

200940010A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山西 弘一

平成22(2010)年3月

目 次

総括・分担研究報告書

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

山西 弘一 1

1 ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成について 2

1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案について 2

2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案について 3

3) アジュバントに関するガイドライン案について 6

2 ワクチンに関するアジュバントガイドライン案作成のための米国

におけるアジュバントに対する考え方について

(米国 FDA 訪問調査結果報告) 6

【資 料】

・ 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案 13

・ 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案 21

【参考資料】

・ 「ワクチンに関する臨床及び非臨床試験に関するガイドライン案について」

第 29 回「新薬審査に関する最近の動向について」研修会における講演資料 34

・ ワクチン、アジュバント特別セミナー

(平成 21 年 3 月 5 日 医薬基盤研究所開催) 59

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

ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究

研究代表者： 山西 弘一 独立行政法人医薬基盤研究所 理事長兼研究所長

【研究要旨】

近年、新興・再興感染症の脅威が大きな問題となっており、総合科学技術会議において新興・再興感染症を克服するための研究、すなわち、ワクチン等開発に資する科学技術基盤強化等が提言されている。厚生労働省の「ワクチン産業ビジョン」においても、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、品質・有効性・安全性の確認に関し開発時に利用されるガイドラインの作成等、ワクチンの特性を踏まえた円滑なシステムの構築の重要性が提言されているところである。そこで、本研究では、これらの提言を踏まえ、日米欧におけるワクチンの承認審査等に関する事例を調査し、その根拠となった臨床・非臨床試験の内容や審査内容、更には市販後対策の状況等を基にして、関係学会やワクチン研究開発関係者の協力を得つつ、国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所等と連携し、一般の医薬品とは異なるワクチンの特性を踏まえた、ワクチンの承認審査等に有用な非臨床及び臨床評価ガイドラインの作成を行う。一昨年度の米国におけるワクチンの承認審査等に関する事例の調査、昨年度の欧州におけるこれらの調査をすると共に、今年度は米国におけるワクチンアジュバントに対する考え方について調査し、これらの調査内容を基に、非臨床評価ガイドライン案、臨床評価ガイドライン案及びアジュバントに関するガイドライン案について検討し、このたび非臨床及び臨床試験(評価)ガイドライン案を作成したので報告する。

研究分担者

神谷 齊	独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長
倉田 毅	富山県衛生研究所所長
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長
伊藤 澄信	独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長
石井 健	大阪大学微生物病研究所准教授
川上 浩司	京都大学大学院医学研究科教授
駒瀬 勝啓	国立感染症研究所ウイルス第3部第2室長
浜口 功	国立感染症研究所血液・安全性研究部長
宮崎 義継	国立感染症研究所生物活性物質部長

1 ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成について

米国及び欧州におけるワクチンの承認審査状況を参考に、本邦におけるワクチンの承認審査の実状を踏まえ、非臨床評価ガイドライン、臨床評価ガイドライン及びアジュバントに関するガイドラインについて調査検討し、一般の医薬品とは異なるワクチンの特性を踏まえた、ワクチンの承認審査等に有用な非臨床試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案を作成した。

ワクチンの非臨床試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案については、一旦、本研究班でまとめたものを、9月に厚生労働省から本ガイドライン案に対するパブリックコメントの募集を行い、それを踏まえ再検討をおこなったうえで、別添のとおり作成した。

パブリックコメントでは、非臨床試験ガイドライン案及び臨床試験ガイドライン案に対して、それぞれのべ100件以上の意見が寄せられました。これらの意見に対しまして、本研究班では、再度、詳細に検討し、修正の必要なものは修正を行い、Q&A に対応すべきものは、別途、Q&A を作成することなどとして本ガイドライン案を作成した。なお、本ガイドライン案の名称については、本ガイドライン案の適用範囲が感染症予防ワクチンであることを明確にするため「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン（案）」及び「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン（案）」に改めた。

本ガイドライン案の概要は次のとおりである。

1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案（以下「本非臨床GL」という。）について

本非臨床GLについては、はじめに、一般的な考え方、安全性試験、薬力学試験、特別な留意事項の5つの大見出しから構成している。本非臨床GLの実施する主な目的は、①ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること、②毒性の標的となる懸念のある臓器を特定すること、③発現し

た毒性が可逆的なものであるかを検討すること、④臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと、⑤薬力学的効果を発揮することを評価することである。

適用範囲は、感染因子または毒素あるいはそれらにより生成された物質に対し、特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原を含有するワクチン医薬品である。

本非臨床GLは、感染症の発症予防を目的とするワクチン（新規の微生物、抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン及び新規アジュバントを含むワクチン）の開発について適用されるが、発現プラスミド及びウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。

安全性試験について、ワクチンはその多様性及び種特異性ゆえにヒトでの反応を予測可能とする適切な動物モデルが常に利用できるとは限らないので、科学的根拠に基づき、非臨床試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを個別に考える必要がある。

ワクチンの非臨床試験において、適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種の選択を行うべきである。理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使うべきであるが、少なくとも、ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて安全性を評価する。

被験物質は、剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものを用いる。

反復投与毒性試験は、通常1種の動物を用いて実施する。投与計画や動物の抗体産生等が誘導される免疫反応を考慮し、原則、臨床試験の接種回数を超える回数の投与を行う。また、投与期間、投与回数は初回免疫時を想定して設定する。用量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ用量を目安とするが、使用する動物種に

よっては、投与量を適宜設定する必要がある。

生殖発生毒性試験においては、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する評価、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価については、臨床での適応及び接種対象者によりその必要性が判断される。通常1種の動物を用いて試験を実施し、投与間隔及び投与頻度は臨床試験の投与計画を考慮して決定する。

通常、安全性薬理についての評価は必要であるが、安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小または省略することができる。なお、生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には安全性薬理試験を実施する。

通常、薬物動態試験は必要とされないが、新規のアジュバント又は添加物などが含まれる場合は、その新規物質について薬物動態試験が必要になることがある。

免疫原性を検討する試験には関連性が高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗体クラス及びサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出等の評価が含まれる。ヒトでの感染・疾病を反映する実験動物モデルが存在する場合には、ワクチン対象とする病原微生物による感染（発症）の防御を評価項目とすることが望まれる。

新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に反復投与による局所反応及び過敏反応等に留意する。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより毒性反応に差を生じる可能性があるため、抗原の新規性の有無に係わらず、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要である。また、既存のアジュバントと既存の抗原の組み合わせ

による新たな毒性が懸念される場合にも、局所反応等の毒性評価が必要である。

ワクチンにアジュバント以外の添加剤が含まれる場合は、添加剤自体の安全性の評価に加え、ワクチンの主成分との干渉により免疫原性、安全性に及ぼす影響について評価可能な試験系を設定する。

新規混合ワクチンについては、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用（干渉、抑制等）が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強または減弱が生じる可能性について検討することが望ましい。

2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案（以下「本臨床GL」という。）について

本臨床GLについては、はじめに、被験者の保護、臨床開発に関して考慮すべき点、臨床試験に関して考慮すべき点、統計的留意点の5つの大見出しから構成している。

本臨床GLは主に感染症の発症予防を目的とするワクチン開発に適用されるが、発現プラスミドやウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。「治療用ワクチン」すなわち抗腫瘍ワクチン（癌ワクチン）、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤、抗イデオタイプ抗体ワクチン（免疫原として使用するモノクローナル抗体を含む）等には適用されない。

感染症の発症予防を目的とするワクチンは、感染症病原体に対する特異的な免疫を誘導する次のような抗原物質からなる。①免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的不活化された微生物（日本脳炎ワクチン等）、②ヒトに対する病原性微生物と抗原的に類似した微生物で、それ自身はヒトに対してほとんど病原性を持たない微生物（痘瘡ワクチン、BCGワクチン、麻疹ワクチン等）、③微生物から抽出された抗原、あるいは微生物が産生するトキシンを不活化したトキソイド（百日咳ワクチン、ジフテリアトキ

ソイド、破傷風トキソイド、インフルエンザH Aワクチン等)、④組換えDNA技術によって産生された抗原(B型肝炎ワクチン等)あるいはこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原も含まれる。

本臨床GLは、ワクチンと開発される医薬品について、有効性及び安全性を検討するために実施される臨床試験の計画、実施、評価方法などについて、ワクチンにおける特殊性も考慮し、現時点における標準的方法を概説したものである。

被験者の保護は、治験であれば薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」に、製造販売後の臨床試験あるいは調査であれば「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP)」の遵守により保証される。

臨床開発における第I相試験は、一般に小規模試験であり、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的としてデザインされる。第II相試験以降に用いる接種量や接種方法はこれらの情報に基づいて検討される。弱毒生ワクチンの安全性の評価には、被験者からのワクチン株の排出、被験者に接触した者への感染の可能性も考慮した適切な施設で実施されなければならない。

第II相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第III相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュールを明確にすることを目的とする。また、第II相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価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べき因子としては、①ワクチンの接種量、②ワクチンの接種間隔、③ワクチンの接種回数、④ワクチン接種経路などがある。免疫期間、追加免疫の必要性そして免疫反応の定量的側面についても調査することが望ましい。また、これらの十分な情報を得るためには複数の試験が必要なこともある。

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実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。第III相試験の臨床的有効性を確認する試験においては、発症予防効果をエンドポイントとすることが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験が望ましい。一方、疾患の発生頻度が非常に低い場合などは、発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することが困難であることも多い。このような場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価などの代替指標(サロゲートマーカー)を評価するような試験デザインが適切な場合もある。第III相試験においては、リスク・ベネフィットを厳密に検証し、その有用性を示すことが重要である。

製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の目的は、実際の使用条件で、対象集団における有効性又は安全性を検討することにある。第III相試験では感染症の発生頻度が低い等の理由で発症予防効果を明確に確認することが困難であった場合の有効性やまれな有害事象を検討するために重要となる場合もある。例えば、次のような事項を検討するために実施される。①特定のリスクグループ(高齢者、免疫不全患者、特定疾患のある患者等)での有効性、安全性の検討、②ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討、③安全性のモニタリング調査、④感染症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等の検討。

海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験とは、本邦において発症予防等の効果を検証することが困難なワクチンであって、海外で得られた安全性、有効性等に関するデータを利用することを目的として実施される臨床試験をいう。当該試験実施の妥当性については、十分に説明する必要がある。また利用する海外臨床試験の状況と国内の状況の類似点、相違点を

明確にし、その影響について十分考慮した上で、評価項目、評価方法等設定する必要がある。

国際共同治験では、国内治験とは異なり、様々な地域及び民族における臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。国際共同治験に先立って行われる健康成人を対象とした第Ⅰ相試験については、海外で既に実施された第Ⅰ相試験の結果や類薬での状況等から、日本人における安全性に関するリスクが外国人におけるリスクとの間で大きな差異がないか否かを慎重に検討して、その必要性が判断される。

本臨床GLにおける混合ワクチンとは、複数の感染症に対する抗原を含むワクチン（麻疹・風疹混合ワクチン等）をいう。混合ワクチンの臨床試験は、含有されるそれぞれの抗原の有効性、ならびに混合ワクチンとしての安全性を評価するために実施する。混合ワクチンではワクチンを構成する物質同士による干渉、抑制、相互反応、相乗反応等が起こる可能性があるため、臨床試験における安全性及び有効性の評価は、混合ワクチン接種群と個々のワクチンの異なる部位への同時接種群、あるいは個々のワクチンの異なる時期の接種群で比較することも可能な限り検討する。

小児を対象としたワクチンの開発においては、定期接種の対象者を被験者としなければならない場合がある。ワクチン同時接種時の免疫学的干渉と安全性に係る相互作用が懸念される場合、適切な対照群を設定し比較検討する。定期接種ワクチンとの同時接種が想定されるワクチンを開発する場合には、当該ワクチンを接種しない群を設けるなど、定期接種ワクチンの有効性（免疫原性）・安全性に当該ワクチンが及ぼす影響等、相互に及ぼす影響が明確となるよう検討する必要がある。乳児への初回免疫に対しては、接種を繰り返した時に移行抗体による免疫干渉がおきる可能性なども留意すべきである。

臨床的な発症予防効果によりワクチンの有効

性を評価する場合、発症者の定義が重要である。また発症者の定義を妥当とする根拠を示す必要がある。

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。発症予防効果を臨床的に評価項目として用いた試験は、自然発症的な感染が一定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域で行わなければならない。一方、発症予防効果とワクチンによって誘導される抗体（価）やその他の特定の生物学的マーカー等との間に関連性が確立されている場合、これらを代替の主要評価項目とすることができる。代替指標を用いる場合には、その妥当性を科学的に考察しなければならない。免疫原性のデータは原則として全相の試験において評価する。

ワクチンの発症予防効果は、ワクチン非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表される。ワクチンの臨床的有效性は、原則として直接的な発症予防効果によって検討する。理想的には、新規ワクチンの発症予防効果の評価は、製造販売承認の申請前に終了すべきであるが、製造販売承認前に実施不可能な状況が存在する場合には、個別に検討する必要がある。

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の変化等では評価できないような状況もあるが、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。

ワクチンの有効性を評価する試験では、感染症の発生率、臨床的エンドポイント、発症予防に相関する免疫反応などに基づいて、適切に評価できる被験者数を設定すべきである。

製造販売承認申請前の臨床開発における安全性の評価は、開発計画全体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、製造販売された場合の使用に則して行う。非臨床試験で検出された安全性に関する問

題点があれば、臨床試験においては特に注意を払うべきである。安全性評価は、臨床試験においてワクチンを接種された全登録被験者に対して行い、安全性の調査は、ワクチンの接種時から始める。安全性のデータは毎回のワクチン接種後に収集する。ワクチンの予測される局所反応・全身反応の多くは接種後数日以内に発現する。予測できない有害事象の収集も重要である。有害事象を収集する期間は、不活化ワクチンの場合はワクチン接種から2週間、生ワクチンの場合はワクチン接種から4週間が目安となるが、ワクチンの特性等に応じ、それ以上の適切な期間を設定することが必要な場合もある。

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病又はその徴候をいい、因果関係を問わない。因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱う。

重篤な有害事象については、詳細な報告書が作成されるべきである。また十分にモニタリングをすることが必要である。

3) アジュバントに関するガイドライン案について

EMEA (EU) は、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究の成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。一方、米国ではアジュバントに関するガイドラインは現在存在しない。しかしながら、最近のアジュバントの免疫学的作用機序解明の急激な進展を背景に、米国においてもFDA内にワクチンアジュバントに関するガイドライン作成のためのワーキンググループが設置され、ガイドライン作成に向けた具体的な対応策が講じられてきている。

H20年11月20日の班会議においてアジュバントガイドラインの作成について検討を行った。平成21年3月5日に医薬基盤研究所において米国FDAの感染症及びガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントガイドラインの作成状況など

意見交換を行った。その際、FDAのアジュバントガイドラインワーキンググループと連絡を取りつつ協調してアジュバントガイドラインの作成に取り組むこととなった。そして、平成21年度に日本は米国FDAに訪問し、アジュバントガイドライン作成に関する作成状況などの情報交換及び議論を重ねることとした。今回、米国FDAを訪問し、米国FDAのアジュバントに対する考え方についての調査結果については、下記2のとおりであった。

これらの状況を踏まえ、アジュバントに関するガイドライン案については、次年度も引き続き検討していくこととしている。

2 ワクチンに関するアジュバントガイドライン作成のための米国におけるアジュバントに対する考え方について

1. 訪問調査の概要

1.1 背景

EMEA (EU) は、ワクチン開発を推進するためにアジュバントに関する自然免疫学研究の成果を踏まえたガイドラインを2005年に公表した。一方、米国ではアジュバントに関するガイドラインは2008年12月現在存在しない。しかしながら、最近のアジュバントの免疫学的作用機序解明の急激な進展を背景に、米国においてもFDA内にワクチンアジュバントに関するガイドライン作成のためのワーキンググループが設置され、2008年12月2日～3日には、FDAとNIAIDが合同で国内の有力な研究者、開発、審査関連の関係者を集めワークショップを開催するなど、ガイドライン作成に向けた具体的な対応策が講じられてきている。

平成20年11月20日の班会議においてアジュバントガイドラインの作成について検討がなされ、アジュバントの定義、科学的知見の進歩、治験申請における審査などに関して一般化して

ガイドラインを作成する上で問題点が指摘された。12月25日の時点で EMEA のガイドラインを踏まえ、米国 FDA の状況を調査した後、最近のアジュバント開発状況や免疫学での基礎研究成果を組み込む形でアジュバントガイドラインを作成する方向で調整を開始した。

平成21年3月5日に医薬基盤研において米国 FDA の感染症、およびガンワクチンの審査官を迎え、アジュバントの審査の方針や FDA 版アジュバントガイドラインの作成状況などを議論する機会（参考資料：ワクチン、アジュバント特別セミナー）を得た。その際の議論の要点は

- 1) アジュバントの審査はアジュバントのみでは行われず、必ずワクチン製剤との最終製剤が審査対象となる。
- 2) アジュバントの安全性の審査はその局所、全身における生体反応の作用機序の科学的根拠に基づくべきである。
- 3) アジュバントを含むワクチン審査の国際協調の参考資料として EMEA に加え WHO のガイドラインも「認識」されている。
- 4) 子供に投与する感染症ワクチンとガンワクチンではその基準（値）はまったく異なるものの、「ベネフィット／リスク比」を最大限引き上げる努力を惜しまないという基本方針は変わらない。

その他、FDA - NIAID 合同シンポジウムの内容も議論され、立ち上げられたばかりの FDA 側のアジュバントガイドライン WG と連絡を取りつつ協調してガイドライン作成に取り組むことで合意した。日本側が FDA に訪問、もしくは FDA 側にもう一度来日していただくかのどちらかを平成21年度中に行えるのが望ましいとの合意を得た。ただし、各国に特殊事情がそれぞれ存在することも考えられるため、独自の考え方を織り込むこともありうることを確認した。したがってガイドライン作成のスケジュール変更

が必要と考えられた。

1.2 訪問の目的

海外で新規ワクチンの開発が進む中、本邦では海外既承認ワクチンの導入を含め、新規ワクチンの開発及び承認がなかなか進まない状況にある。いわゆるワクチン・ラグを解消する体制整備の一環として、ワクチン開発に係るガイドラインを作成することは重要である。しかしながら、アジュバントに関しては EMEA からガイドラインが2005年に出ているものの FDA ではその作成に慎重であることも知られている。1 昨年の米国、昨年の欧州の調査に続き、アジュバントのガイドラインの情勢を調査するために米国 FDA への訪問を行った。

日程及び訪問先

訪問調査日程

平成21年11月15日～11月18日

（機中泊を除き3泊）

訪問メンバー

- ・山西 弘一（医薬基盤研究所・所長）
- ・倉田 毅（富山県衛生研究所・所長）
- ・石井 健（大阪大学・微生物病研究所・准教授）
- ・石田 香恵（医薬品医療機器総合機構・生物系審査第二部・専門員）

< OVRR との会議 >

日 時：2009年11月16日（月）

場 所：Woodmont Office Center
(Rockville, MD)

出席者：CBER：Dr. H. Golding, Dr. M. Gruber,
Dr. L. Sutkowski, Dr. D. Hursh,
Dr. B. Golding, 8 other reviewers
and scientists in CBER,
and Dr. Fukuda

研究班：山西、倉田、石井、石田

● 挨拶（山西）

日本のワクチンガイドラインの作成手順

研究班の構成メンバー、研究班と厚生労働省・機構の関係などについて説明

- FDA 側からの挨拶、自己紹介
- 日本側のプレゼンテーション（石井）
- 議論の概要
 - ・ FDA、CBER もアジュバントの申請数が今後増えると予想しており、内部での注目度、重要性が増してきている。
 - ・ FDA では現時点では General なアジュバントガイドラインを作る予定はないが、FDA 内部にワクチンアジュバント（感染症用、がんワクチン用を含む）のワーキンググループが設置され、近くその存在が公表される予定である。そのなかでアジュバントのみのマスターファイルの存在、その利用方法や、個別のアジュバントについて検討すべき事項や問題点などについて議論している。また、昨年12月に公開のワークショップも行い、現在盛んな免疫の研究結果を踏まえた意見交換を行っている。
 - ・ ワクチンの対象となる疾患やパンデミックなどの状況によりアジュバント自体のリスク・ベネフィットは異なるため、アジュバントについて General なガイドラインを作ることは難しいかもしれない。
 - ・ 同じ効能効果を持つアジュバント有り又は無しの2種類のワクチンが申請された場合、アジュバント有りで副作用が強かったとしても、副作用だけで承認の可否を決めるわけではない。有効性なども含めて総合的にリスク・ベネフィットで判断する。
 - ・ ワクチンの作用機序について、メカニズムが明らかになるほうが望ましく、研究は推奨されるが、個別のワクチンによっ

てその情報の重要性は異なる。必ずしもメカニズムの解明が必要とはいえない。また、不純物やその他免疫系を刺激するような物質が複数混在していて、何がどう作用しているかを調べることは難しいかもしれない。ただし、FDA は審査に当たってはメカニズムの有無にかかわらず保守的な方向で行うというコンセンサスが存在する。

- ・ 例えばサーバリックスと同じアジュバントを同量含む別のワクチンが申請される場合、新しい抗原（HPV のサブタイプの違いなど）とアジュバントの組み合わせであれば、そのコンビネーションで使用した際のデータが必要となる。既存の組み合わせで、少しだけ抗原が変更される場合（インフルエンザワクチンの株変更など）には外挿可能となることも考えられる。

<OCTGT との会議>

日 時：2009年11月16日（月）

場 所：CBER, Bldg 29A, NIH campus
(Bethesda, MD)

出席者：CBER：Dr. R. Puri, (Dr. D. Hursh,
Dr. R. Hussain)

研究班：山西、倉田、石井、石田

● 議論の概要

- ・ OCTGT としてはがんワクチンのアジュバントの審査を行うが、同様のアジュバントを扱う OVRP の担当者と連携して審査を行う。
- ・ アジュバントの CMC のマスターファイルを申請させることにより、アジュバント開発を行う会社の情報をワクチン申請者に開示することなく審査側が確認できるシステムを用いている。
- ・ がんワクチンにおけるアジュバントのり

スク・ベネフィットの比は感染症ワクチンとは非常に異なることも審査には影響する。

<CDER,DTPとの会議>

また、17日午前にCDER,DTPとの会議も行い、アジュバント担当の Dr. D. Verthelyi と議論し

たが、内容的にはほとんどがんワクチンと同様でマスターファイルの使用により、より詳細な情報を共有できることが重要である点、アジュバントを単独で用いる点、投与ルートの違いなどによる新たな検査項目の追加がありうる点などが審査のうえでは重要であるとの意見を得た。

【資料】

感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン案

目 次

1. はじめに	14
1.1 背景	
1.2 目的	
1.3 適用範囲	
2. 一般的な考え方	15
3. 安全性試験	15
3.1 試験デザイン	
3.2 動物種 / モデルの選択	
3.3 被験物質	
3.4 投与経路	
3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項	
3.5.1 急性毒性試験	
3.5.2 反復投与毒性試験	
3.5.3 生殖発生毒性試験	
3.5.4 遺伝毒性試験	
3.5.5 がん原性試験	
3.5.6 局所刺激性試験	
3.5.7 安全性薬理試験	
3.5.8 トキシコキネティクス	
4. 薬力学試験	17
4.1 免疫原性の評価	
4.2 感染防御能の評価	
5. 特別な留意事項	18
5.1 アジュバント	
5.2 添加剤（アジュバントを除く）	
5.3 混合ワクチン	
用語解説	18

1. はじめに

1.1 背景

バイオテクノロジーと免疫学の進歩により、新規ワクチンの開発が広範囲に行われるとともに既承認ワクチンに対する改良も検討されている。しかしながら、ワクチンはその多様性及び種特異性のため、安全性及び薬力学に対する一定の評価基準が存在するわけではない。そのため、新規ワクチンの安全性・薬力学的作用を明らかにするためには、現時点の科学的水準に基づき、非臨床評価の種類と内容を決定する必要がある。

ワクチンの非臨床試験は、ヒト接種後の有効性及び安全性を外挿するための手法であり、開発中のワクチンが非臨床から臨床へ移行するために重要である。

1.2 目的

ワクチンの非臨床試験は、製品の特性（安全性及び免疫原性の評価を含む）を明らかにすることを目的として実施される。本ガイドラインは、ワクチンの非臨床試験の実施における計画立案のための一般的な原則を提供し、その原則に従うことにより、ワクチンの開発に必要な非臨床試験の質の向上を目指すものである。

非臨床試験を実施する主な目的は、

- 1) ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
- 2) 毒性の標的となる懸念のある臓器を特定すること
- 3) 発現した毒性が可逆的なものであるかを検討すること
- 4) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- 5) 薬力学的効果を発揮することを評価すること

である。

1.3 適用範囲

ワクチンは、感染因子または毒素あるいはそれらにより生成された物質に対し、特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原を含有する医薬品である。抗原には、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、免疫原性を保持したまま無毒化あるいは弱毒化された微生物、有機体から抽出/分泌された抗原、あるいは組換えDNA技術等により製造された抗原が含まれる。また、それら抗原は、その免疫原性を増強するために、凝集化、重合化、または担体と結合させることがある。これらほとんどのワクチンは、感染予防及び発症予防のために開発されているが、場合によっては、感染症治療に対するワクチンとして適用されることがある。それ以外の「治療用ワクチン」すなわち、抗腫瘍ワクチン（がんワクチン）、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤、抗イディオタイプ抗体ワクチン（免疫原として使用するモノクローナル抗体を含む）等には適用されない。

本ガイドラインは、感染症の発症予防を目的とするワクチン（新規の微生物、抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン及び新規アジュバントを含むワクチン）の開発について適用されるが、発現プラスミドやウイ

ルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。また、各製剤の特殊性により必要な試験を考慮する必要がある。

2. 一般的な考え方

非臨床試験はワクチンの安全性及び薬力学に関する特徴を明らかにする目的で行われる。ワクチンにはワクチン固有の全身毒性、対象疾患のワクチン接種による発症、過剰な局所反応の誘発、自己免疫または目的としない感作などの有害な免疫反応、及び場合によっては催奇形性/生殖発生毒性に加え、不純物と混入物質の毒性及び製剤中に存在する成分の相互作用による安全上の懸念が存在する。そのため、新規ワクチンについては、非臨床試験を実施すべきである。また、新規アジュバント及び新規添加剤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評価が必要である。しかしながら、既存抗原による新規混合ワクチンの場合、あるいは、臨床的に広く使用されているワクチンと組成及び薬理学的に同等などの科学的に正当な理由がある場合には、1.3の項で示した他の新規ワクチンと同じ非臨床試験は必ずしも必要としない。

新規ワクチンの定量、純度測定等を行うために実施される物理化学的試験検査項目及び、動物に対する薬効を検証する生物学的試験項目(薬力学試験)は、試験の目的に合致した感度と特異性が期待される試験法を採用する。特に薬力学試験として動物を用いた試験を採用する場合は、試験の目的に合致した適切な動物種を選択する必要がある。

3. 安全性試験

3.1 試験デザイン

ワクチンは、その多様性及び種特異性ゆえに、ヒトでの反応を予測可能とする適切な動物モデルが常に利用できるとは限らない。そのため、科学的根拠に基づき、非臨床試験の必要性、試験の種類、動物種を選択、試験デザインを個別に考える必要がある。

非臨床試験を実施する際には、薬事法に基づく「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (Good Laboratory Practice : GLP)」に適合して実施されることが求められる。しかし、完全にGLP適合で実施できない状況も想定される。このような場合は、GLPに適合していない部分を明確にし、安全性評価に対する影響について説明する必要がある。

動物を用いた非臨床試験をデザインする際に考慮すべき事項は、適切な動物種/系統、投与計画及び投与方法、並びに評価項目(例えば、一般状態観察、生化学的検査、剖検、病理組織検査等)の実施時期である。臨床投与方法を考慮して、投与量、投与間隔、投与回数、投与期間、投与経路及び観察期間を決定する必要がある。

3.2 動物種/モデルの選択

ワクチンの非臨床試験において、適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種を選択を行うべきである。

理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用すべきであるが、少なくとも、ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて安全性を評価する。

通常、毒性試験は1種類の適切な動物種で実施する。必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はないが、選択した動物種の適切性を説明する必要がある。

3.3 被験物質

ワクチンの非臨床試験で用いる被験物質は、剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものを用いる。非臨床試験に使用する製剤のロットは、臨床試験での使用を意図した製剤を適切に代表するものとし、可能な限り臨床試験に使用するものと同じロットで非臨床試験を行う。同じロットでの投与が不可能な場合は、少なくとも物性データ、組成に関して臨床試験に使用する製剤と同等でなければならない。また、安定性についても可能な限り同等であることを確認する必要がある。

ワクチンは製造条件の違い、あるいは保存状態により容易に変化し易い性質を持つと予想されるので、その安定性評価は重要である。

3.4 投与経路

投与経路は臨床試験で使用する経路に準じる。臨床試験と異なる投与経路、投与方法で実施する場合は、その妥当性を示す必要がある。

3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項

3.5.1 急性毒性試験

通常、急性毒性の評価は必要である。反復投与毒性試験の初回投与や、用量設定試験等で評価可能な場合がある。

3.5.2 反復投与毒性試験

通常1種の動物を用いて実施する。投与計画や、動物の抗体産生等が誘導される免疫反応を考慮し、原則、臨床試験の接種回数を超える回数の投与を行う。また、投与期間、投与回数は、初回免疫時を想定して設定する。用量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ用量を目安とするが、使用する動物種によっては、投与量を適宜設定する必要がある。すなわち、げっ歯類において、ヒトと同じ用量の投与が物理的に困難な場合は、体重換算による用量 (mg/kg または mL/kg) を基準にして、ヒトの体重換算用量を超える投与量を選択することが必要である。また、非げっ歯類において、臨床試験での1回投与量と同じ用量では適切な安全域が確保できないと考えられる場合は、臨床試験での1回投与量の数倍の投与量を選択することが可能である。より高用量の投与が技術的に困難である場合は、当該動物種における最大投与可能量を投与する。実施した用量で毒性所見が認められた場合は、低用量での検討を考慮する必要がある。一般状態観察では、投与局所の状態及び過敏反応などにも留意する必要がある。病理検査では、必要に応じて免疫器官や投与部位所属リンパ節への影響にも留意する必要がある。また、毒性変化が認められた場合には、その回復性を検

討する。なお、遅発性の副作用が懸念される場合には、製剤の特性を考慮して、必要に応じて観察期間を検討する。

3.5.3 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する評価、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価については、臨床での適応及び接種対象者によりその必要性が判断される。通常1種の動物を用いて試験を実施し、投与間隔及び投与頻度は臨床試験の投与計画を考慮して決定する。

3.5.4 遺伝毒性試験

通常、ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない。

3.5.5 がん原性試験

通常、ワクチンでは投与回数が限定されているためがん原性試験を必要としない。

3.5.6 局所刺激性試験

本試験は単独の試験として実施するか、あるいは反復投与毒性試験の一部として評価することも可能である。

3.5.7 安全性薬理試験

通常、安全性薬理についての評価は必要である。安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小または省略することができる。なお、生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には安全性薬理試験を実施する。

3.5.8 トキシコキネティクス

通常、ワクチンでは全身曝露量の評価を必要としない。

4. 薬力学試験

ワクチン開発では、通常、薬物動態試験は必要とされない。ただし、新規のアジュバント又は添加物等が含まれる場合は、その新規物質について薬物動態試験が必要になることがある。

4.1 免疫原性の評価

ワクチンの免疫原性を検討する試験には関連性が高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗

体クラスおよびサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出等の評価が含まれる。

4.2 感染防御能の評価

ヒトでの感染・疾病を反映する実験動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原微生物による感染（発症）の防御を評価項目とすることが望まれる。

5. 特別な留意事項

5.1 アジュバント

新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に、反復投与による局所反応及び過敏反応等に留意する。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより毒性反応に差を生じる可能性があるため、抗原の新規性の有無に係わらず、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要である。また、既存のアジュバントと既存の抗原の組み合わせによる新たな毒性が懸念される場合にも、局所反応等の毒性評価が必要である。

5.2 添加剤（アジュバントを除く）

ワクチンにアジュバント以外の添加剤（安定剤、溶解補助剤、防腐剤、pH調整剤など）が含まれる場合は、添加剤自体の安全性の評価に加え、ワクチンの主成分との干渉により免疫原性、安全性に及ぼす影響について評価可能な試験系を設定する。既に市販されているワクチン製剤に含まれる添加剤単独の安全性評価で評価可能な部分については、再度実施する必要はないが、その場合であってもワクチン製剤としての安全性は評価すべきである。

5.3 混合ワクチン

新規混合ワクチンについては、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用（干渉、抑制等）が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強または減弱が生じる可能性について検討することが望ましい。

【用語解説】

アジュバント

ワクチンと混合して投与することにより、目的とする免疫応答を増強する物質。

ロット

一定の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造されたものの一群をいう。

薬力学試験

個体に対する薬物の薬理的又は臨床的効果についての試験で、ワクチン開発においては抗原の免疫学的効果の試験。

免疫原性

ワクチンによる体液性免疫及び／又は細胞性免疫及び／又は免疫記憶の誘導能
混合ワクチン
複数の感染症に対する抗原を含むワクチン。

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン案

目 次

1. はじめに	22
2. 被験者の保護	22
3. 臨床開発に関して考慮すべき点	23
3.1. 臨床開発における相	
3.1.1. 第Ⅰ相試験	
3.1.2. 第Ⅱ相試験	
3.1.3. 第Ⅲ相試験	
3.1.4. 製造販売後の調査及び試験	
3.2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験	
3.3. 国際共同治験	
3.4. 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察	
3.4.1. 混合ワクチンの有効性	
3.4.2. 混合ワクチンの安全性	
3.5. 小児を対象としたワクチンの開発と同時接種に関する考察	
3.6. 接種方法についての検討	
3.7. ワクチン接種スケジュールに関する考察	
4. 臨床試験に関して考慮すべき点	27
4.1. 発症者の定義	
4.2. 比較対照群に関する考察	
4.3. 有効性の評価	
4.3.1. 発症予防効果の臨床試験に関する考察	
4.3.2. 発症予防と免疫学的相関に関する考察	
4.3.3. 予防可能な期間及び追加免疫の考察	
4.3.4. 試験の規模に関する考察	
4.4. 安全性の評価	
4.4.1. 有害事象と予測される局所反応・全身反応	
4.4.2. 重篤な有害事象 (Serious Adverse Event: : SAE)	
5. 統計的留意点	30
用語解説	31