

- 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）
甘粕 晃平（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、主に昨年度まで着手していた「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(案)」についてさらに議論を深めて完成、英語版としての論文投稿を行った。なお、昨年度に論文投稿していた「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」が、レギュラトリーサイエンス学会誌に掲載された。また、昨年度ガイドライン策定会議に参加した「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」が本年度において、二度のパブリックコメント収集を経て12月19日に最終化、発表された。

キーワード：アジュバント、添加剤、WHOガイドライン、治療用ペプチドワクチン

A．研究目的

ワクチンという名のつく医薬品は広範囲にわたっているが、製剤的な観点からは感染症予防用ワクチン、癌やアルツハイマー病等の非感染症に対する治療用ワクチン(免疫治療剤)及び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つに分けて考えることができる。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はなされていない。当調査研究グルー

プでは、これらワクチンあるいはアジュバントについてのガイドラインの国際的整合化を図る、ないしはそのための調査研究を行うことをその研究目的としている。

B．研究方法

本年度においては、上記の非感染症に対する治療用ワクチンという観点から、主に昨年度まで進めていた「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(案)」について焦点を当てた活動を行った。具体的には年

度前半～中盤にかけて同コンシダレーションペーパーについての電子メールベースでの議論を行い、その後、班会議（12月17日、プログラム後掲）における未解決問題の処理を経て、英語版としての論文投稿を行った。

C・D 研究結果及び考察

- 1) 班会議開催を経て完成させた「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」(日本語版)については後掲。
- 2) 上記とは別に昨年度に論文投稿していた「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」が、レギュラトリーサイエンス学会誌に掲載された(下記G-1「論文発表」及び後掲)。
- 3) さらに上記とは別に昨年度よりガイドライン策定会議に参加していた「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」が本年度、二度のパブリックコメント収集を経て12月19日に最終化、発表された。ガイドライン内容は下記。また以下に本ガイドラインの策定過程及びその概要について述べる。

World Health Organization. 'Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines'.

http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf

本ガイドラインは近年、ワクチンにおいて新規性の高いアジュバントが多用されつつあることに伴い、新たにそれを前提としたワクチンガイドラインを作成する必要が生じてきたことに対応して策定されたものである。これまで発出されたガイドラインについて、既にWHOでは2004年及び2005年にそれぞれワクチンの臨床及び非臨床評価ガイ

ドラインを発表していたものの、これらはいずれもアジュバント使用を大きく視野に入れたものではなかった。またEMAにおいては2005年にワクチンのアジュバントガイドラインを作成していたものの、その後開発されたアジュバントの種類と数は著しく、ワクチン開発を行う上で不都合となる部分が拡大していた。アジュバントの種類についてみれば、従来のアルミニウム塩を主体としたアジュバント以外のアジュバント、例えばTLR作用型のアジュバント、あるいはoil-in-water型のアジュバントの開発が特徴的と言える。

このような背景の元、WHOにおいて2011年9月より「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」の策定が開始された。策定プロジェクト翌年(2012年)より、当ワクチン非臨床調査研究グループにおいては必要な議論を開始した。当該議論内容を踏まえて研究分担者は同年11月にWHO本部で開催された専門家会議に参加、約20ヶ国、40余名の産官学メンバーとの議論を行った。

本ガイドラインは、わが国の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(薬食審査発0527第1号、平成22(2010)年5月27日発出)を含めた関連ガイドラインの内容を踏まえて作成されている。また2005年版のWHOガイドライン(ワクチン非臨床)と比較した場合、「アジュバントの使用に関する理論的根拠」や「ヒト初回投与と試験」等、全く新たな項目が付け加わっているのが特徴である。一方、既に2005年版(ワクチン非臨床)に存在していたものの、内容について修正された事項として「ガイドラインの適用範囲」、「アジュバント添加ワクチンの反復投与毒性試験における投与回数」、「同、生殖発生毒性試験における投与時期」、「アジュバント単独での毒性評価」等が存在する。とりわけ「アジュバント単独での毒性評価」については、これまで「新規アジュバントを開発する場合、それが用いられるワクチン製剤とは別に独立した毒性試験を実施し」、「かつその毒性試験においては化学合成医薬品と同様の基準で2種動物(げっ歯類及び非げっ歯類)の使用が必要」と明

記していた2005年版のWHOガイドライン(ワクチン非臨床)さらにはEMAのアジュバントガイドラインとも内容を異にしている。従って、これは今回のガイドラインにおいて最も変更の大きい事項の一つと言える。

アジュバントに付随する安全性懸念の一つに自己免疫疾患があると言われる。よく知られるものとして米兵において発症したいわゆる「湾岸戦争症候群」は、炭疽菌ワクチンの接種、それもアジュバントに関係していたとする仮説が存在する。本件については、今回のガイドライン策定活動とほぼ軌を一にして実施され、研究分担者も活動に参加したILSI/HESI(国際生命科学研究機構/健康環境科学研究所)の「アジュバントと自己免疫」プロジェクトにおいて行われた議論が重要である。当該議論を踏まえた結果、今回のWHOガイドラインの中に「現時点において、アジュバントにより自己免疫疾患が誘発されるという有力な臨床的な証拠は存在せず」、「現時点で、本件に関する確固とした動物モデルは存在しない」、さらに「自己免疫疾患は複雑かつ多要因が絡む現象であり、追加のバイオマーカーを同定するさらなる研究が必要である」の文言が加えられた。

さて今回のガイドラインは感染症に対する予防及び治療を目的としたアジュバント添加ワクチンをその主な適用範囲にしているが、同時に「ガイドラインの原則のいくつかは非感染症に対する治療用ワクチンにも適用できるかも知れない」としている。それでは逆に、今回のガイドラインにおいて治療用ワクチンに適用できない部分は具体的にどこであろうか。これについて、当調査研究グループでは上記1)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」において、癌・アレルギーに対する治療用ペプチドワクチンにおいては「動物種選択の妥当性についての考え方」、及び「アジュバント単独に対して必要な毒性試験のあり方」が今回のガイドラインとは異なるとの見解を明らかにしている。

最後に今回のガイドラインには、「免疫促進生物

活性に基づくアジュバントの定義に加え、各国それぞれアジュバント成分の規制あるいは法的分類が存在し得る」旨の記述がある。わが国においてアジュバントは添加剤として位置づけられているが、添加剤としてのアジュバントの位置付けと免疫補助剤としてのアジュバントの実体との間の隔たりが大きくなり、現在、規制を行う上で様々な問題が生じつつある。当調査研究グループとしては、上記2)の論文において、当該問題の考察を行っている。

E. 結論

癌やアルツハイマー病等に対する治療用ワクチンの開発に必要な非臨床安全性試験は、感染症予防ワクチンにおいて必要なそれとは異なると考えられる。当調査研究グループでは当該事項を「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」としてまとめ、今年度において論文投稿を行なった。

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。当調査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論文「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、レギュラトリーサイエンス学会誌に掲載した。

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、2011年より策定活動が開始され、当調査研究グループとしても議論を行っていた「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」が今年度において最終化された。当該ガイドラインは2005年版のWHOガイドラインと比較した場合、「アジュバントの使用に関する理論的根拠」及び「ヒト初回投与と試験」の項が新たに加わり、また「ガイドラインの適用範囲」、「アジュバント添加ワクチンの反復投与と毒性試験における投与回数」、「同、生殖発生毒性試験における投与時

期」及び「アジュバント単独での毒性評価」等について変更が行われている。

p.175-180, 2013)

F．健康危惧情報

該当しない。

G．研究発表

1．論文発表

「(オピニオン)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」, 松本峰男、レギュラトリーサイエンス学会誌 (vol.3, no.3,

2．学会発表

第7回 次世代アジュバント研究会「ワクチンアジュバント開発に必要な非臨床安全性評価-WHOガイドラインを中心として-」(松本)

(2014年1月21日、独立行政法人 医薬基盤研究所主催、大阪府豊中市)

H．知的財産権の出願・登録状況

該当しない。