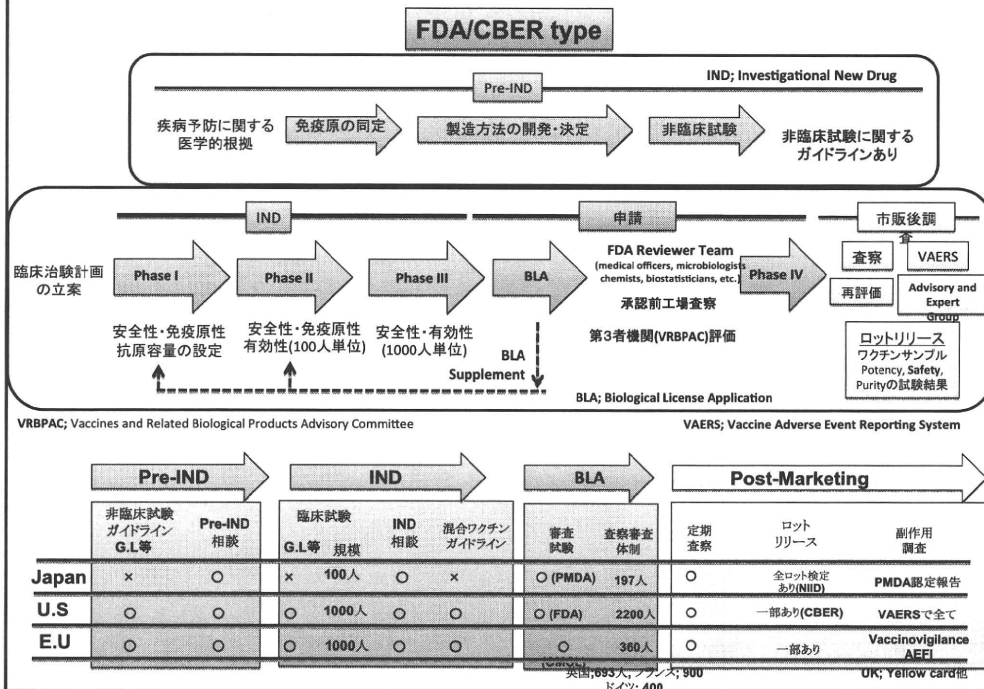


## FDA/CBERと 日本のワクチン安全性システムの違い



## ワクチンの安全性評価のためのガイドライン

Vaccine Type	Guideline
All vaccines	EMA: Note for Guidance on Preclinical and Toxicological Testing of Vaccines (1997) WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines (2005)
Vaccines for pregnant woman & WCBP	FDA: Guidance for Industry. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventative and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications (2005)
Adjuvanted vaccines	EMA: Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use (2005)
Combination vaccines	EMA: Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines (1998)
DNA vaccines	FDA: Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications (1996)
Viral vector and cell-based vaccines	FDA: Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998)
Viral vector and DNA vaccines	EMA: Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medical Products (2001)

## 海外との比較による検討課題

これまでに、ワクチンの開発にあたり、ワクチンの特性を加味した有効性、安全性の根拠となすべき資料が作成されていない。

ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、ワクチン開発時の有効性・安全性の確認について利用される非臨床・臨床ガイドランの作成は緊急の課題である。

## ワクチンの非臨床試験ガイドライン作成の経過

「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 (2007)



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)



ガイドラインとりまとめ (2010.5.27)

## 【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

### 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。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。

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。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、自己免疫又は目的としない感作などの有害な免疫反応、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。

## 適用範囲

### 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
- 新規アジュバントを含むワクチン

## 【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ガイダンス	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、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。

## 試験デザイン

- GLPに適応して実施されること
- 適切な動物種/系統
- 投与計画、投与方法
- 評価項目(例えば、一般状態観察、生化学的検査、剖検、病理学的検査)の実施時期
- 製剤の特性により必要な試験を考慮する

## 動物種/モデルの選択

- 1種類の適切な動物種
- 少なくともワクチン抗原に対し免疫反応を示す
- 臨床安全性試験につながる試験結果の作成

### 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。

## 被験物質

- 臨床試験用の製剤と同じロット
- 物性データ、組成が臨床試験用の製剤と同等であること

## 投与経路および投与方法

- 臨床使用と一致した投与経路、方法を選択
- 臨床試験と異なる場合は、その妥当性を示す

### 【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
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 急性毒性試験

通常、急性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産生等が誘導される免疫反応を考慮し、原則、臨床試験の投与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又は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。

## 投与量および投与回数

- 臨床試験での1回投与量を投与
- 不可能な場合、ヒトの体重換算量を超える投与量を投与
- 1回投与量で安全域が確保できない場合、1回投与量の数倍の投与量の選択は可能
- 原則、臨床接種回数を超える回数の投与

### 【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
単回投与毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・少なくとも1種の動物</li> <li>・ヒトの臨床用量に対して適切な安全域を与える用量</li> <li>・毒性がみられた場合は用量反応を検討</li> </ul>	(単回・反復の区別なく記載) <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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)</li> </ul>
反復投与毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・通常1種の動物</li> <li>・臨床適用を反映した投与経路・方法</li> <li>・投与頻度の設定には動物とヒトの反応時間の差を考慮</li> <li>・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</li> <li>・ワクチンに対する抗体測定を考慮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・用量反応の評価は必要ない</li> <li>・毒性の回復、遅延毒性評価の回復群</li> <li>・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</li> <li>・ワクチンに対する免疫反応を評価</li> </ul>

#### 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。

## 【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
生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生殖能の評価は通常不要</li> <li>・小児用ワクチンでは胚・胎児、周産期毒性の評価は不要</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小児用ワクチンでは試験は不要</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・受胎能、離乳後の評価の必要性は製剤毎に判断</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・新生児の発育の評価も考慮</li> </ul>

### 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

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又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。

## 【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
遺伝毒性・がん原性	通常、不要	・通常、不要
局所刺激性	・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

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。

## アジュバント

- 新規アジュバント自体の毒性評価が必要
- 新規アジュバントと抗原を含んだ製剤での毒性評価が必要
- 既存のアジュバント、抗原であっても組み合わせによっては毒性評価が必要

### 【海外のガイドライン等の比較－6】

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"> <li>・血中濃度測定などの試験は必要ない</li> <li>・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)</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血中濃度、組織濃度測定などの試験は必要ない</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
アジュバント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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的有害作用を示すかどうかの評価が重要</li> </ul>
添加物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>

## まとめ

1) 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に移行するために重要である。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の作成を行った。

2) 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。

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」研究班

山西弘一: 独立行政法人医薬基盤研究所  
神谷齊: 国立病院機構三重病院  
倉田毅: 富山県衛生研究所  
井上達: 国立医薬品食品衛生研究所  
伊藤澄信: 国立病院機構本部  
浜口功: 国立感染症研究所  
大澤智子: 医薬品医療機器総合機構

石井健: 大阪大学微生物研究所  
川上浩司: 京都大学  
駒瀬勝啓: 国立感染症研究所  
山口一成: 国立感染症研究所  
宮崎義継: 国立感染症研究所  
石井健: 大阪大学微生物研究所  
石田香恵: 医薬品医療機器総合機構

### 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  
石井健: 大阪大学微生物研究所  
井上達: 国立医薬品食品衛生研究所  
庵原俊明: 国立病院機構三重病院  
佐多徹太郎: 国立感染症研究所  
多谷馨子: 国立感染症研究所  
浜口功: 国立感染症研究所  
山口一成: 国立感染症研究所  
山西弘一: 独立行政法人医薬基盤研究所

今井達男: 日本製薬工業協会  
中島良平: 日本製薬工業協会  
城野洋一郎: 細菌製剤協会  
藤田弘之: 細菌製剤協会  
藤巻由起夫: 米国研究製薬工業会  
山地雅子: 米国研究製薬工業会  
都筑大祐: 欧州製薬団体連合会  
中田文久: 欧州製薬団体連合会

# ワクチンの臨床評価ガイドライン

国立病院機構本部 総合研究センター  
臨床研究統括部・治験研究部  
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（山西班牙）  
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



National Hospital Organization Clinical Research Center  
www.nhocrc.jp

## プレパンデミックワクチンに関する平成22年度臨床研究 概要 沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・ 交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究

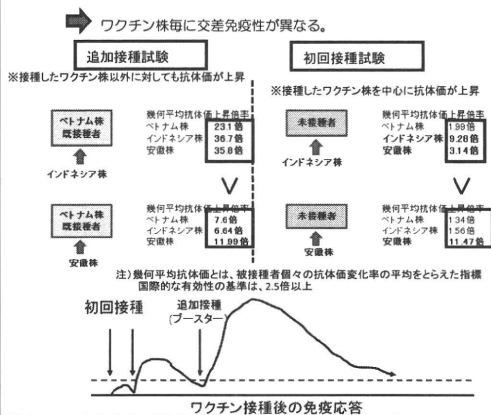
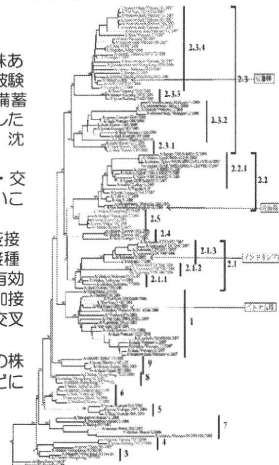
### 背景

平成20年度のH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。  
①プレパンデミックワクチン（ベトナム株）を過去に接種した方に、異なるワクチン株（インドネシア株、安徽株）を追加接種すると、接種したワクチン株以外にも幅広い免疫応答をもたらすこと。  
②ワクチン未接種者に新たにインドネシア株・安徽ワクチンを初回接種すると、接種したワクチン株を中心に免疫応答をもたらすこと。

なお、上記の①②の両方においてインドネシア株の方がアンフィー株よりも幅広い免疫応答を示すことが示唆されている。

### 目的

①2008年にインドネシア株あるいは安徽株を接種された被験者5,561名を対象に現在備蓄が進んでいる青海株を接種した際の交差免疫原性を調査し、沈降インフルエンザワクチン（H5N1）の基礎免疫効果・交叉免疫性が株毎に変わらないことを確認すること。  
②青海株による2回基礎免疫接種6ヶ月後に同じ青海株を接種した際の青海株の安全性・有効性及び同じワクチン株を追加接種した際の追加接種効果、交叉免疫性を確認すること。  
上記を踏まえ、ワクチンの株選定や今後の備蓄戦略をなどに重要な情報を提供すること。



# 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
    - 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. 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. 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
    - 4.2.3. 予防可能な期間及び追加接種の考察
    - 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  
用語解説



National Hospital Organization Clinical Research Center

## 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）等、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シノイド（百日咳ワクチン、シ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、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、評価方法等について、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。



National Hospital Organization Clinical Research Center



## 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又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。



## Q&A(案)

Q

・この項で、「乳幼児、小「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、定期接種用が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。

A

・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。

定期接種用が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有効性が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。



## 3. 臨床開発に関して考慮すべき点



National Hospital Organization Clinical Research Center

### 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等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。

バイオハザードレベルについての検討



National Hospital Organization Clinical Research Center

## Q&A(案)

- Q** ・ 「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。
- A** ・ 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。

## Q&A(案)

- Q** ・ 「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。」とあるが、例えば、単味ワクチンでの十分な使用実績を基に混合ワクチン等の初回用量と接種スケジュールを設定した後、単回投与試験（第Ⅰ相試験）を実施し、単回投与時の安全性の確認と予備的であるが抗体価の上昇のような情報があれば、初期用量設定が可能と考えられるため、用量反応試験を行うといった独立した第Ⅱ相試験は必要ないと考えてよいか。
- A** ・ 単味ワクチンどうしを混合させて、力価の変動だけでなく、臨床的にそれぞれのワクチンの免疫原性の低下あるいは増強、安全性の懸念がないことが確認されていることが混合ワクチンで用量設定試験を省略できる最低限の要件と考える。

## 3.1.2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、免疫原性及び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、接種前抗体価等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)ワクチン接種経路等がある。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量および接種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週又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等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等は、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等の代替指標（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、再現性の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。

