

(山西) 新規アジュバントについてですが、「新規」には修正されたものも含まれます。

(Golding) はい。ガイダンス文書に書かれていることではありませんが、それが慣例になっています。

(堀内) 様々なアジュバントが開発され、多種多様なワクチン抗原と併用されるようになってきているため、状況は刻々と変化しているように思います。同様の目的を持つワクチンが何種類も開発され、異なるアジュバント…開発される可能性がありますね。

(Hursh) そのとおりです。

(石井) 組成が変わります。

(Golding) はい。

(堀内) したがって、医師は類似するワクチンと異なるアジュバントをどのように併用すればよいのでしょうか？ 我々は併用時ではなく特定の製品のみ安全性と有効性を評価することを義務付けていますが、承認する方法や人々が安全かつ有効に併用する方法についてお聞かせください。この場合、どのように安全性および有効性を保証することができるのでしょうか？

(Golding) あなたの質問の趣旨を理解できているかどうかわかりませんが、製品が認可された後で生じることと IND 下で生じたことに鑑みて医師が使用するワクチンを決定することは別の問題です。何か臨床試験で使用されると、医師は…する必要がなく—つまり規制当局として、我々は何か認可されたからそれに類似するものを他に認可することはできないとは言えません。類似する薬剤が複数存在し、類似するワクチンが複数存在する可能性があるのです。類似する A 型肝炎ワクチンがありますし、恐らくロタウイルスワクチンもいくつかありました。今後—最終的には、市場がどの製品が安いかを決めることになりましたが、両方が FDA の認可を取得した場合—いいえ、実際には十分な市場がなければ同じ企業がもう一度考えなおすでしょう。

そのため、例えば、仮に HPV ワクチンが既に存在し、別の企業が新たな HPV ワクチンの製造を検討している場合、何か優れている点を示さなければなりません。最も重要なことは複数のサブタイプです。したがって、アジュバントを追加すれば、16 および 18 だけでなく他に 5 つのサブタイプをカバー(?) できます。そのほうがよいのです。低用量を使用することができれば、恐らくそれもよいでしょう。そのため、通常、特に第 2 世代のワクチンは最終的に市販したいと考えると本当に何か有利な点があることを確信させなければなりません。しかし、我々を確信させるものではありません。まったく同じワクチンがあることもあります。我々は認可します—つまり、現在でも毎年多くのインフルエンザワクチンが認可されます。1 つしかなければ、接種を要する全人口に予防接種を行うことができなくなります。したがって、不足しては困るため、複数の製品を認可することには利点があるのです。

(堀内) 実際に、ワクチンの供給はここ数年変化しており、特にお話したようにすでに 200 を超えるプ

プロジェクトが開発に向けて進行中です。そのため、1つの疾患に対するワクチンでも、サブユニットが異なるもの、抗原組成が異なるもの、アジュバントの種類が異なるものなどがあります。そして、我々は恐らくその製品のみを用いてワクチンの安全性および有効性を評価します。たとえ同じ目的でも、併用した場合に何も起こらないか、有効性は維持されるか検討することを製造業者に義務付けることはできません。この点を尋ねることはできないのです。

(Golding) 我々にもできません。あなたはよい質問をされています。そこで、既に認可されているワクチンが1つあり、貴社がそのワクチンと少し異なるものを使用することになったと想定します。古い方のワクチンを使用せず新しい方を使用する理由を説明し、比較試験を実施して新しいワクチンの方が優れていること—免疫原性が高いこと、防御力が高いことを証明します。

(石井) その方法は？ 臨床試験によってですか、それとも…？

(Golding) 臨床試験によってです。我々がそれを要請することは決してありません。理想的な状況と言えますが、決して要請することはできないのです。実際のところ、ほとんどの企業はその製品が他のワクチンと比較検討されることを認めません。そのため、我々の対処法は、CMC、安定性、安全性の要件を満たすか、臨床使用が可能かを評価するというものです。既に認可されている製品との競合を臨んでいるかの予測です。しかし、非常に難解なワクチンのほとんどがそうであるにもかかわらず、第1世代のワクチンは最適ではありません。第1世代では最適な効果が得られない可能性があることから、複数のマラリアワクチンが、複数のHIVワクチンが、そして恐らく複数のパンデミックインフルエンザワクチンが存在するようになり、恐らく他の疾患についても複数のワクチンができると考えられます。恐らく感染防御という観点だけでなく認可行政よい方向に働くと思います。しかし、パンデミックインフルエンザでは何が起こりましたか？ 我々は既に1つの製品を認可しました。その製品が十分でないことはわかっていますが、HHSがこれに多額の資金を投じたため、諮問委員会はパンデミックの場合に限り1回目の投与で効果が認められた患者にのみ使用するよう非常に注意深く勧告しています。しかし、すぐに更に優れたパンデミックインフルエンザワクチンを承認する可能性が残されました。そして、我々は結果がわかっていることから、これらの製品の比較検討を求めません。細胞変換率および細胞保護率はわかっています。新製品の免疫原性を検討すると、大幅に改善されていることに驚かされます。したがって、市場経済では複数の申請があってもよいのです。決定は企業自体が行わなければなりません。

(石井) 独立している場合—類似しているがまったく異なる複数のワクチンがこの単一市場で入手可能になると、医師はその製品名からこのワクチンはこの疾患に対するもの、このワクチンもこの疾患に対するものと推測するが、実際にはこれらのワクチンに使用されている抗原組成が完全に異なる場合、1回目にこれを投与して2回目にこれを投与するとブースター効果は期待できません。この点について対策を講じなければなりません。

(Golding) そのとおりです。あなたはまったく別の話をされています。それは特に小児に対する併用ワクチン接種に関する話です。小児には多くのワクチンが接種されますが、我々はVarivaxを認可し

ました。これは MMR にどのように作用するのでしょうか？ Varivax を旧ワクチンと併用した場合に他方の免疫原性に悪影響を及ぼさないことを示す非常に広範な認可後試験を実施する必要がありました。これは現在進行中です。企業が自社のワクチンと他の推奨ワクチンの併用を希望すると、特別な－小児予防接種の委員会は何でしたか？ これを検討する特別な規制機関があります－たしか…の ACIP の一部だと思いますが…。

(堀内) VAERS 委員会の ACIP です。

(Golding) そうです。この委員会が必ず新規ワクチンを検討し、旧ワクチンと併用するために必要なことを決定します。何らかの悪影響が認められると、併用できないという決定が下されることがあり、別々に投与して干渉が生じないようにしなければならないこともあります。

(堀内) わかりました。それも非常に重要な問題ですが、私が申し上げたのはそのことではなく…。

(Golding) プライムブースト法のことですか？

(堀内) この疾患に対するワクチンが1つあって、同じ疾患に対するワクチンですが別のアジュバントを使用した完全に異なるワクチンがある場合、恐らく…。

(おおさわ) 一種の互換性だと思いますが…。

(堀内) 例えば、このようなワクチンはまだあまり利用可能になっていませんが、開発中です。我々はこの点について考え、予防接種システムを速やかに再編しなければなりません。さもなければ、我々の認可工程は単一ワクチンの評価のみですので、多くの乱用が生じる可能性があります。しかし、まったく異なる…を使用する同様のワクチンを既に認可している場合…。

(山西) 異なる抗原に対して。

(堀内) 異なるサブユニットまたは…。

(おおさわ) 組成が異なります。

(堀内) しかも異なるアジュバントを使用し、1回目と2回目で併用される場合、実際はブースター投与－異なる抗原によるブースター効果は得られないのです。しかし、この疾患から人々を防御するために、このような状況では速やかに…。

(Golding) ぜひこのシナリオを拝見したいものです。これまでこのようなケースをあまり見たことがありませんでした。成功したワクチンが1つあるというのは幸運なことです。しかし、最終的に認可され、非常に明確な説明そのものができ、異なる物体ができます。日米政府はこれらのワクチンの使用方法

について極めて具体的な勧告を行っています。今は大丈夫とおっしゃっていますが、1つのタンパク質に対するマラリアワクチンがあり、さらに別のマラリアワクチンがあると、「両方を接種すれば更なる効果が得られる」とおっしゃるでしょう。

(堀内) はい。大丈夫だと思います。

(Golding) それが問題なのです。必ず起こるかどうかわかりませんが—実際に生じることとして、防御作用のエビデンスがあることからある製品が最初に認可されます。次の製品の方が優れているように見える可能性が高いです。明らかに、このことが発表されると、別のタンパク質に対するこのワクチンの方がさらに優れているように見えると言うでしょう。そのため、2つ目のワクチンを使用するように勧告されます。まったく異なるタンパク質を標的とする3種類のワクチンの有効性がまったく同じというのは想像できませんが、医師は決定を下さなければなりません。通常、一部の勧告は国レベルで行われます。

特定の部分集団に関する勧告のこともあり、例えば、B型肝炎ワクチンは非常に優れたワクチンであるが、特に高齢者において必ず一定の割合で悪影響が生じます。したがって、いくつかの企業がB型肝炎ウイルスをアジュバントと併用しており、高齢者に使用する更に優れたワクチンが入手できる予定です。インフルエンザについても同じことで、恐らく有効性を改善することができます。そのため、誰かが高齢者用のアジュバント併用インフルエンザワクチンができたと言え、それは新規適応用であるか、乳幼児用になります。

したがって、集団全体を指すわけではありません。通常70%の防御しか得られない高齢者で、アジュバントを加えることで改善されます。一般集団にはアジュバントを使用せず、高齢者や乳幼児にはアジュバントを使用するという可能性があります。生じることはわかりますが、それは開発工程の一部になります。

(堀内) 恐らくあなた方と我々の違いは、あなた方にはACIPがあり、我々にはないということです。

(Golding) はい。そのとおりです。したがって、ACIPを開発しなければなりません。

(山西) 非常によい質問です。

(こが) 質問があります。これも同じ質問だと思うのですが、HPVワクチンのような1つの特定疾患に対する2つのワクチン、すなわちMerck社とGSK社についての問題です。Merck社は既に米国で承認を取得していると思いますので、GSK社がそのHPVワクチンがMerck社のワクチンより優れているかどうかを証明しなければなりません。もちろん、販売上の理由から、実際にGSK社はそのワクチンがMerck社のものより優れていることを証明する必要があります。しかし、GSK社のHPVワクチンを承認する必要はありますか？

(Golding) 我々には何も示す必要はありません。比較検討試験を実施する必要はありません。その必要はないのです。ただ…。

(石井) インフルエンザワクチンと同じです。

(Golding) そのとおりです。

(こが) わかりました。

(石井) 旧ワクチンと同等に安全であることを証明しなければなりません。そのうえであれば、旧ワクチンより有効性は低くてもかまいません。

(Golding) 現在は、少なくとも5つの異なる製造業者が季節性インフルエンザワクチンを製造しています。ありがたいことです。もし異なる製造工程がなければ、すべての製造業者に同一のウイルス抗原種および関連試薬が提供され、必ずすべての製品がSID試験で同一の力価を示しますが、異なる製造業者であるため、同一の要件に適合しなければなりません。また、ある年にはSanofi Pasteur社のワクチンが、次の年には別の企業のワクチンがあなたのお子さんに接種されます。しかし、どのワクチンも同一の要件を遵守していることから、理論上、この年には同レベルの防御が得られるはずで

(堀内) したがって、日本の従来ワクチンはNIIDの規則があるため極めて互換性が高いです。NIIDの規則は極めて明確で、現在も有効であると思います。したがって、NIIDが出荷承認したワクチンは非常に一貫性があります。「一貫性がある」とは、全国でのワクチン接種後に現地サーベイランスにより確認できることを意味します。ほとんどの年齢でワクチン接種後に非常に良好な成長、抗体レベルの正常分布が認められました。これはDPTワクチンに関してです。しかし、インフルエンザワクチンについてはこのようなデータはまだ得られていません。しかし、日本でこれまで使用されているワクチンは非常に一貫性があり*ワクチン*に同程度の免疫応答を示すことから、恐らく標準的ではありません。

(山西) 日本は独特です。

(堀内) 独特、非常に独特です。

(Golding) では、日本で製造されたワクチンと米国またはヨーロッパで承認されたワクチンの比較について話されているのですか？

(山西) いいえ。日本で製造されたものだけです。

(Golding) 日本だけですね。防御レベルと考えているものに基づいて検討しなければなりません。すべての*有用な*経験において、このワクチンで特定の滴定量の中和抗体が得られることが実証され、このことが既に示されていることがわかっており、公認および規制されている検査法で検討されている場合は、問題と考えません。

(山西) これまでのところ、インフルエンザワクチンに問題はありません

(おおさわ) AS04に含まれている MPL についてお尋ねします。MPL の第 2 世代または第 3 世代に関するお話はありますか？

(Golding) 第 2 および第 3 世代の MPL は開発中であると申し上げました。Corixa を現在所有しているのは GSK 社です。したがって、次世代ワクチンの試験を決定すれば、恐らく…に含められます。

(おおさわ) その点について何か情報はありますか？

(Golding) いいえまだです。

(Hursh) このモノリン脂質は別の企業により製造され、Avanti Polar Lipids 社もモノリン脂質を製造しています。これは MPL ではありません。というのも MPL は商標だからです。しかし、ご存知のとおり MPL はモノリン脂質です。したがって別の製造業者がいるのです。

(おおさわ) 恐らく我々が第 3 世代の *** を再検討していること、そしてもちろん MPL を非常に真剣に検討していることをご存知だと思います。規格がありますが、非常に広範なところもあり、データセットの範囲があまり広くなく、非常に狭いのではないかと考えています。しかし、彼らに変更および…を検討していることが気になるのです。

(Hursh) 彼らは変更するつもりで広くしておいたのでしょう。その可能性が高いです。

(おおさわ) しかも、我々にはその変更に関する情報が届いていないのです。この後彼らは製造工程を変更するでしょうが…。

(Hursh) しかし認可後であれば、同等性試験の実施を強制しないのでしょうか？

(Golding) 規格が非常に広範であるとはどういうことですか？

(おおさわ) データでは例えば 0.324 になっていたものが、規格では 0.125 ぐらいになっていたのです。

(Hursh) もっと厳密にして製造できるにもかかわらず、MPL の規格が広範に維持されているのですね。すると、通常であれば、規格に製造経験を反映させるべきであり、したがって厳密にするよう注意しますが。

(おおさわ) そう思っているのですが、彼らは我々が…のような他の分野ですでに認可していると主張したのです。

(Hursh) それで聞き入れたのですね。しかし…。

(石井) 彼らの言い訳はいつもこのような感じです。

(Hursh) しかし、同等性試験は求めるでしょう。つまり、既にお話しましたように、我々は実際に Avanti 社を Corixa 社に変更させたのです。治験の途中で某社がそれを買収する前のことです。そして異物毒性試験および我々が言うところの製品同等性試験を実施させましたが、1 ヶ所アシル鎖の違いがあると伝えたにもかかわらず、この特殊な企業はブリッジング試験を選択したのです。大きな違いではありませんでしたが、違っていました。同一の化合物ではないと言及する必要があったのです。

(石井) ところで、アジュバントについてですが、アジュバントの本質は—これまでは非特異性活性物質でしたが、例えば MPL ですが、この月曜日に実際に韓国のグループが LPS Tier IV と MLD 複合体の結晶構造の作製に成功し、このアシル鎖が 6 アシル鎖であることを発見しました。…のためのポケットがあり— MD-2 部をカバーする 2 ヶ所のアシル鎖の変化があることから、これは最適です。つまり、今や原子レベルでこれらの…を描写しているのです。

(Golding) それは素晴らしい。

(Hursh) はい、構造関数です。

(石井) MPL アジュバントの作用もです。したがって、さまざまな事が確かになりつつあります…。

(Hursh) これは公表されるのですか？あるいは彼らはこれを発表する予定なのでしょうか？

(石井) 月曜日に Nature 誌で発表されます。

(Golding) そうですか。素晴らしい。

(石井) したがって、その規格の範囲は狭くなりつつあります。

(Golding) そのとおりです。しかも…。

(おおさわ) アジュバントについても規格の変更は非常に重大です。

(Hursh) 非常に重大ですね。同等性試験が必要になります。

(Golding) 時折、第 I 相試験のために相談に来られることがありますが、pH 範囲が pH 5.4 ~ 7.4 と非常に広いことがあります。明らかにその一部は生理的 pH ですが、少なくともそれほどまでに低い pH を望む十分な根拠を示さなければなりません。我々は規格を厳密にするために多くの勧告を出します。

各ロットを調べ、それが何であるのかを吟味します。なぜなら、安定性を検討する際に最初に変更するのが pH であり、そのうえで他の作用、その集合体などを調べ、最終的に多少の劣化が認められます。したがって、pH のような単純なことが実際には非常に - 製品に多大な影響を及ぼす可能性があります。そのため、多くの経験を積んでから質問することができるのです。

時折、まったく新しい製品の場合に、十分なロットで十分な経験を積んで「ばらつき」がどのようなものを理解していないために第 I 相試験で厳密な規格を示すことができないことがあります。しかし、Dr. Hursh がおっしゃったように、彼らは動いて更に多くのロットを生産し、製造および再現性要件に従って規格を厳密なものにしようと考えていると思うのです。認可を受ける頃には非常に厳密な規格になっているはずです。

(Hursh) はい。あなた方は常にこれを行うよう求めることができます。なぜなら、規制者だからです。

(こが) 最後の質問です。1つのワクチンを2種類のアジュバントと併用することについてお尋ねします。プレゼンテーションの中で、ワクチンとアジュバントの併用が認可されることからアジュバントのみでは認可されないというお話がありました。したがって、製造業者がアジュバントの一部のみを変更した場合、新規アジュバントを併用されるワクチンは新薬として扱われるのですか？

(Hursh) はい。新薬になります。

(こが) 修正ではありません。

(Hursh) はい。NCI は我々に立腹しています。その理由は、この抗原、このアジュバント、このアジュバント、このアジュバントの治験の開始を望んでいるのです。彼らは試験を試みたいのですが、われわれが許可していないのです。

(こが) ありがとうございます。

(Golding) 同じ IND の下ではありません。

(Hursh) 同じ IND の下ではありません。多数の IND を行いたい場合は可能です。

(石井) このうち1つの例は、アジュバントが異なると、免疫応答、同じ抗原に対する免疫応答のタイプもまったく異なるということです。

(Golding) そのとおりです。

(石井) したがって、Th2 反応、Th1 反応はすべて異なります。そのため、異なる市場で管理されなければなりません。

(Hursh) 異なる製品です。

(Golding) まったくそのとおりです。

(石井) 尿酸と DNA は完全に異なる製品です。

(こが) GSK 社にはたくさんのアジュバントがありますから、同じことを言う可能性があります。そのため…。

(Hursh) 確実に同じことを言うでしょう。

(石井) 一つずつです。

(Golding) そのため、Cervarix に対しては…を予定している FDA Advisory Committee も裁定を下す予定です—そのことについて更なる情報が得られます。非常に興味深いと思います。すべての…を知っているわけではありませんが、多少見てきました。しかし、どのように進むのかはわかりませんので、成り行きを見守ることにしましょう。

(Hursh) しかもすべて—公表されています。議事録とスライドを入手することができますよ。

(おおさわ) 本当ですか？

(Hursh) はい。もし我々の諮問委員会であれば、2週間後にウェブサイトを閲覧することができますよ。完全な議事録と恐らくスライドを購入することができます。

(おおさわ) 本当ですか？ 素晴らしいです。 どうもありがとうございました。

(堀内) 英語に翻訳する必要がありませんね…。

(Hursh) そのとおりです。

(山西) どうもありがとうございました。参考になる見解を聞かせていただきました。米国または日本で合同会議を開くことができることを願っています。計画を立てますのでご協力ください。よろしくお願いたします。

(Golding) 重要人物を数名派遣して Office Director や Deputy Director とお会いになればよいのです。私は研究も行う部署におりますし、担当は前臨床毒性ではなく CMC の方です。ですから、様々な人とお会いになるのがいいと思います。しかし、お見せしたスライドは私だけのものではなく現況を反映するため様々な人物からスライドを入手したのです。しかし、私のスライドはガイダンスになるよう

なものではなく、ただ現在の工程とアジュバント独特の問題を特定しているに過ぎません。我々もあなた方と同じですよ。楽しみにしています。最終的にはガイダンスができるでしょう。

(石井) アジュバントワクチンググループに連絡すれば皆さんとお話できるのですね。またお話することができるようこの合同会議に関係づけておきます。John または Dano にも連絡できます。

(Hursh) はい。まず Dano と話してください。彼が Dr. John を紹介してくれると思います。

(石井) わかりました。

(Golding) また、Norman Baylor を通じて。

(石井) 日本でこそこそ動く世界規模の企業がありますから。「こそこそ動く」 - すみません、録音されていますね。

(山西) そのとおりです。もしかれらが他の部門に承認されれば、日本でも承認されるはずですよ。

(Golding) 彼らは非常に利口です。あなた方のところに来て米国で承認されたと言うのですから。我々のところに来て「…が知られているから日本は既に承認してくれましたよ」と言うのです。

(石井) 我々も世界規模になる必要がありますね。

(Golding) そのとおりです。誰かが日本で治験を実施して日本が承認すれば、我々は「ああ、大丈夫なんだ」と思うのですが、「実施しただけで、他の発展途上国ではわかりません」と言われれば、我々を利用しているのだと考えます。しかし、重要なことは国民を守るためにあなた方にとって何が重要であるかを理解することです。そして、単にあなた方が行ったからあるいは FDA が行ったからといって、容認する必要はないのです。

(石井) なるほど。

(Golding) あなた方が望むことが日本人にとって十分によいことを確信することです。

(山西) わかりました。どうもありがとうございました。

