

参 考 資 料 編

I. 米国でのワクチン研究開発の現状

(生物学的製剤の研究開発に関するワーキンググループ報告書より)

(1) ワクチン施策

- ① ワクチン開発については、優先すべき分野について、国も民間も共通の必要性の認識に立つて行うことが重要である。また、メーカーにとっては市場の確実性をもたせることが事業継続にとっては必要。
- ② ワクチンに係る施策は、消費者の参加も得て、合意形成に基づき、公開で作成しており、効果的に機能していると考えられている。米国のワクチンの施策については、予防接種施策に対する諮問機関であるACIP(Advisory Committee on Immunization Practices)のみでなく、ワクチンの供給に係る機関、FDA等の承認審査に関わる機関、NIH等の研究に係る機関等があり、これらが連携して取り組んでいる。

(2) 企業環境

GMP 規制の強化等の製造供給体制に係る規制への対応、より安全性を指向した新ワクチンの臨床試験に伴う開発投資の困難さから、ワクチン事業から撤退した企業もある。

(3) 基礎研究

- ① 米国のワクチンの基礎研究は、国や公的機関がNIHの研究費等の支援により、担っている。NIHの基礎研究の研究費は企業も受けることができるが、自力で研究が可能な企業は自らも基礎研究を実施している。
- ② NIHの研究予算は、4,500億円程度であり、すべてがワクチン開発に利用されているものではないが、1/3がエイズ、1/3がバイオテロに利用されている。

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し

- ① 研究開発の相が基礎から臨床に移行すると、NIHの研究開発への関与は下がり、一方で臨床開発を行うメーカーの関与が高まることにより、実用化に向けた研究開発が引き継がれていく。有望なシーズの製剤化の検討も含め、実用化のための技術開発を行うのがメーカーの役割と考えられている。
- ② NIHにはNIAID(National Institute for Allergy and Infectious Disease)というユニットがあり、1962年以降、米国内でのVTEU(Vaccine and Treatment Evaluation Units)と呼ばれる臨床研究実施医療機関(大学の研究病院)のネットワークを有している。NIAIDは、このネットワークの維持を行っており、臨床研究に対する予算は年約1,000億円程度である。
- ③ VTEUの研究費は通常、企業以外の研究者が公募により、ワクチンの臨床

研究を実施することに利用され、その場合、N I A I Dが試験プロトコールの作成に関与する。その場合、企業は製剤の提供等を請け負う格好となる。

- ④ 一方、V T E Uは、必要な場合、新型インフルエンザワクチン等の承認申請の臨床データとして利用されうる臨床試験の実施及び資金供与の機能を果たすことがある。
- ⑤ HIVについては、同様にH V T N(HIV Vaccine Trials Network)というシステムがあり、政府が出資し、企業に参加を呼びかけて、基礎研究から臨床試験までの支援を行う。

(5) 臨床試験

- ① ワクチン製造企業が臨床開発にかかる費用は数百億円に及ぶ。メーカーの臨床開発は、公的研究機関が開発したシーズから引き継ぐ場合、又は、契約により、ベンチャー等が作成したシーズの開発を引き継ぐ場合が一般的である。
- ② 米国での使用者が 20 万人に満たなければオーファン（希少疾病用医薬品）とすることはワクチンにも当てはまる。税制措置の対象にもなる。

II. 諸外国のワクチン供給体制の状況について

1. 米 国

参考文献： JETRO ニューヨークアメリカレポート（2004年12月）
Paul A. Offit, Health Affairs, vol 24, 622, 2005

(1) 政策調整

N V P（全国ワクチン計画）は米国厚生省の所管であり、連邦政府の関係機関等（CDC、FDA、国防総省、USAID、民間の製造業者、消費者グループ、学会）の調整、効率的予防接種の実施のための連携、副反応の防止、連邦ワクチン計画と予防接種の実施のギャップの縮小を主眼としている。

(2) 公的提供体制

- ① 1994年以降は、保険非加入者の子供に対して子供用の予防接種ワクチンを政府（CDC）が提供（V F C—Vaccine for Children 計画）し、米国の小児の41%をカバー（購入量は全体の55-60%）。予算は、2003年で約1,000億円相当。
- ② 小児の予防接種に必要と言われる20種類のワクチンの価格は、民間で1人当たりの600ドル程度であるのに対して、政府が支払う価格は400ドル程度である。
- ③ V F C以外は民間の流通網が担当している。

(3) 供給問題

① 供給不足

V F Cにおいても、1998年以降、D P Tワクチンの供給メーカーの撤退をはじめ、麻疹、風疹、水痘、百日咳ワクチンの供給不足の状況が発生した。

② 複数社製造ワクチン

12種類の小児用ワクチンのうち、7種類が単一製造業者により製造され、4製品が2社、1製品が3社以上で製造。

③ 需要変動のリスク

米国においてもインフルエンザワクチンは、需要の変動が大きく、2002年には生産量9,500万本に対して、供給量8,300万本であり、多くの生産ロスが発生している。

(4) 産業の安定性

- ① 世界のワクチンの市場規模約60億ドル(6600億円)に対して、米国の市場規模は15億ドル(1,650億円)
- ② 大手4社のワクチンによる売り上げ比率は、当該社医薬品売上げの10%以下。
- ③ 1970年代以降ワクチン製造企業の撤退、吸収合併が相次ぐ。
- ④ インフルエンザ・ワクチンの場合は、1990年代まで、Wyeth社、Parkedale社(King Pharmaceuticals社)、Aventis Pasteur社(現Sanofi-Aventis社)、Evans Vaccines社(Powderject社、現Chiron社)などの4社が米国で販売活動を行っていたが、現在、Aventis社とChiron社の2社のみが米国市場に残っている。
- ⑤ ワクチン事業撤退の大きな理由は、①低い単価(低い政府購入価格)、②高い需要変動リスク、③厳しい製造規制、④訴訟リスクがあげられている。
- ⑥ ワクチンの開発に係るコストの増加及び健常人に対する接種のため、より安全性を求める規制や世論の影響もある。
- ⑦ 研究コストの増大
 - ※ ロタウイルス・ワクチンの開発には、14万人の被験者の治験を実施し、440億を投資。
 - ※ 大手ワクチン製薬企業が2000年にワクチン開発に投資した金額は、合計820億円。

(5) 支援措置等

- ① 小児ワクチンに限り、科学的根拠が明らかではない副反応被害に対しては、1988年からNVI CP(国のワクチン被害救済基金)が対応。
 - ※ 基金で対応できずに訴訟に持ち込まれるケースが多く、また、成人用をカバーしていない等の欠陥があるという指摘もある。
- ② ワクチンの研究開発においては、NIH等の公的な研究費が利用可能である。

(6) その他

生産工場の新設や改築に対する税制優遇処置、特許権の強化、社会的価値を考慮したワクチンの価格付けなど、市場の安定化だけでなく、ワクチン市場が利益を得られる魅力的な市場に育てる政策が提案されてよいとの指摘もある。

2. 英国

在英日本大使館の調査等による

(1) 小児ワクチン

NHSの下で予防接種のワクチンは全国分を国が調達して、供給。保管・配送は契約業者に委託。

- ① 国が3-6ヶ月分の備蓄を行う。
- ② 単一の供給メーカーしかない場合は、国家備蓄量を6ヶ月分等に増やしている。

(2) 成人用ワクチン

NHSの下ではあるが、医療機関が直接メーカーから購入。

- ① 国はメーカーに対して需要予測を提供している。
- ② 成人用については、国家買い上げは行わない。(地域レベルでの予算)

(3) 肝炎、狂犬病等のトラベラーズワクチン

NHSの外で、自己負担による接種である。(黄熱病ワクチンはNHSの中)

(4) 天然痘等の危機管理用ワクチン

保健省と防衛庁が購入。

(5) 製造体制

- ① 英国では、インフルエンザ・ワクチンを供給する企業が6社存在し、カイロン社の供給停止によっても混乱はなかった。
- ② 複数の製造業者との調達契約
 - 価格競争による購入条件のメリット
 - どこかのメーカーのトラブルにより市場が逼迫するリスクを回避
 - 多くの業者を市場につなぎ止める目的もある。

Ⅲ. 国内のワクチンの需給体制の現状

(平成17年 国内製造販売業者に対するアンケートによる)

(1) ワクチン類の製造上の特徴

① 製造開始時点と供給時点のタイムラグ

毎年型が変更されるインフルエンザワクチンを除き、数年分の原液を貯留し、需要に応じて製剤化する等の工夫により、製造期間を短縮している場合が多い。

	原液～製剤全工程	貯留原液から製剤
生ワクチン	1年～2年程度	2～6ヶ月
DPT等	6ヶ月～2年程度	6～12ヶ月
インフルエンザワクチン	6ヶ月程度	—
肝炎ワクチン	1年程度	—
抗毒素類※	1年半～2年程度	—

※ 抗毒素類は有効期間も長く需要が少ないため、数年に一度の製造の場合がある。

※ 上記の時間に国家検定に要する期間がある。

② 生物学的な影響

インフルエンザワクチン等の鶏卵・動物等により製造されるワクチンについては、原材料の確保及び製造量等が生物学的な状態により影響を受けやすい。

- 1年程度前から原料の調達が必要
- ウイルス株の種類・条件により増殖性が変化

③ 製造時期

ワクチンの製造は、定期接種等のスケジュールにより、製造時期がワクチンの種類により限られ、年間通期で製造できるものではない場合がある。

(2) 国内の需給対応現状のまとめ

- ① 現在ワクチン製造企業は、製造予定量は、インフルエンザワクチンを除き、通年の販売実績に基づき、メーカーの自主判断により決定している。
- ② 生産期間が長いワクチン等においては、安定供給のために原液・在庫を数ヶ月分は予備している場合がある。(製品の需給幅を見越して、当該変動リスクに係る余剰生産分のコストを積極的に価格に転嫁している例はほとんどない。)
- ③ 各社の需給状況のバランスが崩れる状況では、国とメーカーが協力して、複数メーカー間の供給量や在庫について調整し、市場の欠品を防ぐ自主的な努力を行っている。例えば、一社の検定不合格等の供給欠損の場合に、他社の製品の供給量を上げて需給をバックアップする実例はある。
- ④ 一部の需要が少ないが致死的な疾患に使用するワクチン(狂犬病ワクチン、ガスエソウマ抗毒素等)は国が一定量を買上げ、備蓄している。

	需要の類型	需給の特徴
1	定期接種が主体となるワクチン	予防接種施策の変更がなければ、接種対象人口の変動が少なく需要は安定的。
2	任意接種ワクチン 任意接種でも使用される定期接種ワクチン	任意接種部分については需要が流動的であり、感染動向、抗体保有者等の疫学情報、接種勧奨等により需要が変動。 (例：水痘ワクチン、風疹ワクチン、肺炎球菌ワクチン)
3	社会的関心の影響を受けやすいワクチン	インフルエンザワクチンについては、鳥インフルエンザやSARS等の動向、報道等の社会的な関心により需要が変動しやすい。国が需要予測に一定の関与を行っている。
4	社会的需要の影響を受けるワクチン	旅行者用が主に使用するワクチンは、海外への集団的な派遣等による社会的需要要因を考慮する必要がある。 (例：狂犬病ワクチン、日本脳炎ワクチン)
5	希少ワクチン等	もともと需要が緊急的であり、少量であるため、一定量を国が買上げている。 (例：ガスエソウマ抗毒素、ボツリヌス抗毒素)
6	危機管理用途	平時にはほとんど需要がないが、新興感染症の流行やテロにおいて需要が緊急的に発生する恐れがある。 (例：痘瘡ワクチン、新型インフルエンザワクチン)
	その他の需要変動要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予防接種法の接種対象、接種回数の変更等 ・ 製造上の問題等による欠品リスク (例) 検定不合格ロットに対する対応

IV. ワクチンの開発に係るガイドライン等の日米欧 3 極比較

	日本	EU	US	Notes
ガイドライン関係				
① ワクチン開発に関する非臨床試験や臨床試験のガイドラインやガイダンス等があるか？また、それはどのようなガイドラインか？	ワクチンに関する臨床試験或いは非臨床試験ガイドラインはない。 既存の ICH のガイドラインなどを利用して開発を行う。	ワクチン開発に関するいくつかのガイドライン(案含む)がある。CHMP の各種作業グループ(血液製剤作業グループ、臨床作業グループ、生物製剤作業グループ等)が企業と相談しながら、種類の臨床、前臨床及び技術問題のガイドラインを検討作成する。 また、ある種のワクチンに関しては特別なガイドラインを設けている場合がある。以下にその例を列挙する。 天然痘に対するワクシニアウィルスを基にしたワクチンの開発に関するガイダンス (CPMP/1100/02) インフルエンザワクチン製品要件のハーモナイズに関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)	ワクチン製品の開発に要求される事項を理解する上で有用な種々のガイダンス文書が企業に提供されている。 1)「ワクチンまたは関連した製品のための化学、製造および管理情報と基準設定情報についての企業向け記述内容と記載様式に関するガイダンス」1999 年 1 月アメリカ保健社会福祉省 FDA, CBER 2)「薬剤の添加物に関する安全性評価のための非臨床試験に関する企業向けガイダンス」2005 年 5 月アメリカ保健社会福祉省 FDA, CDER 及び CBER	日本にもワクチン開発に関するガイドラインの早期制定が望まれる。
② 新ワクチン(新混合ワクチンを除く)の承認申請に必要な臨床対象例の数に関するガイドラインやガイダンス等があるか？その数はどのような理由で設定されているのか？	該当するガイドラインは無いが、事前に当局と相談できる。	公式な臨床試験に必要な症例数に関する公式なガイドラインはない。事前に当局と検討できる。	臨床試験を計画し、実施する上で有用ないろいろなガイダンス文書が企業に提供されている。臨床試験の規模は、多くの要因(副反応の頻度、対象疾患の発病率、免疫原性エンドポイント有無など)によって変動する。 「人用医薬品と生物学的製品の有効性の臨床的検証に関する企業向けガイド	

			ンス」1998年5月アメリカ保健社会福祉省FDA, CBER	
③新混合ワクチンの開発に関する特別なガイドラインやガイダンス等（例えば、Intervention Studyに関するもの）があるか？		EUには以下のガイドラインが存在する。 ・混合ワクチンの薬学的及び生物学的側面に関するガイダンス(CPMP/BWP/477/97)	配合ワクチンの開発に有用なガイダンス文書が企業に提供されている。 「疾病予防用配合ワクチンの評価のための企業向けガイダンス：製造、検査及び臨床試験」1997年4月アメリカ保健社会福祉省FDA, CBER	

	日本	EU	US	Notes
審査関係				
①ワクチンに対して、優先審査(例:米国の expedited NDA review)があるか？	優先審査制度があるが、特にワクチンへの言及はない。 当該ワクチンが優先審査の対象基準に適合するかどうかは、個別に医療上の有用性により判断される。当該審査の対象とされる可能性はある。	中央審査方式で登録された新製品に対しては加速審査(acceleration evaluation procedure)というものがあるが、例外的な位置付けである(疾病の重篤度や代替治療法の有無による)。これは審査の過程で適用されるが、実際には使われていない。FDAの優先審査のように開発段階での事前のやりとりはない。 2005年11月より、公衆衛生上の社会的影響が大きく、中央審査方式で承認審査される画期的な製品に対しては、欧州医薬品庁が審査を短縮できる(210日→150日)の accelerated review を受けられる。	通常の医薬品と同様。	
②承認審査において、規格及び試験方法について、審査側が、実際に行き、その妥当性について確認しているか？	製造・輸入承認の際の特別審査に際して、試験研究機関において実地に検討を行い、規格および試験法の審査を行う。 ワクチンの新医薬品の	審査期間中に検体の分析(試験)を要求することもある。試験計画書と試験実施機関(政府医薬品管理研究所:OMCL)は欧州医薬品庁で規定されている。	FDAは製品の出荷に必要な試験項目・試験方法を承認し、FDAが製品については出荷試験(ロットリリース)を実施する。	

	承認において、国立感染症研究所の依頼試験成績(1ロット)の内容も併せて審査される(医薬品製造指針2005)。出荷毎に国家検定を行う。			
--	--	--	--	--

	日本	EU	US	Notes
国または公的機関からのワクチン研究開発に対する援助				
①国からの援助について 研究段階、開発段階(臨床試験)、市販後段階で国からどのような援助がなされているか?	オーファン医薬品の開発のために必要な試験研究費の2分の1に相当する額を助成している。 研究開発型ベンチャー企業等を対象に、医薬品等の実用化段階の研究開発に対して支援している。 ※ 新型インフルエンザワクチンはオーファンに指定されている。	オーファン医薬品及び一部の重要な疾患に対する製品には支援がある。支援は個々の製品ベースで考えられる。	政府は、製品開発のガイダンスを提供している。FDAの希少疾病用薬部局は、オーファン医薬品の臨床試験費用を補填するために補助金を提供している。 ワクチンについても天然痘、日本脳炎がオーファンの対象となっている。	
②国又は公的機関と企業が共同で研究開発を行うことがあるか? それほどの様なワクチンを対象として行われているか?	新型インフルエンザワクチンの場合などで共同研究が実施されている。ケースバイケースの対応となっている。	その様なケースはありうる。共同研究が行われるかどうかは公衆衛生に対するインパクトおよび必要性による。	FDAは定型的な研究を実行する。具体例としては、炭疽菌、天然痘。	