

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年度厚生労働科学研究費補助金)

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

研究内容(19年度)

- 米国FDA、NIH、CDCや米国企業・団体等のワクチン評価の現状等を調査。(19年10月訪米)
- 日本国内におけるワクチン評価の現状等を調査。
- 臨床及び非臨床ガイドライン案のたたき台の作成に着手。

FINAL - OCTOBER 23, 2007

資料F

MEETING OF THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP)

Centers for Disease Control and Prevention

1600 Clifton Road, NE, Tom Harkin Global Communications Center (Building 19), Atlanta, Georgia

October 24-25, 2007

<u>AGENDA ITEM</u>	<u>PURPOSE</u>	<u>PRESIDER/PRESENTER(S)</u>
Wednesday October 24		
8:00 <u>Welcome & Introductions</u>		Dr. Julie Gerberding (Director, CDC) Dr. Dale Morse (Chair, ACIP) Dr. Larry Pickering (Executive Secretary, ACIP; CDC)
8:30 <u>Influenza Vaccines</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Overview of session and influenza vaccine update • Use of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in 24-59 month old children 	Information Information Discussion Vote VFC Vote	Dr. Anthony Fiore (CDC/NCIRD/ID) Dr. Greg Wallace, CDC/NCIRD/ISD)
<ul style="list-style-type: none"> • Summary of CDC-CSTE consultants meeting: Influenza vaccine recommendations for 5-18 year olds • Summary of ACIP Influenza Working Group discussions 	Information Information Discussion	Dr. Anthony Fiore (CDC/NCIRD/ID) Dr. Kathleen Neuzil (ACIP, WG Chair) Dr. Anthony Fiore (CDC/NCIRD/ID)
<ul style="list-style-type: none"> • Cost-effectiveness of Influenza Vaccination: Updated Estimates for Children Aged 2-4 Years • Federal Interagency Working Group: Draft Guidance on Pandemic Vaccine Prioritization 	Information Discussion Information Discussion	Dr. Lisa Prosser (Harvard Medical School) Dr. Benjamin Schwartz (CDC/NVPO)
11:00 <i>Break</i>		
11:30 <u>Pediatric Use of Pneumococcal Vaccines</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Use of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 24-59 month old children who are incompletely vaccinated 	Information Discussion Vote	Dr. Julie Morita (ACIP, WG Chair) Dr. Pekka Nuorti (CDC/NCIRD/DBD)
12:30 <i>Lunch</i>		
1:30 <u>Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4)</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Introduction • Update: meningococcal vaccine safety • Immunogenicity and safety of Menactra® (MCV4) in 2-10 year old children • Proposed recommendations for use of MCV4 in 2-10 year old children at increased risk of meningococcal disease • Considerations for routine use of MCV4 in 2-10 year old children 	Introduction Information Information Information Discussion Vote VFC Vote Information Discussion	Dr. Carol Baker (ACIP, WG Chair) Dr. Thomas Clark (CDC/NCIRD/DBD) Dr. Greg Gilmet (sanofi pasteur) Dr. Amanda Cohn (CDC/NCIRD/DBD) Dr. Greg Wallace (CDC/NCIRD/ISD) Dr. Amanda Cohn (CDC/NCIRD/DBD)
3:15 <u>Childhood and Adolescent Immunization Schedule</u>	Information Discussion Vote	Dr. Angela Calugar (CDC/NCIRD/ISD)
3:45 <i>Break</i>		
4:00 <u>Combination Vaccines</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Update: Combination Vaccines Working Group • Impact of combination vaccines • Immunogenicity and safety of Kinrix™ (combination DTaP-IPV vaccine) in children 4-6 years of age 	Information Information Information	Ms. Patsy Stinchfield (ACIP, WG Chair) Dr. Greg Wallace (CDC/NCIRD/ISD) Dr. Wayne M. Weston (GSK)

FINAL - OCTOBER 23, 2007

Wednesday October 24, continued

5:00	<u>Immunization Schedule for HIV-Infected Adults</u>	Information Discussion Vote	Dr. Gina Mootrey (CDC/NCIRD/ISD)
5:30	<u>Vaccine Supply</u>	Information	Dr. Greg Wallace (CDC/NCIRD/ISD)
6:00	Public Comment		
6:15	Adjourn		

Thursday October 25

8:00	<u>Unfinished Business</u>		Dr. Dale Morse (Chair, ACIP)
8:30	<u>Human Papillomavirus (HPV) Vaccines</u> <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Overview of HPV vaccine trial data • Quadrivalent HPV vaccine cross-protection• Bivalent HPV vaccine AS04 adjuvant system• Bivalent HPV vaccine clinical overview and safety review• Outcomes related to HPV 6/11: recurrent respiratory papillomatosis and genital warts • Issues for ACIP consideration	Information Discussion	Dr. Janet Englund (ACIP, WG Chair) Dr. Lauri Markowitz (CDC/NCHHSTP/ DSTDP) Dr. Richard Haupt (Merck) Dr. Martine Wettendorff (GSK) Dr. Gary Dubin (GSK) Dr. Elizabeth Unger (CDC/NCZVED) Dr. Eileen Dunne (CDC/NCHHSTP/ DSTDP) Dr. Lauri Markowitz (CDC/NCHHSTP/ DSTDP)
10:45	Break		
11:00	<u>Immunization Safety</u> <ul style="list-style-type: none">• Introduction• Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7-10 Years• Summary of syncope reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), Jan 2005-July 2007• Update: varicella vaccine safety 1995-2005	Information Information Information	Dr. John Iskander (CDC/OD/OCSO) Dr. Bill Thompson (CDC/NCIRD/ID) Dr. Barbara Slade (CDC/OD/OCSO) Dr. Sandra Chaves (CDC/NCIRD/DVD)
12:00	Lunch		
1:00	<u>Rotavirus Vaccines</u> <ul style="list-style-type: none">• Working Group update• GSK's Human Rotavirus Vaccine Rotarix®• PRV (RotaTeq®) update<ul style="list-style-type: none">• Coverage, adherence with age recommendations• Safety monitoring update	Information Discussion	Dr. Lance Chilton (ACIP, WG Chair) Dr. Leonard Friedman (GSK) Dr. Margaret Cortese CDC/NCIRD/DVD) Ms. Penina Haber (CDC/ISO/OSCO)
2:30	<u>Update: Hepatitis B</u> <ul style="list-style-type: none">• Hepatitis B vaccination of adults• Identification and public health management of persons chronically infected with hepatitis B virus	Information	Dr. Cindy Weinbaum (CDC/NCHHSTP/DVH)
3:00	<u>Agency Updates</u> (CDC/CCID/NCIRD, CMS, DOD, DVA, FDA, HRSA, IHS, NIH, NVPO)	Information	
3:15	Public Comment		
3:30	Adjourn		

FINAL - OCTOBER 23, 2007

Acronyms

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
CCID	Coordinating Center for Infectious Diseases
CDC	Centers for Disease Control & Prevention
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
DBD	Division of Bacterial Diseases [of NCIRD]
DOD	Department of Defense
DSTD	Division of Sexually Transmitted Diseases Prevention [of NCHHSTP]
DVA	Department of Veterans Affairs
DVD	Division of Viral Diseases [of NCIRD]
DVH	Division of Viral Hepatitis [of NCHHSTP]
FDA	Food and Drug Administration
HRSA	Health Resources and Services Administration
ID	Influenza Division [of NCIRD]
IHS	Indian Health Service
ISD	Immunization Services Division [of NCIRD]
ISO	Immunization Safety Office (of CDC/OD/Office of the Chief Science Officer)
NCHHSTP	National Center for HIV, Hepatitis, STD and TB Prevention [of CDC/CCID]
NCIRD	CDC National Center for Immunization & Respiratory Diseases [of CDC/CCID]
NCPDCID	National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases
NCZVED	National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases [of CDC/CCID]
NIH	National Institutes of Health
NVAC	National Vaccine Advisory Committee
NVPO	National Vaccine Program Office
OCSO	Office of the Chief Science Officer [of OD]
OD	Office of the Director [of CDC]
TBD	to be determined
WG	Work Group

本計画は、世界保健機関が定めた目標（2012年までに我が国を含めたアジア西太平洋地域における麻しんを排除すること）を達成するため、また、その後の我が国における麻しん排除の状態を維持するため取り組むべき事項を予防接種に関する検討会として取りまとめたものである。

概要は以下のとおり。

1 95%以上の予防接種率の達成・維持のための取り組み

(1) 定期接種の充実

① 定期予防接種の対象を時限的に拡大（補足的接種の実施）

麻しんワクチン接種を1回しか行っていない世代への2回目の接種機会を付与

- 対象年齢 13歳（中学1年相当）と18歳（高校3年生相当）
- 対象期間 5年間
- 使用ワクチン 麻しん風しん混合ワクチンを使用

② 予防接種を確実に行ってもらうための市町村の取り組み

定期予防接種対象者に対する個別通知等の接種勧奨

③ 予防接種率を高めるための文部科学省への協力依頼

就学時健康診断における、罹患歴及び予防接種歴等の確認

④ 接種を行いやすい環境作り

- 定期予防接種対象期間の最初の3ヶ月間に積極的な接種勧奨の実施
- 中学生以上の場合の保護者の同伴要件の緩和
- 学校等で接種を行う場合の基準策定（個別接種実施の緩和）

(2) 任意接種の推奨

① 医療従事者、学校や福祉施設等の職員、大学生等への推奨

② 予防接種の啓発・情報提供

- テレビCM等の広報活動、検疫所での情報提供
- 旅行会社等を通じた情報提供（国土交通省との連携）

2 評価体制の確立

① 麻しん発症の把握の充実

- 定点報告から全数報告に変更、届出基準の改正
- 文部科学省と連携し、学校休校、学級閉鎖等を把握

② 予防接種実施状況の把握の充実

- 麻しん及び風しん予防接種率の把握の迅速化
- 市町村が予防接種の実施状況を把握するためのソフトウェアの開発
- 副反応報告の迅速化

3 麻しん発生時の迅速な対応

麻しん患者発生時の都道府県等の迅速な疫学調査に資するための手引きや人材の養成

4 実施体制の確立

① 国に麻しん対策委員会を設置

② 地方自治体に麻しん対策会議等を設置

一部疾病の既罹患患者への混合ワクチンの接種について

1 現状

現在日本で承認されている混合ワクチンは、麻しん・風しん混合ワクチン（MRワクチン）、ジフテリア・百日せき・破傷風混合ワクチン（DPTワクチン）、ジフテリア・破傷風混合ワクチン（DTトキソイド）の3種があり、それぞれ、定期の予防接種の接種液として採用している。

※ ワクチンの頭文字のアルファベットは、対象疾病を示している。

（M：麻しん、R：風しん、D：ジフテリア、P：百日せき、T：破傷風）

一部疾病の既罹患患者に対する混合ワクチン予防接種は、予防接種法施行令第1条の2の規定により、当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者は、当該疾病について定期の予防接種を行う対象者に当たらないことから、定期予防接種として混合ワクチンの使用を行っていない。

すなわち、麻しん又は風しんにかかっている又はかかったことのある者に対する定期の予防接種では、単抗原ワクチンを対象ワクチンとしているが、ジフテリア、百日せき、破傷風においてはそれぞれに対応する単抗原ワクチンがないことから、いずれか一つの疾病に罹患した者に対しては、他の二つの疾病に関する定期の予防接種を実施していない。

※ 百日せきの罹患患者に関しては、Pを除いたDTトキソイドという手段もあるが、現在は第2期（1歳以上13歳未満）の予防接種液としてのみ採用されており、DPTワクチン接種対象期間中（生後3月から生後90月）の予防接種液には採用されていない。

2 要望

今般、社団法人日本小児科学会より「DPT、MR等混合ワクチンの推進に関する要望書」が提出された。要望書には、「接種機会の確保の重要性に加え安全性に問題はないことから、それとともにそれぞれに適切な免疫をより効率に獲得してもらうためには、対象となる疾患の一部に罹患歴がある者でも、その疾患に対するワクチンを含む混合ワクチンの接種を定期予防接種の対象とするよう」記載されている。

3 対応案

既罹患患者にワクチンを接種することについて、過剰反応等の副反応が特に認められるものを除き、既罹患患者にワクチンを接種することの安全性と接種機会の確保の利点を比較考慮し、適当と認められるものについては、一部の疾病の既罹患患者であっても、混合ワクチンの接種を行うことを可能とする。

具体的には、予防接種対象疾病の既罹患者への混合ワクチン接種における今後の対応は、以下の通り。

(1) 麻しん・風しん

既罹患者に対しても、MR混合ワクチンを使用することを可能とする。一方、接種機会確保の観点から、引き続き、MRの混合ワクチン及びM又はRの単抗原ワクチンを使用することを可能とする。

(2) 百日せき・破傷風

既罹患者は、DPT又はDT混合ワクチンを使用することを可能とする。

(3) ジフテリア

7歳以上における既罹患者に対するDPT又はDT混合ワクチンの接種は、ジフテリアのワクチン量を減量しないと過剰反応（副反応）を起こす可能性が高いため、接種は行わないこととする。7歳未満における既罹患者にあっては、DPT混合ワクチンを使用することを可能とする。

(4) 今後、新たな混合ワクチンが開発された際には、今回と同様、既罹患者に対する接種の安全性と接種機会の確保の利点について比較考慮した上で、混合ワクチンにおける当該疾病の既罹患者への接種について、個別に対応を決定することとする。

以上の対応案が本年8月10日に行われた第16回予防接種に関する検討会で了承された。

ワクチン関連企業による状況

日本製薬団体連合会
社団法人細菌製剤協会

1

新型インフルエンザワクチン

- 希少疾病用医薬品指定：平成18年6月9日
- 製造販売承認申請：平成19年1月30日
- 製造販売承認：平成19年10月19日

今後の計画

小児を対象とした試験を計画中

2

日本脳炎ワクチン（現行ワクチン）

- 定期接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控え（2005年5月30日）
- 急激な政策変更は、需要予測を困難にし、供給量に影響する。

日本脳炎ワクチン 暦年・販売・返品・出荷推移（表1）

	2003(H15)	2004(H16)	2005(H17)	2006(H18)	2007(H19.11)
出荷数量	5,267,382	5,375,121	2,502,902	223,052	485,856
返品数量	-336,739	-147,949	-1,709,800	-310,157	0
販売数量	4,930,643	5,227,172	793,102	-87,105	485,856

*販売数量=出荷数量+返品数量

3

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド

平成19年度前半に一時品薄の状況が発生したが、現在では各所社とも十分量を確保できている。

ジフテリア、破傷風の第2期の接種を受けられていない場合は、積極的に接種を受けていただきたい。

4

麻しん(MR)ワクチン

わが国での麻しんは、2006年の地域流行を経て、2007年のような全国的な流行に拡大。このような流行を繰り返すことが無いよう策定された「麻しん排除計画（案）」に従い、メーカーはMRワクチンを増産中。

メーカーも含め関係機関は、接種率向上のための積極的な取り組みが必要。

5

狂犬病ワクチン

- 2006年11月に36年ぶりの狂犬病輸入症例の発生に伴い、ワクチン接種希望者が増加。製造販売元として、ワクチンの安定供給に向けての最大限の努力を継続。
- 狂犬病は発症後の予後が極めて悪く、発病予防にはワクチン接種（曝露後免疫）が必須。
- また、曝露前免疫として、狂犬病流行地域に渡航する者で犬等に接触することが高い者に優先的に接種することが必要。
- 厚生労働省通知（平成18年12月8日）を踏まえ、曝露後免疫やハイリスク者への曝露前免疫が行われるように、ご関係の皆様引き続きご理解とご協力を頂きたい。

6

安定供給のための課題

1. 長期的な予防接種施策の実施
2. 的確な需要予測の実施とフォローアップ
3. 感染症対策のための予防接種の積極的な取り組み。

7

海外からの導入ワクチン 本邦での状況

承認済み	欧米での承認時期
Hib 2007年1月	1987年
申請済み	
ヒトパピローマウイルス(子宮頸がん予防) 2007年9月(海外臨床試験を元に申請)	2007年9月
肺炎球菌コンジュゲート7価(小児用) 2007年9月	2000年2月
臨床試験中	
ヒトパピローマウイルス(子宮頸がん予防など)	2006年6月
肺炎球菌コンジュゲート13価(小児及び成人用)	臨床試験中
ロタウイルス	2006年2月

8

新規ワクチン導入に伴う課題

- 新たな感染症対策が必要になる
- 諸外国で広く普及が進んでいるHibワクチン、肺炎球菌コンジュゲートワクチンや、HPVワクチンには各国で接種費用助成プログラムが展開されている
- 乳幼児、小児における接種スケジュールが過密化してくる