

201034051A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等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ガイドラインの作成に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 山西 弘一

平成23(2011)年3月

目 次

総括研究報告書

ワクチン開発におけるガイドラインの作成に関する研究	1
---------------------------	---

研究要旨

1 感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインの Q&A について	
1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの Q&A (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の Q&A (案) について	3
2 ワクチンに関するアジュバントガイドラインについて	5
(ワクチンフォーラム 2010 「日本発のワクチン開発をめざしてⅣ」)	

【資料】

(1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの Q&A 集 (案)	11
(2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインの Q&A 集 (案)	15
(3) EMEA ワクチンアジュバントガイドライン 2005 (翻訳 (和) 及び原文 (英))	19
(4) ワクチンフォーラム 2010 「日本発のワクチン開発をめざしてⅣ」(平成 22 年 9 月 14 日)	59

【講演スライド】

① 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインについて	61
国立感染症研究所 血液・安全性研究部長 濱口 功	
② 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて	77
(独)国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長 伊藤澄信	

《アジュバントワークショップ》

③ アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来	101
(独)医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー 石井 健	
④ C タイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序	115
九州大学生体防御医学研究所分子免疫学分野教授 山崎 晶	
⑤ アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム	145
産業医科大学医学部免疫学寄生虫学教室講師 黒田悦史	
⑥ α -Galcer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用	159
(独)理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターワクチンデザイン研究チームリーダー 石井保之	
⑦ 粘膜アジュバントと DDS 研究の新展開	169
東京大学医科学研究所炎症免疫学分野教授 清野 宏	
⑧ 核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム	179
(独)理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター生体防御研究チームリーダー 改正恒康	

【参考資料】

・ 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン	195
(平成 22 年 5 月 27 日付 薬食審査発 0527 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)	
・ 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン	203
(平成 22 年 5 月 27 日付 薬食審査発 0527 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)	
・ ワクチンフォーラム 2010 「日本発のワクチン開発をめざしてⅣ」プログラム及び抄録集	217

ワクチン開発におけるガイドライン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】

最近、トリからの感染であるが、高い致死率を有する高病原性インフルエンザウイルスにより、多くの人に健康被害が発生し、また、メキシコで発生したインフルエンザAウイルスは、3ヶ月という短期間で世界中に感染が拡大するなど、新興・再興感染症の脅威が大きな社会問題となっている。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。

これらの提言を踏まえ、平成19年度～21年度までの3カ年において、本研究代表者である山西弘一を研究代表者とする「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」において、感染症予防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を作成した。そして、平成22年5月に厚生労働省から医薬食品局審査管理課長通知として発出された。

本研究では、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン及び感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインのQ&A案を作成するとともに、ワクチンアジュバントガイドラインの作成について検討をしたので報告する。

アジュバントガイドラインに関しては、その作成に関する資料、情報の収集を継続しつつも、アジュバント開発研究、審査行政の情報交換、交流を行う具体的なアクションとして1) ワクチンフォーラムにおけるアジュバントワークショップの開催、2) 産学官の専門家を主体とした「次世代アジュバント研究会」の発足などを行った。これらの成果によりアジュバントガイドライン作成に向けた日本におけるアジュバント開発研究、およびその審査行政に対する知識の向上、情報交換、交流の促進などに寄与するものと考えられる。その波及効果としてより「有効性」と「安全性」の高いアジュバントの開発が促進され、より質の高いアジュバントの臨床試験審査が可能になることが期待される。

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
伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部総合医療センター 臨床研究統括 部長・治験研究部長
石井 健 独立行政法人医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー
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1室長
濱口 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 感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインのQ&Aについて

平成19年度～21年度までの3カ年において、本研究代表者である山西弘一を研究代表者とする「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」においてまとめた「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」及び「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）のQ&Aの作成について検討した。本ガイドラインの作成時、あらかじめ国民からパブリックコメントの募集を行ったが、その意見を参考にして、本ガイドラインのQ&A案を作成した。本ガイドラインのQ&Aの作成にあたって、本ガイドラインがより明確になるよう多くのQ&Aを作成するよう努めて検討を行ったが、多くの例外があるなどケースバイケースで対応が異なるなど具体的に明確に回答することができない質問については、個別に相談対応していただくこととして、また、全くQ&Aにできなかったこともあることをご承知されたい。

本ガイドラインのQ&A集（案）は、別紙資料（1）（2）のとおりであるが、そ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のQ&A（案）について

- 本ガイドラインは、新型インフルエンザワクチンのように抗原型が頻繁に変わるものにも適用されると考えてよいのかについては、抗原型が頻繁に変わるものについても未承認の新規ワクチンの場合原則として非臨床試験が必要であり、本ガイドラインが適用されることになる。既承認のワクチンの場合には、ワクチンごとに個別の対応となり、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）への個別相談になる。
- 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意などの科学的に正当な理

由がある場合には、非臨床安全性試験は必ずしも必要としないとされているが、例えば既に臨床で使用されているワクチンの投与経路を変更する（新投与経路製剤）場合は、新たにどのような非臨床安全性試験が必要になるのかについては、新投与経路として非臨床安全性試験を評価する必要があるとあり、実施すべき試験については、新投与経路による全身毒性や局所毒性の程度、アジュバントの有無、製剤の性状等によってケースバイケースの対応となりPMDAへの個別相談になる。

- 完全にGLP適合で実施できない試験には、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となっていますが、GLPに適合して実施されていなくても、SOP、試料、データの管理等において説明できれば、信頼性が担保できると判断されるかといことについては、GLPに適合しない試験は、非GLP試験として申請し、GLPに適合していない部分が安全性評価に与える影響を説明して、試験の信頼性を十分に担保することになる。
- 安全性の評価のためには、ワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いればよく、必ずしも病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用する必要はないのではということについては、ワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いるものは最低限必要であり、生ワクチンの場合など、ワクチン自体が感染源となる可能性も考えられるため、病原微生物に対して感受性のある動物種を用いて安全性評価を検討することになる。
- 反復投与毒性試験では、臨床試験の投与回数を超える回数を行うこととされているが、用法として生涯に1回しか投与しないもの（麻疹等）の場合、反復投与毒性試験は不要で、単回投与試験のみ必要と考えてよいのではということについては、過剰投与による影響を確認し、ワクチンの毒性プロファイル

を十分に把握するためには、通常、ヒトに投与する回数(量)を超えた投与が必要と考える。

- 生殖発生毒性試験における胚・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、妊娠可能な女性に接種される可能性のあるワクチンで必要になる。
- 安全性薬理試験において、ワクチンの作用機序から生理機能（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否定できない場合や、新規アジュバントが含まれている場合などには、安全性薬理試験の実施を検討する必要がある。また、心血管系機能を評価する上で、一般毒性試験において適切な動物種が選択されていない場合には、原則として独立した安全性薬理試験の実施が必要になる。
- アジュバントにおいて、既存アジュバントと既存抗原の組み合わせにおける局所反応などの毒性評価は、新たな毒性が懸念される場合に必要とされているが、その「懸念される場合」とはどのようなことをいうのかについては、個別の品目により状況等が異なり、ケースバイケースの対応となり、必要に応じてPMDAへの個別相談になる。

2) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインのQ&A(案)について

- 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とされているが、定期接種用に開発されたワクチンを臨床試験で接種した場合、治験薬であっても被験者は定期接種を受けたと判断されるのか。その場合、盲検下で治験薬を定期接種として接種した場合の母子手帳への記載方法や、抗体価が上昇しなかった場合等の倫理的配慮（既存薬の追加接種等）の対応については、「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」との記載が、胎児を含め自発的判断能力が十分でない者に対しては被験者の自己責任による判断を期待することが困難であることについての注意喚起である。定期接種用に開発されたワクチンの免疫原性などが、既存の定期接種によるワクチンの有効性と同等であることが期待される場合は、母子手帳に治験薬であることを明記した上で接種済みであることを記載することは妥当である。その際、抗体価などの上昇がみられなかった場合においてはその旨を付記することが望ましい。また、感染防御が可能な抗体価が明確になっており、それを下回る場合には既存薬の追加接種などについて考慮すべきである。

- 第Ⅰ相試験において、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とされているが、治験の計画及び実施に必要な治験実施の対象となる新規ワクチン株のバイオハザードレベルを決定するスキーム／プロセス及び基準については、疾病原因微生物の特性並びにワクチン株の特性によって対応が異なるため、必要に応じて厚生労働省への相談になる。
- 第Ⅲ相試験において、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新規の添加物（アジュバント、安定剤など）を含まなければ、第Ⅰ相試験において各抗原で単体ワクチンと同等の免疫応答が得られたこと、抗原同士の干渉がないことを示すことができた場合、独立した第Ⅲ相試験は必要ない場合もあると考えてよいかについては、十分使用実績のあるワクチン同士の混合であっても各抗原の免疫原性の評価に加え、予期せぬ有害事象、副反応の発現の可能性も考えられることから、安全性評価も十分に行う必要があり、原則として第Ⅲ相試験が必要になる。

- 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験において、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を検討することとされているが、その民族的要因の内因性、外因性の具体的内容については、ICH E5 ガイドラインを参照する。
- 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験において、海外で使用実績の十分にあるワクチンの場合、健常成人を対象とした第Ⅰ相試験を省略可能と考えてよいかについては、個別の品目により状況等が異なり、ケースバイケースの対応となることから必要に応じてPMDAへの個別相談になる。
- 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験において、本邦で新たに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とされているが、海外ですでに広く使用されているが、まだ日本には導入されていないワクチンの場合、海外の大規模試験で有効性及び安全性が科学的に検証されたワクチンのデータの使用の余地を否定するものであり、海外で使用可能なワクチンの多くが国内で使用できないワクチンギャップが問題視される現状において、国民の利益に沿わないと考えられるのでこのような場合には本邦での臨床試験は不要と考えてよいかについては、ガイドラインに記載しているとおり、海外臨床データの利用は否定していない。また、国内と海外の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響について明確に示されていないワクチンの場合、日本人における有効性及び安全性を確認した上で市場に提供されることがより望ましい。
- 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において、小児を対象とするワクチンの治験ではどの段階から小児を対象とするのかについては、第Ⅰ相試験は原則として成人を対象としており、第Ⅱ相試験以降で小児を対象に実施することになる。
- 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において、小児を対象としたワクチンの開発で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。例えば、本邦では3種混合ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風）が定期接種に指定されているが、海外ではこれら3種に不活化ポリオワクチン（IPV）を加えた4価ワクチン、さらにはb群インフルエンザ菌（Hib）を加えた5価ワクチンも承認されている。仮にこれらの4価ワクチン又は5価ワクチンの治験を国内で行う場合には、被験者は定期接種に定められている3種混合ワクチンを接種されると、過剰な抗原曝露を受けることになり免疫応答に関する正当な評価が出来なくなるため、被験者は定期接種を免除できるという規定を設ける必要があるのではないかということについては、定期接種対象者を対照群として、新規の多価ワクチンの開発を想定しており、多価ワクチン接種者も定期接種者と同等の有効性が期待されるならば、定期接種済みと取り扱うことが妥当である。
- 有効性の評価において、効果のサロゲートマーカーとして抗体価を用いることが考えられるが、第Ⅱ相試験など早期の臨床試験でのエンドポイントを定めるために、その抗体価の陽性の定義、若しくはその具体例を示されたいとのことについては、個別の品目により状況等が異なり、ケースバイケースの対応となることから必要に応じてPMDAへの個別相談になる。

以上、本ガイドラインのQ & Aについて概説したが、本ガイドラインを広く関係者により理解していただくために、本年9月、ワクチン開発研究機関協議と共催で『ワクチンフォーラム

2010「日本発のワクチン開発をめざしてIV」を開催し、本ガイドラインについての講演を行った。(別紙資料(4))

2 ワクチンに関するアジュバントガイドラインについて

日本国内におけるワクチン開発研究および審査行政が質、量ともに向上しつつある。しかしながら、ワクチンに添加される、もしくは含有するアジュバントもしくは類似の成分に関する基礎研究および審査行政は今後最も成長が期待される領域にもかかわらず、日本における臨床開発や審査体制が整っているとはいえない。世界に目を向けると欧米を中心にアジュバントの開発研究の隆盛に対応して、WHOのワクチンガイドラインにその記載が、また、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成果を踏まえたガイドライン(別紙資料(3))を2005年に公表している。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(WG)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。

上記の様な状況を鑑み、当研究班においてもアジュバントのガイドライン作成に関して議論を重ねてきた。その中で、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。更なる情報収集が必要との判断から平成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、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した。また、平成21年11月15日から18日にかけて、当研究班が米国FDAの生物製剤審査研究センター(CBER)に赴きCBERにおけるアジュバントガイドラインWGやアジュバントの審査状況、方法、特にアジュバントのみのマスターファイルの取り扱いとその利点、欠点などを議論することができた。このような議論を日本の現状に照らし合わせてガイドライン作成に関する議論をその後検討を進めた結果、ガイドライン作成には時期尚早という意見が大半を占めた。

また、研究班における議論の中で出たアジュバントガイドライン作成方針に関する意見の中には、下記のように多岐にわたった。

「アジュバントは、化学物質からDNA、ペプチド、タンパク質などの生物製剤までの、低分子から高分子まで多くの種類が存在し、まだよく判らないことも多くあることから、今、アジュバントガイドラインを作成することは、メーカー側には、開発における基準が示され、限定されることから多くの利点があるが、審査する側にとっては、今後アジュバントの研究が進むことにより、今以上に安全性や有効性の検証が必要になってくることが考えられ、そのことによりアジュバントのガイドラインが足かせとなって十分な審査ができにくくなることなどのデメリットが考えられる。」

「アジュバントガイドラインを作成するとしても、ワクチンが感染症予防を目的としているのか、また治療を目的としているのかによってもその対応は大きく異なり、どのようなガイドラインにするか大きな問題であり、その方向性を決めることも大きな課題である。」

「作るにしても、アジュバントガイドラインを一般的なガイドラインとして作成し、毎年改定していくようにして、アジュバントガイドラインを整備していく方法もある。」

「作成されたばかりの感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインのアジュバントに関する部分をより詳細にするという方法もある。」

「ワクチンのガイドラインは EMEA も FDA も大きな差はないが、アジュバントに関しては両方で非常に温度差があり、日本のアジュバントガイドラインに対する考え方を、米国 FDA のようにするのか、EMEA のようにするのか、それによってガイドラインの内容も大きく異なる。」

「外国のワクチンメーカーが日本に入ってくる時に、日本にアジュバントのガイドラインがないというのは、いろいろと問題があるのではないかと考える。」

「また、アジュバントガイドラインがないと、特にこれからワクチンを開発しようと考えているベンチャー企業等にとって、製薬研究開発が進まない、できない。」

「アジュバントガイドラインは、既にお話したようにアジュバントの特殊性から、具体的なガイドラインの作成は難しく相当な時間を要する、この短期間で作成するとしたら、できたとしてもレビューのようなものになると考えられます。」

「ワクチンの副作用のほとんどがアジュバントに起因しており、アジュバントに対する関係者をはじめ、国民の関心は非常に高い。」

上記のような意見も含め、まだまだ議論が足りないという結論に達し、アジュバントに対する様々な考え方や研究報告を行うワークショップをこの研究班として開催して、アジュバントガイドラインに対する考え方をまとめる参考にとすることとした。そのため、平成 22 年 9 月 14 日に「ワクチンフォーラム 2010「日本発のワクチン開発をめざしてⅣ」を東京にて開催し、アジュバントワークショップにて 6 人の講演を行っていただいた。(別紙資料(4))

- ① 「アジュバント開発研究アジュバントとその審査行政の現状と未来」
医薬基盤研究所 石井 健氏

- ② 「C タイプレクチンを介する結核菌アジュバント作用機序」
九州大学 山崎 晶氏
- ③ 「アラムアジュバントをふくむ粒子状物質の新規免疫学的メカニズム」
産業医科大学 黒田 悦史氏
- ④ 「 α -Galcer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」
理化学研究所 石井 保之氏
- ⑤ 「粘膜アジュバントと DDS の新展開」
東京大学 清野 宏氏
- ⑥ 「核酸アジュバントによる樹状細胞活性化の分子メカニズム」
理化学研究所 改正 恒康氏

また、アジュバント開発研究から審査行政までをカバーした学会や研究会がないことも情報交換や共同研究等の交流を妨げている現状を鑑み、平成 22 年 10 月に医薬基盤研究所が主体となって「次世代アジュバント研究会」を発足させた。この「次世代アジュバント研究会」には、日本のアジュバント研究を先導する研究機関の研究者の他、製薬企業、外資系企業、ワクチンメーカー、バイオベンチャーなど様々な企業約 20 社の研究者も参画することとなった。今後、当研究会を母体に、アジュバント開発に係る様々な産学共同研究を創成し、臨床開発、審査行政に至るまでの情報交換、交流が促進されることが期待される。以下に概要を転記する。

【次世代アジュバント研究会の概要】

1 研究会の趣旨・位置づけ

- アジュバント開発研究促進のための産学官共同研究プラットフォーム組織
- アジュバント関連分野の研究に取り組む、産学官の研究者で構成する

- 高い安全性と有効性の両方を兼ね備える次世代のアジュバント開発研究を推進し、感染症予防ワクチン、治療用ワクチン等幅広い応用分野につなげる

2 研究会の事業内容

- アジュバント開発研究、審査行政の最新動向の情報交換
- アジュバントを活用した感染症予防ワクチン及び治療用ワクチン（ガン、アレルギーも視野に入れる）の研究開発
- アジュバントの安全性評価研究（作用機序解明のための基礎免疫学、ワクチノミクス、ワクチノームといったデータベースづくりも含む）
- その他、アジュバントを活用した研究プロジェクトの企画調整

3 研究会メンバー

- ◎ 山西 弘一
（(独) 医薬基盤研究所 理事長）
- 審良 静男
（大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長）
- 中西 憲司
（兵庫医科大学 学長）
- 清野 宏
（東京大学医科学研究所教授）
- 瀬谷 司
（北海道大学大学院医学研究科教授）
- 石井 健
（(独) 医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー）

以上が研究会の幹事（研究会会長：山西理事長）

次世代アジュバント研究会は平成 22 年度に 2 度の会議を開催し、アジュバントの基礎研究、開発研究、審査行政の専門家に講演していただき、今後のアジュバント開発研究や審査行政に

関する議論を重ねている。今後は日本のアジュバント開発研究、審査行政に貢献すべくデータベース作りなども検討中である。

上記をまとめると、平成 22 年度において当研究班を主体にしてアジュバントガイドラインの作成準備に必要な「十分な議論」を行えたと考えている。実際、平成 21 年度の FDA 審査官招へい、FDA 視察に始まり、平成 22 年度における長時間にわたる班員間での議論、アジュバントワークショップ、次世代アジュバント研究会の発足といった具体的な動きがあった。この成果が「有効」かつ「安全性の高い」アジュバントの開発研究が日本で進み、その審査行政の質の向上に寄与できれば幸いである。

【資料】

感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン Q&A集 (案)

Q1 (「1.3適用範囲」について)

「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…」とありますが、インフルエンザワクチンのように抗原型が頻繁に変わるものにも適用されるのでしょうか？

A1

抗原型が頻繁に変わるものについても、未承認の新規ワクチンの場合原則として非臨床試験が必要であり、本ガイドラインが適用されます。既承認のワクチン場合には、ワクチンごとに個別の対応となりますので、必要に応じて医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)の対面助言等を活用して下さい。

Q2 (「2一般的な考え方」について)

「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。」と記載されているが、例えば、既に臨床で使用されているワクチンの投与経路を変更する(新投与経路製剤)場合は、新たにどのような非臨床安全性試験が必要ですか。

A2

新投与経路については、非臨床安全性試験を評価することが必要ですが、実施すべき試験については、新投与経路による全身毒性や局所毒性の程度、アジュバントの有無、製剤の性状等によってケースバイケースの対応となるため、可能な限り対面助言等を利用してください。

Q3 (「3.1試験デザイン」について)

完全にGLP適合で実施できない場合には、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となっていますが、GLPに適合して実施されていないくても、SOP、試料、データの管理等において説明できれば、信頼性が担保できると判断されるということでしょうか。

A3

GLPに適合しない試験は非GLP試験として申請します。その際に、GLPに適合していない部分が安全性評価に与える影響を説明して、試験の信頼性を十分に担保しなくてはなりません。

Q4 (「3.2 動物種/モデルの選択」について)

「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。」とあるが、例えば、げっ歯類でワクチンの生物学的作用に感受性を示さない場合、ヒト以外の霊長類で試験を行うことになると考えてよろしいでしょうか。

A4

ガイドラインの記載内容から判断可能と考えますが、必要に応じてPMDAの対面助言等を活用して頂きたいと思います

Q5 (「3.2 動物種/モデルの選択」について)

安全性の評価のためには、ワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いれば良く、必ずしも病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用する必要はないのではないかと。

A5

ワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いるのは最低限必要です。生ワクチンの場合など、ワクチン自体が感染源となる可能性も考えられるため、病原微生物に対して感受性のある動物種を用いて安全性評価をすることをまず検討すべきです。

Q6 (「3.3被験物質」について)

「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。……。同じロットでの投与が不可能な場合は、……。臨床試験に使用する製剤と同等でなければならない。」とあるが、「同等」とは、どのようなものをいうのですか。

A6

個別の品目により状況等が異なり、ケース・バイ・ケースの対応となることから、必要に応じてPMDAの対面助言等を活用していただきたいと思えます。

Q7 (「3.5.2反復投与毒性試験」について)

「臨床試験の投与回数を超える回数の投与を行う」について、用法として生涯に1回しか投与しないもの(麻しん等)については、反復投与毒性試験は必要としないので単回投与試験のみでよいと考えて良いか。

A7

過剰投与による影響を確認し、ワクチンの毒性プロファイルを十分に把握するためには、通常、ヒトに投与する回数(量)を超えた投与が必要と考えます。

Q8 (「3.5.3生殖発生毒性試験」について)

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、妊婦または妊娠している可能性のある女性に接種するワクチンについてのみ必要であると解してよいか。

A8

妊娠可能な女性に接種される可能性のあるワクチンについては、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をする必要があると考えます。

Q9 (「3.5.7安全性薬理試験」について)

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安全性薬理試験の実施検討が必要であるが、一般毒性試験の中で安全性薬理のパラメータを評価することも考慮してよいか。

A9

ワクチンの作用機序から、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否定できない場合や、新規アジュバントが含まれている場合などには、安全性薬理試験の実施を検討する必要があると考えます。また、心血管系機能を評価する上で、一般毒性試験において適切な動物種が選択されていない場合には、原則として独立した安全性薬理試験の実施が必要と考えます。

Q10 (「5.1アジュバント」について)

既存アジュバントと既存抗原の組み合わせにおける局所反応などの毒性評価は、新たな毒性が懸念される場合に必要とされていますが、「懸念される場合」とはどのような場合でしょうか。

A10

個別の品目により状況等が異なり、ケース・バイ・ケースの対応となることから、必要に応じてPMDAの対面助言を活用して頂きたいと思えます。

Q11 (「5.1アジュバント」について)

5. 特別な留意事項で、アジュバント、添加剤について、それ自体の安全性の評価のほか、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評価などを行うよう求めているが、毒性をアジュバントや添加剤を含む製剤で評価する場合には、アジュバント、添加剤それ自体の安全性評価は不要と思います。ただし、製剤検討の過程でアジュバントや添加剤それ自体の毒性評価が必要か否かの判断はメーカーが、責任を持って行えばよいのではないかと。

A11

新規添加物と同様の扱いになっているアジュバントや添加物についてはそれ自体、単独で毒性を評価することが必要です。毒性評価にあたって独立した試験を実施する必要があるか否かについてはケースバイケースの対応となるため、必要に応じて対面助言等を利用してください。

Q12 (「5.2添加剤」について)

「添加剤自体の安全性の評価」とあるが、すでに市販製剤に通常使用されている添加剤については、それ自体(単独)の安全性の評価はすでに行われており、改めて添加剤単独での安全性の評価は必要ないのではないですか。

このような添加剤は、ワクチンに添加された形(製剤)で安全性を評価することにより、ワクチンの主成分との干渉による免疫原性、安全性に及ぼす影響が評価できると考えます。

A12

市販製剤に通常使用されている添加剤であっても、投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加剤単独での評価が必要となる場合があります。

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン Q&A集 (案)

Q1 (「2. 被験者の保護」について)

「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」とあるが、定期接種用に開発されたワクチンを臨床試験で接種した場合、治験薬であっても被験者は定期接種を受けたと判断されるのか。

その場合、盲検下で治験薬を定期接種として接種した場合の母子手帳への記載方法や、抗体価が上昇しなかった場合等の倫理的配慮(既存薬の追加接種等)の対処を示していただきたい。

A1

この項で、「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」との記載は胎児を含め、自発的判断能力が十分でない者に対しては被験者の自己責任による判断を期待することが困難であることについての注意喚起である。

定期接種用に開発されたワクチンの免疫原性などが、既存の定期接種によるワクチンの有効性と同等であることが期待される場合は、母子手帳に治験薬であることを明記した上で接種済みであること記載することは妥当である。その際、抗体価などの上昇がみられなかった場合においてはその旨を付記することが望ましい。また、感染防御が可能な抗体価が明確になっており、それを下回る場合には既存薬の追加接種などについて考慮すべきである。

Q2 (「3.1.1.第I相試験」について)

「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。」としているが、治験の計画および実施に必要な、治験実施の対象となる新規ワクチン株のバイオハザードレベルを決定するスキーム/プロセスおよび基準を明確にしていきたい。

A2

疾病原因微生物の特性ならびにワクチン株の特性によって対応が異なるため、必要に応じて厚生労働省に相談してください。

Q3 (「3.1.3.第III相試験」について)

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新規の添加物(アジュバント、安定剤など)を含まなければ、第I相試験において各抗原について単体ワクチンと同等の免疫応答が得られること、抗原同士の干渉がないことを示すことができた場合、独立した第III相試験は必要ではない場合もあると解してよいか。

A3

十分使用実績のあるワクチン同士の混合であっても、各抗原の免疫原性の評価に加え、予期せぬ有害事象、副反応の発現の可能性も考えられることから、安全性評価も十分に行う必要があり、原則として第III相試験が必要と考えます。

Q4 (「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」について)

留意すべき相違点のうち「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」について民族的要因の内因性、外因性について具体的に示されたい。

A4

民族的要因(内因性及び外因性)については、ICH E5ガイドラインをご参照下さい。

Q5 (「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」について)

海外で使用実績の十分にあるワクチンについては、健常成人を対象とした第 I 相試験について省略可能と考えて良いか。

A5

個別の品目により状況等が異なり、ケース・バイ・ケースの対応となることから、必要に応じてPMDAの対面助言等を活用して下さい。

Q6 (「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」について)

「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。」とされているが、海外ですでに広く使用されているが、まだ日本には導入されていないワクチンにおいて、海外の大規模試験で有効性及び安全性が科学的に検証されたワクチンのデータの使用の余地を否定するものであり、海外で使用可能なワクチンの多くが国内で使用できないワクチンギャップが問題視される現状において、国民の利益に沿わないと考えられるので、このような場合には、本邦での臨床試験は不要と考えて良いのではないか。

A6

ガイドラインに記載しているとおり、海外臨床データの利用を否定はしておりません。また、国内と海外の違いが有効性、安全性に及ぼす影響について明確に示されていないワクチンについては、日本人における有効性及び安全性を確認した上で市場に提供されることがより望ましいと考えます。

Q7 (「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」について)

「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言う。」とされているが、海外ですでに広く使用されているが、まだ日本には導入されていないワクチンにおいて、海外の大規模試験で有効性及び安全性が科学的に検証されたワクチンのデータの使用の余地を否定するものであり、海外で使用可能なワクチンの多くが国内で使用できないワクチンギャップが問題視される現状において、国民の利益に沿わないと考えられるので、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に限定すべき必要はないと考えて良いのではないか。

A7

ガイドラインに記載しているとおり、海外臨床データの利用を否定はしておりません。また、国内と海外の違いが有効性、安全性に及ぼす影響について明確に示されていないワクチンについては、日本人における有効性及び安全性を確認した上で市場に提供されることがより望ましいと考えます。

Q8 (「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」について)

小児を対象とするワクチンの治験ではどの段階(PhaseI又はPhaseII等)から小児を対象とするのか示していただきたい。

A8

小児を対象とするものであっても第I相試験は原則として成人を対象にしており、第II相試験以降で小児を対象に実施することを想定している。

Q9 (「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」について)

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。例えば、本邦では3種混合ワクチン(ジフテリア、百日咳、破傷風)が定期接種に指定されているが、海外ではこれら3種に不活化ポリオワクチン(IPV)を加えた4価ワクチン、さらにb群インフルエンザ菌(Hib)を加えた5価ワクチンも承認されている。仮にこれらの4価または5価ワクチンの治験を国内で行なう場合には、被験者は定期接種に定められている3種混合ワクチンを接種されると、過剰な抗原曝露を受けることになり免疫応答に関する正当な評価が出来なくなるため。このような場合には、「被験者は定期接種を免除できるという規定」を設けることが必要ではないか。

A9

定期接種対象者を対照群として、新規の多価ワクチンの開発を想定しており、Q&A1の記載通り、多価ワクチン接種者も定期接種者と同等の有効性が期待されるならば、定期接種済みと取り扱うことは妥当である。

Q10 (「4.3有効性の評価」について)

効果のサロゲートマーカーとして抗体価を用いることが考えられるが、第II相試験など早期の臨床試験でのエンドポイントを定めるためには、抗体価の陽性の定義、若しくは具体例を示していただきたい。

A10

個別の品目により状況等が異なり、ケース・バイ・ケースの対応となることから、必要に応じてPMDAの対面助言等を活用して下さい。

Q11 (「4.4.安全性の評価」について)

予防接種ガイドライン、第6 予防接種の接種間隔 第1項には、「違う種類のワクチンを接種する場合の間隔あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンを接種する場合は、不活化ワクチン及びトキソイド接種の場合は、1週間経てばワクチンによる反応がなくなるため6日以上をあけて、生ワクチン接種の場合は、ウイルスの干渉を防止するため27日以上間隔をあけて次のワクチンを接種する。」との記載があり、日本の臨床現場では、この規定が広く運用されている。予防接種ガイドラインを踏襲して目安の期間を設定するのであれば、「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6日間、生ワクチンの場合はワクチン接種から27日間が目安となるが...」とした方が適切であり、医療機関における混乱も少ないのではないかと考えられるが、「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。」について、不活化ワクチン及び生ワクチンの有害事象を収集するためのワクチン接種後期間として、それぞれ2週間及び4週間を目安と設定した理由をご教示いただきたい。

A11

既存のワクチンについては、多くの使用経験で得られた情報に基づき、予防接種ガイドラインが作成されていますが、開発中の新規ワクチンは、使用経験や安全性情報等が限られており、予期しない有害事象、副反応が発現する可能性も考えられます。従って新規ワクチンの開発にあたっては、より慎重に安全性情報を収集できる観察期間、観察方法を採用することが重要と考えます。また、開発時に収集された安全性情報は、当該ワクチンの製造販売後における安全性収集期間を規定するための重要な判断根拠となります。

Q12 (「4.4.安全性の評価」について)

予防接種後副反応報告書報告基準では、ポリオ生ワクチン及びBCGを除き接種後症状発生までの時間として不活化ワクチンでは接種後7日、弱毒生ワクチンでは接種後21日とされているが、「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」と設定した理由をご教示いただきたい。

A12

既存のワクチンについては、多くの使用経験で得られた情報に基づき、予防接種ガイドラインが作成されていますが、開発中の新規ワクチンは、使用経験や安全性情報等が限られており、予期しない有害事象、副反応が発現する可能性も考えられます。従って新規ワクチンの開発にあたっては、より慎重に安全性情報を収集できる観察期間、観察方法を採用することが重要と考えます。また、開発時に収集された安全性情報は、当該ワクチンの製造販売後における安全性収集期間を規定するための重要な判断根拠となります。

Q13 (「4.4.安全性の評価」について)

「予防接種ガイドライン」の「予防接種後副反応報告制度」について、医師から市町村への報告について記載されているが、臨床試験実施中に治験薬の接種により発現した副反応については、治験依頼者が当局に報告するのでしょうか。また、既承認ワクチンを対照群とした盲検化試験の場合は、誰が、いつ、どこに報告するのでしょうか

A13

治験中に発現した有害事象は治験として厚生労働省(PMDA)に報告する必要がある。既承認ワクチンを対照にしている場合でも治験薬としての取り扱いが必要である。治験以外の臨床試験で市販薬の場合は通常の予防接種後副反応報告制度等に準じて報告する。

EMEA ワクチンアジュバントガイドライン 2005

(翻訳(和)及び原文(英))

p. 1 (表紙)

2005年1月20日、ロンドン

欧州医薬品局 (EMEA) /CHMP/VEG/134716/2004

ヒト用医薬品委員会 (CHMP)

ヒト用アジュバント添加ワクチンに関するガイドライン

ワクチン専門グループ (VEG)、生物学的製剤作業部会 (BWP)、安全性作業部会 (SWP)、及び有効性作業部会 (EWP) における検討	2003年1月～ 2004年3月
欧州医薬品委員会 (CPMP) への伝達	2004年3月
専門家会議に向けたガイドライン公開	2004年3月
意見の締め切り	2004年9月
VEG、BWP、及びSWPにおける検討	2004年9月～ 2004年12月
CHMP への伝達	2004年12月
CHMP による採択	2005年1月
施行日	2005年7月

p. 2

アジュバント添加ワクチンに関するガイドライン

目次

1. 序文
2. 対象範囲
 - 2.1. ワクチン
 - 2.2. アジュバント
3. 品質