

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が、当該検討を条件に、日本人の健康人を対象とした第Ⅰ相試験を実施せずに国際共同治験に参画することが可能な場合もある。

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検討することも可能な限り検討する。

また、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試験

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、すでに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、免疫学的反応の詳細な観察、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事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。個々の成分に対して単味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。

3.4.2. 混合ワクチンの安全性解析

混合ワクチンの安全性の評価は、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。有害事象の発現率の比較、測定は盲検化すべきである。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。開発中のワクチンと定期接種ワクチンを同時、あるいは近い時期に接種することはワクチン間の相互干渉、有害事象の重複検出等が考えられ、適切な対照群を設定し比較検討する事で、定期接種を規定通り行っている小児を被験者として組み入れる事は可能である。その場合、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や相互に及ぼす影響が明らかになるよう検討する必要がある。乳児への一連の初回予防接種に対しては、免疫系が未熟である生後4か月間に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. 投与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、承認申請する投与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

ほとんどのワクチンの場合、持続的な発症予防効果を獲得するには、抗原を2回以上接種する必要がある。また、免疫記憶を賦与するには複数の初回接種が必要な場合もある。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。初回接種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、一連の初回接種後、少なくとも6～18カ月の期間において追加接種を行って有効性、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。抗体検出、抗原検出、臨床検査手法等の実験室内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. 有効性の評価

ワクチンの有効性は、基本的には発症予防効果を主要評価項目とする事が望まれる。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、あるいは一致する範囲等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全相の試験において評価する。第Ⅱ相及びⅢ相試験では、臨床での実際の発症予防効果を評価することが基本的には望ましい。

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に対する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。

4.2.1. 発症予防効果の臨床試験に関する考察

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、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實際上、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)。

4.2.2. 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事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事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事も有用である。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)で表される事が一般であるが、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。

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。

4.2.3. 予防可能な期間及び追加接種の考察

承認前にワクチンの効果の持続期間や追加ワクチン接種の検証的臨床試験を実施するのは困難な事がある。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接種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接種する時期の妥当性を検討する上で重要である。

4.2.4. 試験の規模に関する考察

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、発症予防に相関する免疫反応(存在する場合)などに基づいて設定される。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。発症予防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を設定すべきである。

4.3. 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溶媒だけを含み試験する抗原を含まない比較群を指す。第Ⅲ相試験では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の場合、一般に、対照群は、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であることが望ましい。

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、安全性の調査は登録の開始から始める。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、治験薬又は製造販売後臨床試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。ワクチンは医薬品を投与し、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、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すもの、又はその他の重大な医学的事象を言う。

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があるため、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、必要に応じて特定使用成績調査等も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」(厚生省医薬安全局、1998)を参照されたい。

用語解説

- 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_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($n\sqrt{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$)。
- 初回接種
発症予防を誘導するために行われる1回目のワクチン接種、或いは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。
- 追加接種
長期の発症予防を誘導するために、初回ワクチン接種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事があるが、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。
- 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
ワクチン非接種群に対するワクチン接種群での疾患発症率の減少。ワクチンの有効性(率)は直接的な防御(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)で測定する。ワクチンの防御率は以下の式で計算される。
ワクチン有効性 Vaccine (protective) Efficacy (VE) 別紙 2-11
$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100\% = (1 - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$
 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)

参考資料



ワクチン、アジュバント 特別セミナー

IN
彩都



(独) 医薬基盤研究所ではこの度、「ワクチン、アジュバント 特別セミナー」を下記により開催いたします。

本セミナーでは、米国 FDA (医薬食品局)、CBER (生物製剤評価研究センター) のエキスパートを招いて、FDA での感染症ワクチン、およびがんワクチンに使用される新規アジュバントの審査方法、ガイドラインの作成状況などを、昨今進歩の著しいワクチン、アジュバントの開発研究状況を踏まえながら議論します。次世代ワクチンの開発に向けた最新情報を学べる貴重な機会ですので、是非ご参加下さい。

◎と き 平成 21 年 3 月 5 日 (木) 13 時 30 分から 15 時 30 分

◎講演者及び講演タイトル

① Dr. Hana Golding

米国保健省・食品医薬品局・生物製剤評価研究センター・ワクチン審査課・ウイルス製剤部門 副ディレクター

講演タイトル：“Evolving approaches to the preclinical/clinical evaluation of novel adjuvants at the Office of Vaccine Evaluation and Research (OVRR), CBER, FDA”

(FDA ワクチン審査課における新規アジュバントの臨床試験審査の現状と展望)

② Dr. Deborah Hursh

米国保健省・食品医薬品局・生物製剤評価センター・細胞－組織－遺伝子治療審査課、細胞－遺伝子治療部門、上級研究員

講演タイトル：“Adjuvants and Tumor Vaccines: (OCTGT) CBER FDA Perspectives”

(FDA 細胞－組織－遺伝子治療審査課における癌ワクチンおよびアジュバント審査)

※通訳なし

◎ところ 彩都バイオヒルズセンター 2階会議室

<http://www.nibio.go.jp/introduction/access.html>

◎主催 (独) 医薬基盤研究所 ◎協力 大阪大学微生物病研究所

◎参加費 無料

◎定員 100名程度

◎参加申込み 下記までメール又はFAXにて申込み下さい。

(名前、所属、住所、e-mail、電話番号、懇親会参加の有無を記載)

・締切：平成21年3月2日(月)

※ 定員を超える申込みがあった場合は、以降の参加をお断りさせていただく場合もございますので、ご了解下さい。

※ 申込みの際いただいた個人情報は、(独) 医薬基盤研究所からの各種セミナーの情報提供の目的以外では使用いたしません。

■ 申込み先：h-090305@nibio.go.jp FAX: 072-641-9821

[問い合わせ先]

(独) 医薬基盤研究所 企画調整部 TEL 072-641-9832

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

参考資料：議事録

ワクチン、アジュバント特別セミナー 後の会談

日 時：平成 21 年 3 月 5 日（木）

場 所：彩都バイオヒルズセンター 2 階会議室

(山西) 恐らく 2 年前になりますが、ワクチン開発に関する何らかのガイドラインを作成してほしいという依頼を受けました。そこで、現在の我々の取り組みを一部紹介させていただきたいと思います。前臨床および臨床におけるワクチン開発を計画しておりましたところ、政府高官からもアジュバント療法に関するガイドラインの作成依頼がありました。前臨床研究は現在進行中ですが、臨床研究は少し先、アジュバントの研究はずっと先のことです。お分かりでしょうか？ また、昨年ヨーロッパを訪問しましたが、ヨーロッパには前臨床、臨床、そしてアジュバントに関するガイドラインがあります。ガイドラインが多ければ素朴な疑問も多くなります。なぜヨーロッパにはガイドラインがあるのでしょうか？ 米国にはヨーロッパのようなガイドラインはありません。

(Golding) まず、世界保健機関がガイドラインを作成する場合、通常は米国を含む様々な国から寄稿者を募ります。そのため、ほとんどの場合（99.9%と言えるでしょう）、米国は世界保健機関のガイドラインを受け入れ、承認し、これに寄与します。ヨーロッパで別途ガイドラインが作成される場合、ヨーロッパ人独自の思考過程に基づいており、ワクチンの扱われ方も若干異なるように思われます。頻繁に起こることですが、ヨーロッパでは中央委員会を設置することができるのです。まず、各国が独自に IND の決定を下します。したがって、中央委員会ではなく各国が医療機関への立ち入り調査を実施することができます。そのため、中央委員会が行うのは認可であり、認可後でも各国はワクチン接種を実施するかどうかを決定することができます。

(石井) はい。米国はどうですか？ 米国もこれが可能ですか？

(Golding) いいえ。米国では通常、新規ワクチンが認可された後にも ACIP および CDC があり、異なる機関がすべて何らかの勧告を行った後、多くの場合企業が勧告事項を踏まえて販売を開始します。つまり、保険会社がこのワクチン接種費用を補償することになります。保険会社がワクチン接種費用を補償するためには、ACIP の勧告が確実に必要でした。認可されるだけでは不十分であり、通常は認可後に全国実施されるのです。ある州がその一部でのワクチン接種を決定することはありません。水痘ワクチン Varivax の接種が決定され、これが可能になったため、その過程は大幅に調整および規制されています。したがって、影響がなおさら大きく、通常は…なことから、この米国内向けガイダンス文書は完成するまでにかなり精査されます。

(山西) 私は 2 年前に訪米しましたので、その点は理解しています。

(Golding) ヨーロッパではアジュバントだけでなく例えばインフルエンザワクチンの作製の事例もあるため、少々残念です。その有効性はどのようにして評価するのでしょうか？ その後、彼らは米国にやってきて言うのです「すべて EMEA* に従ってやりました。」これはここでの我々のやり方ではありません。もともと、我々はこの方法、これではなく平行線で有効性が評価されることを望んでいました。つまり、実のところ自動ではありません。では、その理由は何なのでしょう？ すべての国がその国民を守りたいと考えているため、明白にそれを決定する能力があります。そして、ヨーロッパでワクチンや薬剤が非常に素早く臨床承認され、重度の副作用が認められる事例がありました。したがって、恐らくアメリカ人のほうが若干慎重かつ保守的なのだと思います。参考になりますか？ 該当する場合も該当しない場合もありますが、明らかにアメリカ人のほうが少々保守的または慎重だと言えるでしょう。

(山西) そのとおりだと思います。日本人の場合はわかりません。どうなるのでしょうか…。

(Golding) しかし、ガイドラインの設置にあまり関心がないわけではありません。通常、ガイドラインはデータに基づいて決定されます。実際、我々が DNA ワクチンのガイダンス文書の作成に携わっていたとき、石井博士も一緒に、一部の内部協議に参加されていました。ご存知のように、プラスミド DNA ワクチンに着手したとき、それは大きな分野でした。生体内分布、インテグレーションや、遺伝子配列など多くの問題がありました。従って当初のガイドラインに求められていた点は非常に複雑でした。生体内分布を評価した後にインテグレーション研究を実施し、さらに追跡調査を実施して問題が起こらないことを確認しなければなりませんでした。

そして、ガイダンス文書を書き始めた際には困難を極めました。すべきことがたくさんあったのです。さらに多くの第 I 相および第 II 相試験についてデータを収集したため、データからそれほど大きな安全上の問題はないことが示されました。効果が認められない可能性もありますが、安全上の問題はあまりありません。このため、現在では統合研究の実施を要請するのは非常に稀です。まったく新しいプラスミド (DNA) が基礎になっている場合は生体内分布の評価も行います。エレクトロポレーションまたは新たな方法でさらに多くの DNA を入れるようになってきています。

(Hursh) ナノ粒子またはそのようなものも審査対象に含まれつつあります。

(Golding) …またはナノ粒子にする場合、体内に残留しないことを示す生体内分布試験を実施していただきます。インテグレーション研究を求めることはほとんどありません。注射部位で最大 3000 プラスミド DNA のコピーを得ることができますが、(ゲノムに) インテグレートされているというエビデンスがなければ実施する必要はありません。

(石井) 当時、インテグレーションがないことを反証するのも難しかったのを覚えています。

(Golding) まさにそのとおりです。したがって、多くのリスクが恐らく理論上のものなのですが、そのため人はさらに多くのことを実証しようとします。なぜなのでしょう？ 仮に今後 20 年間に何か問題が生じた場合、最終的に多くの患者に癌を発現させた医薬品を許可したという責任を社会に対

して負いたくありません。また、人々は非常に癌を心配しています。したがって、アジュバントも同じことだと思います。ガイダンス文書を作成、完成することができれば、臨床および前臨床試験から少しずつ多くのデータが蓄積されるようになります。もちろん、問題は1つのアジュバントではなく、1つのクラスのアジュバントでもないことです。そのため、アジュバントに関するガイダンス文書は非常に複雑になります。もう少し補足が必要なのです。

(Hursh) はい。MPL や乳剤などに関するガイダンスを作成しているのであれば話は別ですが…。

(石井) EMEA ガイドラインをお持ちですね。

(Golding) はい。

(石井) これは実際に WHO 以外で一般に参照することができる唯一のガイドラインです。

(Golding) はい。たしかコピーがあったと思いますが、注意して目を通すことにします。

(石井) 委員会から測定を行い、願わくはガイドラインの裏付けをするよう依頼を受けた際に、私はこれが EMEA のガイドラインであり、一般に個別型ガイドラインであることを伝えました。EMEA のガイドラインは、例を挙げて説明するような本当のガイドラインではありません。また、準拠することが非常に難しいことが判明しました。すみません、準拠することが難しいというより、先ほどご紹介いただいた新しいアジュバントをこの会議に対応させることが難しいのです。そのうえで他のすべての潜在的ワクチンアジュバント用にガイドラインを一般化させ、作成するのが難しいのです。そのため、我々はここに集まり、日米それぞれの側でできることについて検討し、意見交換をしているのです。このヨーロッパのアジュバントガイドラインに準拠するか、他に規制調和を図るか、特に新規ワクチンアジュバントの規制を区別するかしなければなりません。

次のステップに進む前のもう一点として、私自身の総論を述べたいと思います。実質的には Golding 氏が本日述べられた内容とほぼ同じなのですが、今やワクチン科学は、アジュバントに特異的な受容体の発見などにより基礎科学のルネッサンス（復活）を迎えています。このアジュバントは生物活性の特定薬剤に対する添加物ではなく、それ自体でワクチンの効果に必須な薬剤です。したがって、「アジュバント」という言葉自体を改めなければなりません。「アジュバント」は「助ける」という意味のラテン語「*adjuvare*」に由来しています。もちろん、アジュバントは薬物の作用を増強することですが、それ自体に生物活性もあるのです。

(Golding) そのとおりです。その点が極めて大きな違いであります、非常に…。

(石井) これは新たに進行中の研究領域であり、今ガイドラインの作成を始めても3年後には通用しなくなるのです。ガイドラインが時代に即したものになるように、特に2カ国間または ICH などの世界的方針として、この種の議論を始める必要があります。

(Golding) そうですね、Dano Murphy 氏および John Blair 氏と連絡を取られるとよいでしょう。John Blair 氏です。B、l、a、i、r です。Dano 氏をご存知ですよね？ まずは彼らに連絡して、日本の規制当局と NIH の共同会議を開きたいと伝えるのです。そして、ご希望でしたら、数名の重要人物を米国に派遣し、私だけでなく Office of Vaccine の Gruber 博士や OCTGT の職員にお会いになるといいと思います。

(石井) はい、作業部会ですね。

(Golding) 作業部会ですが、実際にはもう少し高いレベルのものと考えてください。そこで2つのポイントがあると思います。1つ目は、ワクチンを検討するうえで日本人に何を望むかです。日本のワクチンの規制方法を左右するつもりはありません。これはあなた方が決定することであり、EMEA が十分であるかもあなた方が判断することです。日本は EMEA で事欠かかず、日本の製薬会社には EMEA を適用したうえでアジュバントによっては適用できないものもあることを伝えればよいかもしれません。おっしゃるとおりですので話し合いを先へ進めましょう。ヨーロッパのガイドラインは具体例を挙げておらず、様々な解釈が可能です。

(石井) 実際、EMEA のガイドラインの文言には、多くのヨーロッパ人に予防接種または投与された MF59 に基づいているところもありますよね。

(Golding) MF59 は極めて安全ですが、ASO3 はどうでしょう？。

(Hursh) それらは彼らをご存知のものです。

(Golding) そのとおりです。したがって、これは始まりにすぎず、恐らく米国での MF59 および ASO3 の使用経験は増えているでしょうが、その後 ASO4 および ASO2 も開発されており、指摘のあったすべてのシナリオがカバーされているとは思えません。

(Hursh) しかも、EMEA のガイドラインがこの分野を統制することは望まれていません。誰もが EMEA の推奨するガイドラインを使用することが必ずしもよいわけではありません。

(Golding) しかし、明らかにこれはあなた方が決定することです。結局のところ、人々があなた方のところにやってきて医療機関に入りたいと望んだ場合、「EMEA を見たけど、我々がしたのはこれだ」と言うでしょう。あなた方は独力でその良し悪しを判断することができます。

(山西) だから議論を始めたのです。

(石井) ヨーロッパおよび米国からの薬剤も扱うこの委員会から私を感じるのですが、日本政府もしくは関連の規制当局に EMEA または FDA の言動に従うかこれと同様にしよういくらか圧力がまったくかかっていないかといわれるとそうとはいえないと思います。当然のことながら、我々には ICH

および規制調和がありますが、(EMEA や FDA と審査内容が共通になるということにはならず、言葉としては非常に似ていますが必ずしも同義ではありません。

(Golding) そのとおりです。最も重要なことは、FDA が作成するガイダンス文書は実際のところ A) 米国でワクチンの試験を実施する予定で、米国での認可を待っている人を対象とするものです。米国で試験も認可もされる予定がない製品であれば、FDA のガイドラインを遵守する義務はまったくないと思います。今日ではほとんどの企業がグローバル化しており、ヨーロッパで研究を開始しても最終的には米国での研究・認可を求める場合やその逆、あるいは、デング熱や様々な種類のワクチンに対抗する疾患の流行地域であるアジアで試験を予定している場合でも今後の販売を見越して FDA の規則に従った試験の実施を望む場合があります。そのため、米国陸軍がアジアに軍隊を派遣する場合、他の企業のワクチンではなく FDA の規則に従って試験を実施した貴社のワクチンを接種することになります。しかし、いかなる場合もこうでなければいけないことはありません。そのため、非常に簡単に EMEA ガイドラインに従うが、何かわだかまりがあり、後に FDA に相談する企業もあります。

また、非常に重要なことをお教えしましょう。ヒトでの使用経験が増えるほど、前臨床毒性試験の結果はすべて重要性が低くなってきます。そのため、我々は決して…できないと言う企業もあります。

(石井) HIV ワクチンのことをおっしゃっているのですか？

(Golding) どのようなワクチンでもです。動物を用いてどれだけ多くの前臨床毒性試験を実施しても、我々、例えば FDA や…が本当に満足することはないとおっしゃるのです。しかし、本当はそうではありません。実際のところ、ほとんどの前臨床毒性試験は結果が陰性です。前臨床毒性試験は実施する必要がありますし、費用もかかります。また適正に実施しなければなりませんし、3日後および2週間後に十分な数の動物で…しなければなりません。しかし、私が記憶する限り、動物試験によってヒトで毒性が認められることが実際に示されたことはあまりありません。しかも、最終的にヒトに投与されると予測されなかった毒性が認められたり、毒性はまったくないが実際に作用していないことが示される場合が多いです。免疫原性がないのです。

ある企業が既に EMEA に準拠してヒト試験を実施し、多くのヒトにワクチンを接種したと想定します。そして FDA に相談します。我々はこの企業に他の治験の安全性データを提出するよう指示します。わずかに異なるワクチンでもいいので、できるだけ多くの安全性データを提出していただきます。例として GSK 社を挙げましょう。GSK 社はヨーロッパでベトナム人を対象に大規模な治験を実施しました。これからインドネシアでの実施を望んでいますが、アジュバントがベトナム人で使用されたことから、大量の安全性データがあるためそれを提出するよう求めます。アジュバントが安全であることを示す動物実験を実施するためにデータを返送することはありません。ヒトにおける安全性データをすべて確認して、最終的にはこれで我々の安心感は高まります。したがって、本当のところは、報告によると米国ではなく別の国で開始するほうがよい場合もあります。

(石井) すると、このアジュバントの規則には独特な部分ができますね。

(Golding) はい。それでもこうしなければなりません。

(石井) 通常ワクチンに MF59 の使用を望む場合、米国で MF59 の IND が申請されていてもヨーロッパでの臨床データをすべて使用してワクチンを評価することはできますか？

(Golding) 非常によい質問です。答えは「はい」です。MF59 を製造する Novartis 社は非常に分厚いマスターファイルを所有しています。このファイルは大きくなるばかりですが、何らかの理由で製造上の変更が行われた場合はこのファイルに記録されます。データを収集し要約する新たな臨床試験が実施され、米国での承認を求める場合、我々は MF59 を HSV ワクチンまたは新たなインフルエンザワクチンと組み合わせたいこと、マスターファイルがあり、それが更新されればすべてのデータを閲覧できることを伝えます。したがって我々が動物試験を再度実施するよう求めることはありません。実際のところ最も重要なのはヒトにおける安全性データであるため、免疫原性および安全性に関する第 I 相試験の開始を承諾します。

(石井) お話の中で…とおっしゃいましたが…。

(Hursh) それは認可のためです。つまり臨床使用のためです。

(Golding) 私が言いたいのは、MF59 を単独で認可することはできないということです。MF59 とインフルエンザワクチン、MF59 と HSV ワクチンの組み合わせで認可することになるのです。しかし、MF59 を用いる第 I 相試験の開始に必要なものと尋ねられると、以前の臨床試験から既に大量の安全性データが得られており、現在ではもう一方を ASO3 のような物質に変えて製造されたものが何千もの人々に投与されています。したがって、GSK が今度は ASO3 を取り出して別の物質と組み合わせるのであれば、第 I 相、第 II 相、第 III 相を実施する必要はありますが、動物試験の実施はもはや要求しません。

(Hursh) ASO3 のみについてです。

(Golding) そのとおりです。

(石井) 毒性試験は混合後の製品で実施しなければいけないのではありませんか？

(Golding) それは場合によります。あなたのおっしゃるとおりですが、場合によって異なることもあるのです。何らかの理由で新たなワクチンと新たな ASO3 であることが懸念される場合は毒性試験が求められる可能性がありますが、広範な試験にはならないと思います。

(Hursh)それほど厳密でもありませんし。

(Golding) 急性毒性試験は要求するかもしれませんが、慢性毒性試験などは要求しません。交渉してみるといいと思いますが…。

(石井) 第 I 相試験を省略することはできますか？

(Hursh) いいえ。

(Golding) いいえ、できません。第 I 相は新規抗原に特有の試験なのです。安全性と免疫原性を区別しなければなりません。したがって、ASO3 が 1 つ目の抗原に作用したからといってそれが作用することにはならず、またそれぞれについて動物試験が必要になるかを検討しようとしているため—つまり、要点は新規ワクチンを開発したらそのワクチンの動物試験が必要になるということです。もしこれを ASO3 と併せて実施し、毒性も試験するのであれば、HIV ワクチンと ASO3 の併用ということになります。毒性試験を実施する理由は、ASO3 のためではなくワクチンのためです。毒性試験を実施する場合は、アジュバントあり／なしの両方で実施することもでき、併用時の毒性も検討できるうえ、前臨床毒性試験から免疫原性データを収集することもできます。

(石井) アジュバントのみは必要ないということですね。

(Golding) アジュバントのみでは必ずしも必要になりません。既に十分な経験があれば…。

(石井) 最初の治験からですか？

(Golding) 初めてアジュバントを併用するときは、この場合も明確ではありませんが、アジュバント単独についての答えはアジュバントごとに異なる可能性があります。

(石井) 現在では臨床試験で重要ではありませんが、…のような科学的習慣では…。

(Golding) そのとおりです。

(石井) アジュバントのみにも作用があります。

(Golding) もし尋ねられ、アジュバントのみの試験を実施すると言われたら、アジュバントのみについておおむね検討したいものです。

(石井) DNA ワクチン…。

(Golding) もちろんです。ジュバントとワクチンを結合させると、すべての TLR アゴニスト以外はまったく別の物質になるため、アジュバントのみの試験を行うことには大きな意味があります。しかし、リポソームを選択した場合、リポソームのみの試験が必要ですか？ それはリポソームと CPG やリポソームと…の併用と同じでないことから、私にはわかりません。アジュバントは非常に広範に使用することができます—ナノ粒子の場合は—つまり…。

(石井) 典型的な例はアラムです。アラムアジュバントは70年間使用されており、安全性スコアは非常に良好です。しかし、実際には昨年まで機序は知られていませんでした。

(Golding) そのとおりです。

(石井) 今や、アラムは発熱の原因となる主要サイトカイン IL-1 を遊離させる強力な免疫賦活剤といわれています。

(Golding) しかし、すべては用量とシナリオと…次第です。

(石井) 併用は…。

(Golding) はい。多くのワクチンとアラムを併用するとあまり高熱が出ません。したがって、発熱に十分な IL-1 または何かを引き起こすことができないとは言わないまでも、この新しい知見だけが我々が検討してきたことではありません。最終的には、…するのはヒトにおける使用経験ですが、アラムはすべて同じとは限りません。水酸化物、リン酸などがあります。そのため、新規ワクチンとアラムの併用試験を行う場合は前臨床毒性試験に入れなければなりません。ミョウバンは既知の物質であるため、前臨床毒性試験中にアラムのみの試験を要請することはありません。しかし、TLR アゴニストまたはまったく新しいアジュバントの試験を実施する場合は、あなたが述べた理由からではなくその作用を検討したいものです。それは生物学的対象物です。ミョウバン、リポソーム、そして…。

(石井) ワクチンまたはアジュバントの製造業者は、ガイドラインがある場合はこれを理解し、習得することが重要だと思います。

(Golding) そこで、問題は本製品に関して調査がどの程度行われたかです。あなた方が提起している問題は非常に興味深く、典型例です。アラムは単なる波紋効果(a ripple effect)だと考えられていました。20年経った今では、何らかの生物学的刺激により実際にインフラマソームを活性化することがわかっています。我々はこの油中水型エマルジョン、MF59、ASO3 を検討中ですが、これらには少量のスクアランなどが含まれています。既知の TLR および RLR アゴニストは含まれていませんが、APC の成熟化を促進します。その機序はどのようなもののでしょうか？ まだ解明されていません。恐らく5年後には誰かが正しい実験を行ってその機序を解明しているでしょう。では、現在はまったく不適切なのでしょうか？ そのようなことはありません。免疫応答を助長する非常に重要な生物活性があるのです。したがって、我々が知らないからといって生物…がないわけではありません—もし初めてヒトに使用されるのであれば、…に加えて前臨床用量 (preclinical dose) で単独で検討したいと思います。

(石井) つまり、アジュバントのみで試験してよいということですね。

(Golding) そのとおりです。