

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

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

博士論文概要

論文題目

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

申請者

中山	慶一
Yoshikazu	NAKAYAMA

共同先端生命医科学専攻 分子細胞医療研究

2014年12月

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（VPD: Vaccine-Preventable Diseases）の数は25以上に及ぶ。しかしながら、HIV感染症、マラリア、デング熱、エボラウイルス疾患等未だワクチンの開発に成功していない疾患も数多く存在する。2014年のデング熱の国内における感染報告や、アフリカ大陸におけるエボラウイルス疾患の拡大に代表されるように、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阻止することは困難であり、その対策の一つとなり得る次世代のワクチンを開発・普及することは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。

感染症予防ワクチンの非臨床試験や臨床試験は、通常の医薬品と同様にICHガイドライン等の様々な規則に則り実施されるが、2010年に感染症予防ワクチンの開発に関するガイドラインが発出され、ワクチンに固有の留意点等が示された。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（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Gene-based vaccines）については、適応の範囲外としている。

本研究は、上述の遺伝子ワクチン（特にプラスミドDNAワクチン及びウイルスベクターワクチン）に注目し、国内・海外における臨床開発の現状を把握するとともに、日欧米における規制、特に非臨床試験及び臨床試験に関する留意点をプラスミドDNAワクチン及びウイルスベクターワクチンごとに分析し、今後の開発研究促進に係る課題を明らかにすることを目的とする。

本研究は以下に示す5章から構成される。

第1章では、本研究の背景としてワクチンの役割、これまでに実用化されているワクチンの種類及びその概要、並びに未だワクチンが実用化されていない疾患の概要とその背景について概説し、遺伝子ワクチンをはじめとする次世代のワクチンを開発する意義について述べた。次に、遺伝子ワクチン（プラスミドDNAワクチン及びウイルスベクターワクチン）の作成における遺伝子工学的手法、感染症の予防に係る免疫学的な機序について概説した。また、プラスミドDNAやウイルスベクターが感染症の“予防”以外の目的、すなわち“治療”を目的とするアプローチについても概説した。

第2章では、国内で既承認のワクチンに関する調査及びプラスミドDNAワクチ

ンやウイルスベクターワクチンの臨床開発状況に関する調査について述べた。臨床開発状況の調査には、米国国立医学図書館（National Library of Medicine : NLM）が開設する臨床試験登録サイトClinicalTrials.govを用いてkey word検索を実施し、新規感染の予防を目的とするプラスミドDNAワクチン及びウイルスベクターワクチンの臨床試験数、対象疾患領域、使用されているベクター等の分析を行った。その結果、これまでに234試験の臨床試験が実施されているが、日本国内で実施された試験はゼロであり、対象となる疾患領域は、HIV感染症が141試験（60.3%）と最も多く、以下、インフルエンザ感染症（29試験、12.4%）、マラリア（20試験、8.5%）、結核（20試験、8.5%）等であった。全234試験のうち、プラスミドDNA（101試験）、ワクシニアウイルス（76試験）及びアデノウイルス（75試験）をワクチン抗原の遺伝子ベクターとして使用している試験が201試験（85.9%）を占め、これらを組み合わせたprime-boost regimenも多くの臨床試験で検討されていた。HIV、マラリア及び結核等については、日本国内の罹患率、有病率が諸外国に比し低いことが臨床試験の実施数が少ない理由のひとつであることが推察されるが、インフルエンザは日本が世界的にも大きな市場であることから、遺伝子ワクチンの開発に係る規制等の課題が臨床試験実施数に関与している可能性が考えられた。

第3章では、遺伝子ワクチンで使用されるプラスミドDNAやウイルスベクターが、“治療”を目的とするいわゆる遺伝子治療においても用いられることから、日欧米における遺伝子治療の定義とその範囲について調査し、感染症予防ワクチンとの区分、関係性について調査した。欧米においては、治療用ベクター開発に係る留意点と感染症予防ワクチンの開発に係る留意点は重複する部分が多いため参考となり得るとしながらも、規制上では予防（感染症予防ワクチン）と治療（遺伝子治療）を明確に区分していることが明らかとなった。国内においては遺伝子治療に関する規制として、臨床研究に係る指針である「遺伝子治療臨床研究に関する指針」及び治験に係る指針である「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」が存在するが、“予防”を目的とするワクチンを含むか否かについての明確な記述はなかった。しかしながら、遺伝子治療用医薬品の治験実施に先立ち、品質及び安全性を確保するために当該試験の実施者に義務付けられていた確認申請（2013年に廃止）に関する公開情報から、予防ワクチンについても他の遺伝子治療と同じ確認申請の枠組みの中で審査されており、国内においては遺伝子治療に予防ワクチンも含むと解釈されていたことが明らかとなった。

第4章では、感染症予防を目的とす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当該ガイドラインの比較、分析を行った。上述の通り、国内の感染症予防ワクチンに係るガイドラインでは、プラスミドDNAやウイルスベクター等の遺伝子ワクチンを適応の範囲外としている一方で、米国においては、FDAからプラスミドDNAワクチンに特化したガイダンスが2007年に、欧州では、EMEA

からウイルスベクターワクチンに関するガイドラインが2010年に発出されている。しかしながら、これらのガイドラインは、遺伝子ワクチンの開発の際に検討すべき事項を網羅するものではないため、一般的なワクチンや遺伝子治療に関するガイドラインと併せて参照するよう推奨されていた。第3章で述べたように、規制上、遺伝子治療には予防ワクチンを含まないとされているにも関わらず、これらに関するガイドライン等の相互参照が必要となる欧米の現状が明らかとなった。各ガイドラインに関して特筆すべき事項として以下が挙げられる。米国のプラスミドDNAワクチンの前身となるガイダンス（1996年発出）では、①プラスミドDNAによる自己免疫疾患の誘発の可能性、②染色体への組み込みリスクに関する評価を必要としていたが、これまでに蓄積された非臨床及び臨床試験データ等から鑑みてそのリスクは非常に低いと判断し、現行のガイドラインではこれらの評価を免除し得る（評価が必要となる条件を具体的に明記）とするFDAの見解を述べた点であった。また、欧州のウイルスベクターワクチンに関するガイダンスでは、③ベクター及びワクチン抗原に対する獲得免疫（pre-existing immunity）がワクチンの有効性に与える影響、④自然界に存在するwild-typeのウイルスによりベクターとして用いる遺伝子組み換えウイルスが増殖性及び病原性の獲得するリスク、宿主ゲノムへの組み込みに関するリスクについての評価の必要性等について述べられていた。これらの留意点の一部は、国内の遺伝子治療用医薬品に関する指針においても必要な非臨床評価として規定しているが、国内のワクチン開発ガイドラインや遺伝子治療用医薬品に関する指針においても言及されていない点もあり、今後、国内における遺伝子ワクチンに関するガイドラインを策定する際に考慮すべき事項と考えられた。

第5章は総括として、本研究で得られた成果（課題の特定及び提言）についてまとめた。プラスミドDNAやウイルスベクター等を用いる次世代ワクチンの臨床開発は、欧米に比し大きく遅れをとっていること、また臨床開発の遅れと同様に遺伝子ワクチンに係るガイドラインの整備状況についても遅れている現状が明らかとなった。国内では、遺伝子治療の指針の枠組みの中で遺伝子ワクチンに関する評価を行っていたのに対し、欧米ではプラスミドDNAやウイルスベクターに特化したガイドラインを策定、更には科学的知見の蓄積とともに安全性評価の要求事項を緩和し開発の促進を後押ししており、今後更なるワクチンギャップが起こり得る可能性が示唆された。プラスミドDNAやウイルスベクターワクチンを開発する日本企業が海外で臨床開発を先行している現状を解消するためにも、レギュレーションの整備が喫緊の課題であることが明らかとなった。

本研究は、感染症予防を目的とする遺伝子ワクチンに係る日欧米の規制について、比較分析を行った新規性の高い研究であり、今後の国内における遺伝子ワクチンの開発研究促進に大きく貢献することが期待される。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 中山 慶一 印

(2015年7月 現在)

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