

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

## 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ふ作用のみでなく、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<sup>1)</sup>」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<sup>2)</sup>、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。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<sup>3)</sup>。以上の結果、国際共通化資料 (Common Technical Document: 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、CTD上で添加物の項における情報量は限られている。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<sup>4)</sup>。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ようと考えられる。

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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>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は、通常の添加物で求められる3年間の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にて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う意義も大きい。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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ろう。

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並びに貴重なご助言を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、笹木修、小野寺博志(いずれも PMDA)(以上、当該研究グループ参加者)、石井健(大阪大学、医薬基盤研究所)、紀平哲也、浦野勉(いずれも PMDA ワクチン等審査部)、安田尚之(厚生労働省)。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 第十六改正日本薬局方. 製剤総則 [1] 製剤通則(6). 平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号.
- 2) 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.
- 3) Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 610.15 Constituent materials.
- 4) 医薬品製造販売指針2012. 東京: 株式会社じほう, 2012: 359.
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 感染症予防用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.
- 6) US FDA. Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies. April 1997.
- 7) EMA. Explanatory note on immunomodulators for the guideline on adjuvants in vaccines for human use. EMEA/CHMP/VMP/244894/2006. July 2006.

## 治療用ペプチドワクチンのための非臨床安全性試験に関するコンシダレーションペーパー

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

### 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、患者本人から樹状細胞 (DC) を採取し、体外で培養して抗原提示させてから体内に戻すやり方のがんワクチン (DC ワクチン等) 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、腫瘍局所に効率よく集まって当該ペプチドを HLA クラス I とともに提示する異常細胞 (例：がん細胞) を攻撃・破壊し、薬理効果 (例：抗がん作用) が発揮される。また、HLA クラス II 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 (図 1)。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補助剤 (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 アミノ酸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、又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。また、ペプチドは無条件にバイオ医薬品の非臨床 (ICH S6(R1)) ガイドライン (ref 1) が適用できる訳ではなく、感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン (ref 2) においても対象外とされている。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。

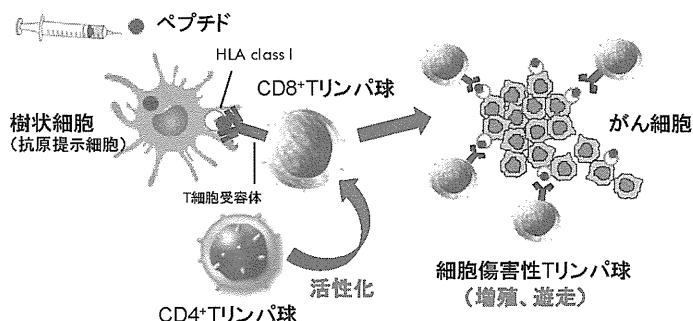


図 1 治療用ペプチドワクチンの薬効発現機序 (がん)

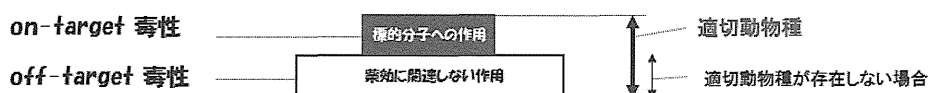
## A. 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価及びその適切動物種選択の考え方

### 安全性上の懸念

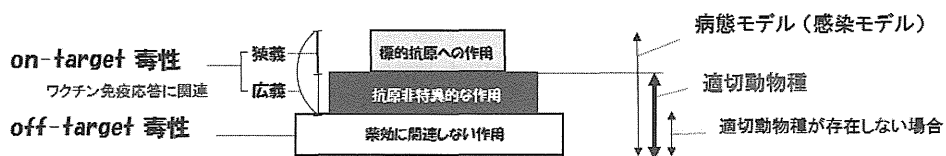
一般に医薬品をヒトに投与した場合の毒性は、全身及び局所毒性の二つに大別できる。このうち全身毒性は更に医薬品本来の薬効と関連した on-target 毒性、及び本来の薬効とは無関係な off-target 毒性に分類される (図 2①②③)。一般に、ワクチンにおける on-target 毒性とは、ワクチン抗原に対する免疫応答に関連したものと認識されているが、感染症予防ワクチンでは液性免疫が免疫応答の中心となるのに対し、治療用ペプチドワクチンの免疫応答は細胞性免疫が中心になると理解されている。

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、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有するため、特殊な修飾や担体による包埋を受けていない限り、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、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 2③、色の違いを参照)。

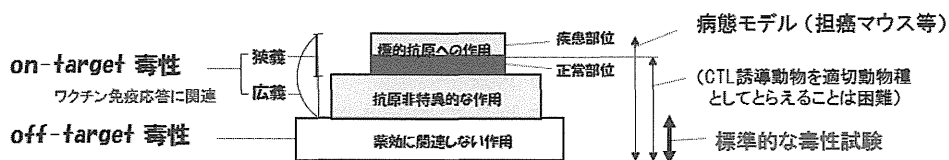
#### ① バイオ医薬品



#### ② 感染症予防用ワクチン



#### ③ ペプチド治療用ワクチン



## 図 2. 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 毒性の捉え方 (注 1 参照)

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、懸念の内容を黒>灰>白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」として捉えることが可能である (図 2②③)。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。しかしながら、これら生体内に存在する標的抗原は異常細胞以外に、正常細胞表面にも発現している可能性がある。生体にとっては、疾患細胞が死滅するより、むしろこのように正常細胞が攻撃されることに伴う有害影響の方が大きいと考えることは自然であろう。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、目的とした異常組織に対する過剰な免疫応答に基づく毒性 (例えば、がん細胞より液性因子等が放出されて周囲の正常細胞に及ぼす有害作用、図 2③の「狭義の on-target 毒性 (疾患部位)」) に加え、正常組織に発現する標的抗原に対する免疫応答に基づく毒性 (図 2③の「狭義の on-target 毒性 (正常部位)」) を考慮する必要がある。

### 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 CTL 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、当該モデル動物を毒性試験に使用する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 4 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。

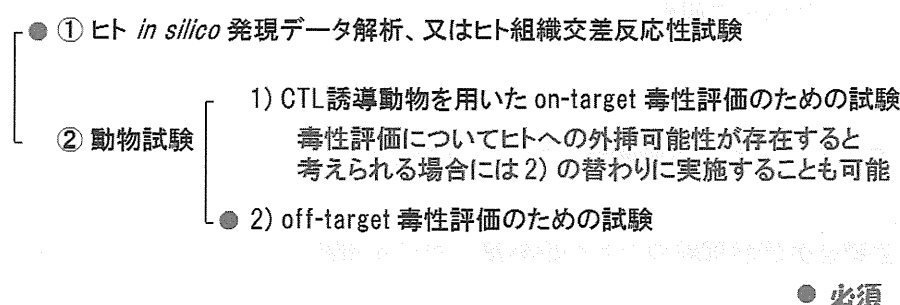


図 3. 治療用ペプチドワクチンの非臨床安全性評価

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試験（注 2 参照）等（図 3①）が有用であり、胎児期又は新生児期を含むヒト正常組織における標的抗原の発現の有無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 3 ②-1）及び off-target 毒性評価のための試験（図 3②-2）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（抗原提示、CTL 誘導、T 細胞の活性化、標的抗原発現細胞への遊走等）に十分な類似性が認められることがその前提となる（注 3 参照）。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、局所刺激性を含む off-target 毒性を検討する動物種をまず選択すべきと判断される。

図 3 以外の非臨床安全性評価としては、まず「ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験」が考えられる。これはサイトカインストーム等を含む予期せぬ免疫応答を引き起こす可能性が疑われる場合に良い方法と考えられる。当該試験で検証する安全性懸念は、図 2③中の「抗原非特異的な on-target 毒性」に該当する。次に、「ペプチドの生理活性の有無を調べる *in vitro*

試験」、又は「ペプチドが生体内で目的外の受容体等に作用してその機能を競合阻害するかどうかを検証する *in vitro* 試験」が挙げられる。これらの試験は図 3②の動物試験において該当する懸念が生じた場合等に実施が検討されるべきであろう。当該試験で検証する安全性懸念は、投与するペプチド自体が目的外の生理活性等を有するかどうかに関連するものであり、これは図 2③中の「off-target 毒性」に相当する。

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りスク管理措置を執ることが必要となる。特に、ヒト *in silico* 解析又はヒト組織交差反応性試験等（図 3①）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、臨床試験において通常より慎重に観察することが求められる。

## 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

### 一般毒性試験及び生殖発生毒性試験のための動物種／モデル選択

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 4 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。

なお、off-target 毒性評価のための試験に、標的抗原の遺伝子、ペプチド又はタンパク質に対してより高い配列類似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 毒性を評価できる訳ではないので、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／ペプチド／タンパク質に対する相同性を考慮する必要はない。但し、当該試験においては、予定臨床投与経路により予定臨床用量を投与することが可能であり、ワクチンの局所刺激性を十分に評価できる動物種を用いることが望ましい。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を実施する必要性は、「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。

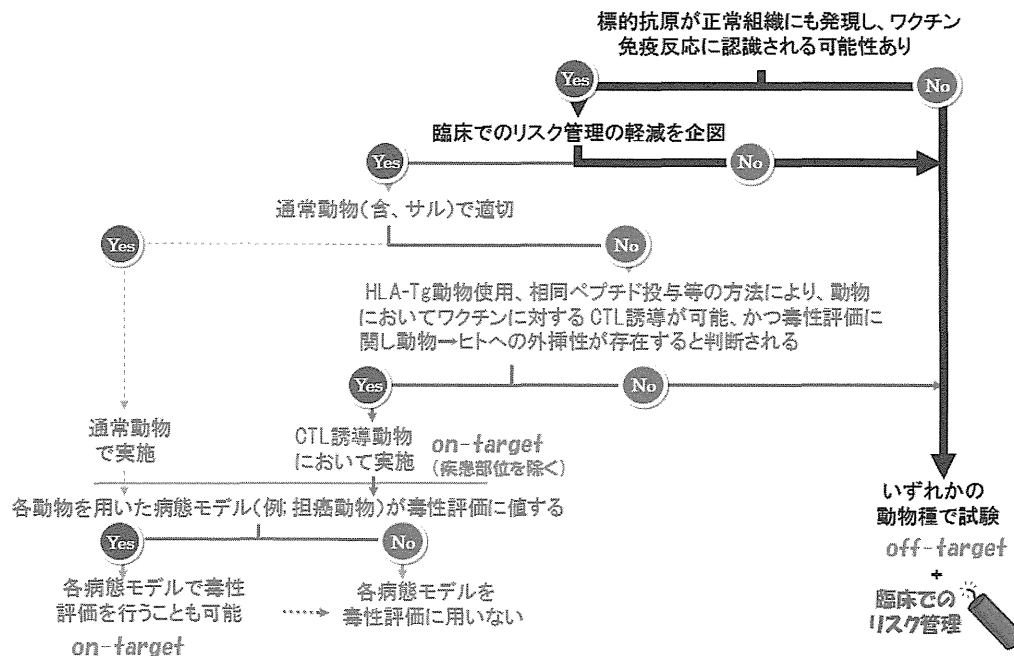


図 4. 治療用ペプチドワクチンの一般毒性試験における動物種・モデル選択（注 3 及び注 4 参照）（図の灰字部分は稀であるという意味）

### 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以下の理由により意義が低い場合が多い。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これについては、ICH S6(R1)ガイドライン（ref 1）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。これに関し、投与するペプチドの量と薬効とに一定の相関関係があるとする報告も一部存在するものの、コンセンサスは得られておらず（ref 3）、かつペプチドの「曝露量」と薬効との相関関係に言及した報告は存在しない。したがって、現時点においては投与したペプチドの曝露量について測定を行う意義はほと

んどないと考えられる。

参考として、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン (ref 2) の「3.5.8 トキシコキネティクス」の項に、「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、筋肉内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。この点については治療用ペプチドワクチンについても同様のことが言える。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と治療用ペプチドワクチンは共通している。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。

## 2. 一般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 4) 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 4 灰色字、及び注 3) 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、敢えて 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 (ref 1) よりも、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン (ref 2) を参照すべきものと判断される。

### 3. 一般毒性試験における投与期間

治療用ペプチドワクチンの一般毒性試験における投与期間については図5 決定樹を参照のこと。即ち、まずB項（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）で述べた通り、治療用ペプチドワクチンにおいて実施される一般毒性試験は、「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4）が標準的な方法になると考えられる。したがって、当該試験において必要な投与期間は、臨床での投与期間によらず、げっ歯類、非げっ歯類のいずれかを用いた場合でも、バイオ医薬品において該当する選択を基準にした2週間程度（図5右、実線部分）が妥当と考えられる。2週間投与試験とは言っても実際には単回投与後の2週間観察、結果として単回投与毒性試験という形態にならざるを得ない可能性もある。治療用ペプチドワクチンにおいては、実際にそのような選択が行われることも十分想定されるため、図5の題名及び本項目名は（反復投与毒性試験ではなく）「一般毒性試験における投与期間」とした。なお、当該試験において複数回投与しない場合には、局所累積刺激性、即ち、同一部位へ複数回投与した際の局所刺激性の評価を行うことができない。したがって、その場合には、例え2週間投与試験で明確な局所刺激性所見がみられなかったとしても、臨床試験において累積刺激性所見が現れる可能性について注意喚起するとともに、投与部位の刺激性を注意深く観察する必要があると考えられる。あるいは、ある治療用ペプチドワクチンにおいて一定程度の局所累積刺激性を伴うことを想定済みのこととして、「同一部位への接種を避ける」旨を添付文書することで当該懸念に対処することも可能と思われる。

図4においては、可能性は低いもののCTL誘導動物を用いた on-target 毒性評価のための試験を反復投与毒性試験として実施する選択も残している。当該試験を行う場合の投与期間はバイオ医薬品の反復投与毒性試験の最高投与期間に準じてげっ歯類、非げっ歯類に関わらず6ヶ月間とすることが妥当と考えられる。但し、評価される治療用ペプチドワクチンが専ら進行がんに対する抗悪性腫瘍薬として用いられることが明らかならば、ICH S9 ガイドライン（ref 4）の考え方を参考にして、投与期間を3ヶ月間とすることが可能となろう。それに対し、当該治療用ペプチドワクチンが進行がんの治療薬以外、例えばがんの早期治療薬や術後の維持治療薬等として用いられる可能性があるのであれば、ICH S9 ガイドラインを適用するべきではないと判断される。

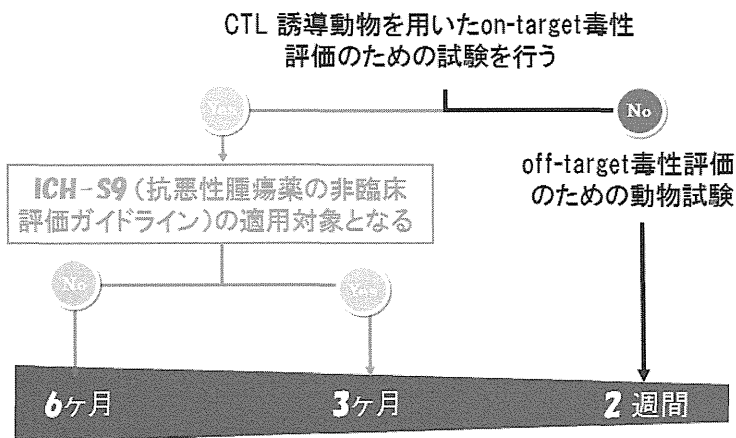


図 5. 治療用ペプチドワクチンの一般毒性試験における投与期間

#### D. 治療用ペプチドワクチンにおいて用いられるアジュバントの毒性評価について

##### 感染症予防ワクチンにおいて用いられるアジュバントの毒性評価との共通点及び相違点

冒頭で述べたように、治療用ペプチドワクチンにおいては免疫補助剤としてのアジュバントが用いられることが多い。ここで治療用ペプチドワクチンにおけるアジュバント使用の必要性は感染症予防ワクチンの場合よりも高いと理解される。なぜなら、感染症予防ワクチンにおけるワクチン抗原は生体において本来、免疫反応を惹起しやすい外来性抗原であるのに対し、治療用ペプチドワクチンの場合には生体内に存在する配列を有するペプチドがワクチン抗原となっている。したがって、一般にペプチドのみを投与するだけでは宿主の免疫寛容を打破することができないと予想されるからである。一方、ワクチンの種類こそ違うものの同様のアジュバントが両者に用いられている。しかし、アジュバント単独の毒性評価をワクチン製剤の毒性評価との関連においてどのように行うべきかについては、感染症予防ワクチンの場合との間に幾つかの相違点が存在すると考えられる。

まず、感染症予防ワクチンのアジュバントと共通する事項として「新規アジュバント」の定義が挙げられる。WHOの「ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(ref 5)は主に感染症に対する予防及び治療を目的としたワクチンを対象に定められたガイドラインであるが、当該ガイドラインは「新規アジュバント」を「既承認ワクチンにおいて用いられたことのないアジュバント」と定義づけている。新規アジュバントの定義及び新規アジュバント単独の毒性評価の必要性については、治療用ペプチドワクチンで用いられるアジュバントに関しても同様の考え方が適用され、実際、感染症予防及び治療用ペプチドワクチンで同様の種類のアジュバント (ref 5、Appendix 1、注 6 参

照) が用いられている。なお、アジュバントが複合成分によって構成されている場合(混合アジュバント)には、例え個々の成分が既知のものであっても、その組み合わせが新規であるならば、全体を「新規アジュバント」として認識すべきである。また、当該ガイドラインでは、新規アジュバント単独での毒性評価、具体的には一般毒性及び生殖発生毒性の評価に必要な動物種の数について、ワクチン製剤に対するそれと同様に、原則として1種の動物種の使用で妥当と解釈できる。

一方、感染症予防ワクチンにおけるアジュバントとの違いは、新規アジュバント単独の毒性評価をワクチン製剤としての毒性試験の一群(a study arm)として取り扱うことのできる可能性が低いことである。即ち、上記 WHO ガイドライン(案)(ref 5)に従えば、新規アジュバントについては原則として単独での毒性評価が必要であるものの、その評価は多くの場合、それ専用の毒性試験を実施するよりも、むしろワクチン製剤の毒性試験の中にアジュバント群として一群を設けることで対応可能としている。ところが、A~Cの項で述べたように、治療用ペプチドワクチンの場合において実施される毒性試験は、多くの場合2週間程度の off-target 毒性試験がその標準となる。したがって、当該試験の中に一群を設けるのみでは新規アジュバントとしての毒性評価が十分行われなくなるおそれが高いため、治療用ペプチドワクチン製剤としての毒性試験とは別に、新規アジュバント単独の毒性を評価する必要があるものとして、まず反復投与毒性が挙げられる。治療用ペプチドワクチンにおいては図 3、3 及び 4 で示した通り、一般毒性試験としては2週間程度の off-target 毒性評価のための試験が一般的となろうが、新規アジュバントの毒性評価としては、そのような投与期間は必ずしも十分ではない場合が多い。したがって、投与期間を含む試験デザインについては、新規アジュバントの特性、臨床でのワクチンの投与期間及び臨床開発の時期に応じて、ICH M3(R2)ガイダンス (ref 6)、ICH S4 ガイドライン (ref 7) 又は ICH S6(R1) ガイドライン (ref 1) 等を参照しながら適宜設定を行うことが必要と考えられる。なおこの場合、初回投与サイクル(例えば、2週間間隔で6回)を上回る期間での新規アジュバントの反復投与毒性情報を得るか、毒性試験を実施しても許容されると考えられる。

生殖発生毒性についても、同様に新規アジュバント単独での毒性を評価することが必要と考えられる。即ち、Bの項で説明した通り、治療用ペプチドワクチンにおいてはワクチン製剤としての生殖発生毒性試験を実施しないことが標準的な選択になる。したがって、ワクチン製剤としての生殖発生毒性試験の中にアジュバント単独群の一群を設ける選択肢はない。新規アジュバントの特性等より生殖発生毒性についての懸念が否定できない限りは、ICH S5 ガイドライン (ref 8)、ICH S6(R1)ガイドライン (ref 1) 又は ICH M3(R2)ガイダンス (ref 6) 等を参照しながら、新規アジュバント単独の生殖発生毒性試験の試験デザイン及びその実施時期について適宜検討することが必要であろう。

更に、感染症予防ワクチン及び治療用ペプチドワクチンとの間で、アジュバント単独での毒性評価の要否に違いがある可能性のあるものとして発がんリスクが存在する。即ち、WHO ガイドライン（案）（ref 5）においては、新規アジュバント単独でのがん原性試験の要否について「これまでの経験に照らし、アジュバント単独のがん原性試験は必要ない」と規定している。また、EU のアジュバントガイドライン（ref 9）においても同様にアジュバント単独でのがん原性試験は必要ないと規定されているが、その理由として 1) アジュバントは低用量かつ 2、3 回程度しか投与されず、かつ 2) アジュバントの作用は免疫抑制ではなく免疫賦活であることから、がん原性の懸念が低いことの二つを挙げている。しかしながら、EU アジュバントガイドラインで上げられている理由のうち、2) については治療用ペプチドワクチンに用いられるアジュバントについても共通に当てはまるものの、1) については当てはまらない場合の方が多い。即ち、治療用ペプチドワクチンの投与回数は最大で 30 回程度/10 ヶ月間に及ぶことがあり、これは ICH S1A ガイドライン（ref 10）で想定しているところの、医薬品においてがん原性試験の実施を考慮すべき「間欠的な方法でも繰り返し 6 ヶ月以上にわたって適用される医薬品」という投与スケジュールに該当する。したがって、治療用ペプチドワクチンにおいて用いられる新規アジュバントについてはその特性を考慮しながらケース・バイ・ケースで慎重に発がんリスクの評価を行う必要がある。用いられる新規アジュバントの作用が限定的であり、目的とした免疫賦活作用以外の作用を持たないことが明らかであれば、上の 2) に照らしてがん原性試験を実施する必要性は高くないと考えられる。

以上に対し、安全性薬理、遺伝毒性及び局所刺激性試験については、いずれも感染症予防ワクチン及び治療用ペプチドワクチンとの間で、新規アジュバントの毒性評価の実施に関して大きな違いはない。即ちまず、安全性薬理評価については、off-target 毒性評価のための試験が標準となる治療用ペプチドワクチンにおいても、それを一般毒性試験等に組み込んで行うことは可能である。但し、新規アジュバントの心血管系への安全性リスクが低くないと予想される場合には、ICH S7B ガイドライン（ref 11）に規定された中・大動物（イヌ、サル、ブタ、ウサギ、フェレット及びモルモット等）を用いてワクチン製剤又はアジュバント単独の安全性薬理評価を実施することが必要となろう。この場合、一般毒性試験とは別にこれらの動物種を用いた安全性薬理試験を実施する、もしくは一般毒性試験そのものをこれらの中・大動物種を用いて安全性薬理評価と合わせて行う、のいずれかによる対処方法とも許容されよう。次に遺伝毒性試験については、ワクチン製剤に対しては求められないが、アジュバントに対してはその特性に応じて必要となるという点において、感染症予防ワクチン及び治療用ペプチドワクチンとの間に違いはない。最後に、局所刺激性評価については、新規アジュバントとしての一般毒性評価の中に組み入れて実施するという点で同様に両者間に違いはない。



## おわりに -

治療用ペプチドワクチンの開発において必要とされる非臨床試験の内容を直接規定したガイドラインはこれまで国内外に存在しない\*。有効成分であるペプチドについては、その品質特性から ICH S6(R1)ガイドライン (ref 1) が一部参考になると思われる。またワクチンとしての作用機序から、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン (ref 2) 及び WHO ガイドライン (案) (ref 5) について一部参照すべき点があるものと考えられる。しかしながら、現時点では治療用ペプチドワクチンに関してヒトに外挿可能な意義のある非臨床安全性試験は限られている。本コンシダレーションペーパーにおいては、治療用ペプチドワクチンで問題となるべき安全性懸念の内容を概念的に明らかにし、治療用ペプチドワクチンにおいては臨床におけるリスク管理が重要になる点について説明を行った。

内在性タンパク質の一部がワクチン抗原となる治療用ペプチドワクチンにおいて、免疫賦活剤としてのアジュバントの必要性は一層高いものになると予想される。治療用ペプチドワクチンにおいて新規なアジュバントが用いられる場合、それに対して必要となる毒性評価方法についても一部の考察を加えた。

\*国内通知化等されたものはないが、日本バイオセラピー学会から、「がん治療用ペプチドワクチンガイドランス (案)」が発表されている (ref 12)。

## 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「注釈」

#### 注 1. 図 2 解説

バイオ医薬品の場合には「適切な動物種」、即ち、その医薬品に対して薬理活性を有する動物種を選択することが前提となっている（図 2①）。これはバイオ医薬品の場合、**on-target** 毒性を中心に考えるものとされていることの現れである。

バイオ医薬品の中には「外来の標的（細菌、ウイルス）に対するモノクローナル抗体及び関連するバイオ医薬品」が存在する。ICH S6(R1)ガイドライン（ref 1）においては、こうしたバイオ医薬品の非臨床安全性試験について、病態モデル動物、即ち、宿主体内に医薬品の標的となる分子が感染した動物の使用を必ずしも一律に求めている。これについては薬効試験の一環としてそのような病態モデル動物が用いられる場合に、そこに安全性評価を含めることも「可能」とするに留めている。その理由は、病態モデル動物を用いた試験を安全性試験としてみなすに当り、常にその妥当性の問題が伴うことにある。具体的には、病態モデル動物を用いた試験では背景データ等の集積が必ずしも十分でないため、得られた毒性変化の解釈が難しい、又は安全性評価のために必要とされる動物数の確保が容易でない等の問題である。このような種類のバイオ医薬品については、**off-target** 毒性の評価のために何らかの動物を用いた短期投与試験の実施を基本軸として掲げている。但し、その代わりに動物試験において **on-target** 毒性が評価できていないことに対応する形で、臨床においてそれ相応の十分なリスク管理措置を求めるという点が重要である（注 5 左図、赤字）。

感染症予防ワクチンの非臨床試験において「適切動物種」と称される場合、これは上記と同様の理由により病態モデル、即ちワクチンに対する免疫応答の標的となるべき外来抗原と同じ遺伝子・タンパク質を有している動物種を意味している訳ではない。ここで「適切動物種」とされるのは、外来抗原と同じ遺伝子・タンパク質の有無に関わらずワクチンに対して免疫応答を示す動物種、即ち「抗原非特異的な **on-target** 毒性」を評価できる動物種ということになる（図 2②）。

治療用ペプチドワクチンにおける「適切動物種」の考え方については、本文参照のこと。

#### 注 2. *In silico* データの利用及びヒト組織交差反応性試験の実施

細胞性免疫が免疫応答の主体となっている治療用ペプチドワクチンの場合、その由来が細胞質内において発現するタンパク質、分泌タンパク質又は細胞膜タンパク質のいずれで

あっても、当該ペプチドが HLA 分子により細胞上に提示されれば、T 細胞受容体によって認識されうる。したがって、*in silico* データの利用又はヒト組織交差反応性試験の実施に当たっては、正常細胞の標的抗原発現部位の相違によらず、発現の有無を検討しておくべきであろう。但し、ヒト組織交差反応性試験については、適用可能な抗体が入手もしくは製造困難となるケースも十分想定されることから、今後、代替となりうる方法について柔軟に考えておくべきである。加えて、HLA クラス I 又は II 分子の発現量、又は発現組織に対する特異的 CTL の細胞障害活性に関するデータ等の取得が可能である場合もある。また、ヒト正常組織における標的抗原の分布のみならず、抗原分子の機能が判明しているのであれば、関連する懸念の有無を判断する上で更に有用な情報となる。

### 注 3. CTL 誘導動物を用いた一般毒性試験の実施要否の判断（本文の図 4 灰字部分）

治療用ペプチドワクチンにおいて on-target 毒性の評価を行うために CTL 誘導動物（ヒト免疫系を移植された免疫不全マウスや HLA 遺伝子導入マウス等のモデル動物、相同ペプチドの使用等）を用いた一般毒性試験を行うことは、必ずしも良策とは言えない。しかしながら、下記の条件が揃えば、その選択は必ずしも否定されるものではないと考えられる。

即ち、ある治療用ペプチドワクチンにおいて標的抗原が正常組織に発現することが明らかとなり、かつ開発者が添付文書において注意喚起レベルを下げる等、臨床でのリスク管理措置の軽減を望む場合には、この段階で CTL 誘導動物等を用いた on-target 毒性検討のための毒性試験を実施することが選択肢の一つとして浮上する。しかしながら、仮に CTL 誘導動物を用いて当該懸念を評価することを開発者が意図したとしても、実際に当該試験を実施する意義が生じるのは、「動物における免疫応答の内容に関しヒトとの十分な類似性が認められる場合」に限られると考えられる。具体的に言えば、これは「ヒトの異常細胞表面に発現する標的抗原の配列に十分類似したペプチドが、マウスの正常細胞の HLA 分子上に発現し」、かつ「マウス CTL に発現したマウス自身の T 細胞受容体分子がその標的抗原を十分認識する」と判断される場合である。CTL 誘導の方法として、マウスの相同ペプチドを投与する場合にも同様のことが言える。CTL 誘導の方法として HLA 遺伝子導入マウス、相同ペプチドのいずれを用いるにせよ、当然のことながら治療用ペプチドワクチンの配列と動物における相当部分の配列類似性が高いほど、免疫応答に関連する安全性評価に関し、動物からヒトへの高い外挿性が存在すると期待される。まとめると、治療用ペプチドワクチンにおいて CTL 誘導動物を用いた試験により安全性評価を行うにあたっては、免疫応答の内容（抗原提示、CTL 誘導、T 細胞の活性化、標的抗原発現細胞への遊走等）について動物とヒトの間に十分な類似性が認められることがその前提になると言え、更にモデル動物を毒性試験に使用するには十分な背景データの蓄積が必要である。

「狭義の on-target 毒性（疾患部位）」、即ち異常細胞に発現する標的抗原に対するワクチン免疫応答によりもたらされる毒性評価の意義を否定するものではない。しかしながら、このような毒性評価は、担がん動物又は遺伝子改変による発がんモデル等の病態モデル動物を用いたメカニズム検討（MOA; mode-of-action）試験の中で、併せて安全性を評価することにより初めて「可能」とされる場合も多い。

CTL 誘導動物を用いた試験系の特殊性を考えて、これを動物種 2 種（げっ歯類及び非げっ歯類の 1 種ずつ）で行う必要性は低いと考えられる。例え実施するにしても、現実にはマウス又はラットのげっ歯類 1 種を用いた試験が妥当な選択となろう。

#### 注 4. 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

治療用ペプチドワクチンにおけるもう一つの争点として、感染症予防ワクチンと同様に「抗原非特異的な on-target 毒性」のみの評価を目的とした安全性評価を行う意義があるか、という事項が挙げられる。結論からいうと、その意義は薄いと考えられる。理由は、感染症予防ワクチンにおいて「抗原非特異的な on-target 毒性」の評価が一律に求められている理由を考えれば逆に理解可能であろう。これは、感染症予防ワクチンが文字通り、主に「治療」ではなく「予防」に用いられているという使用状況と関係している。即ち、感染症予防ワクチンはほとんどの場合、患者ではなく健康人に対して投与されるものであり、ベネフィットに見合うリスクを許容しにくいという問題が前提として存在する。また、実際に臨床において標的となる外来抗原と宿主における免疫が共存する時間は限られている。逆に言うと、標的となる抗原が存在せず、ワクチンに対する免疫だけが誘導されている時間が被投与者個人の時間軸の中で大勢を占めているため、その分「抗原非特異的な on-target 毒性」について評価する意義が生ずる所以である。

それに対して、治療用ペプチドワクチンの場合はこの逆であり、i) 現時点では使用目的は「予防」よりも「治療」の要素が大きいため、ベネフィットに比べて比較的风险を許容しやすく、更に臨床において宿主体内に標的となる抗原が存在する時間は比較的長期に亘る。もう一つの「抗原非特異的な on-target 毒性」に属する問題としては、ii) 治療用ペプチドワクチン投与に伴うサイトカインストームの懸念が挙げられる。実際、治療用ペプチドワクチンの長さや種類によっては、HLA クラス I 分子を通じて CTL（CD8 陽性細胞）を活性化するのみならず、HLA クラス II 分子を通じヘルパー T（CD4 陽性）細胞をも活性化する可能性のあることが報告されている（ref 13～16）。更に、CD4 及び CD8 陽性細胞の両方を活性化する複数の治療用ペプチドワクチンが混合されている場合には、サイトカイン