

遺伝子ワクチンに係る規制の現状と課題に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-12-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中山, 慶一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032362

遺伝子ワクチンに係る規制の現状と
課題に関する研究

Study on the Current Status and
Challenges of Regulations on Gene-based
Vaccines

2015 年 7 月

中山 慶一

Yoshikazu NAKAYAMA

遺伝子ワクチンに係る規制の現状と
課題に関する研究

Study on the Current Status and
Challenges of Regulations on Gene-based
Vaccines

2015年7月

東京女子医科大学大学院医学研究科
および

早稲田大学大学院先進理工学研究科

共同先端生命医科学専攻

分子細胞医療研究

中山 慶一

Yoshikazu NAKAYAMA

目次

図表一覧	iii
略語一覧	vi
第 1 章 序論	1
1.1 本研究の背景	2
1.1.1 感染症予防ワクチンの意義	2
1.1.2 開発が望まれるワクチン	4
1.1.3 プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの特徴	5
1.2 本研究の目的及び意義	8
1.3 本研究の構成	9
第 2 章 感染症予防ワクチンの承認状況と遺伝子ワクチンの臨床開発状況 ..	11
2.1 背景及び目的	12
2.2 方法	12
2.2.1 データソース	12
2.2.2 データ選択に係る基準	13
2.2.3 データ分析方法	14
2.3 結果	15
2.3.1 日本における感染症予防ワクチンの承認状況	15
2.3.2 遺伝子ワクチンの臨床試験数の年次推移	25
2.3.3 遺伝子ワクチンの臨床試験の対象疾患分析	29
2.3.4 遺伝子ワクチンのベクターの種類および投与方法に関する分析	33
2.4 考察	34
2.4.1 国内で承認されているワクチンの特徴	34
2.4.2 遺伝子ワクチンの開発状況に関する特徴	35
2.5 リミテーション	40
2.6 小括	40
第 3 章 遺伝子治療に係る規制及び遺伝子ワクチンとの関連性に関する日欧 米比較	43
3.1 背景及び目的	44
3.2 方法	45
3.3 結果	46
3.3.1 米国における遺伝子治療に係る規制の現状	46

3.3.2	欧州における遺伝子治療に係る規制の現状	48
3.3.3	日本における遺伝子治療に係る規制の現状	50
3.4	考察	57
3.5	小括	61
第 4 章	遺伝子ワクチン開発に係る規制の日欧米比較	63
4.1	目的	64
4.2	方法	64
4.3	結果	65
4.3.1	遺伝子ワクチンの非臨床試験/臨床試験に係る規制の調査	65
4.3.2	環境または生物多様性への影響評価に係る規制の調査分析	81
4.4	考察	86
4.5	小括	92
第 5 章	総括	95
5.1	本研究の成果	96
5.2	本研究の意義及び今後の展望	103
参考文献	104
謝辞	115
研究業績	116

図表一覧

Figure 1 Preparation method for various type of vaccines	7
Figure 2 Outline of this research.....	10
Figure 3 No of products approved per year in Japan	19
Figure 4 Targeted pathogens/diseases of vaccines in Japan	19
Figure 5 Composition of Clinical data package	24
Figure 6 Number of clinical trials registered initially per year	28
Figure 7 Diseases targeted by prophylactic gene-based vaccines.....	29
Figure 8 Cumulative number of clinical trials by targeted diseases	30
Figure 9 Number of clinical trials using each vector	33
Figure 10 No. of HIV cases reported newly per year [42]	38
Figure 11 No. of TB cases per 100,000 population [43]	38
Figure 12 Organization of FDA (modified from [55])	47
Figure 13 Process of Gene therapy clinical research [66]	52
Figure 14 Relationship between gene therapy and gene-based vaccines.....	58
Figure 15 Change of regulatory frame for gene transfer in Japan.....	60
Figure 16 Voluntary harmonization procedure [80] [81] [82]	71
Figure 17 The decision tree to decide the necessity of germline transmission study and the feasibility of gene therapy clinical trial [92]	89
Figure 18 Simplified regulatory pathway from preclinical to the	91

Table 1	Type of vaccines [2] [3]	2
Table 2	Example of vaccines which are not authorized in the world [5]	4
Table 3	List of vaccines authorized in Japan	16
Table 4	Characteristics of clinical data package for Influenza vaccine	21
Table 5	Characteristics of clinical data package for HPV vaccine	22
Table 6	Characteristics of clinical data package for Rotavirus vaccine	23
Table 7	List of clinical trials (Phase 2 and 3)	25
Table 8	List of clinical trials* for Influenza	31
Table 9	Example of researches for vaccines in Japan	36
Table 10	Definitions of Gene Therapy in the US [52]	47
Table 11	Definitions of Gene Therapy in EU [58] [60]	49
Table 12	Examples of prophylactic gene therapy	49
Table 13	Definition of gene therapy in the guidance for clinical research in Japan [65]	51
Table 14	Definition of gene therapy in Japan [69]	55
Table 15	Considerations of non-clinical safety assessment for gene therapy products [67]	56
Table 16	FDA guidance for prophylactic vaccine [75]	66
Table 17	Considerations for pre-clinical assessment of plasmid DNA vaccine [77]	68
Table 18	EMA guideline for prophylactic vaccine [90]	73
Table 19	Guideline of preclinical assessment for general vaccines [85]	75
Table 20	Guideline of preclinical assessment for gene transfer medicinal products [86]	75
Table 21	Key considerations in the guideline for live recombinant viral vectored vaccines [88]	76
Table 22	Considerations for preclinical safety assessment required by Japanese vaccine guideline [20]	78
Table 23	Scope of Preclinical safety evaluation of Biotechnology-derived pharmaceuticals (ICH S6 (R1)) [95]	80
Table 24	Definition of Living Modified Organism resulting from biotechnology [71]	83

Table 25 Information required to assess adverse effect on biological diversity	
[104]	84
Table 26 Method of the assessment for adverse effect on biological diversity	
[103]	85
Table 27 the Assurance of Quality and Safety plasmid DNA vaccines and viral	
vectored vaccines in the US, Europe and Japan.....	99
Table 28 Proposed topics to be included into guideline for the gene-based	
vaccine in Japan	101

略語一覧

略号	説明
AAV	Adeno-associated virus アデノ随伴ウイルス
ADA	Adenosine deaminase アデノシンデアミナーゼ
AERAS	Aeras 結核ワクチン研究開発推進組織
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products 先端医療医薬品
BCG	Bacille de Calmette et Guérin カルメット・ゲラン桿菌
BLA	Biologics License Application 生物学的製剤承認申請
CAT	Committee for Advanced Therapies 先端治療委員会
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research 生物学的製剤評価研究センター
CDC	Centers for Disease Control and Prevention アメリカ疾病予防管理センター
CFR	Code of Federal Regulations 米国連邦規則
CHMP	Committee for medicinal products for human use 欧州医薬品委員会
CPMP	Committee for Proprietary Medical Products 欧州医薬品委員会
CTA	Clinical Trial Authorization 臨床試験許認可
CTL	Cytotoxic T-lymphocyte 細胞傷害性 T リンパ球
DNA	Deoxyribonucleic acid デオキシリボ酸
DPT-IPV	Diphtheria-pertussis-tetanus-inactivated poliovirus vaccine ジフテリア - 百日咳 - 破傷風 - 不活化ポリオワクチン
EB vaccine	Epstein-Barr virus vaccine EB ウイルスワクチン
EC	European Community 欧州共同体
EDCTP	European and Developing Countries Clinical Trials Partnership 欧州・開発途上国臨床試験プログラム
EMA	European Medicines Agency 欧州医薬品庁

略号	説明
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局.
GCP	Good clinical practice 医薬品の臨床試験実施基準
GMP	Good manufacturing practices 医薬品の製造管理及び品質管理基準
HA	Haemagglutinin 赤血球凝集素
Hib	Haemophilus influenzae type b ヘモフィルスインフルエンザ b 菌
HIV	Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス
HPV	Human papilloma virus ヒトパピローマウイルス
HVTN	HIV Vaccine Trials Network HIV ワクチン臨床試験ネットワーク
IAVI	International AIDS Vaccine Initiative 国際エイズワクチン推進構想
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug Application 臨床試験実施申請資料
IPV	Inactivated polio vaccine 不活化ポリオワクチン
MAA	Marketing authorization application 販売承認申請
MERS	Middle East respiratory syndrome 中東呼吸器症候群
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare 厚生労働省
MHRP	U.S. Military HIV Research Program 米国軍 HIV 研究プログラム
MRMC	U.S. Army Medical Research and Materiel Command 米国陸軍医学研究司令部
MRSA	Methicillin - resistant Staphylococcus aureus メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MVA	Modified vaccinia Ankara 改変ワクシニア・アンカラ株
NA	Neuraminidase ノイラミニダーゼ

略号	説明
NDA	New Drug Application 新薬承認申請
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute 米国国立心肺血液研究所
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases 米国国立アレルギー・感染症研究所
NIH	National Institutes of Health 米国国立衛生研究所.
OCTGT	Office of Cellular Tissue and Gene Therapies 細胞, 組織および遺伝子治療部
OPV	Oral poliomyelitis vaccine 経口生ポリオワクチン
OTC	Ornithine transcarbamylase オルニチントランスカルバミラーゼ
OVR	Office of Vaccines Research and Review ワクチン研究・審査部
PATH MVI	PATH Malaria Vaccine Initiative PATH マラリアワクチンイニシアティブ
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 医薬品医療機器総合機構
Q-PCR	Quantitative polymerase chain reaction 定量ポリメラーゼ連鎖反応
RAC	Recombinant Advisory Committee 組換え DNA 諮問委員会
RSV	Respiratory syncytial virus 呼吸器合抱体ウイルス
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome 重症急性呼吸器症候群
VHP	Voluntary Harmonization Procedure ボランティアハーモナイゼーションプロセス
VPD	Vaccine-Preventable Diseases ワクチンで予防できる病気
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee ワクチンならびに関連の生物製剤に関する諮問委員会
VWP	Vaccine Working Party ワクチン作業部会
WRAIR	Walter Reed Army Institute of Research ウォータリード陸軍研究所
X-SCID	X-linked Severe Combined Immunodeficiency X連鎖重症複合免疫不全症

第 1 章 序論

1.1 本研究の背景

1.1.1 感染症予防ワクチンの意義

ワクチンは、特定の抗原を標的として生体の免疫を賦活化して病原体からの感染を予防するための医薬品であり、18世紀にエドワード・ジェンナーが開発した天然痘ワクチンに始まり、種々の感染症から人々の命を守ってきた医学史上最も偉大な業績といわれる。天然痘、ポリオ、狂犬病等など世界保健機構(WHO)により指定されているワクチンで予防可能な疾患 (Vaccine-Preventable Diseases; VPD) の数は 25 以上に及ぶ [1].

しかしながら、HIV、マラリア、デング熱、エボラウイルス疾患、中東呼吸器症候群 (MERS)、重症急性呼吸器症候群 (SARS)等の未だワクチンの開発が実現していない疾患や、新型インフルエンザ、結核等の現状の有効性に課題があり、より有効なワクチンの開発が望まれている疾患が多く存在している。経済活動の活発化、グローバル化が進んだ現代において感染症を国境での水際対策のみで阻止することは困難であり、次世代のワクチンを開発、普及することは、国内のみならずどの国や地域においても必要不可欠な公衆衛生上の課題といえる。

Table 1 に、わが国で使用されているワクチンの種類及びその対象疾患の例を示す。

Table 1 Type of vaccines [2] [3]

ワクチンの種類	例
弱毒生ワクチン	麻疹，風疹，流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）， 黄熱，ロタウイルス，水痘帯状疱疹，ポリオ(OPV)， BCG
不活化ワクチン	A型肝炎，インフルエンザ，肺炎球菌，狂犬病， ポリオ(IPV)
サブユニットワクチン	B型肝炎
トキソイドワクチン	破傷風，ジフテリア
コンジュゲートワクチン	肺炎球菌，インフルエンザ菌 b 型菌 (Hib)

弱毒生ワクチンは、ヒト以外の細胞で培養させることで増殖能・病原性を失わせたウイルスから調製されるワクチンである。強い免疫原性（細胞性免疫）と長期に渡る防御免疫を誘導できるが、ウイルスの突然変異による毒性及び病原性の獲得する可能性、体外排出による他人への拡散のリスク、不安定なため冷却保管が必要等の短所がある。

不活化ワクチンは、薬品処理や加熱処理等によりウイルスゲノムを失活させ、複製能を除去したワクチンである。ウイルスの突然変異による毒性・病原性を獲得するリスクがないが、免疫誘導能が弱く複数回接種やアジュバントが必要となる場合がある。

サブユニットワクチンは、病原体の構成成分の一部を精製又は遺伝子組み換えにより調製したものである。ウイルスを含まないため生ワクチンが有するリスクがない、安定で冷却保管が不要等の長所に対し、免疫誘導能が弱く複数回接種やアジュバントが必要な場合がある、製造工程が複雑で費用がかかる（精製の場合）等の短所がある [4]。

その他には、病原体の産生する毒素のみを精製して無毒化したトキシイドワクチン、一部の真正細菌が持つ莢膜表面の多糖類にトキシイド等のキャリアタンパク質を結合させることで免疫原性を高めたコンジュゲートワクチン等が現在使用されている。

このように、弱毒化生ワクチンは免疫誘導能や効果持続期間に優れる一方で、弱毒化した病原体自体の潜在的なリスク（ex. 経口生ポリオワクチンによるワクチン関連麻痺等）は不可避である。そのような観点から、不活化ワクチン及びサブユニットワクチン等は安全性に優れているが、望むような免疫誘導能や効果持続期間等が得られずに実用化に至っていないワクチンがあるのが現状である。

1.1.2 開発が望まれるワクチン

Table 2 は，厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会が 2013 年に開発優先度の高いワクチンとしてリスト [5] に挙げたワクチンのうち，海外にも存在しないワクチンである．つまり，これらのワクチンは，何らかの理由（ex.既存の技術ではワクチン開発が難しい等）でワクチンの開発が実現していないものである．

Table 2 Example of vaccines which are not authorized in the world [5]

海外にも存在しないワクチン	
- ノロウイルスワクチン	- サイトメガロウイルスワクチン
- RSV ワクチン	- 単純ヘルペスワクチン
- HIV ワクチン	- A 群溶連菌ワクチン
- C 型肝炎ワクチン	- 院内感染予防ワクチン
- マイコプラズマワクチン	- 手足口病ワクチン
- デング熱ワクチン	- パルボウイルスワクチン
- MRSA ワクチン	- EB ウイルスワクチン
- マラリアワクチン	- ウエストナイルワクチン
- 黄色ブドウ球菌ワクチン	- 熱帯病ウイルスワクチン

ワクチンには Table 1 に示したタイプのワクチンの他に，日欧米において承認されているものはないものの，臨床開発段階のワクチンとしてプラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンがある．アメリカ国立アレルギー感染症研究所のホームページでは，次世代ワクチンとして，Table 1 の 5 種類に加えて，これらの 2 種類のワクチンを挙げている [6]．以下に，プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの特徴を述べる．

1.1.3 プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの特徴

プラスミド DNA ワクチンは、通常以下の 2 つのユニットから構成されている。すなわち、①ワクチン抗原の発現に関連するユニット（プロモーター・エンハンサー配列、ワクチン抗原遺伝子、及びポリアダニル化シグナル）、②精製・抽出に必要なプラスミド自体の配列ユニットである。ワクチン抗原には、標的とする病原性ウイルスのエンベロープタンパクやコア抗原等が用いられる。適切に設計されたプラスミド DNA は、大腸菌培養により増幅され、抽出・精製後にワクチンとして供される。

ヒトに投与されたプラスミド DNA ワクチンは、以下の 3 種類の経路で細胞性免疫、液性免疫を誘導する。①細胞内に取り込まれ核内に移行する。転写された mRNA が細胞質内でワクチン抗原に翻訳される。細胞質内の抗原タンパクは、プロテオソームによりペプチドに分解される。ワクチン抗原蛋白由来のペプチドは、MHC-I 分子と結合し、細胞表面に提示される（内在性抗原提示）。未感作 $CD8^+$ T 細胞は、これを認識し活性化される。活性化した $CD8^+$ T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) は、膜傷害性タンパク質による感染細胞の破壊、抗ウイルス作用を持つインターフェロンの産生等による病原体の増殖抑制等の細胞性免疫として機能する。②樹状細胞、マクロファージ及び B 細胞等の抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) に直接取り込まれた抗原は MHC-II 経路で $CD4^+$ T 細胞（ヘルパー T 細胞）へ提示される（外来性抗原提示）。樹状細胞から抗原提示を受けた Th0 型 $CD4^+$ T 細胞 (Th0 細胞) は活性化され、細胞性免疫を活性化する Th1 型 $CD4^+$ T 細胞 (Th1 細胞) 及び液性免疫を活性化する Th2 型 $CD4^+$ T 細胞 (Th2 細胞) に分化する。また、B 細胞膜表面の免疫グロブリンにより捕らえられた病原体は、MHC-II 経路で Th2 細胞に提示される。Th2 細胞は、IL-4 や IL-5 を産生することで B 細胞を活性化する。活性化により増殖した B 細胞は抗体産生細胞 (形質細胞、プラズマ細胞) へと分化し、病原体を中和して感染性や毒性を消失させる抗体を産生する。③樹状細胞にワクチン抗原が取り込まれた後、エンドソームとリソソームが融合する前に一部の抗原が細胞質へ漏出する

ことにより，内在性抗原と同様の MHC-I 分子により抗原提示されるクロスプレゼンテーションと呼ばれる経路も報告されている [7] [8] [9] [10] [11].

これまでに数多くのプラスミド DNA ワクチンの臨床試験が実施されてきたが，未だヒトにおいて十分な免疫原性を示すワクチンは実現しておらず，実用化には至っていない．エレクトロポレーションや遺伝子銃を用いた遺伝子導入効率の向上や，ウイルスベクターワクチン及びアジュバントとの併用による免疫原性の向上の試みが検討されている [9] [12].

ウイルスベクターワクチンは，ウイルスが持つ高い感染能力，標的細胞へ特異的に遺伝子を送達できる特性，細胞性免疫誘導等の高い免疫原性を利用したものである．近年の遺伝子工学の発展により，ウイルスの病原性，増殖能及び遺伝子発現を高度に制御することや，元のウイルスとは異なる種の病原体由来遺伝子を導入することが可能となっている (Figure 1)．プラスミド DNA ワクチンと同様に，細胞性及び液性免疫を刺激する [13] [14]．遺伝子治療の領域のみならず，ワクチン領域においてもアデノウイルス，はしかウイルス，ポックスウイルス，センダイウイルス等様々な種類のウイルスをベクターとして利用する試みが検討されている．アデノウイルスの場合，ウイルスの増殖に必須である E1A 及び E1B 領域を削除し，そこに異種抗原遺伝子を挿入したベクターワクチンが調製されている．なお，黄熱ウイルスに日本脳炎ウイルスのエンベロープ蛋白を組み込んだキメラウイルスワクチンがオーストラリア及びタイで承認されているが [15]，日欧米において承認されているものはない．

また，プラスミド DNA ワクチンやウイルスベクターワクチンは，疾患の治療を目的とした開発も進められている．例えば，プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンにより，CTL を介した B 型肝炎ウイルス [16]，及び C 型肝炎 [17] [18] ウイルス感染細胞の排除する戦略が試行されている

本論文では特に断りのない限り，プラスミド DNA ワクチン及びウイ

ルスベクターワクチンを合わせて“遺伝子ワクチン”を称することとする。また、個々のワクチンを示す場合には、それぞれプラスミド DNA ワクチンやウイルスベクターワクチンと記載する。

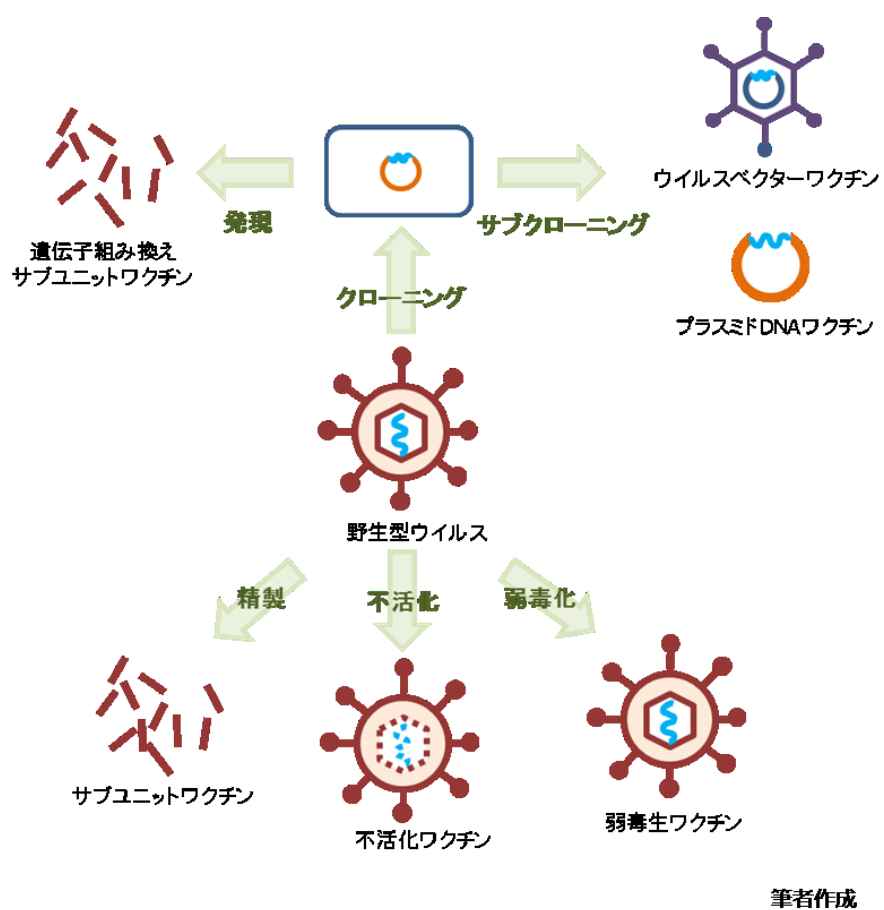


Figure 1 Preparation method for various type of vaccines

1.2 本研究の目的及び意義

我が国では、国民を感染症から守るためのワクチンの安定供給、持続的な開発体制を構築すべく、2007年に厚生労働省が“ワクチン産業ビジョン” [19] を公表した。同時に、本ビジョンに掲げられた事項の着実な推進することを目的として、ワクチン産業ビジョン推進委員会が医薬食品局に設置された。本委員会により、具体的なアクションプランとして、基礎研究から臨床開発への橋渡し、国による研究開発促進のための助成、薬事承認及び実用化に向けたガイドライン等の基盤整備等が掲げられ、成果を挙げてきているところである。

ガイドライン等の基盤整備に関しては、2010年に感染症予防ワクチンの非臨床 [20]及び臨床ガイドライン [21]が発出された。しかしながら、当該ガイドラインは、これまでに実用化されている従来型のワクチン（弱毒化生ワクチン、不活化ワクチン、サブユニットワクチン、トキシノイドワクチン、多糖体-タンパク結合型ワクチン等）に関する一般的な留意点についての概説となっており、ワクチンの種類ごとに特有な留意点までは言及されていない。更に、近年の遺伝子工学・免疫学の発展とともに欧米で研究開発が活発化している、遺伝子ワクチン (1.1.3 参照) については、適応の範囲外とされている。

一方、遺伝子治療用医薬品の治験を実施する場合、“遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針”に則り国の承認を得ることとなっていた。本指針は、予防ワクチンを適応の範囲に含めるかについては明文化していなかったが、2012年にサイトメガロウイルスに対するプラスミド DNA ワクチンが、遺伝子治療用医薬品と同様に審査を受けており、当該審査時の議事録にて“遺伝子治療に予防ワクチンを含む”とする厚生労働省審査管理課の見解が示されていた [22]。つまり、現状では遺伝子ワクチンは他のワクチンとは異なり遺伝子治療用医薬品と同様の枠組みで取り扱われていた状況といえる。

遺伝子治療は、主に先天性の遺伝子疾患等の希少疾病で、他の治療法が限られている患者に対して行われる。一方、感染症の予防ワクチンは、健康な人が疾患に罹患するのを防ぐことを目的とするものであり、ワクチンを使用することによる副作用、リスクは限りなく避ける必要がある。

そのため、遺伝子治療と感染症の予防ワクチンのリスクベネフィット（安全性に対する閾値）を、同レベルで考えるのは適切でないと考えた。

そこで本研究では、日欧米における遺伝子治療及び遺伝子ワクチンに関する規制の枠組みの現状を調査・比較分析することにより、日本の規制における課題を抽出し、見出された課題に対する提言を行うことを目的とする。

1.3 本研究の構成

本論文は以下の5章で構成される (Figure 2)。

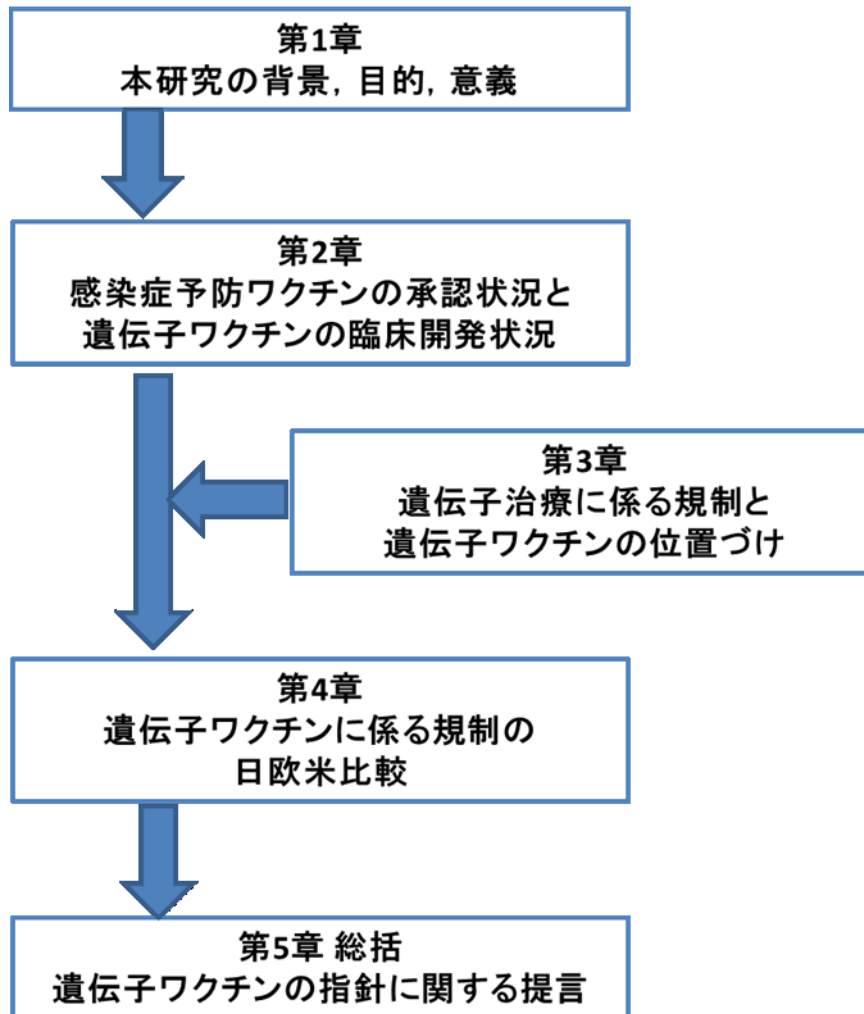
第1章は、序章として感染症予防ワクチンの意義、現在使用されているワクチンの種類、次世代ワクチンとして注目されるDNAワクチン及びウイルスベクターワクチンの概要についてまとめ、本研究の目的、すなわち『日欧米における遺伝子治療及び遺伝子ワクチンに関する規制の枠組みの現状を調査・比較分析することにより、日本の規制における課題を抽出し、見出された課題に対する提言を行うこと』を示した。

第2章では、規制の枠組みを調査する前提として、日本におけるワクチンの承認状況のトレンド及び遺伝子ワクチンの臨床開発の現状を明らかにした。

第3章では、日欧米において、遺伝子治療及び遺伝子ワクチン、つまり治療及び予防の違いが規制上どのように反映されているのかを明らかにし、国内における規制整備の必要性（＝課題）を明らかにした。

第4章では、欧米における遺伝子ワクチンに関するガイドライン等の整備状況及びその内容を調査した。欧米のガイドライン等を参考にして、本邦の遺伝子ワクチンの指針を制定する場合に留意すべき点を明らかにした。

第5章では、総括として、本研究で明らかにした成果を示した。最後に、遺伝子ワクチンに関する指針に関する提言を述べた。



筆者作成

Figure 2 Outline of this research

第 2 章

感染症予防ワクチンの承認状況と
遺伝子ワクチンの臨床開発状況

2.1 背景及び目的

ヒトの感染症予防を目的とする DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンは、日欧米において承認されている事例はなく、ワクチンギャップという観点では欧米と日本で差異はない。しかしながら、承認申請に至るまでの臨床開発については、欧米に比して遅れていると考えられる。

本章では、日本で上市されている従来型のワクチンの承認状況と、主に欧米で進められている DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの臨床開発の状況を俯瞰した。国内既承認のワクチンの特徴（対象とする疾患、臨床試験のエンドポイントや臨床データパッケージ等の臨床開発プロセス）と、DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの臨床開発の特徴（対象とする疾患、臨床試験のフェーズ、ベクターの種類等）を俯瞰することにより、日本において遺伝子ワクチンの開発が遅れている背景を明らかにすることを目的とする。

2.2 方法

2.2.1 データソース

国内で承認されているワクチンについては、2001 年以降に厚生労働省薬事・食品衛生審議会にて審議又は報告された品目の審査報告書を公開している PMDA の Web サイトを閲覧した。

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit>

DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチン等の臨床試験の実施状況については、米国国立医学図書館(National Library of Medicine: NLM) が 2000 年に開設した臨床試験登録サイトである ClinicalTrials.gov を利用した。

<https://clinicaltrials.gov/>

2.2.2 データ選択に係る基準

国内で承認されているワクチンについては、医療用医薬品の承認審査情報検索ページにて“ワクチン”を2015年5月末時点でキーワード検索し、抽出された品目を分析した。

DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンについては、ClinicalTrial.govにて“vector and vaccine”, “DNA vaccine”, “DNA and vaccine”, “plasmid vaccine”, “genetic vaccine”, “gene vaccine”, “viral vaccine”, “retrovirus and vaccine”, “lentivirus and vaccine”, “vaccinia and vaccine”, “adeno and vaccine”, “adeno-associated and vaccine”, “AAV and vaccine”, “cytomegalovirus and vaccine” 及び“Sendai virus and vaccine”を2014年11月7日にキーワード検索し、以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準に抵触しない試験を抽出した。

【選択基準】

- 介入研究 (interventional study)
- Phase 1, 2 及び 3 試験
- 感染症の新規感染を予防するワクチン
- プラスミド DNA ワクチン
- 遺伝子組み換えにより異種病原体の抗原遺伝子を導入したウイルスベクターワクチン

【除外基準】

- 介入を伴わない観察研究 (observational study)
- 開発の相が不明又は Phase 4 試験
- 治療ワクチン
- 天然痘予防ワクチンとしてワクシニアウイルス (Modified Vaccinia Ankara; MVA 等) を使用している試験

2.2.3 データ分析方法

国内で承認されているワクチンについては、承認年、対象疾患ごとの承認件数を算出した。また、臨床データパッケージの特徴を明らかにするため、新有効成分含有医薬品（既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品）のうち、インフルエンザワクチン、HPV ワクチン、ロタウイルスワクチンについて、評価資料として用いられている国内臨床試験、開発の相、症例数及び評価指標を調査した。

DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンについては、2.2.2 で抽出した臨床試験を、開発の相、clinicaltrials.gov 登録年、対象疾患、及び遺伝子ベクターの種類ごとに分析した。

2.3 結果

2.3.1 日本における感染症予防ワクチンの承認状況

PMDA の Web サイトにおける検索の結果，2001 年以降，厚生労働省薬事・食品衛生審議会で審議又は報告されたワクチンの承認件数は 40 件であった (Table 3)．40 件中，新有効成分含有医薬品は 30 品目であった．他の 10 件は，新医療用配合剤（日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分又はその配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤），新効能医薬品（既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが，効能・効果が異なる医薬品）及び新用量医薬品（既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが，用量が異なる医薬品）であった．

承認年ごとの承認件数を Figure 3 に示した．2005 年（平成 17 年）に 2 品目の麻しん風しん混合ワクチン，2006 年には肺炎球菌による重篤疾患への罹患を予防するためのワクチンが承認され，以降，承認品目のなかった 2008 年を除き，毎年 2 件から 8 件が新たに承認されていた．

ワクチンの対象とする疾患ごとの承認件数を Figure 4 に示した．内訳は，インフルエンザワクチンが 17 件，肺炎球菌ワクチンが 5 件，麻疹・風疹ワクチン及びジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオワクチン (DPT-IPV) が 3 件，B 型肝炎，ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン，ロタウイルスワクチンが各 2 件，日本脳炎，A 型肝炎，ポリオ，インフルエンザ菌 b 及び髄膜炎菌ワクチンがそれぞれ 1 件ずつ承認されていた．

Table 3 List of vaccines authorized in Japan

販売名	製造販売	一般名	承認年	新有効成分
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	武田薬品工業(株)	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2005	○
ミールビック	(財)阪大微生物病研究会	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2005	○
ニューモバックス NP	萬有製薬(株)	肺炎球菌ワクチン	2006	○
沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」	(財)阪大微生物病研究会	沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)	2007	○
沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」	(社)北里研究所	沈降新型インフルエンザワクチン(H5N1株)	2007	○
アクトヒブ	サノフィパスツール第一ワクチン(株)	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)	2007	○
サーバリックス	グラクソ・スミスクライン(株)	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(イラクサギンウロバ細胞由来)	2009	○
プレベナー水性懸濁皮下注	ワイス(株)	沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	2009	○
ジェービック V	(財)阪大微生物病研究会	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	2009	○
沈降インフルエンザワクチン H5N1「化血研」	一般財団法人化学及血清療法研究所	沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)	2010	○
アレパンリックス(H1N1)筋注	グラクソ・スミスクライン(株)	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1株)	2010	○
乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1「ノバルティス」筋注用	ノバルティスファーマ(株)	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1株)	2010	○
はしか風しん混合生ワクチン「北研」	学校法人北里研究所	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2011	○
エンセバック皮下注用	一般財団法人化学及血清療法研究所	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	2011	○
ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ	MSD(株)	組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)	2011	○
ロタリックス内用液	グラクソ・スミスクライン(株)	経口弱毒性生ヒトロタウイルスワクチン	2011	○

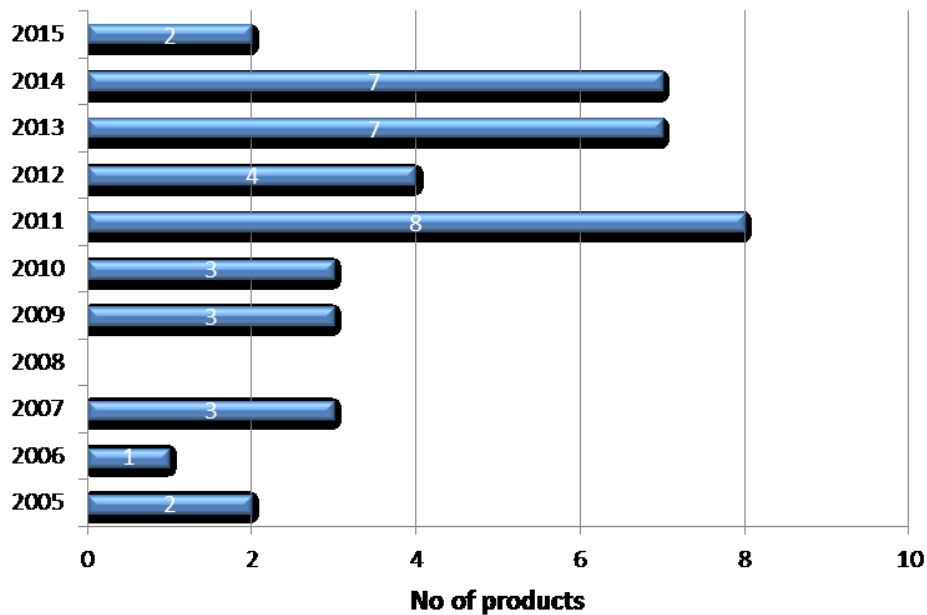
Table 3 List of vaccines authorized in Japan (cont'd)

販売名	製造販売	一般名	承認年	新有効成分
Flu-シリンジ「生研」, インフルエンザ HA ワ クチン「生研」	デンカ生研 (株)	インフルエンザ HA ワク チン	2011	
インフルエンザ HA ワ クチン“化血研” TF, インフル“化血 研”シリンジ, インフ ルエンザ HA ワクチン “化血研”	一般財団法人化学 及血清療法研究所	インフルエンザ HA ワク チン	2011	
インフルエンザ HA ワ クチン「北里第一三 共」, インフルエンザ HA ワクチン「S 北 研」, インフルエンザ HA ワクチン「北里第 一三共」 シリンジ	北里第一三共 ワクチン (株)	インフルエンザ HA ワク チン	2011	
フルービック HA シリ ンジ, フルービック HA, 「ビケン HA」	一般財団法人阪大 微生物病研究会	インフルエンザ HA ワク チン	2011	
ロタテック内用液	MSD (株)	5 価経口弱毒生ロタウイ ルスワクチン	2012	○
イモバックスポリオ 皮下注	サノフィパスツ ール (株)	不活化ポリオワクチン(ソ ークワクチン)	2012	○
クアトロバックス 皮下注シリンジ	一般財団法人化学 及血清療法研究所	沈降精製百日せきジフテ リア破傷風不活化ポリオ (セービン株)混合ワクチ ン	2012	○
テトラビック 皮下注シリンジ	一般財団法人阪大 微生物病研究会	沈降精製百日せきジフテ リア破傷風不活化ポリオ (セービン株)混合ワクチ ン	2012	○
エイムゲン	一般財団法人化学 及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化 A 型 肝炎ワクチン	2013	
沈降インフルエンザワ クチン H5N1「生研」 1mL	デンカ生研 (株)	沈降インフルエンザワク チン (H5N1 株)	2013	○
細胞培養インフルエン ザワクチン (プロトタ イプ)「バクスター」	バクスター (株)	細胞培養インフルエンザ ワクチン (プロトタイプ)	2013	○

Table 3 List of vaccines authorized in Japan (cont'd)

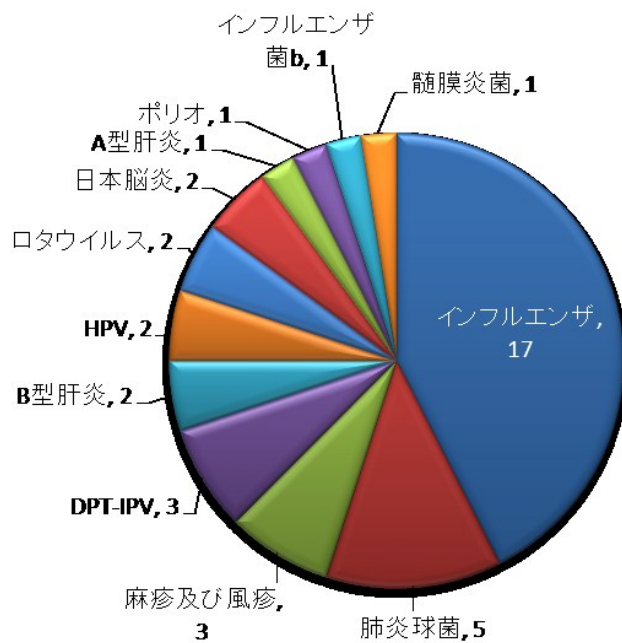
販売名	製造販売	一般名	承認年	新有効成分
細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）「タケダ」5mL	武田薬品工業（株）	細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）	2013	○
プレベナー13 水性懸濁注	ファイザー（株）	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	2013	○
細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「バクスター」	バクスター（株）	細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	2013	
細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「タケダ」5mL	武田薬品工業（株）	細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	2013	○
ビームゲン， ビームゲン注 0.25mL，ビームゲン注 0.5mL	一般財団法人化学 及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	2014	
ヘプタバックス-II	MSD（株）	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	2014	
沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL， 筋注 60 μ g/mL 「北里第一三共」	北里第一三共 ワクチン（株）	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	2014	○
乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用「化血研」	一般財団法人化学 及血清療法研究所	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（H5N1株）	2014	○
プレベナー13 水性懸濁注	ファイザー（株）	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	2014	
スクエアキッズ皮下注 シリンジ	北里第一三共 ワクチン（株）	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン） 混合ワクチン	2014	
メナクトラ筋注	サノフィ（株）	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）	2014	○
シンフロリックス水性懸濁筋注	ジャパンワクチン（株）	沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD，破傷風トキソイド，ジフテリアトキソイド結合体）	2015	○
乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（プロトタイプ）筋注用「化血研」	一般財団法人化学 及血清療法研究所	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（プロトタイプ）	2015	○

PMDAWeb サイトにおける検索結果に基づき作成



(PMDA webサイトにおける検索結果に基づき作成)

Figure 3 No of products approved per year in Japan



DPT-IPV:ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオワクチン
 HPV:ヒトパピローマウイルス

(PMDA webサイトにおける検索結果に基づき作成)

Figure 4 Targeted pathogens/diseases of vaccines in Japan

臨床データパッケージの特徴を把握するため、新有効成分医薬品として承認されたインフルエンザワクチン、HPVワクチン、ロタウイルスワクチンについて、評価資料として用いられている国内臨床試験の数、開発の相、症例数及び評価指標を調査した。その結果を、対象疾患ごとに (Table 4, Table 5, Table 6) に示す。

インフルエンザの臨床試験のデータパッケージについては、評価資料として国内臨床試験を2試験から4試験（症例数は数百人規模）実施している例が多かった。また、感染予防効果ではなく免疫原性（抗体価等）に基づき評価がなされていた。

Table 4 Characteristics of clinical data package for Influenza vaccine

インフルエンザワクチン
● 販売名
- 評価資料とした臨床試験, 国内臨床試験の症例数
- 評価指標
● 沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「北研」
● 沈降新型インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」
- 評価資料: 国内 Ph1 (1 試験, 120 名), 国内 Ph2/3 (1 試験, 300 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性
● 沈降インフルエンザワクチン H5N1 「化血研」
- 評価資料: 国内 Ph1 (1 試験, 120 名), 国内 Ph2/3 (1 試験, 350 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性
● 沈降インフルエンザワクチン H5N1 「生研」 1mL
- 評価資料: 国内 Ph1 (1 試験, 120 名), 国内 Ph2/3 (1 試験, 300 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性
● 細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ) 「バクスター」
● 細胞培養インフルエンザワクチン (プロトタイプ) 「タケダ」 5mL
● 細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「バクスター」
● 細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「タケダ」 5mL
- 評価資料: 国内 Ph2/3 (1 試験, 339 例), 海外 Ph3 (1 試験, 3,589 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性
● 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g /mL 「北里第一三共」, 沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 60 μ g /mL 「北里第一三共」
- 国内 Ph1 (2 試験, 150 例), 国内 Ph2/3 (1 試験, 602 例), 国内 Ph3 (1 試験, 802 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性
● 乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1 筋注用 「化血研」
- 国内 Ph1 (1 試験, 計 60 例), 国内 Ph2 (1 試験 248 例), 国内 Ph3 (1 試験 369 例)
- 評価指標: 免疫原性及び安全性

PMDAWeb サイトにおける検索結果に基づき作成

HPV ワクチンの場合、承認されている 2 品目は外資系製薬メーカーによる開発品目であり、数万例以上の海外臨床データが評価資料として用いられていた。HPV ワクチンは、HPV ウイルス感染に起因する子宮頸がんの発症を予防するワクチンである。有効性のサロゲート指標として、両ワクチンともに持続感染の予防効果等を確認していた。

Table 5 Characteristics of clinical data package for HPV vaccine

HPV ワクチン
● 販売名
- 評価資料とした臨床試験，国内臨床試験の症例数
- 評価指標
● サーバリックス
- 国内 Ph2b（1 試験，1040 例），海外 Ph1 及び 2（4 試験，計 350 例以上），海外 Ph3（7 試験，計 25,000 例以上）
- 評価指標：有効性（HPV の持続感染の予防効果）及び免疫原性
● ガーダシル水性懸濁筋注，ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
- 国内 Ph2（2 試験，1021 例及び 107 例），海外 Ph2（2 試験，計 3,000 例以上），海外 Ph3（8 試験，計 30,000 例以上）
- 評価指標：有効性（持続感染，又は HPV6，11，16，18 型に関連する生殖器疾患の発生予防効果），安全性及び免疫原性

PMDAWeb サイトにおける検索結果に基づき作成

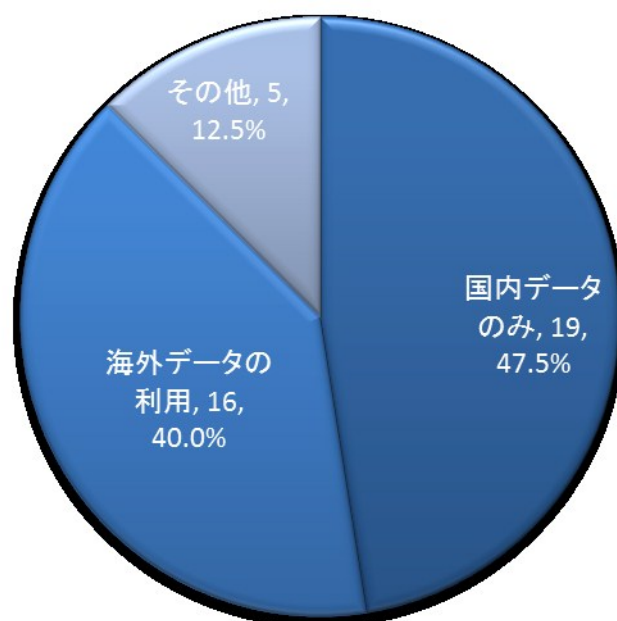
ロタウイルスワクチンについても、承認されている 2 品目は外資系製薬メーカーによる開発品目であり、数万例以上の海外臨床データが評価資料として用いられていた。ロタウイルスワクチンは、ロタウイルス胃腸炎の発症を予防するワクチンである。有効性の評価として、ワクチン接種後一定期間内におけるロタウイルス関連胃腸炎の発症の予防効果等が示されていた。

Table 6 Characteristics of clinical data package for Rotavirus vaccine

<p>ロタウイルスワクチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 販売名 <ul style="list-style-type: none"> - 評価資料とした臨床試験，国内臨床試験の症例数 - 評価指標
<ul style="list-style-type: none"> ● ロタリックス内用液 <ul style="list-style-type: none"> - 国内 Ph3（1 試験，765 例），海外 Ph2（4 試験，計 3,000 例以上），海外 Ph3（3 試験，計 60,000 例以上） - 評価指標：有効性（ロタウイルス胃腸炎の発症予防効果），安全性及び免疫原性
<ul style="list-style-type: none"> ● ロタテック内用液 <ul style="list-style-type: none"> - 国内 Ph3（1 試験，762 例），海外 Ph2（1 試験，計 1,946 例），海外 Ph3（3 試験，計 70,000 例以上），海外 Ph3（1 試験，計 735 例） - 評価指標：有効性（ロタウイルス胃腸炎の発症予防効果），安全性及び免疫原性

PMDAWeb サイトにおける検索結果に基づき作成

Figure 5 は、承認された 40 品目の臨床データパッケージの構成を示したものである。評価資料として国内臨床試験データのみを用いている品目数（割合）、海外臨床試験データを用いている試験数（割合）は、それぞれ 19 品目（47.5%）及び 16 品目（40%）であった。



(PMDA webサイトにおける検索結果に基づき作成)

Figure 5 Composition of Clinical data package

2.3.2 遺伝子ワクチンの臨床試験数の年次推移

ClinicalTrial.gov におけるキーワード検索により 1200 試験以上が抽出され、このうち選択・除外基準を満たす試験は 234 試験であった。Table 7 に Phase2 以降の試験の一覧を示す。

Table 7 List of clinical trials (Phase 2 and 3)

Registered year	Phase	Indication	Gene vector	Sponsor*	Location of clinical trials	No. of subjects
1999	Ph 2	HIV Infection	Canarypox virus	NIAID	US	420
2001	Ph 2	HIV Infection	Canarypox virus	NIAID	Brazai/ Peru et al.	160
2004	Ph 2	HIV Infection	Adenovirus	Merck/HVTN	Unknown	unknown
2005	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Adenovirus	NIAID	US/Brazil/ South Africa	480
2005	Ph 3	HIV Infection	Canarypox virus	MRMC/ Sanofi Pasteur/ VaxGen et al.	Thai	16402
2006	Ph 2	HIV Infection	Vaccinia virus	Bavarian Nordic/ NIH	US/Puerto Rico	581
2006	Ph 2	HIV Infection	Adenovirus	Merck	unknown	unknown
2006	Ph 2	Cytomegalovirus infection	Canarypox virus	NHLBI	US	38
2006	Ph 2	HIV Infection	Adenovirus	NIAID/HVTN	South Africa	801
2006	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Adenovirus	NIAID/IAVI	unknown	0
2007	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Adenovirus	NIAID/HVTN/ IAVI et al.	unknown	0
2008	Ph 2	Tuberculosis	Vaccinia virus	Univ. of Oxford /Univ. of Cape Town	South Africa	168
2009	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Vaccinia virus	NIAID	US/Peru	299
2009	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Adenovirus	NIAID/HVTN	US	2504
2009	Ph 2	Tuberculosis	Vaccinia virus	Aeras/ Univ. of Oxford/ Univ. of Cape Town	South Africa	2797

Table 7 List of clinical trials (Phase 2 and 3) (cont'd)

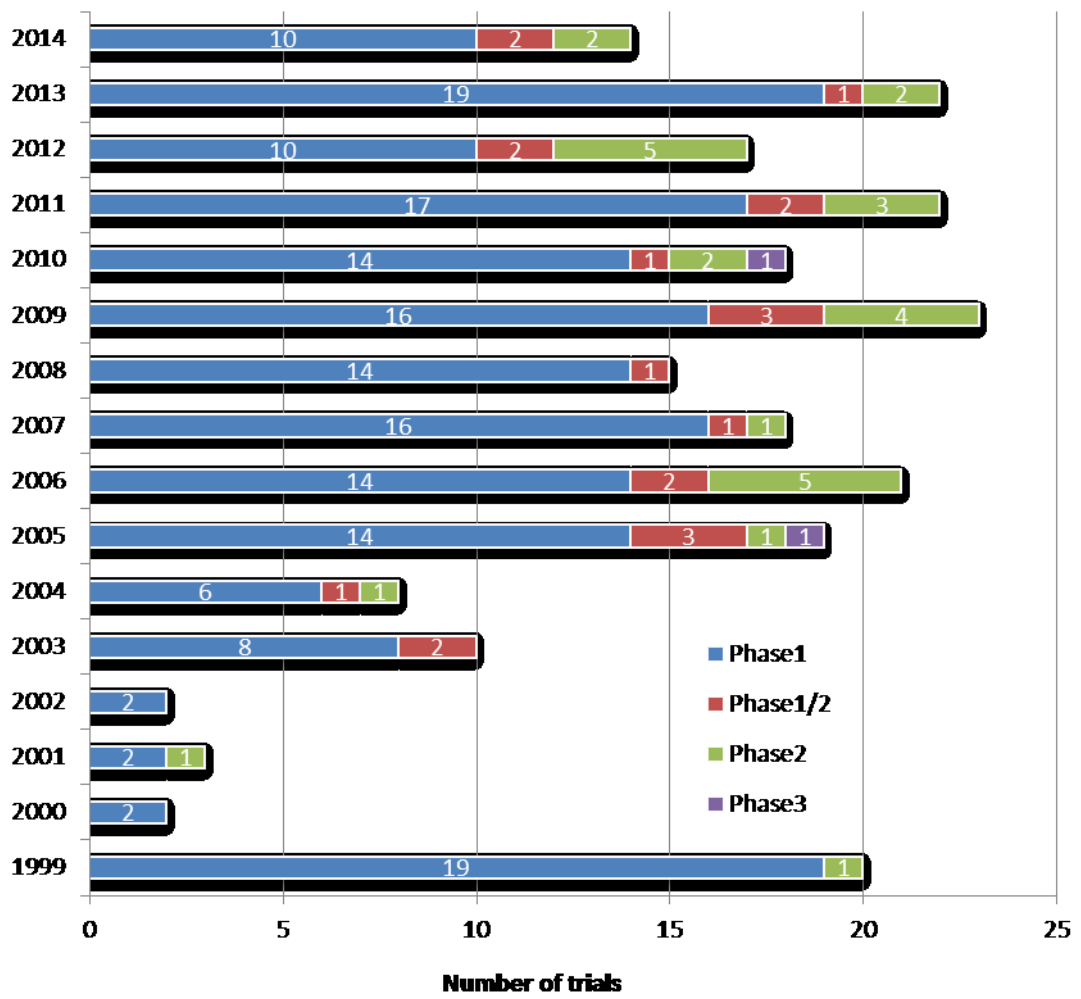
Registered year	Phase	Indication	Gene vector	Sponsor*	Location of clinical trials	No. of subjects
2009	Ph 2	Tuberculosis	Adenovirus	Aeras/ Crucell (J&J)	South Africa	26
2010	Ph 2	Tuberculosis	Vaccinia virus	Aeras/EDCTP/ Univ. of Oxford	South Africa/ Senegal	650
2010	Ph 3	Japanese Encephalitis Varicella	Yellow fever virus	Sanofi Pasteur	Philippines	505
2011	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Vaccinia virus	IAVI/MRC-Oxford /Univ. of Nairobi	UK/Kenya	115
2011	Ph 2	Malaria	Adenovirus	GSK/PATH/ Crucell (J&J)	Tanzania/ Ghana et al.	511
2011	Ph 2	HIV Infection	Canarypox virus	MRMC/NIH	Thai	162
2012	Ph 2	Tuberculosis	Vaccinia virus	Mark Hatherill et al.	South Africa	340
2012	Ph 2	Malaria	Adenovirus/ Vaccinia virus	Univ. of Oxford/ EDCTP	Senegal	120
2012	Ph 2	Malaria	Adenovirus/ Vaccinia virus	Univ. of Oxford/ EDCTP	Kenya	120
2012	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Vaccinia virus	China CDC	China	150
2012	Ph 2	HIV Infection	Plasmid DNA/ Vaccinia virus	Muhimbili Univ./ Karolinska Inst. et al.	Mozambique/ Tanzania	198
2013	Ph 2	HIV Infection	Canarypox virus	MRMC/NIAID	Thai	360
2013	Ph 2	Cytomegalovirus infection	Plasmid DNA	Vical/Astellas	US/Australia/ Canada et al.	140
2014	Ph 2	Hantaan and Puumala Virus infection	Plasmid DNA	MRMC/WRAIR/ Ichor et al.	US	132
2014	Ph 2	Tuberculosis	Vaccinia virus	Univ. of Oxford et al.	Uganda	36

ClinicalTrial.gov における検索結果に基づき作成

*NIAID; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, HVTN; HIV Vaccine Trials Network, NHLBI; National Heart, Lung, and Blood Institute, IAVI; International AIDS Vaccine Initiative, CDC; Centers for Disease Control and Prevention, MHRP; U.S. Military HIV Research Program, EDCTP; European and Developing Countries Clinical Trials Partnership, MRMC; U.S. Army Medical Research and Materiel Command, WRAIR; Walter Reed Army Institute of Research

ClinicalTrial.gov に新規登録された臨床試験数の年次推移を示す (Figure 6). ClinicalTrial.gov への臨床試験の登録は 1999 年より開始された [23]. 1999 年の登録件数は、それ以前より開始している臨床試験が含まれているため 20 試験に上るが、2000 年から 2004 年における新規登録試験数は 10 試験以下であった。2005 年に 19 試験が登録され、以降、年間 14 試験から 23 試験が新規で登録されている。開発の相ごとの内訳は、Phase 1 試験が 183 試験 (78.2%) を占めた。Phase 1/2 試験及び Phase 2 試験がそれぞれ 21 試験 (9.0%) 及び 28 試験 (12.0%), Phase 3 試験については 2 試験 (1.0%) に限られた。

臨床試験の多くは欧米やアフリカ大陸等で実施されており、日本では実施されていなかった。なお、日本ではサイトメガロウイルス抗原遺伝子を組み込んだプラスミド DNA ワクチンの Phase 2 試験 [24] が 1 試験実施されているが、当該ワクチンは、造血幹細胞移植や臓器移植等で免疫機能が低下し、サイトメガロウイルスに不顕性感染をしている患者がサイトメガロウイルス血症を発症するのを予防するためのワクチンである。ClinicalTrial.gov において治療ワクチンとして登録されており、また、2.2.2 における選択基準である“感染症の新規感染を防ぐワクチン”に該当しないため、最終的に抽出した 234 試験には含めていない。

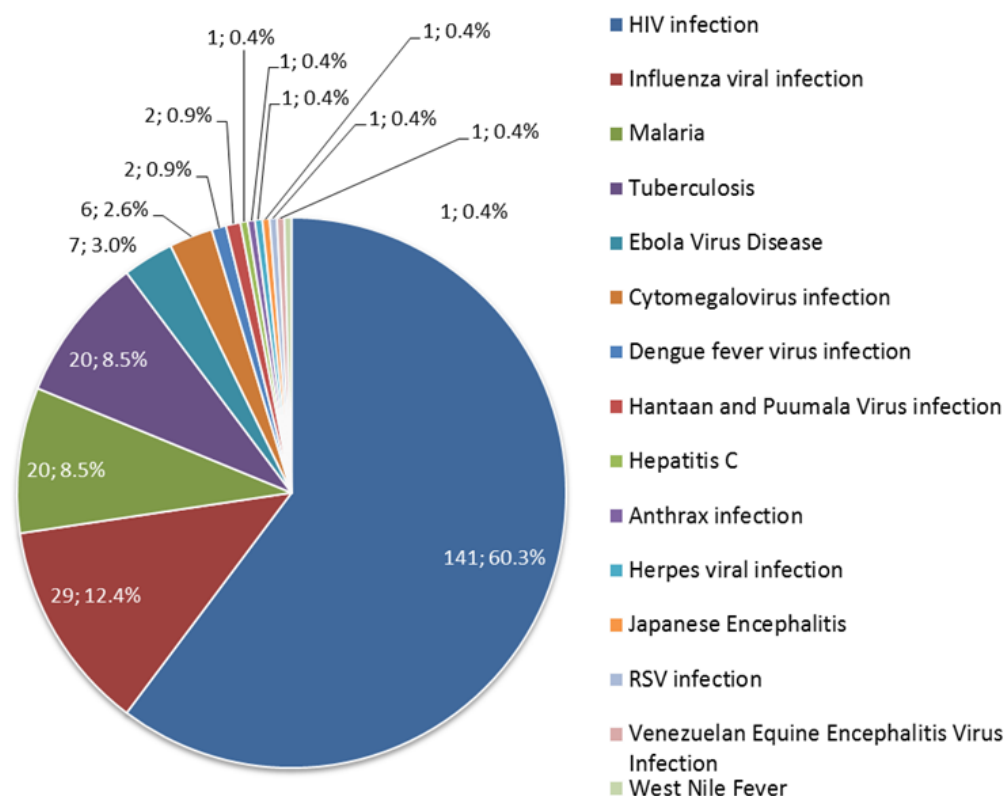


(ClinicalTrial.govにおける検索結果に基づき作成)

Figure 6 Number of clinical trials registered initially per year

2.3.3 遺伝子ワクチンの臨床試験の対象疾患分析

2.2.2 で抽出した 234 試験を対象疾患ごとに分類した (Figure 7). 最も多くの臨床試験が実施されている疾患は HIV 感染症であり, 141 試験 (60.3%) に上った. 次に, インフルエンザ, マラリア, 結核の順に多く, それぞれ 29 試験 (12.4%), 20 試験 (8.5%) 及び 20 試験 (8.5%) であった. これらの 4 疾患で全体の 90% を占めた. 2014 年に西アフリカで発生したアウトブレイクの影響により複数の臨床試験が開始されたエボラウイルス疾患が 5 番目に多く, 7 試験 (3.0%) であった.

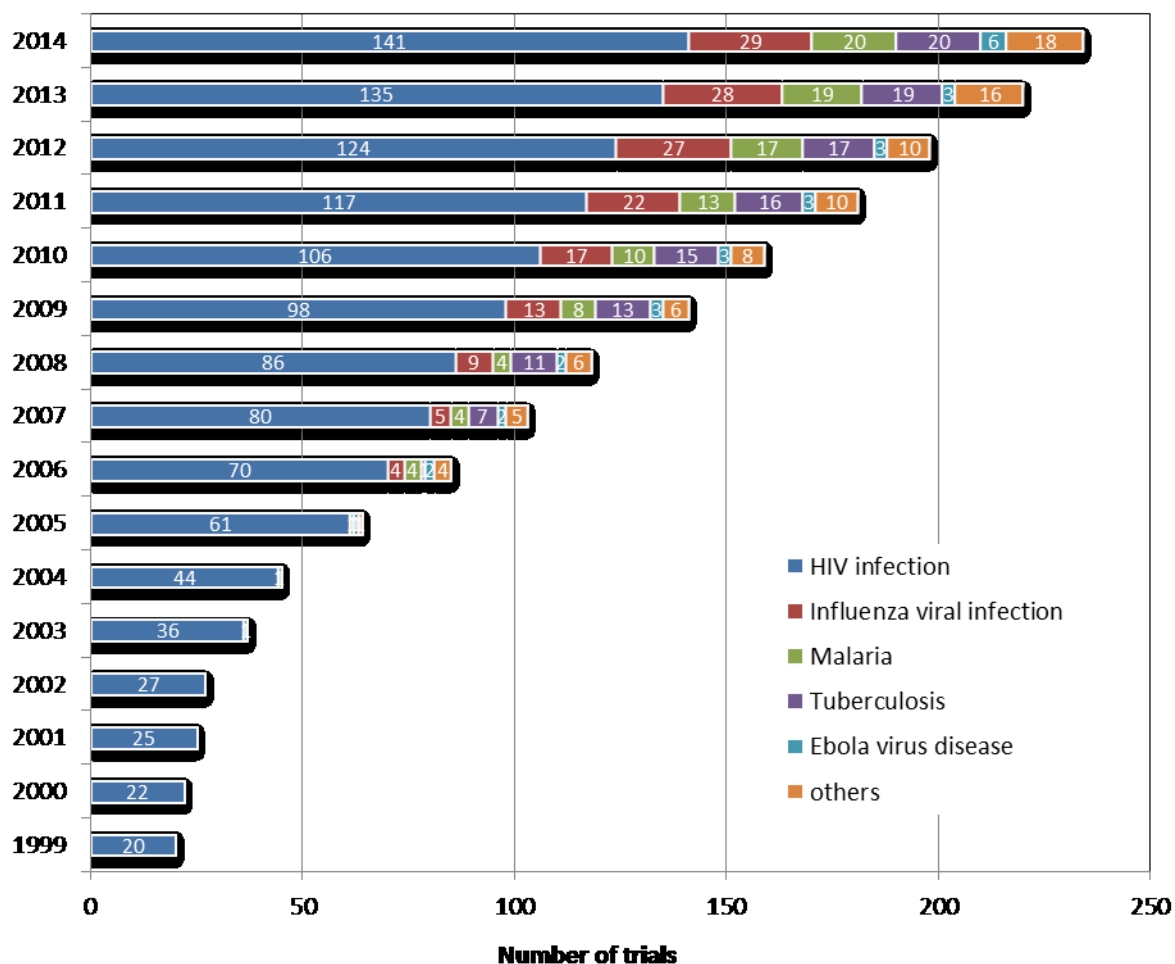


(ClinicalTrial.govにおける検索結果に基づき作成)

Figure 7 Diseases targeted by prophylactic gene-based vaccines

Figure 8 に、上位 5 疾患及びその他の感染症ごとの累積臨床試験数の推移を示した。2005 年までに累積で 64 の臨床試験が登録されていたが、3 試験（エボラウイルス疾患、マラリア、ウエストナイル熱）を除く 61 試験（95.3%）が HIV 感染症の予防ワクチンであった。2006 年以降になり、インフルエンザ、マラリア、結核、その他の感染症に対するワクチンの開発も増加していた。

なお、Table 7 に Phase 2 以降の臨床試験の一覧を示したが、インフルエンザについてはすべて Phase 1 であったため、一覧に含まれていない。Table 8 にインフルエンザの臨床試験の一覧を示した。



(ClinicalTrial.govにおける検索結果に基づき作成)

Figure 8 Cumulative number of clinical trials by targeted diseases

Table 8 List of clinical trials* for Influenza

Registered Year	Gene vector	Sponsor	Location of Clinical trials	No. of Subjects	Note
2006	Plasmid DNA	PowderMed	UK	105	Using Particle Mediated Epidermal Delivery (PMED)
2006	Plasmid DNA	PowderMed	US	189	Using Particle Mediated Epidermal Delivery (PMED)
2006	Plasmid DNA	PowderMed	UK	75	Using Particle Mediated Epidermal Delivery (PMED)
2006	Plasmid DNA	NIAID** et al.	US	45	Using the Biojector 2000 Needle-Free Injection Management System (Biojector).
2007	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	44	Using the Biojector 2000 Needle-Free Injection Management System (Biojector).
2008	Plasmid DNA	Vical	US	47	Using the Biojector 2000 Needle-Free Injection Management System (Biojector).
2008	Plasmid DNA	Vical	US	56	
2008	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	60	Boost with sub-unit vaccine
2008	Adenovirus	Vaxin Inc.	US	48	Intranasal formulation
2009	Adenovirus	PaxVax, Inc.	US	166	Using enteric capsule for oral administration
2009	plasmid DNA	NIAID et al.	US	51	Boost with sub-unit vaccine
2009	plasmid DNA	NIAID et al.	US	60	Boost with sub-unit vaccine
2009	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	20	Using the Biojector 2000 Needle-Free Injection Management System (Biojector).
2010	Plasmid DNA	Inovio Pharmaceuticals	US	32	Intramuscular injection Followed by Electroporation (EP)
2010	Plasmid DNA	GeneOne Life Science Inc/Inovio Pharmaceuticals	Korea	30	Intramuscular injection Followed by Electroporation (EP)

Table 8 List of clinical trials* for Influenza (cont'd)

Registered Year	Gene vector	Sponsor	Location of Clinical trials	No. of Subjects	Note
2010	Plasmid DNA	GeneOne Life Science Inc/Inovio Pharmaceuticals	Korea	30	Intramuscular injection Followed by Electroporation (EP)
2010	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	64	Boost with sub-unit vaccine, Using the Biojector 2000 Needle-Free Injection Management System (Biojector).
2011	Adenovirus	Vaxart	US	54	Oral formulation
2011	Plasmid DNA	Inovio Pharmaceuticals	US	22	Intramuscular injection Followed by Electroporation (EP)
2011	Plasmid DNA	Inovio Pharmaceuticals	US	116	Using electroporation (CELLECTRA®-3P)
2011	Adenovirus	NIAID et al.	US	91	Oral and tonsillar
2011	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	131	Boost with sub-unit vaccine
2012	Adenovirus	Vaxart	US	12	Targeting to ileum with radio controlled capsule
2012	Plasmid DNA	Univ. of Manitoba/ Inovio Pharmaceuticals	Canada	50	Boost with sub-unit vaccine, Using electroporation (CELLECTRA®-3P)
2012	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	75	Boost with sub-unit vaccine
2012	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	316	Boost with sub-unit vaccine
2012	adeno	Vaxart	US	37	Oral formulation
2013	adeno	Vaxart	US	37	Oral formulation, Targeting to ileum with radio controlled capsule
2014	Plasmid DNA	NIAID et al.	US	36	Boost with sub-unit vaccine

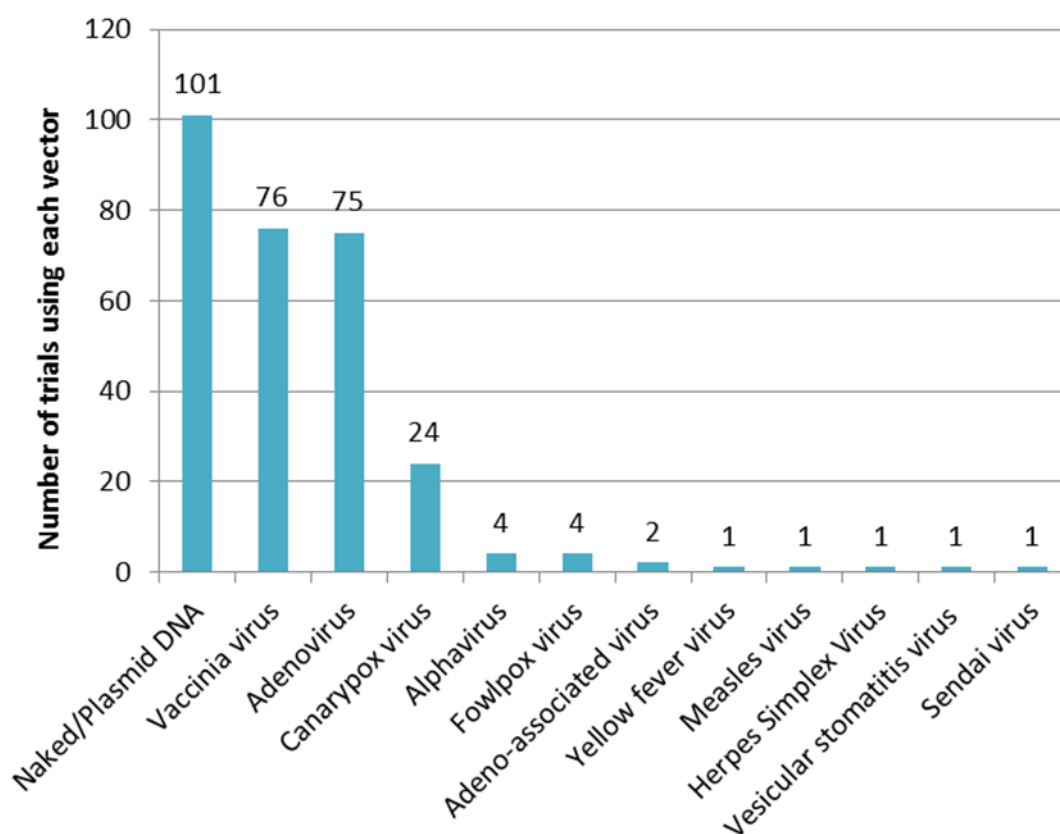
ClinicalTrial.govにおける検索結果に基づき作成

*All studies are in Phase 1

**NIAID; National Institute of Allergy and Infectious Diseases

2.3.4 遺伝子ワクチンのベクターの種類および投与方法に関する分析

2.2.2 で抽出した 234 試験について、ワクチン抗原遺伝子のベクターごとに臨床試験数を分析した。プラスミド DNA が最も多くの試験（101 試験）で使用されていた。次に、ワクシニアウイルス（76 試験）、アデノウイルス（75 試験）が使用されていた (Figure 9)。なお、201 試験 (85.9%) でプラスミド DNA ワクチンとウイルスベクターワクチン、2 種類のウイルスベクターワクチン、プラスミド DNA ワクチンと遺伝子組み換え抗原タンパクワクチンなど、2 種類以上のワクチンを組み合わせて使用していた。



(ClinicalTrial.govにおける検索結果に基づき作成)

Figure 9 Number of clinical trials using each vector

2.4 考察

2.4.1 国内で承認されているワクチンの特徴

日本では、1996年にA型肝炎の予防ワクチンが承認されて以降、長らく新規のワクチンが承認されていなかったが、2005年に麻しん風しん混合ワクチンが承認されて以降、この10年間で40品目が承認されている。

2007年に厚生労働省が策定した“ワクチン産業ビジョン” [19]は、ワクチンが感染症の脅威に対し最も効果的な対策となることを再認識し、国の関与により持続的なワクチン開発及び安定的な供給体制を実現するために策定された。Figure 4に示したように、この10年間で新たに承認された40品目のうち、17品目がインフルエンザワクチンであった。この中には、2009年の新型インフルエンザ (A/H1N1)の大流行に伴い特例承認したものや、2011年に発出された“パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン(薬食審査発1031第2号)” [25]に準拠して開発されたプロトタイプワクチン、新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業 [26]の補助を受け進められてきた細胞培養インフルエンザワクチン等も含まれている。ガイドラインの策定や、研究開発に関する補助事業等、国としてワクチン開発を促進してきた成果によるものと考えられる。

インフルエンザワクチン以外では、肺炎球菌ワクチン、HPVワクチン及びロタウイルスワクチン等が承認されていた。これらはすべて外資系企業による開発品目であった。Table 5及びTable 6に示したように、臨床試験のデータパッケージとして、国内臨床試験を1試験又は2試験実施し、海外臨床試験データと併せて評価資料としている特徴が見られた。HPV感染による子宮頸がん/前駆病変の発症予防、ロタウイルスによる胃腸炎の発症予防等の真のエンドポイントに対する有効性を示すためには、数千人、数万人規模の臨床試験が必要となり、国内でこの規模の臨床試験を実施することは非常に困難であったと考えられる。

2007年時点での日本のワクチン市場における外資系企業の売上高はわずか2%程度であったが [27]、2012年には30%以上にまで拡大している [28]。2005年から2015年5月末時点までに承認された40品目につ

いても、16品目は海外臨床試験データを評価資料として用いている品目となっていた(Figure 5)。海外で使用できるワクチンが国内で使えないという面でのワクチンギャップが縮小しつつあることが示唆された。

2.4.2 遺伝子ワクチンの開発状況に関する特徴

2014年までに登録された234試験を、開発の相及び対象疾患ごとに分析した結果、遺伝子ワクチンの臨床試験について以下の特徴が見出された。

- 1) ClinicalTrials.govへの登録が開始された1999年以降徐々に増加し、2005年以降は年間14試験から23試験が新規で登録されている
- 2) 日本において実施されている臨床試験はない
- 3) Phase 1及びPhase 1/2試験等の開発早期の試験が全体の87.2%と多くを占める
- 4) 対象疾患はHIV感染症が最も多いこと(全体の60.3%)、特に2005年以前までの累計64試験のうち95.2%がHIVワクチンである
- 5) 2006年以降はHIV感染症以外の感染症予防ワクチンも増加している
- 6) HIV感染症、インフルエンザ、マラリア、結核及びエボラウイルス疾患の5疾患を対象とする試験が全体の92.7%(217試験)を占める
- 7) 抗原遺伝子のベクターとしてプラスミドDNAが最も多くの試験で使用されており、次いでワクシニアウイルス及びアデノウイルスが多く使用されている
- 8) 多くの試験で複数のワクチンを組み合わせたレジメンが使用されていること

Table 7示したようにPhase 2以降のステージにある臨床試験30試験は、世界三大感染症であるHIV、結核及びマラリアを対象とした臨床試験が中心であった。これらの臨床試験は、製薬企業のみではなく、米国立衛生研究所(NIH)/米国立アレルギー感染症研究所(NIAID)や大学

等の公的機関，国際エイズワクチン・イニシアチブ (IAVI)，結核ワクチン研究開発推進組織 (AERAS)及び PATH マラリアワクチンイニシアティブ (PATH MVI)等の国際非営利組織等がスポンサーとなり，有病率/発症率等の疫学的観点から優先度の高い地域（米国，アフリカ諸国，タイ等）で臨床試験が進められていることが示唆された．日本は世界エイズ・結核・マラリア対策基金 [29]への拠出やグローバルヘルス技術振興基金（官民パートナーシップ）設立 [30]等の ODA 活動等の経済面でグローバルヘルスに貢献をしているが，ワクチンの研究開発の面からも，国際営利組織等と協働しながら取り組んでいる国内研究機関や企業も存在する．Table 9 に，日本における研究開発の事例及び三大感染症の疫学データを示す．

Table 9 Example of researches for vaccines in Japan

研究開発の動向	国内における疾患背景（疫学，予防法）
HIV [31] - ディナベックが IAVI とセンダイウイルスベクターワクチンの臨床試験の共同研究契約締結 [32]	- HIV 感染者 16,903 人,AIDS 患者 7658 人 (2014), 新規 HIV 感染報告は年間 1000 人超で推移 - 同性間の性的接触による感染が 88.7% (2014) - 予防ワクチンはない
結核 [33] - 医薬基盤研究所が AERAS 等と協働で組み換えヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルスベクターワクチンの開発研究を実施中（非臨床試験） [34] - 国立病院機構等が DNA ワクチンの医師主導治験を計画 [35]	- 年間 2 万人以上が新規登録 - 欧米に比して高水準の罹患率（人口 10 万対の新登録結核患者数は，米国の 5.2 倍，ドイツの 3.3 倍） - 既存の BCG ワクチンは乳幼児に対しては有効だが，成人結核予防には有効ではない [36]
マラリア - 大阪大学が欧州ワクチンイニシアティブ等と協働でサブユニットワクチンの海外臨床試験を実施中 [37] - 愛媛大学が PATH マラリアワクチンイニシアティブの助成を受けワクチン候補抗原の探索研究中 [38]	- マラリア侵淫地から帰国した輸入症例が 2010 年 74 例，2011 年 78 例，2012 年 72 例，2013 年は 48 例報告 [39] - 予防ワクチンがないため，海外渡航者には抗マラリア薬の予防投与が推奨 [40]

Figure 10 及び Figure 11 に、日本における HIV 及び結核の新規報告数を示す。

日本における HIV の新規報告件数は、1,091 件（2014 年）で、2008 年（1,126 件）をピークとして 2007 年以降、年間 1,000 件以上を維持している。HIV に対するワクチンは、未だ実現できていない。これまでに、HIV のサブユニットタンパクや、プラスミド DNA ワクチン、ウイルスベクターワクチンを用いた臨床試験が海外で実施されてきたが、期待される HIV 感染予防効果が得られていないのが現状である。日本における新規感染報告数は、先進諸国に比べて低いレベルを維持しているものの、安全で有効なワクチンが実現できれば、新規感染の防止に寄与することが可能となると考えられる。

全結核届け出率は人口 10 万対 16.1(2014 年現在)で、年間 2 万人以上の人が結核を発症している。先進諸国と比較してもその率はまだ高い。現在日本では、乳幼児期に BCG を接種しているが、その発症予防効果は 52～74%程度と報告されている [41]。また、成人結核に BCG は有効でないとされている。従って、生ワクチンである BCG に代わる、安全で成人にも使用できるワクチンの開発が必要であると考えられる。

日本におけるマラリア患者は、年間数十例の輸入症例のみで限定的である。国内発症例は近年報告されておらず、国内においては予防の必要性はない。未だワクチンがないため、マラリア侵淫地への渡航者は抗マラリア薬を予防服薬が必要となる。滞在が長期に渡る場合は服薬期間、費用の増大や副作用の可能性もある。マラリア蔓延国への国際貢献及び渡航者向け予防策としての観点から、安全なワクチン開発が望まれる。

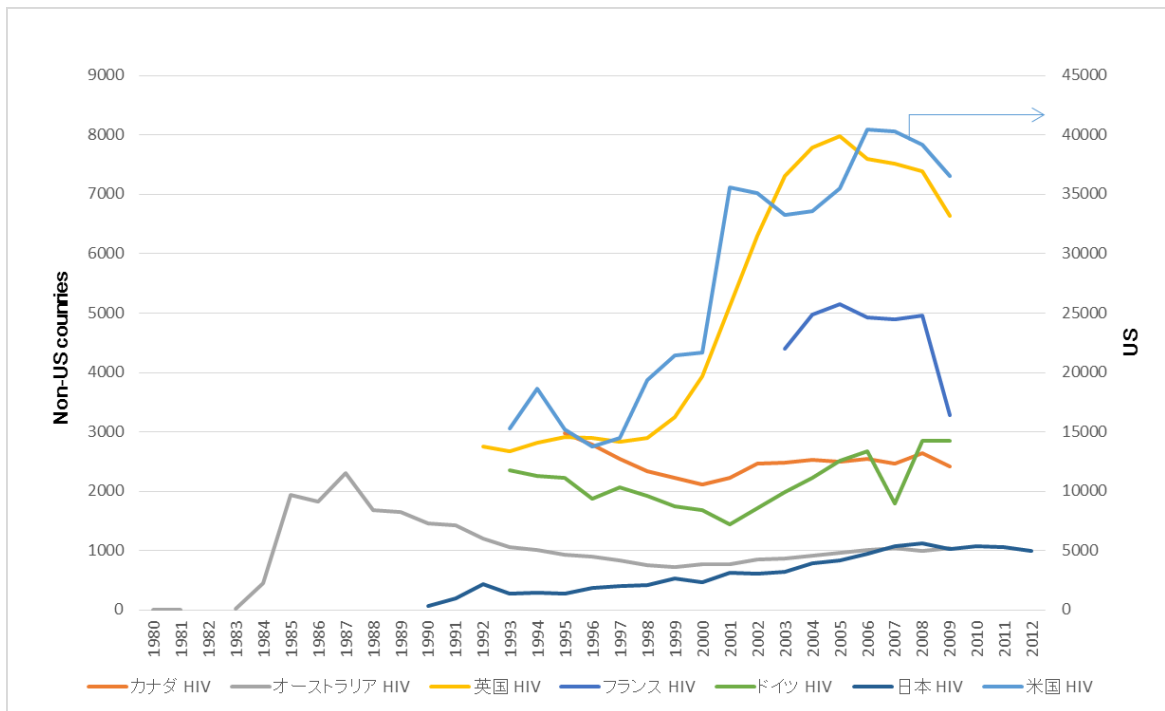


Figure 10 No. of HIV cases reported newly per year [42]

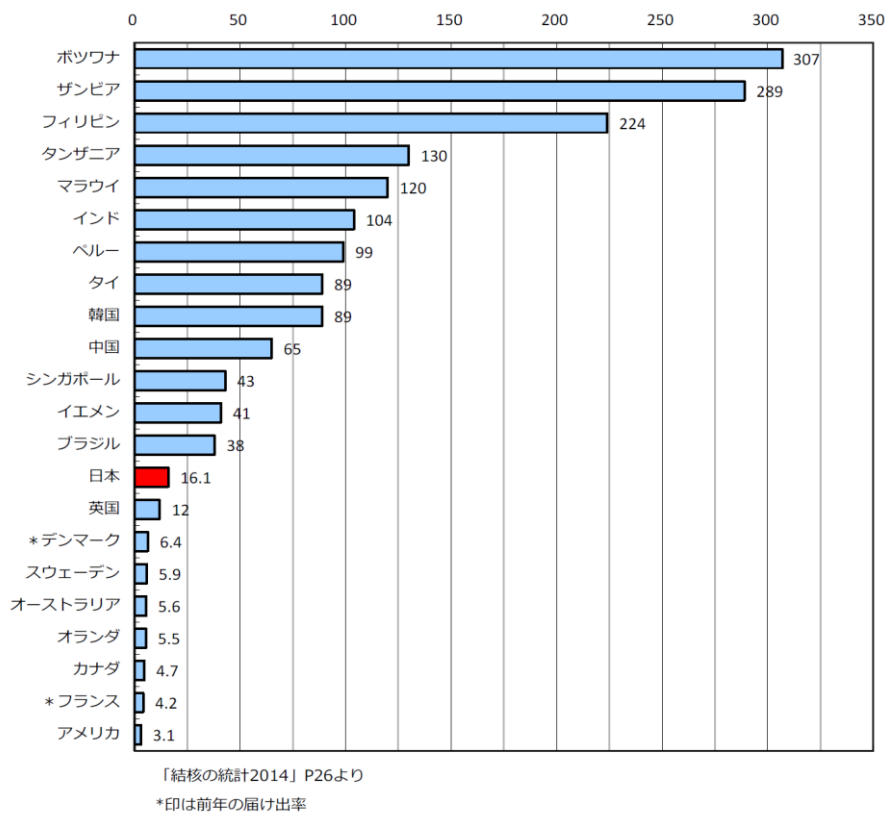


Figure 11 No. of TB cases per 100,000 population [43]

ClinicalTrials.gov への登録試験数が 2 番目に多かったインフルエンザについては、臨床開発のステージがすべて Phase 1 であった (Table 8).

インフルエンザウイルスは、その血清型により A,B 及び C 型に分類され、また、ウイルス表面にある赤血球凝集体 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の抗原性に違いにより H1 から H16 及び N1 から N9 の亜型に分類される。インフルエンザワクチンは、HA タンパクに対する中和抗体を介した予防効果を期待している。中和抗体の標的部位である HA タンパクのエピトープは、その構造を毎年変化 (連続抗原変異) させるため、一般的にはワクチンを毎年接種し、その年の流行株に特異的な中和抗体を誘導する必要がある。毎年のワクチン株は、WHO による推奨株や国内流行予測等に基づき A 型 2 種類、B 型 1 種類が決定される [44] [45] [46]。血清型及び亜型の違いを越えた交差反応性を示し、長期間維持される抗体を誘導できるワクチンが実現すれば、毎年の接種が不要となる。また、現行の鶏卵培養法の場合、ワクチン株の決定から医療機関に渡るまでに半年近い期間を要するため、より短期間で必要とする量を安定供給できる技術革新が望まれている [44] [46]。このような観点から、DNA ワクチンやウイルスベクターワクチンは、流行株に依存しないユニバーサルワクチンとして、かつ短期間で大量の供給を可能とする技術の 1 つとして期待され、臨床試験が進められている。

遺伝子ワクチンが検討されている疾患は、当然のことながら疾病負荷 (Disease burden) がそれぞれ異なり、また、ワクチン以外の感染予防策の有無も様々である。そのため、有効で安全なプラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンが実現した場合に利用するか否かは、その国における社会システム、他の感染防御策と比較した場合のリスク・ベネフィット、医療経済性を含めた公的負担の有無、遺伝子組み換えに対する国民意識等によっても異なるものと考えられる。日本人では、ワクチンの安全性に対する意識がきわめて高く、また、遺伝子組み換えやウイルスベクター等に対する抵抗感を有している人も多いと考えられる。国内における臨床開発を進めていくうえでは、次章以降で述べる必要な規制要件を満たして安全性を担保しつつ、社会受容のための対策も並行して進めていく必要があると考える。

2.5 リミテーション

遺伝子ワクチンの臨床開発状況に関する調査では、これまでの遺伝子治療及び遺伝子ワクチンとして利用されている代表的なベクター（2.2.2を参照）にてキーワード検索を実施した。そのため、2.2.2に示したキーワードで抽出されない試験（新しいウイルスベクター、非ウイルスベクター等）に関する臨床試験については、検索していない。

2.6 小括

日本におけるワクチンの承認状況を分析した結果、1996年以降、長らく新規のワクチンが承認されていなかったが、2005年に麻しん風しん混合ワクチンが承認されて以降の10年間で40品目が新たに承認されていた。また、承認されていた40品目のうち、海外データを利用した品目が21品目に上り、これまで国内企業だけでは困難であった疾患に対するワクチンが国内に導入され、ドラッグラグの解消が確実に進んでいることが示唆された。

日欧米におけるプラスミドDNAワクチンやウイルスベクターワクチン等の遺伝子ワクチンの臨床開発状況を調査した結果、これまでに234試験の遺伝子ワクチンの臨床試験が実施されているものの、日本国内で実施された“感染予防”を目的とするワクチンの試験は実施されておらず、国内臨床開発の遅れが明らかとなった。海外で実施されている遺伝子ワクチンの対象疾患は、主にHIV、結核、マラリア等の三大感染症やインフルエンザ等であった。遺伝子ワクチンの対象疾患別分析から（Figure 8）、遺伝子ワクチンの開発はHIVワクチンの開発から始まり、HIVワクチンの開発で得られた知見・経験の蓄積が、他の疾患への適応の拡大につながっていることが示唆された。また、三大感染症に対するワクチンの場合、国際的な非営利組織や米国NIH等の公的機関が資金面でも臨床開発の面でもイニシアチブをとっている（スポンサーとなっている）事例が多いことが特徴であった（Table 7）。国内での開発事例がない理由として、米国のように公的資金の投入が限られていることに加え、国内における罹患率、有病率等が欧米等に比べて必ずしも高くない

ことや (Figure 10), 結核やインフルエンザ等のように国内における発症が比較的多い疾患であっても従来型のワクチンが存在しているため, 国内におけるメディカルニーズが顕在化していないものと推察された.

第 3 章

遺伝子治療に係る規制及び遺伝子ワクチン

との関連性に関する日欧米比較

3.1 背景及び目的

遺伝子治療とは、主に疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を患者の体内に直接投与することである。人の細胞に体外で目的遺伝子を導入し、その細胞を患者に投与する体外遺伝子治療 (*ex vivo* 法)及び生体に治療用遺伝子を直接投与する体内遺伝子治療(*in vivo* 法)に大別される。

遺伝子治療の概念は、1972年にFriedmannらによって提唱された。1990年に米国で先天性免疫不全症(ADA欠損症)に対して初めて遺伝子治療が実施され、国内においては1995年に同じくADA欠損症を対象に北海道大学で初めて実施された。1999年にはFischerらによりX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する遺伝子治療により著明な効果が報告されたが、2002年になり治療を受けた患者において白血病の発生が報告された。また、1999年にはアデノウイルスベクターを用いたオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症に対する遺伝子治療で最初の死亡事故が発生し、遺伝子治療に対する慎重論が大きくなった[47]。2006年頃より副腎白質ジストロフィー、Leber先天性黒内障、パーキンソン病等に対する遺伝子治療が実施され、再び遺伝子治療の研究開発が活発化してきている。2012年には、遺伝性リポ蛋白欠損症の治療薬として、リポ蛋白リパーゼ遺伝子を含むアデノ随伴ウイルスベクター製剤(Glybera®)が承認されている。本邦では2014年までに40件以上の臨床試験が進められている[48]。

遺伝子ワクチンの代表例であるプラスミドDNAワクチンをマウス皮膚内に投与することにより抗体が誘導されることを示した研究[49]が1992年に報告された。1998年にはHIV感染症患者を対象に安全性及び免疫原性を確認した臨床試験が実施された[50]。DNAワクチンはHIV vaccineの研究開発の進展とともに発展し、多くの臨床試験で使用されてきている。しかしながら、日欧米において、承認されているDNAワクチンは未だない。

遺伝子治療が遺伝性疾患等を有する患者の“治療”を目的とするのに対し、主に遺伝子ワクチンは主に感染症の“予防”を目的として健康な

人に投与される。目的は異なるが、体内への遺伝子導入 (gene transfer) という観点では同じものともいえる。

本章は、遺伝子治療と遺伝子ワクチンという目的の異なる遺伝子導入法が、日欧米における規制の枠組みの中でどのように区分されているのかを明らかにすることを目的とする。

3.2 方法

日欧米の遺伝子治療に関連する規制における、遺伝子治療の定義を調査した。これらの規制の中で、予防を目的とする遺伝子ワクチンを適応の範囲に含めているのかを併せて調査した。また、各規制の法的拘束力の有無や、ガイドライン等の発行や臨床試験の審査を実施する組織の違い等についても併せて確認した。各規制に関する情報は、以下の Web サイトより入手した。

- FDA の Web サイト :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/default.htm>

- EMEA の Web サイト

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000410.jsp&mid=WC0b01ac058002958d

- MHLW 及び PMDA の Web サイト

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=127732>

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0006.html>

3.3 結果

3.3.1 米国における遺伝子治療に係る規制の現状

米国の法体系は、米国連邦政府の立法府である連邦上院と連邦下院を通過し、大統領の署名をもって成立する制定法 (Statutes), FDA 等の行政府が定める連邦規則 (Code of Federal Regulations; CFR)等が拘束力を持つ規制となる。連邦規則第 21 条 (CFR 21)が食品及び医薬品に係る規則であり、FDA によって管理される。FDA は、CFR 21 に基づき、様々なガイダンスドキュメント等を発行するが、これらは FDA がこれまでの経験・知見に基づき現時点での考え方を公表しているものであり、拘束力を持つものではない [51]。

遺伝子治療に関するガイダンスドキュメントとしては、“Points to Consider in Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy”が 1991 年に発行された。新しい遺伝子ベクターの開発や *in vivo* 遺伝子治療の発展に伴い、1998 年には生物製品（ワクチン、血液・血液製剤、遺伝子治療、組織・細胞製品等）の承認審査業務を担う FDA の CBER の中の、細胞・組織・遺伝子治療部 (Office of Cellular, Tissues, and Gene Therapies; OCTGT) (Figure 12 を参照) より、“Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy” [52]が発行されている。この中で遺伝子治療とは、生細胞の遺伝物質の改変に基づく医療行為であるとされている (Table 10)。本ガイドラインの適応の範囲は OCTGT が担当する医薬品等であり、ワクチン研究・審査部 (Office of Vaccines Research and Review ; OVR)が担当する感染症の予防ワクチンとしての使用されるウイルス製品又は DNA 製品については、開発にあたり考慮すべき事項に共通点はあるものの、本ガイダンスの適応の範囲外であるとしている。

なお、遺伝子治療の臨床研究及び治験のうち、関与するスポンサー、医療機関及び研究者が NIH から何らかの資金提供を受けている試験については、FDA による IND 審査とは別に、Recombinant Advisory Committee (RAC)による倫理的、科学的妥当性のレビューが必要となるが、感染症の予防ワクチンのみ免除されている（癌治療用ワクチン等はレビューを受ける必要がある） [53] [54]。

Table 10 Definitions of Gene Therapy in the US [52]

Gene therapy is a medical intervention based on modification of the genetic material of living cells.

- Cells may be modified *ex vivo* for subsequent administration to humans, or may be altered *in vivo* by gene therapy given directly to the subject.
- When the genetic manipulation is performed *ex vivo* on cells which are then administered to the patient, this is also a form of somatic cell therapy.
- The genetic manipulation may be intended to have a therapeutic or prophylactic effect, or may provide a way of marking cells for later identification.
- Recombinant DNA materials used to transfer genetic material for such therapy are considered components of gene therapy and as such are subject to regulatory oversight

Virus or DNA preparations used as preventive vaccines are not covered by this document, though there is some overlap in the issues. Separate guidance on use of plasmid products to prevent infectious diseases is available from the Office of Vaccines Research and Review, CBER

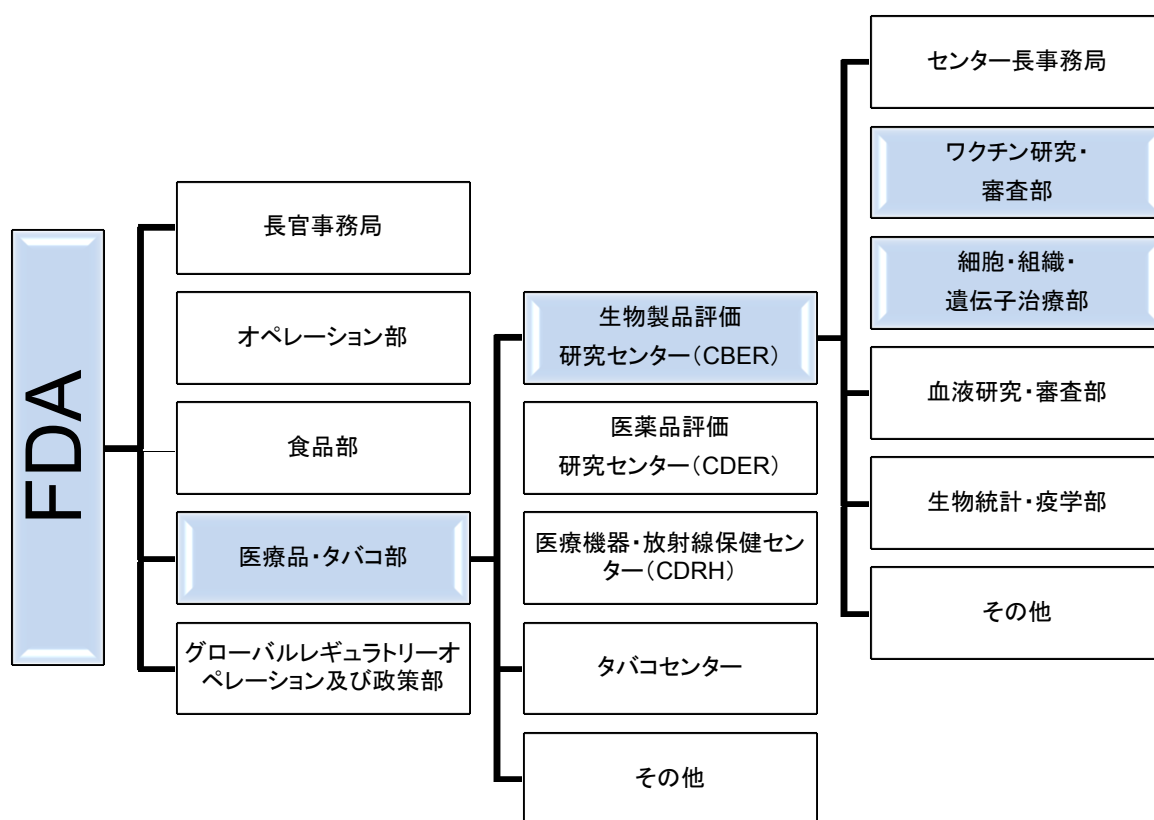


Figure 12 Organization of FDA (modified from [55])

3.3.2 欧州における遺伝子治療に係る規制の現状

欧州の規制には、規則 (Regulation)、指令 (Directive)、決定 (Decision)、勧告 (Recommendation) 及び見解 (Opinion) の 5 種類がある。

Regulation は、欧州連合加盟国の法令を統一するために制定されるもので、各国に対して直接的な効力を持つ。従って、各国における法整備を必要としない。一方、Directive は、欧州連合加盟国によって作成された集団的決定であり、その目的が各国の国内法として置き換えられた場合にのみ効力を有する。各国の国内法への置き換えにおいては、加盟国に一定の裁量権が与えられているため、すべての加盟国の法令が同じとなるわけではない [56]。

医薬品に係る各種ガイドライン (Scientific guidelines) は、欧州医薬品庁 (European medicines agency; EMEA) のヒト医薬品委員会 (Committee for medicinal products for human use; CHMP) により各国の規制当局と協議をしたうえで作成される。Scientific guidelines には Regulation や Directive のように拘束力がないが、医薬品の承認販売申請を行おうとする者は、審査をする規制当局側が欧州連合内で共通の基準により医薬品の品質、安全性及び有効性の評価ができるよう、Scientific guidelines の要求事項に準拠することが強く求められている [57]。

欧州では、Directive 2001/83/EC [58] にて遺伝子治療製品を定めていたが、Regulation (EC) No 1394/2007 [59] では細胞治療製品及び組織工学製品と合わせて Advanced Therapy Medicinal Products ; ATMP と定義し、それぞれの製品の定義や必要となる規制要件を定めている。その後、2009 年には、Regulation (EC) No 1394/2007 発行以降の科学的知見の蓄積も踏まえ、Directive 2001/83/EC を修正した Directive 2009/120/EC [60] が発行されている。

以下に、遺伝子治療製品の定義を示した (Table 11)。米国における定義と同様に、遺伝子治療には“予防”を企図した製品を含むとされているが、感染症の予防ワクチンについては除外する旨が、明記されている。EMEA では、ATMP に関する科学的なアドバイスや、審査、ガイドラインの作成等を Committee for Advanced Therapies (CAT) が担っている。一方、ワクチンの科学的なアドバイス、審査、ガイドラインの作成等につ

いては Vaccine Working Party (VWP) が担っているため、これらの役割に応じて、各ガイドラインの適応範囲も分かれていた。

Table 11 Definitions of Gene Therapy in EU [58] [60]

Gene therapy medicinal product means a biological medicinal product which has the following characteristics:

- a) it contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence;
- b) its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence.

Gene therapy medicinal products shall not include vaccines against infectious diseases.

なお、予防を目的とする遺伝子治療の事例を Table 12 に示した。

Table 12 Examples of prophylactic gene therapy

対象疾患	予防的遺伝子治療の目的
重症血友病 B	<p>第 IX 因子遺伝子の導入： 重症血友病 B 患者では、血漿中の活性を有する第 IX 因子量が低下すると、出血による慢性的な関節障害が生じる。患者は第 IX 因子製剤の予防的投与を受けなければならない [61].</p>
アルツハイマー病	<p>ネプリライシン遺伝子の導入： アルツハイマー病は、脳内でのアミロイドβペプチド(Aβ)の凝集・蓄積が発症の引き金となる。生体内における Aβ の分解過程にはネプリライシンと呼ばれるタンパク質分解酵素が関与するが、加齢やアルツハイマー病の病態進行とともに低下する。遺伝子治療により、脳内ネプリライシン活性を増強することで、生体内における Aβ の分解を促進する [62].</p>

3.3.3 日本における遺伝子治療に係る規制の現状

日本では、遺伝子治療の臨床研究及び薬事法上の治験に対し、それぞれ異なる指針が制定されている。

1) 遺伝子治療の臨床研究：

臨床研究に係る指針として、“遺伝子治療臨床研究に関する指針（厚生省告示第 23 号）”が、国内初の遺伝子治療が実施される年の前年である 1994 年に制定された。その後、2002 年 3 月には文部科学省及び厚生労働省告示第 1 号として同指針が制定され、2004 年、2008 年及び 2014 年に全部又は一部改正されている [63]。

本指針は、当該研究の研究者、総括責任者、実施施設の長、審査委員会等の役割及び要件、研究を遂行する際の実施計画書の作成から研究終了時の手続きまでの手順等を定めている。また、実施施設長の求めに応じ厚生労働大臣が意見を述べること（必要な場合には厚生科学審議会等の意見を聴く）及び文部科学大臣への連絡すること等が定められている。Table 13 に本指針における遺伝子治療の定義、Figure 13 に遺伝子治療臨床研究の審査の流れを示した。

なお、本指針については、国内外における科学の進歩、新規申請件数の増加、諸外国における近年の遺伝子治療を巡る変化等を鑑み、指針の見直しに関する専門委員会が 2011 年に設立されている。当該委員会における見直しの検討の中で、遺伝子治療の定義についても協議がなされている。現行の指針では、“遺伝子治療とは、疾病の治療を目的として～（以下省略）”と定義されているが、治療だけでなく予防ワクチンも適用範囲に含めることを明文化する方向で検討されている [64]。

また、遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する遺伝子治療臨床研究（*ex vivo* 遺伝子治療臨床研究）が再生医療等安全性確保法（平成 25 年法律第 85 号）の対象となることから、本指針及び再生医療等安全性確保法に係る適用関係の明確化及び審査手続の重複を避けることを目的として、本指針から除外されている [63]。

Table 13 Definition of gene therapy in the guidance for clinical research in Japan [65]

臨床研究

指針：

遺伝子治療臨床研究に関する指針

定義：

「遺伝子治療」とは、疾病の治療を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること及び遺伝子標識をいう。「遺伝子標識」とは、疾病の治療法の開発を目的として標識となる遺伝子又は標識となる遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう。

備考：

- 遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会において遺伝子治療の定義が以下のように提案され、検討中
 - 「遺伝子治療等」とは疾病の治療や予防を目的として遺伝子を人の体内に投与することをいう
- 遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する遺伝子治療（*ex vivo* 遺伝子治療）は、再生医療等安全性確保法（平成 25 年法律第 85 号）の対象となるため除外された

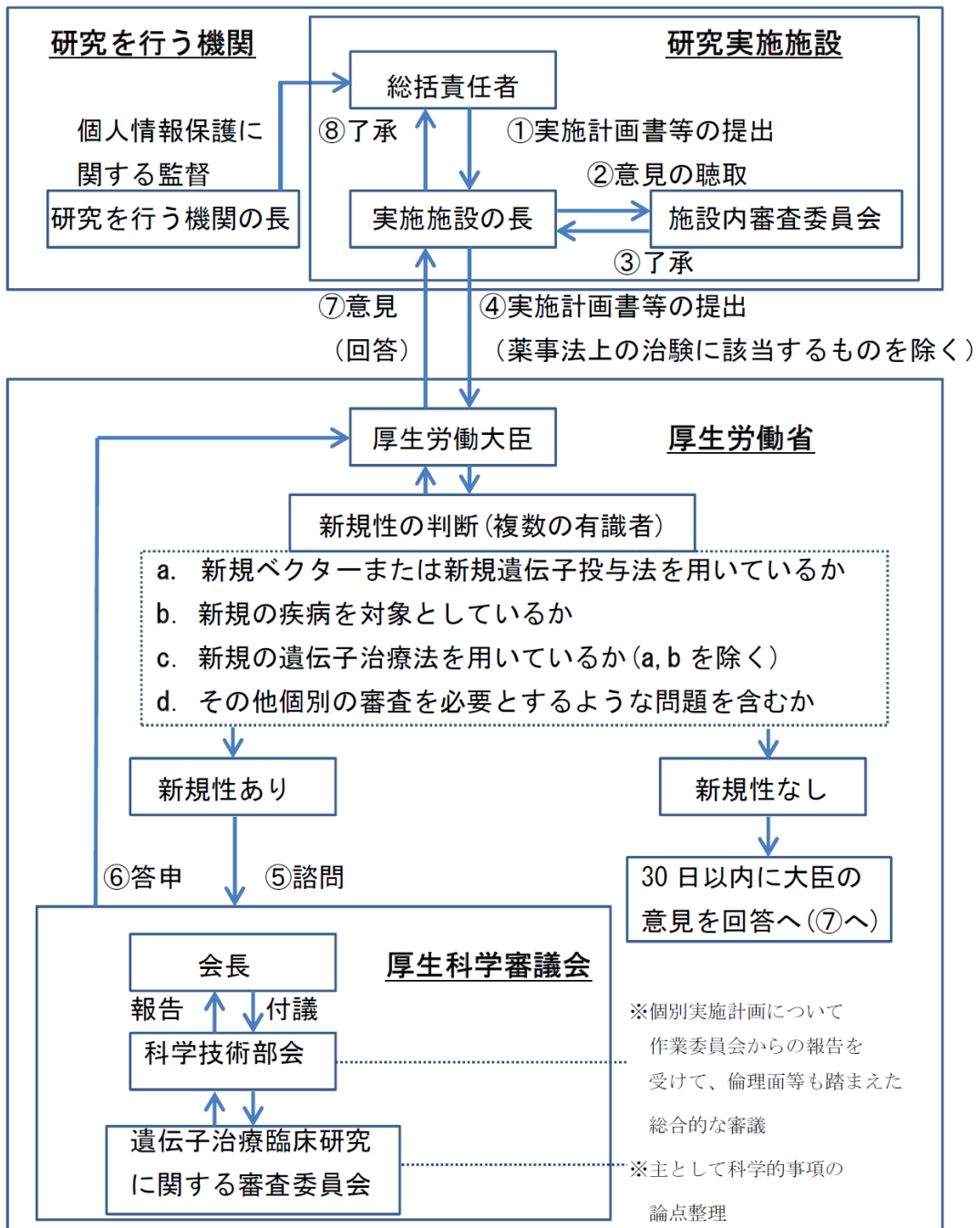


Figure 13 Process of Gene therapy clinical research [66]

2) 遺伝子治療用医薬品の治験：

遺伝子治療の“治験”に係る指針については、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針” [67]（薬発第 1062 号）が 1995 年に発出された。本指針は、医薬品の製造に関する基準（GMP）及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の基準（GLP）に準じ、治験で使用される遺伝子治療薬の品質及び安全性を確保するための必要な要求事項を定めたものである。2002 年の改正では、治験開始前に当該医薬品が本指針に適合していること治験実施者が自主的に確認すると規定していたものを、厚生労働大臣への確認（確認申請）を義務化された。

本指針において遺伝子治療とは“疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること”と定義されている (Table 14)。3.3.1 及び 3.3.2 で述べたように、米国および欧州においては遺伝子治療にワクチンを含めないことが各ガイダンス等に明文化されていたが、本指針においてはワクチンに関する明確な記述はない。しかしながら、国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部が公開している遺伝子治療臨床研究（治験を含む）の一覧において、サイロメガロウイルス抗原遺伝子を組み込んだプラスミド DNA ワクチン（造血幹細胞移植や臓器移植等で免疫機能が低下し、サイトメガロウイルスに不顕性感染をしている患者がサイトメガロウイルス血症を発症するのを予防するためのワクチン）が含まれていた。また、当該プラスミド DNA ワクチンの開発企業であるアステラス製薬からの確認申請に基づく薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会（2012 年 6 月 25 日）の委員より、遺伝子治療用医薬品の指針における定義の中に“予防ワクチン”を含めると解釈して良いか確認されており、厚生労働省審査管理課より“遺伝子治療用医薬品に予防ワクチンを含める”と回答していることが議事録にて公開されている [22]。

2013 年には、規制改革実施計画（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定） [68] において“遺伝子治療用医薬品については、再生医療製品との共通点多くあることから、両者の間で指導監督内容に齟齬がないよう配慮する。今国会に提出された薬事法等の一部を改正する法律案において「条件・期限付き承認」の対象として明確化されたところだが、その確認申請制

度についても再生医療製品同様に薬事戦略相談で代替することを早急に検討する”と明記された。これを受け、2013年7月1日の厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発 0701 第 13 号）にて、“遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針（薬発第 1062 号）が廃止され、これまでの確認申請を廃止し薬事戦略相談に代替する旨が推奨されている。なお、“遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針（薬発第 1062 号）において規定されていた品質や安全性等に関する具体的な留意事項については、遺伝子治療用医薬品の治験を実施する際の基本的な技術要件として位置付けられ存続している（薬食審査発 0701 第 4 号） [69]。なお、Table 15 には、廃止された指針（薬発第 1062 号）の別表として作成されていたものであり、薬食審査発 0701 第 4 号では削除されているが、非臨床安全性に係る留意点の検討すべき事項として参考になるものと考えられる。

2014 年の 11 月に薬事法が改正され、医薬品及び医療機器に加え、新たに再生医療等製品について規定された。法の名称についても、“医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器法と略す）”に変更された [70]。医薬品医療機器法においては、新たに再生医療等製品が定義され、この中に遺伝子治療用医薬品である“人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含むもの”が包含された (Table 14)。医薬品医療機器法に定義される遺伝子治療は“治療”（治療等ではない）であり、医薬品医療機器法上で医薬品に区分される予防ワクチンは、遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針の適応の範囲とならないものと考えられる。したがって、遺伝子ワクチンに特化した指針等の整備が必要であると考えられた (Figure 15 下部参照)。

Table 14 Definition of gene therapy in Japan [69]

治験

指針：

遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針

定義：

「遺伝子治療」とは，疾病の治療等を目的として遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与することをいう．

備考：

- 2014年11月施行の改正薬事法において，「再生医療等製品」が新たに定義され，遺伝子治療用医薬品が含まれることとなった．

【再生医療等製品の定義】

- 医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち，人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
 - 人又は動物の身体の構造又は機能の再建，修復又は形成
 - 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち，人又は動物の細胞に導入され，これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

Table 15 Considerations of non-clinical safety assessment for gene therapy products [67]

項目	検討すべき事項
1) 増殖性ウイルス出現の可能性	<ul style="list-style-type: none"> - ウイルスベクターを使用する場合: 突然変異又は内在性レトロウイルス断片等との組換えによる増殖性ウイルス出現の可能性, 増殖性ウイルス出現を阻止するための措置及び増殖性ウイルスが出現した場合の対処方法を記載 - 増殖性ウイルスの検出に用いた試験方法の概要, 検出感度及び試験結果について記載
2) 細胞傷害性	<ul style="list-style-type: none"> - ウイルスベクター又は非ウイルスベクターの構成成分及び遺伝子導入法が直接的又は間接的に細胞又は組織に傷害を与える可能性について記載 - 細胞傷害性を減じるために講じた処置について記載
3) 染色体への遺伝子組み込み	<ul style="list-style-type: none"> - 細胞当たりのコピー数, 導入遺伝子の染色体への組み込みの有無, 組み込み位置を特定しているかを記載 - 遺伝子の組み込みによる細胞内遺伝子の活性化, 不活性化及び変異等の有無を記載
4) 発現産物の異常発現に起因する安全性	<ul style="list-style-type: none"> - 導入遺伝子からの発現産物が標的細胞及び個体に有害な影響を与える可能性について記載 - 治療効果を得るために必要な発現量の安全域について記載 - 遺伝子の過剰発現による予測される副作用を記載 - これらの副作用に対する対策について記載
5) がん原性	<ul style="list-style-type: none"> - 当該遺伝子又は遺伝子導入法による細胞の増殖能の変化, 腫瘍形成及びがん化の有無について記載
6) 免疫原性	<ul style="list-style-type: none"> - 導入遺伝子の発現産物及びベクターによる抗原性の賦与, その他による望ましくない免疫反応を引き起こす可能性を記載 - 適当な動物モデルが利用可能な場合, 細胞供与側と受容側の抗原性の相違, 移植された細胞に対する免疫又はアレルギー反応, 治療の安全性に対するその影響の評価, 自己免疫及び移植細胞-宿主間反応について記載
7) 一般毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> - 製剤が試験するのに十分大量に製造された場合には, 一般毒性試験結果を記載

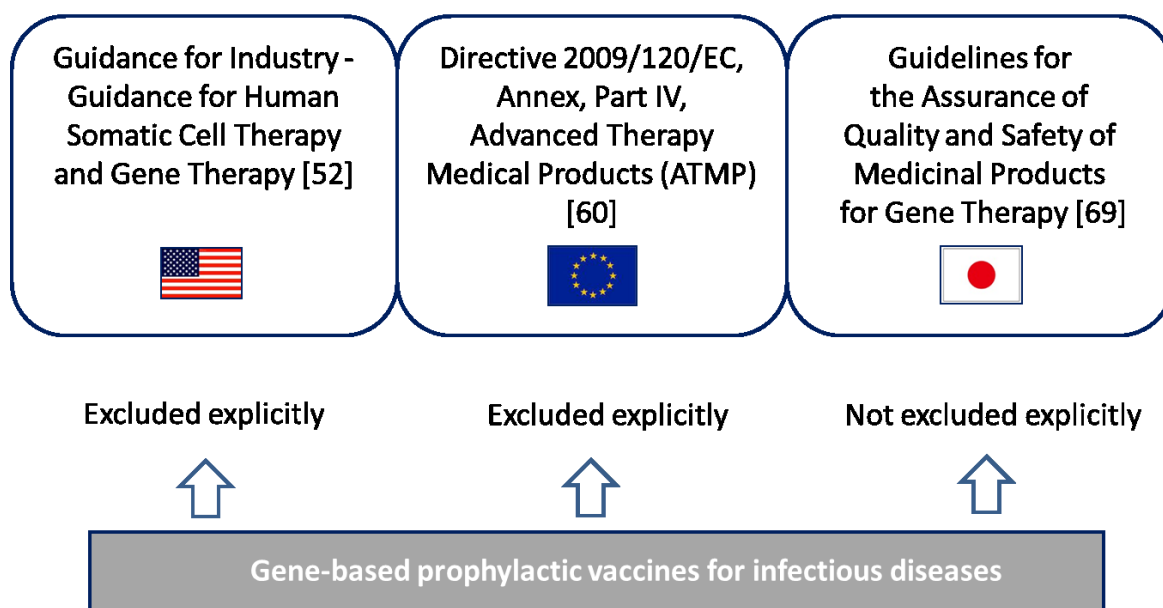
3.4 考察

本章では、日欧米の規制における遺伝子治療と遺伝子ワクチンの区分及び関連性を明らかにした。その結果、欧米においては遺伝子治療及び感染症の予防のためのワクチンを明確に区分していた (Figure 14)。

FDA の CBER の中では、細胞・組織・遺伝子治療部 (OCTGT)が遺伝子治療を、ワクチン研究・審査部 (OVRR)がワクチンに関する科学的なアドバイスや、審査、ガイドラインの作成等を担い、EMEA では、遺伝子治療を含む Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)を Committee for Advanced Therapies (CAT), ワクチンを Vaccine Working Party (VWP) が担っているため、ガイドラインの作成担当部門の責任範囲に応じて適応範囲も分かれていた。

遺伝子治療は、主に先天性の遺伝子疾患等の希少疾病で、他の治療法が限られている患者に対して行われてきた。一方、感染症の予防ワクチンは、健康な人が疾患に罹患するのを防ぐことを目的とするものであり、ワクチンを使用することによる副作用、リスクは限りなく避ける必要がある。また、飛沫感染や飛沫核感染等による二次感染が起こりやすい感染症の拡大を防ぐためには、多数の人に対して使用されるため、多くの健康被害につながる可能性がある。そのため、遺伝子治療と感染症の予防ワクチンのリスクベネフィット（安全性に対する閾値）を、同レベルで考えるのは適切でないと考えられる。

Definition of Gene therapy



(筆者作成)

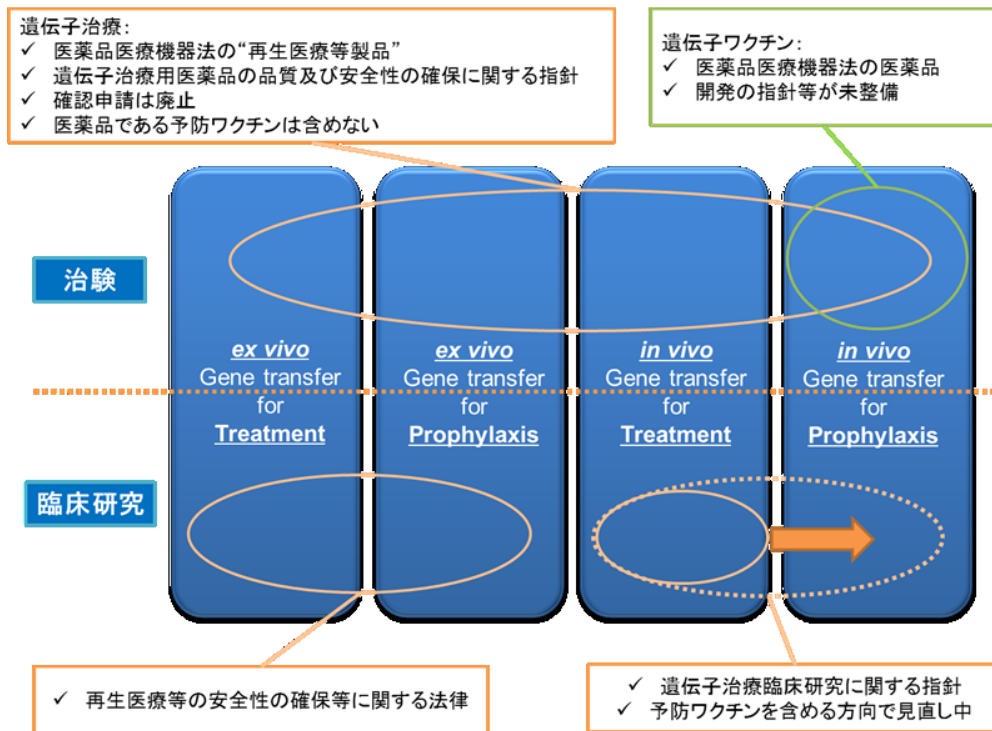
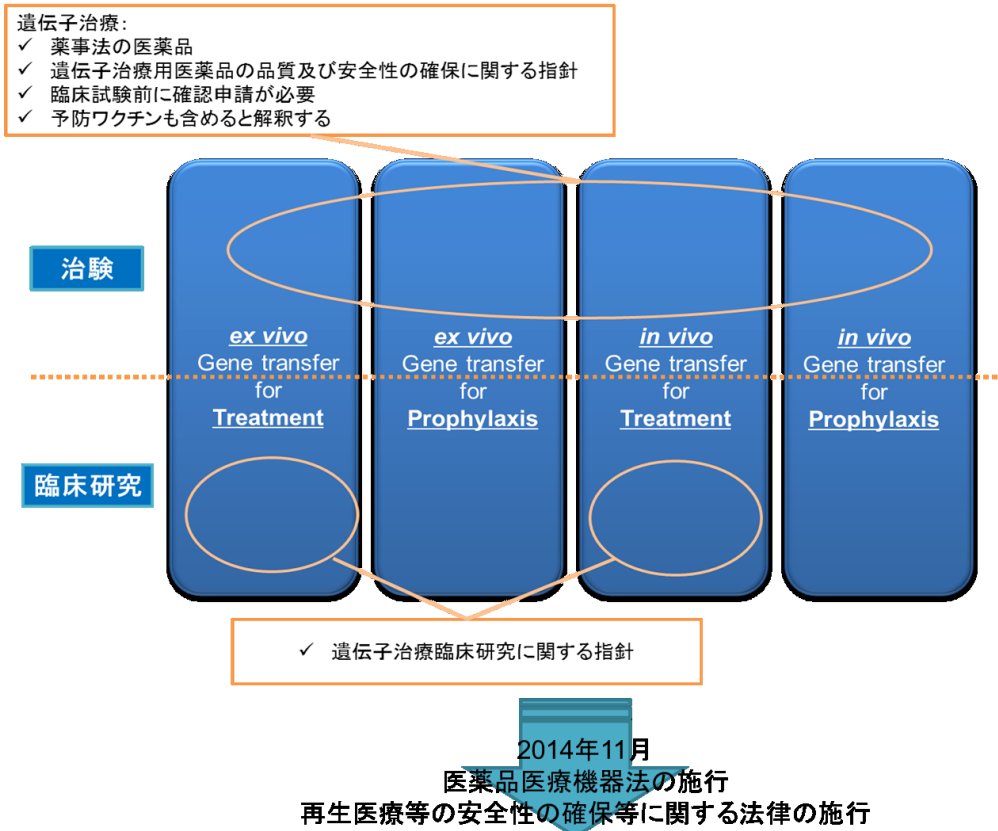
Figure 14 Relationship between gene therapy and gene-based vaccines

国内においては、遺伝子治療の臨床試験の実施前に義務化されていた確認申請が廃止となる以前の 2012 年 6 月に、サイトメガロウイルスの再発を予防するプラスミド DNA ワクチンが遺伝子治療と同じ枠組みで臨床試験の事前審査を受けていた。国内の遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針の定義は、“遺伝子治療とは、疾病の治療等を目的として～“とされていたため予防ワクチンを含めるか否かについては不明であったが、本確認申請の議事録から、この”等”の中に予防ワクチンを含めると解釈する旨が、厚生労働省審査管理課より明確に回答されていた。

しかしながら、2014 年 11 月の薬事法改訂（医薬品医療機器法）により、これらの取り扱いはより複雑化し、“*ex vivo* 及び *in vivo*”、“治療及び予防”、“治験及び臨床研究”の違いにより、遺伝子治療及び遺伝子ワクチン（予防）の規制の枠組みが細分化されている現状が明らかとなった。すなわち、医薬品医療機器法において、遺伝子治療用医薬品が再生

医療等製品に包含されることになり，医薬品扱いであるワクチンとは別の区分となっている．また，臨床研究においては，*ex vivo* 遺伝子治療臨床研究が再生医療等安全性確保法の対象となったことから，現行の遺伝子治療臨床研究の指針の適応は *in vivo* 遺伝子治療臨床研究のみとなっている．更に，現在，遺伝子治療の臨床研究については，現在の“治療”の指針に“予防”を含める方向での見直しを検討している [64]．

なお，遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針は，遺伝子治療臨床研究の指針の一部（定義の部分を含む）が適応されると規定されているため，遺伝子治療臨床研究の指針の定義が更新されることで，自動的に遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保のための指針にも同じ定義が適応されることとなる．上述のように，現行の医薬品医療機器法では，遺伝子治療及び遺伝子ワクチンは，それぞれ再生医療等製品及び医薬品の異なる区分にカテゴライズされる．また，製造・品質の観点で重複する部分がある場合であっても，非臨床及び臨床評価にリスク・ベネフィットの判断基準が大きく異なると考えられるため，欧米と同様に個別のガイドラインを策定することが望ましいと考える．また，現行の遺伝子治療臨床研究の指針は，臨床研究を実施する上での実施体制，被験者保護，実施手続き等を提示したものであり，非臨床評価及び臨床評価に関する具体的要件を定めたものではない．従って，遺伝子ワクチンの承認申請に必要な非臨床及び臨床評価に関する指針を策定し，臨床研究を実施する研究者も参照できるようなガイドラインの策定の喫緊の課題であること考える (Figure 15)．



(筆者作成)

Figure 15 Change of regulatory frame for gene transfer in Japan

3.5 小括

本章では、遺伝子治療と遺伝子ワクチンの区分、関連する規制の枠組みについて日欧米で比較を行った。欧米では、遺伝子治療及び遺伝子ワクチンを明確に区別しているのに対し、国内では 2014 年の薬事法改訂の前まで、遺伝子治療と遺伝子ワクチンの事前審査（確認申請）が同様の枠組みで審査がなされていたことが明らかとなった。また、2014 年 11 月の薬事法の改訂により、遺伝子導入に係る規制の枠組みが、治験又は臨床研究、*ex vivo* 又は *in vivo*、治療又は予防という区分により、より複雑化していることが明らかとなった。また、遺伝子治療の臨床研究に関する指針における“遺伝子治療の定義”が遺伝子治療用医薬品（治験）にも適応される旨、規定されている。当該指針改定により予防を含めることとなった場合、遺伝子治療用医薬品にも予防を含めることとなるため、臨床研究及び治験の枠組みにおける整合性を図る必要性があると考えられる。現状、遺伝子ワクチンに特化したガイドラインは未整備な状況であり、喫緊のガイドラインの策定が必要と考えられた。

次章では、遺伝子ワクチンに特化した日本のガイドラインを策定する上での留意点等を明らかにするため、欧米において発出されている遺伝子ワクチンに特化したガイドラインについて調査を行った。

第4章 遺伝子ワクチン開発に係る規制の 日欧米比較

4.1 目的

第3章では、欧米において遺伝子治療と感染症予防ワクチンが明確に区分されていることを明らかにした。そこで本章では、感染症予防ワクチンとしてのプラスミド DNA 製剤及びウイルスベクター製剤の非臨床評価及び臨床評価を実施する上で留意すべき事項を明らかにすることを目的とする。

また、遺伝子組み換え生物の生物多様性に及ぼす影響についての懸念が増大を受け、遺伝子組換え生物等の取扱いに関する国際的な枠組みであるカルタヘナ議定書が2000年に採択された。日本では、“遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）”が2003年[71]に施行されている。本章では、欧米における環境や生物多様性に及ぼす影響に係る規制の現状についても合わせて調査する。

4.2 方法

ワクチンに関連するガイドライン等及び環境・生物多様性に関するリスクアセスメントに係るガイドライン等については、日欧米3極の規制当局のホームページより調査した。

- FDA の Web サイト :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/default.htm>

<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/cellularandgenetherapy/ucm401869.htm>

- EMEA の Web サイト

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000407.jsp&mid=WC0b01ac058002958b

- MHLW 及び PMDA の Web サイト

<http://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0001.html>

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0004.html>

4.3 結果

4.3.1 遺伝子ワクチンの非臨床試験/臨床試験に係る規制の調査

1) 米国におけるワクチンに係る規制の現状

米国では、新しいワクチン候補品の臨床試験の実施に先立ち、非臨床薬理試験及び毒性試験の成績、製造に係る品質、臨床試験計画、治験担当医師らの情報をまとめて Investigational New Drug application (IND) を FDA に提出し、臨床試験の実施の承認を得る必要がある。また、IND 提出に先立ち FDA と pre-IND meeting を実施し、IND の承認を得るための留意事項について相談をすることが可能となっている [72] [73].

IND 承認後、臨床試験の第 I 相では、一般的に 100 例以下の少数の被験者にて初期の安全性及び免疫原性を確認する。第 II 相では、数百例の被験者にて安全性や免疫原性を確認するとともに、至適用量、投与間隔及び投与経路等を検討し第 III 相試験で使用する投与方法等を決定する。第 III 相試験では、数千人規模の試験を実施し、有効性（感染予防効果等）を検証する。臨床試験の完了後、承認申請をしようとする者は Biologics License Application (BLA) を提出する。医学、微生物学、化学、生物統計学等の専門家から成る FDA の審査チームは、BLA で提出された資料の評価及びリスク・ベネフィットのバランスを考慮したうえで、承認/非承認の判断を行う。FDA チームによる審査完了後、申請者及び FDA レビューチームは、当該ワクチンに関して得られた情報を、科学者、医師、生物統計学者及び消費者代表者等から構成される FDA 諮問委員会 (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee ; VRBPAC) へレビュー結果等を伝達し、フィードバックを得る [74].

感染症予防ワクチンは、生物学的製剤 (Biologics) に分類され、CBER の Office of Vaccines Research and Review (OVRR) が審査を行う。CBER は、これまでに感染症予防ワクチンの品質、非臨床及び臨床評価、市販後の安全性評価等に関する複数のガイドラインを発出している (Table 16).

Table 16 FDA guidance for prophylactic vaccine [75]

Title of guidance	Release data
Draft Guidance for Industry: Providing Submissions in Electronic Format — Postmarketing Safety Reports for Vaccines - Draft Guidance for Industry	2014
Guidance for Industry: General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases	2011
Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications [76]	2010
Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications [77]	2007
Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials	2007
Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines	2007
Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines (2007)	2007
Guidance for Industry: Development of Preventive HIV Vaccines for Use in Pediatric Populations	2006
Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications	2006
Guidance for Industry: FDA Review of Vaccine Labeling Requirements for Warnings, Use Instructions, and Precautionary Information	2004
Draft Guidance for Industry: Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines	2001
Guidance for Reviewers: Potency Limits for Standardized Dust Mite and Grass Allergen Vaccines: A Revised Protocol	2000
Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product	1999
Guidance for Industry: How to Complete the Vaccine Adverse Event Reporting System Form (VAERS-1)	1998
Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies	1997
Points to consider on plasmid DNA vaccines for preventive infectious disease indications	1996

プラスミド DNA ワクチンに特化したガイダンスとして、2007 年に “Considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications” [77] を発出している。このガイダンスでは、品質及び非臨床評価における留意点について述べられており、臨床評価については述べられていない。CBER は、本ガイダンスの前身となるガイダンスとして “Points to consider on plasmid DNA vaccines for preventive infectious disease indications” [78] を 1996 年に発出している。このガイダンスでは、これまでの既存のワクチンや遺伝子治療用のプラスミド DNA 製剤の評価経験等に基づき、プラスミド DNA ワクチンの第 I 相臨床試験を開始するまでに検討すべき要件を規定している。本ガイダンスが発出されて以降、プラスミド DNA ワクチンの臨床試験が多数実施され CBER における知識や経験が蓄積してきたことから、現行の 2007 年の改訂に至っている [79] [80]。Table 17 に、本ガイドラインで述べられている非臨床評価における留意点の概略を示した。

ウイスルベクターワクチンに関しては、弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、遺伝子組み換え蛋白ワクチン等を含めたと共にウイスルベクターワクチンの品質管理に関するガイダンス [76] が 2010 年に発出されているのみであり、非臨床及び臨床評価に関するガイダンスは発出されていなかった。

Table 17 Considerations for pre-clinical assessment of plasmid DNA vaccine [77]

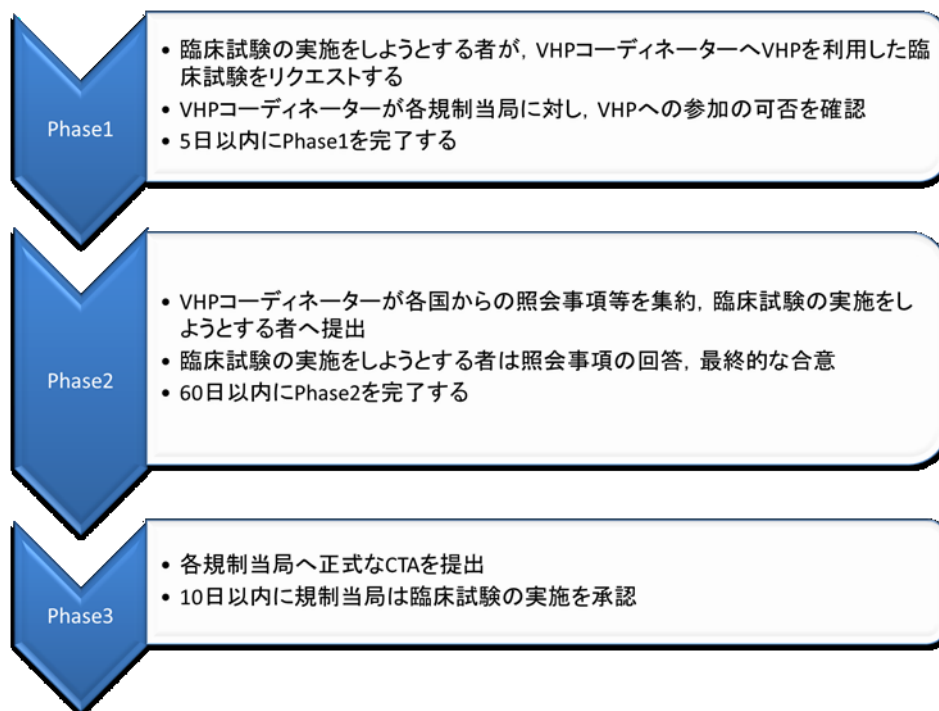
項目	FDA の見解 (筆者要約)
Immunogenicity	<ul style="list-style-type: none"> - 適切な動物モデルを用いた免疫原性の評価が必要 - 抗体価，抗体陽率，サイトカイン分泌細胞の活性への影響，細胞性免疫反応に関する評価 - 複数の抗原を導入した場合，それらの抗原に対する全体としての免疫応答の評価
Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> - サイトカイン関連遺伝子等の免疫調整遺伝子を含むワクチンの場合，ヒトの遺伝子に反応する動物種における評価，又は同種の動物遺伝子を用いてモデル動物における免疫応答評価を推奨 - 細胞性免疫及び液性免疫に関与する免疫関連因子を調整することによる，免疫抑制，慢性炎症，自己免疫，その他の免疫病理等の意図しない有害作用について評価
Prime/Boost Strategies	<ul style="list-style-type: none"> - 初回免疫（プライム）及び追加免疫（ブースト）として複数種類のワクチンを使用するレジメンの場合，それぞれのワクチンに関する用量，投与スケジュール，投与経路等における安全性，忍容性の情報を提示する．これらの情報でプライムブースト法におけるリスク評価ができる場合，追加での毒性試験は不要だが，CBER に相談することが推奨される
Autoimmunity	<ul style="list-style-type: none"> - これまでの非臨床データにより，プラスミド DNA ワクチンによる自己応答 B 細胞の活性化（抗 DNA 自己抗体の分泌）が示唆されているが，その程度及び時間から，通常マウスにおける疾患の発症や，自己免疫疾患モデル動物における疾患の悪化を誘導には至らないため，DNA ワクチンによる自己免疫疾患の発症リスクは極めて低いと考えられる．また，ワクチン抗原提示細胞（筋肉細胞や樹状細胞を含む）に対する免疫応答も認められていないことから，これらの細胞を含む自己組織破壊につながる恐れは極めて考えにくい - DNA ワクチンがコードする抗原（抗原性が未知のものを含む）の交叉反応により，臓器特異的な自己免疫を引き起こす可能性は排除されないが，自己免疫疾患の誘導の有無を評価するための非臨床評価は不要であると考えられる．一般的な免疫原性評価及び毒性評価により検討することで良い - サイトカイン，ケモカイン，表面受容体・リガンド等の自己抗原遺伝子をコードするワクチンで，それらに対する免疫応答が誘導される場合は，対応する内因性蛋白に対する交叉反応の可能性を評価することが推奨される．また，持続的な免疫応答が観察される場合，適切な模倣動物モデルを用いた有害反応のリスク評価が推奨される．また，臨床試験においても自己抗原に対する免疫応答が誘導されるかを評価が推奨される

項目	FDA の見解 (筆者要約)
Local Reactogenicity and Systemic Toxicity Studies	<ul style="list-style-type: none"> - 全身及び局所反応性を合わせて評価する試験が計画できる。臨床で想定される回数よりも1回多く接種し、また臨床で使用される最高用量を用いる - 注射部位反応については、注射後の局所反応、生検や剖検サンプルを用いた組織学的評価を実施する。持続毒性に関しては、投与 2,3 日後及び 2,3 週間後において別々のコホートを用いた評価が推奨される。
Biodistribution, Persistence, and Integration Analysis	<ul style="list-style-type: none"> - 新規の遺伝子を、薬物動態及び組み込みに関する情報が既知のプラスミドDNAに導入したワクチンの場合、薬物動態試験は免除される - 新規のベクター、製剤、デリバリー法、投与経路、その他細胞への取り込みに大きな影響を与える方法を用いている場合には、薬物動態試験が必要 - プラスミドDNAの体内への残存、染色体への組み込みの頻度に関する既出の報告等を鑑み、プラスミドDNAが動物組織中の宿主DNA1 μgあたり3,000コピーを超える(試験の終了時点)場合にのみ必要であり、この基準を超えない場合は免除される - 組み込みに関する評価は、プラスミドDNAが残存するすべての組織で、少なくとも4つ以上のサンプルを分析することが推奨される - プラスミドDNAの検出及び定量には、Q-PCRが一般的に使用される。組み込まれないプラスミドDNAは、ゲル濾過法により分子量の大きいゲノムDNAから分離される。鎖状DNAについては、プラスミドDNAのレアモチーフに対する制限酵素により除去する。適切に設計されたPCRプライマーを用いて組み込み及びゲノムの組み込み位置を特定し得る場合もある

2) 欧州におけるワクチンに係る規制の現状

欧州では、Directive 2001/20/EC (the EU Clinical Trials Directive)に則り、臨床試験の実施に際して各国の規制当局による承認が必要となる。しかしながら、複数の国で臨床試験を実施する際に、統一の Clinical Trial Authorization(CTA) Application を提出し審査をするための Voluntary Harmonization Procedure(VHP) という枠組みが存在する。この制度を利用することで、各国毎の異なる照会事項や、治験実施計画に関する異なる要求を回避することができ、迅速な治験の実施が可能となる。具体的な手続きを以下に示す(Figure 16).

臨床試験の実施をしようとする者が、VHP コーディネーターに対して臨床試験の実施計画と参加希望国等の情報を提出する。VHP コーディネーターは、5 日以内に各国の規制当局に VHP の枠組みを利用した臨床試験への参加の可否を判断する。本枠組みへの参画可否は、任意であるため、拘束力はない。次に、VHP の枠組みを利用した臨床試験への参加を表明した規制当局は、CTA 資料のレビューを実施し、VHP コーディネーターが各国からの照会事項を集約し、臨床試験の実施をしようとする者にフィードバック及び回答を行い、最大 60 日以内に手続きを完了する。本プロセス完了後、臨床試験の実施をしようとする者は、各規制当局に対して正式な CTA を提出し、各規制当局は 10 日以内に承認する [81] [82] [83].



(筆者作成)

Figure 16 Voluntary harmonization procedure [81] [82] [83]

ワクチンの承認申請 (marketing authorization application; MAA) プロセスについては, 各国それぞれにおいて承認の取得する方法と, EU 加盟国内で統一のプロセスが存在する [84] [85]. 統一の承認プロセスの場合は, CHMP の傘下の Vaccine Working Party (VWP) が審査を行い, 承認の可否についての勧告を行う。

ワクチン開発に関するガイドラインは EMEA より複数のガイドラインが発出されている (Table 18). ワクチン全般に適応される非臨床評価ガイドラインとして, EMEA の Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) から “Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines” (CPMP/SWP/465/95) [86] が 1997 年に発出されている. 本ガイドラインは, 遺伝子組み換えウイルスベクターには適応されるが, プラスミド DNA ワクチンについては適応外としている (Table 19).

EMEA は, この他に遺伝子導入 (定義は Table 20 を参照) に関するガ

イドラインとして “Note for guidance on the quality, preclinical aspects of gene transfer medicinal products” (CPMP/BWP/3088/99) [87], 遺伝子治療に関するガイドラインとして “guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products” (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006) [88] を発出している。これらのガイドラインにおいて、プラスミド DNA ワクチン及び遺伝子組み換えウイルスベクターワクチンについても一部記述があるものの (Table 20), 感染症の予防を目的とするワクチンは, 法的な遺伝子治療の定義から除外されている (Directive 2001/83/EC)ため, 感染症の予防を目的とするプラスミド DNA ワクチンおよびウイルスベクターワクチンに特化したガイドラインの策定が必要と考えられた。

2010年に, 感染症の予防を目的とする遺伝子組み換えウイルスベクターワクチンに特化したガイドライン “Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral-vectored vaccines” (EMA/CHMP/VWP/141697/2009) [89]が, CHMP (CPMPの後任の委員会)より 2010年に発出された。このガイドラインは, “Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines” (CPMP/SWP/465/95)の補足として位置付けられており, ウイルスベクターワクチンに特異的に関係する留意点 (品質, 非臨床評価及び臨床評価) について述べている。臨床試験を実施するにあたり重要となる非臨床評価について, Table 21にその概要を示した。なお, プラスミド DNA ワクチンに特化したガイドラインは, ガイドラインの必要性, 作成のタイムライン等について記述しているコンセプトペーパーが公開されており, 現在作成中であることが示されていた [90]。

Table 18 EMEA guideline for prophylactic vaccine [91]

Title of guidance	Draft or Concept paper	Release data
Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU		2014
Influenza vaccines – submission and procedural requirements	○	2014
Influenza vaccines - Quality module		2014
Influenza vaccines - Non-clinical and clinical module	○	2014
Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	○	2014
Procedural advice on the submission of variations for annual update of human influenza inactivated vaccines applications in the centralised procedure		2013
Annex I variation application(s) content for live attenuated influenza vaccines		2011
Guidance for DNA vaccines (concept paper)	○	2011
Procedural advice on the submission of variations for annual update of human influenza inactivated vaccines applications in the centralised procedure		2010
Quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines		2010
Dossier structure and content for pandemic-influenza marketing-authorisation application		2009
Core summary of product characteristics for pandemic influenza vaccines		2009
Thiomersal: Implementation of the warning statement relating to sensitisation	○	2007
Clinical evaluation of new vaccines		2006
Annex to guideline on clinical evaluation of new vaccines: summary of product characteristics requirements		2006

Table 18 EMEA guideline for prophylactic vaccine [90] (cont'd)

Title of guidance	Draft or Concept paper	Release data
Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context		2006
Explanatory note on immunomodulators for the guideline on adjuvants in vaccines for human use		2006
Adjuvants in vaccines for human use		2005
Submission of marketing-authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure		2004
Thiomersal in vaccines for human use - Recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines	○	2004
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products note for guidance on the on requirements for the evaluation of new adjuvants in vaccines	○	2002
Development of <i>Vaccinia</i> virus-based vaccines against smallpox		2002
Cell-culture-inactivated influenza vaccines		2002
The reduction, elimination or substitution of thiomersal in vaccines		2001
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products points to consider on stability and traceability requirements for vaccine intermediates	○	2001
Thiomersal-containing medicinal products	○	1999
Live attenuated influenza vaccines	○	1999
Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products note for guidance on cell-derived influenza vaccines	○	1999
Harmonisation of requirements for influenza vaccines		1997
Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines		1997

Table 19 Guideline of preclinical assessment for general vaccines [86]

Title of Guideline:

Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines

ワクチンの定義：

- Organism which have been inactivated by chemical or physical means and maintain adequate immunogenic properties
- Living organism that are naturally avirulent or that have been treated to attenuate their virulence whilst retaining adequate immunogenic properties
- Antigens extracted from organism, secreted by them, or produced by recombinant DNA technology

適応範囲外：

DNA vaccine, gene therapy or genetically altered somatic cell therapy

Table 20 Guideline of preclinical assessment for gene transfer medicinal products [87]

Title of Guideline:

Note for guidance on the quality, preclinical aspects of gene transfer medicinal products

Gene transfer medicinal products の定義：

- Gene therapy medicinal products are presented for treating or preventing (The inoculation of nucleic acids for the purpose of vaccination against foreign antigens (e.g. DNA vaccination)) disease in human subjects, or are administered to human subjects with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in these subjects.

Table 21 Key considerations in the guideline for live recombinant viral vectored vaccines [89]

項目	EMA の見解 (筆者要約)
Pharmacodynamic studies (protection and immunogenicity)	<ul style="list-style-type: none"> - 臨床試験の開始前に、適切な動物モデルを用いて、用量・投与間隔に応じた定量的及び定性的な免疫原性の評価を実施する - ワクチン抗原及びベクターに対する液性免疫、細胞性免疫応答、自然免疫応答について評価する。 - ベクターに対する免疫応答の情報は、同じベクターを用いた他のワクチンを投与できるかを評価するために有用である - 抗体産生及びサイトカイン産生への影響と、感染予防及び発症予防の関連性を評価する (臨床試験開始前までの必須情報ではないが、開発中に明らかにすべき情報) - ベクターまたは異種抗原に対する pre-existing immunity (筆者注: 感染または他のワクチンによる獲得免疫のこと [92] [7]) による影響も考慮する - ウイルス排出、体重変化、その他の所見が重要な評価指標となる (臨床試験開始前までの必須情報ではないが、開発中に明らかにすべき情報)
Single and repeated dose toxicity	<ul style="list-style-type: none"> - ベクターとして使用するウイルスに関して、その感染ルート、組織・細胞等の特定の増殖部位、排出は、安全性試験のデザインや適切な動物モデルの選択に有用な情報となる - 単回・反復投与毒性試験は、製剤を対照として実施すべきである。ワクチン抗原遺伝子を含まないベクター自身の毒性評価も実施すべきである - ベクターに対する免疫が反復投与時の免疫応答に影響を与える場合、適切な反復投与毒性評価ができない可能性がある。臨床において単回投与で使用されるワクチンの場合には、単回投与毒性試験のみで十分な場合がある
Distribution studies	<ul style="list-style-type: none"> - すべての組織、臓器における体内分布の調査が必要である。特に、経鼻投与の場合は、脳への移行についても留意する - 科学的に妥当と言える場合は、1種の動物実験で十分である。体内分布の調査には、感染性ウイルスへの変化、ウイルス抗原又はウイルス由来遺伝物質の検出も含まれる。血液脳関門への移行は神経毒性リスクの指標となる。 - 生殖系列細胞系への意図しない移行については、別途ガイドラインを参照すること (EMA/273974/2005) [93]
Reproduction and developmental toxicity studies	<ul style="list-style-type: none"> - 生殖発生毒性試験の要否は、主に妊婦に対して使用されるものかに依存する。ベクターの元となるウイルス感染に関する臨床疫学情報も、有用な情報となり得るが、ワクチン抗原を導入しているウイルスベクターの指向性の変化が未知で予期しない胎児への影響を与える可能性もある。 - 必要に応じて、ワクチンの影響が最も大きい生殖発生過程における試験を実施する。
Local tolerance ^e	<ul style="list-style-type: none"> - 投与部位の忍容性試験が必要であるが、他の毒性試験と併せて評価することが可能である。詳細については、別途ガイドライン [CPMP/SWP/2145/00]を参照すること [94])

3) 日本におけるワクチンに係る規制の現状

日本では、治験の実施をしようとする者は、厚生労働省に治験届を申請する。申請者は、治験に関する情報（開発の相、試験の種類、試験の目的、予定被験者数、対象疾患、用法・用量、実施期間及び実施医療機関に関する情報等）及び治験実施の妥当性に関する文書、治験実施計画書、インフォームドコンセントフォーム及び治験概要書等の添付資料をPMDAに提出する。PMDAはこれらの情報をもとに科学的なレビューを実施する。また、必要に応じて申請者に不明点を照会し、当該治験届が初回の申請の場合、30日調査を完了する [95]。また、治験届の開始に先立ち、治験の実施をしようとする者は、治験計画等に関する相談（治験相談及び薬事戦略相談等）を受けることができる。臨床試験完了後、厚生労働省に製造販売承認が提出され、PMDAは医学、薬学、生物統計学などの分野別の専門官チームによる審査及び臨床家などの立場からの専門委員からの意見を踏まえて審査を行う。PMDAによる審査終了後、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会による審査をクリアしたものが、厚生労働大臣から製造販売承認が与えられる。

ワクチンに係るガイドラインとして、“感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン（薬食審査発 0527 第 5 号）” [21] 及び“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）” [20] が 2010 年に発行された。しかしながら、これらのガイドラインにおいては、プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンを適応の範囲外としている。そのため、国内における遺伝子ワクチンに関するガイドラインが存在しないのが現状である。また、“バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (ICH S6 (R1))” [96] は、有効成分としてタンパク質及びペプチド、それらの誘導体及びこれらを構成成分とする製品に適応されるガイダンスであるため、サブユニットワクチン等の一部のワクチンを適応範囲としているが、プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンについては適応の範囲外としている (Table 23)。

Table 22 Considerations for preclinical safety assessment required by Japanese vaccine guideline [20]

安全性試験	留意点 (筆者要約)
- 試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な動物種/系統, 投与計画及び投与方法, 並びに評価項目 (例えば, 一般状態観察, 生化学的検査, 剖検, 病理組織検査等) の実施時期に留意 ・ 臨床投与方法を考慮して, 投与量, 投与間隔, 投与回数, 投与期間, 投与経路及び観察期間を決定する
- 動物種 /モデルの選択	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病原微生物又は毒素に感受性のある動物種を使用する ・ 少なくとも, ワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いる ・ 通常, 毒性試験は 1 種類の適切な動物種で実施する (必ずしもヒト以外の霊長類を選択する必要はない)
- 被験物質	<ul style="list-style-type: none"> ・ 剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものを用いる ・ 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
- 投与経路	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与経路は臨床試験で使用する経路に準じる.
- 急性毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常, 急性毒性の評価は必要 (反復投与毒性試験の初回投与や, 用量設定試験等で評価可能な場合あり)
- 反復投与毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 1 種の動物を用いて実施する. 投与計画や, 動物の抗体産生等が誘導される免疫反応を考慮し, 原則, 臨床試験の接種回数を超える回数の投与を行う. ・ 用量の設定は, 臨床試験での 1 回投与量と同じ用量を目安とする (使用する動物種によっては体重換算にて適宜設定する) ・ 非げっ歯類において, 臨床試験での 1 回投与量と同じ用量では適切な安全域が確保できないと考えられる場合は, 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 ・ 一般状態観察では, 投与局所の状態及び過敏反応に留意 ・ 病理検査では, 必要に応じて免疫器官や投与部位所属リンパ節への影響にも留意. 毒性変化が認められた場合には, その回復性を検討
- 生殖発生毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は, 反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要 ・ 臨床での適応及び接種対象者により胚・胎児発生に関する評価, 出生前及び出生後の発生等の評価の要否を検討 (通常 1 種の動物を用いて試験を実施)

Table 22 Considerations for preclinical safety assessment required by Japanese vaccine guideline (cont'd) [20]

安全性試験	留意点（筆者要約）
- 遺伝毒性試験	・ 通常，ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない
- がん原性試験	・ 通常，ワクチンでは投与回数が限定されているためがん原性試験を必要としない
- 局所刺激性試験	・ 反復投与毒性試験の一部として評価することも可能
- 安全性薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常必要 ・ 毒性試験における情報次第では独立した安全性薬理試験を縮小又は省略することが可能
- トキシコキネティクス	・ 通常，ワクチンでは全身曝露量の評価は不用
- 薬力学試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常，薬物動態試験は不要 ・ 新規のアジュバント又は添加物等が含まれる場合は，薬物動態試験が必要になることがある。
- 免疫原性の評価	・ 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等の評価
- 感染防御能の評価	・ 適切なモデル動物が存在する場合には，感染（発症）の防御を評価項目とすることが望ましい。
- アジュバント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新規アジュバント自体の毒性評価が必要 ・ 反復投与による局所反応及び過敏反応等に留意 ・ 抗原の新規性の有無に係わらず，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
- 添加剤（アジュバントを除く）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安定剤，溶解補助剤，防腐剤，pH 調整剤等自体の安全性の評価が必要 ・ ワクチン主成分との干渉による免疫原性，安全性への影響についても評価する
- 混合ワクチン	・ 相互作用（干渉，抑制等）が生じる可能性があるため，混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強又は減弱が生じる可能性について検討することが望ましい

Table 23 Scope of Preclinical safety evaluation of Biotechnology-derived pharmaceuticals (ICH S6 (R1)) [96]

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価の適用範囲

本ガイドラインは細菌，酵母，昆虫，植物及び哺乳動物細胞を含む種々の発現系を用いて，特性解析がなされた細胞に由来する医薬品に適用される．これらのバイオ医薬品は，*in vivo* の診断，治療又は予防に使用されることが目的とされうる．有効成分としてタンパク質及びペプチド，それらの誘導體及びこれらを構成成分とする製品が含まれる．これらは，培養細胞から抽出されるか，トランスジェニック植物やトランスジェニック動物による産生を含む組換え DNA 技術を応用して製造される．例えば，サイトカイン，プラスミノゲンアクチベーター，組換え血漿因子，増殖因子，融合タンパク質，酵素，受容体，ホルモン及びモノクローナル抗体等が掲げられるが，これらに限るものではない．本ガイドラインに示される原則は，組換え DNA 由来のタンパク質ワクチン，化学合成ペプチド，血漿由来製剤，ヒト組織から抽出した内在性のタンパク質及びオリゴヌクレオチド製剤にも適用される．本ガイドラインは抗生物質，アレルゲンエキス，ヘパリン，ビタミン，細胞性血液成分，従来の細菌若しくはウイルスワクチン，DNA ワクチン又は細胞治療及び遺伝子治療には適用されない．

4.3.2 環境または生物多様性への影響評価に係る規制の調査分析

1) 米国における環境リスクアセスメントに係る規制の現状

米国では、廃棄された医薬品や人の体内から排泄された医薬品が環境にどのような影響を与えるのかを評価する環境リスクアセスメントを連邦規則 (21 CFR Part25)により求めてきた。この規則に則り、FDAに提出されるすべての申請 (NDA, IND 及び BLA 等) に際し、連邦規則で除外されている場合除き、環境リスクアセスメントの提出が必要となっていた。1997年にFDAはこれらの手続きに関する負荷を緩和するため、環境リスクアセスメントの必要性について見直しを図り、当該手続きが免除される範囲を拡大するとともに、FDAに提出されるすべての申請 (NDA, IND 及び BLA 等) に際し、環境に対する影響に応じて、環境リスクアセスメントの提出または適応除外申請を可能とし、1998年には、ガイダンス “Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications” [97] を発出した。更に2014年には、遺伝子治療やウイルスベクター等の遺伝子ワクチンに関する環境リスクアセスメントに関するガイダンス “Guidance for Industry, Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products” [98]を発出し、これらの医薬品・ワクチンに関するFDAへの申請手続き (IND 及び BLA 等) における環境リスクアセスメントの要否、環境リスクアセスメントにおいて必要となる情報等について規定している。

治験の実施 (IND)に際しては、環境に対する著しい影響を与える場合を除き、原則、環境リスクアセスメントは不要としている。FDAは、臨床試験の実施による遺伝子治療用または遺伝子ワクチン用ウイルスベクター等の環境への排出は、環境に対する影響を与える程度のもではないとしている。

承認申請 (BLA)に際しては、当該医薬品・ワクチンの遺伝子組み換えが、環境中でも自然に生じ得るのか否かを、環境リスクアセスメントの要否の判断基準としている。例えば、ある属の病原性遺伝子を、別の属

の病原体（ベクター）に組み込んでいる遺伝子治療薬・ワクチン等については、自然に発生するものではないとしている。そのため、プラスミド DNA ワクチン等は、これに該当する。一方、ある種/属の病原性遺伝子を、別の種で同じ属の病原体（ベクター）に組み込んでいる遺伝子治療薬・ワクチン等については、環境中でも自然に起こり得る現象であるとして、適応除外申請を可能としている。また、遺伝子改変により増殖能を除去したウイルスや弱毒化したウイルス等についても、野生型ウイルスの増殖・伝播の過程で自然に起こり得るとして、適応除外申請を可能としている。

2) 欧州における環境リスクアセスメントに係る規制の現状

欧州では、遺伝子組み換えウイルス等の遺伝子改変生物（genetically modified organisms ; GMOs)を含む医薬品については、それらが環境へ与える影響を評価することが Directive 2001/18/EC [99] and Regulation (EC) 726/2004 [100] で規定されており、環境リスクアセスメントを承認申請（marketing authorization application ; MAA)の際に提出することとなっている。具体的な手順及び提供すべき情報については、“Environmental risk assessments for medicinal products containing, or consisting of, genetically modified organisms (GMOs)” [101] で規定されている。

当該手続きについても、IND 及び MAA と同様、欧州における統一された手続きが可能であるが、環境リスクアセスメントに関する手続き面及び科学的な検討事項は非常に複雑であるため、承認申請をする者はその半年から 1 年前より pre-submission meeting を実施するよう推奨されている。

3) 日本における環境リスクアセスメントに係る規制の現状

日本では、生物の多様性の確保を図るために、遺伝子組換え生物等の使用規制に関する措置を講ずることにより生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書に基づき、“遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平

成 15 年法律第 97 号)” [71] が 2003 年に制定された [102]. この法律における, 遺伝子組換え生物等の定義を Table 24 に示す.

Table 24 Definition of Living Modified Organism resulting from biotechnology [71]

遺伝子組換え生物等の定義:
<ul style="list-style-type: none">- 「生物」とは, 一の細胞 (細胞群を構成しているものを除く) 又は細胞群であって核酸を移転し又は複製する能力を有するものとして主務省令で定めるもの, ウイルス及びウイロイドをいう.- 「遺伝子組換え生物等」とは, 次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう.<ul style="list-style-type: none">・ 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの・ 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

ウイルスベクターワクチン等の遺伝子組み換え生物を含む医薬品等の臨床試験の実施をしようとする者は, “遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第三条の規定に基づく基本的事項 (平成 15 年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第 1 号)” [103] に則り, 遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程 (第一種使用規程) を定め, 生物多様性影響評価書を厚生労働大臣及び環境大臣に提出し, その承認を受けなければならないこととされている [104] [105]. 第一種使用規程とは, 大気, 水又は土壌等の環境中への遺伝子組換え生物等の拡散防止措置をとらずに使用する際の手順を定めたものである (臨床試験において, ヒトに投与された遺伝子組み換え生物の排出を防止することは不可能であると考えられているため). 生物多様性影響評価は, Table 25 及び Table 26 に示した情報収集及び手順に基づき実施することとされている.

生物多様性影響評価書の提出から厚生労働大臣及び環境大臣からの承認を得るまでの標準処理時間は 6 ヶ月とされている [106]. そのため, 治験の実施をしようとする者はこの時間に留意して開発計画を立案する必要がある.

なお, 遺伝子組換え生物等を含む治験薬を製造する場合, 事前に第二種使用に関する大臣確認を受けなければならない. 第二種使用とは, 施

設，設備その他の構造物の外の大気，水又は土壌中への遺伝子組換え生物等の拡散を防止する意図をもって行う使用のことであり，そのための拡散防止措置に関して大臣確認を受ける．製造段階に関しては，製造施設内での作業区域の規定，作業区域内の設備に関する規定，作業区域への立ち入り制限に関する規定，設備の保守・管理に関する規定等がある．製造後の保管及び作業区域外へ運搬する段階では，保管容器に関する規定，容器の保管・管理方法についての規定を定める必要がある [107]．

Table 25 Information required to assess adverse effect on biological diversity [105]

宿主（核酸又はその複製物が移入される生物）又は宿主の属する分類学上の種に関する情報

- 1) 分類学上の位置付け及び自然環境における分布状況
- 2) 使用等の歴史及び現状
- 3) 生理学的及び生態学的特性
 - 基本的特性，生息又は生育可能な環境の条件，捕食性又は寄生性，繁殖又は増殖の様式，病原性，有害物質の産生性

遺伝子組換え生物等の調製等に関する情報

- 1) 供与核酸（ベクター）に関する情報
 - 構成及び構成要素の由来，構成要素の機能
- 2) ベクターに関する情報
 - 名称及び由来，特性
- 3) 遺伝子組換え生物等の調製方法
 - 宿主内に移入された核酸全体の構成，宿主内に移入された核酸の移入方法，遺伝子組換え生物等の育成の経過
- 4) 細胞内に移入した核酸の存在状態及び当該核酸による形質発現の安定性
- 5) 遺伝子組換え生物等の検出及び識別の方法並びにそれらの感度及び信頼性
- 6) 宿主又は宿主の属する分類学上の種との相違

遺伝子組換え生物等の使用等に関する情報

- 1) 使用等の内容
 - 2) 使用等の方法
 - 3) 承認を受けようとする者による第一種使用等の開始後における情報収集の方法
 - 4) 生物多様性影響が生ずるおそれのある場合における生物多様性影響を防止するための措置
 - 5) 実験室等での使用等又は第一種使用等が予定されている環境と類似の環境での使用等（原則として遺伝子組換え生物等の生活環又は世代時間に相応する適当な期間行われるもの）の結果
 - 6) 国外における使用等に関する情報
-

Table 26 Method of the assessment for adverse effect on biological diversity [104]

生物多様性影響の評価の手順	評価の実施の方法
影響を受ける可能性のある野生動植物等の特定	遺伝子組換え生物等の性質により影響を受けると考えられる野生動植物等の種類を，分類学上の種その他の属性により特定する
影響の具体的内容の評価	特定又は選定された野生動植物等が遺伝子組換え生物等から受ける影響の具体的内容について，当該野生動植物等の個体の反応についての実験や関連する情報の収集により評価する
影響の生じやすさの評価	第一種使用規程に従って第一種使用等をした場合に，野生動植物等が遺伝子組換え生物等から受ける影響の生じやすさについて，当該野生動植物等の生息又は生育する場所又は時期その他の関連する情報を収集することにより評価する
生物多様性影響が生ずるおそれの有無等の判断	野生動植物等の種又は個体群の維持に支障を及ぼすおそれがあるか否かを判断する。なお，その宿主又は宿主の属する分類学上の種について我が国での長期間の使用等の経験がある遺伝子組換え生物等に関しては，当該宿主又は宿主の属する分類学上の種と比較して影響の程度が高まっているか否かにより判断することができる。

4.4 考察

医薬品の製造販売承認のための非臨床安全性評価には、通常、薬理試験、一般毒性試験、非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験が実施される。また、必要に応じて（長期間の使用など）がん原性試験を実施する。その他、光毒性試験、免疫毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、薬物乱用に関する非臨床試験等があるが、医薬品の性質、用途等に応じて実施すべきとされている [108]。一方、EMA [86] 及び MHLW [20] が発出している一般的なワクチンの非臨床試験ガイドラインでは、ワクチンの性質を鑑みて、遺伝毒性試験、がん原性試験、非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクスは通常必要としないとされている (Table 22)。

プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンを開発する上では、原則、薬物動態試験が必要であると考えられる。これらのデータは、後述するプラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの染色体への組み込みのリスクを評価する際や、また、体外に排出されたウイルスの環境への影響評価を実施する際に利用可能である。

プラスミド DNA を投与した場合、頻度は低いものの染色体への組み込みが起こることが報告されている [109]。また、ウイルスベクターを使用する場合も、ベクターの種類により頻度は異なるが起こり得ることが報告されている [110]。遺伝子治療による臨床段階での白血病の発症は、染色体への組み込み頻度が高く、かつ遺伝子導入部位が無作為に選択されるレトロウイルスを用いることで、挿入変異によるがん遺伝子の活性化によるものと考えられている [111]。したがって、遺伝子ワクチンの非臨床安全性評価においても、染色体ゲノムへの組み込みに関するリスク評価が必要であると考えられる。ただし、以下に述べる各ベクターの特徴や投与経路等を考慮したうえで評価方法を検討することが重要であると考えられる。

プラスミド DNA ワクチンは、遺伝子導入効率を向上させるために投与方法に関する 2 つのアプローチが検討されている。すなわち、①プラスミド DNA と標的細胞間の相互作用を向上させるために、アニオン性

ポリマーであるプラスミド DNA をカチオン性脂質やポリマー等と複合体を形成させた上で、皮下注射、筋肉内投与、経皮又は経粘膜投与する化学的アプローチ、②超音波照射により細胞周辺でキャビテーション（液体の流れの中で圧力差により短時間に泡の発生と消滅が起きる物理現象）を起こして細胞膜に一過性の孔を開ける方法、DNA で修飾した金粒子を高圧ヘリウムガスで直接細胞に打ち込む方法（遺伝子銃）及び電気パルスにより細胞膜に一過性の孔を開ける方法（エレクトロポレーション法）等の物理的作用を利用したアプローチである [112]. これまでに実施されてきた非臨床及び臨床評価の結果から、化学的アプローチによる免疫誘導作用は限定的であること、物理学的アプローチが化学的アプローチに比して高い免疫誘導能を有すること、物理学的アプローチの中でも、その方法により遺伝子の導入効率及び免疫原性が異なること等が報告されている [113]. 以上の観点から、プラスミド DNA の安全性評価法を検討する際には、投与方法の違いによる遺伝子導入効率の差異に留意することが重要であると考えられる。

ウイルスベクターは、その種類により標的細胞、発現期間、発現様式、発現効率等が異なる [114]. また、*in vivo* 遺伝子治療では一般的に全身又は標的組織及び臓器等へ直接投与されるのに対し [115], 遺伝子ワクチンの場合は主に皮下又は筋肉内に投与されるため、同じウイルスベクターであってもその体内分布（標的臓器・組織・細胞内等に導入されるウイルスの量、滞留期間、その後の体外への排出の程度等）が大きく異なる。以上の観点から、ウイルスベクターの安全性評価は、ウイルスベクターの種類及び用途（投与方法）の差異に応じた評価法を検討することが重要となる。

なお、FDA のプラスミド DNA ワクチンに関するガイダンス [77]では、薬物動態試験は新規のベクター、新剤型、新投与経路、新しいデリバリーデバイス等を使用した場合にのみ実施すべきとしている。これまでの FDA におけるプラスミド DNA ワクチンの評価経験に基づき、1) プラスミド骨格が同じワクチンの場合、導入遺伝子の種類によらず同様の動態を示すこと、2) 一般的な皮下注射や筋肉内注射等で投与した場合、投与部位以外には長期に渡り残存しないこと、3) 投与部位近傍では投与

後 60 日時点で宿主 DNA の $1\mu\text{g}$ あたり 1,000 コピー程度残留していることが明らかとなっているが、この場合にも染色体への組み込みは認められないため、薬物動態を免除可能と判断している。また、染色体への組み込みに関する評価については、宿主 DNA $1\mu\text{g}$ あたり 30,000 コピーを超えない場合は不要であり、超える場合にのみ組み込み確認試験を実施すべきであるとの目安を提示している (Table 17)。

また、EMA のウイルスベクターワクチンに関するガイドライン [89] では、染色体への組み込みに関して留意すべきと記載されているのみであり、具体的な実施方法等については提示していない。ただし、参考資料として、“Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005)” [93] を提示している。このガイドラインでは、ウイルスベクターの体内動態試験を実施し、生殖細胞への移行の有無、遺伝子治療の被験者の妊娠能力の有無、卵母細胞や精細胞での染色体への組み込みの有無により、臨床試験の実施の判断をするディシジョンツリーを提示している (Figure 17)。

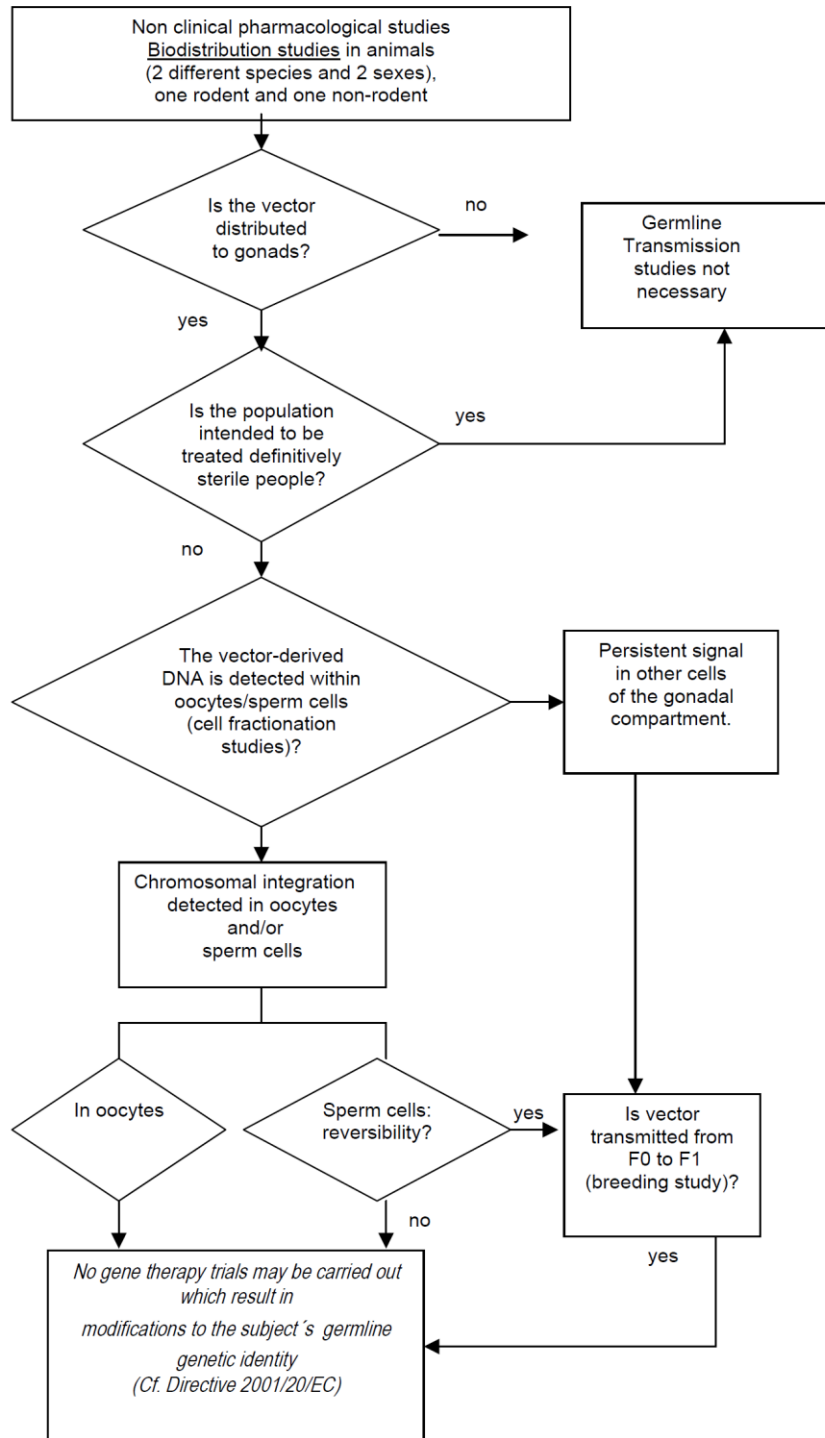
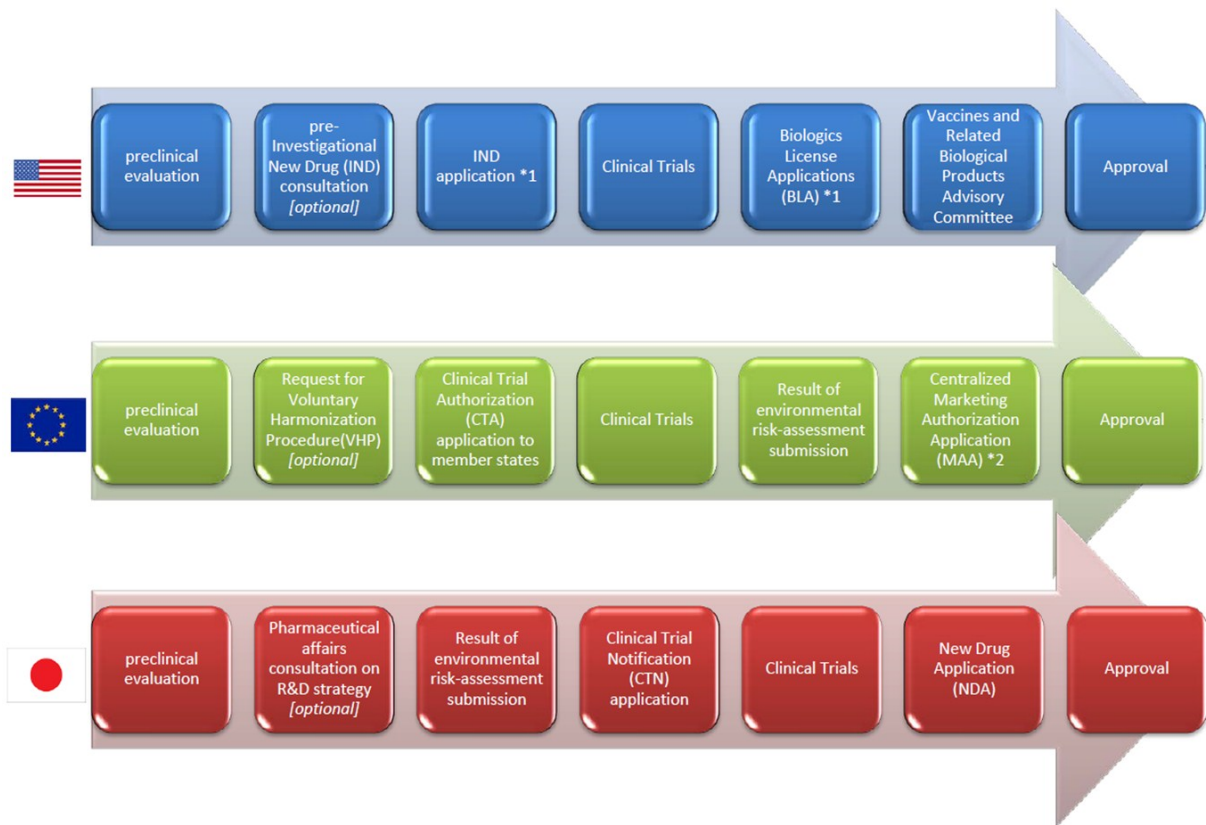


Figure 17 The decision tree to decide the necessity of germline transmission study and the feasibility of gene therapy clinical trial [93]

ワクチンとしてウイルスベクターを用いる場合、ベクターの種類、ワクチンの対象疾患、接種予定者の年齢、性別等によりリスク・ベネフィットが異なるため、統一された判断基準を設定するのは困難であるが、今後、本邦においてもウイルスベクターの臨床試験の実施に関する判断基準、染色体への組み込みに関する評価法等の提示が望まれる。

ウイルスベクターワクチンに特有の留意点として、ウイルスベクター自身に対する自然免疫の有無が免疫原性等に与える影響を確認する必要があると考えられる。過去に実施された HIV ワクチンの第 III 相臨床試験では、ベクターとして用いたアデノウイルス 5 型に対する自然免疫を有した被験者群でワクチン投与後の HIV 感染率が高くなったとの報告があり [116]、自然免疫の有無がワクチンの有効性に影響を与える可能性が指摘されている。EMA のウイルスベクターガイドラインでも、自然免疫の有無による有効性への影響、反復投与による効果の減弱の有無についても留意する旨が記載されており、本邦においてガイドラインを作成する上でも同様に留意点として考慮すべきと考えられる。

生物多様性への影響評価に関する規制については、日本では遺伝子組み換え生物を使用したワクチンに対し、臨床試験実施前に生物多様性への影響評価を実施してその結果の提出を求めているのに対し、欧米では承認申請時に提出することされており、日本と欧米間でのタイミングが異なっていた。Figure 18 は、非臨床試験終了後の治験の開始からの承認までのプロセスの概略を示したものであるが、欧米と日本で大きく異なるのがこの評価プロセスの有無であることが明らかとなった。遺伝子ワクチンの中で、“生物” (Table 24 参照) に該当する遺伝子組み換えウイルスベクターワクチンの国際共同開発を検討する場合、上述した生物多様性への影響評価の処理時間（実施の承認が得られるまでの時間）を考慮して、開発計画を策定する必要があると考えられる。



*1: If applicable, environmental assessment (ER) should be submitted
 *2: Vaccine working party provide recommendation

(筆者作成)

Figure 18 Simplified regulatory pathway from preclinical to the marketing authorization

4.5 小括

本章では、日欧米における遺伝子ワクチンに係るガイドラインの整備状況を調査し、各ガイドラインにて規定している評価事項を明らかにした。

米国では、2007年にプラスミド DNA ワクチンに特化したガイダンスが発出されており、品質及び非臨床評価における留意点について述べられていた。一方、ウイルスベクターワクチンに関しては、弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、遺伝子組み換え蛋白ワクチン等に共通のガイドラインとして、品質管理に関するガイダンスが2010年に発出されているのみであった。

欧州では、2010年に、感染症の予防を目的とする遺伝子組み換えウイルスベクターワクチンの品質、非臨床評価及び臨床評価に関するガイドラインが発出されていた。プラスミド DNA ワクチンに特化したガイドラインは、その必要性について記述しているコンセプトペーパーが公開されており、現在策定中であることが記述されていた。

本邦における感染症予防ワクチンのガイドラインでは、遺伝子ワクチンが適応の範囲外とされており、遺伝子ワクチンに特化したガイドラインの策定が必要であると考えられた。

一般的なワクチンでは、その性質を鑑みて、遺伝毒性試験、がん原性試験、非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクスは通常必要としないとされている (Table 22)。しかしながら、プラスミド DNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンでは、遺伝子導入による潜在的なリスクとして染色体ゲノムへの組み込みに関する評価が必要と考えられる。染色体への組み込みのリスク評価は、遺伝毒性及びがん原性に関連する情報を明らかにすることが可能となる。また、染色体への組み込みを検討する場合、遺伝子ワクチンの体内動態に関する情報が必要不可欠となる。なお、FDA では、プラスミド DNA ワクチンの染色体への組み込みのリスクや薬物動態試験の必要性について、これまでに FDA へ提出されたデータや文献報告等を踏まえて一定の基準を設定していた。一方、EMA ではウイルスベクターの染色体への組み込みのリスクや薬物動態試験

について留意すべきとの記述に留まっていた。生殖細胞へ移行に関するリスク評価については、別途ガイドラインを定めて手順を提示していた、生殖細胞以外への組み込みのリスク・ベネフィットに関する考え方、具体的な評価手順等については、定められていなかった。

これまでに海外で実施された臨床試験では、より高い免疫原性を得るために異なる種類の遺伝子ワクチンを初回免疫及び追加免疫として使用する場合が多く、両者の相互作用が安全性及び免疫原性に与える影響について評価する必要もあると考えられた。また、ウイルスベクターワクチンを使用する場合、ベクター自身に対する免疫（pre-existing immunity：感染または他のワクチンによる獲得免疫のこと）が有効性に与える影響を評価する必要性もあると考えられた。

また、ウイルスベクターワクチン等の遺伝子組み換え生物については、環境へ、生物多様性への影響評価が求められている。欧米では、主に承認申請時に影響評価の結果の提出が求められているのに対し、本邦では臨床試験の実施の前に提出し、承認を得る必要があった。

以上、本邦においては遺伝子ワクチンのガイドラインの策定する上では、上記の留意点について考慮して作成するべきと考えられた。

第 5 章 総括

5.1 本研究の成果

国民を感染症から守るためのワクチンの安定供給，持続的な開発体制を構築すべく，2007年に厚生労働省が“ワクチン産業ビジョン”を公表した [19]．同時に，本ビジョンに掲げた事項を着実に実行すべく，ワクチン産業ビジョン推進委員会が医薬食品局に設置された．具体的なアクションプランとして，基礎研究から臨床開発への橋渡し，国による研究開発促進のための助成，薬事承認及び実用化に向けたガイドライン等の基盤整備等が掲げられ，具体的な成果を挙げてきているところである．

ガイドライン等の基盤整備に関しては，2010年に感染症予防ワクチンの非臨床・臨床ガイドライン [20] [21]が発出された．しかしながら，当該ガイドラインはこれまでに実用化されている従来型のワクチンに関する一般的な留意点についての概説となっており，本研究の対象とした遺伝子ワクチン（プラスミド DNA ワクチンやウイルスベクターワクチン等）については，適応の範囲外とされていた．一方，遺伝子治療用医薬品の治験の実施に際しては，“遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針”に則り国の承認を得ることとなっていたが（確認申請制度：2013年に廃止），2012年にサイトメガロウイルスに対するプラスミド DNA ワクチンが，この確認申請制度に基づく審査を受けていた．本指針には，予防ワクチンを適応の範囲に含めるかについて明文化されていなかったが，本確認申請に関する審査議事録では“遺伝子治療に予防ワクチンを含む”とする厚生労働省審査管理課のコメントが公開されていた [22]．

遺伝子ワクチンの研究開発を行う研究者や企業にとって，臨床開発，承認申請に係る規制の枠組みや品質・非臨床試験データ等の要件，開発を進めていくうえでのガイダンスが不明瞭であることは，国内における遺伝子ワクチン開発に係る障壁であると考えた．そこで，本研究では，遺伝子治療及び遺伝子ワクチンの区分，遺伝子ワクチンの規制の枠組みやガイドライン等の基盤整備に関する現状を日欧米で比較することで，国内における課題を明らかにし，遺伝子ワクチン開発ガイドラインを策定する上での留意点を提案した．

まず、日欧米における規制の枠組みの現状を調査する上での前提として、日欧米におけるプラスミド DNA ワクチンやウイルスベクターワクチン等の遺伝子ワクチンの臨床開発状況を調査した（第 2 章）。その結果、これまでに 234 試験の遺伝子ワクチンの臨床試験が実施されているものの、日本国内で実施された“感染予防”を目的とするワクチンの試験は実施されておらず（上述のサイトメガロウイルス不顕性感染者の“発症予防”のみ）、国内臨床開発の遅れが明らかとなった。海外で実施されている遺伝子ワクチンの対象疾患は、主に HIV、結核、マラリア等の三大感染症やインフルエンザ等であった。遺伝子ワクチンの対象疾患別の ClinicalTrial.gov への登録状況から（Figure 8）、遺伝子ワクチンの開発は HIV ワクチンの開発から始まり、HIV ワクチンの開発で得られた知見・経験の蓄積が、他の疾患への適応の拡大につながっていることが示唆された。また、三大感染症に対するワクチンの場合、国際的な非営利組織や米国 NIH 等の公的機関が資金面でも臨床開発の面でもイニシアチブをとっている（スポンサーとなっている）事例が多いことが特徴であった（Table 7）。国内での臨床開発事例がない理由として、米国のように公的資金の投入が限られていることに加え、国内における罹患率、有病率等が欧米等に比べて必ずしも高くないことや（Figure 10）、結核やインフルエンザ等のように国内における発症が比較的多い疾患であっても従来型のワクチンが存在しているため、国内におけるメディカルニーズが顕在化していないことも一因となっていると推察される。

第 3 章では、遺伝子治療と感染症予防のための遺伝子ワクチンという“遺伝子導入の目的の違い”と規制上の区分について調査した。その結果、欧米では関連する規制の中の定義により両者を明確に分け、規制当局（FDA, EMEA）の各担当部門がそれぞれ遺伝子治療及び遺伝子ワクチンに関連するガイドライン等を整備していた。一方、国内においては、遺伝子ワクチンが遺伝子治療と同様の枠組みで確認申請が必要とされていたが [22]、今般の薬事法改訂（医薬品医療機器法）により、これらの取り扱いはより複雑化し、“*ex vivo* 及び *in vivo*”、“治療及び予防”、“試験及び臨床研究”の違いにより、遺伝子治療及び感染症予防の遺伝子ワクチンの規制の枠組みが細分化されている現状が明らかとなった

(Figure 15). すなわち，医薬品医療機器法において，遺伝子治療用医薬品が再生医療等製品に包含されることになり，医薬品扱いであるワクチンとは別の区分となっている．また，臨床研究においては，*ex vivo* 遺伝子治療臨床研究が再生医療等安全性確保法の対象となることから，現行の遺伝子治療臨床研究の指針の適応は *in vivo* 遺伝子治療臨床研究のみとなっている．更に，現在，遺伝子治療の臨床研究については，現在の“治療”の指針に“予防”を含める方向での見直しを検討している [64]．ただし，当該臨床研究の指針は臨床研究を実施する上での実施体制，被験者保護，実施手続き等を提示したものであり，非臨床評価及び臨床評価に関する具体的要件を定めたものではない．従って，遺伝子ワクチンの承認申請に必要な非臨床及び臨床評価に関する指針（治験用）を策定し，必要に応じて遺伝子ワクチンの臨床研究を実施する研究者も参照できるようなガイドラインの策定が喫緊の課題であると考えられた．

第4章では，欧米における遺伝子ワクチンに特化したガイドラインの整備状況及びその内容について調査した．その結果，Table 27 に示すように日欧米でのガイドラインの整備状況がそれぞれ異なることが明らかとなった．すなわち，上述した通り，国内ではプラスミド DNA 及びウイルスベクターワクチンに特化したガイドラインが未整備なのに対し，米国ではプラスミド DNA ワクチンの品質及び非臨床評価ガイドライン及びウイルスベクターワクチンの品質に関するガイドライン，欧州ではウイルスベクターワクチンの品質，非臨床及び臨床評価時における留意点を示したガイドラインが制定されていた．

Table 27 the Assurance of Quality and Safety plasmid DNA vaccines and viral vectored vaccines in the US, Europe and Japan

	Conventional Vaccines *	Plasmid DNA Vaccines-Specific Guidelines	Viral-Vectored Vaccine Specific Guidelines
FDA (U.S.)	None	Considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications (2007) [77] 【品質及び非臨床評価についてのガイダンス】	Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications (2010) [76] 【品質についてのガイダンス】
EMA (EU)	Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (1997) [86]	None	Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (2011) [89] 【品質, 非臨床及び臨床評価についてのガイダンス】
MHLW (Japan)	Guideline for non-clinical studies of Vaccines for preventing infectious diseases (2010) [20]	None	None

* 欧米では複数のガイドラインが制定されているため，ここでは非臨床全般に関するガイドラインを示した．その他のガイドライン一覧については Table 16 及び Table 18 を参照

国内においては、臨床試験開始前までに必要となる非臨床評価における留意点等を示すガイドラインを策定し、臨床試験の実施を促進することが第一の課題であると考えます。Table 28 に、FDA のプラスミド DNA ワクチンガイドライン及び EMEA のウイルスベクターワクチンガイドラインを参照して、現行の国内感染症予防ワクチンの非臨床ガイドラインをもとにガイドラインを策定するとした場合に補足すべき重要な留意点を示した（詳細については 4.4 を参照）。

Table 28 Proposed topics to be included into guideline for the gene-based vaccine in Japan

遺伝子ワクチンガイドラインを策定する上での留意点	現行の感染症予防ワクチンガイドラインにおける関連する評価項目及び記載
<p><u>体内動態に関する評価を実施する</u></p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 染色体への組み込みの可否を判断するために利用可能 日本ではカルタヘナ法に基づく生物多様性影響評価書が臨床試験実施前に必要であり，その基礎データとして利用可能 	<p>トキシコキネティクス/薬力学試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常，ワクチンでは全身曝露量の評価は不用 通常，薬物動態試験は不要 新規のアジュバント又は添加物等が含まれる場合は，薬物動態試験が必要になることがある
<p><u>ベクターの種類や投与方法に応じて，染色体ゲノムへの組み込みに関するリスク評価を実施する</u></p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> プラスミド DNA 及びウイルスベクターによる染色体への組み込み頻度は異なるが起こり得る。ただし，そのリスクは各種ベクターの種類，投与経路等による大きく異なるため，当該評価の要否を含め，ベクターの種類に応じたガイダンスを策定することが望ましい 	<p>遺伝毒性試験/がん原性試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常，ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない 通常，ワクチンでは投与回数が限定されているためがん原性試験を必要としない
<p><u>異なる遺伝子ワクチンを初回免疫（プライム）及び追加免疫（ブースト）で使用する（プライムブースト投与方法）場合は，相互作用が安全性及び免疫原性に与える影響について評価する</u></p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> プラスミド DNA やウイルスベクターワクチンでは，免疫誘導能を高めるために，他のベクターと合わせてプライムブーストレジメンが広く試行されている 	<p>反復投与毒性試験/混合ワクチン</p> <ul style="list-style-type: none"> 混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）の増強又は減弱等の相互作用が生じる可能性について検討することが望ましい。
<p><u>ウイルスベクター自身に対する免疫（pre-existing immunity；感染または他のワクチンによる獲得免疫のこと）が有効性に与える影響の評価を行う</u></p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> pre-existing immunity により同じベクターを用いた他の遺伝子ワクチンの免疫原性・有効性に影響を与える可能性がある アデノウイルスベクターを使用した臨床試験では，ベクターに対する自然免疫が感染予防に影響を与えることが示唆されている 	<p>—</p>

（表：筆者作成）

Table 28 で示した留意点は、“遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針” (Table 15) において挙げられている留意点と一部重複している。しかしながら、1) 遺伝子治療及び感染症予防ワクチンではリスク・ベネフィットバランスが大きく異なること、2) 当該指針は日本において遺伝子治療が開始された当時（1995年）の科学的水準に基づき制定されたものであること、3) 現在の医薬品医療機器法における枠組みでは遺伝子治療とワクチンがそれぞれ再生医療等製品及び医薬品で異なること、4) PMDAの生物系審査部が体制強化のため再編され、ワクチン及び遺伝子治療がそれぞれ異なる部の担当分野となったこと等を総合的に鑑み、遺伝子治療とは区別した遺伝子ワクチンに関する指針を策定することを提言する。

なお、FDAのプラスミドDNAワクチンに関するガイダンスでは、1) プラスミド骨格が同じワクチンの場合、導入遺伝子の種類によらず同様の動態を示すこと、2) 一般的な皮下注射や筋肉内注射等で投与した場合、投与部位以外には残存しないこと、3) 投与部位近傍では投与後60日時点で宿主DNAの1 μ gあたり1,000コピー程度残留しているが、新規のベクター、新剤型、新投与経路、新しいデリバリーデバイス等を使用した場合にのみ薬物動態試験の実施が必要と規定している。また、プラスミドDNAの染色体への組み込み試験の要否に関する一定の基準を設けている (Table 17)。

日本においては、ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関するリフレクションペーパー [117]をMHLW及びEMAが早期に共同で作成した事例もあるが、遺伝子ワクチンのように欧米が知識・経験共に先行している場合には、FDAやEMAとの情報共有等により、海外当局の見解を参照して早期に国内規定を整備することも一つの策であると考えられる。国民の公衆衛生に資するイノベーションを加速するためのレギュレーションの整備が重要となるものと考えられる。

5.2 本研究の意義及び今後の展望

本研究では、国内の臨床開発が遅れている遺伝子ワクチンについて、①欧米における臨床試験の実施状況の把握、②遺伝子ワクチンに特化したガイドライン等の整備状況の日欧米間での比較、③国内における既存のガイドライン等を参考に、遺伝子ワクチンに特化したガイドラインを策定する上で留意すべきポイントを提言した。

遺伝子ワクチンは、欧米で臨床試験が進んでいるものの、日欧米三極において承認されているものは未だなく、その有効性については明らかになっていない。ワクチンは治療薬とは異なり、一般的には健康な被験者に対して接種されるものであり、イノベーティブな技術による高い有効性（ベネフィット）と安全性の懸念（リスク）のバランスは、より厳しい安全性が求められるものである。

対象となる疾患の種類やベクター・導入遺伝子の多様性を鑑みると、遺伝子ワクチンに対する一定の評価指標を設定することは困難である。また、科学技術の進歩は日進月歩であり、ガイドラインはその時点での科学的水準に基づき内容を決定せざるを得ない。しかしながら、既存の技術ではワクチンが実現できていない疾患が多数存在する以上、公衆衛生の観点からも、イノベーションを加速するためのレギュレーションの基盤整備が我が国にとっても重要であり、本レギュラトリーサイエンス研究がその一助となることを期待する。

参考文献

- 1) WHO, Global Vaccine Action Plan 2011-2020.
http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVA_P_doc_2011_2020/en/ (accessed on 1 Jun 2015).
- 2) 米国研究製薬工業協会, ワクチンファクトブック, **2012**.
http://www.phrma-jp.org/archives/pdf/vaccine_factbook_2012/ja/vaccine_factbook_2012_jp.pdf (accessed on 1 Jun 2015).
- 3) 一般社団法人日本ワクチン産業協会, 予防接種に関する Q&A 集, **2013**.
- 4) Harper, D. R. 著, 下遠野邦忠・瀬谷司監訳, 生命科学のためのウイルス学, 南江堂, **2015**.
- 5) 厚生労働省: 第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会資料, 開発優先度の高いワクチンについて.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000028548.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
- 6) National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Type of vaccines.
<http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/understanding/Pages/types/Vaccines.aspx#dna> (accessed on 1 Jun 2015).
- 7) 本川賢司, ワクチン免疫の基礎と臨床, 日本家畜臨床感染症研究会誌, **2009**, 4(2), 39-47.
- 8) 鶴殿平一郎, 熱ショックタンパク質と交差抗原提示機構, 生化学, **2012**, 84(10), 829-839.
- 9) Li, L.; Saade, F.; Petrovsky, N. The future of human DNA vaccines. *J. Biotechnology*, **2012**, 162, 171-182.
- 10) Okuda, K.; Wada, Y.; Shimada, M. Recent developments in preclinical DNA vaccination, *Vaccines*, **2014**, 2, 89-106.
- 11) Wahren, B.; Liu, M.A. DNA vaccines: Recent developments and the future, *Vaccines*, **2014**, 2, 785-796.
- 12) Williams, J. A.; Carnes, A. E.; Hodgson, C. P. Plasmid DNA vaccine vector design: Impact on efficacy, safety and upstream production, *Biotechnol. Adv.*, **2009**, 27(4), 353-370.
- 13) Rollier, C. S.; Reyes-Sandoval, Arturo.; Cottingham, M. G.; Ewer, K.; Hill, A. VS. Viral vectors as vaccine platforms: Deployment in

- sight. *Curr. Opin. Immunol.*, **2011**, 23, 377-382.
- 14) Ura, T.; Okuda, K.; Shimada, M. Developments in viral vector-based vaccines, *Vaccines*, **2014**, 2, 624-641.
 - 15) WHO: Safety profile of Japanese encephalitis (JE) chimeric vaccine. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/japanese_encephalitis/Dec_2013/en/ (accessed on 1 Jun 2015).
 - 16) Depla, E.; Aa, A. V.; Livingston, B. D.; *et al.* Rational design of a multiepitope vaccine encoding T-lymphocyte epitopes for treatment of chronic hepatitis B virus infections. *J Virol*, **2008**, 82(1), 435-450.
 - 17) Liang, T. J. Current progress in development of hepatitis C virus vaccines, *Nature Medicine*, **2013**, 19(7), 869-878.
 - 18) Ip, P. P.; Nijman, H. W.; Wilschut, J. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis C virus infection. *Antiviral Research*, **2012**, 96, 36-50.
 - 19) 厚生労働省: ワクチン産業ビジョン, **2007**.
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 20) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 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), **2010**.
<https://www.pmda.go.jp/files/000157359.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 21) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン (薬食審査発 0527 第 5 号), **2010**.
<https://www.pmda.go.jp/files/000157951.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 22) 厚生労働省: 2012 年 6 月 25 日 薬事・食品衛生審議会 生物由来技術部会議事録, 2012.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002qpy1.html> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 23) 中村文胤, ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験の分析, *情報管理*, **2009**, 52(8), 475-486.
 - 24) ClinicalTrials.gov (NCT01903928): A Study to Evaluate Safety and Tolerability of a Therapeutic Vaccine, ASP0113, in Subjects Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant.
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903928> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 25) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドラ

- イン」について（薬食審査発 1031 第 2 号）, 2011.
<http://jsv.umin.jp/news/news111110.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
- 26) 厚生労働省: 平成 21 年度 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業 公募要項, 2010.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/vaccine/dl/100202.pdf>
(accessed on 1 Jun 2015).
- 27) 欧州製薬団体連合会: ワクチンに対する欧州製薬連合会からの見解 ワクチンに対する日本と海外との格差について（ワクチンギャップ）, 2007. http://efpia.jp/link/vaccine_gap_final_Jmar08.pdf
(accessed on 1 Jun 2015).
- 28) 日本製薬工業協会: 世界のワクチン市場と日本における研究開発の促進策について, 2013.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000036w4i-att/2r98520000036w9p.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
- 29) 外務省: 三大感染症について, 2011.
<http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/kansen/index.html> (accessed on 1 Jun 2015).
- 30) Global Health Innovation Technology Fund:
<https://www.ghitfund.org/general/top/jp> (accessed on 1 Jun 2015).
- 31) 厚生労働省エイズ動向委員会: 平成 26 (2014) 年エイズ発生動向-概要-, 2014.
<http://api-net.jfap.or.jp/status/2014/14nenpo/h26gaiyo.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
- 32) ID ファーマ: エイズ用遺伝子ワクチン.
<http://www.dnavec.co.jp/jp/description/description21.html> (accessed on 1 Jun 2015).
- 33) 公益財団法人 結核予防会 結核研究所: 結核の統計.
http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/
(accessed on 1 Jun 2015).
- 34) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所: 新規結核ワクチンの共同開発契約締結のお知らせ, 2014.
<http://www.nibio.go.jp/news/2014/01/000825.html> (accessed on 1 Jun 2015).
- 35) 岡田全司, 「多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究（及び結核予防ワクチン研究）, 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（平成 26 年 5 月 23 日）, 2014.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000046768.pdf> (accessed on 1 Jun

- 2015).
- 36) 岡田全司, わが国の結核対策の現状と課題(7)「結核予防ワクチンの開発状況とその応用の可能性」, *日本公衛誌*, **2009**, 56(4), 266-270.
 - 37) 大阪大学: 最新研究成果リリース, **2013**.
http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2013/05/20130528_1 (accessed on 1 Jun 2015).
 - 38) 愛媛大学: 研究活動トピックス, **2010**.
http://www.ehime-u.ac.jp/research/news/detail.html?new_rec=7652 (accessed on 1 Jun 2015).
 - 39) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006年~2014年前期, **2014**.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/malaria-m/malaria-iasrd/4979-kj4152.html> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 40) 厚生労働省検疫所: お役立ち情報 マラリアについて.
<http://www.forth.go.jp/useful/malaria.html> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 41) 厚生労働省: 結核と BCG ワクチンに関する Q&A.
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekaku-kansenshou/bcg/ (accessed on 1 Jun 2015).
 - 42) 厚生労働科学研究エイズ対策研究事業 HIV 感染症の動向と影響及び政策のモニタリングに関する研究班, AIDS/STI データベース. <http://www.aidssti.com/database.html> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 43) 公益財団法人 結核予防会 結核研究所: 世界の結核, 日本の結核, **2014**.
http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/index.php/download_file/-/view/3008/ (accessed on 1 Jun 2015)
 - 44) Subbarao, K.; Matsuoka, Y. The prospects and challenges of universal vaccines for influenza, *Trends Microbiol.*, **2013**, 21(7), 350-358.
 - 45) Osterholm, M. T.; Kelley, N. S.; Sommer, A.; *et al.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, **2012**, 12(1), 36-44.
 - 46) WHO: Weekly epidemiological record. **2012**, 87, 461-476,
<http://www.who.int/entity/wer/2012/wer8747.pdf> (accessed on 1 Jun 2015).
 - 47) Wirth, T.; Parker, N.; Ylä-Herttuala, S. History of gene therapy. *Gene*, **2013**, 525, 162-169.

- 48) 国立医薬品食品衛生研究所：日本で実施が承認されている遺伝子治療臨床研究一覧，
<http://www.nihs.go.jp/mtgt/section-1/prtcl/prtcl-jn.html> (accessed on 20 May 2015).
- 49) Tang, D. C.; DeVit, M.; Johnston, S.A. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response, *Nature*, **1992**, 356, 152-154.
- 50) MacGregor, R. R.; Boyer, J. D.; Ugen, K. E. First Human Trial of a DNA-Based Vaccine for Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Safety and Host Response, *The Journal of Infectious Diseases*, **1998**, 178, 92-100.
- 51) FDA: Center for Drug Evaluation and Research List of Guidance Documents, **2014**.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079645.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 52) FDA: Guidance for Industry, Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. **1998**.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm081670.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 53) NIH: Frequently Asked Questions About the Vaccine Exemption in the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules.
http://ehs.yale.edu/sites/default/files/NIHvaccineexemption_faqs.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 54) NIH: Frequently Asked Questions (FAQs) about the NIH Review Process for Human Gene Transfer Trials. **2013**.
http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH_Review_Process_HGT.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 55) 日下部哲也．米国食品医薬品局 FDA の組織構造，**2012**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000157750.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 56) 栗原千絵子，EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則，*臨床評価*，**2004**，31，351-422.
- 57) EMEA: Status of EMEA scientific guidelines and European pharmacopoeia monographs and chapters in the regulatory framework applicable to medicinal products, **2008**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004008.pdf (accessed on 20 May 2015).

- 58) EC: Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, **2001**.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 59) EMEA: Advanced therapy medicinal products.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104226.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 60) EC: Directive 2009/120/EC, **2009**.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2009_120/dir_2009_120_en.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 61) Nathwani, A.C.; Reiss, U. M.; Tuddenham, E. G. D.; *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B, *N Engl J Med*, **2014**, 371, 1994-2004.
- 62) Iwata, N.; Sekiguchi, M.; Hattori, Y.; *et al.* Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Scientific Reports*, **2012**, 3, 1-8.
- 63) 厚生労働省大臣官房厚生科学課長及び文部科学省研究振興局長, 遺伝子治療臨床研究に関する指針の一部改正について (26 文科振第 400 号, 科発 1125 第 2 号), **2014**.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/sekou.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 64) 厚生労働省: 遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直し案の各章のポイント, 遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会公開資料, **2014**.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000056074.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 65) 文部科学省及び厚生労働省: 遺伝子治療臨床研究に関する指針, **2014**.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/sisin.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 66) 厚生労働省: 遺伝子治療臨床研究に関する指針の概要および審査の流れ, 遺伝子治療臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会公開資料, **2013**.
http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=146733&name=2r98520000033ps_o.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 67) 厚生省薬務局長, 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について (薬発第 1062 号), **1995**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000161329.pdf> (accessed on 20 May 2015).

- 68) 内閣府：規制改革実施計画（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定） .
<http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kaigi/publication/130614/item1.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 69) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について（薬食審査発 0701 第 4 号），2014.
<http://www.pmda.go.jp/files/000161138.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 70) 厚生労働省：薬事法等の一部を改正する法律の概要（平成 25 年法律第 84 号） . **2013**.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000066816.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 71) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年 6 月 18 日法律第 97 号），**2003**.
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO097.html> (accessed on 20 May 2015).
- 72) FDA: IND Process and Review Procedures (Including Clinical Holds), Manual of policies and procedures, **1998**.
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffPoliciesandProcedures/ucm082022.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 73) FDA: Pre-IND Consultation Program.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm> (accessed on 20 May 2015).
- 74) FDA: Vaccine Product Approval Process.
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/ucm133096.htm> (accessed on 20 May 2015).
- 75) FDA: Vaccine and Related Biological Product Guidances.
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/default.htm> (accessed on 20 May 2015).
- 76) FDA: Guidance for Industry, Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease. **2010**.
<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm202439.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 77) FDA: Guidance for Industry, Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications, **2007**.

- <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091968.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 78) FDA: Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications, **1996**.
https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Images/Publications/Archive/The%20Pink%20Sheet%20Daily/2004/10/13/14041013011/041018_plasmid_dna_guidance.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 79) Klinman, D. M.; Klaschik, S.; Tross, D.; *et al.* FDA guidance on prophylactic DNA vaccines: Analysis and recommendations, *Vaccine*, **2014**, 28, 2801-2805.
- 80) Klinman, D. M.; Smith, H. A. The regulation of DNA vaccines. *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2001**, 12, 299-303.
- 81) HMAs Clinical Trials Facilitation Group: Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of mul-tinational Clinical Trial Applications (CTFG//VHP/2013/Rev1), **2013**.
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2013_06_CTFG_VHP.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 82) Sophie LUCAS, Planning for a Trial and Approval Process in Europe, **2012**. <http://www.asgct.org/UserFiles/lucasslides.pdf> (accessed on 20 May 2015).
- 83) Przybyszewska, A. Harmonisation of the assessment of Multinational Clinical Trials. **2012**.
<http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/5-agnieszka-przybyszewska.pdf?sfvrsn=0> (accessed on 20 May 2015).
- 84) EMEA: Authorisation Procedures.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/q_and_a/q_and_a_detail_000080.jsp (accessed on 20 May 2015).
- 85) Vaccines Europe: EU regulatory framework for vaccines.
<http://www.vaccineseuropa.eu/about-vaccines/eu-regulatory-framework-for-vaccines/> (accessed on 20 May 2015).
- 86) EMEA: Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95), **1997**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004004.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 87) EMEA: Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medical products (CPMP/BWP/3088/99),

- 2001.**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003987.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 88) EMEA: Guideline of the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medical products (EMEA/CHMP/GTWP/125459//2006), **2008**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003942.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 89) EMEA: Guideline on Quality, Non-clinical and Clinical Aspects of Live Recombinant Viral Vected Vaccines (EMA/CHMP/VWP/141697/2009), **2011**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095721.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 90) EMEA: Concept paper on guidance for DNA vaccines (EMEA/CHMP/308136/2007), **2012**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124898.pdf (accessed on 20 May 2015).
- 91) EMEA: Scientific guidelines(Vaccines).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000407.jsp&mid=WC0b01ac058002958b (accessed on 20 May 2015).
- 92) IAVI: Understanding Pre-existing Immunity. *The Bulletin on AIDS Vaccine Research*, **2005**, 3(2), 1-4.
<http://www.vaxreport.org/Back-Issues/Pages/UnderstandingPre-existingImmunity.aspx> (accessed on 20 May 2015).
- 93) EMEA: Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMEA/273974/2005), **2006**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003982.pdf (accessed on 3 Jul 2015).
- 94) EMEA: Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00), **2001**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003315.pdf (accessed on 3 Jul 2015).
- 95) 日本製薬工業協会：日本の薬事行政，**2014**.
<http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/pdf/14yakuji.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 96) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（薬食審査発 0323 第 2 号），**2012**. <https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf>
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanb>

- [oukouseikagakuka/sekou.pdf](#) (accessed on 20 May 2015).
- 97) FDA: Guidance for Industry, Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, **1998**.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070561.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 98) FDA: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products, **2015**.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM439273.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 99) EC: DIRECTIVE 2001/18/EC, **2001**.
http://www.biosafety.be/PDF/2001_18.pdf (accessed on 10 Feb 2015).
- 100) EC: Regulation (EC) 726/2004, **2004**.
http://www.biosafety.be/EMEA/726_2004_EN.pdf (accessed on 10 Feb 2015).
- 101) EMEA: Environmental risk assessments for medicinal products containing, or consisting of, genetically modified organisms (GMOs) (EMEA/CHMP/BWP/135148/2004), **2005**.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003806.pdf (accessed on 3 Jul 2015).
- 102) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（平成 15 年 11 月 21 日財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第 1 号）, **2003**.
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n790_02.pdf (accessed on 3 Jul 2015).
- 103) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律第三条の規定に基づく基本的事項（平成 15 年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第 1 号）, **2003**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000160822.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 104) 遺伝子組換え生物等の第一種使用等による生物多様性影響評価実施要領（平成 15 年財務・文部科学・厚生労働・農林水産・経済産業・環境省告示第 2 号）, **2003**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000160504.pdf> (accessed on 3 Jul 2015)
- 105) 厚生労働省医薬食品局長, 遺伝子組換え生物等含有医薬品等の第一種使用規程の承認申請に必要な生物多様性影響の評価を実施する際の留意事項について, **2007**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000160633.pdf> (accessed on 3 Jul 2015)

- 106) 環境省：遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に関する手続。
<http://www.env.go.jp/info/one-stop/70/001.html> (accessed on 3 Jul 2015).
- 107) 厚生労働省医薬食品局長，遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について（薬食発第0219011号），**2004**. <https://www.pmda.go.jp/files/000160836.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 108) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について（薬食審査発0219第4号），**2010**.
<http://www.pmda.go.jp/files/000156948.pdf> (accessed on 3 Jul 2015).
- 109) Faurez, F.; Dory, D.; Moigne, V. L.; *et al.* Biosafety of DNA vaccines: New generation of DNA vectors and current knowledge on the fate of plasmids after injection, *Vaccine*, **2010**, 28, 3888-3895.
- 110) 井上誠，センダイウイルスベクターを利用したワクチン技術の開発，*Drug Delivery System*, **2007**, 22(6), 636-642.
- 111) 埜秀樹，島田隆，レトロウイルスベクターによる遺伝子治療，*ウイルス*, **2003**, 53(2), 177-183.
- 112) Heller, R.; Loree Heller, C. Chapter Eight – Gene Electrotransfer Clinical Trials, *Advances in Genetics*, **2015**, 89, 235-262.
- 113) Wang, S.; Zhang, C.; Zhang, L.; *et al.* The relative immunogenicity of DNA vaccines delivered by the intramuscular needle injection, electroporation and gene gun methods, *Vaccine*, **2008**, 26(17), 2100-2110.
- 114) 三宅弘一，島田隆，ウイルスベクターによる遺伝子導入と発現(4)，*日医大医会誌*, **2012**, 8(2), 150-156.
- 115) 中川晋作，遺伝子治療，日本医薬品卸勤務薬剤師会平成25年度「研修会」資料。http://www.jpwa.or.jp/jpwa/pdf/201306_01.pdf (accessed on 3 Jul 2015).
- 116) McElrath, M. J.; Rosa, S. C. D.; Moodie, Z.; *et al.* HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis, *The Lancet*, **2008**, 372(9653), 1894-1905.
- 117) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長，ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について（薬食審査発0110第1号），**2014**.

謝辞

本研究を計画，実施するにあたり多大なご指導とご教示を賜りました東京女子医科大学 有賀 淳教授に心から感謝申し上げます。有賀教授には，社会人大学院生としての研究の進め方，研究マネジメントに関するご助言から，研究内容に関する医師・研究者としての洞察に基づくご指導を賜りました。常に温かく前向きに私の研究を見守って頂けたことで，研究を進めることができました。重ねて厚く御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり，貴重なお時間を割いて長時間に渡りご指導を賜りました，早稲田大学 武岡 真司教授及び東京女子医科大学 正宗 賢教授に心から感謝申し上げます。

本研究につきまして，貴重なご助言とご指導を賜りました，早稲田大学 梅津 光生教授，伊関 洋教授，岩崎 清隆教授，笠貫 宏特命教授，池田 康夫特命教授，東京女子医科大学 大和 雅之教授，帝京大学 飯室 聡教授に心より感謝申し上げます。研究指導を通して賜りました数多くのご助言により，本研究を進めることができました。先生方から頂いたご助言は，これからの人生においても糧となるものと信じております。

早稲田大学 軽部 裕代助教，東京女子医科大学 渡辺 夏巳非常勤講師には，大学院生活におけるご支援から学生としての心得まで，数多くのごことをご教示頂きました。心より感謝申し上げます。

共同大学院第1期生，2期生の諸先輩方には，研究内容に関するご助言はもちろんのこと，諦めずに頑張れという温かい言葉にとっても励まされました。心より感謝申し上げます。

第3期の同期の皆様とは，大学院生として，社会人として，研究の枠にとどまらない様々な議論や情報交換を通して3年間という貴重な時間を共有することができました。専門分野も社会経験も異なる同志が，同じ目標に向かって切磋琢磨できたことは，自分自身にとって本当に貴重な，そして幸せな時間でした。本当にありがとうございました。

最後に，私が学生生活を始めると同時に未知の子育て生活が始まるのを承知で大学院への進学を理解し，陰ながら応援してくれた妻 千笑，そして家族に心より感謝します。

2015年7月 中山 慶一

研究業績

種 類 別	題名，発表・発行掲載誌名，発表・発行年月，連名者（申請者含む）
論文○	Comparison of current regulatory status for Gene-based vaccines in the US, Europe and Japan, <i>Vaccines</i> , 2015, 3, 186-202 <u>Yoshikazu Nakayama</u> , Atsushi Aruga
講演	ナノ DDS 製剤開発に係る課題と考察 日本生体医工学会専門別研究会 第 6 回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会，東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設，2013 年 10 月 <u>中山慶一</u> ，有賀淳
その他 （講演）	刺激応答性 PEG-ポリアミンブロック共重合体と荷電性リポソームからなる静電結合型 PEG 化リポソームの調製 第 55 回高分子学会年次会，名古屋国際会議場，2006 年 5 月 <u>中山慶一</u> ，大石基，辰市洋祐，長崎幸夫
その他 （講演）	プリジスタ錠 300mg（ダルナビル）の日本人健康成人男子を対象とした薬物動態試験 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会，名古屋国際会議場，2009 年 11 月 大谷尚也，百々秀彦， <u>中山慶一</u> ，小林巧，塚本友子
その他 （論文）	低用量リトナビル併用時にダルナビル錠を単回投与したときの日本人健康成人男子を対象とした薬物動態および安全性の検討， <i>新薬と臨牀</i> ，60 (6):1153-1161，2011 大谷尚也， <u>中山慶一</u> ，塚本友子，小林巧
その他 （講演）	RSV 関連下気道感染症で入院した小児に関する前向き観察研究の中間報告 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会，京王プラザホテル（東京），2014 年 10 月 手塚宜行， <u>中山慶一</u> （第 11 著者），他 11 名