

- 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。

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。

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、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ので、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。

3.4.1. 混合ワクチンの有効性

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。

3.4.2. 混合ワクチンの安全性

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。

3.6. 接種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ヵ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。

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。

4.3. 有効性の評価

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。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原則として全相の試験において評価する。

また、複数の株又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若しくは血清型に起因する感染症発症の予防又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ごとの解析に関しても一定の評価ができるように計画することが望ましい。

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実際上、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。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様な臨床試験デザインが奨められる。

4.3.3. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

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。

4.4. 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。

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。

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。

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。

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、先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、一定以上の期間をおいて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。

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

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）

日本発のワクチン開発をめざして

Vaccine forum 2010

IV

■とき 平成22年9月14日(火) 10時~17時(開場:9時30分)
開演:10時

■ところ 新宿明治安田生命ホール(定員:342名)

東京都新宿区西新宿1-9-1 明治安田生命新宿ビルB1F
JR新宿駅 西口改札都庁方面へ(2分)
丸の内線 新宿駅 西改札 A15(4分)

■参加費 無料

参加申し込み 下記までメールまたはFAXにて申し込み下さい。

(名前、所属、住所、e-mail、電話番号、参加形態(全日参加、午前のみ参加、午後のみ参加の別)を記載)

※午前:基調講演~講演(帯状疱疹ワクチン疫学研究)まで

※午後:アジュバントワークショップ~講演(エマージングウイルスのワクチン)まで

締切:平成22年9月7日(火)

※定員を超える申し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。

※申し込みいただいた個人情報は、(独)医薬基盤研究所等ワクチン開発研究機関協議会構成研究機関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。

■申し込み先

e-mail: h-1009forum@nibio.go.jp FAX: 072-641-9821

【問い合わせ先】(独)医薬基盤研究所 戦略企画部 Tel: 072-641-9832

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

○主催 ワクチン開発研究機関協議会((独)医薬基盤研究所、国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、大阪大学微生物研究所)

○共催 厚生労働科学研究費補助金(ワクチン開発のためのガイドライン作成に関する研究) 研究班 厚生労働科学研究費補助金(インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築研究) 研究班

○後援(申請中) 厚生労働省

○協力(社) 細菌製剤協会、日本製薬工業協会、日本ワクチン学会、スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト) 研究班

プログラム

●開会あいさつ

●基調講演

・**菅良 静男**(大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長)

「自然免疫の最近の進歩」

(座長) 渡邊 治雄(国立感染症研究所 所長)

●講演

・**濱口 功**(国立感染症研究所 血液・安全性研究部長)

「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」

・**伊藤 澄信**(独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長)

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて」

(座長) 神谷 齊(独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長)

●講演

・**奥野 良信**(一般財団法人阪大微生物病研究会 理事・観音寺研究所長)

「帯状疱疹ワクチン開発のための疫学研究」

(座長) 倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

休憩

●アジュバント・ワークショップ

・講演①**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)

「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」

・講演②**山崎 晶**(九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野 教授)

「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」

・講演③**黒田 悦史**(産業医科大学 医学部 免疫学 寄生虫学教室 講師)

「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」

・講演④**石井 保之**(独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ワクチンデザインチーム チームリーダー)

「α-GalCer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」

・講演⑤**清野 宏**(東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授)

「粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開」

・講演⑥**改正 恒康**(独立行政法人理化学研究所 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 チームリーダー)

「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」

(座長) 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・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)

休憩

●講演

・**中田 文久**(株式会社 UMN ファーマ 薬事部長)

「組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1)の開発」

・**小岩井 一倫**(テルモ株式会社 研究開発本部 新規探索グループ 上席主任研究員)

「皮内投与デバイスの開発」

●講演

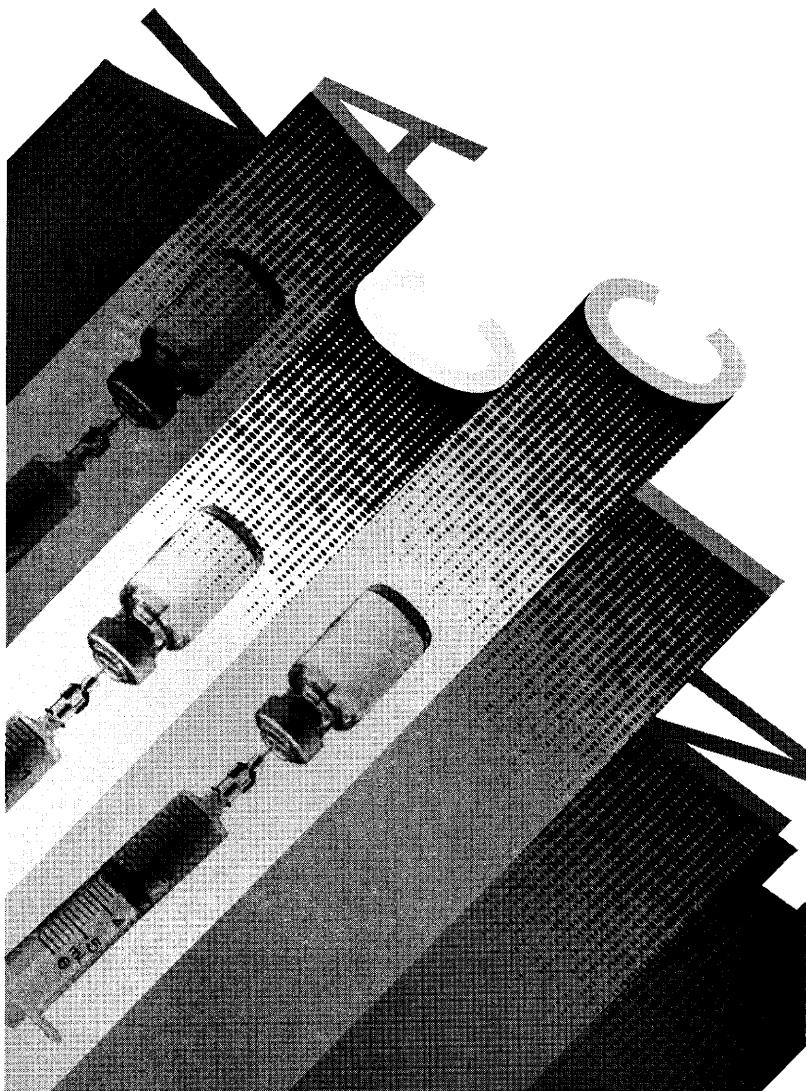
・**河岡 義裕**(東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター センター長)

「エマージングウイルスのワクチン」

(座長) 堀井 俊宏(大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター センター長)

小林 和夫(国立感染症研究所 免疫部長)

●閉会あいさつ



日本発のワクチン開発をめざして

IV

抄録

Vaccine forum 2010

■と き 平成22年9月14日(火)

10時～17時 (開場: 9時30分)
開演: 10時

■ところ 新宿明治安田生命ホール

(定員: 342名)

東京都新宿区西新宿1-9-1 明治安田生命新宿ビルB1F
JR新宿駅 西口改札都庁方面へ(2分)
丸の内線 新宿駅 西改札 A15(4分)

■参加費 無料

- 主催 ワクチン開発研究機関協議会(独)医薬基盤研究所、国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、大阪大学微生物病研究所
- 共催 厚生労働科学研究費補助金(ワクチン開発のためのガイドライン作成に関する研究) 研究班 厚生労働科学研究費補助金(インフルエンザワクチンの有効性と安全性の向上のための理論基盤構築研究) 研究班
- 後援 厚生労働省
- 協力(社) 細菌製剤協会、日本製薬工業協会、日本ワクチン学会、スーパー特区(次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト) 研究班

プログラム

●開会あいさつ

●基調講演

- ・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)
「自然免疫の最近の進歩」
(座長) 渡邊 治雄(国立感染症研究所 所長)

●講演

- ・濱口 功(国立感染症研究所 血液・安全性研究部長)
「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」
- ・伊藤 澄信(独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長)
「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて」
(座長) 神谷 齊(独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長)

●講演

- ・奥野 良信(一般財団法人阪大微生物研究会 理事・観音寺研究所長)
「帯状疱疹ワクチン開発のための疫学研究」
(座長) 倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

休憩

●アジュバント・ワークショップ

- ・講演①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)
「アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来」
- ・講演②山崎 晶(九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野 教授)
「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」
- ・講演③黒田 悦史(産業医科大学 医学部 免疫学 寄生虫学教室 講師)
「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」
- ・講演④石井 保之(独立行政法人理化学研究所 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 チームリーダー)
「 α -GalCer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用」
- ・講演⑤清野 宏(東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授)
「粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開」
- ・講演⑥改正 恒康(独立行政法人理化学研究所 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 チームリーダー)
「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」
(座長) 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・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)

休憩

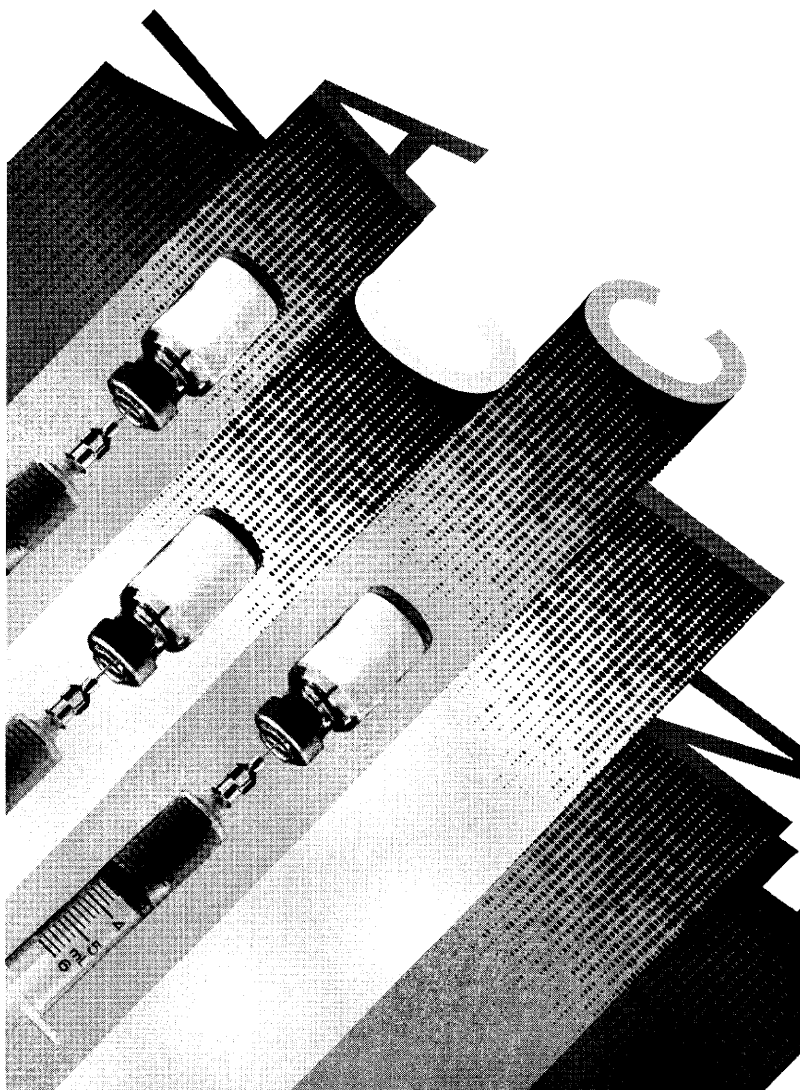
●講演

- ・中田 文久(株式会社UMN ファーマ 事業部長)
「組換えインフルエンザHA ワクチン(H5N1)の開発」
- ・小岩井 一倫(テルモ株式会社 研究開発本部 新規薬品グループ 上席主任研究員)
「皮下投与デバイスの開発」

●講演

- ・河岡 義裕(東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター センター長)
「エマージングウイルスのワクチン」
(座長) 堀井 俊宏(大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター センター長)
小林 和夫(国立感染症研究所 免疫部長)

●開会あいさつ



大阪大学・免疫学フロンティア研究センター 拠点長 審良 静男

哺乳動物は自然免疫と獲得免疫の2つのタイプの免疫システムを持つ。自然免疫は、感染初期に迅速に免疫応答を行うためのシステムで、マクロファージ、白血球、樹状細胞などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する役割をもつ。獲得免疫は、おもに T 細胞や B 細胞が関与し、DNA 再構成により無数の特異性をもった受容体が作られ、あらゆる抗原を認識する、脊椎動物特異的に存在する高次の免疫システムである。自然免疫は、従来まで非特異的な免疫反応と考えられ、哺乳動物においては獲得免疫の成立までの一時しのぎと考えられてきた。しかし、1996 年に、獲得免疫を持たないショウジョウバエにおいても極めて特異的にカビの侵入を感知することがあきらかとなり、自然免疫がふたたび注目されるようになった。

現在、哺乳動物では Toll-like receptors (TLRs) は、10 数個のメンバーからなり、各々微生物特有の種々の分子構造を認識する。TLR は、病原体成分の認識後、サイトカイン産生、あるいは、種々の共刺激分子の発現増強を誘導し、T リンパ球の活性化を惹起し、獲得免疫を誘導する。このことから、TLR は、アジュバント受容体であると言い換えることもできる。最近になってさらに、TLR 以外にも病原体の侵入を感知する細胞質内受容体の存在もあきらかとなった。このように、哺乳動物は、細胞膜受容体と細胞質内受容体の両方を用いて病原体の体内への侵入を感知していることがあきらかとなった。本講演では、自然免疫による病原体認識システムとワクチンの開発に及ぼす影響を概説してみたい。

V
A
C
C
I
N
E

演題 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

国立感染症研究所 血管・安全性研究部長 濱口 功

感染症予防ワクチンは一般薬剤と異なり、予防を目的として健康な人に投与される特殊性がある。また投与される者の年齢は乳幼児期から高齢者までを想定しなくてはならず、高い安全性が求められる。これらのハードルをクリアするため、ワクチンのタイプも、従来のワクチンに加えて、リコンビナントタンパク質やウイルス様粒子、ウイルスベクターなど適切な免疫反応の惹起が期待されるワクチンも開発されつつある。また様々な手法によるワクチンの製法も開発されつつある。このような状況においてワクチン開発における安全性試験については、1) ヒトに適應される投与量の安全性の評価、2) 毒性の標的となる恐れのある臓器の特定、3) 発現した毒性が可逆的であるかの確認、4) 臨床でモニタリングを実施する際の安全性に関する評価項目の確認、5) 薬力学的効果の評価などについての検討が必要になる。そこでこれらの点を踏まえ、ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるための安全性・有効性の確認に利用される非臨床試験のガイドラインが作成された。これまで、国内においては WHO や EMEA の非臨床試験に関するガイドラインを参考にワクチン開発が進められてきたが、今後日本独自の非臨床ガイドラインに基づき、臨床のニーズや感染症動向に応じて、安全かつ迅速に開発が促進されるとともに、薬事制度におけるワクチン評価の基盤が構築されることが期待される。

演題 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて

独立行政法人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

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」は本年5月に審査管理課長通知として発出されたが、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（主任研究者：山西弘一）の成果を基盤にしている。研究班での議論では WHO、米国、欧州、細菌製剤協会などのガイドラインを参照しながら、パブコメを含めて多くの方々の意見とりまとめたが、本ガイドラインに込めた特徴は以下の通りである。

- 1) ワクチンは特定の免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品である。
- 2) 第Ⅰ相は健康成人を対象に、第Ⅱ相以降はワクチン接種者を対象とする。
- 3) 第Ⅱ相以降では安全性評価のための臨床検査について規定していない。
- 4) 生ワクチンではワクチン株排出の可能性を考慮する。
- 5) 第Ⅱ相は用量設定、第Ⅲ相は原則として発症予防をエンドポイントとする。
- 6) 海外臨床試験データの利用、国際共同治験、混合ワクチン、小児を対象とした同時接種、ワクチン接種スケジュールに関して項目を設け留意点を記載した。
- 7) 臨床試験に関して考慮すべき点として有効性では発症者、比較対照群、発症予防効果と免疫学的相関、追加免疫など、安全性ではワクチン接種に伴って望ましくないが惹起される「予測される局所反応・全身反応」、有害事象収集期間や重篤な有害事象について一般医薬品開発と異なる点を中心に記載した。
- 8) 用語解説はワクチンだけに主として用いられるものを厳選した。

一般財団法人阪大微生物病研究会 理事・観音寺研究所 所長 奥野 良信

アメリカの Oxman らは、ウイルス濃度を高めた水痘ワクチンを 50 歳以上の高齢者に接種し、帯状疱疹の発症率を約 50% に低下させることを証明しました。これを受けて、アメリカでは帯状疱疹ワクチンとして認可され、多くの高齢者に接種されています。日本でも水痘ワクチンが帯状疱疹の発症阻止に有効であるかどうか調べたいのですが、その前に、帯状疱疹の発生率と発症に係わるサロゲートマーカーを調べることにしました。そこで、人の移動が少なく、住民の数が Oxman らの研究における対象者数に近い小豆島において、帯状疱疹の疫学研究を実施することにしました。

この研究は、平成 20 年度より国の政策創業総合研究事業に採択され、医薬基盤研究所理事長の山西弘一先生を主任研究者とし、疫学、基礎、臨床の専門家の協力の下、当会が中心となって疫学研究を始めました。

小豆島の人口は約 3 万人で、50 歳以上は 1 万 9 千人という高齢化社会です。50 歳以上全員にこの研究への参加を求め、1 万 2 千人以上の登録者を確保できました。登録後 3 年以内に帯状疱疹を発症した登録者を集計し、年間の発症率を算定します。帯状疱疹が疑われる患者は、すべて PCR、血清診断等で確定診断します。さらに、細胞性免疫が低下すると帯状疱疹を発症すると考えられているため、登録者の内、5 千人以上を対象に水痘皮内抗原で皮内テストを行いました。皮内テストの強弱が、発症率の差として反映されるならば、帯状疱疹発症に細胞性免疫が関わっていることを直接証明できるからです。

現在、登録が始まってから約 1 年が経過し、多くのデータを蓄積してきました。今回のフォーラムではその一部を紹介しますが、これが将来の帯状疱疹ワクチンの開発につながることを願っています。

アジュバント・ワークショップ 講演①

演題

アジュバント開発研究とその審査行政の現状と未来

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 石井 健

アジュバントとは、ラテン語の“促進する”“増強する”という意味をもつ“adjuvare”という言葉が語源に持ち、ワクチン抗原と共に投与して、その抗原に対する免疫原性を増強、加速、延長する目的で使用される製剤の呼称である。アジュバントによって標的抗原の必要量を減らしたり、接種の回数を減らしたり、免疫力の弱い新生児や高齢者への効果を改善したりすることが可能になりうる。1920年代にミョウバン (aluminum hydroxide: Alum) がジフテリアや破傷風のトキソイドワクチンのアジュバント使用されるようになって1世紀近くたつが、その作用機序解明や新たなアジュバントの開発研究は近年に至るまであまり行われてこなかった。しかし近年の免疫学、特に自然免疫研究の進歩により、よく効くワクチンにはアジュバント成分が含まれていることや、アジュバントの多くがTLR, RLR, NLR, CLRといった自然免疫受容体分子群によって特異的に認識され、樹状細胞を中心とした抗原提示細胞の活性化が起こり、抗原特異的なT細胞やB細胞の誘導に寄与していることが明らかになってきた。このような作用機序に基づいた新規アジュバント開発も平行して盛んになってきており、感染症のみならずアレルギー、ガン、などの疾患に対するワクチンに必須なアイテムとして注目されている。本ワークショップではインフルエンザワクチンなどを例に知見を発表する。

また、アジュバントの臨床試験の審査行政の現状としては、欧州 (EU) の審査機関 EMEA が、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を2005年に公表した。一方、米国FDAではEMEAと対照的に保守的であり、アジュバントに関するガイドラインも発表していない。日本においては、現在アジュバントガイドラインはなく、その作成について検討がなされている状況である。アジュバントガイドラインの必要性も含めて審査行政の現状と未来に関して議論できれば幸いである。

アジュバント・ワークショップ 講演②

演題

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 生体防御医学研究所 分子免疫学分野 教授 山崎 晶

結核菌は宿主の細胞性免疫を強く活性化することが知られている。致死性感染を引き起こす細胞内寄生菌に対抗するために宿主が進化上獲得してきた生存戦略であると考えられる。この強力な作用を免疫賦活に利用する試みは古くから行われており、結核死菌を主成分とする完全フロイントアジュバント (CFA) は広く知られるところである。ところが、その詳細な作用機序は未だに良く分かっていない。

結核死菌中には、コードファクターと呼ばれる強い免疫賦活作用を有する非タンパク成分が存在することが知られていたが、後にこれはトレハロースジミコール酸 (trehalose-6,6'-dimycolate; TDM) という糖脂質と同一であることが判明した。実際、TDM、並びにその合成誘導体は様々な免疫応答を強く惹起し、新規アジュバントのリードとしての期待も高いが、その作用を担う宿主側の受容体は半世紀以上不明であった。

近年我々は、Mincle (macrophage inducible C-type lectin) と呼ばれるCタイプレクチンレセプターがTDMの受容体であることを同定した。本フォーラムでは、受容体同定に至った経緯と、その結果明らかになった新たな知見をご紹介しますと共に、今後の展望に関して議論したい。

アジュバント・ワークショップ 講演③

演題 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 医学部 免疫学 寄生虫学教室 講師 黒田 悦史

粒子状物質の多くは自然免疫を活性化し、特異的な獲得免疫反応を誘導するアジュバント効果を有していることが知られており、有名なものとしてアラムアジュバントが挙げられる。しかし長い間、このような粒子状物質による自然免疫の活性化のメカニズムは明らかにされていなかった。最近、アラムをはじめとする粒子状物質が自然免疫を活性化し、細胞内炎症シグナル複合体であるインフラマソームを活性化し、獲得免疫を誘導することが報告された。今回我々は、インフラマソームとは別経路であり、脂質メディエータの産生を介した獲得免疫の活性化経路を見いだしたので報告したい。

粒子状物質であるシリカおよびアラムはマクロファージを活性化し、炎症性因子であるIL-1 β および脂質メディエータであるプロスタグランジン E2(PGE) を誘導した。これら粒子状物質を卵白アルブミン (OVA) とともにマウスに腹腔内投与すると *in vivo* において OVA 特異的な IgE を誘導したが、興味深いことに PGE を産生しない mPGES-1 ノックアウトマウスでは抗原特異的な IgE は有意に低下した。我々は、*in vitro* の実験において、インフラマソームを活性化せず、PGE 産生のみを誘導するナノ粒子として酸化ニッケルを見いだした。この酸化ニッケルは OVA とともに免疫することで、強い OVA 特異的 IgE 産生を誘導した。

これらの結果から、ある種の粒子状化学物質は自然免疫を活性化し PGE を誘導する。この PGE がインフラマソームの活性化とともに獲得免疫、特に IgE の誘導に重要であると考えられた。

アジュバント・ワークショップ 講演④

演題 α -GalCer アジュバントの免疫制御メカニズムと臨床応用

独立行政法人理化学研究所 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 チームリーダー 石井 保之

α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) は、沖縄沿岸海域に生息する海綿 (*agelas mauritanus*) から名取らによって抽出・同定され (Tetrahedron lett, 1993)、マウス胆癌モデルでの抗腫瘍作用が最初に報告された (Tetrahedron, 1994)。さらに、種差を超えて高い抗腫瘍活性を示す α -GalCer アナログ、KRN7000 が森田らにより創出された (J. Med. Chem, 1995)。一方、 α -GalCer の抗腫瘍作用メカニズムは谷口克らのグループにより分子レベルで解明され、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) 細胞を活性化して IFN- γ や二次的に NK 細胞や細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導することが明らかにされている。このように本邦オリジナルの KRN7000 化合物の臨床応用については、癌領域や感染症領域での期待度が高かったものの、現状では樹状細胞療法の臨床研究に利用されているだけで、未だ医薬品化には至っていない。本講演では、 α -GalCer (KRN7000) が獲得免疫系を賦活または抑制へ制御するメカニズムを紹介し、感染症ワクチンや癌免疫療法におけるアジュバント、あるいはアレルギー・自己免疫疾患・移植領域における免疫抑制薬としての開発ポテンシャルについて議論したい。

アジュバント・ワークショップ 講演⑤

演題

粘膜ワクチンデリバリーとアジュバント、最近の展開

東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授 清野 宏

皮膚とともに体表面バリアの中核をなすのが、口腔・鼻腔領域から始まる「内なる外」を形成する消化器・呼吸器粘膜である。粘膜は物理的、科学的、そして免疫学的障壁として存在し、病原微生物に対して第一線の防御機構として、一方、多種多様な常在菌に対しては共生関係を成立させている。そこには「粘膜免疫システム」と呼ばれるユニークな免疫機構が存在し、その誘導制御に中核的役割を果たしているのが腸管関連リンパ組織（GALT）と鼻咽頭関連リンパ組織（NALT）である。最近では、涙道関連リンパ組織（TALT）が発見され、NALT も含めた頭部顔面粘膜免疫機構（Craniofacial Mucosal Immune System）として注目されている。NALT に代表される呼吸器粘膜免疫機構を標的とした経鼻ワクチン開発研究も新展開が進んでいる。当研究室では多糖プルランとコレステロールからなるカチオン化ナノサイズゲル（ナノゲル：Nanogel）にワクチン抗原を被覆することで、同ナノゲルが人工的シャペロンとしてワクチン抗原を効果的に粘膜免疫システムに提示することを見出した。さらにこのナノゲルを経鼻ワクチンとして投与すると生物活性型アジュバントの添加が無くとも抗原特異的粘膜免疫と全身免疫の両者を誘導させる事が可能になり、今後の臨床応用に向けて更なる基盤的検討が期待されている。

アジュバント・ワークショップ 講演⑥

演題

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

独立行政法人理化学研究所 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 チームリーダー 改正 恒康

樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫の連関に必須の役割を果たす。樹状細胞は、不均一な細胞集団であり、各サブセットは、特有の機能を発揮する。形質細胞様樹状細胞（pDC）は、TLR7,TLR9を介して核酸を認識し、大量のI型インターフェロンを産生するという特性を持ち、ウイルス免疫や自己免疫疾患病態に関与する。また、2本鎖RNAを認識するTLR3を発現し、その刺激で細胞障害性T細胞反応を増強（クロスプレゼンテーション）する特性を持つ樹状細胞サブセットも存在し、腫瘍免疫やウイルス免疫を担う。これらの機構は、ヒト、マウスでよく保存されており、マウスにおける知見は、臨床においても非常に重要と考えられる。本セミナーでは、樹状細胞機能制御に関して、種々の遺伝子改変マウスを用いた我々のこれまでの知見、最近の取り組みを紹介したい。



BEVS (Baculovirus Expression Vector System) は、目的たん白遺伝子を挿入したバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ組換えたん白を生産するもので、株式会社 UMN ファーマでは、BEVS を用いて生産した組換えヘムアグルチニン (rHA) を含有するインフルエンザワクチン (H5N1) (開発コード UMN-0501) を開発しています。

BEVS による新型インフルエンザワクチンの製造には、①Speedy : HA 遺伝子情報入手から約 8 週間で供給可能、②Safer : 安全に製造可能、③Scalable : 哺乳動物細胞に比べスケールアップが容易、という特徴があり、緊急かつ大量にワクチン製造が求められる新型インフルエンザワクチンの製造に適していると考えられます。

第 II 相臨床試験として、UMN-0501 3 用量 (45 μ g、90 μ g、135 μ g) を 21 日間隔で 2 回接種し、安全性及び免疫原性を評価した結果、(1) 安全性 : 135 μ g 接種までの良好な忍容性、(2) 免疫原性 : 明確な用量反応性及び良好な免疫原性がそれぞれ確認されました。UMN-0501 は精製組換えたん白を抗原に使用していること等からも、小児や妊婦、高齢者などを含む幅広い層に使用可能な、十分な免疫原性を持ち、かつ安全性の高いワクチンになりうる可能性があります。

本結果を受け、現在次相臨床試験の準備を行っています。また、秋田市に原薬工場の建設を進めており、本ワクチンを早期に臨床使用可能とすべく各パートナーと協力し、開発を進めてまいります。

高病原性新型インフルエンザの出現とそのパンデミックが危惧され、パンデミックに備えたワクチン供給体制の確立が望まれている。プレパンデミックワクチンの備蓄や細胞培養法の利用など様々な対策が取られているものの、新型インフルエンザを封じ込めるための最も重要な流行初期におけるワクチン供給量の不足は、依然として解決していない。

一方で、ワクチンを皮内投与することにより、皮下投与と比べて、より少量のワクチンで同等の免疫が獲得できる、あるいは免疫獲得能が劣る高齢者であっても十分な免疫が獲得できるといった報告が数多くなされている。限られた量のワクチンをより多くの人に供給する、あるいはより効果的に利用することはパンデミック対策における有効な手段となる。皮内投与法としては一般的にマントー法が用いられるが、手技が煩雑で習熟が必要なため、パンデミックでの投与手段としては不適である。

そこで我々は、誰でも簡単に確実に短時間で皮内投与できる専用デバイスの開発を行った。厚さ 2mm に満たない上皮・真皮層に薬剤を漏れなく確実に送達するため、デバイス先端構造について詳細な検討を行い、細径で穿刺力の高い針、針突出長を限定するための機構、穿刺性向上やデバイス押し付け圧を調整するための機構など多くの独自構造を開発してきた。本デバイスが、より多くの皆様にワクチンを供給するための一助として貢献できることを強く願っている。

