

ワクチンに関する臨床・非臨床評価  
ガイドライン案作成のための訪問調査報告

(2008年9月7日 — 9月13日)

2008年12月5日

倉田 毅

富山県衛生研究所

(厚生科学研究 山西班)

訪問者

山西弘一(独立行政法人医薬基盤研究所 理事長)

倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

駒瀬勝啓(国立感染症研究所ウイルス3部 室長)

浜口 功(国立感染症研究所

血液・安全性研究部 室長)

大澤智子(独立行政法人医薬品・医療機器総合機構

・生物系審査第2部 主任専門員)

## 訪問先

### I. 英国

NIBSC 国立生物学的製剤研究所.

Dr. S. Ingris 他7名

MHRA 医薬品医療機器品質管理庁

Dr. G. Narayanan 他3名

DH 英国厚生省 予防接種部

Dr. D. Salisbury 他1名

EMA 欧州医薬品庁

Dr. N. Gate 他4名

### II. ドイツ

PEI ドイツ連邦血清・ワクチン研究所

(ポールエールリッヒ研究所) Dr. K. Cichurek 他6名

## — 各機関の概観 —

### I. 英国

#### 1. NIBSCの役割

##### 1) 英国の国家検定機関

① 生物製剤のバッチリリース

② WHOの標準品の整備: 参照品の製造  
及び標準化と管理

③ ワクチン開発時の技術的アドバイス

2) 職員は約300名で、うち90名がPhD、  
国の予算は60%、残り40%は検定費  
その他から

## 2. MHRAの役割

- 1) 英国厚生省の監督下の独立した組織  
所掌範囲: 医薬品、医療機器の審査、査察、  
市販後調査
- 2) 職員は940名で、240名が審査部門

## 3. 英国厚生省(DH): 予防接種部の役割

- 1) 予防接種の施策を決定する
- 2) JCVI(Joint Committee on Vaccine and Immunization)(米のACIPに類似)の開催と  
施策の推進
- 3) ワクチンの供給確保、医療機関との調整
- 4) 国民への啓発
- 5) 専任職員は25~30名

#### 4. EMEA(欧州医薬品庁):EU連合の外局組織

Established in London 1993

- 1) ヒト及び動物の医薬品の審査と安全対策
- 2) ヒト用医薬品の承認後評価
- 3) 技術系職員約240名、ほぼ同等の事務職員

## II. ドイツ

PEI(ポールエールリッヒ研究所)

- 1) 生物学的製剤の承認に係わる規制当局と  
国家検定機関の両機能を有している
- 2) EMEAとも密接に協力している
- 3) WHOの協力センター:  
血液製剤等の品質管理に関して
- 4) 職員750名で250名がPhD

## A. EUにおける予防接種制度

### 予防接種制度の概要 — 1

#### I. 英国: 厚生省にワクチン部がある!

- ① 予防接種施策の決定(JCVI)
  - ② 接種状況の把握  
部のコンピューターに接種医からon timeで(web)で状況(いつ、どこで、誰に、何を接種)についての情報が入り、毎日集計されている → 対策へ
  - ③ 質のよいワクチン製剤を選択し、ワクチンメーカーとの供給契約(期限付)を結び予算を効率的に執行
  - ④ ワクチン代は全て国が負担、購入費600億円/年
  - ⑤ 接種状況の改善のために、臨床医は未接種者の家庭に電話、手紙で啓発する。学童への集中接種では、臨床医の負担軽減のため看護師を訓練して対応している
- ワクチンの重要性を深く認識し、責任部署の一元化をはかることにより、施策、意志決定の迅速性、ワクチンの高接種率の維持、さらにワクチンに費やす医療費のスリム化をうまく行っている。

## 予防接種制度の概要 -2

### II. ドイツ

公的保険によりワクチン接種費用は負担されている。ワクチン接種は全て各州の責任であり国として義務的なものではない。

英国とは異なり、事前に全てのワクチンを国が買い上げることはないが、パンデミックインフルエンザに関するワクチンについては、特別な扱いを考慮しているところ。

## B. EUにおけるワクチン開発から承認

B-1. 臨床試験ーワクチン開発において  
重要なプロセス

1. ドイツでは第1相試験に100万～150万ユーロ  
政府はAcademic Group発の有望なワクチン  
開発について、積極的に臨床試験を支援して  
いる。

第2相は厳密な評価

また政府がGMP施設を提供し、開発コスト軽減  
システムを用意したがあまり活用されていない。

- ワクチン開発にあたっては、初期段階から  
NIBSC、PEIが科学的助言を、非臨床、  
臨床試験においてMHRA、PEI、それに  
EMAも必要に応じ科学的助言を行っている。

2. 臨床試験実施審査: EU各国共通システム  
を採用(2004年～)

臨床試験申請承認は各国のNRAと先導的倫理  
委員会の両者で独立して行われる。各国のNRA  
は共通の指令やガイドラインをミニマム要求事項  
としているが、国により判断が異なることはおこり  
うる。→国間協議

- PEIには臨床試験担当部門ー実施者との2回  
のやりとりできめる。約73日で審査結果を出す。  
専門部からの積極的助言を受け入れて実施。
- 申請件数 メーカー81% 医師主導の73%が  
承認をうけている。

## B-2. 製造販売承認

### ●現状の承認システム

欧州における種々の承認販売申請の主な相違点(PEI配布資料を参考に一部改変)

|                                 | 適用可能なワクチン                                                  | 国内承認の要否   | 承認                         |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|
| National Procedure              | CPIに指定されたワクチン、EU加盟国で既に承認あるいは申請中のワクチン以外                     | —<br>210日 | 一国における国内承認                 |
| Mutual Recognition Procedure    | CPIに指定された以外のワクチン                                           | 要<br>210日 | 2-26国における国内承認<br>2日間以上     |
| De-Centralized Procedure        | CPIに指定された以外のワクチン                                           | 否<br>210日 | 2-26国における国内承認<br>2日間以上     |
| Centralized Procedure (中央審査;CP) | 組換え技術により製造されたワクチン、新有効成分含有する若しくは、公衆衛生の観点から、極めて高い関心が持たれるワクチン | 否<br>210日 | 欧州加盟全域における承認<br>(国別の承認はなし) |

- 開発されたワクチン製剤の難易性、見込まれる市場の汎用性を考慮に入れたEUのやり方は、規制当局にも、メーカーにもメリットがあると思われる。

新しいワクチンの審査については、既存のガイドンスに従い、ワクチンの有効性や安全性に関するエンドポイントや、基準値の妥当性を検討する。

- EU以外の、特に開発途上国に使用する製薬品の承認は、Article58による。



### B-3. GMP査察

実際の査察は、各国のNRAがの査察官が行う。

NRA→EMEAに委員が派遣、密接な連携。

EMEAは、国間で行われる対象製剤について査察のポイントを各NRAに示し、国間での査察の質の差をなくすべて調和を図っている。査察は対象施設のある国のNRAが行い、EUの他国がすることはない。

●EUは、EU以外の国のNRA間で相互承認システム（MRA: Mutual Recognition Agreement）をとっており、その拡大をはかっている。

→査察結果の情報をパートナー間で共有

→企業のうける査察回数を減らす

→輸入の際の査察、規格試験の省略MRA締結

オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、スイス

（但し米、日とは結んではない）

### C. EUにおけるBatch Release

## C-1. EULレベル

1) 各国のNCL

2) EDQM/ OMCL中央審査・検定

共通のガイドラインや試験手引書を用い、共通検  
定基準(OCABR)を設けOMCL内で同一の作業  
加盟国MCLは、OCABRに従って試験を行うことに  
より、加盟国内で適用する(合格)証書を発行できる。  
— 相互承認のため、品質管理システムを高レベルで  
均一化 相互承認規格: ISO/IEC17025

OCABAR: Official Control Authority Batch Release

EDQM: European Directorate for the Quality of  
Medicines

OMCL: Official Medicines Control Laboratores  
(EU Network of OMCLs: established in 1994)

## D. EUにおける市販後チェック

EMEA: 欧州各国のワクチン副反応に関する情報が集計されている

D-1. 英国では、MHRAのVRMMが国内の集計を実施

①ワクチンメーカーからの情報

②臨床医が発行するイエローカード(予防接種証明書)を用いる

D-2. ドイツではPEIのpharmacovigilance部門が、全国の臨床医とワクチンメーカーからの情報をon lineで収集。メーカーからのものが大部分で10~15%が臨床医から。

D-1、D-2等のEU各国の情報がEMEAに集められる。互いに把握可能。一部のデータはインターネット上で公開されている。

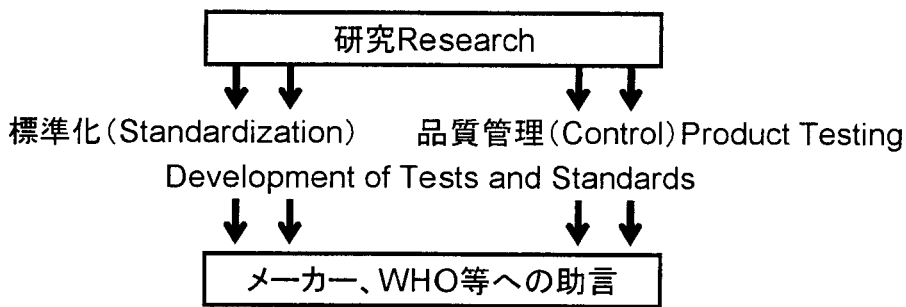
わが国では、メーカーの情報は総合機構へ } 情報の整理  
臨床医情報が厚労省に } 必要

## E. パンデミックインフルエンザワクチンの動向

1. これに関する市販承認審査は、EMAのCHMP(Committee for Human Medicines) のワクチンワーキングパーティ(VWP)で、GeneralizesProcedureとして行われる。

- ①パンデミックの株は未定故、モックアップワクチンで、あらかじめ限られた数の臨床試験で製造販売承認審査をしておく。現在迄、EMA承認を受けたものにDaronix、Forcetria、Pandemrixがある
- ②実際おこった場合：メーカーの申請にもとづきcore dossier approach審査により迅速承認(最短3日)
- ③プレパンデミックワクチンとしては Pre-pandemix があるが、各国の責任で供給体制、及び供給契約はメーカーとの間で確立する。
- ④英国はプレパンデミックワクチンの供給契約はない。費用が膨大→抗ウイルス剤での対応を重視。他国の動向を注視。このプレパンデミックワクチンの接種は全く考えていない。
- ⑤ドイツ:H5N1プレパンデミックワクチン備蓄計画中止。理由はパンデミックはH5N1とは限らない。迅速に流行株を把握し確保することを重視。

F-1. NIBSCの機能 — 国家検定、標準品の整備、研究が大きな柱

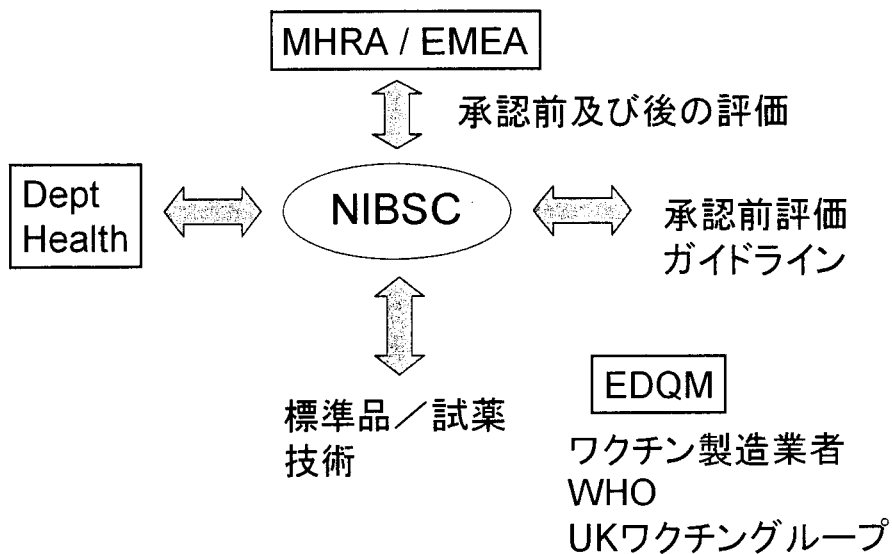


- ワクチンのバッチリリース: 全バッチにつき試験(testing)と書類審査(protocol evaluation)を実施
- 一方欧州規制の枠組の中で活動  
EU各国の国家検定機関(OMCL)  
—EDQM(欧州医薬品品質管理理事会)
- 各OMCL間で、試験項目に基準や差異が生じないように、共通の検定基準(OCABAR)を設けている。

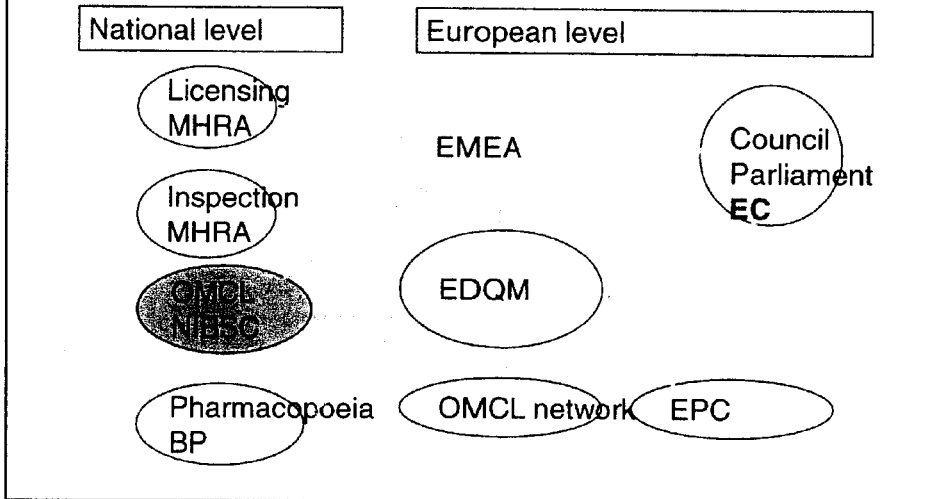
## F-2. 標準品の作成と配布

- ① ワクチン関連のWHOの国際標準品、参照品の作成と配布
  - ② 国際基準の95%以上の策定に参加している。  
各国は、このゴールドスタンダードをもとに固定基準や二次標準品（国家標準品や自家標準品）の整備  
→ 生物製剤管理に貢献。  
レベル3までの病原体関連標準品も作成  
→ 充填；凍結乾燥における厳重な品質管理システムの構築
- 〈研究〉新しい品質評価法のための試験法の開発や、検定で問題のあった製剤の解析が精力的に行われている。  
NIBSCで開発された試験法の多くは→ 欧州薬局法へ収蔵等々
- 〈科学的助言〉生物製剤の開発にあたり、開発初期から製造業者に科学的助言を行っている。規制当局による承認審査開始前から、規格、試験方法、検定項目等について検討しており、助言は小さな製造業者のワクチン開発に有用である。

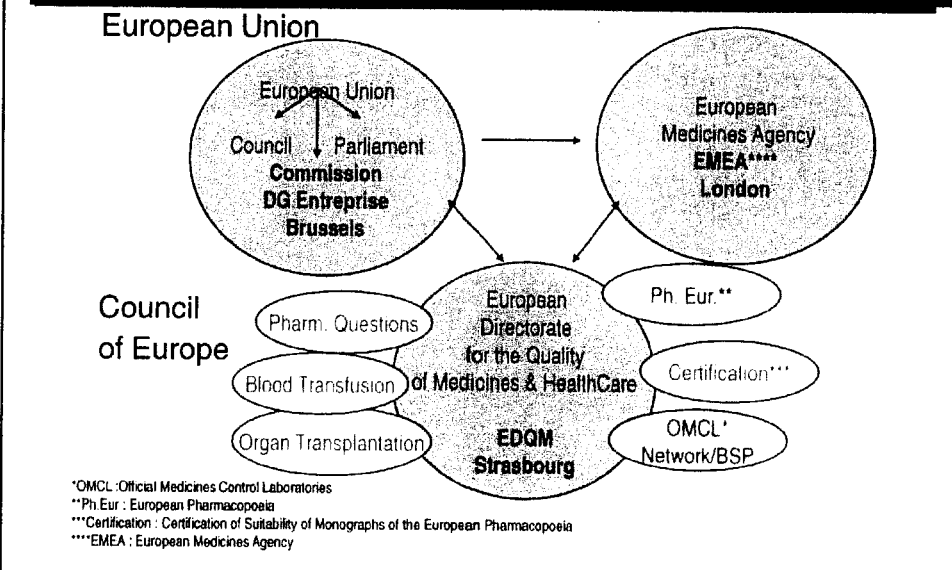
## Role of NIBSC in Vaccine Evaluation



# 国内と欧州の規制機関との関係



# 欧州医薬品規制ネットワーク — 欧州の関係責任機関



NIBSC: UK Stds and Control Institute



G. Paul-Ehrlich-Institute(PEI) in Lamgen

## PEI: ドイツ国内及びEU規制管理機構における役割

### 1. 国の規制機能上の役割

- ①科学的助言
- ②臨床試験の承認
- ③市販の承認
- ④公的な医薬品品質管理機能  
(試験及び国としてのバッチリリース)
- ⑤医薬品監視
- ⑥GMP/GCP/GLP-査察及びその支援
- ⑦研究

### 2. WHO協力センター – 血液製剤及び診断用医療用具 (in vitro)の品質保証

### 3. EMEA等への協力

## Paul-Ehrlich-Institute(PEI) in Lamgen

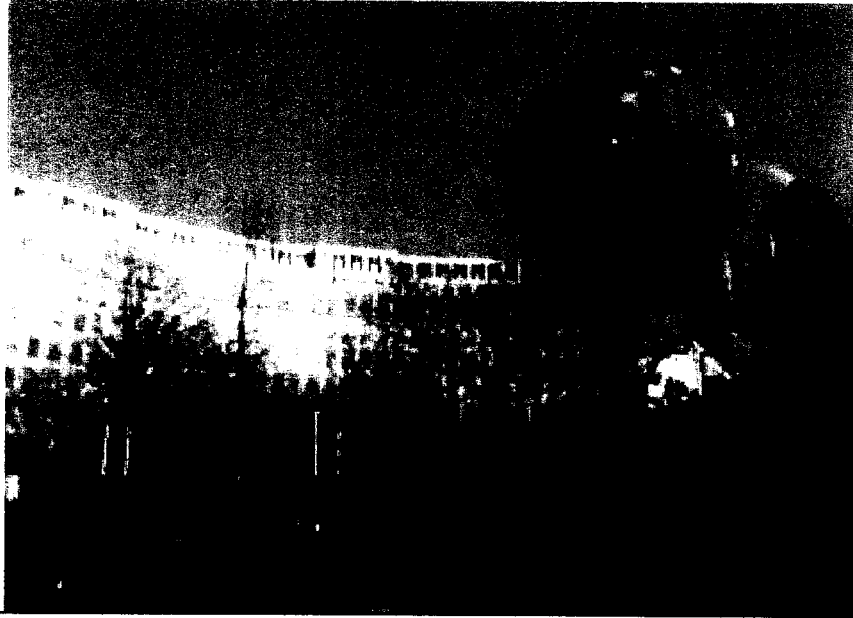
- 1 Batch Release  
of Sera since  
1896
- 2 Federal Agency  
for Sera and  
Vaccines since  
1972

1989→





EU Medicines Agency-27 member states

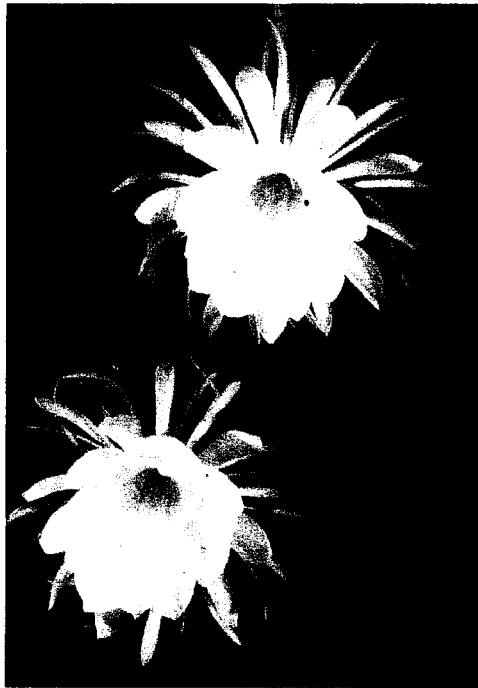


今日を楽しむものは  
花を活けよ

一年先を楽しむものは  
花を植えよ

三十年先を楽しむものは  
木を植えよ

百年をおもいはかるものは  
人を育てよ



月下美人

ご静聴ありがとうございました

ご協力いただいた  
富山衛研東山様に  
感謝いたします。

