

薬事承認に向けたワクチン開発の課題



厚生労働省 医薬食品局 総務課

紀平 哲也

医薬品の開発

医薬品

基礎・応用研究

品質開発

非臨床試験

臨床研究・治験

承認審査

保険適用

市販後調査

感染症予防ワクチン

基礎・応用研究

品質開発

非臨床試験

臨床研究・治験

承認審査

定期接種化

市販後調査

おことわり



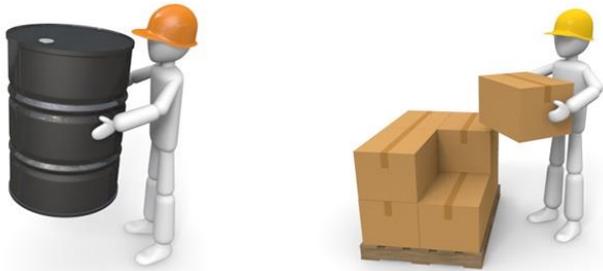
講演内容は演者個人の見解であり、
必ずしも厚生労働省またはPMDAの
見解ではありません。

内 容

- 品質について
- 非臨床試験について
- 臨床試験(有効性)について
- 臨床試験(安全性)について
- 今後の課題

品質保証とは

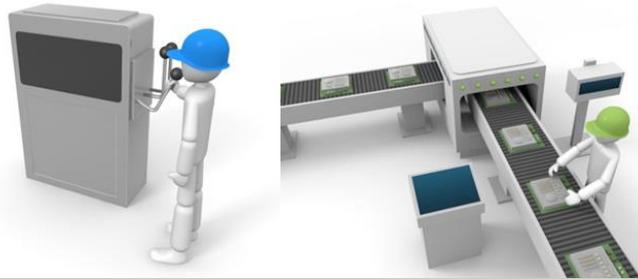
品質が“同じ”製品を供給する



“同じ”原材料から



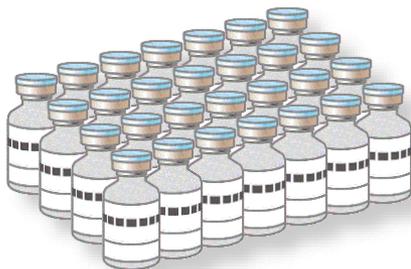
“同じように”製造して



- 製造管理・品質管理が可能
- 再現性の確保が可能



“同じ”製品を製造する



品質保証とは

“同じ”の範囲は製品によって異なる

- “同じ”とは「物理化学的に同一」ではなく「一定の範囲」にあること
 - 適切な分析技術を用いて特性解析を行う
 - 物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度・不純物に関する解析など
 - 規格値／適否の判定基準は、医薬品開発段階で得られた適切なデータに基づいて設定する
 - 非臨床試験や臨床試験に用いたロットから得られたデータ
 - 製造の一定性を示すために用いたロットから得られたデータ
 - 安定性試験データ
- 承認審査では、品質保証をするための「項目」と「範囲」を、データに基づいて評価する

規格項目、管理項目

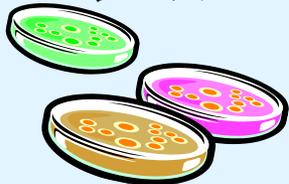
規格値、判定基準

データに基づいた評価を行うためには、
開発段階でデータを取得しておくことが重要

品質検討のイメージ

基礎研究

日本発の
創薬・機器
シーズ



品質試験

非臨床試験

臨床試験

実用化

革新的医薬品・
医療機器



製造条件・操作条件の検討

原薬・製剤の特性解析

規格の設定に向けたデータの取得

安定性試験の実施

治験薬の
暫定規格の設定

- 原薬・製剤規格の設定
- 工程内管理の設定

承認審査・GMP調査と品質管理

原薬・製剤の品質に関する試験を実施
(3ロットについて、3回の繰り返し測定)

承認審査

規格値・試験方法を設定

製造工程・管理パラメータを設定

- 承認前にGMP調査を実施
- 承認後、定期的にGMP調査

規格への適合を
確認して出荷

出荷後に
保存サンプルで
安定性を確認

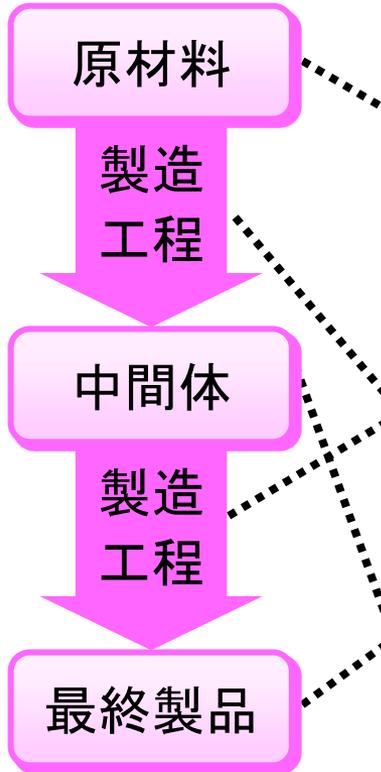
原材料

中間製品

製剤

細胞組織加工製品の品質評価

感染性因子混入リスク、品質恒常性の担保を確認



評価段階	評価内容	基準・ガイドライン
原材料管理	<ul style="list-style-type: none">ドナースクリーニング動物の飼育管理ウイルス試験等の原材料受入れ規格セルバンクの解析・管理試験等	生物由来原料基準 生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5B ICH-Q5D ヒト動物通知 ウシ通知 等
製造工程	<ul style="list-style-type: none">ウイルス不活化・除去工程工程処理条件工程管理	ICH-Q5A ICH-Q6B ヒト動物通知 等
中間体及び最終製品の試験	<ul style="list-style-type: none">ウイルス検出試験規格及び試験方法品質恒常性	生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5C ICH-Q6B 等

品質の評価

不純物について、「データを取得する」(測定する)とは、どのレベルまで測定が必要ですか？

(ng、pg、fg… どこまで測定する必要がありますか？)

“適切な”分析技術を用いて特性解析を行う

- 製造工程により、混入・残存が“ない”と考える場合でも、“ない”ことをデータで示すことが必要
- “ない”のレベルは、「検出限界以下」で可
 - ただし、検出限界の量で安全性に懸念がある場合には、測定感度を上げる必要がある

内 容

- 品質について
- 非臨床試験について
- 臨床試験(有効性)について
- 臨床試験(安全性)について
- 今後の課題

ワクチンの非臨床試験

非臨床試験で、安全性は、何を確認すればいいですか？

毒性が“ない”ことを確認することも必要

- 毒性
 - 一般毒性(単回、反復)
 - 生殖毒性
 - 局所刺激性
- 薬理
 - 薬効薬理
 - (副次的薬理)
 - 安全性薬理
- (薬物動態試験)

不特定の作用の有無を網羅的に検索する

「安全であること」ではなく「どんな毒性があるか」を検索

特定の作用を検討する

研究オリジンの場合、データ(興味)が偏りがち

ワクチンの非臨床試験

非臨床試験で、安全性は、何を確認すればいいですか？

毒性が“ない”ことを確認することも必要

- 毒性

- 一般毒性(単回、反復)
- 生殖毒性
- 局所刺激性

反復投与は何回必要？

抗原量・接種液量の増量で追加試験は必要？

- 薬理

- 薬効薬理
- (副次的薬理)
- 安全性薬理

混合ワクチンでは必要か？

- (薬物動態試験)

内 容

- 品質について
- 非臨床試験について
- **臨床試験(有効性)について**
- 臨床試験(安全性)について
- 今後の課題

ワクチンの有効性評価

抗体価が上昇すれば、有効性は認められますか？

- 感染症予防ワクチンの clinical endpoint は発症予防効果
- 抗体価を surrogate endpoint として利用できるのは
 - 発症予防効果を示す抗体価の閾値が確立している
 - 閾値以上の抗体価を有する人の割合(保有率)について基準が疫学的に示されている
 - 発症予防効果を確認する臨床試験が実施できない
 - すでに使用されているワクチンの製造方法を変更したときの品質への影響を確認する

臨床試験の規模

症例数は何例必要ですか？

- 検証的試験の症例数は、被験薬と対照薬の有効率の見積値等から統計学的に算出する
 - 主要変数
 - 検定統計量
 - 帰無仮説
 - 対立仮説
 - 誤って帰無仮説を棄却する確率(第一種の過誤)
 - 誤って帰無仮説を棄却できない確率(第二種の過誤)

海外臨床試験の被験者数

	対象疾患	被験者数	
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
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	18,906
		対照群	18,910
ガーダシル (メルク)	HPVによる子宮頸がん及び 前がん病変	ガーダシル群	5,306
		対照群	5,262
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	7,788
		対照群	7,838

被験者数は、package insert または product information から抜粋

内 容

- 品質について
- 非臨床試験について
- 臨床試験(有効性)について
- **臨床試験(安全性)について**
- 今後の課題

ワクチンの安全性評価

頻度	サーバリックス	ガーダシル
10%以上	<ul style="list-style-type: none"> • そう痒 • 注射部位の疼痛、発赤、腫脹 • 悪心、嘔吐、下痢、腹痛等 • 筋痛、関節痛 • 頭痛 • 疲労 	<ul style="list-style-type: none"> • 注射部位の疼痛、紅斑、腫脹
1～10%未満	<ul style="list-style-type: none"> • 発疹、蕁麻疹 • 注射部位の硬結 • めまい • 発熱、上気道感染 	<ul style="list-style-type: none"> • 注射部位のそう痒感、出血、不快感 • 頭痛 • 発熱
1%未満	<ul style="list-style-type: none"> • 注射部位の知覚異常 • しびれ感 • 全身脱力 	<ul style="list-style-type: none"> • 注射部位の硬結 • 四肢痛、筋骨格硬直 • 下痢、腹痛 等
頻度不明	<ul style="list-style-type: none"> • 四肢痛 • 失神・血管迷走神経反応 等 	<ul style="list-style-type: none"> • 無力症、悪寒、疲労、倦怠感 • 失神、浮動性めまい • 関節痛、筋肉痛 等

ワクチンの安全性評価

ワクチン接種後に見られる副反応	報告頻度
アナフィラキシー	約96万接種に1回
ギラン・バレー症候群	約430万接種に1回
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	約430万接種に1回
複合性局所疼痛症候群 (CRPS)	約860万接種に1回

2013年3月までの報告のうちワクチンとの関係が否定できないとされた報告頻度
(厚生労働省HPより)

ワクチンの安全性評価

臨床試験で評価できる事象

- ワクチン全般において懸念される事象
- 抗原の特性から懸念される事象
- 製剤の特性から懸念される事象
- 投与方法により懸念される事象
- 非臨床試験の結果から懸念される事象
- その他不特定の事象

臨床試験で評価できない事象

- 臨床試験対象外集団における検討
- 発症頻度の低い事象
- その他予測されない事象

先入観なく、発現した事象を評価

特定されたリスク

潜在的リスク

不足情報

医薬品安全性監視活動

リスク最小化活動

予防接種法による副反応報告も含む

内 容

- 品質について
- 非臨床試験について
- 臨床試験(有効性)について
- 臨床試験(安全性)について
- **今後の課題**

代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

ワクチン	抗体測定方法	必要な抗体価
ジフテリア	中和	0.01~0.1 IU/mL
A型肝炎	EIA	10 mIU/mL
B型肝炎	EIA	10 mIU/mL
Hib結合型	EIA	0.15 µg/mL
インフルエンザ	HI	40 倍
日本脳炎	中和	10 倍
麻疹	マイクロ中和	120 mIU/mL
ムンプス		not defined
百日咳	EIA(PT)	5 単位
肺炎球菌	EIA	0.20~0.35 µg/mL(小児)
	opsonophagocytosis	8 倍
ポリオ	中和	4~8 倍
狂犬病	中和	0.5 IU/mL
ロタウイルス		not defined
風疹	免疫沈降	10~15 IU/mL
破傷風	中和	0.1 IU/mL
水痘	FAMA	64 倍
	gp ELISA	5 IU/mL
黄熱	中和	5 倍

代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

ワクチン	抗体測定方法	必要な抗体価
ジフテリア	中和	0.01~0.1 IU/mL
A型肝炎	EIA	10 mIU/mL
B型肝炎	EI	mL
Hib結合型	EI	mL
インフルエンザ	HI	
日本脳炎	中和	10 倍
麻疹	マイクロ中和	120 mIU/mL
ムンプス		not defined
百日咳	EI	
肺炎球菌	EI	35 µg/mL(小児)
ポリオ	中和	4~8 倍
狂犬病	中和	0.5 IU/mL
ロタウイルス		not defined
風疹	免	IU/mL
破傷風	中	mL
水痘	FA	
	gp ELISA	5 IU/mL
黄熱	中和	5 倍

Surrogate marker
として使えるものは？

Endpoint としての
保有率・陽転率は？

既承認製剤がある場合
非劣性は必要か？

開発優先度の高いワクチン

分類	
海外に存在するワクチン	混合ワクチン
	渡航者ワクチン
	その他
海外にも存在しないワクチン	渡航者ワクチン
	改良ワクチン(既存あり)
	海外に存在するが改良が望ましいもの
	その他

開発優先度の高いワクチン

質問	類
混合ワクチンの有効性は どう評価するか？	混合ワクチン
国内外差を どう評価するか？	渡航者ワクチン
	その他
有効性はどこまでの評価が 必要か？	渡航者ワクチン
	改良ワクチン(既存あり)
既承認製剤との比較は どう考えるか？	海外に存在するが 改良が望ましいもの
	その他

髄膜炎菌ワクチンの臨床試験成績の国内外差

各血清型SBA-BR抗体価の抗体保有率・GMT

	抗体保有率(128倍)		GMT	
	MTA-76試験 (日本)	MTA14試験 (米国)	MTA-76試験 (日本)	MTA14試験 (米国)
	n=192~194	n=1480	n=192~194	n=1480
A	91.2 [86.3, 94.8]	99.9 [99.6, 100.0]	1202.6 [876.2, 1650.6]	7647.0 [7186.9, 8136.5]
C	80.2 [73.9, 85.6]	97.6 [96.7, 98.3]	389.1 [274.4, 551.8]	3721.0 [3407.0, 4064.0]
Y	93.8 [89.3, 96.7]	98.5 [97.8, 99.1]	1244.4 [991.3, 1562.2]	3015.3 [2788.3, 3260.9]
W-135	89.1 [83.8, 93.1]	97.1 [96.1, 97.9]	995.0 [737.9, 1341.7]	2340.4 [2145.9, 2552.6]

髄膜炎菌ワクチンの臨床試験成績の国内外差

ワクチン接種前の各血清型SBA-BR抗体価のGMT

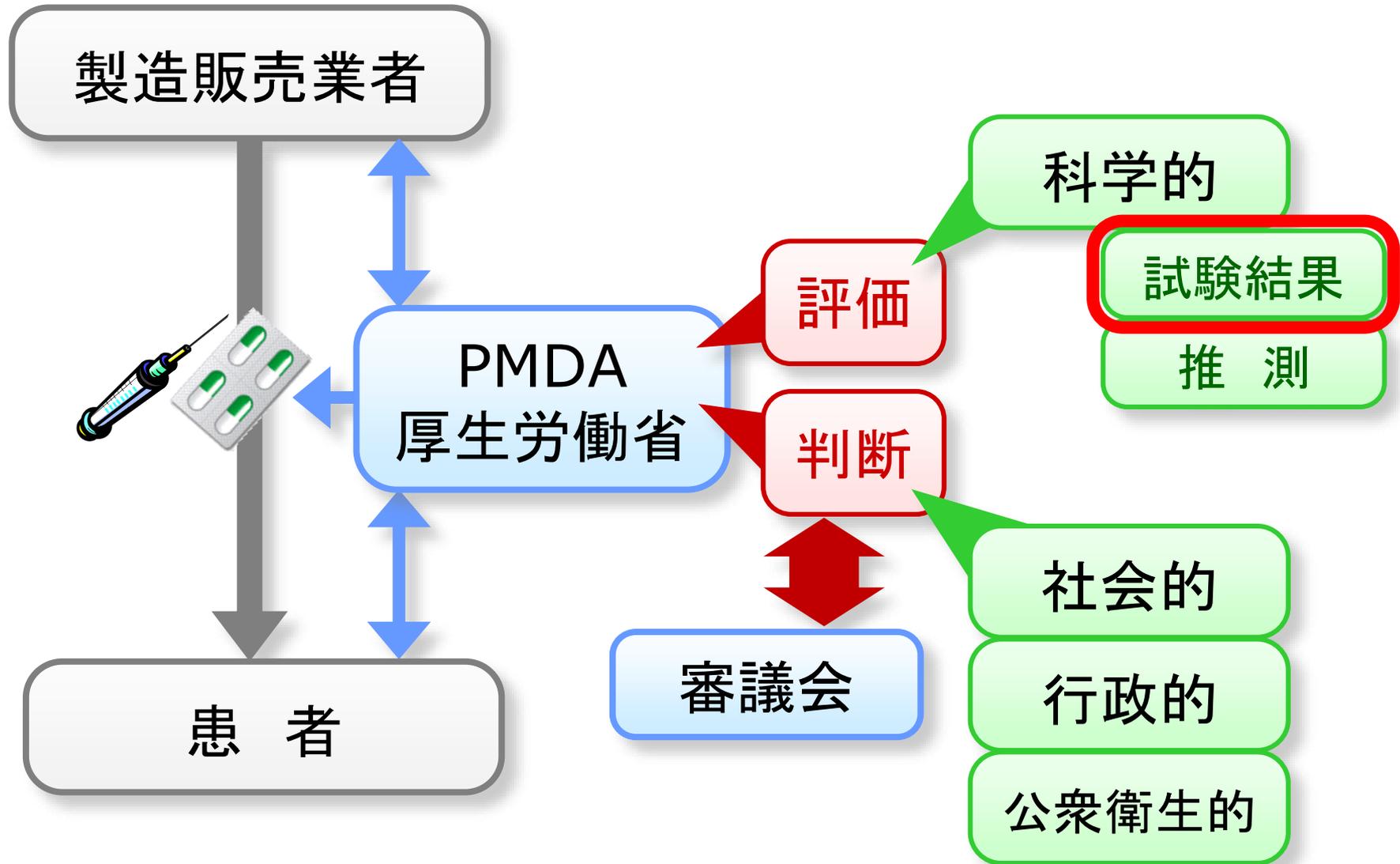
	GMT	
	MTA-76試験 (日本)	MTA14試験 (米国)
	n=193	n=1481
A	26.0 [17.35, 38.90]	252.5 [220.07, 287.21]
C	5.6 [4.22, 7.39]	69.2 [61.14, 78.33]
Y	64.2 [45.11, 91.45]	211.1 [188.45, 236.48]
W-135	12.8 [9.34, 17.55]	46.8 [41.74, 52.36]

H5N1インフルエンザワクチン製剤の特徴

製剤ごとの有効性・安全性の違いをどう考慮するのか？

培養方法	抗原	アジュバント	承認年月
鶏卵培養	不活化全粒子	水酸化アルミニウム	H19.10 H19.10 H22.10 H25. 3
細胞培養 (Vero)	不活化全粒子	—	H25. 6
細胞培養 (EB66)	スプリット(HA)	O/W	H26. 3
細胞培養 (MDCK)	不活化全粒子	水酸化アルミニウム	H26. 3

医薬品の承認審査



:

ご清聴ありがとうございました