

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、EMAにあるような、一般的なガイドラインと共に、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ことを心がけるべきであろう。

#### 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とあると実感した。

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等と協調できるような形を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。

### 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

#### 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、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、トレーニングをう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行うこともあり、また、非臨床試験、臨床試験についてはMHRAやPEI、それにEMEAも必要に応じて科学的アドバイスを行っている。

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を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、EMEA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（ラポーター及びコラポーター）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 EMEA 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すむ。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つ

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、EMEA 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 EMEA 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 EMEA 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 EMEA から発出されている。EMEA 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。EMEA 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 にあたると考えられる 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、生物学的製剤のパッチリリースを担当している。パッチリリースは、

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おこっ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：バッチリリースは、どのように行われているか？

A：バッチリリースはすべてテストとプロトコ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：プレパンデミックワクチンの承認状況はどうなっているか？

A：GSK のプレパンデ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バ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。就業者数はおおよそ940名、うち、審査部門は240名程度で、医師おおよそ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、生物製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、中央審査中の成品新薬、生物製品、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。生物製品の場合では、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ところが多い。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行している。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・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、大学あて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く、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連する試験の設計及びその実施

##### ○ 临床上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係るデータ

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

EMEA 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。EMEA は、査察の調整及び査察官の訓練は行うが、EMEA 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わる規制当局や EMEA にも協力関係にあり、EMEA 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 EMEA 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している。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が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、最終的には両方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 年以來、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、それをう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。

## 4 ワクチンに関するアジュバントガイドライン作成のための米国におけるアジュバントに対する考え方について

### 1. 訪問調査の概要

#### 1.1 背景

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。

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を作成する上で問題点が指摘された。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日に医薬基盤研において米国FDAの感染症、およびガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントの審査の方針やFDA版アジュバントガイドラインの作成状況などを議論する機会(参考資料: ワクチン、アジュバント特別セミナー)を得た。その際の議論の要点は

- 1) アジュバントの審査はアジュバントのみでは行われず、必ずワクチン製剤との最終製剤が審査対象となる。
- 2) アジュバントの安全性の審査はその局所、全身における生体反応の作用機序の科学的根拠に基づくべきである。
- 3) アジュバントを含むワクチン審査の国際協調の参考資料としてEMEAに加えWHOのガイドラインも「認識」されている。
- 4) 子供に投与する感染症ワクチンとガンワクチンではその基準(値)はまったく異なるものの、「ベネフィット/リスク比」を最大限引き上げる努力を惜しまないという基本方針は変わらない。

その他、FDA - NIAID 合同シンポジウムの内容も議論され、立ち上げられたばかりのFDA側のアジュバントガイドラインWGと連絡を取りつつ協調してガイドライン作成に取り組むことで合意した。日本側がFDAに訪問、もしくはFDA側にもう一度来日していただくかのどちらかを平成21年度中に行えるのが望ましいとの合意を得た。ただし、各国に特殊事情がそれぞれ存在することも考えられるため、独自の考



え方を織り込むこともありうることを確認した。したがってガイドライン作成のスケジュール変更が必要と考えられた。

## 1.2 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。しかしながら、アジュバントに関してはEMEAからガイドラインが2005年に出ているもののFDAではその作成に慎重であることも知られている。1 昨年の米国、昨年の欧州の調査に続き、アジュバントのガイドラインの情勢を調査するために米国FDAへの訪問を行った。

### 日程及び訪問先

#### 訪問調査日程

平成21年11月15日～11月18日

(機中泊を除き3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)
- ・石井 健(大阪大学・微生物病研究所・准教授)
- ・石田 香恵(医薬品医療機器総合機構・生物系審査第二部・専門員)

### < OVR との会議 >

日 時：2009年11月16日(月)

場 所：Woodmont Office Center  
(Rockville, MD)

出席者：CBER：Dr. H. Golding,  
Dr. M. Gruber, Dr. L. Sutkowski, Dr. D. Hursh, Dr. B. Golding, 8 other reviewers and scientists in CBER, and Dr. Fukuda

研究班：山西、倉田、石井、石田

#### ● 挨拶 (山西)

日本のワクチンガイドラインの作成手順、研究班の構成メンバー、研究班と厚生労働省・機構の関係などについて説明

#### ● FDA 側からの挨拶、自己紹介

#### ● 日本側のプレゼンテーション (石井)

#### ● 議論の概要

- ・ FDA、CBER もアジュバントの申請数が今後増えると予想しており、内部での注目度、重要性が増してきている。
- ・ FDA では現時点では General なアジュバントガイドラインを作る予定はないが、FDA 内部にワクチンアジュバント (感染症用、がんワクチン用を含む) のワーキンググループが設置され、近くその存在が公表される予定である。そのなかでアジュバントのみのマスターファイルの存在、その利用方法や、個別のアジュバントについて検討すべき事項や問題点などについて議論している。また、昨年12月に公開のワークショップも行い、現在盛んな免疫の研究結果を踏まえた意見交換を行っている。
- ・ ワクチンの対象となる疾患やパンデミックなどの状況によりアジュバント自体のリスク・ベネフィットは異なるため、アジュバントについて General なガイドラインを作ることは難しいかもしれない。
- ・ 同じ効能効果を持つアジュバント有り又は無しの2種類のワクチンが申請された場合、アジュバント有りで副作用が強かったとしても、副作用だけで承認の可否を決めるわけではない。有効性なども含めて総合的にリスク・ベネフィットで判断する。
- ・ ワクチンの作用機序について、メカニズ

- ・ムが明らかになるほうが望ましく、研究は推奨されるが、個別のワクチンによってその情報の重要性は異なる。必ずしもメカニズムの解明が必要とはいえない。また、不純物やその他免疫系を刺激するような物質が複数混在していて、何がどう作用しているかを調べることは難しいかもしれない。ただし、FDAは審査に当たってはメカニズムの有無にかかわらず保守的な方向で行うというコンセンサスが存在する。
- ・例えばサーバリックスと同じアジュバントを同量含む別のワクチンが申請される場合、新しい抗原（HPVのサブタイプの違いなど）とアジュバントの組み合わせであれば、そのコンビネーションで使用した際のデータが必要となる。既存の組み合わせで、少しだけ抗原が変更される場合（インフルエンザワクチンの株変更など）には外挿可能となることも考えられる。

#### < OCTCGT との会議 >

日 時：2009年11月16日（月）

場 所：CBER, Bldg 29A, NIH campus  
(Bethesda, MD)

出席者：CBER：Dr. R. Puri, (Dr. D. Hursh, Dr. R. Hussain)

研究班：山西、倉田、石井、石田

#### ● 議論の概要

- ・OTCGTとしてはがんワクチンのアジュバントの審査を行うが、同様のアジュバントを扱う OVRP の担当者と連携して審査を行う。
- ・アジュバントの CMC のマスターファイルを申請させることにより、アジュバント開発を行う会社の情報をワクチン申請者に開示することなく審査側が確認できるシステムを用いている。
- ・がんワクチンにおけるアジュバントのリスク・ベネフィットの比は感染症ワクチンとは非常に異なることも審査には影響する。

#### < CDER,DTP との会議 >

また、17日午前中に CDER,DTP との会議も行い、アジュバント担当の Dr. D. Verthelyi と議論したが、内容的にはほとんどがんワクチンと同様にマスターファイルの使用により、より詳細な情報を共有できることが重要である点、アジュバントを単独で用いる点、投与ルートの違いなどによる新たな検査項目の追加がありうる点などが審査のうえでは重要であるとの意見を得た。

# 【 資 料 】

# 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案

## 目 次

1. はじめに .....	40
1.1 背景	
1.2 目的	
1.3 適用範囲	
2. 一般的な考え方 .....	41
3. 安全性試験 .....	41
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 急性毒性試験	
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 .....	43
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 .....	44
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	
用語解説 .....	44