

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、動物種の選択、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	48
2. 被験者の保護	48
3. 臨床開発に関して考慮すべき点	49
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	53
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	56
用語解説	57

1. はじめに

ワクチンは、特定の抗原を標的として免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品である。多くは感染症の発症予防を目的とするが、抗腫瘍ワクチン（癌ワクチン）など、感染症以外の「治療用ワクチン」もある。本ガイドライン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、感染性病原体に対する特異的な免疫を誘導する以下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、化学的又は物理的に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、或いは適切な免疫原性を残したまま弱毒化された微生物（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 HA 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。

ワクチンは、免疫を賦活化して薬効を発揮すること、主に健康な人に感染症の予防を目的として接種されるために一般の医薬品と比較して安全性のリスクに対する許容度が低い等、他の医薬品と異なっている点もある。ワクチンの臨床試験においても一般的な事項は ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)ガイドライン等が参考となるが、前述のワクチンの持つ特殊性により、臨床開発において特別に考慮しなければならない事項がある。本ガイドラインは、ワクチンとして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。

2. 被験者の保護

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（Good Clinical Practice：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（Good Post-marketing Study Practice：GPSP）」に従って行わなければならない。ヘルシンキ宣言の原則である「人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」は GCP、GPSP の遵守により保証される。いかなる臨床試験も開始前に治験審査委員会または倫理審査委員会による審査を受け、承認を得なければならない。また、臨床試験には、適切なインフォームドコンセントのない被験者を含んではならない。被験者となるべき者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難なときは、代諾者（被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者を

いう。) から文書でインフォームドコンセントを得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。乳幼児、小児、妊婦そして高齢者での臨床試験では、倫理的配慮に特別の注意を払うべきである。

3. 臨床開発に関して考慮すべき点

3. 1 臨床開発における相

3. 1. 1 第 I 相試験

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。

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はある。薬力学試験は、当該ワクチンに対する免疫応答の特性を評価する免疫原性試験が該当する。

通常、第 I 相試験は、健康成人を対象にし、被験者の安全性を確保し適切な臨床検査が可能な施設で、注意深く監視しながら実施するべきである。また、有害事象とワクチンとの関連を把握するには第 I 相試験においても比較対照試験が望ましい。最適な安全性評価を行うために、可能ならば他のワクチンや治療薬の同時使用は避けるべきである。ワクチンの安全性、有効性に関する基本的なデータベースを構築するために被験者の臨床検査を実施するべきである。

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、ワクチン株の遺伝的安定性、強毒株への変異の可能性なども検討項目に含むべきである。ワクチン株の排出による被験者以外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。

3. 1. 2 第 II 相試験

第 II 相試験は、免疫原性並びに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等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るべき因子としては、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。

新規抗原の場合は接種用量およびスケジュールの設定は重要な検討項目であり、接種対象集団での用量反応データを得るべきである。海外で確立された用法・用量がある場合、それを参考に本邦での臨床試験を実施することは可能であるが、本邦における至適用法・用量は慎重に検討する必要がある。発症予防効果と関連する免疫反応が明らかにされていない場合には、抗原量を増加させても免疫反応の明らかな増大がみられない抗原レベルを把握することは重要である。

弱毒生ワクチンについては、ワクチン接種後4週またはそれ以上の継続した慎重な観察が推奨される。第Ⅰ相試験でワクチン株の排出、被験者以外への感染、ワクチン株の遺伝的変異の可能性などが確認されているのであれば、それらから追跡期間を考察する必要がある。

ワクチン抗原に対する免疫反応の解析も、第Ⅱ相試験における重要な項目であり、注意深く評価すべきである。特に発症予防と、免疫反応との相関が明確になっていないワクチンについては、可能なかぎり免疫学的特性を詳細に調査すべきである。

すでに製造販売承認を得て、十分な使用実績があるワクチン同士の混合ワクチン等の開発では、第Ⅰ相試験で用法・用量に関する適切な情報が得られた場合は、第Ⅱ相試験は必要ではない場合もある。

3.1.3 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は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。代替指標の測定には、再現性が実証された標準的な検査手法であることが求められる。

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。

3.1.4 製造販売後の調査及び試験

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、以下の事項を検討するために実施される。

- ◆ 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
- ◆ ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討
- ◆ 安全性のモニタリング調査
- ◆ 感染性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

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

本邦で新たなワクチン開発を行う場合、それが海外で実績のあるワクチンでも接種対象予定者を対象とした臨床試験を実施する必要がある。海外で実施された大規模臨床試験等の利用を否定するもの

ではないが、例えば免疫原性のみから有効性を説明することは困難な場合も多く、その場合は本邦においても、原則、発症予防効果又は適切な代替指標により、有効性を示すための臨床試験を実施することが必要である。ここに述べる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、評価方法等を設定する必要がある。例えば免疫原性を指標とした試験を実施する場合、接種スケジュールや、同時接種ワクチン、当該疾患の流行状況等、免疫原性の評価に影響を及ぼし得る要因について予め十分検討しておく必要がある。実施方法については、下記の相違点に留意して検討すべきである。(外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因(ICH E5)を参照。ただし、ワクチンでは、通常、薬物動態の評価を行わないことから、ICH E5に記載されているブリッジングの概念とは必ずしも一致しない。)

- 1) 臨床的な発症予防を指標とする際、ワクチンの有効性、安全性等における日本人と海外臨床試験を実施した民族との間の民族的要因による違い。
- 2) 海外で実施された試験と日本で実施される試験の接種スケジュール、接種量、接種回数、接種間隔、接種経路、あるいは同時に接種するワクチンによる違い
- 3) 対象とする疾患の流行状況、株又は血清型分布の違い。

なお、発症予防効果との相関が十分に説明できる指標を用いることが可能であれば当該指標を用い海外臨床試験を利用可能となる場合がある。その際、測定法に起因する相違を最小にするため、異なる試験群から得られた指標は再現性が確立されている同一の測定法により測定されるべきである。

3.3 国際共同治験

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いて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。したがって、ICH E5 ガイドラインで述べられている事項を検討することは、国際共同治験を計画する場合にも有用である。外国臨床データの利用の考え方は、海外での開発が先行している場合のみならず、国際共同治験のように同時期に実施する場合にも適用可能である。また、「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成19年9月28日薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)も併せて参照されたい。

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。その際には、ワクチンの第I相試験は急性期の局所性・全身性の有害事象及び短期間の免疫原性しか評価されないことに留意すべきである。このため、海外で既に実施された第I相試験において、日本人と外国人におけるリスクの差異に特段の懸念がないと判断される場合であっても、その後の試験で安全性を慎重に検討することが必要となる。

3.4 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察

本ガイドライン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（DTaP 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。

なお、海外で販売されている混合ワクチン製剤がある場合、その開発過程における臨床試験成績を参考に本邦における用法・用量の設定を検討することは可能である。

3.4.1 混合ワクチンの有効性

混合ワクチンの各抗原についての有効性は、原則として個々のワクチンを接種した場合の有効性と比較する。有効性の指標に既に確立された発症予防に相関する免疫反応（代替指標）が利用できる場合には、代替指標による評価も可能であるが、代替指標の正当性、妥当性を説明する必要がある。また、その測定には、すで実証されている最適な測定方法を一貫して用いることが重要である。細胞性免疫が主要評価項目である場合でも、免疫反応の詳細な観察、解析は抗原間の干渉の可能性を検討するデータとして使用できる場合もある。

混合ワクチン接種後のいずれかの抗原に対する抗体価が、個々のワクチンを別々の時期に接種した場合や違う部位に同時接種した場合と比べて低かった場合、混合ワクチンの使用が臨床的な発症予防効果に問題ないとする理由、ならびに根拠となるデータを示す必要がある。新規のワクチンの各成分が既に承認された抗原からなり、またそれらの抗原間に干渉がないことが証明されているならば、更に1種類以上の他の抗原を追加する場合には、抗原を加える事で混合される前の各ワクチン成分の免疫原性に影響がないこと、ならびに新たに追加した抗原の有効性に影響がないことを証明する必要がある。既存のワクチンから新規の混合ワクチンに切り替わることによって接種量や接種スケジュールが変更される場合には、正当な理由付けをするべきである。

3.4.2 混合ワクチンの安全性

混合ワクチンの安全性の評価は、原則として無作為化比較対照試験で実施すべきである。その際の対照群は、存在するならば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。安全性評価のため、原則、試験は盲検化して実施すべきである。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を用いるべきである。

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

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。

3.6 接種方法についての検討

国内では一般にワクチンは皮下接種が用いられているが、海外では不活化ワクチンは筋肉内接種、生ワクチンは皮下接種が用いられている。製剤の特徴によって皮下接種、筋肉内接種、経口接種、経鼻接種、皮内接種などを用いることができる。原則として、承認申請する接種方法の妥当性については、国内臨床試験を実施して説明する必要がある。

3.7 ワクチン接種スケジュールに関する考察

多くのワクチンでは、基礎免疫効果を誘導するために初回免疫として一連の複数回の接種が必要な場合や、効果を長期間持続させるために追加接種が必要な場合がある。従って適切な接種スケジュールを設定するために、接種回数や接種時期と発症予防効果、免疫原性、あるいは安全性に関するデータをとる必要がある。また、可能ならば免疫記憶とブースター効果も検討すべきである。初回免疫によって免疫記憶を賦与されたか否かの検討については、例えば、初回免疫後、少なくとも6～18ヵ月の期間において追加免疫を行って有効性、免疫原性、安全性を検討する等の方法が考えられる。

4. 臨床試験に関して考慮すべき点

4.1 発症者の定義

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。同様に発症者の探索及び発症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する場合には、それらの基準が正しいとする理由及び評価が必要である。実験室内診断（抗体検出、抗原検出等）、臨床検査等に基づく診断は、発症者の臨床的定義を裏付けるために可能な限り行う必要がある。

4.2 比較対照群に関する考察

臨床試験においては有害事象の頻度などを検討する上にも比較対照群を設定することが望ましい。一般にプラセボ対照群は試験する抗原を含まない比較群を指す。既存の標準ワクチンがある場合には当該ワクチンとの比較試験を考慮する。混合ワクチンおよび多価ワクチンにおいて、既存の標準ワクチンが利用できない場合、新たに加えた抗原以外の全ての抗原を含む既承認のワクチンとの比較試験を考慮する。

4.3 有効性の評価

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評価項目として用いた試験は、自然発生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。

また、複数の株、もしくは血清型からなる多価ワクチンの場合、臨床効果の主要評価項目は、ワクチンに含まれる種々の株もしくは血清型に起因する感染症発症の予防、あるいは症状の緩和であることが望ましい。臨床試験は、対象地域において流行している株や血清型ごとの解析に関しても一定の評価ができるように計画することが望ましい。

4.3.1 発症予防効果の臨床試験に関する考察

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（用語解説、ワクチンの発症予防効果参照）。ワクチンの臨床的有効性は、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。しかし、以下のように、製造販売承認前に実施不可能な状況が存在する場合がある。これらの場合は、個別に検討する必要がある。

- 1) 妥当な試験期間を設けても、その期間中に予防できる可能性のある感染症が発生しない場合（天然痘など）や、発生しても発生率が非常に低い場合（ブルセラ病、Q熱など）、発症予防効果の推定は実際上、不可能である。また、感染症が予測不可能で一時的に大流行する傾向があり、そのためワクチンの発症予防効果を評価できない場合（一部のウイルス性出血熱など）。
- 2) 発症予防効果検討試験の実施が不可能であって、発症予防との免疫学的相関もみられない場合。この場合には、発症予防効果がすでに証明されている類似ワクチン（無細胞百日咳ワクチンなど）の過去の試験で認められた免疫応答と比較することにより、当該ワクチンの発症予防効果の可能性を評価することも、ときに妥当であると考えられる。
- 3) 発症予防効果検討試験の実施が不可能であって、発症予防との免疫学的相関が確立されておらず、過去の試験で比較のための免疫学的データも示されていない場合（炭疽病など）。

4.3.2 発症予防と免疫学的相関に関する考察

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。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。既存のいくつかのワクチンにおいては、発症予防と相関するワクチンに誘導される免疫反応が同定されており、これらの免疫反応を用いてワクチンの有効性を検証することは一般に認められている。しかし、既存のワクチンでも、発症予防と科学的に相関性が認められた免疫反応が同定されていないものや新規の抗原を用いたワクチンでは、有効性を検証する臨床試験中に、可能な限り発症予防に相関する免疫反応の特定を試みるべきである。そのため、発症予防と相関する免疫反応を確認できるような臨床試験をデザインすべきである。しかし、感染症によってはワクチンの発症予防と相関する免疫反応を検証することが困難な場合もある。その場合には承認取得後に、使用されたワクチンの発症予防に有効な免疫学

的反応を検証し、それらに基づいて短期および長期の予防またはそのいずれかについて少なくとも推定の相関関係を明らかにしていくべきである。

また、動物感染モデルが確立されている場合には、感染実験を通してヒトにおける発症予防と相関する免疫反応を推定することも有用である。トランスジェニック動物等の、感染性病原体に感受性を持ち、病原性発現の機序がヒトと類似の感染動物モデルの確立にも努力すべきである。

これら発症予防と相関を持つ免疫反応は、感染因子あるいはトキシン等に対する中和作用あるいは不活化作用等をもつ機能的抗体価(中和抗体価等)で表されることが一般であるが、機能的抗体価と、ELISA法(酵素免疫測定法)やHI法(赤血球凝集抑制試験)等の抗体測定法により表される抗体価との間に明確な相関がある場合には、これらでの代用は可能である。抗体価は逆累積度数分布や幾何平均抗体価などで評価される。

細胞性免疫応答を誘発することが予測される特定の抗原において、細胞性免疫応答が抗原に対する全体的な免疫応答の重要な反応または不可欠な反応であると予測される場合には、発症予防と細胞性免疫応答についてその相関性を検討できる様な臨床試験デザインが奨められる。

4.3.3 予防可能な期間及び追加免疫の考察

承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫の検証的臨床試験を実施するのは困難なことがある。一般にワクチンの臨床的に有効な期間を検討する目的で臨床試験を延長することは不可能な場合が多い。長期の発症予防や追加免疫の必要性の検討に対して製造販売後の調査等も考慮すべきである。

新規抗原のワクチンにおいては、抗体価の経時変化と発症予防効果の関連性、抗体の種類、免疫記憶の誘導等に関する情報が、ワクチン効果の持続期間や追加免疫する時期の妥当性を検討する上で重要である。

4.3.4 試験の規模に関する考察

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(存在する場合)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。発症予防効果をエンドポイントとする有効性試験は、通常多数の被験者数が必要となる。

4.4 安全性の評価

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、ワクチン接種時から始める。安全性データは、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。有害事象の収集にあたっては、日誌に記録された有害事象を電話

連絡により確認するか、あるいは被接種者が次の接種のために受診した際に日誌を回収するなどの方法が考えられる。場合によっては、設定した期間を越えて発現する有害事象も収集できるようにすることが必要となる。最終接種後の追跡調査期間を設定している場合、申請者はその設定根拠を示す必要がある。

抗原的に類似の実対照薬（同一の感染症の予防に用いられるワクチン）との比較データの収集も考慮すべきである。その際、発生する有害事象を十分に検討し、製剤の特性による違いを探索する。さらに、他のワクチンや薬剤との臨床的に問題となる相互作用、年齢や疫学的な特性などの安全性に影響を与える因子について検討する。

4.4.1 有害事象と予測される局所反応・全身反応

有害事象は、治験薬（製造販売後調査等において既承認の製剤）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。ワクチンは医薬品を接種し、発症予防のための免疫を惹起するという医薬品の特性上、期待される免疫原性と同時に接種部位の腫脹、発赤、疼痛などの望ましくない局所反応や発熱、リンパ節腫脹などの全身反応を惹起することが多く、これらの副作用は副反応と呼称されてきた。予測される局所反応、全身反応の項目については、生ワクチン、不活化ワクチンなどワクチンの特性によって異なるため、臨床開発の早い時期に特定し、程度を規定すべきである。

4.4.2 重篤な有害事象 (Serious Adverse Event: : SAE)

重篤な有害事象 (SAE) とは、有害事象のうち、死亡、死亡につながるおそれのある症例、治療のために病院または診療所への入院若しくは入院期間の延長が必要とされる症例、障害、障害につながるおそれのある症例、これらに準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病または異常、またはその他の重大な医学的事象をいう。

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全ての SAE については、詳細な報告書が作成されるべきである。ワクチン接種後の観察期間終了後に SAE 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。ワクチン接種後の SAE の中には、稀に発現するために治験中には見出されないものもあるため、ワクチンのリスク・ベネフィット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、必要に応じて製造販売後臨床試験が実施されることもある。

5. 統計的留意点

臨床試験における全般的な統計的留意点については、「臨床試験のための統計的原則」(H10.11.30 医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)を参照されたい。

【用語解説】

アジュバント

免疫応答を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質。

幾何平均抗体価 (geometric mean titer : G.M.T)

被験者数 n に対して、全員の力価 (X_1, X_2, \dots, X_n) の積の n 乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価 ($\sqrt[n]{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$)。

初回免疫

事前に設定した期間内 (通常、接種間隔は 6 カ月以内) に行われる 1 回目の一連のワクチン接種。免疫記憶を誘導する効果をプライミング効果という。一度基礎免疫を受け、免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫記憶細胞は消失せず、1 回の追加接種 (ブースター) で短時間に効果的な免疫誘導が期待できる。

HI 法 (赤血球凝集抑制試験)

インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、日本脳炎ウイルスなどのウイルスは、赤血球と結合するタンパク質 (HA: ヘマアグルチニン) を持っている。この性質を利用して抗体が測定されている。これらのウイルスに感染した人は、ウイルスヘマアグルチニンに対する抗体 (HI 抗体) を持っている。抗体測定の方法は、先ずウイルス抗原と血清を反応させた後、混合液に動物血球を加えると、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原は赤血球と反応し、赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

中和抗体

ウイルスの感染力または毒素の活性を中和する抗体。ウイルス感染症においては感染防御に直接働いている。抗体測定の方法は、ウイルスと血清を反応させ、その後、ウイルスと血清の混合液を培養細胞に感染させ、反応せずに (中和されずに) 残っているウイルスの増殖で判定する。ウイルス増殖を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

追加免疫

長期の発症予防を誘導するために、初回免疫後に一定の間隔をあけて (通常、6-18 カ月) 行うワクチン接種。

発症予防

病原性微生物の感染による病気の発症を防ぐこと、広くは重症化の防止、症状の軽減化の意味も含む。しばしば感染予防という表現が同義的に用いられることがあるが、厳密な意味で病原性微生物の感染の有無を判断するのは不可能なためここでは用いない。

ブースター効果（追加免疫効果）

基礎免疫を受けている者が、一定以上の期間をおいて1回の追加接種を受けた（ブーストされた）際に、抗体価の上昇が得られること。

免疫原性

体液性（特異抗体）及び／又は細胞性免疫及び／又は免疫記憶を誘導するワクチンの能力

免疫記憶

特定の病原体への初回応答から作られるもので、同じ特定の病原体への2回目の遭遇に対して、早期に免疫応答し、しかも強い免疫応答を示す（二次免疫応答）。

ワクチンの発症予防効果

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、直接的な防御（即ち、抽出したワクチン接種群中でのワクチン接種による防御）で評価される。ワクチンの発症予防効果（Vaccine (protective) Efficacy (VE)）は、一般に以下の式で評価される。

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

I_u = ワクチン非接種群における発症率

I_v = ワクチン接種群における発症率

RR = 相対危険度 = リスク比（ケースコントロール研究（症例対照研究）或いは他の研究で、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）

（出典：WHO ワクチンの臨床評価に関するガイドライン）

【参 考 资 料】

生物製剤評価研究センター

2006 会計年度年次報告書
公衆衛生を促進する
革新技術

米国保健社会福祉省
食品医薬品局
生物製剤評価研究センター