

公印省略

5 薬 第 2 5 7 6 号
令和 6 年 4 月 9 日

各関係団体の長 殿

福岡県保健医療介護部長
(薬務課生産指導係)

「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
ガイドライン」について

このことについて、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長等から下記について、別添のとおり通知がありましたので、御了知の上、貴会関係者に周知いただきますようお願いいたします。

記

- (1) 「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ガイドライン」について
- (2) 「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ガイドライン」に係る質疑応答集 (Q & A) について
- (3) 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂)
- (4) 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に関する質疑応答集 (Q & A) について
- (5) 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について (改訂)
- (6) 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に関する質疑応答集 (Q & A) について

以上

医薬審発 0327 第 7 号
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの
開発に関するガイドライン」について

感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの品質、有効性及び安全性について、別添のとおり考え方や留意点をガイドラインとしてとりまとめましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

(別添)

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ガイドライン

目次

第1章 総則

1. はじめに
2. 目的
3. 適用範囲
4. 定義
5. 開発の考え方

第2章 組換えウイルスワクチンの概要及び開発の経緯等

1. 組換えウイルスの作製の経緯
2. 組換えウイルスの性質

第3章 製造方法の開発及び品質評価

1. 組換えウイルス及び製造用細胞
2. 特性解析
3. 規格試験及び管理方法
4. 安定性試験

第4章 非臨床試験

1. 動物種／モデルの選択
2. 薬理試験（効力を裏付けるための試験）
3. 非臨床安全性試験
4. 生体内分布試験
5. 生殖細胞への組込みリスクの評価（遺伝子組込み評価）
6. 組換えウイルスの排出の評価

第5章 臨床試験

1. 有効性評価の考え方
2. 安全性評価の考え方
3. 排出及び第三者への伝播に係る評価の考え方
4. 避妊期間の設定の必要性和基本的考え方
5. 生殖細胞への組込みリスクの評価（遺伝子組込み評価）

第6章 製造販売後

第1章 総則

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、感染症の予防を目的とした遺伝子組換えウイルスワクチン（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いる。組換えウイルスワクチンには、本来はそのウイルスが保有していない抗原をコードする遺伝子を組み込み、ヒト細胞内で抗原を発現させることにより、ウイルス感染時のような免疫反応が期待されるものがある。また、病原性が強いために従来技術では弱毒生ウイルスワクチンの開発が困難なウイルスについて、増殖性や細胞・組織指向性等に関する特性を改変して病原性を低下させることにより、さらに高い安全性が期待されるものもある。このように、組換えウイルスワクチンは、有効性及び安全性上の利点が期待されるワクチンとして開発が進められている。

ワクチンによる予防が期待される感染症にあつては、多くの場合、人類はその感染症の野生型ウイルスに曝露した経験があり、その感染症に関する知見を臨床的及び学術的に蓄積してきた。従来弱毒生ウイルスワクチンの開発では、そのワクチン株の由来となった野生型ウイルスの知見を活用し、弱毒化したワクチン株の増殖性や細胞・組織指向性等の特性評価を相対的に行ってきた。一方、組換えウイルスワクチンの開発では、起源となった野生型ウイルスの遺伝子を人工的に改変することから、改変前のウイルスとは異なる細胞・組織への分布や異なる安全性プロファイル等を示す可能性がある。また、現時点では組換えウイルスワクチンの臨床使用経験は限られており、今後実施される臨床試験等において組換えウイルスワクチンの新たな知見が明らかになる可能性がある。これらを踏まえると、従来弱毒生ウイルスワクチンとは異なる視点で組換えウイルスワクチンの品質、有効性及び安全性を慎重に検討することが重要であると考えられる。

2. 目的

本ガイドラインは、組換えウイルスワクチンの円滑な開発促進を目的に、品質、有効性及び安全性の考え方・留意点をまとめたものであり、「「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和6年3月27日付け医薬薬審発 0327 第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）、「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和6年3月27日付け医薬薬審発 0327 第4号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「「トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス」について」（平成28年4月7日付け薬生審査発 0407 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）を補完するものである。なお、本ガイドラインは新規感染症の世界的大流行に対応する

ために迅速な開発が求められるパンデミックワクチンを想定して作成されたものではないが、組換えウイルスを用いたパンデミックワクチン開発においては、「「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」について（平成23年10月31日付け薬食審査1031第1号医薬食品局審査管理課長通知）」、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（令和2年9月2日付け医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）」等が参考となる。

また、本ガイドラインの内容は現時点での科学水準に基づき検討されたものであって、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により変更される可能性があることに留意されたい。

3. 適用範囲

本ガイドラインは、抗原性、増殖性又は細胞・組織指向性等の特性を改変することを目的に、遺伝子組換え技術を用いて作製したウイルス（以下「組換えウイルス」という。）を有効成分とし、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。

なお、遺伝子組換え工程を経て作製されたウイルスであっても、ホルマリン等の化学的手法により不活化したものを有効成分とするワクチンには適用されない。また、遺伝子組換え工程を経て作製されたウイルスが自然界に存在するウイルスと同等の特性及び遺伝子構成とみなせるもの（ナチュラルオカレンス）を有効成分とするものには適用されない。

4. 定義

- (1) 「組換えウイルス」とは、抗原性、増殖性、細胞・組織指向性等を改変することを目的に、遺伝子組換え技術を用いて作製したウイルスをいう。
- (2) 「組換えウイルスワクチン」とは、組換えウイルスを有効成分とするワクチンをいう。組換えウイルスワクチンには、目的の抗原遺伝子をウイルスベクターへ挿入したいわゆるウイルスベクターワクチンも含まれる。
- (3) 「起源ウイルス」とは、組換えウイルスの由来となったウイルスをいう。野生型のウイルス、野生型のウイルスを継代して得られたウイルス、目的の遺伝子を挿入する前のウイルスベクター等のウイルスが含まれ、組換えウイルスワクチンの有効成分の特性を評価するための比較対象となりうる。
- (4) 「増殖」とは、ウイルスが細胞に侵入し、ウイルスタンパク質が合成され、ウイルスゲノムが複製され、ウイルス粒子が形成された結果、子孫ウイルスが増えることをいう。

- (5) 「非増殖型組換えウイルス」とは、増殖に係る遺伝子を遺伝子組換え技術により欠失させたウイルスをいう。非増殖型組換えウイルスが増殖するためには、当該ウイルスの増殖に必要な遺伝子、タンパク質等が他のヘルパーウイルス、細胞等から供給される必要がある。
- (6) 「増殖型組換えウイルス」とは、非増殖型組換えウイルス以外の組換えウイルスをいう。
- (7) 「増殖型組換えウイルスワクチン」とは、増殖型組換えウイルスを有効成分とするワクチンをいう。
- (8) 「目的遺伝子等」とは、製品の効能又は効果の本質となるもの又は起源ウイルスの特性を改変させる遺伝子をいう。抗原タンパク質をコードする塩基配列の他、抗原とはならないがウイルスの特性を変化させることに関与する塩基配列を含む。
- (9) 「マスター・ウイルス・シード」（以下「MVS」という。）とは、特定の組換えウイルスを一定の方法で培養して得られた均一な浮遊液を分注したもので、適切な条件下で保存したものをいう。
- (10) 「ワーキング・ウイルス・シード」（以下「WVS」という。）とは、MVS から一定の方法で培養して得られた均一な浮遊液を分注したもので、適切な条件下で保存したものをいう。
- (11) 「シードロットシステム」とは、均一な製剤を製造するために、MVS や WVS のウイルス・シードを管理するシステムをいう。ウイルス・シードは定められた培養法、継代数、保存方法及び規格により管理され、製造される製剤を一定の品質で長期間にわたり供給できるようにするものである。
- (12) 「製造用細胞」とは、組換えウイルスが増殖可能な細胞で、組換えウイルスワクチンの製造時に用いる細胞をいう。

5. 開発の考え方

感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンは、現時点では従来の不活化ワクチン等と比べて臨床における使用経験は少なく、今後の臨床使用の中でヒトにおける新たな知見が蓄積していくものと考えられる。また、組換えウイルスは、起源ウイルスでは報告されていない特性を有している可能性も考えられること、組換えウイルスが接種された人から排出される場合には、排出された組換えウイルスが第三者へ伝播する可能性が考えられることから、組換えウイルスの特性を十分に把握し、被接種者のみならず近親者をはじめ近接した距離又は接触等による感染の可能性等を踏まえた第三者の安全性を確保しながら慎重に開発を行うことが求められる。

組換えウイルスの特徴も踏まえ、その想定される使用状況に応じたリスク／ベネフィットを分析しつつ、開発の初期段階より規制当局の意見を確認しながら、本邦における実用化を進めていくことが望ましいため、開発者は必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う治験相談等を活用されたい。

第2章 組換えウイルスワクチンの概要及び開発の経緯等

組換えウイルスワクチンの概要及び開発の経緯等に関する情報は、品質、非臨床及び臨床の評価を計画する上で重要な情報である。組換えウイルスワクチンの特徴を十分に理解し、期待される有用性や予測されるリスクを踏まえ、評価すべき事項の充足性や評価方針等の開発計画が検討されるものであることから、組換えウイルスワクチンの特徴に応じた評価方針については、可能な限り開発の早い段階から規制当局との相談を開始し、本邦における実用化を進めていくことが望ましい。

また、本邦で臨床試験を開始する前に、治験薬概要書等の臨床試験に関する各種文書において、対象とする感染症における現行の予防法又は治療法の概要、開発しようとする組換えウイルスワクチンの特徴から期待される有用性及び予測されるリスクの概要を説明すること。組換えウイルスワクチンの特徴については、以下の「1. 組換えウイルスの作製の経緯」及び「2. 組換えウイルスの性質」を踏まえて説明すること。

なお、開発しようとする組換えウイルスワクチンと起源ウイルスが共通の別の組換えウイルスワクチンの開発が先行している場合には、可能な限りその開発情報を収集し、臨床試験開始時に、当該組換えウイルスワクチンの有効性及び安全性の説明の補足情報として治験薬概要書等で説明すること。

1. 組換えウイルスの作製の経緯

(1) 組換えウイルス及び起源ウイルスの特徴及び選択理由

組換えウイルスには、病原性の低い非増殖型ウイルスが用いられることが想定される一方、増殖型ウイルス、幅広い細胞・組織指向性を示すウイルスが用いられることも考えられる。また、起源ウイルスとして、培養中に変異を起こしやすいウイルス、自然界で遺伝子再集合等の組換え事象が報告されているウイルス、潜伏感染性を有するウイルス、非臨床試験に用いられる動物種に対して免疫反応が確認されていないウイルスが用いられる場合も考えられる。組換えウイルス及び起源ウイルスの特徴から予測されるリスクを示した上で、期待される有用性を説明し、選択したウイルスを利用して組換えウイルスワクチンを開発することの妥当性を説明すること。

(2) 目的遺伝子等の選択理由

組み換える目的遺伝子等の選択理由及び目的、並びにその機能について説明すること。免疫反応を活性化する遺伝子を導入している場合には、有効性のみならず、意図しない免疫反応のリスクについても説明すること。

(3) 組換えウイルス作製に係る遺伝子改変操作に関する情報

組換えウイルスを作製する過程で行った遺伝子改変操作について、その目的を明らかにし、フロー図等を用いて各操作手順の意図を説明すること。

2. 組換えウイルスの性質

組換えウイルスの構造、物理化学的性質及び生物学的性質を理解することは、薬理学的及び毒性学的な評価並びに臨床試験の計画において重要である。

以下の組換えウイルスの解析や起源ウイルスの文献情報等により組換えウイルスの性質を説明すること。

(1) 組換えウイルスの構造

1) 組換えウイルス粒子の構造

組換えウイルス粒子の構造は品質を評価するための重要な情報である。起源ウイルスとの相違点について説明すること。特に意図して組換えウイルス粒子の構造に改変を加えた場合には、その理由及び妥当性を説明すること。

2) 遺伝子配列

組換えウイルスを作製する際に行った遺伝子改変の目的及びその方法は品質を評価するための重要な情報である。目的遺伝子等について遺伝子改変による変異を導入している場合は、変異の目的を説明すること。

原則として、組換えウイルスの全塩基配列を解析し、意図したとおりの遺伝子発現構成体が構築できていることを確認すること。

(2) 組換えウイルスの物理化学的性質

組換えウイルスの物理化学的性質は、組換えウイルスワクチンを臨床で使用するにあたっての取扱いを検討するための重要な情報である。把握すべき物理化学的特性には以下のものが含まれる。

1) 偶発的な漏出等を想定した安定性

2) 不活化条件（組換えウイルスを不活化させるための加熱方法、消毒薬の使用方法等の条件）

(3) 組換えウイルスの生物学的性質

組換えウイルスの生物学的性質は、組換えウイルスワクチンの有効性、安全性、伝播性等を把握するための重要な情報である。把握すべき生物学的性質には以下のものが含まれる。

1) 細胞・組織指向性

組換えウイルスの細胞・組織指向性に関連する遺伝子を改変した場合には、意図した特性が得られていることを確認すること。適切なヒト由来細胞を複数用いて、組換えウイルスの増殖性及び細胞内における遺伝子発現の有無を評価することは、組換えウイルスのヒトにおける細胞・組織指向性に関する情報として有用である。

2) 種特異性

試験に用いる動物や動物由来細胞における起源ウイルスの増殖性に関して文献等を用いて説明すること。試験に用いる動物や動物由来細胞において、増殖型組換えウイルスの場合は組換えウイルスの増殖性、非増殖型組換えウイルスの場合は細胞内における目的遺伝子の発現の有無を確認することは、非臨床試験における動物種の選択の適切性を説明するために有用である。

3) 培養細胞内におけるタンパク質の発現

培養細胞内における組換えウイルス抗原の発現を確認すること。また、発現させた目的抗原タンパク質の局在や細胞外への分泌に関する特性を改変した場合は、改変した特性が得られていることを確認すること。

抗原以外の特定の目的を持った遺伝子（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子等) を組換えウイルスに導入している場合には、組換えウイルスが発現する目的タンパク質の生物活性及び発現量を確認し、生体への影響について説明すること。

4) 細胞毒性

組換えウイルスの細胞毒性に関連する遺伝子を改変した場合には、意図した改変ができていないことを確認すること。適切なヒト由来細胞を複数選択し、組換えウイルスを用いて細胞毒性を評価することは、改変の妥当性評価として有用な情報が得られることがある。

5) 病原性

起源ウイルスについて、ヒト及び動物へ感染した場合の病原性に関して文献等を用いて説明すること。組換えウイルスについて、病原性に関連する遺伝子の改変を行っている場合は、病原性が復帰する可能性も含めて遺伝子改変の影響について説明すること。本邦で開発する組換えウイルスが海外の臨床試験でヒトへの接種実績がある場合は、当該試験結果も踏まえて、ヒトにおける組換えウイルスの病原性について説明すること。

6) 変異ウイルス出現の可能性

起源ウイルスが、他のウイルスとの間で相同組換え又は遺伝子再集合

(以下「相同組換え等」という。)を起こす可能性がないか文献等を用いて説明すること。増殖型組換えウイルス及び非増殖型組換えウイルスが、想定される臨床での使用方法において、他のウイルスとの間で相同組換え等により変異する可能性について評価すること。評価には、組換えウイルスと他のウイルスとの遺伝子配列の相同性、組換えウイルスと他のウイルスの生体内分布の関係等が参考となる。

起源ウイルスが、ヒトの体内において増殖する際に遺伝子変異を起こす可能性がないか文献等を用いて説明すること。増殖型組換えウイルスが、被接種者の体内において増殖する際に遺伝子変異し、抗原性、増殖性、細胞・組織指向性等の特性が変化する可能性について評価すること。

評価の結果、変異したウイルスが出現する可能性が懸念される場合は、変異ウイルスの出現頻度、増殖性、病原性等の評価が必要となることを踏まえて、非臨床試験又は臨床試験を検討する必要がある。

7) 起源ウイルスの望ましくない性質への対応

染色体への組込み能、潜伏感染等の望ましくない性質を有するウイルスを起源ウイルスとして利用することは、基本的には避けるべきものと考えられるが、これらの性質を遺伝子改変によって欠損させた組換えウイルスが有用な場合も想定される。組換えウイルスにおいてこれらの性質が欠損していることを実験的に確認し、起源ウイルスの望ましくない性質に係るリスクを慎重に評価すること。

第3章 製造方法の開発及び品質評価

品質の評価に際して、従来のワクチンと同様に製造方法、特性解析、規格及び試験方法、安定性の評価等が必要となるが、それに加えて、以下の事項に留意すること。

1. ウイルス・シード及び製造用細胞

ウイルス・シード及び製造用細胞（セルバンク）の調製方法は、製造販売承認申請時点までに確立しておくこと。調製方法を確立する前に製造した治験薬等を用いた非臨床試験結果及び臨床試験結果を利用する場合は、調製方法の確立後に製造した製剤との同等性／同質性を説明する必要がある。なお、ウイルス・シード及び製造用細胞の調製に用いた原料等を含め、組換えウイルスワクチン製造に使用されるヒト又はその他の生物（植物を除く。）に由来する原料等については、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）に適合するものを使用しなければならない。

組換えウイルスワクチンの製造では、一般的に、組換えウイルスの調製方法にシードロットシステムが利用されることが多い。構築した組換えウイルスの特性に基づき、MVS 及び WVS それぞれについて、妥当な品質管理の項目（同一性、純度（外来性感染性物質の否定等）、感染価等）を設定し、保存方法、保存中の安定性を踏まえた保存期間、更新方法等を規定すること。MVS から最終的な製剤に至るまでの間の組換えウイルスの遺伝的安定性の評価は重要である。製造で想定される最大の継代数又はそれを越えた継代数における遺伝的変異の発生、病原性の復帰、増殖能の変化等について評価すること。遺伝的安定性の評価においては、「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）が参考となる。

なお、シードロットシステム以外の方法を用いる場合は、品質の恒常性をどのように担保するのか、採用した生産システムによる管理方法を含めた説明が必要である。

製造用細胞の調製及び特性解析については、「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）が参考となる。

2. 特性解析

特性解析については、組換えウイルスの増殖性等の特性に応じてそれぞれの特性に対して必要な評価項目を検討する。「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が適用できる事項については、これを参考として、組換えウイルスの特性に応じて構造、物理的・化学的性質、生物学的性質等に関する特性解析を実施すること。

実生産の製法における不純物等の特性を明らかにし、規格試験の設定の必要性を検討すること。組換えウイルスワクチンで想定される不純物には、通常のバイオテクノロジー応用医薬品で想定される培地由来成分、細胞由来成分等の工程由来不純物に加え、ウイルス構築に用いたプラスミドの残存、目的の免疫反応を惹起できない不完全な組換えウイルス、非増殖型組換えウイルスワクチンにおける増殖性が復帰したウイルス等の製造工程中に遺伝子変異したウイルス等が考えられる。製造工程中に生じる遺伝子変異体については、規格試験の設定の必要性を検討すること。

3. 規格試験及び管理方法

組換えウイルスワクチンのロットごとの品質及びその恒常性を確保するために、特性解析の結果に基づいて原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定する他、重要中間体の管理を行うこと。治験薬については、組換えウイルスの特性を踏まえて、被験者の安全に配慮した暫定規格を設定すること。製造販売承認申請においては、臨床試験の結果や最新の科学的知見も踏まえた上で、実生産の規格の設定理由を説明すること。

組換えウイルスワクチンの原薬及び製剤に必要とされる規格試験は、一般的にワクチンで設定される規格試験（力価試験、確認試験、無菌試験等）が参考となる。また、日本薬局方で剤形に応じて求められる試験（注射剤における不溶性微粒子試験、製剤均一性試験等）が想定される。また、組換えウイルスの特徴に応じて、以下の管理試験の必要性について検討すること。

(1) ウイルス濃度

製剤中のウイルス粒子数、ウイルスゲノム量等を管理するための規格

(2) 力価

(ア) 感染価

感染性を有するウイルス量を管理するための規格

(イ) 比感染価（ウイルス濃度と感染価の比）

製剤のウイルス濃度に対する感染価の比を管理するための規格

(ウ) 導入遺伝子発現

目的とする導入遺伝子の発現能を確認するための規格

(3) 増殖性ウイルス否定試験

非増殖性ウイルスワクチンについて、増殖性を有するウイルスが存在しないことを確認するための規格

(4) 増殖性確認試験

増殖型組換えウイルスワクチンについては、製造工程において増殖性が変化していないこと（MVS 及び WVS と同等の増殖性を有していること）を確認するための規格。

4. 安定性試験

治験薬については、その使用が計画されている臨床試験で接種が終了するまでの期間において、ロットごとに品質の安定性を保証すること。製造販売承認申請における最終的な有効期間を設定するための安定性試験については「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起原由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 6 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）が参考となる。

第4章 非臨床試験

非臨床評価は、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）（令和6年3月27日付け医薬審発0327第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）を参考とし、適用される部分についてはそれに従った評価を行うこと。それに加えて、組換えウイルスワクチンの特有の評価として以下の事項に留意すること。

1. 動物種／モデルの選択

非臨床試験において適切な動物種が必ずしも利用可能とは限らないが、原則として、組換えウイルスワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種を選択すること。

具体的には、非増殖性ウイルスワクチンの場合、生体内で発現する目的の抗原に対して免疫反応を示す動物種を選択する。

増殖型組換えウイルスワクチンの場合、生体内で増殖した組換えウイルスから発現する目的の抗原に対して免疫反応を示す動物種を選択する。組換えウイルスが生体内で増殖可能な動物を利用できない場合、少なくとも生体内で発現する目的の抗原に対して免疫反応を示す動物種を選択する。

上記の動物種を利用できず、他の動物種を選択せざるを得ない場合、非臨床試験の計画について、事前に規制当局と相談を行うことが望ましい。

2. 薬理試験（効力を裏付けるための試験）

免疫原性については、目的としている免疫反応だけではなく、組換えウイルスに含まれる他のウイルスタンパク質に対して体内で惹起される免疫反応についての評価が有用な場合がある。

組換えウイルスワクチンと既承認ワクチンの免疫原性が互いに影響することが想定される場合は、その影響評価について検討すること。

3. 非臨床安全性試験

組換えウイルスワクチンの非臨床安全性評価については、従来のワクチンと同様に評価すること。

なお、製造販売承認申請時に添付すべき組換えウイルスワクチンの非臨床安全性試験に関する資料は、基本的に、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第21号）に従って収集され、かつ、作成されたものでなくてはならない。

4. 生体内分布試験

組換えウイルスの体内での分布及び持続性に関する特性を十分に理解することは、組換えウイルスワクチンの有効性及び安全性を評価するための基礎データとして重要である。原則として、本邦における初回治験開始前に生体内分布試験を実施すること。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や生殖組織等への分布を明らかにすることにより、ヒトでの安全性を評価する際に着目すべき器官や意図しない組込みリスクを評価すること等が可能となる。生殖組織等に分布が認められた場合にはその消失についても評価すること。また、生体内分布試験の結果は、組換えウイルスの分布、生体内での持続性に関する情報が得られることにより、ヒトでの有効性及び安全性の評価期間を検討するための有用な情報となる。さらに、生体内分布試験の結果は、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。

生体内分布試験は、原則として開発品目を用いて実施すること。ただし、遺伝子発現構成体以外の遺伝子が同じ他の組換えウイルスワクチンで実施した生体内分布試験及び臨床試験の結果等に基づき、開発品目の生体内分布が説明できる場合には、開発品目を用いた生体内分布試験を省略できる場合がある。

5. 生殖細胞への組込みリスクの評価（遺伝子組込み評価）

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日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）を参考として評価すること。

6. 組換えウイルスの排出の評価

組換えウイルスの排出（分泌物や排泄物を介した伝播リスク）を把握することは、臨床試験を計画するにあたって重要な情報である。組換えウイルスワクチンの臨床試験は、開放された環境において実施されることが想定されることから、組換えウイルスの排出については、本邦における初回治験開始前に評価し、評価結果を踏まえて臨床試験における組換えウイルスの管理等を計画すること。組換えウイルスの排出の評価について、組換えウイルスの生体内分布試験等の他の試験の結果又は起源ウイルスの情報が利用可能な場合は、排出評価のための独立した試験を実施しなくても当該情報から評価できる場合がある。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 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）が参考となる。

また、感染性を有する組換えウイルスの排出が認められる場合であって、臨床において第三者への伝播を管理できないものにあつては、第三者（新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等を含む。）へ伝播した場合のリスクを評価すること。

第 5 章 臨床試験

臨床試験は、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬審発 0327 第 4 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「トラベラーズワクチン等の臨床評価に関するガイダンス」について」（平成 28 年 4 月 7 日付け薬生審査発 0407 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）を参考とし、適用される部分についてはそれに従った評価を行うこと。特にヒトに初めて接種する場合は、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドライン」（令和元年 12 月 25 日付け薬生審発 1225 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参考に試験計画を検討すること。加えて、組換えウイルスワクチン特有の評価として以下の点に留意すること。

1. 有効性評価の考え方

組換えウイルスワクチンの有効性は、従来のワクチンと同様に評価すること。ただし、有効性評価に際して、目的の抗原遺伝子を他のウイルスに挿入した組換えウイルスワクチンの場合、目的の抗原以外のウイルスタンパク質に対する抗体を保有する者においては、当該抗体が有効性に影響する可能性があることに留意すること。また、既承認ワクチンの接種により誘導される抗体により組換えウイルスが中和される場合等では、組換えウイルスワクチン又は既承認ワクチンの接種歴がもう一方の有効性に影響する可能性があることに留意すること。

2. 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ついて、起源ウイルス及び組換えウイルスの特性、非臨床試験の結果、これまでに実施した臨床試験の結果等を踏まえ、適切な観察期間を設定した上で評価すること。

起源ウイルスの病原性の特性に関わる遺伝子等を改変して弱毒化を行っている組換えウイルスワクチンの場合、起源ウイルスの病原性に関連する可能性のある有害事象については、例えば、有効性評価において発症者の診断を行う際や、安

全性評価において組換えウイルスの病原性復帰を強く疑う際に、被験者からのウイルス分離及び遺伝子解析等により病原性復帰の有無を評価するための追加の解析を行えるようにしておくことが重要となる。

また、起源ウイルスが特定の細胞・組織指向性を示す場合や、組換えウイルスが非臨床試験の生体内分布試験において特定の臓器・組織へ分布することが認められている場合は、当該臓器・組織に係る有害事象の収集及び評価が重要である。

観察期間については、ヒトの生体内から起源ウイルスが排除されるまでの期間、非臨床試験で得られた動物の組織中の組換えウイルスの残存期間及び排出期間、臨床試験で得られたヒトの血中等における組換えウイルスの残存期間及び排出期間等を考慮すること。また、非増殖型組換えウイルスに比べて増殖型組換えウイルスの場合、ヒトの生体内における増殖期間を踏まえた、より慎重な観察期間の検討が必要である。観察期間は、臨床試験の進行に伴い蓄積した安全性データを踏まえて適切性を確認し、変更の必要性を適宜検討すること。

3. 排出及び第三者への伝播に係る評価の考え方

「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 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）を参考に、被験者に接種された組換えウイルスが、接種された被験者以外の第三者へ伝播するリスクを評価すること。

感染性を有する組換えウイルスの接種部位、尿、糞便、唾液等への排出が想定される場合、排出された組換えウイルスが第三者へ伝播するリスクが生じることから、排出物に含まれる組換えウイルスの量を経時的に測定し、ヒトの体内での持続性・排出期間を把握すること。血液中の組換えウイルス量を測定することは、ヒトの体内での持続性を把握することに加え、出血や献血等の血液を介した第三者への伝播リスク評価に必要である。

第三者への伝播リスクが認められた場合、第三者へ伝播した場合の安全性上のリスクを評価し、リスクを最小化するための方法について検討すること。特に、排出が認められた増殖型組換えウイルスワクチンの場合、ウイルスが伝播した第三者からの二次感染の可能性があることから、被接種者からの第三者への伝播を防止する方法の検討が必要である。

なお、組換えウイルスが排出されることによる環境への影響については、別途、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（平成 15 年法律第 97 号）（以下「カルタヘナ法」という。）に基づき評価しなければならない。

4. 避妊期間の設定の必要性と基本的考え方

組換えウイルスの垂直感染性、非臨床の生体内分布試験、生殖発生毒性試験等の結果を踏まえて、避妊の必要性及び適切な避妊期間を検討すること。妊娠可能な女性を臨床試験に組み入れる場合には、先行する臨床試験で得られた、ヒトにおける組換えウイルスの血中での持続性、想定される体液への排出期間等が参考となる。

5. 生殖細胞への組込みリスクの評価（遺伝子組込み評価）

非臨床の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、「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 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課・医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）を参考として評価すること。

第 6 章 製造販売後

カルタヘナ法に基づき承認された第一種使用規程を遵守して組換えウイルスワクチンを使用するよう、電子化された添付文書及び資材における使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

事 務 連 絡
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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
ガイドライン」に係る質疑応答集（Q&A）について

感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの品質、有効性及び安全性の考え方・留意点に関しては、「「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ガイドライン」について」（令和6年3月27日付け医薬薬審発0327第7号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）において、その考え方を示しているところですが、今般、当該ガイドラインに係る質疑応答集（Q&A）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

(別添)

「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
ガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A)

【第1章の3. 適用範囲】

(Q1) 本ガイドラインの適用範囲に含まれる組換えウイルスとして具体的にどのような組換えウイルスを想定しているか例示されたい。

A1

例えば、異なるウイルスのゲノムの一部を挿入して非増殖型ウイルスとしたアデノウイルスや、増殖能を維持したまま遺伝子を改変して増殖型ウイルスとした水疱性口内炎ウイルス、その他、同種のウイルスであっても、異なる血清型に由来するゲノムが挿入されたデングウイルス等の組換えウイルスを想定している。

(Q2) 「遺伝子組換え工程を経て作製されたウイルスが自然界に存在するウイルスと同等の特性及び遺伝子構成とみなせるもの(ナチュラルオカレンス)を有効成分とするものには適用されない」について、具体的にどのようなウイルスは適用されないか例示されたい。

A2

遺伝子組換え工程を経て製造されたウイルスであっても、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)(いわゆるカルタヘナ法)の適用対象に該当しないものと判断されたものを想定している。ナチュラルオカレンス(※)への該当性を確認したい場合は、カルタヘナ法関連事項相談を活用されたい。

※「ナチュラルオカレンス」とは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則」(平成15年財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省令第1号)第2条第2号に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

【第2章 組換えウイルスワクチンの概要及び開発の経緯等】

(Q3) 「本邦で臨床試験を開始する前に、治験薬概要書等の臨床試験に関する各種文書において、対象とする感染症における現行の予防法又は治療法の概要、開発しようとする組換えウイルスワクチンの特徴から期待される有用性及び予測されるリスクの概要を説明すること。組換えウイルスワクチンの特徴については、以下の「1. 組換えウイルスの作製の経緯」及び「2. 組換えウイルスの性質」を踏まえて説明すること。」とされているが、治験薬概要書等にどのような記載が求められるか例示されたい。

A3

治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、治験を適正に行うための情報を治験責任医師等へ提供する必要がある。治験薬概要書における品質又はその他の被験薬に関する事項、治験実施計画書における被験薬の取扱い等に関する事項、当該治験の依頼を科学的に正当と判断した理由を記した文書等において、ワクチンの有効性及び安全性に関連する組換えウイルスの基礎的な情報、偶発的な漏出時等において求める対応の根拠となる情報等を適切に提供されたい。当該情報の根拠については、「1. 組換えウイルスの作製の経緯」及び「2. 組換えウイルスの性質」に係る試験成績の概要を説明すること又は文献を引用することで説明されたい。

【第2章の2. 組換えウイルスの性質】

(Q4) 「(2) 組換えウイルスの物理化学的性質」、「1) 偶発的な漏出等を想定した安定性」について、具体的にどのような評価を行えばよいか例示されたい。

A4

組換えウイルスワクチンのバイアルの破損、使用時のワクチン液の漏出等、輸送時や使用時に想定される環境における偶発的な漏出時の対応を検討するため、例えばプラスチック、綿布、金属等の接触面に付着した場合を想定した組換えウイルスの感染性、増殖性等を指標とした安定性に関する試験等が想定される。当該試験から得られる情報は、意図しないヒト等への伝播リスクを評価する際に有用と考えられる。

【第2章の2. 組換えウイルスの性質、(3) 組換えウイルスの生物学的性質、6) 変異ウイルス出現の可能性】

(Q5) 「6) 変異ウイルス出現の可能性」、「起源ウイルスが、他のウイルスとの間で相同組換え又は遺伝子再集合（以下「相同組換え等」という。）を起こす可能性がないか文献等を用いて説明すること。増殖型組換えウイルス及び非増殖型組換えウイルスが、想定される臨床での使用方法において、他のウイルスとの間で相同組換え等により変異する可能性について評価すること。評価には、組換えウイルスと他のウイルスとの遺伝子配列の相同性、組換えウイルスと他のウイルスの生体内分布の関係等が参考となる。」について、具体的にどのような評価を行えばよいか例示されたい。

A5

起源ウイルスが同種ウイルスとの間で相同組換え等を起こす事象が報告されている場合、文献等を用いてそれらを説明すること。

組換えウイルスが野生型ウイルスと相同組換え等を起こす可能性の有無について、以下の点を踏まえて説明すること。

- ・組換えウイルスゲノムの特性（相同組換え等を起こしやすい配列、分節ゲノム等）。相同組換え等のリスクの低減のためのウイルスゲノムの改変が行われていれば、遺伝子配列の改変によるゲノム設計上のリスク低減措置。

- ・組換えウイルスの生体内分布データと想定される野生型ウイルスの感染部位との関係

- ・組換えウイルスワクチンの用法・用量

なお、相同組換え等のリスクが無視できない場合は、組換えウイルスと野生型ウイルスが相同組換え等を起こした時のリスクを説明すること。

【第4章の2. 薬理試験（効力を裏付けるための試験）】

(Q6)「免疫原性については、目的としている免疫反応だけではなく、組換えウイルスに含まれる他のウイルスタンパク質に対して体内で惹起される免疫反応についての評価が有用な場合がある。」について、どのような情報について取得すればよいか例示されたい。

A6

増殖性や組織指向性等を改変する目的で特定の遺伝子を挿入している場合、その遺伝子から発現するタンパク質に対する免疫反応の影響を評価する。また、ウイルスベクターの構造タンパク質、目的の抗原タンパク質以外のウイルスタンパク質等への意図しない免疫反応の影響を評価することが有用な場合がある。

(Q7)「組換えウイルスワクチンと既承認ワクチンの免疫原性が互いに影響することが想定される場合は、その影響評価について検討すること。」とは、どのような場合に評価が必要か例示されたい。

A7

例えば、麻しんワクチン、水痘ワクチン、痘そうワクチン等の既承認ワクチンの有効成分と、開発中の組換えウイルスワクチンの起源ウイルス、目的遺伝子の由来ウイルスが同種の場合、先に接種したワクチンによって獲得した免疫の影響により、後に接種するワクチンによる免疫が得られない、又はブースター効果が現れる可能性がある。そのような可能性が想定される場合は、その影響を非臨床試験又は臨床試験において評価することが必要となる場合がある。

【第4章の3. 非臨床安全性試験】

(Q8) 開発中の組換えウイルスワクチンについて「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生労働省令第21号)に基づく基準(以下「GLP」という。)に従うことが難しい場合、どのように対応すればよいか。

A8

非臨床安全性試験を実施する際には、原則として「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(Good Laboratory Practice: GLP)」に準じて実施することが求められる。組換え生物を用いる施設要件等からGLP下で実施できない場合には、GLP下で実施できない部分を明確にし、安全性評価に与える影響について説明すること。

【第4章の4. 生体内分布試験】

(Q9) 生体内分布試験はGLP適用試験として実施する必要があるか。

A9

生体内分布試験に関する資料はGLP適用の対象ではないが、信頼性を確保できるように収集、かつ、作成されたい。

(Q10) 生体内分布試験において評価する臓器等を具体的に例示されたい。

A10

生体内分布試験において、一般的には、血液、注射部位、流入領域リンパ節、生殖腺、副腎、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肝臓、腎臓、肺、心臓、及び脾臓の評価を検討されたい。また、組換えウイルスの細胞・組織指向性、発現タンパク質の作用、組換えウイルスワクチンの特性、投与経路等を踏まえ、評価する臓器等の追加の要否を検討されたい。

【第4章、その他】

(Q11) 開発品目と同様の技術で製造された他品目の開発において既已取得した試験成績等に基づいて、開発品目に係る組換えウイルスの性質、薬物動態、非臨床安全性等を説明できる場合、開発品目を用いた非臨床試験を省略することは可能か。

A11

個別の組換えウイルスの特性を踏まえて判断が必要となることから、他の品目で得られている試験成績及び開発品目の非臨床試験を省略することの妥当性の説明を含めて具体的な開発計画を独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談されたい。

以上

医薬薬審発 0327 第 1 号
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）

医薬品の承認申請の目的で実施される感染症予防ワクチンの非臨床試験については、「「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧非臨床ガイドライン通知」という。）のとおり示してきたところですが、近年の科学的知見を踏まえ、別添のとおりガイドラインを改訂しましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

また、本通知の適用に伴って、旧非臨床ガイドライン通知を廃止します。

(別添)

感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン

令和6年3月27日改訂

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、安全性及び薬理作用に対する一律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及び薬理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、非臨床評価の項目と内容を決定する必要がある。

ワクチンの非臨床試験は、ヒトに接種後の有効性及び安全性を予測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上で重要である。

1.2. 目的

ワクチンの非臨床試験は、製品の特性（安全性及び薬理作用の評価を含む）を明らかにすることを目的に実施される。本ガイドラインは、ワクチンの非臨床試験の計画立案のための一般的な原則を提供するものである。

非臨床試験を実施する主な目的は、

- 1) 薬理作用を評価すること
- 2) 毒性の標的となりうる器官・組織を特定すること
- 3) ヒトに接種される投与量での安全性を評価すること
- 4) 発現した毒性所見が可逆的なものであるかを評価すること
- 5) 臨床でモニタリングする際の安全性に係る評価項目を見出すこと

である。

1.3. 適用範囲

本ガイドラインは、感染症の発症予防又は感染予防（以下「感染症の予防」という。）を目的とするワクチン開発に適用され、「治療用ワクチン（抗腫瘍ワクチン（がんワクチン）等）には適用されない。本ガイドラインが対象とする感染症の予防を目的とするワクチンは、病原性微生物等に対する特異的な免疫を誘導する以下のようなものである。

- 1) 免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物を有効成分とするワクチン（日本脳炎ワクチン等）
- 2) ヒトに感染する病原性微生物と抗原が類似した微生物、又は適切な免疫原性を

残したまま弱毒化された微生物を有効成分とするワクチン（麻しんワクチン、BCG ワクチン等）

3) 病原性微生物から抽出された抗原、又は病原性微生物が産生するトキシンを不活化したトキソイドを有効成分とするワクチン（インフルエンザ HA ワクチン、百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド等）

4) 遺伝子組換え技術によって得られた抗原、又はこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原を有効成分とするワクチン（B型肝炎ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン等）

5) ウイルスや細菌の遺伝子を組み換えたワクチン

6) 発現プラスミド DNA を有効成分とするワクチン

なお、個別にガイドライン等が発出されている場合には、別途対応する必要がある。

また、上記に記載されていないような新しいワクチンの開発にあたっては、得られている知見をまとめたうえで、開発早期から規制当局への相談を開始することが望ましい。

2. 一般的な考え方

ワクチンの非臨床試験は、薬理作用及び安全性に関する特徴を明らかにする目的で行われる。ワクチンには固有の全身毒性、過剰な局所反応、目的としない感作等の有害な免疫反応、場合によっては生殖発生毒性、不純物による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安全性についても評価が必要である。しかしながら、本邦で既承認のワクチン有効成分のみからなる新規混合ワクチンの場合、又は多くの臨床使用実績があり、安全性が確認されているワクチンと組成が同様に薬理作用が同様である場合等の科学的に正当な理由がある場合には、他の新規ワクチンに求められる非臨床試験は必ずしも必要としない。

2.1. 試験デザイン

各ワクチンの特性を踏まえ、非臨床試験の必要性、試験の種類、動物種を選択及び試験デザインを科学的根拠に基づいて考える必要がある。非臨床安全性試験を実施する際には「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Laboratory Practice : GLP）」に準じて実施することが求められる。GLP 下で実施できない場合には、GLP 下で実施できない部分を明確にし、安全性評価に与え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は、動物種を選択、用法・用量、投与経路、試験期間、評価項目（例えば、一般状態観察、体重、血液検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査等）、及び評価の実施時期等を検討する必要がある。非臨床試験の用法・用量については、臨床での接種方法を考慮して、投与量、投与間隔、投与回数

及び投与期間を決定する必要がある。

2.2. 動物種/モデルの選択

ワクチンの非臨床試験における動物種の選択にあたっては、通常、ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いること。その際、必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない。

2.3. 被験物質

ワクチンの非臨床試験に用いる被験物質は、臨床に用いる製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす特性（組成、剤型、製造方法等）を適切に反映する必要がある。

2.4. 投与経路

投与経路は、原則として臨床適用経路に準じる。非臨床安全性試験では、臨床適用経路以外であっても、臨床適用経路と同様の全身の免疫反応（例えば、抗体産生）が惹起されるのであれば、全身の安全性を評価することが可能であるが、その場合でも、臨床適用経路に準じた局所刺激性の評価は必要である。

3. 薬理試験

ワクチンの薬理作用を評価する非臨床試験では、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。

3.1. 免疫原性の評価

ワクチンの免疫原性を評価する試験には感染予防又は発症予防との関連性が高いと予想される抗体の産生レベル、産生された抗体のクラス及びサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に影響を及ぼすサイトカイン産生の評価等が含まれる。

3.2. 感染防御能の評価

ヒトでの感染・疾病を反映する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性微生物による感染又は発症の防御を評価項目とすることが望ましい。

3.3. 安全性薬理試験

通常、ワクチンの非臨床安全性評価では、主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）への影響を、毒性試験における観察、検査等の中で評価することが可能である。これらの評価において、主要な生理機能に対する安全性上の懸念が認められた場合には、独立した安全性薬理試験の実施を検討する。

4. 薬物動態試験

通常、ワクチンでは薬物動態試験を必要としない。

ただし、発現プラスミド DNA を有効成分とするワクチンについては、原則として、臨床試験前に生体内分布試験を実施する必要がある。

新規の弱毒生ワクチンでは排出について検討を行うことで臨床での排出試験を計画するのに役に立つ。なお、当該ワクチンを用いた薬理試験等における動物での知見、又は野生型ウイルス等のヒトでの感染に関する十分な知見が得られている場合は、当該評価のためにワクチンを用いた排出試験を独立して実施する必要はない。

5. 毒性試験

5.1. 単回投与毒性試験

急性毒性の評価は必要であるが、通常、反復投与毒性試験の初回投与時の所見等で評価可能である。

5.2. 反復投与毒性試験

通常、臨床での予定接種回数以上の投与を行う必要がある。用量は、臨床での1回接種量と同じ用量を目安とする。しかしながら、ヒトと同じ用量の投与が物理的に困難な場合は、少なくともヒトでの体重換算用量 (mg/kg 又は mL/kg) を超える投与量 (mg/kg 又は mL/kg) を設定することが必要である。これらの用量設定が、技術的あるいは動物福祉の観点から困難である場合は、使用する動物種における最大投与可能量を投与する。このように設定した用量において、毒性学的に意義のある所見が認められた場合には、臨床での安全性を担保するために、より低用量での非臨床安全性評価の必要性を検討する。一般状態観察では、投与局所の状態、過敏反応等にも留意する必要がある。病理組織学的検査では、少なくとも主要器官（脳、肺、心臓、腎臓、肝臓、生殖器等）に加え、主要な免疫器官（胸腺、脾臓、骨髄、投与部位の所属リンパ節等）を評価する必要がある。また、血液検査の実施も必要である。これらの検査において、毒性変化が認められた場合には、その回復性を検討する。

5.3. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性のうち受胎能への影響は、反復投与毒性試験における生殖器系の病理組織学的検査で評価可能である。胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については、臨床での接種対象者によりその必要性が判断される。これらの試験を実施する場合には、通常、1種の動物を用いて生殖発生ステージ C（着床～硬口蓋閉鎖）からステージ E（出生～離乳）までのエンドポイントを評価する。臨床試験において適切な妊娠回避の手段が確保されていれば、生殖発生毒性試験は、製造販売承認申請までに実施することでよい。一方、生殖発生毒性に関する懸念がある場合には、大規模な臨床試験開始までに当該評価を実施する必要がある。

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。

5.5. がん原性試験

通常、ワクチンではがん原性試験を必要としない。

5.6. 局所刺激性試験

局所刺激性は、単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合があり、その場合には、必ずしも独立した局所刺激性試験を実施する必要はない。

5.7. トキシコキネティクス

通常、ワクチンではトキシコキネティクスの評価を必要としない。

6. 特別な留意事項

6.1. アジュバント

新規アジュバントについては、ワクチン製剤を用いた試験等の中でアジュバントの安全性を評価する必要があり、特に、局所反応、過敏反応等に留意する。既承認のワクチンに含まれるアジュバントと既承認のワクチン有効成分の新たな組合せのワクチンについては、新たな毒性が懸念される場合に局所反応等に関する追加の非臨床安全性評価が必要である。また、ワクチン製剤に新規アジュバントが含まれる場合は、新規アジュバントに関する生体内分布試験が必要になることがある。

6.2. 添加剤（アジュバントを除く）

使用前例がない新添加剤（安定剤、溶解補助剤、防腐剤、pH調節剤等）が含まれる場合は、ワクチン製剤を用いた試験等の中で、添加剤の安全性を評価する必要がある。

6.3. 混合ワクチン

新規混合ワクチン（既承認のワクチン有効成分同士を混合したものを含む）については、混合したワクチン有効成分間で相互作用（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（薬理作用及び安全性）の増強又は減弱が生じる可能性について検討する。

用語解説

アジュバント

免疫応答を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質。

免疫原性

ワクチンによる免疫反応（液性免疫、細胞性免疫）の誘導能。

混合ワクチン

複数の感染症に対する有効成分を含むワクチン。

事 務 連 絡
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に関する
質疑応答集（Q&A）について

医薬品の承認申請の目的で実施される感染症予防ワクチンの非臨床試験に関しては、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）において基本的な考え方を示しているところですが、今般、当該ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

(別添)

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に関する質疑応答集 (Q & A)

1. 3. 適用範囲

問1 「1. 3. 適用範囲」各種ワクチンに対して個別にガイドラインが発出されている場合は、本ガイドラインよりも個別のガイドラインが優先されるのか。

(答)

個別のガイドラインと本ガイドラインで同様の事項について記載があり、その記載に差異がある場合は、個別のガイドラインが優先される。一方で、個別のガイドラインにおいて、ワクチンの開発における一般的事項をすべて網羅していない場合があるため、そのような場合は本ガイドラインを参照すること。

2. 一般的な考え方

問2 「2. 一般的な考え方」に記載の「しかしながら、本邦で既承認のワクチン有効成分のみからなる新規混合ワクチンの場合、又は多くの臨床使用実績があり、安全性が確認されているワクチンと組成が同様に薬理作用が同様である場合等の科学的に正当な理由がある場合には、他の新規ワクチンに求められる非臨床試験は必ずしも必要としない」について

- ① 「臨床使用実績」には海外での実績も含まれるか。
- ② 「本邦で既承認のワクチン有効成分」に関して、変異株に対するワクチンの開発等、同一プラットフォームで製造されるワクチンについて既存のデータを踏まえ非臨床試験の省略の可否を検討することは可能か。

(答)

- ①含まれる。
- ②個別の事例により、非臨床試験の省略について検討が可能なケースも考えられ得る。そのため、開発早期の規制当局への相談を推奨する。

2. 1. 試験デザイン

問3 「各ワクチンの特性を踏まえ、非臨床試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを科学的根拠に基づいて考える必要がある。」と記載されているが、非臨床試験の要否は検討可能であるのか。

(答)

ガイドラインに記載のとおり、個々の非臨床試験について省略可否は検討可能であ

る。例えば、効能・効果を追加する開発において、承認されている用法・用量の範囲内で開発を行う場合に、非臨床安全性試験の実施を省略することは許容可能である。

2.2. 動物種/モデルの選択

問4 動物種について「ワクチンの非臨床試験における動物種の選択にあたっては、通常、ワクチンの有効成分に免疫応答を示す少なくとも1種の動物種を用いること。」と記載されている。当該記載について、

- ① 複数の抗原を含む混合ワクチンを用いた非臨床試験での動物種の選択にあたっては、すべての抗原に対して免疫反応を示すことの確認が必要であるか。または複数の抗原を含む場合、一部に免疫反応が確認できなくともよいか。
- ② 動物種の選択の適切性について、公表論文の情報や非GLP下で実施した非臨床試験成績を用いて説明することは可能か。

(答)

- ① 必ずしも1種の動物種において、すべての抗原に対する免疫反応を確認する必要はない。ただし、1種の動物種では複数のうち一部の抗原にしか免疫反応が確認できない場合には、すべての抗原に対する有効性・安全性が説明可能となるよう、可能な限り通常、非臨床試験に用いられる複数の動物種で評価する必要がある。
- ② 可能である。

2.3. 被験物質

問5 「ワクチンの非臨床試験に用いる被験物質は、臨床に用いる製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす特性（組成、剤型、製造方法等）を適切に反映する必要がある。」とあるが、非臨床試験に用いた被験物質の組成、剤型、製造方法等の一部変更して製造した製剤を臨床試験に用いた場合、追加の非臨床試験は必要か。

(答)

非臨床試験に用いた被験物質及び臨床試験に用いた製剤の品質に関するデータに基づき、組成、剤型、製造方法等の変更前後の一貫性又は同等性/同質性について説明できる場合には、変更後の製剤を用いて非臨床試験を実施する必要はない。なお、変更前後の評価の考え方についてはICH Q5Eガイドラインが参考となる。また、処方変更については問20も参照すること。

3.3. 安全性薬理試験

問6 「主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）への影響を、毒性試験における観察、検査等の中で評価することが可能である」とあるが、反復投与毒性試験で通常行われる検査（5.2.項に記載の事項）である一般状態観察及び病理組織学的検査で評価可能と考えてよいか。それとも通常は行われないFOB、血液ガス測定、血圧測定、神経行動学的検査などが追加検査で必要になるのか。また、心血管系への影響の検討を含め、マウス又はラットを用いた反復投与毒性試験の中で評価することは可能か。

(答)

ワクチンによる主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）への影響は、通常、反復投与毒性試験で行われる観察及び検査（一般状態観察及び病理組織学的検査）により評価可能である。また、ワクチンに対する免疫反応がマウスやラットで認められる場合には、これらのうち1種の動物種を用いて主要な生理機能の評価することは可能である。当該評価において、反復投与毒性試験及び臨床試験において安全性上の懸念が疑われる所見が認められた場合には、独立した安全性薬理試験の実施を検討する必要があることに留意すること。

4. 薬物動態試験

問7 「発現プラスミドDNAを有効成分とするワクチンについては、原則として、臨床試験前に生体内分布試験を実施する必要がある。」について

- ① 「原則として」の意味は何か。同じプラットフォーム技術（同じベクターなど）を用いた他の製品の知見を利用して、生体内分布試験の実施を省略することができるか。
- ② 生体内分布試験として、どのような試験方法が受け入れ可能か。例えば、*in vivo* イメージング試験のデータは受け入れ可能か。

(答)

- ① 生体内分布試験については、開発製品と同じDNAプラスミドベクターを用いた他の製品で既に実施した生体内分布試験があり、その結果に基づき開発製品の生体内分布を説明できる場合は、開発製品を用いた生体内分布試験を省略できる。開発製品と他の製品の品質特性の比較、生体内分布への影響の有無等について確認する必要があるため、開発早期の規制当局への相談を推奨する。
- ② PCR、イメージング技術等が考えられるが、いずれの方法を用いる場合であっても、用いた試験方法の適切性を説明することが重要である。

問8 「新規の弱毒生ワクチンでは排出について検討を行うことで臨床での排出試験を計画するのに役に立つ。」とされている。野生型ウイルスの排出について十分な知見が得られている場合でも、野生型ウイルスと組織分布が異なる可能性があるものは、独立した試験を実施すべきか、それとも他の毒性試験に組み込んだ評価で受け入れ可能か。

(答)

野生型ウイルスの情報、他の非臨床試験成績等、排出に関する知見等の情報から開発品の排出について説明可能な場合には、必ずしも独立した試験を行う必要はない。

野生型ウイルスの排出について十分な知見が得られている場合でも、野生型ウイルスと弱毒生ワクチンの組織分布が異なる可能性があるものについては、新規の弱毒生

ワクチンを用いた評価が必要であるが、他の非臨床試験成績から新規の弱毒生ワクチンの排出について説明可能な場合には、必ずしも独立した試験を行う必要はない。

5.1. 単回投与毒性試験

問9 急性毒性を反復投与毒性試験の中で評価する場合、急性毒性を評価するためだけの目的で、初回投与後に安楽殺・剖検する必要はあるか。

(答)

急性毒性を評価する目的だけで、反復投与毒性試験の初回投与後に安楽殺・剖検する必要はない。ただし、反復投与毒性試験で死亡例や重篤な毒性が認められた場合、投与との関連を推定するために、剖検が必要である。

5.2. 反復投与毒性試験

問10 反復投与毒性試験において

- ① 1回投与量を複数の部位に分割投与することは許容されるか。
- ② 1回投与量を複数の部位に分割投与した場合、局所刺激性の評価は可能か。また、別途1回投与量を1ヶ所に投与する独立した投与局所刺激性試験は必要か。

(答)

- ① 投与可能な最大耐量や動物福祉等の観点から、臨床での1回投与量を動物で1ヶ所に投与できない合理的な理由があれば、許容される。
- ② 分割投与する合理的な理由があれば、分割投与した毒性試験の投与部位で局所刺激性を評価することは可能である。

問11 臨床での投与期間が広く設定（3～7週の間など）されている場合、非臨床安全性試験の投与間隔はどのように設定すべきか。

(答)

非臨床安全性試験に用いる動物種での免疫反応を踏まえて、臨床の接種間隔より短い投与間隔（例えば、2～3週間間隔）に設定することが可能である。

問12 「毒性変化が認められた場合には、その回復性を検討する」の回復性はどの程度の期間継続した観察が必要と考えられるのか。

(答)

回復性については、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）（平成24年8月16日付

け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡) が評価する参考となる。回復群の設定や回復性試験を実施する場合には、ワクチン投与による毒性変化の重篤度や他のワクチンでの知見等を考慮し、回復性又は回復傾向が評価できると考える試験期間をケースバイケースで検討する必要がある。

問 13 単回で使用されるワクチンの場合、反復投与毒性試験は不要と考えてよいか。または過負荷な条件として+1回での反復投与毒性が必要であるのか。必要である場合、投与間の期間はどうか設定すべきか。

(答)

臨床で単回接種されるワクチンの反復投与毒性試験は必須ではない。ただし、臨床試験の結果、臨床での接種回数を追加する必要があると考えられた場合、追加の毒性試験実施を回避するために、接種回数の追加を考慮した反復投与毒性試験を実施しておくことが推奨される。投与間隔については、問 11 を参照すること。

5.3. 生殖発生毒性試験

問 14 「胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については、臨床での接種対象者によりその必要性が判断される」と2試験が示されているが、生殖発生ステージCからステージEまでのエンドポイントを含む1試験で評価することは可能か。

(答)

可能である。

問 15 「一方、生殖発生毒性に関する懸念がある場合には、大規模な臨床試験開始までに当該評価を実施する必要がある。」とあるが、この大規模な臨床試験の目安は何か。

(答)

通常、第Ⅲ相試験等多数の妊娠可能な女性が参加する治験を指す。

5.6. 局所刺激性試験

問 16 累積刺激性について、ヒトでの接種時に同一部位への接種は避ける等の対策を講じることにより、非臨床試験での累積刺激性の評価を不要とすることは可能か。

(答)

可能である。

6.1. アジュバント

問 17 新規アジュバントの定義は何か。

(答)

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」における新規アジュバントについては、これまでに製造販売承認を取得したワクチンに含まれているアジュバントと、成分、構成比、投与経路等が異なるアジュバントが新規アジュバントと定義される。

問 18 新規アジュバントを含むワクチンについて

- ① 「3.3. 安全性薬理試験」において「主要な生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）への影響を、毒性試験における観察、検査等の中で評価することが可能である」とあるが、新規アジュバントを含むワクチンも該当するか。
- ② 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は通常、1種の動物種を用いるとあるが、新規アジュバントを含むワクチンも該当するか。
- ③ 「新規アジュバントについては、ワクチン製剤を用いた試験等の中で、アジュバントの安全性を評価する必要がある」とあるが、新規アジュバント単独群での安全性の評価が不要となるのはどのような場合か。
- ④ 新規アジュバント単独群での評価が必要な場合、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での試験の中に新規アジュバント単独群を設けることでよいか。

(答)

- ① 該当する。
- ② 通常、1種の動物種を用いることでよいが、新規アジュバントが全身に曝露されることにより、接種部位以外の器官・組織において投与に関する所見が認められ、安全性上の懸念が疑われる場合には、2種の動物種（げっ歯類、非げっ歯類）を用いた非臨床安全性試験の実施を検討する必要がある。
- ③ アジュバントによる免疫応答増強反応を含めて、ワクチン製剤全体の安全性に懸念がないことが説明できる場合には、新規アジュバント単独での安全性評価は必ずしも必要ない。
- ④ 貴見のとおり。

問 19 薬物動態試験に関連して「新規アジュバントが含まれる場合は、新規アジュバントに関する生体内分布試験が必要になることがある。」と記載されているが、どのような場合に試験が必要と考えられるか。また、生体内分布試験ではアジュバント単独、又はアジュバントを含むワクチン製剤のいずれを用いるべきか。

(答)

以下の薬理的及び毒性学的な観点を参考に生体内分布試験の要否を検討されたい。有効成分とアジュバントとの相互作用によりアジュバントの生体内分布が変化する可能性がある場合には、基本的には、ワクチン製剤を用いて試験を実施することが推奨される。

【薬理的な観点】

アジュバントの作用は免疫応答を増強することであるが、アジュバントの種類によってその作用機序が異なることから、新規アジュバントを用いて新たなワクチンを開発する場合は、当該アジュバントの作用機序を評価する必要がある。

アジュバントが接種部位の免疫細胞に作用する場合は、薬物動態（生体内分布）に関する情報を得る必要性は低い。一方、例えば、アジュバントが接種部位以外の細胞・組織に作用する場合には、アジュバントの作用機序を説明するため、薬物動態（生体内分布）に関する情報が必要になる。

【毒性学的な観点】

新規アジュバントの安全性評価では、接種部位だけでなく、全身への曝露による影響を評価する必要がある。当該安全性評価において、ワクチン製剤や新規アジュバント単独での毒性試験成績等から、新規アジュバントの全身におけるヒトでの安全性に懸念がない場合には、アジュバントの薬物動態（生体内分布）に関する情報を得る必要性は低い。一方、新規アジュバントの全身におけるヒトでの安全性が説明できない場合には、ワクチン製剤を用いた毒性試験成績の解釈等のために、新規アジュバントの薬物動態（生体内分布）に関する情報が必要になる。

6.2. 添加剤（アジュバント除く）

問 20 製剤の開発において、アジュバント以外の添加剤を追加する処方変更を行った場合、どのような評価が必要か。処方変更後の製剤で、非臨床試験を実施する必要があるか。

(答)

追加した添加剤に関するデータ及び処方変更前後の製剤に関する品質特性の評価結果に基づき、製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすおそれのないことが説明できる場合は、処方変更後の製剤で非臨床試験を実施する必要はない。

以上

医薬審発 0327 第 4 号
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）

医薬品の承認申請の目的で実施される感染症予防ワクチンの臨床試験については、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧臨床ガイドライン通知」という。）のとおり示してきたところですが、近年の科学的知見を踏まえ、別添のとおりガイドラインを改訂しましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

また、本通知の適用に伴って、旧臨床ガイドライン通知を廃止します。

(別添)

感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン

令和6年3月27日改訂

1. はじめに

ワクチンは、特定の抗原を標的として免疫を賦活化して薬効を発揮する医薬品である。多くは感染症の発症予防又は感染予防（以下「感染症の予防」という。）を目的とするが、被接種者のみならず、集団の一定割合以上が免疫を獲得することで当該集団において流行が回避される集団免疫の効果を期待できる場合もある。本ガイドラインは、感染症の予防を目的とするワクチン開発に適用され、「治療用ワクチン」すなわち、抗腫瘍ワクチン（癌ワクチン）、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。本ガイドラインが対象とする感染症の予防を目的とするワクチン（以下「ワクチン」という。）は、感染性病原体に対する特異的な免疫を誘導する以下のようなものである。

- 1) 免疫原性を保持したままで、化学的又は物理的に不活化された微生物を有効成分とするワクチン（日本脳炎ワクチン等）
- 2) ヒトに感染する病原性微生物と抗原が類似した微生物、又は適切な免疫原性を残したまま弱毒化された微生物を有効成分とするワクチン（麻しんワクチン、BCG ワクチン等）
- 3) 病原性微生物から抽出された抗原、又は病原性微生物が産生するトキシンを不活化したトキソイドを有効成分とするワクチン（インフルエンザ HA ワクチン、百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド等）
- 4) 遺伝子組換え技術によって得られた抗原、又はこれらを凝集化、重合化した抗原や、担体と結合させた抗原を有効成分とするワクチン（B型肝炎ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン等）
- 5) ウイルスや細菌等の遺伝子を組み換えたワクチン
- 6) 発現プラスミド等の核酸を有効成分とするワクチン

なお、開発するワクチンに関連するガイドラインが他に発出されている場合は、それぞれのガイドラインにも対応する必要がある。

また、上記に記載されていないような新しいワクチンを開発するにあたっては、得られている知見をまとめたうえで、開発早期から規制当局への相談を開始することが望ましい。

ワクチンは、免疫を賦活化して薬効を発揮し、主に健康な人における感染症の予防を目的として接種されるために、一般的な治療薬とリスクベネフィットバランスが異なる等、他の医薬品とは異なる特徴も有する。ワクチンの臨床試験においても一般的

な事項は ICH (医薬品規制調和国際会議) ガイドライン等が参考となるが、前述のワクチンの有する特徴により、臨床開発において特別に考慮しなければならない事項がある。本ガイドラインは、ワクチンとして開発される医薬品について、有効性及び安全性を評価するために実施される臨床試験の計画、実施、評価方法等について、ワクチンにおける特殊性も考慮し、現時点における標準的方法を概説したものである。

2. 被験者の保護

治験であれば医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (Good Clinical Practice : GCP)」に、製造販売後の臨床試験あるいは調査であれば「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (Good Post-marketing Study Practice : GPSP)」に従って行わなければならない。ヘルシンキ宣言の原則である「人権の保護、安全の保持及び福祉の向上」は GCP、GPSP の遵守により保証される。いかなる臨床試験も開始前に法令で定められた審査を受け、承認を得なければならない。また、臨床試験に参加する被験者からは適切なインフォームドコンセントを得ていなければならない。被験者となる者が同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難なときは、代諾者 (被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者をいう。) から文書でインフォームドコンセントを得ることにより、当該被験者となるべき者を治験に参加させることができる。乳幼児、小児、妊婦及び高齢者を対象とした臨床試験では、倫理的配慮に特別の注意を払うべきである。特に、小児試験におけるインフォームドアセント等に関しては、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知) を参照すること。

3. 臨床開発に関して考慮すべき点

3.1. 臨床開発の段階

3.1.1. 第 I 相試験

第 I 相試験は、一般に小規模試験であり、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的としてデザインされる。第 II 相試験以降に用いる接種量や接種方法は、それまでに実施された第 I 相試験成績等の情報に基づいて検討される。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。また、新規の弱毒生ワクチンや遺伝子組換え生ワクチンについては、排出の有無等を確認する試験の要否について、対象となる感染症やワクチンが由来するウイルス等に関する情報、及び非臨床試験成績等に基づき検討することが必要である。薬力学試験は、当該ワクチンに対する免疫応答の特性を評価する免疫原性試験が該当する。

通常、第 I 相試験では、日本人健康成人を対象にし、被験者の安全性を確保し適切な臨床検査が可能な施設で、注意深く監視しながら実施するべきである。ただし、後

述する海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験を実施する場合や、小児や高齢者等の特定の集団を対象とするワクチンの開発において

適切な海外臨床試験成績がある場合等には、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験の実施は必要としないこともある。

有害事象とワクチンとの関連を把握するには第Ⅰ相試験においてもプラセボ又は既存の類薬等の適切な対照群を置くことが望ましい。最適な安全性評価を行うために、可能であれば他のワクチンや治療薬の同時使用は避けるべきである。ワクチンの安全性、有効性に関する基本的な情報を収集するために被験者の臨床検査を実施すべきである。ヒト初回投与試験を実施する場合には、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について（令和元年12月25日付け薬生薬審発1225第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照すること。

弱毒生ワクチンや遺伝子組換え生ワクチンの安全性の評価には、被験者からのワクチン株の排出、被験者に接触した第三者への伝播の可能性、ワクチン株の遺伝的安定性、強毒株への変異の可能性等も検討項目に含むべきである。弱毒生ワクチンや遺伝子組換え生ワクチンの臨床試験については、ワクチン株の排出による被験者以外への伝播のリスクに応じた適切な施設で実施されなければならない。被験者からワクチン株が排出されるものにあつては、「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」（平成27年6月23日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）が参考になる。

3.1.2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第Ⅲ相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュール等を明確にすることを目的とする。また、第Ⅱ相試験は、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価等といった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。免疫反応への影響を評価すべき因子としては、1) ワクチンの接種量、2) ワクチンの接種間隔、3) ワクチンの接種回数、4) ワクチンの接種経路等がある。免疫の持続期間、追加免疫の必要性及び免疫反応の定量的側面についても調査することが望ましい。十分な情報を得るためには複数の試験が必要なこともある。

新規抗原等の場合は接種量及び接種スケジュールの設定は重要な検討項目であり、接種対象集団での用量反応データを得るべきである。海外で確立された用法・用量を参考にして本邦の臨床試験を実施する場合、臨床試験で設定された用法・用量が、日本人における用法・用量として適切であることを説明できる必要がある。発症予防を含む、疾患の特徴を踏まえた臨床的なイベントの予防効果（以下「発症予防効果等」という。）と関連する免疫反応が明らかにされていない場合には、抗原量を増加させても免疫反応の明らかな増大がみられない抗原レベルを把握することは重要である。

ワクチン接種に基づく免疫反応の解析も、第Ⅱ相試験における重要な項目であり、

注意深く評価すべきである。特に発症予防効果等と、免疫反応との関連性が明確になっていないワクチンについては、可能な限り免疫学的特性を詳細に調査すべきである。

弱毒生ワクチンや増殖性のある遺伝子組換え生ワクチンの臨床試験の実施に際しては、ワクチン接種後4週又はそれ以上の継続した追跡期間を設定することが推奨される。第Ⅰ相試験でワクチン株の排出、被験者以外への伝播、ワクチン株の遺伝子変化の可能性等が確認されているのであれば、それらの確認された結果から、生ワクチン等の排出、伝播、遺伝子変化等のリスクを適切に観察できる追跡期間及び観察項目を検討する必要がある。

すでに国内で製造販売承認を得て、十分な使用実績があるワクチン同士の混合ワクチン等の開発では、第Ⅰ相試験で用法・用量に関する適切な情報が得られた場合は、第Ⅱ相試験は必要ではない場合もある。

3.1.3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される。

第Ⅲ相試験の臨床的有効性を確認する試験においては、実用化された際のワクチンの接種対象を適切に反映した被験者に対して、予定される用法・用量における接種経路で接種した際の発症予防効果等をエンドポイントとして有効性を検証することが基本的に望ましく、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検比較試験を実施することが望ましい。なお、発症予防効果をエンドポイントとして試験を実施する場合には、実施地域や実施時期における感染症の流行状況が試験の実施可能性に影響を及ぼすことに留意が必要である。また、一般的に、発症予防効果を評価する場合には治癒や症状の改善を評価する場合に比べて多数の被験者の組入れが必要となること等から、3.3.に述べる国際共同治験の実施を考慮することが適切な場合がある。一方、4.3.1.で例示するように、疾患の発生頻度が非常に低い場合等は、発症予防効果等を有効性のエンドポイントとして検討することは困難であることも多い。このような場合には、発症予防効果等との関連性が確立されている抗体価等の代替指標を評価するような試験デザインが適切な場合もある等、疾患の性質により異なるアプローチを取ることが求められる。代替指標の測定は、再現性が実証された標準的な検査手法を用いることが求められる。第Ⅲ相試験においては、リスクベネフィットバランスを厳密に評価し、その有用性を示すことが重要である。

3.1.4. 製造販売後

一般に医薬品の承認までに実施される臨床試験から得られる安全性及び有効性に関する情報は限られている。そのため、開発段階において十分に評価できなかった事項や開発段階で示唆されたリスクを考慮し、製造販売後に収集すべき情報の有無とその内容を明確にするとともに、適切な医薬品リスク管理計画を策定する必要がある。

医薬品安全性監視活動の検討にあたっては、臨床試験から得られた情報の他、ワクチンの特徴や接種対象者の特性を考慮して、安全性検討事項を特定する。その上で、各安全性検討事項について、製造販売後に明らかにすべき懸念事項を明確化し、懸念事項の特性に応じて、科学的に最も適切と考えられる対処方法を決定する。例えば、開発段階や海外における実臨床での使用で認められたワクチンとの因果関係が示唆されたリスクについて、ワクチンとの因果関係を明確にすること等を目的として、製造販売後調査等が実施される。

有効性に関する調査・試験については、臨床試験で十分に評価されなかった事項等（例えば以下の事項）を検討するために実施される。また、第Ⅲ相試験では感染症の発生頻度が低い等の理由で発症予防効果等を明確に評価することが困難であった場合等に重要となる場合もある。

- 1) 特定のリスクグループ（高齢者、免疫不全患者、特定の疾患のある患者等）での有効性の検討
- 2) ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討
- 3) 感染性病原体の特性（抗原性等）の変化した新たな変異株が出現して現行製剤の継続的な有効性について疑問が生じる場合等の検討

製造販売後調査等の実施計画の策定にあたっては、「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（平成31年3月14日薬生薬審発0314第4号・薬生安発0314第4号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長通知）も参考にすること。

3.2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験

発症予防効果等との関連性が確立されている免疫学的エンドポイント等の代替指標が存在し、代替指標を用いた評価結果から有効性を説明することができるワクチンについては、国内で免疫原性等を評価する試験を実施することにより、海外で実施された大規模臨床試験等のデータの利用が可能になる場合がある。

海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験の実施にあたっては、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（ICH E5 ガイドライン）及び以下の点も踏まえた上で、海外臨床試験データを利用することの妥当性及び国内臨床試験の計画の妥当性について、十分に説明する必要がある。

- 1) 発症予防効果等を指標とする際、ワクチンの有効性、安全性等における日本人と海外臨床試験を実施した民族との間の民族的要因による違い。
- 2) 海外臨床試験と日本で実施される臨床試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、対照薬あるいは同時に接種するワクチンの違い。
- 3) 国内外での対象とする感染症の流行状況、流行株又は血清型分布の違い。

なお、ワクチンでは、通常、薬物動態の評価を行わないことから、ICH E5 ガイドラインに記載されている薬物動態データに基づくブリッジングの概念とは必ずしも一致しない。

発症予防効果等との関連性が確立されている抗体価等の代替指標が存在し、当該指標を用いた海外臨床試験データを利用する場合には、測定法に起因する相違を最小にするため、原則として国内臨床試験に用いる指標は海外臨床試験で用いられた指標と同一の測定法により測定されるべきである。また、測定においては国際標準物質及び標準試薬を用いることが望ましい。

3.3. 国際共同治験

国際共同治験では、国内臨床試験とは異なり、様々な地域及び民族において臨床試験が実施されるため、臨床試験を計画する場合には、民族的要因を考慮して計画することが必要である。したがって、ICH E5 ガイドラインで述べられている事項を検討することは、国際共同治験を計画する場合にも有用である。また、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）、「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について」（令和 5 年 12 月 25 日医薬薬審発 1225 第 2 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）及び「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（ICH E17 ガイドライン）（平成 30 年 6 月 12 日薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）も併せて参照されたい。

更に、3.2. に記載されている 3 つの点についても考慮する必要がある。

国際共同治験に先立って国内臨床試験を実施する場合には、日本人集団における安全性評価に加え、免疫原性等による有効性の評価を行い、それまでに得られている海外臨床試験の情報と比較した上で、国際共同治験に日本が参加することが可能か否かの判断に資する情報を得ることが望ましい。

3.4. 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察

本ガイドラインにおける混合ワクチンとは、複数の感染症に対する抗原等を有効成分として含むワクチン（百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、麻しん風しん混合ワクチン等）のことをいう。なお、同一の感染症に対する複数の血清型の抗原等を有効成分として含む多価ワクチン（肺炎球菌ワクチン等）についても、混合ワクチンに関する本稿の記載内容が適用可能な場合がある。

混合ワクチンの臨床試験は、各抗原の有効性、及び混合ワクチンとしての安全性を評価するために実施する。混合ワクチンではワクチンを構成する物質同士による干渉、抑制、相互反応、相乗反応等が起こる可能性がある。このため、臨床試験における有効性及び安全性は、適切な対照群を設定して比較する必要がある。例えば、混合ワクチンの各抗原について、国内で製造販売承認されている個々のワクチンがある場合には、原則として個々のワクチンの同時接種群を対照として比較する。なお、抗原間の干渉等に関する既存の情報が活用できる場合もあることから、臨床試験の計画段階において、検討すべき事項や試験デザインについて規制当局と合意を得ておくことが望まし

い。

混合ワクチン接種後のいずれかの抗原に対する抗体価が、個々のワクチンを別々の時期に接種した場合や違う部位に同時接種した場合と比べて低かった場合、混合ワクチンを使用しても臨床的な発症予防効果に問題ないとする理由及びその根拠となるデータを示す必要がある。

既存の個々のワクチンから新規の混合ワクチンに切り替わることによって接種量や接種スケジュールが変更となる場合には、その妥当性を科学的な根拠に基づき説明する必要がある。

3.5. 小児を対象としたワクチンの開発と同時接種に関する考察

小児を対象としたワクチンの開発においては、定期接種ワクチンの接種を受けている対象者を被験者としなければならない場合がある。定期接種ワクチンの有効性（免疫原性を含む）及び安全性に開発中のワクチンが及ぼす影響等、相互に及ぼす影響が明確となるような適切な試験デザインの設定を検討する必要がある。定期接種ワクチンと開発中のワクチンの同時接種時に、免疫学的干渉と安全性に係る相互作用が懸念される場合、定期接種ワクチン単独接種群と、定期接種ワクチン及び開発中のワクチンの同時接種群の有効性（免疫原性を含む）及び安全性を比較することも一案である。乳児への初回免疫に対しては、移行抗体による免疫干渉がおきる可能性等も留意すべきである。

3.6. 免疫不全状態である者等の有効性や安全性の評価に留意を要する集団に対する適応の追加

主たる接種対象に加えて、免疫不全状態である者、妊婦等、有効性や安全性の評価に留意を要する集団に対して適応を追加する場合には、主たる接種対象に対して行った検証試験とこれらの集団に対して行った臨床試験における有効性（免疫原性を含む）及び安全性の成績を比較することで、適応の追加を検討することが可能である。なお、これらの集団を対象とした開発については、ワクチン開発の早期から接種ニーズを確認し、対応することが望ましい。

3.7. 接種経路についての検討

ワクチンはその製剤の特徴によって、皮下接種、筋肉内接種、経口接種、経鼻接種、皮内接種等を用いることができる。原則として、製造販売承認申請する接種経路の妥当性については、国内臨床試験の成績より説明する必要がある。ただし、複数の接種経路での開発を行う場合には、必ずしも全ての接種経路で国内の検証試験を行う必要はない。検証試験を実施しない接種経路での有効性（免疫原性を含む）及び安全性については、当該接種経路の臨床試験成績と、検証試験を実施した接種経路での有効性（免疫原性を含む）及び安全性の成績とを比較した上で、両者で有効性（免疫原性を含む）及び安全性が大きく異なることを説明する必要がある。国内では、ワクチ

ンの接種経路として皮下接種が多く用いられてきたが、海外では不活化ワクチンは筋肉内接種、生ワクチンは皮下接種が多く用いられている。近年では、不活化ワクチンについて海外と同様に筋肉内接種もできるよう要望があることを踏まえ、ワクチンの開発早期の段階から国内における接種経路を検討しておくことが望ましい。

3.8. ワクチン接種スケジュールに関する考察

ワクチンでは、基礎免疫効果を誘導するために初回免疫として複数回の接種が必要な場合がある。したがって、非臨床試験成績や類薬の接種スケジュールを参考に、適切な接種回数及び接種時期について事前に検討した上で、有効性（免疫原性を含む）及び安全性に関するデータを取得する必要がある。なお、適切な接種スケジュールの設定のためには、有効性及び安全性のみでなく、接種者及び被接種者にとって接種を受けやすいスケジュールであるか等についても考慮することが望ましい。また、効果を長期間持続させるための追加接種の必要性や、可能であれば免疫記憶賦与の有無についても検討すべきである。初回免疫によって免疫記憶が賦与されたか否かの検討については、例えば、初回免疫後、少なくとも6～18カ月の期間において追加免疫を行い、有効性（免疫原性を含む）及び安全性を検討する等の方法が考えられる。

4. 臨床試験に関して考慮すべき点

4.1. 発症の定義

臨床的な発症予防効果によりワクチンの有効性を評価する場合、発症の定義が重要である。また、発症の定義を妥当とする根拠を示す必要がある。同様に発症の確認方法の感度及び特異度も重要である。定義された臨床的基準に基づいて診断する場合には、それらの基準が正しいとする理由及び評価が必要である。実験室内診断（抗体検出、抗原検出等）、臨床検査等に基づく診断は、発症の臨床的定義を裏付けるために可能な限り行う必要がある。

4.2. 比較対照群に関する考察

臨床試験においては有害事象の発現頻度等を検討する上でも、比較対照群を設定することが望ましい。一般にプラセボ対照群は試験する抗原を含まない比較群を指す。開発するワクチンと同一の感染症の予防に用いられる既存のワクチンがある場合には当該ワクチンとの比較試験を考慮する。混合ワクチン及び多価ワクチンにおいて、既存のワクチンが利用できない場合、新たに加えた抗原以外の全ての抗原を含む既承認のワクチンとの比較試験を考慮する。比較対照群がある場合には、可能な限り盲検下で試験を実施すべきである。

4.3. 有効性の評価

ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果等を主要評価項目として評価する。発症予防効果等を臨床的エンドポイントとして用いた試験は、自然発生的な感染が一

定程度あり、かつ比較試験が実施可能な地域及び時期に行わなければならない。一方、発症予防効果等と、ワクチンによって誘導される抗体(価)やその他の特定の生物学的マーカー等との間に関連性が確立されている場合、これらを代替の主要評価項目とすることができる。代替指標を用いる場合には、その妥当性を科学的に考察しなければならない。免疫原性は原則として全ての臨床試験において評価する。

また、複数の株又は血清型からなる多価ワクチンの場合、有効性の主要評価項目は、ワクチンに含まれる種々の株若しくは血清型に起因する個々の感染症の発症の予防又は症状の緩和であることが望ましいが、適切な代替指標がある場合には、代替指標を用いた評価も可能である。臨床試験は、試験の実施地域において流行している株や血清型ごとの有効性に関しても一定の評価ができるように計画することが望ましい。

4.3.1. 発症予防効果等を評価する臨床試験に関する考察

ワクチンの臨床的有効性は、原則として、発症予防効果等をエンドポイントとして評価する。例えば、ワクチンの発症予防効果については、ワクチン非接種群における発症割合に対する接種群における発症割合の低下率で表される(用語解説、ワクチンの発症予防効果参照)。理想的には、新規ワクチンの発症予防効果等の評価は、製造販売承認申請前に終了すべきである。しかし、以下の例のように、製造販売承認前に実施不可能な状況が存在する場合がある。このような場合は、製造販売承認申請に必要な臨床試験について規制当局と協議し、あらかじめ合意しておく必要がある。

- 1) 妥当な試験期間を設けても、その期間中に予防できる可能性のある感染症が発生しない場合(天然痘等)や、発生しても発生率が非常に低い場合(ブルセラ病、Q熱等)、発症予防効果の評価は實際上、不可能である。また、感染症の発生が予測不可能で、一時的に大流行する傾向があり、そのためワクチンの発症予防効果を評価できない場合(一部のウイルス性出血熱等)。
- 2) 発症予防効果等を評価する臨床試験の実施が不可能であって、発症予防効果等との関連性が確立されている免疫学的エンドポイントも存在しない場合。なお、この場合には、発症予防効果等が既に証明されている類似ワクチンの過去の試験で認められた免疫応答と比較することにより、当該ワクチンの発症予防効果等の可能性を評価することも、ときに妥当であると考えられる。
- 3) 発症予防効果等を評価する臨床試験の実施が不可能であって、発症予防効果等との関連性が確立されている免疫学的エンドポイントがなく、過去の試験で比較のための免疫学的データも示されていない場合(炭疽病等)。

4.3.2. 発症予防効果等と関連する免疫学的エンドポイントに関する考察

既に製造販売されているワクチンによって広く免疫されて、対象となる疾患に関連する臨床的なイベントの発生が非常に減少しているような場合、ワクチンの有効性が臨床的なイベントの発生率の差では評価できないような状況もある。発症予防効果等との関連性が確立されている免疫学的エンドポイントがある場合には、当該免疫反応

を評価する試験を行う。また、海外でワクチンの発症予防効果を評価した検証試験があり、本ガイドライン3.2.項に基づき、当該試験の利用が可能と考えられる場合、日本では適切な指標を用いた免疫原性に係る試験を実施し、海外臨床試験等を参照することが可能となる場合もある。既存のいくつかのワクチンにおいては、発症予防効果等と関連するワクチンに誘導される免疫反応が同定されており、これらの免疫反応を用いてワクチンの有効性を検証することは一般に認められている。

既存のワクチンでも発症予防効果等と科学的に関連性が認められた免疫反応が同定されていないものや新規の抗原を用いたワクチンでは、有効性を検証する臨床試験中に、可能な限り発症予防効果等と関連する免疫反応の特定を試みるべきである。そのため、発症予防効果等と関連する免疫反応を評価できるような臨床試験をデザインすべきである。しかし、感染症によってはワクチンの発症予防効果等と関連する免疫反応を評価することが困難な場合もある。その場合には製造販売承認取得後に、使用されたワクチンの発症予防効果等に有効な免疫学的反応を評価し、それらに基づいて免疫学的反応と短期又は長期の発症予防効果との関連性を明らかにしていくべきである。

また、動物感染モデルが確立されている場合には、攻撃試験を通してヒトにおける発症予防効果等と関連する免疫反応を推定することも有用である。トランスジェニック動物等の、感染性病原体に感受性を持ち、病原性発現の機序がヒトと類似の感染動物モデルの確立にも努力すべきである。

これら発症予防効果等と関連性を持つ免疫反応は、感染因子又はトキシン等に対する中和作用又は不活化作用等をもつ機能的抗体価(中和抗体価等)で表されることが一般であるが、機能的抗体価と、ELISA法(酵素免疫測定法)やHI法(赤血球凝集抑制試験)等の抗体測定法により表される抗体価との間に明確な関連性がある場合には、これらでの代用は可能である。抗体価は逆累積度数分布や幾何平均抗体価等で評価される。

細胞性免疫応答を誘発することが予測される特定の抗原において、細胞性免疫応答が抗原に対する全体的な免疫応答の重要な反応又は不可欠な反応であると予測される場合には、発症予防と細胞性免疫応答についてその関連性を検討できる臨床試験デザインが奨められる。

4.3.3. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

製造販売承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫に関する評価が困難な場合がある。一般にワクチンの臨床的に有効な期間を検討する目的で臨床試験を延長することは不可能な場合が多い。製造販売後の調査等において、長期の発症予防効果等や追加免疫の必要性を検討することも考慮すべきである。新規に開発されたワクチンにおいては、抗体価の経時変化と発症予防効果の関連性、誘導される抗体の種類、免疫記憶の誘導等に関する情報が、ワクチン効果の持続期間や追加免疫の時期の妥当性を検討する上で重要である。

4.3.4. 試験の規模に関する考察

ワクチンの有効性を評価する試験では、感染症の発生、臨床的エンドポイント、発症予防効果等に関連する免疫反応（存在する場合）等に基づいて、統計学的に適切に評価できる被験者数を設定すべきである。

4.4. 安全性の評価

製造販売承認申請前の臨床開発における安全性の評価は、開発計画全体を通じてワクチンの安全性の特性を明らかにし、定量化するものであり、製造販売された場合の使用に則して行う。非臨床試験で検出された安全性に関する問題点があれば、臨床試験においては特に注意を払うべきである。

安全性評価は、臨床試験においてワクチンを接種された全登録被験者に対して行い、安全性データの収集は、ワクチン接種時から始める。安全性データは、少なくとも、毎回のワクチン接種後に収集する。ワクチンの予測される局所反応・全身反応の多くは接種後数日以内に発現する。予測できない有害事象の収集も重要である。有害事象を収集する期間は、不活化ワクチンの場合はワクチン接種から2週間、生ワクチンの場合はワクチン接種から4週間が目安となるが、新規モダリティや新規抗原のワクチンについてはワクチン接種から1年間の追跡調査を行う等、ワクチンの特性等に応じ、2週間から4週間以上の適切な期間を設定することが必要な場合もある。有害事象の収集にあたっては、日誌に記録された有害事象を電話により収集する、被接種者が次の接種のために受診した際に日誌を回収する、電子的に被験者の日誌を収集する等の方法が考えられる。場合によっては、設定した期間を越えて発現する有害事象も収集できるようにすることが必要となる。最終接種後の追跡調査期間を設定している場合、その設定根拠を説明できる必要がある。

抗原が類似する実対照薬（同一の感染症の予防に用いられるワクチン）等との比較データの収集も考慮すべきである。比較データを収集した際は、発生した有害事象を十分に検討し、製剤の特性による違いを探索する。さらに、他のワクチンや薬剤との臨床的に問題となる相互作用、年齢や疫学的な特性等の安全性に影響を与える因子について検討する。

4.4.1. 有害事象と予測される局所反応・全身反応

有害事象は、治験薬（製造販売後調査等においては既承認の製剤）を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、又は病気のことであり、治験薬との因果関係を問わない。因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱う。ワクチンは医薬品を接種し、発症予防のための免疫を惹起するという医薬品の特性上、期待される免疫原性と同時に接種部位の腫脹、発赤、疼痛等の望ましくない局所反応や発熱、リンパ節腫脹等の全身反応を惹起することが多く、これらの副作用は副反応と呼称される。予測される局所反応、全身反応の項目について

は、ワクチンのモダリティ、接種経路等によって異なるため、臨床開発の早い時期に特定し、重症度を規定すべきである。

また、ワクチン接種に伴って予防接種ストレス関連反応（Immunization Stress-Related Response：ISRR）が生じうることに留意して、治験を行う。

4.4.2. 重篤な有害事象(Serious Adverse Event：SAE)

重篤な有害事象(SAE)とは、有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すもの、その他の重大な医学的事象をいう。

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全ての SAE については、詳細な報告書が作成されるべきである。ワクチン接種後の観察期間終了後に SAE が報告された場合でも十分にモニタリングすることが必要である。ワクチン接種後の SAE の中には、稀に発現するために治験中には見出されないものもあるため、製造販売後においても引き続き情報収集することが重要である。

5. 統計的留意点

臨床試験における全般的な統計的留意点については、「臨床試験のための統計的原則」(ICH E9 ガイドライン) (平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知) を参照されたい。

用語解説

アジュバント

免疫応答を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を非特異的に増強させる物質。

幾何平均抗体価 (geometric mean titer：GMT)

被験者数 n に対して、全員の力価 (X_n) の積の n 乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価 ($\sqrt[n]{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$)。

初回免疫

事前に設定した期間内(通常、接種間隔は 6 カ月以内)に行われる 1 回目の一連のワクチン接種。免疫記憶を誘導する効果をプライミング効果という。一度基礎免疫を受け、免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫記憶細胞は消失せず、1 回の追加接種(ブースター) で短時間に効果的な免疫誘導が期待できる。

HI 法 (赤血球凝集抑制試験)

インフルエンザウイルス、麻しんウイルス、風しんウイルス、日本脳炎ウイルス等

のウイルスは、赤血球と結合するタンパク質 (HA:ヘムアグルチニン) を持っている。この性質を利用して抗体が測定されている。これらのウイルスに感染した人は、ウイルスヘムアグルチニンに対する抗体 (HI 抗体) を持っている。抗体測定の方法は、先ずウイルス抗原と血清を反応させた後、混合液に動物血球を加えると、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原は赤血球と反応し、赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

中和抗体

ウイルスの感染力又は毒素の活性を中和する抗体。ウイルス感染症においては感染防御に直接働いている。抗体測定の方法は、ウイルスと血清を反応させ、その後、ウイルスと血清の混合液を培養細胞に感染させ、反応せずに (中和されずに) 残っているウイルスの増殖で判定する。ウイルス増殖を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

追加免疫

長期の発症予防を誘導するために、初回免疫後に一定の間隔をあけて (通常、6~18カ月) 行うワクチン接種。

発症予防

病原性微生物の感染による病気の発症を防ぐこと。

免疫原性

ワクチンによる免疫反応 (液性免疫、細胞性免疫、免疫記憶等) の誘導能。

免疫記憶

特定の病原体への初回応答から作られるもので、同じ特定の病原体への2回目の遭遇に対して、早期に免疫応答し、しかも強い免疫応答を示す (二次免疫応答)。

ワクチンの発症予防効果

ワクチンの発症予防効果は、ワクチン非接種群における発症割合に対する接種群における発症割合の低下率で表され、直接的な防御 (即ち、ワクチン接種群中でのワクチン接種による防御) で評価される。ワクチンの発症予防効果 (Vaccine (protective) Efficacy (VE)) は、一般に以下の式で評価される。

$$VE = (ARU - ARV) / ARU \times 100\% = (1 - ARV / ARU) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

ARU = ワクチン非接種群における発症割合

ARV = ワクチン接種群における発症割合

RR = 相対危険度 = リスク比 (RR は各群の観察期間で調整して求める)

(出典: WHO ワクチンの臨床評価に関するガイドライン)

事 務 連 絡
令和 6 年 3 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に関する
質疑応答集（Q&A）について

医薬品の承認申請の目的で実施される感染症予防ワクチンの臨床試験に関しては、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 第 4 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）において基本的な考え方を示しているところですが、今般、当該ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管内関係業者に対し周知方ご配慮願います。

(別添)

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」に関する質疑応答集 (Q & A)

3. 臨床開発に関して考慮すべき点

問1 新規アジュバントを開発する場合に、臨床試験においてどのような検討が必要か。

(答)

製剤処方（アジュバント及び有効成分の含有量・比）の適切性が説明できるよう、用量設定試験を実施し、アジュバントと有効成分の含有量について、複数の組み合わせを検討しておくこと。

3.1.1. 第Ⅰ相試験

問2 ガイドラインでは第Ⅰ相試験について、「小児や高齢者等の特定の集団を対象とするワクチンの開発において適切な海外臨床試験成績がある場合等には、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験の実施は必要としないこともある。」とあるが、ここで意図される適切な海外臨床試験成績とは具体的にどのような成績なのか。

(答)

小児等の特定の集団を対象とするワクチンの開発において、例えば、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験において必要な情報（忍容性、用法・用量の初期検討等）が得られている場合には、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験の実施は必要としないこともある。ケースバイケースの判断となるため、PMDA と相談を行うことが望ましい。

3.1.2. 第Ⅱ相試験

問3 ガイドラインでは第Ⅱ相試験について、海外で確立された用法・用量を参考にして国内臨床試験を実施する場合、日本人における用法・用量として適切であることを説明できる必要があるとされている。ワクチンの開発において、日本人における用法・用量の再検討が必要となるのはどのような場合か。

(答)

例えば、以下の場合等は、日本人における用法・用量の再検討が必要となる。

- 先行する臨床試験等で海外の試験成績に比べ、日本人における抗体価が著しく低い（又は高い）等、明らかに海外の臨床試験成績の参照が困難と判断される場合
- 日本における接種対象者（年齢等）や接種スケジュールが海外と大きく異なり、海外と同様の接種スケジュールで開発することが困難な場合

一般的に、開発早期の段階から PMDA と相談を進め、対象品目に係る海外臨床試験成績の利用可能性について、相互に理解を深めておくことが望ましい。

3.1.4. 製造販売後

問4 製造販売後調査等において、「1)特定のリスクグループ（高齢者、免疫不全患者、特定の疾患のある患者等）での有効性の検討」について、疫学研究手法（例えば test-negative design によるワクチン有効性研究）により評価することは可能か。

(答)

製造販売後の調査・試験の手法として、疫学研究手法を選択することも可能である。ただし、それぞれの手法の特性や限界を考慮し、適切と考えられる方法を選択すること。

問5 ガイドラインでは製造販売後の検討事項について、「2)ワクチンの有効性が持続する期間等の長期的な検討」とあるが、製造販売後に行う有効性に関する調査・試験ではプラセボ対象の無作為化二重盲検比較試験を大規模に実施することは困難であると考えるが、ワクチンの有効性として免疫原性の評価指標を用いて長期的な検討を行うことで良いか。

(答)

貴見のとおり。

3.4. 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察

問6 混合ワクチンの有効性の評価に際して、原則として混合ワクチンを構成する個々のワクチンの同時接種群と比較することとされているが、接種スケジュールが異なるワクチンを複数接種する場合には同時接種が求められるか。

(答)

個々のワクチンの異なる時期の接種群で比較することも可能である。異なる時期の接種群で比較する場合の試験デザイン（評価時期等）等についても、PMDA とあらかじめ相談を行うことが望ましい。

問7 「混合ワクチン接種後のいずれかの抗原に対する抗体価が、個々のワクチンを別々の時期に接種した場合や違う部位に同時接種した場合と比べて低かった場合、混合ワクチンを使用しても臨床的な発症予防効果に問題ないとする理由及びその根拠となるデータを示す必要がある。」とされている。既承認の単抗原ワクチンが定期接種に用いられている場合等、国内で発症予防効果の検討が困難な場合にはどのような説明が想定されるか。

(答)

防御に必要な抗体レベルが明らかな場合は、当該情報を利用可能である。また、ケースバイケースで、それ以外の既存の情報（類薬や海外の情報）が利用できる場合がある。

3.5. 小児を対象としたワクチンの開発と同時接種に関する考察

問8 定期接種の対象者を被験者としなければならない場合、特に小児では多くの定期接種ワクチンを接種している。その場合、同時接種される可能性のある全ての定期接種ワクチンに関して、定期接種ワクチンの有効性（免疫原性）及び安全性に開発中のワクチンが及ぼす影響を検討する必要があるか。

(答)

乳児等の特定の年齢の小児が主な接種対象として見込まれるワクチンについては、同時接種される可能性のあるワクチンと開発中のワクチンが相互に及ぼす影響について検討することが推奨される。なお、当該検討においては、国内外の既存の情報（文献等で公表されている疫学情報、試験成績等）が活用できる場合がある。

3.7. 接種経路についての検討

問9 新たな接種経路を検討する際に、国内臨床試験データを用いて説明する必要があるとされているが、既存の接種経路と新規接種経路を比較する臨床試験が必要なのか。

(答)

皮下接種と筋肉内接種等、一般的に国内で接種経験が蓄積している接種経路間、かつ海外試験を含めて発症予防効果を免疫原性等の指標で説明可能なワクチンについては、国内で実施した新規接種経路における非対照試験の免疫原性等の結果を、既存の接種経路における検証試験の結果と比較する等により新規接種経路の有効性が説明可能である。

ただし、経鼻接種等、これまで経験の少ない接種経路の開発にあたっては、開発早

期に、必要な試験の内容等について、PMDA と相談を行うことが望ましい。

3. 8. ワクチン接種スケジュールに関する考察

問 10 例えば、初回免疫後、6～18 ヶ月の期間をおいて追加免疫を行い、有効性（免疫原性を含む）及び安全性を検討する試験を実施した場合、初回免疫の成績で申請を行い、その後追加免疫に係る申請する（計 2 回の申請）ことを目指した試験デザインは受け入れ可能か。

（答）

初回免疫後、比較的短期間（半年～1 年半程度）での追加免疫の必要性があらかじめ判明している場合には、審査において追加免疫を含めた用法・用量を総合的に評価し、臨床的位置づけを検討するために、また製造販売後の調査計画及び適正使用ガイド等の資料作成及び検討の重複を排除する観点から、追加免疫の成績を含めて申請することが望ましい。

4. 3. 3. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

問 11 「製造販売承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫に関する評価が困難な場合がある」とあるが、ワクチンの承認後に追加免疫の開発を行う場合の留意点は何か。

（答）

追加免疫の必要性及び適切な接種時期については、製造販売後の調査・臨床試験や疫学調査の結果等に基づいて検討することが可能である。追加免疫の必要性が示唆される場合には、臨床試験により追加免疫の有効性等を検討するが、その場合においても感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン「4. 3. 有効性の評価」の項を参考にできる。

4. 4. 1. 有害事象と予測される局所反応・全身反応

問 12 予防接種ストレス関連反応（Immunization Stress-Related Response : ISRR）とはどのようなものか。また、具体的な対応方法はあるか。

（答）

ISRR とは、ワクチン接種によるストレスに関連した一連の反応を指す。詳細な定義や対応方法については、WHO のウェブサイト（<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515948>）及び当該ウェブサイトに掲載されている文書（IMMUNIZATION STRESS-RELATED RESPONSES）を参照すること。

5. 統計的留意点

問 13 既存の類薬を対照群として、その類薬に対する非劣性を検証する第Ⅲ相試験では、治験実施計画書に下側同等限界を明示することが求められている（「臨床試験のための統計的原則」（ICH E9 ガイドライン）（平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）の「3.3.2 同等性又は非劣性を示すための試験」）。既承認のワクチンで、エンドポイントが抗体保有率もしくは抗体陽転率の場合、非劣性限界（下限同等限界）をどのように設定すればよいか。

（答）

非劣性限界の設定に際しては、感染症疫学や疾患特性等の臨床的な観点から、設定した同等限界が許容されるかを説明する必要がある。WHO により発出されたガイドライン（Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations）において、抗体価又は抗体濃度の GMT 又は GMC 比に基づいて群間の非劣性を証明する場合、本剤群と対照群の比の 95%信頼区間の下限は原則 0.67 を下回ってはならないと記載されているので参考にすることができる。

以上