

200940010B

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～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 山西 弘一

平成22(2010)年3月

# 目 次

## 総合研究報告集

### 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
1 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	2
1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案について	2
2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案について	3
3) アジュバントに関するガイドライン案について	6
2 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米国訪問調査について	6
3 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欧州訪問調査について	19
4 ワクチンに関するアジュバントガイドライン案作成のための米国訪問調査について	34

## 【資料】

・ 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案	39
・ 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案	47

## 【参考資料】

・ 米国保健社会福祉省食品医薬品局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	61
・ 2007 年 10 月 24 ～ 25 日予防接種諮問委員会 (ACIP) 会議覚書	133
・ (社)細菌製剤協会が作成し、日本小児科学会に報告された ワクチン臨床試験における評価に関するガイドライン (案)	157
・ 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 (欧州) 訪問調査報告	189
・ Guidance for Industry (Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials) (英語版)	207
・ 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)	217
・ 「ワクチンに関する臨床及び非臨床試験に関するガイドライン案について」 第 29 回「新薬審査に関する最近の動向について」研修会における講演資料	229
・ ワクチン、アジュバント特別セミナー (平成 21 年 3 月 5 日 医薬基盤研究所開催)	255

## 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 理事長兼研究所長

### 【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。一昨年度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、昨年度の欧州におけるこれらの調査をすると共に、今年度は米国におけるワクチンアジュバントに対する考え方について調査し、これらの調査内容を基に、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、このたび非臨床及び臨床試験(評価)ガイドライン案を作成したので報告する。

### 研究分担者

神谷 齊	独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長
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
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
石井 健	大阪大学微生物病研究所准教授 (H.20～H.21)
川上 浩司	京都大学大学院医学研究科教授
駒瀬 勝啓	国立感染症研究所ウイルス第3部第2室長
山口 一成	国立感染症研究所血液・安全性研究部長 (H.19～H.20)
浜口 功	国立感染症研究所血液・安全性研究部長 (H.21)
宮崎 義継	国立感染症研究所生物活性物質部長

## 1 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

米国及び欧州におけるワクチンの承認審査状況を参考に、本邦におけるワクチンの承認審査の実状を踏まえ、非臨床評価ガイドライン、臨床評価ガイドライン及びアジュバントに関するガイドラインについて調査検討し、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試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案を作成した。

ワクチンの非臨床試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案については、平成19年から2年以上にわたり調査研究を行うとともに本研究班で検討を重ねてきました。平成21年8月に一旦、本研究班でまとめたものを、9月に厚生労働省から本ガイドライン案に対するパブリックコメントの募集を行い、それを踏まえ再検討をおこなったうえ、別添のとおり作成した。

パブリックコメントでは、非臨床試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案に対して、それぞれのべ100件以上の意見が寄せられました。これらの意見に対しまして、本研究班では、再度、詳細に検討し、修正の必要なものは修正を行い、Q&Aで対応すべきものは、別途、Q&Aを作成することなどとして本ガイドライン案を作成した。なお、本ガイドライン案の名称については、本ガイドライン案の適用範囲が感染症予防ワクチンであることを明確にするため「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」及び「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に改めた。

本ガイドライン案の概要は次のとおりである。

### 1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案(以下「本非臨床GL」という。)について

本非臨床GLについては、はじめに、一般的な考え方、安全性試験、薬力学試験、特別な留意事項の5つの大見出しから構成している。本非臨床GLの実施する主な目的は、①ヒトに適用され

る投与量の安全性を評価すること、②毒性の標的となる懸念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。

適用範囲は、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ワクチン医薬品である。

本非臨床GLは、感染症の発症予防を目的とするワクチン(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、発現プラスミド及びウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。

安全性試験について、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ので、科学的根拠に基づき、非臨床試験の必要性、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。

ワクチンの非臨床試験において、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うべきであるが、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を評価する。

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を用いる。

反復投与毒性試験は、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産生等が誘導される免疫反応を考慮し、原則、臨床試験の接種回数を超える回数での投与を行う。また、投与期間、投与回数は初回免疫時を想定して設定

する。用量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ用量を目安とするが、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。

生殖発生毒性試験においては、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する評価、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価については、臨床での適応及び接種対象者によりその必要性が判断される。通常1種の動物を用いて試験を実施し、投与間隔及び投与頻度は臨床試験の投与計画を考慮して決定する。

通常、安全性薬理についての評価は必要であるが、安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小または省略することができる。なお、生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には安全性薬理試験を実施する。

通常、薬物動態試験は必要とされないが、新規のアジュバント又は添加物などが含まれる場合は、その新規物質について薬物動態試験が必要になることがある。

免疫原性を検討する試験には関連性が高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗体クラス及びサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出等の評価が含まれる。ヒトでの感染・疾病を反映する実験動物モデルが存在する場合には、ワクチン対象とする病原微生物による感染（発症）の防御を評価項目とすることが望まれる。

新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に反復投与による局所反応及び過敏反応等に留意する。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより毒性反応に差を生じる可能性があるため、抗原の新規性の有無に係わらず、新規アジュバントと抗原の両方を

含んだ製剤での毒性評価も必要である。また、既存のアジュバントと既存の抗原の組み合わせによる新たな毒性が懸念される場合にも、局所反応等の毒性評価が必要である。

ワクチンにアジュバント以外の添加剤が含まれる場合は、添加剤自体の安全性の評価に加え、ワクチンの主成分との干渉により免疫原性、安全性に及ぼす影響について評価可能な試験系を設定する。

新規混合ワクチンについては、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用（干渉、抑制等）が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強または減弱が生じる可能性について検討することが望ましい。

## 2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案（以下「本臨床GL」という。）について

本臨床GLについては、はじめに、被験者の保護、臨床開発に関して考慮すべき点、臨床試験に関して考慮すべき点、統計的留意点の5つの大見出しから構成している。

本臨床GLは主に感染症の発症予防を目的とするワクチン開発に適用されるが、発現プラスミドやウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。「治療用ワクチン」すなわち抗腫瘍ワクチン（癌ワクチン）、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤、抗イディオタイプ抗体ワクチン（免疫原として使用するモノクローナル抗体を含む）等には適用されない。

感染症の発症予防を目的とするワクチンは、感染症病原体に対する特異的な免疫を誘導する次のような抗原物質からなる。①免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的不活化された微生物（日本脳炎ワクチン等）、②ヒトに対する病原性微生物と抗原的に類似した微生物で、それ自身はヒトに対してほとんど病原性を持たない微生物（痘瘡ワクチン、BCGワクチン、麻疹ワクチン等）、③微生物から抽出された抗原、あ

るいは微生物が産生するトキシンを不活化したトキソイド（百日咳ワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、インフルエンザHAワクチン等）、④組換えDNA技術によって産生された抗原（B型肝炎ワクチン等）あるいはこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原も含まれる。

本臨床GLは、ワクチンと開発される医薬品について、有効性及び安全性を検討するために実施される臨床試験の計画、実施、評価方法などについて、ワクチンにおける特殊性も考慮し、現時点における標準的方法を概説したものである。

被験者の保護は、治験であれば薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」に、製造販売後の臨床試験あるいは調査であれば「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP）」の遵守により保証される。

臨床開発における第I相試験は、一般に小規模試験であり、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的としてデザインされる。第II相試験以降に用いる接種量や接種方法はこれらの情報に基づいて検討される。弱毒生ワクチンの安全性の評価には、被験者からのワクチン株の排出、被験者に接触した者への感染の可能性も考慮した適切な施設で実施されなければならない。

第II相試験は、免疫原性並びに安全性を指標として第III相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュールを明確にすることを目的とする。また、第II相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価などといった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。免疫反応への影響を評価すべき因子としては、①ワクチンの接種量、②ワクチンの接種間隔、③ワクチンの接種回数、④ワクチン接種経路などがある。免疫期間、追加免疫の必要性そして免疫反応の定量的側面についても調査することが望ましい。また、こ

れらの十分な情報を得るためには複数の試験が必要なこともある。

第III相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。第III相試験の臨床的有効性を確認する試験においては、発症予防効果をエンドポイントとすることが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が望ましい。一方、疾患の発生頻度が非常に低い場合などは、発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することが困難であることも多い。このような場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価などの代替指標（サロゲートマーカー）を評価するような試験デザインが適切な場合もある。第III相試験においては、リスク・ベネフィットを厳密に検証し、その有用性を示すことが重要である。

製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の目的は、実際の使用条件で、対象集団における有効性又は安全性を検討することにある。第III相試験では感染症の発生頻度が低い等の理由で発症予防効果を明確に確認することが困難であった場合の有効性やまれな有害事象を検討するために重要となる場合もある。例えば、次のような事項を検討するために実施される。①特定のリスクグループ（高齢者、免疫不全患者、特定疾患のある患者等）での有効性、安全性の検討、②ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討、③安全性のモニタリング調査、④感染症病原体の新しい抗原変異株が出現して現行製剤の継続的な有効性について疑問が生じる場合等の検討。

海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験とは、本邦において発症予防等の効果を検証することが困難なワクチンであって、海外で得られた安全性、有効性等に関するデータを利用することを目的として実施される臨床試験をいう。当該試験実施の妥当性については、十

分に説明する必要がある。また利用する海外臨床試験の状況と国内の状況の類似点、相違点を明確にし、その影響について十分考慮した上で、評価項目、評価方法等設定する必要がある。

国際共同治験では、国内治験とは異なり、様々な地域及び民族における臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。国際共同治験に先立って行われる健康成人を対象とした第Ⅰ相試験については、海外で既に実施された第Ⅰ相試験の結果や類薬での状況等から、日本人における安全性に関するリスクが外国人におけるリスクとの間で大きな差異がないか否かを慎重に検討して、その必要性が判断される。

本臨床GLにおける混合ワクチンとは、複数の感染症に対する抗原を含むワクチン（麻疹・風疹混合ワクチン等）をいう。混合ワクチンの臨床試験は、含有されるそれぞれの抗原の有効性、ならびに混合ワクチンとしての安全性を評価するために実施する。混合ワクチンではワクチンを構成する物質同士による干渉、抑制、相互反応、相乗反応等が起こる可能性があるため、臨床試験における安全性及び有効性の評価は、混合ワクチン接種群と個々のワクチンの異なる部位への同時接種群、あるいは個々のワクチンの異なる時期の接種群で比較することも可能な限り検討する。

小児を対象としたワクチンの開発においては、定期接種の対象者を被験者としなければならない場合がある。ワクチン同時接種時の免疫学的干渉と安全性に係る相互作用が懸念される場合、適切な対照群を設定し比較検討する。定期接種ワクチンとの同時接種が想定されるワクチンを開発する場合には、当該ワクチンを接種しない群を設けるなど、定期接種ワクチンの有効性（免疫原性）・安全性に当該ワクチンが及ぼす影響等、相互に及ぼす影響が明確となるよう検討する必要がある。乳児への初回免疫に対しては、接種を繰り返した時に移行抗体による免疫干渉がお

きる可能性なども留意すべきである。

臨床的な発症予防効果によりワクチンの有効性を評価する場合、発症者の定義が重要である。また発症者の定義を妥当とする根拠を示す必要がある。

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。発症予防効果を臨床的に評価項目として用いた試験は、自然発症的な感染が一定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域で行わなければならない。一方、発症予防効果とワクチンによって誘導される抗体（価）やその他の特定の生物学的マーカー等との間に関連性が確立されている場合、これらを代替の主要評価項目とすることができる。代替指標を用いる場合には、その妥当性を科学的に考察しなければならない。免疫原性のデータは原則として全相の試験において評価する。

ワクチンの発症予防効果は、ワクチン非接種者群における罹患率に対する接種者群における罹患率の低下率で表される。ワクチンの臨床的有效性は、原則として直接的な発症予防効果によって検討する。理想的には、新規ワクチンの発症予防効果の評価は、製造販売承認の申請前に終了すべきであるが、製造販売承認前に実施不可能な状況が存在する場合には、個別に検討する必要がある。

既に市販されているワクチンによって広く免疫されて罹患率が非常に減少しているような場合、ワクチンの有効性が罹患率の変化等では評価できないような状況もあるが、このような場合には免疫学的エンドポイントに基づいた評価を行う。

ワクチンの有効性を評価する試験では、感染症の発生率、臨床的エンドポイント、発症予防に相関する免疫反応などに基づいて、適切に評価できる被験者数を設定すべきである。

製造販売承認申請前の臨床開発における安全性の評価は、開発計画全体を通じてワクチンの安全性の特性を明らかにし、定量化するもので

あり、製造販売された場合の使用に則して行う。非臨床試験で検出された安全性に関する問題点があれば、臨床試験においては特に注意を払うべきである。安全性評価は、臨床試験においてワクチンを接種された全登録被験者に対して行い、安全性の調査は、ワクチンの接種時から始める。安全性のデータは毎回のワクチン接種後に収集する。ワクチンの予測される局所反応・全身反応の多くは接種後数日以内に発現する。予測できない有害事象の収集も重要である。有害事象を収集する期間は、不活化ワクチンの場合はワクチン接種から2週間、生ワクチンの場合はワクチン接種から4週間が目安となるが、ワクチンの特性等に応じ、それ以上の適切な期間を設定することが必要な場合もある。

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候をいい、因果関係を問わない。因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱う。

重篤な有害事象については、詳細な報告書が作成されるべきである。また十分にモニタリングをすることが必要である。

### 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。

平成20年11月20日の班会議においてアジュバントガイドラインの作成について検討がなされ、アジュバントの定義、科学的知見の進歩、治験申請における審査などに関して一般化してガイドラインの作成する上で問題点が指摘された。平成20年12月25日の時点でEMEAのガイドラインを踏まえ、米国FDAの状況を調査した後、最近のアジュバント開発状況や免疫学での基礎研究成果を組み込む形でアジュバントガイドラインを作成する方向で調整を開始した。平成21年3月5日に医薬基盤研究所において米国FDAの感染症及びガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントガイドラインの作成状況など意見交換を行った。その際、FDAのアジュバントガイドラインワーキンググループと連絡を取りつつ協調してアジュバントガイドラインの作成に取り組むこととなった。そして、平成21年度に米国FDAを訪問し、アジュバントガイドライン作成に関する作成状況などの情報交換及び議論を重ねた。米国FDAのアジュバントに対する考え方についての調査結果等を踏まえ、アジュバントに関するガイドライン案については、次年度も引き続き検討していくこととしている。

## 2 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米国訪問調査について

### 1.1 訪問の目的

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的技術基盤の強化を図る。

日程及び訪問先

訪問調査日程



平成 19 年 10 月 21 日～ 10 月 27 日

訪問メンバー

- ・山西 弘一（医薬基盤研究所・所長）
- ・神谷 齊（国立病院機構三重病院 名誉院長）
- ・川上 浩司（京都大学大学院教授）
- ・駒瀬 勝啓（国立感染症研究所ウイルス第三部第二室長）
- ・東雄 一郎（医薬品医療機器総合機構・生物系審査部・主任）

訪問先

米国 NIH、FDA、CDC、HRSA、CMS

## 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、感染研、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 1 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1 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 (ND A) 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1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。

民間の医療機関は、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として積極的に発信していた。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る。

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、風疹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。

## ① FDA / 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、規則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 (invitro, 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して至り、用量の漸増を行う場合や中止基準を包含すること。
  - 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)、③ Animal 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、① Definitely、② Probably、③ possibly、④ Unlikely、⑤ Unrelated 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

らなかった。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。
- ③ FDA 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 などと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。

## ② ACIP

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WorkingGroup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。

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から



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。

### ③ CDC

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 (CDER) 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。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。

#### 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リー委員会（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リー委員会（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、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、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、疫学研究の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 として利用できるため、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