

Q&A(案)

- Q.** 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。
- A.** 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。

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ことにある。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。

- 1) 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
- 2) ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討
免疫記憶とブースター
- 3) 安全性のモニタリング調査
- 4) 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

Q&A(案)

Q. 「ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討」における「長期」はどの程度なのでしょう。また、この中には「免疫記憶とブースター効果」を含むのでしょうか。

A. 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、必要に応じて機構の対面助言等を活用して下さい。



National Hospital Organization Clinical Research Center

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予定者を対象とした臨床試験を実施する必要がある。海外で実施された大規模臨床試験等の利用を否定するものではないが、例えば免疫原性のみから有効性を説明することは困難な場合も多く、その場合は本邦においても、原則、発症予防効果又は適切な代替指標により、有効性を示すための臨床試験を実施することが必要である。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利用することを目的として実施される臨床試験をいう。当該試験実施の妥当性については、十分に説明する必要がある。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試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

Q&A(案)

- Q**・「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。
- A**・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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

3.4. 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察

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、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することも可能な限り検討する。

なお、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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

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いずれかの抗原に対する抗体価が、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、その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こと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、抗原を加えること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、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。既存のワクチンから新規の混合ワクチンに切り替わることによって接種量や接種スケジュールが変更される場合には、正当な理由付けをするべきである。



National Hospital Organization Clinical Research Center

国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討

キックオフミーティング:
2008年10月27日
抗体価測定 18,908人
ワクチン接種: 2009年2-5月
延4,993人 (MR2,843人、
おたふくかぜ1,957人、水痘183人)

CSECR 中央疫学センター
【中間結果】

MMRV臨床研究事務局
国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討
各種書類

スタートアップミーティング資料はこちら→

No.	書類名	版数	ダウンロード ファイル	備考
1	研究実施計画書	1.02版	(2008/2/19)	
2	説明・同意文書	1.1版	(2008/2/13)	
3	健康観察日誌	1.4版	(2008/2/9)	
	抗体価測定前問診票	1.0版	(2008/11/7)	
	添付文書【メールピック】		(2008/1/10)	
	添付文書【水痘ワクチン】		(2008/1/10)	
	添付文書【おたふくかぜワクチン】		(2008/1/10)	
	実施医療機関・施設研究責任者 start_up_式次第	1.0版	(2008/10/31)	
	SRL 依頼書記入方法	1.04版	(2008/11/13)	
	ワクチン接種予診票	1.5版	(2008/2/9)	
	入力方法【ワクチン予診票】		(2008/2/9)	
	接種についての連絡事項		(2008/2/9)	
	入力方法【健康観察日誌】		(2008/2/12)	
	同意文書の修正訂正説明文書	1.0版	(2008/2/13)	

過去の資料はこちら→

国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討
ワクチン接種対象者の割合

	麻疹		風疹		おたふくかぜ		水痘		総数	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
20歳台	122	694	98	340	214	1,035	30	138	845	5,116
	14.4%	13.6%	11.6%	6.6%	25.3%	20.2%	3.6%	2.7%		
30歳台	157	407	243	245	253	604	16	55	1,181	3,478
	13.3%	11.7%	20.6%	7.0%	21.4%	17.4%	1.4%	1.6%		
40歳台	95	344	207	339	202	391	5	34	1,118	2,907
	8.5%	11.8%	18.5%	11.7%	18.1%	13.5%	.4%	1.2%		
50歳台	138	330	148	372	219	372	11	28	1,038	2,359
	13.3%	14.0%	14.3%	15.8%	21.1%	15.8%	1.1%	1.2%		
60歳以降	19	38	13	30	19	29	0	3	118	197
	16.1%	19.3%	11.0%	15.2%	16.1%	14.7%	.0%	1.5%		
合計	531	1813	709	1,326	907	2,431	62	258	4,300	14,058
	12.3%	12.9%	16.5%	9.4%	21.1%	17.3%	1.4%	1.8%		

麻疹PA 有効な免疫を持たない医療関係者に対するワクチンの有効性 【中間結果】

前\後	16未満	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192以上	合計
16未満	11	3	11	9	29	26	18	10	11	2	3	133
16	0	2	3	4	12	7	5	8	6	1	1	49
32	0	1	11	12	22	22	18	23	8	3	1	121
64	0	1	4	22	48	59	60	52	34	7	6	293
128	0	0	0	5	84	173	186	154	113	36	12	763
256	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	4
合計	11	7	29	52	195	287	287	249	172	50	24	1363

風疹HI

前\後	8未満	8	16	32	64	128	256	512	合計
8未満	5	25	80	199	262	206	90	27	894
8	0	26	58	101	81	53	12	1	332
16	0	0	5	19	35	32	11	3	105
32	0	0	0	2	1	5	0	1	9
64	0	0	0	1	0	0	0	0	1
合計	5	51	143	322	379	296	113	32	1341

有効率

1069/1363=78.43%

有効率

1285/1341=95.82%

おたふくEIA

前\後	(-)	(+)	(+)	合計
(-)	10	89	317	416
(+)	0	103	1132	1235
(+)				
	10	192	1449	1651

有効率

1449/1651

=87.76%

水痘EIA

前\後	(-)	(+)	(+)	合計
(-)	3	12	18	33
(+)	0	0	127	127
(+)				
合計	3	12	145	160

有効率

145/160

=90.6%

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、原則として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。安全性評価のため、原則、試験は盲検化して実施すべきである。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。ワクチン同時接種時の免疫学的干渉と安全性に係る相互作用が懸念される場合、適切な対照群を設定し比較検討する。定期接種ワクチンとの同時接種が想定されるワクチンを開発する場合には、当該ワクチンを接種しない群を設けるなど、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等、相互に及ぼす影響が明確となるよう検討する必要がある。乳児への初回免疫に対しては、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等も留意すべきである。

Q&A(案)

- Q**・小児を対象とするワクチンの治験ではどの段階（Phase I又はPhase II等）から小児を対象とするのか示していただきたい。
- A**・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。

Q&A(案)

- Q**・ 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。
- A**・ 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、No.1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。

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、皮内接種等を用いることができる。原則として、承認申請する接種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

多くのワクチンでは、基礎免疫効果を誘導するために初回免疫として一連の複数回の接種が必要な場合や、効果を長期間持続させるために追加接種が必要な場合がある。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。初回免疫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、初回免疫後、少なくとも6～18カ月の期間において追加免疫を行って有効性、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。実験室内診断（抗体検出、抗原検出等）、臨床検査等に基づく診断は、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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

4.2. 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等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試験する抗原を含まない比較群を指す。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。混合ワクチン及び多価ワクチンにおいて、既存の標準ワクチンが利用できない場合、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との比較試験を考慮する。



National Hospital Organization Clinical Research Center

4.3. 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ことが望ましい(希望)。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。

4.3.1. 発症予防効果の臨床試験に関する考察

ワクチンの発症予防効果は、ワクチン非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表される(用語解説、ワクチンの発症予防効果参照)。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(天然痘等)や、発生しても発生率が非常に低い場合(ブルセラ病、Q熱等)、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等)。

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等)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(炭疽病等)。

4.3.2. 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こと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こと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及び長期の予防、又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ことも有用である。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)で表されることが一般であるが、機能的抗体価と、ELISA法(酵素免疫測定法)やH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。抗体価は逆累積度数分布や幾何平均抗体価等で評価される。

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又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ような臨床試験デザインが要められる。

4.3.3. 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免疫の検証的臨床試験を実施するのは困難なことがある。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免疫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免疫する時期の妥当性を検討する上で重要である。

4.3.4. 試験の規模に関する考察

ワクチンの有効性を評価する試験では、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）等に基づいて、適切に評価できる被験者数を設定すべきである。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。



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、ワクチン接種時から始める。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等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等の安全性に影響を与える因子について検討する。

Q&A(案)

- Q.** 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。
- A.** 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。

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（製造販売後調査等においては既承認の製剤）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接種し、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、疼痛等の望ましくない局所反応や発熱、リンパ節腫脹等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、不活化ワクチン等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。



National Hospital Organization Clinical Research Center

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、死亡につながるおそれのある症例、治療のために病院若しくは診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、障害、障害につながるおそれのある症例、これらに準じて重篤である症例、後世代における先天性の疾病又は異常、その他の重大な医学的事象をいう。

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全ての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終了後に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もあるため、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、必要に応じて製造販売後臨床試験が実施されることもある。



National Hospital Organization Clinical Research Center

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」（平成10年11月30日医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）を参照されたい。



National Hospital Organization Clinical Research Center

用語解説

アジュバント

免疫応答を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質。

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($n\sqrt{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$)。

初回免疫

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。免疫記憶を誘導する効果をプライミング効果という。一度基礎免疫を受け、免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫記憶細胞は消失せず、1回の追加接種(ブースター)で短時間に効果的な免疫誘導が期待できる。

HI法 (赤血球凝集抑制試験)

インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、日本脳炎ウイルス等のウイルスは、赤血球と結合するタンパク質(HA:ヘムアグルチニン)を持っている。この性質を利用して抗体が測定されている。これらのウイルスに感染した人は、ウイルスヘムアグルチニンに対する抗体(HI抗体)を持っている。抗体測定の方法は、まずウイルス抗原と血清を反応させた後、混合液に動物血球を加えると、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原は赤血球と反応し、赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

中和抗体

ウイルスの感染力又は毒素の活性を中和する抗体。ウイルス感染症においては感染防御に直接働いている。抗体測定の方法は、ウイルスと血清を反応させ、その後、ウイルスと血清の混合液を培養細胞に感染させ、反応せずに(中和されずに)残っているウイルスの増殖で判定する。ウイルス増殖を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

追加免疫

長期の発症予防を誘導するために、初回免疫後に一定の間隔をあけて(通常、6-18カ月)行うワクチン



National Hospital Organization Clinical Research Center

用語解説

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ことがあるが、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。

ブースター効果（追加免疫効果）

基礎免疫を受けている者が、一定以上の期間を置いて1回の追加接種を受けた（ブーストされた）際に、抗体価の上昇が得られること。

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

ワクチンの発症予防効果は、ワクチン非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表され、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)で評価される。ワクチンの発症予防効果 (Vaccine (protective) Efficacy (VE)) は、一般に以下の式で評価される。

$$VE = (I_u - I_v) / I_u \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

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)



アジュバント開発研究と その審査行政の現状と未来

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

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
ワクチン学招聘教授

日本国内で販売されているアジュバント添加ワクチン			
対象疾患	ワクチン名	アジュバント	製造販売
ジフテリア	成人用沈降ジフテリアトキソイド"ジフトキ「ビケンF」"	リン酸アルミニウム	阪大数研・田辺三菱
破傷風	沈降破傷風トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ・田辺三菱
	沈降破傷風トキソイド"化血研"	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降破傷風トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降破傷風トキソイド"破トキ「ビケンF」"	水酸化アルミニウム	阪大数研・田辺三菱
	沈降破傷風トキソイド「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
DT	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「生研」	塩化アルミニウム	デンカ
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド"化血研"	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド"DTビック"	リン酸アルミニウム	阪大数研・田辺三菱
DTP	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	デンカ
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「タケダ」	アルミニウム塩	武田
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン"化血研シリンジ"	塩化アルミニウム	化血研・アステラス
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン"トリビック"	リン酸アルミニウム	阪大数研・田辺三菱
	沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン「S北研」	塩化アルミニウム	北里・第一三共
B型肝炎	ビームゲン	水酸化アルミニウム	化血研・アステラス
	ヘプタバックスII	硫酸アルミニウム	葛有
HPV	サーバリックス	AS04 水酸化アルミニウム+MPL	GSK
肺炎球菌	プレベナー-水性懸濁皮下注	リン酸アルミニウム	ファイザー・武田
インフルエンザ	乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン (H1N1株)	MF59(スクワレンを含む)	ノバルティス
	アレバリックス (H1N1)筋注	AS03(スクワレンを含む)	GSK

アジュバントの種類と開発状況		
分類	アジュバント	特徴
鉱酸塩	水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムなど	IgE産生誘導が強い。タンパク抗原と沈降物を形成し、徐放性に抗原を放出する。1920年代に見いだされた。
毒素	CTB、大腸菌易熱性毒素	ワクチンと経鼻投与することによりIgA産生を誘導。臨床試験で顔面神経麻痺が起き、臨床応用はされていない。
O/W エマルジョン	MF59	粒子が小さく細胞に取り込まれやすく、体液性免疫を誘導。インフルエンザワクチンのアジュバントとして使用されている。
	AS03	2008年に欧州で認可されたH5N1ウイルスワクチンのアジュバント。
	Provax	CTL誘導活性が強い。現在開発中。
W/O エマルジョン	Montanide ISA 51/ミネラルオイルと植物由来界面活性剤	阪大、久留米大などが開発中の癌ペプチドワクチンのアジュバント。樹状細胞を活性化。
Bio polymer	Advax/biopolymer	HBVワクチン、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。
植物成分 (サポニン)	QS2	成分はQuiA由来サポニン。CTLを誘導することができる。現在開発中。
	ISCOM/脂質+サポニンのミセル	直径40nmほどの粒子。CTLを誘導することができる。現在開発中。
海綿	α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer)	CD1d分子上に提示される α -GalCerが、不変T細胞受容体(TCR) α 鎖を持つナチュラル・キラーT (NKT) 細胞を活性化

アジュバントの種類と開発状況		
分類	アジュバント	特徴
Lipid A	AS04/MPL+アルミニウム塩	細胞性免疫を誘導。MPLとアルミニウム塩の混合剤。HBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして欧州で認可。
	RC-529/ MPLアナログ	細胞性免疫を誘導。HBVワクチンのアジュバントとしてアルゼンチンで認可。
	AS02/スクアレニン+QS21+MPL (W/O)	MPLとQS21との混合剤。マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
	AS01/リポソーム+QS2+MPL	マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
鞭毛成分	フラジェリン	TLR5のリガンド。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
核酸	dsRNA	TLR3のリガンド。インターフェロン誘導薬としては認可されている。アジュバントとして細胞性免疫を誘導。現在開発中。
	CpG ODN	細菌に特有な非メチル化CpGオリゴデオキシヌクレオチド。細胞性免疫を誘導。CpG 2006はヒト用として認可。抗癌薬としても特許がとられている。CpG7909はHBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。
サイトカイン	IL-12、GM-CSF	IL-12は細胞性免疫を誘導。GM-CSFは現在開発中の前立腺がんに対する樹状細胞ワクチンのアジュバントとして開発中。
カチオン	DOTAP、DDA	DNAワクチンの安定性や抗原の発現量を増大させる。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
ポリペプチド	N'-CARD-PTD	PTDが付加していることにより、細胞内に取り込まれやすく、細胞性免疫を誘導。