

トラベラーズワクチンの臨床開発ガイドライン（素案）

1 目的

本ガイドラインは、本邦以外の国や地域で流行発生している感染症予防ワクチンの主に臨床開発に焦点をあてたものである。

2 対象

本邦以外の国や地域では流行している感染症、例えば、マラリア、ダニ媒介脳炎、髄膜炎菌性髄膜炎などに対する予防ワクチンを対象とする。

3 開発の考え方

一般的に、感染症予防ワクチンは、その臨床的な免疫原性、有効性、安全性について、様々な臨床試験を通じて評価されている。

第 相試験と呼ばれる臨床試験では、ワクチンの有効性、安全性について、極めて重要な評価が行われる。したがって、対象となる感染症は、日本国内での発生がないか稀であることから、有効性の確認には、流行地域での臨床試験の実施を検討する必要がある。

また、成人から臨床開発を始め、その後に小児での臨床開発をおこなうことが一般的である。しかしながら、例えばマラリアのように、小児期に感染し、生き残った成人では免疫が完成している場合などがあるため、臨床開発を新生児や小児から始めることが適当な場合がある。

4 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。

5 臨床開発に関して考慮すべき点

5.1 臨床開発における相

5.1.1 第 相試験

第 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 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。

5.1.2 第 相試験

第 相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第 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 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)ワクチンの接種回数、4)ワクチンの接種経路等がある。免疫持続期間、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。

5.1.3 第 相試験

第 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 相試験の臨床的有效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、本邦以外の国や地域で流行している感染症では、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、再現性が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 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。

5.1.4 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 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
- 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

5.2. 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。

- 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。

5.3. 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。

トラベラーズワクチンの場合、海外での感染症の流行状況等を勘案して、接種回数等のスケジュールについては考慮が必要である。

6 臨床試験に関して考慮すべき点

6.1. 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。しかしながら、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ことから、

トラベラーズワクチンの開発に当たっては、発症予防効果による評価は困難と考えられる。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。

6.2. 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。

6.3. 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。

6.4. 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。

6.5. 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。

7 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。