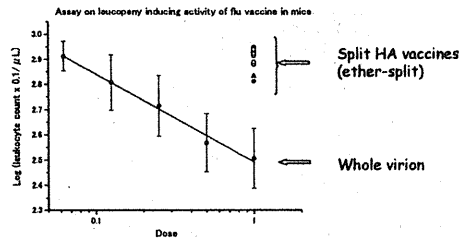
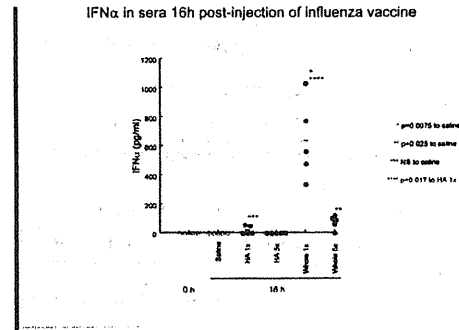


Leukopenic activity seen for whole virion flu vaccine in mice



IFN α induction activity of flu vaccines (Whole virion and split HA(ether-split))



Challenges for the current approach of evaluating vaccine safety

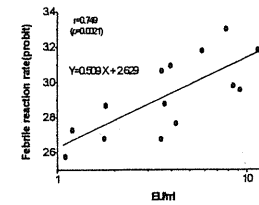
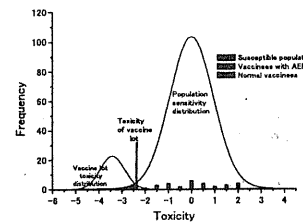
Generally, any biological activities detected in animals may not readily be regarded as relevant until clear clinical relevance is established.

Possible challenges for the approach:

Not requested for proving any such biological activities are inactive in humans and will not impact on the safety so far as no safety issue was detected in a clinical study

Can any safety issues surely be detected and evaluated in a clinical study?

Clinical safety evaluation (endotoxin contamination)



(each point represents the rate for each lot)

Lots with identical endotoxin content showed different rates of febrile reaction

Probably due to biased enrollment of subjects

Australia in 2010

190 children hospitalized in Perth due to adverse events after vaccination with Fluvax or Fluvax Junior

Canada 2009

Adverse event cases that need investigation were seen for particular lots of AREPANRIX (PRODUCT INFORMATION LEAFLET AREPANRIX™ H1N1 A503-Adjuvanted H1N1 Pandemic Influenza Vaccine)

Australia in 2010

190 children hospitalized in Perth due to adverse events after vaccination with Fluvax or Fluvax Junior

According to scientific investigation

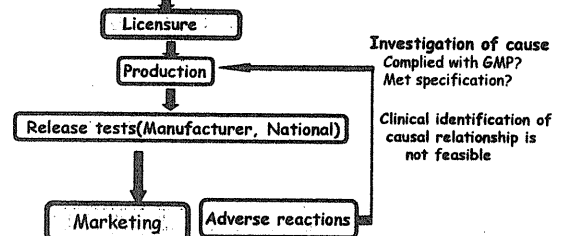
Plasma samples from six of the children were analyzed. The levels of two fever-causing cytokines were significantly higher than normal and the levels of several others were borderline high.

Cultures of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy children under age 3 were treated with Fluvax or one of two other flu vaccines, Influxac and Voxigrip. Concentrations of six cytokines were significantly higher in the Fluvax-treated PBMC samples than in the others.

Flu Pandemic Influenza Vaccine and febrile adverse events in Australia, 2010: clinical features and potential mechanisms. Vaccine, 2011, Jul 18;29(29):5107-13

The current general approach for vaccine evaluation and control

- Vaccine development, evaluation and specification
- Evaluation and specification of materials
- Evaluation of production procedure and validation
- Characterization and specification of product & tests
- Pre-clinical evaluation (Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, single & repeated doses and local tolerability)
- Clinical evaluation (Phases I~III)



(USFDA ICH Q7A, Review of the management of adverse events associated with Panvax and Fluvax)

Challenges for vaccine safety evaluation

Flu virus particle may contain components that stimulate production of pro-inflammatory cytokines through activation of TLRs (at least 8(human)/7(mouse)).

The function of TLRs to recognize components of pathogens is considered to be conserved among a wide range of species including humans. Therefore, most of the studies on innate immunity have been made in mice and considered valid.

Uncontrolled production of cytokines may be hazardous and such activities of vaccines should be controlled even if not clearly implemented in the regulatory guidelines.

Safety of whole cell pertussis vaccine (wP)

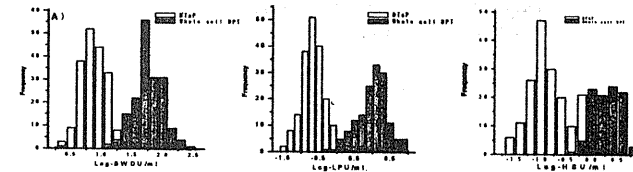
Year	Vaccine	Encephalopathy (Death)	Shock to Death
1952-1959	P	8	3
1955	DP	1	1
1956	DP	1	1
1957	DP	1	1
1958	DP	1	1
1960	DP	1	1
1961	DP	1	1
1962	DP	4	1
1963	DP	1	1
1964	DP	3	1
1965	DP	8	1
1966	DP	1	1
	DPT	1	1
1967	DP	1	1
	DPT	1	1
1968	DPT	2	2
1969	DP	2	1
	DPT	7	2
1970	DPT	8	1
1971	DP	1	1
	DPT	8	4
1972	DP	1	1
	DPT	5	2
1973	DPT	2	2
1974	DPT	2	2
Total		62	28

Kasai K, 1980, Jap. J. Med. Sci. Biol, 33, 107-143.

Approximately 2 mortality cases and 3 encephalopathy (per Ca. 5 million doses) a year were reported during 1952 and 1974 when wP was used.

▶ These vaccines should be regarded safe because it was difficult to prove the causal relationship of such adverse events with vaccination (1/10⁶).

DTaP vaccine control in laboratory tests



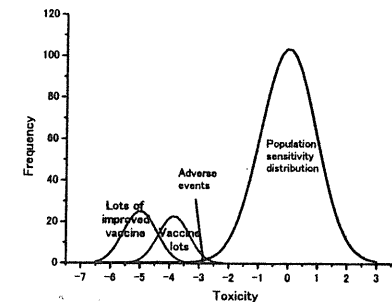
Although wP should have been regarded safe because no causal relationship was established between adverse events and vaccination, diphtheria-tetanus-acellular pertussis combined vaccine (DTaP) was developed.

Toxicities of DTaP measurable in mice were reduced to 1/10 of the levels of DTwP.

Safety of DTaP vaccination in Japan

Japan	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Sum	Frequency
	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	1 in
Total	57	198	270	167	198	225	1113	25,780
Local	35	88	124	81	108	89	525	54,612
Convulsion	3	5	15	8			31	924,873
Allergic reaction					9	1	10	2,867,107
Anaphylax		2	8	1	6	1	18	1,592,837
Neuropathy					1		1	28,871,071
Encephalopathy	1			(1)		1(Vra0)	1	28,871,071
Death		1(Sleep notioning)		1			1	28,871,071
Immunized	4,793,117	4,880,134	4,800,174	4,800,894	4,645,598	4,751,154	28,671,071	

Severe adverse events significantly decreased for DTaP for which toxic activities in mice were strictly controlled in quantitative manners even though clinical relevance was not established



When toxicity level became low enough to have no susceptible individual, no AEFI takes place.

The experiences in flu vaccine and Japanese DTwP and DTaP vaccinations may tell us:

Rather than waiting (forever) until clinical relevance could be established, any significant biological activities even in animals should be controlled until it's clinical irrelevance could be clearly proved.

Challenges for the approach of vaccine control based on production consistency

Even similar vaccines, if from different manufacturers, may be produced using different production strains, under different culture conditions employing different procedures of purification and detoxification. Therefore, each of these products is regarded as unique and may not be compared with others using universally applicable control tests. Any modification of production process should be strictly regulated so as not to change specification.

However, all such vaccine products even from different countries should have the common structures of antigen molecules necessary for inducing protective immunity against the same disease or common virulence factors of the same pathogen.

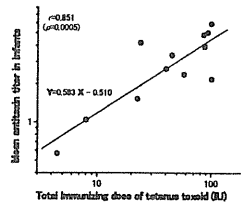
Challenges for vaccine evaluation

Behring and Kitasato proved

- 1) Tetanus is caused by tetanus toxin
- 2) Tetanus can be treated by any sera that can neutralize the toxin (antitoxin)
- 3) The neutralizing effect can be assessed in any animal species susceptible to the toxin activity

Behring was awarded the first Nobel Prize in 1901 for the research

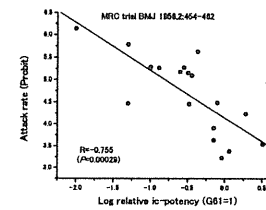
Clinical relevance of tetanus potency test results



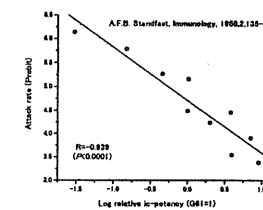
IU: Potency of tetanus toxoid measured in Guinea pig model

Antitoxin titer of infants' sera: neutralizing titer to toxin measured in G.P.

Potency test for wP



Original data of MRC trial



Much clearer correlation was seen using potency test results at a single laboratory

Challenge for clinical efficacy study

Different from therapeutic drugs,
effective vaccines may eliminate disease prevalence.
Accordingly, clinical efficacy trials for new vaccine
developments and even some revisions of production
process that may impact on effectiveness
may become difficult.

**Clinically relevant potency tests are necessary
for addressing the difficulty in efficacy evaluation
after eliminating disease prevalence.**

Thank you!

Round Table Discussion

総合討論「生物基のあり方と科学技術」

進行：加藤 篤

渡邊治雄(国立感染症研究所)、浜口功(国立感染症研究所)、三宅真二(医薬品医療機器総合機構)、William Eagan、Cecile Ponsar、池田昇司(EFPIA Japan)、古屋義方(PhRMA)

生物学的製剤基準はなぜあるのか

薬事法第42条第2項

厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができる。

生物学的製剤基準
(ワクチン・血液製剤等
について規定)

その他
生物由来原料基準
放射性医薬品基準
体外診断用医薬品の基準 等

※日本抗生物質医薬品基準
(日抗基)は2002年に廃止



生物学的製剤基準

- 薬事法第42条第2項の規定に基づき、厚生労働大臣が告示
- 生物学的製剤の製造と試験において、最低限、守らなければならない事項が規定されている。
- 「通則」「医薬品各条」「一般試験法」から構成
- 医薬品各条は、「本質及び性状」「製法」「試験」「貯法及び有効期間」「その他」から構成

(日本薬局方は薬事法41条で規定されている)



ワクチン等の国家検定

薬事法第43条第2項

厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。...

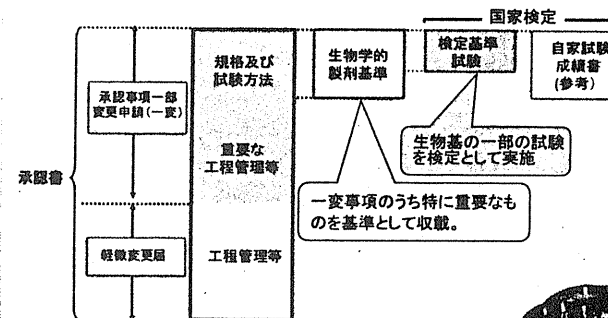
生物学的製剤の一部(ワクチン、血液製剤等)が指定されている

※抗生物質、インターフェロン製剤は検定対象から除かれてた。

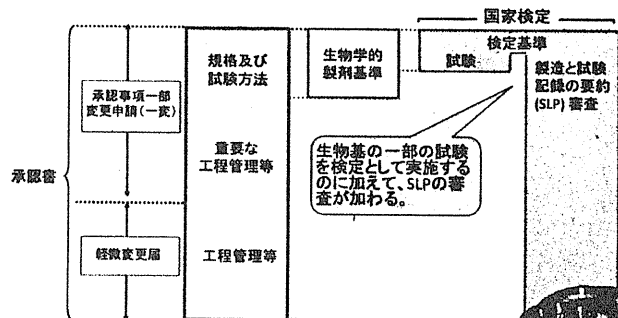
医薬品のうち、高度の製造技術や試験法を必要とするものについては、その品質を確保するため、検定を受けるべき医薬品として指定されている。



生物製剤基準と国家検定(従来)



生物製剤基準と国家検定(今年)



日米欧のロットリリース

	日本	欧州	米国
生物製剤の基準	生物学的製剤基準	欧州薬局方(EP)	米国薬局方(USP)
ロットリリースの基準	検定基準	Official Control Authority Batch Release (OCABR) Guideline	Federal Register/Rules and Regulations
検定機関	国立感染症研究所	Official Medical Control Laboratory (OMCL)*	FDA/Center for Biological Evaluation and Research(CBER)
製造と試験記録の要約(SLP)の審査	全ロット	全ロット	全ロット
試験の頻度	全ロット	全ロット	任意ロット

*EU域内には検定の相互承認システムがある

生物学的製剤基準への疑問

【疑問点】

- 承認時に新規ワクチンを生物基に収載する意図が不明である。
- 収載の基準や手続きが不明確。
- 各条の拘束力が不明確。
- どのような試験を設定するのかの指針がない。
- 海外の試験方法との差異がある
- それらを調和するための議論の場がない。
- 改正の時期や手順が明確でない。
- 微生物を用いず精製可能な組み換えワクチンも収載される理由が不明

【回答例】

- 同じワクチンを多数の会社が製造する場合にその品質の互換性を維持する。
- 国内に流通するワクチンの品質の同等性同質性を担保する。
- 結果として高い有効性と安全性を維持する。
- 製造方法や試験方法の透明性を確保し、内容を国民に公開する。
- 健康な人を前提に接種するワクチンの品質管理に関しては国が承認前も承認後も責任を果たす必要がある。

生物学的製剤基準の今

【生物学的製剤基準の現状】

- 規格の違い、新たな文書作成は、海外ワクチンを日本に導入する際の参入障壁となる。
- 規格の違いは、国内ワクチンを海外に導出する際の障壁となる。
- 承認書と生物基のダブルスタンダードとなり、生物基の変更手続きが不明瞭なことが災いして、製造方法や試験方法の変更が単純ではなく、企業内の継続的改善を妨げることになる。

【生物学的製剤基準は役割を終えた?】

- 医薬品GMP制度が導入され、承認申請書の記載内容が詳細なものとなった。
- 製造試験記録要約書(SLP)が検定に導入され、文書ベースでは承認申請書を参照することになった。
- 生物基と承認書の規格の違いは、混乱を招く。
- 生物基に規格値が記載されず、承認書を参照するものが存在する。

生物学的製剤基準の未来

【短期的未来像】

- 生物基の総則を改定し、単なる記載方法に加えて基準のあり方を記す。
- 収載の基準、時期、手続きを明確にする。
- 変更のプロセスを明確にする。
- 内容の定期的な改正・見直しを実施する。
- 改正・見直しの際、海外試験法との調和についても検討する。

【長期的未来像】

- 生物学的製剤基準を廃止し日本薬局方に発展的統合する。
- 国家検定は、承認書の規格値とSLPをベースにするように法を改正する。
- ワクチンのロットリリースにおいて国際的相互承認制度を構築する



V. 国際会議に出された生物学的製剤基準に関する
業界からの要望と会議の総括

生物学的製剤基準のあり方についての要望および提案

EFPIA ワクチン委員会

EFPIA JAPAN ワクチン委員会は、ワクチン開発のグローバル化に対応するために、生物学的製剤基準のあり方について下記の要望および提案を致します。

1. 新規ワクチンを生物学的製剤基準に収載する目的や意義を明らかにしていただくことを要望します。

過去には、定期接種などに用いられる同一ワクチンを国内ワクチンメーカー数社が分担して製造していた経緯から技術的一貫性を確保する必要もあり生物学的製剤基準が一定の役割を果たしていたと考えます。しかし、ワクチンが国際化していく中で生物学的製剤基準の必要性はなくなっていると考えます。現在では、製造方法、規格及び試験方法、貯法は、他の医薬品と同様、審査を経て設定されたより詳細な承認書に準拠し GMP で管理されています。製造試験要約書 (SLP) も承認書をベースにして作成されロット毎に審査されます。

国家検定項目は生物製剤基準より選択されることになっていますが、その元となる承認書に詳細な内容がすでに書かれており承認書の規格試験より選択される方が合目的です。しっかりとデザインされた臨床試験により示される有効性と安全性および添付文書に示される用法用量で必要な互換性も担保されます。そうすると新規ワクチン開発メーカーにとって、生物学的製剤基準を作成することは、承認書を抜粋した技術内容が単に公開されることに過ぎないとも言えます。将来発生する可能性のある後発品メーカーへの同等性指針となるとも思えません。

では今日、ワクチンの承認時にダブルスタンダードとなる生物学的製剤基準を収載する意義は何でしょうか？なお、検定項目とその基準は必要であればその部分のみ公開することに問題ありません。

2. 時代に即した生物学的製剤基準のあり方を検討していただきたいと考えています。

- 現在の生物学的製剤基準は改正の時期が不定期です。
- 海外の試験方法と調和するための議論の場所がありません。
- 収載される基準や手続きが不明確です。(例えば組換え蛋白ワクチンは普通のバ

イオ医薬品と品質面で何が異なるのか？ DNA や RNA ワクチンまたはペプチドワクチンの取り扱いはどうなるのか？など)

- 各条の拘束力が不明確です。(例えば、どういうワクチンは現行の基準に拘束され どういうワクチンは新たに各条を起こしてしまってもよいのか区別がありません。拘束される場合は、国際基準と合致しない項目が参入障壁となっています。)
- どのような試験を設定するのかの指針がありません。
- 基準名が海外の一般名と整合しないことがあります。

3. 生物学的製剤基準の見直しについての提案

短期的提案 1

- 収載時期を見直す(例えば、新規ワクチンについては承認時に収載しない。しかし検定項目については必要に応じて検定基準を作成し公開する。定期接種に組み込まれた時点、または複数の製造業者が製造する必要が生じた時点で収載する)
- 内容の定期的な改正や見直しが図れるようにする。
- 海外試験法との調和を図るプロセスを示す。

長期的提案 2

- 生物学的製剤基準を日本薬局方に発展的統合する。

以上

生物学的製剤基準のあり方についての要望および提案

PhRMA

- Quality standards for vaccines and national testing system should be harmonized with global.
- Harmonization makes possible Japanese public to access foreign innovative vaccines in a timely manner. Harmonization also makes possible Japanese manufacturers to contribute to global public health. The US and EU has already started the discussion on harmonization of vaccine quality standards. Japan should also join this discussion.

(和訳)

- ワクチンの品質基準や国家検定のありかたは、世界レベルでの調和が進むべきと考えます。
- 国際調和により、海外の革新的なワクチンが日本にラグなく導入され、日本の公衆衛生に寄与すると考えます。さらに、調和により日本のワクチンが世界の公衆衛生に寄与する可能性も広がります。欧米ではすでにワクチンにおいても品質基準の協調に関する議論が始まっており、日本もこの議論に加わることが適切と考えます。

・交通手段の発達などにより、感染症の制御を世界レベルで行うべき時代になっているのは、コンセンサスが得られていることと思います。

・そのような時代の中、ワクチンの品質基準や品質保証においても可能な限り調和を検討するのは、グローバルレベルでの迅速かつ適切な感染症制御には必要不可欠な流れと考えられます。検討の結果、日本固有の背景や状況により特殊な規定が生じることを否定するものではありません。

・今回の会議により、検討の第一歩としての「互いの経緯、状況などの認識」に寄与できたのではと感じます。今後とも、是非議論（対話）を続けていくことを希望します。

以上

「国際化時代の生物学的製剤基準とワクチン品質確保の在り方」
に対する意見等について

一般社団法人日本ワクチン産業協会 技術委員会

1. 日本のDTaPワクチンのアルミ濃度（0.3 mg/ml以下）およびD、TおよびaPの各抗原蛋白含有量が海外製品と比較して非常に少ない点について、日本のDTaPワクチンはその有効性、安全性、および安定性の観点からより優れたものであると考えます。

これらの規格については生物学的製剤基準にも規定されています。

また、アルミゲルは生体に投与したときに組織学的に神経細胞変性を起こすことが文献公知であり、アルミ（鉍物）および抗原蛋白は生体にとっては「異物」であるため、極力少なくすることが望まれます。

以上のことから、生物学的製剤基準の在り方として、DTaPワクチンの品質をさらに改善するためにも、海外当局とメーカーは日本の生物学的製剤基準の優れた部分についてさらに検討することを期待します。

2. これまでの論文や学会発表、そして今回の堀内先生のご発表にもありましたように、日本のDTaPワクチンは、それまで使われていた全菌体P・DTワクチンの毒性（BWDT、LPT、HST）がそれぞれ1/10になるように規格を設定して開発された経緯があります。これらの試験のうちBWDT(マウス体重減少活性)については、内毒素のみならずリムルステストでは検出できない炎症性物質を捉えていることについて堀内先生が発表されたことは重要な指摘であると考えます。

したがって、海外のDTaPワクチンではリムルステストが規格試験になっていますが、日本においてBWDT試験をなくすことには検討を要するものと考えます。

以上

【生物学的製剤基準に関する国際会議のWG会議】

開催日：2012年2月13日(火曜日) 16:00-18:00

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第2会議室

出席予定者：MSD 杉山(PhRMA)、GSK 長谷川(EFPIA. Japan)、アステラス 椎名(製薬協)、微研会 通山(日ワク協)、感染研 加藤(敬称略)

欠席予定者：バクスター 池田(EFPIA. Japan) (敬称略)

議題(資料)

- (1) 各議題において、よかった点。
- (2) 各議題において、課題として考えられた点。
- (3) プログラム構成について
- (4) 運営について
- (5) その他

以上

	EFPIA Japan(+長谷川委員、池田委員)	PhRMA(+杉山委員)	日ワク協(+通山委員)	製薬協(+椎名委員)
各議題において、よかった点。	<ul style="list-style-type: none"> ・S1でロットリリースのための動物試験の海外の状況と日本の現況を今回直接比較できたことは双方にとって有意義であった。 ・S14で日本の演者から3R1について問題提起されたことが印象的であった。第二部でDTPを含む多価ワクチンの開発について幅広い内容の講演を聞いた。第三部で今回初めて海外当局及びメーカー、PMDA、感染研、外資系でパネルディスカッションの場を設けたことに大きな意義がある。この中でEFPIAやPhRMAの考えを述べる機会が与えて頂いた。感染研や機構の一部より、生物基準や検定制度に問題があることを認めてもらったのは大きな一歩である。欧米の間でワクチン基準の調和の話し合いが行われていることが明らかになった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・第1部、第2部：単純な対立構造にせず、「認識や状況の共有を図る」という意図が伝わってきて、大変好ましく感じた。会場から若干 海外に否定的な意見などでたが、もともとああった意見そのものを聞く機会がなかったの、まずは見解を皆で共有したという点で非常に有意義だったのではないだろうか。 ・第3部：パネルディスカッションでここまで資料や流れなど準備できていることは素晴らしい。結果として、非常に実のある議論だった。来場者からも「非常に興味深く、面白かった」という声を多く聞いた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・渡邊先生の「生物基はメーカーのためでもなく、日本国民の健康を守るためにある」というご発言に集約されるように、現状のワクチン品質を落とすことなく、維持向上していく必要がある一方、生物基の各試験方法の改良等は感染研と協力して進めていくべきだと思います。生物基の存在そのもの前に、各試験についての議論(浜口先生の異常毒性試験の存在意義等)もあり、試験の必要性についても再認識がされたと感じました。 	<ul style="list-style-type: none"> ・パネルディスカッションは、各立場の方の意見が聞けて有意義だったと思う。 ・総合討論の加藤先生の進行役はすばらしかった。これまで議論されてきたことをスライドにまとめられており、非常にクリアだった。
各議題において、課題として考えられた点	<ul style="list-style-type: none"> ・S11で、日本の異毒を安全性試験でなく工程の同質性試験と位置付けその中で3Rへの努力をされているということであったが、そもそも欧米は異毒試験の意義そのものがうすれているため、議論が成立しなかった。また品質管理における動物試験の必要性についての議論も不十分だった。 ・第二部でそれぞれの発表そのものは興味深かったのだが、目的に沿った議論にならなかった。特にサノフィの演者と堀内先生には、今回の会議の目的が十分に伝わっていなかった。規格の調和という議題自体に無理があったかもしれない。 ・第三部で日本のワクチンメーカーからの発表やテーブルディスカッションの参加がなかったことはとても残念。 	<ul style="list-style-type: none"> ・状況等々理解しているが、第1部、第2部が意見の合意をみられないままに終わってしまったのは残念。 	<ul style="list-style-type: none"> ・日本のDTaPワクチンのアルミ濃度(0.3mg/ml以下)およびD、TおよびaPの各抗原蛋白含有量が海外製品と比較して非常に少ない点について、日本のDTaPワクチンはその有効性、安全性、および安定性の観点からより優れたものであると考えます。これらの規格については生物学的製剤基準にも規定されています。また、アルミゲルは生体に投与したときに組織学的に神経細胞変性を起こすことが文献公知であり、アルミ(鉱物)および抗原蛋白は生体にとっては「異物」であるため、極力少なくすることが望まれます。以上のことから、生物学的製剤基準の在り方として、DTaPワクチンの品質をさらに改善するためにも、海外当局とメーカーは日本の生物学的製剤基準の優れた部分についてさらに検討することを期待します。 ・これまでの論文や学会発表、そして今回の堀内先生のご発表にもありましたように、日本のDTaPワクチンは、それまで使われていた全菌体P・DTワクチンの毒性(BWDT、LPT、HST)がそれぞれ1/10になるように規格を設定して開発された経緯があります。これらの試験のうちBWDT(マウス体重減少活性)については、内毒素のみならずリムルテストでは検出できない炎症性物質を捉えていることについて堀内先生が発表されたことは重要な指摘であると考えます。したがって、海外のDTaPワクチンではリムルテストが規格試験になっていますが、日本においてBWDT試験をなくすことには検討を要するものと考えます。 ・本題以外で話題として挙げた、検定合格証紙の扱い、煩雑な事務手続きの見直しは、双方(国・県/メーカー)の作業効率をあげるうえで進めるべきだと思います。また、長期的には、SLP導入に伴う国家検定の縮小等も検討していただきたいと思っています。 	<ul style="list-style-type: none"> ・パネルディスカッションのパネラーの選択根拠が不透明。 ・各議題での発表が、それぞれの立場や考え方を説明するに留まり、考え方の違いについて踏み込んで意見交換するレベルにまで達しなかったのは残念であった。 ・古くから日本に存在するワクチンと、新GCP・GMP下で新たに開発される新規ワクチンが区別されず、現行のワクチン独特の規制の中で議論されるため、それぞれの立場で咬み合わないこともあったように思う。同じ土俵で議論できること、区別した方がよいことをそれぞれ分けてから議論をスタートしていただけると理解しやすいように思う。なお、一律に同じ規制を当てはめなければならないのか、あるいは区別することが可能なのか、もう少し明確にそれぞれの意見を伺ってみたかった。

	EFPIA Japan(+長谷川委員、池田委員)	PhRMA(+杉山委員)	日ワク協(+暹山委員)	製薬協(+権名委員)
プログラム構成について	<p>・構成はおおむね妥当であったと思う。欲を言えば、第三部で第一部や第二部でかみ合わなかった論点について再度議論する時間的な余裕があればよかった。</p>	<p>・時間的(日程)には適当だったと思うので、演者を各部で減らして、各部ごとのディスカッション時間をいれてもよかったのでは。</p> <p>・パネルディスカッションは本当に素晴らしいかった。</p>	<p>特に意見ございません。</p>	<p>・プログラムでは、パネルディスカッションが一番よかった。意図した生物基の課題を抽出できたと思う。</p> <p>・欧州及び米国の状況について講演された内容が、本公演の趣旨から若干外れていた印象あり。</p> <p>・欧米の演者を招き、海外の制度を参考に日本の制度についてディスカッションされていたので、国際的な方向性と日本独自の規制を整理しながら聴講できた。とても中身の濃いプログラムだった。</p>
運営について	<p>・みなさんのボランティア精神に感謝します。特に日ワク協、製薬協、PhRMAの皆様のおかげがとうございました。長谷川個人としては、休憩時間に議論に巻き込まれたりして、運営面が一部おろそかになってしまった。申し訳なく思います。お金があつて、運営会社に任せればより良いですね。翻訳チェックは予想外に大変であった。特に日本の業用語で海外に適切な訳語が無い場合は統一を図ろうとしたがそこに時間がかかった。また自分自身の細かな理解不足も露呈した。</p>	<p>・プログラム担当とロジスティック担当をきっちり分けた方がよかったのでは。若干ばたばたした感じが見受けられた。</p>	<p>・今回後方支援ではありましたが、弊会含め日ワク協の運営担当者に関東近郊の組織から選任させるべきであったと反省します。</p>	<p>・イベント業者を介さず実施した会議運営としてはうまく準備できた部類と判断する。ただし、人数が増えてくるとイベント業者を使ったほうがいいと思う。</p> <p>・講演スライドと投影機との相性を事前に確認しておくべき。</p> <p>・通訳者が通訳機の使い方に不慣れだったため、英語チャンネルで日本語が流れたりしていた。</p> <p>・懇親会での料理が随分余ったのは反省材料。参加者の年齢層を考慮する必要はあるが、参加人数x70%くらいで十分だったと思う。</p>
その他	<p>全体として感じたことは、日本の感染研は未だに、国内メーカーが国内のみでワクチンを供給するという仕組みでしか物を考えていないことが根幹にあるということである。日本向けに製造目的で出荷したロットだけで整合性や製造同質性のみを力点を置いて判定していく姿勢では国際化から乗り遅れていると思う。海外では、治験薬供給の段階から審査がはじまり、日本向け出荷が始まる前に、開発段階から世界中に出荷されたロットまで社内には膨大なデータが蓄積されている。今後ICHQトリオが施行されていけば、デザインスペースの中での工程の頑健性が開発段階から組み入れられて行き、その後の工程の継続的改善も求められる。そうなると一部の演者にあった、製造工程の変更や規格の変更が工程の恒常性担保に悪影響を及ぼすという考えは時代遅れになりつつあるのではないかと？また個人的には日本のワクチンメーカーは非常にすぐれた技術力を持っていると考えるが、安全性や有効性についての確かな議論ができないとグローバルな流れに乗り遅れてしまふのではないかと懸念も持った(特にアルミニウムアジュバント量の議論に関して)。また、生物基の必要性について接種での互換性の議論が品質のみに帰せられるような部分があったが、実際は臨床や非臨床の議論の方がより上位に必要であり議論が未消化であると感じた。このような点も踏まえて今後は日本のワクチンメーカーも積極的に参画してもらってこのような国際会議を今後もぜひ継続していければ良いと考える。</p>	<p>・日本のワクチン環境について、これまであまり積極的に議論されなかったことについて論点をまとめ、かつ成功裏に終わったということで非常に高く評価したい。あわせて、こういった会議を積極的にサポートした感染研に深く感謝します。</p> <p>・ワクチンの品質保証制度のあり方について産官学で対話をする第一歩として非常によい会議であったと思います。今後とも、是非この議論の継続を希望します</p> <p>・Dr.Eganより以下のコメントを頂いています。 Thank you very much for extending an invitation to me to participate in the MRBP meeting at NIID. I found it very informative and I do hope that it leads to any needed changes in the MRBPs. I would be most pleased and honored to participate in any future meetings and deliberations where you think that I may be of help. It was also a pleasure for me to spend several hours speaking with a number of the meeting participants during the post-meeting reception."</p>	<p>・今回の会議に参加した企業数(ワクチンを製造する財団法人含む)は21(内資系:15、外資系:6)、アカデミア3機関、行政関係2、業界団体等5、産官学が連携して参加することが大事だと思うがその目的を果たすことができた。事前の公知活動の賜物だと思う。</p> <p>・配布資料と投影スライドの内容が違いすぎる。</p> <p>・生物基の決定や国家検定で中核的な機能を果たしている感染研でこのような国際会議を開催していただいたのは画期的な試みとして高く評価したい。</p> <p>・事前登録、当日の案内など、希望者がスムーズに参加できる会議運営であった。</p>	

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Oikawa N., Okumura A., Oyama S., Baba H. Shimizu T., <u>Kato A.</u>	A 15-month old boy with reduced consciousness and convulsion	J Clin Virol	53	276-279	2012
Ikeno D, Kimachi K, Ibaragi K, Kudo Y, Goto S, Odoh K, <u>Itamura S</u> , Odagiri T, Tashiro M, and Kino Y.	Differences in the priming effect of various clades/ subclades of inactivated H5N1 vaccine for booster injection with heterologous clades of vaccine strains.	Vaccine	29	4156-4161	2011
Ohkura T., Kikuchi Y., Kono N., <u>Itamura S.</u> , <u>Komase K.</u> , Momose F., Morikawa Y.	Epitope mapping of neutralizing monoclonal antibody in avian influenza A H5N1 virus hemagglutinin.	Biochem Biophys Res Commun	418	38-43	2012
Ohnishi K., Takahashi Y., Kono N., Nakajima N., Mizukoshi F., Misawa S., Yamamoto T, Mitsuki Y., Fu S., Hirayama N., Ohshima M., Ato M., Kageyama T., Odagiri T., Tashiro M., Kobayashi K., <u>Itamura S.</u> , Tsunetsugu-Yokota Y.	Immunological detection of H5N1 influenza viruses by newly established monoclonal antibodies.	Jpn. J. Infect. Dis.	65	19-27	2012

VIII. 研究成果の刊行物