

- 3.1. アジュバント
 - 3.1.1. 定義
 - 3.1.2. 製造
 - 3.1.3. 性状
 - 3.1.4. 定期試験
 - 3.1.5. 安定性
- 3.2. アジュバント／抗原混合物
 - 3.2.1. 混合物の開発及び製造
 - 3.2.2. 性状
 - 3.2.3. 定期試験
 - 3.2.4. 安定性
 - 3.2.5. 複数の抗原／アジュバント混合物
- 3.3. 最終製品
- 4. 非臨床試験
 - 4.1. Proof of Concept (POC)
 - 4.2. 薬物動態試験
 - 4.3. アジュバント単独の毒性試験
 - 4.3.1. 局所刺激性試験
 - 4.3.2. 過敏症及びアナフィラキシーの誘発
 - 4.3.3. 発熱性試験
 - 4.3.4. 全身毒性試験
 - 4.3.5. 生殖毒性試験
 - 4.3.6. 遺伝毒性試験

p. 3

4.3.7. 発がん性試験

4.3.8. アジュバント混合物

4.4. アジュバントと抗原の混合物の毒性

4.4.1. 局所刺激性試験

4.4.2. 反復投与毒性試験

4.4.3. 免疫応答の特性

5. 臨床試験

5.1. 序文

5.2. 予備試験

5.2.1. アジュバントによる免疫応答に及ぼす影響

5.2.2. 用量探索試験

5.3. 検証的試験

5.3.1. 一般的考察

5.3.2. 考えられる状況

5.3.2.1. 新規又は既存のアジュバントを用いた新規ワクチン

5.3.2.2. 認可ワクチンのアジュバント含量の変更

5.3.3. 統計的考察

p. 4

1. 序文

アジュバント（免疫増強剤又は免疫調節物質）は、ワクチン抗原に対する免疫応答を改善するために数十年間にわたって使用されてきた。アジュバントをワクチン製剤に組み込む目的は、ワク

チン抗原に対する特異的な免疫応答を目的の免疫応答に向けて増強、促進し、延長することである。アジュバントの利点は抗原の免疫原性の増強、免疫応答の性質の改良、免疫化の成功に必要な抗原量の低減、必要な追加免疫の頻度低減、及び高齢者や免疫不全状態にあるワクチン接種者における免疫応答の改善等である。アジュバントは、選択的に目的の免疫応答、例えば免疫グロブリンのクラス及び細胞毒性又はヘルパーT リンパ球反応の誘発等を最適化するために用いられる。さらに、特定のアジュバントを用いて、粘膜表面における抗体反応を促進できる。

さまざまな理由から、ワクチンアジュバントに対する関心が急速に高まっている。ワクチン製造会社及び公衆衛生当局（例、WHO）は、現行のワクチンを強めたり、新規ワクチンを開発するなどの思いきった目標を立てている。過去数年間に感染症、アレルギー性疾患、自己免疫疾患の他、癌や不妊治療に対しても新しいワクチン候補が登場している。多くの場合、こうしたワクチンにアジュバントが必要なのは、免疫原性が低いためである。生化学分析の分野における新テクノロジーの数々、高分子の精製、組換え技術、及び免疫学的機序や病因に対する深い理解が、アジュバントを開発・応用するための技術的基盤を改善するのに役立っている。

アジュバントは原料（天然、合成、又は内因性）、作用機序、又は物理化学的特性により分類される。もっとも多く報告されている現行のアジュバントを脚注2に記載する。

アジュバント活性は多様な因子の結果であり、ある抗原で得られた免疫応答の増強は、原則として別の抗原には外挿できない。抗原はそれぞれ物理的、生物学的、及び免疫原性特性が異なり、抗原がアジュバントに求める補助要素はさまざまである。アジュバントは目的とする免疫応答の種類に基づいて選択し、最適なタイプの免疫応答が得られるとともに副作用が最小限となるような方法で、抗原とともに製剤化されねばならない。

アジュバントが作用を発揮する主な方法は以下の通り。(i) ワクチン中の抗原の物理的外観によって定められる抗原提示、(ii) 抗原/アジュバントの取り込み、(iii) 分布（特異的な細胞を標的化）、(iv) 免疫応答を生じさせる定量的及び定性的側面双方を制御する作用といった免疫増強/調節、(v) 抗原の分解及び消失の防止。

一般に、吸着剤及び粒子アジュバントの作用機序は免疫系への抗原提示と関連しており、細菌性アジュバント、合成アジュバント、及び内因性アジュバントは免疫系を直接刺激したり調節したりすることで作用を発揮する。エマルジョンの作用機序は、免疫系への抗原提示という役割を果たす他、抗原の緩やかな放出を促進し、急速な消失を防止することである。無機塩のような蓄積性のアジュバントでは注入部位に炎症性の病巣が形成され、それにより炎症誘発性サイトカインが合成され、初期段階の免疫応答にとって重要な先天性免疫を刺激すると考えられる。

したがって、ワクチン／アジュバント製剤の品質評価の対象は、(1) ワクチン中に存在するアジュバントと抗原成分の適合性の実証、(2) 抗原とアジュバントが十分均一に会合している証明、(3) 有効期間中に大幅に脱離しないことの実証、(4) 有効期間中の会合の程度、(5) 成分、生化学的純度、及び発熱性を分析する系に及ぼすアジュバントの影響等に関することとする。会合の例を挙げると、吸着は水酸化アルミニウムゲル、リン酸アルミニウムゲル、リン酸カルシウムゲル、及び ISCOMS (免疫刺激複合体) に特異的にみられ、荷電ジメチルジオクタデシルアンモニウム (DDA) ミセルによりイオン性相互作用が生じる。エマルジョン又はリポソームの場合、作用機序はカプセル化である。サポニン誘導体又は他の抽出物を用いると、抗原との相互作用は脂溶性／親水性又はイオン性となる。

過去に多くのアジュバントが開発されてきたが、急性毒性及び遅発性副作用の可能性等、安全性の問題のため、定期的なワクチン接種用としては承認されなかった。したがって、ワクチンにおけるアジュバントの利点とアジュバントに特有の副作用リスクを比較検討する必要がある。ワクチン接種のリスク・ベネフィットに関しては、ワクチンが健常者に投与される場合は有効性より安全性を重視するというのが現在の考え方である。しかし、癌及び AIDS 患者等の高リスク群や他の「治療用ワクチン」の場合、毒性レベルが高まってもワクチンの利点が大きければ容認されることもある。したがって、適宜、非臨床安全性評価を行うべきである。

大規模な非臨床毒性安全性試験において重篤な副作用が認められなくても、必ずしも新規ワクチン／アジュバント製剤がワクチン接種者にリスクをもたらさないことが保証されるわけではなく、予想外の事象が生じることもある。ヒトにおけるアジュバントの影響が予測できないのは、投与経路、抗原用量、及び抗原の性質といった因子間の複雑な相互作用が原因である。そのため、新たに開発されたワクチン製剤の最終的な安全性評価は、臨床試験に基づいて実施するしかない。

2. 対象範囲

本ガイドラインでは、ワクチンにおける新規又は既存のアジュバントの使用により生じる品質や非臨床的及び臨床的問題を取り上げる。本ガイドラインを既存のアジュバント (例、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、リン酸カルシウム) に適用できるかは、場合によって異なる。

2.1. ワクチン

本稿で取り上げるワクチン¹は、感染症に対する免疫を付与するワクチンである。

(脚注)

¹ ワクチンは、以下のいずれかを含む。

- 化学的又は物理的方法により不活化されるが、適切な免疫原性特性を保持する微生物

p. 6

抗原は未変性状態で、突然変異の導入により切断又は修飾される、化学的又は物理的方法により解毒される及び／又は担体に凝集、重合、又は結合する (Ph.Eur. 04/2005:0153 も参照)。従来、アジュバントはヒト用生ワクチンでは使用されなかったが、将来的には使用の可能性は否定できない。

本ガイドラインの原則は、「治療用ワクチン」(例、免疫原として使用されるモノクローナル抗体等の「抗イディオタイプのワクチン」、「腫瘍ワクチン」、アレルゲン特異的な免疫療法、及び感染者の治療に使用されるワクチン)の品質及び非臨床評価面にも適用できるが、「治療用ワクチン」の臨床評価面は本稿の対象外である。

2.2. アジュバント

ワクチンアジュバント²は、抗原に対する免疫応答を増強する、及び／又は目的の免疫応答を調節する成分である。

混合ワクチンにおいて、他の有効成分にアジュバント効果を及ぼす有効成分は、本ガイドラインの対象から除外する。また、ハプテン、抗原(例、多糖類と結合するために使用される CRM₁₉₇、髄膜炎菌膜蛋白質 [OMP]、破傷風トキソイド、及びジフテリアトキソイド)、及び HSA 等の賦形剤も除外する。

ワクチンの最終製品には複数のアジュバントが存在すると考えられる。これらのアジュバントはワクチン中に存在する単一の抗原又は全抗原と結合する、あるいは各アジュバントが 1 種類の特定の抗原と結合すると考えられる。その場合、本ガイドライン中の指摘は、適宜、各アジュバント及び各抗原／アジュバント混合物に適用可能である。

(脚注)

- 天然無毒性又は病原性を弱めるために投与されるが、適切な免疫原性特性を保持する生物体
- 病原菌から抽出又は分泌される抗原

- 組換え DNA テクノロジーにより作製される抗原
- ワクチンを接種された宿主において *in vivo* で抗原を生ずる組換え生ベクター
- プラスミド DNA
- *in vitro* において化学的合成により作製される抗原

「ワクチン」という用語は、欧州薬局方 (Ph. Eur.) の定義通り使用する。他のワクチンは、「治療用ワクチン」等の用語により意味を限定する。

² このようなアジュバントの例は以下の通り。

- 無機塩 (例、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムゲル、リン酸カルシウムゲル)。
- 油エマルジョン及び表面活性剤をベースとする製剤。例えば MF59 (微小流動化界面活性剤により安定化された水中油型エマルジョン)、QS21 (精製サポニン)、AS02 [SBAS2] (水中油型エマルジョン+MPL+QS-21)、Montanide ISA-51 及び ISA-720 (安定化された油中水型エマルジョン) 等。
- 粒子アジュバント。例えば ビロゾーム (インフルエンザ赤血球凝集素が組み込まれた単層リポソーム担体)、AS04 ([SBAS4] アルミニウム塩及び MPL)、ISCOMS (サポニンと脂質の構造化複合体)、ポリラクチドコグリコリド (PLG) 等。
- 細菌誘導體 (天然及び合成)。例えばモノホスホリル脂質 A (MPL)、Detox (MPL+M.Phlei 細胞壁骨格)、AGP [RC-529] (合成アシル化単糖)、DC_Chol (リポソームへと自己組織化できる脂質性免疫賦活物質)、OM-174 (脂質 A 誘導體)、CpG モチーフ (免疫賦活性 CpG モチーフ含有合成オリゴヌクレオチド)、修飾 LT 及び CT (細菌毒素を遺伝的に修飾することにより無毒性アジュバント効果をもたらす) 等。
- 内因性ヒト免疫賦活物質。例えば hGM-CSF 又は hIL-12 (蛋白質又はコード化プラスミドとして投与可能なサイトカイン)、Immudaptin (C3d タンデムアレイ) 等。
- 不活性な担体。例えば金粒子等

上に記載されていないその他の新しいタイプのアジュバントは開発中と考えられ、それらのアジュバントにも本ガイドラインは適用される。

p. 7

3. 品質³

現在使用されている、あるいは開発中のアジュバントの起源及び性質は多種多様である。例えば、アルミニウムをベースとするアジュバントは単純な無機化合物から成り、PLG は高分子炭水化物、ピロゾームは異なるウイルス粒子由来、MDP は細菌細胞壁由来、サポニンは植物性、スクアレンはサメ肝由来、組換え型内因性免疫賦活物質は組換え型細菌、イースト菌、又は哺乳類細胞由来である。したがって、特定のアジュバント又はアジュバント/抗原混合物について実施すべき個々の検査について本ガイドラインで包括的なリストとして記載することは適切ではない。本ガイドラインは、混合ワクチンの製剤的及び生物学的側面に関するガイドライン（CPMP/BWP/477/97）とともに参照すべきである。下記の指摘は、各社のアジュバントに適している場合には、アジュバント/ワクチン製造会社に適用されるべきである。欧州薬局方に関連モノグラフは本ガイドラインを遵守している。組換え型蛋白質アジュバントの製造会社の場合、関連する CHMP 及び ICH ガイドライン、例えば細胞基質（CPMP/ICH/294/95）、ウイルス安全性（CPMP/ICH/295/95）、rDNA 蛋白質（CPMP/ICH/139/95）を調べるのが有益である。アジュバントが核酸の場合は、CPMP の遺伝子導入薬剤の品質、前臨床及び臨床評価面に関するガイダンスを参照する（CPMP/BWP/3088/99）。

3.1. アジュバント

3.1.1. 定義

アジュバントの性質及び化学的組成について詳述する。複数のアジュバントを使用する場合あるいはアジュバントが複数の成分を含んでいる場合は、各アジュバント及び/又は各成分の作用について、確認されている範囲で説明する。

3.1.2. 製造

アジュバントの製造について詳述する。アジュバントの原材料が性質的に生物学的製剤であり、特に考慮すべきものである場合には注意する。アジュバントの特性を示す正しい物理的、生化学的、生物学的、又は吸着性などの重要なパラメータを定義する。反芻動物由来の材料を使用する際には注意を払うべきである。使用する場合は、ヒト用及び動物用医薬品を介して動物の海綿状脳症が伝染するリスクを最小限にするためのガイダンスを遵守する（EMEA/410/01）必要がある。

3.1.3. 性状

アジュバントの特性を評価するパラメータの評価結果について記述する。重要なパラメータを特定し、記述する。そのようなパラメータはアジュバントのロットの定期試験の一部であると考えられる。他のパラメータも分析してアジュバントの特性評価を行うが、このパラメータが定期試験の一部となることもある。アジュバントを定義付けるパラメータはアジュバントの性質に依存し、以下を含むと考えられるがこれらに限定されない。

(脚注)

³ アジュバントに関する品質関連データを独立したセクション、すなわち CTD 文書の 3.2.S 及び同一セクションの関連下位項目（有効成分に限り）に記載する。

p. 8

- 化学的組成（定性的及び定量的）
- 物理的特性（例、外観、濃度、粘性、pH、粒度、粒度分布、表面電荷）
- 生化学的特性
- 純度（例、エンドトキシン含量、生物汚染度、製造残渣）

3.1.4. 定期試験

アジュバントに適用する一連の定期試験は、対象のアジュバントに適切なものを定義する。これらの試験は、上記のようにアジュバントの特性評価に使用されるパラメータに基づくものとする。規格を設定する。

3.1.5. 安定性

保存時のアジュバントの安定性を評価する際には、アジュバントの特性に基づく重要な物理化学的及び／又は生物学的特性を使用する。安定性を示すパラメータには構造及び抗原の吸着／結合特性等が考えられる。

3.2. アジュバント／抗原混合物

3.2.1. 混合物の開発及び製造

抗原とアジュバントの混合は、最終アジュバント／抗原混合物にとって重要な側面である。抗原とアジュバントの会合機序及び会合効率を定義し、記述する。アジュバント／抗原混合物の生物学的特性にとって重要な側面（例、吸着、結合特性）を特定し、モニタリングする。複数のアジュバントが組み込まれる場合、各アジュバントについて適切な情報を提供し、意図したアジュバントと抗原の混合物について適合性試験を実施する。

アジュバント／抗原混合物の製造工程全般について詳述する。

抗原とアジュバントを混合する際に中間バルクが形成され、その後製剤化される。アジュバントと抗原が混合されると同時に製剤化される場合もある（最終バルク）。あるいは抗原とアジュバントの混合、製剤化、及び充填（最終製品）が単一工程で行われる場合もある。

最終バルク（製剤）調製時にアジュバント／抗原混合物に添加される賦形剤及び希釈剤は、ワクチンの効力や抗原とアジュバントの会合に有害な影響を及ぼしてはならない。

中間バルク、最終バルク、及び最終製品の特性評価、定期試験、及び安定性試験は、下記の通り実施する。ワクチン製造者は各段階に行われる検査について明確に詳述し、実施の正当性を示す必要がある。

p. 9

3.2.2. 性状

適宜、アジュバント／抗原混合物の特性評価を行う。評価対象には抗原とアジュバントの会合のレベル及び均一性、抗原とアジュバントの会合の完全性、抗原を分析する系に対するアジュバントが及ぼす影響、並びにアジュバントから放出される抗原の程度（安定性）等が考えられる。他のパラメータとしては、化学的及び物理的特徴（例、粒子サイズ、粘性）等がある。

3.2.3. 定期試験

アジュバント／抗原混合物の妥当性を定期的に検証する検査項目を特定、記述し、バリデートする。検査項目は、アジュバント／抗原混合物の全特性評価時に評価対象となったパラメータに基づくものとする。

3.2.4. 安定性

アジュバント／抗原混合物の長期安定性を評価し、関連のある物理的及び生化学的特性について検討する。抗原のアジュバントからの脱離の程度と抗原の完全性は重要なパラメータである。

3.2.5. 複数の抗原／アジュバント混合物

最終ワクチン製品がアジュバント／ワクチン混合物中に特定の抗原以外の抗原を含む場合、この追加された抗原に対するアジュバントの影響は、その抗原と関連のある検査を行って評価する必要がある。同様に、アジュバント／抗原複合体に追加される抗原のすべての影響についても評価する。

最終ワクチン製品が複数のアジュバント／抗原混合物を含んでいる場合、異なるアジュバント／抗原混合物間に生じる副作用を含め、アジュバントの性質に適した検査（同一の検査か別の検査かによらず）が必要になる。

3.3. 最終製品

最終ワクチン製品は、効力、同一性、及び安定性について検査を行う必要がある。現行 CHMP ガイドライン及び欧州薬局方モノグラフの関連要件は遵守する。

検査及び安定性試験に特有の問題を定義し、バリデートする。

抗原に対するアジュバントの干渉は、最終製品又は最終バルクが製剤化される段階で、特定の標準検査の性能に影響を及ぼすことがある。場合によっては代替法について検討し、生産段階の早期に行われた干渉のない状態の試験から外挿する必要がある。

p. 10

4. 非臨床試験

4.1. Proof of Concept (POC)

アジュバントが作用を発揮する主な点には以下のものがある

- ワクチンにおける物理的な抗原提示
- 抗原の取り込みの最適化
- 脂質 A アナログ又はオリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 及び CpG モチーフによりトール様受容体を刺激する等、特異的な細胞（樹状細胞、ランゲルハンス細胞、マクロファージ他）へのターゲティング。
- 細胞内輸送及び抗原加工、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I 又は II 分子との会合、T 細胞の増加、並びにさまざまなサイトカイン産生プロファイル等を介した免疫増強及び調節。

アジュバントの申請された効果の根拠について記載する。関連動物モデルにおいて、アジュバント/抗原混合物に対する免疫応答の増強を示す必要がある。アジュバントが生得的免疫系の細胞を生じさせるかどうかについて検討する。さらに、アジュバント及び抗原投与による体液性及び細胞性免疫応答の活性化の程度も示す必要がある。アジュバントの作用機序を理解するため、他の抗原との混合物のデータを支持的証拠として使用してもよい。理想的には、関連動物モデルにより、病原菌（感染症）の致死曝露に対し予防効果を示す必要がある。そのようなモデルが存在しない場合、性質面でヒトの予想免疫応答に類似した免疫応答を誘発できる動物種を選択する。POC のための根拠情報として、公開されている文献を使用してもよい。

4.2. 薬物動態試験

薬物動態試験（例、血清中抗原濃度の測定）は不要である（ワクチンの前臨床薬理及び毒性試験に関するガイダンス[CPMP/SWP/465/95]、ワクチンの非臨床試験についての WHO ガイドライン参照）。アジュバントの作用機序を理解するのに体内分布試験が役立つこともある。

4.3. アジュバント単独の毒性試験

アジュバント毒性試験に使用される方法は、ワクチンの使用パターンに従うものとする。アジュバント添加ワクチンは数週間間隔から最長数年間隔で繰り返し投与されると考えられる。一般に、アジュバントは少量の材料からできており、生涯における投与回数は数回のみである。

アジュバントについては、ワクチン中のアジュバントとして使用されることを考慮の上、単独で試験し、試験法はその使用法を反映していなければならない。

p. 11

アジュバントはさまざまな抗原と関連付けて使用されるため、それほど種特異性を示さない場合が多い。正当な理由がない限り、2 種類の動物種を用いて試験を行う（げっ歯類と非げっ歯類）。

さまざまな生物学的クラスに属するアジュバントには高度な種特異性（例、一部のサイトカイン）があり、それがこの議論を単なる理論にとどめてしまい、複数の動物種を対象とした試験を意味のないものになっている。しかし、他のアジュバント（例、油エマルジョン）は種特異性が少なく、毒性試験法に基づいており、少なくとも 2 種類の適切な動物種を対象とした試験がデフォルトで選択されている。第 2 の動物種で確認されたエビデンスが第 1 の動物種で得られたエビデンスを裏付ける。

動物種の選択は、基本的にはアジュバントが混合される予定の抗原の選択に依存する。理想的には、選択される動物種は POC 試験で使用した動物種と同一のものとする。

4.3.1. 局所刺激性試験

アジュバントにより誘発される局所刺激性については、投与経路に基づいて試験を行う。例えば、

- 経口投与及び鼻腔内投与の場合、局所及び限局刺激性を評価する必要がある。
- 注射可能なワクチンの場合、例えば粒子及び特定の鉱油使用時にみられるような肉芽腫性反応が後から誘発される可能性があることを特に考慮する。

4.3.2. 過敏症及びアナフィラキシーの誘発

アジュバント自体が免疫原性であり、適切なモデルを用いて過敏症誘発について検討する必要がある（例、受動皮膚アナフィラキシー [PCA] 試験及び能動全身アナフィラキシー [ASA] 試験）。抗原に対するアジュバント誘発性の IgE 増加は、過敏症及びアナフィラキシー誘発問題が生じる可能性があるともみならず。

4.3.3. 発熱性試験

発熱作用の可能性について、アジュバントを試験すること。代替となる発熱性物質 *in vitro* 試験は開発中であり、検証が済んでから使用する。

4.3.4. 全身毒性試験

種々のクラスのアジュバントは全身に分布し、さまざまな臓器において毒性を誘発すると考えられる。試験計画書は用量関係を設定するようデザインし、一定間隔をあけた反復投与を含めて、申請予定の臨床使用法を反映すること。全剖検及び組織採取を実施すること。病理組織学的検査には必ず以下の組織を含めること。

- 主要臓器：心臓、肺、脳、肝臓、腎臓、生殖器等。

p. 12

- 皮膚（投与部位の場合）
- 主要及び副次免疫臓器：脾臓、胸腺、骨髄、リンパ節（局所及び適用部位遠位）

過去に非臨床的及び臨床的実績のない新規アジュバントの場合、全組織検査が推奨される。

毒性の原因は主にアジュバントの免疫賦活作用であると考えられるが、非標的臓器に対する直接毒性も否定できない。用量範囲は臨床使用を反映して比較的狭く、最大耐用量には届いていないと考えられる。評価項目については、反復投与毒性試験に関するガイダンスを参照する。

4.3.5. 生殖毒性試験

ワクチン接種プログラムには妊娠可能性のある女性が含まれているため、生殖毒性試験の必要性について検討することが重要である。さらに、妊娠中にワクチンを接種し、受動免疫付与によって生後間もない乳児の感染症を予防することも意図されている。このタイプのワクチンで使用予定のアジュバントを用いて、生殖毒性試験を実施する。試験計画書は意図された投与スケジュールを反映している必要がある。追加免疫に対する免疫応答は初回応答とは異なると考えられるため、交尾前に初回投与を行い、妊娠中に追加免疫を投与することも検討する。

4.3.6. 遺伝毒性試験

アジュバントには生物由来及び合成成分由来のものがある。バイオテクノロジー応用医薬品について公表されている要件（ICH S6）に従えば、生物由来アジュバントの遺伝毒性試験は重要とはみなされていない。合成成分由来アジュバントについては、標準バッテリー試験（ICH S2B）をデフォルトとし、標準とは異なる場合はその妥当性を科学的に示す。

4.3.7. 発がん性試験

アジュバントは低用量で数回使用されるのみであり、アジュバントによって腫瘍が直接誘発されるリスクはほとんどない。さらに、アジュバントの作用は免疫系刺激であって、全身免疫抑制物質としては作用しないため、リンパ系腫瘍が自己形成されるリスクは低い。したがって、発がん性試験は不要である。

4.3.8. アジュバント混合物

免疫調節特性を有する物質と抗原提示を改善するアジュバントを一緒に投与すると、アジュバント活性がさらに増強されると考えられる。個々の成分に関するデータに加えて、適切な一連の毒性試験を行い、この混合物の安全性を裏付ける必要がある。個々の成分についての毒性試験はパイロット試験とみなされる。医薬品安全性試験実施基準（GLP）に基づき、最終混合物について試験を実施する。

p. 13

4.4. アジュバントと抗原の混合物の毒性

アジュバントと申請対象の抗原の混合物の前臨床安全性の側面については、ワクチンの前臨床薬理及び毒性試験に関するガイダンスに従って検討する（CPMP/SWP/465/95）。以下の試験には特に注意を払うこと。

4.4.1. 局所刺激性試験

抗原とアジュバントを一緒に注入すると、アジュバント単独投与後より重度の局所反応が誘発される可能性がある。ベネフィットとリスクについて、アジュバントと抗原の最適な用量比を探索する。

4.4.2. 反復投与毒性試験

投与スケジュールは、申請予定の臨床スケジュールに合わせる。反復投与での安全性を確認するためには（免疫応答の程度が増強された場合）、ヒトへの投与回数を上回るように計画する。

4.4.3. 免疫応答の特性

最低限、以下の非臨床免疫原性データを含めることが望ましい。

- さまざまな用量のアジュバントとさまざまな用量のワクチン抗原を混合したときの作用について検討する用量反応試験。
- ワクチン抗原単独又は十分確立されたアジュバント添加ワクチンに対し、新規アジュバントの作用を評価する比較対照試験。

免疫応答（体液性及び細胞性）の性質及び強さによってワクチンの有効性が決まる。同一ワクチン抗原に対する免疫応答のタイプは、動物及びヒトによって異なる。したがって、このデータは極めて慎重に外挿するしかない。一方、非臨床試験結果より POC を得たのちに臨床試験を開始する必要がある。

実施可能であれば、関連動物モデルを用いたさらなる試験で、新規アジュバントの免疫学的作用機序をより詳細に検討することに重点を置く（§ 4.1 Proof of Concept (POC)参照）。

アジュバント混合物が申請された場合、実験データに基づいて選択の根拠を提示する。

p. 14

5. 臨床試験

5.1. 序文

ワクチンにアジュバントを含める場合は、必ずその妥当性が証明されなければならない。免疫応答の改善でベネフィットが達成され、局所性及び全身性の過度の副作用が認められないことを裏付ける証拠が必要である。

ワクチンで使用されるアジュバント量が抗原に対する免疫応答を増強する、免疫応答で意図した作用を示す、あるいは安全性プロファイルを改善するのに妥当なものであることを、臨床データで裏付けることが重要である。混合ワクチンでは、アジュバントは1種類以上の関連抗原に対する反応を改善するが、ワクチン中の他の抗原に対する免疫応答に臨床的に重大な有害作用をもたらすことがあってはならない。ワクチン中にアジュバントが存在する結果として副作用の頻度及び/又は重症度が増大するのは問題である。したがって、アジュバント関連リスクよりも、免疫応答の増強によって得られると予想されるベネフィットが上回る必要がある。

本項では以下を取り上げる。

- 新規アジュバントを新規（すなわち未承認）又は承認済みの予防ワクチンのいずれかに組み込んだときのアジュバントの臨床評価、

- 認可ワクチンにおけるアジュバント含量の変化（除去、添加及び／又は変更）を支持するのに必要な臨床データ。

本稿で取り上げる一般原則は、単一抗原及び混合ワクチンの両方及びいずれのワクチンの投与経路にも適用できる。安全性及び有効性評価の一環として、免疫応答の特性評価についても特別に検討する。考えられるさまざまな状況には以下のものが含まれる（既存のアジュバントという用語は、1種類又は複数の抗原の免疫原性を増強する1種類以上の承認ワクチンにすでに含まれるような化合物を示す）。

1. 新規ワクチン

- 1種類以上の新規又は既存のアジュバントを新規ワクチンに含めて、1種類以上の抗原に対する免疫応答を増強、又は免疫応答が意図した作用を示すのを促進する。

2. 承認済みワクチンへの変更

承認済みワクチンへの変更は、免疫応答の増強又は調節及び／又は安全性プロファイルの改善のために行われる。特殊な状況（例、パンデミック用インフルエンザワクチン）下では、必要な抗原量を低減するためにアジュバントが用いられることもある。変更には以下の種類がある。

- 1種類以上の新規又は既存のアジュバントの追加。

p. 15

- アジュバント量を増量。
- 1種類以上のアジュバントを減らす又は除去する（交換なし）。
- 1種類以上のアジュバントを1種類以上の新規又は既存のアジュバントと交換する。

5.2. 予備試験

アジュバントが新規か既存の化合物かによらず、予備試験は、混合される予定の抗原に対する免疫応答の性質に及ぼすアジュバントの影響を見極める。ワクチンで2種類以上のアジュバントを使用する場合、試験ではアジュバント混合物が抗原に対する反応に及ぼす影響について評価する。さらに、2種類以上のアジュバント／抗原混合物を含むワクチンの場合、予定されている抗原に対する各アジュバントの作用についても文書化しておく。

5.2.1. アジュバントによる免疫応答に及ぼす影響

一般に、免疫応答の特性評価は、最終製品において予想される各抗原の単独投与及びアジュバント添加時の投与を対象とする。混合ワクチン開発では、アジュバントを含まない混合物と各アジュバントを添加した混合物を比較すれば十分であると考えられる。これらの早期試験により、限定されてはいるが重要な安全性データが得られる。

これらの試験は、主に比較的少数の健康成人を対象に実施されると思われる。ワクチンが全体として又は主に乳児又は幼児へ使用することが意図されている場合、あるいは高齢者に投与される可能性が極めて高い場合、健康成人を対象とする試験実施後に、可能であれば、これらの年齢群からも特定のデータを入手する。

試験では、最終製品に含める予定のすべての抗原に対する免疫応答に対してアジュバントが及ぼす影響について包括的に評価する。さらに、アジュバント自体が免疫原性となる可能性についても探索する必要がある。適切と考えられる試験の範囲は抗原及びアジュバントの性質に依存しており、本 Note for Guidance においてあらかじめ規定しておくことはできない。また、アジュバント効果を説明する実験方法であるとみなされることで免疫応答の評価法が進歩する。

可能であれば、体液性免疫応答の評価には、国際標準（WHO 又はこれと同等）に対する機能性抗体（中和抗体、オプソニン化抗体、殺菌性抗体）の検出法及び抗体価測定法を含める必要がある。免疫グロブリンのサブクラスの免疫応答について検討する。適宜、循環及び／又は分泌型 IgA を測定する。抗体結合力等、抗体反応のその他の特性について評価することも妥当であると考えられる。

細胞伝達性の免疫応答部分の評価は、重要であると考えられる。試験により抗原特異的な T 細胞反応（Th1、Th2、及び T 調節細胞及び／又は関連サイトカイン等）をモニタリングするとよい。実施される試験の範囲及び各検査の根拠の説明については、申請書類で正当性を示す。

p. 16

これらの試験では、アジュバントを単独で投与することは想定していない。新規アジュバントの場合、前臨床試験から十分な安全性データが得られるため、最初から抗原を添加して投与できる。通常より高用量で、あるいは新規の投与経路で投与する場合は、既存のアジュバントであっても同様な要件を適用する。しかし、アジュバントの蓄積が疑われる場合は、ヒトを対象とした薬物動態評価を実施してもよい。臨床試験においてアジュバント単独投与が必要であるとされた場合、欧州の規制当局から詳細な科学的な助言又は規制に関する助言を受けるのが妥当と考えられる。

5.2.2. 用量探索試験

以降の試験のためには選択されたアジュバントと抗原の量が、免疫応答と副作用リスクのバランスにとって許容可能であることを裏付ける十分なデータが存在していなければならない。ほとんどのアジュバント／抗原混合物では、これらの一方又は両方を可能な限り少量使用して、副作用を最小限に抑えつつ必要な免疫応答を達成することを目標とする。混合されるアジュバントと抗原の相対量の予測値は、それぞれ 5.2.1 項に記載されている試験（用量探索試験と重複する場合がある）から得られる。

必要とされる用量探索試験の範囲は、少なくとも部分的には目的とする最終製品によって決まると考えられる。例えば、1 種類以上の承認済み製品ですでに使用されている用量にて既存のアジュバントを組み込むことを申請する場合、さまざまな量の抗原を重視することがより重要であると考えられる。代わりに、1 種類以上の製品ですでに承認されている同量の抗原又は抗原混合物にアジュバントを追加することを申請する場合、アジュバントの量を重視することがより重要であると考えられる。しかし、新規アジュバント及び／又は新規抗原の場合、単独投与又は混合投与によらず、より広範な用量探索試験が必要になると考えられる。

可能であれば、これらの試験はワクチンのターゲット集団を対象に実施する。しかし、それが困難な場合もあるため、ターゲット集団とは異なる集団を対象とした試験に基づいて用量を選択する必要がある。また、用量探索試験において抗原／アジュバントの単一の用量を示すことができなかった場合、検証的試験において 2 種類以上の製品を評価する必要がある。この場合、検証的試験に組み入れた被験者の 1 つ以上の下位集団を対象に、選択した抗原／アジュバント混合物に対する免疫応答の特性評価を行うのが望ましい。

5.3. 検証的試験

5.3.1. 一般的考察

一般に、臨床試験とは、無作為二重盲検比較対照試験のこととする。試験デザインは、抗原／アジュバント製剤の特性に依存する。特に認可ワクチンの抗原含量を修正する場合、多くの試験は防御に関してバリデートされた免疫学的相関性に対する免疫応答の評価を行うだけでよいと考えられる。防御のバリデートされた免疫学的相関性はないが、有効性に関する正式な評価が実施可能であるならば、免疫原性データのみを提供してもよい。

p. 17

これらの試験は、最終的なターゲット集団を対象に実施する。この集団が広範な年齢層に及ぶ場合、試験を年齢群別にあらかじめ層別化するか、あるいは 2 種類以上の試験を実施する必要があると考えられる。例えば、1 種類以上の抗原に対する免疫応答の増強は、対象となり得る 1 つのみ又は複数の年齢群に適用されることの妥当性が示される場合もある。

5.3.2. 考えられる状況

5.3.2.1. 新規又は既存のアジュバントを用いた新規ワクチン

対象の製品が本ガイダンスに記載されている新規ワクチン⁴の定義を満たせば、新規ワクチンの臨床評価に関するガイダンス（EWP 463/97）が適用される。したがって、本項では詳細についてはこれ以上検討しない。

5.3.2.2. 認可ワクチンのアジュバント含量の変更

変更を支持するには 1 件以上の検証的試験が必要である。試験デザインは、以下の主要目的によって決まる。

有効性の変更理由

主要目的が 1 種類以上の抗原に対する免疫応答を増強する、あるいは免疫応答が意図した作用を示すのを促進することである場合、一般に試験は変更製品が既存の製品より優れていることを実証するようにデザインされる。複合製品の場合、1 種類以上の抗原に対する免疫応答について優越性を証明し、存在するとされる他の抗原に対する免疫応答について非劣勢試験を示すことが副次目的となる。他の抗原に関する非劣勢の証明が重要になるのは、指定された主要評価項目について優越性が示された場合のみである。免疫応答の優越性及び非劣勢の内容の定義については、対象の抗原に基づいて妥当性を示す。

あるアジュバントがこれまでより高用量で投与される場合、及び／又は異なる投与経路で投与される場合、特異的な安全性試験を検討する必要があると考えられる。変更製品の最初の認可の前にそのような試験を完全に実施すべきかどうかについて EU 規制当局と検討し、それから市販承認申請を提出すべきである。

安全性の変更理由

主要目的が安全性上の理由に影響される場合、臨床プログラムは、各抗原に対する免疫応答について、既存のワクチンに対する修正されたワクチンの非劣勢を証明することを目的とする。免疫応答の優越性及び非劣勢の内容の定義については、対象の抗原に基づいて正当性を示す。本試験の安全性データは、安全性プロファイルの改善を示すと考えられる。

（脚注）

⁴ 新規ワクチンは、欧州薬局方モノグラフ又は WHO の要件に未記載の抗原を含むワクチン、既知の抗原に対し新規結合体を用いるワクチン、又は既知及び／又は新規ワクチンの新たな組み合わせを用いたワクチンである。

安全性データにより、アジュバント及び抗原の既知の特性に基づいて予想される反応速度を高精度で推定することができる。免疫伝達性の反応を重視したデータが適切な場合もある。いずれの場合も、変更製品のリスク・ベネフィット関係は、少なくとも既存の製品と同程度に好ましいものでなければならない。

すでに認可されているワクチンにおいてアジュバント含量が変更された場合は、市販後調査プログラムを検討する。

5.3.3. 統計的考察

試験対象となる仮説及びこれを分析する統計法については、治験実施計画書に明確に記載する必要がある。標本数を吟味することによって、試験が科学的問題点に対応できる計画となっていることが保証される。非劣勢試験の場合、非劣勢の境界を定義し、あらかじめその妥当性を示しておく。臨床試験の解析法及び標本数を計画する際には、考えられる多重性の問題を適切に説明する必要がある。詳細については、関連する方法のガイドラインを参照すること⁵。

(脚注)

⁵ 例、臨床試験のための統計的原則 (ICH E9) は、臨床試験における多重性問題について検討するよう指摘している (CPMP/EWP/908/99)



The European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 January 2005

EMEA/CHMP/VEG/134716/2004

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR HUMAN USE

DISCUSSION IN THE VEG, BWP, SWP and EWP	January 2003 – March 2004
TRANSMISSION TO CPMP	March 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	March 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	September 2004
DISCUSSION IN THE VEG, BWP and SWP	September 2004 – December 2004
TRANSMISSION TO CHMP	December 2004
ADOPTION BY CHMP	January 2005
DATE FOR COMING INTO OPERATION	July 2005

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 85 45
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

©EMEA 2005 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged