

## 訪問先

### I. 英国

NIBSC 国立生物学的製剤研究所.

Dr. S. Ingris 他7名

MHRA 医薬品医療機器品質管理庁

Dr. G. Narayanan 他3名

DH 英国厚生省 予防接種部

Dr. D. Salisbury 他1名

EMA 欧州医薬品庁

Dr. N. Gate 他4名

### II. ドイツ

PEI 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) Dr. K. Cichurek 他6名

## — 各機関の概観 —

### I. 英国

#### 1. NIBSCの役割

##### 1) 英国の国家検定機関

① 生物製剤のバッチリリース

② WHOの標準品の整備: 参照品の製造  
及び標準化と管理

③ ワクチン開発時の技術的アドバイス

2) 職員は約300名で、うち90名がPhD、  
国の予算は60%、残り40%は検定費  
その他から

## 2. MHRAの役割

- 1) 英国厚生省の監督下の独立した組織  
所掌範囲: 医薬品、医療機器の審査、査察、  
市販後調査
- 2) 職員は940名で、240名が審査部門

## 3. 英国厚生省(DH): 予防接種部の役割

- 1) 予防接種の施策を決定する
- 2) JCVI (Joint Committee on Vaccine and Immunization) (米のACIPに類似)の開催と  
施策の推進
- 3) ワクチンの供給確保、医療機関との調整
- 4) 国民への啓発
- 5) 専任職員は25~30名

#### 4. EMEA(欧州医薬品庁):EU連合の外局組織

Established in London 1993

- 1) ヒト及び動物の医薬品の審査と安全対策
- 2) ヒト用医薬品の承認後評価
- 3) 技術系職員約240名、ほぼ同等の事務職員

## II. ドイツ

PEI(ポールエールリッヒ研究所)

- 1) 生物学的製剤の承認に係わる規制当局と  
国家検定機関の両機能を有している
- 2) EMEAとも密接に協力している
- 3) WHOの協力センター:  
血液製剤等の品質管理に関して
- 4) 職員750名で250名がPhD

## A. EUにおける予防接種制度

### 予防接種制度の概要 -1

#### I. 英国: 厚生省にワクチン部がある!

- ① 予防接種施策の決定(JCVI)
  - ② 接種状況の把握  
部のコンピューターに接種医からon timeで(web)で状況(いつ、どこで、誰に、何を接種)についての情報が入り、毎日集計されている → 対策へ
  - ③ 質のよいワクチン製剤を選択し、ワクチンメーカーとの供給契約(期限付)を結び予算を効率的に執行
  - ④ ワクチン代は全て国が負担、購入費600億円/年
  - ⑤ 接種状況の改善のために、臨床医は未接種者の家庭に電話、手紙で啓発する。学童への集中接種では、臨床医の負担軽減のため看護師を訓練して対応している
- ワクチンの重要性を深く認識し、責任部署の一元化をはかることにより、施策、意志決定の迅速性、ワクチンの高接種率の維持、さらに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。

## 予防接種制度の概要 -2

### II. ドイツ

公的保険によりワクチン接種費用は負担されている。ワクチン接種は全て各州の責任であり国として義務的なものではない。

英国とは異なり、事前に全てのワクチンを国が買い上げることはないが、パンデミックインフルエンザに関するワクチンについては、特別な扱いを考慮しているところ。

## B. EUにおけるワクチン開発から承認

## B-1. 臨床試験ーワクチン開発において 重要なプロセス

1. ドイツでは第1相試験に100万～150万ユーロ  
政府はAcademic Group発の有望なワクチン  
開発について、積極的に臨床試験を支援して  
いる。

第2相は厳密な評価

また政府がGMP施設を提供し、開発コスト軽減  
システムを用意したがあまり活用されていない。

- ワクチン開発にあたっては、初期段階から  
NIBSC、PEIが科学的助言を、非臨床、  
臨床試験においてMHRA、PEI、それに  
EMAも必要に応じ科学的助言を行っている。

## 2. 臨床試験実施審査: EU各国共通システム を採用(2004年～)

臨床試験申請承認は各国のNRAと先導的倫理  
委員会の両者で独立して行われる。各国のNRA  
は共通の指令やガイドラインをミニマム要求事項  
としているが、国により判断が異なることはおこり  
うる。→国間協議

- PEIには臨床試験担当部門ー実施者との2回  
のやりとりできめる。約73日で審査結果を出す。  
専門部からの積極的助言を受け入れて実施。
- 申請件数 メーカー81% 医師主導の73%が  
承認をうけている。

## B-2. 製造販売承認

### ●現状の承認システム

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
National Procedure	CPに指定されたワクチン、EU加盟国で既に承認あるいは申請中のワクチン以外	— 210日	一国における国内承認
Mutual Recognition Procedure	CPに指定された以外のワクチン	要 210日	2-26国における国内承認 2日間以上
De-Centralized Procedure	CPに指定された以外のワクチン	否 210日	2-26国における国内承認 2日間以上
Centralized Procedure (中央審査;CP)	組換え技術により製造されたワクチン、新有効成分含有する若しくは、公衆衛生の観点から、極めて高い関心が持たれるワクチン	否 210日	欧州加盟全域における承認 (国別の承認はなし)

- 開発されたワクチン製剤の難易性、見込まれる市場の汎用性を考慮に入れたEUのやり方は、規制当局にも、メーカーにもメリットがあると思われる。  
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い、ワクチンの有効性や安全性に関するエンドポイントや、基準値の妥当性を検討する。
- EU以外の、特に開発途上国に使用する製薬品の承認は、Article58による。

### B-3. GMP査察

実際の査察は、各国のNRAの査察官が行う。

NRA→EMEAに委員が派遣、密接な連携。

EMEAは、国間で行われる対象製剤について査察のポイントを各NRAに示し、国間での査察の質の差をなくすべて調和を図っている。査察は対象施設のある国のNRAが行い、EUの他国がすることはない。

- EUは、EU以外の国のNRA間で相互承認システム(MRA: Mutual Recognition Agreement)をとっており、その拡大をはかっている。

- 査察結果の情報をパートナー間で共有

- 企業のうける査察回数を減らす

- 輸入の際の査察、規格試験の省略MRA締結  
オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、スイス  
(但し米、日とは結んではない)

## C. EUにおけるBatch Release

## C-1. EUレベル

1) 各国のNCL

2) EDQM/ OMCL中央審査・検定

共通のガイドラインや試験手引書を用い、共通検  
定基準(OCABR)を設けOMCL内で同一の作業  
加盟国MCLは、OCABRに従って試験を行うこと  
により、加盟国内で適用する(合格)証書を発行できる。  
— 相互承認のため、品質管理システムを高レベルで  
均一化 相互承認規格: ISO/IEC17025

OCABAR: Official Control Authority Batch Release

EDQM: European Directorate for the Quality of  
Medicines

OMCL: Official Medicines Control Laboratores  
(EU Network of OMCLs: established in 1994)

## D. EUにおける市販後チェック

EMA: 欧州各国のワクチン副反応に関する情報が集計されている

D-1. 英国では、MHRAのVRMMが国内の集計を実施

①ワクチンメーカーからの情報

②臨床医が発行するイエローカード(予防接種証明書)を用いる

D-2. ドイツではPEIのpharmacovigilance部門が、全国の臨床医とワクチンメーカーからの情報をon lineで収集。メーカーからのものが大部分で10~15%が臨床医から。

D-1、D-2等のEU各国の情報がEMAに集められる。互いに把握可能。一部のデータはインターネット上で公開されている。

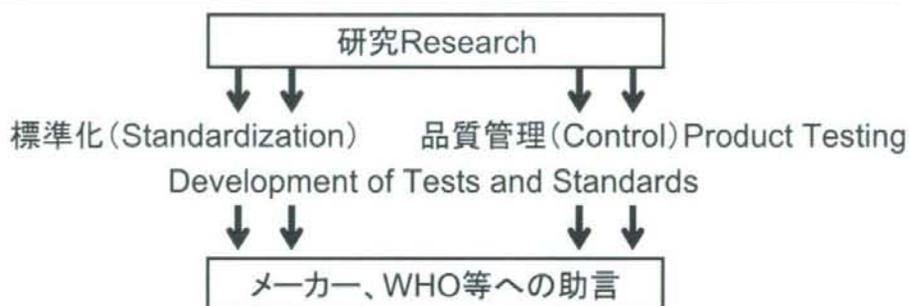
わが国では、メーカーの情報は総合機構へ } 情報の整理  
臨床医情報が厚労省に } 必要

## E. パンデミックインフルエンザワクチンの動向

1. これに関する市販承認審査は、EMEAのCHMP(Committee for Human Medicines) のワクチンワーキングパーティ(VWP)で、GeneralizesProcedureとして行われる。

- ① パンデミックの株は未定故、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く。  
現在迄、EMEA承認を受けたものにDaronrix、Forcetria、Pandemrixがある
- ② 実際おこった場合：メーカーの申請にもとづきcore dossier approach審査により迅速承認(最短3日)
- ③ プレパンデミックワクチンとしては Pre-pandemix があるが、各国の責任で供給体制、及び供給契約はメーカーとの間で確立する。
- ④ 英国はプレパンデミックワクチンの供給契約はない。費用が膨大→抗ウイルス剤での対応を重視。他国の動向を注視。このプレパンデミックワクチンの接種は全く考えていない。
- ⑤ ドイツ: H5N1プレパンデミックワクチン備蓄計画中止。理由はパンデミックはH5N1とは限らない。迅速に流行株を把握し確保することを重視。

F-1. NIBSCの機能 — 国家検定、標準品の整備、研究が大きな柱

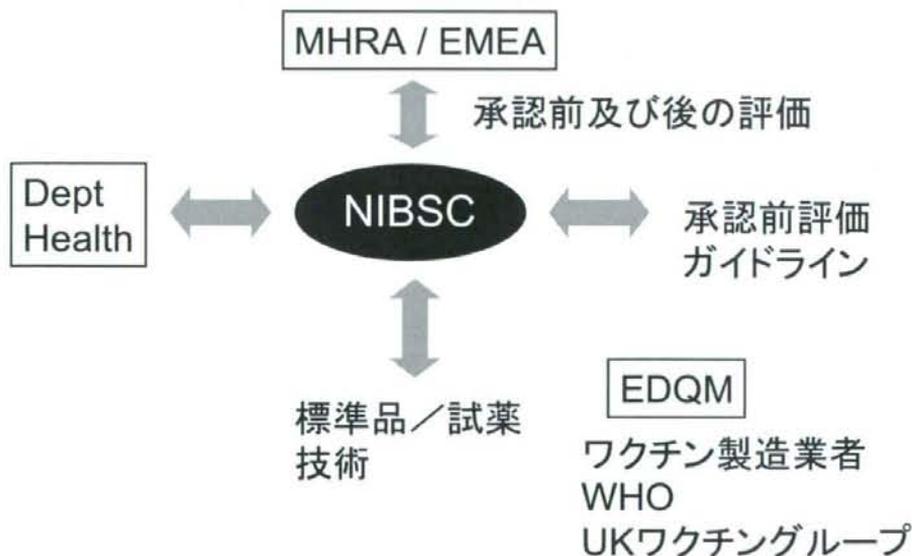


- ワクチンのバッチリリース: 全バッチにつき試験 (testing) と書類審査 (protocol evaluation) を実施
- 一方欧州規制の枠組の中で活動  
EU各国の国家検定機関(OMCL)  
— EDQM(欧州医薬品品質管理理事会)
- 各OMCL間で、試験項目に基準や差異が生じないように、共通の検定基準(OCABAR)を設けている。

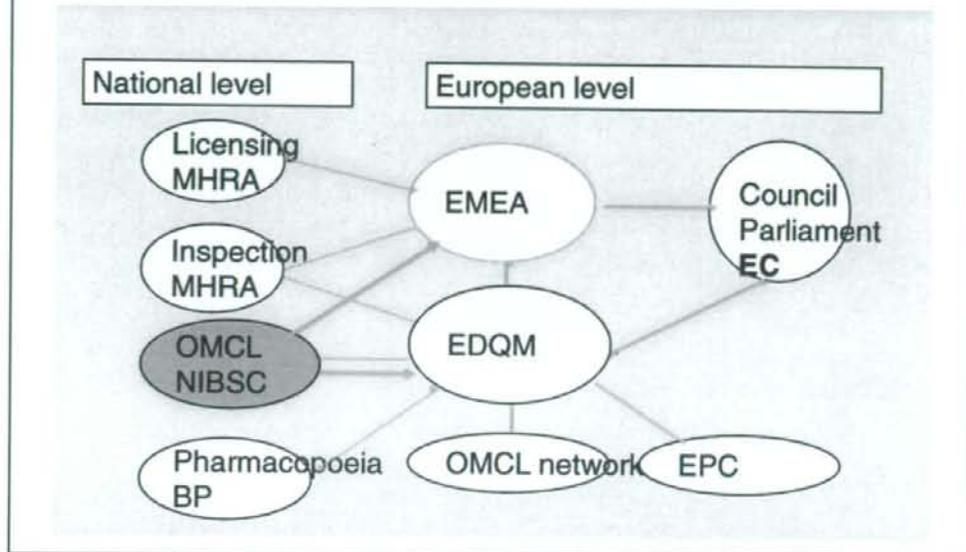
## F-2. 標準品の作成と配布

- ① ワクチン関連のWHOの国際標準品、参照品の作成と配布
  - ② 国際基準の95%以上の策定に参加している。  
各国は、このゴールドスタンダードをもとに固定基準や二次標準品（国家標準品や自家標準品）の整備  
→ 生物製剤管理に貢献。  
レベル3までの病原体関連標準品も作成  
→ 充填；凍結乾燥における厳重な品質管理システムの構築
- 〈研究〉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いる。  
NIBSCで開発された試験法の多くは→ 欧州薬局法へ収蔵等々
- 〈科学的助言〉生物製剤の開発にあたり、開発初期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、助言は小さな製造業者のワクチン開発に有用である。

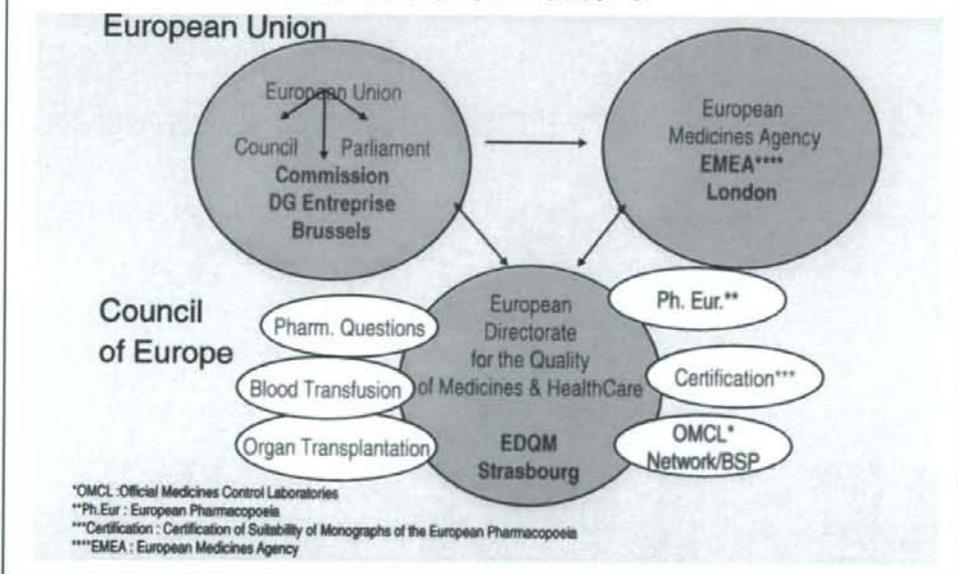
## Role of NIBSC in Vaccine Evaluation



## 国内と欧州の規制機関との関係



## 欧州医薬品規制ネットワーク — 欧州の関係責任機関



NIBSC: UK Stds and Control Institute



G. Paul-Ehrlich-Institute(PEI) in Lamgen

## PEI: ドイツ国内及びEU規制管理機構における役割

### 1. 国の規制機能上の役割

- ①科学的助言
- ②臨床試験の承認
- ③市販の承認
- ④公的な医薬品品質管理機能  
(試験及び国としてのバッチリリース)
- ⑤医薬品監視
- ⑥GMP/GCP/GLP-査察及びその支援
- ⑦研究

### 2. WHO協力センター — 血液製剤及び診断用医療用具 (in vitro)の品質保証

### 3. EMEA等への協力

## Paul-Ehrlich-Institute(PEI) in Lamgen

- 1 Batch Release  
of Sera since  
1896
- 2 Fedetral Agency  
for Sera and  
Vaccines since  
1972

1989→



## EU Medicines Agency-27 member states



# ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン（素案）

## 目次

1. 緒言
  - 1.1 背景
  - 1.2 目的
  - 1.3 適用範囲
2. 一般的な考え方
3. 安全性試験
  - 3.1 試験デザイン
  - 3.2 動物種/モデルの選択
  - 3.3 被験物質
  - 3.4 投与経路
  - 3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項
    - 3.5.1 単回投与毒性試験
    - 3.5.2 反復投与毒性試験
    - 3.5.3 生殖発生毒性試験
    - 3.5.4 遺伝毒性試験
    - 3.5.5 がん原性試験
    - 3.5.6 局所刺激性試験
    - 3.5.7 安全性薬理試験
    - 3.5.8 トキシコキネティクス
4. 薬力学試験
  - 4.1 免疫原性の評価
  - 4.2 感染防御能の評価
5. 特別な留意事項
  - 5.1 アジュバント
  - 5.2 添加剤（アジュバントを除く）
  - 5.3 混合ワクチン

## 1. 緒言

### 1.1 背景

バイオテクノロジーと免疫学の進歩により、新規ワクチンの開発が広範囲に行われるとともに既承認ワクチンに対する改良も検討されている。しかしながら、ワクチンはその多様性及び種特異性のため、安全性及び薬力学に対する一定の評価基準が存在するわけではない。そのため、新規ワクチンの安全性・薬力学的作用を明らかにするためには、現時点の科学的水準に基づき、非臨床評価の種類と内容を決定する必要がある。

ワクチンの非臨床試験は、ヒト接種後の有効性及び安全性を外挿するための手法であり、開発中のワクチンが非臨床から臨床へ移行するために重要である。

### 1.2 目的

ワクチンの非臨床試験は、製品の *in vitro* 及び *in vivo* における特性（安全性及び免疫原性の評価を含む）を明らかにすることを目的として実施され、開発中のワクチンが非臨床から臨床へ移行するために必須である。本ガイドラインは、ワクチンの非臨床試験の実施における計画立案のための一般的な原則を提供し、その原則に従うことにより、ワクチンの開発に必要な非臨床試験の質の向上を図ることを目指すものである。

非臨床評価の主な目的は、

- 1) ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
- 2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定すること
- 3) 発現した毒性が可逆的なものであるかを検討すること
- 4) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- 5) 薬力学的効果を発揮することを評価すること

である。

### 1.3 適用範囲

ワクチンは、感染因子または毒素あるいはそれらにより生成された物質に対し、特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原を含有する医薬品である。抗原には、化学的あるいは物理的手段により不活化され、適切な免疫原性を保持した微生物、免疫原性を保持したまま無毒化あるいは弱毒化された生微生物、有機体から抽出/分泌された抗原、あるいは組換え DNA 技術により産生された抗原が含まれる。また、それら抗原は、その免疫原性を増強するために、凝集化、重合化、または担体と結合させることがある。これらほとんどのワクチンは、感染前及び感染後発症予防のために開発されているが、場合によっては、感染症治療に対するワクチンとして適用されることがある。

本ガイドラインは、新規の微生物、抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン及び新規アジュバントを含むワクチンの開発について適用されるが、各製剤の特殊性により必要な試験を考慮する必要がある。

## 2. 一般的な考え方

非臨床試験はワクチンの安全性及び薬力学に関する特徴を明らかにする目的で行われる。ワクチンにはワクチン固有の全身毒性、対象疾患のワクチン接種による発症、過剰な局所反応の誘発、自己免疫または感作などの有害な免疫反応、及び場合によっては催奇形性/生殖発生毒性に加え、不純物と混入物質の毒性及び製剤中に存在する成分の相互作用による安全上の懸念が存在する。そのため、新規ワクチンについては、非臨床安全性試験を実施すべきである。また、新規アジュバント及び新規添加剤が含まれる場合には、これらの添加物質の毒性についても評価が必要である。しかしながら、既存抗原による新規混合ワクチンの場合、あるいは、臨床的に広く使用されているワクチンと組成及び薬理学的に同等などの科学的に正当な理由がある場合には、1.3の項で示した他の新規ワクチンと同じ非臨床安全性試験は必ずしも必要としない。

新規ワクチンの定量、純度測定などを行うために実施される物理化学的試験検査項目及び、動物に対する薬効を検証する生物学的試験項目(薬力学試験)は、試験の目的に合致した感度と特異性が期待される試験法を採用する。特に薬力学試験として動物を用いた試験を採用する場合は、試験の目的に合致した適切な動物種を選択する必要がある。

## 3. 安全性試験

### 3.1 試験デザイン

ワクチンは、その多様性及び種特異性ゆえに、ヒトでの反応を予測可能とする適切な動物モデルが常に利用できるとは限らない。そのため、科学的根拠に基づき、非臨床安全性試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを個別に考える必要がある。

非臨床安全性試験を実施する際には「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準(以下、「GLP」という。)」に適合して実施されることが求められる。しかし、完全にGLP適合で実施できない状況も想定される。このような場合は、GLPに適合していない部分を明確にし、安全性評価に対する影響について評価する必要がある。

動物を用いた非臨床試験をデザインする際に考慮すべき事項は、適切な動物種/系統、投与計画及び投与方法、並びにエンドポイントの評価(例えば、生化学的検査、一般所見、剖検、病理組織検査など)のタイミングである。臨床投与方法を考慮して、投与量、投与頻度、投与期間、投与経路及び観察期間を決定する必要がある。

### 3.2 動物種/モデルの選択

ワクチンの非臨床安全性試験において、適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種の選択を行うべきである。

理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用すべきであるが、少なくとも、ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて安全性プロフィールを検討する。

一般的に、臨床試験を開始するためには、毒性試験は1種類の適切な動物種で実施し、その妥当性を説明する必要があるが、ヒト以外の霊長類による試験は必ずしも必要とは限らない。動物は通常雌雄両性を用い、一方を省略する場合には、その妥当性を示す必要がある。

### 3.3 被験物質

ワクチンの非臨床試験で用いる被験物質は、剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものを用いる。非臨床試験に使用する製剤のロットは、臨床試験での使用を意図した製剤を適切に代表するものとし、理想的には、臨床試験に使用するものと同じロットで非臨床試験を行う。これが実行可能でない場合は、非臨床試験で用いる製剤は、少なくとも物性データ、安定性、処方に関して臨床試験に使用する製剤と同等でなければならない。

ワクチンは製造条件の違い、あるいは保存状態により容易に変化し易い性質を持つと予想されるので、その安定性評価は重要である。

### 3.4 投与経路

投与経路は臨床試験で使用する経路に準じる。臨床試験と異なる投与経路、投与方法で実施する場合は、その妥当性を示す必要がある。

### 3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項

#### 3.5.1 単回投与毒性試験

通常、単回投与毒性試験は必要である。反復投与毒性試験の初回投与や、用量設定試験などで評価可能な場合がある。

#### 3.5.2 反復投与毒性試験

通常1種の動物を用いて実施する。投与計画や動物の抗体反応など誘導される免疫反応を考慮し、臨床試験の投与回数以上の投与を行う。用量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ用量(/body)を目安とするが、使用する動物種によっては、投与量を適宜設定する必要がある。すなわち、げっ歯類において、ヒトと同じ用量(/body)の投与が物理的に困難な場合は、体重換算による mg/kg (または mL/kg) を基準にして、ヒトの用量を超える投与量を選択することが必要である。また、非げっ歯類において、臨床試験での1回投与量と同じ用量(/body)では適切な安全域が確保できないと考えられる場合は、臨床試験での1回投与量の数倍の投与量を選択することが可能である。より高用量の投与が技術的に困難である場合は、当該動物種における最大投与可能量を投与する。実施した用量で毒性所見が認められた場合は、低用量での検討を考慮する必要がある。一般状態観察では、投与局所の状態及び過敏反応などにも留意する必要がある。病理検査では、必要に応じて免疫器官や投与部位近傍のリンパ節への影響にも留意する必要がある。また、毒性変化が認められた場合には、その回復性を検討する。なお、遅発性の副作用が懸念される場合には、製剤の特性を考慮して、必要に応じて観察期間を検討する。