

# がん免疫療法開発のガイダンス 2016

## がん治療用ワクチン・アジュバント

### 非臨床試験ガイダンス

厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金  
革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業  
ガイダンス作成のための検討委員会

## 報告書

平成 28 年 12 月 26 日

## 目次

I. 背景.....	2
II. がん治療用ワクチン.....	3
II. 1. ワクチン抗原.....	3
II. 2. アジュバント.....	4
III. 本ガイダンスの目的と適用範囲.....	6
III. 1. 目的.....	6
III. 2. 適用範囲.....	6
III. 3. 一般的な考え方.....	7
IV. がん治療用ワクチンの非臨床評価に免疫の種差が及ぼす影響.....	8
IV. 1. ワクチン抗原の非臨床評価における免疫の種差の影響.....	8
IV. 2. アジュバントの非臨床評価における免疫の種差の影響.....	8
IV. 3. 遺伝子改変動物の利用による非臨床評価における免疫の種差の影響の克服.....	8
V. 効力を裏付ける試験.....	10
V. 1. <i>In vitro</i> 試験.....	10
V. 2. <i>In vivo</i> 試験.....	11
VI. 非臨床安全性試験.....	13
VI. 1. 安全性薬理試験.....	14
VI. 2. 単回投与毒性試験.....	14
VI. 3. 反復投与毒性試験.....	14
VI. 4. 生殖発生毒性試験.....	14
VI. 5. 遺伝毒性試験・がん原性試験.....	15
VI. 6. 局所刺激性試験.....	15
VII. 非臨床薬物動態試験.....	16
VIII. 参考文献.....	17
IX. 用語説明.....	19
別表 1. 主な腫瘍関連抗原.....	22
別表 2. 主なアジュバント.....	23
別表 3. がん治療用ワクチンと感染症予防ワクチンの差異.....	25

## I. 背景

腫瘍に対する免疫応答の解明が進み、がんの発生・成立や治療後の予後を宿主の免疫応答が大きく左右していることが明らかとなりつつある。今日では、宿主側の腫瘍免疫応答の存在は免疫監視機構として広く知られ、腫瘍免疫応答を利用したがん治療法であるがん免疫療法の開発が国内外で急速に進んでいる。本ガイドンスで取り扱うがん治療用ワクチンはその一つで、免疫系が腫瘍細胞を認識する際の目印となる抗原を患者に投与することにより、腫瘍特異的免疫応答を患者体内に誘導又は増幅することを目的とする。その結果として、腫瘍特異的免疫応答による腫瘍増大・転移・再発の抑制、生存期間の延長等が期待されている。

がん治療用ワクチンで用いられるワクチン抗原の形態は多様であるが、大きく分けてペプチドワクチン、タンパク質ワクチン、核酸ワクチン及び細胞ワクチンに分類できる。本邦ではペプチドワクチンの開発が特に進んでいるが、将来は様々な抗原形態のがん治療用ワクチンが本邦でも開発されることが予想されている。

過去に実施されたがん治療用ワクチンの臨床試験の成績に関する体系的分析から、がん治療用ワクチンの投与による重篤な有害事象発生のリスクは極めて低いことが示されているものの、<sup>1)</sup> 臨床試験で有効性が検証されて承認に至ったケースは僅かである。<sup>2)3)</sup> そこで、ワクチン抗原の設計を改善し、種々のアジュバント(ワクチンの効果を増強する物質、デリバリーシステムを含む)を使用することによって、がん治療用ワクチンの免疫原性及び効力を高める工夫が広く模索されている。<sup>4-7)</sup>

## II. がん治療用ワクチン

がん治療用ワクチンは、腫瘍関連抗原(主にタンパク質)に由来し腫瘍特異的免疫応答を誘導するためのワクチン抗原を含んでいる。一般的に、ワクチン抗原はがん治療用ワクチンが標的とする腫瘍関連抗原タンパク質に基づいて設計される。代表的な腫瘍関連抗原を別表1に示す。

がん治療用ワクチンに含まれるワクチン抗原は、生体に投与された後、抗原提示細胞(主として樹状細胞、マクロファージ)に貪食され、その細胞内部で処理されて、8から15残基程度のアミノ酸から成るエピトープペプチドとなり、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex(以下、「MHC」))クラスI又はクラスIIと結合した複合体として、抗原提示細胞の表面に提示される。CD8陽性キラーT細胞とCD4陽性ヘルパーT細胞の表面に発現するT細胞受容体(T cell receptor(以下、「TCR」))は、それぞれMHCクラスI/ペプチド複合体又はMHCクラスII/ペプチド複合体を特異的に認識する。その結果、これらT細胞は活性化され、腫瘍局所に集まり、腫瘍細胞に作用することにより抗腫瘍効果を発揮することが期待される。即ち、CD8陽性キラーT細胞はワクチン抗原に含まれているのと同じエピトープペプチドを提示する腫瘍細胞を認識して破壊し、CD4陽性ヘルパーT細胞はインターフェロン(interferon(以下、「IFN」))- $\gamma$ やインターロイキン(interleukin(以下、「IL」))-2等のサイトカイン及びケモカインの分泌を通じてCD8陽性キラーT細胞の働きを増強する。CD4陽性ヘルパーT細胞には、CD40リガンド(CD40L)/CD40経路を介して抗原提示細胞の抗原提示能力やB細胞の抗原特異的IgG抗体産生を増強する働きもある。

また、がん治療用ワクチンにはワクチン抗原が誘導する特異的免疫応答を増強するためのアジュバントが使用されることが多い。代表的なアジュバントを別表2に示す。アジュバントはワクチン抗原が誘導する獲得免疫応答の性質(Th1型、Th2型又はTh17型免疫応答等)にも影響を与えることが多い。

### II. 1. ワクチン抗原

ワクチン抗原としてペプチド抗原を用いるがん治療用ワクチンが最も盛んに開発されてきた。<sup>3)</sup> ペプチド抗原は鎖長の違いにより短鎖ペプチド抗原と長鎖ペプチド抗原に大別でき、いずれも主に化学合成法で製造される。

短鎖ペプチド抗原は最小エピトープペプチドであり、その鎖長は、CD8陽性キラーT細胞の誘導を目的とする場合は8から11アミノ酸残基程度、CD4陽性ヘルパーT細胞の誘導を目的とする場合は12から17アミノ酸残基程度である。

長鎖ペプチド抗原は、1個から複数個の最小エピトープペプチドを含むように設計された比較的長いペプチドであり、その鎖長は20から50アミノ酸残基程度である。長鎖ペプチド抗原のアミノ酸配列は、腫瘍関連抗原タンパク質の天然アミノ酸配列である場合、複数のエピトープペプチドを連結した人工的なアミノ酸配列である場合がある。

タンパク質抗原は、全長又は部分長の腫瘍関連抗原タンパク質であり、主に組換えタンパク質として大腸菌等を用いて製造されることが多い。

短鎖ペプチド抗原は抗原提示細胞に取り込まれずに、抗原提示細胞表面の MHC に直接結合することが可能である。一方、長鎖ペプチド抗原及びタンパク質抗原は、MHC に直接結合できないため、抗原提示細胞に取り込まれた後に、その細胞内部でエンドソーム内のプロテアーゼ、ペプチダーゼ、細胞質のプロテアソーム、ペプチダーゼ等によってエピトープペプチドへと処理される。

その他に、ペプチド抗原又はタンパク質抗原をコードする DNA 又は mRNA を投与する核酸ワクチン(DNA ワクチン又は RNA ワクチン)が開発されている。これら核酸ワクチンでは、投与した DNA 又は mRNA が抗原提示細胞の核内又は細胞質に移行して目的のペプチド抗原又はタンパク質抗原が合成される必要がある。

ペプチド抗原又はタンパク質抗原(腫瘍溶解物含む)を添加、あるいはペプチド抗原又はタンパク質抗原をコードする DNA 又は mRNA を導入した抗原提示細胞(主に樹状細胞)や、腫瘍関連抗原を含有する腫瘍細胞自体を不活化した細胞ワクチンも開発されている。

腫瘍関連抗原の発現及び腫瘍関連抗原に対する免疫応答には個人差がある。そこで、個々の患者の腫瘍関連抗原の発現状況や治療前に存在する腫瘍特異的免疫応答を考慮した上で、個々の患者ごとに適したワクチン抗原を用いる「個別化がん治療用ワクチン(personalized therapeutic cancer vaccine)」の開発が始まっている。例えば、予め用意された複数のペプチド抗原の中から、各患者が反応し得るペプチド抗原を患者血液検査によって選択して投与するペプチドワクチンや、<sup>9)</sup> 次世代シーケンス解析技術を用いて各患者の腫瘍に固有の変異を同定し、変異部分を含むように設計したペプチド抗原又はそれをコードする mRNA を患者ごとに合成したがん治療用ワクチンとして投与する個別化がん治療用ワクチンが開発されつつある。

<sup>9)10)</sup>

## II. 2. アジュバント

アジュバントは、ワクチンに添加、用時混合、又は同時投与することによって、ワクチン抗原に対する特異的免疫応答を増強する物質の総称である。アジュバントは、主に自然免疫レセプター賦活型とデリバリーシステム型に大別される。

自然免疫レセプター賦活型のアジュバントとしては、主に細菌、ウイルス、真菌等の微生物の構成成分に由来する物質又はそれらの誘導体が知られている。これらは炎症反応の一種である自然免疫反応を惹起することで、ワクチン抗原に対する特異的免疫応答を増強すると考えられる。

デリバリーシステム型のアジュバントとして、アルミニウム塩をはじめとする鉱物塩、油中水滴エマルジョン、ナノテクノロジーを製剤技術に応用したリポソーム等がある。これらはワクチン抗原の滞留性、リンパ器官への移行又は抗原提示細胞によるワクチン抗原等の取り込みを改善することで、ワクチン抗原に対する特異的免疫応答を増強すると考えられる。

しかしながら、当初はデリバリーシステム型アジュバントと考えられていたアルミニウム塩に自然免疫レセプターの 1 つである NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3(NLRP3)を活性化する作用があること、また、同じくデリバリーシステム型アジュバントと考えられていた油中水滴エマルジョンに投与局所で炎

症反応(自然免疫反応を含む)を惹起する作用があることが示されており、アジュバントを自然免疫レセプター賦活型とデリバリーシステム型に区別することは必ずしも容易ではない場合もある。

近年、複数のアジュバント、特に自然免疫レセプター賦活型とデリバリーシステム型を組み合わせた複合型アジュバントも開発されている。

リンパ球又は抗原提示細胞に作用するサイトカイン等の生理活性タンパク質もがん治療用ワクチンに対するアジュバントとして用いられている。

### Ⅲ. 本ガイドランスの目的と適用範囲

#### Ⅲ. 1. 目的

本ガイドランスは、新規がん治療用ワクチンの開発に際して、規制当局、開発企業及びアカデミアにとって有用な非臨床試験 (*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験を含む) の実施における計画立案のための一般的な考え方を提供する。本ガイドランスで示された考え方に基づいた非臨床試験を実施することにより、がん治療用ワクチンの特性(免疫原性、効力及び毒性の評価を含む)が明らかとなり、臨床試験への円滑な移行と臨床試験の成功確率向上を含むがん治療用ワクチンの効率的な開発が促進されることが期待される。なお、非臨床試験の計画立案に際しては、動物実験の 3R(使用動物数の削減・苦痛の軽減・代替法の利用)の原則を踏まえる必要がある。

#### Ⅲ. 2. 適用範囲

本ガイドランスは、がん治療用ワクチンの非臨床試験に適用される。本ガイドランスは進行がん患者<sup>11)12)</sup>又は早期がん患者の治療を目的として用いられるがん治療用ワクチン(再発抑制を目的として治療後に用いるものを含む)を対象とし、健常人を対象としてがんの発症予防のために用いられるがん予防ワクチンは対象としない。

本邦におけるがん治療用ワクチンの開発状況を踏まえて、本ガイドランスの適用範囲は、短鎖ペプチド、長鎖ペプチド又はタンパク質をワクチン抗原に用いるがん治療用ワクチンの非臨床試験とする。核酸ワクチン及び細胞ワクチンは本ガイドランスの対象としない。

本ガイドランスは、がん治療用ワクチンがアジュバントを含む場合と含まない場合のいずれも対象とする。アジュバントを含むがん治療用ワクチンとして、予めワクチン抗原にアジュバントが混合されているもの、ワクチン抗原にアジュバントが添付されており用時混合又は同時投与されるものを対象とする。また、以下を新規のがん治療用ワクチンと定義し、本ガイドランスの対象とする。

- ワクチン抗原及びアジュバントのいずれもが既承認薬に含まれていない場合。
- ワクチン抗原又はアジュバントのいずれか又は両方が既承認薬に含まれているが、新規の組合せとして開発する場合。
- 既承認のがん治療用ワクチンの処方、用法又は用量が変更される場合。

一部の自然免疫レセプター賦活型アジュバント(toll様受容体(toll-like receptor、以下、「TLR」)に対するアゴニスト等)は種々のサイトカイン産生や抗原提示細胞等の免疫細胞の活性化を強力に惹起する作用を有し、アジュバント単独で抗腫瘍効果を示すことがある。こうした薬理作用に基づき、アジュバントを単独で抗悪性腫瘍薬として開発する場合は、本ガイドランスの対象とならない。

なお、核酸ワクチン及び細胞ワクチンやがん治療用ワクチン以外のがん免疫療法の非臨床試験においても、本ガイドランスを参考にできる可能性がある。

### Ⅲ. 3. 一般的な考え方

感染症予防ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン又はガイダンスが世界保健機構（World Health Organization、WHO）及び各国規制当局から公表されており、がん治療用ワクチンの非臨床試験の計画にあたって参考となる部分が多い。<sup>13-17)</sup> しかしながら、感染症予防ワクチンとがん治療用ワクチンでは別表 3 に示すような差異がある。したがって、がん治療用ワクチンの開発に際して、自己抗原又は変異抗原であること、予防ではなく腫瘍病変が体内に存在していること、抗原を発現している状況下でさらに抗原を投与すること、腫瘍による免疫抑制機構の存在下で能動的免疫応答を誘導する目的であることを考慮したうえで、がん治療用ワクチンの免疫原性及び効力を高める工夫の意義、及び安全性に及ぼす未知の影響について、非臨床試験における適切な評価が必要である。

がん治療用ワクチンの非臨床試験の実施に際して、下記の通知等を参考に、対象疾患及び被験薬ごとにケース・バイ・ケースで検討する必要がある。開発計画立案に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談することが望ましい。

- 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号）（以下、「ICH S9 ガイドライン」）
- 「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（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）（以下、「ICH S6(R1)ガイドライン」）
- 「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（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）（以下、「ICH M3(R2)ガイダンス」）
- 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について（平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号）
- 「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号）（以下、「ICH S7A ガイドライン」）
- 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（平成 26 年 1 月 10 日付け薬食審査発 0110 第 1 号）（以下、「ブロック共重合体ミセルリフレクションペーパー」）
- 「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」について（平成 28 年 3 月 28 日付け薬生審査発 0328 第 19 号）

## IV. がん治療用ワクチンの非臨床評価に免疫の種差が及ぼす影響

ヒトと動物では、自然免疫と獲得免疫において下記の様な種々の差異があることを十分に考慮して、非臨床試験を計画する必要がある。

- MHC 及び TCR の差異
- 標的抗原の配列及び発現する臓器・細胞の差異
- 自然免疫レセプター (TLR 等) の違いやその発現の差異<sup>18-20)</sup>

### IV. 1. ワクチン抗原の非臨床評価における免疫の種差の影響

がん治療用ワクチンの非臨床試験において考慮すべき免疫の種差の中でも、MHC の種差は特に重要である。臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンは、標的とするヒト腫瘍関連抗原タンパク質のアミノ酸配列に基づいて設計されるが、通常、そのがん治療用ワクチンに含まれるヒト MHC に結合して目的の特異的免疫応答を誘導するエピトープペプチドは、動物の MHC には結合しないため、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンはヒトと同様の作用を動物では示さない。

### IV. 2. アジュバントの非臨床評価における免疫の種差の影響

臨床上用いられる予定の自然免疫レセプター賦活型アジュバントについて、試験に用いる動物においてレセプターの発現や結合活性が明らかである場合には、その薬理作用に基づく毒性を動物で評価できる可能性がある。<sup>21-23)</sup>

臨床上用いられる予定の自然免疫レセプター賦活型アジュバントが、レセプターの発現様式、レセプターへの結合活性又はレセプター下流のシグナル伝達等における種差のために、非臨床試験に用いる動物で作用が弱いか作用しない、<sup>24)</sup> 又は過剰に作用する場合も考えられる。<sup>25)</sup> その場合は、がん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験に用いる動物で適切な薬理作用を示す類似のアジュバントの情報がある。

一方、デリバリーシステム型アジュバントの場合は、自然免疫レセプター賦活型アジュバントに比べてアジュバントの作用における免疫の種差の影響は少ないと考えられる。しかしながら、特定の組織や細胞への選択的デリバリーを達成するためのリガンドを有するようなデリバリーシステム型アジュバントの場合は、レセプターの発現様式及びレセプターへの結合活性等の種差について注意して非臨床試験を計画する必要がある。

### IV. 3. 遺伝子改変動物の利用による非臨床評価における免疫の種差の影響の克服

MHC 及び標的抗原に関する種差の問題を解決するために、免疫機能の一部をヒト化した遺伝子改変動物 (以下、「免疫系ヒト化動物」) が開発されている (ヒト MHC 遺伝子導入動物、ヒト抗原遺伝子導入動物、ヒト TLR 遺伝子導入動物等)。<sup>26)27)</sup> これら免疫系ヒト化動物を用いることにより、がん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験を実施できる可能性がある。しかしながら、免疫系ヒト化動物の毒性学的背景情報の蓄積が限定

的であること及び動物の供給の点から、免疫系ヒト化動物を用いた非臨床安全性試験が実施されるケースは限定的と考えられる。

## V. 効力を裏付ける試験

臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験の実施は、免疫の種差のために容易ではない。したがって、がん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験は必ずしも必要とされないが、合理性のある試験の実施が可能な場合には推奨される。特に、新規の作用機序(新規性の高いアジュバントの添加を含む)を有するがん治療用ワクチンの場合又は類似のがん治療用ワクチン(例えばワクチン抗原の特性が類似しており、同一の投与ルートで同一のアジュバントを用いる場合等)において効力に関する知見が未だ十分に蓄積されていないがん治療用ワクチンの場合は、効力を裏付ける試験を実施し、ワクチン抗原の設計、用いるアジュバント及び製剤処方についての妥当性を明らかにすることが望ましい。

なお、がん治療用ワクチンと他剤の併用を想定している場合には ICH S9 ガイドラインも踏まえて、併用投与の根拠を説明することが望ましい。

### V. 1. *In vitro* 試験

ヒト培養細胞等を用いた*in vitro*試験の実施によって、がん治療用ワクチンの活性及び作用機序、並びに、ワクチン抗原の設計、用いるアジュバント及び製剤処方の妥当性を示すデータが得られる可能性がある。また、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンにより*in vitro*で誘導したヒトエフェクター細胞を用いて、ヒト腫瘍に対する効果を評価できる可能性がある。アジュバントを用いるがん治療用ワクチンの場合は、アジュバントを用いる妥当性を*in vitro*試験の実施により評価できる可能性があるが、<sup>28)29)</sup> アジュバントによっては*in vitro*試験での効果の確認が容易ではない場合もある。

効力を裏付ける試験における*in vitro*試験では、がん治療用ワクチンが免疫応答を誘導する活性や機序の一部についての検討が可能である。これらの*in vitro*試験を通じて、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンに含まれるワクチン抗原がヒト抗原提示細胞によって実際に提示されるか否か、並びに、提示されたエピトープペプチドを認識するヒトT細胞が存在するか否かについて、重要な情報が得られる可能性がある。以下に効力を裏付ける試験における*in vitro*試験の例を示す。

- がん治療用ワクチンを投与した抗原提示細胞による抗原提示及び特異的エフェクター細胞の活性化又は誘導(ヒト末梢血単核球からの抗原特異的T細胞の誘導、抗原特異的ヒトT細胞(クローン又はライン)の活性化、MHC/ペプチド複合体に対する抗体を用いた抗原提示の直接検出等)。アジュバントがこれらに及ぼす影響を含む。
- アジュバントによる抗原提示細胞の機能的変化(細胞表面タンパク質又は分泌タンパク質の変化等)。
- がん治療用ワクチンを投与した抗原提示細胞内のワクチン抗原の動態。アジュバントがこれに及ぼす影響を含む。

なお、*in vitro*試験を通じて、タンパク質抗原、長鎖ペプチド抗原又はアジュバントの品質管理を行ううえで、重要な生物活性測定試験法が確立される可能性がある。

また、ヒトの腫瘍組織、正常組織及び免疫細胞における標的抗原又は自然免疫レセプターの発現に関する情報について、免疫組織化学的解析又はイムノブロットング解析によるタンパク質レベルでの測定、逆転写定量 PCR、マイクロアレイ又はノーザンブロットを用いた mRNA レベルでの測定等により明らかにすることが望ましい。

## V. 2. *In vivo* 試験

臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験において、動物を用いた *in vivo* 試験での評価は免疫の種差の影響で多くの場合は困難であるが(IVを参照)、ヒト抗原の動物相同タンパク質のアミノ酸配列に基づいて設計されたワクチン抗原(以下、「相同ワクチン抗原」、ワクチン研究で汎用されるモデルワクチン抗原(オボアルブミン等)(以下、「モデルワクチン抗原」)又は免疫系ヒト化動物を利用した *in vivo* 試験で評価が可能なことがある。動物における自己抗原である相同ワクチン抗原を用いる場合は、ヒト抗原のアミノ酸配列に基づくワクチン抗原及びモデルワクチン抗原を用いる場合と比較して、がん治療用ワクチンの免疫原性及び抗腫瘍効果をより適切に評価できる可能性がある。しかしながら、相同ワクチン抗原及びモデルワクチン抗原を用いたがん治療用ワクチンと臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンとの間に、製造方法、不純物及び混入物質の程度、体内・細胞内での動態に差異がある可能性について留意する必要がある。

臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンのワクチン抗原に、*in vivo* 試験で用いられる動物において特異的免疫応答の誘導が可能なエピトープペプチドのアミノ酸配列が含まれる場合は、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンの効力を裏付ける試験について動物を用いた評価が可能な可能性がある。<sup>30)</sup> しかしながら、がん治療用ワクチンが誘導する特異的免疫応答の動物相同タンパク質への交差反応性及び動物相同タンパク質の発現様式を確認したうえで、試験条件の妥当性を示す必要がある。

なお、*in vivo* 試験において異種抗原を用いる場合は、異種間の反応であるためのがん治療用ワクチンの免疫原性が本来よりも高く観察される可能性に留意する必要がある。

以下に示す例のように、効力を裏付ける試験における *in vivo* 試験では、がん治療用ワクチンの効力(抗腫瘍効果)又は免疫原性(特異的/非特異的免疫応答)についての評価が可能な場合がある。

- がん治療用ワクチンの投与による標的腫瘍に対する抗腫瘍効果(増殖抑制、拒絶、転移・再発抑制、腫瘍血管新生抑制、腫瘍間質阻害等)。
- がん治療用ワクチンが誘導する抗原特異的免疫応答の種類(細胞性免疫、液性免疫)、性質(Th1型、Th2型等)及び強度(頻度、力価等)。これらのがん治療用ワクチンの効力に及ぼす影響。
- アジュバントの作用(がん治療用ワクチンが誘導する特異的免疫応答に及ぼす影響と機序(抗原提示細胞への影響、ワクチン抗原の体内動態の変化等)。新規性の高いアジュバントを用いる場合は、血中又は組織中の各種サイトカインの濃度等の免疫学的パラメータを探索的に評価することで、安全性の評価又は予測にも有用な情報が得られることがある。

効力を裏付ける試験で用いる投与経路及び投与部位は、がん治療用ワクチンの免疫原性と効力に投与

経路及び投与部位が大きく影響することから、臨床試験で予定している投与経路及び投与部位と極力同じ設定にする必要がある。がん治療用ワクチンの免疫原性と効力に投与期間及び投与スケジュールが及ぼす影響を検討できる可能性もあるが、担がん状態で抗がん剤投与を経験したヒトと動物の間では、投与期間及び投与スケジュールが及ぼす影響に差が生じる可能性に注意する。

## VI. 非臨床安全性試験

ワクチン抗原については、免疫の種差の影響から、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンに含まれるワクチン抗原が誘導する特異的免疫応答に基づく毒性(以下、ワクチン抗原の「オン・ターゲット毒性」)を *in vivo* 試験で評価することは原則として困難である。しかしながら、臨床上用いられる予定のがん治療用ワクチンに含まれる不純物又は残留溶媒等の影響、意図しない受容体へのワクチン抗原の作用等に基づく毒性(以下、ワクチン抗原の「オフ・ターゲット毒性」)は、*in vivo* 試験で評価できる可能性がある。<sup>31)</sup>

アジュバントを含むがん治療用ワクチンにおいて、自然免疫レセプター賦活型アジュバントについては、用いる動物種におけるレセプターの特性が明らかであり、ヒトに外挿が可能であると十分に考えられる場合には、レセプターへの作用に基づく毒性の評価が可能である。デリバリーシステム型アジュバントについては、特定の組織又は細胞への選択デリバリーを達成するためのリガンドを有するようなデリバリーシステム型アジュバントでは、レセプターの発現や結合活性等の種差に注意する。

アジュバント単独での非臨床安全性試験は通常、必須ではない。しかしながら、新規性の高いアジュバント(新規の作用機序を有し、安全性に関する情報が十分に得られておらず、その投与による毒性学的変化の予測が困難であるアジュバント)を用いる場合には、アジュバントを含むがん治療用ワクチンの投与で生じる毒性学的変化を適切に解釈するために、アジュバント単独での評価を試験に含めるように計画することが望ましい。

非臨床安全性試験におけるがん治療用ワクチンの用量の設定については、ワクチン抗原のオフ・ターゲット毒性のみを評価する場合は、ワクチン抗原について予定の臨床最高用量(mg/body/回又は mL/body/回)を含む 1 用量以上を設定する。アジュバントについては、予定の臨床最高用量(mg/body/回又は mL/body/回)を含む 1 用量以上を設定することが望ましいが、動物種によっては過剰な毒性学的変化が生じて評価が困難なことがある。その場合は、アジュバントの特性に基づいて ICH M3(R2)ガイダンス又は ICH S6(R1)ガイドラインも参照して、用量設定を行う。新規の作用機序を有し安全性に関する情報が十分に得られていない新規性の高いアジュバントの場合は、3 用量以上を設けて無毒性量を求める。無毒性量を求める際には、投与部位の局所反応(アジュバントの薬理作用による影響)の取り扱いに留意する必要がある。ワクチン抗原及びアジュバントの 1 箇所あたりの投与可能な量が制限される場合は、同じ投与経路を用いて複数の部位に投与することは可能である。

がん治療用ワクチンのワクチン抗原及びアジュバントの安全性評価は、ワクチン応答に対する免疫応答の有無、及び、アジュバントが作用するレセプターの発現や結合活性に関するヒトとの類似性を考慮した上で、申請者が妥当と考える 1 種の動物種を用いて行う。新規の作用機序を有し安全性に関する情報が十分に得られていない新規性の高いアジュバントを含むがん治療用ワクチンの場合には、原則としてげっ歯類と非げっ歯類の 2 種の動物を用いた安全性評価を計画に含めることを検討する。ワクチン抗原とアジュバントを併用した時の毒性プロファイルの異同について具体的な懸念がない場合は、2 種目の動物ではアジュバント単独での評価も可能である。新規性の高いアジュバントを含むがん治療用ワクチンの安全性評価を 1 種の動

物種のみで実施する場合は、その妥当性を示すことが必要である。ヒト以外の霊長類を選択する場合は、その妥当性を示す必要がある。

以上を踏まえて、がん治療用ワクチンの潜在的な毒性の評価が可能となるように、がん治療用ワクチンの非臨床安全性試験を適切に計画する必要がある。

### VI. 1. 安全性薬理試験

安全性薬理試験は ICH S9 ガイドライン、ICH M3(R2)ガイダンス、ICH S7A ガイドラインを参考に実施される。

一般的に、生命維持に重要な器官に対するがん治療用ワクチンの影響の評価は、ヒトに投与する前に行われるべきである。ただし、ICH S7A ガイドラインに記載通りのコアバッテリー試験は必ずしも必要とはせず、この評価を一般毒性試験の中で実施することは可能である。

### VI. 2. 単回投与毒性試験

がん治療用ワクチンの単回投与毒性の評価は、ICH M3(R2)ガイダンスを参考に実施する。単回投与毒性を反復投与毒性試験の一部として評価することは可能である。

### VI. 3. 反復投与毒性試験

評価項目は医薬品について通常実施される反復投与毒性試験に準じる。

アジュバントが作用するレセプターが動物に発現する場合は、レセプターの発現組織及び発現器官の評価が重要である。新規性の高いアジュバントを用いる場合は、詳細な免疫学的解析(血清サイトカイン濃度の変動等)を行うことで、臨床試験での反応の予測に有用な情報を得られる可能性がある。なお、必要に応じて免疫毒性試験の実施を検討すべきである。<sup>32)</sup>

投与期間及び投与スケジュールについては、対象疾患が進行がんの場合はICH S9ガイドラインを参考に設定することが可能である。早期がんの場合は、ワクチン抗原及びアジュバントの特性に応じてICH M3(R2)ガイダンス又はICH S6(R1)ガイドラインを参考に設定することが可能である。投与スケジュールについて、予定の臨床投与間隔より狭い間隔になるように設定することは可能である。

毒性の発現が予想される場合、又は毒性が認められた場合は、回復性の評価を考慮する。

なお、トキシコキネティクスは一般に不要である。

### VI. 4. 生殖発生毒性試験

対象疾患が進行がんの場合は、ICH S9ガイドラインを参考に製造販売承認申請までに胚・胎児発生毒性試験の実施を検討する。新規性の高いアジュバントについては、その特性により適切と考えられるガイドラインを参考に実施する。

対象疾患が早期がんの場合は、ワクチン抗原及びアジュバントそれぞれの特性を考慮し、ICH M3(R2)ガイダンス又はICH S6(R1)ガイドラインを参考に実施を検討する。

#### **VI. 5. 遺伝毒性試験・がん原性試験**

遺伝毒性試験は、対象疾患が進行がんの場合は、ワクチン抗原については不要である。アジュバントについては、その特性を考慮して ICH S9 ガイドラインを参考に実施を検討する。対象疾患が早期がんの場合は、ワクチン抗原については不要であるが、アジュバントについては、その特性を考慮して ICH M3(R2)ガイダンス又は ICH S6(R1)ガイドラインを参考に実施を検討する。

がん原性試験は、原則としてワクチン抗原及びアジュバントのいずれについても不要である。しかしながら、早期がんを対象疾患とし新規性の高いアジュバントを用いる場合は、アジュバントの特性及び予定の臨床投与期間を踏まえて、ICH M3(R2)ガイダンス又は ICH S6(R1)ガイドラインを参考に実施を検討する。

#### **VI. 6. 局所刺激性試験**

がん治療用ワクチンの局所刺激性は、ICH M3(R2)ガイダンスを参考に、単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験の一部として評価することは可能である。

## VII. 非臨床薬物動態試験

通常、がん治療用ワクチンでは投与局所及び/又は局所リンパ器官において免疫が誘導されるため、全身曝露量と薬理作用が関連しないと考えられる。また、ワクチン抗原が血漿中で速やかに分解される場合には、ワクチン抗原について非臨床薬物動態試験を実施する意義は低い。

しかしながら、新規の作用機序を有し安全性に関する情報が十分に得られていない新規性の高いアジュバント(自然免疫レセプター賦活型及びデリバリーシステム型)を用いる場合には、その特性を考慮したアジュバントの非臨床薬物動態試験の実施を検討すべきである。アジュバントの特性によっては、生体内分布試験の方が適切であることもある。ワクチン抗原とアジュバントの併用時の動態の異同について具体的な懸念がある場合は、ワクチン抗原とアジュバントの同時投与での評価が必要である。

技術的に非臨床薬物動態試験の実施が困難な場合は、実施を省略できる理由を適切に説明する必要がある。

## VIII. 参考文献

- 1) Rahma, O. E., et al. Is the “3+3” dose-escalation phase I clinical trial design suitable for therapeutic cancer vaccine development? A recommendation for alternative design. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(18):4758–4767.
- 2) Melero, I., et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014;11(9):509–524.
- 3) Tan, A. C., et al. A quantitative analysis of therapeutic cancer vaccines in phase 2 or phase 3 trial. *J. Immunother. Cancer.* 2015;3(48).
- 4) Melief, C. J., et al. Therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.* 2015;125(9):3401–3412.
- 5) Reed, S. G., et al. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat. Med.* 2013;19(12):1597–1608.
- 6) Bachmann, M. F. and Jennings, G. T. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(11):787–796.
- 7) Silva, M., et al. Immune system targeting by biodegradable nanoparticles for cancer vaccines. *J. Control. Release.* 2013;168(2):179–199.
- 8) Sasada, T., et al. Personalized peptide vaccine for treatment of advanced cancer. *Curr. Med. Chem.* 2014;21(21):2332–2345.
- 9) Desrichard, A., et al. Cancer neoantigens and applications for immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(4):807–812.
- 10) Katsnelson, A. Mutations as munitions: neoantigen vaccines get a closer look as cancer treatment. *Nat. Med.* 2016;22(2):122–124.
- 11) 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて, 薬食審査発 0604 第 1 号, 2010 年.
- 12) S9 Implementation Working Group, 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A), 2016 年.
- 13) WHO, Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, 2014.
- 14) EMA, Pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, 1997.
- 15) FDA, Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications, 2006.
- 16) 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, 2012 年.
- 17) EMA, Guideline on adjuvants in vaccines for human use, 2006.
- 18) Vaure, C. and Liu, Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front. Immunol.* 2014;5:316.

- 19) Ariffin, J. K. and Sweet, M. J. Differences in the repertoire, regulation and function of toll-like receptors and inflammasome-forming nod-like receptors between human and mouse. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013;16(3):303–310.
- 20) Mestas, J. and Hughes, C. C. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J. Immunol.* 2004;172(5):2731–2738.
- 21) Heikenwalder, M., et al. Lymphoid follicle destruction and immunosuppression after repeated CpG oligodeoxynucleotide administration. *Nat. Med.* 2004;10(2):187–192.
- 22) Corrales, L. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity. *Cell Rep.* 2015;11(7):1018–1030.
- 23) Fu, J. et al. STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(283):283ra52.
- 24) Roberts, T. L., et al. Species-specific TLR9-mediated recognition of CpG and non-CpG phosphorothioate-modified oligonucleotides. *J. Immunol.* 2005;174(2):605–608.
- 25) Campbell, J. D. CpG-containing immunostimulatory DNA sequences elicit TNF $\alpha$ -dependent toxicity in rodents but not in humans. *J. Clin. Invest.* 2009;119(9):2564–2576.
- 26) Morton, J. J., et al. Humanized mouse xenograft models: narrowing the tumor-microenvironment Gap. *Cancer Res.* 2016;76(21):6153–6158.
- 27) Zitvogel, L., et al. Mouse models in oncoimmunology. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16(12):759–773.
- 28) Rothenfusser, S. et al. CpG-A and CpG-B oligonucleotides differentially enhance human peptide-specific primary and memory CD8<sup>+</sup> T-cell responses in vitro. *Blood.* 2004;103(6):2162–2169.
- 29) Katsuda, M., et al. Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs. *Int. J. Oncol.* 2011;39(5):1295–1302.
- 30) Gérard, C., et al. A comprehensive preclinical model evaluating the recombinant PRAME antigen combined with the AS15 immunostimulant to fight against PRAME-expressing tumors. *J. Immunother.* 2015;38(8):311–320.
- 31) Matsumoto, M., et al. Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014;70(1):254–260.
- 32) 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて, 薬食審査発 0418001 号, 2006 年.

## IX. 用語説明

用語	説明
宿主	病原体が感染・寄生する個体を示すが、腫瘍免疫では担がん状態にある個体を指す。
腫瘍関連抗原	がん細胞の排除に働く宿主免疫応答により認識される抗原。がん細胞に特異的に発現しているものから、正常細胞にも発現しているものまで種々のものがある。
免疫監視機構	遺伝子変異により日々、多くのがん化した細胞が発生しているが、これらは宿主の免疫機構により検出されて排除される。この機構を免疫監視機構といい、これを逃れたがん化細胞ががんを形成する。
免疫原性	抗体産生や細胞性免疫といった免疫応答を誘導する性質。通常、自己成分は免疫原性を有しないか、弱い免疫原性を有し、異種動物や病原体由来の成分は強い免疫原性を有する。
抗原提示細胞	T 細胞はがん細胞やその成分タンパク質を直接認識できない。宿主の抗原提示細胞がこれらを取り込み（貪食作用）、細胞内でエピトープペプチドへ分解した後に、MHC との複合体として細胞表面に表出・提示する。この複合体を T 細胞は認識する。樹状細胞やマクロファージはこれら一連の機能に優れており、専門抗原提示細胞と呼ばれ、抗原提示と同時に進む共刺激の活性も高い。
主要組織適合遺伝子複合体(MHC)	主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex, MHC)は組織移植において移植片の適合性を決定する分子として発見された。ヒトの主要組織適合遺伝子複合体はヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)と呼ばれ、ほぼ全ての体細胞に発現しているクラス I 分子(HLA-A、-B、-C)と、免疫系細胞にのみ発現しているクラス II (HLA-DP、-DQ、-DR)の 2 種がある。
エピトープペプチド、 最小エピトープペプチド	T 細胞は、抗原タンパク質のごく一部分のペプチドが MHC に結合した状態を認識する。このペプチドをエピトープペプチド、T細胞により認識される最小単位を最小エピトープペプチドと言う。
T 細胞受容体(TCR)	T 細胞の抗原認識に関わる抗原受容体。MHC と抗原ペプチドとの複合体を認識する。
抗原プロセッシング	抗原提示細胞に取り込まれたタンパク質抗原は、エンドソーム内のプロテアーゼ及びペプチダーゼ、並びに細胞質のプロテアソーム及びペプチダーゼといった分解酵素によりペプチドへと分解され、MHC と複合体を形成した後に細胞表面に表出される。腫瘍細胞においても、細胞内で産生されたタンパク質が同様のプロセ

	シングを受けてペプチドとなって MHC と複合体を形成し、細胞表面に表出している。
個別化がん治療用ワクチン	患者個人の腫瘍組織の特徴(遺伝子変異、抗原の発現等)及び免疫学的特徴(MHC 型、腫瘍細胞に対する既存の免疫応答の有無等)が存在し、これらに対応することで効力向上を目指す個別最適化したがん治療用ワクチンを指す。
アジュバント	免疫応答を促す補助剤。抗原とともに生体に投与されたとき、その抗原に対する免疫応答を増強させる物質の総称。
自然免疫	病原体を認識後早期に惹起されるインターフェロンや炎症性サイトカインの産生による発熱や炎症を含めた非特異的な免疫応答で、獲得免疫誘導にも重要な役割を果たす。
自然免疫レセプター	Toll-like receptors (TLRs)、RIG-I-like receptors (RLRs)、NOD-like receptors (NLRs)等からなるパターン認識レセプター。病原体に由来する細胞壁成分や核酸由来成分を認識し、インターフェロンや炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-12等)の応答を誘導する。
Th1、Th2、Th17 型免疫応答	主に活性化 CD4 陽性 T 細胞が産生するサイトカインによる免疫応答の型で、Th1 型 CD4 陽性 T 細胞は IFN- $\gamma$ を、Th2 型 CD4 陽性 T 細胞は IL-4 を、Th17 型 CD4 陽性 T 細胞は IL-17 を特徴的に産生し、それぞれ細胞性免疫、液性免疫、真菌に対する防御免疫等に役割を果たしている。アジュバントは、このような CD4 陽性 T 細胞の分化にも影響を与え、CpG オリゴ DNA は Th1 型 CD4 陽性 T 細胞を、アルミニウム塩は Th2 型 CD4 陽性 T 細胞を、トレハロース 6, 6'-ジミコレート(TDM)や GM-CSF は Th17 型 CD4 陽性 T 細胞を誘導しやすいことが知られている。
デリバリーシステム	体内及び細胞内における薬物の分布を空間的・時間的に制御することで、薬物の効果の増強や毒性の低減を図る薬物送達技術。がん治療用ワクチンにおいては、ワクチン抗原の滞留性向上、リンパ器官又は抗原提示細胞へのワクチン抗原の選択的送達、又は抗原提示細胞内でのワクチン抗原の挙動制御を通じた抗原提示促進を目的として用いられることが多い。アジュバントとして用いられる鉱物塩や油中水型エマルション、リポソーム等が含まれる。
リポソーム	リン脂質二重膜で構成された小胞。小胞内部、小胞表面、又はリン脂質二重膜内に薬物を保持することで、薬物のデリバリーシステムとして機能する。動態・安定性の向上や目的の細胞への標的化を目指して、表面修飾して用いられることも多い。サイズは数十ナノメートルから数百ナノメートル程度であることが多い。
ナノ粒子	通常、数ナノメートルから 100 ナノメートル以下の粒子を指す。素材としては金属、無機化合物、有機化合物等、多様に存在するが、薬物のデリバリーシステムとし

	<p>ては生体適合性の高い素材が有用である。このサイズの粒子はリンパ器官への分布や抗原提示細胞への取り込みに優れる傾向がある。</p>
<p>相同ワクチン抗原</p>	<p>ヒトにおける標的抗原タンパク質とアミノ酸配列の相同性が高く、腫瘍組織及び正常組織における発現様式も近い動物タンパク質のアミノ酸配列に基づいて設計されたワクチン抗原。例として Melan-A/MART-1 や gp100 が挙げられる。</p>
<p>モデルワクチン抗原</p>	<p>免疫原性が高くエピトープペプチドが明らかであること等の理由から、ワクチン研究で汎用されるモデルワクチン抗原。その抗原に対する TCR 遺伝子導入動物等が存在し、免疫応答解析等が非常にしやすいことも特徴。例としてオボアルブミンタンパク質又はそのエピトープペプチドが挙げられる。</p>
<p>オン・ターゲット毒性、 オフ・ターゲット毒性</p>	<p>目的の標的に対する作用を通じて発現する毒性をオン・ターゲット毒性、目的外の標的に対する作用を通じて発現する毒性をオフ・ターゲット毒性と呼ぶ。オフ・ターゲット毒性には、薬剤に含まれる不純物や混入物質の作用による毒性も含む。</p>

別表 1. 主な腫瘍関連抗原

分類	例	特徴
がん精巣抗原	MAGE ファミリー、SSX ファミリー、SAGE、XAGE、NY-ESO-1/LAGE1、KKLC1、サイクリン A1 等	腫瘍細胞と生殖細胞に発現。生殖細胞は MHC を発現しないために、腫瘍細胞が発現するがん精巣抗原だけが T 細胞によって認識されることから、腫瘍特異性が高い抗原である。エピジェネティクス修飾で発現調節される。
変異抗原	Ras、EGFRvIII、p53、CDK4、βカテニン、カスパーゼ 8、Bcr-Abl、ETV6-AML1、各患者固有の新生変異抗原 (neoantigen) 等	遺伝子変異により、野生型タンパク質とは異なるアミノ酸配列 (変異アミノ酸配列) を含有するタンパク質抗原。変異アミノ酸配列は、それを含むペプチドの MHC との結合性に影響し、本来は提示されないペプチドが変異によって提示されるようになることがある。正常細胞には存在しない抗原であり、腫瘍特異性は高い。
過剰発現抗原	Her2/neu、WT1、p53 (野生型)、サバイビン、メソセリン、SART3、PRAME 等	腫瘍細胞と正常細胞のいずれにも発現する抗原。遺伝子発現制御の異常や遺伝子増幅等により、腫瘍細胞における発現量が正常細胞よりも多いことを特徴とする。腫瘍特異性は比較的低い。
分化抗原	チロシナーゼ、gp100、Melan-A/MART-1、gp75、TRP2、CEA、PAP、PSMA、MUC1 等	組織特異的に発現するタンパク質。腫瘍特異性は比較的低い。
ウイルス抗原	HPV E6、HPV E7、HTLV-I Tax、EBV LMP2 等	がんの原因になり得るウイルス由来のタンパク質。元は人体に存在しないことから、腫瘍特異性と免疫原性は高い。
腫瘍血管抗原 腫瘍間質抗原	VEGFR2、FAP 等	腫瘍ではなく、腫瘍を支持する腫瘍血管や腫瘍間質に多く発現するタンパク質。腫瘍特異性は比較的低い。

別表 2. 主なアジュバント

アジュバントのタイプ	特徴・由来	例 [ ]内はレセプターを示す
自然免疫 レセプター 賦活型	TLR アゴニスト・細菌膜由来	リポペプチド [TLR2]、モノホスホリルリピッド [TLR4]
	TLR アゴニスト・核酸由来	ポリ IC RNA [TLR3]、イミキモド [TLR7]、レシキモド [TLR7、TLR8]、CpG オリゴ DNA [TLR9]
	RLR アゴニスト・RNA 由来	pppRNA [RIG-I]、ポリ IC RNA (MDA5)
	STING アゴニスト・ジヌクレオチド	cGAMP [STING]、c-di-AMP / c-di-GMP [STING]
	NLR アゴニスト・細菌膜由来	iE-DAP [NOD1]、FK565[NOD1] MDP[NOD2]、ムラブチド [NOD2]
	CLR アゴニスト・細菌及び真菌由来	$\beta$ -グルカン [Dectin-1]、トレハロース 6, 6'-ジミコレート(TDM)[Mincle]
デリバリー システム型	鉱物塩	水酸化アルミニウム
	油中水型エマルション	ISA51、ISA720
	水中油型エマルション	MF59、AS03
	リポソーム	各種リポソーム
	パーティクル	ポリ(ラクチド-co-グリコリド)共重合体 (PLGA)等
その他	サポニン類	Quil-A、QS-21
	サイトカイン	GM-CSF、IL-2、IL-12、IFN- $\alpha$
	弱毒化・不活化菌	BCG
複合型	リポソーム+モノホスホリルリピッド +サポニン	AS01
	水中油型エマルション+モノホスホリ ルリピッド+サポニン	AS02
	モノホスホリルリピッド+水酸化アル ミニウム	AS04

	リポソーム+モノホスホリルリピッド +サポニン+CpG オリゴ DNA	AS15
	油+サポニン	ISCOM、ISCOMATRIX

別表 3. がん治療用ワクチンと感染症予防ワクチンの差異

	感染症予防ワクチン	がん治療用ワクチン
使用目的	感染又は発症の予防	治療(再発抑制を含む)
投与対象者	原則として健常人	がん患者
ワクチン投与のリスクとベネフィット	リスク(安全性)が重視される	疾患により生命維持が脅かされる場合が多く、ベネフィット(有効性)が重視される
投与回数	単回又は少数回	少数回から最大で生涯。
宿主免疫の状態	免疫抑制状態にはない	腫瘍による局所又は全身性の免疫抑制状態にある
ワクチンの免疫原性とオン・ターゲット毒性	標的が異種抗原であり、免疫原性は高い。原則としてヒト正常組織への交差反応性は無い	多くの標的は自己抗原であり、免疫原性は低い。ヒト正常組織への交差反応の可能性はある
目的とする免疫応答の種別	主として液性免疫	主として細胞性免疫

### (ガイドランス作成のための検討委員会)

荒戸 照世	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学
石井 健	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
上田 龍三	愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫
小澤 敬也	東京大学 医科学研究所
河上 裕	慶応義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
佐藤 昇志	札幌医科大学 病理学第1講座
竹内 正弘	北里大学 薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)
谷 憲三朗	九州大学 生体防御医学研究所 ゲノム病態学
玉田 耕治	山口大学大学院 免疫学分野
大門 貴志	兵庫医科大学 医療統計学
中山 睿一	川崎医療福祉大学 医療福祉学部 保険看護学科
平家 勇司	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
安川 正貴	愛媛大学大学院 血液・免疫・感染症内科学
山上 裕機	和歌山県立医科大学 外科学第2講座
山口 照英	日本薬科大学
山口 佳之	川崎医科大学 臨床腫瘍学
山中 竹春	横浜市立大学 臨床統計学
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学

### (医薬品医療機器総合機構(PMDA))

井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
奥村 悟司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
柴辻 正喜	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
近澤 和彦	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
角田 聡	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
平林 啓司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
丸山 良亮	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

### (海外アドバイザー)

岡田 秀穂	Neurological Surgery, University of California San Francisco
武部 直子	Investigational Drug Branch, NCI, NIH
花田 賢一	Surgery Branch, NCI, NIH
平野 直人	Princess Margaret Cancer Centre

以下 \* はガイドンス作成のための検討委員会とワーキンググループの兼任を示す。

#### (がんワクチン・アジュバント非臨床試験ワーキンググループ)

青枝 大貴	大阪大学微生物病研究所 BIKEN次世代ワクチン協働研究所ワクチン動態プロジェクト
甘粕 晃平	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 (当時)
荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
石井 健 *	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
黒田 悦史	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター ワクチン学
小檜山 康司	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト (当時)
平林 啓司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
山田 亮	久留米大学 先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門
村岡 大輔	静岡県立大学大学院 創薬探索センター (事務局兼任)
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

#### (細胞療法CMC非臨床ワーキンググループ)

荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
千住 覚	熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野
竹迫 一任	タカラバイオ株式会社
田中 雅教	北陸再生医療協議ネットワーク
藤井 眞一郎	理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム
藤原 弘	愛媛大学医学部付属病院 第一内科
丸山 良亮	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
角田 聡	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
池田 裕明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)

#### (後期臨床試験ワーキンググループ)

浅野 武夫	大阪大学大学院 医学系研究科 産学連携クロスイノベーションイニシアチブ
阿曾沼 元博	順天堂大学 電子医療情報管理学講座
井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
垣見 和宏	東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座
北野 滋久	国立がん研究センター中央病院 先端医療科
木村 正伸	タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部
小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科
地主 将久	MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット
弦巻 好恵	ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
寺島 健志	金沢大学 医薬保健研究域医学系 恒常性制御学
永井 純正	東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野
平家 勇司 *	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科

堀尾 芳嗣 愛知県がんセンター中央病院 外来部／地域医療連携・相談支援センター  
 水嶋 健 小野薬品工業株式会社 薬事管理部  
 山口 佳之 \* 川崎医科大学 臨床腫瘍学  
 山崎 直也 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科  
 永田 康浩 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター(事務局兼任)  
 宮原 慶裕 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)  
 池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)  
 影山 慎一 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

**(生物統計小委員会)**

口羽 文 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部  
 竹内 正弘 \* 北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)  
 大門 貴志 \* 兵庫医科大学 医療統計学  
 田中 司朗 京都大学大学院 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野  
 道前 洋史 北里大学 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)  
 山中 竹春 \* 横浜市立大学大学院 医学研究科 臨床統計学  
 山田 知美 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 (事務局兼任)

**(複合がん免疫療法ワーキンググループ)**

荒戸 照世 \* 北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野  
 上田 龍三 \* 愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫  
 河上 裕 \* 慶應義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門  
 北野 滋久 国立がん研究センター中央病院 先端医療科  
 木村 正伸 タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部  
 地主 将久 MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット  
 玉田 耕治 \* 山口大学大学院 医学系研究科 免疫学分野  
 弦巻 好恵 ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部  
 寺島 健志 金沢大学 医薬保健研究域医学系 恒常性制御学  
 水嶋 健 小野薬品工業株式会社 薬事管理部  
 山崎 直也 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科  
 永田 康浩 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター (事務局兼任)  
 原田 直純 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)  
 池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)  
 渡辺 隆 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)  
 影山 慎一 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)  
 珠玖 洋 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

**(産学官連携の検討小委員会)**

上田 龍三 \* 愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫  
河上 裕 \* 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門  
木村 正伸 タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部  
地主 将久 MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット  
玉田 耕治 \* 山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野  
弦巻 好恵 ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部  
水嶋 健 小野薬品工業株式会社 薬事管理部  
珠玖 洋 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

**(ネオアンチゲン等を標的とした個別化がん免疫療法ワーキンググループ)**

荒戸 照世 \* 北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野  
垣見 和宏 東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座  
河上 裕 \* 慶應義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門  
北野 滋久 国立がん研究センター中央病院 先端医療科  
笹田 哲朗 神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部  
玉田 耕治 \* 山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野  
寺島 健志 金沢大学医薬保健研究域医学系 恒常性制御学  
永井 純正 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野  
松下 博和 東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座  
池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)

**(事務局)**

永田 康浩 長崎大学大学院 地域包括ケア教育センター  
山田 知美 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部  
奥村 悟司 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部  
村岡 大輔 静岡県立大学大学院 創薬探索センター  
百瀬 文康 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学  
原田 直純 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学  
宮原 慶裕 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学  
池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野  
渡辺 隆 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学  
影山 慎一 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学  
珠玖 洋 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学

(以上)