

## 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 感染症予防ワクチンの非臨床試験・臨床試験ガイドラインに関する研究  
(英語) Research on guidelines for non-clinical and clinical trials of vaccines to prevent infectious diseases

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和3年12月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 岡部 信彦  
(英語) Nobuhiko Okabe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 川崎市健康安全研究所 所長  
(英語) Director General of Kawasaki City Institute for Public Health

### II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

ワクチンでの予防が可能な疾患(VPD)感染症に対してはワクチン接種が世界的に推奨され、国民の保健衛生の向上、医療費削減、新型インフルエンザ(パンデミックインフルエンザ)・エボラ病等の新興・再興感染症に対する危機管理の面からも、ワクチンの重要性が広く再認識されている。

一般に、疾病治療を目的とした医薬品の臨床開発の主な対象は患者であり、被験者全体に対する有効性・安全性が評価される。また、成人患者で安全性・有効性が確認された後に、必要に応じて小児や高齢者等を対象とした臨床試験が行われる。しかし、多くの感染症予防ワクチンの接種対象は健康な人であり、乳幼児や高齢者など特定集団の場合も多く、開発時の臨床試験では被験者の一部のみが感染・発症する感染症に対する効果が評価される等、治療薬とは異なる視点が必要となる。非臨床試験についても、動物種の選択等、治療薬の場合とは異なる視点が求められる部分もあり、各試験の目的やワクチンの特徴を踏まえた評価が必要である。

本研究においては感染症予防ワクチン開発の国際化の実態や国内の感染症予防ワクチンの臨床使用実態を踏まえて感染症予防ワクチンの非臨床評価・臨床評価の具体的な課題を抽出・整理し、最新の免疫学的研究成果及び国際整合性も視野に入れて、見出された課題への対応方針を産官学の関係者で議論・共有する。さらに、その議論の内容を踏まえて、既存の感染症予防ワクチンの評価に関するガイドライン改定案及びQ&A案の提案につなげることとした。

感染症予防ワクチン開発に関する課題の抽出と整理として、ワクチンを製造販売する製薬業界団体を対象に、ワクチンの開発や承認審査に際して直面した課題やガイドラインの改訂に係る要望等に係るアンケートを実施し、開発企業が認識する課題を把握した。更に、規制当局、専門家との対面会合により、規制当局や専門家が認識する感染症ワクチンの開発に係る課題を抽出・整理した。

明らかになった課題について、WHO 及び海外規制当局における感染症予防ワクチンに係る開発ガイドラインを網羅的に抽出するとともに、ICH ガイドラインのうち関連するものを加えて日本のガイドラインにおける記載の比較を行った。

さらに、各品目の対応やその背景となる知見について、必要に応じて文献検索により根拠を探索した。

また、これらの各課題について国内専門家、規制当局、業界団体を交えた意見交換を行い、考え方の整理・共有を図った。研究班会議を開催し、各論点についてそれぞれの専門分野からの意見をいただくとともに、改訂方針を確認した。

これらの検討結果を踏まえ、非臨床試験ガイドライン、臨床試験ガイドラインの改訂方針をまとめるとともに、Q&Aの策定を進めた

#### (1) 非臨床試験ガイドライン

非臨床試験ガイドラインにかかる以下の論点に対して方針案を整理し、PMDA とおおむね合意した。

- 非臨床試験で用いる被験物質と臨床試験の被験薬／申請予定製剤との同等性の程度
- 非臨床試験で用いる投与経路に関する留意点
- 反復投与毒性試験の投与回数
- 安全性薬理試験の要否
- 生殖発生毒性試験の実施時期と臨床試験における妊娠可能な女性の組み入れのタイミング
- 薬物動態試験の要不要の判断

#### (2) 臨床試験ガイドライン

臨床試験ガイドライン改訂にかかる以下の論点に対して方針案を整理し、PMDA に打診した。

- 混合ワクチンの有効性評価に際しての対照薬
- 発症予防試験の実施の要否
- 海外臨床試験データの利用や国際共同治験実施に際しての留意点
- 投与経路追加時に必要な検討内容
- 小児や高齢者、免疫不全患者等への開発において実施すべき試験

#### (3) 非臨床試験ガイドライン Q&A

非臨床試験のガイドライン改訂にかかる PMDA、産業界等との意見交換を通じて、さらに解説が必要な論点として、製造方法の変更に際しての非臨床試験の再実施の要否、アジュバントが含まれるワクチンにおける非臨床試験の実施、累積刺激性試験の実施の要否等が挙げられた。この点について、内外のガイドラインにおける規定内容や審査報告書における対応状況を検討の上、それぞれ改定に向けた方針案を策定し、PMDA と内容を協議した。

また、本研究の経過で、ガイドラインの改訂には直接結びつかないもののワクチン開発において検討すべき課題として、以下の検討を進めた。

#### (4) 妊婦の接種にかかる検討

ワクチンを妊婦に接種する際の可否判断の基準を検討するため、日米欧の添付文書情報から妊婦への接種可否を分類するとともに、添付文書及び審査報告書から接種の可否判断の根拠となる情報を探索し、可否判断に際して考慮された試験の種類やその結果、原疾患の影響等について考察した。

#### (5) 定期接種にかかる検討

定期接種に位置付けられた品目について、審査報告書、RMP、ファクトシート、関係審議会における資料や議

事録を調査し、定期接種化に向けて求められる内容と、当該情報が開発のどの段階でどのように取得されたかに注目して、検討を進めた。

#### (6) パンデミック発生時のワクチン開発に関する留意点の検討

新興再興感染症発生時にいち早くワクチンを開発するための留意点を明らかにするために、新型コロナウイルスワクチンを題材として、各国から発出された新型コロナウイルスワクチンのガイダンスの内容を比較するとともに、開発に際しての論点（先行ワクチン実用化後のプラセボ対照試験の実施等）についてガイドラインの内容や開発品目の対応内容を検討した。

これらの検討結果がガイドラインに反映されることで、新規ワクチンの世界同時開発がより円滑かつ迅速に進むことが期待される。

本研究期間中に、COVID-19の世界的な流行とmRNA等の新しいモダリティのワクチン開発がこれまでに類を見ない速度で実現するなど、ワクチン開発の環境が大きく変化するとともに、COVID-19 ワクチン開発に際しての課題への考え方が随時規制当局から発表された。

今後は、COVID-19に限らず、緊急時のワクチン開発や新モダリティへの対応を含めたさらなる課題の抽出、検討と、目的に応じたガイドラインの整備が必要と考えられる。

英文：

The importance of preventive vaccines is widely recognized in terms of improving health and hygiene, reducing medical costs, and managing crises against emerging and re-emerging infectious diseases.

There are substantial difference in the development of preventive vaccines from that of therapeutics: most of the preventive vaccines are administered to healthy people, often infants and the elderly, and clinical efficacy is evaluated through the incidents of infectious diseases. Non-clinical studies also require different perspectives than those for therapeutic drugs, such as the selection of animal species, and the assessment of the results. Therefore, revision of the guidelines for the clinical and non-clinical evaluation of preventive vaccines are is quite significant.

In this study, we extracted and organize current specific issues for non-clinical and clinical evaluation of infectious disease preventive vaccines with a view to international consistency based on the latest immunological research results, as well as guidelines published by WHO and overseas regulatory authorities, ICH guidelines. Through the discussion with industry, government and academia, we proposed a revised guideline and a Q&A proposal regarding the evaluation of current infectious disease preventive vaccines.

The major revisions are as follows.

#### (1) Non-clinical study guidelines

Points to consider regarding routes of administration used in non-clinical studies

Number of doses in repeated dose toxicity studies

Necessity of safety pharmacology study

Timing of reproductive toxicity studies and inclusion of women of childbearing potential in clinical trials

Necessity of pharmacokinetic study

(2) Clinical trial guidelines

Control drug for efficacy evaluation of combination vaccine

Necessity of implementation of onset prevention test

Points to note when using overseas clinical trial data and conducting multinational clinical trials

Items to consider when adding administration routes

Studies that should be conducted in the development of children, the elderly, immunocompromised patients, etc.

(3) Non-clinical study guideline Q&A

Issues that require further explanation for the revised

We also discuss the issues which should be considered that should be considered in vaccine development including feasibility of vaccination for pregnant women, the content required for routine vaccination, and considerations regarding vaccine development in the event of a pandemic. though not directly related to the revision of the guidelines,