

米国特有のものではない感染症あるいは米国に存在しない感染症から防御するためのワクチンに関する規制上の手続きは、米国民に見られる疾患から防御するためのワクチンの場合と同じである。従来の承認の他に、さらに2種類の承認手続きを使用することができる。その1つは、重篤な疾患や生命にかかわる疾患の治療用で、既存の治療より有意な治療的利点を患者に提供する生物学的製剤の場合に、生存または不可逆的病態以外のサロゲートエンドポイントまたはクリニカルエンドポイントを使用することにより与えられる迅速承認である(21 CFRパート601、サブパートE)。市販後試験の実施が要求される場合、生物学的製剤の臨床的利点を検証するための市販後試験を実施することを条件として承認が与えられる。もう1つは、ヒトでの効能試験が倫理的ではないか実行不可能である場合に、動物実験から得られる効能の証拠に基づいて与えられる承認である(21 CFRパート601、サブパートH)。この場合、承認を受けた後、スポンサーはその生物学的製剤の臨床的利点を検証して説明し、かかる試験が実行可能で倫理的である状況で表示どおりに使用される場合の安全性を評価するために、フィールド試験など市販後試験を実施しなければならない。こうした市販後試験は緊急事態が発生して初めて実行可能となる(21 CFR 601.91(b)(1))。

2. 世界的感染症を防御するワクチンを開発するために、スポンサーはCBERとの相互連絡をどのように開始するのか？

ワクチン開発に関心がある全てのスポンサーに対して、新薬治験申請前のミーティングなどにより、開発の初期段階でCBERとの相互連絡を開始することをCBERは奨励する(参考文献9)。この件についてはワクチン・関連製剤申請部(電話:301-827-3070)に電話すること。

3. CBERは米国特有のものではない世界的感染症または米国で報告されたことのない世界的感染症から防御するためのワクチンを許可するのか？

許可する。CBERは米国特有のものではない疾患または米国には存在しない疾患のためのワクチンを許可してきた。腸チフスワクチン、日本脳炎ワクチン、H5N1インフルエンザウィルスワクチンなどこうしたワクチンは、それらの疾患の流行地域に居住または旅行する人々のための効能を含んでいる。

4. 主に他国で使用されることを目的としたワクチンの許可申請のための要求事項は、米国内で使用されるワクチンの許可申請の要求事項と同じであるのか？

同じである。CBERからワクチンの許可を受けるためには、1) そのワクチンが安全で純粋で効能があること(安全で効果的)、2) そのワクチンを製造する工場が現行の医薬品適正製造規準(GMP)に適合していることを実証しなければならない。ワクチンの安全性と有効

性を実証するために必要な証拠のレベルは、そのワクチンの適応症とされる疾患が米国特有のものであるかどうかに関係なく、同じである。

5. 米国では確認されていない世界的感染症から防御するためのワクチンの臨床試験のサロゲートエンドポイントをCBERは容認するのか？

容認する。サロゲートエンドポイントが臨床的利点を妥当に予測できる可能性がある場合、CBERはそのワクチンが重篤な疾患または生命にかかわる疾患用であり、既存の治療より有意な治療的利点を患者に提供するものである場合に限り、許可を得るための臨床試験でサロゲートエンドポイントを使用することを認める。CBERは、そのワクチンの臨床的利点を検証するための市販後試験実施を要求事項として、迅速承認規制（21 CFRパート601、サブパートE）に基づいてBLAを承認する。

6. 米国の許可にはどのような意味があるのか？

米国が許可することは、そのワクチンが安全で効果があるとFDAが判断したということの世界の医学界ならびに規制コミュニティに示すことになる。FDAによるこの所見は他の国の国家規制当局がそのワクチンを評価する際に助けとなるものである。

7. 新薬治験承認申請（IND）の提出は、世界的感染症から防御するためのワクチンを開発するスポンサーにとってどのような助けとなるのか？

FDAは、製造、品質試験、検定バリデーション、非臨床試験および臨床試験計画に関する問題点、統計学的解析計画、エンドポイント、その他ワクチン開発の重要な局面に関する情報を提供できるようなINDを提出することを奨励する。IND手続きを経ることにより、スポンサーは世界の保健を推進するために不可欠な医薬品についての重要な科学的アドバイスや規制的なアドバイスを得ることができる。

8. INDを提出する場合のユーザー手数料は要求されるのか？

要求されない。ミーティングやCBERからスポンサーへのフィードバックなどIND提出前、IND提出、IND関連の活動に対するユーザー手数料は発生しない。

9. ワクチンの許可取得資格を裏付けるための試験は米国民を対象として実施されることをCBERは要求するのか？

そうした要求はしない。CBERは、ワクチンが表示で提案されているとおりに使用される場合、安全で効果的であるかどうかを判断するために米国外で実施された試験を評価する。この評価の一環としてCBERは疾患の疫学、試験対象母集団、環境条件、医療条件などの要因を考慮する。ワクチンの許可取得資格を裏付けるための試験が米国外で実施される場合、CBERは、免疫原性および／または安全性を米国民と関連づけるために米国内での小規模な

調査を要求することがある。

10. BLAに承認資格があるかどうかを裏付けるために、海外での全ての試験がINDに基づいて実施されることをCBERは要求するのか？

FDAは21 CFR 312.120に基づき、海外での臨床試験がINDに基づいて実施されなくても、独立した倫理委員会による審査と承認を受けることを含め、GCPに従って実施されるなど特定の条件を満たしている場合に限り、十分に計画され十分に実施された臨床試験であれば、INDを裏付けるものとして、あるいは市販許可申請を裏付けるものとして認める。

11. スポンサーが国内でその生物学的製剤を市販する意図がない場合でも、BLAを提出するスポンサーは申請のためのユーザー手数料を支払わなければならないのか？

支払わなければならない。スポンサーは許可を受けた製剤を国内で販売する意図があるかどうかに関係なく、ユーザー手数料を支払わなければならない。但し、スポンサーは小規模企業体である、あるいはその製品が希少疾病用薬の指定を受けているなど特定の基準を満たしている場合、ユーザー手数料を免除してもらうことができる。ユーザー手数料や免除に関する詳細情報については<http://www/fda/gov/cder/about/smallbiz/pdufa.htm>を参照のこと。

12. 米国では確認されていない世界的感染症から防御するためのワクチンは、希少疾病用薬の指定を受ける資格があるのか？

資格がある。スポンサーは、そのワクチンが希少疾病または希少症状から防御するために使用するものである場合、「希少疾病用薬」の指定申請をすることができる。希少疾病用薬の指定は米国内におけるその疾病の罹患率を基にして行なわれ、その指定を受けた場合、スポンサーは希少疾病または希少症状用のワクチンを開発することと引き換えに米国政府から特定の恩典を受けることができる。例えば、希少疾病用薬の指定を受けたワクチンのBLAについては、そのワクチン申請に希少疾病または希少症状用以外の効能を含まない限り、FDAのユーザー手数料が免除される。希少疾病用薬の指定を受けると、希少疾病用薬法に基づいてスポンサーや申請者は税還付または市販のためのインセンティブを受けることもできる。さらに、希少疾患または希少症状から防御するためのワクチンのスポンサーは希少疾病用薬開発室の補助金計画によりワクチンの臨床試験のための補助金を申請することができる。希少疾病用薬の指定を受けることは、この補助金計画による支援を考慮してもらうための要求事項ではない。希少疾病用薬に指定されたワクチンは他のワクチンと同様に安全性と効能についての評価を実施しなければならないことに注意すること。詳細情報についてはFDAの希少疾病薬開発室（電話：301-827-3666）に電話で問い合わせるか、

<http://www.fda.gov/orphan/index.htm>を閲覧のこと。

VI. 参考文献

1. 日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）；E8：臨床試験のために一般に考慮すべき事項、1997年12月。
2. ICH；E9：臨床試験のための統計学的原則、1998年9月。
3. ICH；E10：臨床試験の場合の対照グループの選択ならびに関連する問題点、2001年5月
4. 世界保健機関（WHO）。ワクチンの非臨床的評価に関するWHOガイドライン。付属書
1. WHO技術レポートシリーズ。2005;927:31-63。
www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/en/
5. 業界向けガイダンス：感染症を適応症とする予防ならびに治療ワクチンの発生毒性試験で考慮すべき事項、2006年2月（<http://www.fda.gov/cber/gdlns/reprotox.htm>）。
6. 業界向けガイダンス：ワクチンまたは関連製剤に関する化学作用、製造、管理情報ならびに立証説明情報の内容とフォーマット
（<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcevac.htm>）。
7. 業界向けガイダンス：ヒト用医薬品および生物学的製剤の有効性の臨床的証拠提示、1998年5月（<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clineff.htm>）。
8. 最終規則、新薬および生物学的製剤：効能試験が倫理的でないか実行不可能である場合に新薬の有効性を実証するために必要な証拠、67 FR 37988、2002年5月31日。
9. 業界向けガイダンス：PDUFA製剤のスポンサーならびに申請者との正式ミーティング、2000年2月（<http://www.fda.gov/cber/gdlns/mtpdufa.htm>）。
10. 最終規則、ヒト被験者の保護：新薬治験申請に基づいて実施されない海外での臨床試験、73 FR 22800、2008年4月28日（<http://www.fda.gov/cber/rules/forclinstud.htm>）。
11. ICH；E6：臨床試験に関する基準（GCP）：統合的ガイドライン、1997年5月9日。
12. ICH；E5：海外での臨床データを容認する場合の民族的要因、1998年6月10日。
13. ワクチンおよび関連する生物学的製剤諮問委員会会議、1998年5月26日～27日
（<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/as/98/transcpt/3422t2a.pdf>）