

米国における混合ワクチン

厚生労働省ワクチン産業ビジョン推進委員会

2008年12月25日

万有製薬株式会社

1

混合ワクチンの理論的裏付けと価値

- 混合ワクチンは複数回の注射を避けるための現実的な手段：
 - 予防接種をより適切なタイミングで実施できる可能性
 - ワクチン接種の遅れや接種の機会の喪失を減少させる可能性
 - 1度の受診で複数のワクチン注射を行うことについて、子供が注射を怖がることや安全性に関する懸念が払拭されていないことを理由に、医療機関や親が接種を反対する場合の解決策の1つとなる
- 混合ワクチンによるコスト軽減の可能性：
 - ワクチンの保管スペースの削減（個別ワクチン数×投与回数分）
 - 医療機関への受診回数が減少
 - 混合ワクチンの費用が個別ワクチンの合計費用を上回る場合でも、注射回数
の多さ、接種の遅れや機会逸失、取り扱いや保管の手間の増加に伴う直接
および間接的費用を考慮すれば、混合ワクチンの方がコスト面で優れている
可能性がある
- 混合ワクチンを使用することにより、予防接種プログラムへの新しいワクチンの導入が容易になる

2

混合ワクチンの臨床開発に関する考慮事項と課題

考慮すべき事項

- 通常、個別ワクチンが許可された後に混合ワクチンの評価を行う
- 個別ワクチンの安全性と有効性データを混合ワクチンの評価にも用いる
- 一般に混合ワクチン自体の有効性検証は求められない
- 無作為、盲検の試験により混合ワクチンを各個別ワクチンと比較
- 個別ワクチンと同様な免疫原性と安全性を持つことを確認
- 免疫原性の分析で、混合ワクチンと個別ワクチン間の非劣性を示す
 - 混合ワクチン内の個々の抗原についても非劣性が求められる
 - すべての抗原について、免疫反応において干渉が生じないことを確認
- 認可には約5,000～10,000例のデータが必要

課題

- 免疫反応における相互干渉の克服
- 個別ワクチン間の接種スケジュールの不整合
- 安全性の評価

3

開発/製剤に関する考慮事項

個別ワクチン:

- ✓ 通常は独立した製品として開発され、後に混合ワクチンに組み込むことは考慮されていない
- ✓ そのため、各構成成分間にミスマッチが発生する可能性がある
事例)
 - アジュバント
 - バッファ / 添加剤
 - 抗原濃度
 - 抗原/ウィルスの相対的安定性
- ✓ 臨床試験用のロットは、単一のバルクロットを繰り返し用いて製造するのではなく、一定範囲の複数のバルクロットの評価結果に基づいて配合し、製造することも重要

4

米国での開発タイムライン

一般に、混合ワクチンと個別ワクチンの開発において、タイムラインに違いは無い

製品開発

約5～15年
(複雑さにより異なる)

CBERによるレビュー～承認

PDUFAに基づく標準的レビュー: 10か月
(質問への対応のため、さらに時間を要する場合もある)

上市後のフォローアップ

製品の全存続期間において実施する

5

ターゲットとなる世界の主要感染症 (対象となる人口群ごとにアルファベット順)

小児	青年	成人/高齢者	特殊領域
B19 パルボウイルス 腸管毒素元性大腸菌 フラビウイルス(デング熱, WN, JEV, YFV) A群連鎖球菌 ヒロリ菌 C型肝炎ウイルス インフルエンザ(改良型) <i>Moraxella catarrhalis</i> 結核菌 肺炎マイコプラズマ 髄膜炎菌 (b型) 分類不能のインフルエンザ菌 ノロウイルス(?) ノーウオーク・ウイルス ビコルナ・ウイルス科(ライノ, コカサッキー, エコー) RSV, PIV, HMPV 黄色表皮ブドウ球菌 肺炎連鎖球菌	B19 パルボウイルス トラコーマ・クラミジア サイトメガロウイルス エプスタイン・バー・ウイルス B群連鎖球菌 HIV HSV2 淋菌 髄膜炎菌 梅毒トレポネーマ	クラミジア肺炎菌 フラビウイルス(デング熱, WN, JEV, YFV) B型肝炎ウイルス, 治療的 C型肝炎ウイルス, 治療的 ヒト乳頭腫ウイルス, 治療的 ヒロリ菌 インフルエンザ(改良型) ラウス肉腫ウイルス レジオネラ・ニューモフィラ菌 黄色ブドウ球菌 肺炎連鎖球菌	免疫不全/日和見感染 アシネトバクター属 アスペルギルス属 カンジダ菌 <i>Clostridium difficile</i> サイトメガロウイルス 腸球菌 エプスタイン・バー・ウイルス インフルエンザ(流行型) 緑膿菌 院内感染による大腸菌/クレブシエラ菌など JCおよびBKウイルス 黄色表皮ブドウ球菌 水痘
			地域病または旅行病 アレナウイルス(ラッサ熱, ハンタウイルス) <i>Borrelia burgdorferi</i> (ライム病) <i>Coxiella burnetii</i> (Q熱) フィロウィルス(エボラ・ウィルス, マルブルグ・ウィルス) フラビウイルス(デング熱, WN, JEV, YFV) E型肝炎ウイルス マラリア ノロウイルス チフス菌 SARS 赤痢 コレラ菌
			生物兵器 炭疽菌 フランシセラ風(野兔病) 大痘瘡(天然痘)

出典:

- Institute of Medicine: Vaccines for the 21st Century (2000)
- ASM Vaccine Development Report (2005)
- WHO: summary on new vaccines against infectious diseases (2005)
- NIH Jordan report (2002)

6

小児向け予防接種のための混合ワクチン: 予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)、米國小児科学会(AAP)、およびアメリカ家庭医学会(AAFP)による勧告

- 混合ワクチンは受診1回あたりの注射回数増加という問題への解決策のひとつである
- 混合ワクチンにより予防接種をより適切なタイミングで実施できる可能性がある
- 受診者の年齢において認可され、また適応とされる非経口混合ワクチンがある場合には、小児への注射回数を最小限に抑えるため、個別ワクチンではなく混合ワクチンを使用すべき
- 受診者が混合ワクチン中の抗原のいくつかについてすでにワクチン接種を受けている場合、それによって注射回数を減らすことができるならば、混合ワクチン中に含まれる抗原を重ねて投与することは認められる場合が多い

Morbidity and Mortality Weekly Report, 1999年5月14日、1999 / 48(RR05):1-15

7

混合ワクチンに関するまとめ

- 混合ワクチンは:
 - 複数回の注射を避ける実用的な手段
 - ワクチン接種にかかる費用を削減する可能性
 - 新しいワクチンを予防接種プログラムに追加することを容易にする
- 一般に米国の専門家は、混合ワクチンを対応する個別ワクチンの接種よりも推奨している
- 臨床試験においては、混合ワクチンは含まれるそれぞれの抗原を同時に投与した場合と同じ安全性と有効性を示さなければならない
- 米国FDAは混合ワクチンの製造業者向けガイドラインを提供
- 製造業者は製品に関する許認可前および後のデータを提供するため、ACIPのワーキンググループと共同作業を行うことがある
- 混合ワクチンに関する許認可後の有害事象調査は、米国内で新しく許可された他のワクチンの場合と同様

8

Appendix

9

混合ワクチンの定義と許認可手続

- **FDAによる混合ワクチンの定義**
 - 混合ワクチンは複数の生物、不活化された生物、または精製された抗原を、製造業者において、または接種直前に組み合わせたもので、以下の目的に使用される
 - 複数の疾患の予防、または同一微生物の異なる系統または血清型によって引き起こされる同一の疾患の予防
 - ベクターとなる組織または担体部分により引き起こされる疾患の予防が混合ワクチンの適応症の1つとなる場合も、ベクターワクチンまたはコンジュゲートワクチンは「混合ワクチン」と定義される
- **米国内の製造者に対するガイドライン： 主な項目**
 - ◎臨床面：
 - その混合ワクチンが、別々の抗原だが同時に投与される個別ワクチンと同等の安全性と有効性を持つ（予防効果との関連性が確立されている場合は免疫原性を持つ）ことを示さなければならない
 - 干渉または協力作用に関する、安全面での懸念に対処しなければならない
 - ◎開発/剤形：
 - アジュバントの使用、さまざまなバルク量から臨床用ロットを作成するためのアルゴリズムなどを通じて懸案事項に対応する

Center for Biologics Evaluation and Research: <http://www.fda.gov/Cber/gdlns/combvacc.pdf>

10

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP - 予防接種の実施に関する諮問委員会)

- 役割
 - FDAからのワクチン許可の対象となる疾患のコントロールについて、Health and Human Services (HHS) 長官およびCenters for Disease Control and Prevention (CDC) 理事長に勧告と指標を提供する
 - 許可されたワクチンについて、人ログループ、状況、またはその両方に関する勧告を行う
 - 許可されたワクチンの使用に伴う禁忌と用法注意の勧告、および有害事象に関する情報を提供する
 - 新たな情報を入手した場合、ACIPは勧告内容を修正または撤回することがある
- 構成
 - HHS長官が選出する議長を含めて15名のメンバー
 - 予防接種の実施、公衆衛生、臨床または研究室でのワクチン研究、ワクチンの有効性と安全性に関する知識
 - 任期は最長4年、委員の間に互いにオーバーラップ
 - ACIPへの勧告を目的としてワーキンググループ(小委員会)を作成することも可能
- 会議
 - 一般向けに公開
 - 年3回、通常はアトランタのCDCにて開催
 - 出張経費と報酬は米国政府が負担

11

予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)に おける製造業者の役割:ワーキンググループ

- ワーキンググループは新たなワクチンの評価、あるいは新たに登場した問題の検証のため設立
 - 製造業者は製品に関する臨床試験/疫学的データを提供するためグループへの参加を求められる場合がある
 - 一般にワーキンググループの会合は非公開
- ワーキンググループ内でさらにデータの分析を行う必要が生じる場合もある
- ワーキンググループからのデータは必要に応じてACIPの会議に提示される
- ACIPは得られたデータに基づき米国内でのワクチン使用に関する勧告を行う

12

米国における混合ワクチンの製造販売後調査

- 目的
 - 臨床試験では検出できなかった、まれな副作用を特定する
 - 既知の副作用の件数増加を監視する
 - 副作用を引き起こす可能性のあるリスク要因または既往歴を特定する
 - イベント発生頻度が異常に高いワクチンのロットを特定する
 - さらに調査すべき、あるいはその時点での予防接種方針に影響を及ぼし得る有害事象の徴候を特定する
- データは能動的/受動的に収集可能
 - 能動的:
 - 製造販売後調査は許認可に伴う義務として実施(製造業者)
 - ワクチン安全性データリンク(Vaccine Safety Datalink – VSD (CDC))
 - 受動的:
 - 報告された有害事象を定期的に検証(製造業者)
 - ワクチン副作用報告システム(Vaccine Adverse Events Reporting System – VAERS) (CDCとFDA)

13

米国での認可後有害事象調査： ワクチン副作用報告システム(VAERS)

- 調査データをVAERSに提供
 - 1986年度小児期ワクチン被害法(National Childhood Vaccine Injury Act)
 - 有害事象報告のための全国的な任意システム(受動的報告)
 - 早期の警告的徴候を発見することが目的
 - VAERSはCDCとFDAが共同で運営する報告システムで、州および地域の保健当局、製造業者、および一般を含むヘルスケア・プロバイダーからの報告を受け取る
- 報告は郵送、ファックス、またはEメールで提出
- 報告にはコード番号を付けたうえでデータベースに入力
- 年間報告件数は15,000件を超える

14

米国での認可後有害事象調査： ワクチン副作用報告システム(VAERS)

- VAERSは臨床的に重要な有害事象の発見を目的とする
- 診断は報告者の文言を反映
 - 症例の定義ではない
- 重篤に分類された報告はすべて、さらに情報を得るためフォローされる
- 対象となる有害事象については、さらに質問票への記入が要請される場合もある
- VAERSに提出された記録はすべて機密保持義務により保護される
- VAERSのデータは個人を特定可能な記載が削除されたうえで www.vaers.org にて公開

15

米国での認可後有害事象調査： ワクチン安全性データリンク(VSD)

- 能動的調査と疫学的研究を通じてワクチンの安全性を高めるため1990年に設立
- CDCと米国内の8個所のマネージド・ケア組織が協力
 - 最大で年間900万人のデータを取得(米国人口の約3%)
 - 有害事象とワクチンの記録をリンクすることができる
- VAERSの制約に対処
- VSDはVAERSの報告や許認可前試験により示唆された仮説を検証する

16