

70: 180-187 (2010)

- 59) Melichar, B. et al.: Intestinal permeability and vitamin A absorption in patients with chemotherapy-induced diarrhea. *Am. J. Clin. Oncol.* 31: 580-584 (2008)
- 60) <http://www.cenogenics.net/stool-occult-blood.html>
- 61) Stringer, A.M.: Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat. *Exp. Biol. Med.*, 232: 96-106 (2007)
- 62) Zhang, Z. et al.: Asymmetric dimethylarginine: A novel biomarker of gastric mucosal injury? *World J. Gastroenterol.*, 17: 2178-2180 (2011)
- 63) Zhang, Z. et al.: Detrimental effects of nicotine on the acute gastric mucosal injury induced by ethanol: role of asymmetric dimethylarginine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 86: 835-840 (2008)

課題3. 腎毒性マーカー

調査担当者：大野泰雄

腎毒性マーカーについては、血中の尿素窒素 (BUN) やCreatinine、尿中KIM-1、Albumin、Total Protein、 β_2 -Microglobulin、Cystatin C、Clusterin、Trefolin factor-3、Renal Papillary Antigen-1 (RPA-1) などについて報告した。今年度は、臨床検査の保険適用が認められ (平成23年8月)、新たに我が国で使用されるようになったヒト尿中L型脂肪酸結合蛋白 (human liver type fatty acid binding protein : hL-FABP) についての情報が今までの調査で欠けていたことからそれについて調査を行った。

B. 研究方法

L-FABPの開発を行った聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科の菅谷 健教授から説明を受けた。また、関連する文献調査を行った。

C. 結果

遊離脂肪酸は様々なストレス状態で近位尿細管に蓄積し、細胞障害を起こす。hL-FABPは肝臓タイプの脂肪酸結合蛋白であり、ヒトの近位尿細管に発現

している。正常状態では遊離脂肪酸と結合してミトコンドリアに運ぶ輸送担体として働くが、酸化ストレスがかかった状態では、過酸化脂質と結合し細胞外に遊離され、尿中に現れる。菅谷らは非糖尿病性腎障害患者において、その量が尿中蛋白や α_1 -microglobulin及び血清 creatinine値と相関すること、また、病勢の進展に対応していることを示した¹⁾。また、hL-FABP遺伝子を導入したマウスを用いて腎障害時のhL-FABPの尿中への遊離を調べたところ、脂肪酸飽和BSAによる腎障害時に尿中hL-FABPが増加した²⁾。また、シスプラチンによる腎毒性評価においてhL-FABPはNAGやBUNや尿中NAGよりも感度が良かった³⁾。COX阻害剤であるmeloxicamによる腎障害の検出においても同様の結果であった⁴⁾。また、臨床での有用性についても多くの論文が現れている。例えば、慢性腎障害患者の病態の進行予測にhL-FABPが有効であることが示された⁵⁾。また、心臓手術後の腎障害を尿中hL-FABPとNAGを測定することにより高感度かつ高選択的に検出できると報告された⁶⁾。

E. 結論

hL-FABPの測定はヒトにおける腎毒性の検出やその進展予測において有効であるとの論文が集積していた。

引用文献

- 1) Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M., Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med.* 2004 Jan;143(1):23-30.
- 2) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanouchi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K., Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol.* 2004 Oct;165(4):1243-55.
- 3) Negishi K, Noiri E, Maeda R, Portilla D, Sugaya T,

- Fujita T. Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrate reduction of cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(12):1374-84.
- 4) Tanaka T, Noiri E, Yamamoto T, Sugaya T, Negishi K, Maeda R, Nakamura K, Portilla D, Goto M, Fujita T. Urinary human L-FABP is a potential biomarker to predict COX-inhibitor-induced renal injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2008; 108(1):e19-26.
- 5) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Kimura K., Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *J Lab Clin Med.* 2005 Mar;145(3):125-33.
- 6) Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Yahagi N, Iwagami M, Ohtake T, Kobayashi S, Sugaya T, Noiri E., Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012 Feb; 93(2):577-83.

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24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）
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）

研究要旨

本年度においてはまず、平成22年度において指摘され、中間文書を作成していたわが国の薬局方における添加物としてのアジュバントの位置づけに伴う問題についてさらなる議論を深め、論文投稿を行った（題名「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」）。次に、昨年度来WHOにおいて開始されていた「アジュバント添加ワクチンのための非臨床評価ガイドライン」策定作業について、WHOより参加要請があった。当該要請を受け、研究グループとしての見解をまとめた上で、研究分担者が「ガイドライン策定のための非公式専門家会議」（11月、WHO本部）に参加した。最後にILSI/HESI組織において昨年度より参加していた「ワクチンアジュバントと自己免疫」プロジェクトの一環として、10月に開催されたワークショップに研究分担者が参加した。当該ワークショップにおいて得られた結論は、上記WHOガイドライン案の内容に反映された。

キーワード：アジュバント、アジュバント添加ワクチン、WHO、ILSI/HESI

A. 研究目的

ワクチンという名のつく医薬品は現在、極めて広範囲にわたっており、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。

現状では、これらいずれに関しても非臨床試験の

ガイドラインについての国際的調和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、ないしはそのために必要な規制状況についての整備がなされることを目指した調査研究を行うことを活動目的としている。このうち本年度においては主に、③「アジュバント」及び①「感染症予防用ワクチン」の側面から活動を推し進

めた。

B. 研究方法

1) 「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」

以下、i) を基に ii) を参考として、新たな文案を作成した。

i) 平成22年度作成の「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」文書。

ii) 第5回応用トキシコロジー・リカレント講座(2012年3月23日、於東京農工大学、東京農工大学主催、日本毒性学会協賛、製薬協後援)におけるセッション「医薬品の承認申請と安全性評価(事例研究を含む)-治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価」(当研究グループ・オブザーバーの小野寺及び渡部による講演を含む)において、セッション主催者より参加者宛に発されていたアンケート結果に対する独自の集計・分析結果。アンケート質問内容は「現在わが国ではアジュバントは添加物の一種として扱われています。それについてどのように考えますか」。

その後、第1回班会議(7月11日)での討議(別紙)、さらに電子メール上での検討を経て、2013年1月25日に論文投稿を行った(題名「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」)。

2) 「WHOアジュバント添加ワクチンのための非臨床評価ガイドライン案」

近年、新規性の高いアジュバントを含むワクチンが数多く開発されつつあることに対応して、既に2011年9月よりガイドライン策定作業が進められていた(平成23年度分担研究報告書資料参照)。その後、2012年6月に研究分担者の所属する医薬品医療機器総合機構に対し、WHOから当該ガイドライン策定作業の一環としての非公式専門家会議(11月、WHO本部、下記)への参加要請があった。厚生労働省医薬

食品局とも相談の上、研究分担者が参加要請に応じた。当該決定を受け、研究グループでは9月11日にWHOより回覧された1st draftに対するコメント内容を検討し、10月7日に研究分担者からコメントをWHOに提出した。さらに、研究グループでは11月13日に回覧された2nd draftに対するコメント内容を検討し、第2回班会議(11月11日)での討議(別紙)を経た上で、11月23日に研究分担者からコメントをWHOに提出した。

11月27及び28日にスイス・ジュネーブ、WHO本部において、「WHOアジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン策定のための非公式専門家会議」が開催され、研究分担者がtemporary advisorという立場でこれに参加した。会議は約20ヶ国、40名の産官学メンバーの参加により行われた。

その後、研究グループでは、2013年2月5日にWHOより回覧された3rd draftに対するコメント内容を検討し、2月25日に研究分担者からコメントをWHOに提出した。

3) ILSI/HESI「ワクチンアジュバントと自己免疫」プロジェクト

既に2011年7月より、国際非営利研究組織・ILSI/HESI(国際生命科学研究機構/環境保健科学研究所)における産官学の共同研究プロジェクトの一つとして、「ワクチンアジュバントと自己免疫」が開始しており、研究分担者はプロジェクト発足当初より運営委員として活動に携わってきた(研究期間は2014年3月までの予定)。研究プロジェクトの趣旨は、「現在、ワクチンアジュバントの安全性懸念の一つとして挙げられている自己免疫疾患発症の可能性について調査研究を行い、ひいてはそれを未然防止するためのバイオマーカーの探索を行う」というものである。

研究プロジェクトは、以下2期間に分けて行われた。i) 文献検索及びその検討、及びii) 2012年10月18及び19日のワークショップ開催。i) の活動の

一環として研究プロジェクト当初より、月1回、合計10回程度の電話会議が行われた。また、i)の活動は「oil-in-water emulsions」、「TLR-agonists/antagonists」及び「animal models and biomarkers for autoimmunity」の3つのサブグループに分かれて行われ、研究分担者はこのうち「animal models and biomarkers for autoimmunity」に所属した。ii)のワークショップは3サブグループの合同により行われた(プログラムについては下記サイト参照)。

http://www.hesiglobal.org/files/public/Committees/Vaccines%20and%20Adjuvants/Program_HESI_Workshop_October%202012_.pdf

C・D 研究結果及び考察

1) 現在、論文投稿中。

2) 今般策定を行っている「WHOアジュバント添加ワクチンのための非臨床評価ガイドライン」は、2005年発出の「ワクチンの非臨床評価ガイドライン」(WHO Technical Report Series, No.927、以下「原版」と称する)の「続版」という位置づけにあり、原版と合わせて読まれるべきであることがガイドライン案冒頭において宣言されている。11月のWHO会議を経た現在、続版の3rd draftにおいて原版と比べて新たに付け加わった部分、ないし原版とは異なる規定がなされつつある部分(*ガイドライン発出後には当該規定が原版に優先されるものと予想される)は主に下記の通りである。

i) ガイドラインの範囲。

原版では「主に感染症に対する予防用のワクチンに、また場合によってはその治療用のワクチンに適用される」ことが規定されている。以上については続版でも変更はないものの、続版においては新たに「ガイドラインの『原則』は癌・アレルギー等、非感染症のための治療用ワクチンに対しても適用できるかも知れない」の記載が加わった。

しかしながら、研究グループにおいては本件に関し異論を有している。すなわち、癌等に対する治療用ワクチンの作用機序にはHLA拘束性を有する等の点で感染症予防ワクチンとは大きな違いがあり、本ガイドライン案の『原則』ですらも適用できないのは明らかと考えられる。この点、現在、4th draft(次頁)以降の反論を試みている。

ii) 局所累積刺激性評価

局所累積刺激性とは、臨床における医薬品の投与が同一部位に重なった時の局所刺激性のことを意味し、薬害等の経緯を踏まえ、国内のワクチン規制においては動物試験でこれを評価することを求めてきた。今回、研究グループの主張が受け入れられた結果、「反復投与毒性試験においては同一もしくは十分に近い部位に対する複数回投与を行い、局所累積刺激性(cumulative local toxicity)を評価することが望ましい」の記載が加わった。

iii) 生殖発生毒性試験(いわゆる単一試験計画法)における投与時期

原版ではワクチンの投与時期は「出生前から妊娠期間を経て、離乳期まで」としていたが、ワクチンにおいては免疫原性を介した生殖発生毒性の懸念は少ない等の考察に基づき、3rd draft投与期間は「着床期から離乳期まで良い」に変更された。しかしながら、研究グループでは本件に関してやや慎重にとらえており、現在、少なくとも「発生初期からの投与を行うべきではないか」等の反論を試みている。

iv) アジュバント単独の毒性試験に必要な動物種の数

原版において、本件に関する規定は特に存在しない。一方、3rd draftでは「ワクチンの毒性試験は通常1種、しかしながら、新規アジュバントを用いている場合等にはもう1種以上の毒性試験が必要かも知れない。なお、アジュバント

単独の目的のために必ずしも独立した毒性試験を実施する必要はなく、ワクチンの毒性試験の中にアジュバント単独群を設けるという対応で構わない」の規定が加わった。

研究グループとしては、11月のWHO会議に際し、アジュバント単独の毒性試験に必要な動物種についてEUのアジュバントガイドライン（EMEA/CHMP/VEG/134716/2004）と同様の基準により、「通常2種」を要求していた。しかしながら、他極からの参加者のほぼ全てが「通常1種」を主張していた状況等に照らせば、3rd draftにて提示された折衷案に特に異存はない。

ガイドライン発出までの今後のスケジュールとしては、3月中旬にWHOよりガイドライン案の4th draftが回覧され、次にweb上での2度のブリックコメントを経て、10月にガイドライン発出に至る見込みである。

- 3) 「ワクチンアジュバントと自己免疫」ワークショップ開催（10月）により、得られた結論は以下2つであった。
- i) 現時点において、ワクチンアジュバントにより引き起こされることが確実な自己免疫疾患は存在しない。
 - ii) 当該事項に関し、非臨床での有用なモデルや確実なバイオマーカーも存在しない。

現在10月ワークショップのmeeting reportを作成中である。当該プロジェクトは、実際には2)のWHOガイドラインの策定活動と密接に関連して行われた。上記の結論を経て、「WHOアジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン案」の2nd draftまでに存在していた「自己免疫」の項は、大幅に削減・縮小された。

E. 結 論

現在、薬局方上での解釈により、わが国の薬事上の取り扱いにおいてワクチンアジュバントは添加物

として位置づけられているものの、添加物の範疇を超えるアジュバントが出現しつつあることから、毒性評価を含むアジュバントの規制に関し、様々の矛盾を生じている。研究グループでは当該問題を重視し、問題の分析と解決策の提示を試みた文書「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」を作成し、本年度において論文投稿を行った。

近年、新規性の高いアジュバントが数多く開発されつつあることに伴い、WHOでは既に2011年より「アジュバント添加ワクチンのための非臨床試験ガイドライン」の策定作業が進められている。本年度においては、研究分担者が11月にWHO会議で開催された当該ガイドライン策定のための非公式専門家会議に参加した。当該参加に当たって、研究グループとしては意見構築を行い、またその後のガイドライン案策定作業にあたって、意見を提出中である。また、2011年より研究分担者が参加していたILSI/HESIの「ワクチンアジュバントと自己免疫」プロジェクトの研究結果が、上記WHOガイドライン案に反映された。

なお、癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンについては、現在、平成23年度に作成した「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」の投稿準備を進めている。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

Mineo Matsumoto, ‘Consideration on nonclinical studies required for therapeutic peptide vaccines’, 2nd International Conference on Vaccines and Vaccination

(‘Vaccines-2012’)

(2012年8月22日、OMICグループ主催、米国シカゴ市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

<http://www.omicsonline.org/vaccines2012/scientific-programme.php?day=3&sid=152&date=2012-08-22>

平成 24 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：7月11日（水）15:00～17:00

場所：医薬品医療機器総合機構13階（西） 会議室14

〒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 生物系審査部

協力研究者:

真木一茂 （独）医薬品医療機器総合機構 生物系審査部

小松真一 グラクソ・スミスクライン株式会社 前臨床開発部

土本まゆみ サノフィ・アベンティス株式会社 研究開発部門

松井元 一般財団法人 化学及血清療法研究所 病理部

オブザーバー:

小野寺博志 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

笛木修 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

伊藤かな子 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

澤田純一 （独）医薬品医療機器総合機構 生物系審査部

渡部一人 中外製薬株式会社 富士御殿場研究所安全性研究部

中村和市 塩野義製薬株式会社 開発薬事部

議題:

1. 状況報告
2. 「わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察」議論
3. 今後の予定

平成24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2回班会議 議事録

日時：11月19日（月）13:30～15:30

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 ワクチン等審査部

協力研究者:

真木一茂 （独）医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

小松真一 グラクソ・スミスクライン株式会社 前臨床開発部

土本まゆみ サノフィ株式会社 研究開発部門

松井元 一般財団法人 化学及血清療法研究所 病理部

オブザーバー:

小野寺博志 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

笛木修 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

伊藤かな子 （独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査部

澤田純一 （独）医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

渡部一人 中外製薬株式会社 富士御殿場研究所安全性研究部

議題:

1. 状況報告
2. 11/27・28「WHO アジュバントワクチン非臨床試験ガイドライン」策定を旨した
専門家会議のための2nd draft についての議論
3. 今後の予定

表題)

わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについての考察

著者名)

松本 峰男 (Mineo MATSUMOTO)

所属機関名)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 毒性領域

〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル

TEL: 03-3506-9449 (内 4335), FAX: 03-3506-9495

e-mail: matsumoto-mineo@pmda.go.jp

English title)

Consideration of the regulatory issues for vaccine adjuvants in Japan

English abstract)

In Japan, the position of the vaccine adjuvants in the pharmaceutical regulation has not been established, although both the EU and the US have adopted specific positions with regard to the regulation of vaccine adjuvants. In Japan, adjuvants are currently classified into excipients according to the Japanese pharmacopoeia. However, the novel adjuvants that exceed category of excipients (which must be harmless and should not show any pharmacological effects) have induced regulatory problems. These include 1) the necessity of a statement in every review report that the adjuvant should not be used in other drug products like a general excipient, but used only for vaccine products, 2) limitation of the safety information assigned for adjuvants in the common technical document (CTD), 3) no requirement of GMP compliance, 4) concerns about requiring excessive, or conversely, insufficient toxicological evaluation for adjuvants, and 5) concerns about the delay of the timing of toxicity studies needed for adjuvants (e.g., genotoxicity studies) as compared with the stages of clinical trials of vaccines.

It should be noted that no vaccine adjuvant has yet been authorized in its own right; adjuvants have been approved as components of vaccine products in all three regions. Therefore, it does not seem realistic to regard adjuvants as one of the active components of a vaccine. Instead, we hereby

propose that the appropriate position for adjuvants as different from excipients be newly established in Japan, which is consistent with the regulation of both the EU and the US. (245 words)

日本語抄録)

わが国のワクチン規制においては、解決すべき問題が存在する。それは、薬事上の取り扱いにおいてアジュバントの位置付けが確立していないという問題である。これは既にアジュバントがワクチン有効成分に並んだそれ独自の位置づけを有する欧米とは対照的な状況にある。わが国においてアジュバントに与えられているのは添加物という位置づけであるが、これはもっぱら旧来の日本薬局方の記載に依ったものである。しかしながら近年、添加物の範疇（薬理作用を示さず、無害）を超えたアジュバントが登場してきたことで、ワクチン規制において以下に述べるような問題が提起されている。すなわちアジュバントについて、1) 分類上は添加物ではありながらも、一般的な使用前例としては扱わない旨の但し書きを毎度審査報告書に記載する必要が生じる、2) CTD で割り当てられる記載範囲が限られる、3) GMP 準拠を求める法的根拠がない、4) 要求される毒性評価項目が過剰、あるいは逆に不十分となる恐れがある、及び 5) 毒性試験（例；遺伝毒性試験）を行うタイミングが遅れる恐れがあるという問題である。

アジュバントはそれ単独で承認されるべき性質のものではなく、各国ともワクチン製剤の承認の一環として扱っている。ワクチン製剤の有効成分として、アジュバントを取り扱うということは適切でないため、本グループとしては今後の薬事上の取り扱いにおいて欧米同様に、添加物でない、アジュバント独自の位置づけが確立されるべきと考える。

key words)

vaccine, adjuvant, regulatory affairs, excipient, toxicological evaluation

ワクチン、アジュバント、薬事上の取り扱い、添加物、毒性評価

I. 背景

アジュバント（免疫補助剤）は、ワクチンの有効成分である抗原の投与部位における保持及び免疫原性の増強を目的にワクチン製剤中に加えられる成分の総称であり、その多くは免疫賦活作用を有する。本邦では、不活化ワクチンに添加されてきたアジュバントはアルミニウム化合物に限定されていた（従って本稿においては、従来用いられていたアジュバントをアルミニウムアジュバントと呼称することにする）。しかし、近年、免疫効果の増強を目的として多彩なアジュバントが開発され、平成 19 年以降に承認された 13 品目（うち、2 品目は特例承認）の中には、アルミニウムアジュバント以外の新たなアジュバントが

用いられているものもある。

現在、わが国において、アジュバントに対してはその免疫賦活作用という特性を踏まえた薬事上の位置づけが与えられておらず、アジュバントは便宜的に医薬品添加物（以下、添加物）に位置づけられている。具体的にはまず、アジュバントはワクチンの免疫原性を増強する役割を担うものの、それ単独でワクチンの意図する薬理作用である免疫応答を惹起する作用は有しておらず、したがってこれを有効成分とみなすことは難しいという考え方が存在する。次に、この考え方の帰結として、第16改正日本薬局方の製剤総則製剤通則（6）項に基づき、製剤中に存在する有効成分以外の物質は添加物とみなされるため、アジュバントに対しては添加物としての位置づけが与えられている。

しかし、現在では、アルミニウムアジュバントについても、抗原を投与部位に長く留めるという作用のみでなく、NOD様受容体（Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor）を介した薬理作用も示唆されている。また、新たに開発されたアルミニウムアジュバント以外のアジュバントについても、Toll様受容体（TLRs）等の自然免疫受容体（pattern recognition receptors）を活性化するものが多い。このように、何らかの薬理作用を有する新規のアジュバントが多く開発されつつあり、一般的な添加物の範疇に当てはめることが難しくなるケースが、今後増えるものと予想される。更に、海外では、DNAワクチンにおけるサイトカインの併用等、明白な薬理作用を有するものをアジュバントとして利用することが既に試みられている。

医薬品添加物の定義は、「製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には必要に応じて適切な添加剤を加えることができる。ただし、添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない」（日本薬局方製剤総則[1]、製剤通則（6））というものである。平成19年以降に承認されたワクチン2品目（沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」及び「北研」）中のアルミニウム化合物を主体としたアジュバントは、抗原性を増す目的で投与局所に炎症を惹起させ、生体に影響を与える作用を有するが、上記の添加物としての定義を大きく踏み越えるものではないと考えられた。

しかしながら、平成21年承認の組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン

「サーバリックス」に用いられたアジュバントについては、一般の添加物の範疇を逸脱していると考えられる。即ち、当該ワクチンにおいて用いられた AS04 アジュバントは、水酸化アルミニウムに加えモノホスホリル・リピッド A (MPL) という微生物由来物質が含まれ、この MPL はリピッド A に比べて毒性は低いものの、マクロファージ活性化やサイトカイン放出等の薬理活性を有する。そのため、審査報告書には「添加物の枠組みでの評価に加え、有効成分に準じて評価する」旨が明記されている。もし MPL が通常の添加物として認められた場合、使用前例となり、他の製剤への添加物としての使用が可能となる。そのような使用を制限するため、同審査報告書では、以下の但し書きが付けられている。「MPL 及び水酸化アルミニウム共に、従来のアジュバントに比べ、局所刺激性等の反応が若干強い可能性が示唆された。これらの添加物を一般的な添加物として認め、他の製剤でも幅広く使用することについては問題があると考えられるため、アジュバントとしての使用用途に限って、使用することが適切である」。本事例は、アジュバントを一般の添加物と同列に分類することについて、既に問題が生じていることを示すものである。

翻って海外に目を転じた場合、欧米の薬事上の取り扱いにおいては、アジュバントには単なる添加物という立場を越えた位置づけがなされている。まず、欧州では Directive 2001/83/EC (EU における医薬品管理に関する統一規則)、3.2.2 Finished medicinal product の中にアジュバントが含まれており、添加物の一つと位置づけられているものの、サーバリックスの例を含め、実際には有効成分と同格の扱いとなっている (文献 1)。米国においても、US FDA 21 CFR (Title 21 Code of Federal Regulations : 連邦規則第 21 条、2010 年改正) の Part 610 (General biological products standards) において、ワクチン製剤の有効成分と同格なものとして扱っている (文献 2)。以上の結果、CTD に関しても欧米ではワクチン抗原とアジュバントは並列記載となっている。このように既に欧米においてはアジュバントに対し、それ自体が免疫賦活剤としての薬理作用を有するという特徴を踏まえた薬事上の取り扱いがなされている。本邦における前述のような「矛盾」や欧米での取扱いと異なる現状を解決し、行政上の国際的整合性を図るためには、アジュバントの新たな位置づけについての議論が必要と考えられる。

II. 問題点の整理

以下、現在の問題点を整理し、より具体的な説明を加えたい。

1) 添加物の定義からの逸脱

アジュバントが添加物の範疇を逸脱している場合、審査報告書の該当箇所に「当該アジュバントは、分類上添加物ではあるものの、通所の添加物としての評価に加え、有効成分に準じた評価をする」、又は上述のように「アジュバントとしての使用用途に限って使用し、一般的な使用前例としては扱わない」等の使用を制限した但し書きを毎度記載する必要がある。

2) 申請資料上の記載に関する問題

通常、国際共通化資料（Common Technical Document: CTD）上で添加物の項における情報は限られている。したがって、添加物の範疇を越えるアジュバントの場合、本来はそのアジュバントの非臨床安全性等（品質、薬理、薬物動態、毒性等）が詳述されて然るべきであるが、十分な情報が提供されないこととなる。これは、申請者及び審査側にとって、また CTD の目的としても不十分である。特に、CTD2.3.P（製剤）の項で記載される添加物についての情報は通常、承認後においても部分的にしか公開されない。

実際、上記 MPL の CTD 上での記載様式については、海外での申請時にはワクチン抗原と並列記載になっていた内容の多く（薬物動態及び毒性）を、本邦での申請に当たっては「添加物」の項に要約、転載している。更にこの場合、添加物の項に記載されるべき内容は、アジュバント全体としての記載ではなく、アジュバントを構成する成分ごととなっているため、海外の記載様式との間に大きな差異があり、国際調和を図る必要がある。

3) GMP 準拠の必要性

アジュバントを有効成分の範疇又はそれに準ずるものとした場合、その品質を十分担保するためには、その製造は GMP 下で行われることが望まれる。しかしながら、現在添加物に対して GMP を適用する法的規制は存在せず、したがって、審査の立場からはアジュバントに対し GMP 準拠を求める法的根拠がないという問題がある。

4) 添加物としての位置づけでは安全性評価が不十分となる問題

現在、新添加物に原則として求められる毒性評価は一般毒性（単回及び反復投与毒性）、遺伝毒性及び生殖発生毒性である（「医薬品製造販売指針 2010」、p.329）。また、臨床使用の前例があっても、投与経路が異なるために新添加物とみなされ、安全性評価に必要と考

えられる場合、局所刺激性の評価が求められている（通常、非経口投与の場合は求められる）。一方、アジュバントの目的の一つである免疫賦活作用を考慮に入れると、新規アジュバントに必要と考えられる毒性評価項目としては、欧州のガイドラインで求められているように、一般毒性、過敏症・アナフィラキシー誘発性、発熱原性、遺伝毒性、生殖発生毒性及び局所刺激性等が挙げられる。

また、医薬品において複数の添加物が同時に含まれる場合、それら複数の混合物での毒性評価を行うことは求められていない。これは、添加物については個々の毒性評価で「無害」であることを示すことが前提であるため、結果として複合体での毒性評価は不要となると判断されるからである。一方、アジュバントが複数の物質によって構成されている混合物の場合、それぞれ単独での作用と比べ免疫賦活作用は増強される可能性が高いため、混合アジュバントでは個々のアジュバント成分の毒性評価に加え、混合物としての毒性評価が必要と考えられる。なお、混合アジュバントが既存成分の組合わせで、新たな成分を混合しない場合には、基本的には（合理的理由があれば）個々の評価は不要であり、混合物のみを評価対象としうると考えられる。

以上のことから、新規アジュバントの安全性評価を実施する場合、新添加物としての評価で求められている内容では不十分な場合が多い。

5) アジュバントの毒性評価を行うべきタイミング

現在、新添加物の毒性評価は承認申請時までに行えばよいことになっているため（平成17年3月31日 薬食審査発第0331009号）、臨床試験開始前までに新添加物の各毒性について評価することは少ない。また、感染症予防用ワクチン製剤に関するガイドライン（平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号「感染症予防用ワクチンの非臨床試験ガイドライン」3.5.4.）に新規アジュバントの毒性評価の実施時期については記載されていない。即ち、新規アジュバントの毒性評価のうちワクチン製剤に必要な毒性評価項目に入っていない項目（例えば、遺伝毒性）については、その評価は本来、臨床試験開始前まで、又は臨床試験と並行して実施すべき場合が多いと考えられるにも関わらず、法的には何ら評価が行われなくても臨床試験の開始が可能である。

6) 添加物としての位置づけで、過剰な評価が求められる項目

上記3)～5)においては、添加物として位置づけした場合、アジュバントの毒性評価が不

十分となる可能性について説明した。逆に、添加物としての位置づけでは評価が過剰となりうる場合も考えられる。

一般に添加物の安定性については通常3年間の確認期間が求められている。しかしながら、製剤である感染症予防ワクチンでは通常と異なり安定性確認期間が6ヶ月間程度と短い場合もある。アジュバントがワクチン製剤にのみ用いられることを考慮すると、アジュバントの安定性確認について、通常の添加物で求められる3年間を適用することは必ずしも妥当とはいえない。

上記4)で述べたように、新添加物に対する毒性評価としては一般毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性、並びに必要と考えられる場合に局所刺激性の評価が求められている。これらの毒性評価は、その新添加物が次回以降の医薬品に使用され前例となることを見越して、一律に課せられるものである。しかしながら、アジュバントは、ワクチン製剤にのみ用いられることから、ワクチンの臨床用法によっては、アジュバントの毒性評価を行う際に、反復投与毒性試験の投与期間を限定的なものとする、あるいは生殖発生毒性試験を省略すること等が考えられる。

III. 考えられる解決策

今後の対応としては、以下の方策が考えられる。

- ① 現在の制度、施行を変更しない。即ち、添加物としてアジュバントを位置づけ、かつ添加物の中にアジュバントとして新たな分類も設けない。たとえAS04アジュバントのようにそれ自体が薬理作用を有する、又は局所刺激性の強い新規アジュバントが開発された場合でも、これまで同様、「一般的な使用前例としない添加物とする」ことで逐一对処する。
- ② 添加物として位置づけを維持するものの、添加物の中にアジュバントの新たな位置づけを設けることで対処する（例：添加物の中に、「特殊添加物」のような別枠を設ける）。
- ③ アジュバントを新たに有効成分の範疇又はそれに準ずるものとして扱う（例：「準有効成分等」）。また、CTD2.6.6及びCTD2.6.7にワクチン抗原と並列表記する。

まず、方策①の場合は1)~6)の問題のいずれも解決されないことは明らかで、現在の矛盾、混乱を蓄積するだけである。次に、方策②の場合でも1)~6)の問題の全てないし少な

くとも一部、特に1)~3)については十分に解決できない可能性が高い。一方、方策③により1)~6)の問題はいずれも何らかの形で解決されるものと期待できる。例えば、アジュバントを添加物から区分することによって、GMP準拠での製造管理、またアジュバントの特性に応じた新たな毒性評価の要件を設定することも十分可能となろう。以上より、当研究班としては、より抜本的と考えられる③の「アジュバントを新たに有効成分の範疇又は有効成分に準ずるものとして扱う」方法により今後の運用が最も的確、円滑になるものとする。米国ではアジュバントは有効成分と同格、欧州でも現実的には同格という取扱いがなされていることから、③の方法をとることによって、欧米との開発上の整合化を図るといった意義も大きい。③の方法を遂行する場合には、現行の薬事上の取り扱いを変更する等の対応が必要とされる。

なお、方策③に関連するものとして、「アジュバントを完全に有効成分の一部として、その中で取り扱う」というあり方が挙げられるかもしれない。このようなあり方が存立するためには、アジュバントが単独の医薬品として承認されることがその前提となるものと理解されるが、アジュバント本来の役割（ワクチンの免疫補助剤）に照らした場合、その必然性は低いと言わざるを得ない。実際、米国ではアジュバント単独での承認は認められていない。また、当該事実の帰結として、ワクチン製剤をワクチン抗原とアジュバントによる配合剤と規定する方法は現在採用されていない（FDA; Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies 1997年）。また、欧州ではワクチン製剤とは別の部位や異なるタイミングで単独で投与される免疫賦活剤は、'immunomodulator'として、通常のアジュバントと区別している（EMA; EMEA/CHMP/VMP/244894/2006）。以上より、③の方法は、正確には「有効成分と同格である新たな枠を新設する」に限定されるものと理解される。

「サーバリックス」以降、本稿執筆時点までに、従来の添加物の範疇を大きく逸脱したアジュバントを有する新規ワクチン製剤はまだ申請されていない。しかしながら、国内外で開発中のワクチンを鑑みるに、多岐にわたる新しいタイプのアジュバントが開発されつつあり、その開発速度も速い。例えば、健康人に対する感染症予防用ワクチンだけでなく、がんやアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンの開発も進んでおり、そこでは、より強力な免疫賦活作用を有するアジュバントが使用される可能性が高い。また、サイトカインアジュバントなども実用化の段階にあるが、これを添加物に分類することは困難である

う。

当研究グループとしては、以上に述べた理由より、わが国の薬事上の取り扱いにおけるアジュバントの位置づけについて、早急に実務的な議論が開始されることを望むものである。

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班、医薬品の品質・有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究、ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究グループ研究分担者・松本峰男

.....

本稿は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班、医薬品の品質・有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究、ワクチンの非臨床ガイドライン策定に関する調査研究グループの活動の一環として執筆されたものであり、著者の所属する組織・団体等の公式見解を示すものではない。

謝辞. 本稿の執筆に当たってご協力頂いた以下の方々に感謝の意を表したい（敬称略）。大野泰雄（国立医薬品食品衛生研究所、当該研究事業班主任研究員）、真木一茂（PMDA）、小松真一（グラクソ・スミスクライン）、土本まゆみ（サノフィ・アベンティス）、松井元（化学及血清療法研究所）（以上、当該研究グループ協力研究者）、渡部一人（中外製薬）、中村和市（塩野義製薬）、澤田純一、伊藤かな子、笛木修、小野寺博志（いずれも PMDA）（以上、当該研究グループ参加者）。

引用文献)

1.

‘Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use’, p.86
(<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17096e/s17096e.pdf>)

2.

CFR - Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 610.15 Constituent materials.
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=610&showFR=1>)

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24年度分担研究報告書

医薬品規制情報の国際規格化に関する研究

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学 教授）

研究協力者：渡邊 卓（医薬品医療機器総合機構 情報システム専門員）

飯島 稔（医薬品医療機器総合機構 審査専門員）

庄本 幸司（ブリストル・マイヤーズ株式会社）

研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）に委ね、これに基づいたICH実装ガイド（Implementation Guide：IG）を作成するSDOプロセスを実施している。本年度においても、医薬品個別症例安全性報告（ICSR）、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）の二つのSDOパイロット、eCTD仕様の改訂版（Version 4.0）を開発するSDOプロジェクトが進められた。すでに二つのパイロットについてはISO規格が制定されており、ICSRに関しては、ICH実装ガイドが最終段階（Step 4）に達している。その過程で得られた経験や知見をまとめたベストプラクティスの文書化が進められている。また、ICHにおける電子標準の一つに電子文書フォーマットがあり、これに関する検討もなされている。本報告では、SDOプロセスによる国際規格及びICH実装ガイドの開発状況、電子文書フォーマットの標準に関わる状況等を調査し、課題を報告する。

キーワード：医薬品規制情報、国際規格、SDOプロセス、電子交換仕様、ICH実装ガイド

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、標準開発団体（SDO）に電子仕様の国際規格開発を委ね、その規格に基づいてICH実装ガイド（IG）を策定するSDOパイロットを実施している。パイロットの対象は、E2B（R3）専門家会議（EWG）のトピックであるICSRと、M5 EWGのトピックであるIDMPの2つである。また、M8 EWGにより、パイロット開始後にeCTD仕様の改訂版（Version 4.0）の開発がSDOプロジェクトとして進行中である。さらに、ICHでは医薬品規制情報の基本的な電子標準が、M2 EWGによるESTRI recommendationとして定められているが、その一つである電子文書について検討がなされている。

本報告では、SDOプロセスによる国際規格開発及びICH IG策定に関する現状、SDOプロセスに関するベストプラクティスの文書化、並びに医薬品規制情報の国際規格化に関わる課題を調査し、報告する。また、電子文書フォーマットに関する国際規格の制定状況と日本における課題について述べる。

B. 研究方法

下記の各EWGにおけるSDOパイロット／プロジェクトを対象に、それぞれの動向を調査する。

- E2B（R3）：医薬品個別症例安全性報告（ICSR: Individual Case Safety Report）
- M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP: Identification of Medicinal Product）

- M8 : eCTD (electronic Common Technical Document) Version 4.0

また、ICHの電子的標準として、電子文書フォーマットに関する国際規格を調査する。

C. 結果

1. SDOプロセス

1.1 SDOプロセスに関わる諸団体

医療情報の標準開発を推進しているSDOとしては、主として以下があげられる。

- ISO/TC215 : International Organization for Standardization/Technical Committee 215
- CEN/TC251 : European Committee for Standardization/Technical Committee 251
- HL7 : Health Level Seven

ISO/TC215では、医薬品関係はWG6「Pharmacy and Medicines Business」とよばれるワーキンググループが担当している。欧州標準化委員会CEN/TC251には医薬品専門のワーキンググループはない。HL7 Internationalは医療情報システム間の情報交換のための標準を策定しており、日本をはじめ36カ国が国際支部として活動している。

近年、ISO/TC215のもとで対等なリエゾン関係にあるSDOにおいて、ジョイント・イニシアティブ協議会 (Joint Initiative Council: JIC) が発足した。JICはISO/TC215、CEN/TC251、HL7の3団体で発足した後、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)、IHTSDO (International Health Terminology Standards Development Organisation)、GS1が加わっている。JICは重複する又は対立する作業項目に焦点をあて、ジョイントの審議が適切と判断される作業項目について、同時進行の審議・承認を目指している。いずれの作業項目の審議に参加するかは、各団体の判断に委ねられている。なお、ICHのSDOプロセスにおいて、これまで直接的に関わっているのはISO/TC215とHL7のみである。

1.2 SDOプロセスの概要

SDOプロセスは、ICHで必要な電子仕様をSDOと連携して開発し、ICH IGを策定するプロセスである。

2006年からE2B (R3)、M5のパイロットが実施されており、パイロットの開始後に、M8 EWGによるeCTD Version 4.0の開発がSDOプロジェクトとして開始されている。

SDOプロジェクトのプロセス SDOプロジェクト支援文書

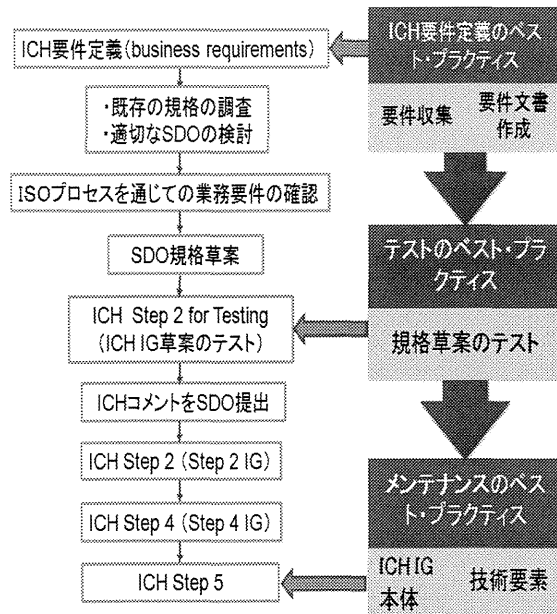


図1 SDOプロセスの流れの概要と支援文書

SDOプロセスのおよその流れを図1に示す。実際にはプロセスは一樣でなく、プロジェクト開始時点でSDOに同等の規格(規格草案)があるか、既にICHで電子仕様が策定されているか、どの段階からISO審議にかけるかなど、プロジェクトにより異なっている。

ISO国際規格(International Standard: IS)を制定し、これに基づいたICH IGを作成する場合、ISO/TC215における国際規格は、世界の国々で採用されることに意義があることから、細部に至る仕様まで定めることは難しい。すなわち、一般性があると同時に、詳細については様々な実装が可能となり得る。ICHのEWGでは、ICH IGにおいて国際規格の使い方を詳細に定める。ICH IGには、SDOの規格自体を含めることはなく、SDO規格を参照しつつ、業務要件に基づいて具体的に使い方を定め、説明するものである。