

第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会

平成22年4月21日(水)
14:00～17:00
厚生労働省省議室(9階)

議 事 次 第

1 開会

2 議題

- (1) 有識者からのヒアリング
- (2) 予防接種法の対象となる疾病・ワクチンの検討の進め方について
- (3) その他

3 閉会

○ 配布資料

- 資料 1 本日のヒアリングについて
- 資料 2 - 1 事務局説明資料
- 資料 2 - 2 神谷参考人提出資料
- 資料 2 - 3 山西参考人提出資料
- 資料 2 - 4 荒井参考人提出資料
- 資料 2 - 5 杉本参考人提出資料
- 資料 2 - 6 渡邊参考人提出資料
- 資料 2 - 7 鹿野参考人提出資料
- 資料 3 予防接種法の対象となる疾病・ワクチンの検討の進め方について（案）
- 資料 4 予防接種制度の見直しに向けたご意見の募集について
- 資料 5 新型インフルエンザ（A/H1N1）対策総括会議について

- 参考資料 ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ検討とりまとめ

本日のヒアリングについて

テーマ

「ワクチンの研究開発の促進と生産基盤の確保」について

○事務局からの説明

ワクチン開発の最近の動向等について

○有識者からのヒアリング

■学術的なお立場から

➤ 臨床研究について

かみや ひとし
神谷 斎

(独立行政法人 国立病院機構 三重病院 名誉院長)

➤ 基礎研究について

やまにし こういち
山西 弘一

(独立行政法人 医薬基盤研究所 理事長)

■産業界のお立場から

➤ 国内のワクチン産業について

あらい せつお
荒井 節夫

(社団法人 細菌製剤協会 理事長)

➤ 海外のワクチン産業について

すぎもと しゅんじろう
杉本 俊二郎

(日本製薬団体連合会)

■品質管理・承認審査のお立場から

➤ 品質管理について

わたなべ はるお
渡邊 治雄

(国立感染症研究所 所長)

➤ 承認審査について

しかの まゆみ
鹿野 真弓

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構生物系審査第二部長)

事務局説明資料

ワクチン開発の最近の動向等について

1

ワクチン開発の最近の動向

2

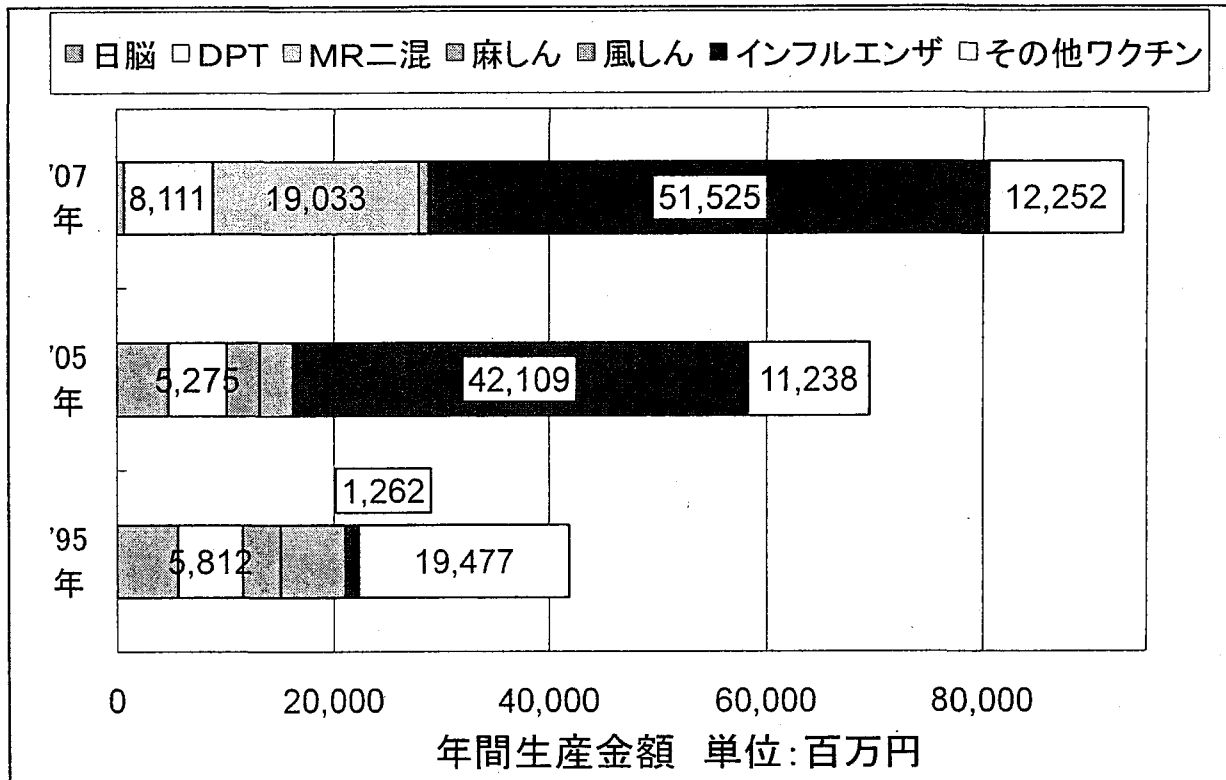
ワクチン類製造販売業者別品目一覧表

製剤名	インフルエンザHAワクチン	日本脳炎ワクチン	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	狂犬病ワクチン	乾燥組織培養不活化組換え沈降B型肝炎ワクチン	A型肝炎ワクチン	乾燥組織培養不活化破傷風混合ワクチン(DPT)	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)	肺炎球菌ワクチン	インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン	インフルエンザ菌a型防ワクチン	HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)	ワイル病秋やみ混合ワクチン	成人用沈降ジフテリアトキソイド	成人用沈降ジフテリアトキソイド	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド(DPT)	沈降破傷風トキソイド	経口生ポリオワクチン	乾燥弱毒生麻しんワクチン	乾燥弱毒生風しんワクチン	乾燥弱毒生風しん風しん混合ワクチン(MR)	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン(MR)	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	乾燥弱毒生水痘ワクチン	黄熱ワクチン	乾燥弱毒生水痘ワクチン	乾燥弱毒生水痘ワクチン	水痘抗原	乾燥BCGワクチン	精製ツベルクリン	小児用肺炎球菌ワクチン	新型インフルエンザA(H1N1)ワクチン		
学校法人北里研究所	○	○					○									○	○						○										○	
武田薬品工業株式会社							○									○	○						○											
化財団法人化学及血液療法研究所	○			○	○	○	○																											○
財団法人阪大微生物病研究会	○	○	○				○							○	○	○			○	○				○				○					○	
デンカ生研株式会社	○												○			○	○																○	
日本ビーエーエー製造株式会社																			○								○							
財団法人日本オオ研究																		○																
万有製薬株式会社					△				△																									
サノフィアソール第一三共ワクチン株式会社										△															△									
ゲラケノスミスクリン株式会社											△																							△
ワイス株式会社																																		△
ノバルティス ファーマ株式会社																																		△

(注) ○印は、国内で製造。△印は、輸入。

((社)細菌製剤協会ホームページを元に作成)

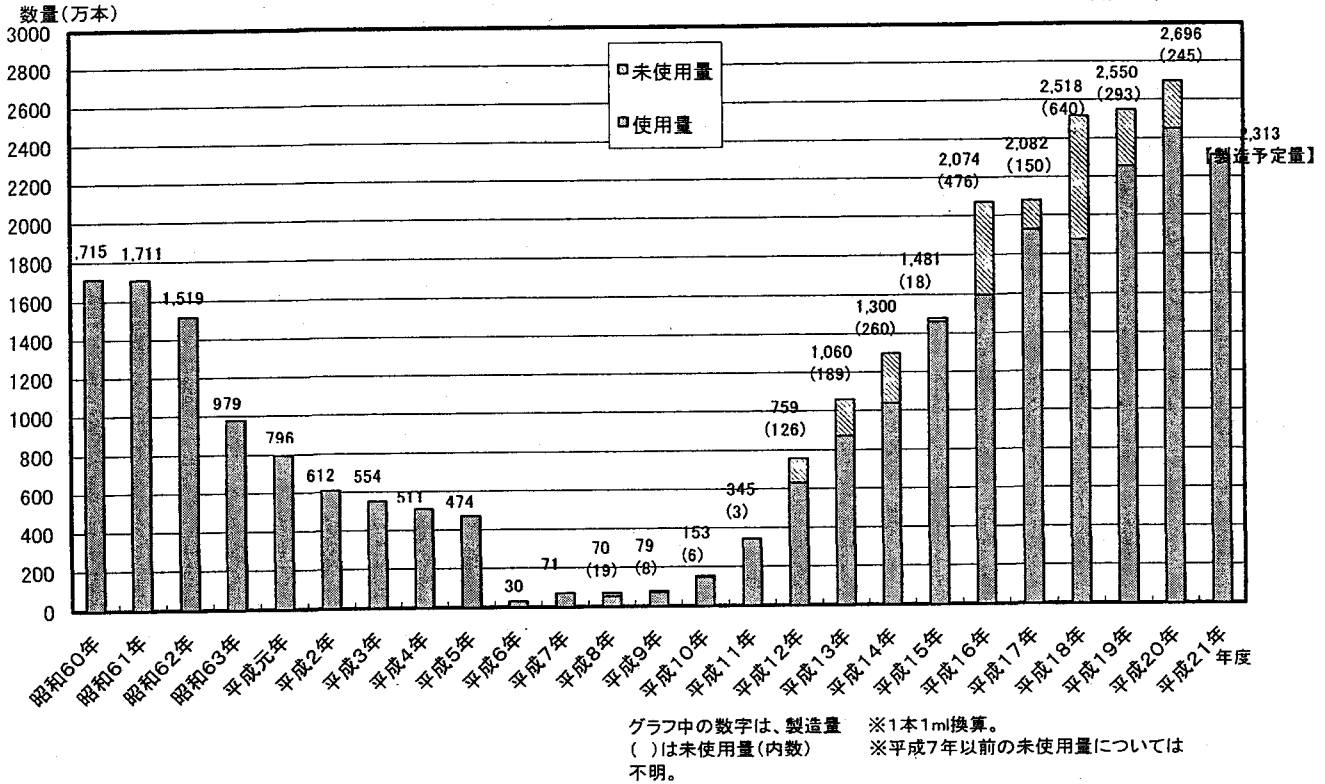
国内ワクチンの年間生産額の内訳



※MR二混は、06年から本格的に生産開始。また、06年度から定期接種のワクチンとして位置付けられるとともに、2回接種が導入されたもの。

インフルエンザワクチン製造量の推移

平成21年11月27日現在



主なワクチンの承認時期の日米比較(まとめ)

年	日本	米国
1984年	B型肝炎ワクチン(米国は1982年)	
1986年	水痘生ワクチン	遺伝子組換えB型肝炎ワクチン
1987年		Hibワクチン(結合ワクチン)、不活化ポリオワクチン(IPV)
1988年	肺炎球菌ワクチン(米国は1977年) 遺伝子組換えB型肝炎ワクチン MMRワクチン(米国は1971年)	
1991年		DTaPワクチン(aP(無細胞百日せき)ワクチンは日本から導入、日本は1981年)
1992年		日本脳炎ワクチン(日本から導入、日本は1976年)
1993年		DTaP-Hib
1994年	不活化A型肝炎ワクチン	
1995年		水痘生ワクチン(日本から技術導入) 不活化A型肝炎ワクチン Hib-B型肝炎ワクチン
1996年		
2000年		小児用肺炎球菌ワクチン(7価)
2001年		A型-B型肝炎ワクチン
2002年		DTaP-IPV-B型肝炎ワクチン
2003年		経鼻インフルエンザ生ワクチン、DTワクチン(成人用)
2005年	MRワクチン	MMR-水痘ワクチン、DTaPワクチン(成人用) 髄膜炎菌ワクチン(結合ワクチン)
2006年		ロタウイルス生ワクチン HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン、4価)、帯状疱疹生ワクチン
2007年	Hibワクチン(結合ワクチン) 沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)	ブレバニデミックインフルエンザワクチン(H5N1株)
2008年		DTaP-IPV-Hibワクチン、DTaP-IPVワクチン
2009年	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン、2価) 細胞培養日本脳炎ワクチン	HPVワクチン(子宮頸がん予防ワクチン、2価) 細胞培養日本脳炎ワクチン
2010年	小児用肺炎球菌ワクチン(7価)	小児用肺炎球菌ワクチン(13価)

最近の行政の取り組み

7

ワクチン産業ビジョン(19年3月)

【ワクチン産業ビジョンの背景・状況】

1. ワクチン施策に係る国の関与の必要性

「…ワクチンは感染症の脅威等に対し、効果的で効率的な対策の柱となることを再認識し、国の関与により、将来にわたり我が国において必要なワクチンを開発し、安定的に供給する体制を確保すべきである。」

2. ワクチン需要の展望

3. 感染症対策を支え、社会的期待に応える産業としていく上での課題

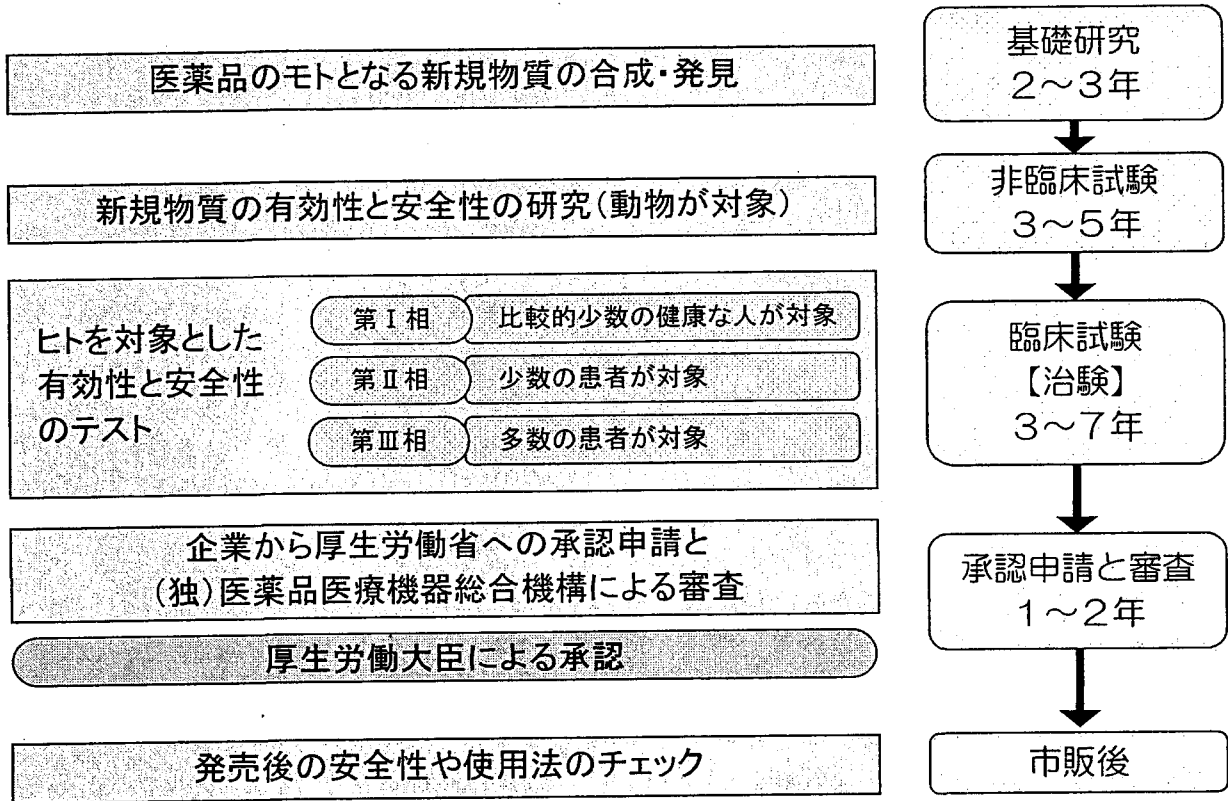
アクションプラン

1. 基礎研究から実用化(臨床開発)への橋渡しの促進
2. 関係企業の戦略的連携による臨床開発力の強化を図り、国際競争力のあるワクチン生産基盤を確保
3. 新型インフルエンザなどの危機管理上必要だが民間の採算ベースに乗りにくいワクチンに対する国の税制、研究開発助成等の支援。
4. 疾病のまん延に備えた危機管理的なワクチンの生産体制の確保のための国の支援
5. ワクチンの薬事承認・実用化に向けた制度基盤の整備
6. ワクチンの需給安定化のため調整機能の整備
7. ワクチンの普及啓発

【成果】

- ・フォローアップを目的に「ワクチン産業ビジョン推進委員会」を設置(5回開催)
- ・ワクチン開発研究機関協議会の設置(医薬基盤研究所 山西理事長)
- ・新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金による基金の造成
- ・ワクチン開発のための非臨床・臨床試験ガイドラインの作成(検討中) 等

(参考) 一般的な医薬品の開発の基本的な流れ



次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト

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)

提供: 医薬基盤研究所

事業の概要

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど、感染症に対する以下のような「次世代高付加価値型ワクチン」の実用化

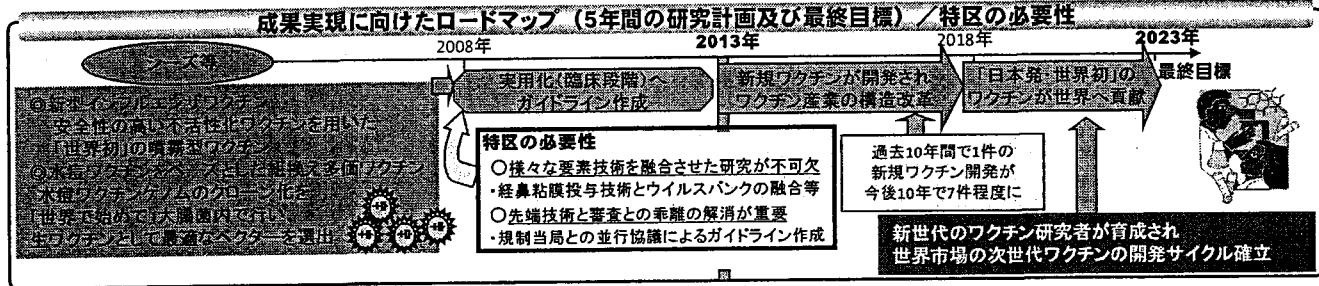
- ★ 新型インフルエンザワクチン
 - ・ウイルスパックを用いたあらゆる型に対応可能
- ★ 「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチン
 - ・注射器を使わずに簡便・安価に効果を高めたワクチン
- ★ 生産効率やワクチン効果を高めたワクチン
 - ・複数の感染症に有効、新規アジュバントの活用

次世代ワクチンに関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドライン作成
 ☆ 薬事法上の審査基準に反映

目指す成果の社会的意義・有用性

- 安心・安全な社会の実現
 - ・新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど国家的な緊急・重要な課題を次世代ワクチン技術で解決
- 国際貢献
 - ・注射器不要のワクチンが途上国に普及して国際貢献を実践
 - ・副反応被害原因の低減に貢献
- ワクチン産業の高度化
 - ・ワクチン生産効率が飛躍的に上昇し国際競争力が強化

(ワクチン市場は今後10年で3.5倍の拡大が予測)
 2003年 600億円 → 2013年 2100億円



基礎となる特許・シーズ等の強さ (独創性・国際競争力等)

■ 次世代ワクチン基盤技術

① 粘膜投与技術(経粘膜デリバリー技術、粘膜アジュバント技術) (国際特許出願中)
 粘膜を介した粘膜免疫と全身免疫双方の誘導制御が可能
 ※ 粘膜上に交叉防御能の高い分泌型IgAが誘導され、ウイルスパックを活用してすべての型のインフルエンザに対応可能

② 遺伝子組換えベクター技術 (国際特許出願中)
 ワクチンウイルスペクターに外来ウイルス抗原を挿入した組換えウイルスを「リバースジェネティクス技術」で作製し、複数の感染症に同時に対処できる「多価弱毒生ワクチン」を開発

研究体制 (産業及び規制当局とも緊密に連携)

次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会(事務局: 医薬基盤研) 現状のワクチン開発研究機関協議会(h19.11設立)を拡充

研究機関: 医薬基盤研、感染症研、東大医科研、阪大医研、北大、阪大工・薬、農研機構

産業界: (財)阪大微生物病研究会、大塚製薬、ディナベック 他

「医・工・農・薬」連携 オールジャパン研究体制

国立病院機構、東大医科研附属病院 他

動物実験

医薬品医療機器総合機構 (独立行政法人) 主任研究者: 山西弘一

(独) 医薬基盤研究所 重長類医学研究センター

新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金について

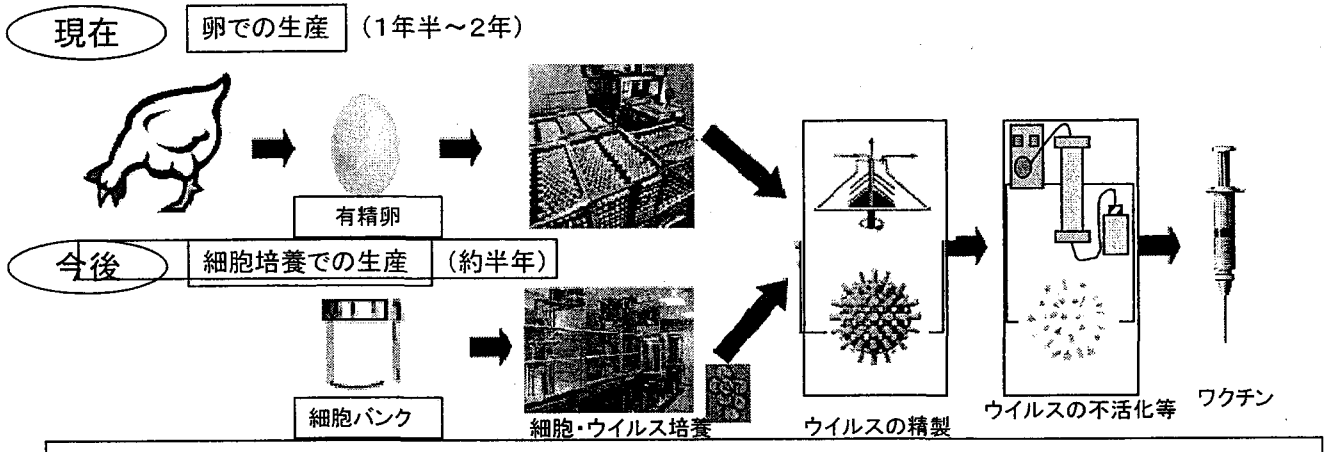
[目標] 全国民分の新型インフルエンザワクチンを約半年で生産可能な体制を構築。

○ 細胞培養法を開発することにより、現在の鶏卵培養法では1年半～2年を要する全国民分のワクチン生産期間を約半年に短縮する。

○ 細胞培養法の開発期間中は、国内企業の鶏卵培養法での生産能力等を強化する。

○ 有効性や利便性の高い「第3世代ワクチン」*の開発を推進する。

* 「第3世代ワクチン」の開発: 感染防止を可能とする経鼻ワクチン、容易に投与可能な経口ワクチン、抗原量削減のためのアジュバントなどの開発を想定。



注) 第一次補正により約1279億円を計上したが、今般の新型インフルエンザワクチン購入のために当面必要な経費(約240億円)を確保し、残り(約1039億円)を流用。第二次補正で新たに約950億円を要求し、計約1190億円を確保予定。 11

細胞培養法インフルエンザワクチン開発等スケジュール案

年度	2009年度*	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
1. 採択予定等	各社の進捗状況により順次、必要な事業を適宜選定		必要に応じ、進捗確認等		
2. 非臨床試験等	非臨床、品質試験・製法確立等		必要に応じ、品質試験・製法確立等の追加検討		
3. 臨床試験等	プロトコール作成等		I-II相試験/III相試験		
4. 生産設備整備	パイロットプラント整備/増殖性試験等		工場設計、工場施工、バリデーション等		
5. 相談・審査等	審査に係る事前相談・開発ガイダンス等の作成			承認申請→迅速な審査	

注) 参加企業により、開発計画や開発の進捗状況や異なるため、標準的なスケジュールとして記載

* 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金交付日: 2009年12月21日

ワクチンの臨床試験・非臨床試験ガイドライン

[目的] ワクチンの特性に応じ、有効性・安全性の評価に必要な試験について明確化し、開発や承認審査の円滑化を図る

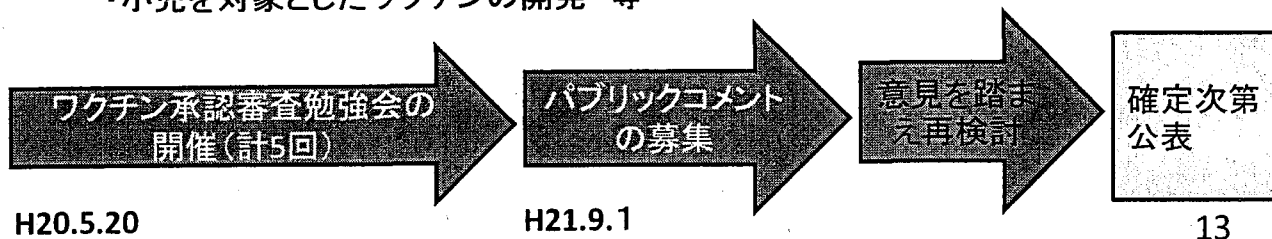
[概要] 次のような試験等について必要事項、実施上の留意点等を規定

○非臨床試験ガイドライン

- ・安全性試験－急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、安全性薬理試験 等
- ・薬力学試験－免疫原性の評価、感染防御能の評価 等
- ・その他－アジュバント、添加剤、混合ワクチン 等

○臨床試験ガイドライン

- ・第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験
- ・海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験、国際共同治験
- ・小児を対象としたワクチンの開発 等



厚生科学審議会予防接種部会

ワクチンの研究開発の促進と 生産基盤の確保の在り方

【臨床の立場から】

2010. 4. 21

国立病院機構三重病院 名誉院長

神谷 齊

1

予防接種の有効性の科学的実証：18世紀末ワクチンの発見



エドワード・ジェンナー
Edward Jenner(1749-1823)

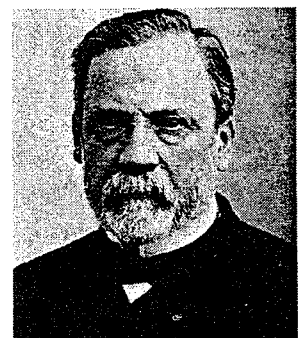


▲ジェームズ・フィッブスに種痘するジェンナー (カンバス油彩) 1912年 E.Board画ウエルカム財団 (ロンドン)

パスツールがワクチンの概念を確立

ルイ・パスツール
Louis Pasteur(1822-1895)

- ・ロベルト・コッホとともに「近代細菌学の開祖」「免疫学の父」といわれる
- ・1879年より実験的にワクチンを作成
 - 家禽コレラワクチン・炭疽菌ワクチン・狂犬病ワクチン



ワクチンの特徴

(生物製剤)

- 予防接種に使う薬液がワクチン
- ウイルスや細菌の増殖力(複製)を弱く(弱毒化)、または全く増殖ができないようにした(不活化)もの
- それを注入することで生体が体内で抗体(抵抗力)を産生し、以後感染症に抵抗力を持つ
- 弱いとはいえ病原体と添加物を接種するため、副反応は起こすことがある

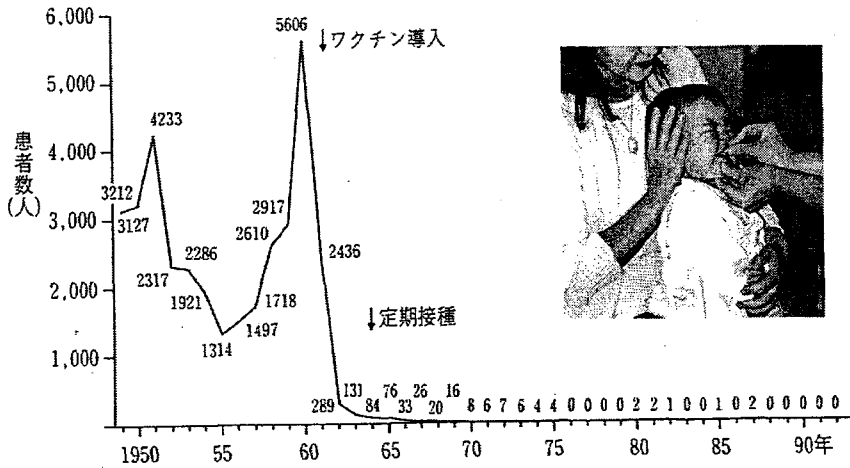
3

予防接種の重要性

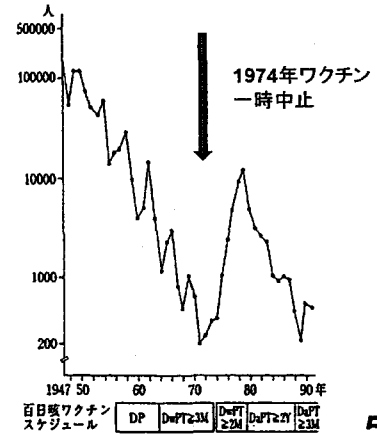
1. 感染症にかからないようにする (予防)
個々人の健康を守る
次世代の健康を守る
2. 社会を守る
3. 感染症そのものを制圧、根絶
天然痘(痘瘡)、ポリオ、はしか、日本脳炎、
水痘、おたふくかぜ、細菌性髄膜炎(Hib, PCV)
子宮頸がん、B型肝炎、

4

ポリオワクチン日本の例



日本の届出百日咳患者の推移



5

21世紀の医療が目指すもの

治療 → 予防

ワクチンは予防医学の中核

ワクチンの研究開発の促進のためには正しい理解が必要

- ・ワクチンの主反応→免疫力の高揚
- ・ワクチンの成り立ちからいって副反応ゼロにならない(副反応:副作用;多くの方は後者を使う)

6

我が国における予防接種

定期接種			任意接種		
一 類 疾 病	BCG		生ワクチン	水痘	生ワクチン
	ポリオ		生ワクチン・経口接種	ムンプス	生ワクチン
	DPT(ジフテリア、百日咳、破傷風三種混合)	I 期 I 期追加	不活化ワクチン	B型肝炎	不活化ワクチン
	日本脳炎ワクチン	I 期 II 期	不活化ワクチン	インフルエンザ	不活化ワクチン
	MRワクチン(麻しん・風しん混合ワクチン)	I 期 II 期	生ワクチン	ヘモフィルスインフルエンザ菌(Hib)	不活化ワクチン
	DT(ジフテリア、破傷風2種混合)	II 期	不活化ワクチン	肺炎球菌(PPV)	不活化ワクチン
二 類	高齢者インフルエンザ		不活化ワクチン	結合型肺炎球菌(PCV)	不活化ワクチン
				子宮頸癌	不活化ワクチン
				狂犬病	不活化ワクチン
				A型肝炎	不活化ワクチン
				ウイルス病	不活化ワクチン
				黄熱病	生ワクチン

7

現行の予防接種

- 日本で使用できるワクチンについては、数の上では英国・米国にかなり近づいた。
- 接種システム自体に大きな差がある。
定期接種と任意接種に分かれ、任意は予防接種法の
外の取り扱い。
- 基本的に同時接種は積極的に勧められていない。
定期接種と任意接種に分かれ、任意は予防接種法の
外の取り扱い。
- 多価混合ワクチンがDPT, DT, MR以外にはない。
- 不活化ワクチンでも原則筋肉内接種が認められていない

8

臨床から考える研究開発促進

9

日本にあるワクチンギャップ

- 欧米の先進国に比較して、定期接種できるワクチンが少ない(日本8種類、米国16種類さらに混合ワクチンの使用等)
- 英国、米国等では国が認可したワクチンは基本的には国が全額カバー(国策)
- 親の経済的格差が子供に影響をしている現状がある
- 国防の一環として、予防医学にお金を使っているか?
- 定期接種でさえ予防接種率が低いのはなぜか?

10

ワクチンギャップを招いた原因(1)

1. 厚生行政の中に10年先を見据えたワクチンビジョンはなかった
2. 国としての感染症対策の中でのワクチンの軽視
3. 感染症のサーベイランスシステムが完全ではなく、感染症の動向が正しく把握されていない
危機管理として使用できる特枠の予算が必要
4. ワクチンの接種率が低い
 - ・疾患教育の不備→国民のワクチン効果の理解不足
 - ・マスコミ等によるワクチン効果の不平等な報道
 - ・ワクチン接種後の評価 (post vaccination surveillance) が行われていない

11

ワクチンギャップを招いた原因(2)

5. ワクチン研究組織として、基礎・臨床・疫学等が合同で討議する組織の欠如
(米国のCDCと国立感染症研究所の組織形態と組織の大きさを比較してみれば、理解できるはず)
6. ワクチン開発・臨床応用に充てる資金の不足
感染症防衛費として国策としての取り組みが必要
(厚生労働省は健康の防衛庁である)
7. ワクチン使用数が確保される保証があれば開発は進む

以上が改善されれば臨床的研究開発は進む！！

12

新規のワクチン開発について

- Hibワクチン導入の例(開発・申請の遅れ、審査に時間)
 - ヘモフィルスインフルエンザ感染症の把握ができていなかった(サーベイランスがなく、ワクチンの必要性の認識不十分、培地、培養法の問題。検査技術の遅れが根底に)
 - 我々は研究グループを作って実態調査を実施した。

結果を出すまでに3年、ワクチン導入に6年を要した。

(治験環境の遅れ)--すなわち以上の複合要因

海外開発でも必要なワクチンは、治験を国内で早期に始める姿勢が重要。

- 臨床的には感染症対策の基盤整備が重要

13

- 産官学の協力体制の構築が必要
- 国際共同治験の実施体制の整備。欧米の様に有効性・安全性の確認に数万例規模の臨床試験をするのは困難。特に有効率や生存率等の臨床的エンドポイントが必要な治験では、迅速な上市化、開発ラグの解消には必要
- 薬事法施行規則等の改正(2006年3月)によって、希少疾病用医薬品の指定は、指定申請時に使用が見込まれる患者数を対象患者数として算定することが明確にされたので、感染症予防に用いる渡航用ワクチンは、希少疾病用医薬品としての国内開発の道がある。
- ワクチンは医療用医薬品等適正公告基準から外して、ワクチンのベネフィットを国民に情報提供できるようにしてはどうか

14

予防接種推進専門協議会の設立 (学会間専門家意見調整会議的組織)

厚生労働大臣に要望書を提出(予防接種部会を通じ)した。

・この内容を各政党、マスコミにも公表した。

- 要望内容の要点(要望書参照)

1. 予防接種は国策として実施する
2. VPDについては無料化等の国民が接種しやすい体制を作る
3. 予防接種で医療費の削減ができることの認識
4. 予防接種ビジョンを継続的に検討できる組織の構築
5. 予防接種法の全面的改正

15



御清聴ありがとうございました

平成 22 年 4 月 19 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

予防接種推進専門協議会
委員長 神谷 齊



要 望 書

厚生科学審議会感染症分科会 予防接種部会の審議に関する要望

趣旨：我々は、下記予防接種関連学会の代表者で構成される予防接種推進専門協議会において、わが国の予防接種政策の現状に関し議論を重ね、以下の要望を取りまとめました。予防接種部会において、各要望につき検討されるようお願いいたします。

記

1. 予防接種は国民の健康保持に必要不可欠のものであり、国策として実施すべきものと考えます。国として予防接種を推進していくという方向性を示していただきたい。
2. ワクチンで防ぐことが可能な疾患（VPD：Vaccine Preventable Disease）は原則としてワクチンで防ぐべきと考えます。（ワクチンの無料化や健康保険適応も含め）ワクチンの接種を希望する全員が貧富の差なく接種できるようにしていただきたい。
3. 予防接種が費用対効果のもっとも優れた公衆衛生対策のひとつであり、予防接種によって医療費（直接・間接）が実質的に削減できることがこれまでの研究において示されています。これらの研究を政策に生かしていただきたい。（例として、ワクチン費用を差し引いた医療費削減効果は、Hib ワクチン 82 億円¹⁾、肺炎球菌結合型ワクチン 391 億円²⁾、水痘ワクチン 390 億³⁾、ムンプスワクチン 400 億円⁴⁾、HPV ワクチン 190 億円（12 歳のみ 100%接種したとき）⁵⁾ の削減効果が見込まれるとの研究が報告されております）。
4. 予防接種の将来ビジョンを継続的に検討できる組織を設置していただきたい。
5. 現在の予防接種法は昭和 23 年、我が国が戦後の復興期にあった時期に設定されており、現在においてはその後の医学の進歩と乖離している部分があると考えます。従って、本法律を現在の医学水準に合わせたものに全体を改正していただきたい。
6. なお、当委員会は予防接種部会の議論の進行に合わせて、今後も追加の要望・提言を行っていく所存です。

以上

文献

- 1) 神谷齊ほか：日本小児科学会雑誌 110：1214-1221, 2006
- 2) 神谷齊ほか：小児科臨床 61：2233-2241, 2008
- 3) 菅原民枝ほか：感染症学雑誌 80：212-219, 2006
- 4) 菅原民枝ほか：感染症学雑誌 81：555-361, 2007
- 5) 今野良ほか：産婦人科治療 97：530-542, 2008

予防接種推進専門協議会参加団体

日本ウイルス学会	理事長	柳 雄介
日本ワクチン学会	理事長	倉根一郎
社団法人日本感染症学会	理事長	岩本愛吉
日本細菌学会	理事長	野田公俊
社団法人日本産科婦人科学会	理事長	吉村泰典
社団法人日本小児科医会	会 長	保科 清
社団法人日本小児科学会	会 長	横田俊平
特例社団法人日本小児保健協会	会 長	衛藤 隆
日本保育園保健協議会	会 長	鴨下重彦

(順不同)

予防接種推進専門協議会連絡先事務局


〒112-0004 東京都文京区後楽 1-1-5 第一馬上ビル 4階

(社) 日本小児科学会内

電話:03-3818-0091 FAX:03-3816-6036

今後のワクチン開発研究について

平成22年4月21日

 独立行政法人医薬基盤研究所
理事長 山西 弘一

1

日本と米国 新導入ワクチンの比較

年	日本	米国
1985	B型肝炎ワクチン(米国は1982)	
1987	水痘生ワクチン	Hibワクチン, IPVワクチン
1988	肺炎球菌ワクチン(米国は1977) 遺伝子組換えB型肝炎ワクチン MMRワクチン(米国は1971)	
1991		aPワクチン(日本から導入 日本は1981)
1992		DTaPワクチン, 日本脳炎ワクチン(日本から導入 日本は1976)
1993		DTaP-Hib
1994		ベストワクチン
1995	不活化A型肝炎ワクチン	水痘生ワクチン(日本から技術導入)
1996		Hib-B型肝炎ワクチン, 不活化A型肝炎ワクチン
2000		7価肺炎球菌ワクチン
2001		A型-B型肝炎ワクチン
2002		DPT-IPV-B型肝炎ワクチン
2003		経鼻インフルエンザ生ワクチン, DPTワクチン(成人用)
2005	MRワクチン	MMR-水痘ワクチン, 髄膜炎菌ワクチン(結合ワクチン)
2006		ロタウイルスワクチン

ワクチン産業ビジョン(案)より

ワクチン開発研究の現状と今後の研究開発目標に関する調査研究

(平成18年度厚生労働科学研究費補助金 研究代表者:山西 弘一)

研究目的

- 日本ではワクチンの開発に結びつく先端的基礎研究が行われている
- しかし、各研究機関の特徴を活かした共同研究体制が十分に構築されていない
- ⇒「今後のワクチンの研究開発課題の方向性を検討するための基礎資料の作成」を目的に
- ・ワクチン研究の現状の調査
- ・ワクチン開発のための基礎研究開発目標についての調査研究を行う



研究方法

- ①国内外のワクチン開発研究の現状調査
⇒文部科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金のワクチン関連研究を調査⇒文科:64課題 厚労:54課題
- ②ワクチン開発のための基礎研究開発目標の検討
⇒研究機関等との意見交換によりワクチン開発全般に対し共通的に必要な技術課題等を取りまとめた

研究結果

- ワクチン開発に共通となる研究開発課題としては、以下の3つ
- ①新しいベクター ②アジュバント ③投与経路・デリバリー
- ⇒これらの研究を研究機関と産業界との連携により統一的な戦略のもとで推進し、次世代ワクチン開発戦略を進めていく
- ※さらに、ワクチン開発の臨床・非臨床ガイドライン等研究開発指針策定に向けた研究や治験環境の整備も必要



3

ワクチン開発研究機関協議会について

【趣旨】

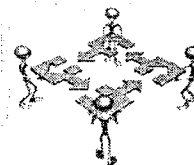
◎ワクチン産業ビジョン(平成19年3月策定)に基づき、ワクチンの基礎研究を行う研究機関相互の連携を高め、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワーク(ワクチン研究機関協議会)を形成し、ワクチンの研究開発を促進する。(平成19年11月設立)

【構成】

ワクチン開発に係る基礎研究を行う研究機関の代表者

- 国立感染症研究所
- 大阪大学微生物病研究所
- 東京大学医科学研究所
- (独)医薬基盤研究所(会長)

※オブザーバー:厚生労働省、(独)医薬品医療機器総合機構、(社)細菌製剤協会、日本製薬工業会
※協議会に幹事会を置く



【活動内容】

- ワクチン開発研究の方向性等に関する意見交換
- ワクチン開発研究の普及事業
- その他、関係機関への提案などワクチン開発に係る研究の推進に関すること

【これまでの取り組み】

- ワクチン開発の研究・評価に関するフォーラムの開催
- ・「日本発ワクチンの開発をめざしてⅡ」:平成20年1月21日(月) TOKYO FM HALL
- ・「ワクチンフォーラム」:平成20年12月5日(金) よみうり文化ホール
- スーパー特区の推進・支援
- ・スーパー特区の提案・採択:平成20年11月「次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト」

4

背景

スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト)研究について
(研究代表者:山西 弘一)

- 新興・再興感染症への対策は喫緊の国家的課題
例: 現行のインフルエンザワクチンの効果は限定的である
- ワクチンは薬剤耐性等の問題がない
インフル、HIVには薬剤耐性ウイルスが容易に出現する
- ワクチン開発に関する世界最高水準の基礎研究の実績を有する
リバーシジェネティクス技術、自然免疫の研究、世界で唯一の水痘ワクチン
- 次世代技術の開発等により10年後には3.5倍に拡大するという予測
ワクチン市場 2003年 600億円 ⇒2013年 2100億円
- 既にワクチン開発研究のプラットフォーム整備されている
ワクチン開発研究協議会(h19.11 医薬基盤研、感染研、東大医科研、阪大微研)



従来型の経験的なワクチン開発手法から
分子生物学的手法(免疫学、遺伝子工学等)を用いた
「次世代高付加価値型」の感染症ワクチン
への転換が不可欠

スーパー特区による

- 様々な要素技術を融合させた研究(研究機関とワクチン製造メーカー)
- 規制当局との並行協議によるガイドライン作成 を行う

5

スーパー特区研究内容

本特区研究により

新型インフルエンザ、マラリア、エイズなど
国あげての対策が要請される感染症に対する
「次世代高付加価値型ワクチン」を実用化する



高付加価値型ワクチンとは

☆ウイルスバンクを用いた
あらゆる型に対応できる「**新型インフルエンザワクチン**」



☆**粘膜ワクチン**

「噴霧する」ワクチン、「貼る」ワクチン、「飲む」ワクチンなど

☆「複数の感染症に効く」ワクチンや新規アジュバントで免疫を高めたワクチンなど
生産効率やワクチン効果を飛躍的に高めたワクチン

さらに本特区研究により

次世代ワクチン開発に関する臨床・非臨床・アジュバントのガイドラインを作成する
⇒次世代ワクチンの革新的技術を審査基準に反映し、新規ワクチン開発を加速化する

6

本特区の社会的意義・有用性

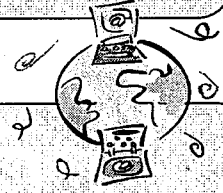
安心・安全な社会の実現

あらゆる型に対応できる新型インフルエンザワクチンやこれまで特效薬がなかったマラリア、エイズのワクチンなど国家的な緊急・重要な課題を次世代ワクチン技術で解決する



国際貢献

「飲む」ワクチン、「貼る」ワクチン、「噴霧する」ワクチン等簡便、安価に使える「高付加価値型ワクチン」が途上国に普及して国際貢献につながる。
注射器不要のこれらのワクチンは、副反応被害原因の低減につながる



ワクチン産業の高度化

「複数に効く」(多価)ワクチンや新たなアジュバントの開発等次世代技術により生産効率が飛躍的に上昇して、国際競争力の強化、世界市場参入が実現し、これまで小さなワクチンメーカーが中心であった日本のワクチン産業に製薬企業等が新規参入し、バイオ産業全般の構造改革が実現する



7

スーパー特区 推進体制

スーパー特区(次世代・感染症ワクチン)推進委員会
(事務局: (独)医薬基盤研究所)



研究

(独)医薬基盤研究所
国立感染症研究所
東京大学医科学研究所
大阪大学微生物病研究所、
北海道大学大学院獣医学研究科
大阪大学大学院工学研究科
大阪大学大学院薬学研究科
(独)農業・食品産業技術総合研究機構

開発

(財)阪大微生物病研究会
ディナベック㈱ 他

治験・臨床研究

(独)国立病院機構
東大医科研附属病院他

「医・工・農・薬」連携
オールジャパン研究体制

基準づくり
(ガイドライン作成)

(独)医薬品医療機器
総合機構

協力

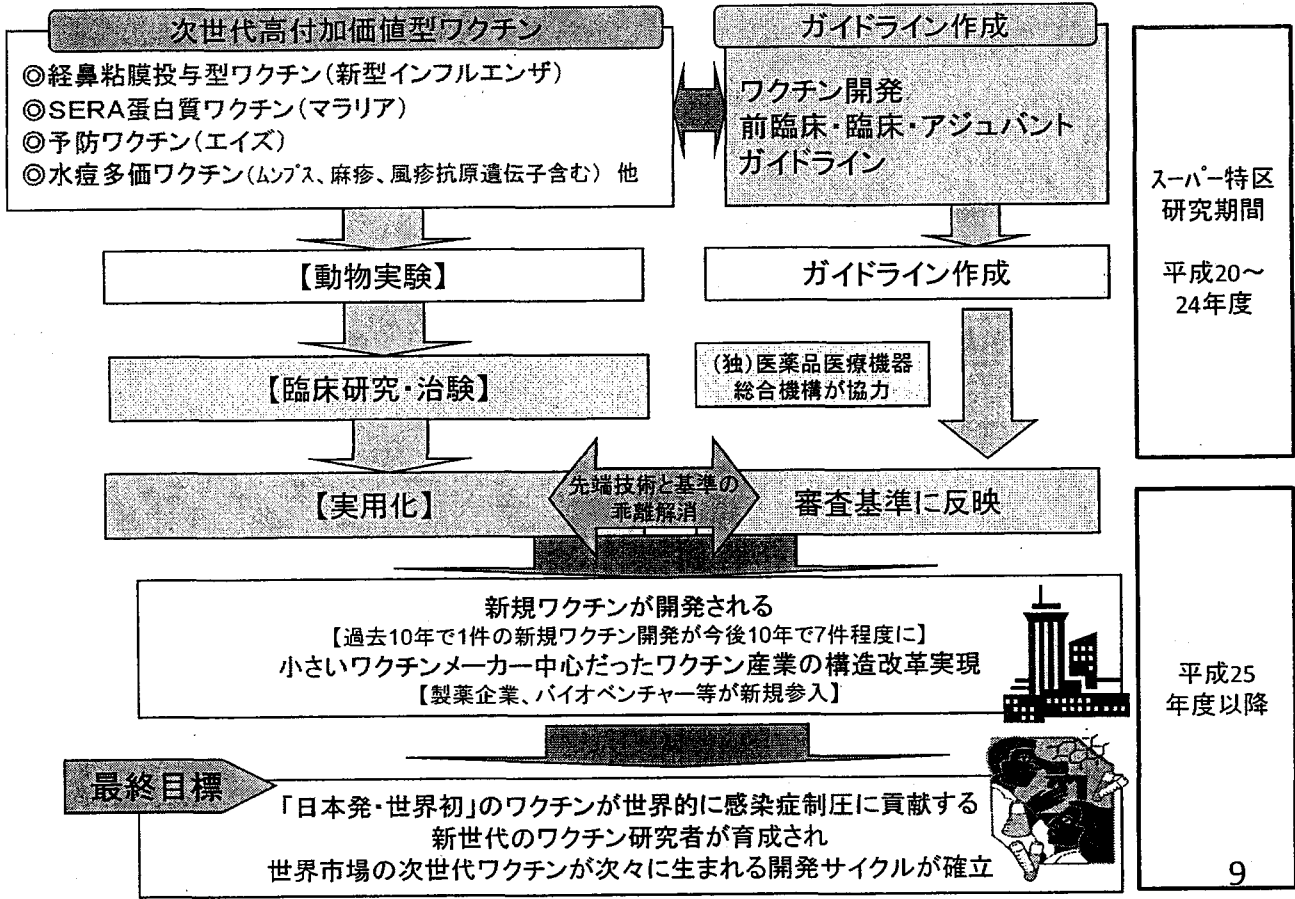
研究代表者: 山西弘一

動物実験

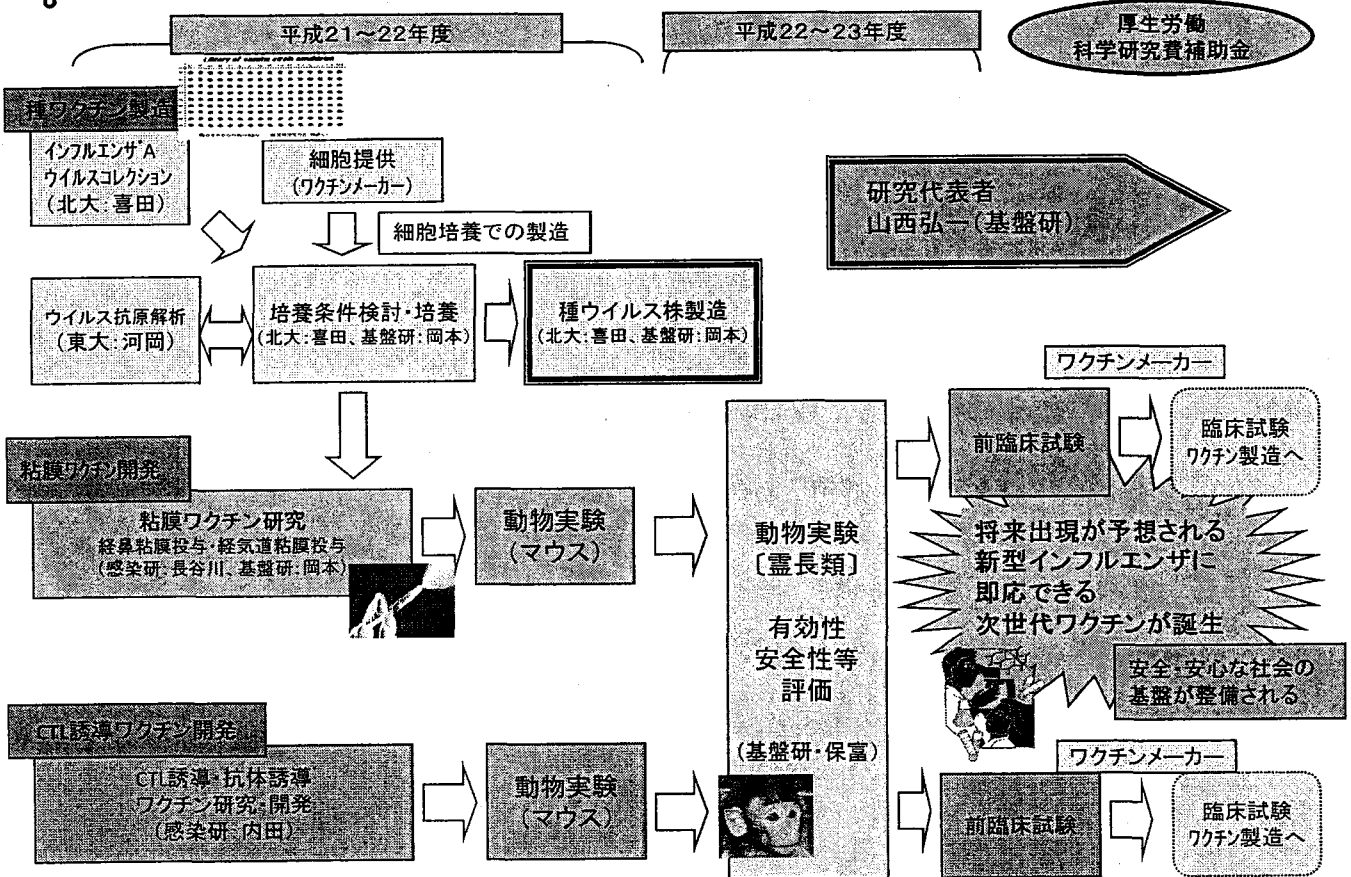


(独)医薬基盤研究所
霊長類医科学研究センター

スーパー特区研究計画 ロードマップ



将来出現が予想される新型インフルエンザに即応できる次世代ワクチンの臨床応用に向けた研究



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19～21年度 厚生労働科学研究費補助金 研究代表者:山西 弘一)

趣旨

○厚生労働省の「ワクチン産業ビジョン」において、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、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。

○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・非臨床試験の内容等を基にして、関係機関と連携し、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。

研究内容(全体計画)

- ◎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
- 国内外の承認審査の際の内容に関する調査
- 国内外で承認されたワクチンに関し、根拠となった前臨床試験・臨床試験内容に関する調査
- 承認後のビジランス状況に関する調査
- ◎ワクチン開発における非臨床及び臨床評価ガイドラインの作成



現状、展望

○平成21年9月に、厚生労働省が「ワクチンの非臨床ガイドライン案及び臨床ガイドライン案」について、パブリックコメントを実施⇒近くガイドラインを作成予定

○平成22年度は、アジュバントのガイドライン案作成に向けた研究を実施(厚生労働科学研究費補助金) 11

わが国で今後 ワクチン開発が期待されるもの

1. 思春期、青年、成人、老人の領域にもワクチンの使用の可能性
(HPV、帯状疱疹ワクチン)
2. 外国では使用されているが日本では使用されていない新ワクチン、混合ワクチン、改良ワクチン
(ロタワクチン、不活化ポリオワクチン及びその混合ワクチン)
3. 現在のワクチンの有効性、安全性、利便性を向上させる研究開発
(粘膜免疫を誘導する改良型インフルエンザワクチン)

今後のワクチン開発の政策提言

- 新興再興感染症(例えば、新型インフルエンザ、天然痘)は国家の対策が肝要である(緊急の場合に誰も助ける余裕がない)
- たゆまぬ国家レベルでのサポートによる研究開発が必要(感染症学、免疫学の基礎的研究が将来の感染症以外のワクチン開発にもつながる)

13

ワクチンの宿命と問題点

- ワクチンは健康な人に接種するので安全性の確保が絶対条件(当然効果も)
- ヒトはマウスと異なり遺伝的に多様であり、適当な動物実験が殆ど無く、絶対的な安全性のテストが困難(霊長類が比較的類似)
- 副反応は実際は免疫反応である場合がある(接種者の理解が必要)



以上の条件のもとに、メリット、デメリットを考え
ワクチンを選択する

2010年4月21日
予防接種部会

ワクチンの国内生産基盤の確保に向けて

(社)細菌製剤協会
理事長 荒井節夫

1
社団法人 細菌製剤協会

ワクチン産業への期待

- 世界的にも新たな病原体が出現し続けている現在、国民を感染症から防御することは国家の果たすべき重要な役割であり、国民の安全・安心という観点や、国家的な危機管理という観点からも、国内でワクチンを生産し、新たなワクチンを開発できる技術力を持ち続けることは極めて重要である。
- 国内においてワクチンの研究開発、生産、供給に必要な前提条件が確保され、ワクチンが将来にわたり安定的に生産され供給される産業体制を構築していくためには、国の政策的な関与が不可欠との認識を関係者が再認識し、共有すべき時期に来ている。

2
社団法人 細菌製剤協会

ワクチン供給について 国内ワクチン産業の果たしてきた役割

- ▶ 感染症対策に必要なワクチンの研究開発、国内製造による安定的供給。
- ▶ 世界に先駆けたより安全なDTaP開発、並びにBSE対策、添加物の除去(ゼラチン、チメロサール、人血清アルブミン)の製品改良など、国の政策に速やかに対応。
- ▶ ウマ抗毒素など採算の見込めない製剤の製造・供給。
- ▶ パンデミック対応として、国からの要請に応じた必要なワクチンの製造、備蓄。

3
社団法人 細菌製剤協会

生産基盤の確保へ向けた ワクチン産業の努力

- この5年間(2005年～2010年)で、国内で新たに承認されたワクチン
 1. 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン(MR)
 2. 沈降インフルエンザワクチン(H5N1)
 3. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン
 4. 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
 5. A型インフルエンザHAワクチン(H1N1)
 6. 子宮頸がん予防ワクチン
 7. 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン

4
社団法人 細菌製剤協会

ワクチンの製造販売業者

- 学校法人 北里研究所
- 武田薬品工業株式会社
- 一般財団法人 化学及血清療法研究所
- 一般財団法人 阪大微生物病研究会
- デンカ生研株式会社
- 日本ビーシージー製造株式会社
- 財団法人 日本ポリオ研究所
- 万有製薬株式会社
- グラクソ・スミスクライン株式会社
- サノフィパスツール第一三共ワクチン株式会社
- ワイス株式会社
- ノバルティス ファーマ株式会社

(薬事法承認品目を取得している企業)

5

社団法人 細菌製剤協会

ワクチンの生産基盤の確保に向けて ～ワクチン産業界の要望①～

➤ 予防接種に関する恒常的な評価・検討組織の設置

→→ 米国におけるACIPのような、ワクチンによって予防可能な疾患(VPD)に関する助言や指導、ワクチン接種の回数・間隔・注意点等を定期的に国に提言する組織の設置が望ましい。

➤ ワクチン行政に関わる各部署を調整(統合)する機能の強化整備

→→ 米国におけるNVPOのような、関係機関、関係部署を統括し、ワクチン開発を含めた国の総合的な予防接種施策の立案、実施に責任を持つ横断的組織の設置が望ましい。

6

社団法人 細菌製剤協会

ワクチンの生産基盤の確保に向けて ～ワクチン産業界の要望②～

➤ 中期的・長期的な 感染症/ワクチンに係る国の政策の明確化

→→ ワクチンで予防可能な疾患(VPD)について “どれを何時までにどうする”、
“いつまでに定期化する” 等の国の政策が明らかになることで、企業において、
よりの確な開発判断が期待できる。

➤ ワクチンの医療経済学的、疫学的な評価研究の推進

→→ 各感染症のdisease burdenやワクチンの費用対効果に関するデータの整備に
より、要望①の評価検討組織での検討や、行政や企業での意思決定に活用で
きる。また、予防接種の意義を国民に一層理解してもらうための根拠資料とも
なる。このため、当該分野の研究支援(研究者養成、公的研究費の確保等)を
要望する。

7
社団法人 細菌製剤協会

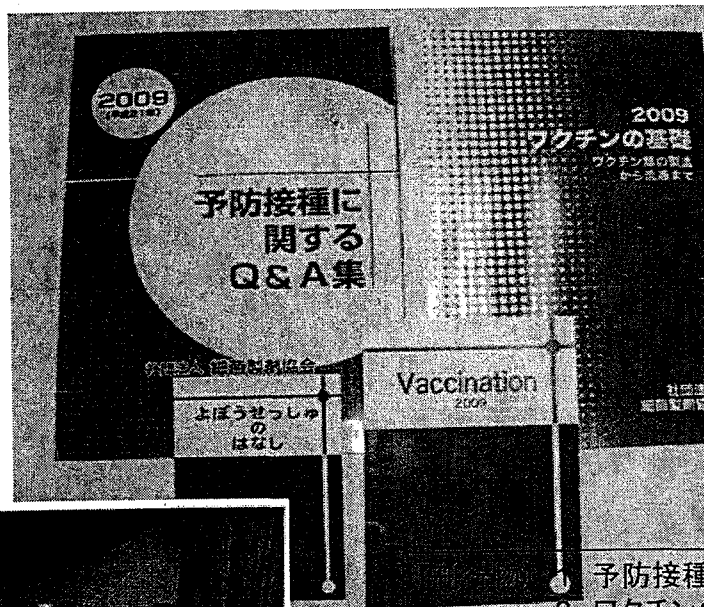
ワクチンの生産基盤の確保に向けて ～ワクチン産業界の要望③～

➤ ワクチンや予防接種に対する国民の理解の増進への取組み

→→ 治療薬と異なり、健康人に接種することから、被接種者の理解・納得が特に
必要。 国、公的機関の一層の取組、例えば保護者、学校教育なども含め、
省の枠を越えた取組を期待する。

※ 産業側としても、現在、各社所独自の取組みとともに、(社)細菌製剤協会の
普及啓発事業として、出版物の刊行、医療関係者や市町村予防接種従事者
等を対象にした研修会・講演会の開催を行っている。

8
社団法人 細菌製剤協会



- 1 予防接種に関するQ&A集
- 2 ワクチンの基礎
- 3 よぼうせっしゅのはなし
- 4 Vaccination
- 5 ワクチン類の取り扱いについて
- 6 ワクチン類の保管温度
- 7 啓発用ポスター

9

社団法人 細菌製剤協会

ありがとうございました。

< 終 >

ワクチンの研究開発促進と生産基盤確保

— 海外における政策と事例 —

日本製薬団体連合会

杉本 俊二郎

2010年4月21日

1

— 英国の政策と事例 —

- 英国保健省 (Dept. of Health) がワクチンに関する政策を決定し、開発の後期に対象を絞って少額の研究資金援助を行っている。
- 新規ワクチンの開発に関しては基本的に経済性を重視し、投資判断ができる民間製薬大手に委ねている。安定供給を確保するためには複数のメーカーの存在と、その間に存在する競争原理が健全に働くことが望ましいとの考えがあるためである。一方で、開発リスクの高いもの (例: バイオテロ用の炭疽菌ワクチン) については公的な責務として唯一、英国健康保護局 (The Health Protection Agency) が開発・製造している。
- ただし、ワクチンの基礎研究から製品開発までのスピードアップを図ることは必要、との観点から、医学研究局 (Medical Research Council) がトランスレーショナル・リサーチに対して2007年に6つのワクチン予防プロジェクト (インフルエンザ、マラリア、子宮頸がん他) を採択し、計350万ポンドを資金援助している。
- 2005年に政府が3000万ポンドを投じて National Biomanufacturing Centre を開設、民間企業や大学等の治験用バイオ医薬製造の支援を行う計画を発表した。

－ フランスの政策 －

- ・ フランスでは公的な研究資金援助及び生産基盤整備は行われていない。

－ ドイツの事例 －

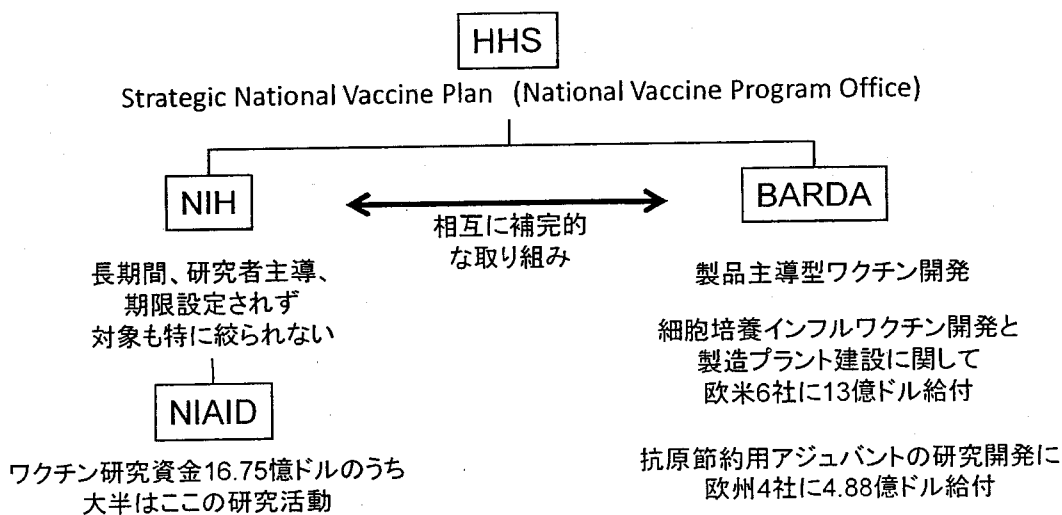
- ・ ドイツ文部科学省による「ワクチンの開発と使用の促進」構想に基づき、トランスレーショナル・リサーチの促進を行っている。
- ・ 国立バイオテクノロジー研究所(GBF)において2002-2011年にわたり約2560万ユーロの助成金で新規ワクチンの開発を支援している。その他、Paul Ehrlich Institutなどへも資金援助がなされている。

出典: Guide des vaccinations 2008,
www.vfa.de/de/forschung/aktuellfo/impfstoffe.html

3

－ 米国の政策と支援体制 －

ワクチンの開発及び生産段階での支援方策の基本方針は保健社会福祉省(HHS)が策定するStrategic National Vaccine Planに定められており、下部組織の国立衛生研究所(NIH)とBiomedical Advanced Research and Development Authority(BARDA)によって開発・生産支援がなされる。



米国では産学官のネットワークによる評価・協力体制が敷かれており、米国において必要とされるワクチンは国産・輸入に関わらず、積極的に開発している。

略号: HHS – Health and Human Services
NIH – National Institutes of Health
NIAID – National Institute of Allergies and Infectious Diseases

出典: Vaccine Research Center, Strategic Plan 2009,
HHS Report to Congress, Pandemic Influenza Preparedness Spending 2009
Priorities for the National Vaccine Plan
HEALTH AFFAIRS . 24(3):599-610. 2005
United States Vaccine Research: A Delicate Fabric of Public and Private Collaboration

4

BARDAのパンデミックインフルエンザ 事前対策の具体的支援例

- パンデミック・インフルエンザ事前対策計画の一環として各ワクチンメーカーと協力して、米国本土における細胞培養ワクチン製造工場の建設を進めている。各メーカーに対する支援額は以下の通り。
 - Sanofi Pasteur 9700万ドル(2005)
 - GlaxoSmithKline 2.74億ドル(2006)
 - Novartis 2.2億ドル(2006)
 - Solvay 2.98億ドル(2006)
 - MedImmune 1.7億ドル(2007)
 - Protein Sciences 3500万ドル(2009)
 - Novartis 4.86億ドル(2009)
- インフルエンザワクチンの抗原を節約するためのアジュバントの利用
 - 2007～2009年に4社に対して4億8,800万ドルを給付
Novartis (MF59), GSK (AS03), Intercell, Sanofi
 - 2010年には2品目のBLAを予定
 - アジュバントと抗原の組み合わせを検討し、複数のサプライヤーによるアジュバントと抗原を柔軟に使用できる体制を作るための調査を実施

米国は緊急性の高いワクチンについては、国内に生産基盤を構築すべく、国内外企業に関わらず資本供与などの方策を進めている。

出典: www.hhs.gov/aspr/barda/index.html、各報道資料

5

意見と要望*

1. 長期的・戦略的観点のもと、包括的な予防接種の基本計画策定が必要である(米国の例を参考)。
2. ワクチンの研究開発を促進する枠組みとそれに対する資金援助を行う体制の確立が必要である
(米国・英国の例を参考)。
3. 欧米や世界の多くの国ではワクチンの医学的価値が認識され、国の方針として国民に対して無償あるいは低負担で提供する体制が整っている。それにより、ワクチンメーカーも投資回収の目処が立てやすく、国の援助なしに研究開発を進めることが可能となっている。優れたワクチンを開発するには、むしろ日本におけるワクチンの意識向上と、すべてのワクチンにおける定期接種体制の確立こそが重要である。
4. 国家戦略として、国民の公衆衛生上重要なワクチンであれば国産・輸入に関わらず、積極的に研究・開発の促進を図るべきである(米国の例を参考)。
5. 国内外企業に関わらず、生産基盤に対する支援体制を整備し、国内の供給体制を充実させるべきである。供給体制が整備されるまでの間は、輸入により柔軟な運用を図ることも考えるべきである(米国の例を参考)。

*外資系ワクチンメーカーの見解

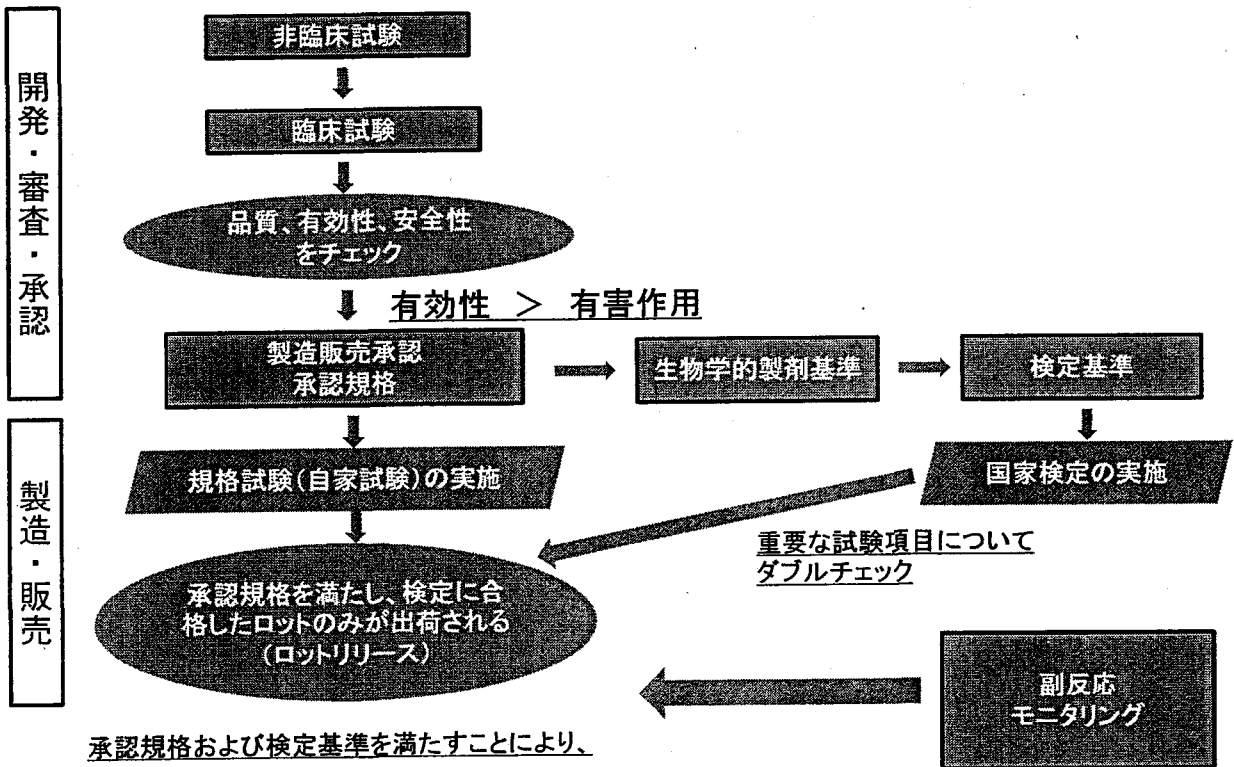
6

ワクチンの品質管理について

国立感染症研究所
所長 渡邊 治雄

1

自家試験と検定により臨床ロットとの品質の同等性を確保



承認規格および検定基準を満たすことにより、
臨床試験で有効性と安全性が確認されたロット
との品質の同等性が担保される

2

ワクチンにロットリリースが必要な理由

とくに高い 品質の要求

- 国民(集団・個人)の健康を守る重要な手段である
- 治療用医薬品とは異なり、多くの健常者に対して用いられる
- 品質不良の影響が臨床的に明らかになるには、長期間を要する
- 品質問題による接種者、接種者の保護者のワクチンへの信頼低下は、予防接種政策に影響を及ぼす

製剤の特性

- 本質的に製造における変動が避けられない
(ワクチン*1は生物に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品である)
- 発生する問題の多くがロットに関連している

品質管理

- 品質管理試験法には多くの生物試験法(バイオアッセイ)*2が用いられ、実験条件を完全に管理することが困難である(変動が避けられない)
- 試験に用いられる標準品(含量、活性(力価や毒性等)の尺度「ものさし」として使用される物質)の多くも生物由来物質である

*1 弱毒生ワクチン(弱毒化した生きた微生物を含む)、不活化ワクチン(化学的に不活化した病原体又はその成分(防御抗原、毒素等)を含む)

*2 動物、細胞などを用いる試験

3

ロットリリース(検定制度)の比較

	WHO	欧州	日本
製剤基準	Recommendations, Guidelines	欧州薬局方	生物学的製剤基準
ロットリリース基準	Guidelines (Draft)	OCABR*1	検定基準
検定機関	各国の規制当局	各国のOMCL*2	国立感染症研究所
プロトコールレビュー (書面審査)	全ロット SLP*3(製造記録の要約と自家試験記録*4)の審査	全ロット SLP(製造記録の要約と自家試験記録)の審査	全ロット 自家試験記録の精査
試験	全ロット、一部ロット ただし、試験技術・能力がある機関に限る (必須とはしない)	全ロット	全ロット

*1 Official Control Authority Batch Release guidelines

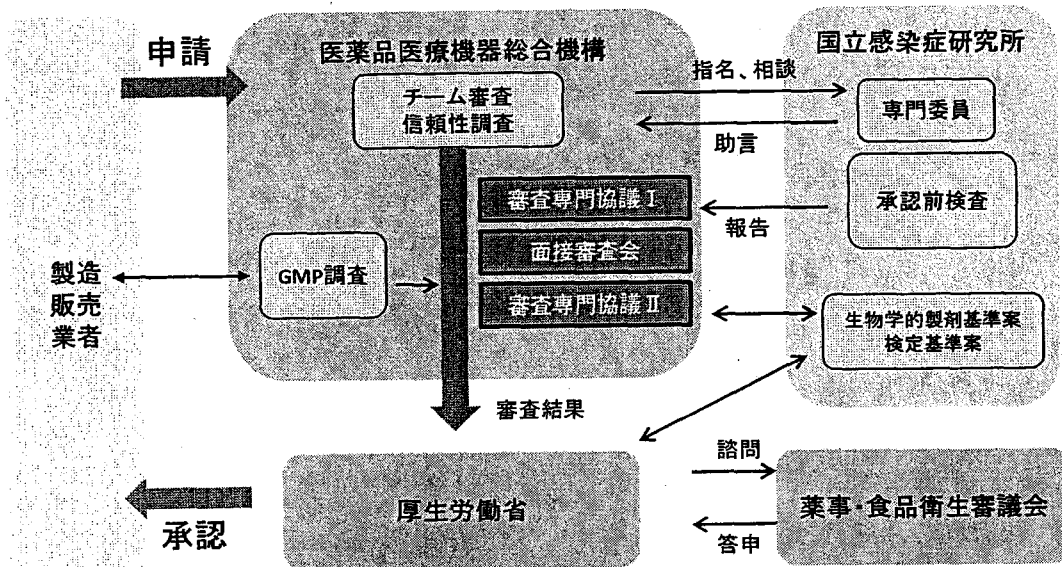
*2 Official Medicines Control Laboratories

*3 Summary Lot Protocol

*4 製造販売業者で実施した試験記録

4

承認審査と承認前検査、生物基準／検定基準の制定



5

承認前検査

- ・ 医薬品の製造販売承認のため厚生労働大臣が必要を認める試験(以下「承認前検査」とする)は、医薬品製造販売承認申請書の規格及び試験方法について、試験研究機関(国立感染症研究所)において実地に検討を行うもの
- ・ 検定業務等の実施又は法的な基準作成のために、事前に実地検査が必要な場合に行う

近年の実績

承認済

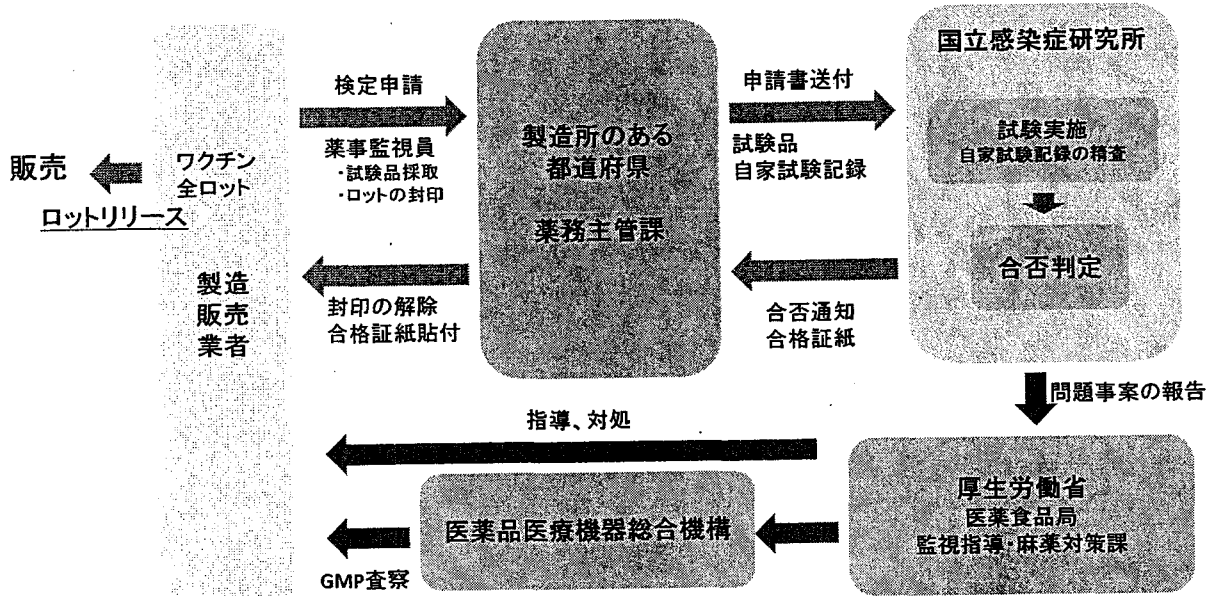
- ・ 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「阪大微研、武田薬品」
- ・ 肺炎球菌ワクチン
- ・ 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「阪大微研」
- ・ 沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)「阪大微研、北里研」
- ・ 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
- ・ 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)

承認申請中 (承認前検査受付済)

- ・ 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「北里研」
- ・ 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「化血研」

(平成 22年 3月 31日現在)

検定業務の流れ



7

国家検定(試験項目)一例(1)

沈降肺炎球菌結合型ワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
結合型ポリサッカライド 単価バルク	たん白質試験	設定なし
	ポリサッカライド含量試験	
	サッカライド/たん白質比 試験	
	遊離ポリサッカライド試験	
	分子量サイズ試験	
小分製品	ポリサッカライド含量試験	ポリサッカライド含量試験
	エンドキシン試験	エンドキシン試験
	性状確認試験	アルミニウム含量試験
	表示確認試験	

8

国家検定(試験項目)一例(2)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
最終バルク(欧州) 原液 (日本)	力価試験(D, P, T)	無毒化試験(D, T)
	マウスヒスタミン増感試験	
小分製品	性状確認試験	力価試験(D, P, T)
	表示確認試験	ホルムアルデヒド含量試験
	エンドキシン試験	エンドキシン試験
		異常毒性否定試験
		マウスヒスタミン増感試験
		無毒化試験(D, T)

9

国家検定(試験項目)一例(3)

インフルエンザHAワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
小分製品	HA含量/表示確認試験	力価試験 一元放射免疫拡散試験 又は 卵中和試験
	エンドキシン試験	分画試験
	性状確認試験	エーテル否定試験
		たん白質含量試験
		ホルムアルデヒド含量試験
		異常毒性否定試験
		マウス白血球数減少試験

10

国家検定(試験項目)一例(4)

検定基準(特例承認)

輸入A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)

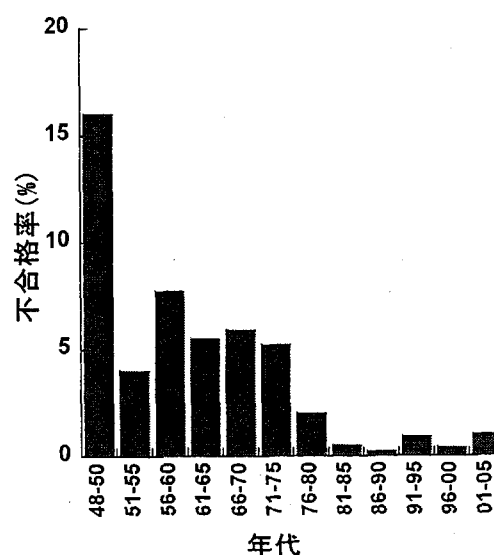
	乳濁A型インフルエンザ HAワクチン(H1N1株)	乳濁細胞培養A型インフルエンザ HAワクチン(H1N1株)
小分製品	力価試験 一元放射免疫拡散試験	力価試験 一元放射免疫拡散試験
	ホルムアルデヒド含量試験	ホルムアルデヒド含量試験
	α-トコフェロール及び スクワレン含量試験	スクワレン含量試験
	異常毒性否定試験	異常毒性否定試験

11

国家検定実績

	検定実績(不合格件数/全件数)	
	ワクチン類	血液製剤類
1948 - 1950	2,605 / 16,204	0 / 16
1951 - 1955	448 / 11,107	22 / 287
1956 - 1960	422 / 5,513	79 / 670
1961 - 1965	253 / 4,586	16 / 1,477
1966 - 1970	276 / 4,652	59 / 2,342
1971 - 1975	171 / 3,273	63 / 2,582
1976 - 1980	45 / 2,218	50 / 4,367
1981 - 1985	10 / 1,906	11 / 9,221
1986 - 1990	5 / 2,020	6 / 7,401
1991 - 1995	25 / 2,654	1 / 5,739
1996 - 2000	8 / 1,806	0 / 4,422
2001 - 2005	15 / 1,445	1 / 4,051

ワクチン類の不合格率



12

ワクチンの品質管理向上に向けた今後の取り組み

SLP審査の導入

国際的にはワクチンのロットリリースに製造の重要工程を含む製造記録及び自家試験記録の要約(SLP)を審査することが求められている。

現在、国家検定で実施している検定試験、自家試験記録の精査と共に、製造工程記録の審査を加えてワクチン(ロット毎)の品質を総合的に評価することは、ワクチンの品質を保証する上で有用と考えられる。

今後、国家検定を実施している国立感染症研究所でSLP審査を行うことを視野に入れ、関係機関(厚生労働省、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)との緊密な連携を図りながら、法令上整備すべき点について検討し、SLP審査の導入を進める。

副反応情報との連携

国家検定は、ワクチン品質の均質性保証、国民に対して安全で有効なワクチンの供給を目的として実施されてきた。わが国には予防接種の副反応調査*(①予防接種後副反応報告、②予防接種後健康状況調査)及び予防接種健康被害救済制度*が整備されているが、国家検定成績との関連性を総合的に評価するシステムはこれまでなかった。国家検定成績と予防接種後副反応の関連性評価からワクチン品質と安全性に関する研究の進展が期待され、また品質管理手法の検証においても相互の情報交換は不可欠である。こうした評価、検証に必要な情報が迅速かつ効果的に関係機関で共有できるシステムの構築を進める。

* 予防接種法に基づくワクチン接種後の副反応

13

トレンド解析の重要性

トレンド解析 :

定量的な試験(検定試験、自家試験)について、複数ロットの結果を時系列に並べて、数値の変動に一定の傾向が無いかどうか分析する。

- 製造所の自家試験および感染研の検定の結果は、一定の基準値を満たしているかどうかでロットごとに合否が判定される。
- 複数ロットの結果をトレンド解析すると、すべての結果が基準値を満たしてはいないものの、一定の傾向をしめす場合がある。
 - 漸増傾向
 - 漸減傾向
 - はずれ値

品質の一貫性に問題?

- 製造工程または品質管理試験で、何か問題が起きているのかもしれない!

- 原因を調査して適切に対処する。

問題を早期発見

健康被害を未然に防止

14

ワクチンの副反応

国家検定では、生物学的製剤基準の医薬品各条に定められた試験法のうち、有効で安全な製剤の供給に重要と考えられる試験項目について、国でも製造販売業者とは独立に試験を実施し、当該ロットが検定基準に適合していることや臨床試験で有効性、安全性が確認されたロットとの均質性が確認されている。

• しかしワクチンは、その時代における最善の技術水準で製造され、国家検定、流通過程、接種の上で全く過誤がなく予防接種が行われた場合でも、副反応を完全に避けることはできない。

したがって、予防接種の副反応に対しては、過失に対する補償や賠償ではなく、接種を勧めた国として救済(予防接種健康被害救済制度*)がされている。

• ワクチンによる副反応は予防接種の宿命として避けることのできない問題であり、ワクチンが信頼され接種率が高くなると患者数は減少するが、副反応の問題が大きくなると接種率が低下し再び流行を起こし、また接種率が上昇するという状況が繰り返されてきた。

* 予防接種法に基づくワクチン接種による健康被害に対する救済

ワクチンの薬事承認

医薬品医療機器総合機構
生物系審査第二部
鹿野 真弓

H22.4.21

第7回予防接種部会

1

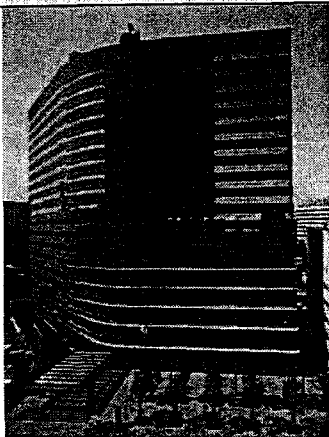
医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

厚生労働大臣の委託による下記の業務を通じて、
国民保健の向上に貢献する

承認審査業務
医薬品・医療機器の開
発相談及び承認審査

安全対策業務
医薬品・医療機器の市
販後安全性情報の収集、
分析、提供

健康被害救済業務
医薬品による副作用、感
染等の健康被害の救済



H22.4.21

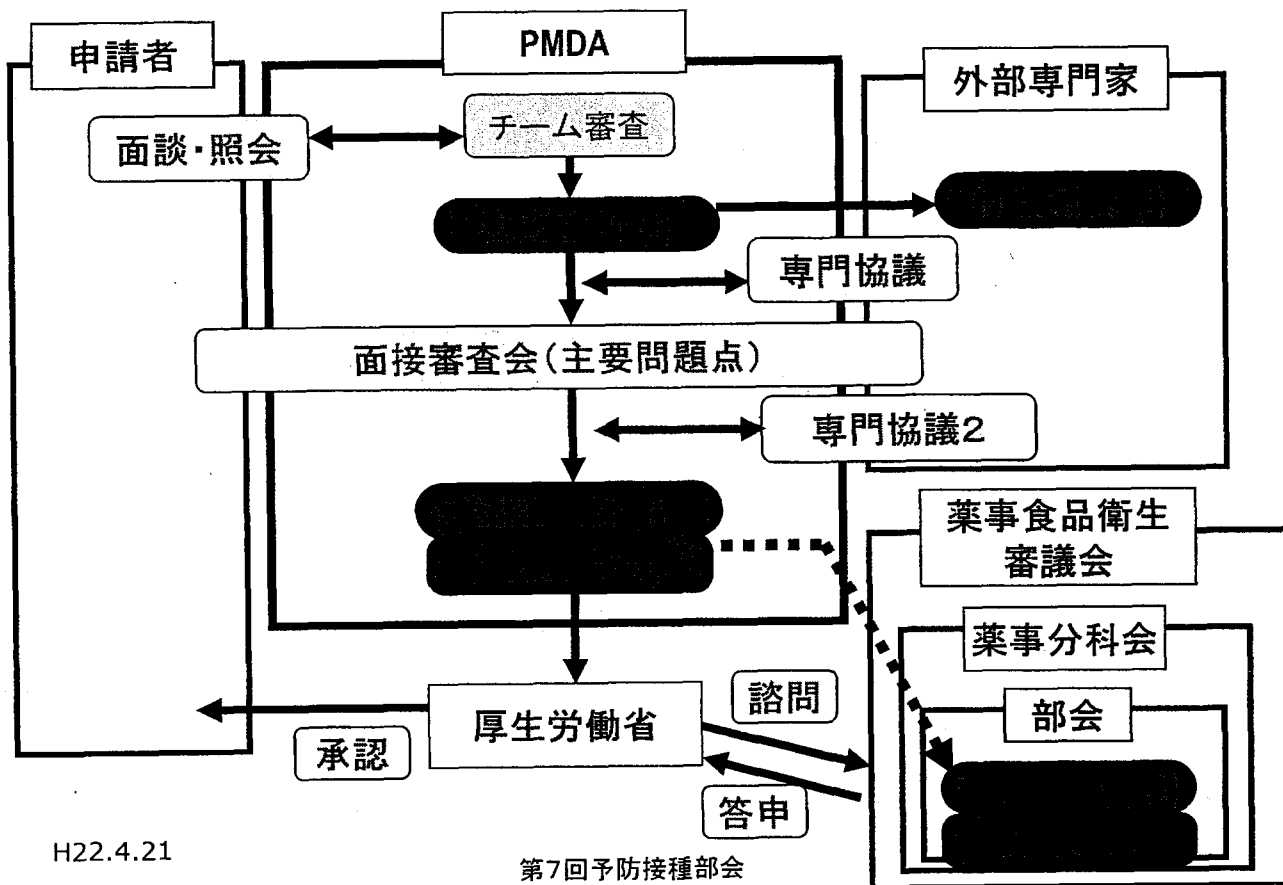
薬事法第1条(抜粋)

この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第7回予防接種部会

2

新医薬品承認申請審査の流れ



PMDA審査チームのワクチン関連業務

- 承認申請審査
- 対面助言
- 感染症予防ワクチンガイドライン作成(山西班)作業への協力
 - 臨床試験ガイドライン;パブリックコメント終了
 - 非臨床試験ガイドライン;パブリックコメント終了
 - アジュバントガイドライン;作成中
- GMP調査、GCP調査との連携

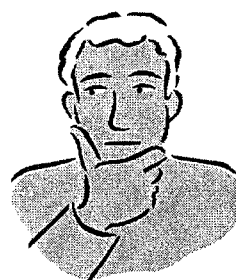
年度	職員数*	承認数
H18	(19)	2 (ニューモバックスNP、アクトヒブ)
H19	(23)	2 (H5N1ワクチン2品目)
H20	19	1 (ジェービック)
H21	26	4 (プレベナー、サーバリックス、H1N1ワクチン2品目)
H22	31	-

*4月1日時点の生物系審査第二部正職員数。()は生物系審査部。

審査報告書・審査結果の公開

- ・ 審査情報は誰のもの？ → 国民の利益へ
- ・ 第三者の立場での客観的評価を提供
 - 科学的評価
 - 審査時に見られた問題点
 - 潜在的リスク
- ・ 審査過程の透明性の確保

PMDA HP www.pmda.go.jp



H22.4.21

第7回予防接種部会

5

ワクチンの承認審査の視点

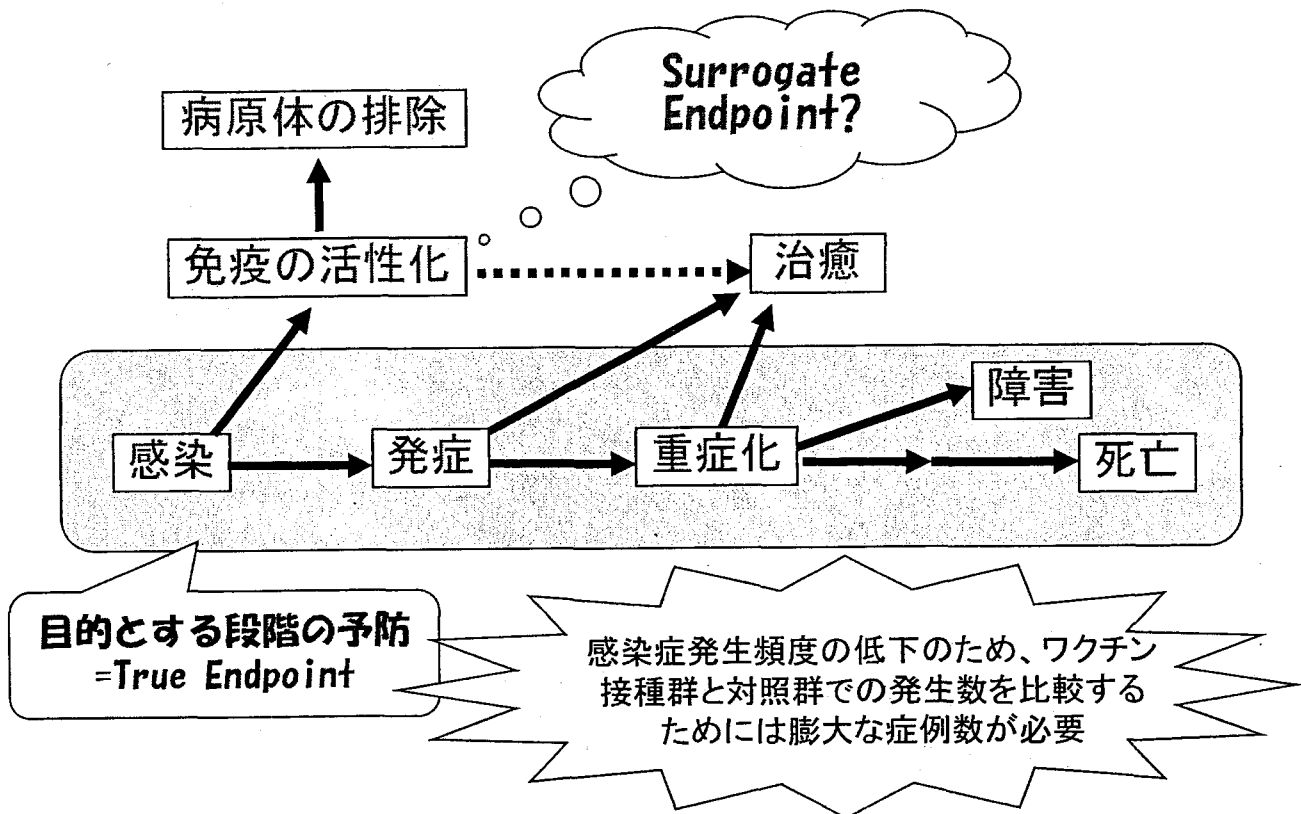
- 有効性(目的とする予防効果)は明確に示されているか？
- 安全性は適切に評価されているか？
- 品質恒常性は担保されているか？
- 他のワクチンが同時接種される場合、相互の有効性・安全性への影響は？
- 既存ワクチンと置き換わる、あるいは並列する選択肢の場合、既存ワクチンと有効性・安全性は同等以上か？
- 複数メーカーから供給されるワクチンが複数回接種される場合の互換性は？
 - 生物学的製剤基準により品質面から担保

H22.4.21

第7回予防接種部会

6

ワクチンの有効性評価



H22.4.21

第7回予防接種部会

7

ワクチンの有効性と免疫原性

免疫原性（血中抗体価等）を代替指標としてワクチンの有効性を評価する場合、ワクチンの有効性（予防効果）と免疫原性との関連性を十分に説明する必要がある

大規模な疫学的調査結果や類似ワクチンでの長期的な使用経験等から、免疫原性と有効性の関連性を確認可能



新規性の高いワクチンでは難しい。

H5N1新型インフルエンザワクチンのように、リスク・ベネフィットを勘案し、その時点では不確定な代替指標により評価するしかない場合も考えられる。

予防効果は、市販後に確認するしか方法がない。

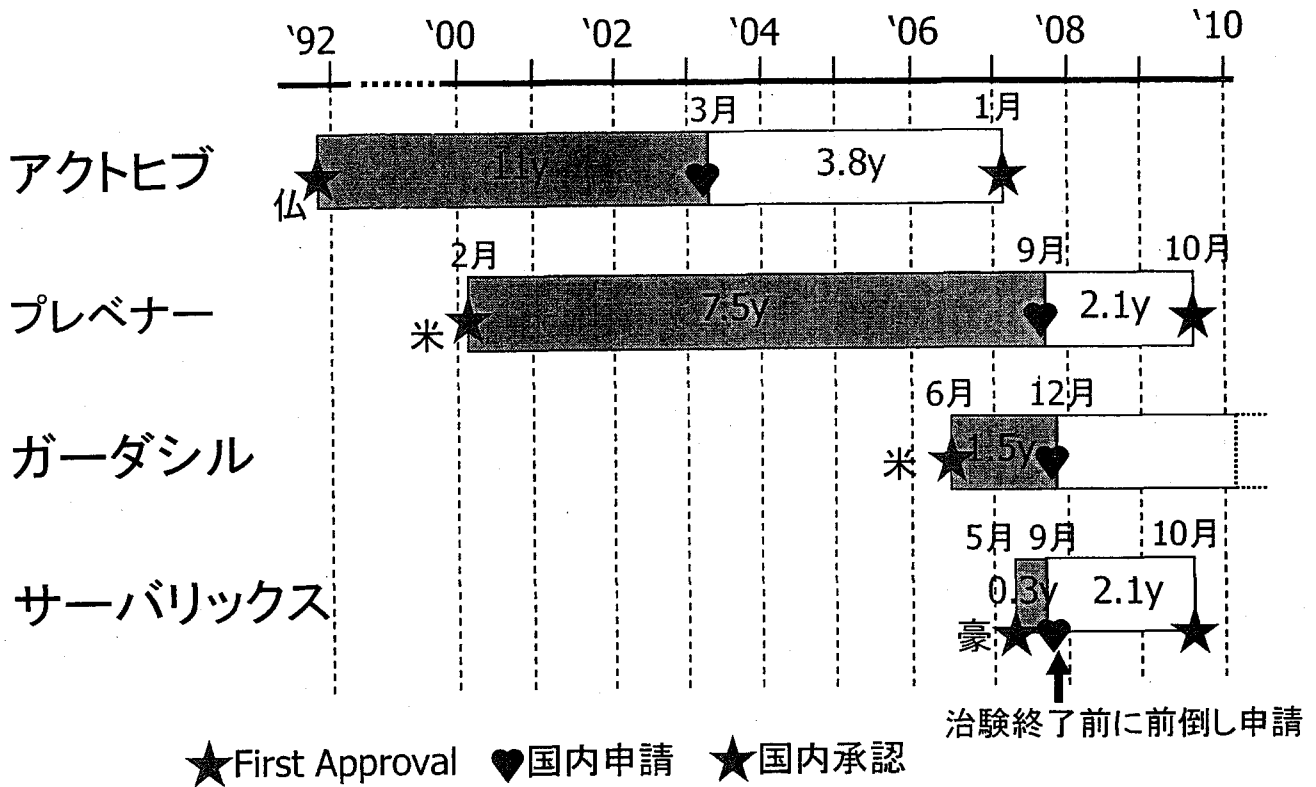
H22.4.21

第7回予防接種部会

8

海外ワクチンの日本申請時期

(各社プレスリリースによる)



H22.4.21

第7回予防接種部会

9

有効性を評価した臨床試験の症例数

	対象疾患	症例数
アクトヒブ (サノフィ-パスツール)	小児の <i>H. influenza b</i> による侵襲性感染症	アクトヒブ群; 5,211* 対照群; 5,106* *12,000 planned
プレベナー (ワイス)	小児の <i>S. pneumoniae</i> による侵襲性感染症	プレベナー群; 18,925 対照群; 18,941
サーバリックス (GSK)	HPVによる前悪性及び悪性の子宮頸部病変	サーバリックス群; 9,319 対照群; 9,325

衛生環境改善、治療法進歩により感染症の発症頻度が減少

ワクチンの有効性を確認するためには膨大な症例数が必要

国際共同治験の推進が必要

国内治験体制の整備が必要

H22.4.21

第7回予防接種部会

10

海外試験成績を利用する場合の留意点

- 病原体の型の違い
- 生活習慣、衛生環境、気候等が疾病の状態、免疫状態に及ぼす影響
- 民族差(免疫反応性の違い)
- 接種スケジュール
- 同時接種されるワクチンの種類
- 投与経路 etc.

用量や追加接種時期(免疫持続性)への影響等に留意。

留意すべきポイントは個々のワクチンによって異なるので、早い段階から対面助言を利用いただくことをお勧めします。

ワクチンの安全性評価の留意点

- ワクチンのほとんどは健常人対象で、乳幼児対象のワクチンも多いことから、慎重な安全性評価が必要。
- 多数の乳幼児に接種されるワクチンの安全性を、限られた症例数の治験結果から判断するリスクへの対応が必要。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン製剤の使用に 当たっての留意事項について

(薬食審査発第0223001号 H21.2.23 審査管理課長通知)

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン製剤(販売名:ジェービックV)については、本日承認したところである。本剤は、従来のマウス脳由来ワクチンと異なり、ウイルスを増殖させる宿主としてVero細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)を使用して製造する日本脳炎ワクチンであるが、海外では他の細胞培養ワクチンにおいてADEMが報告される等、マウス脳を使用したワクチン以外にもADEMは報告されていること、国内ではVero細胞を用いて製造される初めての医薬品となること等から、本剤の使用に当たっては、「使用上の注意」に留意頂くとともに、特に下記の点に協力頂くよう、貴管下の医療機関に対して周知をお願いする。

記

1. 製造販売元である財団法人阪大微生物病研究会に対して、本剤の承認に当たり附した承認条件は以下のとおりである。
本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本承認条件に基づき、製造販売業者は、重篤な副反応を速やかに収集・解析し、その評価結果を医療機関等へ情報提供することとなっていることから、各医療機関においては、本剤の使用にあたり、重篤な副反応情報の迅速な提供にご協力頂くとともに、製造販売業者から提供される安全性情報について、ご留意頂きたい。

H22.4.21

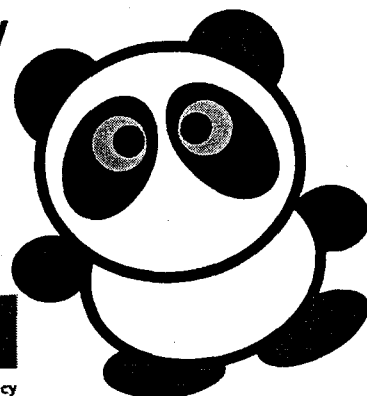
第7回予防接種部会

13

ご静聴ありがとうございました。

<http://www.pmda.go.jp/>

pmda
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency



2010.4.21

14