

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における  
非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

(H16-医薬-003)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者

井 上 達

平成17 (2005) 年3月

## 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

### 目 次

#### 1. 総括研究報告書

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の  
実施手法等に関する研究

井上 達

#### 2. 資 料

I. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料

II. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料

III. 分担研究者等一覧、会議開催記録、出張報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
総括研究報告書

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の  
実施手法等に関する研究 (H16-医薬-003)

主任研究者 井上 達

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・センター長

**研究要旨**

1. **ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究** 医薬品の承認申請のための非臨床安全性試験は、ICH ガイドラインに準拠した試験が行われているが、ワクチンについては、これらのガイドラインに基づく手法により、十分な安全性評価が得られるとは言い難い。また、ワクチンは健常人や乳幼児を対象とするため、その安全性を厳格に評価する必要があることから、十分な非臨床安全性の評価が可能となるガイドラインが望まれるところであるが、諸外国では当該ガイドラインが作成されているものの、我が国では確立されていないのが現状である。このような現状に鑑み、本研究では、WHO、CPMP 及び FDA (CBER) におけるガイドライン等に関する情報を収集、比較し、それらに基づき、我が国におけるガイドライン作成のための骨子案を作成した。

2. **抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究** 抗がん剤を必要とする対象疾病であるがんは、その終焉が致死的であり、さらに日本の死亡率の上位を占める。それゆえ有効で安全な抗がん剤の開発が世界的に切望されている。細胞毒性型の抗がん剤はガイドラインに準拠した非臨床試験を実施困難な場合や結果がヒトへ外挿出来ない場合に遭遇する。本邦で初めて抗がん剤を投与する場合のヒトに対する安全性について必要な非臨床試験に関するガイドラインはない。世界的に抗がん剤のガイドラインは存在せず、米国では FDA に所属する DeGeorge が専門誌に投稿した論文が参考にされている。ヨーロッパでは EU 医薬品委員会がガイダンスとしていずれも 1998 年に発行している。本邦でも抗がん剤の非臨床試験ガイドライン作成への要望は強い。そこで本研究では基礎資料および既承認抗がん剤での非臨床試験を収集しガイドライン作成などの基礎資料とする。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属における職名

分担研究者（ワクチン研究班）

三瀬 勝利	(独)医薬品医療機器総合機構	顧問
佐藤 洋一	(独)医薬品医療機器総合機構	主任専門員
皆葉 清美	(独)医薬品医療機器総合機構	主任専門員

協力研究者

佐神 文郎	エーザイ株式会社	部長
松井 元	化学及血清療法研究所	主任研究員
山崎 秀樹	武田薬品工業株式会社	主任研究員
藤巻 由起夫	萬有製薬株式会社	主任研究員

分担研究者（抗悪性腫瘍剤研究班）

中江 大	(財)佐々木研究所病理部	部長
笛木 修	(独)医薬品医療機器総合機構	審査専門員
小野寺 博志	(独)医薬品医療機器総合機構	主任専門員

協力研究者

浦野 勉	(独)医薬品医療機器総合機構	審査役
込山 則之	(独)医薬品医療機器総合機構	審査専門員
佐神 文郎	エーザイ株式会社	部長
甲斐 修一	ブリストル・マイヤーズ株式会社	室長
西村 千尋	日本化薬株式会社	グループ長

A. 研究目的

当研究班は、「ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」と「抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」とに分かれて、分班体制をとって研究を進めた。

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

我が国におけるワクチンの非臨床安全性の評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集を行い、今年度はその骨子案を作成することとした。

ワクチンは疾病予防を目的とて健康な

国民に投与され、時として乳幼児を対象とする場合もある特殊な医薬品であり、その安全性はどの医薬品よりも高いことが求められている。また、国や地域により種類や使用状況が異なる。欧米をはじめとする諸外国では、非臨床試験において安全性を評価する方法が確立され、ガイドラインも作成されているが、わが国では、非臨床試験における安全性の評価方法が確立されていない。このような現状に鑑み、わが国でのワクチンの非臨床安全性試験の実施の現状と問題点について情報を収集し、諸外国との比較を行い試験法が

イドライン作成のための基礎的資料とし、国民に安心できるワクチンを供給することを目的とする。

## 2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

我が国における抗がん剤の非臨床安全性の評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集を行い、今年度はその骨子案を作成することとした。

現在、新薬の臨床試験実施や承認申請に必要な非臨床試験については、「臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」に従い実施されている。しかしながら、抗悪性腫瘍剤についてはがん治療の特殊性を考慮し、臨床試験の実施時期または非臨床試験実施の必要性について通常の医薬品と異なる非臨床試験パッケージで行われているのが実情である。現在、基準となるべき指針やガイドラインはなく、臨床開発導入の遅延や安全性評価の妨げとなっている。抗悪性腫瘍剤について評価に有用な非臨床試験法を提言し、有効な抗がん剤の開発を促進させることを目的とする。

## B. 方法

### 1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

関係するホームページ等を検索することにより、諸外国のガイドラインを収集、翻訳後、比較表を作成し、それらに基づき骨子案を作成した。

特に欧米を始めとする諸外国における非臨床試験評価方法の諸状況について、情報収集した。

またこれらのケースにおける国内外の留意すべき事例について、学識経験者および臨床現場からの意見収集を含む、情報に努めた。

### 2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

米国の実質的な指針とされている DeGeorge の論文と EMEA のガイダンスを収集し翻訳した。国内での既承認抗がん剤を作用別に分類し提出された非臨床試験を検討し問題点を抽出した。

臨床試験実施機関、製造業界関連、専門家等からの広く意見を収集し、同時に各国の現状について情報を収集し問題点の抽出を図る。

## C. 結果

### 1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

ワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドライン（資料 2、仮訳および原文）、ワクチンの前臨床薬理および毒性試験に関する指針に対する注釈ガイドライン（資料 3、仮訳および原文）、感染症適応症の予防および治療用ワクチンに対する発生毒性試験に関する検討（資料 4、仮訳および原文）、諸外国のガイドライン比較表（資料 5）、ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン骨子案（資料 1）を参照のこと。

## 2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

Cancer Chemother Pharmacol(1998)の DeGeorge の論文を翻訳した(資料9、仮訳および原文)、および EMEA のガイドランスの翻訳を行った(資料8、仮訳および原文)。DeGeorge 論文は非臨床での最小限必要と思われる試験に関し記述されており、本邦でのガイドライン作成に非常に参考となる箇所が多い。EMEA のガイドランスは必要項目の記載はあるが、詳細な説明は少なく概念に重きをおいている。

## D. 考 察

### 1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

今回収集したワクチンに関する諸外国のガイドライン等は、既存のICHガイドラインよりもさらに詳細な検討がなされており、今後、我が国におけるガイドライン策定に有用に資するものと考えられた。

### 2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

抗がん剤は高い有効性および緊急性が求められている。しかし、その必要性を優先するゆえに安全性の確認を不十分のままヒトに投与することは科学的、倫理的に許容できない。抗がん剤においても通常の医薬品ガイドラインに沿った非臨床試験を行い安全性を確認することは必要である。しかし、細胞毒性を主な薬効とする抗がん剤、また抗体薬などは、投与量をはるかに少なくするか適切な動物

を選択することが必要である。しかし、非臨床試験で得られた結果がヒトへ外挿出来なければ目的を達しない。臨床で新規の抗がん剤を投与する場合、有用な非臨床試験結果を考える必要がある。活用が困難で意味のない試験は可能な限り避けるべきであるが、必要な情報は得なければならない。必要な試験の骨子を探索し抗がん剤の非臨床試験ガイドラインなどを策定する。

## E. 結 論

### 1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関し、既にガイドラインを策定している諸外国の例を参考に整理し、日本における当該ガイドライン策定のための基礎的資料をまとめた。次年度以降は本骨子案をもとにガイドラインを策定する。

### 2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

海外での抗がん剤指針に関する情報を収集し、本邦での既承認抗がん剤で実施された試験と比較し、有用な情報が可能な限り得ることが出来るガイドラインなどの骨子を作成する。

## F. 健康危機情報

### 1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

該当なし

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実  
施手法等に関する研究

該当なし

G. 研究発表

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実  
施手法等に関する研究

- 1. 論文発表 該当なし
- 2. 学会発表 該当なし

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実  
施手法等に関する研究

- 1. 論文発表 該当なし
- 2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産所有権の取得状況

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実  
施手法等に関する研究

- 1. 特許取得 該当なし
- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他（データベース等）  
該当なし

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実  
施手法等に関する研究

- 1. 特許取得 該当なし
- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他（データベース等）  
該当なし

# 資 料

- I. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究  
関係資料
  
- II. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究  
関係資料
  
- III. 分担研究者等一覧  
会議開催記録  
出張報告書

資 料 一 I

資 料 - I 目 次

- (資料 1) ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン骨子案
- (資料 2) ワクチンの非臨床評価に関するWHOガイドライン、仮訳  
WHO GUIDELINES ON NONCLINICAL EVALUATION OF VACCINES
- (資料 3) EU医薬品委員会 ワクチンの前臨床薬理および毒性試験に関する指針  
に対する注釈、仮訳  
NOTE FOR GUIDANCE ON PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL  
TESTING OF VACCINES
- (資料 4) 米国食品医薬品局 感染症適応症の予防および治療用ワクチンに対する  
発生毒性試験に関する検討、仮訳  
Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive  
and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications
- (資料 5) 欧米におけるワクチン非臨床試験に関するガイダンスの比較

## ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン骨子案

主な記載項目	備考
<p>【緒言】</p> <p>感染物質または毒素あるいはそれにより生成された抗原に対し特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原物質を含有する医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・化学的あるいは物理的手段により不活化され、適切な免疫原性を保持した微生物</li> <li>・抗原性を保持したまま無毒化あるいは弱毒化された生微生物</li> <li>・有機体から抽出/分泌された抗原、あるいは組換え DNA 技術による産生された抗原</li> </ul>	<p>表現、用語については専門的な観点より今後確認する。</p>
<p>【適応範囲】</p> <p>以下の複合ワクチン及び新アジュバントの添加を含む新ワクチンを主体とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新規微生物、抗原あるいは毒素を含む日本で未承認の新ワクチン</li> <li>・既存抗原による新規複合ワクチン</li> <li>・新規投与経路における特別な安全性を考慮した試験が必要な場合</li> <li>・新規アジュバントを含むワクチン</li> <li>・主要な製造工程が変更されたワクチン</li> </ul>	<p>表現、用語については専門的な観点より今後確認する。</p>
<p>【適応外】</p> <p>以下のワクチンについては適応外とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・毎年更新されるインフルエンザワクチン</li> </ul> <p>以下のワクチンあるいは非感染症治療に用いられるワクチン（がんワクチンなど）については可能な範囲で本GLを準用し、各製剤の特殊性により必要な試験を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗イデオタイプ抗体</li> <li>・組換えDNAワクチン</li> <li>・遺伝子治療のためのワクチン</li> <li>・ベクターワクチン</li> </ul>	<p>表現、用語については専門的な観点より今後確認する。</p>
<p>【一般的な考え方】</p> <p>ワクチンはその多様性ゆえに、また、ヒトの反応予測可能な適切なモデルが常に利用できるとは限らないため、利用可能な科学的根拠に基づき、非臨床安全性試験の必要性、試験の種類、試験デザインを個別に考える必要がある。その上で、試験をデザインする際には以下の点を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・適切な動物種または系統を用いるものとし、抗体産生がある動物が望ましい。</li> <li>・適切な動物種を使用するのであれば、通常、1種の動物で適切な毒性評価が可能である。</li> <li>・小児に使用されるワクチンであっても、通常の毒性試験と同じ週齢の動物を使用する。</li> <li>・臨床投与方法を考慮して投与用量、投与頻度、投与期間及び投与経路を決定する。</li> </ul> <p>新規アジュバント、保存剤及び賦形剤などが含まれる場合には、これらの添加物質の毒性についても考慮する。</p>	

<p>【単回投与毒性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少なくとも1種の動物で実施する。</li> <li>・反復投与毒性試験の初回投与後の評価、安全性薬理試験あるいは免疫原性試験の一部として実施することとも可能な場合がある。</li> </ul>	<p>観察・検査項目あるいはワクチンとして特に留意すべき評価項目（免疫系など）の記載についても今後検討していく。</p>
<p>【反復投与毒性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床で複数回投与されるワクチンについては、通常1種の動物を用いて反復投与毒性試験を実施する。</li> <li>・投与間隔及び頻度は臨床投与方法を考慮し、間歇投与とし臨床の投与回数以上の投与を行う。</li> <li>・1群あたりげっ歯類では雌雄各10匹以上、非げっ歯類では雌雄各3匹以上を使用する。</li> <li>・通常、用量相関を検討する必要はなく、適切な安全域を与える1用量でよい。例えば、ヒトの臨床用量と同じ容量という考え方もできる。小動物においてヒトと同じ容量の投与が物理的に困難な場合には、体重換算によるmg/kgでのヒトの用量を超える投与量でもよい。</li> <li>・ただし、この用量で毒性が認められた場合は低用量での検討を考慮する。</li> <li>・毒性変化の回復性評価あるいは遅延毒性評価のために、回復群を設定する場合もある。</li> <li>・必要に応じて免疫器官への影響、過敏反応などにも留意する。</li> </ul>	
<p>【生殖発生毒性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・繁殖能については反復投与毒性試験での生殖器の病理組織検査で評価できる。</li> <li>・小児に投与されるワクチンについては、胚・胎児発生及び周産期毒性試験は必要ない。</li> <li>・妊婦あるいは妊娠可能な女性に投与されるワクチンについては、科学的及び臨床的に信頼できる根拠がない限り、適切な発生毒性試験が必要である。</li> <li>・通常、1種の動物を用いて実施する。</li> <li>・投与間隔及び頻度は臨床投与方法を考慮して決定する。</li> <li>・通常、用量相関を検討する必要はなく、適切な安全域を与える1用量でよい。例えば、ヒトの臨床用量と同じ容量という考え方もできるが、母体に局所反応によるストレスを生じる場合には、体重換算によるmg/kgでのヒトの用量を超える投与量でもよい。</li> </ul>	
<p>【遺伝毒性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常、ワクチンについては必要としない。</li> <li>・新規アジュバント及び新規添加物質については通常の遺伝毒性評価が必要である。</li> </ul>	
<p>【がん原性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常、ワクチンについては必要としない。</li> <li>・ワクチンは投与回数に限定されているので、ワクチンに含まれる新規アジュバント及び新規添加物質についても、通常必要としない。</li> </ul>	
<p>【局所刺激性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・単独試験あるいは反復投与毒性試験の一部として実施する。</li> <li>・局所注射剤については、臨床で使用される剤形で試験することが望ましい。</li> </ul>	

<p>1. 「キネコネテイクス」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常、全身暴露量の評価は必要としない。</li> </ul>	
<p>【添加物質】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新規添加物質については通常の化学物質と同様の毒性評価が必要。</li> <li>・新規アジュバントについては、過敏反応にも留意して毒性を評価する。</li> <li>・新規アジュバントを含むワクチンの毒性評価については、抗原とアジュバントの組み合わせも考慮する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・記載内容をどの程度充実させるかについては今後検討を行う。</li> </ul>

本草案は ECBS により採択されたもので (2003 年 11 月 17 日～21 日)  
今後編集上変更される可能性がある。

## ワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドライン

本文書は、本領域における規制に関しての国際的な期待事項を概説することにより、ワクチンの非臨床評価に関する指針を国家規制当局 (NRA) およびワクチン製造業者に提供する。ワクチンの全評価プロセスの十分な理解のために、本文書はワクチンの臨床評価に関する指針：規制上の期待事項と併せて使用すべきである (4)。ワクチンは多様なクラスの生物学的製剤であり、その非臨床試験プログラムは製品固有の特徴と臨床適応症によって決定される。したがって、以下の本文は勧告ではなく、ガイドラインの形式で書かれている。特定のワクチンに関する問題に関して、ガイドラインは勧告と比してより緩やかな規定となっている。

	ページ
緒 言.....	2
1. 一般的な所見.....	2
1.1 範 囲.....	3
2. 候補ワクチンの特徴づけ.....	4
3. 免疫原性試験および他の薬力学試験.....	8
4. 毒性評価.....	9
4.1 基本的な毒性評価.....	9
4.2 追加毒性評価.....	12
5. 特別な考慮点.....	14
5.1 アジュバント.....	14
5.2 添加剤.....	15
5.3 ワクチン製剤およびデリバリーデバイス.....	15
5.4 代替投与経路.....	16
6. 特定の種類のワクチンに対する検討.....	17
著 者.....	19
添付資料 1 反復投与毒性試験で採取する組織の一覧.....	21
添付資料 2 用語解説.....	24
添付資料 3 参考文献.....	27

## 緒言

バイオテクノロジーと基礎免疫学における最近の進歩により、新ワクチンの開発が広範囲に行われるようになり、感染症予防の可能性が高まっている(1、2)。また、既承認ワクチンに対する改良も検討され、新製品や新アジュバントが導入されている。しかし、これら製品の安全性、効力および品質評価に対する基準が常に存在するわけではなく、製品が複雑かつ新規性を有するため、科学および規制上の問題が生じている。製品が多様であること、および新アプローチ、技術および方法の開発が常時進行しているため、現時点で利用可能な最良の科学に基づき、製品の非臨床評価の種類と範囲に関する決定を行うべきことが強調される。

非臨床評価は、ワクチン候補の開発全般において中心的な役割を担っている。現在これら製品の非臨床評価プログラムに関しての限定された指針がある。この指針では、特に新ワクチンに対する規制上の期待事項に焦点をあて、ワクチンの非臨床評価の一般原則が検討されている。

前臨床試験は、候補ワクチンが実験室から臨床へ移行するために必須であり、製品の特徴付け、薬効の証明/免疫原性試験および製品をヒトに導入する前に実施する動物での安全性試験が含まれる。本文書の中では、非臨床評価はワクチンの臨床開発前および臨床開発中に実施する全ての *in vivo* および *in vitro* 試験を意味する。例えば、製造工程または製品処方の変更される場合に、あるいは第IとII相試験から生じた場合か、または同様の製品に関する文献中に記載されていた潜在的な安全上の懸念をさらに評価するために、非臨床評価は必要である。

### 1. 一般的な所見

非臨床試験は、安全性および免疫原性評価など、候補ワクチンの *in vitro* および *in vivo* の特徴を明らかにする目的で行われる。動物での非臨床試験は、ワクチンに対する潜在的な危険性を特定し、その後のヒトでの臨床試験のプロトコル検討に有用である。しかし、全ての場合で、動物で安全性試験を実施する際には、明確な根拠が存在すべきであり、実験動物の保護に関する国内および国際法(25)、バイオセーフティに関する要件(27)ならびに医薬品の安全性試験の実施に関する基準(GLP)(13)にしたがって実施しなければならない。しかし、GLPの完全な遵守が可能でない状況も想定される。試験が、または試験の一部がGLPにしたがって実施されなかった場合は、遵守されていない箇所を明確にし、正当な理由の陳述を行うこと。

ワクチンに対する潜在的な安全上の懸念には、製品固有の毒性、不純物と混入物質の毒性および製剤中に存在する成分の相互作用による毒性によるものが含まれる。また、ワクチンにより誘導された免疫反応から、望ましくない有毒な副作用が生じることがある。

非臨床毒性試験での予測を最大限にするように努力しても、予期せぬ危険を減少させることには限界がある。病因と免疫反応は種特異的であることが多いので、ヒトにおける臨床的安全性および有効性を反映する上での動物試験の限界を認識すべきである。

さらに、動物試験時に明らかにされた潜在的な安全上の懸念は必ずしもヒトで問題を示すわけではない。しかし、非臨床毒性試験で観察されたあらゆる兆候をヒト臨床試験で注意深く検討する必要があり、追加の非臨床試験が必要なことがある。同様に、検出可能な毒性がないことが、必ずしもワクチンがヒトで安全であると意味するわけではない。特定の種類のワクチンに関連する潜在的な安全上の懸念については、セクション6で検討する。

動物におけるワクチン候補の非臨床評価を行うための代替としての *in vitro* 試験の開発とその後のバリデーションは非臨床試験の改善ならびに動物利用の減少につながる可能性があるため、奨励される。

非臨床試験の必要性と範囲は、検討対象の製品によって決まる。例えば非臨床および臨床での検討がない製品については、既に承認され、ヒトで使用されているワクチンの非臨床試験より大規模なものになると予想される。場合によっては、第I相臨床試験を開始する前に、前臨床安全性試験を実施する必要がないことがある。例えば、技術承継の場合は、最初に開発されたワクチンのデータベースへのアクセスがあるので、製品をさらに開発するために、非臨床ブリッジ試験由来のデータ（例えば、物理化学的特徴付けおよび簡略化 *in vivo* 試験）が使用できるだろう。

要件および非臨床試験の種類に関して合意するために、ワクチン製造業者と各国家規制当局間の早期コミュニケーションが推奨される。

## 1.1 範囲

本文書の目的において、ワクチンは、感染症に対し特異的、能動的かつ防御的な宿主免疫を誘導できる免疫原物質を含有する異種の医薬品とみなされる。

ワクチンのほとんどは感染前および感染後予防のために開発されているが、場合によっては、感染症、例えば HIV、HPV などに対する治療用に適用されることがある。感染症に対する予防および治療ワクチン適応症の両方を本文書で検討する。

ヒト用ワクチンには次のものが1つ以上含まれる。化学的および/または物理的手段により不活化され、適切な免疫原性を保持している微生物；免疫原性を保持しつつ、弱毒性のために選択された生きている微生物；微生物から抽出されたか、微生物により分泌されるか、組み換

え DNA 技術により製造された抗原；キメラ微生物；生きたベクターあるいは核酸投与後に宿主で *in vivo* で生成された抗原、または *in vitro* で化学合成により製造された抗原。抗原はその天然の状態であるか、突然変異体導入で切断または修飾されたか、化学または物理的手段で無毒化されたか、免疫原性を増加するために凝集、重合または担体に結合されている。抗原はそのままで、またはアジュバントと結合させて、または他の抗原、添加剤および他の賦形剤と共に提供できる。

非感染症用の治療ワクチン（例えば、一部の癌ワクチン）および免疫原として使用されるモノクローナル抗体は本文書で検討しない。

## 2. 候補ワクチンの特徴づけ

### 2.1 ワクチン製造

原料の生物学的性質、製造工程および製品のロットを特徴付けるために必要な試験方法が、ワクチンの非臨床試験のデザインと解釈において重要である。多くのワクチンは、原核微生物または真核微生物を用いて製造され、これらの微生物のわずかな変化がワクチン製品に根本的に影響を及ぼす可能性がある。したがって、シードロット・システムの確立がワクチン生産にとって不可欠である。さらに、一般的にこれらの製品の品質、安全性および効力は、製造条件の変化に敏感である。ワクチン製剤の品質と安全性は最終製剤の試験のみでは保証できず、医薬品の製造管理および品質管理に関する基準の原則にしたがった製造工程の厳密な管理が必要である（12）。これには、原料（原材料およびシード）の純度と品質の証明、工程内管理試験、工程添加剤と工程中間産物の試験およびロット出荷試験の確立が含まれる。さらに、物理化学的特性とこれらの製品の免疫原性と有効性の相関は完全には明らかにされていないことが多いので、生物学的測定法による生物学的特徴付けにより、常に物理・化学的な製品の特徴付けを補足すること。その成分ならびに安全性と効力に関してワクチン製剤を特徴付けるための適切な実験法の開発が、あらゆる新規の細菌、ウイルスまたは寄生虫ワクチンの臨床使用に対する必須条件である。

生産の一貫性があることが非常に重要であり、臨床試験において安全で、免疫原性及び防御性が適切であることが示されたワクチンのロットと製品が同一のものであるという証明がワクチンの評価、承認およびバッチリリースの根幹をなす。このため、製造業者はこれらの臨床ロットの特徴付けにあらゆる努力を払い、可能な場合は今後の参照用にロットの一部を保存しておく。

効力を試験するための適切な動物モデルが存在しない場合、または臨床での防御と血清学的及び免疫学的との直接的な相関が利用可能でない場合、各生産バッチが、臨床試験で防御性が証明されたバッチと同じ防御有効性を有することが確認されていなければならない。こうした場合は、以前には可能でなかった程度まで製品の特徴づけを可能にする最新の物理、化学およ

び免疫学的方法を用いて、製造の一貫性を保証することに重点が置かれる。

前臨床試験に使用するワクチンのロットは、臨床試験用の製剤と同様のものであり、理想的には臨床試験に使用するのと同じロットで前臨床試験を行う。これが実行可能でない場合は、これらのロットは、物理化学的データ、安定性、製剤（formulation）などに関して同等でなければならない。

最小限、治験薬の医薬品の製造管理および品質管理に関する基準の条件下で、臨床試験用の候補ワクチンを製造すること（20）。しかし、臨床開発の後期段階では、完全な GMP が要求される（12、19）。

ワクチン開発時の製造工程の変更を注意深く検討し、ワクチンの品質、安全性および有効性に対する影響および追加の非臨床および臨床検討の必要性を評価すること。

製品承認後の製造方法の変更またはスケールアップには、追加の製品特徴付けを行って、製品の安全性と有効性を証明するために用いた原ロットとの同等性を証明する必要がある。必要とされる同等性試験の範囲は、実施する変更の性質により決まる（37）。これらを文書化し、全ての変更に関して国の規制当局に相談すること。規制当局は、通知のみが必要な変更と実施前に正式承認が必要な変更とを明確に定義して、規則に盛り込むべきである（28）。

既存の承認済みの従来のワクチンの特徴付けと管理に使用された手順が、同じ感染を防御するために最新技術を用いて開発された新製品に適用できない可能性がある。例えば、無菌体百日咳ワクチンの製造と管理に対して特定のガイドラインが作成されているが、これは全菌体百日咳ワクチンに適用されるガイドラインとは異なる（5）。同様に、従来の非経口用の不活化コレラワクチンの特徴付けと管理に適用される試験は、必ずしも経口投与用の新不活化全菌体コレラワクチンには適用できないので、経口ワクチン用の適切な効力試験を開発する必要がある。

## 2.2 効力

効力試験はワクチンの生物学的活性を測定するが、必ずしもヒトでの防御機序を反映するわけではない。効力測定は、製造工程の一貫性を検証するために使用されることが多い。ワクチンの効力試験に関する当初の概念は、抗原性成分が十分に定義されていない場合に、生物学的活性が明らかである参照品と比較し、当該ワクチンの生物学的活性を定量化することだった。

被験ワクチンで免疫した動物における古典的な攻撃試験が開発され、ルーチンで行われる効力測定法となった（ジフテリアおよび破傷風トキソイドなど）。全菌体百日咳効力測定法は免疫および非免疫動物の脳内攻撃によるが、この場合は、ヒトでの臨床的防御との相関性が確認された（5）。適切な動物チャレンジモデルが存在しない場合、効力は免疫反応の測定、通常は血清学的反応の測定に基づくことが多い（例えば、インフルエンザおよび B 型肝炎ワクチン）。

最近になって、組み換え DNA 技術および現代の物理化学技術により、従来の生物学的製剤より十分に特徴付けしうる高度に精製された製品が製造されるようになった。しかし、こうした製品について適切な生物学的活性を測定することができない場合がある。これらの製品については、抗原量、抗原のサイズ、蛋白含量または他の物理化学的パラメータなどの物理化学的特徴付けを一貫性の指標として使用できるが、必ずしもワクチンの効力の指標として利用できるわけではない。

弱毒生ワクチンについては、一般的に効力測定に対するアプローチは異なる。通常、生ウイルスワクチンの効力は、細胞培養またはニワトリ胚での最低感染用量の測定に基づいている。実際には、これは効力の代用マーカーとみなすことができるが、効力自体ではない。弱毒生細菌ワクチン、BCG および腸チフスワクチン（生 Ty21A 経口）の効力測定にも、同様のアプローチが用いられる。ここでは、存在する生微生物の数が効力の指標である。

異種ワクチン抗原をエンコードする挿入物を発現するベクターワクチンについては、コロニー形成単位（CFU）または感染価を測定することにより、挿入された構築物の「生物学的活性」を測定するのでは十分でない。この場合は、挿入物の発現の定量またはベクターワクチンの有効量（ED<sub>50</sub>）の評価などの他の代替法を検討する。

### 2.3 安定性

ワクチンは環境要因により非常に不活化されやすいので、安定性評価は複雑である。ただし、生物学的活性に基づく効力試験が利用可能でない場合を除いて、用語解説で定義されている効力を安定性試験の一部として測定すること。物理化学的な製品の特徴付けは安定性評価に含める。ヒト臨床試験に進む製品については、前臨床および臨床試験期間にわたる製品の安定性を支持するために、十分なデータを取得すること。場合によっては、加速安定性データを、通常の実験温度で求めた予備データを支持するために利用できる。承認を支持するための安定性データは申請保存条件で求め、長期、リアルタイム安定性試験に基づくべきである。最後に、関連するパラメータを測定するために使用する手順が確実に標準化されていることを確認するために、標準品および参照品の安定性も検討する必要がある。

### 2.4 国際的ガイドラインと国内ガイドライン

世界保健機構（WHO）は、国際的な協議を重ねることにより、ワクチンおよび他の重要な生物学的製剤の製造と管理に関する勧告およびガイドラインを作成した（6）。これらの文書が、世界的に製品の許容性を保証する基礎となり、シードロット・システムと細胞バンクなどの適切な原料の必要性；確立されたプロトコルの厳密な遵守；製造中の特定段階における純度、効力および安全性試験、ならびに適切な記録の保管を規定する。特定のワクチンに関する問題に関して、ガイドラインは勧告と比してより緩やかな規定となっている。

WHO はワクチンを製造する施設に関するガイドラインも提供している。勧告は、生物学的

製剤に対する適正製造基準に関する WHO 文書に示されている (12)。製造工程と試験手順の双方に対する標準作業手順書の作成に、特に注意を払うべきである。標準作業手順書はワクチンの開発期間のできるだけ早期に導入し、第Ⅲ相臨床試験を実施し、市販承認申請書を提出する時までに適切に定めること。ワクチンの製造および管理に対する基本原則は、WHO Technical Report Series (TRS) (14、3、15、16、17) に示されている。特定のワクチンに対する個別の WHO ガイドラインや勧告も提供しているので (6)、必要に応じて参照すること。

WHO の勧告およびガイドラインは科学的かつ助言的な性質をもつものであり、各国規制当局およびワクチン製造業者に指針を与えることを目的としている。これらの文書は、各国保健当局により最終的な国家規則として採用されるか、または国家規則の基礎として利用される。これらの文書は、世界的な予防接種プログラムに利用するために国連児童基金 (UNICEF) などの国連機関が購入用ワクチンの許容性を決定するための基礎としても利用される。ワクチンや他の生物学的製剤に対する規制要件は、欧州医薬品評価庁 (EMA) や食品医薬品局 (FDA) の生物学的製剤評価研究センター (CBER) などの他の組織によっても作成されており (18)、これらの文書は適切なウェブサイト ([www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int) および [www.fda.gov/cber](http://www.fda.gov/cber)) に示されている。加えて、ワクチンに対して欧州薬局方などの薬局方要件も定められており、ウェブサイト [www.phEur.org](http://www.phEur.org) に示されている。

新開発製品については、特定の WHO、国家または薬局方要件は提供されていないので、各国規制当局が臨床試験および承認のための製品評価時に個別に製造業者と規格に関して合意する必要がある。これら新製品の一部について、製造および管理に関する WHO からの一般的な指針は、DNA やペプチドワクチンを記載した文書 (15、17) ならびに製造に使用する動物細胞基質に関する勧告 (14) などの関連文書に示されている。

加えて、一般に生物学的製剤の品質をどう保証するかに関する情報および製造を承認する手順と各国家で管理する研究施設を設立する手順に関する情報は、適切な WHO ガイドラインに示されている (9、10)。全世界販売用ワクチンについては、その開発は多くの国際協力が含まれるので、HIV 予防ワクチンなどの新製品に対する行政アプローチの一貫性を確保することが不可欠である (11)。

## 2.5 バッチリリースと独立検査室による評価

生物学的製造方法の潜在的な変動が、ワクチンの品質を保証する手順ならびに製造業者間および長期間にわたる一貫性を評価するための手順を規定する国家および国際要件の策定につながった。承認ワクチンは、市場に出荷される前に国家規制当局/国家で管理する研究施設による独立したバッチリリースの対象である。独立評価は製造業者のバッチリリース・データの評価 (プロトコル・レビュー) を必要とするが、ほとんどの場合、製造業者により実施される試験に加えて、独立研究所による試験が含まれる。

バッチまたはロットリリース試験は、製品の純度、安全性および効力を証明するための製品