

2021年11月2日

日本製薬工業協会 第138回医薬品評価委員会総会

COVID-19緊急事態における レギュラトリーサイエンス

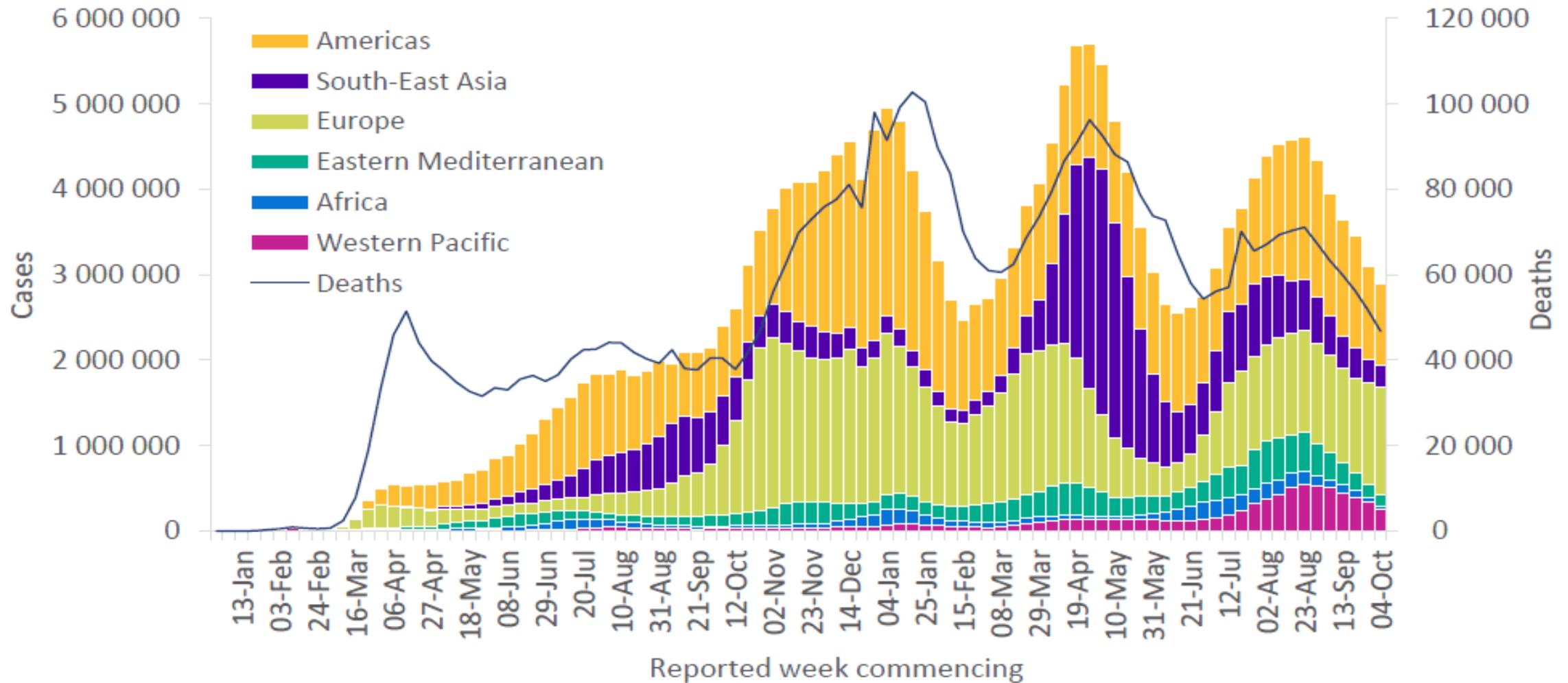
早稲田大学 特命教授

早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所 顧問

笠貫 宏

COVID-19感染者数及び世界の死亡者数の推移

WHO管轄地域別*

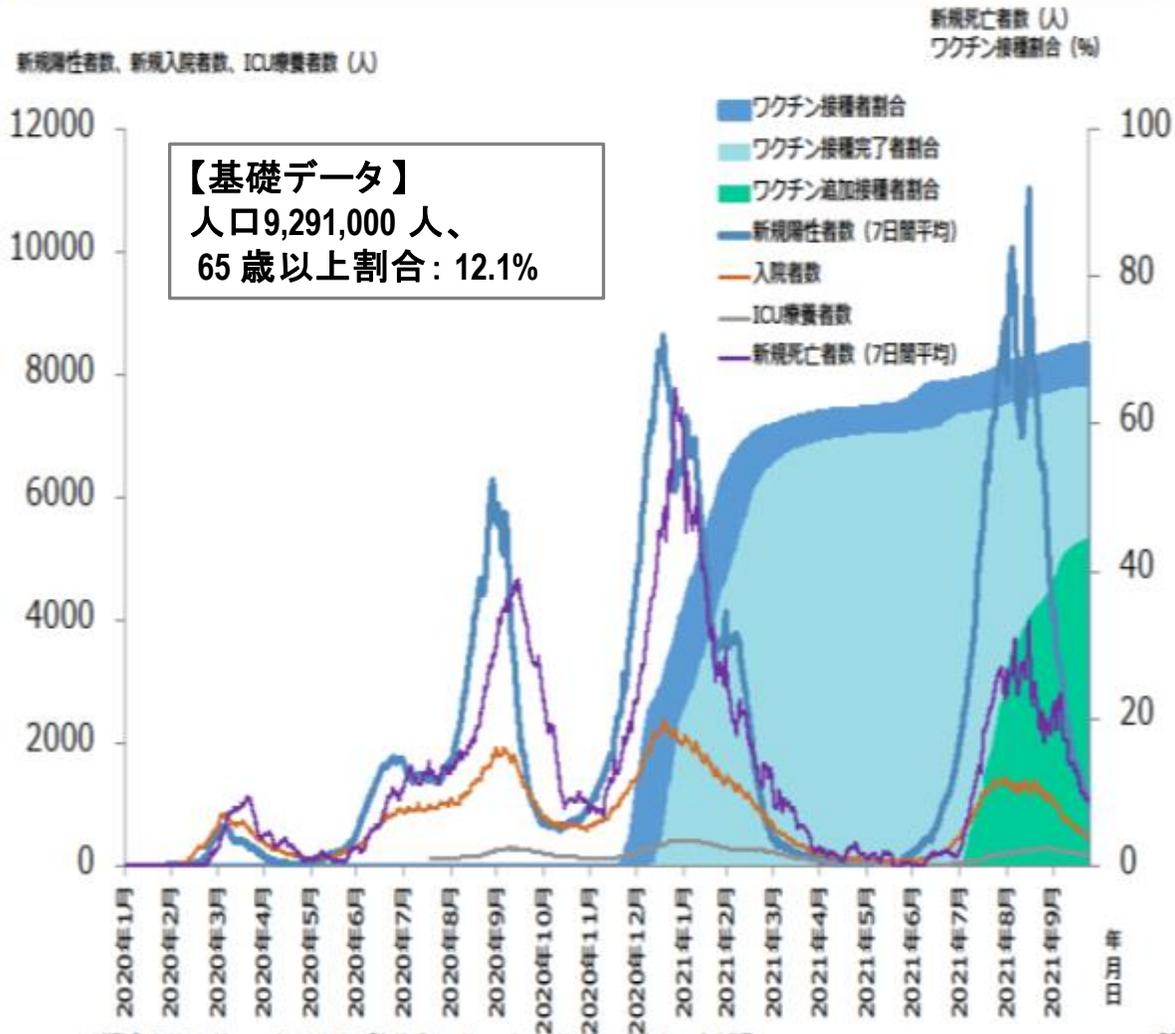


*2021年9月5日時点

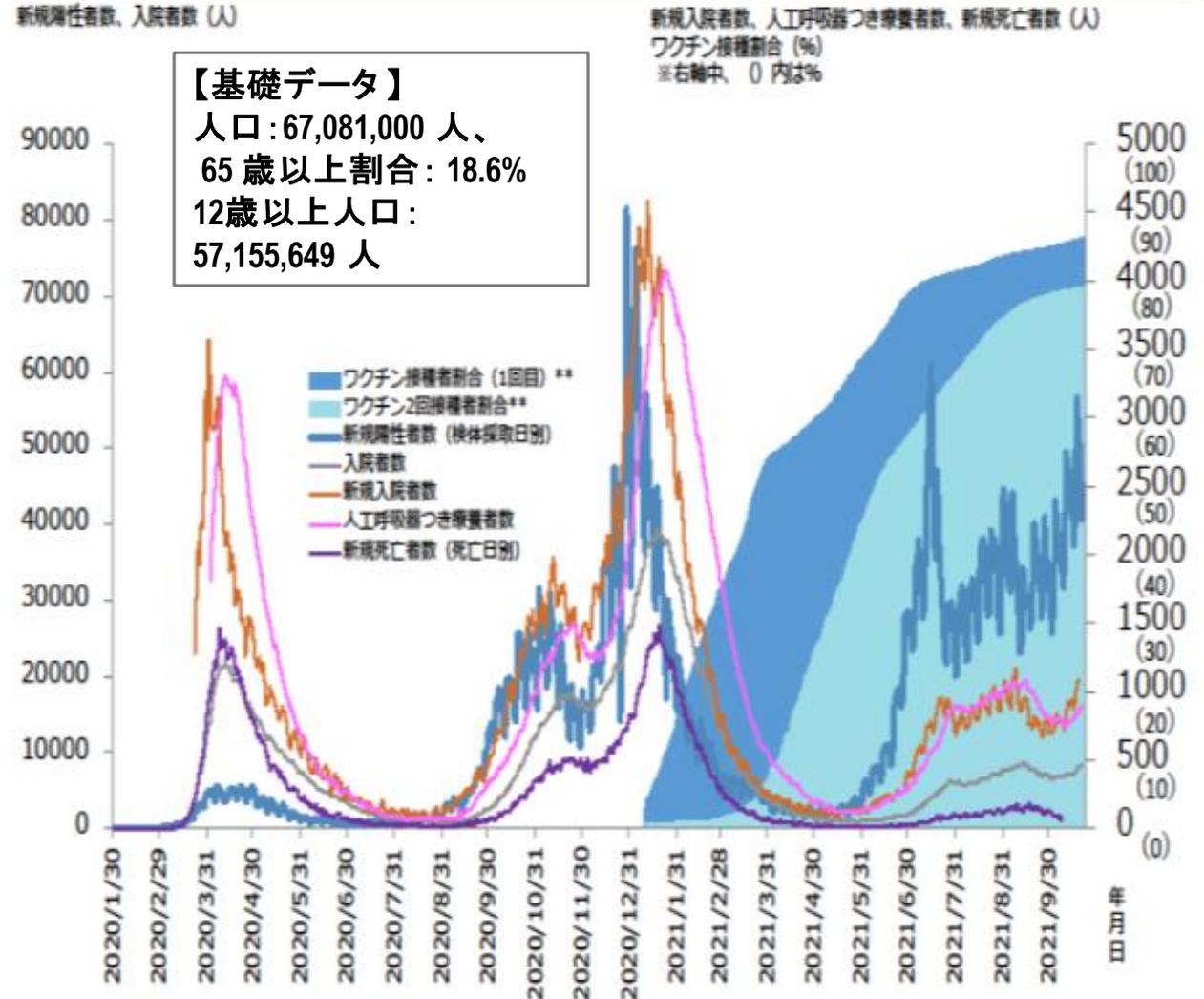
出典: 厚生労働省検疫所FORTHホームページ (<https://www.forth.go.jp/about/01.html>)

新規陽性者数等とワクチン接種者数の推移

【イスラエル】新規陽性者数等とワクチン接種者数の推移



【英国】新規陽性者数等とワクチン接種者数の推移



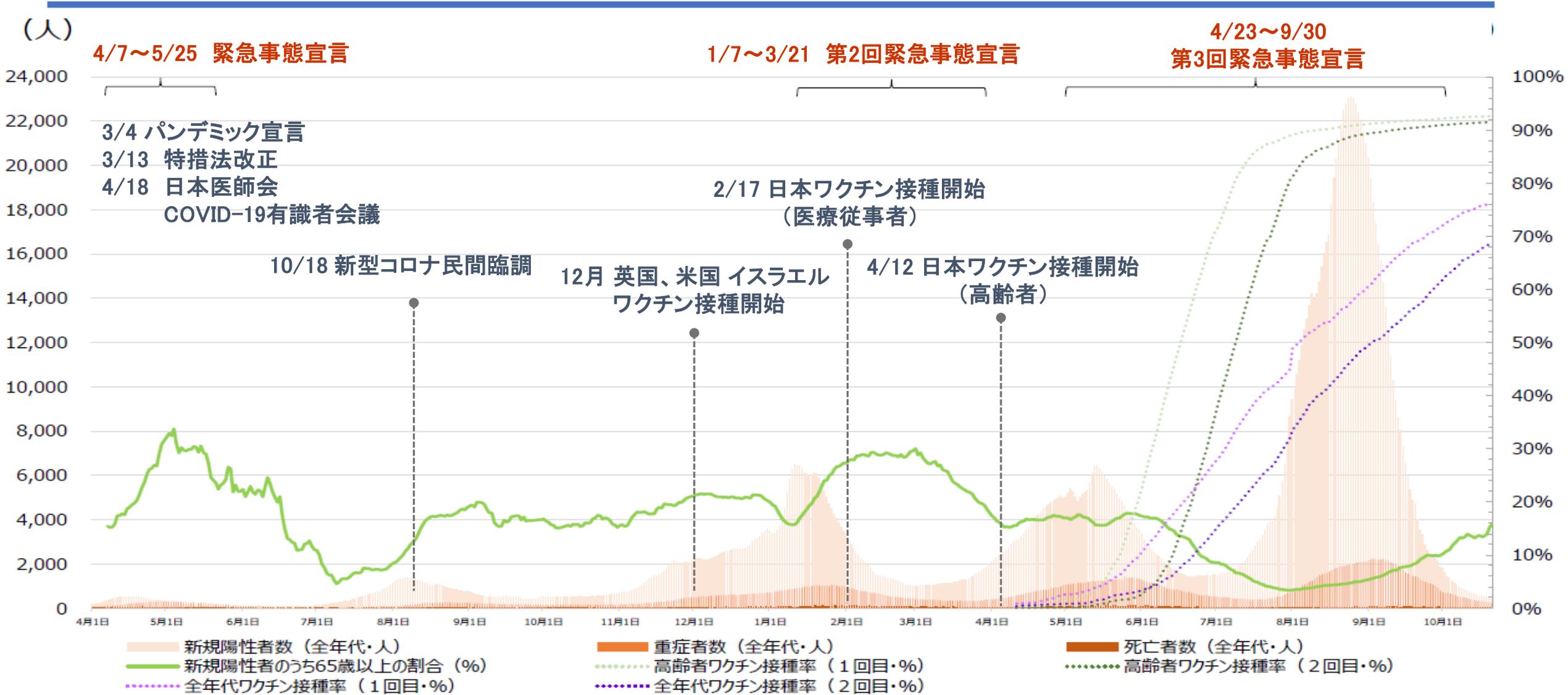
*基礎データは Central Bureau of Statistics ウェブサイト(<https://www.cbs.gov.il/en/Pages/default.aspx>)を参照。

**10月25日時点の our world in data ウェブサイト上のデータを厚生労働省において加工。

出典：第57回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード(2021年10月26日)

全国の新規陽性者数等及びワクチン接種率

令和3年10月22日時点



出典: 第57回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード(令和3年10月26日)

新型コロナウイルスの懸念される変異株 (VOC)

PANG系統 (WHOラベル)	最初の検出	主な変異	感染性 (従来株比)	重篤度 (従来株比)	再感染やワクチン効果 (従来株比)
B.1.1.7系統の変異株 (アルファ株)	2020年9月 英国	N501Y	1.32倍と推定※ (5-7割程度高い可能性)	1.4倍 (40-64歳1.66倍)と推定※ (入院・死亡リスクが高い可能性)	効果に影響がある 証拠なし
B.1.351系統の変異株 (ベータ株)	2020年5月 南アフリカ	N501Y、 E484K	5割程度高い可能性	入院時死亡リスクが高い可能性	効果を弱める可能性
P,1系統の変異株 (ガンマ株)	2020年11月 ブラジル	N501Y、 E484K、	1.4-2.2倍高い可能性	入院リスクが高い可能性	効果を弱める可能性/ 従来株感染者の再感染事例の報告あり
B.1.617.2系統の変異株 (デルタ株)	2020年 インド	L452R	高い可能性 (アルファ株の1.5倍高い可能性)	入院リスクが高い可能性	ワクチンと抗体医薬の効果を弱める可能性

※感染性・重篤度は国立感染症研究所などによる日本国内症例の疫学的分析結果に基づくもの。ただし重篤度について、本結果のみから変異株の重症度について結論づけることは困難。

※PANGO系統 (PANGO Lineage) は、新型コロナウイルスに関して用いられる国際的な系統分類命名法であり、変異株の呼称として広く用いられている。括弧内の変異株名はWHOラベルである

出典：国立感染症研究所、WHO

Covid-19有識者会議(日本医師会⇒武見基金)

https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/

目的：医療現場が抱えるCOVID-19の予防、診断、治療、臨床研究等の諸課題に対して、臨床医学あるいは他の学問分野も含め、科学的、学術的な視点に基づく有用なCOVID-19に関する情報提供、提言する(125論文)

The screenshot shows the homepage of the Japanese Medical Association COVID-19 Expert Meeting website. The header includes the organization's name and a search bar. The main content area is divided into several sections: 'ご挨拶' (Welcome) with a list of members; '緊急提言' (Emergency Recommendations) with links to reports on PCR testing and hospital management; '緊急報告' (Emergency Reports) with links to reports on PCR testing in New York and the impact of the pandemic; 'タスクフォース報告書' (Task Force Reports) with links to reports on PCR testing and hospital management; 'タスクフォースからの提言' (Recommendations from the Task Force) with a link to a report on hospital management; 'タスクフォースによるアンケート調査' (Survey by the Task Force) with a link to a report on hospital management; and '寄稿' (Contributions) with a link to a report on the impact of the pandemic. The page is updated as of March 31, 2021.



副座長として

The screenshot shows a grid of articles from the COVID-19 Expert Meeting website. The top navigation bar includes links to 'ご挨拶', '編成員一覧', '緊急報告', '緊急提言', 'タスクフォース報告書', 'タスクフォース提言', 'アンケート調査', and '寄稿'. The main content area features a large article titled 'COVID-19流行第4波を最小限に抑えるための新たな対策戦略の提言' (Recommendations for a new strategy to minimize the impact of the 4th wave of COVID-19). Below this are several smaller articles with images, including 'COVID-19流行第4波を最小限に抑えるための新たな対策戦略の提言' (Recommendations for a new strategy to minimize the impact of the 4th wave of COVID-19), 'COVID-19流行第4波を最小限に抑えるための新たな対策戦略の提言' (Recommendations for a new strategy to minimize the impact of the 4th wave of COVID-19), and 'COVID-19流行第4波を最小限に抑えるための新たな対策戦略の提言' (Recommendations for a new strategy to minimize the impact of the 4th wave of COVID-19). The right sidebar contains '新着記事' (New Articles), 'カテゴリ' (Categories), and '月別アーカイブ' (Monthly Archives).

PCR検査拡大⇒検査体制確立(コロナ検診)⇒データ駆動型政策への転換

COVID-19 有識者会議HP

- 2020年4月23日** 新型コロナウイルス検査の俯瞰：PCR検査の現状課題と対応を中心に
- 5月13日** サーベイランスからみたPCRなどのCOVID-19遺伝子増幅検査（NAAT）検査の適応
- 5月25日** COVID-19集中治療体制にかかわるタスクフォース 中間報告書
- 7月22日** 日本医師会COVID-19有識者会議 COVID-19集中治療体制にかかわるTF
COVID-19感染対策におけるPCR検査実態調査と利用推進タスクフォース 中間報告書解説版
- 8月5日** **COVID-19感染制御のためのPCR検査等の拡大に関する緊急提言**
日本医師会COVID-19有識者会議COVID-19感染対策におけるPCR検査実態調査と利用推進TF
- 8月7日** COVID-19に対するPCR検査体制
- 2021年4月14日** **COVID-19流行第4波を最小限に抑えるための新たな対策戦略の提言**
武見基金COVID-19有識者会議 感染症拡大抑制対策に関するタスクフォース
- 6月4日** 感染拡大防止の鍵となる社会的PCRスクリーニング
- 6月18日** 唾液PCRによる一般人口のCOVID-19モニタリング検査の意義
コロナ様疾患定点サーベイランスによる地域における新型コロナウイルス感染リスクの評価

202010月6日 新型コロナウイルス感染症対策・AIシミュレーション検討会議（アドバイザリーボード）議事次第
永井良三（自治医科大学学長） https://corona.go.jp/prevention/pdf/advisory_siryou_20201026.pdf

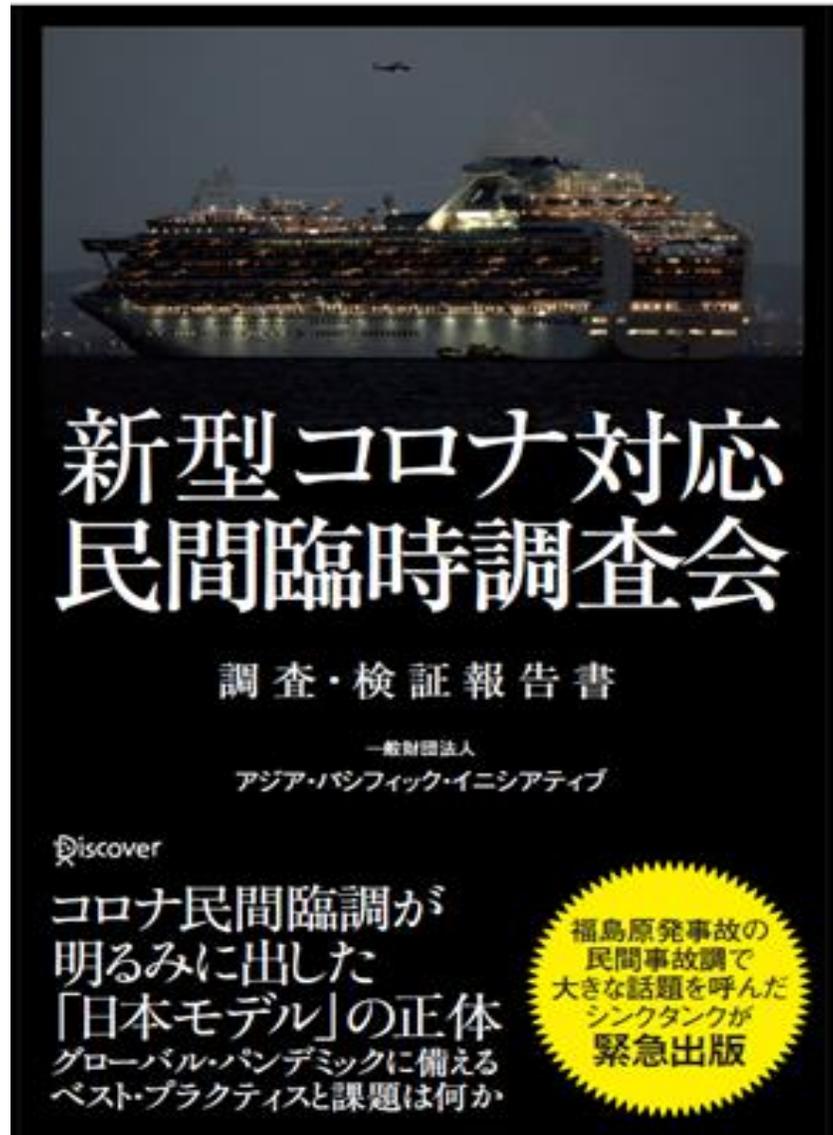
2020年12月25日 新型コロナは第3波感染爆発の危機を迎えて新たな2つの政策：
コロナ検診制度とデータ駆動型対策 笠貫宏, Cln Eval 48(3) 2020

百万人当たりの死亡者数・感染者数・検査数と致死率 -欧米・南米と日本-

国名	死亡者 (百万人当たり)		致死率 (%) (死亡者/感染者)		感染者 (百万人当たり)		検査数 (百万人当たり)	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020年6月	2021年6月
ドイツ	100	1,100	4.7	2.4	2,200	44,000	47,000	750,000
ペルー	140	5,700	2.7	9.4	5,200	61,000	33,000	420,000
カナダ	190	690	8.0	1.9	2,400	37,000	45,000	950,000
米国	320	1,900	5.8	1.8	5,600	100,000	55,000	1,500,000
フランス	440	1,700	15	1.9	2,900	88,000	21,000	1,400,000
スウェーデン	440	1,400	12	1.3	3,700	110,000	24,000	1,000,000
英国	580	1,900	14	2.7	4,100	68,000	63,000	3,000,000
日本	6.8	110	5.2	1.8	130	6,200	2,200	130,000

* 武見基金Covid-19有識者会議HPより:小宮山 宏「コロナ禍からの脱出」のための知の構造化Ⅱ」(2021年7月2日)

新型コロナ対応・民間臨時調査会



泥縄であったけど、結果オーライ！

コロナ民間臨調は、高い専門知識と見識を有する各界の指導的立場にある識者4名で構成する委員会のもと、個別の分野の専門家19名によって構成されるワーキング・グループを設置。

委員会の指導の下、ワーキング・グループメンバーが安倍晋三首相(当時)、菅義偉官房長官(当時)、加藤勝信厚生労働相(当時)、西村康稔新型コロナウイルス感染症対策担当相、萩生田光一文部科学相はじめ政府の責任者など83名を対象に、延べ101回のヒアリングとインタビューを実施、原稿を執筆、報告書を作成。2020年10月刊行。

委員長 小林喜光 (前経済同友会代表幹事)

委員 大田弘子 (元内閣府特命担当大臣)

委員 笠貫宏 (早稲田大学特命教授)

委員 野村修也 (中央大学法科大学院教授)

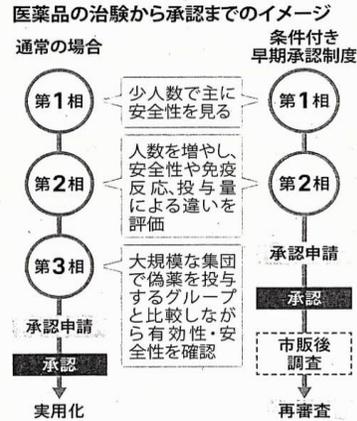
壁新たな ワクチン 国産

米英などから「周回遅れ」となっている新型コロナウイルスワクチン開発が新たな課題に直面している。海外製ワクチンの接種が世界的に進み、日本の製薬企業など「後続組」が事業承認に向けた大規模な臨床試験(治験)を実施しつづけていることが背景にある。緊急時の医薬品の承認審査制度の課題も浮上。有効性や安全性を担保しつつ、国産ワクチン開発を加速する道はあるのか。

【横田愛】

周回遅れ 治験難しく

「1年後に国産ワクチン」政府が16日に開いた医薬品を上市(販売開始)できる。産官学の代表が居並ぶ場で、東京大医科



「周回遅れ」を取り戻す。学研究所の石井健教授は「緊急使用許可(EUA)」のあり方だった。新型コロナウイルスのパンデミック(世界的大流行)で、感染対策の「切り札」と各国が争奪戦を繰り広げるワクチン。米英に加えて中露や



承認制度 迅速性欠く

もう一つのハードルが、日本の医薬品の承認制度だ。米国には緊急時に暫定的なデータで承認を認める「緊急使用許可(EUA)」制度があり、ファイザーや

日米の薬事制度の主な特例 ※厚生労働省の資料より

	米国	日本
緊急使用許可(EUA)	あり	なし
特例承認	あり	あり
条件付き早期承認	あり	あり
承認制度の一つ	承認制度の一つ	承認制度の一つ
承認申請	承認申請	承認申請
承認	承認	承認
承認後	承認後	承認後
市販	市販	市販
後調査	後調査	後調査
再審査	再審査	再審査
実用化	実用化	実用化

モデルナのワクチンの迅速な実用化を後押しした。日本には海外で流通実績がある医薬品の審査を簡略化する「特例承認」はあるが、国産は対象外で、EUAに該当する制度もない。手代木社長は緊急対応策として、患者数が少なく治験が難しい希少疾患の医薬品などを念頭に制度化された「条件付き早期承認」を提案。一定の安全性と有効性を確認した上で第3相治験前に承認し、市販後に追跡調査で再確認することを提案した。

緊急使用へ法整備必要

国内の製薬企業が新型コロナウイルスのワクチン開発を巡って直面している課題にどう向き合うべきか。薬事行政に詳しい早稲田大医療レギュラトリーサイエンス研究所顧問の笠貫宏・特命教授に話を聞いた。

日本の新型コロナウイルス対応では、「リベアドス(危機への備忘の欠如)」が言われている。21世紀に入り、2003年の重症急性呼吸器症候群、15年の中東呼吸器症候群も経験せず、09年の新型インフルエンザも結果的に軽かった。これまで一人一人の国民、そして国が、パンデミック(世界的大流行)に危機感を持ってこなくてはならなかった。ファイザー社などが開発したメッセンジャー(m)RN



早稲田大医療レギュラトリーサイエンス研究所顧問 笠貫 宏・特命教授

ワクチンはゲノム解析後1年足らずで、世界中で多くの健康な人に接種され、イスラエルや英国で成果をあげている。しかし、世界の感染拡大は止まらず、日本でも変異株による感染拡大と医療の逼迫状況から、海外からの迅速な供給拡大とともに国産ワクチンへの期待が高まっている。日本はかつての「ワクチン大国」ではなく、バイオ医薬品の開発競争も出遅れた。国産ワクチンの開発企業は今、薬事承認に向けた最終段階の第3相治験をどう遂行するかという新たな課題に直面している。また、日本の「特例承認制度」は実用化された医薬品のみが対象で、国産ワ

クチンは対象にならず、どう承認するか、という問題がある。早急に新たな法整備が必要であり、日本版「緊急使用許可制度」の新設を検討すべきだ。

安全性の検証重要 ワクチン開発は時間との闘いにもなっている。法整備が間に合わない場合、現行法の範囲で現実的な解決策として、開発企業から「条件付き早期承認」の適用拡大との提案も出ているという。各国の規制当局では、パンデミック下の新たなタイプのワクチン候補の臨床評価について活発な議論を交わしているが、健康な人に接種されるワクチンに有効性と安全性、特に安全性を検証する試験は重要で、その審査過程の透明性と情報開示が必要である。

国内感染者数の少ない中で、国産ワクチンの国際共同治験を実践した経験はいまだない。膨大な費用など、企業の問題ではなく、国家戦略として明確な目標が必要である。日本のワクチン開発企業にいま求められるのは、海外での治験を最後までやりきる臨床開発能力だ。どの国で、どんな試験計画で、何を資金源に、どういった人や仕組みを使って試験をするのかを、ワクチン開発の政府の「加速並行プラン」の拡充により、国が支援する。その結果として、開発能力が付き、ワクチン産業界の育成にもつながる。先行ワクチンに劣らない世界に通じる国産ワクチンの実用化という目標を達成するために、国は全面的に支援すべきだ。

レギュラトリーサイエンスの概念・定義

- 内山充氏概念提唱(1987)

- 健康・医療戦略（2009）、健康研究推進会議（2014）

医薬品・医療機器等に関わる各種施策を実行する上で、**科学的合理性と社会的正当性に関する根拠**をもって必要な規制を整備するための研究。

- 科学技術基本会議（2011年）

科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく適格な**予測、評価、判断**を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学。

2004年以降 薬事行政の大変革

- 2004年**PMDA**設立（米国ではFDAは1906年設立）
- 2014年**薬機法**改正（1960年の薬事法以来の大改正）
- 2015年**AMED**設立（米国ではNIHは1887年設立）

2021年3月25日 第12回アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォース
「パンデミック時の戦略的創薬・開発力の強化：
レギュラトリーサイエンスの視座から考える」
?

早稲田大学特命教授
医療レギュラトリーサイエンス研究所顧問 笠貫 宏

2021年4月28日 第13回アジア医薬品・医療機器規制調和推進タスクフォース
「新型コロナウイルスパンデミック等の危機管理下における：
国産ワクチン実用化実現に向けた国家戦略」

2021年5月12日 国際保健戦略特別委員会・社会保障制度調査会合同会議
自由民主党政務調査会
「緊急対応戦略（案）—危機管理下における国産ワクチン実用化の実現に向けて」

2021年6月1日 閣議決定 「ワクチン開発・生産体制強化戦略」

ワクチンを国内で開発・生産出来る力を持つことは、国民の健康保持への寄与はもと
今回のパンデミックを契機に、我が国においてワクチン開発を滞らせた要因を明らかに
一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略としてまとめたも

先進的研究開発センターをAMEDに新設、
機能評価

研究開発・生産体制等の課題

- ・最新のワクチン開発が可能な研究機関の機能、人材、産学連携の不足
- ・ワクチン開発への戦略的な研究費配分の不足
- ・輸入ワクチンを含め迅速で予測可能性を高める薬事承認の在り方等
- ・特に第Ⅲ相試験をめぐる治験実施の困難性
- ・ワクチン製造設備投資のリスク
- ・シーズ開発やそれを実用化に結び付けるベンチャー企業、リスクマネー供給主体の不足
- ・ワクチン開発・生産を担う国内産業の脆弱性
- ・企業による研究開発投資の回収見通しの困難性

ワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のため

- ①世界トップレベルの研究開発拠点形成<フラッグシップ研究センター>
 - ・ワクチン開発の拠点を形成、臨床及び産業界と連携し、分野横断的研究や、新規モダリティを活用
- ②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化<先進的研究開発センターをAMEDに新設・機能強化>
 - ・産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制をAMEDに新設
- ③治験環境の整備・拡充<国内外治験の充実・迅速化>
 - ・臨床研究中核病院の緊急時治験の要請や治験病床等の平時からの確保
 - ・アジア地域の臨床研究・治験ネットワークの構築
- ④薬事承認プロセスの迅速化と基準整備
 - ・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成
 - ・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討
- ⑤ワクチン製造設備の整備<緊急時にも活用できる製造設備の整備>

国内外治験の充実・迅速化

④薬事承認プロセスの迅速化と基準整備
 ・新たな感染症に備えて、あらかじめ臨床試験の枠組みに関する手順を作成
 ・緊急事態に使用を認めるための制度の在り方を検討

- ・ワクチン開発、供給、薬事承認の規制調和の国際的合意形成、COVAX等への貢献
 - ⑨ワクチン開発の前提としてのモニタリング体制の強化
- 以上を実現するため研究開発を超えた総合的な司令塔機能や関係閣僚での議論の場を構築すべき

喫緊の新型コロナウイルス感染症への対応

- ・第Ⅲ相試験の被験者確保の困難性等に対応するため、薬事承認はICMRA(薬事規制当局国際連携組織)の議論を踏まえ、コンセンサスを先取りし、検証試験を開始・速やかに完了できるよう強力に支援
- ・国産ワクチンの検証試験加速のため、臨床研究中核病院の機能拡充に加え、臨床試験受託機関等も活用 等

パンデミック下にレギュラトリーサイエンスをどう適用するか
(これまででは平時におけるレギュラトリーサイエンスのみ)

パンデミック下の治療薬・ワクチンの リスク・ベネフィットバランス評価



データ収集に基づく
エビデンスが課題

不確実性を補う
仕組みが必要
(合意形成)

クライシスコミュニケーション

社会の価値感

許容可能なリスク

潜在性リスク

(リスク)
安全性

患者のニーズ・社会のニーズ
(生命・経済・自由・社会基盤)

拡大抑制に効果のある対策
医療提供・死亡の回避、予防接種
エビデンスのより高いデータ

(ベネフィット)
有効性

品質

自由・人権

証明の水準

公衆衛生

全体の利益

個人の利益

医療

リスクを具体的に説明可能 (生命の危険、医療体制の危機)
リスクは回避可能 (経済対策・事業者支援、医療提供の確保など)
感染拡大は制御可能 (感染状況データ、3密・営業自粛順守、経済指標の把握等)
疾病の感染性・重篤性からみて、**国民が受け入れるか**

パンデミックにおけるリスクとクライシス/安全と危険

- 日本には「リスク」の日本語がないのが国民性といえる
- **安全/危険という2分法的発想からリスクという確率的発想への変換が必要である**
- **リスク(risk)**: 危害(harm・hazard)の発生確率及びその危害の度合いの組合せ。
 - ① **確率**: 数量的概念 > 価値観
 - ② **度合い**: 価値観 > 数量化
 - ③ **組合せ**: 価値観 > 数量化未知なるリスク、潜在的リスクとは
- **安全(safety)**: 許容不可能なリスクがないこと。

許容可能なリスク(tolerable risk): パンデミック下の社会の価値観に基づいて、緊急事態の状況下で受け入れられるリスクのレベル。現在の社会の価値観、絶対安全の理想と達成できることとの間の最適バランスの探求、製品又はシステムに適合する要求。
- **リスクマネジメント(risk management)**と**クライシスマネジメント**: リスクの分析、評価, コントロール及び監視に対して管理方針, 手順及び実施を体系的に適用すること。
- **リスクコミュニケーション**と**クライシス(危機)コミュニケーション**
- Preventive Principle(様子見)から**Precautionary Principle**への変換
- 未知なる新興感染症における未知なるリスクないし潜在性リスク

パンデミックにおける科学技術と規制のイノベーション

- パンデミック下では、革新的な医薬品・ワクチン等の迅速な研究開発と社会実装が不可欠である。
- パンデミック下では、大胆な科学技術イノベーションの推進に伴う新価値を生む社会変革のための規制のイノベーションが極めて重要である。緊急使用許可制度等の新たな制度設計、条件付き早期承認制度など
- パンデミック下では、レギュラトリーサイエンスに基づく、技術革新と規制革新の最適化を図る
- パンデミック下で、科学技術立国としての国際貢献が求められる

コロナ禍における技術革新と規制革新の最適化と迅速化

有事のレギュラトリーサイエンスでは
コロナ禍における診断薬・治療薬・ワクチン等が
人・社会に真の利益をもたらすために技術革新と
規制革新の最適化と迅速化を図る

人・社会



生存科学が重要

技術イノベーション

規制イノベーション

J-RMP
MidNet, RWD

安全対策促進

特例承認制度
条件付き早期承認制度

研究開発促進

治療薬・ワクチン等研究開発

AMED

PMDA

レギュラトリー
サイエンス

PMDA-AMED
連携強化が極めて重要

パンデミック下の医薬品・ワクチンはグローバル公共資本であり、国際規制調和は不可避

薬事規制当局国際連携組織 (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)



規制当局による自発的、ハイレベルな支援組織であり、戦略的調整および指導的な役割を担っており、協働して以下の目的に取り組む。ヒト用医薬品の規制と安全に関する既存ならびに新規の課題に対し、その権限と制度上の方法を以って、グローバルかつ戦略的に、透明性の高い方策を講ずることなど。

ICMRAメンバー: オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、欧州、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ナイジェリア、シンガポール、南アフリカ、スイス、スウェーデン、英国、米国等

コロナワクチンの各国の状況の共有、ポリシーの共有のみならず、ワクチンの安全性や変異株のワークショップ、リアルワールドデータの活用等についても議論を深めている。

ICMRA共同ステートメント

- ・世界的なCOVID-19パンデミックへの対応のサポートを表明(2020年4月)
- ・COVID-19ワクチンの臨床試験デザインに関する共同ステートメント(2020年6月)
- ・COVID-19医薬品及びワクチンに関する国際規制協力に関するWHO-ICMRA共同ステートメント(2020年11月)
- ・ワクチンの臨床試験継続に関するステートメント(2020年11月)
- ・医療従事者向けステートメント: COVID-19ワクチンの安全性及び有効性に関する規制方法(2021年1月)
- ・COVID-19医薬品及びワクチンに関する国際規制協力の必要性に関するWHO-ICMRA共同ステートメント(5月)

コロナ禍におけるレギュラトリーサイエンスと感染症対策の法体系



レギュラトリーサイエンスは薬機法・医療法等と感染症法・予防接種法等含めた新たな保健・医療システムの構築を可能にする

パンデミックにおける国産ワクチンをめぐる
レギュラトリーサイエンス的課題

パンデミック下の新型コロナウイルス国産ワクチン開発

- 新型コロナウイルス感染症のパンデミック宣言がなされて1年半以上経過したが、COVID-19は未だ終息せず、感染者数は2.4億人を超え、死者数は490万人を超えた。科学技術の進歩により人類が経験したことのない新たなワクチンが研究開発され、すでに大規模な接種が実施されているが、変種ウイルスによる再感染拡大さえ懸念されている。
- 我が国においても感染者数は170万人、死者数は1.8万人を超え、未だにワクチンは輸入に依存し、国民への安定供給も担保できず、科学技術立国としての国際貢献も出来ないのが現状である。ワクチン開発「加速並行プラン」の推進により、研究開発と生産体制へ公的支援がなされてきたが、未だに国産ワクチンの実用化は実現していない。
- 変異ウイルス(デルタ株)による第5波は収束したが、海外ワクチンの供給不足が国際問題化する中、国産ワクチンの実用化が喫緊の課題になっている。

考え方

- ①パンデミックは人間の安全保障であり、国家の安全保障であり、世界の安全保障である。
- ②ワクチンは、パンデミック終息をもたらす最も強力な武器。しかし、すべてを解決する「魔法の弾丸」ではない
- ③ワクチンはグローバル公共資本。感染拡大に苦しむ地域の人々の愛他的精神による地球規模の「連帯（Solidarity）」によって達成される
- ④国際規制調和は不可避である（ICMRA,WHO等）
- ⑤CoVAX（Covid-19ワクチンの配布計画）世界の全ての人々が安全にならないければ、世界は安全にならない。
- ⑥国産ワクチン開発は国民の期待が大きく、さらに科学技術立国として国際貢献になる。
- ⑦ワクチンは大量な健康人に対する接種を行うもので、患者に対する治療薬とは異なる性質を持つ。ワクチンの品質・有効性・安全性の確保のための規制の重要性は高い。有効性の欠如、副反応は大きな社会問題となりうるため、特に高い安全性と共に、情報公開や十分なリスクコミュニケーションが必要である。
- ⑧日本では「加速並行プラン」により、ワクチンの実用化を早期に実現するため、研究費と生産体制の支援が行われてきたが、国産ワクチン候補に対する第Ⅲ相臨床試験の実施や薬事承認のあり方等の検討は十分でない。
- ⑨厚生労働省・PMDAは国際規制調和についてはICH・ICMRAにて積極的に関与し、レギュラトリーサイエンスを基盤としてFDA、EMAとともに先導的役割を果たし、国内では先駆け審査制度・条件付き早期承認制度等先進的取り組んでいる。COVID-19ワクチンの安全性及び有効性に関する規制等について議論を深めている。

緊急課題

課題1 緊急時の薬事承認について

課題2 国産ワクチンの臨床開発の推進について

課題3 21世紀ワクチン産業ビジョンの実現について

課題1 緊急時の薬事承認について

- 特例承認制度は、適用要件として、国産ワクチンの開発には該当しない。
- 緊急事態時において海外に先立ち国産ワクチンを実用化するためには、薬事承認のあり方について早急に制度的な検討が必要。

わが国の緊急時の薬事承認

- **特例承認制度**は、適用要件として、日本と同等の水準の薬事制度を有する国において流通がなされていることとされているため、欧米開発のワクチンのみが対象。国産ワクチンの開発には該当しない。
- 緊急時に国内外産にかかわらず、一定の有効性や安全性が期待できる未承認ワクチンであれば、迅速に流通することができる制度を創設する。
 - 1) **日本版「緊急使用許可制度」**: 日本には「許可制度」は存在しない(米国の許可⇒日本の承認). 緊急事態の判断と宣言. 例外的対応. 政府補償. 免責. 有効性に要求される証明の水準(対照試験. Ⅲ相試験中間解析. 全体の利益. 有効らしい). 終了時期. 正式申請までのデータ. 安全性監視. Dx. 等
“想定されるベネフィットが許容可能なリスクを上回る”
 - 2) **条件付き早期承認制度**の弾力的な運用を検討する。
いずれにしろ、国民的議論による社会的合理性が重要である。

日本における特別な承認制度①

制度名	特例承認
制度の形態	承認制度の一部
根拠法令	医薬品医療機器法第14条の3
どのような場合に適用されるか	以下の①～③を満たす場合に適用可能 ①国民の生命及び健康に重大な影響を与える恐れがある疾病の蔓延その他健康被害の拡大を防止するために必要であること ②当該医薬品の使用以外に適切な方法がないこと ③ 日本と同等の水準の薬事制度を有する国において流通がなされていること (要政令指定)
許可等の権者	厚生労働大臣
安全対策	通常の承認と同様、副作用報告等が必要
通常の承認との相違点 (特例、条件等)	<ul style="list-style-type: none">・品質確保、信頼性にかかる調査、製造販売業、製造業の許可の免除・臨床試験成績、添付文書記載事項以外の申請資料は提出が免除・ラベルの記載事項に関し、添付する文書等に邦文記載があれば英語記載のみまでよい・厚労大臣は、適用条件を満たさなくなった場合には、承認を取消することができる
過去の発動事例	<ul style="list-style-type: none">・新型インフルエンザワクチン（2010年）・レムデシビル（2020年5月7日）・新型コロナウイルスワクチン（ファイザー）（2021年2月14日）

日本における特別な承認制度②

制度名	条件付き早期承認
制度の形態	承認制度の一部
根拠法令	医薬品医療機器法第14条第10項
どのような場合に適用されるか	以下の全てを満たす場合に適用可能 ① 生命に重大な影響がある等、適応疾患が重篤であること ② 既存の治療法等がない等、医療上の有用性が高いこと ③ 患者が少ない等の理由で、検証的臨床試験の実施が困難であるか、相当の期間を要すること ④ 検証的臨床試験以外の試験成績により、一定の有効性、安全性が示されること
許可等の権者	厚生労働大臣
安全対策	通常の承認と同様、副作用報告等が必要
通常の承認との相違点 (特例、条件等)	<ul style="list-style-type: none">・ 検証的臨床試験の成績を添付せずに、承認申請が可能・ 承認時に有効性・安全性情報に関する情報収集の条件を付与・ 承認後、厚生労働大臣が定めた期間内に、上記条件に基づいて収集した情報について評価を実施、条件の変更等を行う
過去の発動事例	令和2年9月1日施行 (従来の通知版「条件付き早期承認」においては、ロルラチたニブの新規承認、キイトルーダの効能追加の一部等が対象となった)

米国における緊急時使用許可制度について

制度名	緊急使用許可Emergency Use Authorization
制度の形態	制度の形態使用許可であり、承認制度ではない
根拠法令	根拠法令FD&C act §564（米国における医薬品・医療機器・化粧品法）
どのような場合に適用されるか	<p>以下の①②を満たす場合に適用</p> <p>①国土安全保障省、国防省、保健福祉省長官のいずれかが緊急事態であることを決定*した上で、保健福祉省長官が、当該決定に基づきEUAの発動が正当化される状況であると宣言すること*今回は保健福祉長官</p> <p>②①を満たす状況において、以下にあたること</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤または命に関わる疾病・状況を生じること ・他に入手可能な承認された製品がないこと
終了時期	<ul style="list-style-type: none"> ・保健福祉省長官が緊急事態でなくなったと決定した場合はEUAの効力は終了 ・EUA製品の承認状況が変化した場合(承認された場合等)は、当該製品のEUAの効力は終了
許可等の権者	FDA長官
特例の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・当該時点での暫定的なデータを元に許可を行う（以下の基準を満たす場合） <ul style="list-style-type: none"> -有効性があるらしいこと（may be effective） -想定される（known and potential）ベネフィットがリスクを上回ること（安全性は有効性とのバランスで評価） ・品質確保にかかる調査の免除 ・その他必要な規定はEUAごとに個別に規定
安全対策	<ul style="list-style-type: none"> ・個別のEUA発出にあたり、既知・潜在的リスクを評価 ・個別の安全対策は、個別のEUAごとに規定（医療従事者・消費者に安全性情報を提供）
副作用等が生じた際の補償・免責	<ul style="list-style-type: none"> ・PREP法※2に基づく免責の対象 ・CICP法※3に基づく政府補償の対象

各シナリオの比較・検討

シナリオ	米国の緊急使用許可（Emergency Use Authorization: EUA）を参考とした新たな制度	条件付き早期承認制度の活用
利点	<ul style="list-style-type: none"> • 米国等ですでに実績がある。 • EUAでもワクチンの第III相試験を求めているが、中間解析で科学的合理性を評価。総合評価にあっては社会的合理性を加味。 • パンデミックにおいては、許可制度は承認制度よりもダイナミックな運用が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> • 法制化の手続きは不要。 • 一定程度の有効性及び安全性が探索的試験で確認された時点で承認できるため、第III相試験の中間解析までの評価で承認することも制度上は可能。 • 通知改正が必要、「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であること」など。
課題	<ul style="list-style-type: none"> • 法制化に時間がかかる。 • 米国EUAは、CBRNテロ等の緊急事態を想定し、政府・企業等の免責とセットとなった有事制度であり、通常の薬事承認制度とは基本的枠組みが異なる。 • 未承認のワクチンによって健康被害を受けた者に対する補償問題が生じる。 • 許可制度における有効性に要求される証明の水準・潜在性リスクなど国民的議論と理解が必要である。 	<ul style="list-style-type: none"> • 国会付帯決議等でも「ワクチンを含む予防薬などには特に慎重に適用を検討」が求められており、より厳格な条件設定が必要。 • 探索的臨床試験のみで早期承認することは、国際規制調和上認められがたい。 • 早期承認後には、感染発症予防など真のエンドポイントでの大規模な無作為化試験の結果が必要。市販後に実施する疫学的なワクチン効果の確認手法も確立されていない。 • 上記の結果次第で早期承認が取り消しとなる可能性。

課題 2 国産ワクチンの臨床開発の推進について

- 日本では1995年A型肝炎ウイルスワクチンが上市されて以降、新開発のワクチンはない。2007年のワクチン産業ビジョンが策定されたが、多くの課題は殆ど未解決。バイオテクノロジーによる新たなワクチン開発の時代に突入したが、我が国は大きく遅れ、パンデミック時の国産ワクチン開発が喫緊の課題。
- 課題は、平時からの研究開発力に加え、臨床開発力の低下。特に、先行する外国産ワクチンの大規模接種が行われる中、国産ワクチンの大規模検証的第三相試験は実施困難な状況に追い込まれている。ICMRAやWHOにおいてもその対応は検討中であるが、これまで、第三相試験が必要であること、プラセボ対照の無作為化試験であることが求められている。
- 第三相試験の最大の障壁は、ワクチンについて自ら主導する大規模な国際共同治験の経験が日本企業にないこと。さらに、国内感染者が少なく、多数の被験者を必要とする試験の国内実施が困難であること、倫理的観点からプラセボ対照試験が困難になりつつあること、既承認ワクチンを対照とする場合はその提供を受けることが困難なこと、海外で実施する場合は実用化後の実施国への供給保証が必要なこと、ワクチンの大規模臨床試験には500～1000億円の費用がかかること、など多くの障壁が存在する。

各シナリオの比較・検討

シナリオ	<p style="text-align: center;">第Ⅲ相国際共同治験をアジアで実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アジアの臨床試験実施体制の整備 ・AMED等の研究資金の確保、ODAやPMDAとの連携 ・アジア規制当局スタッフのトレーニング ・CROの活用、日本企業が対応しやすい環境整備 等 	<p style="text-align: center;">国内で免疫原性試験に基づき承認</p>
利点	<ul style="list-style-type: none"> ・国際規制当局が受け入れる第Ⅲ相試験による承認が可能。 ・海外への展開、COVAXへの国産ワクチン提供が可能。 ・承認後の変種株へのワクチン開発も可能。 ・ワクチンの開発力・BTを有する企業・人材を育成可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ・企業の費用負担が軽減される。 ・早期のワクチン国内導入が可能。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・大規模国際共同第Ⅲ相試験の実施に公的支援(開発費用)する。推定500億円以上の費用が必要。 ・途上国で適切な臨床試験を実施できる体制整備が必要。 ・健康・医療戦略室が司令塔となり、厚労省、外務省等関係省庁やPMDA、AMED、感染研、NCGM等の連携強化、協働作業が必要。 ・ワクチン候補について、基礎研究・非臨床試験・第Ⅰ相/第Ⅱ相試験の結果の公平かつ厳格な科学的評価により公的支援の対象を選定(選択と集中)が必要。(いくつかのワクチン候補があれば、合計1500～2500億円が必要か) 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫原性によるサロゲイトエンドポイントのエビデンス確立が必要(各モダリティのワクチンに共通して、臨床上の有用性と紐づけられたサロゲイトエンドポイントのコンセンサスは得られていない、作用機序が同じかどうかで異なる)。 ・国際規制当局に受け入れられない場合は、国際展開も出来ず、科学技術立国、規制先進国としての信頼を失う。 ・承認後の大規模な臨床試験ないし全症例登録による追跡調査が必要(費用負担、有効性・安全性評価に必要な大規模かつ精緻な医療情報の収集方法)。 ・サロゲイトエンドポイントが適切でなく有効性が欠如していた場合、承認後に予期しない副反応が発生した場合は、社会問題化すれば、国・企業の損害は非常に大きい。

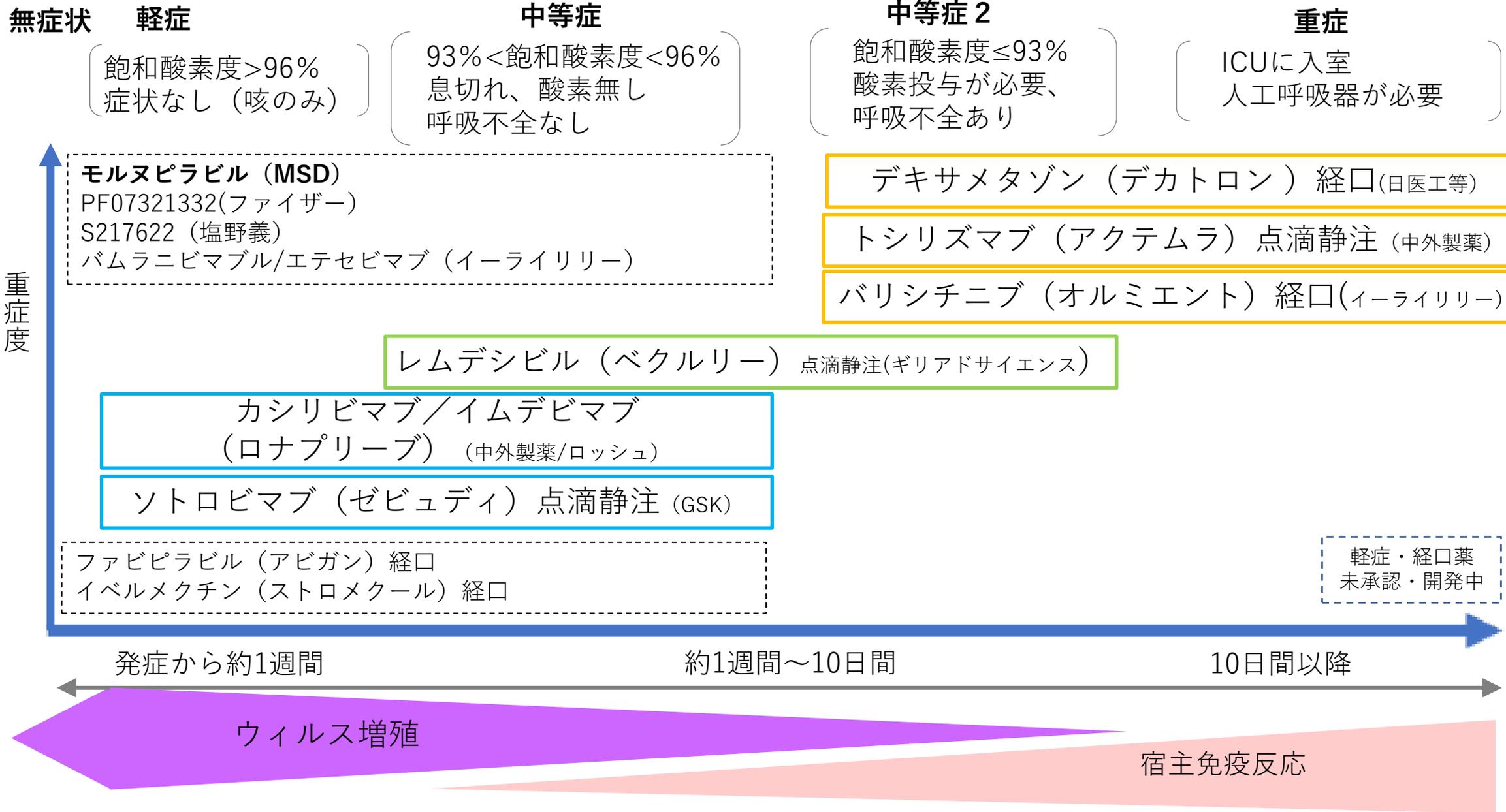
- パンデミック下の国産ワクチンの第Ⅲ相国際共同治験は、我が国がワクチン大国に生まれ変わるチャンスである。
- 発症予防効果をエンドポイントとしたプラセボ対照試験は依然として重要。しかし、その実施が困難な場合には、ランダム化実薬対照試験を代替とした開発を進めることに異論無し。(ICMRA,2021年6月)
- 試験デザイン・免疫原性(中和抗体価や細胞免疫指標)規模感(3000例程度)については検討が必要である。
- 臨床開発体制の推進と並行して、実薬対照試験に関する国際的コンセンサス形成が重要である。

課題3 21世紀ワクチン産業ビジョンの実現について

- 2007年のワクチン産業ビジョンが13年間放置されたという失敗は二度と許されない。“喉元過ぎればあつさを忘れる”ではない。
- パンデミック期に課題1と課題2の解決は、平時のプリペアドネスへとつながり、さらに次の新興感染症による有事への備えになる。特に国産ワクチン候補の大規模国際共同試験を実行する意義は極めて高い。人類初の強力なmRNAワクチンの迅速な研究開発・社会実装・大規模接種というパラダイムシフト後における新興感染症のワクチン・抗体薬などバイオ医薬品産業ビジョンを推進し、平時のバイオ医薬品のシーズ研究開発力・臨床開発力・生産力を国内で維持することが可能となる。
- 我が国の、人口当たりの感染者数、重症者数、死亡者数は欧米に比し少ない。第5波が収束した時期こそ、世界の情報収集と分析により、科学的根拠に基づく迅速な国家戦略を策定し実行するチャンスである。

パンデミック下におけるCOVID-19新規治療薬
・リポジショニング医薬品をめぐるレギュラトリーサイエンス的
課題

我が国のCOVID-19治療薬の現状・重症度と治療の考え方



2020年5月18日：日本医師会 COVID-19 有識者会議声明

新型コロナウイルス感染パンデミック時における治療薬開発についての緊急提言

- 今回のCOVID-19パンデミックは医療崩壊も危惧される緊急事態であり、新薬承認を早めるための事務手続き的な特例処置は誰しも理解するところである。しかし、有事といえども科学的根拠の不十分な候補薬を、治療薬として承認すべきでないことは明らかである。当有識者会議はアカデミアの立場から以下の提言を行う。
- COVID-19治療薬開発のためには、「**適切に設計され、かつ適切なコントロール群（即ち抗ウイルス薬または免疫調整剤を含まない群）を含むランダム化比較試験（RCTs）**」（薬事規制当局国際連携組織ICMRA）を実施することが必須であり、十分な検出力確保のための症例数設計が重要である。特にCOVID-19のように、重症化例の一方で自然軽快もある未知の疾患を対象とする場合には、症例数の規模がある程度大きな臨床試験が必要となる。さらに、観察研究だけでは有意義な結果を得ることは難しいことを指摘したい。・・・「科学」を軽視した判断は最終的に国民の健康にとって害悪となり、汚点として医学史に刻まれることとなる。・・・品質、有効性、および安全性の検証をないがしろにした結果の不幸な歴史をのりこえるべく、今日の薬事規制が存在している。
- 安全性に留意して適応外使用を行うことは現在も認められている。エビデンスが十分でない候補薬、特に既存薬については拙速に特例的承認を行うことなく、臨床試験によって**十分な科学的エビデンスに基づいて承認**すべきである。有効性が科学的に証明されていない既存薬はあくまで候補薬に過ぎないことを改めて強調し、エビデンスが十分でない**候補薬、特に既存薬**については拙速に特例的な承認を行うことなく、十分な科学的エビデンスが得られるまで、**臨床試験や適応外使用の枠組みで安全性に留意した投与を継続**すべきと提言する。

COVID-19新治療薬・リポジショニング医薬品とワクチンの違い

- ①患者の治療 VS 集団の予防
- ②個人の利益 VS 全体の利益
- ③患者に対する治療薬は、大量の健康な人に対する接種を行うワクチンとは異なる
- ④有効性に関して要求される水準が異なる
- ⑤試験デザインと結果評価が異なる
- ⑥予防接種法による補償制度と副作用被害救済制度
- ⑦治療薬においても、EUAの根拠は、プラセボ対象の第Ⅲ相試験が原則といえるが、第Ⅲ相などの実施状況がある前提で第Ⅱ相試験の結果等で許可しているものも存在する
- ⑧新規治療薬と既承認薬とリポジショニング薬と評価が異なる

パンデミック下の薬事にかかわる他の課題

1. 適用拡大・用法・用量の変更をめぐる課題：
海外ワクチン、国産既承認医薬品・リポジショニング薬
2. 試験デザイン・評価をめぐる課題
3. 予防接種をめぐる課題：
予防接種順位、副反応報告制度(患者・家族等)、副反応の定義、副反応評価(特に死亡例),CIOMSⅢ等活用
4. 電子医療情報をめぐる課題：
安全性監視、有効性の検証、リアルワールドデータ
5. 変異株をめぐる課題
6. 検査機器・診断薬をめぐる課題
7. 倫理問題をめぐる課題
8. 科学技術コミュニケーションをめぐる課題等々

パンデミック時のワクチン創薬・開発力の考え方 未来からの反射(武見太郎)から

