

初回接種(primary vaccination) 臨床的防御を誘導するために行われる1回目のワクチン接種、或いは事前に設定した期間内(通常、接種間隔は6カ月以内)に行われる1回目の一連のワクチン接種。

製造販売後の調査及び試験(Post Marketing Study) 製造販売業者による有害事象監視のためのシステム。製造販売後の調査及び試験は受動的或いは能動的に実施される。製造販売後の調査及び試験の目的には以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

- i) 治験中に観察されなかった稀な副作用の検出
- ii) 反応を促進する危険因子或いは事前の患者状態の検出

接触者(contact) 明らかな曝露を受け、それゆえ感染の危険性があると考えられる方法で罹患者に接触した個人。

対照薬(comparator product) 対照として臨床試験に使用される医薬品又は他の製品(或いはプラセボ(偽薬))。

対照(control) 臨床試験の立証のために適した比較。この比較は実薬治療とプラセボ対照のいずれかである。

治験実施計画書(protocol) 臨床試験の背景、根拠、目的を記載した文書であり、その試験計画、方法、組織について、統計学的な考察を含めて記載されている。臨床試験はその条件下で実施され、管理される。治験実施計画書は治験責任医師者、治験実施施設、治験依頼者によって日付記載と署名がなされる必要がある。

調査(inspection) 臨床試験実施施設及び/又は治験依頼者の施設において、本ガイドラインに示された臨床試験の実施に関する基準(GCP)を遵守して試験が実施されたことを確認するために、規制当局によって公式に実施される調査。臨床試験の管理に関する審査。

追加接種(booster vaccination) 長期の防御を誘導するために、初回ワクチン接種後に一定の間隔をあけて(通常、6カ月以上)行うワクチン接種。

同等性試験(equivalence trial) 二つ以上の処置に対する反応が、臨床的に重要な意味を持つほど異ならないことを示すことが主要な目的の試験。このことは通常臨床的に許容できる差である上側同等限界と下側同等限界の間に、処置間の真の差が存在する可能性が高いことを示すことに

より証明される。

特異性 (specificity) 実際は罹患していない個人にある検査が使用される場合に、検査が陰性と言う結果になる可能性。臨床試験においては、「gold standard」によって罹患していないと分類された個人に対する疾患に対する検査が陰性となった割合として見積もられる。

内部対照 (internal control) 付加的な対照群であり、通常プラセボ。活性対照薬の有効性が十分に確立されていない場合、或いはバラツキのある結果になることが知られている場合に要求される。

二次罹患率試験 (secondary attack rate study) 規定した感受性集団における感染流行の調査。調査される集団は、小集団（都市部又は準都市部の設定において）又は世帯（又は家族）のいずれかを対象とする。流行調査は、観察的又は実験的なものである。無作為化の単位は、個人、世帯、小集団（クラスター）のいずれかである。

媒介動物 (vector) 感染者或いは感染動物から病原体を受け取り、感受性のある人に伝染させる動物（通常多くは、動物又は節足動物）。

曝露前試験 (pre-exposure trial) 事前に定めた比較的短い期間内に実施される、病原体に曝露されると予想される集団内の前向き研究。

バリデーション (validation) あらゆる手順、過程、設備（ソフトウェア及びハードウェア）、材料、活動又はシステムも実際に予想された結果になることを、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の原理に従って、立証する作業。

反応原性 (reactogenicity) ワクチン接種と因果関係があつて発現したと考えられる事象。この反応には、全身性の反応と局所性の反応がある。

被曝露者 (exposure) 我々が経験上感染すると認識している方法によって感染性病原体に遭遇した人。

標準偏差 (standard deviation) 測定値の平均値の周囲の散らばり度合い。

非劣性試験 (non-inferiority trial) 被験薬に対する反応が比較対照薬（実薬かプラセボ）より

も臨床的に劣らないことを示すのが主目的の試験。

副反応 (adverse reaction) 人に対して予防や治療のために使用される通常の接種量で生じる有害で意図しない反応。

プラセボ対照 (placebo control) ワクチン試験では、抗原を含まない比較薬。単価ワクチンの試験においては、内部プラセボ (例えば、生食、ワクチンの基剤) 或いは抗原的に異なるワクチンを意味する。

ブリッジング試験 (bridging study) ある住民集団で得られた有効性、安全性及び免疫原性データを、新たな住民集団に外挿することを補完するための試験。

防御抗体価 (seroprotective titer) 臨床的に防御できると予測される抗体価。

無作為化 (ランダム化) (randomisation) 最も簡単な形は、サンプルサイズNの被験者集団を発生確率が等しい (同様である) 被験薬群 n_T と対照群 n_C に無作為に分ける処理。無作為化は、検討事項の結果に影響する変数に関して治療群への割付における系統的なバイアス (偏り) を回避する。また、予後を左右する既知と未知の因子を関しても釣り合いがとれる。無作為化は治療群がこれらの既知・未知因子に対して全く同等であることを保証する訳ではないが、発生した不均衡事象が純粋に偶然に起こったことを保証する。無作為化は効果の統計学的解析の正当性を保証し、(適切なサンプルサイズで) 小或いは中程度の処理の差異を検出或いは除外することを可能にする。

免疫原性 (immunogenicity) 体液性 (特異抗体) 及び/又は細胞性免疫及び/又は免疫記憶を誘導するワクチンの能力。

盲検化 (blinding) 治験における各投与群に対しての被験者の割付を、1つ以上の治験当事者が知り得ないように実施する手法。単盲検は通常被験者のみが知らないようにし、二重盲検は通常、被験者と実施者と場合によってはデータ解析者が群の割付を知らないようにする。

薬力学 (pharmacodynamics) 身体における薬物の薬学的効果或いは抗原の免疫学的な効果の試験。

優越性試験 (superiority trial) 被験薬に対する反応が比較対照薬 (実薬か偽薬) よりも臨床的

に優れていることを示すのが主目的の試験。

有害事象 (adverse event) 臨床試験においてワクチンを投与された被験者に発現する不都合な医学的事象。ワクチンそのもの或いはその接種と因果関係がある必要はない。

罹患率 (prevalence) ある特定の時期に疾患に罹患した人の数。

罹患率総数 (incidence) 特定の疾患毎に予め定められた期間中の罹患率数。

罹患症例 (case) 罹患症例の規定に適合した人。

罹患症例の規定 (case definition) 特定の疾患の罹患に関して満たさなければならない一連の診断基準。罹患症例の規定は、臨床的基準、検査による基準、或いはその両方に基づく。

罹患率 (attack rate) 感染性病原体に曝露され (臨床的に) 病気になった人の割合。

力価 (potency) 製品が所定の生物学的効果を発揮する特異的な効力の定量値。

流行 (epidemic) 明らかに予期した以上に疾患が発生すること。これは、限定的流行 (outbreak) と呼ばれることが多い。

臨床試験 (experimental study) 試験実施者の直接の管理下で行う試験。このような試験では、治療群或いは対照群への被験者の無作為割付を行い、被験者と試験実施者に対して割付状態を盲検化されることもある。

ワクチンの防御率 (vaccine (protective) efficacy) ワクチン非接種群に対するワクチン接種群での臨床疾患発症率の減少。ワクチンの防御率は直接的な防御 (即ち、抽出したワクチン接種群中でのワクチン接種による防御) で測定する。ワクチンの防御率は以下の式で計算される。

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100\% = (1 - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

I_u = ワクチン非接種群における発症率

I_v = ワクチン接種群における発症率

RR = 相対危険度 = リスク比 (ケースコントロール研究 (症例対照研究) 或いは他の研究で、対象疾患或いは有害事象の頻度が低い場合はオッズ比に置き換える)

ワクチンの無効 (**vaccine failure**) 製造者によって推奨されている適格年齢でのワクチン接種の後に、防御されると想定されていた被験者における感染症の発症。

ワクチンの実効性 (**vaccine effectiveness**) ある特定の集団におけるワクチン接種による防御率。ワクチンの有効性は直接的防御及び間接的な防御 (即ち、ワクチン接種集団による非ワクチン接種者に対する防御) を測定する。ワクチンの有効性は、また、ワクチン接種率、ワクチン株と流行している株との関連、その集団にワクチンを導入した後のワクチン効果に含まれていない株の選択性によって決まる。

参考文献

- 1) 厚生省薬務局審査課長、治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて、薬審第 227 号 平成 7 年 3 月 20 日
- 2) 厚生労働省医薬局安全対策課長及び審査管理課長、個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について、医薬安発第 39 号及び医薬審発第 334 号、平成 13 年 3 月 30 日
- 3) 厚生省薬務局審査課長、治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて、薬審第 335 号、平成 8 年 5 月 1 日
- 4) 厚生省薬務局審査課長、「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について、審第 494 号、平成 6 年 7 月 25 日
- 5) 厚生省医薬安全局長、外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて、医薬発第 739 号、平成 10 年 8 月 11 日
- 6) 厚生大臣、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日
- 7) 厚生省薬務局長、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について（通知）、薬発第 430 号、平成 9 年 3 月 27 日
- 8) 厚生省薬務局新医薬品課長、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について、薬新薬第 104 号、平成 5 年 12 月 2 日
- 9) 厚生省医薬安全局審査管理課長、臨床試験の一般指針について、医薬審第 380 号、平成 10 年 4 月 21 日
- 10) 厚生省医薬安全局審査管理課長、「臨床試験のための統計的原則」について、医薬審 第 1047 号、平成 10 年 11 月 30 日
- 11) 厚生労働省医薬局審査管理課長、「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について、医薬審発第 136 号、平成 13 年 2 月 27 日
- 12) 厚生省医薬安全局審査管理課長、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて、医薬審第 1334 号、平成 12 年 12 月 15 日
- 13) Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second report. Geneva, World Health Organization, 2004, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 924).
- 14) CPMP/EWP/463/97-Note for guidance on clinical evaluation of new vaccine. May 1999.

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)

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	CPI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	CPI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	CPI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→EMAに委員が派遣、密接な連携。

EMA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。

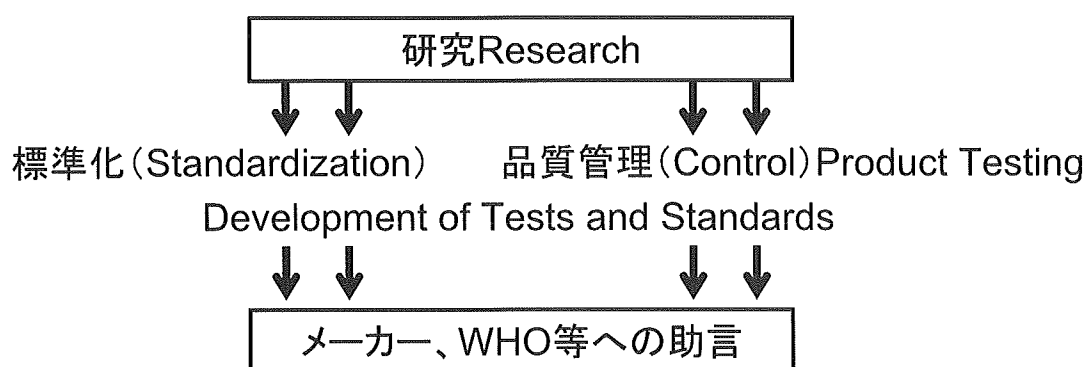
わが国では、メーカーの情報は総合機構へ } 情報の整理
臨床医情報が厚労省に } 必要

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、EMAのCHMP(Committee for Human Medicines) のワクチンワーキングパーティ(VWP)で、Generalized Procedure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、EMA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。

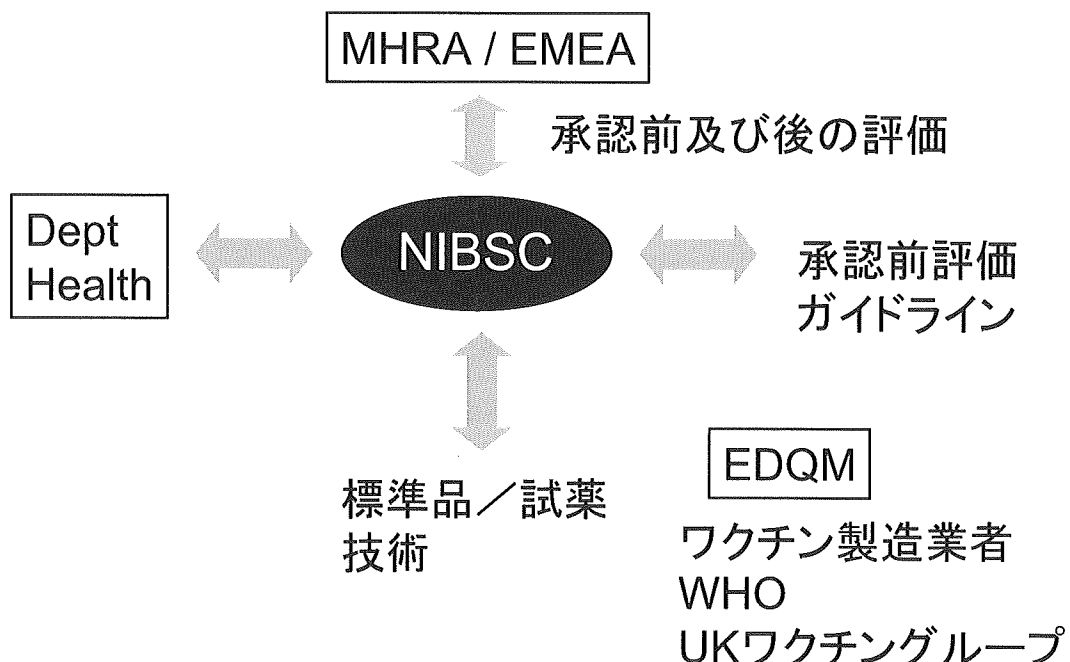
F-2. 標準品の作成と配布

- 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

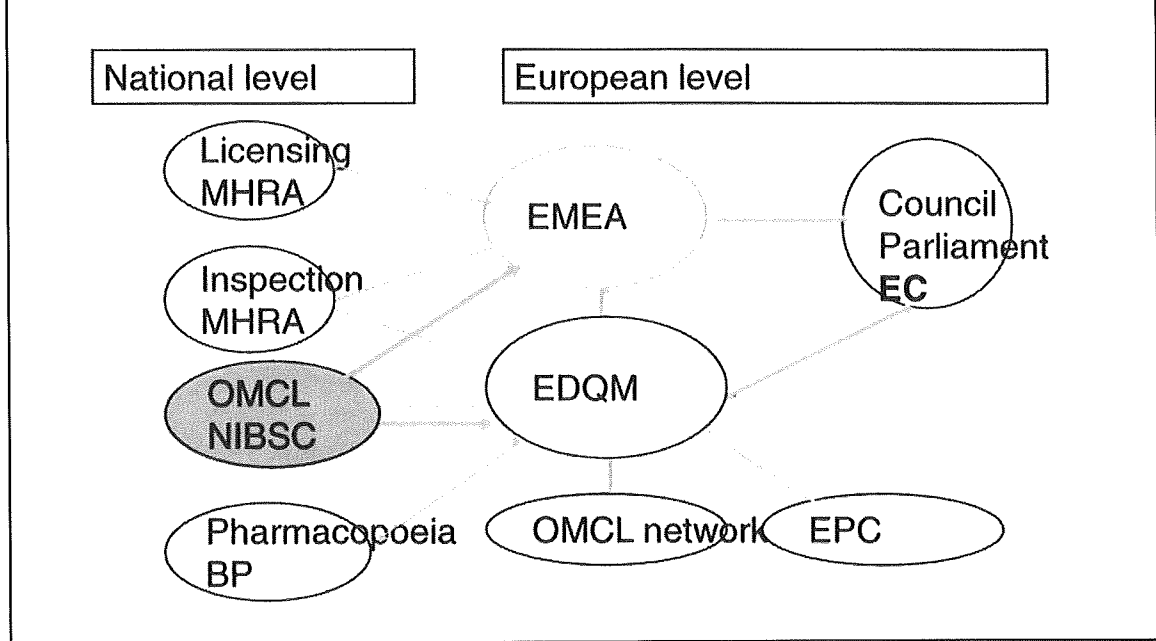
〈研究〉新しい品質評価法のための試験法の開発や、検定で問題のあった製剤の解析が精力的に行われている。
NIBSCで開発された試験法の多くは→ 欧州薬局法へ収蔵等々

〈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

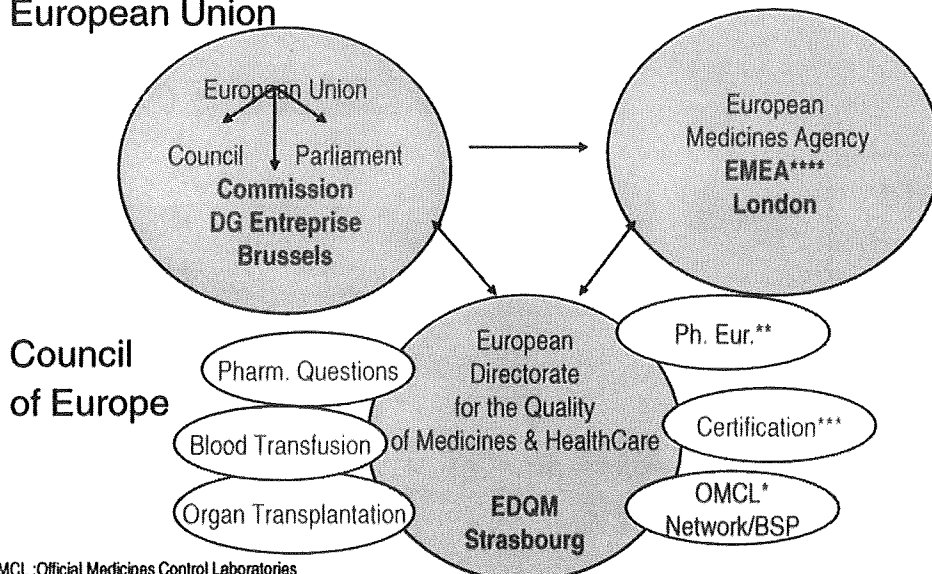


国内と欧州の規制機関との関係



欧州医薬品規制ネットワーク — 欧州の関係責任機関

European Union



*OMCL : Official Medicines Control Laboratories

**Ph. Eur. : European Pharmacopoeia

***Certification : Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia

****EMA : European Medicines Agency