

200838028A

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 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山西 弘一

平成 21(2009)年4月

目 次

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

① ワクチンに関する臨床・非臨床評価ガイドライン案作成のための訪問調査について	2
1. 訪問調査の概要	2
1-1 訪問の目的	2
1-2 概要	2
1-2 (1) 各機関の概観	2
1-2 (2) 現状の概要	3
A. ヨーロッパのワクチンに関する医療制度	3
B. ヨーロッパにおけるワクチン開発から承認にいたるプロセス	3
C. ヨーロッパにおける Batch release	4
D. ヨーロッパにおける市販後の体制	5
E. 新型インフルエンザワクチンに関する動向	5
2. 各機関における調査内容	6
2-1 イギリス国立生物学的製剤研究所 (NIBSC)	6
2-2 イギリス医薬品・医療機器品質管理庁 (MHRA)	8
2-3 イギリス保健省 (DH)	10
2-4 欧州医薬品庁 (EMA)	12
2-5 ドイツ連邦血清・ワクチン研究所、ポール＝エールリッヒ研究所 (PEI)	13
② 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ついて	16
1) 非臨床評価ガイドライン (案) について	16
2) 臨床評価ガイドライン (案) について	16
3) アジュバントに関するガイドライン (案) について	17

【参考資料】

・ ワクチンに関する臨床・非臨床評価ガイドライン案作成のための訪問調査報告	18
・ ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン (素案)	35
・ Guidance for Industry (Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials) (英語版)	41
・ 業界向けガイダンス (世界的感染症を防御するためのワクチン開発の一般原則)(日本語版)	51

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

研究代表者 山西 弘一 独立行政法人医薬基盤研究所 研究所長

分担研究者

神谷 齊	独立行政法人国立病院機構三重病院 名誉院長	川上浩司	京都大学大学院医学研究科 教授
倉田 毅	富山県衛生研究所 所長	駒瀬勝啓	国立感染症研究所 ウイルス第3部第2室長
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	山口一成	国立感染症研究所 血液・安全性研究部長
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	宮崎義継	国立感染症研究所 生物活性物質部長
石井 健	大阪大学微生物病研究所 准教授		

研究要旨

近年、新興・再興感染症の脅威が大きな問題となっており、総合科学技術会議において新興・再興感染症を克服するための研究、すなわち、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。厚生労働省の「ワクチン産業ビジョン」においても、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、品質・有効性・安全性の確認に関し開発時に利用されるガイドラインの作成等、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。そこで、本研究では、これらの提言を踏まえ、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、その根拠となった臨床・非臨床試験の内容や審査内容、更には市販後対策の状況等を基にして、関係学会やワクチン研究開発関係者の協力を得つつ、国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所等と連携し、一般の医薬品とは異なる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の作成を行う。昨年の米国におけるワクチンの承認審査等に関する事例の調査に引き続き、欧州におけるこれらを調査すると共に、訪問調査から得た結果を基に、非臨床評価ガイドライン案、臨床評価ガイドライン案及びアジュバントに関するガイドライン案について検討し、このたび非臨床評価ガイドライン（素案）を取りまとめたので報告する。

① ワクチンに関する臨床・非臨床評価ガイドライン案作成のための訪問調査について

1. 訪問調査の概要

1-1 訪問の目的

海外で新規ワクチンの開発が進む中、本邦では海外既承認ワクチンの導入を含め、新規ワクチンの開発及び承認がなかなか進まない状況にある。いわゆるワクチン・ラグを解消する体制整備の一環として、ワクチン開発に係るガイドラインを作成することは重要である。昨年の米国調査に続き、今般、欧州におけるワクチン開発の背景、状況、システム等に係る情報を収集するため、英国薬事行政機関、欧州、規制当局をはじめとする関連機関を訪問した。

日程及び訪問先

訪問調査日程

平成20年9月7日～9月13日(機中泊を除き5泊)

訪問メンバー

- ・山西弘一(医薬基盤研究所・所長)
- ・倉田 毅(富山県衛生研究所・所長)
- ・駒瀬勝啓(国立感染症研究所・ウイルス第三部・室長)
- ・浜口 功(国立感染症研究所・血液・安全性研究部・室長)
- ・大澤智子(医薬品医療機器総合機構・生物系審査第二部・主任専門員)

訪問先

9月8日終日、イギリス国立生物学的製剤研究所(NIBSC)、対応者 Dr. Stephen Ingris(所長)他7名

9月9日午前、イギリス医薬品・医療機器品質管理庁(MHRA)、対応者 Dr. Gopalan Narayanan(生物学的製剤審査部長)他3名

9月9日午後、イギリス保健省(DH)、対応者 Dr. David Salisbury(予防接種部長)他1名

9月10日午前、欧州医薬品庁(EMA)、対応者 Dr. Nick Gate(医薬品品質部次長)他4名

9月11日終日、ドイツ連邦血清・ワクチン研究所、ポール＝エールリッヒ研究所(PEI)、対応者 Dr. Klaus Cichutek(副所長)他6名

1-2 概要

1-2(1) 各機関の概観

- イギリス国立生物学的製剤研究所(NIBSC)はイギリスの国家検定機関で、生物学的製剤のバッチリリース、WHOの標準品や参照品の製造、標準化を含む管理を行っている。ワクチン開発時にも技術的アドバイス等をする。職員数は約300名であり、うち約90名がPh-Dである。
- イギリス医薬品・医療機器品質管理庁(MHRA)はイギリス保健省の監督下におかれる独立した組織で、その所掌は医薬品、医療機器の審査、査察及び市販後の対策である。本邦における医薬品医療機器総合機構の「救済部門」を除いた機能を果たしている。職員数は約940名であり、うち約240名が審査部門に所属している。
- イギリス保健省(DH)は本邦の厚生労働省にあたる。このうち予防接種部門は予防接種のポリシーメーカーキング、ワクチンの供給確保、国民への啓発を担当する。この部門の人員は25～30名である。
- 欧州医薬品庁(EMA)はEU連合の外局組織で、人及び動物用の医薬品の審査及び安全対策を行っている。主な部門として、ヒト用医薬品の審査、ヒト用医薬品の承認後評価、動物用医薬品がある。技術系職員は約240名、加えて、ほぼ同数の事務管理職員が勤務している。
- ドイツ連邦血清・ワクチン研究所、ポール＝エールリッヒ研究所(PEI)は生物学的製剤の承認に係わる規制当局と国家検定機関の両者の機能を有している。EMAとも密接に連携している。又、血液製剤等の品質管理に関するWHO

の協力センターである。職員は約 750 名で約 250 名が Ph. D である。

1-2 (2) 現状の概要

A. ヨーロッパのワクチンに関する医療制度

イギリスでは、本邦の厚生労働省にあたるイギリス保健省 (DH) にワクチン専門部署があり、予防接種のポリシーメーカーから、接種状況の把握、国民への啓発及び宣伝活動、またワクチンメーカーとの供給契約まで行っている。ワクチンの供給に関しては、コストベネフィットの優れているワクチン製剤を選択し、メーカーと直接、期限付きの供給契約を結び、ワクチン行政にあてられる予算を効率よく執行している。たとえば、HPV ワクチンについても市販承認をうけている 2 社のうち GSK 社と 3 年の供給契約をし、ルーチン接種の準備を始めたところである。接種に使われるワクチンは DH と契約した分配、保管を担当する会社で保管され、各家庭医 (General Practitioner) に配布される。またワクチンの接種状況は家庭医からウェブ入力により、DH に集められている。このため接種者、未接種者の把握ができ、この情報をもとに、家庭医は未接種者の家庭に接種を勧める電話をかけたり手紙を送ったりしている。また施策の検討には専門のワーキンググループを作り、いろいろな分野から人材を招集する。外国からも積極的に専門家を招き、効果的にイギリスの予防接種に必要な施策を作成している。学童へのワクチン接種においては、家庭医の負担軽減も考慮し、トレーニングを受けた看護師が学校に出向き、接種を行うシステムもとっているとのことであった。ワクチンの重要性を深く認識し、責任部署の一元化を図ることにより、ポリシーメーカーの迅速性、高いワクチン接種率の維持、さらにはワクチンに費やす医療費のスリム化をうまく行っている感想を持った。

またドイツでは公的保険によりワクチン接種の

費用はカバーされているが、ワクチンの接種はすべて強制的なものではない。イギリスとは異なり、すべてのワクチンを国が買い上げることはないが、テロや新型インフルエンザに関するワクチンは特別な扱いを考慮している。

B. ヨーロッパにおけるワクチン開発から承認にいたるプロセス

B-1 臨床試験

ワクチンの開発において臨床試験は重要なプロセスである。ドイツにおいては第一相の臨床試験に 100~150 万ユーロのコストがかかる。ドイツ政府はアカデミックグループ発の有望なワクチン開発については、積極的に臨床試験をサポートするシステムをとっている。しかし、引き続き政府のサポートのもとで、第二相試験以降に進むかどうかは厳密な評価の上で決定されている。また政府が GMP 施設を提供し、莫大なワクチン開発のためのコストを軽減するシステムもあるがまだあまり稼働していない。

ワクチンの開発にあたっては初期の段階から NIBSC (イギリス) や PEI (ドイツ) が科学的なアドバイスをを行うこともあり、また、非臨床試験、臨床試験については MIRA や PEI、それに EMEA も必要に応じて科学的アドバイスをを行っている。

臨床試験実施のための審査については、ヨーロッパでは EU 各国共通のシステムを 2004 年より採用している。すなわち臨床試験の申請は各国の Competent Authority と “Leading” 倫理委員会の両方で独立に平行して行われる。両者の承認が得られない場合臨床試験を実施することはできない。共通化された最少の指示やガイドラインに沿って各国の承認までの手続きは実施されるが、承認の判断は各国の法律、法令等によるため、国によって判断が異なることがある。複数の国での臨床試験承認の困難さについては EC 内で論議されている。ドイツにおいては、PEI 内に臨床試験担当部門があり、審査の過程で、2 回、試験実施者

とのやり取りを行い、平均 73 日で審査結果を示している。この間、PEI 内の専門部門からのアドバイス積極的に受け入れている。申請件数は年々増えているが、メーカーのものは 81%、医師主導のものも 73%が承認されている。

B-2 製造販売承認

ワクチンの製造販売承認申請の審査はバイオテクノロジーを用いた等の新規製法によるワクチン製剤や、今後ヨーロッパ全体で市販される可能性が見込まれる製剤に関しては、EMA における Centralized Procedure (中央審査) がとられている。申請内容について正、副の Rapporteur (ラボレーター及びコラボレーター) で独立して意見をとりまとめ、CHMP の審査チームが最後に承認の可否の決定及び報告を行う。審査の決定は法的に 210 日と設定しており、審査の遅延に対する問題はおこっていない。本邦においては、製造販売承認申請後に、承認前検査として、主たる管理試験についてその妥当性の確認を行っているが、ヨーロッパでは申請前にメーカーと NCL で規格、Batch release に関する試験項目について協議される事もある。医薬品の審査方式としては、Centralized Procedure 以外に、予定される市場の範囲により、2 カ国以上の国間で行う Decentralized Procedure または Mutual Procedure、一国内で行う National Procedure がある。開発されたワクチン製剤の難易性、及び見込まれる市場の汎用性を考慮にいたったヨーロッパのシステムは規制当局及びメーカー側にもメリットのある手法といえる。新しいワクチンの審査については、既存のガイダンスに従ってワクチンの有効性や安全性に関する評価項目や基準値の妥当性を検討する。また審査においては多くの専門家の意見を参考にしている。その他、EU 内では用いられないが主に開発途上国で使用される製剤について Article 58 による承認がある。

B-3 GMP 査察

GMP 査察は、各国の規制当局 (National Regulatory Authority (NRA)) の査察官が行っている。NRA から EMA に委員が派遣されており、両者の間では密接に連絡が取られている。査察時の評価ポイント等を共有するなどして、NRA 間の査察内容の差を小さくしようとしてはいるが、若干の差はあるようである。通常、査察は、対象施設のある国の NRA が行い、EU の他国の NRA が査察を行うことはない。また、EU は、ヒト及び動物用医薬品の GMP 査察に関し、EU 以外の国との間で相互承認協定 (MRA: Mutual Recognition Agreement) を締結しており、さらにその拡大を図っているところである。締結国間では、査察結果の情報交換が可能とされ、製造施設がバッチごとに発行する証明書の受け入れ、輸入時に行うべき試験・検査の免除などが取り決められている。この協定により、企業も受ける査察の数が少なくて済む。現在、EU は、この協定をオーストラリア、ニュージーランド、カナダ、スイス及び本邦と結んでおり、米国とは結んでいない。なお、本邦との協定では、原薬、生物学的製剤、免疫学的医薬品、無菌医薬品などは対象外とされており、限定的な運用となっている。

C. ヨーロッパにおける Batch release

EU における Batch release は、欧州医薬品品質理事会 (EDQM) と公的医薬品管理研究所 (OMCL) ネットワークで行われる中央審査・検定のほかに、各国の National Control Laboratory (NCL) で個別に行われている。ただし、共通の検定基準 (OCABR) を設け OMCL 内で統一した基準での管理が行われており、ガイドラインや試験に関する手引書が作成されている。加盟国の NCL は OCABR に従って試験を行うことにより、加盟国内で通用する (合格) 証明書を発行できる。相互承認を行うにあたって、各国の品質管理システムを高いレベルで均一化するために各試験機関の認証資格として

2003年より ISO/IEC17025 を相互承認規格として
いる。またすべての国の国家検定においては、試
験と書類（製造工程の要約及び自家試験記録
（Summary Lot Protocol））の審査を実施している。

NIBSC は、イギリスの NCL として、提出される
全ロットについて OCABR に従って Batch release
を行っている。NIBSC の DPT ワクチンの担当者によ
ると、総勢 6 名で試験と書類審査を行っており、
1 冊の書類審査を平均半日で行うとのことであ
った。また検定を行ったサンプルについては、一定
量を一定期間保管し、必要に応じて再度試験及び
解析を行うことができるシステムになっている。

D. ヨーロッパにおける市販後の体制

ヨーロッパ各国からワクチンの副反応に関する
情報は、EMA における pharmacovigilance 活動に
おいて集計されている。訪問したイギリスでは
MHRA の VRMM がイギリス国内の集計を行い、状況
を把握している。情報を収集する手段には、ワク
チンメーカーからの報告と、イエローカードシ
ステムとよばれる副作用報告制度があり、後者では、
臨床医、薬剤師、患者、介護者、看護師等から情
報が寄せられる。ドイツでは PEI の
pharmacovigilance 部門が全国の臨床医及びワク
チンメーカーからの情報をオンラインで収集して
いる。メーカーからのものがほとんどで、現在全
体の 10~15% の臨床医からも情報を得られ始めた。
これらの情報は各国から EMA に集められ互いに
把握できる状態になっている。また一部の集計デ
ータ及びサマリーはインターネット上で公開され
ている。例えば HPV（ヒトパピローマウイルス）
ワクチンについて、ドイツ国内においては 2008
年 9 月上旬現在で 265 例の報告がなされているこ
とが紹介された。本邦では、メーカーからの情報
は総合機構に、また臨床医からの情報は厚生労働
省に報告されており、情報の整理が必要であろう。
ワクチンの製造販売後の安全対策の観点からも、
本邦におけるより進んだ pharmacovigilance の確

立が望まれる。

E. 新型インフルエンザワクチンに関する動向

新型インフルエンザに関するワクチンは EMA
の CHMP のワクチンワーキングパーティー（VWP）
で Centralized Procedure として製造販売の承認
審査が行われる。パンデミックワクチンは限られ
た期間に素早く供給されるべきであるにもかかわらず、
ターゲットとなるウイルス株が未定のため、
モックアップワクチンであらかじめ限られた数の
臨床試験で製造販売承認審査をしておき、実際の
パンデミック用株でワクチンの製造販売承認が申
請された場合には、core dossier approach とい
われる審査によって、迅速に承認される事にな
っている（最短 3 日）。一方、プレパンデミックワ
クチンはモックアップワクチンと同様のコンセプト
で臨床試験をより大規模に行ったもので、
Centralized Procedure において決められたプロ
セスで承認を行っている。なおパンデミック及び
プレパンデミックワクチンに関するガイドライン
がすでに EMA から発出されている。EMA で承認
を取得しているパンデミックワクチン（現在はモ
ックアップワクチン）としては、Daronrix、
Focetria、Pandemrix があり、プレパンデミック
ワクチンとしては Pre-Pandemrix がある。EMA の
承認に基づき、各国の責任で供給体制及び供給契
約をメーカーとの間で確立することになっている。

イギリスでは、現在、プレパンデミックワクチ
ンの供給契約を止めている。コストが莫大である
ことから、コストベネフィットを考慮し、抗ウイル
ス剤での対応を重視しつつ、他国の動向を注視
している。これまでに英国ではわずかなストック
パイルを行っているが、プレパンデミックワクチ
ンの接種は考慮していない。

ドイツは、パンデミック時に流行する株が H5N1
とは限らないことから、H5N1 ワクチンの備蓄の計
画を止めた。いかに迅速に流行株の情報をつかみ、
確保するかを重視しており、わずかなストックパ

イルを行っているのみである。

2. 各機関における調査内容

2-1 イギリス国立生物学的製剤研究所 (NIBSC)

A. 組織概要

2000万ポンドが年間の運営資金で、60%が政府から、40%が検定費、標準品手数料、研究助成金から得ている。職員は300名で、うち90名がPhD。来年には米国のCDCにあたる考えられるHPA (Health Protection Agency)と統合される。

B. 業務内容

National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)の主な業務は、国家検定、標準品の整備、研究である。また、European Medicines Agency (EMA)における医薬品の承認に係わる業務では、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)、或いはBiologics Working Partyのメンバーとして(EMA及びMHRAの項参照)、The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)における医薬品の承認に関わる業務では、専門家による委員会(Biologicals and Vaccines, MHRAの項参照)のメンバーとしてそれぞれ参加し、貢献している。

欧州では、生物学的製剤は、発売前に欧州連合(EU)の管轄する公的医薬品管理研究所(Official Medicines Control Laboratory; OMCL)に提出することが義務づけられているが、NIBSCも、OMCLの一施設として、生物学的製剤のバッチリリースを担当している。バッチリリースは、共通の検定基準(Official Control Authority Batch Release; OCABR)に従い、申請ロットについての国家検定については国内向けのワクチンのバッチリリースを行っている。バッチリリースはすべて

のバッチに対して試験(testing)及び書類審査(protocol evaluation)により行われている。検定を行ったサンプルについては、一定量を一定期間保管することとなっており、流通における保管状態に不備があった場合、患者に副作用が発生した場合など、問題が発生した際には、既にEU市場で発売されている製品についても、必要に応じて再度試験及び解析を行うことができるようになっている。またNIBSCは、生物学的製剤の開発にあたり、開発初期の段階から製造業者に科学的助言を行っている。規制当局による承認審査開始前から、規格、試験方法、検定項目等について検討しており、このような助言は、特に、小さい製造業者におけるワクチン開発に有用と考えられる。

NIBSCは、欧州医薬品品質理事会(European Directorate for the Quality of Medicines; EDQM)による欧州薬局方の改訂や標準品及び試験法の標準化等において、中心的な役割を担っている。生物学的製剤の品質を保証するため、WHOによる試験法や標準品の国際的標準化が行われており、世界の様々な地域で一定の水準で生物学的製剤が管理される基礎となっているが、NIBSCは、WHO基幹研究所としてこれら国際基準や標準品及びガイダンスの作製及び配布に多大に貢献しており、その95%以上の策定に寄与している。これら国際基準や標準品をもとに、各国及び各製造業者は、国内基準や二次標準品(国家標準品や自家標準品)の整備などを行い、実際の生物学的製剤の管理が可能となっている。今回の調査においては、標準品の作成現場を見学する機会を得たが、レベル3の病原体までも標準品として作製されており、充填工程、凍結乾燥工程の管理を含め、厳格な品質管理システムが構築されていた。

研究に関しては、新しい品質評価法のための試験法の開発や検定で問題のあった製剤の解析が精力的に行われており、NIBSCにおいて開発された多くの試験法が欧州薬局方に収載されている。また新規ワクチン(HPV、C. diff.、Rotavirus、肺

炎球菌、髄膜炎菌 B、新型インフルエンザウイルス)に関する研究、その他の重要なワクチン(ポリオ、HIV、結核、マラリア)に関する研究、vCJDの診断用の標準品開発、その他細胞治療や遺伝子治療に関する研究など幅広く行われている。近年、Stem Cell Bankの事業が開始され、GMPに基づく細胞の品質管理が行われている。NIBSCは、生物学的製剤の開発にあたり、開発初期の段階から製造業者に科学的助言を行っている。規制当局による承認審査開始前から、規格、試験方法、検定項目等について検討しており、このような助言は、特に、小さい製造業者におけるワクチン開発に有用と考えられる。

C. Topics

コンビネーションワクチン

コンビネーションワクチンにおいて、予期せぬ毒性の増加、反応性増強、有効性の変化が認められることがある。DTaP+IPV+Hib ワクチンの国家検定において 30~40%のロットで不合格の判定となっており、大きな問題となっている。

TGN1412 モノクローナル抗体

2006年に上記抗体の第I相臨床試験が行われ、重篤な副反応が見られた。このメカニズム解析を行い、人体でサイトカインストームが起きていることを突き止めた。このことはヒトに投与する前の安全性試験では予見できないことであった。今回のことを今後の臨床試験の実施において重要な教訓にしていくとのことである。

新型インフルエンザワクチン

パンデミックワクチンの開発を行っている。H5N1ウイルスの場合、HA 遺伝子の病原性に関連する部分を改変したプラスミドと生産効率の良いウイルスのバックボーンプラスミドから Reverse genetics 法で安全性の高い H5N1 ウイルスを作成している。H5 以外にパンデミックを起こしうる H7、

H9、H2 の開発も始めている。

UK Stem Cell Bank

厳密な品質管理のもとで、アダルト及び胎児の幹細胞及びES細胞の増殖、保存、配布を行っている。品質の管理がGMPグレードで行われている。幹細胞研究の推進を目的とし、イギリスのみならず海外への配布が可能である。細胞保存管理施設を見学した。

D. 質疑・応答

Q:生物学的製剤の開発及び規制当局に対する協力を行っているか?

A:メーカーとは開発の初期の段階から、科学的なアドバイスを行うことがある。特に小さいメーカーにおけるワクチン開発には有効である。このことにより、NIBSCも新しいワクチンについての知識を得ることができる。なお科学的アドバイスは規制に関することは全く含まれない。またメーカーとの協力においてはバランスをとりながら行っている。一方規制当局に対して、科学的アドバイスを必要に応じて行っている。

Q:WHOとの協力関係はどのように行なっているか?

A:NIBSCの大きな使命として、生物学的製剤の規制に関して、科学面で国際的コンセンサスの形成を支援することとなっている。これに関連して、WHOの標準品の多くをNIBSCで作製し、世界中に配布している。WHOの専門家会議(ECBS)の指示のもと、毎年どのような標準品を作成するかプロジェクトをくみ、さらなる充実を図っている。

Q:パッチリリースは、どのように行われているか?

A:パッチリリースはすべてテストとプロトコール評価で行われている。例えばDPTワクチンの場合6名のチームでテストとプロトコールの評価が行

われる。プロトコルの評価には2名がかかわり、プロトコル1通につき半日を要する。プロトコルの評価ができるようになるには一定のトレーニングが必要となる。

Q: コンビネーションワクチンにおいて多くの試験不合格がでていますが問題は何か?

A: DTaP+IPV+Hib ワクチンにおいて、ジフテリア毒素の力価が予想以上に低下する一方、破傷風毒素の力価が逆に増強するなどの現象が見られる。コンビネーションワクチンにおける予期せぬ毒性の増加、反応性増強、効果の修飾のためと思われる。

Q: イギリスにおいてH5N1ワクチンの備蓄を行っているか?

A: H5N1 ワクチンに関しては2つのメーカーにおいて、非常に小さいスケールでストックを行っている。

Q: プレパンドミックワクチンの承認状況はどうなっているか?

A: GSKのプレパンドミックワクチンは既にヨーロッパにおける製造販売承認を取得している。

Q: パンデミックの際のパンデミックワクチンに関するパッチリリースはどうするのか?

A: EDQM-OMCL ネットワークでパンデミックワクチンガイドラインが出されている。またWHOからもパンデミックワクチンガイドラインが出されている。

2-2 イギリス医薬品・医療機器品質管理庁 (MHRA)

A. 組織概要

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) は、医薬品及び医療機

器の審査、査察、市販後業務を所掌とする英国政府機関である。2003年に、Medicines Control Agency (MCA) と Medical Devices Agency (MDA) を統合して設立され、英国における医薬品及び医療機器の有効性及び安全性について責任を負う機関である。就業者数はおよそ940名、うち、審査部門は240名程度で、医師およそ40名、薬剤師50~60名、毒物学者9名、統計学者5名、その他の補助スタッフで構成されている。医薬品の審査は、医師、薬剤師、毒物学者、統計学者によるチームで対応している。

B. 業務内容

B-1 欧州における医薬品の審査

欧州における医薬品の審査は、国ごとの承認に係る審査と欧州の加盟国全域における承認に係る審査(中央審査)に大別される。前者はMHRAが、後者はEuropean Medicines Agency (EMA) がそれぞれ対応することとなるが、いずれにおいても同じ審査員が審査にあたることから(後述)、実質的な審査の基準は同じである。ただし、当該製剤の特性や周辺事情、欧州における特許取得状況等により、審査様式による有利不利の違いは生ずるようである。なお、どちらの様式により承認を取得するかについては、原則、企業の意向によるが、パンデミックインフルエンザワクチンなど欧州全域の人々の健康に関わる医薬品、昨今承認されたHPVワクチンなどの組換え製剤、希少疾病用医薬品など、中央審査とすることが定められているものもある。

B-2 ワクチンの審査

ワクチンの審査は、MHRAの生物学的製剤/バイオ技術ユニットが取り扱い、品質、非臨床及び臨床の観点から審査を行っている。当該ユニットは品質担当者11名、臨床担当者5名に非臨床担当者と補助スタッフで構成され、ワクチン、組換え製剤、血漿製剤等を併せて取り扱っている。ユニッ

ト内にワクチン専従のチームは特にないが、ワクチンの臨床評価は、主に1人の審査員が担当している。MHRAには、審査部門とは独立して、大学関係者、NIBSCのメンバー等、生物薬品及びワクチンの専門家からなる委員会(Commission on Human MedicinesのExpert Advisory Groupの一つ、“Biologicals and Vaccines”)が組織されており、審査はその意見も踏まえて進められる。この委員会は月1回の割合で開催されており、主に品質面、臨床面の問題について検討している。なお、Commission on Human Medicinesは、やはり月1回の割合で会合を開き、中央審査中の化成品新薬、生物薬品、市販後の監視、統計学的な課題等について検討している。

EMAで審査されている製剤に係る申請資料は、英国からもアクセス可能である。中央審査では、ラポーター及びコラポーターが中心となって審査が進められるが、MHRAは、ラポーターあるいはコラポーターでない場合においても、中央審査により審査されている製剤について検討している。中央審査においては、ラポーターあるいはコラポーター以外から提示される検討事項に対しても、必要に応じて検討される仕組みとなっている。生物薬品の場合では、まず、EMAのCommittee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)の作業部会の一つであるBiologics Working Partyにおいて検討される。この作業部会は月1度の割合で3日間の会合を開き、中央審査で取り扱っている品目のうち、関連する全ての承認申請、助言につき検討しており、MHRAからもメンバーが参加している。

MHRAでは科学的助言も行っているが、これについては、審査担当者と企業との会合により実施され、専門家による委員会は特にこれに関与しない。科学的助言については、MHRA、EMAともに行うが、EMAによるものは欧州の関連全域に対し共通する助言として執り行われる。いずれの助言についても義務扱いではないので、助言を単なる助言と

して取り扱う企業もあれば、審査におけるいわば「保険」として取り扱う企業もある。申請前にも、試験の評価方法、論点の確認等を中心とした助言が実施されるが、申請資料の詳細な内容確認まで含めて実施される米国Food and Drug Administration(FDA)による申請前相談とはかなり内容が異なるとのことであった。

新規ワクチンの臨床評価に係るガイドラインがEMAより発出されており、その作成時には、MHRAもVaccine Working Party(VWP)のメンバーとして貢献した。英国独自で運用されるガイドラインは特に作成されておらず、また、今後作成される予定もない。なお、臨床試験に係る助言等については、ワクチンに限らず、審査部門内の臨床試験ユニットが対応している。

ワクチンの審査において、遺伝的要因による副反応の違いについては、十分考慮すべきと考えている。人種差、栄養状態、ワクチン投与歴も、副反応に大きく影響する要因である。欧州外で実施された臨床試験成績に基づき承認申請を行う場合には、その試験成績が欧州における申請資料として適切であることを十分説明する必要がある。EMA作成のガイドラインにおける「新規」の意味するところについては、抗原として全く新規なものを対象と考えており、既存の抗原による新たなワクチンは含めないと考えている。即ち、既存の抗原による新たなワクチンを開発するような場合には、ガイドラインに示されているような大規模な試験を求める必要はないと考えている。

製造方法の変更等については、国ごとの承認、欧州加盟全域における承認、相互承認など、承認の様式が様々であることから、変更申請に係る手続も複雑となっている。混合ワクチンの場合には、更に複雑となる場合がある。英国では、かつて、変更のために、およそ2年間、当該ワクチンの乳幼児への接種が見送られたこともあった。

検定で実施される試験項目について、審査の過程で、MHRAとNIBSCの間で、議論されることは通

常ない。前出の生物薬品及びワクチンの専門家委員会には NIBSC のメンバーも参加しており、そこでの意見は反映されることになる。多くの場合、企業は、申請前に、設定する規格及び試験方法の妥当性について NIBSC に意見を求めている。規格値は、ガイドライン、製造実績、NIBSC における検討等を併せて考慮し、設定される。

B-3 化成品新薬の審査

化成品新薬の審査については、審査部門内に、取り扱う薬効分類により Product Lifecycle Assessment Team (PLAT) が 6 ユニット組織されており、それぞれで対応している。各ユニットは、化学専門家を含む 18~20 名程度で構成され、評価の初期段階から市販後の管理まで、安全性評価を除き、一貫して取り扱っている。

安全性評価等を含む市販後の監視は、Vigilance and Risk Management of Medicines (VRMM) の所掌である。医師、薬剤師、科学者で構成されており、寄せられた情報を基に、科学的観点から問題を検討している。英国では、有害事象の報告について「イエローカード」というシステムが構築されており、副作用が疑われる事象について、医療機関のみならず患者からも MHRA に直接報告されている。報告する手段として、インターネット、郵送、電話から選択することができる。なお、有害事象の報告は、製造者からも直ちに報告される仕組みとなっている。これらの報告内容については、原則、欧州で共有されるとのことであった。

C. Topics

MHRA では、査察も行っている。欧州においては、それぞれの規制当局で実施された査察結果については相互に受け入れることとなっている。また、査察の対象は国内に限られており、欧州内の他国の査察は認められていない。欧州における査察件数としては、英国、オランダ、ドイツによるものが抜き出て多くなっている。欧州では、FDA によ

る査察結果は受け入れていない。これは、米国の査察が書面調査を主としているのに対し、欧州では実地調査を主としていること、査察における基準、ガイドライン、法律が異なること等によることが多い。なお、欧州の血液製剤用血清のほとんどは米国より輸入されているが、FDA で認可されている血液収集センターのうち、平均して 20% が欧州では不認可となっている。

2-3 イギリス保健省 (DH)

A. 組織概要

Department of Health (DH) の免疫部門には、免疫専従の職員が 25~30 名おり、国内の予防接種プログラムについて責任を負っている。国民の健康保護を目的として支援・提言を与える英国独立行政機関である Health Protection Agency (健康保護局) とは異なる機関である。DH は、規制には関与せず、また、MHRA で取り扱われている営利に係る機密事項についても関知しない。ただし、MHRA とは連携を図っており、また、ポリシーは共有している。米国では、National Vaccine Program Office と Centers for Disease Control and Prevention (CDC) とは全く独立した機関であり、CDC は The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) に情報提供しているが、英国では、DH は健康保護局ではなく、国の諮問委員会 (JCVI、後述) に情報提供している。DH では、健康保護局から科学的技術的支援を得て政策展開を図っている。

B. 業務内容

免疫部門内には、予算、渉外など行政的業務に従事するグループ、科学技術的業務に従事するグループ、ウェブサイトや、広告、保護者対象又は専門家対象の配布物など情報伝達に関連する業務に従事するグループなど、複数のグループがあり、相互に協力している。

英国では、個人の接種情報については、医師が接種した旨をキーボードに打ち込むだけで、直ちにDHで状況を把握できる仕組みとなっている。したがって、情報は日々更新され、DHでは、通常、毎週予防接種に係る国内データを更新している。これらの管理は、情報科学チームが担当している。

供給に従事するグループでは、National Health Service (NHS) の Purchasing and Supply Agency (PASA) に代わって、ワクチン供給のための契約を執り行っている。需要を予測し、ワクチン製造者との契約を結ぶ。製造者と会合を持つが、その目的は科学的情報や新規ワクチンに関する情報等を得ることであり、値段や、契約上の交渉については関与しない。したがって、契約のプロセスに係るこれらの諸事情に妥協することなく作業を進めることができる。グループでは、何が必要であるか、またその量、時期等を詳細にPASAに伝達し、具体的な製造者との交渉はPASAが行う。最終的な決断は、グループで行っている。なお、契約は、通常、2年間であり、契約期間が切れる前から、次の契約内容について、値段、製造者からの供給体制、供給量、前回契約時からの改善点等を併せて考慮し検討している。通常は、供給確保のためにも、複数の企業と契約を結んでいる。また、英国政府は、欧州での取り決めに従い、英国内のワクチン製造者から優先的に政府調達ワクチンを購入することを禁止している。予防接種に係る予算は、需要やその時点で実施されているキャンペーンにより決定され、現行、成人及び高齢者も接種対象となるインフルエンザワクチンを除き年間約3億ポンドであるが、来年度はさらにHPVワクチンの定期接種が導入されることから増額される予定である。なお、この予算には、ワクチン購入資金のほか、接種普及に係る国民への情報提供(TVでの広告や、配布物など)の予算なども含まれている。なお、ワクチン製造者によるワクチンの広告は許可されていない。なお、英国においては、ワクチンの定期接種にかかる費用は、すべて政府

が負担している。ワクチンの輸入、保管、低温流通体系による納品まで、一切を製造者が請け負っており、医師は、毎週、あるいは隔週など、希望するスケジュールで、インターネット、ファックス、電話などで発注したワクチンを受け取ることができる仕組みが整備されている。政府は、製造者の保管・供給の業績達成度に厳しい基準を設けており、その基準を99.9%以上満たすことを求めている。これらを厳格に管理することにより、不具合のあるバッチや安全性に係る情報等に即座に対応することができる。政府は、どのワクチンがどこに供給されているかを詳細に把握している。世界でもこのようなシステムを整備している国家は、英国の他はない。たとえば、米国では、通年型インフルエンザワクチン接種率を正確に把握するのに最低9カ月間は要しているが、英国では、即日に情報が得られ、シーズン中であれば、政府は、週ごとに正確な接種者数、接種率を把握している。なお、英国では、政府がワクチン接種者のみならず、未接種者も特定できるしくみとなっており、未接種者には医師から接種が勧告されるが、いずれのワクチンも強制接種ではない。

C. Topics

英国における、米国のACIPに相当する委員会は、Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) である。米国には、他に、Red Book Committee など、別の専門家による委員会があり、いずれもそれぞれで勧告等を行っているが、英国では助言を行う唯一の委員会であり、イングランドの他、スコットランド、ウェールズ、北アイルランドも参加している。スコットランド、ウェールズ、北アイルランドの健康局では、いずれもワクチンに係る職員数が英国の半数あるいはきわめて少人数であることから、予算をたてる際など、英国で検討された結果が取り入れられている。DHは、当該委員会の運営について責任を負っている。委員会のメンバーは、DHから独立した18

名の専門家（プライマリー・ケア、看護師、公衆衛生当局関係者、ウイルス学者、免疫学者など）により構成されており、公募によって選ばれている。委員会には政府に対し公正な立場から助言することが求められるため、メンバーの製薬企業との関連については考慮の対象となっている。たとえば、製薬企業とワクチンとは異なる分野での共同研究を行っていた場合、また、製薬企業とワクチン分野で共同研究を行っており、大学等で資金を受領した場合は、議論への参加を認めているが、製薬企業から顧問としての報酬を得ていた場合には、議論への参加は認めず、場合によっては、退室を求めることもある。なお、政府機関から企業へ転職する場合には、2年間以上をおくこととされている。委員会のメンバーは、必ずしも英国国民であることを求められていない。また、委員会には、アイルランド、フランス、ドイツ、オランダなどからオブザーバーが参加している。JCVIでは、検討事項ごとにサブグループをつくり集中的に議論を行っている。解決するとその結果をメイングループに報告し、サブグループとしての作業は終了し、解散する仕組みである。

英国では、今般、HPV ワクチンを定期接種に導入する運びとなった。欧州承認からそれほど時期を経ていないが、ガン予防は重要と考えており、早期導入を決定した。就学者が対象となっていることから、学校にて看護師が接種する予定である。3回接種のうちの1回目についてはおよそ90%、3回目でも、少なくとも80%の接種率を見込んでいる。HPV ワクチンについては、現在、欧州では二社のワクチンが承認されているが、両製剤では処方も異なり、同様とは認められないことから、英国では、コストベネフィットの観点から、一社と3年間の契約を結び、購入することを決定したところである。

2-4 欧州医薬品庁 (EMA)

A. 組織概要

European Medicines Agency (EMA) は、欧州連合の機関であり、ヒト及び動物用医薬品の評価、管理を行っている。欧州における審査には、一申請により、欧州全域での承認を得る Centralized Procedure (中央審査)、2カ国以上での承認を得る Decentralized Procedure 又は Mutual Recognition Procedure、一国内での承認を得る National Procedure があるが、中央審査を取り扱うのが EMA である。EU には、現在、27カ国が加盟している。

欧州では、米国のような IND システムはない。また、科学的助言については、主な対象は中央審査による申請であるが、国別の申請に対しても行っている。

B. 業務内容

B-1 新型インフルエンザワクチンについて

新型インフルエンザワクチンについては、欧州全域の人々の健康に関わることから、EMA において中央方式により審査が行われる。パンデミックワクチンは限られた期間に素早く供給される必要があるが、ターゲットとするウイルス株が未定のため、モックアップワクチンで予め限られた数の臨床試験により審査しておき、実際のパンデミック用株でワクチンの製造販売承認が申請された場合には、core dossier approach と呼ばれる審査方式により、最短3日と、極めて迅速なプロセスにより承認される仕組みになっている。一方、プレパンデミックワクチンについては、備蓄が可能であるが、実際のパンデミック時に有効であるかが不明であることから core dossier approach は適用されず、通常の中央審査のプロセスを経て承認される。なお、パンデミックワクチン、プレパンデミックワクチンそれぞれに関するガイドラインが既に EMA から出されている。現在、EMA で承認されているパンデミックワクチン（現在はモックアップ）は Daronrix, Focetria, Pandemrix、また、プレパンデミックワクチンは

Pre-Pandemrix である。承認については、EMA において欧州全域で一括して得ることになるが、供給については、それぞれの国が製造者と契約を結び、体制を整えることになっている。

B-2 ワクチンの開発に係るガイドライン

ワクチンの開発に係るガイドラインとしては、既に WHO から発出されているが、EMA では、DNA ワクチンやパンデミックワクチンなどの開発も念頭に、新規ワクチンの臨床評価に係るガイドラインを改訂した。その際、重要視したのは以下の項目である。

○ 薬力学試験

- ・ワクチンの免疫応答性を明らかにする免疫原性試験を含む薬力学試験
- ・接種量設定試験、初期ワクチン接種スケジュールの決定、持続感染及び追加免疫の要否に係る検討を含む免疫原性データ

○ 感染予防効果とワクチンの有効性に関する試験の設計及びその実施

- 臨床重要と考えられる免疫干渉の評価
- 承認前及び承認後の安全性及びさらなる有効性に関するデータ

また、以下のような場合には、一定の考慮が必要と考えている。

- 感染予防効果を示す試験の実施が困難な場合
→免疫原性と感染予防効果との相関性が確立されている場合(ジフテリア/百日咳など)は、特に問題ない
- 免疫原性と感染予防効果との相関性が確立されていない場合で、罹患率及び死亡率が極めて高く、希少な感染症の予防を目的としている場合

C. Topics

EMA では、FDA と共同で、新たな評価指標としてのバイオマーカーの適格性の確認プロセスについて検討し、近く、ガイダンスの発行を予定して

いる。その他、動物モデルでのチャレンジ試験などについても検討中である。なお、個々のケースに対応するためにも、科学的助言の活用を推奨している。現在のガイダンスでカバーされていない領域としては、治療用ワクチン、ウイルスベクターをベースとした遺伝子治療製剤、ガンワクチン、抗イディオタイプ抗体ワクチン(免疫原として使用されるモノクローナル抗体を含む)などである。GCP 査察は、ICH ガイドラインに則って、各国の規制当局により実施されている。EMA は、査察の調整及び査察官の訓練は行うが、EMA として査察は行っていない。

2-5 ドイツ連邦血清・ワクチン研究所、ポール＝エールリッヒ研究所 (PEI)

A. 組織概要

Paul Ehrlich Institute (PEI) は、ドイツ連邦共和国の機関であり、血清、ワクチン、血液製剤、骨髄、組織の用意、アレルゲン、遺伝子治療、体細胞治療、異種細胞治療学、遺伝学的に製造した血液成分等の生物学的製剤、ならびにその分野の研究について法的に責任を負っている。PEI は、生物学的製剤の開発への科学的助言、臨床試験の実施、承認審査、市販後の監視、並びにロットリリーステスト、ロットリリースの承認にいたるまで一貫して関わっている。なお、化成品やリコンビナント蛋白質については、Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) で取り扱われる。また、PEI はドイツ国内の他の医療に係る規制当局や EMA にも協力関係にあり、EMA の CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) にも多くの専門家を派遣している。2006 年には EMA のワクチンや molecular medicines の 50%以上の審査に参加している。研究面では製品の品質管理方法、評価方法、検定に用いる技術の確立、標準品の準備等の応用研究が基礎研究とともに行われている。一方、WHO の血液製剤の品質保証や、in vitro 診断機器のコラボレ

ートセンターとして、標準試験法の確立や技術指導、ガイドラインの作成等にも関わっている。現在スタッフは約750人でPh. Dが約250人いる。

B. 業務内容

なお、ドイツにおいて感染症のモニター、疫学研究はRobert Koch研究所で行われている。また、勧奨接種ワクチンの決定、ワクチン接種スケジュール等のワクチン実施に関する問題はThe German Standing Vaccination Committee (STIKO)で検討されている。STIKOはMinister of Healthに選ばれたウイルス学、微生物学、免疫学、感染症コントロール、小児科医等専門家、ならびに保険会社からの代表17名からなり、会議は年2回行われている。STIKOの運営はRobert Koch研究所がサポートし、ワクチン接種スケジュールの変更やその理由等は「Epidemiologisches Bulletin」を通じて発表される。なおドイツにおいては、勧奨ワクチンの接種は義務ではない。ワクチン接種等の啓蒙の責任は医師においている。STIKOに勧奨されたワクチンは健康保険によってカバーされる。な

お、健康保険への加入は国民の義務である。

B-1 欧州における医薬品の製造販売承認審査の方式

欧州における医薬品の製造販売承認審査の方式は4種類あり、主な相違点は下表のとおりである。Centralized procedure (CP)では、申請後210日でCHMPにより承認の可否が決定され、その後、各国語への翻訳を含む言語に係る作業を経た後、最終的に申請から277日後に欧州加盟国での製造販売承認が得られる仕組みである。National procedure (国内審査)に掛かる日数は210日間、Mutual recognition procedure (MRP)に掛かる日数は、国内審査に掛かる210日間に加えてさらに210日間の、合わせて420日間、Decentralized procedure (DCP)に掛かる日数は210日間(若しくはそれ以下)に翻訳に係る作業として30日間を加えた期間がそれぞれ見込まれている。

表 欧州における種々の承認販売申請の主な相違点 (PEI配布資料を参考に一部改変)

	適用可能なワクチン	国内承認の要否	承認
Centralized procedure (中央審査 ; CP)	組換え技術により製造されたワクチンは必須、新有効成分を含有する、若しくは公衆衛生の観点から極めて高い関心を持たれるワクチンは任意	否	欧州加盟全域における承認 (国別の承認はなし)
Decentralized procedure	CPに指定されたワクチン以外のワクチン	否	2-26国における国内承認
Mutual recognition procedure	CPに指定されたワクチン以外のワクチン	要	2-26国における国内承認
National procedure	CPに指定されたワクチン以外、あるいは、他のEU加盟国で既に承認または申請中のワクチン以外のワクチン	-	一国の国内承認

PEI では、生物学的製剤を中心に科学的助言、臨床試験の承認、製造販売承認、国家検定、市販後の監視、査察、研究を行っている。品質に関しては、治験薬の開発の段階からメーカーと連携し、試験方法を確立するなど、品質に係る問題の早期解決を図っている。また、政府に対して助言を行うこともある。

GMP 査察については、第 I 相試験、第 I / II 相試験または第 II 相試験時には小規模で実施し、第 III 相試験時には大規模な査察を実施している。なお、中央審査されたヒト用ワクチンの GMP 査察の半数近くは PEI で取り扱われた。

B-2 ドイツの臨床試験の承認

ドイツの臨床試験の承認については、2004 年に改正が行われ、従来よりもコスト、時間等の効率化に大きく寄与しており、その結果、実施されている臨床試験の数は増加している。現在の方法では、申請者は規制当局 (Competent Authority: PEI (ワクチン等生物学的製剤) または BfArM (その他の医薬品)) と倫理委員会に申請を提出する。倫理委員会においては、主たる倫理委員会 (Leading Ethics Committee) が承認すれば、個々の医療機関で承認を得る必要はない。また、臨床試験の承認については、規制当局と倫理委員会とで独立に審議した上で、最終的には両者で情報を交換し承認の可否が決定される。臨床試験の開始には規制当局と倫理委員会の両者の承認が必要である。また、現場での GCP 監査については、地方の規制当局が実施する。臨床試験に対する、PEI の助言は、製品の内容に関する専門家 (例えばモノクローナル抗体に対する、あるいはワクチンに関する等) と、医薬品の品質、規制における専門家 (医薬品安全性監視、生物統計、ウイルス安全性、査察等) の合同で行われる。提出された臨床試験を PEI において評価する期間は製剤の種類や治療の内容によって異なり、比較的簡単なワクチン類は 30 日、ヒトや動物由来の生物学的製剤は 60 日、体細胞へ

の遺伝子治療は 90 日とされているが、異種生物間の遺伝子治療の承認審査については期限が設けられていない。2004 年以来、製薬会社以外 (大学等) からの申請も年間 40-50 件の申請があるが、そのうちの多くは製薬会社が治療薬、資金、プロトコールをそろえて、申請者だけを大学等のアカデミアに依頼しているものである。ごくまれながら、実際に大学等からの先進的な研究に関する申請があるが、その場合は製薬メーカーでないので多くの助言を与え、臨床試験が実施出来るように援助する。サポートする内容は科学的アドバイス、薬事関係のアドバイス、品質に関するアドバイス等の多岐にわたる。臨床試験の申請が多い生物学的製剤は、モノクローナル抗体及びワクチンである。臨床試験承認の結果が国家間で異なることがあり、まだ、この点はまだ論議されているが、なお、臨床試験に係る科学的助言については、有料で行っており、製剤の分野により、助言の内容、難易度も異なるとの理由から、開発段階だけでなく、製剤の分野別に価格が設定されている。

安全性情報については、全国の臨床医及びワクチンメーカーから、オンラインで情報を収集している。臨床医からのデータを収集するために臨床医への啓蒙、教育等に取り組んでいる。集計データ及び要約はインターネットでも公開されており、国民が興味ある製剤の安全性情報に直接アクセスすることが可能な仕組みが整えられている。

Lot release においては、製造所は製造と品質管理試験に関する書類とサンプルを PEI に提出、PEI は製造と品質管理試験に関する書類の精査、ならびに Experimental testing (検定) を実施し、製造販売承認書に記載の規格に合致すれば、その結果が製造販売元へ通知され、Lot release が許される。ドイツで流通するワクチンの検定は PEI、または他の EU の加盟国で行われる。また、PEI はドイツ以外の国にむける医薬品に対する検定も行う。

C. Topics

Plasma master file (PMF), Vaccine antigen master file (VAMF)

ワクチンや血漿の Master file 化は審査の迅速化、コストの軽減、時間の節約等の面、EC 内での調和や公衆衛生面でベネフィットがある。Centralized procedure では EMEA に原薬の Master file が登録されていると、それをを用いた製剤の承認は簡単になる。PMF はすでに例があるが、VAMF はまだ動いていない。

パンデミックワクチン

パンデミックワクチンはインターパンデミック時に”mock up ワクチン”を承認しておき、その承認書を元にインフルエンザパンデミックが起こった時には、適切なウイルス株でもって製造されたパンデミックワクチンを品質管理のデータのみの審査で速やかに承認する。安全性、有効性は承認後に評価する。

Biosimilar Medical products

ワクチンのいわゆるゾロ品に関しては、ワクチンは製造方法によって有効性、安全性等の品質が異なるので、製造承認の取得には製品毎に非臨床試験、臨床試験が必要と考えられ、一般薬で言うところのゾロ品という扱いは難しいとの見解である。

②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ついて

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等を検討するに際し、現在公表されている WHO や EMEA のワクチンに関する各種ガイドラインを収集し、個々に検討を行った。

WHO のガイドラインは、その対象を全世界とし

ているため、ワクチンに関する詳細な内容に言及するというよりは、概論的な部分が多数見受けられた。一方、EMEA のガイドラインは、非臨床、臨床いずれも詳細な内容が規定されており、また、アジュバントに関するガイドラインまで詳細に規定されていた。昨年度、私達は米国を訪問調査し、米国におけるワクチンの承認審査等に関する体制や施策の状況を直接自分たちの眼で確かめ、国内でのワクチンを取り巻く環境と体制や施策の違いなどを痛感していた。このため、国内におけるワクチンの承認審査状況やその内容等について班会議で検討した結果、本研究班で作成するガイドライン案は、WHO の概論部分と EMEA の詳細な内容を併せ持つガイドライン案とすること、また、国内のワクチン産業の育成にも役立つようなガイドライン案とすることを念頭に置いて作成することを最初に取り決めた。

1) 非臨床評価ガイドライン (案) について

非臨床評価ガイドライン案を取りまとめるに際し、私達は、井上達先生が既に平成 18 年度に取りまとめられた「ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」(平成 18 年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)を参考とさせていただいた。

また、最初に述べたとおり、WHO のガイドラインをベースに、EMEA のガイドラインで取り込める部分は取り込む方針で、複数回にわたるワーキングと班会議での検討を経て別添に示した「ワクチン開発における非臨床評価ガイドライン (素案)」を取りまとめた。(参考資料に添付)

2) 臨床評価ガイドライン (案) について

臨床評価ガイドライン案の検討は、非臨床評価ガイドライン案と異なり、検討すべき課題が山積していたこともあり、年度内の取りまとめに至らなかったが、前出のワクチン承認審査勉強会での

意見等の聴取も二度行っており、次年度の夏頃の取りまとめを目標にしている。

3) アジュバントに関するガイドライン(案)について

EMEA (EU) は、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究の成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。一方、米国ではアジュバントに関するガイドラインは2008年12月現在存在しない。しかしながら、最近のアジュバントの免疫学的作用機序解明の急激な進展を背景に、米国においてもFDA内にワクチ

ンアジュバントに関するガイドライン作成のためのワーキンググループが設置され、2008年12月2日～3日には、FDAとNIAIDが合同で国内の有力な研究者、開発、審査関連の関係者を集めワークショップを開催するなど、ガイドライン作成に向けた具体的な対応策が講じられてきている。

これらの状況を踏まえ、アジュバントに関するガイドライン案の次年度内の作成に向け、欧米の担当者等とも意見交換を行いながら検討を進めていく予定である。

ワクチンに関する臨床・非臨床評価 ガイドライン案作成のための訪問調査報告

(2008年9月7日 — 9月13日)

2008年12月5日

倉田 毅

富山県衛生研究所

(厚生科学研究 山西班)

訪問者

山西弘一(独立行政法人医薬基盤研究所 理事長)

倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

駒瀬勝啓(国立感染症研究所ウイルス3部 室長)

浜口 功(国立感染症研究所

血液・安全性研究部 室長)

大澤智子(独立行政法人医薬品・医療機器総合機構

・生物系審査第2部 主任専門員)