

第7回医薬品評価フォーラム

非臨床試験ガイドライン について

浜口 功

国立感染症研究所

本日の内容

- ワクチン開発、導入の状況と問題点
- 欧米におけるワクチン開発、安全性システム
- ワクチンの安全性評価のガイドランの必要性
- 非臨床試験ガイドランの内容

日本における感染症予防ワクチンの経緯

昭和23年の予防接種法施行以来、日本における感染症の脅威は確実に減少してきた。

ワクチンは感染症の予防及び感染症に伴う疾病の克服に対する有効な手段として重要な役割を果たしてきた。

日米のワクチン導入の状況

	日本	米国
1985	B型肝炎米国は1982導入	
1987 1988	水痘生 肺炎球菌米国は1977導入 遺伝子組換えB型肝炎 MMR米国は1971導入	Hib、不活化ポリオ(IPV)
1991		aP(無細胞百日咳、日本は1981導入)
1992		DTaP、日本脳炎(日本は1976導入)、DTaP-Hib
1994		ペスト
1995	不活化A型肝炎	水痘生(日本から技術導入)
1996		Hib-B型肝炎、不活化A型肝炎
2000		7価肺炎球菌
2001		A型-B型肝炎
2002 2003 2005	MR	DTaP-IPV-B型肝炎 経鼻インフル生、DPT成人用 MMR-水痘、髄膜炎菌
2006		ロタウイルス、HPV
2007	Hib、沈降新型インフル(H5N1)	プレパンデミックインフル
2008		DTaP-IPV-Hib、DTaP-IPV
2009	7価肺炎球菌、HPV	

日本における感染症予防ワクチン開発の問題点

国内での開発状況は決して活発でなく、国産の新しいワクチンがなかなか市場に出てこない。

多くの国でもちいられている海外で開発されたワクチンが未承認で使用出来ない状況「ワクチンギャップ」の存在。

新しいアジュバント含有ワクチンの開発状況

Adjuvant	Class	Indications	Stage
Montanide	O/W emulsion	Malaria, cancer	Phase III
PLG	Polymeric microparticles	DNA vaccine (HIV)	Phase I
Flagellin	Flagellin linked to antigen	Flu	Phase I
QS21	Saponin	Various	Phase I
AS01	MPL+liposome+QS21	Malaria, TB	Phase II
AS02	MPL+W/O emulsion+QS21	Malaria	Phase II
RC529	Synthetic MPL+alum	HBV	Phase II
Iscom	Saponin+cholesterol+phospholipids	Various	Phase I
IC31	Peptide+oligonucleotide	TB	Phase I
CpG	Oligonucleotide+alum, oligonucleotide+MF59, oligonucleotide	HBV, malaria, HCV, cancer	
MF59+MTP-PE	Lipidated MDP+O/W emulsion	HIV, Flu	Phase I
ISS	Oligonucleotide+ alum	HBV	Phase II

ワクチン産業の構造問題

- 日本のワクチン市場の規模が小さい
- 日本国内のワクチン製造企業の規模も小さく、研究開発力、国際競争力も乏しい
- 新しく開発されたワクチンも少ない
- ワクチンの承認・審査までの時間がかかる

ワクチン産業化ビジョン

企業が新たなワクチンの開発に着手するために、ワクチンの市場性の将来の見通しを示し、ワクチン産業の展望を描くために策定

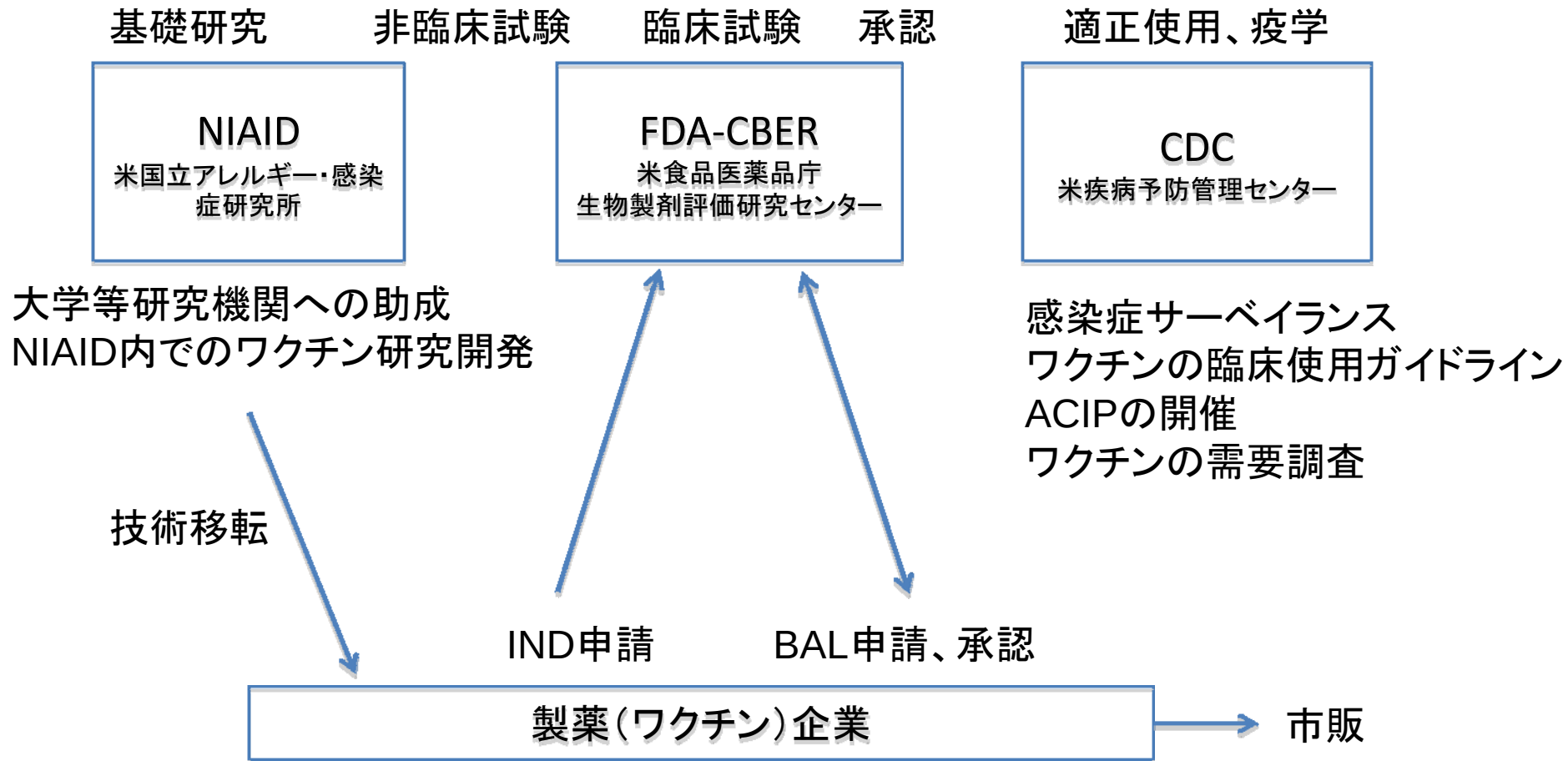
- 官民の連携、研究機関同士の連携による基礎研究の推進
- 基礎研究から実用化への橋渡しの推進
- 関係企業の戦略的連携による臨床開発力の強化と国際競争力の確保
- ワクチンの薬事承認・実用化に向けた制度基盤の整備

海外の状況

アメリカ

- NIH(NIADA)等がワクチン開発における基礎研究、非臨床試験での支援を行う。
- 開発から臨床試験においては、NIH、FDAの他に軍隊や各種財団が支援を行う。
- 市販後については、FDA、CDCの他に支援組織(各種財団)が支援を行う。

米国における感染症対策、ワクチン行政の概観



米国におけるワクチン開発から市販までに係る関係機関の主な役割

	開発～非臨床試験	臨床試験～承認審査	承認～市販
NIH(NIAID)	基礎研究 非臨床試験の実施・支援	基礎研究 臨床試験の実施・支援 査察支援	基礎研究 査察支援
FDA(CBER)		治験前相談 治験申請審査(IND) II相終了後相談 承認審査(NDA) 治験実施医療機関査察 cGMP承認前査察	cGMP製造業者定期査察 ロット検定 副反応調査(VAERS)
CDC			(各州と協力して) 疫学調査 使用調査 接種プログラムの勧告 副反応調査(VDS)
HRSA			接種被害補償
CMS			接種支援・扶助
Industry	基礎研究～非臨床試験	臨床試験	製造販売

米国におけるワクチン開発

多くの関係者のパートナーシップ

団体	役割
Public	要求、使用、問題の発見
CDC	(各州と協力して) 疾病調査、使用調査、ACIP
NIH	研究開発、科学的調査
FDA	承認、査察、調査、公衆衛生への対応
産業界	承認前の試験、生産/品質管理、需要への対応、 改革/改善
保健医療 制度関連	社会の要望、医学専門家の提言
法令・専門 学会	学校、医療事故、命令

EUにおけるワクチン開発のための非臨床/臨床試験

ワクチン開発の初期段階から、NIBSC、PEIが科学的助言を、非臨床及び臨床試験においてはMHRA、PEI、EMAが科学的助言を行う。

臨床試験実施審査はEU共通システムを導入しており、その承認は各国NRAと先導的倫理委員会の両方で独立して行われる。

ドイツにおけるAcademic group発のワクチン開発

[非臨床試験/臨床試験]

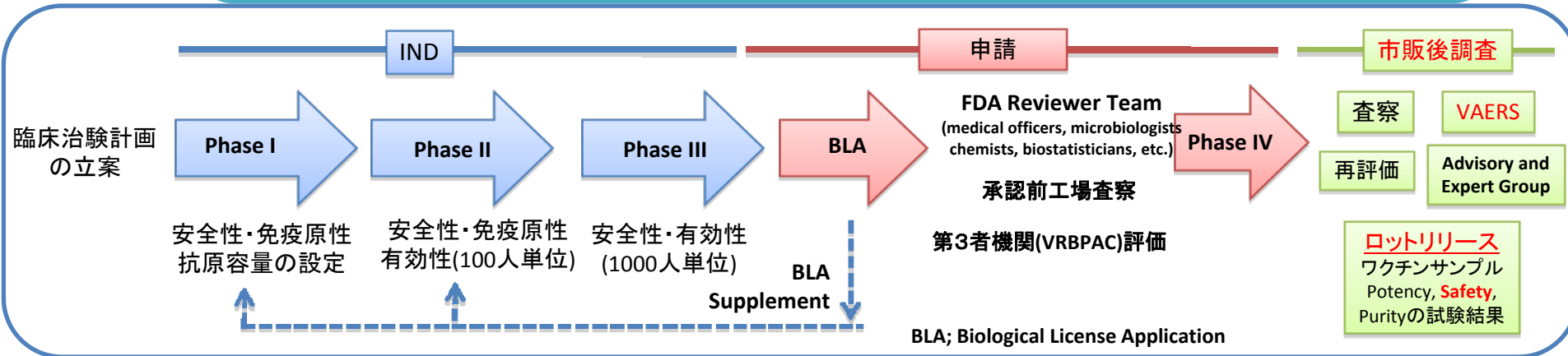
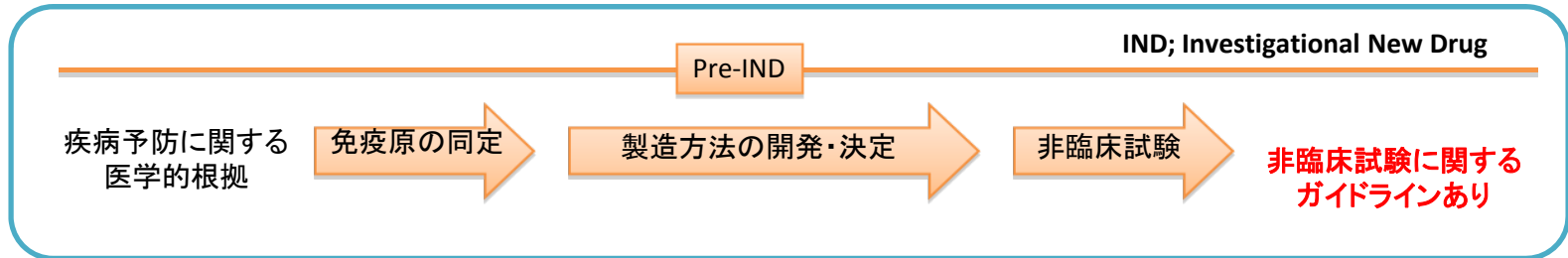
初期段階からPEIが科学的助言を行っている。

研究者発の有望なワクチンの第一相試験に100万～150万ユーロを提供。

第二相試験では、政府がGMP施設を提供し、開発コストの削減に寄与。

FDA/CBERと 日本のワクチン安全性システムの違い

FDA/CBER type



VRPAC; Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee

VAERS; Vaccine Adverse Event Reporting System

	Pre-IND		IND				BLA		Post-Marketing		
	非臨床試験 ガイドライン G.L等	Pre-IND 相談	G.L等	規模	IND 相談	混合ワクチン ガイドライン	審査 試験	査察審査 体制	定期 査察	ロット リリース	副作用 調査
Japan	×	×	×	100人	○	×	○ (PMDA)	197人	○	全ロット検定 あり(NIID)	PMDA認定報告
U.S	○	○	○	1000人	○	○	○ (FDA)	2200人	○	一部あり(CBER)	VAERSで全て
E.U	○	○	○	1000人	○	○	○ (EMA)	360人	○	一部あり	Vaccinovigilance AEFI

英国;693人, フランス; 900

ドイツ; 400

UK; Yellow card他

ワクチンの安全性評価のためのガイドライン

Vaccine Type	Guideline
All vaccines	EMA: Note for Guidance on Preclinical and Toxicological Testing of Vaccines (1997)
	WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines (2005)
Vaccines for pregnant woman & WCBP	FDA: Guidance for Industry. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventative and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications (2005)
Adjuvanted vaccines	EMA: Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use (2005)
Combination vaccines	EMA: Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines (1998)
DNA vaccines	FDA: Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications (1996)
Viral vector and cell-based vaccines	FDA: Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998)
Viral vector and DNA vaccines	EMA: Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medical Products (2001)

海外との比較による検討課題

これまでに、ワクチンの開発にあたり、ワクチンの特性を加味した有効性、安全性の根拠となすべき資料が作成されていない。

ワクチンの薬事承認の手続きを円滑に進めるために、ワクチン開発時の有効性・安全性の確認について利用される非臨床・臨床ガイドランの作成は緊急の課題である。

ワクチンの非臨床試験ガイドライン作成の経過

「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究」研究班において素案作成 (2007)



ワクチン承認審査勉強会における検討



パブリックコメント (2009. 9.1~9.30)



ガイドラインとりまとめ (2010.5.27)

【ワクチンの安全性評価の特殊性】

- ・ 感染症予防を目的として健康な人に投与される
- ・ 乳幼児を含む幅広い年齢層に対して投与される
 - ⇒ 他の医薬品よりも高い安全性が求められる
- ・ 対象となる感染症、抗原の種類、製剤の特殊性などにより評価方法の統一が困難
 - ⇒ 通常の医薬品と同じガイドラインによる画一的な安全性評価は困難

1. はじめに

1.1 背景

バイオテクノロジーと免疫学の進歩により、新規ワクチンの開発が広範囲に行われるとともに既承認ワクチンに対する改良も検討されている。しかしながら、ワクチンはその多様性及び種特異性のため、安全性及び薬力学に対する一定の評価基準が存在するわけではない。そのため、新規ワクチンの安全性・薬力学的作用を明らかにするためには、現時点の科学的水準に基づき、非臨床評価の種類と内容を決定する必要がある。

ワクチンの非臨床試験は、ヒト接種後の有効性及び安全性を外挿するための手法であり、開発中のワクチンが非臨床から臨床へ移行するために重要である。

1.2 目的

ワクチンの非臨床試験は、製品の特性（安全性及び免疫原性の評価を含む）を明らかにすることを目的として実施される。本ガイドラインは、ワクチンの非臨床試験の実施における計画立案のための一般的な原則を提供し、その原則に従うことにより、ワクチンの開発に必要な非臨床試験の質の向上を図ることを目指すものである。

非臨床評価の主な目的は、

- 1) ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
- 2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定すること
- 3) 発現した毒性が可逆的なものであるかを検討すること
- 4) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- 5) 薬力学的効果を発揮することを評価することである。

非臨床評価の目的

- ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
- 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定すること
- 発現した毒性が可逆的なものであるかを検討すること
- 臨床でモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- 薬力学的効果を発揮することを評価すること

1.3 適用範囲

ワクチンは、感染因子または毒素あるいはそれらにより生成された物質に対し、特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原を含有する医薬品である。抗原には、化学的あるいは物理的手段により不活化され、適切な免疫原性を保持した微生物、免疫原性を保持したまま無毒化あるいは弱毒化された微生物、有機体から抽出/分泌された抗原、あるいは組換えDNA技術により産生された抗原が含まれる。また、それら抗原は、その免疫原性を増強するために、凝集化、重合化、または担体と結合させることがある。これらほとんどのワクチンは、感染予防及び曝露後発症予防に開発されているが、場合によっては、感染症治療に対するワクチンとして適用されることがある。それ以外の「治療用ワクチン」すなわち、抗腫瘍ワクチン（がんワクチン）、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤、抗イディオタイプ抗体ワクチン（免疫原として使用するモノクローナル抗体を含む）等には適用されない。

本ガイドラインは、感染症の発症予防を目的とするワクチン（新規の微生物、抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン及び新規アジュバントを含むワクチン）の開発について適用されるが、発現プラスミドやウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。各製剤の特殊性により必要な試験を考慮する必要がある。

2. 一般的な考え方

非臨床試験はワクチンの安全性及び薬力学に関する特徴を明らかにする目的で行われる。ワクチンにはワクチン固有の全身毒性、対象疾患のワクチン接種による発症、過剰な局所反応の誘発、自己免疫又は目的としない感作などの有害な免疫反応、場合によっては催奇形性/生殖発生毒性に加え、不純物と混入物質の毒性及び製剤中に存在する成分の相互作用による安全上の懸念が存在する。そのため、新規ワクチンについては、非臨床安全性試験を実施すべきである。また、新規アジュバント及び新規添加剤が含まれる場合には、これらの添加物質の毒性についても評価が必要である。しかしながら、既存抗原による新規混合ワクチンの場合、あるいは、臨床的に広く使用されているワクチンと組成及び薬理学的に同等などの科学的に正当な理由がある場合には、1.3の項で示した他の新規ワクチンと同じ非臨床安全性試験は必ずしも必要としない。

新規ワクチンの定量、純度測定等を行うために実施される物理化学的試験検査項目、及び動物に対する薬効を検証する生物学的試験項目（薬力学試験）は、試験の目的に合致した感度と特異性が期待される試験法を採用する。特に薬力学試験として動物を用いた試験を採用する場合は、試験の目的に合致した適切な動物種を選択する必要がある。

適用範囲

感染症の発症予防を目的とするワクチン

- 新規の微生物
- 抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン
- 既存抗原による新規混合ワクチン
- 新規投与経路によるワクチン
- 新規アジュバントを含むワクチン

【海外のガイドライン等の比較－１】

＜比較検討したガイドライン等＞

- ① NOTE FOR GUIDANCE ON PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL TESTING OF VACCINES (EMA, 1997)
- ② WHO GUIDELINES ON NONCLINICAL EVALUATION OF VACCINES (2005)

項目	①:EMAガイダンス	②:WHOガイドライン
適用範囲	・いわゆる従来型のワクチン （抗イデオタイプワクチン、DNAワクチンなどは適用外）	・いわゆる従来型のワクチン ・キメラ微生物、ベクターワクチンなど （非感染症用の治療ワクチン、抗イデオタイプワクチンは適用外）

3. 安全性試験

3.1 試験デザイン

ワクチンは、その多様性及び種特異性ゆえに、ヒトでの反応を予測可能とする適切な動物モデルが常に利用できるとは限らない。そのため、科学的根拠に基づき、非臨床安全性試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを個別に考える必要がある。

非臨床性試験を実施する際には、薬事法に基づく「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準に関する省令（Good Laboratory Practice：GLP）」に適合して実施されることが求められる。しかし、完全にGLP適合で実施できない状況も想定される。このような場合は、GLPに適合していない部分を明確にし、安全性評価に対する影響について説明する必要がある。

動物を用いた非臨床試験をデザインする際に考慮すべき事項は、適切な動物種/系統、投与計画及び投与方法、並びに評価項目（例えば、一般状態観察、生化学的検査、剖検、病理組織検査等）の実施時期である。臨床投与方法を考慮して、投与量、投与間隔、投与回数、投与期間、投与経路及び観察期間を決定する必要がある。

3.2 動物種/モデルの選択

ワクチンの非臨床試験において、適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種の選択を行うべきである。

理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用すべきであるが、少なくとも、ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて安全性を評価する。

通常、毒性試験は1種類の適切な動物種で実施する。必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要があるが、選択した動物種の適切性を説明する必要がある。

試験デザイン

- 適切な動物種/系統
- 投与計画、投与方法
- 評価項目(例えば、一般状態観察、生化学的検査、剖検、病理学的検査)の実施時期
- 製剤の特性により必要な試験を考慮する

動物種/モデルの選択

- 1種類の適切な動物種
- 少なくともワクチン抗原に対し免疫反応を示す
- 臨床安全試験につながる試験結果の作成

3.3 被験物質

ワクチンの非臨床試験で用いる被験物質は、剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものを
用いる。非臨床試験に使用する製剤のロットは、臨床試験での使用を意図した製剤を適切に代表
するものとし、可能な限り臨床試験に使用するものと同じロットで非臨床試験を行う。同じロッ
トでの投与が不可能な場合は、少なくとも物性データ、組成に関して臨床試験に使用する製剤と
同等でなければならない。また、安定性についても可能な限り同等であることを確認する必要が
ある。

ワクチンは製造条件の違い、あるいは保存状態により容易に変化し易い性質を持つと予想され
るので、その安定性評価は重要である。

3.4 投与経路

投与経路は臨床試験で使用する経路に準じる。臨床試験と異なる投与経路、投与方法で実施す
る場合は、その妥当性を示す必要がある。

被験物質

- 臨床試験用の製剤と同じロット
- 物性データ、組成が臨床試験用の製剤と同等であること

投与経路および投与方法

- 臨床使用と一致した投与経路、方法を選択
- 臨床試験と異なる場合は、その妥当性を示す

【海外のガイドライン等の比較－２】

項目	①: EMEAガイダンス	②: WHOガイドライン
被験物質	(特記すべき記述なし)	・臨床試験用の製剤と同等のもの
動物種 (主に一般毒性)	・通常1種/少なくとも1種 ・製剤毎に適切な動物種を選択	・通常1種の妥当な動物種 ・ワクチン抗原に免疫反応を生じる動物 ・ワクチンにより誘導される防御メカニズムが十分に理解されていない場合には2種以上の動物が必要なこともある
投与用量・頻度・経路 (主に一般毒性)	・ヒトの臨床用量に対して適切な安全マージンを与える用量(単回投与毒性の場合) ・臨床適用と同じ投与経路	・誘導される免疫反応を最大にする用量 ・投与回数はヒトの臨床投与回数以上 ・連日ではなく間歇投与 ・臨床適用と同じ投与経路

3.5 基本的な安全性評価：個別留意事項

3.5.1 急性毒性試験

通常、急性毒性試験は必要である。反復投与毒性試験の初回投与や、用量設定試験などで評価可能な場合がある。

3.5.2 反復投与毒性試験

通常1種の動物を用いて実施する。投与計画や動物の抗体産生等が誘導される免疫反応を考慮し、原則、臨床試験の投与回数を超える回数の投与を行う。また、投与期間、投与回数は、初回免疫時を想定して設定する。用量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ用量を目安とするが、使用する動物種によっては、投与量を適宜設定する必要がある。すなわち、げっ歯類において、ヒトと同じ用量の投与が物理的に困難な場合は、体重換算による用量（mg/kg又はmL/kg）を基準にして、ヒトの体重換算用量を超える投与量を選択することが必要である。また、非げっ歯類において、臨床試験での1回投与量と同じ用量では適切な安全域が確保できないと考えられる場合は、臨床試験での1回投与量の数倍の投与量を選択することが可能である。より高用量の投与が技術的に困難である場合は、当該動物種における最大投与可能量を投与する。実施した用量で毒性所見が認められた場合は、低用量での検討を考慮する必要がある。一般状態観察では、投与局所の状態及び過敏反応などにも留意する必要がある。病理検査では、必要に応じて免疫器官や投与部位所属リンパ節への影響にも留意する必要がある。また、毒性変化が認められた場合には、その回復性を検討する。なお、遅発性の副作用が懸念される場合には、製剤の特性を考慮して、必要に応じて観察期間を検討する。

投与量および投与回数

- 臨床試験での1回投与量を投与
- 不可能な場合、ヒトの体重換算量を投与
- 1回投与量で安全域が確保できない場合、
1回投与量の数倍の投与量の選択は可能
- 原則、臨床接種回数を超える回数の投与

【海外のガイドライン等の比較－３】

項目	①: EMEAガイドンス	②: WHOガイドライン
単回投与毒性	・少なくとも1種の動物 ・ヒトの臨床用量に対して適切な安全域を与える用量 ・毒性がみられた場合は用量反応を検討	(単回・反復の区別なく記載) ・反復投与毒性試験の初回投与後に単回投与毒性の評価も可 ・可能であれば臨床試験での最高用量(絶対値)で評価する(不可能な場合には、複数部位への分割投与、体重換算でヒト用量を超える量、免疫応答を誘導する量など)
反復投与毒性	・通常1種の動物 ・臨床適用を反映した投与経路・方法 ・投与頻度の設定には動物とヒトの反応時間の差を考慮 ・通常の検査項目に加え、免疫機能、過敏反応、抗原成分と組織との交差反応などについても考慮 ・ワクチンに対する抗体測定を考慮	・投与間隔はヒトでの投与間隔より短くすることができる(抗体反応の状況に基づいて設定) ・用量反応の評価は必要ない ・毒性の回復、遅延毒性評価の回復群 ・通常の検査項目に加え、免疫器官への影響、投与局所などを検討 ・ワクチンに対する免疫反応を評価

3.5.3 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する評価、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価については、臨床での適応及び接種対象者によりその必要性が判断される。通常1種の動物を用いて試験を実施し、投与間隔及び投与頻度は臨床試験の投与計画を考慮して決定する。

3.5.4 遺伝毒性試験

通常、ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない。

3.5.5 がん原性試験

通常、ワクチンでは投与回数が限定されているためがん原性試験を必要としない。

3.5.6 局所刺激性試験

本試験は単独の試験として実施するか、あるいは単回/反復投与毒性試験の一部として評価することも可能である。

3.5.7 安全性薬理試験

通常、安全性薬理についての評価は必要である。安全性薬理のエンドポイントを検討するために適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小又は省略することができる。なお、生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には安全性薬理試験を実施する。

3.5.8 トキシコキネティクス

通常、ワクチンでは全身曝露量の評価を必要としない。

【海外のガイドライン等の比較－４】

項目	①: EMEAガイダンス	②: WHOガイドライン
生殖発生毒性	・生殖能の評価は通常不要 ・小児用ワクチンでは胚・胎児、周産期毒性の評価は不要 ・妊娠可能な女性あるいは妊婦に適用されるワクチンでは胚・胎児、周産期毒性の評価が必要 ・妊娠中の危険性を評価可能な根拠データ等がない場合は試験が必要	・小児用ワクチンでは試験は不要 ・妊娠可能な女性あるいは妊婦に適用されるワクチンでは、科学的に信頼できる根拠がなければ発生毒性試験が必要 ・ワクチンの生殖発生毒性に係わる主な懸念は胚・胎児・新生児に対する潜在的な有害作用であるため、出生前後の発生毒性試験が必要 ・受胎能、離乳後の評価の必要性は製剤毎に判断 ・動物の妊娠期間は短いため、ワクチンに対する免疫反応への胚・胎児の暴露を確実にするために交配前投与を考慮 ・妊娠中の抗体レベルを維持するために妊娠期間中の追加投与を考慮 ・臍帯血又は胎児血中の抗体を測定し、ワクチンにより誘導された抗体の移行を評価 ・新生児の発育の評価も考慮

【海外のガイドライン等の比較－５】

項目	①: EMEAガイダンス	②: WHOガイドライン
遺伝毒性・がん原性	通常、不要	・通常、不要
局所刺激性	・臨床と同じ剤形で評価 ・単回・反復投与毒性試験において評価も可	・反復投与毒性試験の中で、もしくは単独の試験として評価
安全性薬理	・循環系及び呼吸系に対する望ましくない薬理活性の可能性を考慮して評価する	・非臨床あるいは臨床試験のデータから免疫系以外の生理的機能(中枢神経、呼吸、心血管、腎機能)に影響を及ぼす可能性がある場合には実施

4. 薬力学試験

ワクチン開発では、通常、薬物動態試験は必要とされない。ただし、新規のアジュバント又は添加物等が含まれる場合は、その新規物質について薬物動態試験が必要になることがある。

4. 1 免疫原性の評価

ワクチンの免疫原性を検討する試験には関連性が高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗体クラスおよびサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出などの評価が含まれる。

4. 2 感染防御能の評価

ヒトでの感染・疾病を反映する実験動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原微生物による感染（発症）の防御を評価項目とすることが望まれる。

5. 特別な留意事項

5.1 アジュバント

新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に、反復投与による局所反応及び過敏反応などに留意する。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより毒性反応に差を生じる可能性があるため、抗原の新規性の有無に係わらず、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要である。また、既存のアジュバントと既存の抗原の組み合わせによる新たな毒性が懸念される場合にも、局所反応などの毒性評価が必要である。

5.2 添加剤（アジュバントを除く）

ワクチンにアジュバント以外の添加剤（安定剤、溶解補助剤、防腐剤、pH調整剤など）が含まれる場合は、添加剤自体の安全性の評価に加え、ワクチンの主成分との干渉により免疫原性、安全性に及ぼす影響について評価可能な試験系を設定する。既に市販されているワクチン製剤に含まれる添加剤単独の安全性評価で評価可能な部分については、再度実施する必要はないが、その場合であってもワクチン製剤としての安全性は評価すべきである。

5.3 混合ワクチン

新規混合ワクチンについては、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用（干渉、抑制等）が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強または減弱が生じる可能性について検討することが望ましい。

アジュバント

- 新規アジュバント自体の毒性評価が必要
- 新規アジュバントと抗原を含んだ製剤での毒性評価が必要
- 既存のアジュバント、抗原であっても組み合わせによっては毒性評価が必要

【海外のガイドライン等の比較－6】

項目	①: EMEAガイドランス	②: WHOガイドライン
薬物動態	・血中濃度測定などの試験は必要ない ・個別に必要な試験を考慮(局所沈着、生ワクチンのウイルス排泄など) ・新処方、新規アジュバント又は代替投与経路を使用する場合は分布試験を考慮	・血中濃度、組織濃度測定などの試験は必要ない ・新規アジュバント、代替投与経路などでは個別に必要な試験(局所沈着試験など)を考慮 ・新処方、新規アジュバント又は代替投与経路を使用する場合は分布試験を考慮
アジュバント	・新規添加物質については安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要 ・新規アジュバントについては過敏反応などの免疫毒性評価が重要 ・既存のワクチンにおいて全身あるいは局所反応を示さない添加物質でも、他のワクチン抗原と共に使用すると重篤な副作用を引き起こす可能性がある	・新規アジュバントについては安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要 ・抗原とアジュバントの組み合わせが個々の成分と比較して相乗的有害作用を示すかどうかの評価が重要
添加物質		・新規添加物質については安全性の評価(新規化学物質と同様)が必要

まとめ

- 1) ワクチンの非臨床試験は、ヒト接種後の有効性及び安全性を外挿するための手法であり、開発中のワクチンが非臨床から臨床に移行するために重要である。日本におけるワクチン開発における非臨床ガイドラインの作成を行った。
- 2) 本ガイドラインは、ワクチンの非臨床試験の実施における計画立案のための一般的な原則を提供し、その原則に従うことにより、ワクチンの開発に必要な非臨床試験の質の向上を図ることを目指す。
- 3) ワクチンの薬事承認手続きの円滑な進捗に寄与するものとする。

「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成 に関する研究」研究班

山西弘一:独立行政法人医薬基盤研究所
神谷齊:国立病院機構三重病院
倉田毅:富山県衛生研究所
井上達:国立医薬品食品研究所
伊藤澄信:国立病院機構本部
浜口功:国立感染症研究所
大澤智子:医薬品医療機器総合機構

石井健:大阪大学微生物研究所
川上浩司:京都大学
駒瀬勝啓:国立感染症研究所
山口一成:国立感染症研究所
宮崎義継:国立感染症研究所
石井健:大阪大学微生物研究所
石田香恵:医薬品医療機器総合機構

ワクチン承認審査勉強会における検討

倉田毅:富山県衛生研究所
石井健:大阪大学微生物研究所
井上達:国立医薬品食品研究所
庵原俊明:国立病院機構三重病院
佐多徹太郎:国立感染症研究所
多谷馨子:国立感染症研究所
浜口功:国立感染症研究所
山口一成:国立感染症研究所
山西弘一:独立行政法人医薬基盤研究所

今井達男:日本製薬工業協会
中島良平:日本製薬工業協会
城野洋一郎:細菌製剤協会
藤田弘之:細菌製剤協会
藤巻由起夫:米国研究製薬工業会
山地雅子:米国研究製薬工業会
都筑大祐:欧州製薬団体連合会
中田文久:欧州製薬団体連合会