

れたヒトによるチャレンジ試験で得られたコレラワクチンの効能データは、コレラ流行地域に旅行し、コレラにかかるリスクが高い人たちにとって効能があることを十分に実証できるものであるかどうかを考察するために、FDAはワクチンならびに関連する生物学的製剤の諮問委員会会議を開催した。1998年に同委員会は、ヒトによるチャレンジ試験は、試験がGCPの規定に基づいて適切かつ十分に管理されて実施される場合に限り、コレラワクチンの効能を十分に実証できるものであることに合意した（参考文献13を参照）。効能を実証するためにチャレンジ試験を使用することと、適切な安全性データを要求することは相反しないことに注目すべきである。ヒトによるチャレンジ試験を行なう場合、特に考慮すべきことはあるため、スポンサーはプルーフ・オブ・コンセプトまたはワクチン効能のいずれかを実証するためにヒトによるチャレンジ試験を実施する場合、それを開始する前にCBERと開発計画について話し合うことが望ましい。

C. 小児用ワクチンの開発

ワクチン開発は一般に成人から子供に至るまで段階的に行なわれる。しかし、世界の多くの疾患（マラリアなど）の場合、成人は既に免疫を持っているため、小児の死亡率または罹患率は成人より高い。したがって、幼児もしくは子供用のワクチン開発を開始することが適切であり必要である。米国で小児を対象とした試験を実施する場合、研究開発が21 CFRパート50、サブパートDに適合するものであることを、制度化された審査委員会によって確実としなければならない。小児対象研究平等法（PREA）²では、小児用の医薬品開発について規定している。PREAではスポンサーがFDAから権利放棄あるいは据置きを得ていない限り、FFD&C法の第505条またはPHS法の第351条に基づいて提出された全ての申請に小児を対象とした評価を含むことを要求している。疾患の経過や医薬品の効果が成人患者と小児患者で十分に類似している場合、FDAは、免疫反応試験など小児被験者で得られた他の情報で通常は補足した上で、適切かつ十分に管理された成人での試験に基づいて小児への効果を推定することができるとの結論を下す（FFD&C法の第505B(a)(2)(B)条）。スポンサーは小児での使用を裏付けるために安全性に関する適切な情報も提出しなければならない。

脚注2：2007年食品医薬品局改正法のタイトルIVで再認可（公法110-85）。

V. よくある質問

1. 米国特有のものではない感染症から防御するためのワクチンについて米国の承認許可を得るためには、規制上どのような手続きが必要であるのか？

米国特有のものではない感染症あるいは米国に存在しない感染症から防御するためのワクチンに関する規制上の手続きは、米国民に見られる疾患から防御するためのワクチンの場合と同じである。従来の承認の他に、さらに2種類の承認手続きを使用することができる。その1つは、重篤な疾患や生命にかかわる疾患の治療用で、既存の治療より有意な治療的利点を患者に提供する生物学的製剤の場合に、生存または不可逆的病態以外のサロゲートエンドポイントまたはクリニカルエンドポイントを使用することにより与えられる迅速承認である（21 CFRパート601、サブパートE）。市販後試験の実施が要求される場合、生物学的製剤の臨床的利点を検証するための市販後試験を実施することを条件として承認が与えられる。もう1つは、ヒトでの効能試験が倫理的ではないか実行不可能である場合に、動物実験から得られる効能の証拠に基づいて与えられる承認である（21 CFRパート601、サブパートH）。この場合、承認を受けた後、スポンサーはその生物学的製剤の臨床的利点を検証して説明し、かかる試験が実行可能で倫理的である状況で表示どおりに使用される場合の安全性を評価するために、フィールド試験など市販後試験を実施しなければならない。こうした市販後試験は緊急事態が発生して初めて実行可能となる（21 CFR 601.91(b)(1)）。

2. 世界的感染症を防御するワクチンを開発するために、スポンサーはCBERとの相互連絡をどのように開始するのか？

ワクチン開発に関心がある全てのスポンサーに対して、新薬治験申請前のミーティングなどにより、開発の初期段階でCBERとの相互連絡を開始することをCBERは奨励する（参考文献9）。この件についてはワクチン・関連製剤申請部（電話：301-827-3070）に電話すること。

3. CBERは米国特有のものではない世界的感染症または米国で報告されたことのない世界的感染症から防御するためのワクチンを許可するのか？

許可する。CBERは米国特有のものではない疾患または米国には存在しない疾患のためのワクチンを許可してきた。腸チフスワクチン、日本脳炎ワクチン、H5N1インフルエンザウィルスワクチンなどこうしたワクチンは、それらの疾患の流行地域に居住または旅行する人々のための効能を含んでいる。

4. 主に他国で使用されることを目的としたワクチンの許可申請のための要求事項は、米国内で使用されるワクチンの許可申請の要求事項と同じであるのか？

同じである。CBERからワクチンの許可を受けるためには、1) そのワクチンが安全で純粋で効能があること（安全で効果的）、2) そのワクチンを製造する工場が現行の医薬品適正製造規準（GMP）に適合していることを実証しなければならない。ワクチンの安全性と有効

性を実証するために必要な証拠のレベルは、そのワクチンの適応症とされる疾患が米国特有のものであるかどうかに関係なく、同じである。

5. 米国では確認されていない世界的感染症から防御するためのワクチンの臨床試験のサロゲートエンドポイントをCBERは容認するのか？

容認する。サロゲートエンドポイントが臨床的利点を妥当に予測できる可能性がある場合、CBERはそのワクチンが重篤な疾患または生命にかかわる疾患用であり、既存の治療より有意な治療的利点を患者に提供するものである場合に限り、許可を得るための臨床試験でサロゲートエンドポイントを使用することを認める。CBERは、そのワクチンの臨床的利点を検証するための市販後試験実施を要求事項として、迅速承認規制（21 CFRパート601、サブパートE）に基づいてBLAを承認する。

6. 米国の許可にはどのような意味があるのか？

米国が許可することは、そのワクチンが安全で効果があるとFDAが判断したということの世界の医学界ならびに規制コミュニティに示すことになる。FDAによるこの所見は他の国の国家規制当局がそのワクチンを評価する際に助けとなるものである。

7. 新薬治験承認申請（IND）の提出は、世界的感染症から防御するためのワクチンを開発するスポンサーにとってどのような助けとなるのか？

FDAは、製造、品質試験、検定バリデーション、非臨床試験および臨床試験計画に関する問題点、統計学的解析計画、エンドポイント、その他ワクチン開発の重要な局面に関する情報を提供できるようなINDを提出することを奨励する。IND手続きを経ることにより、スポンサーは世界の保健を推進するために不可欠な医薬品についての重要な科学的アドバイスや規制的なアドバイスを得ることができる。

8. INDを提出する場合のユーザー手数料は要求されるのか？

要求されない。ミーティングやCBERからスポンサーへのフィードバックなどIND提出前、IND提出、IND関連の活動に対するユーザー手数料は発生しない。

9. ワクチンの許可取得資格を裏付けるための試験は米国民を対象として実施されることをCBERは要求するのか？

そうした要求はしない。CBERは、ワクチンが表示で提案されているとおりに使用される場合、安全で効果的であるかどうかを判断するために米国外で実施された試験を評価する。この評価の一環としてCBERは疾患の疫学、試験対象母集団、環境条件、医療条件などの要因を考慮する。ワクチンの許可取得資格を裏付けるための試験が米国外で実施される場合、CBERは、免疫原性および／または安全性を米国民と関連づけるために米国内での小規模な

調査を要求することがある。

10. BLAに承認資格があるかどうかを裏付けるために、海外での全ての試験がINDに基づいて実施されることをCBERは要求するのか？

FDAは21 CFR 312.120に基づき、海外での臨床試験がINDに基づいて実施されなくても、独立した倫理委員会による審査と承認を受けることを含め、GCPに従って実施されるなど特定の条件を満たしている場合に限り、十分に計画され十分に実施された臨床試験であれば、INDを裏付けるものとして、あるいは市販許可申請を裏付けるものとして認める。

11. スポンサーが米国内でその生物学的製剤を市販する意図がない場合でも、BLAを提出するスポンサーは申請のためのユーザー手数料を支払わなければならないのか？

支払わなければならない。スポンサーは許可を受けた製剤を米国内で販売する意図があるかどうかに関係なく、ユーザー手数料を支払わなければならない。但し、スポンサーは小規模企業体である、あるいはその製品が希少疾病用薬の指定を受けているなど特定の基準を満たしている場合、ユーザー手数料を免除してもらうことができる。ユーザー手数料や免除に関する詳細情報については<http://www/fda/gov/cder/about/smallbiz/pdufa.htm>を参照のこと。

12. 米国では確認されていない世界的感染症から防御するためのワクチンは、希少疾病用薬の指定を受ける資格があるのか？

資格がある。スポンサーは、そのワクチンが希少疾病または希少症状から防御するために使用するものである場合、「希少疾病用薬」の指定申請をすることができる。希少疾病用薬の指定は米国内におけるその疾病の罹患率を基に行なわれ、その指定を受けた場合、スポンサーは希少疾病または希少症状用のワクチンを開発することと引き換えに米国政府から特定の恩典を受けることができる。例えば、希少疾病用薬の指定を受けたワクチンのBLAについては、そのワクチン申請に希少疾病または希少症状用以外の効能を含まない限り、FDAのユーザー手数料が免除される。希少疾病用薬の指定を受けると、希少疾病用薬法に基づいてスポンサーや申請者は税還付または市販のためのインセンティブを受けることもできる。さらに、希少疾患または希少症状から防御するためのワクチンのスポンサーは希少疾病用薬開発室の補助金計画によりワクチンの臨床試験のための補助金を申請することができる。希少疾病用薬の指定を受けることは、この補助金計画による支援を考慮してもらうための要求事項ではない。希少疾病用薬に指定されたワクチンは他のワクチンと同様に安全性と効能についての評価を実施しなければならないことに注意すること。詳細情報についてはFDAの希少疾病薬開発室（電話：301-827-3666）に電話で問い合わせるか、

<http://www.fda.gov/orphan/index.htm>を閲覧のこと。

VI. 参考文献

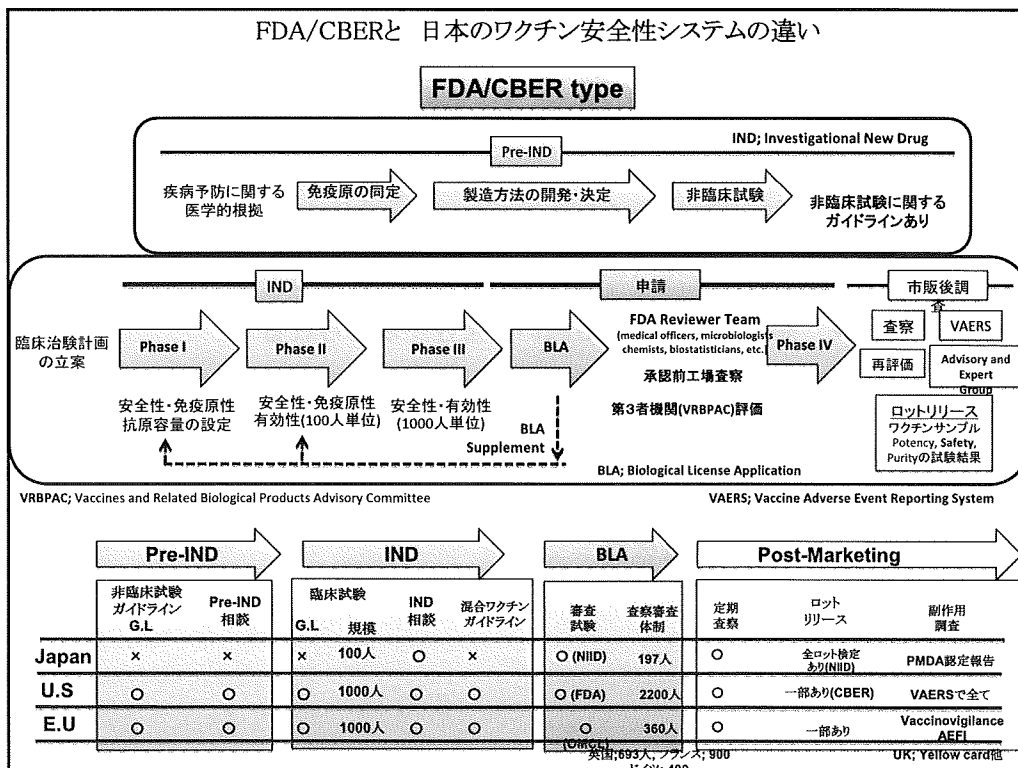
1. 日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）；E8：臨床試験のために一般に考慮すべき事項、1997年12月。
2. ICH；E9：臨床試験のための統計学的原則、1998年9月。
3. ICH；E10：臨床試験の場合の対照グループの選択ならびに関連する問題点、2001年5月
4. 世界保健機関（WHO）。ワクチンの非臨床的評価に関するWHOガイドライン。付属書1. WHO技術レポートシリーズ。2005;927:31-63。
www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/en/
5. 業界向けガイダンス：感染症を適応症とする予防ならびに治療ワクチンの発生毒性試験で考慮すべき事項、2006年2月 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/reprotox.htm>)。
6. 業界向けガイダンス：ワクチンまたは関連製剤に関する化学作用、製造、管理情報ならびに立証説明情報の内容とフォーマット
(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmccvacc.htm>)。
7. 業界向けガイダンス：ヒト用医薬品および生物学的製剤の有効性の臨床的証拠提示、1998年5月 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clineff.htm>)。
8. 最終規則、新薬および生物学的製剤：効能試験が倫理的でないか実行不可能である場合に新薬の有効性を実証するために必要な証拠、67 FR 37988、2002年5月31日。
9. 業界向けガイダンス：PDUFA製剤のスポンサーならびに申請者との正式ミーティング、2000年2月 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/mtpdufa.htm>)。
10. 最終規則、ヒト被験者の保護：新薬治験申請に基づいて実施されない海外での臨床試験、73 FR 22800、2008年4月28日 (<http://www.fda.gov/cber/rules/forclinstud.htm>)。
11. ICH；E6：臨床試験に関する基準（GCP）：統合的ガイドライン、1997年5月9日。
12. ICH;E5：海外での臨床データを容認する場合の民族的要因、1998年6月10日。
13. ワクチンおよび関連する生物学的製剤諮問委員会会議、1998年5月26日～27日
(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/as/98/transcpt/3422t2a.pdf>)

第29回新薬審査に関する最近の動向について

ワクチンの非臨床安全性試験ガイドライン

浜口 功
山口一成

国立感染症研究所



【ワクチンの安全性評価のガイドラインの必要性】

「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が重要である。



日米欧におけるワクチンの承認審査等に関する事例、その根拠となった臨床・非臨床試験の内容や審査内容、さらには市販後対策の状況等を調査した。



関係学会、ワクチン研究開発関係者の協力、国立感染症研究所及び国立医薬品食品研究所等と連携し、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評価ガイドラインの作成を行った。

【ワクチンの安全性評価の特殊性】

- ・ 感染症予防を目的として健康な人に投与される
- ・ 乳幼児を含む幅広い年齢層に対して投与される
 - ⇒ 他の医薬品よりも高い安全性が求められる
- ・ 対象となる感染症、抗原の種類、製剤の特殊性などにより評価方法の統一が困難
 - ⇒ 通常の医薬品と同じガイドラインによる画一的な安全性評価は困難

ワクチンの非臨床試験ガイドライン(案)

「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」研究班において素案作成



ワクチン承認審査勉強会における検討



パブリックコメント (2009. 9.1~9.30)



ガイドライン作成

1. 緒言

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 *in vitro* 及び *in vivo* における特性（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図ることを目指すものである。

非臨床評価の主な目的は、

- 1) ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
- 2) 毒性の標的となる恐れ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技術により産生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、感染予防及び曝露後発症予防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。

本ガイドラインは、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、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、非臨床安全性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安全性試験は必ずしも必要としない。

新規ワクチンの定量、純度測定など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。

【海外のガイドライン等の比較－1】

<比較検討したガイドライン等>

- ① NOTE FOR GUIDANCE ON PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL TESTING OF VACCINES (EMA, 1997)
- ② WHO GUIDELINES ON NONCLINICAL EVALUATION OF VACCINES (2005)

項目	①:EMAガイドライン	②:WHOガイドライン
適用範囲	・いわゆる従来型のワクチン (抗イデオタイプワクチン、DNAワクチンなどは適用外)	・いわゆる従来型のワクチン ・キメラ微生物、ベクターワクチンなど (非感染症用の治療ワクチン、抗イデオタイプワクチンは適用外)

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、非臨床安全性試験の必要性、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。

非臨床安全性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に関する基準に関する省令（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、生化学的検査、一般所見、剖検、病理組織検査など）の実施時期である。臨床投与方法を考慮して、投与量、投与頻度、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

ワクチンの非臨床安全性試験において、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。

一般的に、臨床試験を開始するためには、毒性試験は1種類の適切な動物種で実施し、その妥当性を説明する必要があるが、ヒト以外の霊長類による試験は必ずしも必要とは限らない。動物は通常雌雄両性を用い、一方を省略する場合には、その妥当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、安定性、処方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。

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やす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。

【海外のガイドライン等の比較－1】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
被験物質	(特記すべき記述なし)	・臨床試験用の製剤と同等のもの
動物種 (主に一般毒性)	・通常1種/少なくとも1種 ・製剤毎に適切な動物種を選択	・通常1種の妥当な動物種 ・ワクチン抗原に免疫反応を生じる動物 ・ワクチンにより誘導される防御メカニズムが十分に理解されていない場合には2種以上の動物が必要なこともある
投与用量・頻度・経路 (主に一般毒性)	・ヒトの臨床用量に対して適切な安全マージンを与える用量(単回投与毒性の場合) ・臨床適用と同じ投与経路	・誘導される免疫反応を最大にする用量 ・投与回数はヒトの臨床投与回数以上 ・連日ではなく間歇投与 ・臨床適用と同じ投与経路

3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項

3.5.1 単回投与毒性試験

通常、単回投与毒性試験は必要である。反復投与毒性試験の初回投与や、用量設定試験など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反応など誘導される免疫反応を考慮し、臨床試験の投与回数を超える回数の投与を行う。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近傍の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。

【海外のガイドライン等の比較－2】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
単回投与毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも1種の動物 ・ヒトの臨床用量に対して適切な安全域を与える用量 ・毒性がみられた場合は用量反応を検討 	(単回・反復の区別なく記載) <ul style="list-style-type: none"> ・反復投与毒性試験の初回投与後に単回投与毒性の評価も可 ・可能であれば臨床試験での最高用量(絶対値)で評価する(不可能な場合には、複数部位への分割投与、体重換算でヒト用量を超える量、免疫応答を誘導する量など)
反復投与毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・通常1種の動物 ・臨床適用を反映した投与経路・方法 ・投与頻度の設定には動物とヒトの反応時間の差を考慮 ・通常の検査項目に加え、免疫機能、過敏反応、抗原成分と組織との交差反応などについても考慮 ・ワクチンに対する抗体測定を考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ・投与間隔はヒトでの投与間隔より短くすることができる(抗体反応の状況に基づいて設定) ・用量反応の評価は必要ない ・毒性の回復、遅延毒性評価の回復群 ・通常の検査項目に加え、免疫器官への影響、投与局所などを検討 ・ワクチンに対する免疫反応を評価

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、あるいは単回/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

ワクチンが生理機能(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。

【海外のガイドライン等の比較－3】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖能の評価は通常不要 ・小児用ワクチンでは胚・胎児、周産期毒性の評価は不要 ・妊娠可能な女性あるいは妊婦に適用されるワクチンでは胚・胎児、周産期毒性の評価が必要 ・妊娠中の危険性を評価可能な根拠データ等がない場合は試験が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児用ワクチンでは試験は不要 ・妊娠可能な女性あるいは妊婦に適用されるワクチンでは、科学的に信頼できる根拠がなければ発生毒性試験が必要 ・ワクチンの生殖発生毒性に係わる主な懸念は胚・胎児・新生児に対する潜在的な有害作用であるため、出生前後の発生毒性試験が必要 ・受胎能、離乳後の評価の必要性は製剤毎に判断 ・動物の妊娠期間は短いため、ワクチンに対する免疫反応への胚・胎児の暴露を確実にするために交配前投与を考慮 ・妊娠中の抗体レベルを維持するために妊娠期間中の追加投与を考慮 ・臍帯血又は胎児血中の抗体を測定し、ワクチンにより誘導された抗体の移行を評価 ・新生児の発育の評価も考慮

【海外のガイドライン等の比較－4】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
遺伝毒性・がん原性	通常、不要	・通常、不要
局所刺激性	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床と同じ剤形で評価 ・単回・反復投与毒性試験において評価も可 	・反復投与毒性試験の中で、もしくは単独の試験として評価
安全性薬理	・循環系及び呼吸系に対する望ましくない薬理活性の可能性を考慮して評価する	・非臨床あるいは臨床試験のデータから免疫系以外の生理的機能(中枢神経、呼吸、心血管、腎機能)に影響を及ぼす可能性がある場合には実施

4. 薬力学試験

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などの評価が含まれる。

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などに留意する。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、局所反応など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）が加えられる場合については、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。

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により、相互拮抗作用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。

【海外のガイドライン等の比較－5】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
薬物動態	<ul style="list-style-type: none">・血中濃度測定などの試験は必要ない・個別に必要な試験を考慮(局所沈着、生ワクチンのウイルス排泄など)・新処方、新規アジュバント又は代替投与経路を使用する場合は分布試験を考慮	<ul style="list-style-type: none">・血中濃度、組織濃度測定などの試験は必要ない・新規アジュバント、代替投与経路などでは個別に必要な試験(局所沈着試験など)を考慮・新処方、新規アジュバント又は代替投与経路を使用する場合は分布試験を考慮
アジュバント	<ul style="list-style-type: none">・新規添加物質については安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要・新規アジュバントについては過敏反応などの免疫毒性評価が重要・既存のワクチンにおいて全身あるいは局所反応を示さない添加物質でも、他のワクチン抗原と共に使用すると重篤な副作用を引き起こす可能性がある	<ul style="list-style-type: none">・新規アジュバントについては安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要・抗原とアジュバントの組み合わせが個々の成分と比較して相乗の有害作用を示すかどうかの評価が重要
添加物質		<ul style="list-style-type: none">・新規添加物質については安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要

まとめ

- 1) 日本におけるワクチン開発における非臨床ガイドライン案の作成を行った。
- 2) 海外における承認審査の現状および、ガイドライン・ガイダンスの内容を参考にした。
- 3) ワクチンの薬事承認手続きの円滑な進捗に寄与するものと思われる。

「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」研究班

山西弘一: 独立行政法人医薬基盤研究所	石井健: 大阪大学微生物研究所
神谷齊: 国立病院機構三重病院	川上浩司: 京都大学
倉田毅: 富山県衛生研究所	駒瀬勝啓: 国立感染症研究所
井上達: 国立医薬品食品研究所	山口一成: 国立感染症研究所
伊藤澄信: 国立病院機構本部	宮崎義継: 国立感染症研究所

ワクチン承認審査勉強会における検討

倉田毅: 富山県衛生研究所	今井達男: 日本製薬工業協会
石井健: 大阪大学微生物研究所	中島良平: 日本製薬工業協会
井上達: 国立医薬品食品研究所	城野洋一朗: 細菌製剤協会
庵原俊明: 国立病院機構三重病院	藤田弘之: 細菌製剤協会
佐多徹太郎: 国立感染症研究所	藤巻由起夫: 米国研究製薬工業会
多谷馨子: 国立感染症研究所	山地雅子: 米国研究製薬工業会
浜口功: 国立感染症研究所	都筑大祐: 欧州製薬団体連合会
山口一成: 国立感染症研究所	中田文久: 欧州製薬団体連合会
山西弘一: 独立行政法人医薬基盤研究所	

ワクチンの臨床評価ガイドライン

国立病院機構本部 医療部 研究課
伊藤 澄信

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(山西班)
臨床部門担当
国立病院機構三重病院 名誉院長 神谷 齊
国立感染症研究所ウイルス第3部第2室長 駒瀬 勝啓

目次

1. はじめ
2. 被験者の保護
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
 - 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試験
 - 3.4.2. 混合ワクチンの安全性解析
 - 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. 投与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
 - 4.1. 発症者の定義
 - 4.2. 有効性の評価
 - 4.2.1. 発症予防効果の臨床試験に関する考察
 - 4.2.2. 発症予防と免疫学的相関に関する考察
 - 4.2.3. 予防可能な期間及び追加接種の考察
 - 4.2.4. 試験の規模に関する考察
 - 4.3. 比較対照群に関する考察
 - 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
用語解説

1. はじめに

ワクチンは、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ものであり、それ以外の「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。

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シノイド、(百日咳ワクチン、ジフテリアトキシノイド、破傷風トキシノイド、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、アジュバントと結合させた抗原も含まれる。

ワクチンは、免疫を賦活して薬効を発揮すること、主に健康な人に感染症の予防のために投与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/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

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べきである。一般には非盲検試験でもよいが、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べきである。

弱毒生ワクチン(ウイルス又は細菌)の安全性の評価には、被検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、第Ⅲ相試験に使用するワクチンの投与量や基本的な免疫スケジュール、安全性の特性等を明確にする事を目的とする。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)ワクチンの投与量、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応答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応答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、注意深く評価するべきである。特に発症予防と、免疫学的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、独立した第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、原則として発症予防効果をエンドポイントとし、適切な対照薬を用い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)を評価する様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。リスク・ベネフィットを厳密に検証し、その有用性を示す事が重要である。

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事にある。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。

- ◆ 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、同種ワクチンとの互換性など)の検討
- ◆ 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者を対象とした臨床試験を実施する必要がある。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外挿する際に、海外の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言う。当該試験実施の必要性、妥当性については慎重に考察すべきである。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、あるいは外因的要因による違い。
2. 海外で実施された試験と日本で実施される予防接種スケジュール、抗原接種量、投与回数、投与間隔、投与経路、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。