

**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」  
総括研究報告書**

**山口照英**

**平成 30 年 5 月 1 日**

## 目次

概要	..... 1
目的	..... 2
方法	..... 2
結果及び考察	..... 3
結論	..... 6
別添	..... 7
資料 1	..... 13
図 1 - 4	..... 44

**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。

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

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 Dengue 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

成果物の刊行リスト

無し

資料 1. NIH Clinical Protocol に登録されている組換えワクチン臨床プロトコール

1 Evaluating the Infectivity, Safety, and Immunogenicity of a Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine in RSV-Seronegative Infants and Children 6 to 24 Months of Age

Respiratory Syncytial Virus Infections

"The purpose of this study is to evaluate the safety, infectivity, and immunogenicity of a single dose of a recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in RSV-seronegative infants 6 to 24 months of age. (組換え技術を用いて弱毒化した RSV ワクチン)

This study is a companion study to IMPAACT 2011.

Phase ; Respiratory Syncytial Virus Infections, Biological: RSV LID ΔM2-2 1030s vaccine, Biological: Placebo

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Prevention

Official Title: Phase I Placebo-Controlled Study of the Infectivity, Safety and Immunogenicity of a Single Dose of a Recombinant Live-attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine, LID ΔM2-2 1030s, Lot RSV#010A, Delivered as Nose Drops to RSV-Seronegative Infants and Children 6 to 24 Months of Age

2 Infectivity, Safety and Immunogenicity of a Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSV LID cp ΔM2-2) in RSV-Seronegative Infants and Children 6 to 24 Months of Age

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV LID cp ΔM2-2 Vaccine; Biological: Placebo

"The purpose of this study is to evaluate the safety, infectivity, and immunogenicity of a single dose of a recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in RSV-seronegative infants and children 6 to 24 months of age.

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor

Primary Purpose: Official Title: Phase I Placebo-Controlled Study of the Infectivity, Safety and Immunogenicity of a Single Dose of a Recombinant Live-attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine, LID cp ΔM2-2, Lot RSV#009B, Delivered as Nose Drops to RSV-Seronegative Infants and Children 6 to 24 Months of Age



3 Evaluating the Infectivity, Safety and Immunogenicity of a Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine in RSV-Seronegative Infants 6 to 24 Months of Age

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV LID ΔM2-2 1030s vaccine; Biological: Placebo

"Purpose

The purpose of this study is to evaluate the safety, infectivity, and immunogenicity of a single dose of a recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in RSV-seronegative infants 6 to 24 months of age.

This study is a companion study to CIR 311

Phase

Respiratory Syncytial Virus Infections

Biological: RSV LID ΔM2-2 1030s vaccine

Biological: Placebo

4 Evaluating the Infectivity, Safety and Immunogenicity of a Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSV LID cp ΔM2-2) in RSV-Seronegative Infants 6 to 24 Months of Age

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV LID cp ΔM2-2 Vaccine; Biological: Placebo

5 Safety of and Immune Response to Recombinant Live-Attenuated Parainfluenza Type 1 Virus Vaccine

Conditions: Parainfluenza; Virus Diseases

Interventions: Biological: rHPIV1 84/del170/942A, Lot PIV1 #104A vaccine; Biological: Placebo

" Recombinant Live attenuated parainfluenza virus (組換え技術を利用して弱毒化)

Human Parainfluenza Virus Type 1 (HPIV1) is a leading cause of viral respiratory infections in children, the elderly, and those with compromised immune systems. HPIV1 is also the leading cause of viral croup in children under 6 years old. The purpose of this study is to determine the safety of and immune response to a HPIV1 vaccine, rHPIV1 84/del170/942A, in 2 groups of adults and then in children who have been previously exposed to HPIV1. Once the safety of this vaccine has been established in these groups, an additional 2 groups of infants and children who have not been previously exposed to HPIV1 will be vaccinated. Naïve infants and children are the most vulnerable to naturally circulating HPIV1 and are the target population of this vaccine.

6 Safety and Immunogenicity of the Dengue Virus Vaccine TV005 (TetraVax-DV TV005) in Healthy Adults, Adolescents, and Children in Dhaka,

BangladeshCondition:Dengue

Interventions:Biological: TV005 vaccine; Biological: Placebo

"The purpose of this study is to evaluate the safety and immunogenicity of the recombinant live attenuated tetravalent dengue virus vaccine admixture TV005 (TetraVax-DV T005) in healthy adults, adolescents, and children in Dhaka, Bangladesh.

Dengue (組換え技術を用いた弱毒化4価デングワクチン)

Biological: TV005 vaccine Biological: Placebo

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Prevention

Official Title: Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Immunogenicity of the Recombinant Live Attenuated Tetravalent Dengue Virus Vaccine Admixture TV005 (TetraVax-DV TV005) in Healthy Adults, Adolescents, and Children in Dhaka, Bangladesh "

7 Safety and Immune Response to Recombinant Live-Attenuated Influenza H2N2 Virus Vaccine

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: H2N2 1960 AA ca recombinant vaccine

"Purpose ; In the 20th century, influenza pandemics occurred in 1918, 1957, and 1968, and were associated with significant morbidity and mortality. It is estimated that, in the United States alone, the next influenza pandemic could cause approximately 200,000 deaths and 750,000 hospitalizations. Thus, the development of a vaccine against potential influenza strains has become a priority. The purpose of this study is to determine the safety and immune response to an H2N2 influenza vaccine candidate.

Phase ; Influenza Virus Diseases

Biological: H2N2 1960 AA ca recombinant vaccine

8 Safety of and Immune Response to Recombinant Live-Attenuated Influenza H6N1 Virus Vaccine Vaccine

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: H6N1 Teal HK 97/AA ca recombinant vaccine

"Purpose ; In the 20th century, influenza pandemics occurred in 1918, 1957, and 1968, and were associated with significant morbidity and mortality. It is estimated that, in the United States alone, the next influenza pandemic could cause approximately 200,000 deaths and 750,000 hospitalizations. Thus, the development of a vaccine against potential influenza strains has become a priority. The purpose of this study is to determine the safety and immune response to an H6N1 influenza vaccine candidate.

Phase ; Influenza Virus Diseases

Biological: H6N1 Teal HK 97/AA ca recombinant vaccine

Study Design: Allocation: Non-Randomized

Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: Open Label

Primary Purpose: Prevention

## 9 Safety of and Immune Response to Recombinant Live Attenuated Parainfluenza Type 3 Virus Vaccine in Healthy Infants and Children

Conditions: Paramyxoviridae Infections; Virus Diseases

Interventions: Drug: rHPIV3cp45; Drug: rHPIV3cp45 placebo

" Purpose; Human parainfluenza viruses (HPIVs) are a major health concern in infants and young children under 5 years of age, causing serious respiratory tract disease. The primary purpose of this study is to test the safety of and immune response to a new HPIV vaccine in healthy infants and children.

Phase ; Paramyxoviridae Infections Virus Diseases

Drug: rHPIV3cp45

Drug: rHPIV3cp45 placebo

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)

Primary Purpose: Prevention

Official Title: Phase I Study to Determine the Safety, Infectivity, and Tolerability of 2 Doses of Live Attenuated Recombinant Cold-Passaged (cp) 45 Human Parainfluenza Type 3 Virus Vaccine, rHPIV3cp45, Lot PIV3#102A, Delivered as Nose Drops to HPIV3-Seronegative Infants and Children 6 to 36 Months of Age, at a 6 Month Interval

## 10 Evaluation of the Safety and Immune Response of Five Admixtures of a Tetravalent Dengue Virus Vaccine

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 1; Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 2; Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 3; Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 4; Biological: Placebo; Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 5

"Purpose; Dengue viruses can cause dengue fever and other serious health conditions, primarily affecting people living in tropical regions of the world. This study will evaluate the safety and immune responses of five formulations of a tetravalent dengue virus vaccine in healthy adults.

Dengue; Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 1, Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 2, Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 3, Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 4

Biological: Placebo

Biological: TetraVax-DV Vaccine-Admixture 5

#### 11 Evaluating the Safety and Immune Response to Two Admixtures of a Tetravalent Dengue Virus Vaccine

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TetraVax-DV Vaccine - Admixture TV003; Biological: TetraVax-DV Vaccine - Admixture TV005; Biological: Placebo

Purpose ; Dengue viruses can cause dengue fever and other serious health conditions, primarily affecting people living in tropical regions of the world. This study will evaluate the safety and immune responses to two formulations of a tetravalent dengue virus vaccine in healthy adults.

#### 12 Safety and Immune Response to a Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV LID  $\Delta$ M2-2 Vaccine; Biological: Placebo Vaccine

"Purpose; Respiratory syncytial virus (RSV) is a common cause of illness in infants and children around the world. This study will evaluate the safety and immune response to an RSV vaccine in RSV-seronegative infants and children.

This study is a companion study to IMPAACT 2000.

Phase ; Respiratory Syncytial Virus Infections, Biological: RSV LID  $\Delta$ M2-2 Vaccine,

Biological: Placebo Vaccine

13 Safety and Immune Response to a Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV LID ΔM2-2 Vaccine; Biological: Placebo Vaccine

"Purpose ; Respiratory syncytial virus (RSV) is a common cause of illness in infants and children around the world. This study will evaluate the safety and immune response to an 組換え live RSV vaccine in RSV-seronegative infants and children.

This study is a companion study to CIR 291.

14 Evaluating the Safety and Immune Response to Two Admixtures of a Tetravalent Dengue Virus Vaccine

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TetraVax-DV Vaccine - Admixture TV003; Biological: TetraVax-D V Vaccine - Admixture TV005; Biological: Placebo

15 Evaluating the Safety and Immune Response to a Single Dose of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV cps2 Vaccine; Biological: Placebo Vaccine

16 Evaluating the Safety and Immune Response to a Single Dose of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV cps2 Vaccine; Biological: Placebo Vaccine

17 Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Human Metapneumovirus Vaccine

Condition: Metapneumovirus

Interventions:

Biological:  $10^6$  PFU rHMPV-Pa vaccine; Biological:  $10^5$  PFU rHMPV-Pa vaccine; Biological: Placebo Vaccine

"Purpose ; People who are infected with human metapneumovirus (HMPV) may develop upper and lower respiratory illnesses. Children are particularly sensitive to

HMPV infection. This study will evaluate the safety and immune response of an HMPV vaccine in healthy adults, HMPV-seropositive children, and HMPV-seronegative infants and children.

Phase ; Metapneumovirus, Biological:  $10^6$  PFU rHMPV-Pa vaccine,

Biological:  $10^5$  PFU rHMPV-Pa vaccine

Biological: Placebo Vaccine

18 Safety of a Live Attenuated Human Parainfluenza Virus Type 2 (HPIV2) Vaccine for Adults, Children, and Infants

Condition: Human Parainfluenza Virus 2

Interventions: Biological: Standard Dose HPIV2 Vaccine; Biological: Low dose HPIV2 vaccine; Other: Placebo

"Purpose ; Human parainfluenza virus type 2 (HPIV2) can result in severe respiratory illness in infants and young children. This study will test the safety of and immune response to an HPIV2 vaccine aimed at infants and children.

Phase ; Human Parainfluenza Virus 2, Biological: Standard Dose HPIV2 Vaccine, Biological: Low dose HPIV2 vaccine

Other: Placebo, Phase 1

Study Design: Allocation: Randomized

19 Evaluating the Safety and Immune Response to a Single Dose of a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV  $\Delta$ NS2  $\Delta$ 1313 I1314L Vaccine; Biological: Placebo (1x Leibovitz L-15

20 Evaluating the Safety and Immune Response to a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Adults, RSV-Seropositive Children, and RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: RSV MEDI  $\Delta$ M2-2 vaccine; Biological: Placebo vaccine

21 Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Vaccine With Recombinant Human Albumin (rHA) in Children 12 to 18 Months of Age (V205C-009)(COMPLETED)

Conditions: Measles; Mumps; Rubella; Varicella

Interventions: Biological: measles, mumps, and rubella virus vaccine live; Biological: Comparator: Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live  
"Purpose; The purpose of this trial is to study the safety and immune response to measles, mumps, and rubella in children who were vaccinated with an investigational measles-mumps-rubella live vaccine made with artificially made human protein.  
Measles, Mumps, Rubella, Varicella, Biological: measles, mumps, and rubella virus vaccine live  
Biological: Comparator: Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live  
Study Design: Allocation: Randomized  
Intervention Model: Parallel Assignment  
Masking: Double Blind (Subject, Investigator)  
Primary Purpose: Prevention

21 Evaluating the Safety and Protective Efficacy of a Single Dose of a Trivalent Live Attenuated Dengue Vaccine to Protect Against Infection With DENV-2

Condition: Dengue

Interventions: Biological: Recombinant live attenuated trivalent dengue vaccine; Biological: Placebo; Biological: rDEN2Δ30-7169 vaccine

22 Comparison of a Live Herpes Zoster Vaccine and a Recombinant Vaccine in 50-59 and 70-85 Year Olds

Conditions: Shingles; Herpes Zoster

Interventions: Biological: Zostavax; Biological: HZ/su vaccine; Biological: Placebo  
" Purpose; This study will compare the two vaccines that have been developed to prevent and/or lessen the effects of shingles. One vaccine is live (Zostavax, licensed by FDA) and the other, herpes zoster subunit (HZ/su), contains a piece of the shingles virus (not live) and an ingredient that may enhance the body's immune response to the vaccine, and is currently investigational. The vaccines are being compared to assess their ability to stimulate protection against shingles. The study will provide an opportunity to determine the safety profile of each vaccine in a single trial. The study will also look at the effect of age on the immune response to the two vaccines and on the persistence of these responses.

23 Evaluating the Safety and Immunogenicity of a H7N9 Vaccine for the Prevention of Influenza H7N9 Disease in Adults 50 to 70 Years Old

Condition: Influenza A Virus, H7N9 Subtype

Interventions: Biological: H7N9 Anhui 2013/AA ca; Biological: Inactivated subvirion H7N9 vaccine

"Purpose ; H7N9 viruses have caused an outbreak of severe respiratory disease in 2013-2014 in China that affected many older adults. This study will evaluate the safety of and immune response to a live attenuated H7N9 vaccine in adults 50 to 70 years old.

Phase; Influenza A Virus, H7N9 Subtype, Biological: H7N9 Anhui 2013/AA ca, Biological: Inactivated subvirion H7N9 vaccine

Study Design: Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: No masking

24 Dose-Escalation Study on Safety and Immunogenicity of VPM1002 in Comparison to BCG in Healthy Volunteers in South Africa

Condition: Tuberculosis

Interventions: Biological: VPM1002 live vaccine; Biological: commercially available live vaccine BCG

"Purpose ; Goal of VPM is the development of a recombinant urease C-deficient listeriolysin expressing BCG vaccine strain (VPM1002) as a safe, well tolerated and efficacious vaccine against tuberculosis (TB) for residents in endemic areas and persons at risk in non-endemic areas. The new vaccine should be at least as potent as the current strain and should be safer than BCG (Kaufmann, 2007a; Grode et al., 2005). The vaccine is formulated as live lyophilised bacteria to be re-suspended before intradermal injection. The preceding clinical trial in 80 volunteers in Germany indicated immunogenicity and safety being sufficient for proceeding with the clinical development. Hence, the current study is commenced in South Africa, a country highly endemic for tuberculosis.

24 volunteers were randomly allocated to 4 groups each with 6 adult healthy volunteers.

Phase ; Tuberculosis, Biological: VPM1002 live vaccine, Biological: commercially available live vaccine BCG

25 Safety and Efficacy Study of Vaccine Schedule With Ad26.Mos.HIV and MVA-Mosaic in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults

Condition: Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Interventions: Biological: Ad26.Mos.HIV; Biological: MVA-Mosaic; Drug: Placebo

"Purpose ; The purpose of the study is to assess: 1 safety and tolerability of adenovirus serotype 26 (Ad26) prime and Modified Vaccinia Ankara (MVA) boost versus placebo in participants on suppressive antiretroviral therapy (ART) that was initiated during



acute Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection; 2) Measure the frequency and duration of sustained viremic control after receiving Ad26 prime/MVA boost or placebo, defined as greater than 24 weeks with plasma HIV ribonucleic acid (RNA) lesser than (<)50 copies/ml after antiretroviral (ARV) analytical treatment interruption (ATI).

Phase ; Human Immunodeficiency Virus (HIV), Biological: Ad26.Mos.HIV,

Biological: MVA-Mosaic

Drug: Placebo

Phase 1 & Phase 2

Study Design: Allocation: Randomized

## 26 Dose-Escalation Study on Safety and Immunogenicity of VPM1002 in Comparison With BCG in Healthy Male Volunteers

Conditions: Tuberculosis; Healthy

Interventions: Biological: VPM1002; Biological: BCG

" Purpose; Goal of VPM is the development of a recombinant urease C-deficient listeriolysin expressing BCG vaccine strain (VPM1002) as a safe, well tolerated and efficacious vaccine against TB for residents in endemic areas and persons at risk in non-endemic areas. The new live vaccine VPM1002 should be at least as potent as the currently used BCG vaccine and should cause fewer side effects (Kaufmann, 2007; Grode et al., 2005). It is formulated as lyophilised bacteria to be resuspended before intradermal injection. First application of VPM1002 in human male volunteers will evaluate its safety, local and systemic tolerability as well as its immunogenicity. The study has a dose-escalating sequential design with comparison to commercially available BCG. 80 volunteers in Germany will randomly be allocated to 4 groups each with 20 volunteers stratified for their history of BCG-vaccination.

Phase ; Tuberculosis Healthy, Biological: VPM1002, Biological: BCG

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Open Label

## 27 Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of VPM1002 in Comparison With BCG in HIV-exposed/-Unexposed Newborn Infants in South Africa

Condition: Tuberculosis

Interventions: Biological: VPM1002; Biological: BCG; Biological: VPM1002(Hyg+)

"Purpose ; Goal of Serum Institute of India Limited (SIIL) is the development of a recombinant urease C-deficient listeriolysin expressing BCG vaccine strain (VPM1002)

as a safe, well tolerated and efficacious vaccine against tuberculosis (TB) for residents in endemic areas and persons at risk in non-endemic areas. The new vaccine should be at least as potent as the current strain and should be safer than BCG.

The preceding phase-IIa trial was the first investigation of VPM1002 in newborn infants in a high burden setting in South Africa. The vaccination of HIV-unexposed infants with VPM1002 indicated again safety, tolerability and immunogenicity sufficient to proceed in HIV-exposed infants.

The current study is a multiple site trial in South Africa to evaluate safety and immunogenicity in HIV-unexposed and -exposed newborn infants.

Tuberculosis, Biological: VPM1002, Biological: BCG, Biological: VPM1002(Hyg+)

Phase 2

Study Design: Allocation: Randomized

28 Single Group Study of the Safety of and Immune Response to a Bird Flu Vaccine (H7N3) in Healthy Adults

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: Live Influenza A Vaccine H7N3 (6-2) AA ca Recombinant (A/chicken/British Columbia/CN-6/2004 x A/Ann Arbor/6/60 ca)

"Purpose; Over the past decade, avian influenza (AI) has become a major health concern. The development of safe and effective vaccines against avian strains infecting people is important. The purpose of this study is to determine the safety of and immune response to a new AI vaccine in healthy adults against the H7N3 strain of avian influenza.

Condition Influenza Virus Diseases, Biological: Live Influenza A Vaccine H7N3 (6-2) AA ca Recombinant (A/chicken/British Columbia/CN-6/2004 x A/Ann Arbor/6/60 ca)

Study Design: Allocation: Non-Randomized

Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: Open Label

Primary Purpose: Prevention

29 Group Study of the Safety of and Immune Response to a Single Dose of Bird Flu Vaccine (H7N3) in Healthy Adults

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: Live Influenza A Vaccine H7N3 (6-2) AA ca Recombinant (A/chicken/British Columbia/CN-6/2004 x A/Ann Arbor/6/60 ca)

30 Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Tetravalent

### Dengue Vaccine (V180) in Healthy Adults Who Previously Received a Live-Attenuated Tetravalent Vaccine (TV003 or TV005)

Condition: Dengue

Interventions: Biological: V180; Biological: Alhydrogel™; Biological: Placebo

Purpose ; Dengue viruses are mosquito-borne flaviviruses. Each year, dengue viruses infect millions of people throughout the tropics and subtropics. This study will evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a tetravalent recombinant subunit dengue vaccine (V180) in healthy adults who previously received a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TV003 or TV005).

### 31 Evaluating the Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated West Nile Virus Vaccine for West Nile Encephalitis in Adults 50 to 65 Years of Age

Condition: West Nile Virus

Interventions: Biological: WN/DEN4Δ30 Vaccine; Biological: Placebo

"Purpose; West Nile virus (WNV) is considered an emerging virus in the United States, and infection can lead to severe illness in older adults. This study will evaluate the safety of and immune response to a live West Nile virus vaccine (WN/DEN4Δ30) for the prevention of West Nile encephalitis in adults 50 to 65 years old.

Phase; West Nile Virus, Biological: WN/DEN4Δ30 Vaccine, Biological: Placebo

Phase 1 Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor

### 31 Safety of and Immune Response to a Bird Flu Virus Vaccine (H5N1) in Healthy Adults

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: H5N1 (6-2) AA ca Recombinant (A/VietNam/1203/2004 x A/AnnArbor/6/60/ca)

"Purpose ; Avian influenza (AI), or bird flu, has recently become a major health concern in Asia and other parts of the world. The need for a vaccine to prevent the spread of AI among livestock and to humans is sorely needed. The purpose of this study is to test the safety of and immune response to a new AI vaccine in healthy adults.

Phase ; Influenza Virus Diseases, Biological: H5N1 (6-2) AA ca Recombinant (A/VietNam/1203/2004 x A/AnnArbor/6/60/ca)

Phase 1 Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Open Label

32 A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV (vCP205) and HIV-1 SF-2 rgp120 in HIV-1 Uninfected Volunteers to Evaluate Accelerated Vaccine Schedules

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65); Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

"Purpose ; To evaluate the safety and immunogenicity of an accelerated schedule of recombinant canarypox vaccine ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205) versus control followed by boost with rgp120/HIV-1 SF2 vaccine in HIV-negative volunteers.

Frequent injections of ALVAC-HIV vCP205 may result in more rapid induction of cytotoxic T-lymphocytes. This trial will evaluate whether an accelerated vaccination schedule can produce immunological responses comparable to those obtained in other trials of ALVAC-HIV vCP205.

Phase ; HIV Infections, Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205), Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65)

33 Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Influenza Vaccine (Flumist) Administered by Nasal and Sublingual Route

Has Results Condition: Healthy

Intervention: Biological: Influenza vaccine

"Purpose; Background: It is well established that live attenuated organisms can be highly effective vaccines, immune responses elicited can often be of greater magnitude and of longer duration than those produced by non-living antigens and are often able to confer protection after a single dose. Unlike killed influenza vaccine preparations injected by the parenteral route, live influenza vaccines are able to induce potent secretory (mainly IgA) antibody responses in the airway mucosae and can also evoke cell mediated responses. T cell proliferation, cytokine production, cytotoxic T cell responses and antibody-dependent cell cytotoxicity have all been elicited by live attenuated vaccines.

34 Safety and Immunogenicity of Live Influenza A Vaccine for Avian Influenza H7N7

Condition: Influenza A

Intervention: Biological: Influenza A H7N7 vaccine

"Purpose ; Every year the human population suffers from seasonal outbreaks of influenza resulting in both illness and death. However, the rates of illness and death from seasonal outbreaks are significantly lower than those suffered during times of influenza pandemic, such as those experienced in 1918, 1957, and 1968. The reason for this difference lies in presence of immunity within a population. With seasonal outbreaks of influenza most people have some immunity to the circulating strain and usually only those with weakened immune systems experience serious complications. Influenza pandemics, in contrast, are the result of a completely new viral subtype to which nobody possesses an immunity, leaving everyone vulnerable to the most serious of complications.

### 35 Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated H7N9 Influenza Virus Vaccine in Healthy Adults

Condition: Influenza A Virus, H7N9 Subtype

Interventions: Biological: Live attenuated H7N9 A/Anhui/13 ca influenza virus vaccine; Biological: Inactivated subvirion H7N9 influenza vaccine

"Purpose ; H7N9 avian influenza (AI) viruses have caused a recent outbreak of severe respiratory disease in humans in China. The purpose of this study is to evaluate the safety and immunogenicity of a live attenuated H7N9 A/Anhui/13 ca influenza virus vaccine in healthy adults. A single dose of inactivated subvirion H7N9 influenza vaccine will be administered 3 months later.

Phase : Influenza A Virus, H7N9 Subtype, Biological: Live attenuated H7N9 A/Anhui/13 ca influenza virus vaccine

Biological: Inactivated subvirion H7N9 influenza vaccine

### 36 Evaluating the Safety and Immune Response to a Live H7N9 Influenza Virus Vaccine Followed by an Inactivated H7N9 Influenza Virus Vaccine, Given at Varying Intervals

Condition: Influenza A Virus, H7N9 Subtype

Interventions: Biological: H7N9 A/Anhui/13 ca influenza virus vaccine; Biological: Inactivated subvirion H7N9 vaccine

### 37 Evaluating the Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Virus Vaccine to Prevent Influenza H3N2v Disease

Condition: Influenza

Interventions: Biological: H3N2v MN 2010/AA ca live attenuated influenza vaccine (LAIV); Biological: H3N2v inactivated subvirion influenza vaccine; Biological: Placebo

"Purpose; This study will evaluate the safety and immunogenicity of the H3N2v MN 2010/AA ca live attenuated influenza vaccine (H3N2v LAIV) in healthy children and adults, 6 to 26 years old.

Phase; Influenza, Biological: H3N2v MN 2010/AA ca live attenuated influenza vaccine (LAIV), Biological: H3N2v inactivated subvirion influenza vaccine, Biological: Placebo

Study Design: Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Open Label

38 Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of Homologous Ad26 Mosaic Vector Vaccine Regimens or Heterologous Ad26 Mosaic and MVA Mosaic Vector Vaccine Regimens With Glycoprotein 140 (gp140) for Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Interventions:

Biological: Ad26.Mos.HIV; Biological: MVA-Mosaic; Biological: gp140 DP Low-dose; Biological: gp140 DP High-dose; Drug: Placebo

"Purpose ; The purpose of this study is to assess the safety and tolerability of various regimens containing adenovirus serotype 26-Mosaic -Human Immunodeficiency Virus (Ad26.Mos.HIV), Modified Vaccinia Ankara (MVA)-Mosaic, and/or HIV type 1 Clade C glycoprotein 140 drug product (gp140 DP) components and to compare envelope binding antibody responses between the different vaccine regimens.

Phase; Healthy, Biological: Ad26.Mos.HIV, Biological: MVA-Mosaic, Biological: gp140 DP Low-dose, Biological: gp140 DP High-dose, Drug: Placebo

Phase 2 Study Design: Allocation: Randomized

39 Safety and Immunogenicity Study of the Recombinant Human Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Indian Infants

Condition: Rotavirus Infections

Interventions: Biological: Live Attenuated Tetravalent (G1-G4) Bovine-Human Reassortant Rotavirus Vaccine [BRV-TV]; Other: Placebo

"Purpose; A randomized, double-blind, placebo-controlled, staged dosage escalation study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 3-dose series of Live Attenuated Tetravalent (G1-G4) Bovine-Human Reassortant Rotavirus Vaccine

[BRV-TV] administered to healthy Indian infants concurrently with other standard EPI vaccines would be undertaken to evaluate the study hypothesis that a 3-dose series of BRV-TV (containing the VP7 serotypes G1, G2, G3, and G4) administered orally to healthy Indian infants at 6-8, 10-12, and 14-16 weeks of age concurrently with other standard EPI vaccines would be generally well tolerated and immunogenic.

Phase; Rotavirus Infections, Biological: Live Attenuated Tetravalent (G1-G4) Bovine-Human Reassortant Rotavirus Vaccine [BRV-TV], Other: Placebo

40 Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Live Attenuated Virus Vaccine for the Prevention of H2N3 Influenza

Condition: Influenza A Virus Infection

Intervention: Biological: H2N3 MO 2003/AA ca Vaccine

41 Single Group Study of the Safety of and Immune Response to a Bird Flu Virus Vaccine (H5N1) in Healthy Adults

Conditions: Influenza; Virus Diseases

Intervention: Biological: H5N1 (6-2) AA ca Recombinant (A/Hong Kong/213/2003 x A/AnnArbor/6/60 ca)

42 A Randomized Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV vCP205 Delivered by Alternate Mucosal Routes in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: MN rgp120/HIV-1 and GNE8 rgp120/HIV-1; Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65)

"Purpose ; To compare the safety of ALVAC-HIV vCP205 to that of ALVAC-RG vCP65 rabies glycoprotein, delivered by a variety of mucosal routes. To evaluate the antibody, humoral, and cellular immune responses resulting from ALVAC-HIV vCP205. [AS PER AMENDMENT 8/3/98: To obtain safety data on AIDSVAX B/B boosting administered by the intramuscular and intranasal routes in the context of previous immunization via alternate mucosal routes or intramuscularly with a canarypox vector expressing HIV-1 antigens (vCP205). To obtain immunogenicity data on AIDSVAX B/B boosting.] One of the earliest observations in the HIV epidemic was the demonstration of HIV infection at mucosal surfaces of cells in the genital tract. These data suggest that priming of immune defenses of viral infected cells may be an important component in the strategy

of developing an effective HIV vaccine. Direct immunization of relevant mucosal surfaces with a vectored vaccine may stimulate mucosal immunity. The ALVAC-HIV vCP205 immunogen is constructed from a live recombinant canarypox vector that has a good safety profile in volunteers and should allow mucosal induction of immunity.

43 Evaluating the Safety and Protective Efficacy of a Single Dose of the Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine TV005 to Protect Against Infection With rDEN3Δ30

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TetraVax-DV-TV005; Biological: rDEN3Δ30; Biological: Placebo  
"Dengue infection ranging from mild illness to life-threatening disease is widespread in most tropical and subtropical regions of the world. Infection with any of the four serotypes of dengue virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4) can cause dengue illness. TetraVax-DV-TV005 (referred to as TV005) is a live attenuated recombinant tetravalent dengue virus vaccine developed to protect against all four dengue virus serotypes. This study will evaluate the ability of a single dose of TV005 to protect against infection with rDEN3Δ30, a naturally attenuated DENV-3, given 6 months following vaccination with TV005.

44 Recombinant Attenuated Salmonella Typhi Vaccine Vectors Producing Streptococcus Pneumoniae PspA

Condition: Pneumonia

Intervention: Biological: Salmonella Typhi-vectored pneumonia vaccine

"Detailed Description:

The use of attenuated Salmonella strains that are unable to cause clinical disease but trigger a self-limiting infection leading to stimulation of protective immunity presents an attractive alternative to killed and subunit vaccines. Live, attenuated Salmonella strains have been shown to be excellent carriers, or vectors, for prokaryotic or eukaryotic antigens, being able to stimulate strong systemic and local immune responses against the expressed antigens. Three Salmonella Typhi strains have been engineered to express a gene encoding the alpha-helical domain of the Streptococcus pneumoniae surface protein, PspA, and will serve as live biological vaccine vectors in the proposed clinical trial to evaluate maximum safe and tolerable single dose levels after their oral administration to subjects. In this Phase I study, healthy young adults 18-40 years of age will participate in a dose escalating, dose sequential study divided



into four Arms to receive doses of  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$  and  $10^{10}$  CFU. Each Arm (1-4) will consist of 3 groups of 5 subjects per group to receive a single oral dose of one of three recombinant attenuated *S. Typhi* vaccine vectors producing the pneumococcal antigen PspA. Each group per Arm will receive the same dose of one of the three vaccines for a total of 60 subjects (15 subjects per dose-escalating Arm, 3 groups per Arm, 5 subjects per group). Subject participation lasts 6 months after receiving the oral vaccine dosage with approximately the first 12-15 days (study Days 0-14) in confinement. Release criteria include 2 negative blood cultures in a row through study Day 7 (inpatient monitoring for 8 days) and 2 negative stool cultures in a row through study Day 5. The objectives of the study are 1) to evaluate maximum safe tolerable single dose levels of the three recombinant attenuated *S. Typhi* vaccine vectors using dose-escalation, dose-sequential studies in healthy adult subjects, and 2) to evaluate immunogenicity of the three recombinant attenuated *S. Typhi* vaccine vectors with regard to their abilities to induce mucosal and systemic antibody responses to the *S. pneumoniae* PspA and *S. Typhi* antigens. The vaccines are not anticipated to prevent disease. Although the immune responses generated by the vaccine vectors may confer some degree of protection against future infection with *S. pneumoniae* and *S. Typhi*, such protection is incidental. It is not the goal of this study to develop or test either a pneumonia or typhoid vaccine, but to select the *S. Typhi* vector that provides optimal delivery of the PspA antigen in a safe and immunogenic manner."

45      A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox-gp160 MN (ALVAC vCP125, HIV-1 gp160 MN) in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers

Condition:      HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV gp160MN (vCP125);    Biological: ALVAC-RG Rabies G glycoprotein (vCP65);    Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

"Purpose ; Part A: To evaluate the safety and immunogenicity of ALVAC vCP125 HIV-1 gp160 MN live canarypox recombinant vaccine (ALVAC gp160 MN) versus a recombinant canarypox expressing the rabies glycoprotein (ALVAC rabies glycoprotein) as a control in healthy, HIV-1 uninfected adult volunteers.

Part B: To evaluate the schedule of two immunizations with ALVAC gp160 MN for optimal immunogenicity.

46      A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Phase I Trial

to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Live Recombinant Canarypox  
ALVAC-HIV vCP205 Combined With GM-CSF in Healthy, HIV-1 Uninfected Volunteers

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: APL 400-047; Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Drug: Sargramostim

Purpose ; To evaluate the safety and immunogenicity of live recombinant canarypox ALVAC-HIV vCP205 in combination with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) at 80 microg and 250 microg. [AS PER AMENDMENT 4/30/99: To study the safety of following 4 ALVAC immunizations with a nucleic acid gag/pol HIV-1 immunogen (APL-400-047, Wyeth-Lederle). To assess the ability of this sequence of immunization to boost the LTL, T-helper cell, and antibody response.] ALVAC-HIV candidate vaccines have induced HIV-specific CTL responses in more than half of recipients in some protocols. Depending on the HIV-1 gene products expressed by the particular ALVAC-HIV candidate vaccine, volunteers have generated anti-Envelope (vCP125, vCP205, and vCP300), anti-Gag (vCP205 and vCP300), and anti-Nef (vCP300) CTL activity. Although 3 to 4 immunizations with the different ALVAC-HIV experimental vaccines induce anti-HIV-1 neutralizing antibodies in a portion, often the majority, of volunteers, the geometric mean titers of these antibodies are modest, usually less than 50. This study will determine whether there is an increase in the anti-HIV antibody titers when GM-CSF is used as an adjuvant with ALVAC-HIV vCP205 and will also examine the kinetics and magnitude of the HIV-specific CTL response.

47 A Phase 1/2A Study to Evaluate the Safety, Immunogenicity, and Shedding of  
MEDI-560 in Infants 1 to < 12 Months of Age

Has Results Condition: Healthy

Interventions: Biological: MEDI-560; Biological: Placebo

"Purpose ; The primary objective of this study is to describe the safety and tolerability of 3 doses of MEDI-560 at  $10^5$  TCID<sub>50</sub> when administered to children 6 to < 12 months of age who are HPIV3 (human parainfluenza virus type 3) seronegative at baseline and to infants 1 to < 3 months of age regardless of baseline serostatus.

Healthy ; Biological: MEDI-560, Biological: Placebo, Phase 1 & Phase 2

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Official Title: An Expanded Phase1/2a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled

Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Viral Shedding of MEDI-560, A Live, Attenuated Recombinant Parainfluenza Virus Type 3 (PIV3) Vaccine, Administered Intranasally to Healthy Infants 1 to <12 Mos. of Age

Secondary Outcome Measures: •Number of Participants Shedding Vaccine-like Virus at Any Time During Study Participation [ Time Frame: Days 7, 12, and 28 after each dose and during visits for pre-specified illness symptoms occurring Day 0 through 180 days post final dose. ]

48 A Phase I, Multicenter, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Vaccinia-Derived MN HIV-1 Recombinant Envelope Glycoprotein (rgp160) of Human Immunodeficiency Virus at Two Different Vaccination Schedules  
Conditions: HIV Infections; HIV Seronegativity

Intervention: Biological: gp160 Vaccine (Immuno-AG)

"Purpose ; AMENDED 8/94: To expand the safety and immunogenicity profile of MN rgp160 vaccine (Immuno-AG) by administering a higher dose (800 mcg) at 0, 1, 6, and 12 months and 0, 2, 8 and 14 months (these two schedules were compared in VEU 013A using a dose of 200 mcg). To obtain plasma following the fourth immunization. To evaluate skin test reactivity.

ORIGINAL (replaced): To determine in healthy volunteers the safety and immunogenicity of two immunizations of MN rgp160 vaccine (Immuno-AG) in combination with a live recombinant vaccinia virus LAV HIV-1 gp160 vaccine (HIVAC-1e) versus DryVax (the standard smallpox vaccine that was used for many years) control in combination with placebo.

49 A Phase II Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV vCP205 With or Without HIV-1 SF-2 RGP120 in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: MN rgp120/HIV-1 and GNE8 rgp120/HIV-1; Biological: MN rgp120/HIV-1 and A244 rgp120/HIV-1; Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

"Purpose ; To expand the available data regarding the safety and immunogenicity of 2 HIV-1 vaccine strategies: canarypox vector vCP205, or vCP205 with SF-2 rgp120. [AS PER AMENDMENT 7/2/98: To obtain immunogenicity and safety data on gp120 subunits that may induce enhanced neutralizing antibody response to primary isolates

of HIV-1 in the context of previous immunization with a canarypox vector expressing HIV antigens (vCP205). To evaluate cytotoxic T lymphocyte responses at 1 and 2 years after initial vaccination with vCP205 plus rgp120 SF-2 or vCP205 alone.] In previous ALVAC vCP205/SF-2 rgp 120 studies, patients have developed antibodies that neutralize homologous laboratory strains; over 50% of patients have developed CD8+ cytotoxic T-lymphocyte responses to HIV env and gag epitopes at some point in the study. This Phase II study seeks to confirm these results among persons at lower or higher risk for HIV infection with a new lot of ALVAC vCP205, at a dose that is suitable for potential large-scale trials. [AS PER AMENDMENT 7/2/98: Addition of AIDSVAX B/B or AIDSVAX B/E boosts starting at least 12 months after receiving rgp120 or ALVAC vaccines may induce enhanced neutralizing antibody response as deemed from prior studies and thus is planned as ""follow-up"" therapy.]

Official Title: A Phase II Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV vCP205 With or Without HIV-1 SF-2 RGP120 in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers "

50 A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Recombinant Vaccinia-HIV-1 IIIB Env/Gag/Pol Vaccine (TBC-3B)

Condition: HIV Infections

Interventions: Biological: TBC-3B Vaccine; Biological: Smallpox Vaccine

" Purpose ; To evaluate, in healthy HIV-1 seronegative vaccinia-immune and vaccinia-naive volunteers, the safety and immunogenicity of an HIV-1 candidate vaccine (TBC-3B) consisting of a live recombinant vaccinia virus expressing the env, gag, and pol genes of HIV-1 IIIB strain. To evaluate the potential of boosting with one of a variety of HIV-1 recombinant subunit, peptide, or pseudovirion vaccines, if available, to augment the immune responses of the vaccinees.

51 Evaluating the Safety and Immunogenicity of a Human Parainfluenza Type 3 (HPIV3) Virus Vaccine in Infants and Children

Condition: Parainfluenza Virus 3, Human

Interventions: Biological: rHPIV3cp45 Vaccine; Biological: Placebo Vaccine

"Purpose; Human parainfluenza virus type 3 (HPIV3) is a major cause of pneumonia and other respiratory diseases in infants and children. This study will evaluate the safety and immune response of an HPIV3 vaccine in infants and young children.

Parainfluenza Virus 3, Human, Biological: rHPIV3cp45 Vaccine, Biological: Placebo

## Vaccine, Phase 1

52 A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV (vCP205) in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65); Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

53 Immunogenicity of Recombinant Vesicular Stomatitis Vaccine for Ebola-Zaire (rVSV[Delta]G-ZEBOV-GP) for Pre-Exposure Prophylaxis (PREP) in People at Potential Occupational Risk for Ebola Virus Exposure

Condition: Healthy Volunteers

Intervention: Drug: rVSVdeltaG-ZEBOV GP (2X 10<sup>7</sup> pfu/mL)

"Background: The Ebola virus causes a severe disease. It can be fatal. The usual incubation period after being exposed is 2 to 21 days. There is no approved treatment for Ebola infection. There is also no vaccine to prevent infection either before or after exposure. Researchers want to test an Ebola vaccine. They want to give it to people before they are exposed to the virus in order to prevent the disease.

Objectives: to see how long-lasting and effective the vaccine rVSV[delta]G ZEBOV-GP (V920) is at preventing Ebola.

54 Safety of and Immune Response to a Human Parainfluenza Virus Vaccine (rHPIV3cp45) in Healthy Infants

Conditions: Paramyxoviridae Infections; Virus Diseases

Interventions: Biological: rHPIV3cp45; Biological: Placebo

"Human parainfluenza viruses (HPIVs) are a major health concern in infants and young children under 5 years of age, causing serious respiratory tract disease. The purpose of this study is to test the safety of and immune response to a new HPIV vaccine in healthy infants and children.

55 Safety and Immunogenicity of the RSV D46cpΔM2-2 Vaccine in RSV-Seropositive Children and RSV-Seronegative Infants and Children

Condition: Respiratory Syncytial Virus Infections

Interventions: Biological: D46cpΔM2-2 vaccine; Biological: Placebo

Purpose ; The purpose of this study is to evaluate the safety and immunogenicity of the

RSV D46cpΔM2-2 vaccine in RSV-seropositive children and RSV-seronegative infants and A Phase I Study of the Safety and Immunogenicity of a Single Dose of the Live Recombinant RSV D46cpΔM2-2 Vero Grown Virus Vaccine (Lot RSV #008A), Delivered as Nose Drops to RSV-Seropositive Children 12 to 59 Months of Age and RSV-Seronegative Infants and Children 6 to 24 Months of Age

56 A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV vCP300 and HIV-1 SF-2 rgp120 in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers  
HIV MN120TMGNP (vCP300); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65);  
Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

"Purpose; To evaluate, in HIV-negative volunteers, the safety and immunogenicity of ALVAC-HIV MN120TMGNP (vCP300) followed by or combined with boosting using rgp120/HIV-1SF2. To compare ALVAC-HIV vCP300 with ALVAC-RG rabies glycoprotein (vCP65) as a control. To evaluate an accelerated immunization schedule at 0, 1, 3, and 6 months versus 0, 1, 6, and 9 months.

The combination of a live recombinant primer followed by a subunit boost has the potential to induce not only cytotoxic T lymphocytes but also neutralizing antibody.  
A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV vCP300 and HIV-1 SF-2 rgp120 in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers"

57 Safety and Immunogenicity of a Vaccine for Cutaneous Leishmaniasis Using Recombinant Human Interleukin-12 and Aluminum Hydroxide Gel as Adjuvants

Condition: Cutaneous Leishmaniasis

Intervention: Biological: Combination of autoclaved leishmania antigen with recombinant human interleukin-12 (rhIL-12) and aluminum hydroxide gel as adjuvants

58 A Phase I Safety and Immunogenicity Trial of Live Recombinant Canarypox ALVAC-HIV (vCP205) and HIV-1 SF-2 rgp120 in HIV-1 Uninfected Adult Volunteers

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65); Biological: rgp120/HIV-1 SF-2

59 Safety of and Immune Response to a Dengue Virus Vaccine (rDEN3delta30/31 7164) in Healthy Adults

Condition: Dengue Fever

Intervention: Biological: rDEN3delta30/31 7164

"Purpose ; Dengue fever, which is caused by dengue viruses, is a major health problem in tropical and subtropical regions of the world. The purpose of this study is to test the safety of and immune response to a new dengue virus vaccine in healthy adults.

Experimental: Group 1 ; Group 1 will consist of healthy participants receiving an immunization of  $10^3$  PFU rDEN3delta30/31 7164, Biological: rDEN3delta30/31 7164 ; A live attenuated, recombinant DEN3 candidate vaccine virus

60 Safety and Immune Response Study of High-Dose Canarypox ALVAC-HIV Vaccine in Healthy, HIV Uninfected Adults

Conditions: HIV Infections; HIV Seronegativity

Intervention: Biological: ALVAC(2)120(B,MN)GNP (vCP1452)

"Purpose ; The purpose of this study is to see if the experimental vaccine, ALVAC-HIV (vCP1452) is safe and to study how the immune system responds to the vaccine. This trial is designed to determine whether a higher vaccine dose (6 times the usual dose) will elicit a higher immune response.

61 Completed A Study to See Whether Two HIV Vaccines Are Safe and Can Prevent HIV Infection

Conditions: HIV Infections; HIV Seronegativity

Interventions:

Biological: gp160 MN/LAI-2; Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205)

62 Completed Safety and Effectiveness of Anti-HIV Vaccines in HIV-Negative Adults

Condition: HIV Infections

Interventions: Biological: ALVAC(2)120(B,MN)GNP (vCP1452); Biological: gp160 MN/LAI-2; Biological: ALVAC(1)120(B,MN)GNP (vCP1433); Biological: ALVAC-HIV M N120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65)

"Purpose ; The purpose of this study is to find out whether three different anti-HIV vaccines are safe and whether they help prevent HIV infection. These vaccines are called vCP205, vCP1433, and vCP1452. Some patients also receive another anti-HIV vaccine, gp160. The vaccines are made up of small pieces of HIV, which help the body learn to recognize and destroy HIV. You cannot get HIV from these vaccines.

63 Completed Safety and Immunogenicity Study to Assess TDV, a Live

#### Attenuated Tetravalent Vaccine for Prevention of Dengue Fever

Has Results      Condition:      Dengue Fever

Interventions: Biological: TDV - Low Dose;    Biological: TDV - High Dose;    Biological: Placebo

"Purpose ; The purpose of this study is to assess the safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TDV) (previously DENVax) in healthy adults when given as either a subcutaneous (SC) or intradermal (ID) injection at two dose levels (low and high). The vaccine will be given as two doses 90 days apart. Safety assessments include injection site evaluation and adverse events. The immune response generated after vaccination will be assessed up to 9 months after the first vaccination

#### 64      Study of CYD Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents in South America

Has Results      Conditions:      Dengue;    Dengue Hemorrhagic Fever

Interventions:    Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotype 1 , 2, 3 , and 4 virus;    Biological: NaCl 0.9%;    Biological: Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccine adsorbed;    Biological: Meningococcal A+C vaccine

"Purpose ; The purpose of this study is to generate immunogenicity and safety data in preparation for efficacy studies in Latin America.

#### 65      Study of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children Aged 2 to 11 Years in Malaysia

Conditions:      Dengue Fever;    Dengue Hemorrhagic Fever

Interventions:    Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3, and 4 virus;    Biological: Placebo: NaCl 0.9%

#### 66      Study of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Adult Subjects Aged 18 to 45 Years in India

Has Results      Conditions: Dengue;    Dengue Fever;    Dengue Hemorrhagic Fever

Interventions:    Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotype 1, 2, 3, 4 virus;    Biological: Placebo: NaCl 0.9% solution

#### 67      Safety and Effectiveness of the Vaccine ALVAC-HIV vCP205 in HIV-Negative Adult Volunteers in Uganda

Condition:      HIV Infections

Interventions:



Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205); Biological: ALVAC-RG Rabies Glycoprotein (vCP65)

69 Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of a TB/FLU-04L Tuberculosis Vaccine

Condition: Tuberculosis

Interventions: Biological: tuberculosis vaccine; Biological: Placebo

"Purpose ; The study is a single centre, phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled trial that explored the safety and immunogenicity of 2 doses (Day 1 and Day 21) TB/FLU-04L tuberculosis vaccine versus matched placebo in BCG-vaccinated healthy adult subjects aged 18-50 years.

Biological: tuberculosis vaccine , Live recombinant influenza vectored tuberculosis vaccine

Other Name: TB/FLU-04L

Sponsor: Research Institute for Biological Safety Problems

Collaborators: National Center for Tuberculosis Problems, Kazakhstan Research Institute of Influenza, Russia"

70 Surgery and Vaccine Therapy in Treating Patients With Early Cervical Cancer

Condition: Cervical Cancer

Interventions: Biological: human papillomavirus 16 E7 peptide; Biological: synthetic human papillomavirus 16 E6

peptide; Procedure: adjuvant therapy; Procedure: surgical procedure; Radiation: radiation therapy

"Purpose; RATIONALE: Vaccines made from human papillomavirus may make the body build an immune response to and kill cervical cancer cells. Combining vaccine therapy with surgery may be a more effective treatment for cervical cancer.

PURPOSE: This phase II trial is studying how well giving vaccine therapy together with surgery works in treating patients with early cervical cancer.

71 Safety of and Immune Response to a Modified Vaccinia Ankara (MVA) HIV Vaccine in HIV Uninfected Adults

Condition: HIV Infections

Interventions: Biological: MVA-CMDR; Biological: Placebo

"Purpose ; The purpose of this study is to determine the safety and the immune responses to the HIV vaccine candidate, MVA-CMDR. This vaccine was designed to

induce immune responses to three HIV "passenger" genes encoded with the viral vector, MVA.

72 Intranasal AD4-H5-VTN as an Adenovirus Vaccine

Condition: Healthy Volunteer

Intervention: Biological: Ad4-H5-Vtn Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

"Detailed Description: This is a Phase 1 single center, dose-escalation study designed to evaluate the safety and immunogenicity of live, replication competent recombinant Adenovirus type 4-H5N1 Influenza Vietnam 1194 Hemagglutinin (HA) (Ad4-H5-Vtn). Determining the optimal route and dose for this recombinant platform will greatly accelerate investigations of this vector as an influenza vaccine and an HIV vaccine platform.

73 HIV Candidate Vaccine, ALVAC-HIV-1, Administration in HIV-Negative Adults

Conditions: HIV Infections; HIV Seronegativity

Intervention: Biological: ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205)

74 A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of HIV-1 LAI gp120 (an HIV Vaccine) Given With or Without HIV-1 MN rgp120 (Another HIV Vaccine) to HIV-Negative Volunteers

Conditions: HIV Infections; HIV Seronegativity

Interventions: Biological: Salmonella typhi CVD 908-HIV-1 LAI gp 120 (VVG 203); Biological: Aluminum hydroxide; Biological: MF59; Biological: rgp120/HIV-1MN

75 HIV Vaccine Trial in Thai Adults

Condition: HIV Infection

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV vCP1521 + AIDSVAX; Biological: ALVAC Placebo + AIDSVAX Placebo

76 Evaluating the Safety and Effectiveness of a Dengue Virus Vaccine in Healthy Adults

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TetraVax-DV-TV003; Biological: rDEN2Δ30-7169; Biological: Placebo

"Dengue viruses can cause dengue illness ranging from a mild illness to life-threatening disease. The purpose of this study is to evaluate the protective effectiveness of a dengue virus vaccine in healthy adults.

77 Study of Boosting Strategies After Vaccination With ALVAC-HIV and AIDSVAX® B/E

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV; Biological: AIDSVAX B/E; Biological: ALVAC-HIV Placebo; Biological: AIDSVAX B/E Placebo

"The primary purpose of the study is to better define the relative contributions of AIDSVAX® B/E alone, ALVAC-HIV alone, or ALVAC-HIV plus AIDSVAX® B/E combination to the observed immune profile in the weeks and months after receiving the original prime and boost vaccine regimen from study protocol RV 144, and their booster effects in both the systemic and mucosal compartments. In addition, this study will provide more intensive and comprehensive characterization of the innate, cell-mediated and humoral immune responses than possible within the RV 144 study.

78 A Study of Dengue Vaccine in Healthy Toddlers Aged 12 to 15 Months in the Philippines

Conditions: Dengue Fever; Dengue Hemorrhagic Fever

Interventions: Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 virus; Biological: OKAVAX®:Attenuated live varicella-zoster virus and AVAXIM® 80U: Hepatitis A virus Vaccines; Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 virus and Childhood vaccines; Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3 and 4 virus and NaCl (Placebo)

Sponsor: Sanofi

79 Completed Evaluation of the Safety and Efficacy of a Single Dose of a Dengue Vaccine (TV005) in Healthy Adults

Condition: Dengue

Interventions:

Biological: TV005; Biological: Placebo; Biological: rDEN2Δ30-7169"Biological: TV005

TV005 is a live attenuated recombinant tetravalent dengue virus vaccine. It will be administered as a 0.5 mL dose containing  $10^3$  plaque forming units (PFUs) of each component ( $10^{3.3}$  PFUs/mL of rDEN1 $\Delta$ 30,  $10^{4.3}$  PFU/mL of rDEN2/4 $\Delta$ 30(ME),  $10^{3.3}$  PFU/mL of rDEN3 $\Delta$ 30/31-7164 and  $10^{3.3}$  PFU/mL of rDEN4 $\Delta$ 30). It will be delivered by subcutaneous injection in the deltoid region of the upper arm.

Biological: rDEN2 $\Delta$ 30-7169

#### 80 Immune Response to Different Schedules of a Tetravalent Dengue Vaccine Given With or Without Yellow Fever Vaccine

Conditions: Dengue; Dengue Fever; Dengue Hemorrhagic Fever; Yellow Fever

Interventions: Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3, and 4 virus; Biological: Yellow Fever

"Purpose The aim of this study is to evaluate the administration of CYD dengue vaccine following a compressed schedule in different populations.

Primary Objectives:

· To describe the humoral immune response to each of the 4 parental dengue virus serotypes at baseline and 28 days after CYD dengue vaccine Dose 3 in defined study groups.

#### 81 Active, not recruiting Experimental AD4-H5-VTN Vaccine in Healthy Volunteers

Condition: H5N1 Influenza

Interventions: Biological: Ad4-H5-VTN vaccination-tonsillar route; Biological: Ad4-H5-vaccination-oral route

" Purpose This is a Phase 1 randomized, single center, dose-escalation study designed to evaluate the safety and immunogenicity of live, replication competent recombinant Adenovirus type 4-H5N1Influenza Vietnam 1194 Hemagglutinin (HA) (Ad4-H5-Vtn). Determining the optimal route and dose for this recombinant platform will greatly accelerate investigations of this vector as an influenza vaccine and an HIV vaccine platform.

#### 82 Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine Trial

Condition: Dengue

Interventions: Drug: Placebo (SC); Drug: Placebo (ID); Biological: Modified Live Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine (SC); Biological: Modified Live Tetravalent Chimeric Dengue Vaccine (ID)

"Drug: Placebo (ID)

83 Study of Late Boost Strategies for HIV-uninfected Participants From Protocol RV 144

Condition: HIV Infections

Interventions:

Biological: ALVAC-HIV; Biological: AIDSVAX B/E; Biological: ALVAC-HIV Placebo; Biological: AIDSVAX B/E Placebo

"Randomized, Double Blind Evaluation of Late Boost Strategies for HIV-uninfected Participants in the HIV Vaccine Efficacy Trial RV 144: "Aventis Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) Priming With VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX B/E) Boosting in HIV-uninfected Thai Adults"

Sponsor: U.S. Army Medical Research and Materiel Command

Collaborator: National Institutes of Health (NIH)

ALVAC-CEA vaccine is a cancer vaccine containing a canary pox virus (ALVAC) combined with the carcinoembryonic antigen (CEA) human gene. A phase I trial in 118 patients showed safety in humans(別製品の情報から、HIV 抗原を発現するカナリア POX ワクチン)"

84 Study of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Adults in Australia

Conditions: Dengue Fever; Dengue Hemorrhagic Fever

Interventions: Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3, & 4 virus; Biological: Placebo: NaCl 0.9%

"Biological: Live, attenuated, recombinant dengue serotypes 1, 2, 3, & 4 virus

Biological: Placebo: NaCl 0.9%

Sponsor: Sanofi Pasteur, a Sanofi Company "

85 Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (PREVAIL)

Condition: Ebola Virus

Interventions:

Biological: VSVG-ZEBOV; Biological: ChAd3-EBO Z; Drug: Placebo

"Experimental: 2

ChAd3-EBO Z Biological: ChAd3-EBO Z

The ChAd3-EBO Z vaccine is comprised of a ChAd3 vector with a DNA fragment insert that encodes the Ebola virus glycoprotein, which is expressed on the virion surface and is critical for attachment to host cells and catalysis of membrane fusion.

Experimental: 3

86 African-Canadian Study of HIV-Infected Adults and a Vaccine for Ebola - ACHIV-Ebola

Condition: Ebola

Interventions: Biological: V920 (rVSVΔG-ZEBOV-GP) Ebola Virus

Vaccine; Other: Saline

87 Phase 1b Study PVSRIPO for Recurrent Malignant Glioma in Children

Conditions: Malignant Glioma; Anaplastic Astrocytoma; Anaplastic Oligoastrocytoma; Anaplastic Oligodendroglioma; Glioblastoma; Gliosarcoma

Intervention: Biological: Polio/Rhinovirus Recombinant (PVSRIPO)

88 Safety and Immunogenicity of Replication-Competent Adenovirus 4-vectored Vaccine for Avian Influenza H5N1

Conditions: Bird Flu; Influenza

Interventions: Other: Placebo; Biological: Ad4-H5-Vtn; Biological: Sanofi Pasteur Influenza Virus Vaccine, H5N1

"Experimental: Cohort 1

three vaccinations of  $10^7$ vp Ad4-H5-Vtn or placebo Other: Placebo

enteric coated capsule containing no vaccine virus

Other Name: Placebo for Ad4-H5-Vtn

Biological: Ad4-H5-Vtn

89 Pneumococcal Vaccine and Routine Pediatric Immunizations in HIV-Infected Children Receiving Anti-HIV Drugs

Conditions: HIV Infections; Hepatitis B; Measles; Pneumococcal Infections; Pertussis

Interventions: Biological: Diphtheria & Tetanus Toxoids & Acellular Pertussis

Vaccine Adsorbed; Biological: Measles-Mumps-Rubella Vaccine (Live); Biological:

Pneumococcal Vaccine, Polyvalent (23-valent); Biological: Pneumococcal Conjugate

Vaccine, Heptavalent; Biological: Hepatitis B Vaccine (Recombinant)

90 Study of a Booster Injection of Pentaxim™ Vaccine Administered With Dengue Vaccine in Healthy Toddlers

Conditions: Dengue; Dengue Hemorrhagic Fever

### 「増殖性」の定義

- ✓ ウイルスの増殖に必要な遺伝子が維持されている。  
(例示) ワクシニア、水痘等の生ワクチンに異種抗原遺伝子を組込んだもの。

### 制限増殖性の定義

- ✓ ウイルスの増殖に必要な遺伝子が維持されている。
- ✓ 遺伝子操作によって、人為的な特定の条件のみでウイルスが増殖できるもの。  
(例示) ウイルスが不安定化する配列を組み込み、特定の薬剤存在下で安定化する。

### 非増殖性の定義

- ✓ ウイルスの増殖に必要な遺伝子が欠落している。  
(例示) アデノウイルスベクターに抗原遺伝子を組込んだもの。

図 1. 遺伝子組換えワクチンの増殖性に関する分類

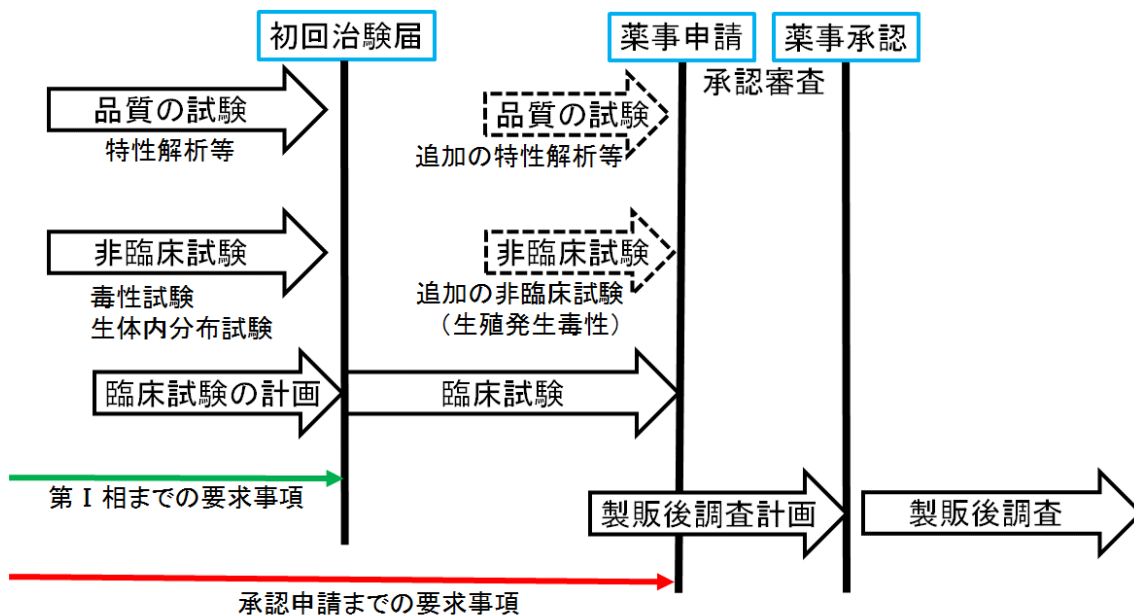


図 2. 遺伝子組換えワクチンの治験から薬事承認のスキーム

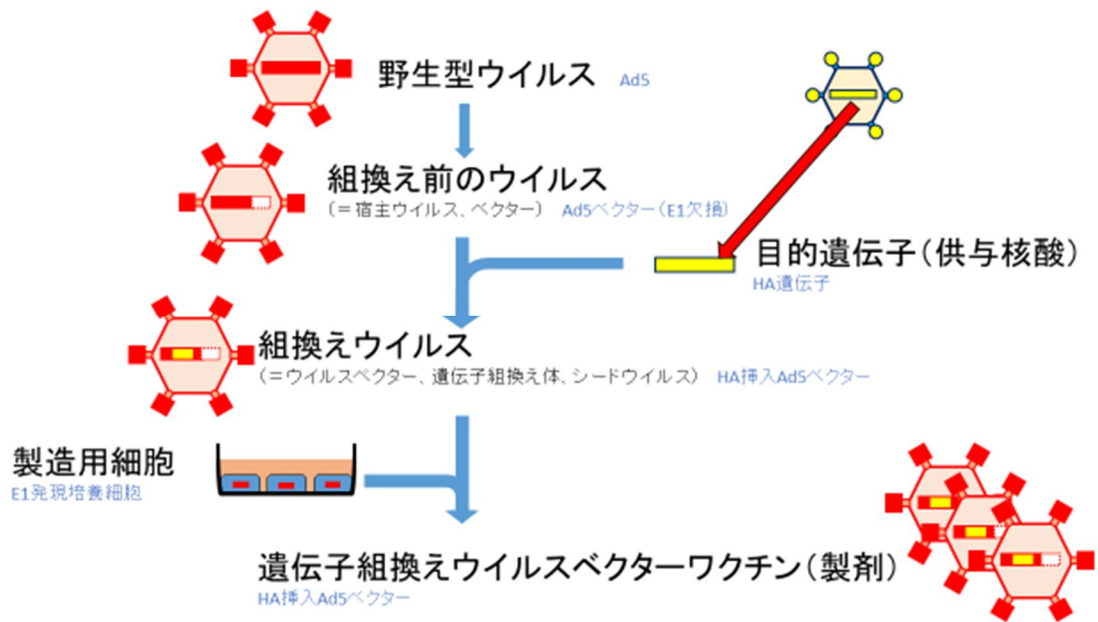


図 3 . 遺伝子組換えワクチンの製造

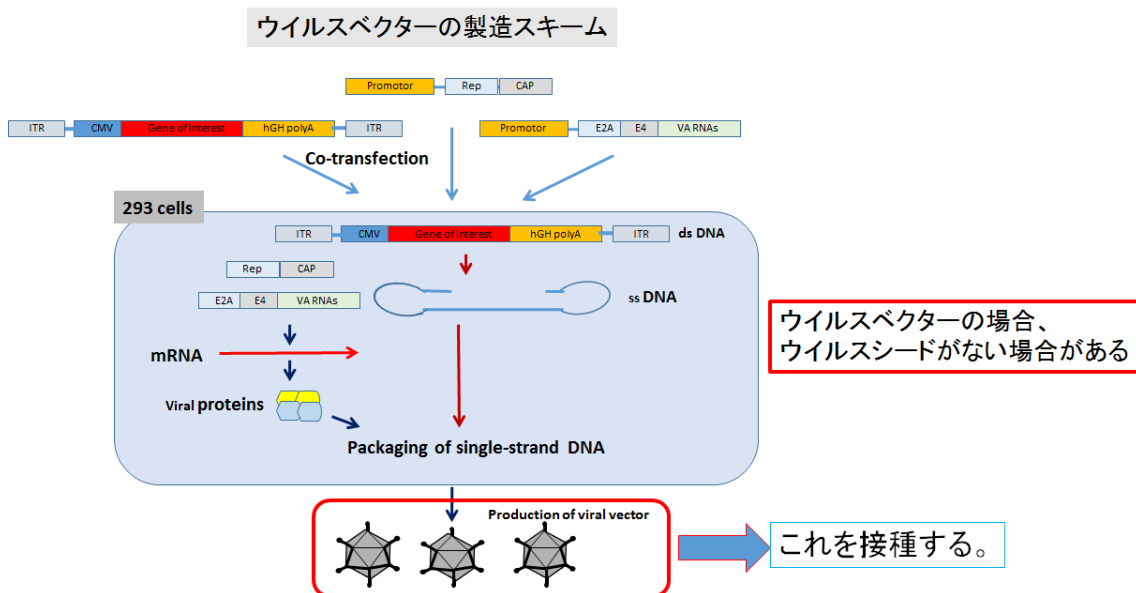


図 4 . ウイルスベクターの基本的な製造スキーム