

【講演】

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインについて」

国立感染症研究所血液・安全性研究部長 濱口功

神谷先生、過分のご紹介、ありがとうございました。

それでは、感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインについてご説明いたしたいと思います。国立感染症研究所の濱口です。よろしくお願いいたします。

本日の内容ですけれども、まずこのワクチン開発導入の現況と問題点を簡単に述べたいと思います。そして、欧米におけるワクチン開発、それから安全システムについて少し考察した後に、後半、非臨床試験ガイドラインの内容について詳しくご説明したいと思います。

これは皆さんご存じのように、日本とアメリカでのワクチン開発の現状、現況を示したものです。1980年代というのは、日本でワクチン開発は進んでおりましたけれども、90年代になると、これを見てわかりますように、非常に活動が落ちているというのがわかります。

例えば、ここにありますように、1981年に無細胞百日咳ワクチンがアメリカで導入されましたが、これは実は日本では1981年に導入されたものです。副反応が非常に低いということで、すばらしいワクチンだったんです。80年代の活躍というのは非常にすばらしいものがあつたと言えます。

ところが、例えば、Hibワクチン、これは実はアメリカでは1987年に導入されておりますが、日本では2007年、20年のラグがあるわけです。それから、7価の肺炎球菌ワクチンもやはり2000年が2009年というふうに、9年間のラグがある。そして、最近では、HPVワクチン、パピローマのワクチンもやはり3年おくれて日本に導入されているという現状があります。国内での開発が決して活発でないというのが1990年代でありました。なかなか国内発のワクチンが市場に出てこない。それプラスに外国で開発されたワクチンがなかなか日本に入っていないという、いわゆるワクチンギャップというのが存在するということです。

これはワクチン開発のサマリーを示したものです。ここに示していますように、まず非臨床試験が行われます。それから臨床試験が行われて、このデータをもとに申請がなされて、承認が行われると。その後市販後の調査が行われるという仕組みになっております。

それぞれの過程において、日本とアメリカ、それからヨーロッパの状況というのを見てまいります。

まず非臨床においては、アメリカ、ヨーロッパともにガイドラインを準備して、これに基づいて開発が行われています。相談に関しては、日本では総合機構がやっておりますけれども、まだガイドラインの策定がされていません。それから、臨床試験に関してもやはり同じく、ガイドラインの整備というのができておりました。その後、審査。比べてみると、これにかかわる人員が少ないというのがわかります。しかしながら、これでもかなりスピードアップをして、これに当たっているという状況です。ポストマーケティングに関しても、基本的には外国と同じような形で、肩を並べるような状況にはなっています。

ここで見てわかりますように、開発におけるガイドラインの策定というのがやはり大きく欠如していることがわかりましたので、これに対して対応する必要があると考えられました。これはワクチン安全性評価のためのガイドラインというのがどの程度海外で整備されているかというのを示したものです。すべてのワクチンに対してEMEAとWHOからガイドラインが出ております。それから、妊婦に関してはFDAのほうからガイドラインが出ておりますし、また個々のワクチン、もしくはアジュバントに関しては、例えばアジュバントに関してはEMEAが、それからコンビネーションワクチン、DNAワクチン、バイラルベクター・アンド・セルベースドワクチンに関しては、FDA、EMEAというような形で、いろんな種類のワクチンに関するガイドラインができております。

ということで、これまで日本においては、ワクチン開発についての有効性・安全性の根拠とするべき資料が作成されていない。すなわち、ガイドラインの策定がなかったというのが大きな問題点です。そこで、これを策定することによって、ワクチン開発の特に薬事承認の手續のところを円滑に進めるということを目指といたしました。

そういうことで、2007年に山西先生を班長とします研究班が立ち上がりまして、この中でガイドラインの原案をつくってまいりました。

一方で、ワクチン承認審査の勉強会というのが並行して立ち上がりまして。これは倉田座長を中心として、メーカーの方も入っていただいて、このガイドラインを策定するというので、2009年9月にパブリックコメントをいただいて、本年5月にこれをリリースするという運びになりました。

特に、このガイドラインの中で重要なことは、ワクチンの特殊性ということ です。特に感染予防を目的とした健康な人に投与されるべきものであると。それから、年齢層も幼児から高齢者まで、広い範囲にわたって投与される可能性がありますので、高い安全性が求められるということになります。そして、もう一つ大事なことは、病原体もしくはその製剤の形態によって、ワクチンの内容がかなり異なってまいりますので、評価の方法もなかなか難しいことです。統一が困難です。こういった課題を含めながら、ワクチンガイドラインの策定に当たってまいりました。

今申したことは、ガイドラインの背景のところを詳しく説明しました。このガイドラインの主な目標というのは、ここに挙げた5つです。

ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること、毒性の標的となるおそれのある臓器を特定すること、発現した毒性が可逆的なものであるかどうかを検討すること、臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと、薬力学的効果を発揮することを評価すること。この5つを目標としております。

ガイドラインをずらずらと見てまいりますけれども、まず適用範囲、それから一般的な考え方というのがあります。

適用範囲に関しましては、特に重要なところはここで挙げたものです。

本ガイドラインは感染症の発症予防を目的とするワクチン——これはちょっと後で詳しく述べますけれども——の開発について適用されるが、発現プラスミドやウイルスベクターを有効成分として含む製剤には適用されない。各製剤の特殊性により、必要な試験を考慮する必要があるということです。

その内容については、ここに挙げました新規の微生物、抗原あるいは毒素を含む本邦において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン、新規アジュバントを含むワクチン、こういったものを適用範囲としております。この内容については、先ほど少し説明しましたEMAのガイダンス、もしくはWHOのガイドラインと基本的には同じ内容になっております。

それから、次、安全性試験についての試験デザインと動物モデルの選択ということになります。

まず試験デザインの中で重要なことは、ワクチンは多様性及び種特異性ゆえに、ヒトでの反応を予測可能とする適切な動物モデルが常に利用できるとは限

らない。そのため、科学的根拠に基づき、非臨床安全性試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを個別に考える必要があります。

それから、モデルの選択に関しては、ワクチンの非臨床試験において適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種の選択を行うべきである。理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用すべきであるが、少なくともワクチンの生物学的作用に感受性のある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて、安全性を評価するという事です。

試験デザインの中で言いませんでしたことで重要なことは、GLPに適切して実施されるということです。この試験のうちGLPにどうしても適応できないということもあると思いますが、これに関してはGLPに適応できていないということをはっきりと明らかにして、しかし、それに準じた形で試験が行われたということをはっきりとすることが必要です。それから、適切な動物種、系統を用いるということ、投与計画、方法を明らかにする。きちんとこれを設定することが大事になります。それから、エンドポイント、例えば一般状態観察、生化学的検査、剖検、病理学的検査の実施時期を明らかにして行う。それから、製剤の特性によって必要な試験を考慮するという事も、先ほど申しました製剤の特異性というのがそれぞれのワクチンによって異なりますので、そういったことを考慮してほしいということをおっしゃっています。

動物種/モデルの選択に関しては、1種類の適切な動物種を用いてください。それから、少なくともワクチンの抗原に対し、免疫反応を示すことが重要です。また、本来は病原体に対する感受性をきちんと持つということが理想的です。ただ、必ずしも実験動物がこの病原体に感受性を持たない場合でも、ワクチン抗原に対して免疫反応を示すということが重要になります。そして、あくまでも臨床安全性試験につながる試験結果を作成していただきたいということです。

被験物質、投与経路に移ります。

被験物質に関しましては、ここに書いていますように、この被験物質は剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものをを用いる。臨床試験に使用する製剤のロットは臨床試験での使用を意図した製剤を適切に代表するものとし、可能な限り、臨床試験に使用するものと同じロットで非臨床試験を行う。同じロットで投与が不可能な場合は、少なくとも物性データ、組成に関して、臨床試験に使用する製剤と同等でなければならない。また、安全性についても可能な限

り、同等であることを確認する必要があるということです。すなわち、臨床試験に使う製剤と同じロットを使うことが望ましいということです。ただし、開発の段階でまだ臨床試験のものと同じようなフォーミュラでつくることのできない場合にも、下に挙げていますように、物性のデータ、組成が臨床試験の製剤と同等であることを示してください。

それから、投与経路、投与方法については、臨床使用と一致した投与経路、投与方法を選択してください。それがどうしても動物モデルでできない場合には、臨床試験と異なる場合には、その妥当性をきちんと示してほしいと書いております。この内容についても、EMEAのガイダンス、WHOのガイドラインとほぼ同等の内容になっております。

それから、具体的な個別留意事項にいきます。

まず急性毒性試験、これは通常必要であると書いております。

それから、反復毒性試験について少し詳しく見てみますと、まず通常、1種の動物を用いて実施してください。それから、赤線のところですがけれども、原則、臨床試験の投与回数を超える回数を投与します。容量の設定は、臨床試験での1回投与量と同じ容量を目安とします。しかしながら、それができない場合には、ヒトの体重換算容量を超える投与量を選択することが必要ですと。それから、臨床試験での1回投与量と同じ容量では適切な安全域が確保できないと考えられる場合には、臨床試験での1回投与量の数倍の投与量を選択することが可能ですということです。

ということで、これまでをまとめますと、まず1回投与量を投与してください。それから、この投与量が守れない場合には、ヒトの体重換算量を超える投与量の投与が必要です。安全域が確保できない場合には、この数倍の投与量の選択も可能であるということです。それから、回数に関しては、臨床接種回数をを超える回数の投与をお願いします。これもやはり、海外のガイドラインとほぼ同等の内容になっております。

それから、生殖発生毒性試験については、基本的には毒性試験において、生殖器に影響が懸念される場合には行ってほしいということと、それから妊婦に対して接種する可能性がある場合には、この生殖発生毒性試験というのを加えてほしいということを書いております。これも同じです。

それから、遺伝毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験、安全性薬理試験、トキシコキネティクスとありますが、この中で安全性薬理試験について見てま

います。通常、安全性薬理についての評価は必要である。安全性薬理のエンドポイントを検討するために、適切に計画され、実施された毒性試験からの情報があれば、独立した安全性薬理試験を縮小または省略することができます。なお、生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には、この試験を実施してくださいということです。これもガイドラインとほぼ同じです。

これは最後のページになりますけれども、薬力学試験、それから特別な留意事項として、アジュバント、添加物、混合ワクチンについて書いています。

薬力学に関しては、免疫原性の評価、それから感染防御能の評価を行います。

ワクチンの免疫原性を検討する試験には、関連性の高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗体クラス及びサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出などの評価が含まれます。

それから、感染防御能の評価では、人での感染、疾病を反映する実験動物が存在する場合には、ワクチンが対象とする病原微生物による感染の防御を評価項目とすることが望まれます。

それから、アジュバント。アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要です。特に、反復投与による局所反応及び過剰反応などに留意する必要があります。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより、毒性反応に差を生じる可能性があるため、抗原の新規性の有無にかかわらず、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要です。また、既存のアジュバントと既存の抗原の組み合わせによる新たに毒性が懸念される場合にも、局所反応などの毒性評価が必要です。

最後に、混合ワクチンですけれども、新規混合ワクチンについては、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応の増強または減少が生じる可能性について検討することが望ましいということになっております。

特に、アジュバントについて、見てまいりますと、新規のアジュバント自体に関しては、毒性の評価を行ってください。新規アジュバントと抗原を含んだ製剤での毒性評価というのが基本的に必要になってきます。既存のアジュバントであっても、組み合わせによっては毒性評価が必要になってくる場合があるということです。

以上で、このガイドラインの概略を見てまいりました。これも海外のガイド

ラインと基本的には同じ内容になっております。

まとめですけれども、この非臨床試験というのは非常に開発の段階で重要な位置を示しております。特に日本では、このガイドライン策定というのがおくられておまして、今回初めてこのガイドラインを作成することができました。

このガイドラインの目的というのは先ほど挙げました5つですけれども、大事なことは、一般的な原則を提供し、その原則に従うことによって、ワクチンの開発に必要な非臨床試験の質の向上を図ることを目指すこと。あくまでも現段階での科学的水準をもとに、このガイドラインがつくられておりますので、今後、場合によっては、ワクチン開発の内容によって、このガイドラインが一部修正されていくこともあり得ると考えられます。それから、このことによって、薬事承認手続の円滑な進捗に、このガイドラインが寄与するものと考えております。

最後に、このガイドライン策定に携わっていただいた多くの先生方です。

まず、研究班の中でこの原案をつくってまいりました山西先生を班長としたこれらの多くの先生に協力していただきました。それから、メーカーの代表の方を交えまして、ワクチン承認審査勉強会で、この研究班の活動と並行する形で進めてまいりました。この内容についてこちらで検討していただいて、こちらで検討した内容をまたこっちに戻すというような感じで策定を行ってまいりました。以上の先生方に感謝いたしたいと思います。

これで発表を終わります。ありがとうございました。（拍手）