

B-2) ICHでの報告

2011年11月、スペイン・セルビアにて開催されたICH S10会議の中で、対象試験法の皮膚外用剤への利用提案がDr.H. Kandarodvaよりなされた。日本からも行政、国立医薬品食品衛生研究所研究員、製薬工業会の代表が参加し、欧州での研究成果を聴講後、医薬品の安全性評価における*in vitro*試験の利用という視点で討論がなされた。

(倫理面への配慮)

倫理的な問題が生じる実験を実施しておらず、特に配慮すべき問題はない。

C. 研究結果

C-1) EURL ECVAMの対応

1990年代に、EURL ECVAMにおいてEpiDermによる複数のプレバリデーションが実施された⁷⁾。その結果、表1に示すように、Phase III研究においてコード化した10物質 (*in vivo*陽性5物質、*in vivo*陰性5物質)を用いて、3施設から良い予測性が報告されている。この後、OECDテストガイドラインNo.432となっている光毒性試験 3T3 NRU (ニュートラルレッド取り込み試験)⁶⁾との組み合わせ評価が検討された。検討の結果、それらの予測性は同程度であると結論され、さらなる追加検討が必要と結論された。

表1. ECVAMプレバリデーション phase III⁶⁾

chemical	run	score		
		Euroscreen	P&G	lgw zobot
Chlorpromazine	1	pt	pt	pt
	2	pt	pt	pt
Acridine hydrochloride	1	pt	pt	pt
	2	pt	pt	pt
Bergamot oil	1	pt	pt	pt
	2	pt	pt	pt
Neutral red	1	pt	pt	pt
	2	pt	pt	pt
Tetracycline free base	1	npt	npt	pt
	2	npt	npt	pt
Penicillin G	1	npt	npt	npt
	2	npt	pt	npt
Lauryl sulfate sodium	1	npt	npt	npt
	2	npt	npt	npt
Octyl salicylate (S 13)	1	npt	npt	npt
	2	npt	npt	npt
d-Methylbenzylidene camphor (S60)	1	npt	npt	npt
	2	npt	npt	npt
Octyl methoxy-cinnamate (S28)	1	npt	npt	npt
	2	npt	npt	pt

C-2) ICH S10会議での報告

2000～2007年に実施された3次元培養表皮モデルEPISKIN、SkinEthicsを用いた光毒性の検討において、EpiDermと合わせ、40物質の評価がなされた。表2および3に示す結果によると、3T3 NRUと同様の陽性物質を検出できる一方、3T3 NRUの偽陽性的確に予測でき、3T3 NRU陽性または判定不能物質の次のステップの評価に有用と提案されている⁸⁾。外用剤における評価において、3次元培養表皮モデルではヒト光毒性と同じ濃度で光毒性を検出することは困難であり、10倍の安全係数が必要であると報告された。炎症性サイトカインの産生を指標に判定する試みもなされているが、良好な結果は得られていない。

ただし、最新の研究においては、培養液に溶解または懸濁させて被験物質を処理する改良方法(旧法ではモデルに直接適用)を推奨している。

D. 考察

以上の結果から、本モデルはプロトコルの改良余地があり、バリデーションを行う必要がある未開発な段階にある。本モデルをICHガイドラインに加えることはもちろん、議論することは時期尚早である

と考える。

なお、ICH S10ガイドラインの中では、本モデルは、皮膚外用剤評価の選択しとして残され、感受性などの注意点を考慮して動物実験と併記することになっている。試験法が十分バリデートされている状況ではなく、今後の検討次第で行政的に推奨される方法となるようである。

E. 結 論

欧州から提案のあった3次元培養表皮モデルを用いた光毒性試験について、医薬品の安全性評価という視点で調査した。その結果、有用なデータは揃っているものの、十分バリデートされている状況ではなく、ICH会議における議論も時期尚早であると考えた。

表2. 培養表皮モデルを用いた光毒性試験の集計 (1) ⁷⁾

Summary of available in vitro topical phototoxicity data produced with RHE models

PHOTOTOXIC CHEMICALS

	Chemical	Class	In vivo human	3T3 NRU PT	EpiDerm Standard protocol and MB Research protocol (*)	EPISKIN Lelievre protocol and Portes protocol(**)	SkinEthic Bernard and Medina protocol
1	Promethazine	Drug	PT	PT	PT (PT*)	PT	PT (PT*)
2	8-MOP	Drug	PT	PT	PT (PT*)	PT	(PT*)
3	Tetracycline (free base)	Drug	PT	PT	NPT/PT, (PT)*	n.a.	PT (PT*)
4	Bergamot oil (non purified)	Fragrance	PT	PT/NPT	PT (PT*)	PT	n.a.
5	Chlorpromazine	Drug	PT	PT	PT (PT*)	PT (PT*)	PT
6	5-MOP	Drug	PT	PT	PT (PT*)	PT	PT
7	Ketoprofene	Drug	PT	PT	n.a.	PT	n.a.
8	Ofloxacin	Drug	PT	PT	n.a.	(PT*)	n.a.
9	Tiaprofenic acid	Drug	PT	PT	n.a.	PT	n.a.
10	Amidarone		PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
11	Acridine Hydrochloride	precursor	PT	PT	PT (PT*)	n.a.	n.a.
12	Neutral Red	Colour	PT	PT	PT (PT*)	n.a.	PT
13	Bithionol		PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
14	5-Aminolevulinic acid		PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
15	Protoporphyrin IX		PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
16	Anthracene	component of coal tar	PT	PT	NPT/PT (PT*)	n.a.	n.a.
17	TetraChlorSalicyl Anilide		PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
18	7-MC	Coumarine	PT	PT	(PT*)	n.a.	n.a.
19	Rose Bengal	Fragrance	PT	PT	PT (PT*)	n.a.	PT

表 3. 培養表皮モデルを用いた光毒性試験の集計 (2) ⁷⁾

NON - PHOTOTOXIC CHEMICALS

	Chemical	Class	In vivo human	3T3 NRU PT	EpiDerm Standard protocol and MB Research protocol (*)	EPISKIN Lelievre protocol and Portes protocol (*)	SkinEthic Bernard and Medina protocol (*)
1	SDS	surfactant	NPT	NPT	NPT	NPT, (NPT*)	NPT
2	Coumarine (not specified)	Fragrance	NPT	NPT	n.a.	NPT	n.a.
3	Penicilin G	Drug	NPT	NPT	(NPT*)	NPT	n.a.
4	L-Histidine	Essential amino acid	NPT	NPT	(NPT*)	NPT	NPT
5	Penicilin G	Drug	NPT		NPT	n.a.	NPT
6	Octyl salicylate	UV-filter	NPT	NPT	NPT	n.a.	n.a.
7	4-Methylbenzylidene camphor	UV-filter	NPT	NPT	NPT	n.a.	n.a.
8	Octyl methoxy cinnamate	UV-filter	NPT	NPT	NPT	n.a.	n.a.
9	Mexoryl SX	UV-filter	NPT		NPT	n.a.	n.a.
10	Benzophenone-3	UV-filter	NPT	NPT	NPT	n.a.	NPT
11	benzophenone-4	UV-filter	NPT	NPT	n.a.	(NPT*)	n.a.
12	δ-MC	Fragrance	NPT (allergene)	PT/NPT	NPT	(PT*)	NPT (PT*)
13	PABA	UV-filter	NPT (allergene)	PT/NPT	NPT	n.a.	NPT
14	Musk Ambrette	Fragrance	NPT (allergene)	PT	NPT	n.a.	n.a.
15	BAK	Surfactant	NPT	NPT	(NPT*)	n.a.	n.a.
16	DMSO	Solvent	NPT	NPT	(NPT*)	n.a.	n.a.
17	Ethanol	Solvent	NPT	NPT	(NPT*)	n.a.	n.a.
18	Hexachlorophene	Drug	NPT	NPT	(NPT*)	n.a.	n.a.
19	BM-DBM	UV-filter	NPT	PT	NPT	n.a.	n.a.
20	Bergamot oil - purified	fragrance	NPT	PT/NPT	NPT	n.a.	n.a.
21	Eucalyptus Oil	fragrance	NPT		(NPT*)	n.a.	n.a.

F. 参考文献

- 1) Commission Staff Working Documents (2004) Time tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004,1210
- 2) ECB (2012) <http://ecb.jrc.ir/REACH/>
- 3) 医.薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインM3(2010)http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf
- 4) Rovida C, Hartung T.(2009)Re-evaluation of animal numbers and costs for in vivo tests to accomplish REACH legislation requirements for chemicals - a report by the transatlantic think tank for toxicology (t(4)).ALTEX. 26(3):187-208.
- 5) ECVAM (2012) <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/>
- 6) OECD(2004) Test Guideline NO. 432: in vitro 3T3 NRU phototoxicity testing. OECD Guideleine for the Testing of Chemicals. Paris, France.

- 7) Microbiological associates Inc. and ZEBET (2000) Prevalidation of the “EpiDerm Phototoxicity Test” Final report
- 8) ICH S10会議資料より (2011年セルビア、スペイン)

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 小島肇夫：動物実験代替法における国際協調、日薬理誌、138,103-107 (2011)
 - 2) 小島肇夫：経皮吸収と安全性、次世代経皮吸収型製剤の開発と応用、pp.157-164、シーエムシー出版、東京 (2011)
 - 3) 小島肇夫：監修および序章、動物実験代替法と動物実験の住み分け、pp.3-9、第1章第2節 日本における各種承認申請に必要な安全性試験と代替法の受理の現状、pp.19-23、第1章第3節 REACH.GHSなどの各種規制との違い、pp.24-29、第2章 皮膚腐食性試験の実験手法、pp.33-43、第4章 眼刺激性試験代替法の実験

- 手法、pp.71-87、最新 動物実験代替法の技法
ノウハウ、技術情報協会、東京 (2011)
- 4) 小島肇夫：第8回国際動物実験代替法会議参加記、COSME TECH JAPAN,1(5)29-33 (2011)
 - 5) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (1)、COSME TECH JAPAN,1(6)10-13(2011)
 - 6) Pfuhler S, Fellows M, van Benthem J, Corvi R, Curren R, Dearfield K, Fowler P, Frötschl R, Elhajouji A, Le Hégarat L, Kasamatsu T, Kojima H, Ouédraogo G, Scott A, Speit G: In vitro genotoxicity test approaches with better predictivity: Summary of an IWGT workshop, Mutat. Res., 723(2):101-7 (2011)
 - 7) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (2)、COSME TECH JAPAN,1(7)18-22(2011)
 - 8) Kano, S., Todo, H., Furui, K., Sugie, K., Tokudome, Y., Hashimoto, F., Kojima, H., Sugibayashi, K.: Comparison of Several Reconstructed Cultured Human Skin Models by Microscopic Observation: Their Usefulness as an Alternative Membrane for Skin in Drug Permeation Experiments, Altern. Animal Test. Experiment, 16(2): 51-58(2011)
 - 9) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (3) COSME TECH JAPAN,2(1) 73-77(2012)
 - 10) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (3) COSME TECH JAPAN,2(2)65-69(2012)
 - 11) 小島肇夫：技術講座 安全性評価試験 (3) COSME TECH JAPAN,2(3)44-49(2012)
 - 12) Kojima, H., Ando, Y., Idehara, K., Katoh, M., Kosaka, T., Miyaoka, E., Shinoda, S., Suzuki, T., Yamaguchi, Y., Yoshimura, I., Yuasa, A., Watanabe, Y. and Omori, T. : Validation Study of the *In Vitro* Skin Irritation Test with the LabCyte EPI-MODEL24, Altern Lab Anim., 40, 33-50(2012)
2. 学会発表
- 1) Kojima,H.: Update of skin equivalent and its regulatory use, BIT's 4th Annual World Congress of Industrial Biotechnology-2011, Dalin, China(2011.4)
 - 2) 小島 肇：安全性評価のためのin vitro試験法を確立するために何をなすべきか、日本組織培養学会第84回大会、成育医療センター (2011.5)
 - 3) 山本直樹、平野耕治、小島 肇、住友万里子、山下宏美、中村政志、原 和宏、谷川篤宏、谷口考喜、堀口正之：ヒト角膜組織より分離した角膜上皮細胞への不死化遺伝子の導入と評価、日本組織培養学会第84回大会、成育医療センター (2011.5)
 - 4) 小島 肇：医薬品・医療機器の許認可に求められる安全性試験、第7回大阪大学医工連携シンポジウム 第2回 MEI産学官連携部門勉強会講演会 大阪大学銀杏会館 (2011.6)
 - 5) Yamamoto, N., Hirano, K. , Sumitomo, M., Yamashita, H., Nakamura ,M., Hara ,K., Tanikawa , A., Horiguchi, M., Taniguchi K. and Kojima, H.:Generation and Analysis of a New Immortalized Human Corneal Epithelium Cell Line, 2011 In Vitro Biology Meeting, Raleigh, North Carolina, USA(2011.6)
 - 6) Kojima, H.: Current and future of correlation with japan and Korea on alternative to animal experiments, 8th Congress of Korean Society for Alternative to Animal Experiments, Korea (2011.7)
 - 7) 小島 肇：代替法からin vitro toxicologyへの発想転換、第38回日本トキシコロジー学会学術年会、パシフィコ横浜 (2011.7)
 - 8) 小島 肇：動物実験代替法の申請資料への活用、皮膚基礎研究クラスターフォーラム第6回教育セミナー、タワーホール船堀 (2011.7)
 - 9) 小島 肇：欧米、日本における代替法の現状と化粧品の安全性評価における代替法、千葉科学大学コスメティックサイエンスシンポジウム (第4回)、化学会館・Fホール (2011.7)
 - 10) Kojima, H. : Section II-11 The International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM), JaCVAM, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
 - 11) Uno, Y., Kojima, H., Hayashi, M.: In vivo Comet assay: update on the ongoing international

- validation study coordinated by JaCVAM, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 12) Kojima, H., Yamakage, K., Oba, S., Tsuge, H., Aoki, M.: Preliminary study of the revision of Japanese Pharmacopoeia test for rubber closure for aqueous infusions, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 13) Ono, A., Takeyoshi, M., Bremer, S., Jacobs, M., Laws, S., Sozu, T. and Kojima, H.: Results of the validation study of the stably-transfected estrogen receptor alpha transcriptional activation antagonist assay using the HeLa9903 cell line, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 14) Hayashi, K., Hayashi, T., Sakaguchi, M., Watanabe, S. and Kojima, H.: Inter-laboratory phase II validation study of in vitro eye irritation test; Short Time Exposure (STE) test, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 15) Nakamura, M., Suzuki, T., Shinoda, S., Kato, M. and Kojima, H.: Additional validation of alternative skin irritation test method using LabCyte EPI-MODEL24 of cultured skin, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 16) McFarland, R., Kulpa-Eddy, J., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in human vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 17) Kulpa-Eddy, J., McFarland, R., Isbrucker, R., Halder, M., Kojima, H., Johnson, N., Jones, B., Allen, D., Casey, W. and Stokes, W.: International workshop on alternative methods to reduce, refine, and replace the use of animals in veterinary vaccine potency and safety testing, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 18) Stephens, M., Kojima, H., Patlewicz-Tier, G., Spielmann H. and Telley, L.: AltTox.org: communication platform for 21st century toxicology, 8th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, Montreal, Canada (2011.8)
- 19) Kojima, H.: Necessity of validation study of new or updated test methods for hazard assessment, Workshop on Validation of 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxic Test, Guangzhou, China (2011.11)
- 20) Kojima, H.: JaCVAM update, シンポジウム動物実験代替法センターの国際協調、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 21) 小島 肇: 厚生労働省の新規対応、シンポジウム日本における代替法研究の新しい胎動、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 22) Kojima, H.: JaCVAM update、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 23) 丸山 裕子、湯浅 敦子、日置孝徳、笠原 利彦、小島 肇: LLNA BrdU-ELISAにおけるリンパ節細胞懸濁液調製方法の最適化に関する検討、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 24) 篠田伸介、萩原沙織、山口能宏、中村 牧、笠原利彦、芝井亜弥、加藤雅一、小島 肇: 培養表皮モデルLabCyte EPI-MODEL24皮膚刺激性試験法の追加共同研究、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 25) 内野 正、竹澤俊明、山下 邦彦、小島 肇、五十嵐良明、西村哲治: ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替法モデルの基礎的検討、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 26) 山口宏之、竹澤俊明、小島 肇: コラーゲンビトリゲル膜チャンバー内に構築したヒト角膜上皮モデルの有用性: 化学物質暴露後の経上皮電気抵抗値の経時変化を指標として眼刺激性を外

- 挿する新しいアプローチ、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 27) 加藤 義直、山本 直樹、山下 宏美、佐藤 淳、水谷 宏、中田 悟、小島 肇：新規不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY) を用いた眼刺激性試験代替法への取り組み、日本動物実験代替法学会 第24回大会、仙台 (2011.11)
- 28) 濱田修一、高島理恵、嶋田圭祐、財前和代、川上哲、田中仁、松本浩孝、中井智博、鈴木洋、松村奨士、真田尚和、井上健司、武藤重治、萩尾宗一郎、林亜耶、高柳智美、萩原庸介、前田晃央、成見香瑞範、高沢博修、小川いづみ、大山ワカ子、中嶋圓、森田健、小島 肇、林真、本間正充：反復投与肝臓小核試験法の有用性の検討 (MMS共同研究)、日本環境変異原学会第40回大会、東京 (2011.11)
- 29) 宇野芳文、小島 肇、林真：インビボコメットアッセイ：JaCVAM国際バリデーション試験の進捗状況報告 (第3報)、日本環境変異原学会第40回大会、東京 (2011.11)
- 30) 中村 昌文、武吉 正博、小野 敦、小島 肇：国際的バリデーションの行われた三種類のエストロゲン様活性測定法の比較検証、環境ホルモン学会、東京 (2011.12)
- 31) 小島 肇：動物実験代替法の国際的動向とJaCVAM活動について、日本輸入化粧品協会技術部会、東京 (2011.12)
- 32) 小島 肇：毒性発現機序からみたリスク評価の現実 「毒性試験の代替に病理が果たす役割」、第28回日本毒性病理学会総会、東京 (2012.2)
- 33) 小島 肇：生物学的製剤基準とワクチンの品質確保にどこまで動物実験は有用か、国際化時代の生物学的製剤基準とワクチンの品質確保のありかた、東京 (2012.2)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成23年度分担研究報告書

－ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究－

研究分担者：松本 峰男（医薬品医療機器総合機構）
研究協力者：真木 一茂（医薬品医療機器総合機構）
小松 真一（グラクソ・スミスクライン株式会社）
土本まゆみ（サノフィ・アベンティス株式会社）
松井 元（化学及血清療法研究所）
オブザーバー：小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
笛木 修（医薬品医療機器総合機構）
伊藤かな子（医薬品医療機器総合機構）
澤田 純一（医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

平成22年度研究報告書に掲げた研究方針に従い、ワクチンのうち治療用ワクチン、特にそのうちわが国において特に開発が進んでいると考えられる治療用ペプチドワクチンについて、非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案の作成を行った。当該コンシダレーションペーパー案で扱った項目は、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方」、「治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について」、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験デザイン」及び「アジュバントについて」の4つである。

キーワード：ワクチン、治療用ペプチドワクチン、アジュバント

A. 研究目的

ワクチンという名のつく医薬品は現在、極めて広範囲に渡っており、①感染症予防用ワクチン、②癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチン（免疫治療剤）、及び③その両者に関わる存在としてのワクチンアジュバント（以下、アジュバント）の大きく3つに分類できる（図）。

① 感染症予防用ワクチン	② 治療用ワクチン
③ アジュバント	

図 ワクチンの範囲（イメージ）

ガイドラインについての国際的整合化は達成されていない、もしくは一部達成されていたとしても適切な最新化がなされていない。当研究グループはこのような現状を解決することを活動目的として掲げている。本年度においては、平成22年度研究報告書に掲げた研究方針に従い、ワクチンのうち治療用ワクチン、そのうち特にわが国において特に開発が進んでいると考えられる治療用ペプチドワクチンに焦点を当て、その非臨床試験のためのコンシダレーションペーパー案の作成を行うこととした。

B. 研究方法

現状では、これらいずれに関しても非臨床試験の

「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に

関するコンシダレーションペーパー案」作成に至る手順は下記の通りである。

- 1) 「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するQ&A集」の作成
 - i) Q (問題) 案提出 (製薬協メンバーによる、2011年3～5月)
 - ii) A (解答) 案作成 (全メンバーによる、2011年5～11月)
以上の作業は全て電子メール上で行われた。
 - iii) 平成23年度第1回班会議 (2011年11月30日) での討議 (議事録別記)
Q&A集の完成 (今年度未発表)。
- 2) コンシダレーションペーパー案の作成
Q&A集より主要部分を抽出。電子メール上での内容討議 (全メンバーによる、2011年12月～2012年3月)。

C・D. 研究結果及び考察

「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー案」は別記の通り(資料1)。当該コンシダレーションペーパー案は、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方」、「治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について」、「治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験デザイン」及び「アジュバントについて」の4項目より構成されている。

E. 結 論

平成22年度研究報告書における研究方針に従い、本年度においては「研究目的」に述べたワクチンの構成要素のうち②の治療用ワクチンに焦点を当て、「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー案」の作成を行った。当該コンシダレーションペーパー案は、将来、治療用ワクチン非臨床試験のためのガイドラインに

ついて国際的整合化を図るための有用な出発点になるものと期待される。

なお、①の「感染症予防用ワクチン」のための非臨床試験ガイドラインの国際的整合化に関することとして、2012年10月に“WHO written guidance on nonclinical and preclinical evaluation of adjuvanted vaccines”が策定されることが2011年9月にWHOより表明された(資料2)。本研究グループでは、当該ガイドラインの国内運用方法について次年度以降、適宜討議を行っていく可能性がある。また、③のアジュバントに関する事項としては、平成22年度研究報告書において発表した「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての考察」を、次年度以降、「わが国の法的規制におけるアジュバントの位置づけについての提言」として発表すべく、適宜研究を行っていく予定である。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sun Y., Gruber M., Matsumoto M., Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2012 Mar; 65: 49-57 (資料3)

2. 学会発表

松本峰男. ワクチン・アジュバントの審査行政. BioJapan2011 (2011年10月6日、パシフィコ横浜、横浜市)

松本峰男. 抗体薬・ワクチンの安全性薬理 日本安全性薬理研究会・第3回学術年会 (2012年2月18日、東京大学弥生講堂、文京区)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性
研究「ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究」第 1 回班会議 議事録

日時：11月30日（水）13:30～16:30

場所：医薬品医療機器総合機構 6 階（西） 会議室 5

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル （TEL: 03-3506-9487）

出席者

研究分担者:

松本峰男 （独） 医薬品医療機器総合機構

協力研究者:

真木一茂 （独） 医薬品医療機器総合機構

小松真一 グラクソ・スミスクライン株式会社

土本まゆみ サノフィ・アベンティス株式会社

松井元 一般財団法人 化学及血清療法研究所

オブザーバー:

小野寺博志 （独） 医薬品医療機器総合機構

笛木修 （独） 医薬品医療機器総合機構

澤田純一 （独） 医薬品医療機器総合機構

渡部一人 中外製薬株式会社

中村和市 塩野義製薬株式会社

内容

1. 研究班の活動に関連する事項の報告（松本）

① *the Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 誌への投稿論文（2010 年 7 月バルセロナ IUTOX での発表内容）のリバイス作業について（→資料 3）

② ILSI（International Life Sciences Institute Global Organization）-HESI（The Health and Environmental Sciences Institute）、「ワクチンアジュバントと自己免疫」研究プロジェクト（研究期間約 1 年間）への運営委員としての松本の参加決定報告。

2. 「治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関するコンシダレーションペーパー案」作成に向けての討議（→資料 1）

治療用ペプチドワクチンのための非臨床試験に関する コンシダレーションペーパー(案)

ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究グループ 120316

はじめに - 治療用ペプチドワクチンとは

ここで言う治療用ペプチドワクチンは、ペプチド特異的な細胞性免疫応答を誘導することを薬理作用とし、疾病の治療に用いられる抗原ペプチド製剤を指し、特異的な抗体産生を誘導しうるポリペプチドは対象としない。抗原ペプチドは、樹状細胞等の抗原提示細胞のクラス I ヒト白血球抗原 (HLA) に結合した状態で、CD8 陽性 T 細胞に抗原提示され、ペプチド特異的な T 細胞受容体を有する細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が増殖・活性化される。誘導された CTL は、当該ペプチドをクラス I HLA とともに提示する異常細胞 (例; がん細胞) を攻撃し、薬理効果 (例; 抗がん作用) が発揮される。また、クラス II HLA とともに提示されたペプチドに特異的な T 細胞受容体を有する CD4 陽性ヘルパー T 細胞が誘導され、免疫応答が促進されることもある。治療用ペプチドワクチン製剤は、単一あるいは複数のペプチドの混合物である場合もあり、免疫応答を増強させる目的で免疫助剤 (アジュバント) が添加されることが多い。ペプチドとしては 10-15 アミノ残基程度のものが用いられる。場合によっては複数のペプチドの融合体、または抗原性の高いタンパク質との融合タンパク質として投与される場合もあるが、本書ではこれらは対象としない。また、ペプチドには無条件に ICH-S6 ガイドラインを適用できるわけではなく、通常の感染症予防ワクチンの非臨床ガイドラインの対象外とされる。したがって、その安全性評価に必要な非臨床試験については、その実施に関する考え方が示される必要がある。

A. 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方

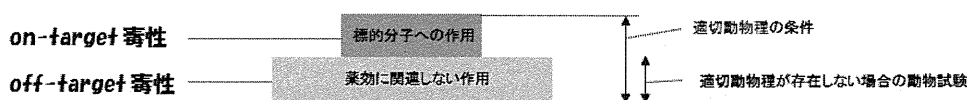
安全性上の懸念

一般に医薬品をヒトに投与した場合の毒性は、全身及び局所毒性の二つに大別できる。全身毒性は更に医薬品本来の薬効に関連した on-target 毒性、及び本来の薬効とは無関係な off-target 毒性に分類される (図 1①②③)。一般にワクチンにおける on-target 毒性とは、ワクチン抗原に対する免疫応答に関連したものと認識される。なお、液性免疫が免疫応答の中心となる感染症予防ワクチンに対し、治療用ペプチドワクチンの免疫応答は細胞性免疫が中心になると理解されている。

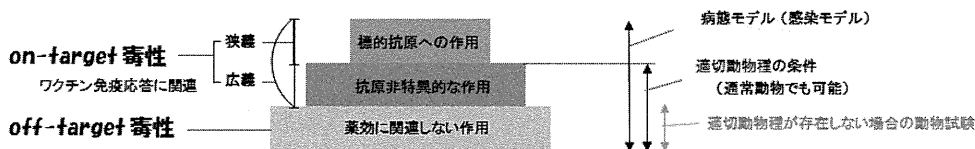
治療用ペプチドワクチンの有効成分として用いられるペプチドは、意図された免疫応答

の標的細胞のみで産生される、又は標的細胞で比較的大量に産生される内在性タンパク質の抗原決定基（T細胞エピトープ）を元にデザインされたものであり、ペプチド・HLA複合体に対するT細胞受容体の結合特異性が高いことが要求される。また、ペプチド（10アミノ酸残基の場合、分子量1,100程度）は、分子量的には一般のバイオ医薬品（分子量数万）よりかなり小さいが、ペプチダーゼの作用により分解を受け不活化されやすい性質を持つため、特殊な修飾や担体による包埋を受けていない限りでは、意図しない組織・細胞への到達性（accessibility）を考慮する必要性は低い。したがって、治療用ペプチドの安全性上の懸念としては、バイオ医薬品等と同様に on-target 毒性が主なものとなる（図1③、色の違いを参照）。

① バイオ医薬品



② 感染症予防用ワクチン



③ ペプチド治療用ワクチン

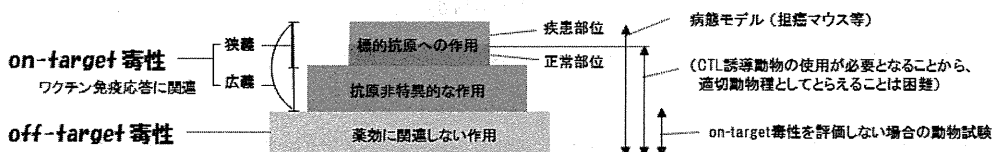


図1. バイオ医薬品、感染症予防ワクチン及び治療用ペプチドワクチンにおける on-target 毒性 vs off-target 毒性のとらえ方、及び非臨床安全性試験のための適切動物種についての考え方¹

図においては、①～③の各医薬品において最も安全性懸念の高い>低いと考えられる順に、懸念の内容を赤>ピンク⇨橙色>黄色の色で表現している（但し、感染症予防ワクチン及び治療用ペプチドワクチンについては、アジュバントではなく、いずれもあくまで有効成分に由来する安全性懸念）。

一般にワクチンの場合、on-target 毒性の範囲解釈としては、ワクチンに対する生体内の免

¹ 「注釈」に、注1. 図1解説を加えた。

疫応答が標的抗原に作用することに起因する毒性としての「狭義の on-target 毒性」以外にも、免疫応答が標的抗原以外の部位に抗原非特異的に作用することに起因する on-target 毒性部分が存在すると考えられ、これらを合わせて「広義の on-target 毒性」としてとらえることが可能である（図 1②③）。ここでウイルス・細菌等の外来抗原が標的抗原となる感染症予防ワクチンに対して、治療用ペプチドワクチンにおいてはがん等に関連した生体内に存在する抗原がその標的抗原となっている。当然ながら、これら生体内に存在する標的抗原は疾患部位以外に、正常部位にも発現する可能性がある。したがって、感染症予防ワクチンと異なり、治療用ペプチドワクチンにおける「狭義の on-target 毒性」としては、目的とした疾患部位に対する過剰な免疫応答に基づく毒性（図 1③の「狭義の on-target 毒性（疾患部位）」）に加え、正常部位に発現する標的抗原に対する免疫応答に基づく毒性（図 1③の「狭義の on-target 毒性（正常部位）」）を考慮する必要がある。

一方、治療用ペプチドワクチンの局所毒性については、特に「同一部位に対し投与が積み重なることに伴う安全性懸念」、即ち局所累積刺激性の要素が大きいと考えられる。

適切動物種選択の考え方

治療用ペプチドワクチンにおいては、バイオ医薬品や感染症予防ワクチンとは異なり、非臨床安全性評価に用いる「適切動物種」を設定すること自体が困難な場合が多い。理由は、ヒトにおける治療用ペプチドワクチンの作用を模倣する動物種の選択条件が非常に厳しいことによる。即ち、ペプチドそのものを動物に投与したとしても、それに対する免疫応答が誘発される保証はない。その最大の原因は HLA 拘束性にある。

現在では、この HLA 拘束性を克服した動物（例えば、ヒト免疫系を移植された免疫不全マウスや HLA 遺伝子導入マウス）において、治療用ペプチドワクチンに対する細胞傷害性 T リンパ球を誘導させることが可能となっている。しかし、これらのモデル動物で免疫応答を誘導したとしても、背景データの集積や必要な被験動物数等の観点からみた科学的な評価の妥当性の問題があり、当該モデル動物を適切動物種として捉えることには無理がある。

また、動物においてヒトと類似の免疫応答をもたらす相同ペプチドを作成することが可能である場合もあるが、医薬品製剤の有効成分とは異なる類縁体を用いたモデル実験系という位置づけであるため、安全性評価のための標準的方法とみなすことは難しい（図 3 灰色の部分）。したがって、現時点においては動物試験により治療用ペプチドワクチンの on-target 毒性を評価することは困難と言わざるを得ない。

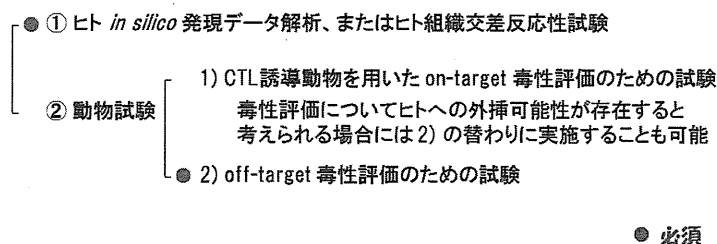


図 2. 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価²

治療用ペプチドワクチンの「on-target 毒性」に対する非臨床安全性評価としては、まず、ヒト正常組織中の標的抗原の分布に関する *in silico* データやヒト組織交差反応性 (Tissue Cross Reactivity; TCR) 試験³ 等 (図 2①) が有用であり、標的抗原が胎児期又は新生児期を含むヒト正常組織に発現するか否かについて情報を得ておく必要がある。

次に動物試験としては、on-target 毒性を検討するための CTL 誘導動物を用いた試験 (図 2②-1) 及び off-target 毒性評価のための試験 (図 2②-2) が考慮される。しかしながら、HLA 導入マウスや相同ペプチド等の利用による CTL 誘導動物を用いた安全性評価を行うに当たっては、後述するように動物とヒトの免疫応答に十分な類似性が認められることがその前提となる。その意味ではワクチンに用いたペプチドの配列と各種実験動物における相当部分の配列の相同性を確認しておくことは重要である。しかしながら、現実にはそのような条件を満たす動物は現在まで報告されておらず、on-target 毒性評価のための動物試験の実施は困難と言わざるを得ない。したがって、動物試験としては off-target 毒性を検討するものをまず選択すべきと判断される。

以上のように、治療用ペプチドワクチンに関しては、一般の医薬品とは異なり、動物を用いた安全性評価に限界があることから、臨床使用においては十分なリスク管理措置を執ることが必要となる。

B. 治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について

一般毒性試験における動物種/モデル選択⁴

治療用ペプチドワクチンの一般毒性試験における動物種・モデル選択の実際については図 3 の決定樹を参照のこと。前述の通り、治療用ペプチドワクチンにおいては適切動物種

² 「注釈」の「注 2. 治療用ペプチドワクチンにおけるその他の非臨床安全性評価」を参照。

³ 「注釈」の「注 3. *In silico* データの利用及びヒト組織交差性反応試験の実施」を参照。

⁴ 「注釈」の「注 4. バイオ医薬品及び感染症予防ワクチンの一般毒性試験における動物種/モデル選択」を参照。

選択の概念を導入することが難しいことから、動物を用いた試験は、on-target 毒性以外の毒性に着目した試験、即ち「いずれかの動物種 1 種を用いた off-target 毒性評価のための試験」としてなされるべきであろう。ペプチドの薬理作用の on-target 毒性を評価することは困難であるが、治療用ペプチドワクチンを最初にヒトに投与する前に、その最低限の安全性を担保しなければならないという立場からは、当該試験を実施する必要がある。但し、非臨床における安全性評価が不十分である場合には、新たに臨床におけるリスク管理措置を図る必要が生じるという点が極めて重要である。特に、ヒト *in silico* 解析又はヒト TCR 試験等 (図 2①) から、治療用ペプチドワクチンの標的抗原が正常部位にも発現することが示された場合には、通常より慎重に観察することが求められる。

なお、off-target 毒性評価のための試験に、標的抗原の遺伝子・タンパク質に対してより高い相同性を示す動物種を選択することは動物種選択の一つの根拠となるが、この動物種を使用しても on-target 毒性を評価できるわけではないので、off-target 毒性の評価をするにあたり、必ずしも標的抗原の遺伝子/タンパク質に対する相同性を考慮する必要はない。

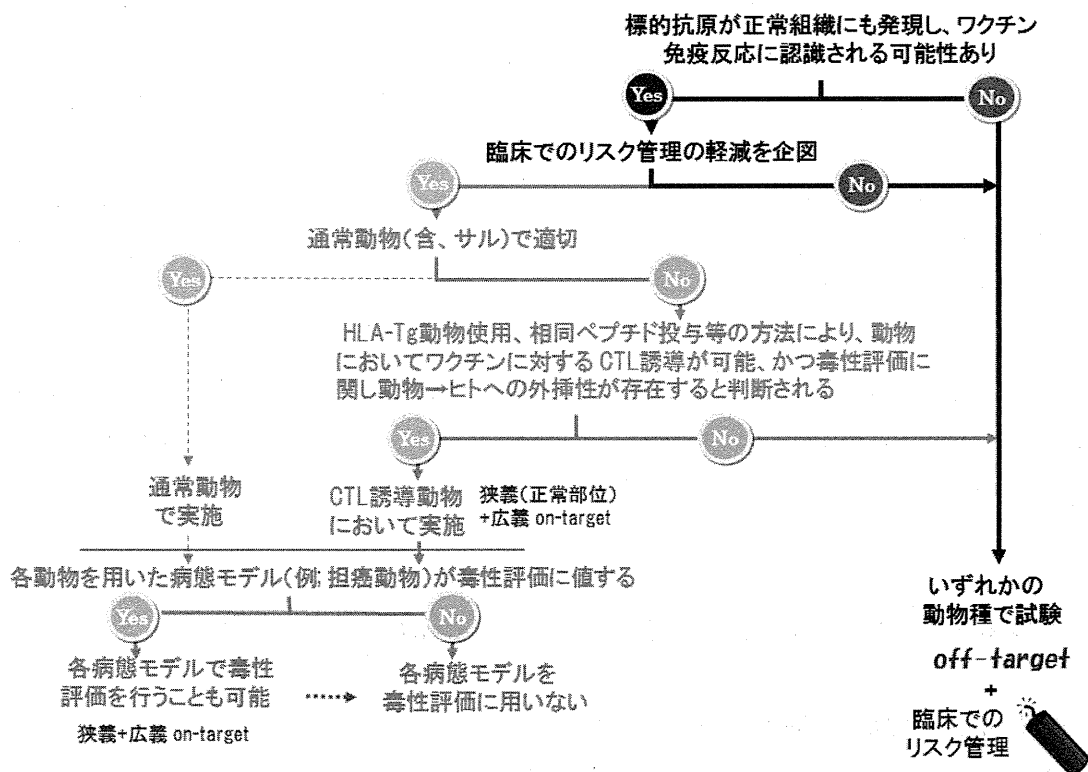


図 3. 治療用ペプチドワクチンの一般毒性試験における動物種・モデル選択^{5, 6}

5 「注釈」の「注 5. CTL 誘導動物を用いた一般毒性試験の実施要否の判断」を参照。

6 「注釈」の「注 6. 治療用ペプチドワクチンにおいて「抗原非特異的な on-target 毒性」の評価を目的とした安全性評価を行う意義」を参照。

図の灰字部分は稀であるという意味。

生殖発生毒性試験における動物種/モデル選択

通常、治療用ペプチドワクチンにおいて生殖発生毒性試験の必要性は、「いずれかの動物種を用いた off-target 毒性の評価のための試験」としてそれを実施する可能性も含めて低い(図4)。

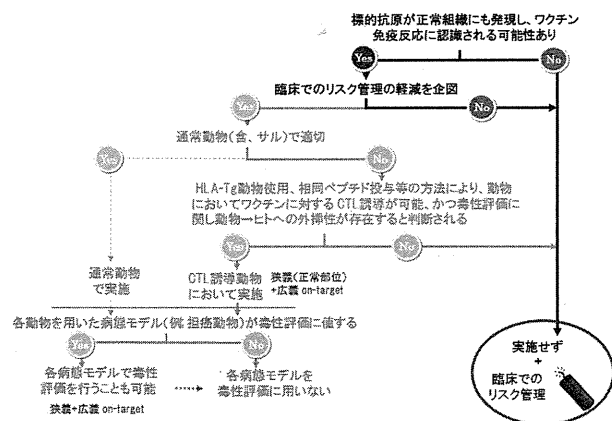


図4. 治療用ペプチドワクチンの生殖発生毒性試験における動物種・モデル選択

局所毒性(局所刺激性)の評価について

治療用ペプチドワクチンにおける局所刺激性を考える場合、一般の医薬品のそれと比較して留意すべき点として、以下3つの特徴が存在する。

①治療用ペプチドワクチンでは皮下、皮内又は筋肉内投与が選択されることが多い。これは投与経路として主に静脈内投与が選択されることの多いバイオ医薬品の場合と大きく異なる。一般に局所刺激性についての懸念が投与手技に依存する静脈内投与に対し、皮下、皮内及び筋肉内投与においては、それぞれ特有かつ相当程度の局所刺激性の生じる懸念がある。

また、②バイオ医薬品と異なり、治療用ペプチドワクチン製剤にはほとんどの場合にアジュバントが含まれ、局所刺激性を有することが多い。①、②の点については、いずれも感染症予防ワクチンと共通している。

次に、③通常、治療用ペプチドワクチンの投与回数は感染症予防ワクチンよりはるかに多い。感染症予防ワクチンの場合、投与回数は単回又は数回（通常、数週間、数ヶ月ないし年単位の間隔をあけて）であるのに対し、治療用ペプチドワクチンの場合には、感染症予防ワクチンよりかなり多い頻度で投与するのが普通であり、この点ではバイオ医薬品の方に近いと考えられる。

従って、上記①～③の帰結として、治療用ペプチドワクチンにおいては「局所累積刺激性」に留意する必要があると考えられる。局所累積刺激性とは、頻回の投与が同一部位⁷に対して行われた場合、前回又はそれ以前の局所刺激性の残存影響に対し、新たな投与による局所刺激性の影響が積み重なることである。即ち、同一部位への投与が行われた場合は、単回投与時と比べ、所見の重篤度及び回復に要する時間ともに増大することが考えられる。このことから、臨床において複数回の投与が同一部位に投与される可能性が否定できない限りは、局所累積刺激性とその回復性について非臨床で十分評価した上で、ヒトへの投与方法を設定し（同一部位への投与を避ける等の注意喚起を含む）、その情報を提供し、インフォームド・コンセントに役立てることが必要と考えられる。⁸

通常バイオ医薬品において「off-target 毒性評価のためのいずれかの動物種を用いた試験」の選択に至った場合（「注釈」の「注4」の左図）には、その投与スケジュールは2週間程度の短期間、また投与回数についても単回ないし数回程度を意味するものと認識される

（ICH-S6(R1)ガイドライン）。しかしながら、これはあくまでその主な投与経路が静脈内投与であり、かつ製剤中にアジュバント等、強い局所刺激性を惹起する成分が含まれていないバイオ医薬品を前提とした内容である。前記①～③の特徴により局所累積刺激性の懸念が大きいことを考えれば、治療用ペプチドワクチンについて「off-target 毒性評価のためのいずれかの動物種を用いた試験」を実施する場合、それを通常のバイオ医薬品と同様の短期間及び投与回数で評価することは十分とは言えないことが多い（図5）。したがって、治療用ペプチドワクチンにおいては、局所刺激性の評価を、むしろ積極的に反復投与毒性試験の一部として実施することが推奨される。但し、*in vitro* 代替技術を用いた局所刺激性評価法の研究も進んでおり、将来、当該技術が実現可能になった場合等には、この考えを積極的に取り入れることも必要である。

7 「注釈」の「注7. 非臨床性安全試験での投与部位に関する「同一部位」の言葉の定義」を参照。

8 「注釈」の「注8. 非臨床における局所累積刺激性の評価 - 臨床試験実施前と承認申請時点での要求度の違い」を参照。

C. 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性試験デザインその他

1. 薬物動態について

治療用ペプチドワクチンの血中曝露量測定（薬物動態試験）の実施可能性とその意義

治療用ペプチドワクチンにおいて、投与されたペプチド未変化体の曝露量を測定することは、非臨床及び臨床ともにおいて、困難で意義が薄い場合が多い。まず「困難さ」は、一般にペプチドの場合、血中に吸収された後、ただちにペプチダーゼにより分解されてしまうという大きな分子特性上の制約によるものである。特に、アイソトープラベル等の方法で標識されたペプチドをトレースしたとしても、血中半減期が非常に短いのであれば、血中曝露量を測定することの意義は薄い。また、アイソトープ標識されたペプチドを用いて、薬物動態試験を行う場合には、分解後に標識物が生体成分として再び取り込まれ、未変化体と代謝物が体内構成成分と混同されてしまう。

次に「測定の意義」ということに関しては、i) ペプチド自身又はその代謝物ないし分解産物は、一部の例外を除いては、毒性を示さないことは十分理解されている（但し、「注釈」の「注2」を参照）。これについては、ICH-S6 (R1) ガイドラインの「4.2.3. 代謝」に記載されている「小さなペプチド及び各アミノ酸に分解される」に該当するという解釈の通りである。また、ii) 治療用ペプチドワクチンの薬理作用からみたペプチドの生物学的活性の特徴がある。治療用ペプチドワクチンの場合、薬効を発揮する主体は宿主体内で細胞性免疫を中心とした免疫応答を担う細胞群であるため、投与するペプチドそのものの曝露量の測定の意義が大きい場合は少ないと考えられる。⁹

参考までに言えば、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（平成22年5月27日薬食審査発0527第1号）の「3.5.8 トキシコキネティクス」の項には、「通常、（感染症予防用）ワクチンでは全身曝露量の評価を必要としない」との記載がある。感染症予防ワクチンは、通常、皮下又は皮内に投与され、全身性の薬物動態の情報が必要とされないことが多い。感染症予防ワクチンは多くの場合、高分子タンパク質により構成されているが、その代謝物は単に投与物より小さいタンパク質又はペプチドであり、一般には毒性をもたらさないものと考えられる。また、ワクチンに対する免疫応答の中心が細胞性免疫、液性免疫又はその両者であるとの違いはあるものの、投与物そのものが薬効の主体ではないという点では感染症予防ワクチンは、治療用ペプチドワクチンとは共通している。したがって、血中曝露量測定が不要とする結論に至る論理そのものは、治療用ペプチドワクチンと感染症予防ワクチンとの間で類似している点が多い。

⁹ 「注釈」の「注9. 有効性の観点からのペプチドの薬物動態評価」を参照。

2. 毒性試験の最高用量について

まず、「B. 治療用ペプチドワクチンにおける動物種/モデル選択について」の項でも述べた通り、治療用ペプチドワクチンについて実施される動物を用いた毒性試験は、一般毒性試験の一環として行われる「いずれかの動物種を用いた off-target 毒性評価のための試験」(図 3) が標準的な方法になるものと考えられる。当該試験においては、治療用ペプチドワクチンの薬理作用に基づいた投与量 (例: バイオ医薬品における薬理学的最高用量 maximum pharmacological dose ; MPD) の考え方を採用することはそもそも不可能である。また、前項「1. 薬物動態について」でも述べた通り、治療用ペプチドワクチンにおいては血中曝露量を基準とした用量設定は現実的でない。したがって、当該試験においては、臨床での予定 1 回投与量と同じ用量 (mg 又は mL/body) を目安にした量を最高用量とすることで構わないと考えられる。

次に、仮に on-target 毒性評価のための CTL 誘導動物を用いた試験を実施する選択 (図 3 灰色字、及び注 5) に至った場合であっても、特にげっ歯類とヒトとの体重差を考慮すれば、通常は臨床での予定 1 回投与量と同じ用量 (mg 又は mL/body) は MPD を十分上回るものと期待される。したがって、当該試験において、あえて MPD を求めず、一律に前者の方法によって最高用量を規定することは可能であろう。

結論として、治療用ペプチドワクチンの毒性試験における最高用量の決定方法については、バイオ医薬品 (ICH-S6 (R1) ガイドライン) よりも、むしろ感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインを参照すべきものと判断される。

3. 治療用ペプチドワクチンの反復投与毒性試験の試験デザインについて

反復投与毒性試験における投与スケジュール

一般に治療用ペプチドワクチンの臨床における投与スケジュールは、感染症予防ワクチンのそれとは大きく異なっている。通常、感染症予防ワクチンの場合、投与回数は単回又は数回 (数週間、数ヶ月ないし年単位の間隔をあけて) であるのに対し、治療用ペプチドワクチンの場合には、前述したように投与回数は感染症予防ワクチンよりずっと多いのが普通である。第 I 相臨床試験を例にとれば、ある治療用ペプチドワクチンの投与期間/回数は最短で 1 ヶ月間/4 回投与、最長で 10 ヶ月間/約 30 回投与との報告がある。¹⁰ これに関し、反復投与毒性試験における投与スケジュールはバイオ医薬品の場合、一般の医薬品と同様に投与期間 (「臨床でのスケジュールに応じてげっ歯類及び非げっ歯類とも最長 6 ヶ

¹⁰ 「がんペプチドワクチン療法」中村祐輔編、中山書店、p.67

月間) 及び投与間隔により規定されている。一方、感染症予防ワクチンの場合は臨床での初回免疫時の投与回数を基に規定されている (いわゆる「N+1 ルール」=感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン) という特徴がある (したがって、「注釈」の「注 10」においては「感染症予防ワクチンの反復投与毒性試験における投与期間」を項目立てして示していない)。

治療用ペプチドワクチンで「N+1 ルール」を採用しても (例えば 30 回+1 回=31 回)、投与回数が少ない感染症予防ワクチンとは異なり、科学的意義はない。したがって、治療用ペプチドワクチンの反復投与毒性試験においては投与回数ではなく、一般の医薬品と同様、投与期間及び投与間隔を基に投与スケジュールを設定していくべきものと判断される。¹¹

(製造販売承認申請に必要な) 反復投与毒性試験における投与期間

治療用ペプチドワクチンの反復投与毒性試験における投与期間、正確には製造販売承認申請時点において必要な投与期間の決定方法については図 5 決定樹を参照のこと。なお、前述のように特に治療用ペプチドワクチンにおいては十分な投与回数により局所累積刺激性について評価する必要がある。結果として、治療用ペプチドワクチンにおいて反復投与毒性試験と称した場合、バイオ医薬品の場合とは異なり、「off-target 評価を目的としたいずれかの動物種による試験」も含むことになる。

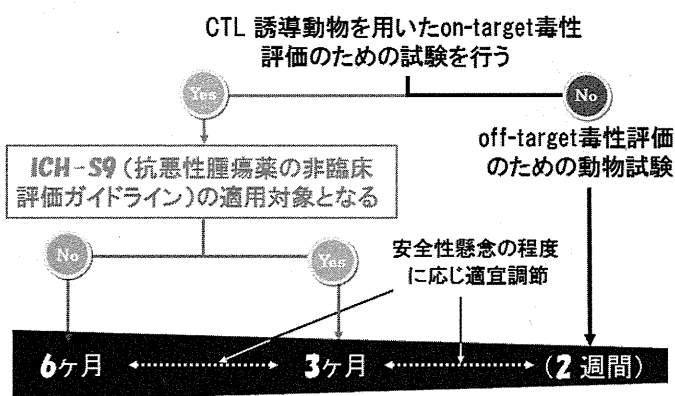


図 5. 治療用ペプチドワクチンの反復投与毒性試験における投与期間¹²

なお、以上は全て、あくまで製造販売承認申請に際して必要な反復投与毒性試験の投与期間である。ヒト初回投与時を含めた治験各相の開始に当たり必要な反復投与毒性試験の投与期間については、ICH-M3(R2)ガイドラインに準拠する形で、予定される治験の期間に

¹¹ 「注釈」の「注 10. 化成品及びバイオ医薬品の反復投与毒性試験における投与期間」を参照。

¹² 「注釈」の「注 11. 図 5 解説」を参照。

応じ適宜短縮することは可能と考えられる。

D. アジュバントについて

以下ペプチド治療用ワクチンに限らず、ワクチン全般に用いられるものとして、アジュバントについて論じていきたい。

「新規アジュバント」の定義について

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」の「5 特別な留意事項-5.1 アジュバント」の項には、「新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である」との記述がある。しかしながら、感染症予防ワクチンのために用いられるか否かに関わらず、何をもって「新規アジュバント」と定義づけるかについては、国内外を含め、いまだどこにも明確な規定は存在しない。本項では「新規アジュバント」の定義を「新規添加物」と比較して述べてみたい。

わが国において、「新規添加物」に対してはそれ単独に対する毒性評価が必要である（薬食審査発 0331009 号 平成 17 年 3 月 31 日）。その意味では、添加物及びアジュバントとも、一旦「新規」とみなされたものに対する取り扱いは共通である。ところが、何をもって「新規」とみなすのか、即ち「新規性の定義」に関しては、添加物及びアジュバントとの間で相違があると言わざるを得ない。まず、「新規添加物」の定義は、「①使用前例のない添加物、又は②使用前例があっても投与経路が異なるもしくは③前例を上回る量を含む添加物」というものである（薬食発 0331015 平成 17 年 3 月 31 日）。結論から言えば、これに対し「新規アジュバント」の定義は「①使用前例のないアジュバント、又は②使用前例があっても投与経路が異なるアジュバント」であり、新規添加物の場合の定義とは異なり、「③使用前例があっても前例を上回る量の成分を含むアジュバント」までを含める必要はないと考えられる。

その理由とは、添加物と異なりアジュバントの場合には、特にワクチン以外の一般医薬品において汎用される可能性はほとんどなく、例え前例の使用量を上回ることがあったとしても、同一のアジュバントを使用して実施した前例での毒性試験で体重を基にして求めた安全域を上回る量でない限り、新たな量での単独の毒性評価を行う必要性がないことにある

但し、欧米と異なり、わが国の法的規制においては、いまだアジュバントに対する独自