

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

開発が進められている組換えウイルスワクチンは、その高い有効性が期待される一方で、新生児、妊婦及び免疫抑制状態の患者等へ接種された場合の安全性は従来のワクチンとは大きく異なる可能性がある。特に、増殖性のある組換えウイルスワクチンを用いる場合には、第三者への伝播の可能性が高くなり、ウイルス排出による安全性リスクを慎重に評価する必要がある。このため、組換えウイルスワクチンにおいては、従来のワクチンとは異なる品質、非臨床、臨床評価及び安全性確保の対策を追加する必要があると考える。

本ガイダンスは、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」を補完し、組換えウイルスワクチンの開発に特有の品質、非臨床及び臨床評価に関する留意点を示したものである。

2. 目的

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

3. 適用範囲

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

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

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

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

4. 開発の考え方

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

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

5. 品質評価及び特性解析に関して留意すべき点

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

(1) 組換えウイルスの由来となるウイルスについて

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

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

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

(2) 組換えウイルスの特性解析について

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

- 遺伝子配列の解析（増殖性、目的遺伝子及びその発現等に関わる遺伝子、並びに当該遺伝子のフランキンク領域）
- 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 I 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I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