

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