申請の種類は、1) 新規製品、2) 改良品（剤形の変更：凍結乾燥と液状、用量・力価、投与ルート、アジュバント）、3) 用法の変更（新臨床評価法、新対象年齢グループ、新スケジュール）、4) 同時接種、の4種類であった。

開発においては、Pre-IND(前治験薬)段階では、1) 疾病の病原性に基づく論理的な開発、2) 免疫原の決定、3) 製法開発および前臨床試験、を行い、IND 段階では、臨床試験、追加の日臨床試験及び CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) の確立、並びにスケールアップ試験を行っていた。

臨床段階では、第 I 相試験は、通常オープンラベルの健康成人対象に、例えば 20-40 症例で主評価項目に安全性、副次的に免疫原性を確認していた。安全性においてはワクチンに特徴的な問題(例えば、生ワクチンの場合、拡散感染の有無など)に特に注意したり、組入れ基準/除外基準を決定

して至り、用量の漸増を行う場合や中止基準を含む場合もあった。

第 II 相試験は、通常、無作為化された盲検試験で、第 III 相と同じ被験者を設定し、最大数百症例で、安全性と免疫原性を評価していた。可能であれば、有効性も評価していた。第 III 相の用量の決定をするとともに、同時接種される可能性のある他のワクチンによる免疫干渉についても評価していた。

第 III 相試験は、通常、無作為化された二重盲検試験で、最大数千症例を対象に行われる。症例数や検出力の設定は、疫学的背景に基づいて決定していた。評価項目は、有効性、安全性、免疫原性であり、前もって、症例評価やモニタリング結果の評価方法などを詳細に決定していた。

有効性の評価では、①臨床的評価、②免疫反応での評価 (FDA が認めた場合のみ、例：Hib ワクチン他)、③Animal Rule による評価 (危険性などの問題で適切な臨床評価が倫理的に行えないなどの基準に合致する場合) の3種類があった。

安全性の評価は、①死亡、②死に至らない重篤な有害事象 (SAE)、③重篤でなく予想されない有害事象 (AE)、④予想される局所の有害事象 (皮下、筋肉内接種の場合)、⑤予想される全身反応 (発熱、食欲減退等) で評価するとともに、AE を Grading 評価し、さらに、関連性を、①Definitely、②Probably、③possibly、④Unlikely、⑤Unrelated に分類していた。また、ワクチンに関連した SAE が発生した場合には、試験を中止するような基準も定めておく必要があると考えられた。

免疫原性の評価は、液性免疫・細胞性免疫の誘導能で行っていた。免疫原性に影響を与えるのは、①移行免疫、②ワクチンの種類および用量、③接種経路、④アジュバントの有無、⑤被験者の因子 (栄養状態、遺伝、合併症状) であった。その結果は、①免疫反応した割合、②幾何平均タイタ、③逆累積分布曲線などで評価されていた。評価に用いる試験法はバリデートすることが重要である

が、防御と免疫の相関の確認は、承認上の必須項目ではなかった。

その他、同時接種の場合の安全性、免疫原性の評価、ブリッジスタディにおける評価方法、治験に用いた治験薬製造の一貫性などが評価されていた。

承認申請は、複数の分野の専門家(微生物学者、化学者、毒物学者、医師、統計学者)によって評価されていた。また、申請者は、FDAのVaccine advisory committeeの助言を受けることができるとのことであった。表示内容は、データに裏打ちされた内容でなければならないと指導されていた。また、承認後の義務が承認条件となることもあった。承認後は、ロット検定、VAERS、定期査察(2年毎)で評価され続けるシステムになっていた。

通常の審査タイムラインは、初回IND申請は、受付から30日以内に確認され、FDAから特に指摘が無ければ、30日目に試験が開始されていた。INDの修正は、直ちに提出されなければならない。FDAは、II相終了時と申請前の面談を推奨していた。安全性の問題や、II相およびIII相治験においては、治験デザインの問題があった場合は、治験を中断させていた。BLAでは、申請後、通常10ヶ月(優先審査では6ヶ月)で審査を完了させていた。

審査チームは、Review Chairman、規制確認担当、臨床確認担当、製品確認担当、統計学者、薬理学・毒物学者の他、細胞学、分析法バリデーション、製造施設専門家等、必要な者を加えて行われていた。

以上のまとめとして、

- ①ワクチンは、その特性から製品開発並びに臨床開発において、特別な注意を払う必要があること。
- ②開発段階において、十分な安全性、免疫原性及び有効性のデータを収集することが必要であること。
- ③FDAの確認と規制は、cGMPに従って一貫性をもって製造される安全で高純度、高力価の新しいワクチンの開発を支援していたこと。

スタッフとの主な質疑応答は、次のようなものであった。

○有効性をどう評価するのか？

ワクチンにより異なる。新型インフルエンザの場合は、免疫データ(HI)で評価する。

○試験の費用について？

前臨床や第I相試験の段階から、NIHが大学や企業に支援を行うことがある。

○臨床試験のサイズは？

新規ワクチンかどうかで異なる。海外で承認を受けているものであれば、500例程度である。

○治験で免疫原性のみを評価する場合の方法は？承認後に、有効性の評価を行う。

Post License Safety Monitoring；米国における承認後の安全性評価

臨床試験は、限られた症例数、期間、母集団で行うため、承認後の安全性評価が重要である。そのため、VAERS: Vaccines Adverse Events Reporting Systemを活用すると共に、NVPO: National Vaccine Program Office, NVICP: National Vaccine Injury Compensation Program, VIS: (National Academy of Sciences) Institute of Medicineなどと協力して評価を行っていた。

現在、FDAでは、インフルエンザワクチンや肺炎双球菌ワクチンの有害事象調査、ライム病のケースコントロール研究、幼児のHBワクチン接種の有効性調査、ワクシニアワクチン接種後のサーベイ等を支援していた。

また、安全性評価には、VSD: Vaccine Safety Datalink(CDC関係、後述)、Brighton Collaboration, CISA: Clinical Safety Assessment Centersなども協力して行っていた。

スタッフとの主な質疑応答は次のとおり。

○ワクシニアの評価は？

安全性と有効性、リスクベネフィットの観点から評価する。

○ワクチンの検定について

全てCBERで行っていた。製造業者より提出された製造試験記録による確認を行う。

HHS のワクチン関連組織の業務とその諮問委員会をまとめると、

- 1) NIAID(NIH)：基礎から応用科学の研究。
- 2) FDA：申請データ（安全性と有効性）によるワクチン販売の承認、添付文書、ラベルや広告内容の承認。

Vaccine and related Biological Products Advisory Committee：ワクチンの承認やインフルエンザワクチン製造株の決定。

- 3) CDC：各州のワクチン計画業務、ワクチンの安全性調査、疾病や有害事象の疫学的調査

CDC-ACIP：承認済みのワクチンの使用勧告、VFC(Vaccine for Children)や医療現場への影響

- 4) HRSA(Health Resources and Services Administration)：

Vaccine Injury Compensation Program ワクチンによる被害の補償

Advisory Committee on Childhood vaccine

- 5) CMS(Centers for Medicare and Medicaid Services)：

Medicare and Medicaid Coverage Program 高齢者や低所得者へのワクチン接種支援・扶助

この他、HHS にワクチン行政全体を調整するための、National Vaccine Program があり、National Vaccine Advisory Committee が設置されていた。

②ACIP

ACIP は、1960 年代に政府外の人々が、ワクチン接種の重要性に関心を示したことに始まった。当初はポリオから始まり、加えてインフルエンザ、麻しん、風しんのみが対象であった。社会からの関心が高まるとともに、重要性も増してゆき、1970 年代に Federal Advisory Committee Act が制定されたことにより、会議の公開など透明性を高めることで信頼性も向上してきた。さらに liaison

Member を米國小児科学会など、各種専門学会などから集めることで、さらに ACIP は充実していった。

また、1970 年代には Child Vaccination Program により、CDC がワクチンを購入して接種を支援するようになるとともに、公立小学校入学にワクチン接種を義務付ける州が出始めた。15 人の Core Member は、公募され、学識経験（特に予防接種や小児科領域）を考慮の上、公共部門、民間部門、宗教、性別などに関係なく幅広く選ばれていた。

米国の子供の 45% は、Medicaid Service（医療扶助）によりワクチン接種を受けており、それにかかる費用は接種費用も含めて年間 20-30 億ドルであった。

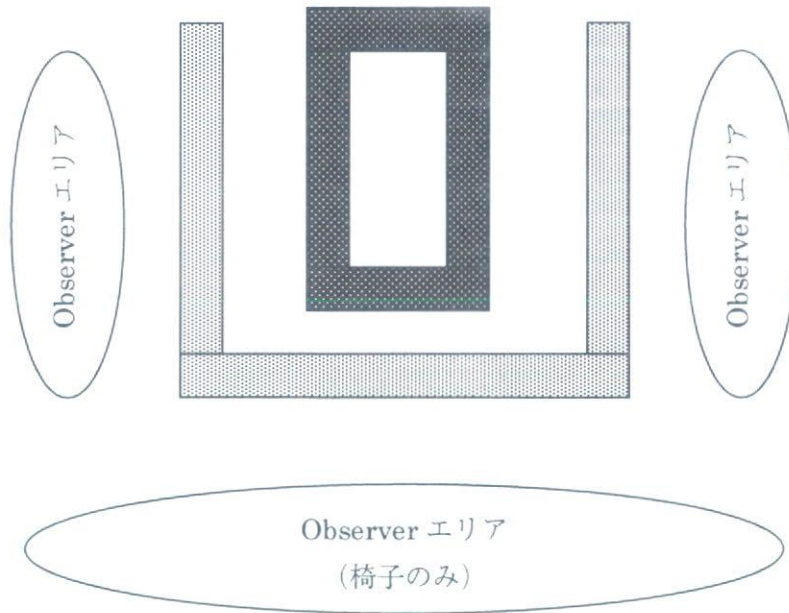
ACIP は、通常年 3 回開催される。その構成は、Core member (Voting member: 会議において採択の議決権を持つメンバー)、Ex Officio Member (関連する政府機関の代表者)、Liaison member (各種関連団体の代表者)、Observer (一般参加者) から構成されていた。

Core Member は公募され、最終的には連邦政府の HHS 長官が任命する。Observer としての参加は、事前に CDC ホームページより申し込むことで米国民だけでなく海外からも参加できるようになっていた。

CDC は必要により、検討課題に係る Working Group を組織して、各種調査並びに評価を行っていた。会議ではまず、議題に係るプレゼンを行い、それに関して Core Member から Observer まで順次意見を述べる機会があった。採択議題であればその上での採択を行っていた。

採択は一人ひとりが名前と意見 (Yes/No/棄権) を述べて行っていた。

<ACIP 席配置図 (上側がスクリーン)>



Chairman および Core Member 席 (テーブル, 発言マイク付)

Ex Officio/Liaison Member 席 (テーブル, 発言マイク付)

★ Observer 用マイク

今回の議題は、つぎのとおりであった。

1. Influenza Vaccines

- ・弱毒生ワクチン (FluMist) の 2 - 4 歳児への接種に関する議論及び投票
- ・2 - 4 歳時に FluMist を使用した場合、不活化インフルエンザワクチン使用時との経済効果の比較
- ・インフルエンザワクチンの recommendation を米国の全生徒 (5 - 18 歳) に広げることについての議論及び可能ならばこの recommendation 採択の投票
- ・パンデミックインフルエンザワクチンの接種優先順位の recommendation 案の議論

2. Pediatric use of Pneumococcal Vaccines

- ・2000 年に出された recommendation の改定のための議論及び投票
- ・24 か月 - 59 か月の小児に PCV7 (肺炎球菌 7 価ワクチン) を接種 (健康小児には 1 回、何らか

のハイリスクを有する小児には 2 回接種) するという recommendation に沿った PCV7 の接種が十分に実施されていないので、その recommendations に使われている用語及び recommendations 自体をさらに簡潔にするために議論及び投票が行われた。

3. Meningococcal Conjugate Vaccines (MCV4)

- ・髄膜炎菌のコンジュゲートワクチン (MCV4) が FDA から 11 歳 - 55 歳での適応を 2005 年 1 月に承認された。ACIP は最近 11 歳 - 18 歳の青少年に日常的に MCV4 を接種するとした recommendation を出した。
- ・髄膜炎菌ポリサッカライドワクチン (MCV4) を 2 歳 - 10 歳及び 55 歳以上の髄膜炎菌の感染リスクがあるヒトに接種することとした。なぜならば、FDA は MCV4 の適応を 2 歳 - 10 歳に広げるこ

とを製造業者から申請を受け、10月のACIP meetingの前に認可予定とのことであった。

- ・今年、ACIPは青少年へのrecommendationを改定した。このワーキンググループは本recommendationを実行することによって、髄膜炎をコントロール可能であるとした。よって、新しいrecommendationは現時点では不要であると結論付けた。

- ・11歳 - 19歳でMCV4接種によってGBSが発生したという報告がある。しかし、MCV4接種後のGBSのリスクはこの集団での接種者数が増加しているのも関わらず低いものであった。

4. Childhood and Adolescent Immunization Schedule

- ・昨年中に新しいrecommendationが作成、あるいは改定されたりしたので、2007年用のスケジュールを改定する必要がある。

- ・これらのスケジュールを広く米国中で使用するために正しく改定する必要がある。

5. Combination Vaccines

- ・Combination Vaccine ワーキンググループは将来のACIP meetingでの議論及び承認のために混合ワクチンの使用について改定した声明を報告する。

- ・混合ワクチンの実施、供給及び使用状況のデータを示し議論する。単味ワクチンを混合ワクチンに変更してもワクチン接種のコストは下らない。

- ・将来のACIPでの議論を見通して、GSKの代表によるDTaP-IPV (Kinrix)の最新のデータを紹介するようにした。このワクチンは2007年6月にFDAが承認した。GSKは3000名のデータを紹介した。治験薬は3ロットを使い、それぞれ1000名の安全性データを取得。有効性のデータは1/3の1000名で取得していた。

6. Immunization Schedule for HIV-Infected Adults

- ・HIV感染者へのワクチンスケジュール変更案の議論があった。

- ・Influenza vaccine: 3価不活化ワクチンの接種。18歳以上の全年齢で接種可

- ・Pneumococcal vaccine: 18歳以上の全年齢で接種可

- ・Hepatitis B vaccine: 18歳以上の全年齢で接種可

- ・Tetanus, diphtheria, pertussis vaccine: 変更なし

- ・HPV vaccine: 接種量を変更

- ・MMR vaccine: 18歳以上の全年齢で接種可。ただし、重症の免疫不全者には接種不可。

- ・Varicella vaccine: 重症の免疫不全者には接種不可。

- ・Hepatitis A vaccine: 変更なし

- ・Meningococcal vaccine: 変更なし

- ・Zoster: スケジュールに入れない

- ・その他、スケジュール表の脚注の記載について緻密な議論が行われた模様。

7. Vaccine Supply

- ・Hepatitis A vaccine, Varicella-Based Vaccine, VZV Bulk process, MMR-Vそれぞれの供給状況について報告があった。

- ・これらの供給能力もrecommendation作成にあたって重要な情報である。Recommendationでワクチン接種を奨励しても、接種すべきワクチン供給が十分でなければACIPの目的が果たせない。

- 1) varicellaを防御するためのワクチン接種のrecommendationを(ワクチン供給の面から)変更する必要なし、

- 2) Varivax (Varicella vaccine)の供給量は需要に見合ったものである、

- 3) MMR-Vの供給量改善策は進行中である。等が紹介された。

8. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines

- ・Merck & Co, Inc.が製造した4価(type 6, 11, 16, 18)のHPVワクチンが2006年6月に承認された。その適応は9歳 - 26歳の女性である。2006年6月に、このワクチンについてACIPは

11 歳 - 12 歳の女性に接種すべきとの recommendation を出した。

- ・ GSK は 2 価の HPV ワクチンを開発し、2007 年 3 月末に承認を受けた。

9. Immunization Safety

- ・ ACIP はワクチンの recommendation を作成する際にワクチンの安全性を考慮する。
- ・ ワクチンの安全性情報はまた現在のワクチン政策をよりよい方向に導き、ワクチンに関する疫学等の新しい情報はワクチン政策の改正に有用である。
- ・ 2007 年 10 月では、チメロサルと神経心理学的転帰、ワクチン接種後の失神、そして水痘ワクチンの安全性について議論された。
- ・ それぞれのワクチンのセッションでも安全性について個々に議論された。

10. Rotavirus Vaccines

- ・ GSK の Rotavirus Vaccine (Rotarix) について、GSK 担当者から有効性、安全性、同時接種に関するデータ発表
- ・ Merck Co, Inc. の RotaTeq について、CDC 研究者から状況報告。

11. Update: Hepatitis B

- ・ HBV 感染を根絶するために 1990 年から成人のワクチン接種率を 75% 以上にすることを進めてきた。
- ・ リスクを持つ成人への接種率を上げることによって HBV 感染の根絶を加速するためには適切に期限を区切る必要がある。
- ・ この活動を加速するための新しい recommendation と財政支援が期待される。

12. Agency Updates

- ・ ACIP と関連がある各機関から現状報告があった。

13. Public Comment

- ・ ワクチンによって障害あるいは死亡した子供の親が発言した。ヒステリックにワクチンの副作用のみを主張するものではなかった。
- ・ 過去の ACIP では、チメロサルによって自分の子供が障害を受けたと主張する親がマスコミを

引き連れてこの Public Comment のセクションで発現したとのこと。これによって、ACIP は再度、チメロサルの問題を取り上げその影響が極めて少ないことをデータで示した。

③CDC

日本側メンバーから、日本の麻しんワクチン接種に関する説明を、来年度から始まるキャッチアップキャンペーンについて、また、これまでの定点調査から全数調査に変更されることを含めて説明した。

本件に関して。米国では、公立小学校入学の条件として、ワクチン接種が、各州により定められており、この接種勧奨のため、入学前の毎年 8 月頃に、地方政府が、テレビ、ラジオ、新聞などでキャンペーンを行っていた。健康上、宗教上あるいは信条(philosophical)の理由で、ワクチンを接種しない割合は、1-3%程度であるとのことであった。

米国では、“No shot, No School” という標語もできるほど、ワクチン接種が、広く受け入れられており、除外を認めているのは、健康上の理由 (50 州)、宗教上の理由 (49 州)、信条による理由 (20 州) であった。

VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) 及び、VSD (Vaccine Safety Data-link) を中心とした米国における、安全情報管理について説明を受けた。

VAERS と VSD の違いは、VAERS は FDA (CBER) が管轄する、受動的な有害事象調査システム (全数調査) であるのに対して、VSD は CDC が管轄する能動的な安全性調査のことであった。

④米国のワクチン開発から販売承認までのシステム等の現状

A. 総論及び NIH の役割

米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services; DHHS) は、感染症による健康被害から国民を守るために、感染症動向の監視、調

査と対応、ワクチンについては研究開発の推進、臨床試験の許認可と製造販売の承認、需給調整や適正使用の促進を包括的に行っていた（図1）。まず、ワクチンの基礎研究、臨床試験に入る前段階までは、米国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）が、米国内の大学等研究機関に対して研究費（グラント）の配分、助成を行っていた。NIH の所属施設のうち、特に米国立アレルギー・感染症研究所（National

Institute of Allergy and Infectious Diseases; NIAID）は、エイズを含む各種の感染症ワクチンの研究開発のためのいくつかのプログラムを有しており、活発な研究が行われていた。また、米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration; FDA）が規制当局として行う製造施設の査察を専門家として支援する業務や、米国疾病予防管理センター（Center for Diseases Control and Prevention; CDC）との連携も行っていた。

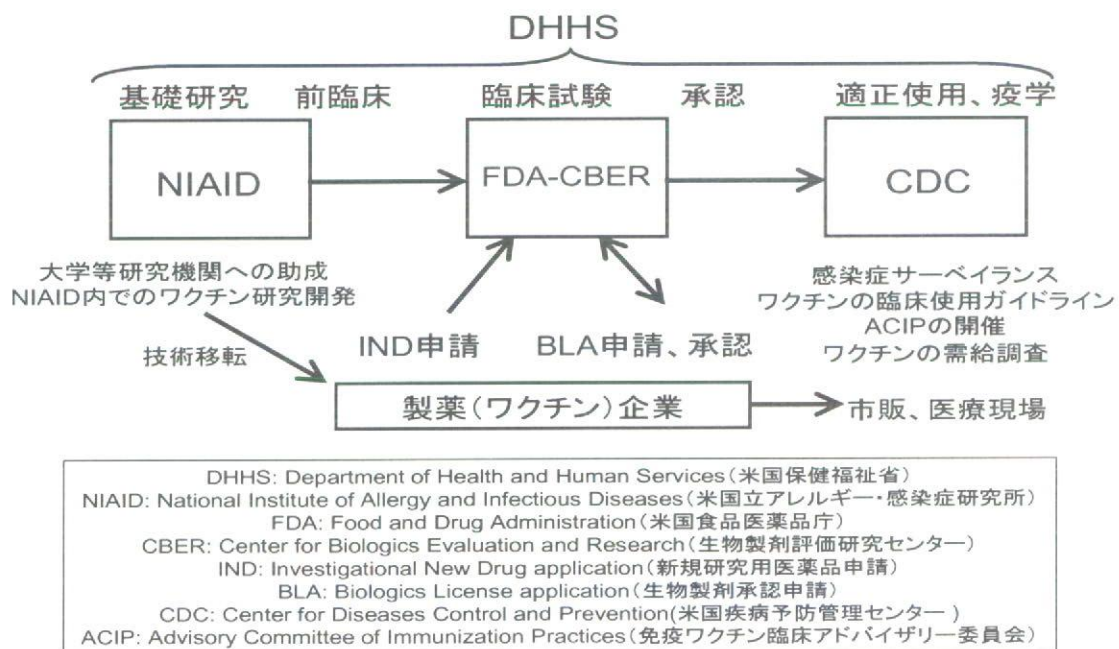


図1 米国における感染症対策、ワクチン行政の概観

B. CDC の役割と ACIP

CDC は、米国内の感染症情報、感染症疫学を調査し、適切な予防、診断、治療を行っていくための様々なアクティビティを有していた。また、NIH との連携のもと、National Immunization Program によってワクチンの使用に関する様々な支援も行っていた。CDC は、DHHS 長官からの諮問委員会として国家ワクチンアドバイザー委員会 (National Vaccine Advisory Committee; NVAC) を組織しており、ワクチンの使用に関する様々な専門家の意見も政策に反映していた。例えば、NVAC を中心に、ワクチンの臨床使用に関する情報シス

テムを構築し、そこから得られたデータを行政施策に反映させるための取り組みを行っていた。

FDA-CBER による臨床試験の審査と承認後、市販されたワクチンの適正使用に関しては、CDC の主催する免疫ワクチン臨床アドバイザー委員会 (Advisory Committee of Immunization Practices; ACIP) の果たす役割は大きいと考えられた。ACIP は、通常年3回開催されていた。その参加者は、会議において採択の議決権を持つコアメンバー (voting member)、関連する政府機関の代表者、各種関連団体の代表者、一般参加者から構成されている。コアメンバーは公募されるが、最終的には

連邦政府の DHHS 長官による任命となっていた。一般参加者は、事前に CDC ホームページより申し込むことで、米国民だけでなく、海外からも参加できるようになっていた。ACIP においては、必要に応じて検討課題に関わるワーキンググループが組織され、そこでワクチン使用に関する各種の調査や評価が行われていた。会議では、ワーキンググループから各討議事項の検討結果の発表を行い、採決すべき議題がある場合には、コアメンバーによる決議を行っていた。ACIP によってワクチン予防接種プログラムに採用されることによって、米国内における実際の臨床の場での使用が決定されていた。このため、その決議事項はワクチン製造企業による供給体制や、民間の医療保険によるワクチン適用の決定にも大きな影響を与えていた。ワクチン製造業者も ACIP に多く出席し、前臨床や臨床データ、供給体制などについて積極的に発言していた。ただし、メンバーの選出から会議の実施まですべて公開されている ACIP においては、ACIP 運営の透明性を高めるため、ワクチン製造関係者の ACIP メンバー選出の禁止や寄付行為の禁止などが定められていた。

1980 年代以降拡充されてきた米国のワクチン行政においては、CDC による感染症やワクチン接種に関連する啓発活動は手厚く行われていた。小児を対象としたワクチンの重要性や仕組みについてのパンフレットの配布や、成人を対象としたワクチンの説明のための「Vaccinate Adults!」などの作成と配布を実施し、効果をあげていると考えられた。

2) ワクチン臨床評価ガイドライン作成に向けた課題

日本ではワクチンの開発あるいは海外ワクチンの導入が遅れており、多くの先進国、あるいは一部の開発途上国と比較してさえも、いわゆる“ワクチンギャップ”が存在する。FDA でのワクチンの臨床試験の審査システムは基本的には日本と同じであり、審査システムがワクチン導入・開発の遅延の根本的な原因ではないと思われた。一方、

日本ではワクチンの有効性の評価に必要な感染症の疾病負荷 (Disease burden) の情報が不十分で医療経済的な解析があまりなされていないことから、ワクチンの導入のメリット、デメリットの評価が困難であると考えられた。今後の課題として感染症疫学、医療経済学的視点からの疾病負荷の研究体制を作る事が重要であろう。また、新規のワクチン開発に必要な大規模な臨床試験を実施できる体制、特に海外での治験を含めた体制作りが今後の新規ワクチン開発の臨床試験を評価する上で必要と思われた。

昭和 23 年の予防接種法施行以来、日本における感染症の脅威が確実に減少してきた。ワクチンは感染症の予防及び感染症に伴う疾病の克服に対する有効な手段として重要な役割を果たしてきていた。特に麻疹、風疹等のウイルス性感染症に関しては、他に効果的な薬剤がないことから、現在においても唯一の有効な予防手段である。今後も新型インフルエンザ等の新興・再興感染症を含めた感染症の脅威がなくなるとは考えにくく、ワクチンは大きな意義を持ち続けるものと考えられる。しかし一方、日本では他の多くの国で用いられている海外で開発されたワクチンが未承認で使用できない状況が続いている (ワクチンギャップと呼ばれる)。また、国内での開発状況も必ずしも活発ではなく、不活化ポリオワクチン、MMR ワクチン等は今でも実用化されていない。本研究は日本におけるワクチン開発を促進させるために、品質、有効性、安全性を評価するためのガイドラインを作成することを目的としている。ここではワクチンの有効性、安全性に関する臨床試験における評価基準、評価システムに対する課題を考察した。

1) 臨床審査システム

FDA でのワクチン承認プロセスにおける臨床試験の評価システムに関しては、基本的には日米間で大きな差異はなく (図 1)、日本におけるワクチン導入、開発の遅れは必ずしも審査システムの差によるものではないと思われた。もっとも、FDA

で生物学的製剤を扱う CBER と日本の PMDA の生物系審査部のスタッフ数等の差は歴然としており、人員面の差が審査の効率に影響を与えている可能性は否定できない。

2) 臨床評価基準に関する課題

ワクチンの多くは感染症の予防を目的としており、未然の病気を想定して健康児に接種するものであるから、治療目的の薬剤と異なり、ワクチンを接種することによるメリット、または接種しなかった時のデメリット(リスク)の正確な情報がなければワクチンの評価はできない事になる。この評価を可能にするためには、一方では感染症の disease burden(疾病負荷)の解析が必要になり、また一方ではワクチンの有効性、安全性の臨床試験の結果が必要になる。しかし、日本においては感染症の疾病負荷、疫学研究的解析が不十分であり、また医療経済学的な見地からの感染症の解析も乏しく、社会的、経済的に疾病のリスク解析がなされていない。感染症の疾病負荷の程度は気候、風土、経済力、人口、医療レベル、使用可能な薬剤、薬剤耐性菌の有無、健康保険制度によっても異なり、日本においては日本独自の情報が必要となる。これらの情報が不足は、承認申請されたワクチンの評価を困難にするだけでなく、開発するメリットを検証できずに、ワクチン開発のインセンティブを奪うことにもなる。感染症の疾病負荷、医療経済学的見地に立った研究の基盤を作ること急務である。

3) ワクチン評価システムに関する課題: ワクチン efficacy 評価法

臨床試験を必要とする新規ワクチンには少なくとも ア) 他の製剤と混合した新規混合ワクチン、イ) アジュバント等の添加により効果の増強をねらった新規ワクチン、ウ) 投与ルートの変更、用法の変更、さらに、エ) 全く新規の抗原を用いる製剤 が考えられる。この中で過去に使用され、その免疫原生とワクチンの有効性との関係がある

程度明らかなものに関しては免疫原生(抗体価)をサロゲート endpoint として利用できるのもので、有効性の把握は比較的容易である。しかし新たな抗原を用いる等の新規のワクチンに関しては抗体価が有効性を示す指標にならない可能性があり、ワクチン効果を評価する他の方法を検討しなければならない。最善の方法は、実際に感染阻止、発症阻止能を評価することであるが、目標とする感染症の流行地域で、プラセボを用いたダブルブラインド試験をかなり大規模に行う必要がある。実際、最近海外で開発された新規抗原ワクチンであるロタウイルスワクチン、パピローマウイルスワクチンの開発では2-3万人規模の臨床試験を行い、有効性の評価をしている。日本における臨床試験のコストは海外と比較してかなり高額であることが知られており、また被験者をリクルートする困難さや試験を実施できる医療機関の数から見ても、数万という臨床試験は現実的な数字ではない。また、日本では標的とする感染症自体が少ない事も考えられ、その場合は試験そのものが困難である可能性もある。その意味でも海外での臨床試験が容易に行える環境を整える必要がある。また、その際は海外ワクチンの導入時における評価にも対応できるよう、欧米、あるいはWHO の提案している基準に則した体制を構築する事が重要であろう。

4) ガイドラインの作成

ワクチンは弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、トキソイド等と様々な種類があり、用法、用量、投与ルート等も多様である。一方、対象とする感染症の特徴もそれぞれであり、ワクチン全体を網羅した統一的な臨床評価基準を作成することは不可能である。WHO、FDA、EMEA にあるような、一般的なガイドラインと併に、ワクチンの形態毎、あるいは感染症毎等のガイドラインが必要となると思われる。また、ガイドラインは社会の状況、科学の進歩等から必要に応じて更新する事を心がけるべきであろう。

Stages of Vaccine Review and Regulation

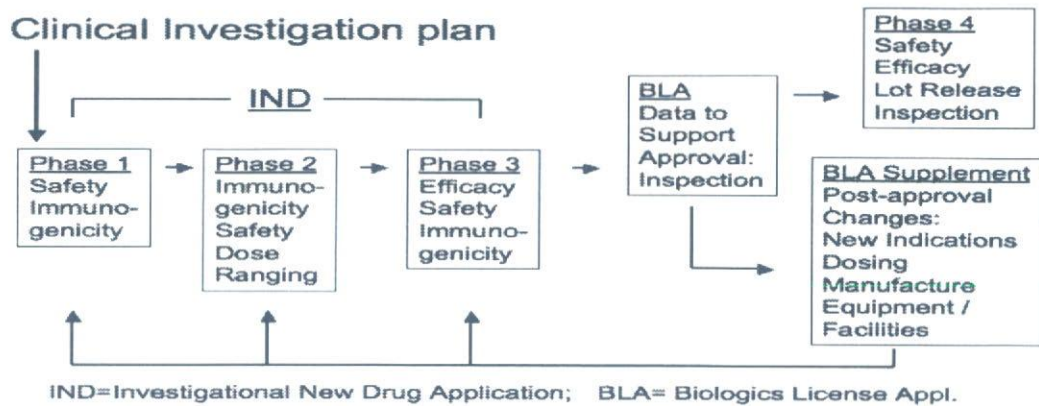


図1.

E. 結論

ワクチン開発研究の発展と社会への受容の実現のためには、行政的なガイドラインなどのインフラ整備が急務であると実感した。

また、日本ではワクチンの有効性、安全性の評価に必要な感染症の疾病負荷(Disease burden)や医療経済的な解析が不十分であること、また、大規模な臨床試験を実施できる基盤がないことなどが今後のワクチン開発における臨床試験による有効性、安全性の評価を困難にする可能性があると考えられた。これらの体制を、欧米、WHO 等と協調出来るような形で築くことが今後の迅速なワクチン開発に必要不可欠と考えられた。次年度以降、欧州の規制の状況、欧米の再生医療開発の状況をさらに調査する予定である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

川上 浩司. バイオテロリズムと医薬品審査・許認可行政. 第2回医学・バイオディフェンス研究とバイオテロリズムワークショップ 講演, 2007年12月19日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

米国における研究開発などの状況 (NIH, CDC, ACIP)

分担研究者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

米国における感染症対策、ワクチン行政において、とくに現地での調査から NIH、CDC、ACIP の状況について研究した。米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services; DHHS) は、ワクチンの研究開発の推進、臨床試験の許認可と製造販売の承認、需給調整や適正使用の促進を包括的に行っている。

A. 研究目的

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成のために、米国におけるワクチンの研究開発、承認、適正使用などにおける状況を調査、研究した。

B. 研究方法

米国における感染症対策、ワクチン行政において、とくに現地での調査から NIH、CDC、ACIP の状況について研究した。

(倫理面への配慮)

本研究は、個人情報やヒト生体資料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

C-1. 全体、NIH の役割

米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services; DHHS) は、感染症による健康被害から国民を守るために、感染症動向の監視、調査と対応、ワクチンについては研究開発の推進、臨床試験の許認可と製造販売の承認、需給調整や

適正使用の促進を包括的に行っている (図 1)。まず、ワクチンの基礎研究、臨床試験に入る前段階までは、米国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) が、米国内の大学等研究機関に対して研究費 (グラント) の配分、助成を行っている。NIH の所属施設のうち、とくに米国国立アレルギー・感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases; NIAID) は、エイズを含む各種の感染症ワクチンの研究開発のためのいくつかのプログラムを有しており、活発な研究が行われている。また、米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration; FDA) が規制当局として行う製造施設の査察を専門家として支援する業務や、米国疾病予防管理センター (Center for Diseases Control and Prevention; CDC) との連携も行っている。

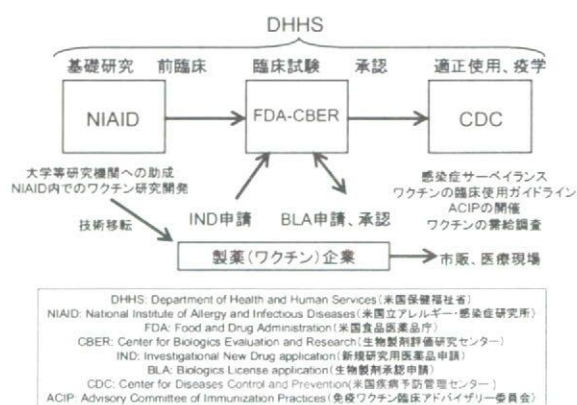


図1 米国における感染症対策、ワクチン行政の概観

C-2. CDC の役割と ACIP

CDC は、米国内の感染症情報、感染症疫学を調査し、適切な予防、診断、治療を行っていくための様々なアクティビティを有している。また、NIH との連携のもと、National Immunization Program によってワクチンの使用に関する様々な支援も行っている。CDC は、DHHS 長官からの諮問委員会として国家ワクチンアドバイザー委員会 (National Vaccine Advisory Committee; NVAC) を組織しており、ワクチンの使用に関する様々な専門家の意見も政策に反映している。例えば、NVAC を中心に、ワクチンの臨床使用に関する情報システムを構築し、そこから得られたデータを行政施策に反映させるための取り組みを行っている。

FDA-CBER による臨床試験の審査と承認後、市販されたワクチンの適正使用に関しては、CDC の主催する免疫ワクチン臨床アドバイザー委員会 (Advisory Committee of Immunization Practices; ACIP) の果たす役割は大きい。ACIP は、通常年 3 回開催される。その参加者は、会議において採択の議決権を持つコアメンバー (voting member)、関連する政府機関の代表者、各種関連団体の代表者、一般参加者から構成されている。コアメンバーは公募されるが、最終的には連邦政府の DHHS 長官による任命となる。一般参加者は、事前に CDC ホームページより申し込むことで、米国民だけでなく、海外からも参加できるようになっている。ACIP においては、必要に応じて検討課題に関わるワーキンググループが組織され、そこでワクチン使用に関する各種の調査や評価が行われる。会議では、ワーキンググループから各討議事項の検討結果の発表を行い、採決すべき議題がある場合には、コアメンバーによる決議を行う。ACIP によってワクチン予防接種プログラムに採用されることによって、米国内における実際の臨床の場での使用が決定されることになる。ゆえに、その決議事項はワクチン製造企業による供給体制や、民間の医療保険によるワクチン適用

の決定にも大きな影響を与える。ワクチン製造業者も ACIP に多く出席し、前臨床や臨床データ、供給体制などについて積極的に発言する。ただし、メンバーの選出から会議の実施まですべて公開されている ACIP においては、ACIP 運営の透明性を高めるため、ワクチン製造関係者の ACIP メンバー選出の禁止や寄付行為の禁止などが定められている。

1980 年代以降拡充されてきた米国のワクチン行政においては、CDC による感染症やワクチン接種に関連する啓発活動は手厚く行われている。小児を対象としたワクチンの重要性や仕組みについてのパンフレットの配布や、成人を対象としたワクチンの説明のための「Vaccinate Adults!」などの作成と配布を実施し、効果をあげている。

E. 結論

本邦における再生医療の発展と社会への受容の実現のためには、行政的なガイドラインなどのインフラ整備が急務であることがわかった。次年度以降、欧州の規制の状況、欧米の再生医療開発の状況をさらに調査する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

川上 浩司. バイオテロリズムと医薬品審査・許認可行政. 第 2 回医学・バイオディフェンス研究とバイオテロリズムワークショップ 講演, 2007 年 12 月 19 日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ワクチン臨床評価ガイドライン作成に向けた課題 評価基準と評価システムの課題

分担研究者：駒瀬勝啓 国立感染症研究所ウイルス第3部第2室

研究要旨

日本ではワクチンの開発あるいは海外ワクチンの導入が遅れており、多くの先進国、あるいは一部の開発途上国と比較してさえも、いわゆる“ワクチンギャップ”が存在する。FDAでのワクチンの臨床試験の審査システムは基本的には日本と同じであり、審査システムがワクチン導入・開発の遅延の根本的な原因ではないと思われた。一方、日本ではワクチンの有効性の評価に必要な感染症の疾病負荷 (Disease burden) の情報が不十分で医療経済的な解析があまりなされていないことから、ワクチンの導入のメリット、デメリットの評価が困難であると考えられた。今後の課題として感染症疫学、医療経済学的視点からの疾病負荷の研究体制を作る事が重要であろう。また、新規のワクチン開発に必要な大規模な臨床試験を実施できる体制、特に海外での治験を含めた体制作りが今後の新規ワクチン開発の臨床試験を評価する上で必要と思われた。

A. 研究目的

昭和23年の予防接種法施行以来、日本における感染症の脅威が確実に減少してきた。ワクチンは感染症の予防及び感染症に伴う疾病の克服に対する有効な手段として重要な役割を果たしてきていた。特に麻疹、風疹等のウイルス性感染症に関しては、他に効果的な薬剤がないことから、現在においても唯一の有効な予防手段である。今後も新型インフルエンザ等の新興・再興感染症を含めた感染症の脅威がなくなるとは考えにくく、ワクチンは大きな意義を持ち続けるものと考えられる。しかし一方、日本では他の多くの国で用いられている海外で開発されたワクチンが未承認で使用できない状況が続いている (ワクチンギャップと呼ばれる)。また、国内での開発状況も必ずしも活発ではなく、不活化ポリオワクチン、MMR ワクチン等は今でも実用化されていない。本研究は日本におけるワクチン開発を促進させるために、品質、有効性、安全性を評価するためのガイドラインを作成するこ

とを目的としている。ここではワクチンの有効性、安全性に関する臨床試験における評価基準、評価システムに対する課題を考察した。

B. 方法

国内外のワクチン開発、特に開発の盛んな国の状況を検証するために米国のFDA, CDC, NIHを訪問し、情報を収集した。また日米のシステムの違いについて当地の専門官らと議論し、日本の状況を検証し、考察した。

C. D. 研究結果、考察

1) 臨床審査システムに関して

FDAでのワクチン承認プロセスにおける臨床試験の評価システムに関しては、基本的には日米間で大きな差異はなく(図1)、日本におけるワクチン導入、開発の遅れは必ずしも審査システムの差によるものではないと思われた。もっとも、FDAで生物学的製剤を扱うCBERと日本のPMDAの生物系