

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、製造方法等を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