

1. はじめに

ワクチンとは種々の成分からなる抗感染性医薬品であり、感染性病原体に対して特異的な免疫を誘導し得る抗原物質や病原体から産生されるトキシン或いはその他重要な抗原性の物質が含まれる。ヒトに使用されるワクチンに含まれる物質を以下に列挙する。

- 1) 十分な免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物
- 2) 生来毒性を持たない微生物、或いは適切な免疫原性を残したまま弱毒された生きた微生物
- 3) 微生物から抽出された抗原、又は、組換え DNA 技術によって産生された抗原

抗原をそのままの状態で使用したり、化学的又は物理的方法で無毒化したり、免疫原性を高めるために抗原を凝集させたり、重合させたり、或いはアジュバントに結合させたりすることも可能である。

また、ワクチンは一般の医薬品と以下の点において異なっている。

- 1) ワクチンは健康人に投与され、それは小児集団であることが多い。
- 2) ワクチンは疾病の予防のために投与される。そのために一般の医薬品と比較して狭い範囲で制約される場合がある。
- 3) ワクチンは生物学的製剤であり、生体を構成する物質に由来する極めて複雑な物質であり、また、弱毒生ワクチンは生きた微生物そのものであることから、ロット毎の品質や安全性を保証するために特殊な測定や試験を必要とすることもある。

ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) に加盟している日・米・EU 三極で議論されたガイドライン、いわゆる ICH ガイドライン、がわが国でも通知されている。わが国でのワクチンの臨床試験において、ICH ガイドライン¹¹⁾⁻¹⁴⁾等を参考としなければならない。しかしながら、前述のワクチンの持つ特殊性により、これら ICH ガイドラインだけでは情報が不足していると考えられる。よって、ワクチンの臨床開発において特別に考慮しなければならない事項を本ガイドラインで議論する。

2. 適用範囲

本ガイドラインの考え方は、DNA ワクチン、組換え体の細胞或いは微生物により産生されたワクチン成分、及び遺伝子工学的に操作が行われた弱毒化ウイルス等によって、産生される微生物のように、従来とは異なるワクチンに対しても適用できる。このようなワクチンの開発に当たっては、例えば、製造に使うベクター、免疫反応、免疫学的機序、安全性の考察に関しては特別の注意が必要である。このような要求事項に対しては本ガイドラインの適用範囲ではない。

また、遺伝子治療の基礎となるウイルスベクター、腫瘍ワクチン、免疫原として使用される単クローン抗体のような抗イディオタイプワクチンについても、本ガイドラインの適用範囲ではない。

3. 評価の方法に関する概要

臨床試験は、一般に第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験或いは第Ⅳ相試験に別けられる。一般的には、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までを実施し、製造販売承認申請を行うが、ワクチンの特殊性によってはいくつかの試験を省略してよい場合もある。承認後、必要に応じて市販ワクチンを用いた第Ⅳ相試験を実施することもある。ここでは、それぞれの試験の相に共通すると考えられる事項について述べる。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択基準

臨床試験の被験者を登録するために、選択基準及び除外基準を臨床試験毎に規定しなければならない。最初にヒトに接種する第Ⅰ相試験においては、通常、ワクチンに関する感染症や合併症に罹患していない健康成人の集団を選択する。第Ⅰ相試験の後に行う第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験の試験対象集団としては、当該治験ワクチンが将来実際に接種されると想定される集団から代表的な集団を選択し、その集団からワクチン接種対象者を選ぶ必要がある。

3.1.2 除外基準

試験対象集団を選択するために、試験ごとに除外基準を規定し、選択基準に適合する集団から除外しなければならない。この除外基準として、被験者の安全性を配慮した基準あるいは有効性評価に影響を及ぼすと考えられる基準等をあらかじめ規定しておく。

除外基準として、例えば、予防接種実施規則に規定する以下の接種不適合者が含まれる。

- 1) 明らかな発熱を呈している者
- 2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 3) 当該疾患に係る予防接種の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者
- 4) 麻しん及び風しんなどの生ワクチンにおいては、妊娠していることが明らかな者
- 5) その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

また、試験によっては、予防接種実施要領に規定する以下の接種要注意者も除外基準として設定したり、治験参加の判断を行うに際し注意を要する者として設定する場合がある。

- 1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害等の基礎疾患を有する者
- 2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 3) 過去にけいれんの既往のある者
- 4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 5) 接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者

なお、複数回の接種を行うワクチンの場合、2回目以降の接種の際に

- 1) 前回の接種後の重篤な副反応（例えば、神経学的反応）を起こした者
- 2) 前回接種後 48 時間以内の 40℃以上の発熱を起こした者
- 3) 前回接種後 48 時間以内の全身アレルギー反応起こした者

については被験者の安全性を考慮して被験者ごとの治験の中止に入れることも考慮する必要がある。

3.2 効果の指標

主要評価項目は、対象集団での当該疾病に対して最も関連性のある項目でなければならない。基本的には、感染防御効果を主要評価として検討する必要がある。この感染防御効果は、ワクチン非接種群に対するワクチン接種群での感染率の減少で表すことができ、以下の式で計算される。

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100\% = (1 - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

I_u = ワクチン非接種群における感染率

I_v = ワクチン接種群における感染率

RR = 相対危険度 = リスク比（症例対照研究、或いは他の疫学研究で、対象疾患或いは有害事象の頻度が低い場合はオッズ比に置き換える）

一方、感染防御効果と血清学的サロゲートとの関連が確立されている場合は、血清学的サロゲートを主要評価項目とすることができる。

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、免疫原性データを治験ワクチンの効果の一つとして検討する。第Ⅱ及びⅢ相試験で、感染防御効果を評価することが基本的には望ましい。一般的に、有効性として感染防御効果を評価項目とした試験では、その地域において当該病原体の感染が適当な頻度で発生し、かつ対照比較試験が実施できるような地域での実施が望まれる。しかしながら、わが国では公衆衛生環境が整い、このような感染防御効果による有効性評価が実施困難なケースも予想される。

3.3 感染者の定義

臨床的な感染防御効果によりワクチンの効果を見る場合、感染者の定義をどのように決めるかという課題は重要である。また、同様に感染者の探索及び感染者の確認方法の感度及び特異度も重要である。定義された臨床的基準に基づいて診断が行われる場合、それらの基準が正しいとする理由及びバリデーションがなければならない。臨床検査手法、抗原検出、症状及び徴候等による臨床状態などによる感染者の確定は、臨床的な感染者の定義を裏付けるために必要である。感染者の定義の妥当性および感染者の検出方法を考慮に入れて、治験実施計画書に感染者の定義を記載する必要がある。

4. 統計的考察

ワクチンの臨床試験における統計的考察については、「臨床試験のための統計的原則」¹⁰⁾を参照する。

5. 第 I 相試験

適切な動物でのチャレンジモデルが存在している場合は、免疫原性又は防御率のパラメーターの評価基準について臨床試験計画の開始前に適切な試験データを作製しておくべきである。しかし、適切な動物モデルがない場合は、臨床開発計画案の妥当性を裏付ける論拠を示すために、代替の試験や *in vitro* 試験からの関連データを十分に検討することが必要となる。

第 I 相試験は、候補ワクチンの容認できる安全性や反応原性の範囲を示すために実施されるものであるが、同時に免疫原性に関する予備的な情報も得る。上記のパラメーターを考慮して投与量や投与方法も評価する必要がある。一般に、第 I 相試験は小規模試験であり、臨床での許容量や安全性の決定に焦点をおいている。

第 I 相試験は、通常、まず健康成人で行うべきである。臨床検査が可能な状況下で、極めて慎重に観察そして実施する必要がある。これらの試験は、一般的に、プラセボ対照群と無作為化したものではなく、オープンラベル試験でもよい。しかし、第 I 相試験においても、ワクチンと関連しない一般的な有害事象を把握するために、必要に応じて対照比較試験を実施することが望ましい。可能であれば、最適な安全性評価を行うために、他のワクチンや治療薬の同時使用は避けるべきである。必要に応じて、基本的なデータベースを構築するために臨床検査を実施することが望ましい。被験者を十分にモニタリングするために、実施施設で診察等の短期間の評価を行い、その以外に家庭環境下などで長期に観察することが推奨される。

弱毒生ワクチン（ウイルス又は細菌）は、被験者や接触者に臨床的に深刻な感染を引き起こす可能性がある。弱毒生ワクチンの評価における大きな懸念は、被検病原体の排出、接触者への感染、遺伝的安定性そして強毒化への変異の可能性である。このため、もし治験ワクチンに対してこのような懸念が推測されるなら、緊密に観察される臨床試験下での集中的な調査が必要である。候補弱毒生ワクチンの最初の試験は、仮の投与量、免疫反応、感染の臨床症状そして反応原性などを評価することにある。第 I 相試験で、排出、変異特性、接触者への感染そして遺伝的安定性に関する情報が得られる場合もある。

第 I 相試験は、これ以降の臨床試験を計画するためにデータを提供することになる。

6. 第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験で良好な成績が得られて完了した場合、候補ワクチンは第Ⅱ相試験を実施されることになる。

第Ⅱ相試験では、第Ⅲ相試験のために候補ワクチンの投与量、基礎免疫スケジュールそして安全性の特性を明確にする必要がある。

第Ⅱ相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体そして接種前抗体などといった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。免疫反応への影響を評価するための因子としては、1)ワクチン量、2)ワクチンの投与間隔、3)ワクチン投与回数、4)ワクチン投与経路などがある。免疫期間、追加接種の必要性そして免疫反応の定量的側面についても可能であれば調査することが望ましい。複数の試験が最も信頼のおける評価として要求されることもあるが、単一試験でも幾つかの問題点は解決できる。大規模第Ⅲ相試験に使用する最適投与量が明確になるように、第Ⅱ相試験を厳密に計画し適切に実施し解析する必要がある。

弱毒生ワクチンについては、ワクチン接種後 2、3 週又はそれ以上継続した特異的で慎重な観察が推奨される。第Ⅰ相試験で確認されている病原体排出の程度、感染や遺伝子変異特性などの可能性などの種々の要因があれば、それらから追跡期間を決定してもよい。

ワクチン抗原に対する免疫反応は、注意深く評価すべきであり、第Ⅱ相試験における重要な項目である。

免疫反応（例えば抗体及び／又は細胞性免疫）については、事前に設定した基準に従って陽転率を明示し、治験実施計画書に記載する必要がある。防御との免疫学的相関が明らかになっていないワクチンについては、免疫学的特性を詳細に調査する必要がある。

免疫原性の基準（通常、抗体陽転）を満たす被験者を陽転者とみなし、免疫原性試験の結果に陽転率を含めることになる。免疫反応を確実に評価するために、血清は予め決められた一定の間隔で全試験期間の間、全ての参加者から採取する必要がある。特定のワクチン（例えば経鼻ワクチン）については、他の体液サンプルの追加採取についても十分に考慮する必要がある。第Ⅱ相試験からの免疫学的データとして、幾何平均抗体価（GMT）、中央値、標準偏差（SD）、そしてワクチン接種前後における血清中の抗体価の範囲などを示す必要がある。エンドポイントが抗体産生であるワクチンの場合、免疫学的データはワクチン接種前後の抗体価、又は、例えばジフテリアや破傷風抗体については 0.01、0.1 そして 1IU/mL などの任意の（防御）抗体レベルに対応する抗体濃度により表すべきである。この他、逆累積分布曲線（RCD）が追加の知見を示すこともある。可能であればバリデートされている標準試験法を使用すべきであり、それらは生物学的製剤基準などに記載されている場合もある。更に、試験法は文書化し、バリデートされている試験法を一貫して使用することが望ましい。

市販後での使用実績が十分あるワクチン同士の混合ワクチンなどの開発においては、第Ⅰ相試験で用法・用量に関する適切な情報が得られれば、第Ⅱ相試験は必須ではない場合もある。

7. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るためにデザインされる臨床試験である。これらの臨床試験は、通常、免疫学的に活性な成分を含有するワクチンの有効性と安全性を評価するために、大規模な集団において実施される。

大規模な臨床的有効性試験においては、疾患の防御効果をエンドポイントとするが、追加として、防御に対する血清学的相関性を確立することにも十分な努力を払うべきである。血清学的なデータは、事前に設定した接種からのある時期に集団の一部からのみ得ることで十分な場合も多い。このような相関性は、エンドポイントとして疾患の防御を用いる臨床試験の実施が实际的或いは倫理的に正当化されない状況において有用であり、必要にもなってくる。

しかし、同一の抗原を含有するワクチンが既に一般的に使用されている場合及び疾患の発症頻度が非常に低い場合は、発症防御としての有効性を通常の臨床試験で検討することは困難であることが多い。このような場合には、第Ⅲ相試験のデザインは、防御との相関性が確立されている抗体価などの免疫応答の値（サロゲートマーカー）を用いて試験の被験者の値とを比較検討することが限度となるであろう。また、防御と抗体価などのサロゲートマーカーとの相関性が十分確立されており、抗体価などによって十分に防御効果を検討できる場合には、主要エンドポイントとしてサロゲートマーカーの評価をおこなう試験デザインを第1選択肢とすることが適切な場合もある。

主要エンドポイントを罹患率とするのか、防御に対する免疫学的なサロゲートマーカーとするのか、又は両方の評価項目にするのかの選択は、防御に対する確立した定性的及び定量的なサロゲートがあるのか、或いはまだ確立していないのかによって異なる。

いずれの場合においても、血清学的な測定法は、実証された標準的な検査手法であることが必須である。

しかしながら、防御できる抗体価が確立されていない、或いは明確でない場合もある。このような場合には、市販後に広く使用された時にワクチンの有効性を検討するような計画を立案することが重要である。

第Ⅲ相試験は、臨床開発において前相試験よりも多くの被験者数が必要であり、安全性についても広範な成績をもたらすものである。ワクチンの特性や他の関連する因子（疾患の罹患率、免疫学的指標値、安全性）などが試験実施に伴って判明してくるであろう。公衆衛生の観点から予防ワクチンとして最終的に受け入れられるためには、ワクチンが安全であり、問題となっている感染性疾患を実際に阻止する又は疾患の自然経過を有意に変えるという明確で決定的な根拠が必要である。

7.1 防御効果の臨床試験のための考察

ワクチンの臨床的有効性は、ワクチン未接種者群における罹患率に対する接種者群における罹患率の低下率である。ワクチンの臨床的有効性は、直接的な罹患防御によって検討する。

7.1.1 試験デザイン

臨床的有効性試験には、基本的には一般的な2つの方法がある：1) 臨床試験、2) 観察的試験。第Ⅲ相試験における発症/感染防御の検討のためには、プロスペクティブ無作為化二重盲検比較試験であることが望ましい。この試験デザインは、感染や罹患のリスクに影響を与える可能性のある他の変動因子をコントロールして、エンドポイントの評価にバイアスがかかる可能性を回避するものである。この試験デザインは、2つの同等な群間における罹患率の差を評価して、その差がワクチンの真の効果によるものであるという確率を最大にするものである。

しかしながら、状況によって他の方法が必要になるかもしれない。試験デザインの立案においては、臨床的有効性が最大になるようにして、そしてバイアスを排除するように綿密に検討すべきである。

7.1.2 無作為化二重盲検比較試験

臨床的有効性試験は、適切な対照薬群を設定して、倫理的に許容されれば無作為化二重盲検比較試験で実施することが望ましい。

この試験方法は、プロスペクティブに被験者を各試験群に無作為に割り付けることにより、罹患のリスクに影響を与える他の変動因子をコントロールすることができるので、臨床的有効性の評価には最も確実なデザインである。無作為盲検化比較試験の選択が妥当であるか或いは実施が可能であるかどうかは、試験集団に対するワクチン接種の現行の施策及び試験集団の人口統計学的及び疫学的特性などによって異なる。

下記のような試験方法が考えられる。

- 集団ベースにワクチンを接種するプロスペクティブなコホート試験
- 目的とする感染症のリスクをもつ集団における曝露前コホート試験（例えば、旅行者用ワクチン）

罹患率などを二重盲検試験によって評価することにより、なんらかのバイアスがかかる可能性を低くすることができる。この試験は、2つの同等な群間における罹患率の差が、評価するワクチンの真の効果によるものであるという確率を最大にするものである。

無作為化は試験群への割付けの際のバイアスを排除するために必要であり、それにより各試験群間における成績の統計学的に実証された比較が可能となる。無作為化割付けの実施によってワクチンと対照薬との小さな差を検出ができ、このことは、実薬対照を用いる場合には特に重要である。既存対照試験や症例対照試験のような無作為化しない試験では、大きな差しか検出できない。これらの無作為化しない試験方法を用いる場合には妥当性について十分な理由付けをすべき

である。

各試験群へ割付けられる単位は、通常、試験に組み込まれる被験者個人であり、理想的には統計学的解析の単位となる。しかしながら、状況によっては、例えば学校、地理的或いは政治的地域毎などの集団を単位とした無作為化が必要になることもあるかもしれない。いずれの場合にも、事前に設定した適切な無作為化の手順を遵守することが重要であり、遵守できなければバイアスがかかった成績となってしまう。

第Ⅲ相試験においては、無作為化比較試験のデザインを用いることに努力を払うべきである。しかしながら、無作為化比較試験が技術的及び倫理的に困難である場合もあることも理解されている。どのようなデザインの試験が実施できるかは、試験毎に判断がなされるべきである。

7.1.3 臨床的有効性データを得る他の試験デザイン

疾患の罹患率や疫学的特性、集団の特性、ワクチンの予期される臨床的有効性などによって、幾つかの他の試験方法が考えられる。これらの試験デザインを用いる場合には、正当な理由付けを行うべきである。

下記のような他の試験デザインが考えられる。

- 二次的罹患率試験、家庭内接触者試験（無作為化できるかもしれない）
- 無比較オープンラベル試験；主に血清学的な応答や安全性に関する追加データを得るときに用いられる。
- 観察的コホート試験
- 症例対照試験

製造販売承認のための臨床試験計画における観察的コホート試験は、二重盲検試験が倫理的に正当化できない場合、臨床的エンドポイントが長期間の追跡調査を必要とする場合、被験者数が追跡調査するには多すぎる場合など考慮される。対照群としては、既存対照群や無処置群なども考えられる。

7.2 免疫学的エンドポイントを用いる臨床試験のための考察

例えば、既に市販されているワクチンによって広く免疫されて罹患率が非常に減少しているような場合、ワクチンの有効性が罹患率などからは評価できないような状況もある。このような場合には免疫学的エンドポイントに基づいた評価を行う。また、防御と抗体価などの免疫応答の値（サロゲートマーカー）との相関性が既に十分確立されている場合には、免疫学的エンドポイントに基づいた評価を行う試験が第一選択肢として妥当である。

ワクチンの有効性の予測において有用であることが知られている数種の血清学的エンドポイントがある；例えば、ジフテリア（トキシン中和抗体レベル ≥ 0.01 IU/mL）、破傷風（トキシン中和抗体レベル ≥ 0.01 IU/mL）、A型肝炎（中和抗体 ≥ 10 mIU/mL）、B型肝炎（HB表面抗原に対する抗体 ≥ 10 mIU/mL）、狂犬病（中和抗体 ≥ 0.5 IU/mL）などである。特定の免疫学的

エンドポイントが防御に対して確立されたものであることを提示することは、申請者の責務である。

免疫学的エンドポイントを用いる臨床試験のデザイン等は、基本的には臨床的有効性試験と同様である。第Ⅲ相試験におけるデザインはプロスペクティブ無作為化二重盲検比較試験であることが望ましい。しかしながら、無作為化比較試験が技術的及び倫理的に困難である場合もあることも理解されている。どのようなデザインの試験が実施できるかは、試験毎に判断がなされるべきである。

7.3 有効性試験に関する全般的考察

7.3.1 試験の規模

ワクチンの有効性試験の被験者数は、感染症の発生率、臨床的エンドポイント、防御に関連する血清学的指標（存在する場合）などに基づいて設定される。臨床的有効性試験は、通常多数の被験者数が必要となる。その試験集団における罹患率が低いと予期される場合には、ワクチンの臨床的有効性を正確に推測するためには多数の被験者が必要になる。臨床的防御に関連する免疫学的エンドポイントが有効性の主要なエンドポイントとして用いられる場合には、統計学的に適切に評価できる被験者数はかなり少なくなるであろう。有効性試験の被験者数は統計学的な考察及び実施可能性を考慮して設定すべきである。全ての場合において、申請者は臨床試験の規模及び期間について正当な理由付けを行うべきである。

7.3.2 対照の選択

適切な対照ワクチンがない新規の抗原又は株を含有する新規ワクチンの有効性を評価する場合、適切な対照群を設定することが重要である。

どのような対照群を選択するかは、下記に記載するように種々の要因によって異なり、常に正当な理由付けをすべきである。臨床試験における「プラセボ」対照群は、通常、試験する抗原を含まない比較群を指すが、盲検性を維持するために抗原的に別の単味ワクチンなどの真のプラセボではない場合もある。試験する抗原が混合ワクチンとして混合されている場合には、「対照」群は、検討する抗原以外の全ての抗原を含む承認されたワクチン、或いは完全に異なる感染症の阻止に適応を持つワクチンとなるであろう。

実薬対照は、同一の感染症に対して適用を持つ既存ワクチンである。

プラセボ対照

新規ワクチンの防御的有効性を示すときには、常に、適切な対照を用いるかどうか重要である。

- 単味ワクチンに対しては、薬理作用のないプラセボ或いは目標疾患に対しては予防効果のない他の疾患に対するワクチンが対照薬として用いられる。
- 新規の感染症に対する成分を含有する混合ワクチンに対しては、通常、臨床試験の対照薬群に

はそのワクチンから新規感染症に対する成分を除いた製剤が必要とされる。新規感染症に対する成分が既に承認されているワクチンである場合或いはその成分の有効性及び安全性が既に示されているのであれば、対照薬群にはその成分を用いてもよいが、その場合には新規の成分を除いた製剤と別々に投与されることになる。

実薬対照

新規の抗原を含むワクチン或いは承認されているワクチンの剤型変更（例えば、液剤と凍結乾燥製剤；アジュバント、賦形剤、保存剤の変更；抗原量の変更）或いは投与方法の変更（例えば、インフルエンザワクチンのエアゾールと筋肉内投与）の場合には、抗原的に類似の実薬対照を用いた比較試験によって検討がなされるかもしれない。実薬対照ワクチンを用いる際には、その対照ワクチンについての安定性データなどの適切な情報が存在しているべきである。

もし活性のある対照ワクチンの絶対的な有効性が確立されているなら、相対的な有効性の検討を意図した臨床試験（即ち、抗原的に類似の活性を持つ比較薬との2群試験）が適切と思われる。ワクチンの品質、抗原のばらつき、対象集団でのワクチン接種率のような因子がワクチンの防御効果に影響する可能性があり、活性のある対照薬での試験はワクチンの効果を適切に推測できない場合には、3群試験（即ち、内部立証のためにプラセボ比較を含む試験）を検討することが必要となる。

7.4 防御可能な期間及び追加接種の必要性

無作為化比較試験の成績から、長期間の防御及び追加ワクチン接種の必要性についても、予備的な示唆が得られるかもしれない。

しかしながら一般的に、承認前に追加ワクチン接種の検証的臨床試験を実施するのは容易なことでない。長期間の臨床的有効性が確立されるまで臨床試験を延長することは通常不可能な場合が多い。長期防御や追加接種の必要性の検討に対して製造販売後の調査等が必要とされるかもしれない。

抗原的に新規のワクチンの長期間の追跡調査として、抗体反応の経時変化及び罹患との関連性に加えて、抗体の質、抗体価の相対的な重要性、免疫記憶の誘導に関する情報などが考えられる。

7.5 第Ⅲ相試験における安全性評価

承認前の臨床開発における安全性の評価は、試験の全相を通じてワクチンの安全性の特性を明らかにし、定量化するものであり、予定している市販後の使用に則して行う。安全性評価は、臨床試験においてワクチンを1回以上接種された全登録被験者に対して行うべきであり、安全性の調査は登録の開始から始めるべきである。

可能なら、抗原的に類似の実薬対照薬（同一の感染症の予防に用いられるワクチン）との比較データを作製すべきである。前臨床試験によって生じた安全性に関する問題点は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において特に注意を払うべきである。前臨床試験での安全性の問題点に

ついて特別な考察を行うこと、或いは遺伝子工学的微生物を用いたワクチンに対する環境学的な観点からの考察などが必要である。

高頻度の有害事象は十分に検討しなければならないし、製剤の特性は探索しなければならない（例えば、他のワクチンや薬剤との臨床的に問題となる干渉作用、年齢や疫学的な特性などの安全性に差が生じる因子）。このような証拠を得るためには、臨床的、疫学的、生物統計学的、臨床検査的な手法を用いる大規模無作為化臨床試験を必要とするので、臨床試験において非常に困難な場合が多い。

臨床試験の実施が困難かどうかは、通常、感染や罹患の頻度や問題となる疾患に対して臨床的或いは臨床検査的に特有な診断基準が確立されているかどうかにも関係するが、ワクチンの期待される臨床的有効性と同様に、安全性の評価に対する被験者数の設定にも関係する場合もある。

副反応について、事前に副反応の定義及び重要性の基準を設定しておくことが重要である。無作為化試験は、高頻度の有害事象は信頼性のある発現率として検出でき、低頻度の事象を検出できるに十分な検出力をもたねばならないが、まれな有害事象が検出できる必要はない。

臨床試験の早期の相では、実施時期及び方法を含めた固有のモニタリング計画を治験実施計画書に記載し、全ての被験者に対して実施すべきである。第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験からの適切な安全性データが存在するなら、臨床的有効性を検討するような大規模の第Ⅲ相試験では、被験者における高頻度で重篤でない局所及び全身性の事象を特定するためには、一部分の被験者に対してのみ能動的なモニタリングをすることが許容されるかもしれない。残りの被験者に対しては、能動的なモニタリングは重要な有害事象や予期しない重篤な有害事象（入院、死亡など）の検出のみに焦点を当ててデータを収集することも考えられる。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、臨床試験期間中に生じた死亡、入院、入院期間の延長、後遺症、死亡につながるおそれのある事象である。

全ての重篤な有害事象（SAE）について、詳細な報告書が作成されるべきである。SAE については次の情報を入手すべきである：被験者識別番号、試験識別コード、有害事象の種類、ワクチン接種後の SAE の発現時期、基礎疾患や併用ワクチン或いは併用薬剤使用などの患者の特性、処置方法（例えば、実施された治療）、持続期間を含む臨床経過、転帰、関連性に関する治験責任医師の見解。

SAE とワクチンの生物学的な原因及び接種との関連性の可能性について、症例毎に考察し、検討すべきである。しかし、背景因子をもつ被験者集団（エイズなど）においては発現した事象に対して、発現に関与した原因を特定することは困難なことが多い。

SAE は通常の有害事象以上に検討すべきであるので、ワクチン接種後の観察期間後に重篤な有害事象が報告された場合でも十分にモニタリングすることが必要である。

承認前に、申請者及び規制当局の双方は、SAE 報告が製剤の開発を中断すべき（たぶん、一

時的であると思われる)に十分な問題点をもつものであるかどうか、或いはワクチンと SAE との関連性を確認するために追加の臨床試験が必要かどうか、そして発現率を確立するためにより厳格に実施する必要があるかなどを考慮する必要がある。

SAE 発現後のモニタリングの期間は、SAE の特性によって異なる。可能なら、標準的な症例の報告書を作成して SAE の情報を記録するために使用することが望ましい。

ワクチン接種後の SAE の中には、非常に稀に発現するために製造販売承認のための臨床試験プログラムではみられない事象もあり得るであろう。それゆえ、そのワクチンの危険性—有益性のバランスについてのより明確な知見を得るために、製造販売後調査を実施する。更に、必要に応じて特定使用成績調査等も実施されることもある。

8. ブリッジング試験

本文中におけるブリッジング試験とは、ある住民集団で得られた有効性、安全性及び免疫原性データを新しい住民集団に外挿することの補完を目的とした試験である。ブリッジング試験実施の必要性については慎重に考慮し、治験実施計画書においてその妥当性を示すべきである。臨床的なブリッジング試験のエンドポイントには、通常、関連する免疫反応や臨床的な安全性パラメーターが用いられる。

試験の目的に応じて、種々の試験方法が実施される可能性がある。これらは、臨床的ブリッジング試験のデザインに基づいて考慮される。

8.1 臨床的ブリッジング試験のデザインと範囲

ワクチンの有効性データを1つの住民集団から他の住民集団へ外挿することを補完するために行われる臨床的なブリッジング試験は無作為化されない。ただし、試験成績の妥当性のために、関連する交絡因子を最小にすることが重要である。

➤民族的に非類似であっても外因性要因が類似しており、臨床的防御効果に関する血清学的な関連指標が確立されていれば、免疫原性に関して比較する試験で十分となる場合がある。

➤臨床的エンドポイントを用いる比較ブリッジング試験は次の場合に必要となる：

- ◇ 防御効果に関する血清学的な関連指標が確立していない場合。
- ◇ 新地域において：
 - ワクチンが、新地域の住民集団における民族的な違いによって影響される可能性があり、外因的要因が非類似性である場合
 - 新地域における予防接種スケジュール及び/又は抗原接種量が、他の地域で実施された試験で検討された接種スケジュール及び/又は抗原接種量と異なっているため、適切な用法・用量が不明確である場合
 - 他の地域で実施された無作為化比較試験を採用するための信頼性が十分でない場合

- 目標とする住民集団の地域において、抗原的に新規なワクチンである場合

測定法に関連する交絡因子を最小にするため、異なる試験群から得られた血清はバリデートされた同一の測定法により測定されるべきである。被験者組み入れに関して無作為化或いは盲検化されない試験では、検体の測定におけるバイアスを避けるために特別の努力を払うべきである。このことは、検体の適切なコード化により達成できるであろう。この盲検化により、試験群や試験群内の測定の一連の順番が特定されてしまうことを避けられるであろう。

8.2 ブリッジング試験が要求され得る種々の状況

ブリッジング試験の必要性が生じる状況について、以下で考察する。

8.2.1 新地域の住民集団に関するブリッジング試験

ワクチン開発において、新地域の住民集団と有効性が確立している試験集団との間で重大な違いを有することがよくある。臨床的エンドポイントによる有効性試験を新地域で繰り返すことが実施可能でないとき、データの外挿可能性が特に重要である。

特定の地域における住民集団におけるワクチンの安全性及び/又は有効性プロファイルが、元の有効性試験の試験集団で観察されたこれらのプロファイルと異なる可能性があるとの懸念に対して、ブリッジング試験は対処するものである。有効性については、新地域の住民集団でのワクチンにより惹起された免疫反応が、元の有効性試験の試験集団における免疫反応と類似していることを示すことによって対処できるであろう。

新地域の住民集団において民族的又はその他の特別な要因が存在する場合、あるいは臨床試験の重複が無駄でないか又はそれらワクチンの重要なベネフィットを必要とする住民集団にワクチン供給が遅れることを避ける場合、臨床的ブリッジング試験は正当化される。民族的要因には、遺伝的、生理学的（内因性）、又は疫学的、文化的及び環境的（外因性）要因がある。文化的な特徴としては、保健インフラの種類や利用可能な資源が挙げられる。

8.2.2 安全性に関するブリッジング試験

新地域の住民集団においてワクチンの安全性に関して特別な懸念がある場合に、ブリッジング試験が必要になる可能性がある。

- 有効性を評価するために実施するブリッジング試験が、発生頻度の高い有害事象の発現率を評価するために十分な検出力を有する場合には、安全性データも得られるであろう。
- 重篤な有害事象が高い頻度で発現しないことを確認するための小規模の安全性試験を臨床的ブリッジング試験に先立って実施することも可能であろう。
- 有効性に関するブリッジング試験が必要とされていないか、或いは有効性に関するブリッジング試験が安全性に関する十分な情報をもたらさない場合には、別個の安全性に関する試験が必要となり得る。以下がこのような場合の例である。

- －有害事象の報告方法が他の地域と異なっている場合
- －有効性に関するブリッジング試験からは、新地域の住民集団における安全性データが十分でない場合
- －外国臨床データから、新地域の住民集団に安全性プロファイルを外挿することができない場合
- －予防接種スケジュール及び/又は抗原接種量が外国の臨床試験で用いられたものと異なっている場合

9. 製造販売後の調査及び試験

製造販売後にワクチンが使用されるとき、その有効性、安全性、品質のモニタリングは製造販売後調査（使用成績調査）、製造販売後臨床試験（第IV相臨床試験）又は公衆衛生学観点からの調査研究に委ねられる。製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の目的は、通常の使用条件の下、大規模の目標集団におけるワクチンの性能をモニターすることにある。具体的な目的は、副反応を検出し、防御率/有効性をモニターすることである。有害事象と効果のより正確な推定値は、慎重に設計された調査対象者を用いた能動的な調査と第IV相臨床試験によって得ることができる。

資源的制約によって、通常これらの対象は母集団の一部に制限されるが、希少疾病に対するワクチンの場合には、統計学的に有効なデータを得るために、全母集団（被接種者全て）を調査することが必要な場合もあると思われる。

製造販売後臨床試験は試験実施計画書で事前に計画され、第IV相臨床試験と呼ばれる。この第IV相臨床試験は、承認前の臨床試験で使用されたものと同じデザインを使用することもあるが、観察的コホート又は症例対照試験として計画されることもある。第I～III相臨床試験では被験者、接種、評価方法及び臨床検査などを標準化するためのあらゆる試みがなされるが、第IV相臨床試験において同様に実施することは不可能であり、またそのような意図は持たれない。

製造販売後調査及び製造販売後臨床試験は、以下の事項を調査するために実施される：

- ワクチンの最適な使用法（ワクチン接種年齢、他のワクチンとの同時接種、ワクチンの互換性など）
- （高齢者、免疫不全患者、特定疾患のある患者その他）特定の危険グループでの有効性
- 長期の有効性保持と安全性のモニタリング調査

規制当局はワクチンの副反応調査システムが実施されるよう努力しなければならない。（有効性、副反応、品質に関する）調査結果は規制当局及び/又は製造販売業者に報告されなければならない。

製造販売後調査の計画は、目標地域での疾患疫学、インフラストラクチャー及びリソースにおいて適切でなければならない。有効性、安全性、品質上の基本的な判定基準は、製造販売後

調査計画を開始する前に決定しておくことが望ましい。製造販売後調査計画の設計及び／又は計画には以下の事前評価を必要とする：

- ▶ 目標疾患の影響（罹患率、死亡率）
- ▶ 流行の可能性
- ▶ 疾患が、国内又は国際的な管理プログラムの特定目標であるか否か
- ▶ 集められる情報により、公衆衛生面での重要な行動を起こす必要があるかどうか

理想的には、製造販売後調査の計画は、製造販売承認のために特定のワクチンに設定された品質、安全性、有効性の判定基準に基づいて策定される。これらに対する基本的な判定基準は、常に定義されていなければならない。介入試験の各手順は慎重にモニターされ、そのことは試験実施計画書に記述されていなければならない。それにより、許容される判定基準を遵守して実施されることを確実にし、特別な注意が必要である領域を特定し、ワクチンの無効例（ワクチン又は接種方法の無効例）に対して可能性のある原因を突き止めることができるかもしれない。新規ワクチンが臨床使用される初期段階において、又は病原体の新しい抗原変異株が出現して現行製剤の継続的な有効性について疑問が生じる場合において、製造販売後調査の成績が最も重要となることもある。

9.1 安全性評価

製造販売後調査は、極めて稀にしか発生せず、臨床試験においてはほとんど観察されることのない長期又は急性の有害事象を観察する唯一の手段となる可能性がある。特定の状況下では、試験中のワクチン接種後に低頻度で稀に発現する重篤な事象の発現頻度および重要性を確定するために、第IV相臨床試験のような能動的な製造販売後調査が考慮されなければならないこともある。安全性に関して、第IV相臨床試験の目的とするところは、小規模な第II／III相臨床試験では統計的検出力の限界があるために観察される可能性がない、より稀な、又は予期せぬ事象を検出することである。稀な事象はしばしば特異体質によるものである。因果関係を確定することは困難であり、通常は承認前になされることは不可能である。

安全性データの収集のために、調査は能動的又は受動的なプロセスによって行われ、そして、それは接種集団全体又はサブグループに対して実施されるであろう。実際には、これらのプロセスの混合型が使用されることが多い。有害事象自発報告（受動的調査）が最もよく使われている。それは、重篤又は致命的な事象及び通常と異なった臨床的な反応を見つけるのには効果的である。しかし、有害事象の真の発現率は、特にそれらの有害事象に特徴的な徴候がない場合、かなり過小評価される傾向がある。

特定の有害事象に焦点をあてた調査は、通常、症例対照あるいは接種される集団を過去の既存対照と比較して行われる。その接種された集団における問題なる有害事象は、プロスペクティブに抽出・確認した既存の対照データと比較して検討することができる。製造販売後調査の安全性

評価は、利用可能なあらゆる情報源からの情報を含まなければならない。多数の患者コホートにリンクされたデータベースがもしあれば、重篤な有害事象を調査するための有益な情報源になるであろう。製造販売後調査の安全性データ収集は、製造販売承認の条件として予め計画されて組み込まれることもある。

9.2 ワクチンの有効性評価

新規ワクチンの有効性は、無作為化された第Ⅲ相臨床試験等において評価されるが、引き続いて実際の使用条件下において確定されなければならない。ワクチンの有効性は、直接的な予防と間接的な予防（例えば、集団がワクチン接種を受けることによって非接種の人に対しても予防効果がある・集団免疫・）を測定する。

ワクチンの有効性は、以下のような多くの要因によって影響を受ける：

- 部分集団のワクチン接種率
- 集団の免疫状態
- ワクチン製造で使用された株と流行株との相関性、及びその集団においてワクチンの導入後にワクチンに含まれていない株が選択的に流行しているかどうか
- 製造販売後調査が長期間にわたって一貫して行われる場合において、一連の条件下での、長期間での変動も含めた有効性評価を可能とし、そしてそれはワクチンの品質変化の有無も明らかにできる可能性がある。製造販売後調査のプログラムにおける被験者の追跡調査の継続期間は調査実施計画書に記載されなければならない。ある特定集団にワクチン接種プログラムが実施された場合、時間の経過とともに生じる追跡集団での疾病の疫学的変化を識別できるように、製造販売後調査に組み入れられた血清学的な調査を修正する必要があることもある。これは以下の評価を含む可能性がある：
- 報告されたワクチンの無効例の解析と疾患の発生の継続の原因の検討による、ワクチン接種プログラムの影響の評価
- 新規の免疫戦略が必要であるかどうか。
- 介入後に置き換わる疾病（例えば、ワクチン中の血清抗原型に置き換わった他の血清抗原型）に起因して考えられる危害。

9.3 試験デザイン

以下の試験デザインが考えられる。

9.3.1 観察的コホート試験

観察的コホート試験は、無作為化比較試験の実施が倫理的に妥当ではない場合に考慮される試験である。地域社会における予防接種プログラムの効果の評価は、大規模な調査を必要とする。観察的コホート試験では、通常状態下での目標集団のワクチン接種者と未接種者の中で起こって

いる事象、感染源の曝露と罹患に焦点をあてるが、ワクチンの有効性の推定値を提供することもある。

非無作為化の調査においては、選択された収集データを使用する家庭内調査がバイアスを最小にする可能性がある。場合によっては、第Ⅲ相臨床試験からの無作為化を並行して続けることもある。

観察的コホート試験は、対象集団規模に応じた試験対象者登録を必要とするであろう。試験対象者数は、例えばリスクグループに対する介入、地域社会への介入と旅行者用予防接種のような、該当する介入の特徴に依存する。

9.3.2 症例対照試験

症例対照試験は、プロスペクティブな比較試験の実施が容易でない場合に有用と考えられている。症例対照試験は発生率の低い疾患において、又はワクチンの有害事象の調査が特に有用である場合において考慮しなければならない。

ワクチンの有効性に関する適切な情報を作製するためには、対象集団は明確で、かつ代表的でなければならない、そして利用可能ならば、防御に対する血清学的相関性が用いられなければならない。症例対照試験の長所はそれが小規模で可能であり、そして、追跡調査期間が短いことである。

しかし、症例対照試験の主な限界は、無作為化しないこと対照群の選択による選択バイアスや他のバイアスの可能性であり、試験が集団ベースでない場合は特にそうである。できるだけ多くの症例が含まれるようにあらゆる努力しなければならない。試験デザインとその実施におけるあらゆる側面は、試験実施計画書で詳述しなければならない、また適正化しなければならない。

9.3.3 段階的くさびデザイン

過去の調査で、介入が有益であると示唆された時には、段階的なくさびデザインが考慮されなければならない。ある集団に対して介入を差し控えるようなことは、介入の導入に対する公衆衛生的な必要性からはしてはならないことである。全体の目標集団がカバーされるまで、介入は段階ごと、グループ毎に導入される。そのグループは試験における無作為化の単位となる。

9.3.4 限定的流行の介入

限定的流行（又は流行）時は、その目標集団においては感染性病原体に対する各個人の感染可能性は同等であると想定される。介入の効果を調査するために選択される方法論的考察は、限定的流行の規模と実態に基づかなければならない。

- 曝露前コホート調査又は二次罹患率調査は、高い罹患率の感染症で好まれる。
- 症例対照試験は、低発生率の疾病か、又は小規模の、孤立した限定的流行に対して役立つ。
- コミュニティベースのコホート調査は、短期的な評価には不適當である。しかしながら、そ

れらは予防接種プログラムの施行の事後評価、又は特異的な臨床転帰あるいは安全性の疑問点に対する長期の追跡調査に役立つ可能性がある。

予防接種率が高い地域では、限定的流行調査は、ワクチンの有効性を過小評価する。過小評価の程度は、その調査の引き金となった流行の程度、その地域社会における予防接種率、その集団での予防接種後の発症者の率などに関連がある。

9.4 製造販売後調査のモニタリング

製品出荷、定期的査察、報告システム、バッチ回収の管理のために、各国の規制当局によって製造販売後の監視政策が確立されなければならない。それは製造販売承認の取り消し、製造条件変更の承認、新規の効能・効果及び/又は接種方法の評価や承認などにも必要となる。

10. 臨床試験における混合ワクチンについての特別な考察

ここでいう混合ワクチンとは、以下のようなワクチンのことである。

- 1) 種々の株又は血清型の微生物によって発症する1つの感染性疾患複合体に対する防御を目的とするワクチン
- 2) 複数の感染性疾患に対する防御を目的とするワクチン
- 3) 1) と 2) の組み合わせのワクチン

規制当局の承認なしにワクチンを混ぜることを混合ワクチンとは考えない。

安全性及び免疫原性の両方の試験において、混合ワクチン接種群、個々のワクチンの異なる部位への同時接種群及び個々のワクチンの異なる時期の接種群などで比較する必要性を検討することが考えられる。対照となる群を設定しない場合は、十分に理由付けをすべきである。

10.1 効力試験

複数の疾患を予防するために、新規ワクチンが2種類以上の抗原による混合ワクチンとして開発されるならば、臨床的に問題となるワクチン間の干渉作用の危険性は否定されなければならない。

十分に確立された血清学的反応の基準（抗体反応の質など）が利用可能な場合には、血清学的な評価によって実施してもよい。免疫原性の評価に用いられる各測定法についての情報は適切に立証すべきである。最適な測定方法を一貫して用いることが必要である。

混合ワクチンの各抗原についての免疫原性の試験は、個々のワクチンを別々に同時接種した場合の免疫原性との比較によって実施することが望ましい。新規のワクチンの各成分が既に確立された抗原からなり、それらの抗原間に干渉がない根拠がないならば、更に1種類以上の抗原を追加する場合には、混合される元のワクチン成分の免疫原性に影響がないことを示すべきであり、新たに追加した抗原の免疫原性についても示すべきである。

このような試験は、免疫学的な反応パラメーターにおける臨床的な有意差を否定できるよう十

分な検出力を持つようにする必要がある。被験者数の算出は、単味ワクチンの場合と同様な考慮を行うことが望ましい。観察される全ての可能性のある差について、臨床的な重要性を評価すべきである。

それらに失敗した場合、将来の比較対照試験や製造販売後の調査のような代替的なアプローチを要求されることがある。

10.1.1 臨床試験に必要なこと

- ▶ 試験群間に元々存在する反応パラメーターの差を否定するに十分な検出力を持つこと
- ▶ 単味ワクチンと同様に被験者数を考慮すること
- ▶ 観察される差の臨床的な結果のどんな違いも考慮すること

場合によっては、異なる人種や異なる接種スケジュールによるデータの推定を容易にするために臨床的ブリッジング試験が必要になるかもしれない。

新しい混合ワクチンの免疫原性試験は、別々に接種された個々の抗原と新しい製剤との間で予め定義された免疫反応の差を否定するように設計されることが望ましい。混合ワクチン接種後の抗体濃度が、別々の時期の接種や違う部位に同時接種した場合と比べて低かった場合、これらの試験結果が臨床的に問題ないことを示す必要がある。個々の成分に対して単独の接種からの接種量や接種スケジュールを変更する場合には、正当な理由付けをするべきである。

複数の株若しくは血清型からなる混合ワクチンにおける臨床効果の主要エンドポイントは、ワクチンに含まれる種々の株若しくは血清型に起因する疾患の予防、若しくはこのような疾患の臨床経過の緩和であることが望ましい。

試験は、目標地域の公衆衛生に重要なこととして認識される流行株や血清型に対する有意な層別解析にも十分な検出力を持っていることが望ましい。限られた株や血清型から他の株や血清型の有効性を外挿する可能性は実証されるべきである。

また、細胞性免疫が主要である場合でも、血清学的な反応のモニタリングは、可能であれば干渉の可能性の検討として使用できる。

防御効果に対して明確なサロゲートがない場合、実施可能ならばプロスペクティブな防御効果の比較臨床試験を実施することを検討する。そのような試験の実施が困難な場合、例えば二次的罹患率試験のような、代わりの方法を検討してもよい。更に、混合ワクチンの成分として、十分に比較された臨床効果試験の適切で詳細な文献的報告が利用できる成分であるならば含んでいるなら、これらの試験を混合ワクチン製剤のサポートとして利用してもよい。また、免疫原性試験で種々のワクチン接種スケジュールが免疫反応の同等性を示すために使用された場合、接種スケジュールを検討するために参考とすることが可能である。

10.2 混合ワクチンの安全性解析

混合ワクチンの安全性評価のためには、無作為化され、対照を用いた試験からできるだけ多くの情報を得るべきである。該当する場合、適用できるならば対照は同じ抗原成分で既に販売されているワクチンであることが望ましい。

幼児と子供を対象とするワクチンに対しては、発熱率を検討することは適切と考えられる。ワクチン接種が原因となる有害事象の発現率の適切な比較と正確な測定には盲検化が望ましい。試験の盲検化が実行できない場合には、偏りを最小限にする方法は説明されるべきである。

成分の混合によって投与量が多くなり、その安全性のために減量する場合には新しい組み合わせの効力と安全性の両方の実証が行う必要がある。

10.3 ワクチンの同時接種

他のワクチンとの同時接種を目的とする単味ワクチンは、他のワクチンによるいかなる臨床的に問題となる干渉も否定されることが望ましい。同時接種後の免疫学的干渉と安全性に対する相互作用は、可能性が考えられる場合には、混合接種を除外した別々の部位に個別の成分を同時接種する群や異なる時期に接種する群など比較する必要性を検討する。