

平成 29 年度 厚生労働行政推進調査事業（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

**「異種抗原を発現する組換え生ワクチンの開発における品質 / 安全性評価のありかたに関する研究」
総合報告書**

異種抗原を発現する組換え生ワクチンの開発における品質 / 安全性評価のありかたに関する研究

概要

2014 年の西アフリカにおけるエボラ出血熱のアウトブレイクを機に、エボラウイルス等の致死性が非常に高く、従来のワクチン戦略では十分な感染防御効果が得られていない感染症に対する予防法の確立が急務となっている。このような重篤な症状を引き起す新興感染症の画期的な予防法の候補として、病原体の抗原となる遺伝子を他のウイルスのゲノムに組み込んだような組換え生ワクチン（以下、「組換えウイルスワクチン」という）の開発が進められており、品目によっては第 Ⅰ 相試験にまで到達している。

本研究ではこのような組換えウイルスを用いたワクチンの開発における品質、有効性及び安全性評価についてのガイドラインを最終的に作成するため、その要件を抽出したコンセプトペーパーをまとめることを目的とした。組換えウイルスワクチンとしては、遺伝子治療に用いられるような、増殖性を欠損させたウイルスベクターを応用したもの以外に、増殖性を維持したウイルスをワクチンとして用いるものが開発されている。通常のワクチンとは異なる点として、安全性に関して、被接種者ばかりでなく、場合によっては第三者への未知・未経験のウイルスの伝播も起こりうることから、新生児、妊婦、免疫抑制状態の患者等への曝露も含めて安全性の評価が重要となる。さらに被接種者の細胞の染色体への組み込み能のある組換えウイルスを不特定多数に接種するワクチンとして用いることは通常は想定されないが、本来組み込み能のない組換えウイルスでも非常に低い頻度では起こりうるため、組み込みリスクを評価する必要がある。このようなこれまでに無い新たな考え方が必要とされる組換えウイルスワクチンについてのコンセプトペーパーをまとめた。

研究組織	東京大学	谷 憲三朗
研究代表者及び分担者	東京医科大学	濱田篤郎
日本薬科大学	山口照英	
国立感染症研究所	板村繁之	研究協力者
川崎医科大学	尾内一信	川崎医科大学
川崎市健康安全研究所	岡部信彦	東京医科大学
		宮田一平
		福島慎二

川崎市健康安全研究所 清水英明
医薬品医療機器総合機構 松本 潤
医薬品医療機器総合機構 櫻井 陽
医薬品医療機器総合機構 前川彦一郎
医薬品医療機器総合機構 小川 孝

A. はじめに

近年、従来型のワクチン開発が難しいエボラウイルスや MERS のような感染症に対して、画期的なワクチン開発が望まれている。その一つとして、目的とするウイルスや細菌の表面抗原等の遺伝子を、他のウイルスに導入し、人工的なウイルスを作製し、不活化せずに生ワクチンとして用いる技術開発が進められている。実際、国内外では組換え生ワクチンの開発が進められており、例えば、エボラウイルスの抗原遺伝子を発現する組換えウイルスワクチンの開発はすでに第 Ⅰ 相の治験が実施されている。

組換えウイルスワクチンを用いることにより、細胞性免疫の誘導や持続的な抗原刺激が可能であり、より高い感染防御効果が期待されている一方、安全性上の懸念も少なくない。

組換えウイルスワクチンの多くは、組換え前のウイルスとして、安全性が確認されている生ワクチン株などが用いられているが、自然界では起こり得ない遺伝子操作を実施することにより、病原性、増殖性、組織指向性等のウイルスの特性が変化し、組換えウイルスワクチンは未知・未経験のウイルスとして想定外の挙動を示す可能性がある。また、増幅能を持ったウイルスを用いることにより相同組換えによる毒性の強いウイルスの出現リスクもある。組換えウ

イルスワクチンでは被接種者への感染のみならず、接種後に体外へ排出され第三者へ伝播する可能性がある。場合によっては新生児、妊婦、免疫抑制状態の患者等への伝播リスクが存在することから、多くの健康な人に投与される感染症防御ワクチンとしての安全性を評価するためには、接種される集団のみならず接種を受けていない第三者を含めて安全性を評価する必要がある。

したがって、組換えウイルスワクチンについては、その高い免疫原性等の有効性の評価方法に加え、自然界に存在しない未知・未経験の人工的なウイルスが放出されるリスクや免疫抑制状態にある集団への伝播リスクなどを考慮した安全性及び環境影響について、他のワクチンとは異なる基準が必要であり、本研究では組換え生ワクチンの有効性及び安全性確保のためのガイドラインを策定することを目指す。

B. 方法

トラベラーズワクチンや希少疾病に対するワクチンの専門家、遺伝子治療の専門家、医薬品医療機器総合機構のワクチン等審査部の審査員より研究班を組織した。

ガイドラインに取込むべき要素を明らかにするために、EMA の「組換えウイルスベクター生ワクチンのガイドライン」(Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines, EMA/CHMP/VWP/141697/2009, 24 June 2010) 組換え生ワクチンに関する非臨床試験及び臨床試験の公表論文、さらには NIH のホームページの Clinical Trial より遺伝子治療でも用いられているウイルスベクタ

ーについての情報（資料1）を収集した。

さらに品質や安全性評価における考え方を整理するため、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針（改正案）」（平成29年9月厚生労働省医薬・生活局・医療機器審査管理課）、「ICH見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」について」（平成27年6月23日事務連絡）及び「ICH見解「ウイルスとベクターの排泄に関する基本的な考え方」について」（平成27年6月23日事務連絡）を参考とした。

C. 結果及び考察

本研究をスタートするに当たって、どのようなガイドラインをまとめるのか議論を行った。本研究班は単年度の研究として組織されており、我が国で最初の組換え生ワクチンについての考え方を示すことになることから、まずは今後本格的なガイドライン（指針）を作成するためのコンセプトペーパー作成を目指すこととした。

さらに作成したコンセプトペーパーについて広く意見を聴取し、その結果を踏まえて次年度以降にガイドライン化を目指すこととした。

C-1. コンセプトペーパーの論点整理

論点1：コンセプトペーパーで言及すべき内容の範囲について

- 組換えウイルスワクチンには、ウイルスを遺伝子改変して作成された増殖性を有するものと、遺伝子治療で用いられるウイルスベクター等を利用した

増殖性を有さないものがあるため、この両方を適用とした（図1）。

- コンセプトペーパーにおいて、第相臨床試験前、承認申請時及び承認後にそれぞれ論点があるが、どの点を中心に記載すべきかについて検討を行い、第相臨床試験前までの論点を中心に検討することとし、承認時、承認後の論点となることについては簡潔に記載する方針で作成することとした（図2）。

- コンセプトペーパーで想定するワクチンに、緊急時に特例承認等されるワクチンも適用範囲に含めておくべきかについて議論を行い、通常の審査処理される品目を想定することとした。

- 最終製品が自然界に存在するウイルスと同等である場合は、ナチュラルオカレンスとみなし、自然界での人間の曝露状況を踏まえて個別にリスクを評価すべきと考え、適用外とした。なお、ナチュラルオカレンスの具体的な定義は論点2で議論した。

- プラスミドDNA及びmRNAを有効成分とする核酸由来のワクチンは、遺伝子組換えワクチンとは第三者への伝播等のリスクの考え方が異なることから、適用外とした。

- 適用外としたナチュラルオカレンスと見なせるワクチンや核酸由来のワクチンであっても、考え方の一部が適用できる可能性があるため、必要に応じて当局に相談するよう規定した。

論点2：用語の定義について

- 本研究開始時点では対象となるワクチンを「組換え生ワクチン」と呼称し

ていたが、「組換え生ワクチン」の表現では増殖性を持たないものが含まれていない印象を受けるとの意見があった。議論の結果、「組換え生ワクチン」に代わる名称として「組換えウイルスワクチン」を採用した。

- ナチュラルオカレンスについて、カルタヘナ法では自然界へ存在しうるかという観点からナチュラルオカレンスが定義されている。本コンセプトペーパーにおいて、遺伝子組換え技術によって作成されたとしても、最終製剤が自然界に存在するものと同等であれば、ナチュラルオカレンスと見なせるとした。ナチュラルオカレンスと見なせるか判断が困難な場合については、当局がケースバイケースで判断することとした。

- 組換え前のウイルスと組換え後のウイルスについて、どのような用語を用いるか議論を行った。遺伝子治療領域との整合性を踏まえ、組換え前を「宿主ウイルス」、組換え後を「ウイルスベクター」とすることを検討したが、ウイルス学上は馴染まない表現という意見も出されたため、最終的には意味が分かりやすいという点から「組換え前のウイルス」と「組換えウイルス」を採用した。

論点 3：開発の考え方について

- どのような既承認品目の場合ならば、組換えウイルスワクチンと置き換わる可能性があるのかについて議論を行った。例えば、有効性に関して、ワクチン効果が既承認のワクチンを少々上回っているだけでは組換えウイルスワクチンの意義は少ないとの意見があった。

また、有効性以外に関しても、より安全性の高いもの、開発又は製造のスピード又はコストなどが考慮される場合もあるとした。

論点 4：品質評価及び特性解析について

- 品質の評価として、案に提示したものの以外に必要なものがあるか、さらには染色体に組み込まれる組換えウイルスを認める必要はあるかについて議論を行い、染色体への組込み能を持つ組換えウイルスをワクチンとして利用することは、認められないと考えた。ただし、非常に特殊な設計（例えばがん化しない細胞のみに発現させる等）では認められる可能性があるとの意見もあり、原則不可と規定することとした。

論点 5：非臨床評価について

- 組換えウイルスは、BSL2～3施設での取扱いが必要となる場合があるため、非臨床試験に GLP を必須とすべきかについて議論を行った。その結果、BSL によっては封じ込めの観点より GLP で試験が実施できないことも想定されることから、実施可能性の観点より一部の管理方法等を GLP 外とすることを許容するケースもありうると判断した。一方そのような場合は、GLP 外とならざるを得ない管理方法等を明確に提示させ、ケースバイケースで判断することとした。

- 生体内分布試験について、組換えウイルスがヒト以外の動物では増殖しない場合であっても必須とするかについて議論を行った。増殖しない場合でも、

組換えウイルスの投与部位からの分布は確認できること、動物細胞で目的とする遺伝子の発現は起こることがあることから、動物での体内分布の分析は可能であり一定の意義があると判断した。特に生体内分布は、他の非臨床試験の結果を解釈する際の基礎情報、臨床試験におけるヒトでの安全性や意図しない組込みリスクを評価する際に着目すべき臓器、適切な解析時期を検討するための基礎情報となるため実施すべきとされた。

● 遺伝毒性試験及びがん原性試験について検討した。通常のワクチンでは不要とされる試験ではあるものの、組換え前のウイルスによっては、遺伝毒性試験及びがん原性試験に潜在的リスクが存在する場合もあると判断された。一方で、実際に試験する場合、試験方法、試験動物の選択など負担が大きいことが懸念されたことから、遺伝毒性試験及びがん原性試験の懸念がある場合にのみ求める考え方とされた。

● 免疫抑制動物を用いた検討の必要性について検討した。制限増殖性のウイルスを用いる場合に、理論上増殖がないと考えられる場合であっても、免疫抑制状態では増殖する可能性が懸念される。そのため、増殖性ワクチンでは試験実施の検討を必須とすること、また制限増殖性のウイルスでは必要に応じて検討することとされた。

論点 6：臨床評価について

● ウイルス排出について、被接種者からの採取検体は何を明記するかについて検討を行い、ワクチンの特性及び生

体内分布試験の結果に左右されることから、コンセプトペーパーとして、代表例を記載することとした。

C-2. コンセプトペーパーに記載すべき内容

組換えウイルスワクチンの品質評価の在り方として、組換え生ワクチン開発に係る論文を対象として、品質/製造面からの調査を行った（図 3 及び 4）。各論文で提示された製造方法（組換え前のウイルス、遺伝子等）に応じて以下のような点をまとめた。

- ・ 製造方法を採用した理由・目的
- ・ 製造方法の頑健性・恒常性の評価法、組換えウイルスのゲノム安定性
- ・ 目的外の組換え体が構成されないための方策
- ・ 目的外の組換え体の産生リスクとそれを検出するための評価法
- ・ 目的外の組換え体の安全性への影響

組換えウイルスワクチンを評価するための非臨床試験について調査を行った。その結果、次のような目的のためにどのような非臨床試験が実施されているか、また組換えウイルスの特性に応じたどの非臨床試験を求めるべきかを調査した。

- ・ 投与した組換えウイルスの生体内分布やその持続性・排出の評価
- ・ 通常の不活化ワクチンと同様の毒性評価
- ・ 免疫抑制状態を誘導した際の毒性評価
- ・ 免疫抑制状態を誘導した際の組換えウイルスワクチンの増殖性の変化

また、これらの調査を通じて、治験での副作用の発現リスクをどのように予測すべきか、治験デザインにどのように反映しているのかを調査した。さらに、安全性や安全性に係る品質特性に関連する組換えウイルス設計の概念、その評価法について明らかにした。

組換えウイルスワクチンの実施中/実施済みの臨床試験の調査として、NIH クリニカルプロトコール等の臨床試験登録サイトに登録されている組換えウイルスワクチンを用いた臨床研究のプロトコールを精査し、臨床試験においてどのような安全性等の評価を実施しているかを明らかにした。特に以下に示す点を調査対象としてコンセプトペーパーに取込むべき内容を整理した。

- ・ 被接種者からのウイルス排出の評価
- ・ 被接種者の体内での組換え体発生リスクの評価
- ・ 組換えウイルスワクチンの免疫応答の評価

C-3 . コンセプトペーパーの作成

C-1 及び C-2 の調査結果を参考に、2 回の班会議及びメール会議を通じて、コンセプトペーパー案を作成した。さらに、その

案に基づいて、産業側とも意見交換の場を持つとともに、案に対するコメントを収集した。いくつかのコメントが寄せられ、本質的な変更を伴うものは無かったが、より分かり易い表現にすべき点も有り、それらを踏まえて最終案を作成し、平成 30 年 3 月に厚生労働省に提案した（別紙 1）。

D. 結論

組換えウイルスワクチンに関するコンセプトペーパーについて、ワクチンや遺伝子治療の専門家、さらには医薬品医療機器総合機構の審査の専門家の参加を得て議論を行った。組換えウイルスワクチンは増殖性、非増殖性、制限増殖性の様々なタイプの製品（図 1）が開発中であるが、共通する品質特性や安全性評価の他、増殖性を持つウイルスを用いた場合に特に注意すべき安全性の事項も有ることが明確になった。このために第三者への伝播リスクを含めた評価が必要な点も記載した。

また、遺伝子治療と異なり健康な人に投与することを踏まえた安全性確保が求められることも記載した。本コンセプトペーパーを基に、より詳細な品質、有効性及び安全性の要件をまとめたガイドラインを作成することで、組換えウイルスワクチンの迅速な開発が可能になることが期待される。

E. 参考文献

感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関する考え方

1. はじめに

遺伝子組換え技術やバイオテクノロジーの進歩により、従来の技術では製造が困難とされていた感染症の予防を目的としたワクチンの開発が進められている。これらの技術の中にはリバースジェネティクス法のように、遺伝子組換え技術を用いて迅速にウイルスを複製するものも含まれている。一方で、遺伝子治療で用いるウイルスベクターのように、目的となる遺伝子を発現するワクチンの開発も進められている。このような感染症の予防を目的とした遺伝子組換えウイルスを有効成分とするワクチン（以下、「組換えウイルスワクチン」という。）は、従来のワクチンのように抗原となるタンパク質やウイルス粒子を接種するのではなく、目的の遺伝子を組み込んだウイルスを直接接種する。これにより、ウイルス感染と類似した作用機序により免疫を惹起するため、持続的に液性免疫と細胞性免疫の両方の免疫刺激を引き起こすことが可能で、従来のワクチンよりも高い免疫反応を惹起することが期待されている。特に、エボラウイルス、HIV 等の公衆衛生上の大きな脅威となり得るが現在有効なワクチンが承認されていない病原体に対する組換えウイルスワクチンの開発が試みられており、その実用化が期待されている。また、海外の一部の国ではデングウイルス、日本脳炎ウイルス等に対する組換えウイルスワクチンが既に承認されている事例もある。

開発が進められている組換えウイルスワクチンは、その高い有効性が期待される一方で、新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等へ接種された場合の安全性は従来のワクチンとは大きく異なる可能性がある。特に、増殖性のある組換えウイルスワクチンを用いる場合には、第三者への伝播の可能性が高くなり、ウイルス排出による安全性リスクを慎重に評価する必要がある。このため、組換えウイルスワクチンにおいては、従来のワクチンとは異なる品質、非臨床、臨床評価及び安全性確保の対策を追加する必要があると考える。本ガイダンスは、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」を補完し、組換えウイルスワクチンの開発に特有の品質、非臨床及び臨床評価に関する留意点を示したものである。

2. 目的

本ガイダンスは、組換えウイルスワクチンの開発における安全性確保や有効性評価の新たな視点を明らかにすることを目的に、品質、非臨床及び臨床評価の考え方・留意点をまとめたものである。なお、本内容は、あくまで現時点での科学水準に基づき検討されたものであって、今後の科学水準の変化に伴い変更される可能性があることには留意する必要がある。

3. 適用範囲

本ガイダンスは、次のような遺伝子組換えにより作製された感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンに適用される。

- 遺伝子組換え技術を用いて外来遺伝子を組込むことによって抗原性、病原性又は増殖性を改変したウイルス（以下、「組換えウイルス」）を有効成分とするもの。
- 組換えウイルスの接種により、被接種者の体内で目的抗原を発現することによって、免疫原性が発揮されるもの。

なお、本ガイダンスの適用範囲内には、ウイルスとして増殖に係る遺伝子を保持したものの（以下、「増殖型組換えウイルスワクチン」という。）と増殖に係る遺伝子が失われたものの（以下、「非増殖型組換えウイルスワクチン」という。）が存在する。

一方、本ガイダンスは、ホルマリン等の化学的手法により不活化した組換えウイルスを有効成分とする製品には適用されない。また、遺伝子組換え技術を用いて製造されたものであっても、組換えウイルスが自然界に存在するウイルスと同等の遺伝子構成とみなせるもの（ナチュラルオカレンス）及び遺伝子発現構成体、mRNA等を有効成分とする核酸由来のワクチンには適用されないが、考え方の一部が適用可能な場合があるため、必要に応じて当局へ相談すること。

4. 開発の考え方

現時点では組換えウイルスワクチンの本邦における承認事例はなく、その安全性や有効性の評価方法について従来の指針や通知を適用することができない部分も多い。また、感染症予防ワクチンは通常、予防目的で不特定多数の健康な人に接種するものであることを踏まえ、組換えウイルスワクチンの有する従来のワクチンにない潜在的なリスクについても十分に安全性を評価しつつ適切な開発を行う必要がある。

組換えウイルスワクチンによる予防の対象となる感染症は、公衆衛生上ワクチンで予防する必要性があり、従来の不活化ワクチンや生ワクチンではなく組換えウイルスワクチンとしての開発の必要性及び理由を説明できるもの等が想定される。

5. 品質評価及び特性解析に関して留意すべき点

組換えウイルスワクチンの品質評価について、以下の検討を実施すべきである。これらの情報は非臨床試験・臨床試験のデザインの設計、及び組換えウイルスワクチンの潜在的なリスク評価において重要な位置を占めるため、開発の進展に応じて実施が求められる。

(1) 組換えウイルスの由来となるウイルスについて

組換えウイルスの由来となった組換え前のウイルスの特性は、組換えウイルスの特性を評価するために重要な情報である。通常、組換えウイルスは、組換え前のウイルスの特定の

特性等を変化させることにより構築される。組換えウイルスの特性（細胞・組織指向性や感染性等）の変化を評価するため、組換え前のウイルスの特性に関する情報を十分に収集すべきである。

なお、組換えウイルスワクチンは通常、健康な人の感染症予防目的に用いることから、被接種者の染色体への組込みを前提としたウイルスを組換え前のウイルスとして使用することは原則、認められない。

(2) 組換えウイルスの特性解析について

組換えウイルスに関してその構築法を説明するとともに、次のような特性解析を実施すべきである。対象とする組換えウイルスの特性によっては追加の試験が求められる可能性がある。

- 遺伝子配列の解析（増殖性、目的遺伝子及びその発現等に関わる遺伝子、並びに当該遺伝子のフランキング領域）
- 種特異性、細胞・組織指向性、増殖特性及び細胞傷害性の確認、並びに当該特性に係る組換え前ウイルスとの比較評価
- 感染細胞における抗原発現量、発現効率及び持続性の確認
- 野生型のウイルスとの組換え・再集合のリスクの検討
- 染色体への組込みリスクの評価
- 組換えウイルス特有の工程由来不純物（プラスミドやヘルパーウイルス等の残存）の評価

(3) 製造工程における評価について

製剤におけるウイルス粒子あたりの感染価は、組換えウイルスの恒常的な生産を評価するのに有用であり、評価すべきである。また、組換えウイルスについて、製造工程での遺伝的安定性（突然変異、病原性復帰、増殖能の変化）を評価する必要がある。製剤に含有される組換えウイルスの遺伝的多様性は、製造方法の恒常性を担保する指標としても評価することが望ましい。

6. 非臨床評価に関して留意すべき点

組換えウイルスワクチンの非臨床評価は、基本的に「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」が適用できる部分についてはそれに従うことが求められるが、以下に示す点においては組換えウイルスワクチンの特有の評価として実施する必要がある。

(1) 動物種 / モデルの選択

組換えウイルスの由来となった組換え前のウイルスがヒト以外の動物に感染を成立させない場合であっても、組換えウイルスが接種された動物の細胞で抗原を発現することはありえるため、このような場合も考慮して非臨床試験に適切な動物種を選択すべきである。なお、組換えウイルスを用いた試験を実施するためには、BSL2の試験設備が必要となる可能性があり、GLP適用下での実施が困難な場合もあるが、その場合でもできる限りGLP

の基準に準じた試験を実施することが望ましい。

(2) 生体内分布試験について

組換えウイルスの特性を十分に理解し、その安全性及び有効性を評価するための基礎データとして、原則として、第 相試験開始前に生体内分布試験を実施すべきである。生体内分布の解析から、目的とする生体組織への分布だけでなく、目的としない生体組織及び生殖細胞への分布を明らかにすることにより、ヒトでの安全性や意図しない組込みリスクを評価する際に着目すべき器官を明らかにすることが可能になり、毒性試験で組織特異的に検出された異常所見の毒性学的意義を考察する際に有用な場合がある。このため、生体内分布試験により懸念が生じた場合は、追加の非臨床試験の実施を検討すべきである。また、組換えウイルスの分布や消失を含めた持続性を明らかにすることにより、ヒトでの臨床試験における適切な評価期間を検討するための情報が得られるため、得られた情報を臨床試験のデザインに反映させること。

(3) 生殖細胞への組込みリスクの評価について

生体内分布試験において、組換えウイルスが生殖組織に分布する場合は、「ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」について」(平成 27 年 6 月 23 日付事務連絡)を参考として評価すること。

(4) 組換えウイルスの排出の評価について

原則として、組換えウイルスの排出については評価すべきである。組換えウイルスの排出は他の毒性試験の中で評価することが可能である。評価方法については、「ICH 見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」について」(平成 27 年 6 月 23 日付事務連絡)を参考とすること。

(5) 遺伝毒性試験及びがん原性試験について

通常、ワクチンでは遺伝毒性試験及びがん原性試験を必要としないが、組換え前のウイルス又は組換えウイルスの特性において懸念がある場合は、遺伝毒性又はがん原性について評価を行い、必要に応じて実施可能かつ適切な方法で試験を行うことを検討すべきである。

(6) 免疫原性の評価について

免疫原性については、目的としている抗原に対しての特異的な免疫応答だけでなく、組換えウイルスに含まれる他のウイルスタンパク質や組換えウイルスそのものに対して体内で惹起する免疫反応も含めて評価する必要がある。

組換えウイルスワクチンの作製において、既承認の生ワクチンを組換え前のウイルスとして用いる場合は、既承認の生ワクチン接種後に被験薬を接種する、又は被験薬を接種後に既承認の生ワクチンを接種する等の非臨床試験を実施し、それぞれのワクチンの免疫原性への干渉を評価すべきである。

(7) 免疫不全動物への接種試験について

増殖型組換えウイルスワクチンの場合には、健康な人では病態を引き起こさない場合で

あっても、新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等では重篤な症状を引き起こす可能性がある。このような可能性を評価するために、免疫不全動物への接種試験を検討すべきである。

7. 臨床評価に関して留意すべき点

(1) 排出及び第三者への伝播に係る評価の考え方

組換えウイルスワクチンはヒト体内で目的遺伝子が発現し、抗原提示を行う能力を保持しており、被接種者から排出された組換えウイルスが新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等へ伝播した場合には重篤な毒性が発現する可能性がある。非増殖型組換えウイルスワクチンの場合であっても、ヒトの体内において増殖しないことを確認し、新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等への伝播の可能性が低いことを評価しておく必要がある。一方、増殖型組換えウイルスワクチンの場合には新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等への伝播リスクが高いことが想定される。このために、ウイルス排出については、慎重に評価すべきである。

通常は、第 相試験から、少なくとも接種部位、血中、及びウイルスの排出が想定される体液等に含まれる組換えウイルスの量を、評価可能な検体を用いて経時的に測定し、ヒトの体内での持続性・排出期間を正確に把握する必要がある。ヒトの体内での持続性・排出期間の情報は、これ以降の臨床試験における、被接種者からの第三者への伝播の防止策を設定する上で根拠の情報となる。

被接種者からの第三者への伝播の防止策を行わない場合は、その妥当性を説明する必要がある。また、被接種者から濃厚接触者への伝播に係る情報も収集すべきである。組換えウイルスが排出されず、また血中から速やかに排除される場合は、濃厚接触者に何らかの感染兆候がないかを調査することで十分な場合がある。一方で、増殖型組換えウイルスワクチンが排出され続ける場合には、濃厚接触者への感染を否定するための継続的な検査が求められる可能性があることに留意すること。

(2) 避妊期間の考え方

臨床試験における男性の避妊期間は、生体内分布試験及び組換えウイルスの排出の評価を踏まえて、適切な期間を設定すべきである。一方で、妊娠可能な女性の避妊期間は、非臨床試験における評価に加え、ヒトにおける組換えウイルスの血中での持続性、ウイルスの排出が想定される体液等への排出期間も踏まえて、設定が必要である。

(3) 安全性評価の考え方

組換えウイルスワクチンの安全性に関しては、次のようなリスク要因を中心に評価する必要がある。これらのリスク要因については早期の臨床試験において慎重な検討を行う必要がある。

- 非増殖型組換えウイルスワクチンの場合、組換えウイルスが被接種者の体内で想定外に増殖する可能性。

- 被接種者における、偶発的な他の病原性ウイルス等との組換えリスクと組換えバリエーションによる有害事象の可能性。
- 生体内分布試験で特定の組織・臓器に分布する場合、特定の組織・臓器における有害事象と分布の関連性。

(4) 免疫原性評価の考え方

組換えウイルスワクチンにより惹起される液性免疫応答又は細胞性免疫応答は、臨床開発の早期段階で、可能な限り検討しておくべきである。検討範囲は、非臨床試験の結果と組換え前のウイルスにおける既知の情報が参考となる。

既承認の生ワクチンのウイルスを組換え前のウイルスとして用いる場合には、6.(6)で示したそれぞれのワクチンの免疫原性への干渉について、既承認の生ワクチンの臨床での接種スケジュール等を踏まえて、臨床試験の中でも評価すべきである。

(5) 有効性評価の考え方

組換えウイルスワクチンにおいては、被接種者のみならず第三者にも有害事象を引き起こすリスクが否定できないことから、リスクベネフィットの観点から、発症予防又は感染予防効果を有効性のエンドポイントとした臨床試験によって十分な有効性が示される必要がある。

8. 製造販売後の検討事項について

医薬品リスク管理計画において、7. (1)で示した第三者への伝播及び7. (3)で示した安全性評価については、引き続き情報を収集する必要がある。

9. その他の留意点

組換えウイルスワクチンと不活化ワクチンを初回免疫と追加免疫でそれぞれ接種するような接種スケジュールを想定している場合は、当局に開発方針について相談すること。

以上