

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<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、他の薬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

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<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いうまで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、円滑になるものと考えている。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、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）、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.

